明　細　書

発明の名称 ：

ＨＲＡＳおよびＮＲＡＳに対して選択的なＫＲＡＳ阻害作用を有する環状化合物

技術分野

[0001]　本発明は、一局面において、HRASおよびNRASに対して選択的なKRAS阻害作用を有する環状化合物に関する。

背景技術

[0002]　RASはsmall GTPase familyに属するタンパクで、KRAS、NRAS、HRASが知られている。RASはGDPまたはGTPとの結合状態によって活性化状態または不活性化状態が規定されており、GEF（guanine nucleotide exchange factor）によるGDPからGTPへの交換反応によって活性化され、GAP（GTPase-activating proteins）によるGTPの加水分解反応によって不活性化される（非特許文献１）。活性化されたRASはMAPK経路、PI3K/Akt経路、RAL経路など様々な下流のシグナルを活性化することで、細胞の増殖、生存、分化を誘導し、RASの恒常活性化は癌の発生や進展に重要な役割を果たす。がんではRASの上流シグナルの活性化、RASの恒常的活性化、および／またはRASの活性型変異により、RAS-RAF-MEK-ERK経路が活性化していることが知られている（非特許文献２）。これらのRASの活性型変異は数多くの癌種で認められている。RAS変異のホットスポットとしてG12、G13、Q61が知られており、KRASではG12に、NRASではQ61に高頻度に変異が認められる。また、これらの変異は患者の予後に関連していることも知られている（非特許文献３）。

[0003]　一方、タンパク－タンパク相互作用の阻害に代表される、tough targetへのアクセスは、低分子化合物と比較して、中分子化合物（分子量５００～２０００ｇ／ｍｏｌ）の方が優れている可能性がある。また、抗体と比較して、中分子化合物は細胞内に移行できる点でも優れている可能性がある。生理活性をもつ中分子化合物の中でもペプチド医薬品はすでに４０種類以上が上

市されている価値の高い分子種である（非特許文献４）。これらペプチド医薬品の代表例として、シクロスポリンＡやポリミキシンＢが挙げられる。これらは、いくつかの非天然アミノ酸を含むペプチドである。非天然アミノ酸とは、天然でｍＲＮＡ上にコードされていないアミノ酸のことで、天然由来のシクロスポリンＡやポリミキシンＢに非天然アミノ酸が含まれていることは非常に興味深い。

[0004] 天然由来のペプチドが、医薬として有用であることが見出されて以降、薬理活性を有し、かつ、生体に吸収されうるペプチドが注目され、分子量が５００～２０００ｇ／ｍｏｌ程度のものが、盛んに研究されるようになってきた（非特許文献５）。

[0005] 中分子ペプチドが体内動態の改善に寄与しうる膜透過性と代謝安定性の向上のための条件（ドラッグライクネスを満たすために必要な条件）が報告されている（特許文献１）。

[0006] さらに、中分子ペプチドが体内動態の改善に寄与しうる条件として、環状ペプチドのドラッグライクネスを満たすために必要な条件が明らかにされている（特許文献２）。

[0007] RASに結合するペプチドが見いだされていて、X線構造解析により、環状ペプチドとRASとの結合部位が解析されている（非特許文献６、非特許文献７、非特許文献８）。また、RASとSOSとの結合阻害を示唆する環状ペプチドも見出されている（特許文献３）。また、特定化合物とRASの結合との競合アッセイで、RASとの結合阻害を示唆した環状ペプチドが見出されている（特許文献４）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第２０１３／１００１３２号
特許文献2：国際公開第２０１８／２２５８６４号
特許文献3：国際公開第２０１２／１２２０５９号
特許文献4：国際公開第２０１７／１８１０６１号

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Nat. Rev. Drug Discov. 2014 Nov;13(11):828-851.
非特許文献2：Nat. Rev. Drug Discov. 2014 Dec;13(12):928-942.
非特許文献3：Nat. Rev. Drug Discov. 2016 Nov;15(11):771-785.
非特許文献4：Future Med. Chem. 2009, 1, 1289-1310.
非特許文献5：Current Topics in Medicinal Chemistry, 2013, Vol. 13, No. 7, 821-836.
非特許文献6：Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017, 484, 605-611.
非特許文献7：Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017, 27, 2757-2761.
非特許文献8：ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 732-736.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、RAS変異がんに有効な環状化合物とその製造に有用な非天然アミノ酸およびペプチド化合物に関するものである。

特許文献１および特許文献２には、ドラッグライクなペプチドに関する記載はあるが、RAS変異がんを含むがんに対する抗腫瘍効果のあるペプチドについては記載されていない。

特許文献３では、RASとSOSの結合阻害が記載されており、また特許文献４では、RASと結合する化合物と競合するペプチドが記載されているが、これらの引用文献には、薬理作用、とくに腫瘍細胞に対する作用は示されていない。また、これら引用文献には、ドラッグライクなペプチドは記載されていない。

[0011] 非特許文献１には、RASとがんとの関係が詳細に示されている。この文献には、RASに結合する分子が記載されており、前臨床試験で有効性が示されているものの、医薬としてRAS変異がんに特異的な有効性が示されている化合物はなく、また、ドラッグライクな環状ペプチドも開示されていない。

非特許文献２には、RASとRASの下流のRAF-MEK-ERK経路について詳説されている。この文献には、RAF、MEK、およびERKの阻害剤によるRAS変異がんの処

置の可能性が示唆されているものの、RASを直接阻害する化合物は示されていない。

非特許文献３には、RASのGTP／GDP結合部位に結合してRASの機能を阻害する化合物とそのメカニズムが記載されている。この文献には、GTP／GDP結合部位との相互作用が詳説されているが、薬理作用、とくに腫瘍細胞に対する作用については示されていない。

非特許文献４には、医薬として用いられているペプチドが記載されているが、ドラッグライクなペプチドに関する記載や、RAS変異がんに有用なペプチドは記載されていない。

非特許文献５には、環状ペプチドの分子形とその薬物動態について記載されているが、RAS 変異がんに有用な化合物は記載されていない。

非特許文献６～８には、RASに結合するペプチドが記載されているが、腫瘍細胞に対する作用は限定的であることに加え、ドラッグライクなペプチドに関する記載はない。

[0012] さらに、HRASおよびNRASに対して十分に選択的なKRAS阻害作用を有する化合物に関しては、本発明者らの知る限り報告例がない。

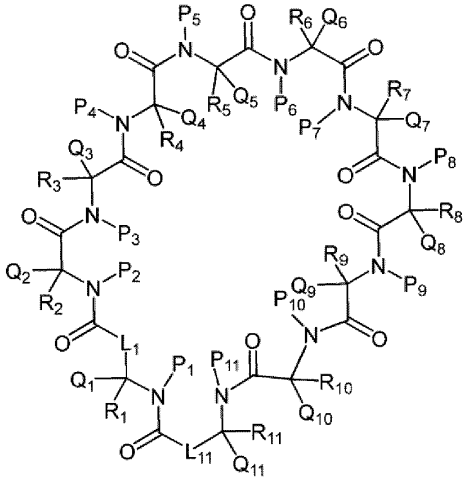
課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、HRASおよびNRASに対して選択的なKRAS阻害作用を有する環状化合物の探索を鋭意検討した結果、HRASおよびNRASと比較して選択的にKRASと相互作用する環状化合物を見出した。加えて、該環状化合物の薬理作用としてRAS変異を持つ腫瘍細胞に対する増殖阻害作用を持つことを見出した。

[0014] 本発明は、非限定の具体的な一態様において以下を包含する。

〔１〕式（１）：

[化1]



（１）

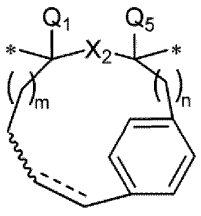
によって表される環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物であって、

式中、

L_1は、単結合であり；

R_1は、C_1～C_7アルキルであるか、またはR_1は、R_5と一緒になって二価の基を形成し、この場合、式（１）で表される環状化合物中の部分構造：＊－CR_1Q_1－L_1－CO－NP_2－CR_2Q_2－CO－NP_3－CR_3Q_3－CO－NP_4－CR_4Q_4－CO－NP_5－CR_5Q_5－＊は、下記式：

[化2]



で表され、式中：

X_2は、－L_1－CO－NP_2－CR_2Q_2－CO－NP_3－CR_3Q_3－CO－NP_4－CR_4Q_4－CO－NP_5－であり、

[化3]

は、単結合または二重結合であり、

[化4]

〰

は、

[化5]

┈┈

が二重結合である場合に、ＥまたはＺのいずれの立体化学であってもよいことを意味し、

ｎは、０、１、または２であり、

ｍは、０、１、２、３、または４であり、

＊は、隣接する原子との結合点を意味し；

P_1は、C_1～C_6アルキルであり；

Q_1は、水素であり；

R_2は、C_1～C_6アルキルであり；

P_2は、水素であり；

Q_2は、水素であり；

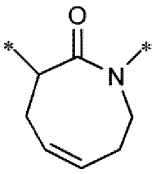
R_3は、水素であるか、またはR_3は、P_3、R_3が結合している炭素原子、およびP_3が結合している窒素原子と一緒になって４～７員飽和複素環を形成し；

R_3およびP_3が４～７員飽和複素環を形成する場合を除き、P_3は、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_8シクロアルキルであり；

Q_3は、水素であり；

R_4は、P_5と一緒になって二価の基を形成し、この場合、式（１）で表される環状化合物中の部分構造 ＊－CR_4Q_4－CO－NP_5－＊が下記式：

[化6]



で表され；

P_4は、C_1～C_6アルキルであり；

Q_4は、水素であり、

R_5は、R_1およびR_5が二価の基を形成する場合を除き、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_3～C_8シクロアルキルからなる群より選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいベンジルであり；

Q_5は、水素であり、

R_6は、水素であり；

P_6は、C_1～C_6アルキルであり、

Q_6は、水素であり、

R_7は、ハロゲン、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_1～C_6アルコキシからなる群より独立して選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいフェネチルであり；

P_7は、水素であり、

Q_7は、水素であり、

R_8は、P_8、R_8が結合している炭素原子、およびP_8が結合している窒素原子と一緒になって４～７員飽和複素環を形成し、該４～７員飽和複素環はC_1～C_6アルコキシによって置換されていてもよく；

Q_8は、水素であり、

R_9は、Q_9、並びにR_9およびQ_9が結合している炭素原子と一緒になって３～８員脂環式環を形成し、該３～８員脂環式環は、１つまたは複数のC_1～C_6アルキルによって置換されていてもよく；

P_9は、水素またはC_1～C_6アルキルであり、

R_{10}は、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_8シクロアルキルであり；

P_{10}は、C_1～C_6アルキルであり、

Q_{10}は、水素であり、かつ

L_{11}は、－CH_2－であり、

R_{11}は、ジC_1～C_6アルキルアミノカルボニル、または４～８員環状アミノカルボニルであり；

P_{11}は、C_1～C_6アルキルであり、

Q_{11}は、水素であり、

該式（１）で表される環状化合物は、

PP1574：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N-エチル-27-イソブチル-N,4,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロペンタン]-23-カルボキサミド、

PP1650：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP1827：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP1830：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル

]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N,N,3',3',4,19,22,26,35-ノナメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]

-N,N,2,14,18,21,24,36-オクタメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオキソ-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-17-カルボキサミド、

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2576: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニ

ル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-2-[(4-エチルフェニル)メチル]-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-2-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,18

,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34

-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-11-プロポキシ-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピ

ル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3097: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3098: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3099: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3100: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリ

ジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジ

ン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテ

トラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3112: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3113: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3114: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテ

トラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3119:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-

エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

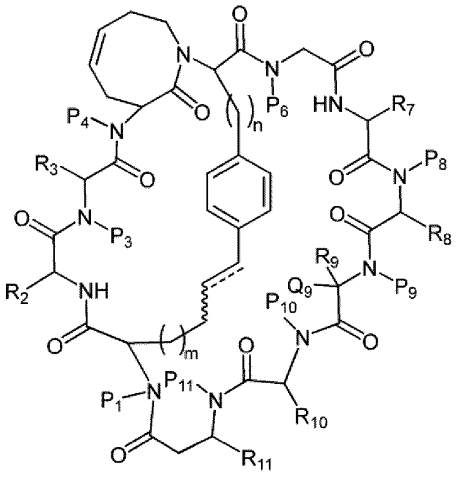
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、および

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン

からなる群より選択される、環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２〕前記式（１）が、式（２）：

[化7]



（２）

（式中、

[化8]

----、〰、

ｎ、ｍ、P_1、R_2、R_3、P_3、P_4、P_6、R_7、R_8、P_8、R_9、P_9、Q_9、R_{10}、P_{10}、R_{11}、およびP_{11}は、〔１〕と同意義を表す）によって表され、

該式（２）によって表される環状化合物が、

PP1827：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エト

キシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP1830：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2260：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2574：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2576：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチル

プロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3'

,3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3036:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3037:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3047:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3093:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリ

ジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-11-プロポキシ-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリ

ジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、および

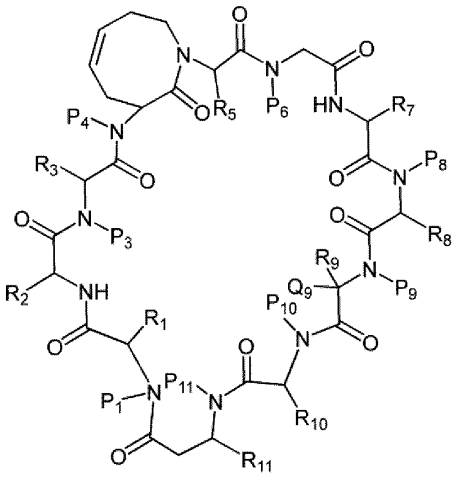
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[

3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン

からなる群より選択される、〔１〕に記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔３〕前記式（１）が、式（３）：

[化9]



（３）

（式中、

R_1は、C_1～C_7アルキルであり；

R_5は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_3～C_8シクロアルキルからなる群より選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいベンジルであり；

[化10]

----、〰、

n、m、P_1、R_2、R_3、P_3、P_4、P_6、R_7、R_8、P_8、R_9、P_9、Q_9、R_{10}、P_{10}、R_{11}、およびP_{11}は、〔１〕と同意義を表す）によって表され、

該式（３）によって表される環状化合物が、

PP1574：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[

2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N-エチル-27-イソブチル-N,4,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロペンタン]-23-カルボキサミド、

PP1650: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N,N,3',3',4,19,22,26,35-ノナメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル

-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,2,14,18,21,24,36-オクタメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオキソ-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-17-カルボキサミド、

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-2-[(4-エチルフェニル)メチル]-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-2-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-

シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3097: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3098: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3099: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル

-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3100: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3101: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3102: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3103: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-

エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3104: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロ

ピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3112: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3113: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3114: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピ

ペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3116: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3117: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3118: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペ

リジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3119: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、および

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン

からなる群より選択される、〔１〕に記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１〕PP1574: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N-エチル-27-イソブチル-N,4,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[

(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロペンタン]-23-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２〕PP1650:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３〕PP1827:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４〕PP1830:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれら

の溶媒和物。

〔４－５〕PP2093：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N,N,3',3',4,19,22,26,35-ノナメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－６〕PP2260：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－７〕PP2316：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－８〕PP2320：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,2,14,18,21,24,36-オクタメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピ

ル]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオキソ-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-17-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－９〕PP2328:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１０〕PP2574:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１１〕PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩ま

たはそれらの溶媒和物。

〔４－１２〕PP2583：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１３〕PP2687：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-2-[(4-エチルフェニル)メチル]-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１４〕PP2691：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-2-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミドである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１５〕PP2957：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[

(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１６〕PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１７〕PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１８〕PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－１９〕PP3037：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２０〕PP3047：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２１〕PP3093：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２２〕PP3094：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-11-プロポキシ-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(

52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２３〕PP3095:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２４〕PP3096:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２５〕PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２６〕PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロ

ペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２７〕PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２８〕PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－２９〕PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテト

ラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３０〕PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３１〕PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３２〕PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３３〕PP3105:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]

エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３４〕PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３５〕PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３６〕PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれら

の溶媒和物。

〔４－３７〕PP3112：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３８〕PP3113：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－３９〕PP3114：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４０〕PP3115：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロ

ピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４１〕PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４２〕PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４３〕PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩

またはそれらの溶媒和物。

〔４－４４〕PP3119：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４５〕PP3120：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４６〕PP3121：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオンである環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４７〕(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペ

ンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４８〕(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－４９〕(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－５０〕(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－５１〕(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペ

ンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－５２〕(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔４－５３〕(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔５〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、またはその塩。

〔６〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、またはその溶媒和物。

〔７〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、またはその塩の溶媒和物

〔８〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物。

〔９〕KRASに結合する、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１０〕KRASを阻害する、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化

合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１１〕ＫＲＡＳへの高い選択性を有する、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１２〕PP1820：(3S,9S,12S,17S,20S,23S,27S,30S,36S)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-30-シクロペンチル-23-イソブチル-9-(イソペンチルオキシメチル)-N,N,7,17,18,24,28,31-オクタメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-ウンデカオキソ-10-プロピル-スピロ[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.0^{12,15}]ノナトリアコンタン-33,1'-シクロブタン]-27-カルボキサミドよりも高いＫＲＡＳ選択性（ＮＲＡＳに対するＫＲＡＳ選択性および／またはＨＲＡＳに対するＫＲＡＳ選択性）を有する、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１３〕ＫＲＡＳに選択的に結合する、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１４〕ＫＲＡＳを選択的に阻害する、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１５〕ＫＲＡＳ結合活性が、ＮＲＡＳ結合活性およびＨＲＡＳ結合活性に対して３倍以上である、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１６〕ＫＲＡＳ結合活性が、ＮＲＡＳ結合活性およびＨＲＡＳ結合活性に対して５倍、７倍、１０倍、１５倍、または２０倍以上である、〔１５〕に記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１７〕ＫＲＡＳ阻害活性が、ＮＲＡＳ阻害活性およびＨＲＡＳ阻害活性に対して３倍以上である、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１８〕ＫＲＡＳ阻害活性が、ＮＲＡＳ阻害活性およびＨＲＡＳ阻害活性に対して５倍、７倍、１０倍、１５倍、または２０倍以上である、〔１７〕に記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔１９〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む、医薬組成物。

〔２０〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む、対象におけるＫＲＡＳを選択的に阻害するための医薬組成物。

〔２１〕前記化合物のＫＲＡＳ阻害活性が、前記化合物のＮＲＡＳ阻害活性およびＨＲＡＳ阻害活性に対して３倍以上である、〔２０〕に記載の医薬組成物。

〔２２〕前記化合物のＫＲＡＳ阻害活性が、前記化合物のＮＲＡＳ阻害活性およびＨＲＡＳ阻害活性に対して５倍、７倍、１０倍、１５倍、または２０倍以上である、〔２１〕に記載の医薬組成物。

〔２３〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の有効量を含む、対象におけるがんを処置または予防するための医薬組成物。

〔２４〕がんが肺がんである、〔２３〕に記載の医薬組成物。

〔２５〕対象がヒトである、〔２０〕～〔２４〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔２６〕対象におけるがんの処置または予防における使用のための、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２７〕がんが肺がんである、〔２６〕に記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２８〕対象におけるＫＲＡＳの選択的な阻害における使用のための、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔２９〕対象がヒトである、〔２６〕～〔２８〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔３０〕対象におけるがんを処置または予防するための医薬の製造における

、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用。

〔３１〕がんが肺がんである、〔３０〕に記載の使用。

〔３２〕対象におけるＫＲＡＳを選択的に阻害するための医薬の製造における、〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用。

〔３３〕対象がヒトである、〔３０〕～〔３２〕のいずれかに記載の使用。

〔３４〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の有効量をそれを必要とする対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを処置または予防する方法。

〔３５〕がんが肺がんである、〔３４〕に記載の方法。

〔３６〕〔１〕～〔４－５３〕のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の有効量をそれを必要とする対象に投与する段階を含む、対象におけるＫＲＡＳを選択的に阻害する方法。

〔３７〕対象がヒトである、〔３４〕～〔３６〕のいずれかに記載の方法。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、選択的なKRAS阻害作用を有する新規な環状化合物を提供できる。

発明を実施するための形態

[0016] （略語）

本発明において使用される略語を以下に記す。

ＡＡ：酢酸アンモニウム

Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ＣＳＡ：（＋）－１０－カンファースルホン酸

ＣＰＭＥ：シクロペンチルメチルエーテル

ＤＡＳＴ：（ジエチルアミノ）サルファートリフルオリド

ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＤＣＥ：１，２－ジクロロエタン

ＤＥＡＤ：アゾジカルボン酸ジエチル

ＤＥＰＢＴ：３－（ジエトキシホスホリルオキシ）－１，２，３－ベンゾトリアジン－４（３Ｈ）－オン

ＤＩＡＤ：アゾジカルボン酸ジイソプロピル

ＤＩＣ：Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド

ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＨＰ：３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン

ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

ＤＭＡＰ：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ｄｔｂｂｐｙ：４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン

ＥＤＴＡ：エチレンジアミン四酢酸

ＦＡ：ギ酸

Ｆｍｏｃ：９－フルオレニルメチルオキシカルボニル

ＮＭＰ：Ｎ－メチル－２－ピロリドン

ＴＢＭＥ：ｔ－ブチルメチルエーテル

ＴＥＳ：トリエチルシラン

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

ＴＦＥ：２，２，２－トリフルオロエタノール

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＴＨＰ：テトラヒドロピラニル

ＴＭＳＣＩ：クロロトリメチルシラン

ＨＦＩＰ：１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロイソプロピルアルコール

ＨＯＡｔ：１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール

ＨＯＢｔ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

ＨＯＯＢｔ：３，４－ジヒドロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１，２，３

－ベンゾトリアジン

ＩＰＡＣ：酢酸イソプロピル

ｏｘｙｍａ：シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル

ＰＰＴＳ：ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム

Ｐｉｓ：２－フェニルイソプロピル

ＷＳＣＩ・ＨＣＩ、ＷＳＣＤＩ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩

ＴＩＰＳ：トリイソプロピルシラン

ＴｆＯＨ：トリフルオロメタンスルホン酸

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザ－１Ｈ－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　ヘキサフルオロリン酸塩

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

Ｆｍｏｃ－Ｃｌ：カルボノクロリド酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル

Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ：炭酸Ｎ－スクシンイミジル　９－フルオレニルメチル

Ｎｓ：ｏ－ニトロベンゼンスルホニル

Ｔｒｔ：トリフェニルメチル

９－ＢＢＮ：９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン

ＨＭＤＳ：１，１，１，３，３，３－ヘキサメチルジシラザン

ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド

ＴＭＳＯＴｆ：トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル

ＰＰＡ：ポリリン酸

[0017] 本明細書において、「約」という用語は、数値と組み合わせて使用される場合、その数値の＋10％および－10％の値範囲を意味する。

[0018] 本明細書において、範囲を示す「～」とはその両端の値を含み、例えば、「A～B」は、A以上であり、かつB以下である範囲を意味する。

[0019] 本明細書における分子量の単位は「ｇ／ｍｏｌ」である（以下、本明細書においては分子量の単位を省略することがある）。

[0020] 本明細書および特許請求の範囲の両方における冠詞「1つの（a）」、「1つの（an）」、および「その（the）」の使用は、本明細書において特に示されるかまたは文脈によって明確に否定されない限り、単数形および複数形の両方を包含するように解釈されるものとする。

[0021]（官能基等の定義）

本明細書における「ハロゲン原子」としては、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩが例示される。

[0022] 本明細書において「アルキル」とは、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を１個除いて誘導される１価の基であり、骨格中にヘテロ原子（炭素及び水素原子以外の原子をいう。）または不飽和の炭素－炭素結合を含有せず、水素及び炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキルは直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキルとして具体的には、炭素原子数１～２０（C_1～C_{20}、以下「C_p～C_q」とは炭素原子数がｐ～ｑ個であることを意味する）のアルキルであり、好ましくはC_1～C_{10}アルキル、より好ましくはC_1～C_6アルキルが挙げられる。アルキルとして、具体的には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル（２－メチルプロピル）、ｎ－ペンチル、ｓ－ペンチル（１－メチルブチル）、ｔ－ペンチル（１，１－ジメチルプロピル）、ネオペンチル（２，２－ジメチルプロピル）、イソペンチル（３－メチルブチル）、３－ペンチル（１－エチルプロピル）、１，２－ジメチルプロピル、２－メチルブチル、ｎ－ヘキシル、１，１，２－トリメチルプロピル、１，２，２－トリメチルプロピル、１，１，２，２－テトラメチルプロピル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、１－エチルブチル、２－エチルブチル等が挙げられる。

[0023] 本明細書において「アルケニル」とは、少なくとも１個の二重結合（２個の隣接SP^2炭素原子）を有する１価の基である。二重結合および置換分（存

在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン（Ｅ）またはツザンメン（Ｚ）、シスまたはトランス配置をとることができる。アルケニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状ものも含む。アルケニルとして好ましくはC_2～C_{10}アルケニル、より好ましくはC_2～C_7アルケニル、C_2～C_6アルケニルが挙げられ、具体的には、たとえば、ビニル、アリル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル（シス、トランスを含む）、３－ブテニル、ペンテニル、３－メチル－２－ブテニル、ヘキセニル、６－ヘプテニルなどが挙げられる。

[0024] 本明細書において「アルキニル」とは、少なくとも１個の三重結合（２個の隣接ＳＰ炭素原子）を有する、１価の基である。アルキニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキニルとして好ましくはC_2～C_{10}アルキニル、より好ましくはC_2～C_6アルキニルが挙げられ、具体的には、たとえば、エチニル、１－プロピニル、プロパルギル、３－ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、３－フェニル－２－プロピニル、３－（２’－フルオロフェニル）－２－プロピニル、２－ヒドロキシ－２－プロピニル、３－（３－フルオロフェニル）－２－プロピニル、３－メチル－（５－フェニル）－４－ペンチニルなどが挙げられる。

[0025] 本明細書において「シクロアルキル」とは、飽和または部分的に飽和した環状の１価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビシクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして好ましくはC_3～C_8シクロアルキルが挙げられ、具体的には、たとえば、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、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、スピロ［３．３］ヘプチルなどが挙げられる。

[0026] 本明細書において「アリール」とは１価の芳香族炭化水素環を意味し、好ましくはC_6～C_{10}アリールが挙げられる。アリールとして具体的には、たとえば、フェニル、ナフチル（たとえば、１－ナフチル、２－ナフチル）などが挙げられる。本明細書において、アリールは、前記芳香族炭化水素環が、他の飽和環や不飽和環と縮合した二環式アリールを含み、例えば、芳香族炭

化水素環がベンゼン環で、飽和環が５員、６員、又は７員の飽和炭化水素環または飽和複素環である縮環構造のアリールを含む。具体的には、インダニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、２，３－ジヒドロベンゾフランなどが挙げられる。

[0027] 本明細書において「ヘテロシクリル」とは、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の環状の１価の基を意味する。ヘテロシクリルは、環中に二重およびまたは三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環でも縮合環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは３～１０（３～１０員ヘテロシクリル）、あるいは４～１０（４～１０員ヘテロシクリル）であり、より好ましくは、３～７（３～７員ヘテロシクリル）、あるいは４～７（４～７員ヘテロシクリル）である。ヘテロシクリルとしては具体的には、たとえば、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリミジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、１，２－チアジナン、チアジアゾリジニル、アゼチジニル、オキサゾリドン、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリル、ジオキソラニル、ジオキサニル、テトラヒドロピロロ[１，２－ｃ]イミダゾール、チエタニル、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－オキサ－８－アザビシクロ[３．２．１]オクタニル、スルタム、２－オキサスピロ[３．３]ヘプチルなどが挙げられる。

[0028] 本明細書において「保護ヘテロシクリル」とは、前記定義の「ヘテロシクリル」に含まれている１つまたは複数の官能基、例えば、アミノ基が任意の保護基で保護されている基を意味し、好ましくは保護４～７員ヘテロシクリルが挙げられる。保護基として具体的には、Ｂｏｃ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚ、Ｔ

ｒｏｃ、Ａｌｌｏｃなどが挙げられ、保護ヘテロシクリルとして具体的には、たとえば、Ｂｏｃ保護アゼチジンなどが挙げられる。

[0029] 本明細書において「ヘテロシクロアルキリデン」とは、前記定義の「ヘテロシクリル」の１つの炭素原子から２つの水素原子を除去することにより生ずる、遊離原子価が二重結合の一部になる二価の基を意味する。ヘテロシクロアルキリデンとして好ましくは４～７員ヘテロシクロアルキリデンが挙げられ、具体的には、たとえば、テトラヒドロピラン－４－イリデン、アゼチジン－３－イリデンなどが挙げられる。

[0030] 本明細書において「保護ヘテロシクロアルキリデン」とは、前記定義の「ヘテロシクロアルキリデン」に含まれている１つまたは複数の官能基、例えば、アミノ基が任意の保護基で保護された基を意味し、好ましくは保護４～７員ヘテロシクロアルキリデンが挙げられる。保護基として具体的には、Ｂｏｃ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚ、Ｔｒｏｃ、Ａｌｌｏｃなどが挙げられ、保護ヘテロシクロアルキリデンとして具体的には、たとえば、Ｂｏｃ保護アゼチジン－３－イリデンなどが挙げられる。

[0031] 本明細書において「ヘテロアリール」とは、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、芳香族性の環状の１価の基を意味する。環は単環でも、他の環との縮合環でもよく、部分的に飽和されていてもよい。環を構成する原子の数は好ましくは５～１０（５～１０員ヘテロアリール）であり、より好ましくは５～７（５～７員ヘテロアリール）である。ヘテロアリールとして具体的には、たとえば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキソリル、インドリジニ

ル、イミダゾピリジルなどが挙げられる。

[0032] 本明細書において「アルコキシ」とは、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基を意味し、好ましくはC_1～C_6アルコキシが挙げられる。アルコキシとして具体的には、たとえば、メトキシ、エトキシ、１－プロポキシ、２－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、３－メチルブトキシなどが挙げられる。

[0033] 本明細書において「アルキルチオ」とは、前記定義の「アルキル」が結合したチオール基を意味し、好ましくはC_1～C_6アルキルチオが挙げられる。アルキルチオとして具体的には、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、１－プロピルチオ、２－プロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、ｉ－ブチルチオ、ｓ－ブチルチオ、ｔ－ブチルチオなどが挙げられる。

[0034] 本明細書において「アルケニルオキシ」とは、前記定義の「アルケニル」が結合したオキシ基を意味し、好ましくはC_2～C_6アルケニルオキシが挙げられる。アルケニルオキシとして具体的には、たとえば、ビニルオキシ、アリルオキシ、１－プロペニルオキシ、２－プロペニルオキシ、１－ブテニルオキシ、２－ブテニルオキシ（シス、トランスを含む）、３－ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシなどが挙げられる。

[0035] 本明細書において「シクロアルコキシ」とは、前記定義の「シクロアルキル」が結合したオキシ基を意味し、好ましくはC_3～C_8シクロアルコキシが挙げられる。シクロアルコキシとして具体的には、たとえば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシなどが挙げられる。

[0036] 本明細書において「アリールオキシ」とは、前記定義の「アリール」が結合したオキシ基を意味し、好ましくはC_6～C_{10}アリールオキシが挙げられる。アリールオキシとして具体的には、たとえば、フェノキシ、１－ナフチルオキシ、２－ナフチルオキシなどが挙げられる。

[0037] 本明細書において「アミノ」とは、狭義には－NH_2を意味し、広義には－ＮＲＲ’を意味し、ここでＲおよびＲ’は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または

ヘテロアリールから選択されるか、あるいはＲおよびＲ’はそれらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成する。アミノとして好ましくは、－ＮＨ$_2$、モノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、ジＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ、４～８員環状アミノなどが挙げられる。

[0038] 本明細書において「モノアルキルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、Ｒが水素であり、かつＲ’が前記定義の「アルキル」である基を意味し、好ましくは、モノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノが挙げられる。モノアルキルアミノとして具体的には、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、ｉ－プロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｓ－ブチルアミノ、ｔ－ブチルアミノなどが挙げられる。

[0039] 本明細書において「ジアルキルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、ＲおよびＲ’が独立して前記定義の「アルキル」である基を意味し、好ましくは、ジＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノが挙げられる。ジアルキルアミノとして具体的には、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

[0040] 本明細書において「環状アミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、ＲおよびＲ’はそれらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成する基を意味し、好ましくは、４～８員環状アミノが挙げられる。環状アミノとして具体的には、たとえば、１－アゼチジル、１－ピロリジル、１－ピペリジル、１－ピペラジル、４－モルホリニル、３－オキサゾリジル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル－４－イル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルなどが挙げられる。

[0041] 本明細書において「保護アミノ」とは、任意の保護基で保護されたアミノ基を意味する。保護アミノとして具体的には、例えば、Ｂｏｃ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚ、Ｔｒｏｃ、Ａｌｌｏｃなどの保護基で保護されたアミノが挙げられる。

[0042] 本明細書において「アルキルカルボニル」とは、前記定義の「アルキル」が結合したカルボニル基を意味し、好ましくは、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルボニ

ルが挙げられる。アルキルカルボニルとして具体的には、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、などが挙げられる。上記定義において示される炭素数はアルキル部分の炭素数を示す。たとえば「C_1～C_6アルキルカルボニル」中の「C_1～C_6」はアルキル部分が１～６個の炭素原子を有することを示す。

[0043] 本明細書において「アミノカルボニル」とは、前記定義の「アミノ」が結合したカルボニル基を意味し、好ましくは、－ＣＯＮＨ$_2$、モノC_1～C_6アルキルアミノカルボニル、ジC_1～C_6アルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニルが挙げられる。アミノカルボニルとして具体的には、例えば、－ＣＯＮＨ$_2$、ジメチルアミノカルボニル、１－アゼチジニルカルボニル、１－ピロリジニルカルボニル、１－ピペリジニルカルボニル、１－ピペラジニルカルボニル、４－モルホリニルカルボニル、３－オキサゾリジニルカルボニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル－４－イルカルボニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルカルボニルなどが挙げられる。

[0044] 本明細書において「アルケニルオキシカルボニル」とは、前記定義の「アルケニルオキシ」が結合したカルボニル基を意味し、好ましくは、C_2～C_6アルケニルオキシカルボニルが挙げられる。アルケニルオキシカルボニルとして具体的には、たとえば、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、１－プロペニルオキシカルボニル、２－プロペニルオキシカルボニル、１－ブテニルオキシカルボニル、２－ブテニルオキシカルボニル（シス、トランスを含む）、３－ブテニルオキシカルボニル、ペンテニルオキシカルボニル、ヘキセニルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0045] 本明細書において「アルキルスルホニル」とは、前記定義の「アルキル」が結合したスルホニル基を意味し、好ましくはC_1～C_6アルキルスルホニルが挙げられる。アルキルスルホニルとして具体的には、たとえば、メチルスルホニルなどが挙げられる。

[0046] 本明細書における「ヒドロキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」

の１つ、または複数の水素が水酸基で置換された基を意味し、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルが好ましい。ヒドロキシアルキルとして具体的には、たとえば、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、２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル、５－ヒドロキシペンチルなどが挙げられる。

[0047] 本明細書における「ハロアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素がハロゲンで置換された基を意味し、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキルが好ましく、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$フルオロアルキルがより好ましい。ハロアルキルとして具体的には、たとえば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、３，３－ジフルオロプロピル、４，４－ジフルオロブチル、５，５－ジフルオロペンチル、１，１－ジフルオロエチルなどが挙げられる。

[0048] 本明細書における「シアノアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素がシアノで置換された基を意味し、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$シアノアルキルが好ましい。シアノアルキルとして具体的には、たとえば、シアノメチル、２－シアノエチルなどが挙げられる。

[0049] 本明細書における「アミノアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アミノ」で置換された基を意味し、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アミノアルキルが好ましい。アミノアルキルとして具体的には、たとえば、１－ピリジルメチル、２－（１－ピペリジル）エチル、３－（１－ピペリジル）プロピル、４－アミノブチル、２－アミノエチルなどが挙げられる。

[0050] 本明細書における「カルボキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素がカルボキシで置換された基を意味し、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$カルボキシアルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$カルボキシアルキルが好ましい。カルボキシアルキルとして具体的には、たとえば、カルボキシメチルなどが挙げられる。上記定義において示される炭素数はアルキル部分の炭素数を示す。たとえば「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$カルボキシアルキル」中の「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$」はアルキル部分が１～６個の炭素原子を有することを示す。

[0051] 本明細書における「アルケニルオキシカルボニルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルケニルオキシカルボニル」で置換された基を意味し、C_2～C_6アルケニルオキシカルボニルC_1～C_6アルキルが好ましく、C_2～C_6アルケニルオキシカルボニルC_1～C_2アルキルがより好ましい。アルケニルオキシカルボニルアルキルとして具体的には、たとえば、アリルオキシカルボニルメチル、２－（アリルオキシカルボニル）エチルなどが挙げられる。

[0052] 本明細書における「アルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルコキシ」で置換された基を意味し、C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキルが好ましく、C_1～C_6アルコキシC_1～C_2アルキルがより好ましい。アルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、１－プロポキシメチル、２－プロポキシメチル、ｎ－ブトキシメチル、ｉ－ブトキシメチル、ｓ－ブトキシメチル、ｔ－ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、３－メチルブトキシメチル、１－メトキシエチル、２－メトキシエチル、２－エトキシエチル、１－エトキシエチル、１－ｎ－プロピルオキシエチルなどが挙げられる。

[0053] 本明細書における「アルキルチオアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルキルチオ」で置換された基を意味し、C_1～C_6アルキルチオC_1～C_6アルキルが好ましく、C_1～C_6アルキルチオC_1～C_2アルキルがより好ましい。アルキルチオアルキルとして具体的には、たとえば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、１－プロピルチオメチル、２－プロピルチオメチル、ｎ－ブチルチオメチル、ｉ－ブチルチオメチル、ｓ－ブチルチオメチル、ｔ－ブチルチオメチルなどが挙げられる。

[0054] 本明細書における「アルケニルオキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルケニルオキシ」で置換された基を意味し、C_2～C_6アルケニルオキシC_1～C_6アルキルが好ましく、C_1～C_6アルケニルオキシC_1～C_2アルキルがより好ましい。アルケニルオ

キシアルキルとして具体的には、たとえば、ビニルオキシメチル、アリルオキシメチルなどが挙げられる。

[0055] 本明細書における「シクロアルキルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「シクロアルキル」で置換された基を意味し、C_3～C_8シクロアルキルC_1～C_6アルキルが好ましく、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_2アルキルがより好ましい。シクロアルキルアルキルとして具体的には、たとえば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

[0056] 本明細書における「シクロアルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「シクロアルコキシ」で置換された基を意味し、C_3～C_8シクロアルコキシC_1～C_6アルキルが好ましく、C_3～C_6シクロアルコキシC_1～C_2アルキルがより好ましい。シクロアルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、シクロプロポキシメチル、シクロブトキシメチルなどが挙げられる。

[0057] 本明細書における「ヘテロシクリルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「ヘテロシクリル」で置換された基を意味し、４～７員ヘテロシクリルC_1～C_6アルキルが好ましく、４～７員ヘテロシクリルC_1～C_2アルキルがより好ましい。ヘテロシクリルアルキルとして具体的には、たとえば、２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル、２－（アゼチジン－３－イル）エチルなどが挙げられる。

[0058] 本明細書における「アルキルスルホニルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルキルスルホニル」で置換された基を意味し、C_1～C_6アルキルスルホニルC_1～C_6アルキルが好ましく、C_1～C_6アルキルスルホニルC_1～C_2アルキルがより好ましい。アルキルスルホニルアルキルとして具体的には、たとえば、メチルスルホニルメチル、２－（メチルスルホニル）エチルなどが挙げられる。

[0059] 本明細書における「アミノカルボニルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アミノカルボニル」で置換さ

れた基を意味し、アミノカルボニルC_1～C_6アルキルが好ましく、アミノカルボニルC_1～C_4アルキルがより好ましい。アミノカルボニルアルキルとして具体的には、たとえば、メチルアミノカルボニルメチル、ジメチルアミノカルボニルメチル、ｔ－ブチルアミノカルボニルメチル、１－アゼチジニルカルボニルメチル、１－ピロリジニルカルボニルメチル、１－ピペリジニルカルボニルメチル、４－モルホリニルカルボニルメチル、２－（メチルアミノカルボニル）エチル、２－（ジメチルアミノカルボニル）エチル、２－（１－アゼチジニルカルボニル）エチル、２－（１－ピロリジニルカルボニル）エチル、２－（４－モルホリニルカルボニル）エチル、３－（ジメチルアミノカルボニル）プロピル、４－（ジメチルアミノカルボニル）ブチルなどが挙げられる。

[0060] 本明細書における「アリールオキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アリールオキシ」で置換された基を意味し、C_6～C_{10}アリールオキシC_1～C_6アルキルが好ましく、C_6～C_{10}アリールオキシC_1～C_2アルキルがより好ましい。アリールオキシアルキルとして具体的には、たとえば、フェノキシメチル、２－フェノキシエチルなどが挙げられる。

[0061] 本明細書において「アラルキル（アリールアルキル）」とは、前記定義の「アルキル」の少なくとも一つの水素原子が前記定義の「アリール」で置換された基を意味し、C_7～C_{14}アラルキルが好ましく、C_7～C_{10}アラルキルがより好ましい。アラルキルとして具体的には、たとえば、ベンジル、フェネチル、３－フェニルプロピルなどが挙げられる。

[0062] 本明細書において「アラルコキシ」とは、前記定義の「アラルキル」が結合したオキシ基を意味し、C_7～C_{14}アラルコキシが好ましく、C_7～C_{10}アラルコキシがより好ましい。アラルコキシとして具体的には、たとえば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、３－フェニルプロポキシなどが挙げられる。

[0063] 本明細書における「アラルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル

」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アラルコキシ」で置換された基を意味し、C_{7}～C_{14}アラルコキシC_{1}～C_{6}アルキルが好ましく、C_{7}～C_{14}アラルコキシC_{1}～C_{2}アルキルがより好ましい。アラルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、ベンジルオキシメチル、１－（ベンジルオキシ）エチルなどが挙げられる。

[0064] 本明細書において「ヘテロアリールアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の少なくとも一つの水素原子が前記定義の「ヘテロアリール」で置換された基を意味し、５～１０員ヘテロアリールC_{1}～C_{6}アルキルが好ましく、５～１０員ヘテロアリールC_{1}～C_{2}アルキルがより好ましい。ヘテロアリールアルキルとして具体的には、たとえば、３－チエニルメチル、４－チアゾリルメチル、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル、２－（４－ピリジル）エチル、２－（６－キノリル）エチル、２－（７－キノリル）エチル、２－（６－インドリル）エチル、２－（５－インドリル）エチル、２－（５－ベンゾフラニル）エチルなどが挙げられる。

[0065] 本明細書において「ヘテロアリールアルコキシ」とは、前記定義の「ヘテロアリールアルキル」が結合したオキシ基を意味し、５～１０員ヘテロアリールC_{1}～C_{6}アルコキシが好ましく、５～１０員ヘテロアリールC_{1}～C_{2}アルコキシがより好ましい。ヘテロアリールアルコキシとして具体的には、たとえば、３－チエニルメトキシ、３－ピリジルメトキシが挙げられる。

[0066] 本明細書における「ヘテロアリールアルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「ヘテロアリールアルコキシ」で置換された基を意味し、５～１０員ヘテロアリールC_{1}～C_{6}アルコキシC_{1}～C_{6}アルキルが好ましく、５～１０員ヘテロアリールC_{1}～C_{2}アルコキシC_{1}～C_{2}アルキルがより好ましい。ヘテロアリールアルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、３－ピリジルメトキシメチルなどが挙げられる。

[0067] 本明細書における「ヘテロシクロアルキリデンアルキル」とは、前記定義

の「アルキル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「ヘテロシクロアルキリデン」で置換された基を意味し、４～７員ヘテロシクロアルキリデンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルが好ましく、４～７員ヘテロシクロアルキリデンＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキルがより好ましい。ヘテロシクロアルキリデンアルキルとして具体的には、たとえば、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－イリデンメチル、アゼチジン－３－イリデンメチルなどが挙げられる。

[0068] 本明細書における「アルコキシアルケニル」とは、前記定義の「アルケニル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アルコキシ」で置換された基を意味し、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニルが好ましい。アルコキシアルケニルとして具体的には、たとえば、（Ｅ）－４－メトキシブト－２－エン－１－イルなどが挙げられる。

[0069] 本明細書における「アミノカルボニルアルケニル」とは、前記定義の「アルケニル」の１つまたは複数の水素が前記定義の「アミノカルボニル」で置換された基を意味し、アミノカルボニルＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニルが好ましい。アミノカルボニルアルケニルとして具体的には、たとえば、（Ｅ）－３－（ジメチルアミノカルボニルカルボニル）－プロパ－２－エン－１－イルなどが挙げられる。

[0070] 本明細書における「ハロアルコキシ」とは、前記定義の「アルコキシ」の１つまたは複数の水素がハロゲンで置換された基を意味し、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシが好ましい。ハロアルコキシとして具体的には、たとえば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシなどが挙げられる。

[0071] 本明細書において「アルキレン」とは、前記「アルキル」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味し、Ｃ$_4$～Ｃ$_8$アルキレンが好ましい。アルキレンとして具体的には、－ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_3$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_4$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）－

、－（ＣＨ$_2$）$_5$－、－（ＣＨ$_2$）$_6$－、－（ＣＨ$_2$）$_7$－、－（ＣＨ$_2$）$_8$－などが挙げられる。

[0072] 本明細書において「シクロアルキレン」とは、前記「シクロアルキル」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味し、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキレンが好ましい。シクロアルキレンとして具体的には、シクロプロパン－１，２－ジイル、シクロブタン－１，２－ジイル、シクロペンタン－１，２－ジイル、シクロヘキサン－１，２－ジイルなどが挙げられる。

[0073] 本明細書において「ヘテロシクリレン」とは、前記「ヘテロシクリル」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味し、３～７員ヘテロシクリレンが好ましい。ヘテロシクリレンとして具体的には、オキシラン－２，３－ジイル、オキセタン－２，３－ジイル、テトラヒドロフラン－２，５－ジイル、テトラヒドロピラン－２，６－ジイルなどが挙げられる。

[0074] 本明細書において「アルケニレン」は、前記「アルケニル」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味する。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン（Ｅ）またはツザンメン（Ｚ）、シスまたはトランス配置をとることができる。アルケニレンは、直鎖状または分枝鎖状のものを含み、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルケニレンが好ましく、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニレンがより好ましい。

[0075] 本明細書において「アルキニレン」は、前記「アルキニル」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味する。アルキニレンは、直鎖状または分枝鎖状のものを含み、Ｃ$_2$～Ｃ$_{10}$アルキニレンが好ましく、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニレンがより好ましい。

[0076] 本明細書において「アリーレン」とは、前記「アリール」からさらに任意の水素原子を１個除いて誘導される二価の基を意味する。アリーレンは、単環でも縮合環でもよい。環を構成する原子の数は特に限定されないが、好ましくは６～１０である（Ｃ６～１０アリーレン）。アリーレンとして具体的には、たとえば、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェ

ニレン、１，２－ナフチレン、１，３－ナフチレン、１，４－ナフチレンなどが挙げられる。

[0077] 本明細書において「スピロシクロアルキル」とは、シクロアルカン環を構成する１つの炭素原子が結合対象の基中の炭素原子と共有されて形成される基を意味する。スピロシクロアルキルとして好ましくは、C_3～C_8スピロシクロアルキルが挙げられ、具体的には、スピロシクロプロピル、スピロシクロブチル、スピロシクロペンチル、スピロシクロヘキシル、スピロシクロヘプチル、スピロシクロオクチルなどが挙げられる。

[0078] 本明細書において「スピロヘテロシクリル」とは、前記「スピロシクロアルキル」中の１つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子に置き換えられた基を意味する。ヘテロスピロシクロアルキルとして好ましくは、４～１０員スピロヘテロシクリルが挙げられる。

[0079] 本明細書における「脂環式環」は、非芳香族炭化水素環を意味する。脂環式環は、環中に不飽和結合を有してもよく、２個以上の環を有する多環性の環でもよい。また環を構成する炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよい。脂環式環として好ましくは３～８員脂環式環が挙げられ、具体的には、たとえば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン環などが挙げられる。

[0080] 本明細書における「飽和複素環」は、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有し、環中に二重結合および／または三重結合を含まない、非芳香族の複素環を意味する。飽和複素環は単環でもよく、他の環、例えば、ベンゼン環などの芳香環と縮合環を形成してもよい。飽和複素環として好ましくは４～７員飽和複素環が挙げられ、具体的には、たとえば、アゼチジン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、４－オキソピロリジン環、ピペリジン環、４－オキソピペリジン環、ピペラジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、イソオキサゾリジン環、チアゾリジン環、イ

ソチアゾリジン環、チアジアゾリジン環、オキサゾリドン環、ジオキソラン環、ジオキサン環、チエタン環、オクタヒドロインドール環、インドリン環、アゼパン環などが挙げられる。

[0081] 本明細書において、「ペプチド鎖」とは、１、２、３、４、またはそれ以上の天然アミノ酸および／または非天然アミノ酸がアミド結合および／またはエステル結合により連結されているペプチド鎖をいう。ペプチド鎖として好ましくは、１～４のアミノ酸残基を含むペプチド鎖であり、より好ましくは１～４のアミノ酸残基からなるペプチド鎖である。

[0082] 本明細書において「置換されていてもよい」とは、ある基が任意の置換基によって置換されていてもよいことを意味する。

[0083] 本明細書において「保護されていてもよい」とは、ある基が任意の保護基によって保護されていてもよいことを意味する。

[0084] 本明細書において「１つまたは複数の」とは、１つまたは２つ以上の数を意味する。「１つまたは複数の」が、ある基の置換基に関連する文脈で用いられる場合、この用語は、１つからその基が許容する置換基の最大数までの数を意味する。「１つまたは複数の」として具体的には、たとえば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、および／またはそれより大きい数が挙げられる。

[0085] 本明細書における構造式中の波線は、任意の立体化学を許容することを意味し得る。例えば、波線が不斉中心に付されている場合、その不斉中心の立体化学はＳ配置でもＲ配置でもよい。また波線が二重結合に付されている場合、その二重結合の立体化学はＥ配置でもＺ配置でもよい。

[0086] 本明細書において「$PPn^1n^2n^3n^4$（ここで、n^1、n^2、n^3、およびn^4は、それぞれ独立に０～９の整数を表す）」で表される記号（例えば、PP1574、PP1640等）は、化合物番号を表す。

[0087] 本発明の化合物は、その塩、好ましくはその化学的もしくは薬学的に許容される塩であることができる。また本発明の化合物またはその塩は、それらの溶媒和物、好ましくはその化学的もしくは薬学的に許容される溶媒和物で

あることができる。本発明の化合物の塩には、例えば、塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；リン酸塩；ホスホン酸塩；硫酸塩；メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩；または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。これらの塩は、たとえば、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。本発明において、化合物の溶媒和物とは、化合物が溶媒とともに、一つの分子集団を形成したものをさし、溶媒が水であれば水和物と言う。本発明の化合物の溶媒和物としては、水和物が好ましく、そのような水和物として具体的には１～１０水和物、好ましくは１～５水和物、さらに好ましくは１～３水和物が挙げられる。本発明の化合物の溶媒和物には、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノールなど）、ジメチルホルムアミドなどの単独の溶媒との溶媒和物だけでなく、複数の溶媒との溶媒和物も含まれる。

[0088] 本明細書における「アミノ酸」には、天然アミノ酸、及び非天然アミノ酸が含まれる。本明細書における「天然アミノ酸」とは、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｈｉｓ、Ｇｌｕ、Ａｓｐ、Ｇｌｎ、Ａｓｎ、Ｃｙｓ、Ｍｅｔ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、Ｐｒｏを指す。非天然アミノ酸は特に限定されないが、β－アミノ酸、γ－アミノ酸、Ｄ型アミノ酸、Ｎ置換アミノ酸、α，α－ジ置換アミノ酸、側鎖が天然と異なるアミノ酸、ヒドロキシカルボン酸などが例示される。本明細書におけるアミノ酸としては、任意の立体配置が許容される。アミノ酸の側鎖の選択は特に制限を設けないが、水素原子の他にも例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基から自由に選択され、これらの基の中の隣接しない１又は

２個のメチレン基は酸素原子、カルボニル基（－ＣＯ－）、又はスルホニル基（－ＳＯ$_2$－）で置換されていてもよい。それぞれには置換基が付与されていてもよく、それら置換基も制限されず、例えば、ハロゲン原子、Ｏ原子、Ｓ原子、Ｎ原子、Ｂ原子、Ｓｉ原子、又はＰ原子を含む任意の置換基の中から独立して１つ又は２つ以上自由に選択されてよい。すなわち、置換されていてもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基などが例示される。非限定の一態様において、本明細書におけるアミノ酸は、同一分子内にカルボキシ基とアミノ基を有する化合物であってよい（この場合であっても、プロリン、ヒドロキシプロリンのようなイミノ酸もアミノ酸に含まれる）。

[0089] アミノ酸の主鎖アミノ基は、非置換（ＮＨ$_2$基）でもよく、置換されていてもよい（即ち、－ＮＨＲ基：Ｒは置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、シクロアルキルを示し、これらの基の中の隣接しない１又は２個のメチレン基は酸素原子、カルボニル基（－ＣＯ－）、又はスルホニル基（－ＳＯ$_2$－）で置換されていてもよく、またプロリンのようにＮ原子に結合した炭素鎖とα位の炭素原子とが環を形成していてもよい。）。前記Ｒの置換基は、上述のアミノ酸側鎖における置換基と同様に選択される。主鎖アミノ基が置換されている場合の前記Ｒは、本明細書における「アミノ酸の側鎖」に含まれる。このような主鎖アミノ基が置換されているアミノ酸を、本明細書において「Ｎ置換アミノ酸」と称する。本明細書における「Ｎ置換アミノ酸」としては、好ましくはＮ－アルキルアミノ酸、Ｎ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ酸、Ｎ－Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキルアミノ酸、Ｎ－メチルアミノ酸が例示されるが、これらに限定されるものではない。

[0090] 本明細書におけるペプチド化合物を構成する「アミノ酸」にはそれぞれに対応する全ての同位体を含む。「アミノ酸」の同位体は、少なくとも１つの原子が、原子番号（陽子数）が同じで，質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子で置換されたものである。本発明のペプチド化合物を構成する「

アミノ酸」に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}ＣＩ等が含まれる。

[0091] 本明細書におけるハロゲン原子を含む置換基としては、ハロゲンを置換基に有するアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基などが例示され、より具体的には、フルオロアルキル、ジフルオロアルキル、トリフルオロアルキルなどが例示される。

[0092] Ｏ原子を含む置換基としては、ヒドロキシ（－ＯＨ）、オキシ（－ＯＲ）、カルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）、カルボキシ（－ＣＯ$_2$Ｈ）、オキシカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ）、カルボニルオキシ（－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）、チオカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－ＳＲ）、カルボニルチオ（－Ｓ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）、アミノカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨＲ）、カルボニルアミノ（－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）、オキシカルボニルアミノ（－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ）、スルホニルアミノ（－ＮＨ－ＳＯ$_2$－Ｒ）、アミノスルホニル（－ＳＯ$_2$－ＮＨＲ）、スルファモイルアミノ（－ＮＨ－ＳＯ$_2$－ＮＨＲ）、チオカルボキシ（－Ｃ（＝Ｏ）－ＳＨ）、カルボキシカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＯ$_2$Ｈ）などの基が挙げられる。

[0093] オキシ（－ＯＲ）の例としては、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシなどが挙げられる。アルコキシとしては、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルコキシが好ましく、なかでもメトキシ、又はエトキシが好ましい。

[0094] カルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）の例としては、ホルミル（－Ｃ（＝Ｏ）－Ｈ）、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アラルキルカルボニルなどが挙げられる。

[0095] オキシカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ）の例としては、アルキルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニルなどが挙げられる。

[0096] カルボニルオキシ（－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）の例としては、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシなどが挙げられる。

[0097] チオカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－ＳＲ）の例としては、アルキルチオカルボニル、シクロアルキルチオカルボニル、アルケニルチオカルボニル、アルキニルチオカルボニル、アリールチオカルボニル、ヘテロアリールチオカルボニル、アラルキルチオカルボニルなどが挙げられる。

[0098] カルボニルチオ（－Ｓ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）の例としては、アルキルカルボニルチオ、シクロアルキルカルボニルチオ、アルケニルカルボニルチオ、アルキニルカルボニルチオ、アリールカルボニルチオ、ヘテロアリールカルボニルチオ、アラルキルカルボニルチオなどが挙げられる。

[0099] アミノカルボニル（－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨＲ）の例としては、アルキルアミノカルボニル（例えば、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$又は$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキルアミノカルボニル、なかでもエチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニルなどが例示される。）、シクロアルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニルなどが挙げられる。これらに加えて、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨＲ中のＮ原子と結合したＨ原子が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0100] カルボニルアミノ（－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ）の例としては、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルケニルカルボニルアミノ、アルキニルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロ

アリールカルボニルアミノ、アラルキルカルボニルアミノなどが挙げられる。これらに加えて－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ中のＮ原子と結合したＨ原子が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0101] オキシカルボニルアミノ（－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ）の例としては、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルコキシカルボニルアミノ、アルケニルオキシカルボニルアミノ、アルキニルオキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、アラルキルオキシカルボニルアミノなどが挙げられる。これらに加えて、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ中のＮ原子と結合したＨ原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0102] スルホニルアミノ（－ＮＨ－SO_2－Ｒ）の例としては、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、アルケニルスルホニルアミノ、アルキニルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノなどが挙げられる。これらに加えて、－ＮＨ－SO_2－Ｒ中のＮ原子と結合したＨ原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0103] アミノスルホニル（－SO_2－ＮＨＲ）の例としては、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、アルケニルアミノスルホニル、アルキニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、アラルキルアミノスルホニルなどが挙げられる。これらに加えて、－SO_2－ＮＨＲ中のＮ原子と結合したＨ原子がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルでさらに置換された化合物が挙げられる。

[0104] スルファモイルアミノ（－ＮＨ－SO_2－ＮＨＲ）の例としては、アルキルスルファモイルアミノ、シクロアルキルスルファモイルアミノ、アルケニル

スルファモイルアミノ、アルキニルスルファモイルアミノ、アリールスルファモイルアミノ、ヘテロアリールスルファモイルアミノ、アラルキルスルファモイルアミノなどが挙げられる。さらに、－ＮＨ－ＳＯ$_2$－ＮＨＲ中のＮ原子と結合した２つのＨ原子はアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群より独立して選択される置換基で置換されていてもよく、またこれらの２つの置換基は環を形成しても良い。

[0105] Ｓ原子を含む置換基としては、チオール（－ＳＨ）、チオ（－Ｓ－Ｒ）、スルフィニル（－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ）、スルホニル（－ＳＯ$_2$－Ｒ）、スルホ（－ＳＯ$_3$Ｈ）などの基が挙げられる。

[0106] チオ（－Ｓ－Ｒ）の例としては、アルキルチオ、シクロアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アラルキルチオなどの中から選択される。

[0107] スルホニル（－ＳＯ$_2$－Ｒ）の例としては、アルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アラルキルスルホニルなどが挙げられる。

[0108] Ｎ原子を含む置換基として、アジド（－Ｎ$_3$、「アジド基」ともいう）、シアノ（－ＣＮ）、１級アミノ（－ＮＨ$_2$）、２級アミノ（－ＮＨ－Ｒ；モノ置換アミノともいう。）、３級アミノ（－ＮＲ（Ｒ’）；ジ置換アミノともいう。）、アミジノ（－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_2$）、置換アミジノ（－Ｃ（＝ＮＲ）－ＮＲ’Ｒ”）、グアニジノ（－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_2$）、置換グアニジノ（－ＮＲ－Ｃ（＝ＮＲ’’’）－ＮＲ’Ｒ”）、アミノカルボニルアミノ（－ＮＲ－ＣＯ－ＮＲ’Ｒ”）、ピリジル、ピペリジノ、モルホリノ、アゼチジニルなどの基が挙げられる。

[0109] ２級アミノ（－ＮＨ－Ｒ；モノ置換アミノ）の例としては、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノなどが挙げられる。

[0110] ３級アミノ（－ＮＲ（Ｒ’）；ジ置換アミノ）の例としては、例えばアルキル（アラルキル）アミノなど、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルなどの中からそれぞれ独立して選択される、任意の２つの置換基を有するアミノ基が挙げられ、これらの任意の２つの置換基は環を形成しても良い。具体的には、ジアルキルアミノ、なかでもC_1－C_6ジアルキルアミノ、C_1－C_4ジアルキルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが例示される。本明細書において「C_p－C_qジアルキルアミノ基」とは、アミノ基にC_p－C_qアルキル基が２個置換された基をいい、両C_p－C_qアルキル基は同一であっても異なっていてもよい。

[0111] 置換アミジノ（－Ｃ（＝ＮＲ）－ＮＲ’Ｒ”）の例としては、Ｎ原子上の３つの置換基Ｒ、Ｒ’、およびＲ”が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、例えばアルキル（アラルキル）（アリール）アミジノなどが挙げられる。

[0112] 置換グアニジノ（－ＮＲ－Ｃ（＝ＮＲ’’’）－ＮＲ’Ｒ”）の例としては、Ｒ，Ｒ’、Ｒ”、およびＲ’’’が、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、あるいはこれらが環を形成した基などが挙げられる。

[0113] アミノカルボニルアミノ（－ＮＲ－ＣＯ－ＮＲ’Ｒ”）の例としては、Ｒ、Ｒ’、およびＲ”が、水素原子、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルの中からそれぞれ独立して選択された基、あるいはこれらは環を形成した基などが挙げられる。

[0114] 本明細書においてペプチド化合物を構成する「ペプチド残基」、「アミノ酸残基」を単に、それぞれ「ペプチド」、「アミノ酸」ということがある。

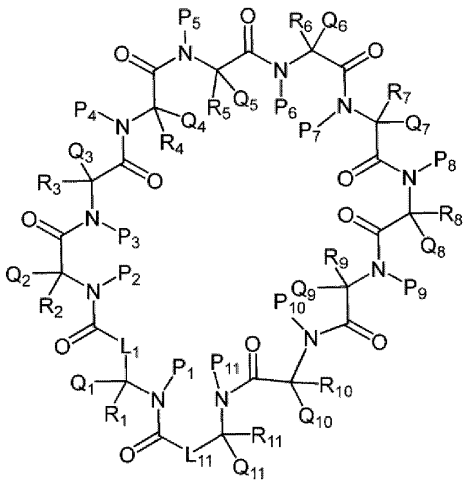
[0115] 本発明において、「および/または」との用語の意義は、「および」と「または」が適宜組み合わされたあらゆる組合せを含む。具体的には、例えば、「A、B、および/またはC」には、以下の７通りのバリエーションが含まれる

；

(i) A、(ii) B、(iii) C、(iv) AおよびB、(v) AおよびC、(vi) BおよびC、(vii) A、B、およびC。

[0116] ある態様において、本発明は、下記式（１）で表される環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。

[化11]



（１）

式（１）の環状化合物は、１１個のアミノ酸残基から環が構成されている。本明細書において式中のP_1、Q_1、R_1、およびL_1を有するアミノ酸残基をコア１、P_2、Q_2、およびR_2を有するアミノ酸残基をコア２、P_3、Q_3、およびR_3を有するアミノ酸残基をコア３、P_4、Q_4、およびR_4を有するアミノ酸残基をコア４、P_5、Q_5、およびR_5を有するアミノ酸残基をコア５、P_6、Q_6、およびR_6を有するアミノ酸残基をコア６、P_7、Q_7、およびR_7を有するアミノ酸残基をコア７、P_8、Q_8、およびR_8を有するアミノ酸残基をコア８、P_9、Q_9、およびR_9を有するアミノ酸残基をコア９、P_{10}、Q_{10}、およびR_{10}を有するアミノ酸残基をコア１０、P_{11}、Q_{11}、R_{11}、およびL_{11}を有するアミノ酸残基をコア１１のアミノ酸残基と称することがある。

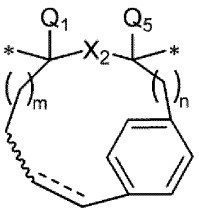
[0117] ある態様において、式（１）において、L_1は、単結合である。

[0118] ある態様において、式（１）中、R_1は、C_1～C_7アルキルであり、好まし

くは、２－メチルプロピル、またはｎ－プロピルである。

[0119] ある態様において、R_1は、R_5と一緒になって二価の基を形成し、この場合、式（１）で表される環状化合物中の部分構造：＊－CR_1Q_1－L_1－CO－NP_2－CR_2Q_2－CO－NP_3－CR_3Q_3－CO－NP_4－CR_4Q_4－CO－NP_5－CR_5Q_5－＊は、下記式：

[化12]



で表される。式中：

X_2は、－L_1－CO－NP_2－CR_2Q_2－CO－NP_3－CR_3Q_3－CO－NP_4－CR_4Q_4－CO－NP_5－であり、

[化13]

は、単結合または二重結合であり、

ｎは、０、１、または２であり、

ｍは、０、１、２、３、または４であり、

＊は、隣接する原子との結合点を意味する。

式中の

[化14]

は、

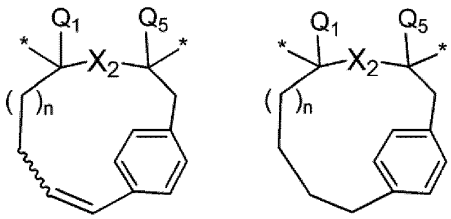
[化15]



が二重結合である場合に、ＥまたはＺのいずれの立体化学であってもよいことを意味する。

[0120] 前記式としては、式：

[化16]



が好ましい。

[0121] ある態様において、P_1は、C_1～C_6アルキルであり、好ましくはメチルである。

[0122] ある態様において、Q_1は、水素である。

[0123] コア１の側鎖（R_1）とコア５の側鎖（R_5）が一緒になって二価の基を形成する場合を除き、コア１のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、MeLeu、MeNvaが挙げられる。

また、コア１の側鎖（R_1）とコア５の側鎖（R_5）とが一緒になって二価の基を形成する場合、MeAhpe(2)、MeAocte(2)、MeAhxe(2)のR_1に対応する位置の基と、コア５の側鎖（R_5）に対応する位置の基とが、例えば、後の「一般製法」の項に記載の手法を用いて連結され得る。

[0124] ある態様において、式（１）中、R_2は、C_1～C_6アルキルであり、好ましくは

１－メチルプロピルである。

[0125] ある態様において、P_2は、水素である。

[0126] ある態様において、Q_2は、水素である。

[0127] コア２のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、Ileが挙げられる。

[0128] ある態様において、式（１）中、R_3は、水素である。

[0129] ある態様において、R_3は、P_3、R_3が結合している炭素原子、およびP_3が結合している窒素原子と一緒になって４～７員飽和複素環を形成する。４～７員飽和複素環として具体的には、ピロリジン環が挙げられる。

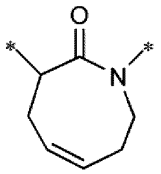
[0130] ある態様において、P_3は、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_8シクロアルキルであり、好ましくは、メチル、またはシクロプロピルである。

[0131] ある態様において、Q_3は、水素である。

[0132] コア３のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、MeGly、Pro、cPrGlyが挙げられる。

[0133] ある態様において、R_4は、P_5と一緒になって二価の基を形成し、この場合、式（１）で表される環状化合物中の部分構造 ＊－ＣＲ$_4$Ｑ$_4$－ＣＯ－ＮＰ$_5$－＊は下記式：

[化17]



で表される。

[0134] ある態様において、P_4は、C_1～C_6アルキルであり、好ましくはメチルである。

[0135] ある態様において、Q_4は、水素である。

[0136] また、コア４の側鎖（R_4）とコア５のＮ置換基（P_5）とが一緒になって二価の基を形成する場合、好ましくは、MeAlglyのR_4に対応する位置の基と、コア５のＮ置換基（P_5）に対応する位置の基とが、例えば、後の「一般製法」の項に記載の手法を用いて連結され得る。

[0137] ある態様において、式（１）中、R_5は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_3～C_8シクロアルキルからなる群より独立して選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいベンジルであり、好ましくは、４－シクロプロピルベンジル、４－（トリフルオロメチル）ベンジル、４－メチルベンジル、または４－エチルベンジルである。

[0138] ある態様において、式（１）中、R_5はR_1と一緒になって、二価の基を形成する。この基の詳細は前述のとおりである。

[0139] ある態様において、P_5はR_4と一緒になって、二価の基を形成する。この基の詳細は前述のとおりである。

[0140] ある態様において、Q_5は、水素である。

[0141] コア５の側鎖（R_5）とコア１の側鎖（R_1）とが一緒になって二価の基を形成し、かつコア５のＮ置換基（P_5）とコア４の側鎖（R_4）とが一緒になって二価の基を形成する場合、例えば、ButenylPhe(4-CH=CH2)のR_5およびP_5に対応する位置の基と、コア１の側鎖（R_1）およびコア４の側鎖（R_4）に対応する位置の基とが例えば、後の「一般製法」の項に記載の手法を用いて連結され得る。

また、コア５の側鎖（R_5）とコア１の側鎖（R_1）とは二価の基を形成せず、コア５のＮ置換基（P_5）とコア４の側鎖（R_4）が二価の基を形成する場合、例えば、ButenylPhe(4-Et)、ButenylPhe(4-cPr)、またはAllylPhe(4-CF3)のP_5に対応する位置の基と、コア４の側鎖（R_4）に対応する位置の基とが、例えば、後の「一般製法」の項に記載の手法を用いて連結され得る。

[0142] ある態様において、式（１）中、R_6は、水素である。

[0143] ある態様において、P_6は、C_1～C_6アルキルであり、好ましくはメチルである。

[0144] ある態様において、Q_6は、水素である。

[0145] コア６のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、MeGlyが挙げられる。

[0146] ある態様において、式（１）中、ハロゲン、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_1～C_6アルコキシからなる群より独立して選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいフェネチルであり、好ましくは、３，５－ジフルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェネチル、３，４－ジクロロフェネチル、３－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェネチルである。

[0147] ある態様において、P_7は、水素である。

[0148] ある態様において、Q_7は、水素である。

[0149] コア７のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、Hph(4-CF3-35-F2)、Hph(34-Cl2)、Hph(4-CF3-3-OMe)が挙げられる。

[0150] ある態様において、式（１）中、R_8は、P_8、R_8が結合している炭素原子、およびP_8が結合している窒素原子と一緒になって４～７員飽和複素環を形成することができる。該４～７員飽和複素環はC_1～C_6アルコキシ、好まし

くはエトキシ、またはｎ－プロポキシによって置換されていてもよい。該４～７員飽和複素環として具体的にはピロリジン環が挙げられる。

[0151] ある態様において、Q_8は、水素である。

[0152] コア８のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、Hyp(Et)、Hyp(nPr)が挙げられる。

[0153] ある態様において、式（１）中、R_9は、Q_9、並びにR_9およびQ_9が結合している炭素原子と一緒になって３～８員脂環式環を形成する。３～８員脂環式環は、１つまたは複数のC_1～C_6アルキル、例えば、２つのメチル基によって置換されていてもよい。３～８員脂環式環として具体的には、シクロブタン環、シクロペンタン環が挙げられる。

[0154] ある態様において、P_9は、水素またはC_1～C_6アルキルであり、好ましくは水素またはメチルである。

[0155] コア９のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、cLeu、cVal、cVal(3-Me2)、MecValが挙げられる。

[0156] ある態様において、式（１）中、R_{10}は、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_8シクロアルキルであり、好ましくはペンタン－３－イル、またはシクロペンチルである。

[0157] ある態様において、P_{10}は、C_1～C_6アルキルであり、好ましくはメチルである。

[0158] ある態様において、Q_{10}は水素である。

[0159] コア１０のアミノ酸残基として具体的には、たとえば、MeGly(cPent)、MeNva(3-Et)が挙げられる。

[0160] ある態様において、式（１）においてL_{11}は－CH_2－である。

[0161] ある態様において、式（１）中、R_{11}は、ジC_1～C_6アルキルアミノカルボニル、または４～８員環状アミノカルボニルであり、好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノカルボニル、ピロリジニルカルボニル、またはピペリジニルカルボニルである。

[0162] ある態様において、P_{11}は、C_1～C_6アルキルであり、好ましくはメチル

である。

[0163] ある態様において、Q_{11}は、水素である。

[0164] ある態様において、本発明の化合物は以下：

PP1574: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N-エチル-27-イソブチル-N,4,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロペンタン]-23-カルボキサミド、

PP1650: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP1827: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP1830: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,2

1,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N,N,3',3',4,19,22,26,35-ノナメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,2,14,18,21,24,36-オクタメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオキソ-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオ

ロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-17-カルボキサミド、

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2576: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2583: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28

,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-2-[(4-エチルフェニル)メチル]-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-2-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシク

ロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.

$2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-11-プロポキシ-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテト

ラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラ

コンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン

-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3112：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3113：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3114：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3115：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3116: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3117: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3118: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3119: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[

2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3'

,3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、および

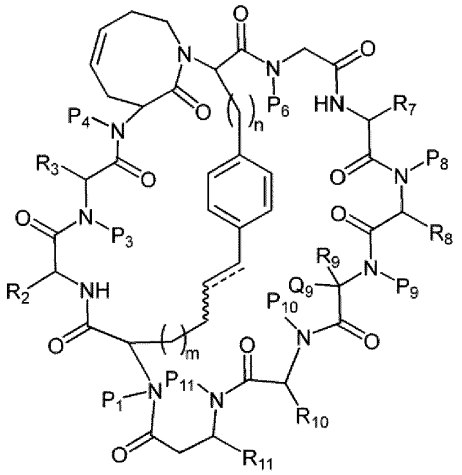
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサ

メチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン

からなる群より選択される１つまたは複数、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物であり得る。これらの化合物は、前記式（１）で表される式に包含され得る。

[0165] ある態様において、本発明の化合物は、式（２）：

[化18]



（２）

で表される化合物が好ましく、式中の

[化19]

----、〰、

ｎ、ｍ、P_1、R_2、R_3、P_3、P_4、P_6、R_7、R_8、P_8、R_9、P_9、Q_9、R_{10}、P_{10}、R_{11}、およびP_{11}は、前記式（１）と同意義を表す。

例えば、PP1827、PP1830、PP2260、PP2574、PP2576、PP2583、PP2957、PP3033、PP3034、PP3036、PP3037、PP3047、PP3093、およびPP3094の化合物、並びに以下の化合物は、式（２）に包含され得る。

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エ

チル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル

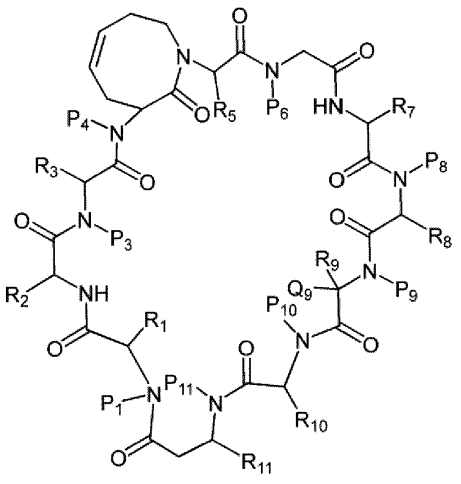
]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、および

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン

[0166] ある態様において、本発明の化合物は、式（３）：

[化20]



（３）

で表される化合物が好ましい。

式（３）中、R_1は、C_1～C_7アルキルであり；

R_5は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_3～C_8シクロアルキルからなる群より選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいベンジルであり；

[化21]

----、〰、

n、m、P_1、R_2、R_3、P_3、P_4、P_6、R_7、R_8、P_8、R_9、P_9、Q_9、R_{10}、P_{10}、R_{11}、およびP_{11}は、式（１）と同意義を表す。

例えば、PP1574、PP1650、PP2093、PP2316、PP2320、PP2328、PP2687、PP2691、PP3095、PP3096、PP3097、PP3098、PP3099、PP3100、PP3101、PP3102、PP3103、PP3104、PP3105、PP3106、PP3110、PP3111、PP3112、PP3113、PP3114、PP3115、PP3116、PP3117、PP3118、PP3119、PP3120、PP3121の化合物は、式（３）に包含され得る。

[0167] ある態様において、本発明の環状化合物は、ＫＲＡＳへの高い選択性を有する。また、ある態様において、本発明の環状化合物は、ＫＲＡＳを選択的に阻害する。特定の理論によって拘束されるものではないが、R_4とP_5が一緒になって形成する二価の基がＫＲＡＳのＨｉｓ９５と相互作用することによって、ＫＲＡＳへの高い選択性を実現することができる。ＲＡＳタンパク質には、ＨＲＡＳ、ＫＲＡＳおよびＮＲＡＳの３種類のアイソタイプが存在することが知られているところ、Ｈｉｓ９５はＫＲＡＳのみに存在している。従って、ＫＲＡＳのＨｉｓ９５と特異的に相互作用する化合物は、ＮＲＡＳおよび／またはＨＲＡＳに対して高い選択的を伴ってＫＲＡＳを阻害し得る。

[0168] 本発明においてＮＲＡＳ、ＨＲＡＳおよびＫＲＡＳの由来は特に限定されず、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、犬、猫、牛、馬、豚、ヤギ、アカケザル、カニクイザル、チンパンジー、鶏等様々な動物由来のものが包含され得るが、ヒト由来のＨＲＡＳ、ＫＲＡＳおよびＮＲＡＳが好ましい。ヒト由来

のＮＲＡＳのアミノ酸配列を配列番号：１に、ヒト由来のＨＲＡＳのアミノ酸配列を配列番号：２に、ヒト由来のＫＲＡＳのアミノ酸配列を配列番号：３に示す。

[0169] ある態様において、本発明の環状化合物は、ＫＲＡＳ阻害活性が、ＮＲＡＳ阻害活性および／またはＨＲＡＳ阻害活性に対して３倍以上である。ある態様において、本発明の環状化合物は、ＫＲＡＳに対する結合活性が、ＮＲＡＳに対する結合活性および／またはＨＲＡＳに対する結合活性に対して３倍以上である。

[0170] ある態様において、本発明の環状化合物は、ＫＲＡＳ阻害活性が、ＮＲＡＳ阻害活性および／またはＨＲＡＳ阻害活性に対して５倍、７倍、１０倍、１５倍、または２０倍以上である。ある態様において、本発明の環状化合物は、ＫＲＡＳに対する結合活性が、ＮＲＡＳに対する結合活性および／またはＨＲＡＳに対する結合活性に対して５倍、７倍、１０倍、１５倍、または２０倍以上である。

[0171] 本発明において、ＮＲＡＳ阻害活性および／またはＨＲＡＳ阻害活性に対するＫＲＡＳ阻害活性は、本発明の環状化合物のＮＲＡＳ阻害活性および／またはＨＲＡＳ阻害活性と、本発明の環状化合物のＫＲＡＳ阻害活性の比から求めることができる。一例として、当該比を〔本発明の環状化合物のＮＲＡＳおよび／またはＨＲＡＳに対するIC_{50}値〕を〔本発明の環状化合物のＫＲＡＳに対するIC_{50}値〕で割った値として定義する場合には、その値が大きい場合に、ＮＲＡＳ阻害活性および／またはＨＲＡＳ阻害活性に対するＫＲＡＳ阻害活性が大きい、すなわち、本発明の環状化合物によるＫＲＡＳの選択的な阻害活性が大きいことを意味し、逆にその値が小さい場合に、ＮＲＡＳ阻害活性および／またはＨＲＡＳ阻害活性に対するＫＲＡＳ阻害活性が小さい、すなわち、本発明の環状化合物によるＫＲＡＳの選択的な阻害活性が小さいことを意味する。

[0172] また本発明において、ＮＲＡＳへの結合活性および／またはＨＲＡＳへの結合活性に対する、ＫＲＡＳに対する結合活性は、本発明の環状化合物のＮ

ＲＡＳへの結合活性および／またはＨＲＡＳへの結合活性と、本発明の環状化合物のＫＲＡＳへの結合活性の比から求めることができる。一例として、当該比を〔ＮＲＡＳおよびＨＲＡＳに対するＫＤ値〕を〔ＫＲＡＳに対するＫＤ〕で割った値として定義する場合には、その値が大きい場合に、ＮＲＡＳへの結合活性および／またはＨＲＡＳへの結合活性に対するＫＲＡＳへの結合活性が大きい、すなわち、ＮＲＡＳおよび／またはＨＲＡＳに対するＫＲＡＳへの結合選択性が大きいことを意味し、逆にその値が小さい場合に、ＮＲＡＳへの結合活性および／またはＨＲＡＳへの結合活性に対するＫＲＡＳへの結合活性が小さい、すなわち、ＮＲＡＳおよび／またはＨＲＡＳに対するＫＲＡＳへの結合選択性が小さいことを意味する。

[0173] 本発明において「相互作用」とは、静電的相互作用（イオン性結合、水素結合および双極子相互作用を含む）、ファンデルワールス相互作用（疎水性相互作用を含む）などに例示される非共有結合性相互作用を意味する。例えば、ＣＨ－π相互作用、ＮＨ－π相互作用、Ｓ－π相互作用、カチオン－π相互作用、またはハロゲン－π相互作用を意味する。本発明における相互作用は、水分子などの他分子を介したものであっても、水分子などの他分子を介さないものであってもよいが、水分子などの他分子を介さない相互作用であることが好ましい。

[0174] 本発明において、ヒトKRAS野生型タンパク質における９５番目のアミノ酸残基であるヒスチジン（Ｈｉｓ９５またはＨ９５と表す）と、環状化合物とが相互作用しているか否かは、双方の非水素原子の原子間距離（水分子などの他分子を介した結合の場合は、当該他分子を無視した双方の非水素原子の原子間距離）によって判定することができる。原子間距離が５．１オングストローム（Å）以下の場合に、双方の非水素原子が相互作用を有すると判定することができる。いくつかの態様において、相互作用している2つの非水素原子の原子間距離は、例えば、５．１Å以下、４．８Å以下、４．５Å以下、４．３Å以下、４．２Å以下、４．１Å以下、４．０Å以下、３．９Å以下、または３．７Å以下であることができる。また、２．０Å以上、２．１

Å以上または２．５Å以上であることができる。

[0175] 本発明において原子間距離は、例えば、ヒトKRAS野生型タンパク質と本発明における環状化合物との複合体の三次元構造の解析を通して測定することができる。具体的には、ヒトKRAS野生型タンパク質と本発明における環状化合物の複合体の結晶を調製する。当該結晶のＸ線回折を行い、空間群、単位格子等のＸ線回折強度データを取得する。取得されたＸ線回折強度データを、Coot (Emsley, P. et al., 2010)、Phenix (Adams, P.D. et al., 2010)、Phaser (J. Appl. Cryst. 40: 658-674 (2007))、Refmac5 (Acta Cryst. D67: 355-467 (2011)) およびARP/wARP (Cohen, S.X. et al., 2008)等の当業者に周知の初期構造または精密構造を決定するためのプログラムに適用すれば、ヒトKRAS野生型タンパク質と本発明における環状化合物の複合体の３次元構造を決定することができる。

[0176] ヒトKRAS野生型タンパク質と本発明における環状化合物の複合体の三次元構造を決定することができれば、当業者に周知の方法によって原子間距離を測定することが可能である。一例として、Discovery studio 2020 Client、ＭＯＥ (Molecular Operating Environment)、Ｍａｅｓｔｒｏ等の分子モデリングまたは分子シミュレーションに用いられるソフトウエアプログラムに、本発明における環状化合物とヒトKRAS野生型タンパク質との複合体の構造情報を読み込ませ、ソフトウエアプログラムに組み込まれた機能（例えば、Discovery studio 2020 Clientの場合、Distance Monitor機能）を使用すれば、原子間距離を測定することが可能である。また、使用したソフトウェアがどのような条件や基準で相互作用の有無を判断しているかの詳細は、ソフトウェアに付属の説明書、仕様書等で確認することができる（例えば、Discovery studio 2020 Clientの場合、ヘルプボタンから仕様書のＷｅｂページを開き、「Receptor-Ligand Interactions tools」を選択し、さらに「Theory-Receptor-Ligand Interactions」を選択し、さらに「Non-bond Interactions」を選択することで、どのような条件や基準で相互作用の有無を判断しているかの詳細を確認することができる）。

[0177] ヒトKRAS野生型タンパク質と本発明における環状化合物の複合体の結晶も、当業者に周知の方法によって取得することができる。例えば、本発明における環状化合物を含む溶液とヒトKRAS野生型タンパク質を含む溶液とを混合し、ヒトKRAS野生型タンパク質と本発明における環状化合物の複合体を取得する。得られる複合体を、蒸気拡散法、バッチ法（バルクバッチ法，マイクロバッチ法）、透析法、カウンターディフュージョン法等の当業者に周知の結晶化方法に供することにより、ヒトKRAS野生型タンパク質と本発明における環状化合物の複合体の結晶を調製することができる。蒸気拡散法として、シッティングドロップ法、ハンギングドロップ法、サンドイッチドロップ法が知られている。

[0178] なおヒトKRAS野生型タンパク質も当業者に公知の方法によって取得することができる。例えば、細胞を用いた組換えポリペプチド発現方法を利用してヒトKRAS野生型タンパク質を調製することができるが、これに限定されない。一態様において、本発明におけるヒトKRAS野生型タンパク質をコードする核酸を適当な発現ベクターに挿入し、該ベクターを適当な細胞に導入し、形質転換細胞を培養して、発現させたタンパク質を単離、精製する。このようなタンパク質は、精製を容易にするなどの目的で、他のタンパク質との融合タンパク質として発現させることも可能である。例えば、大腸菌を宿主としてマルトース結合タンパク質との融合タンパク質として調製する方法（米国New England BioLabs社発売のベクターpMALシリーズ）、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)との融合タンパク質として調製する方法（Amersham Pharmacia Biotech社発売のベクターpGEXシリーズ）、ヒスチジンタグを付加して調製する方法（Novagen社のpETシリーズ）HATタグを付加して調製する方法などを利用することが可能である。宿主細胞としては、組み換えタンパク質の発現に適した細胞であれば特に制限はなく、上記の大腸菌の他、例えば、酵母、種々の動植物細胞、昆虫細胞などを用いることが可能である。宿主細胞へのベクターの導入には、当業者に公知の種々の方法を用いることが可能である。例えば、大腸菌への導入には、カルシウムイオンを利用した導入方

法（Mandel, M., Higa, A.（1970）Journal of Molecular Biology, 53, 158-162、Hanahan, D.（1983）Journal of Molecular Biology, 166, 557-580）を用いることができる。宿主細胞内で発現させたタンパク質は、該宿主細胞またはその細胞培養物もしくは培養上清から、当業者に公知の方法により精製し、回収することが可能である。タンパク質を上記のマルトース結合タンパク質やHATタグなどとの融合タンパク質として発現させた場合には、容易にアフィニティー精製やゲル濾過クロマトグラフィー（サイズ排除クロマトグラフィー、SEC）精製を行うことが可能である。アフィニティークロマトグラフィー精製およびSEC精製には、AKTAxpress （商標）装置（GE Healthcare）またはNGC （商標）クロマトグラフィーシステム（Bio-Rad）またはBioLogic DuoFlow （商標）クロマトグラフィーシステム（Bio-Rad）などを用いることができる。

[0179] 原子間エネルギーも、当業者に周知の方法によって測定することが可能である。一例として、Discovery studio 2020 Client、ＭＯＥ（Molecular Operating Environment）、Ｍａｅｓｔｒｏ等の当業者に周知の分子シミュレーションプログラムに測定対象の物質の3次元構造を読み込ませ、当該プログラムの指示にしたがい、計算に使用する力場（例えばAmber、CHARM等）、エネルギー計算の対象となる原子を選択すれば容易に計算することができる。例えばDiscovery studio 2020 Clientの場合、Calculate Interaction Energy機能を用いて原子間エネルギーを計算することができる。

[0180] 非限定の一態様において、本発明における環状化合物と、ヒトKRAS野生型タンパク質との複合体においては、本発明における環状化合物がヒトKRAS野生型タンパク質中のＨｉｓ９５と相互作用する。

[0181] 特定の理論に拘束されるものではないが、本発明における環状化合物とヒトKRAS野生型タンパク質とがこのような様式で複合体を形成することが、本発明における環状化合物のヒトKRAS野生型タンパク質に対する大きな結合活性、さらにはHRASおよびNRASに対する結合選択性への寄与に関連すると考えられる。

[0182] 本発明は、本発明の環状化合物の製造に用いる非天然アミノ酸にも関する。ある態様において、本発明の非天然アミノ酸は、固相合成法を用いたペプチド化合物の製造に用いられる、Ｎ－保護非天然アミノ酸であり、また別の態様において、本発明の非天然アミノ酸はＮ－保護非天然アミノ酸から保護基を除去した遊離のアミノ基を有する非天然アミノ酸である。Ｎ－保護非天然アミノ酸の保護基としては、たとえば、Ｆｍｏｃ基、Ｂｏｃ基、Ｃｂｚ基、Ａｌｌｏｃ基、ノシル基、ジニトロノシル基、ｔ－Ｂｕ基、トリチル基、クミル基などが例示され、これらのうちではＦｍｏｃ基、Ｂｏｃ基、Ｃｂｚ基、Ａｌｌｏｃ基が好ましく、Ｆｍｏｃ基がより好ましい。

[0183] ある態様において、本発明における、保護基としてＦｍｏｃ基を有するＮ－保護非天然アミノ酸には、たとえば、表４に記載の以下のアミノ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が含まれる。

aa004: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]オクタン酸、

aa013: (2R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチルスルファニル-プロパン酸、

aa019: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4,4-ジフルオロ-ブタン酸、

aa023: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(3-チエニル)プロパン酸、

aa028: (2S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸、

aa043: (2S)-5,5-ジクロロ-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタン酸、

aa056: (2R)-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-2-メチル-プロパン酸、

aa098: (2S,3S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸、

aa099: (2S,3R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸、

aa100: (2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3,3-ジメチル-アゼチジン-2-カルボン酸、

aa111: (2R)-3-アリルオキシ-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸、

aa136: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸、

aa174: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-3-(p-トリル)プロパン酸、

aa210: (2S)-2-シクロペンチル-2-[エチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸、

aa220: (2S)-4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa229: (2S)-4-(ベンゾチオフェン-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa233: (2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸、

aa235: (2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸、

aa239: (2S,4S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸、

aa244: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-5,5-ジフルオロ-ペンタン酸、

aa246: (2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-プロポキシ-ピロリジン-2-カルボン酸、

aa250: (2R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-プロポキシ-プロパン酸、

aa264: (2S,3R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸、

aa265: (2S,3S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸、

aa268: (1S,2S,5R)-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸、

aa279: (2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-ピロリジン-2-カルボン酸、

aa281: (2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸、

aa331: (2S)-3-エチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタン酸。

aa389: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸、

aa391: (2S,3R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-プロポキシ-ブタン酸、

aa397: (2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-3-イソペンチルオキシ-プロパン酸、

aa398: (2S)-3-(シクロブトキシ)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]プロパン酸、

aa399: (2S)-4-(7-クロロ-1-メチル-インドール-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa400: (2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-3-メチル-ベンゾチオフェン-5-イル)ブタン酸、

aa401: (2S)-4-(7-クロロベンゾチオフェン-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa402: (2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-(1-メチルインドール-6-イル)ブタン酸、

aa403: (2S)-4-(1,3-ジメチルインドール-6-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa404: (2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-(1,2,3-トリメチルインドール-6-イル)ブタン酸、

aa405: (2S)-4-(2,3-ジメチルベンゾチオフェン-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa406: (2S)-4-(3-クロロ-4-エチル-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa407: (2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-[4-(メトキシメチル)-3,5-ジメチル-フェニル]ブタン酸、

aa408: (2S)-4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa409: (2S)-4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa410: (2S)-4-[4-(ジフルオロメチル)-3,5-ジフルオロ-フェニル]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa411: (2S)-4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸、

aa414: (2S,4R)-4-(シクロペントキシ)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸、

aa415: (2S,4R)-4-(シクロブトキシ)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸、

aa423: (3S)-3-シクロブチル-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸、

aa424: (3R)-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタン酸、

aa425: (3S)-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸、

aa426: (3S)-3-シクロヘキシル-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸、および
aa443: (2S)-2-[ブタ-3-エニル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]-3-(p-トリル)プロパン酸。

[0184] (一般製法)

本発明の環状化合物、並びにこれら化合物の製造に用いるオリゴペプチド化合物および非天然アミノ酸の一般的な製造方法について説明する。なお本明細書において、環状化合物を「環状ペプチド化合物」とよぶことがある。本明細書において、ペプチド化合物の「環状部」とは、２以上のアミノ酸残基が連結され、形成されている環状の部分を意味する。

[0185] ペプチド化合物の化学合成方法

本明細書におけるペプチド化合物、または環状化合物の化学合成方法としては、液相合成法、Fmoc合成やBoc合成等を用いた固相合成法、及びこれらの組み合わせ等が例示される。Fmoc合成では、主鎖アミノ基がFmoc基により保護され、側鎖官能基が必要に応じてｔ－Ｂｕ基、ＴＨＰ基、Ｔｒｔ基など、ピペリジンなどの塩基性で切断されない保護基で保護され、主鎖カルボン酸を保護しないアミノ酸を基本単位とする。基本単位としては、その他、Fmoc保護されたアミノ基とカルボキシル基を有する組み合わせであれば、特に限定されない。例えばジペプチドやトリペプチドなどを基本単位としてもよいし、該ジペプチドや該トリペプチド中に含まれる窒素原子の置換基および／または側鎖との間で環状構造を形成していてもよい。Ｎ末端に配置させる基本単位は、Fmocアミノ酸以外であってもよい。例えば、Bocアミノ酸であっても、Ｔｆａ基やＮｓ基であってもよく、アミノ基を有しないカルボン酸類縁体であってもよい。主鎖カルボキシル基あるいは主鎖カルボキシル基が適切な保護基で保護された側鎖にカルボキシル基を有するアミノ酸の側鎖カルボキシル基を固相担体の官能基との化学反応により固相に担持させる。続いてピペリジンやDBUなどの塩基によりFmoc基を脱保護し、新たに生じたアミノ基と続いて添加される基本単位のカルボキシル基を有する保護アミノ酸とを縮

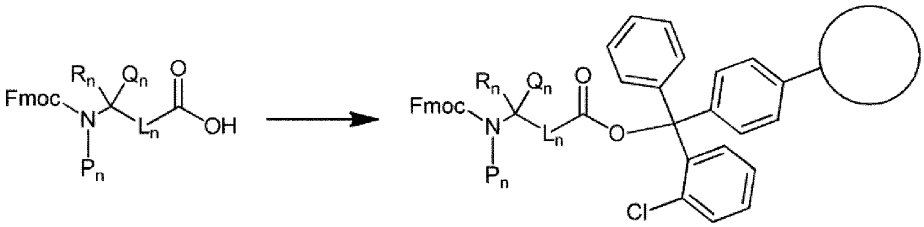
合反応させることで、ペプチド結合を生成させる。縮合反応では、カルボキシル基の活性化剤として、DICとHOBtの組み合わせ、DICとHOAtの組み合わせ、HATUとDIPEAとの組み合わせなど様々な組み合わせが可能である。脱Fmoc基とそれに続くペプチド結合生成反応の繰り返しにより、望みのペプチド配列を生成させることができる。望みの配列が得られた後、固相からの切り出しと必要に応じて導入した側鎖官能基の保護基の脱保護が行われる。また、固相からの切り出しを行う前にペプチドの構造変換や環化を行うことも可能である。固相からの切り出しと、脱保護は同一の条件、例えば９０：１０のＴＦＡ／H_2Oで行っても良いし、必要に応じて別々の条件で脱保護しても良い。固相からの切り出しは、１％ ＴＦＡなどの弱酸での切り出しが可能なものもあれば、Ｐｄ含有触媒などで脱保護が可能な保護基を利用して、両者の化学反応の直交性を利用することが可能である。これらの工程の間もしくは最後に、環化などの工程を実施することもできる。例えば、側鎖カルボン酸とＮ末端主鎖のアミノ基とを縮合させることや、側鎖アミノ基とＣ末端主鎖のカルボン酸を縮合させることができる。また、側鎖および／または窒素原子の置換基の２箇所以上にオレフィンを導入し、メタセシス反応により環化することができる。さらに、環化して生じた二重結合を還元して単結合にすることも可能である。また、環化して生じた二重結合をジヨードメタンージエチル亜鉛等の条件によりシクロプロパン環に変換することも可能である。なお、これらの環化、還元、シクロプロパン環への変換などの工程は、ジペプチドやトリペプチドなどの基本単位を合成する工程の中で実施してもよい。なお、Ｃ末端側のカルボン酸と環化させる側鎖カルボン酸の間、Ｎ末端側の主鎖アミノ基またはヒドロキシ基と環化させる側鎖アミノ基の間、もしくは側鎖および／または窒素原子の置換基のオレフィンと環化させるオレフィンとの間で反応直交性が必要であり、前述のとおり保護基の直交性を考慮して保護基の選択が行われる。また、Ｎ末端にクロロアセチル基を位置づけることにより、システイン残基の側鎖のチオール基との間で環化させることも可能である。このようにして得られた反応物を逆相カラムや、分子ふるいカラ

ムなどで精製することができる。これらの詳細は、例えばメルク株式会社が平成14年5月1日に発行した固相合成ハンドブックなどに記載されている。固相合成用樹脂は市販されているものを使うことができ、ＣＴＣ樹脂、Ｗａｎｇ樹脂、またはＳＡＳＲＩＮ樹脂が例示される。

[0186] 以下にペプチド合成機によるペプチド合成に用いる、アミノ酸が担持されたレジンの一般的な合成方法を示す。

[0187] Ｆｍｏｃアミノ酸のレジンへの担持は、ＷＯ２０１３／１００１３２もしくはＷＯ２０１８／２２５８６４に記載の方法に従って行うことができる。具体的には、たとえば、フィルター付きの反応容器に２－クロロトリチルクロライドレジンと溶媒（たとえば、脱水ジクロロメタン）を入れ、レジンを膨潤させる。次に該溶媒とレジンとを分離し、次いでレジン、溶媒（たとえば、脱水ジクロロメタン）に溶解させたＣ末端フリーのＦｍｏｃアミノ酸、溶媒（たとえば、脱水メタノール）、及び塩基（たとえば、ジイソプロピルエチルアミン）の混合液を反応容器に加えて混合し、Ｆｍｏｃアミノ酸をレジンに担持させる。レジンと反応液とを分離した後、１つまたは複数の溶媒および塩基の混合液（たとえば、脱水ジクロロメタンと脱水メタノールとジイソプロピルエチルアミンの混合液）に、レジンを混合して、レジンを洗浄する。レジンを溶媒（たとえば、ジクロロメタン）で、必要に応じて複数回洗浄した後、レジンと反応液を分離する。得られたレジンを減圧下で一晩乾燥させることで、Ｆｍｏｃアミノ酸が担持されたレジンを得ることができる。

[化22]



（式中、ｎは１～１１の整数を表し、P_1～P_{11}、Q_1～Q_{11}、R_1～R_{11}は本明細書に定義されるP_1～P_{11}、Q_1～Q_{11}、R_1～R_{11}をそれぞれ意味し

、L_1およびL_{11}は本明細書に記載のL_1およびL_{11}をそれぞれ意味し、L_2～L_{10}は単結合であり、〇はレジン部位を意味する。）

なお、上の構造では、Ｆｍｏｃ－アミノ酸において、レジン上の２－クロロトリチル基がＦｍｏｃアミノ酸のカルボン酸とエステル結合を介して結合している様子を示している。

[0188] 本明細書に記載の化合物の製造において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、該化合物を製造することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene’s, “Protective Groups in Organic Synthesis” （第５版, John Wiley & Sons 2014）」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。たとえば、アミノ基の保護基は、Ｆｍｏｃ、Ｂｏｃ、Ｃｂｚ、またはＡｌｌｏｃ基などが例示される。これらカーバメート基は、アミノ基をカーバメート化剤と塩基触媒存在下、反応させることで導入することができる。カーバメート化剤は、例えばBoc_2O、ＢｏｃＯＰｈ、ＦｍｏｃＯＳｕ、ＦｍｏｃＣｌ、ＣｂｚＣｌ、ＡｌｌｏｃＣｌ等が挙げられる。塩基触媒としては例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素セシウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、Ｎ－メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン等を挙げることができる。アミノ基の保護基であるカーバメート基は、塩基性条件下、酸性条件下、または加水素分解反応の条件下などで除去することができる。

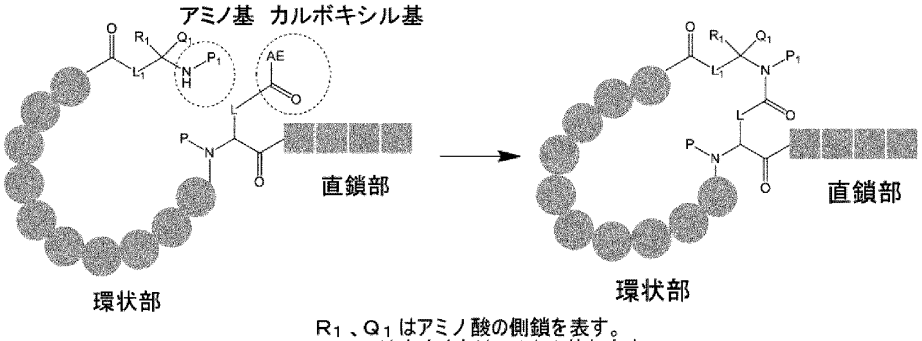
[0189] （ペプチド化合物の環化による環状化合物の合成方法）

直鎖状のペプチド化合物を環状化合物に変換する方法は、Comprehensive Organic Transformations、A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition、R. C. Larock著）、またはMarch’s Advanced Organic Chemistry:

Reactions, Mechanisms, and Structure、7th Edition、M. B. March著）などに記載の方法により、分子内で結合形成反応を行うことにより実施することができる。結合形成反応の後に、さらに官能基変換反応を行うこともできる。結合形成反応は、カルボン酸とアミンから形成されるC(O)-N結合、酸素原子を利用したC-O-C結合、C(O)-O結合、C(S)-O結合、硫黄原子を利用したC(O)-S結合、C(S)-S結合、C-S-S-C結合、C-S-C結合、C-S(O)-C結合、C-S(O_2)-C結合、窒素原子を利用した、C-N-C結合、C=N-C結合、N-C(O)-N結合、N-C(S)N結合、C(S)-N結合などが例示される。さらに、鈴木反応、Heck反応、Sonogashira反応、メタセシス反応等の遷移金属を触媒としたC-C結合の形成反応などが挙げられる。結合形成反応の後に、さらに行う官能基変換反応として、酸化反応または還元反応が例示される。具体的には硫黄原子を酸化して、スルホキシド基やスルホン基に変換する反応が例示される。また、炭素－炭素結合のうち、三重結合や二重結合を還元して、二重結合または単結合に変換する還元反応が例示される。2つのアミノ酸がアミノ酸の主鎖において結合すると、ペプチド結合により閉環構造が形成されるが、2つのアミノ酸の側鎖同士、側鎖と主鎖の結合等により、2つのアミノ酸間の共有結合が形成されてもよい。以下における黒丸または黒四角はアミノ酸残基を示し、連結した黒丸または黒四角はアミド結合で連結したペプチド鎖を表している。ペプチド鎖を構成するアミノ酸残基数は特に制限はなく、アミノ酸残基の数は以下に例示される黒丸または黒四角の数に限定されない。

[0190] （環状化合物の一般製法１）

[化23]

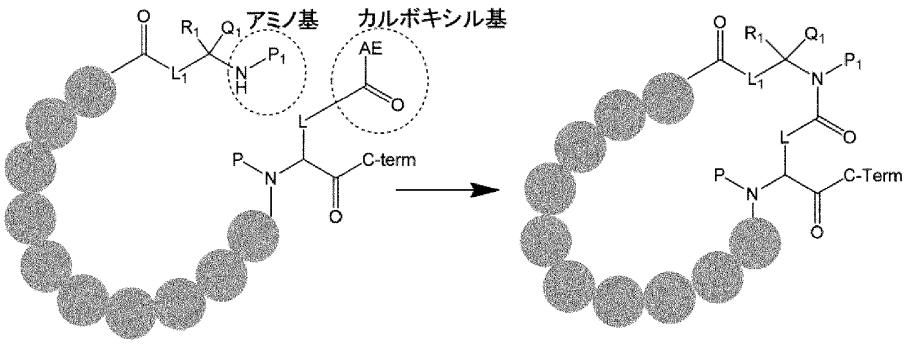


R_1、Q_1はアミノ酸の側鎖を表す。
P_1，Pは水素またはアルキル基を表す。
L_1，Lはリンカーを表す
AEはOHか活性エステルを表す。

直鎖部をもつ環状化合物の環状部は、Ｎ末端のアミノ基と、Ｃ末端側の側鎖のカルボキシル基（たとえば、アスパラギン酸やその誘導体の場合は、Ｌ＝－ＣＨ$_2$－であり、グルタミン酸やその誘導体の場合は、Ｌ＝－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である）を活性化試薬で活性化させるか活性エステルに変換後、分子内で縮合反応を行い、C(O)-N結合を形成させて環化させることができる。

[0191] （環状化合物の一般製法２）

[化24]



R_1、Q_1はアミノ酸の側鎖を表す。
P_1，Pは水素またはアルキル基を表す。
L_1，Lはリンカーを表す
AEはOHか活性エステルを表す。
C-TermはOH、アルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基を表す。

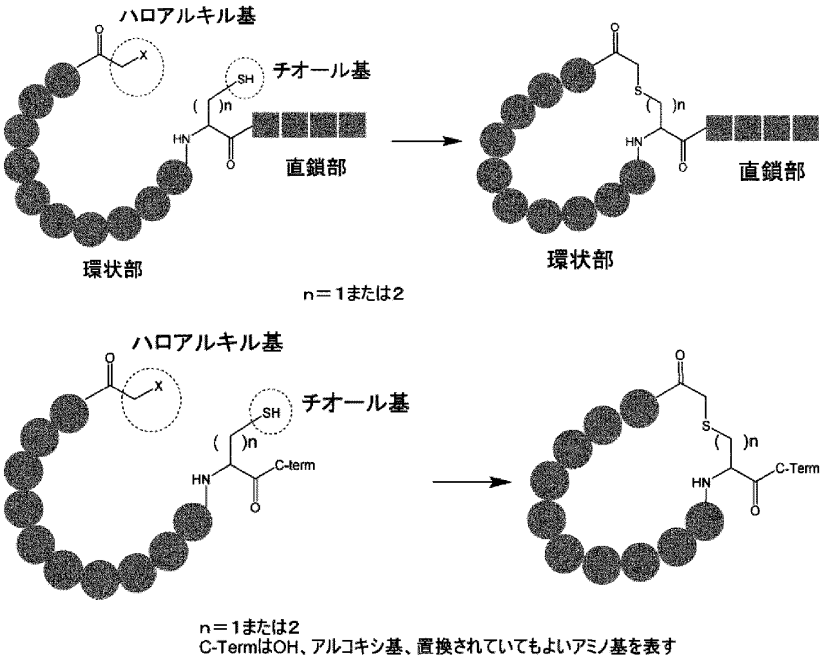
[0192] 環状化合物の一般製法１に記した直鎖部がC-Termとなった環状化合物では、Ｎ末端のアミノ基と、Ｃ末端側の側鎖のカルボキシル基（たとえば、アスパラギン酸やその誘導体の場合は、Ｌ＝－ＣＨ$_2$－であり、グルタミン酸やそ

の誘導体の場合は、Ｌ＝－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である）を活性化試薬で活性化させるか活性エステルに変換後、分子内で縮合反応を行い、C(O)-N結合を形成させて環化させることができる。

[0193] （環状化合物の一般製法３）

（ハロアルキル基とＳＨ基で環化する方法）

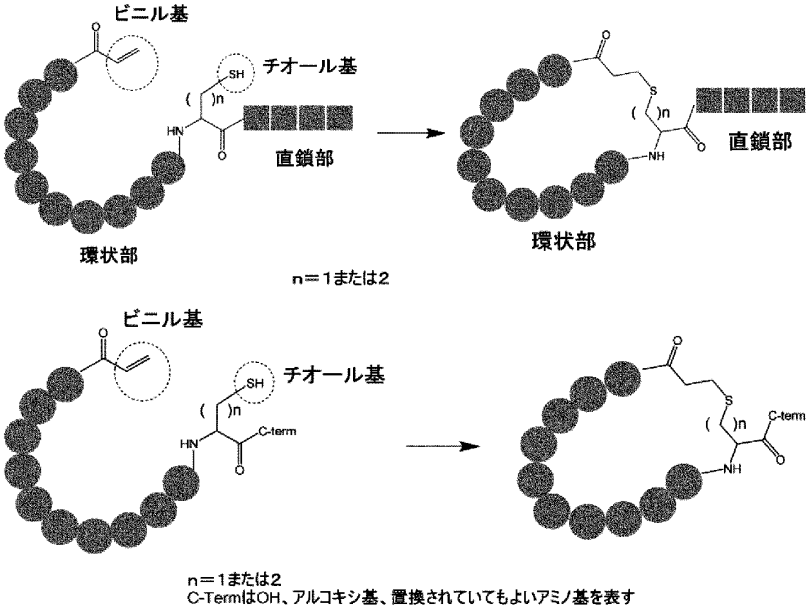
[化25]



直鎖部をもつ環状化合物の環状部は、アミノ酸残基のハロアルキル基と、アミノ酸残基のチオール基とを分子内で反応させることにより、C-S-C結合を形成させて環化させることができる。環状化合物の一般製法１に記した直鎖部がC-Termとなった環状化合物でも同様に、アミノ酸残基のハロアルキル基と、アミノ酸残基のチオール基とを分子内で反応させることにより、C-S-C結合を形成させて環化させることができる。さらに硫黄原子を酸化してスルホキシド、スルホンに変換し、C-S(O)-C結合、C-S(O_2)-C結合を形成させることもできる。

[0194] （ビニル基とＳＨ基で環化する方法）

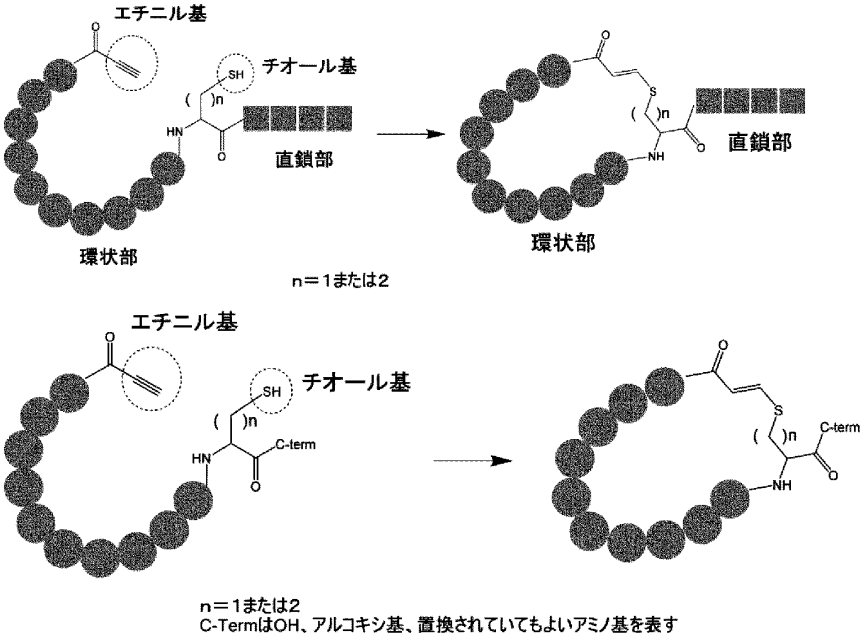
[化26]



直鎖部をもつ環状化合物の環状部は、アミノ酸残基のビニル基と、アミノ酸残基のチオール基とを分子内で反応させることにより、C-S-C結合を形成させて環化させることができる。環状化合物の一般製法１に記した直鎖部がC-Termとなった環状化合物でも同様に、アミノ酸残基のビニル基と、アミノ酸残基のチオール基とを分子内で反応させることにより、C-S-C結合を形成させて環化させることができる。さらに硫黄原子を酸化してスルホキシド、スルホンに変換し、C-S(O)-C結合、C-S(O_2)-C結合を形成させることもできる。

[0195] （エチニル基とＳＨ基で環化する方法）

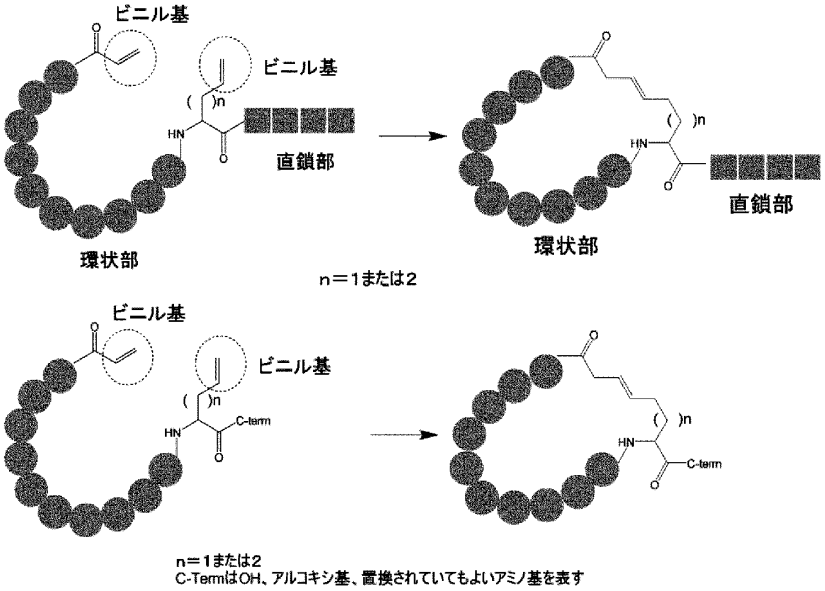
[化27]



直鎖部をもつ環状化合物の環状部は、アミノ酸残基のエチニル基と、アミノ酸残基のチオール基とを分子内で反応させることにより、C-S-C結合を形成させて環化させることができる。環状化合物の一般製法１に記した直鎖部がC-Termとなった環状化合物でも同様に、アミノ酸残基のエチニル基と、アミノ酸残基のチオール基とを分子内で反応させることにより、C-S-C結合を形成させて環化させることができる。さらに硫黄原子を酸化してスルホキシド、スルホンに変換し、C-S(O)-C結合、C-S(O_2)-C結合を形成させることもできる。二重結合部位を還元して単結合に変換することもできる。

[0196] （ビニル基とビニル基で環化する方法）

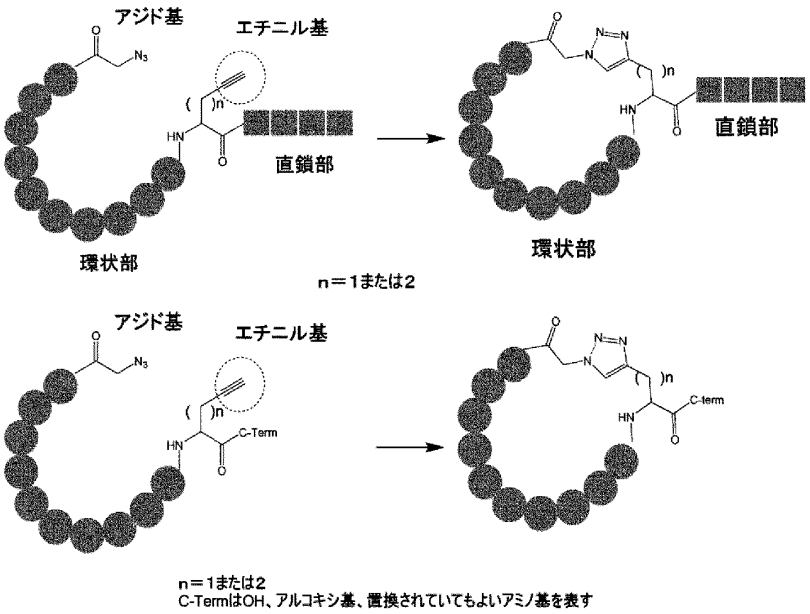
[化28]



直鎖部をもつ環状化合物の環状部は、アミノ酸残基の異なるビニル基どうしを、分子内で反応させることにより、C-C結合を形成させて環化させることができる。環状化合物の一般製法１に記した直鎖部がC-Termとなった環状化合物でも同様に、アミノ酸残基の異なるビニル基どうしを、分子内で反応させることにより、C-C結合を形成させて環化させることができる。

[0197] （アジド基とエチニル基でトリアゾール環を形成させて環化する方法）

[化29]



直鎖部をもつ環状化合物の環状部は、アミノ酸残基のアジド基と、アミノ酸残基のエチニル基とを分子内で反応させることにより、トリアゾール環を形成させて環化させることができる。環状化合物の一般製法１に記した直鎖部がC-Termとなった環状化合物でも同様に、アミノ酸残基のアジド基と、アミノ酸残基のエチニル基とを分子内で反応させることにより、トリアゾール環を形成させて環化させることができる。

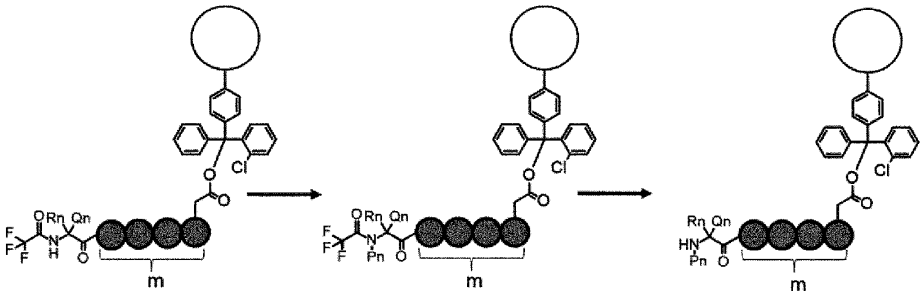
[0198] 以下にペプチド修飾によるペプチド化合物の一般製法を示す。以下のスキームにおいて、P_nは窒素原子の置換基を表し、R_nとQ_nはアミノ酸の側鎖を表し、黒丸はアミノ酸残基を示し、連結した黒丸はアミド結合で連結したペプチド鎖を表しており、ｍはアミノ酸の残基数を示しており１以上の任意の整数値を取ることができる。

[0199] （Ｎ－アルキルアミノ酸を含むペプチドの製造法）

Ｎ－アルキルアミノ酸を含むペプチドは、Ｆｍｏｃ保護されたＮ－アルキルアミノ酸を原料として用いて本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成する方法のほかに、以下の方法に示すレジン上におけるＮ末端の窒素のアルキル化により製造することができる。具体的にはレジンに担持

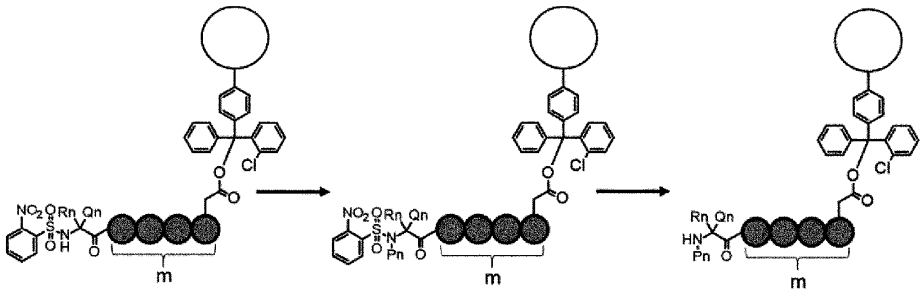
されたペプチドのＮ末端のＴｆａアミド（トリフルオロアセトアミド）の窒素を塩基性条件下、ハロゲン化アルキルと反応させ、続いてOrganic Letters,2008,10, 4815-4818などを参考に還元剤で処理することで目的とするＮ－アルキルアミノ酸をＮ末端に有するペプチドを製造することができる。更に本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従ってペプチド伸長とレジンからの切り出し、環化、脱保護、精製を行うことで環状化合物を製造することができる。

[化30]



[0200] Ｎ末端の窒素にＰ$_n$を導入する別法として、以下の方法に示すNature Protocols,2012,7,432-444に記載の方法も用いることができる。具体的には、レジンに担持されたペプチドのＮ末端のアミンをＮｓ置換体に誘導し、光延反応によりＰ$_n$を導入し、続いてＮｓ基の脱保護を行うことで目的とするＰ$_n$をＮ末端に有するペプチドを得ることができる。更に本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従ってペプチド伸長とレジンからの切り出し、環化、脱保護、精製を行うことで環状化合物を製造することができる。

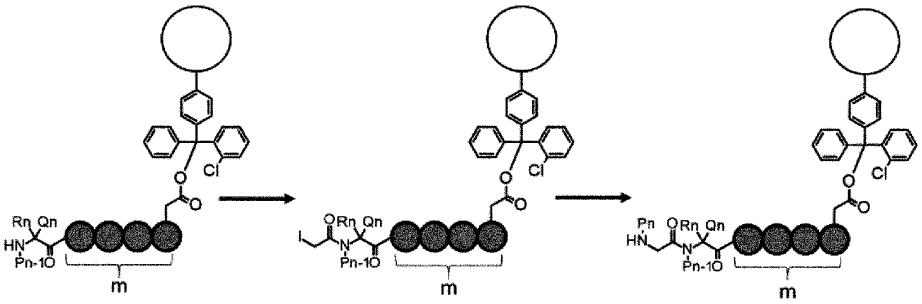
[化31]



[0201] 窒素原子上にＰ$_n$が導入されたグリシンを含むペプチドの合成法として、Ｆ

ｍｏｃ保護された窒素原子上にＰ$_n$が導入されたグリシンを原料として用いて本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成する方法のほかに、以下の方法に示すＮ末端のハロゲン化炭素とアミンとの置換反応により製造することができる。具体的には、Ｎ末端のアミンに対しヨード酢酸を反応させたものに対し、Organic Letters,2010,12,4928-4931などを参考に任意の１級アミンと反応させることで、目的とする窒素原子上にＰ$_n$が導入されたグリシンをＮ末端に有するペプチドを得ることができる。更に本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従ってペプチド伸長とレジンからの切り出し、環化、脱保護、精製を行うことで環状化合物を製造することができる。

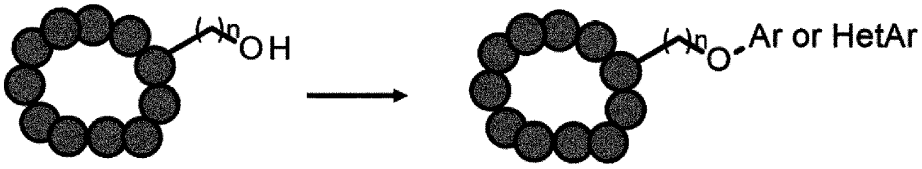
[化32]



[0202]（側鎖にアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基を含むペプチドの製造法）

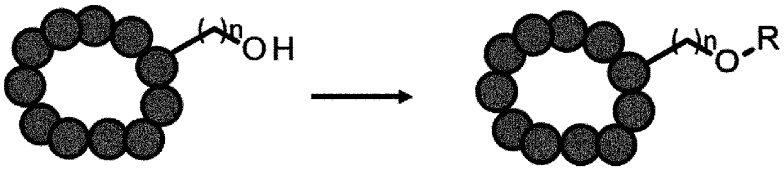
側鎖にアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基を含むペプチドは、側鎖に目的のアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基を有するＦｍｏｃアミノ酸を原料として用いて本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って製造する方法のほかに、以下の方法に示す側鎖にアルコールを有するペプチドを前駆体として、Organic Letters,2014,16, 4944-4947またはTetrahedron Letters,2003,44,3863-3865などを参考に製造することができる。具体的には、側鎖にアルコールを有するペプチドを、酢酸銅（ＩＩ）存在下でトリアリールボロキサン‐ピリジン錯体と反応させることで側鎖にアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基を有するペプチドを製造できる。

[化33]



[0203] 側鎖にアリールオキシ基もしくはヘテロアリールオキシ基を除くエーテル基を有するペプチドは、側鎖に目的のエーテル基を有するＦｍｏｃアミノ酸を原料として本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って製造する方法のほかに、以下の方法に示す側鎖にアルコールを有するペプチドを前駆体として、Journal of Medicinal Chemistry,2011,54,4815-4830に記載の方法またはJournal of Medicinal Chemistry,2014,57,159-170に記載の方法を参考に製造することができる。具体的には、アルコールを有するペプチドを酸化銀（Ｉ）存在下でハロゲン化アルキルを反応させる方法、もしくは水酸化ナトリウム水溶液を塩基として用いてテトラアルキルアンモニウム塩といった相間移動触媒の存在下ハロゲン化アルキルを反応させる方法で、側鎖に目的とするエーテル基を持つペプチドを製造することができる。

[化34]

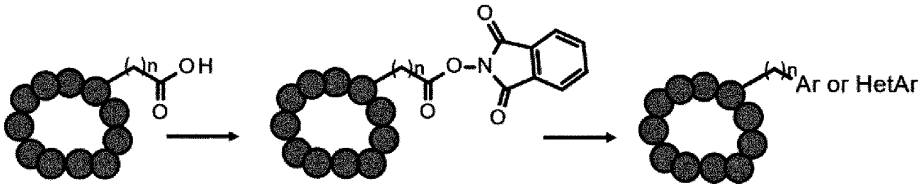


[0204] （側鎖にアリール基もしくはヘテロアリール基を含むペプチドの製造法）

側鎖にアリール基もしくはヘテロアリール基を有するペプチドは、側鎖に目的のアリール基もしくはヘテロアリール基を有するＦｍｏｃアミノ酸を原料として本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って製造する方法のほかに、以下の方法に示す側鎖にカルボン酸を有するペプチドを前駆体として、J.Am.Chem.Soc.,2016,138,5016-5019に記載の方法などを参考に製造することができる。具体的には、側鎖にカルボン酸を有するペプチドをＮ－ヒドロキシフタルイミドで活性化し、任意のアリールハライドもしくはヘテロ

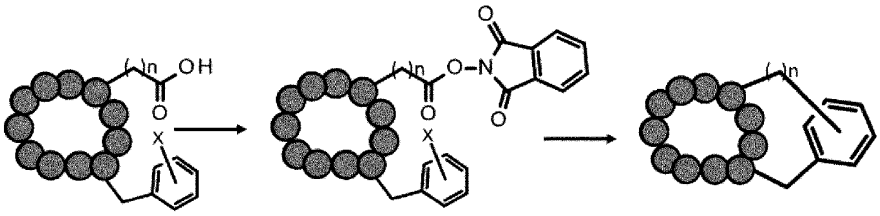
アリールハライドと反応させることで側鎖に目的のアリール基もしくはヘテロアリール基を有するペプチドを製造することができる。

[化35]



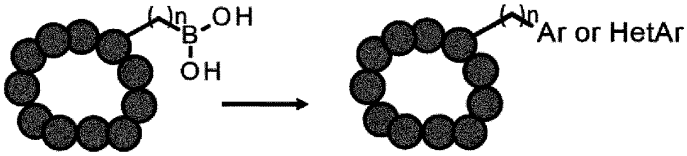
[0205] また、窒素原子の置換基および／または側鎖にカルボン酸を有し、分子内の別の窒素原子の置換基および／または側鎖にアリールハライドもしくはヘテロアリールハライドを有するペプチドを用いて、ペプチド主鎖が架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、カルボン酸を有するペプチドをＮ－ヒドロキシフタルイミドで活性化し、分子内のアリールハライドもしくはヘテロアリールハライドとの反応により架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。

[化36]



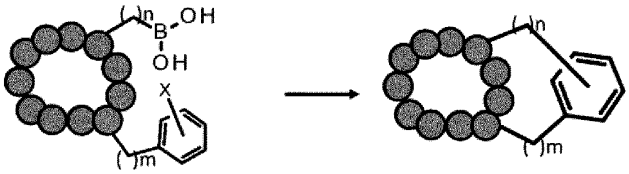
[0206] 側鎖にアリール基もしくはヘテロアリール基を有するペプチドの製造法の別法として、以下の方法に示す側鎖にボロン酸を有するペプチドを前駆体として用いた鈴木カップリングでも合成することができる。具体的には側鎖にボロン酸を有するＦｍｏｃアミノ酸を原料として用いて前駆体ペプチドを合成し、パラジウム触媒存在下にて任意のアリールハライドと反応させることで目的とする側鎖に芳香環を有するペプチドを製造することができる。

[化37]



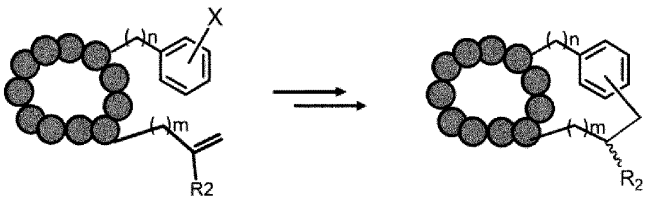
[0207] また、窒素原子の置換基および／または側鎖にボロン酸を有し、分子内の別の窒素原子の置換基および／または側鎖にアリールハライドを有するペプチドを用いて、ペプチド主鎖が架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、ボロン酸を有するペプチドをパラジウム触媒存在下にて分子内のアリールハライドと反応させることにより架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。

[化38]



[0208] また、窒素原子の置換基および／または側鎖にオレフィンを有し、分子内の別の窒素原子の置換基および／または側鎖にアリールハライドを有するペプチドを用いて、アリーレンを含むアルキレンで架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、オレフィンへのハイドロボレーション反応によりホウ素化合物に変換し、次いでパラジウム触媒存在下にて分子内のアリールハライドと反応させることにより架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。

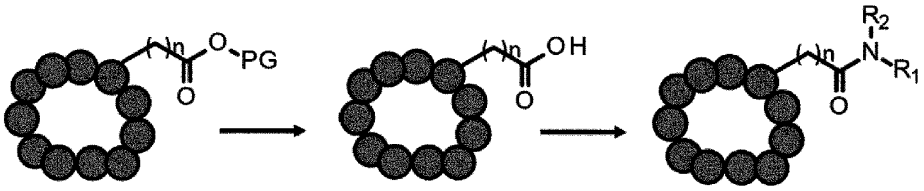
[化39]



[0209] （側鎖にアミド基を含むペプチドの製造法）

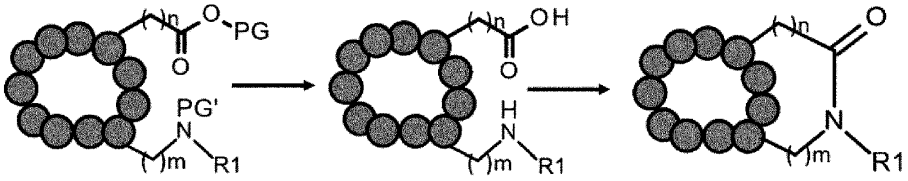
側鎖にアミド基を有するペプチドは、側鎖に目的のアミド基を有するＦｍｏｃアミノ酸を原料として合成する方法のほかに、以下の方法に示す側鎖にカルボン酸を有するペプチドを前駆体としたアミド化で合成することができる。具体的には、側鎖に保護されたカルボン酸を有するペプチドの脱保護を行って側鎖にカルボン酸を有する前駆体ペプチドを合成し、ＨＡＴＵなどを縮合剤として用いて任意のアミンと縮合させることで目的とする側鎖にアミド基を有するペプチドを得ることができる。

[化40]



[0210] また、窒素原子の置換基および／または側鎖にカルボン酸を有し、分子内の別の窒素原子の置換基および／または側鎖にアミノ基を有するペプチドを用いて、ペプチド主鎖が架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、脱保護を行ってカルボン酸およびアミノ基を有する前駆体ペプチドを合成し、ＨＡＴＵなどの縮合剤を用いて縮合させることで分子内アミド化反応により架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。

[化41]

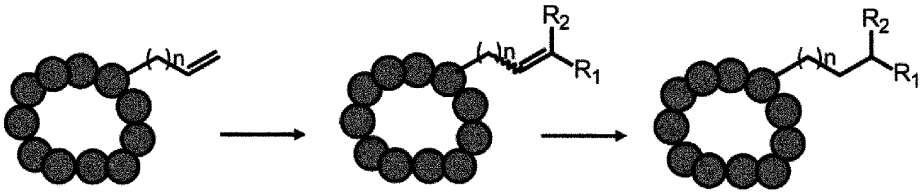


[0211] （側鎖に二重結合を含み得る高度に置換された構造を含むペプチドの合成）

側鎖に二重結合を含み得る高度に置換された構造を有するペプチドの合成は、目的の側鎖に二重結合を有するＦｍｏｃアミノ酸を原料として合成する方法のほかに、末端オレフィンの官能基化で製造することができる。具体的には、側鎖に末端オレフィンを有するペプチドを本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成し、更にオレフィンメタセシス反応により任

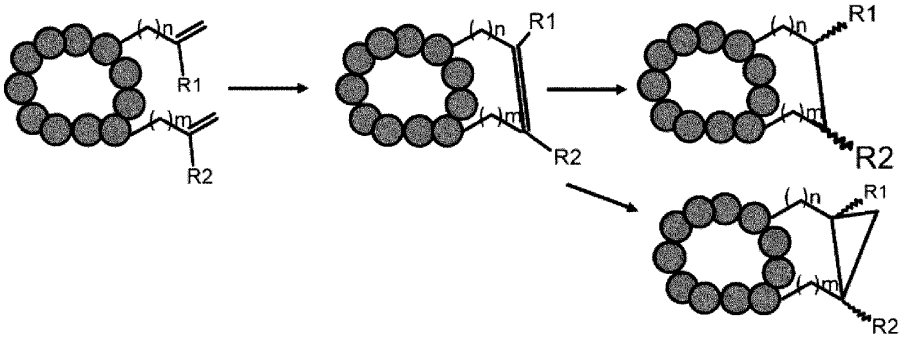
意の末端オレフィンを持つ基質とカップリングすることで高度に置換されたオレフィンを持つ側鎖に変換することができる。更にオレフィンを水素添加反応で還元することにより、対応する側鎖に変換することもできる。

[化42]



[0212] また、窒素原子の置換基および／または側鎖に、二重結合を複数有するペプチドを用いて、ペプチド主鎖が架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、窒素原子の置換基および／または側鎖の２か所にオレフィンを有するペプチドを本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成し、更にNature Protocols,2011,6,761-771を参考に２か所のオレフィンをオレフィンメタセシス反応により架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。更にオレフィンを水素添加反応で還元することにより飽和アルキレンで架橋された化合物を製造できる。

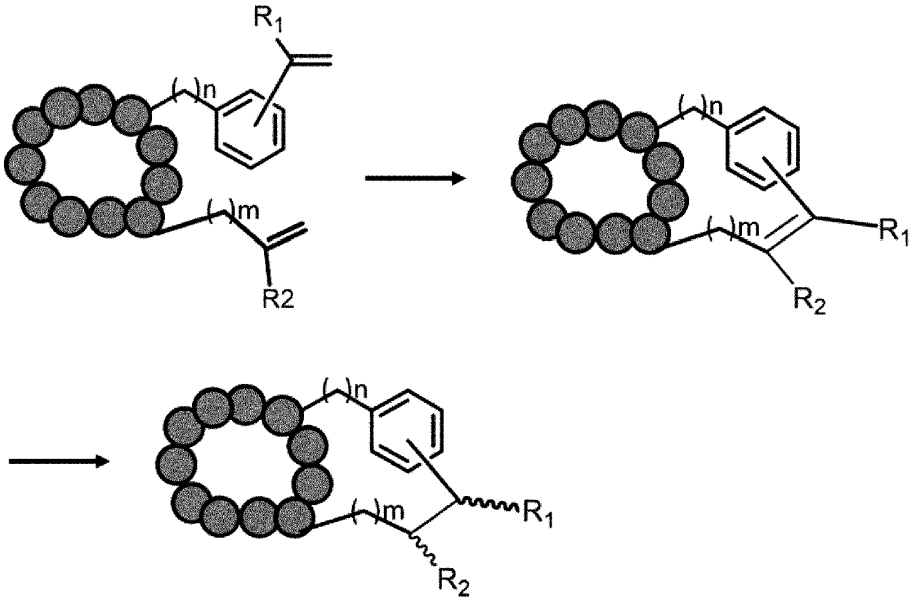
[化43]



[0213] また、上記の架橋型の化合物として、窒素原子の置換基および／または側鎖に、オレフィンを含む置換基を有するアリールを含むペプチドを用いて、アリーレンおよび二重結合を含む二価の基により架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、窒素原子の置換基および／または側鎖に、オレフィンを含むアリール、およびオレフィンを有するペプチドを本実施

例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成し、２か所のオレフィンをオレフィンメタセシス反応により架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。更にオレフィンを水素添加反応で還元することによりアリーレンを含むアルキレンで架橋された化合物を製造できる。

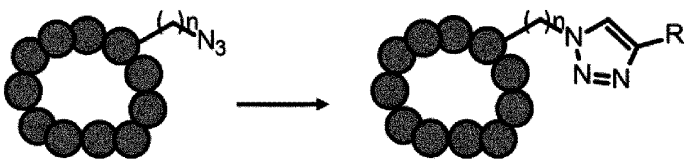
[化44]



[0214] （側鎖にトリアゾールを含むペプチドの合成）

側鎖にトリアゾールを有するペプチドはアジド基とのクリック反応により製造することができる。具体的には、側鎖にアジド基を有するペプチドを本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成し、更にBioorganic & Medicinal Chemistry Letters,2009,19,4130-4133などを参考にヨウ化銅（Ｉ）存在下で任意のアセチレンとカップリングすることで側鎖にアジド基を有するペプチド化合物を製造できる。

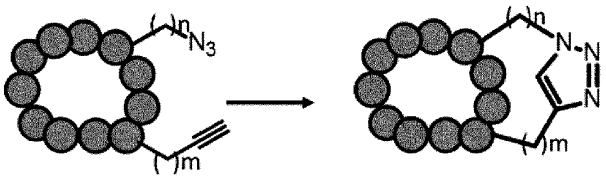
[化45]



[0215] また、窒素原子の置換基および／または側鎖にアジド基を有し、分子内の

別の窒素原子の置換基および／または側鎖にアセチレンを有するペプチドを用いて、ペプチド主鎖が架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、アジド基を有するペプチドをパラジウム触媒存在下にて分子内のアセチレンと反応させるにより架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。

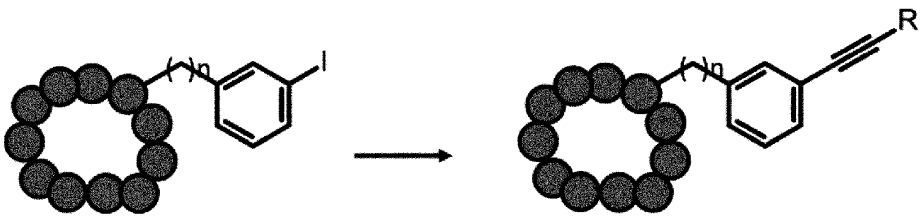
[化46]



[0216] （側鎖にアルキニル基で置換されたアリール基を含むペプチドの合成）

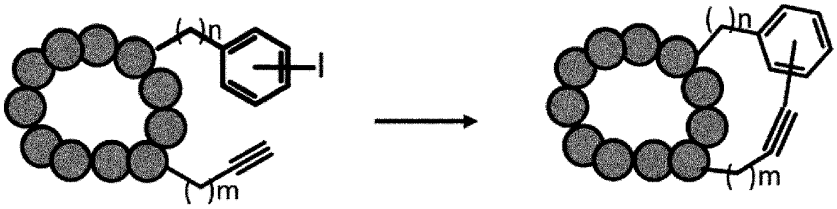
側鎖にアルキニル基で置換されたアリール基を含むペプチドの合成は、ハロゲン化アリール基との薗頭カップリング反応により製造することができる。具体的には、側鎖にヨウ化アリール基を有するペプチドを本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成し、更にヨウ化銅（Ｉ）存在下任意のアセチレンとカップリングすることで側鎖にアルキニル基で置換されたアリール基を有するペプチド化合物に変換することができる。

[化47]



[0217] また、窒素原子の置換基および／または側鎖にハロゲン化アリール基を有し、分子内の別の窒素原子の置換基および／または側鎖にアセチレンを有するペプチドを用いて、ペプチド主鎖が架橋されたペプチド化合物の製造が可能である。具体的には、ヨウ化アリール基を有するペプチドをヨウ化銅（Ｉ）存在下、分子内のアセチレンとカップリングさせるにより架橋することで、架橋型の化合物を製造できる。

[化48]



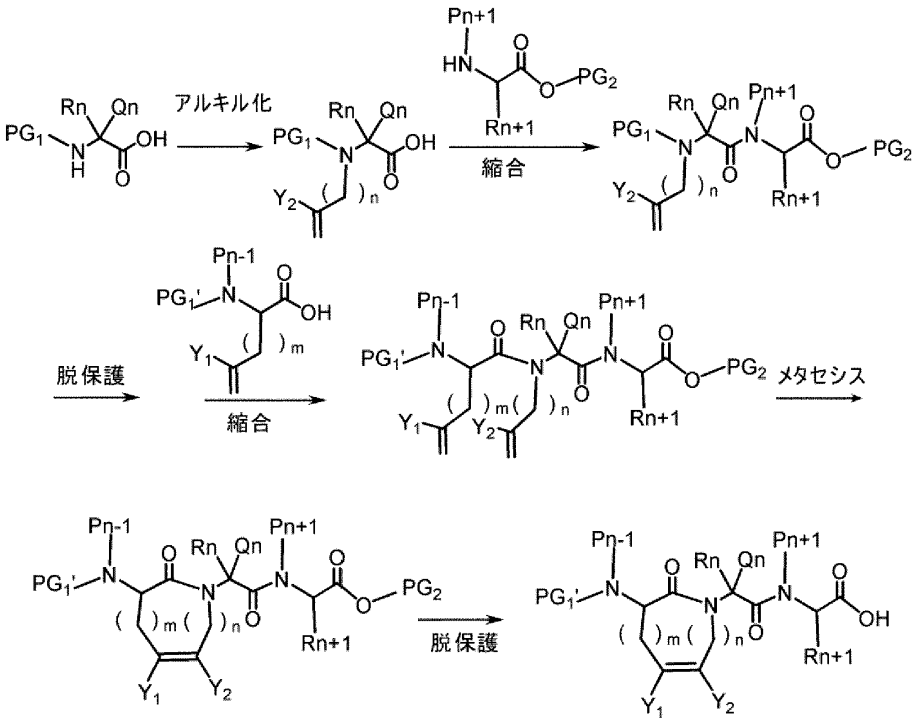
[0218] （オリゴペプチド化合物の一般製法）

以下に、窒素原子の置換基および側鎖との間で環状構造を形成しているオリゴペプチドの一般製法を示す。以下のスキームにおいてＰＧ$_1$およびＰＧ$_1$’は窒素原子の保護基、ＰＧ$_2$およびＰＧ$_2$’は酸素原子の保護基、Ｒ$_{n-1}$、Ｒ$_n$、Ｒ$_{n+1}$、Ｑ$_n$はアミノ酸の側鎖、Ｐ$_{n-1}$、Ｐ$_n$、Ｐ$_{n+1}$は窒素原子の置換基、Ｙ$_1$およびＹ$_2$は水素、ハロゲンもしくはアルキルをそれぞれ表す。以下に示すアミノ酸の製造方法では、目的の官能基以外が化学反応を起こしてしまう場合がある。このような場合は、目的としない官能基に保護基を導入することにより、所望の反応のみを進行させることができる。このような保護基の脱着反応は、例えば、「Greene’s, “Protective Groups in Organic Synthesis”（第５版, John Wiley & Sons 2014）」に記載の方法を挙げることができる。化合物の官能基の変換反応は、LarockのComprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations（第5版）やSmithのMarch’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure（第8版）を参照することができる。

[0219] アミノ酸の窒素原子の置換基と別のアミノ酸の側鎖が環状構造を形成したオリゴペプチド化合物は、以下の方法を用いて合成することができる。保護アミノ酸に対して、塩基存在下でオレフィンを有するアルキル化剤を作用させることでオレフィンを有するアルキル基を導入することができる。次いでＣ末端が保護された任意のアミノ酸を縮合することにより、Ｃ末端側に任意のアミノ酸を伸長することができる。縮合反応は、カルボキシル基の活性化剤として、DICとHOBtの組み合わせ、DICとHOAtの組み合わせ、HATUとDIPEAとの組み合わせなど様々な組み合わせが可能である。続いて窒素原子の保護基

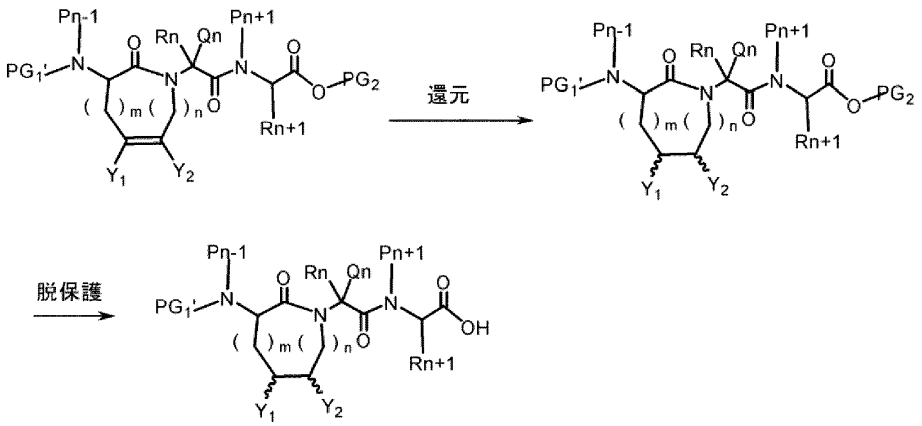
を脱保護した後、側鎖にオレフィンを有する保護アミノ酸を伸長することができる。次いでメタセシス反応により、分子内のオレフィンを環化させることができる。次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、窒素原子の置換基および側鎖との間で二重結合を含む環状構造を形成しているＣ末端フリーのオリゴペプチド化合物を製造することができる。

[化49]



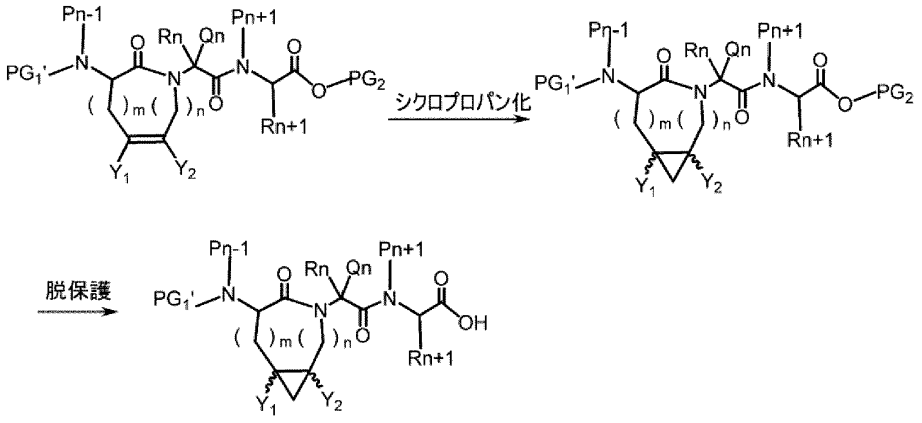
[0220] また、二重結合を含む環状構造を形成しているオリゴペプチド化合物を用いて、二重結合が単結合に変換された環状構造を有するオリゴペプチド化合物を製造することができる。具体的には、二重結合を含む環状構造を形成しているＣ末端保護体を水素添加反応で還元し、次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、窒素原子の置換基および側鎖との間でアルキレンによる環状構造を形成しているＣ末端フリーのオリゴペプチド化合物を製造することができる。

[化50]



[0221] さらに、二重結合を含む環状構造を形成しているオリゴペプチド化合物を用いて、二重結合がシクロプロパン環に変換された、架橋構造を有するオリゴペプチド化合物を製造することができる。具体的には、二重結合を含む環状構造を形成しているＣ末端保護体に対して、ジヨードメタンージエチル亜鉛等の条件により二重結合をシクロプロパン環に変換することができる。次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、二重結合がシクロプロパン環に変換された、架橋構造を有するオリゴペプチド化合物を製造することができる。

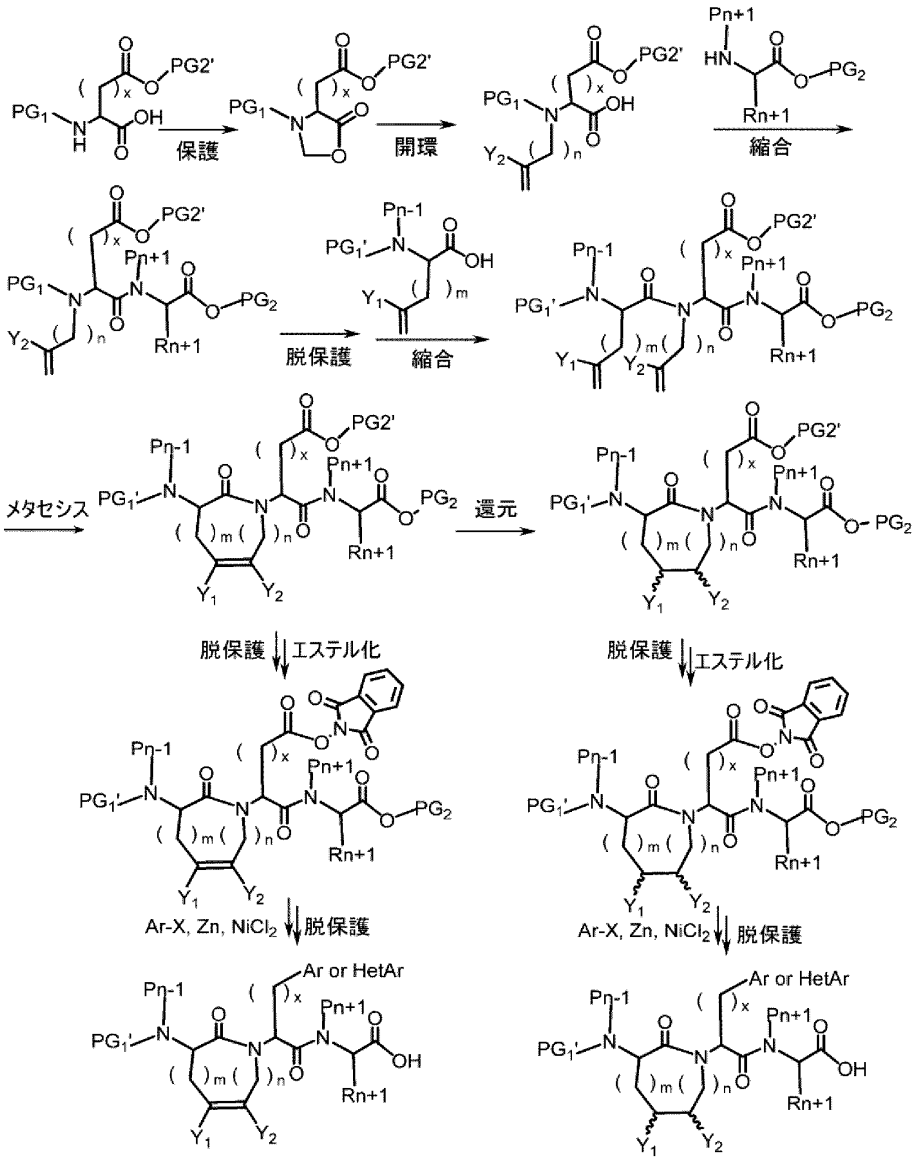
[化51]



[0222] アミノ酸の窒素原子の置換基と別のアミノ酸の側鎖が環状構造を形成したオリゴペプチド化合物は、以下の方法を用いても合成することができる。保

護アミノ酸に対して、Freidingerらの方法（J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81）に準じてアルデヒドを作用させることで、環状保護基が導入されたオキサゾリジノン体を得ることができる。次いで、Nguyenらの方法（Synthesis, 2009, 12, 1991）に準じてオレフィンを有するケイ素化合物を用いて開環反応を行うことで、窒素原子上にオレフィンを有するアルキル基を導入することができる。次いでＣ末端が保護された任意のアミノ酸を縮合することにより、Ｃ末端側に任意のアミノ酸を伸長することができる。続いて窒素原子の保護基を脱保護した後、側鎖にオレフィンを有する保護アミノ酸を伸長することができる。次いでメタセシス反応により、分子内のオレフィンを環化させることができる。次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、窒素原子の置換基および側鎖との間で二重結合を含む環状構造を形成しているＣ末端フリーのオリゴペプチド化合物を製造することができる。

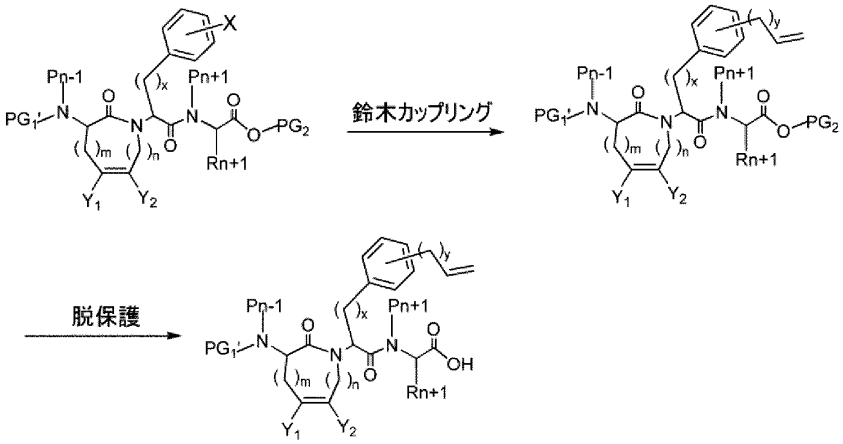
[化52]



[0223] 側鎖にアルケニル基（y=0～2）で置換されたアリール基を含むオリゴペプチドの合成は、ハロゲン化アリール基とアルケニル基を有するホウ素化合物との鈴木カップリング反応により製造することができる。具体的には、側鎖にヨウ化アリール基を有するペプチドを本実施例に記載した一般的なオリゴペプチド合成法に従って合成し、パラジウム触媒存在下任意のアルケニル基を有するホウ素化合物とカップリングすることで側鎖にアルケニル基（y=0～

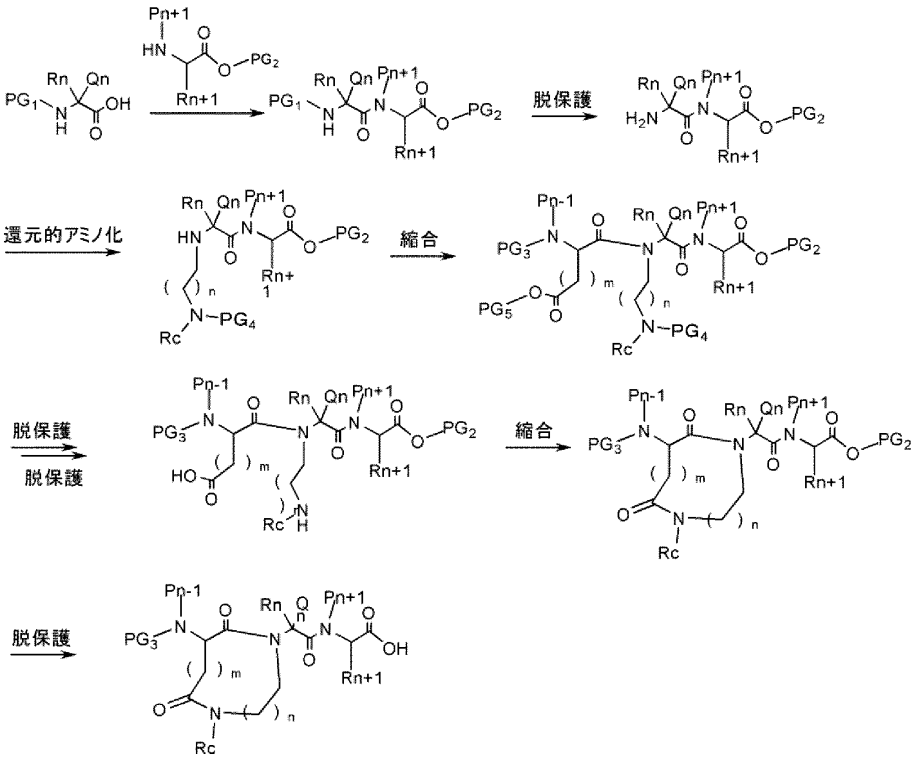
2）で置換されたアリール基を有するオリゴペプチド化合物に変換することができる。

[化53]



[0224] アミノ酸の窒素原子の置換基と別のアミノ酸の側鎖がアミド結合により環状構造を形成したオリゴペプチド化合物は、以下の方法を用いて合成することができる。具体的には、Ｃ末端が保護されたペプチドを本実施例に記載した一般的な合成法に従って合成し、Ｎ末端を脱保護、次いで保護基を有するアミノ基を含むアルデヒド化合物との還元的アミノ化反応により、Ｎ置換基に保護基を有するアミノ基を導入することができる。次いで、側鎖に保護基を有するカルボキシ基を含む保護アミノ酸と縮合した後、カルボキシ基およびアミノ基の保護基を除去した後に分子内で縮合し、Ｃ末端を脱保護することにより、アミノ酸の窒素原子の置換基と別のアミノ酸の側鎖がアミド結合により環状構造を形成したオリゴペプチド化合物に変換することができる。

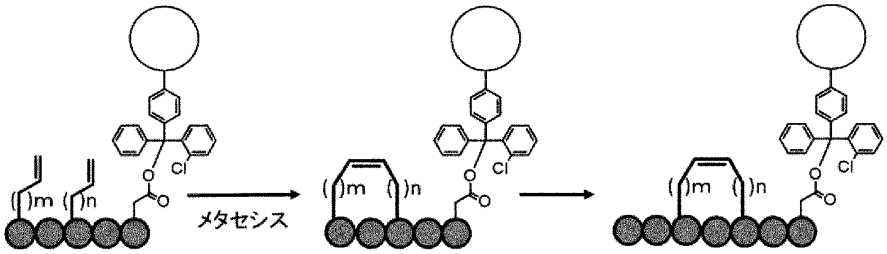
[化54]



[0225] （レジン上におけるペプチド化合物の環化法）

環状化合物および環状構造を有するオリゴペプチド化合物は、本実施例に記載した方法に従って環化するほかに、以下の方法に示すレジン上におけるメタセシス反応により環化することができる。具体的にはレジンに担持されたペプチドとして、窒素原子の置換基および／または側鎖の２か所にオレフィンを有するペプチドを本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従って合成し、２か所のオレフィンをメタセシス反応により環化することで、環状構造を有する化合物を製造できる。更に本実施例に記載した一般的なペプチド合成法に従ってペプチド伸長とレジンからの切り出し、環化、脱保護、精製を行うことで環状化合物および環状構造を有するオリゴペプチド化合物を製造することができる。

[化55]

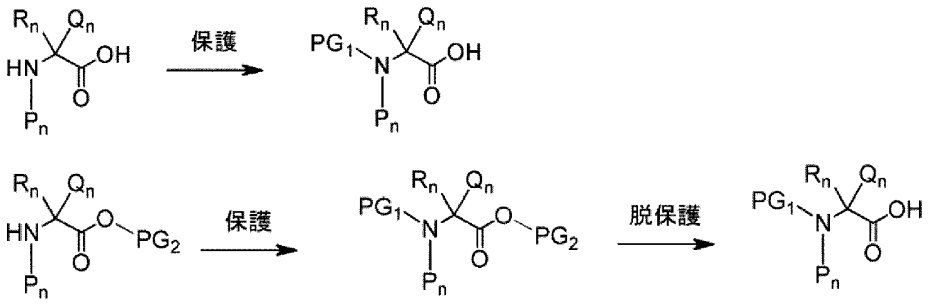


[0226] （非天然アミノ酸の一般製法）

以下にアミノ酸の窒素原子が保護されたＣ末端フリーの非天然アミノ酸の一般製法を示す。以下のスキームにおいてＰＧ$_1$およびＰＧ$_1$’は窒素原子の保護基、ＰＧ$_2$およびＰＧ$_2$’は酸素原子の保護基、ＰＧ$_3$およびＰＧ$_4$はアミノ酸の側鎖の保護基、Ｒ$_n$とＱ$_n$はアミノ酸の側鎖、Ｐ$_n$は窒素原子の置換基、Ｐ’はＣ$_1$－Ｃ$_5$アルキル、Ｒ、Ｒ’、Ｒ’’、Ｒ’’’は水素またはアミノ基の置換基をそれぞれ表す。以下に示すアミノ酸の製造方法では、目的の官能基以外が化学反応を起こしてしまう場合がある。このような場合は、目的としない官能基に保護基を導入することにより、所望の反応のみを進行させることができる。このような保護基の脱着反応は、例えば、「Greene’s, “Protective Groups in Organic Synthesis” （第５版, John Wiley & Sons 2014）」に記載の方法を挙げることができる。化合物の官能基の変換反応は、LarockのComprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations （第5版）やSmithのMarch’s Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure （第8版）を参照することができる。

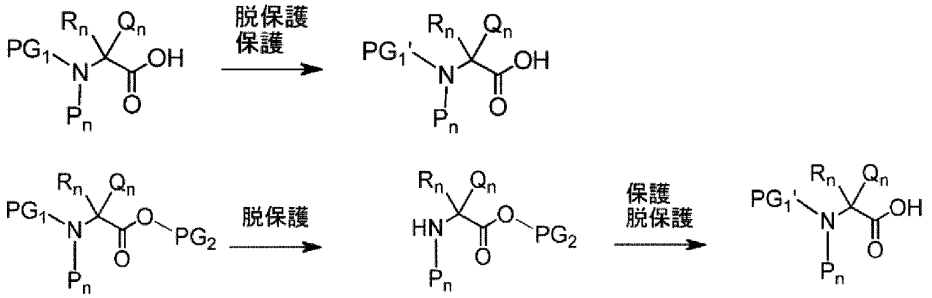
[0227] アミノ酸の窒素原子に保護基（ＰＧ$_1$）が導入された非天然アミノ酸の製造には、以下の方法を用いることができる。商業的供給業者から入手可能なＮ末端フリーのアミノ酸に、定法にしたがって保護基導入反応と必要に応じで脱保護反応を行うことにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化56]



[0228] アミノ酸の窒素原子に保護基（ＰＧ$_1$’）が導入された非天然アミノ酸の製造は、以下の方法を用いることができる。商業的供給業者から入手可能なＮ末端に保護基（ＰＧ$_1$）が導入されたアミノ酸を、定法により脱保護反応と、保護基導入反応を行うことにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

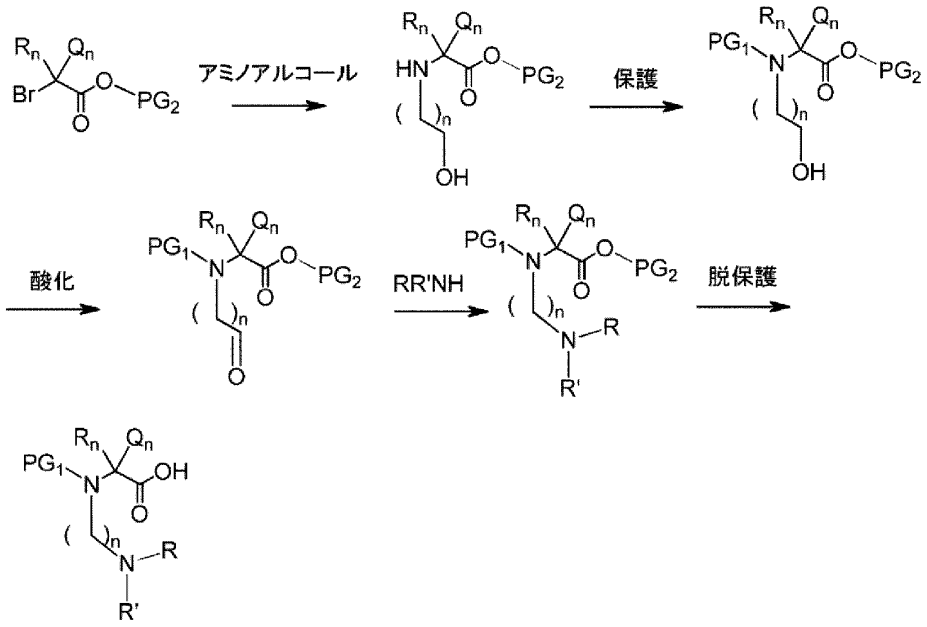
[化57]



[0229] アミノ酸の窒素原子の置換基（Ｐ$_n$）にアミノアルキル基が導入された非天然アミノ酸の製造は、以下の方法を用いることができる。商業的供給業者から入手可能なブロモ酢酸エステル誘導体にKingらの方法（Tetrahedron Letters, 2002, 43(11), 1987-1990）に準じてアミノアルコールを反応させ、次いで窒素原子に保護基（ＰＧ$_1$）を導入する。次いで、Dessらの方法（J. Org. Chem., 1983, 48(22), 4155-4156）に準じて水酸基を酸化後、Borchらの方法（J. Org. Chem.1972, 37(10), 1673-1674）に準じてアルデヒド基に還元的アミノ化反応を行い、アミノ基を導入する。次いで酸素原子の保護基を脱保護することにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造するこ

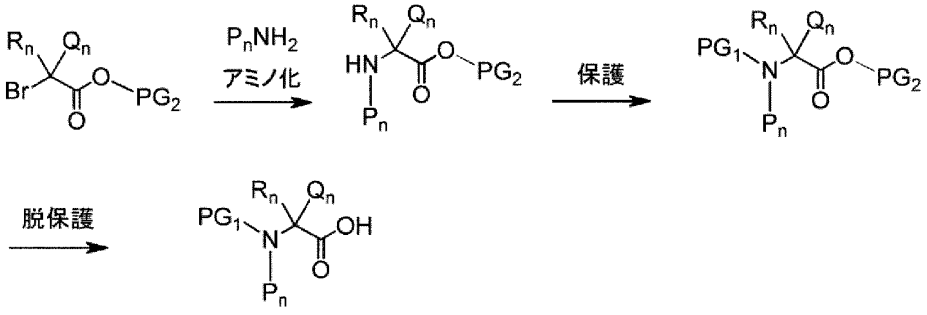
とができる。

[化58]



[0230] Ｎ－置換アミノ酸は、アミノ酸の窒素原子の置換基（P_n）を導入する以下のスキームにより製造することもできる。商業的供給業者から入手可能なブロモ酢酸エステル誘導体に、塩基の存在下でアミン（P_nNH_2）を反応させ、次いで窒素原子に保護基（PG_1）を導入する。次いで酸素原子の保護基を脱保護することにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

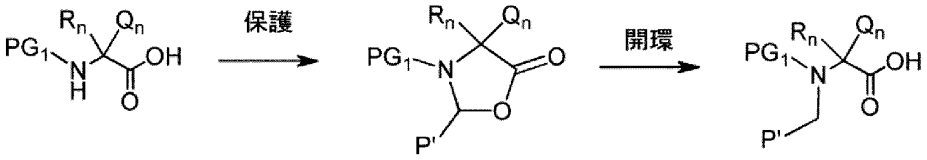
[化59]



[0231] アミノ酸の窒素原子に－CH_2－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的供給業者から入手可能な

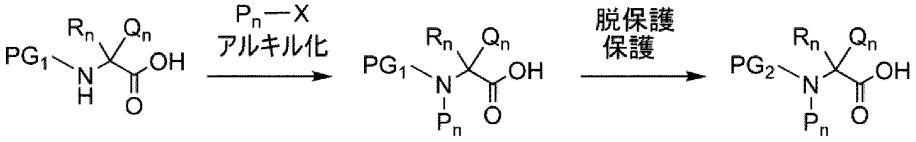
Ｃ末端フリーのアミノ酸にFreidingerらの方法（J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81）に準じてアルデヒドを作用させることで、環状保護基が導入されたオキサゾリジノン体を得ることができる。次いで、開環反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化60]



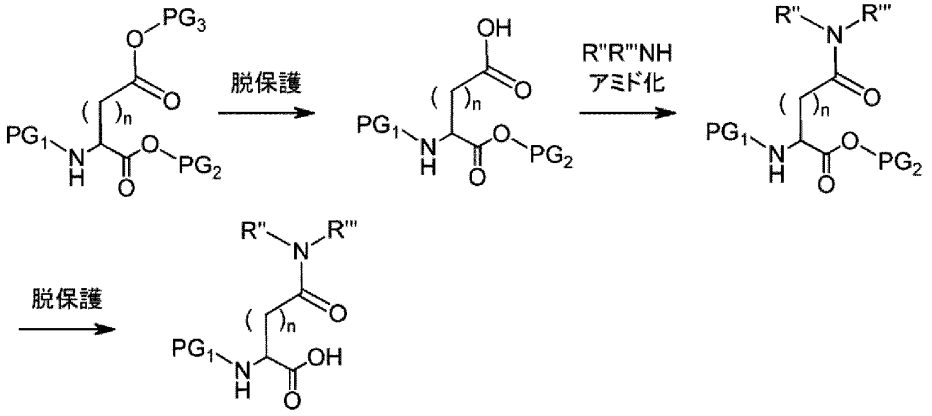
[0232] アミノ酸の窒素原子にＰ$_n$基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能なＣ末端フリーのアミノ酸に、塩基存在下でアルキル化剤（Ｐ$_n$－Ｘ）を作用させることでＰ$_n$基を導入することができる。次いで定法により脱保護反応と、保護基導入反応を行うことにより、Ｃ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化61]



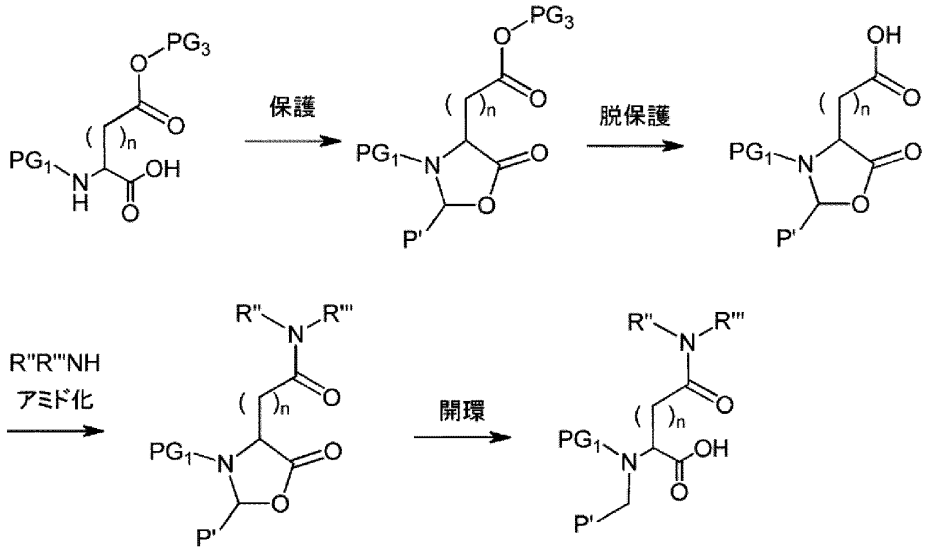
[0233] アミノ酸の側鎖にアミド基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能な保護アミノ酸（ｎ＝１または２）を脱保護して得られたカルボン酸にアミン（Ｒ’’ Ｒ’’’ ＮＨ）を作用させることで、側鎖にアミド基を導入することができる。次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、Ｃ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化62]



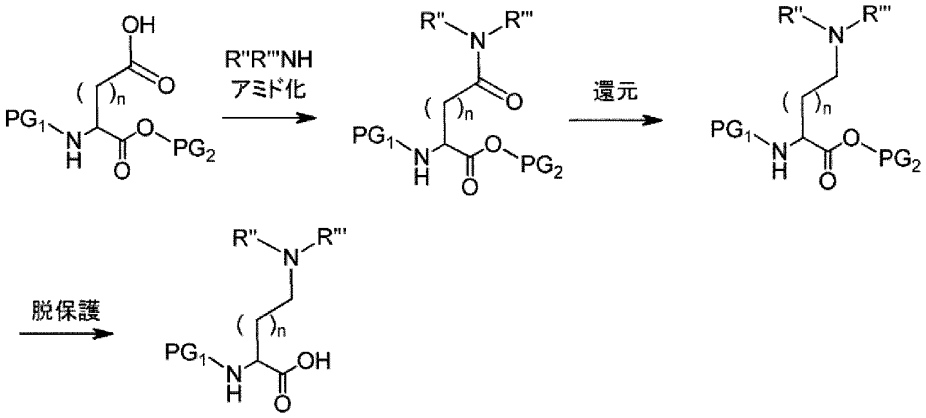
[0234] アミノ酸の側鎖にアミド基が導入され、アミノ酸の窒素原子に－ＣＨ$_2$－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能な保護アミノ酸（ｎ＝１または２）に、Freidingerらの方法（J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81）に準じてアルデヒドを作用せることで、環状保護基が導入されたオキサゾリジノン体を得ることができる。次いで、側鎖の保護基を脱保護後、アミン（Ｒ’’ Ｒ’’’ ＮＨ）を作用させてアミド体を得ることができる。次いで、開環反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化63]



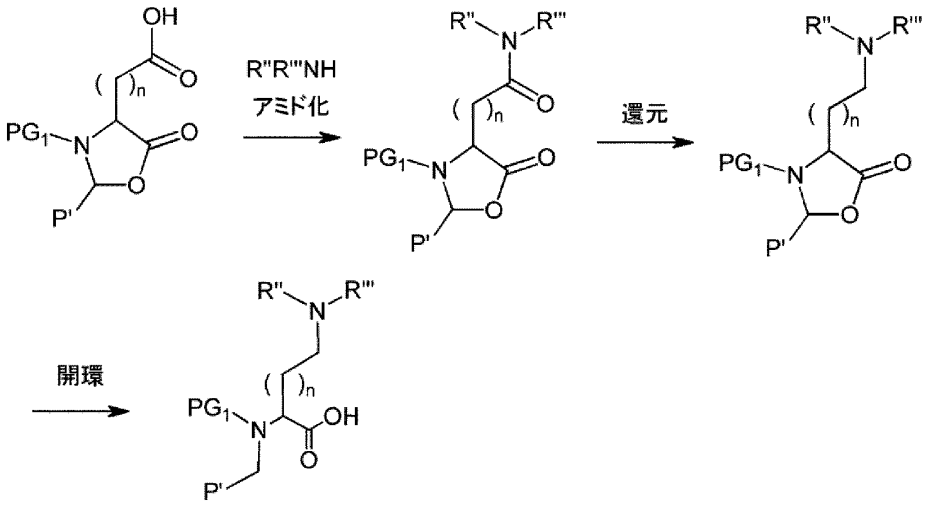
[0235] アミノ酸の側鎖にアミノ基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能な保護アミノ酸（ｎ＝１または２）のカルボキシル基にアミン（Ｒ’’ Ｒ’’’ ＮＨ）を作用させることで、側鎖にアミド基を導入することができる。次いで、Reevesらの方法（Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355(1), 47-52）に準じて、還元反応を行い、次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、Ｃ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化64]



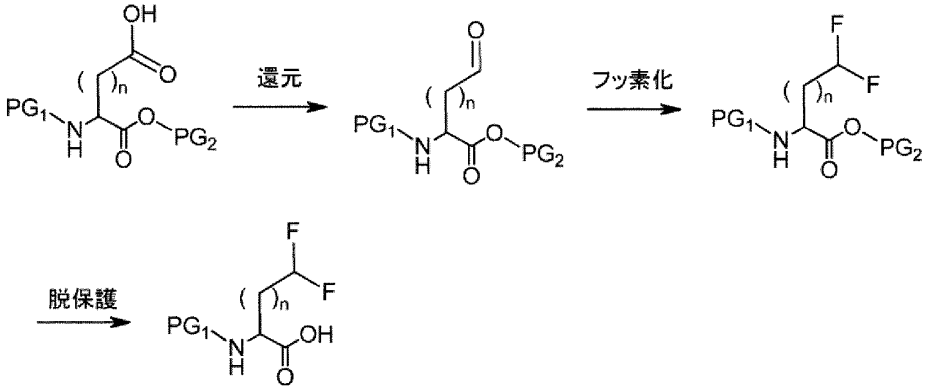
[0236] アミノ酸の側鎖にアミノ基が導入され、アミノ酸の窒素原子に－ＣＨ$_2$－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。環状保護基で保護されたアミノ酸（ｎ＝１または２）のカルボキシル基にアミン（Ｒ’’ Ｒ’’’ ＮＨ）を作用させることで、側鎖にアミド基を導入することができる。次いで、Reevesらの方法（Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355(1), 47-52）に準じて、還元反応を行い、次いで、開環反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化65]



[0237] アミノ酸の側鎖にフルオロアルキル基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能な保護アミノ酸（ｎ＝１または２）のカルボキシル基を定法により還元してアルデヒド基へ変換し、次いで、定法によりフッ素原子を導入することで、アルデヒド基をジフルオロメチル基へと変換することができる。次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、Ｃ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

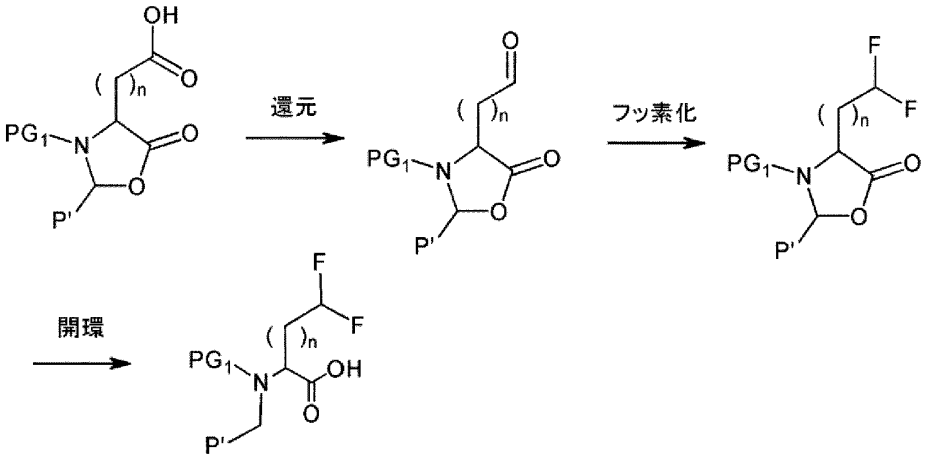
[化66]



[0238] アミノ酸の側鎖にハロゲン化アルキル基が導入され、さらに、アミノ酸の窒素原子に－ＣＨ$_2$－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸を製造する方法は、

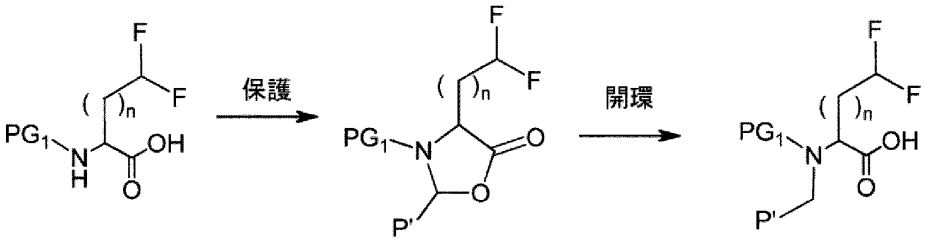
以下のスキームにより行うことができる。環状保護基で保護されたアミノ酸（ｎ＝１または２）のカルボキシル基を定法により還元してアルデヒド基へ変換し、次いで、定法によりハロゲン原子を導入することで、アルデヒド基をジハロゲン化メチル基へと変換することができる。次いでＣ末端の環状保護基を開環することで、Ｃ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化67]



[0239] また、下記に示す方法によってもアミノ酸の側鎖にハロゲン化アルキル基が導入され、さらに、アミノ酸の窒素原子に－ＣＨ$_2$－Ｐ’基が導入されたＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

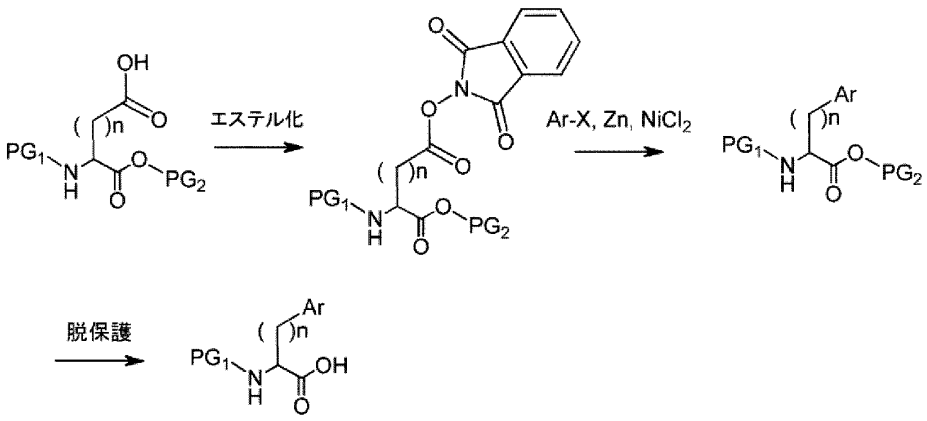
[化68]



[0240] アミノ酸の側鎖にアリール基、またはヘテロアリール基（スキーム中、これらの基を“Ａｒ”と称する）が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。保護アミノ酸（ｎ＝１または２）のカルボキシル基にＮ－ヒドロキシフタルイミド（NHPI）を作用させることで、側

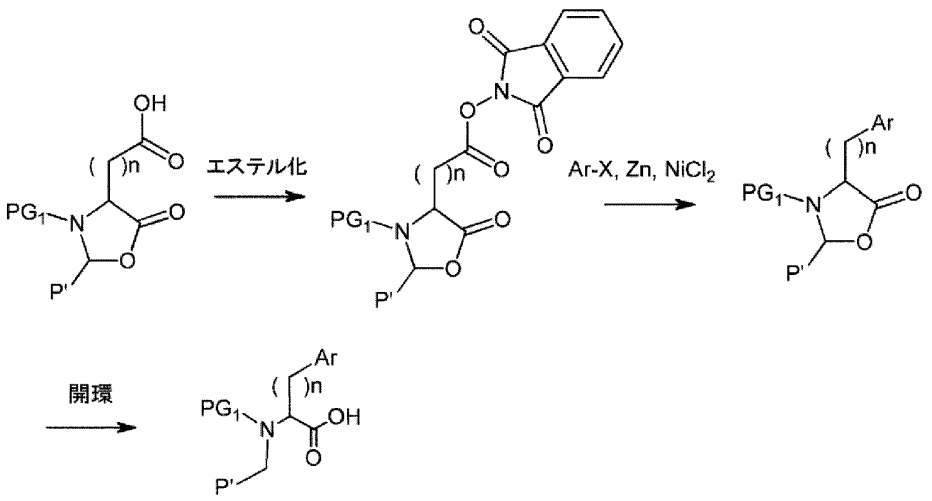
鎖にNHPI基を導入することができる。Huihuiらの方法（J. Am. Chem. Soc., 2016, 138(15), 5016-5019）に準じて、アリールハライド、またはヘテロアリールハライドを作用させることで、アリール基、またはヘテロアリール基が導入され、側鎖にアラルキル基、またはヘテロアラルキル基をもつ非天然アミノ酸を製造することができる。次いでＣ末端の保護基を脱保護することで、Ｃ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化69]



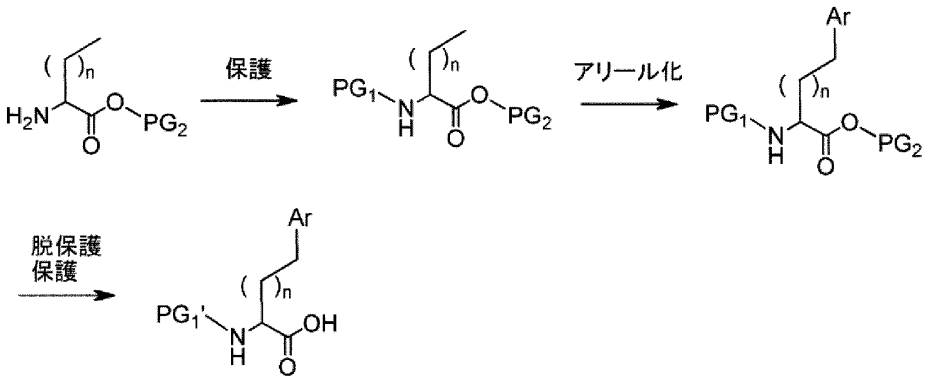
[0241] アミノ酸の側鎖にアリール基、またはヘテロアリール基（スキーム中、これらの基を“Ａｒ”と称する）が導入され、さらにアミノ酸の窒素原子に－CH_2－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。環状保護基で保護されたアミノ酸（ｎ＝１または２）のカルボキシル基にＮ－ヒドロキシフタルイミド（NHPI）を作用させることで、側鎖にNHPI基を導入することができる。Huihuiらの方法（J. Am. Chem. Soc., 2016, 138(15), 5016-5019）に準じて、アリールハライド、またはヘテロアリールハライドを作用させることで、アリール基、またはヘテロアリール基が導入され、側鎖にアラルキル基、またはヘテロアリールアルキル基をもつ環状保護基で保護された非天然アミノ酸を製造することができる。次いで、開環反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化70]



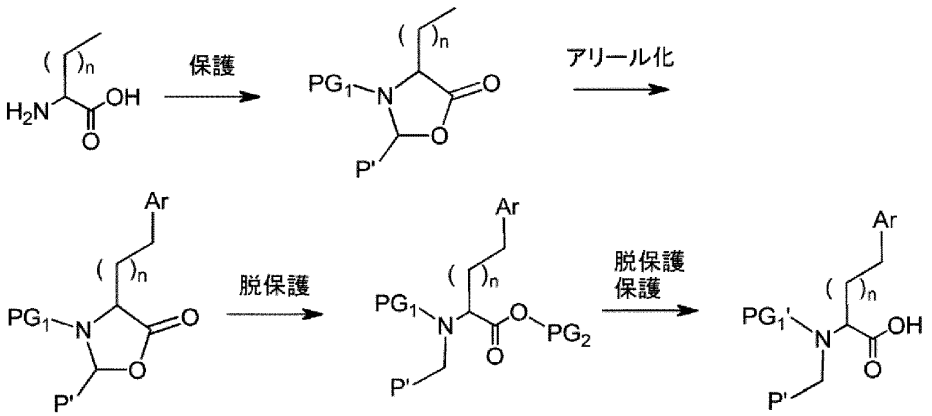
[0242] アミノ酸の側鎖にアリール基、またはヘテロアリール基（スキーム中、これらの基を“Ａｒ”と称する）が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能な保護アミノ酸（ｎ＝０または１）に保護基を導入後、Heらの方法（Org. Lett.2014, 16(24), 6488-6491）に準じて、アリールハライド、またはヘテロアリールハライドを作用させることで、アリール基、またはヘテロアリール基が導入され、側鎖にアラルキル基、またはヘテロアラルキル基をもつ非天然アミノ酸を製造することができる。次いで、脱保護反応、および保護基導入反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化71]



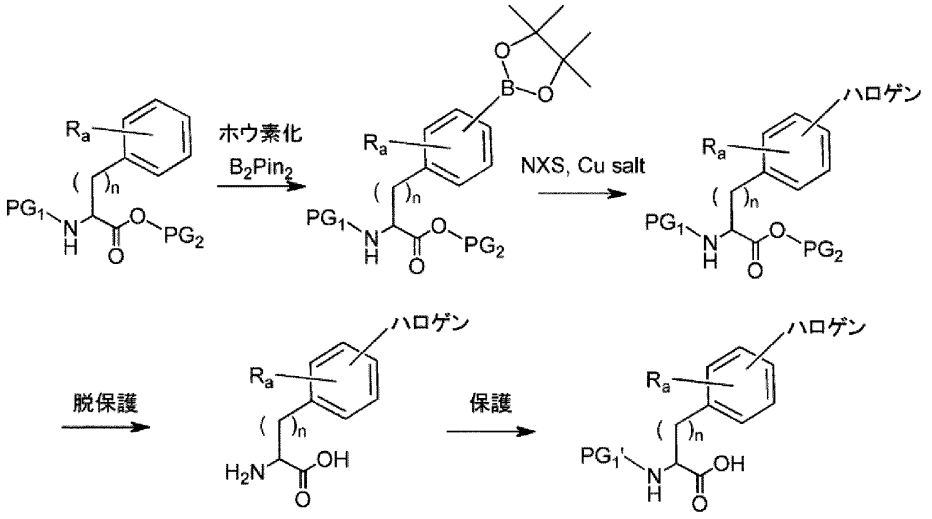
[0243]

[化72]



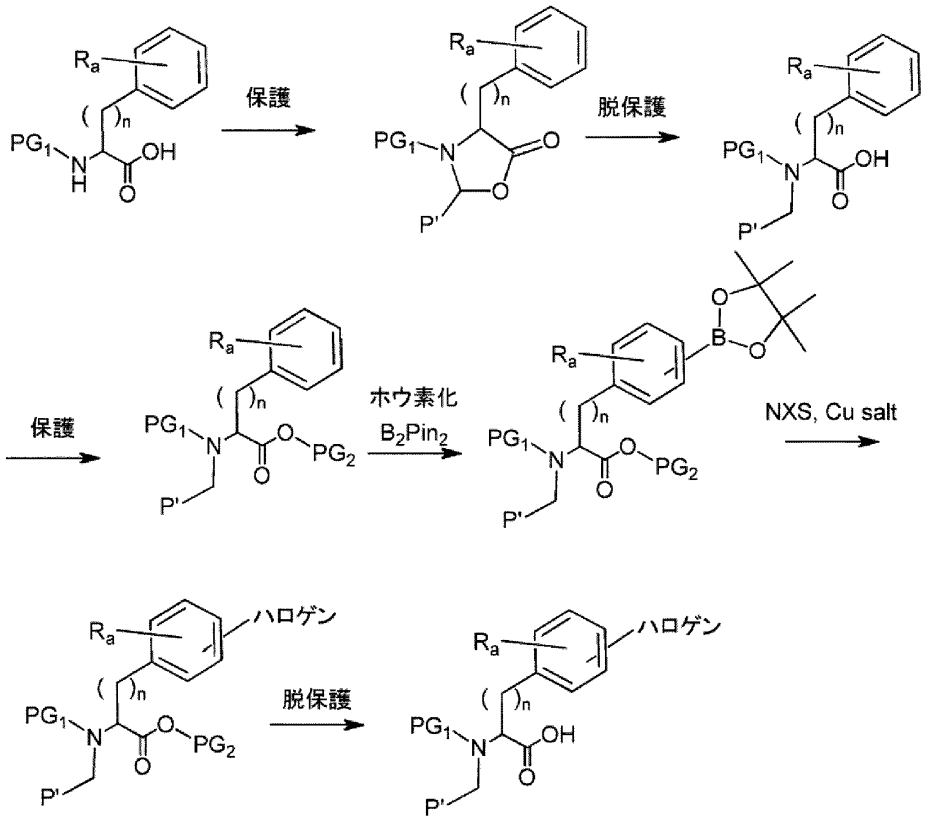
[0244] アミノ酸の側鎖のアラルキル基にハロゲン原子が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。アミノ酸の側鎖の置換基（R_a）を有してもよいアラルキル基には、Ishiyamaらの方法（J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(3), 390-391）に準じる方法でボロン酸エステルを導入することができる。導入されたボリル基は、Lindnerらの方法（Chem. Eur.J., 2016, 22, 13218-13235）に準じて、Ｎ－ハロゲン化スクシンイミドを用いてハロゲン原子を導入することができる。ここで得られた非天然アミノ酸に対して必要に応じて適宜保護基の脱着を行うことにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化73]



[0245] アミノ酸の側鎖のアラルキル基にハロゲン原子が導入され、さらにアミノ酸の窒素原子に－ＣＨ$_2$－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。アミノ酸の側鎖の置換基（Ｒ$_a$）を有していてもよいアラルキル基をもつアミノ酸のアリール基には、Ishiyamaらの方法（J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(3), 390-391）に準じる方法でボロン酸エステルを導入することができる。導入されたボリル基は、Lindnerらの方法（Chem. Eur.J., 2016, 22, 13218-13235）に準じて、Ｎ－ハロゲン化スクシンイミドを用いてハロゲン原子を導入することができる。ここで得られた非天然アミノ酸は、必要に応じて適宜保護基の脱着を行うことにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

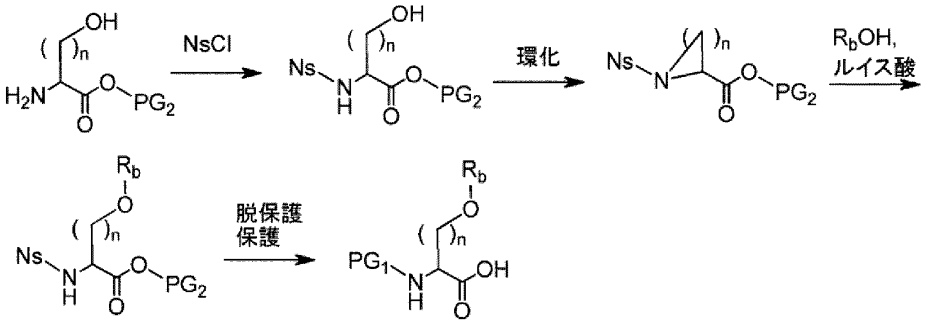
[化74]



[0246] アミノ酸の側鎖に置換されていてもよいアルコキシ基、またはアラルコキシ基（Ｒ$_b$Ｏ）を有している非天然アミノ酸を製造する方法は、以下のスキー

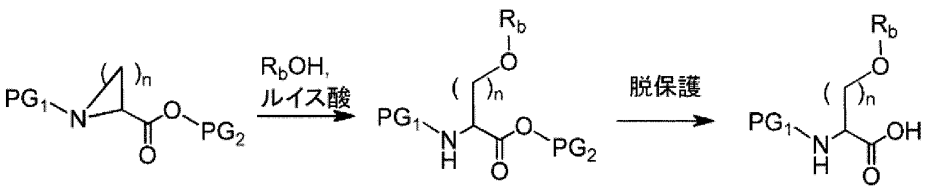
ムにより行うことができる。商業的に入手可能なセリン誘導体（ｎ＝１または２）に定法によりノシル（Ｎｓ）基を導入後、Mitsunobuらの方法（Synthesis, 1981, 1,1-28）に準じて環化体を得ることができる。環化体をＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$などのルイス酸存在下、適当なアルコール（Ｒ$_b$ＯＨ）で開環させることで、セリンエーテル体を得ることができる。ここで得られた非天然アミノ酸は、必要に応じて適宜保護基の脱着を行うことにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化75]



[0247] アミノ酸の側鎖に置換されていてもよいアルコキシ基、またはアラルコキシ基（Ｒ$_b$Ｏ）を有している非天然アミノ酸を製造する方法は、以下のスキームにより行うことができる。商業的に入手可能な環状化合物（ｎ＝１または２）に、定法にしたがってＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$などのルイス酸存在下、適当なアルコール（Ｒ$_b$ＯＨ）で開環させることで、セリンエーテル体を得ることができる。ここで得られた非天然アミノ酸は、必要に応じて適宜保護基の脱着を行うことにより、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

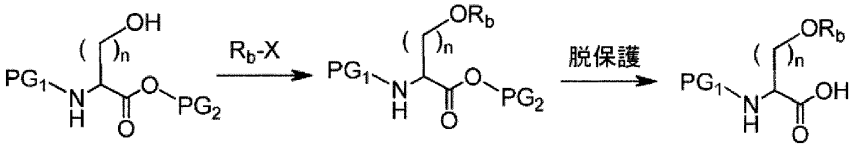
[化76]



[0248] アミノ酸の側鎖に置換されていてもよいアルコキシ基、またはアラルコキ

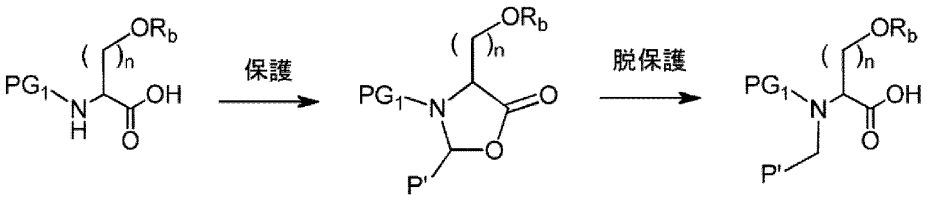
シ基（R_bO）を有している非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能なセリン誘導体（ｎ＝１または２）に、Williamsonの方法（ Liebigs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49）に準じて、適当な塩基存在下、アルキル化剤（R_b－Ｘ）を作用させることで、セリンエーテル体を得ることができる。R_bがさらに変換可能な官能基を持つ場合は、追加で官能基変換を行うことで、R_bを目的とする官能基に変換することができる。追加の官能基変換として、多重結合の還元反応などが例示される。ここで得られた非天然アミノ酸は、次いで、脱保護反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化77]



[0249] アミノ酸の側鎖に置換されていてもよいアルコキシ基、またはアラルコキシ基（R_bO）を有している非天然アミノ酸で、さらにアミノ酸の窒素原子に－CH_2－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸を製造する方法は、以下のスキームにより行うことができる。商業的に入手可能なセリン誘導体、または上述した方法で製造したセリン誘導体（ｎ＝１または２）に、Freidingerらの方法（J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81）に準じてアルデヒドを作用せることで、環状保護基が導入されたオキサゾリジノン体を得ることができる。次いで、開環反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

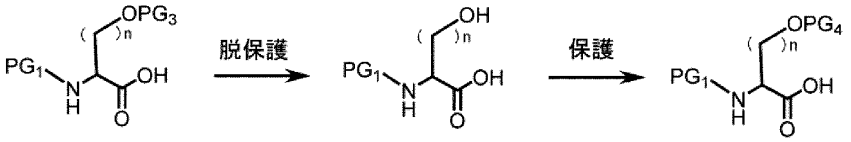
[化78]



[0250] アミノ酸の側鎖に、保護ヒドロキシ基をもつ非天然アミノ酸は、以下のス

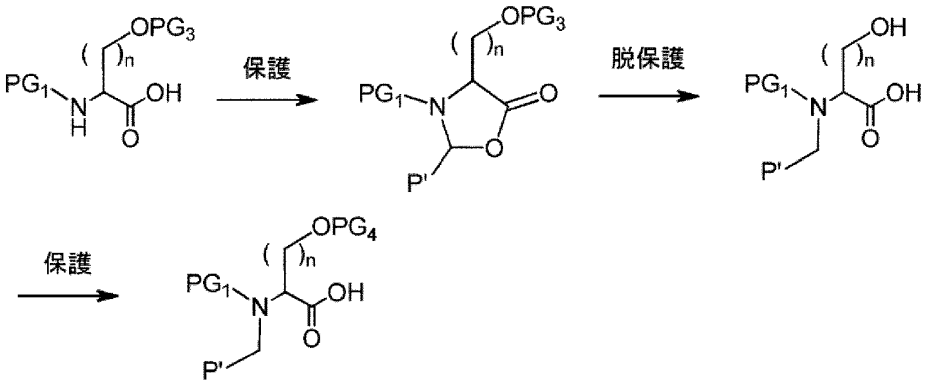
キームにより行うことができる。商業的に入手可能なセリン誘導体、または上述した方法で製造したセリン誘導体（ｎ＝１または２）に、適宜、保護基の脱着反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化79]



[0251] アミノ酸の側鎖に、保護ヒドロキシ基をもち、さらにアミノ酸の窒素原子に－ＣＨ$_2$－Ｐ’基が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能なセリン誘導体、または上述した方法で製造したセリン誘導体（ｎ＝１または２）に、Freidingerらの方法（J. Org. Chem., 1983, 48(1), 77-81）に準じてアルデヒドを作用せることで、環状保護基が導入されたオキサゾリジノン体を得ることができる。次いで、開環反応と、保護基導入反応を行うことで、目的とするＣ末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

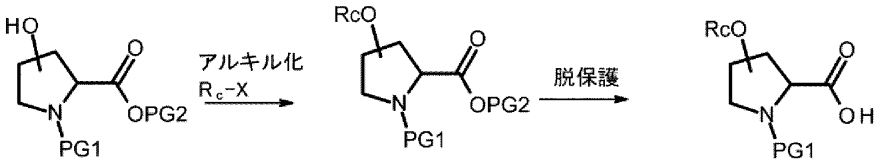
[化80]



[0252] 環状アミノ酸の水酸基に、置換基（Ｒ$_c$）が導入された環状非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能な環状アミノ酸に、適宜官能基導入反応を行うことで、目的とする－ＯＲ$_c$基への変換をすることができる。官能基の変換反応として、Williamsonの方法（Liebi

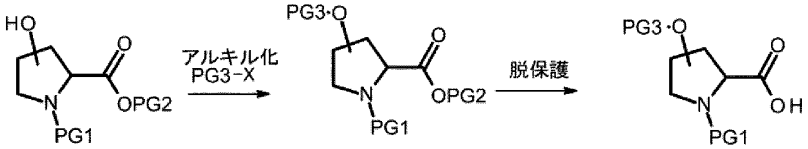
gs Ann. Chem. 1851, 77, 37-49）に準じて、適当な塩基存在下、アルキル化剤（R_c－X）を作用させることで、エーテル結合を生成することができる。R_cがさらに変換可能な官能基を持つ場合は、追加で官能基変換を行うことで、R_cを目的とする官能基に変換することができる。次いで、脱保護反応を行うことで、目的とするC末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化81]



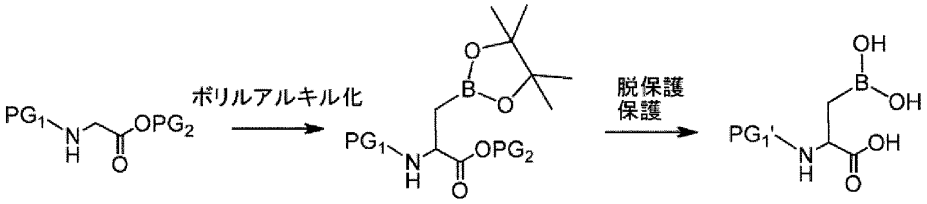
[0253] 環状アミノ酸の水酸基に、保護基（PG_3）が導入され環状非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能な環状アミノ酸に、適宜保護基の脱着反応を行うことにより、目的とするC末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

[化82]



[0254] アミノ酸の側鎖に、ボロン酸が導入された非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的に入手可能なグリシン誘導体に、Leeらの方法（Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 19(17), 4887-5274）に準じてアルデヒドを作用せることで、ボロン酸エステルが導入された非天然アミノ酸を得ることができる。次いで、適宜保護基の脱着反応を行うことで、目的とするC末端フリーの非天然アミノ酸を製造することができる。

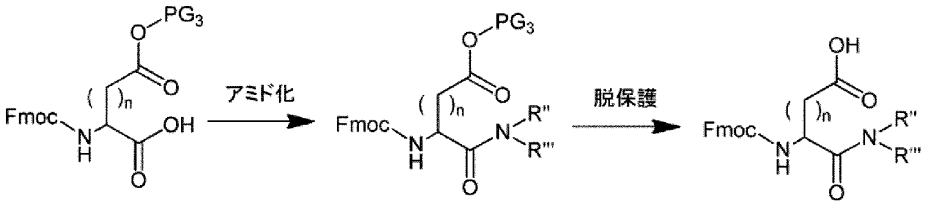
[化83]



[0255]（側鎖にカルボキシル基をもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸の合成１）

側鎖にカルボキシル基をもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸は、以下のスキームにより製造することができる。商業的供給業者より入手可能な、側鎖のカルボキシル基がPG_3で保護された出発原料（ｎ＝１または２）の主鎖カルボキシル基は、ＤＩＣなどの縮合剤存在下、アミン（Ｒ’’ Ｒ’’’ ＮＨ）を縮合させることにより、アミド基へと変換することができる。次いで、PG_3の脱保護反応を行うことにより、目的とする側鎖にカルボキシル基をもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸を製造することができる。

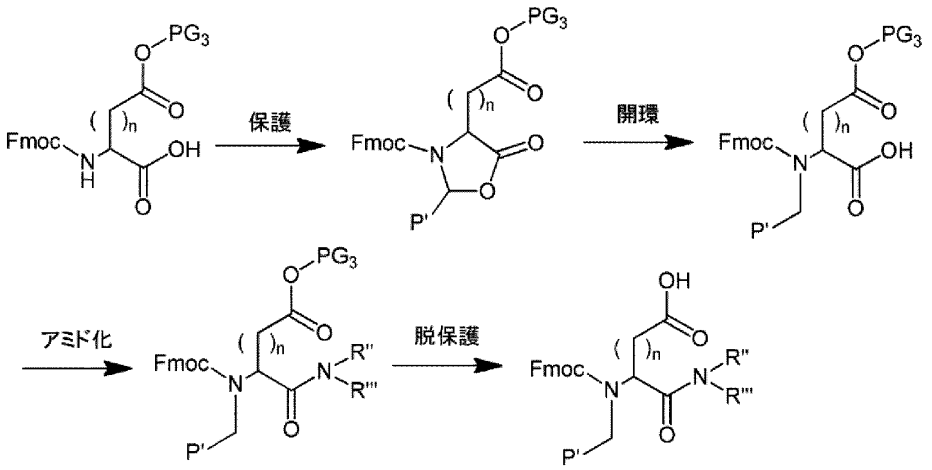
[化84]



[0256]（側鎖にカルボキシル基をもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸の合成２）

側鎖にカルボキシル基をもち、さらにアミノ酸の窒素原子に－CH_2－Ｐ’基が導入されたＦｍｏｃ非天然アミノ酸は、下記スキームにより製造することができる。商業的供給業者より入手可能な、側鎖カルボキシル基がPG_3で保護された出発原料（ｎ＝１または２）の主鎖カルボキシル基を、DICなどの縮合剤存在下、アミン（Ｒ’’ Ｒ’’’ ＮＨ）と縮合させることにより、アミド基へと変換することができる。次いで、PG_3の脱保護反応を行うことにより、目的とする側鎖にカルボキシル基をもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸を製造することができる。

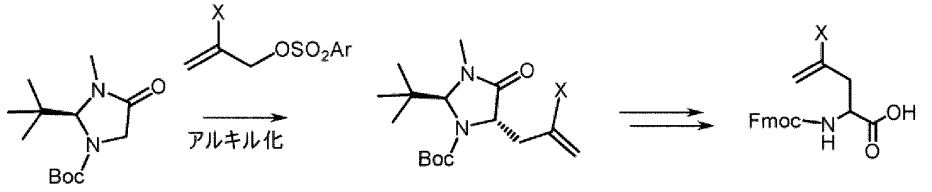
[化85]



[0257] （側鎖にビニルハライドをもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸の合成）

側鎖にビニルハライドをもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸は、下記スキームにより、Shendageらの方法（Eur. J. Org. Chem., 2005, 719-727）に準じて合成することができる。商業的供給業者より入手可能な、Boc－２－tブチル－３－メチルイミダゾリジン－４－オンに対して塩基存在下、側鎖にビニルハライドをもつアルキル化剤を反応させ、文献記載の方法により、目的とする側鎖にビニルハライドをもつＦｍｏｃ非天然アミノ酸を製造することができる。

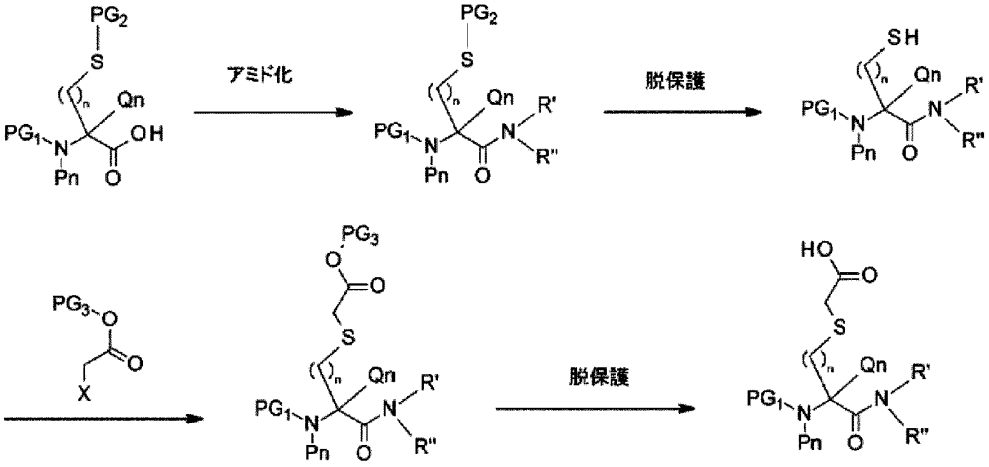
[化86]



[0258] 側鎖にチオエーテル基が含まれる非天然アミノ酸（ｎ＝１または２）は、以下のスキームにより製造できる。側鎖チオール基が保護されたアミノ酸に対しカルボン酸のアミド化を行い、チオール基の脱保護に次いでカルボン酸が保護されたハロゲン化酢酸を反応させチオエーテル結合を形成する。次いで側鎖カルボン酸の脱保護を行うことで、側鎖にチオエーテル基を有するア

ミノ酸を製造することができる。

[化87]



[0259] ペプチド主鎖にチオエーテル基が含まれるペプチドは、上述の側鎖にチオエーテル基を有するアミノ酸を原料として用いることで製造できるが、別法としてN末端のブロモ酢酸アミドとシステインの側鎖を反応させるRobertsらの方法（Tetrahedron Letters, 1998, 39, 8357-8360）、またN末端のクロロ酢酸アミドとシステインの側鎖を反応させるRobeyらの方法（Journal of Peptide Research, 2000, 56, 115-120）でも製造することができる。

[0260] また、本発明の化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物には、上述の各反応工程を経て得られる目的化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明の化合物は、１以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

[0261] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物は、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

[0262] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物

として得られる場合、当該化合物は、そのフリー体に常法に従って変換することができる。

[0263] ＜医薬組成物＞

本発明は、本発明の環状化合物を含有する医薬組成物を提供する。

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物に加えて、医薬的に許容し得る担体を導入し、公知の方法で製剤化することが可能である。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

例えば、経口製剤を製造するには、本発明の化合物またはその塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

[0264] これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

[0265] 賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが挙げられる。

[0266] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが挙げられる。

[0267] 崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が挙げられる。

[0268] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

[0269] 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0270] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にｐＨ調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0271] 例えば、水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などと適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することが考えられる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロー

ス、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を担体として挙げることができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

[0272] 注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えばＤ－ソルビトール、Ｄ－マンノース、Ｄ－マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート８０（登録商標）、ＨＣＯ－５０と併用してもよい。

[0273] 油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

[0274] 投与は好ましくは経口投与であるが、投与方法は経口投与に拘らない。非経口投与としては、具体的には、注射剤型、経鼻投与剤型、経肺投与剤型、経皮投与型などが挙げられる。注射剤型の例としては、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などにより全身または局部的に投与することができる。

[0275] また、患者の年齢、症状により適宜投与方法を選択することができる。本発明の方法で製造されたペプチド化合物を含有する医薬組成物の投与量としては、例えば、一回につき体重1kgあたり0.0001 mgから1000 mgの範囲で選ぶことが可能である。あるいは、例えば、患者あたり0.001から100000 mg/body

の範囲で投与量を選ぶことができるが、これらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

[0276] ある態様において、本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、または本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物は、対象におけるＫＲＡＳに結合し得、または選択的に結合し得、さらにＫＲＡＳを選択的に阻害するために用いることができる。

[0277] ある態様において、本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、対象におけるＫＲＡＳに結合し得、または選択的に結合し得、さらにＫＲＡＳを選択的に阻害するための医薬の製造に使用することができる。

[0278] ある態様において、本発明は、本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の有効量をそれを必要とする対象に投与する段階を含む、対象におけるＫＲＡＳに本発明の環状化合物を結合させる、もしくは選択的に結合させる方法、または対象におけるＫＲＡＳを選択的に阻害する方法に関する。

[0279] このような本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、対象におけるＫＲＡＳへの高い選択性を有する。例えば、本発明の環状化合物は、PP1820: (3S,9S,12S,17S,20S,23S,27S,30S,36S)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-30-シクロペンチル-23-イソブチル-9-(イソペンチルオキシメチル)-N,N,7,17,18,24,28,31-オクタメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-ウンデカオキソ-10-プロピル-スピロ[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.$0^{12,15}$]ノナトリアコンタン-33,1'-シクロブタン]-27-カルボキサミドよりも高いＫＲＡＳ選択性（ＮＲＡＳに対するＫＲＡＳ選択性および／またはＨＲＡＳに対するＫＲＡＳ選択性）を有する。

[0280] ある態様において、本発明の医薬組成物は、ＫＲＡＳ阻害活性が、ＮＲＡ

Ｓ阻害活性およびＨＲＡＳ阻害活性に対して３倍以上である。

[0281] ある態様において、本発明の医薬組成物は、ＫＲＡＳ阻害活性が、ＮＲＡＳ阻害活性およびＨＲＡＳ阻害活性に対して５倍、７倍、１０倍、１５倍、または２０倍以上である。

[0282] ある態様において、本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、または本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物は、対象におけるがんを処置および／または予防するために用いることができる。

[0283] ある態様において、本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、対象におけるがんを処置および／または予防するための医薬の製造に使用することができる。

[0284] ある態様において、本発明は、本発明の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の有効量をそれを必要とする対象に投与する段階を含む、対象におけるがんを処置および／または予防する方法に関する。

[0285] がんとして、具体的には肺がんが挙げられる。

[0286] 本明細書において「対象」には哺乳動物が含まれ、哺乳動物として好ましくはヒトである。

[0287] なお、本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

実施例

[0288] 本発明の内容を以下の実施例及び参考例でさらに説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。製造方法の記載が無い場合、出発物質および試薬は商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成した。ＬＣ／ＭＳの分析条件は表１に記載した。

[0289]

[表1]

分析条件	装置	カラム(I.D.x長さ)(mm)	移動相	勾配(A/B)	流速 (mL/分)	カラム温度(℃)	波長
SQDFA05	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(1.0分間) => 0/100(0.4分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDFA50	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	50/50=> 0/100(0.7分間) => 0/100(0.7分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDFA50_2	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	50/50=> 0/100(1分間) => 0/100(0.4分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDFA40	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	60/40=> 0/100(1分間) => 0/100(0.4分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDFA05long	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(4.5分間) => 0/100(0.5分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDFA50long	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	50/50=> 0/100(4.5分間) => 0/100(0.5分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDAA05	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM $AcONH_4$,H_2O B)MeOH	95/5=> 0/100(1.0分間) => 0/100(0.4分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDAA50	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM $AcONH_4$,H_2O B)MeOH	50/50=> 0/100(0.7分間) => 0/100(0.7分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SQDAA50_2	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM $AcONH_4$,H_2O B)MeOH	50/50=> 0/100(0.7分間) => 0/100(0.7分間)	0.9	35	210-400nm PDA total

SMD method_02	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3.0x50)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	60/40=> 5/95(3分間)=> 5/95(0.7分間)	1.2	40	190-400 PDA total
SMD method_03	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(4.5分間) => 0/100(0.5分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_04	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(1.5分間) => 0/100(0.5分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_05	Nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=>0/100(1.5分間) =>0/100(0.5分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_06	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	50/50=>0/100(1分間) =>0/100(1分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_07	Nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	50/50=>0/100(1分間) =>0/100(1分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_08	Nexera/2020	Accucore C18 (2.1x50)	A) 10mM NH4HCO3 in H2O B) MeCN	95/5=>5/95(1.5分間) =>5/95(0.5分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_10	Nexera/2020	Kinetex EVO C18 (2.1x50)	A) 10mM NH4HCO3 in H2O B) MeCN	95/5=>5/95(1.5分間) =>5/95(0.5分間)	1.0	35	210-400nm PDA total
SMD method_11	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3.0x50)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(2分間)=> 5/95(0.7分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_12	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3.0x50)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(1.2分間)=> 0/100(1分間)	1.0	40	190-800nm PDA total

SMD method_13	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3.0x50)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(2.2分間)=> 0/100(1分間)	1.0	40	190-800nm PDA total
SMD method_14	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS (3.0x50)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(1.1分間)=> 0/100(0.6分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_15	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3.0x50)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	70/30=> 5/95(3.8分間)=> 5/95(0.8分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_16	Shimazu LCMS-2020	Shim-Pack XR-ODS-C18 (3.0x50)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(3.0分間)=> 5/95(0.7分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_17	Shimadzu LCMS-2020 LC-20ADXR	kinetex XB-C18(3.0x50)	A)0.1% FA,H2O B)0.1% FA,MeCN	90/10=> 0/100(1.2分間)=> 0/100(0.5分間) =>90/10(0.1分間)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_18	Shimadzu LCMS-2020 LC-20AD	Shim-Pack XR-ODS (3.0x50)	A)0.05% TFA,H2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(2.2分間)=> 0/100(1.0分間) =>95/5(0.1分間)	1.0	40	190-400nm PDA total
SMD method_19	Shimadzu LCMS-2020	ACQUITY BEH C18 (2.1x50)	A)0.15% FA,H_2O B)0.15% FA,MeCN	90/10=> 30/70(3.6分間)=> 30/70(1.0分間)	0.7	45	190-600nm PDA total
SMD method_20	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(1.2分間)=> 5/95(0.6分間)=> 95/5(0.02分間)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_21	Shimadzu LCMS-2020 LC-20AD	Ascentis Express C18 (4.6x100)	A)0.1% FA,H2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 70/30(15.0分間)=> 70/30(3.0分間) =>5/95(2.0分間)	1.0	40	190-400nm PDA total
SSC-AA-02/03	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM AcONH$_4$,H_2O B)MeOH	70/30=> 0/100(8.75分間)=> 0/100(1.25分間)	0.5	50	210-400nm PDA total
SSC-FA-02/03	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H2O B)0.1% FA,MeCN	70/30=> 10/90(7.5分間) => 0/100(0.01分間) => 0/100(2.49分間)	0.5	50	210-400nm PDA total

SMD method_22	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7分間)=> 5/95(0.4分間)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_23	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	60/40=> 0/100(2.0分間)=> 0/100(0.7分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_24	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(1.1分間)=> 0/100(0.6分間)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_25	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(1.1分間)=> 0/100(0.6分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_26	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1分間)=> 5/95(0.6分間)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_27	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	50/50=> 0/100(2.0分間)=> 0/100(0.7分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_28	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7分間)=> 5/95(0.4分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_29	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1分間)=> 5/95(0.6分間)	1.3	40	190-400nm PDA total
SMD method_30	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7分間)=> 0/100(0.4分間)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_31	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7分間)=> 5/95(0.4分間)	1.2	40	190-400nm PDA total

SMD method_32	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	70/30=> 30/70(1.7分間)=> 0/100(0.6分間)=> 0/100(0.5分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_33	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7分間)=> 0/100(0.4分間)	1.3	40	190-400nm PDA total
SMD method_34	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	60/40=> 0/100(2.0分間)=> 0/100(0.7分間)	1.3	40	190-400nm PDA total
SMD method_35	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7分間)=> 0/100(0.4分間)	1.0	40	190-400nm PDA total
SMD method_36	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7分間)=> 5/95(0.4分間)	1.0	40	190-400nm PDA total
SMD method_37	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	60/40=> 5/95(2.3分間)=> 5/95(0.5分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_38	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1分間)=> 5/95(0.6分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_39	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7分間)=> 5/95(0.4分間)	1.5	40	190-400nm PDA total
SMD method_40	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7分間)=> 0/100(0.4分間)	1.2	40	190-400nm PDA total
SMD method_41	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1分間)=> 5/95(0.6分間)	1.5	40	190-400nm PDA total

[0290] 実施例１　ペプチド化合物の固相合成

ＷＯ２０１３／１００１３２もしくはＷＯ２０１８／２２５８６４に記載

のＦｍｏｃ法によるペプチド合成法に従い、下記の基本ルート（基本となるペプチド合成法と呼ぶこともある）でペプチドの伸長を行った。すなわち、

１）Ａｓｐ側鎖のカルボン酸もしくはペプチド主鎖カルボン酸を２－クロロトリチルレジンに担持させたものの、アミノ酸のＮ末端からのＦｍｏｃ法によるペプチド伸長反応、

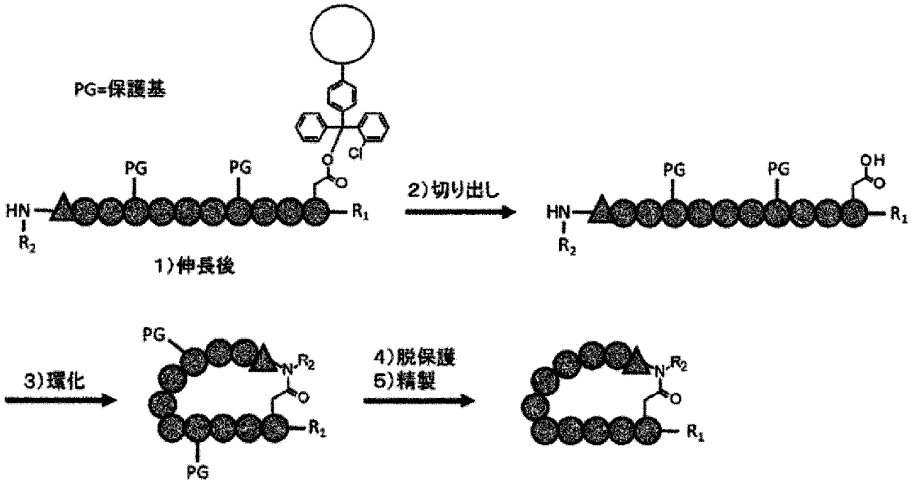
２）２－クロロトリチルレジンからのペプチドの切り出し過程、

３）切り出し過程によって２－クロロトリチルレジンから外れて生じたＡｓｐ側鎖のカルボン酸もしくはペプチド主鎖カルボン酸と、ペプチド鎖Ｎ末端（三角ユニット）のアミノ基との縮合によるアミド環化、

４）必要に応じたペプチド鎖に含まれる側鎖官能基の保護基の脱保護、

５）ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅＨＰＬＣによる化合物の精製、の５段階の工程である。本実施例において、特に記述がない限り、この基本ルートをもとにペプチド化合物の合成を行った。

[化88]



[0291] １－１．ペプチド合成機によるペプチド合成に用いるＦｍｏｃ－アミノ酸

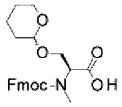
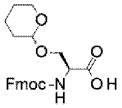
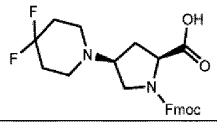
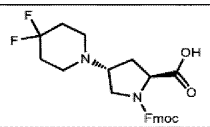
本明細書内に記載するペプチド合成において、ペプチド合成機による合成には表２～表４に記載するＦｍｏｃ－アミノ酸を用いた。

表２記載のＦｍｏｃ－アミノ酸はＷＯ２０１８／２２５８５１もしくはＷＯ２０１８／２２５８６４記載の方法に従って合成した。

表３記載のＦｍｏｃ－アミノ酸は商業的供給業者から購入した。

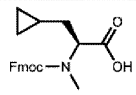
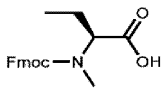
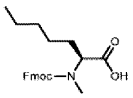
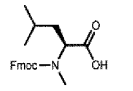
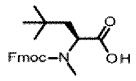
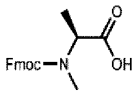
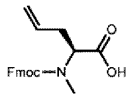
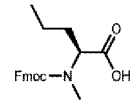
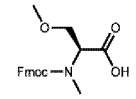
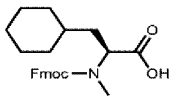
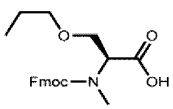
表４記載のＦｍｏｃ－アミノ酸は以下に示すスキームのとおり合成した。

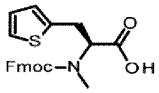
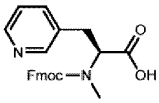
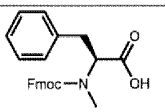
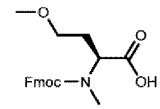
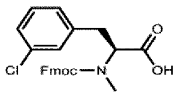
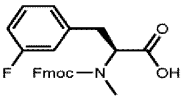
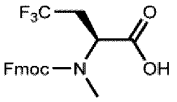
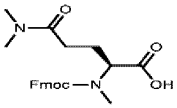
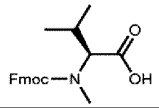
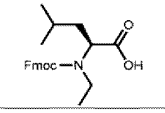
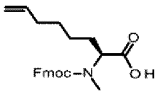
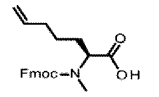
[0292] [表2]

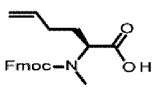
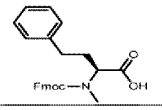
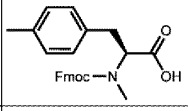
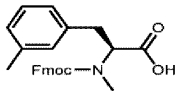
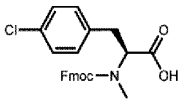
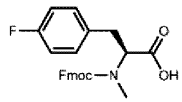
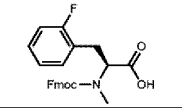
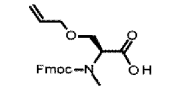
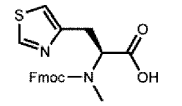
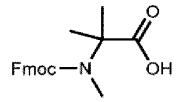
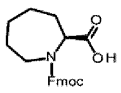
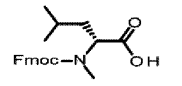
化合物番号	略称	構造式	名称
aa044	Fmoc-MeSer(THP)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-ヒドロキシ-プロパン酸
aa073	Fmoc-Ser(THP)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-プロパン酸
aa270	Fmoc-cisPro(4-pip-4-F2)-OH		(2S,4S)-4-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
aa271	Fmoc-Pro(4-pip-4-F2)-OH		(2S,4R)-4-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸

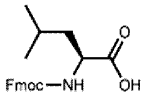
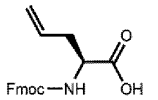
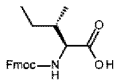
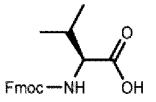
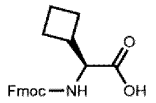
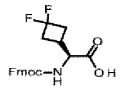
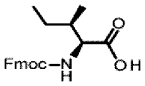
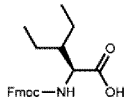
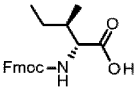
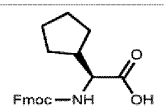
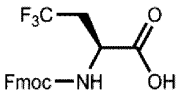
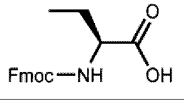
[0293]

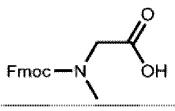
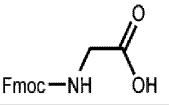
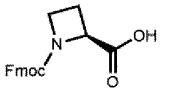
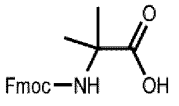
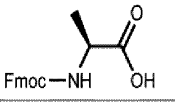
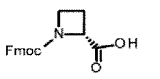
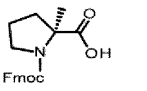
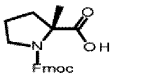
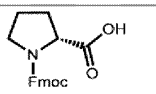
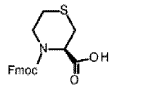
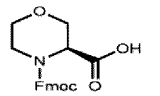
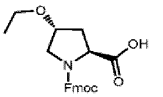
[表3]

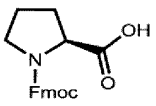
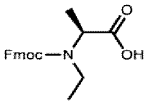
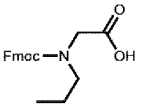
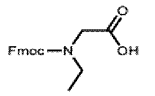
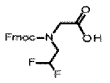
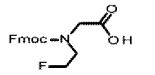
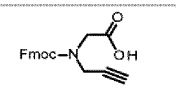
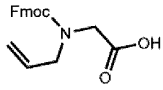
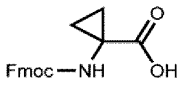
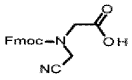
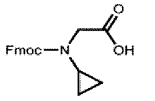
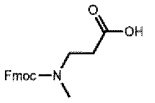
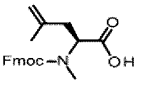
化合物番号	略称	構造式	名称	CAS番号
aa001	Fmoc-MeAla(cPr)-OH		(2S)-3-シクロプロピル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	2304413-31-6
aa002	Fmoc-MeAbu-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ブタン酸	1310575-53-1
aa003	Fmoc-MeHnl-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ヘプタン酸	
aa007	Fmoc-MeLeu-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸	103478-62-2
aa008	Fmoc-MeAla(tBu)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4,4-ジメチル-ペンタン酸	1357308-53-2
aa009	Fmoc-MeAla-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	84000-07-7
aa011	Fmoc-MeAlgly-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタ-4-エン酸	2606012-88-6
aa012	Fmoc-MeNva-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタン酸	252049-05-1
aa014	Fmoc-MeSer(Me)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メトキシ-プロパン酸	1569103-64-5
aa015	Fmoc-MeCha-OH		(2S)-3-シクロヘキシル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	148983-03-3
aa016	Fmoc-MeSer(nPr)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-プロポキシ-プロパン酸	2255321-10-7
aa017	Fmoc-MeNle-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ヘキサン酸	112883-42-8

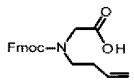
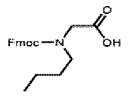
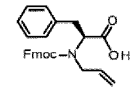
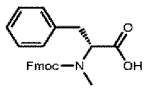
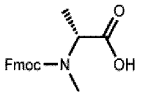
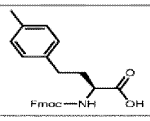
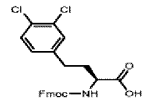
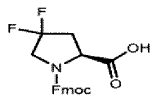
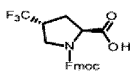
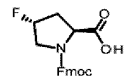
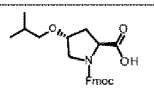
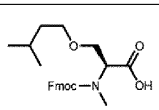
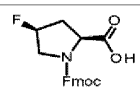
aa024	Fmoc-MeAla(2-Thie)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(2-チエニル)プロパン酸	1332600-71-1
aa025	Fmoc-MeAla(3-Pyr)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(3-ピリジル)プロパン酸	1979173-93-7
aa026	Fmoc-MePhe-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-フェニル-プロパン酸	77128-73-5
aa027	Fmoc-MeHse(Me)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-メトキシ-ブタン酸	1979169-11-3
aa032	Fmoc-MePhe(3-Cl)-OH		(2S)-3-(3-クロロフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	1446478-28-9
aa033	Fmoc-MePhe(3-F)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン酸	1820567-10-9
aa034	Fmoc-MeAbu(4-F3)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4,4,4-トリフルオロ-ブタン酸	
aa035	Fmoc-MeGln(Me2)-OH		(2S)-5-(ジメチルアミノ)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-5-オキソ-ペンタン酸	2255321-26-5
aa037	Fmoc-MeVal-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチル-ブタン酸	84000-11-3
aa038	Fmoc-EtLeu-OH		(2S)-2-[エチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸	
aa039	Fmoc-MeAocte(2)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]オクタ-7-エン酸	1808268-11-2
aa040	Fmoc-MeAhpe(2)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ヘプタ-6-エン酸	856412-24-3

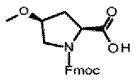
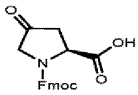
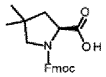
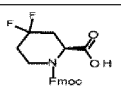
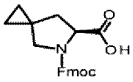
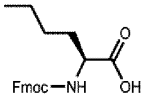
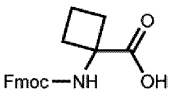
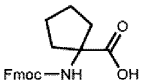
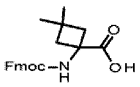
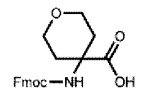
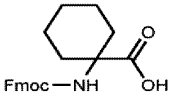
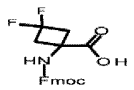
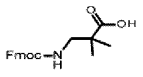
aa041	Fmoc-MeAhxe(2)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ヘキサ-5-エン酸	856412-21-0
aa042	Fmoc-MeHph-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-フェニル-ブタン酸	1065076-30-3
aa045	Fmoc-MePhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(p-トリル)プロパン酸	227616-20-8
aa046	Fmoc-MePhe(3-Me)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(m-トリル)プロパン酸	
aa048	Fmoc-MePhe(4-Cl)-OH		(2S)-3-(4-クロロフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	1217716-50-1
aa051	Fmoc-MePhe(4-F)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)プロパン酸	1979176-87-8
aa052	Fmoc-MePhe(2-F)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(2-フルオロフェニル)プロパン酸	2109724-64-1
aa053	Fmoc-MeSer(Al)-OH		(2S)-3-アリルオキシ-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	
aa054	Fmoc-MeAla(4-Thz)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-チアゾール-4-イル-プロパン酸	1446478-22-3
aa055	Fmoc-MeAib-OH		2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-2-メチル-プロパン酸	400779-65-9
aa057	Fmoc-Azp(2)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アゼパン-2-カルボン酸	2322925-11-9
aa058	Fmoc-D-MeLeu-OH		(2R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸	103478-63-3

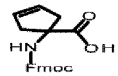
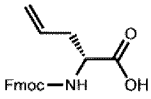
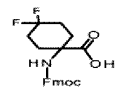
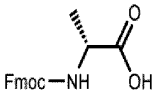
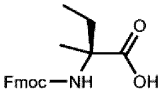
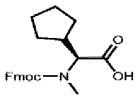
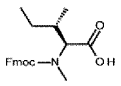
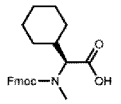
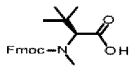
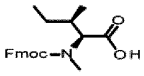
aa059	Fmoc-Leu-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-メチル-ペンタン酸	35661-60-0
aa061	Fmoc-Algly-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ペンタ-4-エン酸	146549-21-5
aa062	Fmoc-Ile-OH		(2S,3S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ペンタン酸	71989-23-6
aa063	Fmoc-Val-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブタン酸	68858-20-8
aa064	Fmoc-Gly(cBu)-OH		(2S)-2-シクロブチル-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)酢酸	1391630-31-1
aa065	Fmoc-Gly(cBu-3-F2)-OH		(2S)-2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)酢酸	2349734-08-1
aa066	Fmoc-alle-OH		(2S,3R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ペンタン酸	251316-98-0
aa067	Fmoc-Nva(3-Et)-OH		(2S)-3-エチル-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸	1310680-47-7
aa068	Fmoc-D-Ile-OH		(2R,3R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ペンタン酸	143688-83-9
aa069	Fmoc-Gly(cPent)-OH		(2S)-2-シクロペンチル-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)酢酸	220497-61-0
aa070	Fmoc-Abu(4-F3)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-ブタン酸	181128-48-3
aa071	Fmoc-Abu-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸	135112-27-5

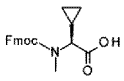
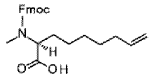
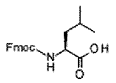
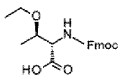
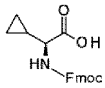
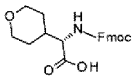
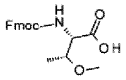
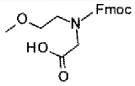
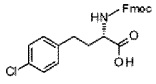
aa074	Fmoc-MeGly-OH		2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]酢酸	77128-70-2
aa075	Fmoc-Gly-OH		2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)酢酸	29022-11-5
aa076	Fmoc-Aze(2)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アゼチジン-2-カルボン酸	136552-06-2
aa077	Fmoc-Aib-OH		2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-メチル-プロパン酸	94744-50-0
aa078	Fmoc-Ala-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロパン酸	35661-39-3
aa079	Fmoc-D-Aze(2)-OH		(2R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アゼチジン-2-カルボン酸	374791-02-3
aa080	Fmoc-(Me)Pro-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸	167275-47-0
aa081	Fmoc-D-(Me)Pro-OH		(2R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸	1286768-33-9
aa082	Fmoc-D-Pro-OH		(2R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	101555-62-8
aa083	Fmoc-Tmo(2)-OH		(3R)-4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)チオモルホリン-3-カルボン酸	959572-96-4
aa084	Fmoc-Mor(3)-OH		(3S)-4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸	281655-37-6
aa085	Fmoc-Pic(2)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピペリジン-2-カルボン酸	86069-86-5
aa086	Fmoc-Hyp(Et)-OH		(2S,4R)-4-エトキシ-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	1446478-31-4

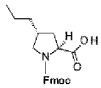
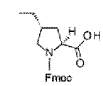
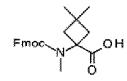
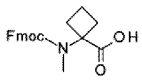
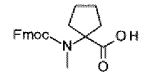
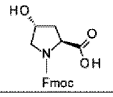
aa087	Fmoc-Pro-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	71989-31-6
aa088	Fmoc-EtAla-OH		(2S)-2-[エチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸	84000-09-9
aa090	Fmoc-nPrGly-OH		2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]酢酸	1310680-42-2
aa091	Fmoc-EtGly-OH		2-[エチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸	162545-29-1
aa092	Fmoc-DfeGly-OH		2-[2,2-ジフルオロエチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸	2172536-70-6
aa093	Fmoc-MfeGly-OH		2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(2-フルオロエチル)アミノ]酢酸	
aa094	Fmoc-PraGly-OH		2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロパ-2-イニル)アミノ]酢酸	1033622-38-6
aa095	Fmoc-AllylGly-OH		2-[アリル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸	222725-35-1
aa101	Fmoc-1-ACPrC-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸	126705-22-4
aa102	Fmoc-NCMeGly-OH		2-[シアノメチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸	2172570-83-9
aa103	Fmoc-cPrGly-OH		2-[シクロプロピル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸	1342767-08-1
aa104	Fmoc-bMeAla-OH		3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	172965-84-3
aa106	Fmoc-MeMethagly-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタ-4-エン酸	145615-72-1

aa113	Fmoc-ButenylGly-OH		2-[ブタ-3-エニル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸	227006-55-5
aa123	Fmoc-nBuGly-OH		2-[ブチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸	234442-58-1
aa155	Fmoc-AllylPhe-OH		(2S)-2-[アリル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニル-プロパン酸	1054548-99-0
aa208	Fmoc-D-MePhe-OH		(2R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-フェニル-プロパン酸	138775-05-0
aa212	Fmoc-D-MeAla-OH		(2R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸	138774-92-2
aa221	Fmoc-Hph(4-Me)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-(p-トリル)ブタン酸	1260587-57-2
aa231	Fmoc-Hph(34-Cl2)-OH		(2S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸	1260616-12-3
aa238	Fmoc-Pro(4-F2)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸	203866-21-1
aa240	Fmoc-Pro(4R-CF3)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸	2549171-72-2
aa241	Fmoc-Pro(4R-F)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸	203866-20-0
aa245	Fmoc-Hyp(iBu)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-イソブトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	865353-14-6
aa249	Fmoc-MeSer(iPen)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-イソペンチルオキシ-プロパン酸	2255321-12-9
aa262	Fmoc-Pro(4S-F)-OH		(2S,4S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸	203866-19-7

aa263	Fmoc-cisHyp(Me)-OH		(2S,4S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	1190617-97-0
aa274	Fmoc-Pro(4-keto)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸	223581-83-7
aa275	Fmoc-Pro(4-Me2)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4,4-ジメチル-ピロリジン-2-カルボン酸	1380336-01-5
aa277	Fmoc-Pic(2)(4-F2)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロ-ピペリジン-2-カルボン酸	1221793-52-7
aa278	Fmoc-Pro(4-cPr)-OH		(6S)-5-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸	2170726-27-7
aa280	Fmoc-Nle-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ヘキサン酸	77284-32-3
aa301	Fmoc-cVal-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)シクロブタンカルボン酸	885951-77-9
aa302	Fmoc-cLeu-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸	117322-30-2
aa303	Fmoc-cVal(3-Me2)-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボン酸	1936161-54-4
aa305	Fmoc-Athpc-OH		4-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)テトラヒドロピラン-4-カルボン酸	285996-72-7
aa306	Fmoc-cHex-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸	162648-54-6
aa307	Fmoc-cVal(3-F2)-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジフルオロ-シクロブタンカルボン酸	1936532-04-5
aa308	Fmoc-bAla(2-Me2)-OH		3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-2,2-ジメチル-プロパン酸	1076197-00-6

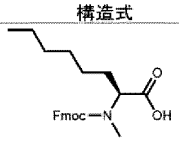
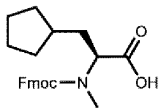
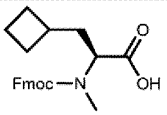
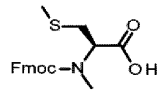
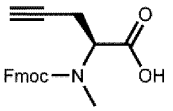
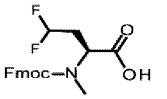
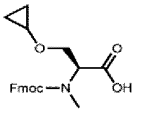
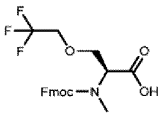
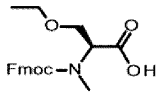
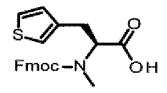
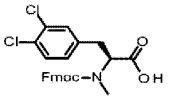
aa310	Fmoc-cLeu(34-d)-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)シクロペンタ-3-エン-1-カルボン酸	2219369-66-9
aa311	Fmoc-D-Algly-OH		(2R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ペンタ-4-エン酸	170642-28-1
aa312	Fmoc-cHex(4-F2)-OH		1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4,4-ジフルオロ-シクロヘキサンカルボン酸	1986905-26-3
aa314	Fmoc-D-Ala-OH		(2R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)プロパン酸	79990-15-1
aa316	Fmoc-(Me)Abu-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-メチル-ブタン酸	857478-30-9
aa318	Fmoc-AoxeC-OH		3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)オキセタン-3-カルボン酸	1380327-56-9
aa330	Fmoc-MeGly(cPent)-OH		(2S)-2-シクロペンチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]酢酸	187475-29-2
aa336	Fmoc-MeIle-OH		(2S,3S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチル-ペンタン酸	138775-22-1
aa337	Fmoc-MeChg-OH		(2S)-2-シクロヘキシル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]酢酸	925240-97-7
aa338	Fmoc-MeTle-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3,3-ジメチル-ブタン酸	1172579-62-2
aa340	Fmoc-Mealle-OH		(2S,3R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチル-ペンタン酸	1821797-58-3

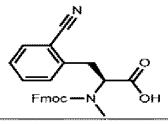
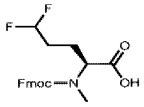
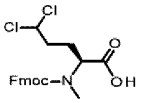
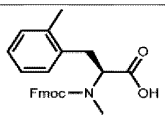
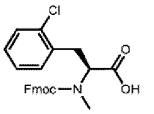
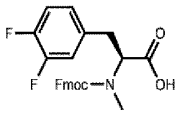
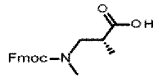
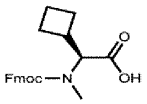
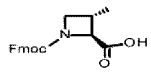
aa387	Fmoc-MeGly(cPr)-OH		(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-2-シクロプロピル酢酸	2642726-08-5
aa388	Fmoc-MeAnone(2)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ノナ-8-エン酸	1808268-51-0
aa390	Fmoc-Leu-OH		(2S)-2-([(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ)-4-メチルペンタン酸	35661-60-0
aa392	Fmoc-Thr(Et)-OH		(2S,3R)-3-エトキシ-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸	2108708-74-1
aa393	Fmoc-Gly(cPr)-OH		(2S)-2-シクロプロピル-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)酢酸	1212257-18-5
aa394	Fmoc-Gly(4-THP)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-テトラヒドロピラン-4-イル-酢酸	368866-31-3
aa395	Fmoc-Thr(Me)-OH		(2S,3R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシ-ブタン酸	928063-81-4
aa396	Fmoc-(MeOEt)Gly-OH		2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(2-メトキシエチル)アミノ]酢酸	1341969-00-3
aa412	Fmoc-Hph(4-Cl)-OH		(2S)-4-(4-クロロフェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸	1260608-62-5

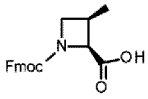
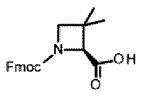
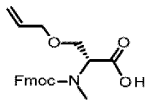
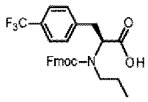
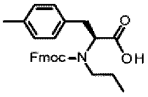
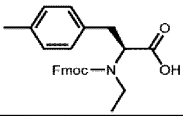
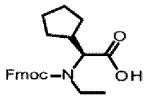
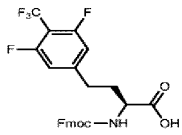
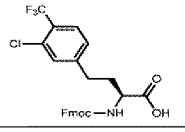
aa416	Fmoc-Hyp(iPr)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-イソプロポキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	
aa417	Fmoc-Pro(4R-Me)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸	333777-34-7
aa418	Fmoc-Pro(4R-nPr)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-プロピル-ピロリジン-2-カルボン酸	
aa419	Fmoc-Pro(4R-Et)-OH		(2S,4R)-4-エチル-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	
aa420	Fmoc-MecVal(3-Me2)-OH		1-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボン酸	2025106-27-6
aa421	Fmoc-MecVal-OH		1-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]シクロブタンカルボン酸	1700368-07-5
aa422	Fmoc-MecLeu-OH		1-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸	1694050-88-8
aa427	Fmoc-Hyp-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸	88050-17-3

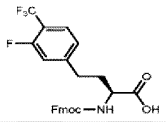
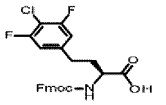
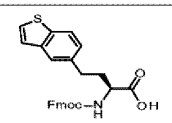
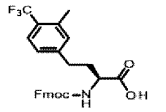
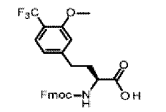
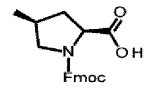
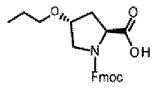
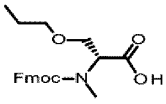
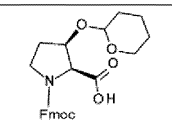
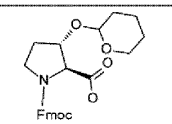
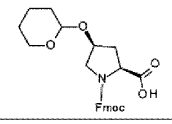
[0294]

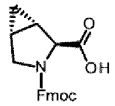
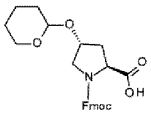
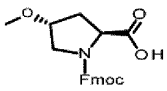
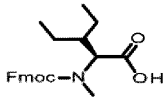
[表4]

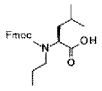
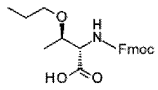
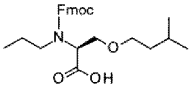
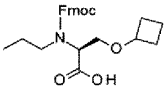
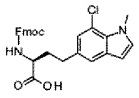
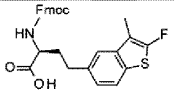
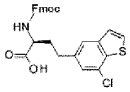
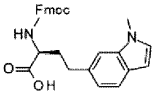
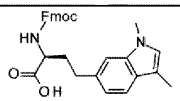
化合物番号	略称	構造式	名称
aa004	Fmoc-MeAOC(2)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]オクタン酸
aa006	Fmoc-MeAla(cPent)-OH		(2S)-3-シクロペンチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa010	Fmoc-MeAla(cBu)-OH		(2S)-3-シクロブチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa013	Fmoc-MeCys(Me)-OH		(2R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-メチルスルファニル-プロパン酸
aa018	Fmoc-MePRA-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタ-4-イン酸
aa019	Fmoc-MeAbu(4-F2)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4,4-ジフルオロ-ブタン酸
aa020	Fmoc-MeSer(cPr)-OH		(2S)-3-(シクロプロポキシ)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa021	Fmoc-MeSer(Tfe)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパン酸
aa022	Fmoc-MeSer(Et)-OH		(2S)-3-エトキシ-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa023	Fmoc-MeAla(3-Thie)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(3-チエニル)プロパン酸
aa028	Fmoc-MePhe(34-Cl2)-OH		(2S)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸

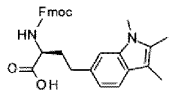
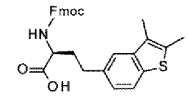
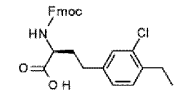
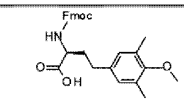
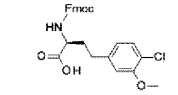
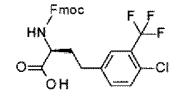
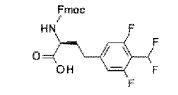
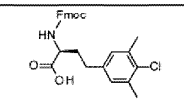
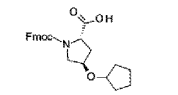
aa029	Fmoc-MePhe(4-CN)-OH		(2S)-3-(4-シアノフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa030	Fmoc-MePhe(3-CN)-OH		(2S)-3-(3-シアノフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa031	Fmoc-MePhe(2-CN)-OH		(2S)-3-(2-シアノフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa244	Fmoc-MeNva(5-F2)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-5,5-ジフルオロペンタン酸
aa043	Fmoc-MeNva(5-Cl2)-OH		(2S)-5,5-ジクロロ-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタン酸
aa047	Fmoc-MePhe(2-Me)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-(o-トリル)プロパン酸
aa049	Fmoc-MePhe(2-Cl)-OH		(2S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa050	Fmoc-MePhe(34-F2)-OH		(2S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa056	Fmoc-R-MeAMPA-OH		(2R)-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-2-メチル-プロパン酸
aa060	Fmoc-MeGly(cBu)-OH		(2S)-2-シクロブチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]酢酸
aa098	Fmoc-Aze(2)(3S-Me)-OH		(2S,3S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸

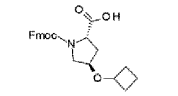
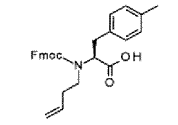
aa099	Fmoc-Aze(2)(3R-Me)-OH		(2S,3R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-メチル-アゼチジン-2-カルボン酸
aa100	Fmoc-Aze(2)(3-Me2)-OH		(2S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3,3-ジメチル-アゼチジン-2-カルボン酸
aa111	Fmoc-D-MeSer(Al)-OH		(2R)-3-アリルオキシ-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa136	Fmoc-nPrPhe(4-CF3)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸
aa164	Fmoc-EtPhe(4-CF3)-OH		(2S)-2-[エチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸
aa174	Fmoc-nPrPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-3-(p-トリル)プロパン酸
aa199	Fmoc-MePhe(4-CF3)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸
aa201	Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[エチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]-3-(p-トリル)プロパン酸
aa210	Fmoc-EtGly(cPent)-OH		(2S)-2-シクロペンチル-2-[エチル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]酢酸
aa217	Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH		(2S)-4-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa218	Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH		(2S)-4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

aa219	Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸
aa220	Fmoc-Hph(4-Cl-35-F2)-OH		(2S)-4-(4-クロロ-3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa229	Fmoc-Abu(5-Bzt)-OH		(2S)-4-(ベンゾチオフェン-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa233	Fmoc-Hph(4-CF3-3-Me)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-[3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸
aa235	Fmoc-Hph(4-CF3-3-OMe)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ブタン酸
aa239	Fmoc-Pro(4S-Me)-OH		(2S,4S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸
aa246	Fmoc-Hyp(nPr)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-プロポキシ-ピロリジン-2-カルボン酸
aa250	Fmoc-D-MeSer(nPr)-OH		(2R)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-プロポキシ-プロパン酸
aa264	Fmoc-cisHyp(3)(THP)-OH		(2S,3R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-ピロリジン-2-カルボン酸
aa265	Fmoc-Hyp(3)(THP)-OH		(2S,3S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-ピロリジン-2-カルボン酸
aa267	Fmoc-cisHyp(THP)-OH		(2S,4S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-ピロリジン-2-カルボン酸

aa268	Fmoc-Pro(3S4-C1)-OH		(1S,2S,5R)-3-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸
aa279	Fmoc-Hyp(THP)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ-ピロリジン-2-カルボン酸
aa281	Fmoc-Hyp(Me)-OH		(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸
aa331	Fmoc-MeNva(3-Et)-OH		(2S)-3-エチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタン酸

aa389	Fmoc-nPrLeu-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸
aa391	Fmoc-Thr(nPr)-OH		(2S,3R)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-プロポキシ-ブタン酸
aa397	Fmoc-nPrSer(iPen)-OH		(2S)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]-3-イソペンチルオキシ-プロパン酸
aa398	Fmoc-nPrSer(cBu)-OH		(2S)-3-(シクロブトキシ)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(プロピル)アミノ]プロパン酸
aa399	Fmoc-Abu(1-Me-7-Cl-5-Indo)-OH		(2S)-4-(7-クロロ-1-メチル-インドール-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa400	Fmoc-Abu(5-Bzt-2-F-3-Me)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-(2-フルオロ-3-メチル-ベンゾチオフェン-5-イル)ブタン酸
aa401	Fmoc-Abu(5-Bzt-7-Cl)-OH		(2S)-4-(7-クロロベンゾチオフェン-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa402	Fmoc-Abu(1-Me-6-Indo)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-(1-メチルインドール-6-イル)ブタン酸
aa403	Fmoc-Abu(13-Me2-6-Indo)-OH		(2S)-4-(1,3-ジメチルインドール-6-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

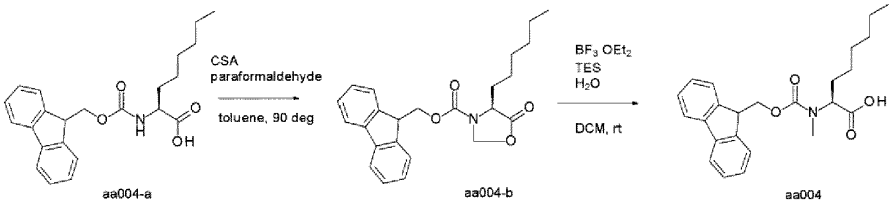
aa404	Fmoc-Abu(123-Me3-6-Indo)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-(1,2,3-トリメチルインドール-6-イル)ブタン酸
aa405	Fmoc-Abu(5-Bzt-23-Me2)-OH		(2S)-4-(2,3-ジメチルベンゾチオフェン-5-イル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa406	Fmoc-Hph(3-Cl-4-Et)-OH		(2S)-4-(3-クロロ-4-エチル-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa407	Fmoc-Hph(4-OMe-35-Me2)-OH		(2S)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-[4-(メトキシメチル)-3,5-ジメチル-フェニル]ブタン酸
aa408	Fmoc-Hph(4-Cl-3-OMe)-OH		(2S)-4-(4-クロロ-3-メトキシ-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa409	Fmoc-Hph(4-Cl-3-CF3)-OH		(2S)-4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa410	Fmoc-Hph(4-CHF2-35-F2)-OH		(2S)-4-[4-(ジフルオロメチル)-3,5-ジフルオロ-フェニル]-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa411	Fmoc-Hph(4-Cl-35-Me2)-OH		(2S)-4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)ブタン酸
aa414	Fmoc-Hyp(cPent)-OH		(2S,4R)-4-(シクロペントキシ)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸

aa415	Fmoc-Hyp(cBu)-OH		(2S,4R)-4-(シクロブトキシ)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
aa443	Fmoc-ButenylPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[ブタ-3-エニル(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)アミノ]-3-(p-トリル)プロパン酸

[0295] Ｆｍｏｃ－アミノ酸の合成

化合物ａａ００４の合成

[化89]



[0296] 化合物ａａ００４－ａ（３．００ｇ、７．８６ｍｍｏｌ）をトルエン（７９ｍＬ）に溶解させ、パラホルムアルデヒド（７０８ｍｇ、２３．６ｍｍｏｌ）とＣＳＡ（９１ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）を加えて９０℃で５時間撹拌した。室温に冷却後パラホルムアルデヒド（２３６ｍｇ、７．８６ｍｍｏｌ）とＣＳＡ（４６ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）を加えてさらに９０℃で３０分間撹拌した。室温に冷却後、セライトでろ過し、残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で２回洗浄し、５０％食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。これを硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去して、化合物ａａ００４－ｂを粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

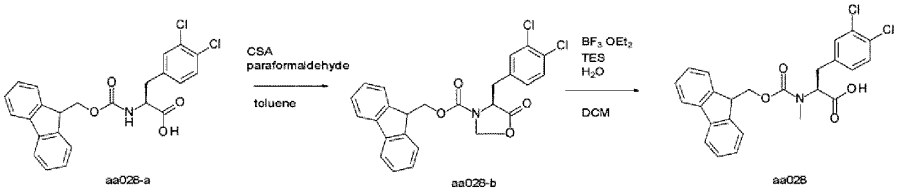
[0297] 化合物ａａ００４－ｂの粗生成物（７．８６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３９ｍＬ）に溶解し、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体（BF_3・OEt_2）（２．９６ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）とＴＥＳ（１．９５ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ）、水（０．１４２ｍＬ、７．８６ｍｍｏｌ）を加えて室温で１時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、５０％食塩水（４０ｍＬ）で洗浄したのち硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。生じる残渣をアセトニトリル（４０ｍＬ）に溶解し、ｎ－ヘキサン（４０ｍＬ）で２回洗浄した。減圧下にて溶媒を留去して、化合物ａａ００４を得た（３．０４ｇ、９８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．００分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0298] 化合物ａａ０２８の合成

[化90]



[0299] ａａ０２８－ａを出発原料とし、化合物ａａ００４－ｂの合成と同様の手法にてａａ０２８－ｂを粗生成物として得た（９．６１ｇ、９４％）。

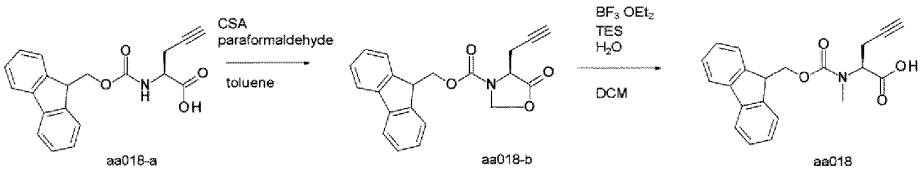
[0300] ａａ０２８－ｂを出発原料とし、化合物ａａ００４の合成と同様の手法にてａａ０２８を得た（８．１０ｇ、８４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0301] 化合物ａａ０１８の合成

[化91]



[0302] 化合物ａａ０１８－ａ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ］ペント－４－イン酸、Ｆｍｏｃ－ＰＲＡ－ＯＨ）（３ｇ，８．９５ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ００４－ｂの合成と同様の手法にて化合物ａａ０１８－ｂを得た（２．７１ｇ，８７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３４８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

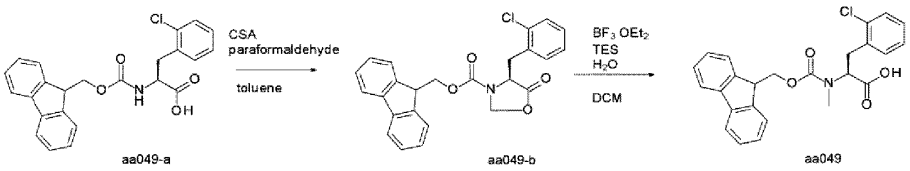
[0303] 得られた化合物ａａ０１８－ｂ（９８９ｍｇ，２．８５ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ００４の合成と同様の手法にて化合物ａａ０１８を得た（９８６ｍｇ，９９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0304] 化合物ａａ０４９の合成

[化92]



[0305] 化合物ａａ０４９－ａ、（（２Ｓ）－３－（２－クロロフェニル）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ］プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（２－Ｃｌ）－ＯＨ）（５ｇ，１１．８５ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ００４－ｂの合成と同様の手法にて化合物ａａ０４９－ｂを得た（４．２ｇ，８２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

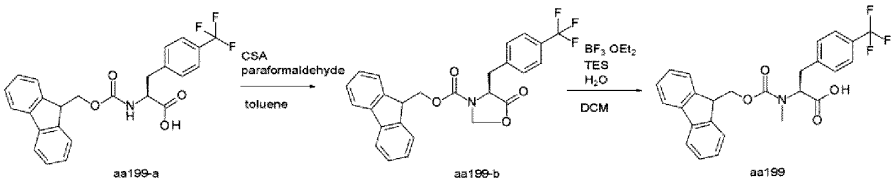
[0306] 得られた化合物ａａ０４９－ｂ（４．２ｇ）を用いて、化合物ａａ００４の合成と同様の手法にて化合物ａａ０４９を得た（３．３２ｇ，７９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0307] 化合物ａａ１９９の合成

[化93]



[0308] 化合物ａａ１９９－ａ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ］－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（４－ＣＦ３）－ＯＨ）（２００ｇ，４３９ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ００４－ｂの合成と同様の手法にて化合物ａａ１９９－ｂを粗生成物として得た（２０６．８ｇ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：３．３０分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿０３）

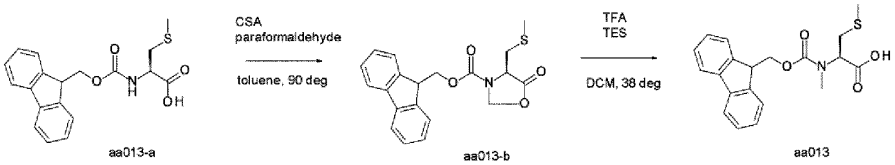
[0309] 得られた化合物ａａ１９９－ｂ（２０５ｇ）を用いて、化合物ａａ００４の合成と同様の手法にて化合物ａａ１９９を得た（１９５ｇ，２工程９５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．９６分（分析条件ＳＭＤＭｅｔｈｏｄ＿０３）

[0310] 化合物ａａ０１３の合成

[化94]



[0311] ａａ０１３－ａを出発原料とし、化合物ａａ００４－ｂの合成と同様の手法にてａａ０１３－ｂを粗生成物として得た（５．２９ｇ、１０２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

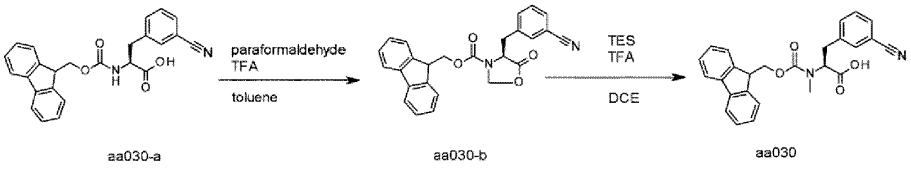
[0312] 化合物ａａ０１３－ｂ（５．２９ｇ、１４．３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１２５ｍＬ）に溶解し、ＴＥＳ（２２．９ｍＬ、１４３ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（３６．４ｍＬ、４７３ｍｍｏｌ）を加えて３８℃にて８時間撹拌した。減圧下にて溶媒を留去し、ＴＢＭＥ（１００ｍＬ）に溶解し１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＴＢＭＥで３回抽出し、有機層を合わせて減圧下にて溶媒を留去した。アセトニトリル／ｎ－ヘキサン＝１／２（１００ｍＬ）を加え、５％炭酸水素カリウム水溶液（１００ｍＬ）で抽出した。水層に６Ｍ塩酸を加えて酸性にし、ＴＢＭＥ（３０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。アセトニトリル（１００ｍＬ）を加え、ｎ－ヘキサン（５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下にて溶媒を留去して化合物ａａ０１３を得た（４．０６ｇ、７６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0313] 化合物ａａ０３０の合成

[化95]



[0314] 窒素雰囲気下、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－シアノフェニル）プロパン酸（ａａ０３０－ａ、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（３－ＣＮ）－ＯＨ）（７８９ｍｇ、１．９１３ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（５．７ｍＬ）にパラホルムアルデヒド（１７２ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１．３２６ｍＬ、１７．２２ｍｍｏｌ）を加え、室温にて５時間３０分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、ＤＣＭで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行った。得られた溶液を減圧下濃縮することで粗生成物である化合物ａａ０３０－ｂ（８５９ｍｇ）を得た。これ以上の精製を行わずに次の反応に用いた。

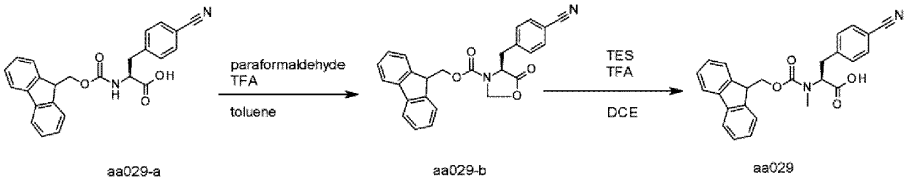
[0315] 窒素雰囲気下、化合物ａａ０３０－ｂ（８５３ｍｇ）のＤＣＥ（１０ｍＬ）溶液にＴＥＳ（２．７５ｍＬ，１７．２２ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（３．９８ｍＬ、５１．７ｍｍｏｌ）を室温にて加え、６０℃にて５時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、減圧下溶媒を留去することで得られた粗生成物にｔ－ブチルメチルエーテル／ｎ－ヘキサン＝１／１を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で５回抽出した。得られた水層のｐＨを濃塩酸を用いて酸性にした後、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過を行った後、減圧下溶媒を留去することで化合物ａａ０３０（８１１ｍｇ，２工程９９％）を得た。得られた化合物ａａ０６０は更なる精製は行わずにペプチド合成に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0316] 化合物ａａ０２９の合成

[化96]



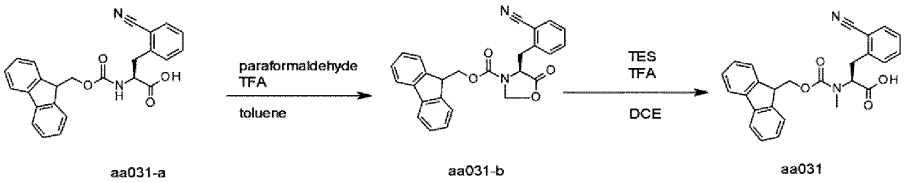
[0317] 化合物ａａ０２９－ａ、（（２Ｓ）－３－（４－シアノフェニル）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（４－ＣＮ）－ＯＨ）（１ｇ，２．４２５ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ０３０の合成と同様の手法にて化合物ａａ０２９、を粗生成物として得た（１．１４ｇ，２工程１０８％）。得られた化合物ａａ０２９は更なる精製は行わずにペプチド合成に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0318] 化合物ａａ０３１の合成

[化97]



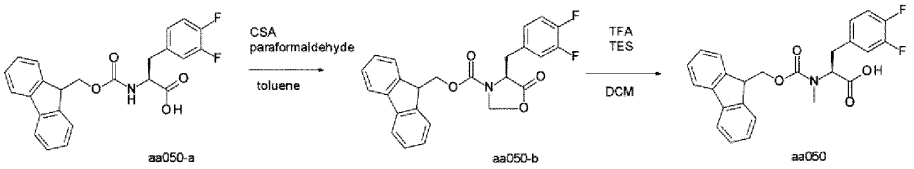
[0319] 化合物ａａ０３１－ａ、（（２Ｓ）－３－（２－シアノフェニル）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（２－ＣＮ）－ＯＨ）（１ｇ，２．４２５ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ０３０－ｂの合成と同様の手法にて化合物ａａ０３１－ｂを粗生成物として得た。得られた化合物ａａ０３１－ｂを用いて、化合物ａａ０３０の合成と同様の手法で取得した粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）にて精製することで、化合物ａａ０３１を得た（５２９ｍｇ，２工程５１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0320] 化合物ａａ０５０の合成

[化98]



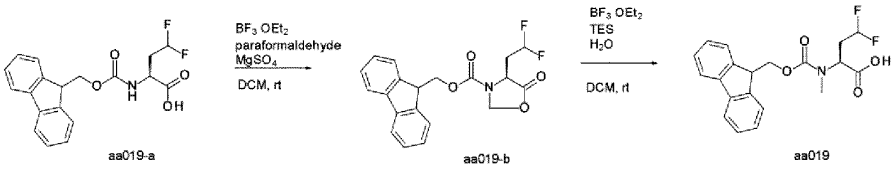
[0321] 化合物ａａ０５０－ａ、（（２Ｓ）－３－（３，４－ジフルオロフェニル）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（３４－Ｆ２）－ＯＨ）（１０５ｍｇ，０．２４７ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ００４－ｂの合成と同様の手法にて、化合物ａａ０５０－ｂを粗生成物として得た。更にａａ０５０－ｂを用いて、化合物ａａ０３０の合成と同様の手法にて、化合物ａａ０５０を得た（７４．４ｍｇ，２工程６９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0322] 化合物ａａ０１９の合成

[化99]



[0323] 化合物ａａ０１９－ａ（５．００ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４６ｍＬ）に懸濁させ、パラホルムアルデヒド（２．０８ｇ、６９ｍｍｏｌ）、硫酸マグネシウム（４．１６ｇ、３４．６ｍｍｏｌ）を加えた。これに三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体（BF_3・OEt_2）（２．１０ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ）を滴下し室温にて１時間撹拌した。固体を濾去し、ＴＥＳ（５．５１ｍＬ、３４．６ｍｍｏｌ）、水（０．２４９ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を加えた。これにBF_3・OEt_2（２．６３ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）

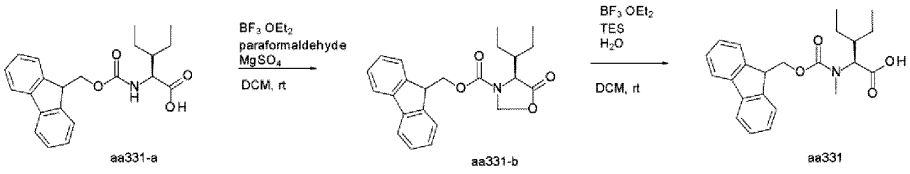
を０℃にて滴下し、室温にて１時間撹拌した。ＴＥＳ（１．１０ｍＬ、６．９２ｍｍｏｌ）を加えて室温に４０分撹拌し、BF_3・OEt_2（０．８７７ｍＬ、６．９２ｍｍｏｌ）を加えて室温で撹拌した。反応溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。生じる固体を砕き、ｎ－ヘキサン（５０ｍＬ）で３回洗浄して化合物ａａ０１９を得た（４．９３ｇ、９５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0324] 化合物ａａ３３１の合成

[化100]



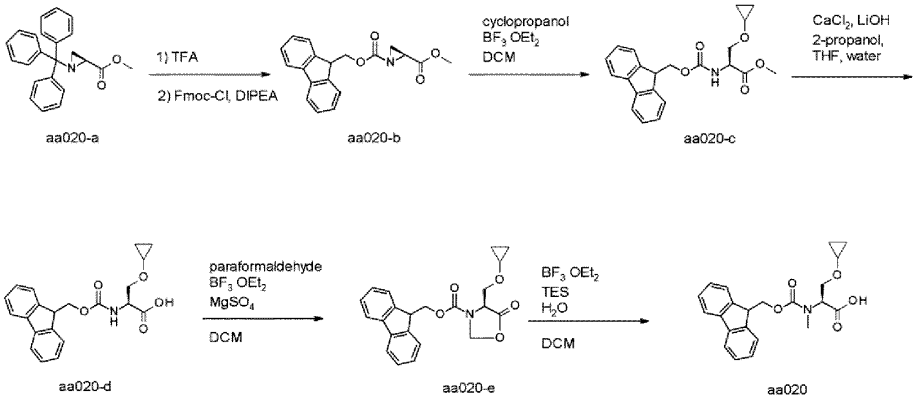
[0325] ａａ３３１－ａを出発原料とし、化合物ａａ０１９の合成と同様の手法にてａａ３３１を得た（９．０９ｇ、８６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0326] 化合物ａａ０２０の合成

[化101]



[0327] （Ｓ）－Ｎ－トリチルアジリジン－２－カルボン酸メチル（ａａ０２０－ａ、ＣＡＳ番号７５１５４－６８－６）（５０ｇ，１４６ｍｍｏｌ）をクロロホルム（１４５ｍＬ）とメタノール（１４５ｍＬ）の混合溶液に加え、窒素雰囲気下０℃にてＴＦＡ（３３ｍＬ，３当量）を滴下にて加え、７時間撹拌した。この反応液に０℃にてＤＩＰＥＡ（１２７ｍＬ，５当量）を加え、更にＦｍｏｃ－Ｃｌ（３６ｇ，１３９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１４５ｍＬ）溶液を滴下にて加え、窒素雰囲気下０℃にて９０分撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、酢酸エチルで希釈後、水、塩化アンモニウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、０／１００～１０／９０）で精製し、化合物ａａ０２０－ｂ、（１－Ｏ－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル）　２－Ｏ－メチル　（２Ｓ）－アジリジン－１，２－ジカルボキシラート）を得た（４０ｇ，８５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３２４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．６３１分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１０）

[0328] 窒素雰囲気下、化合物ａａ０２０－ｂ、（１－Ｏ－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル）　２－Ｏ－メチル　（２Ｓ）－アジリジン－１，２－ジカルボキシラート）（５ｇ，１５．４６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０．９ｍＬ）に溶解し、シクロプロパノール（１．６６５ｍＬ，２６．３ｍｍｏｌ）を加えた後に氷冷下で三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体（$BF_3 \cdot OEt_2$）（０．２９１ｍＬ，２．３１９ｍｍｏｌ）を添加した。氷冷下で２時間反応させた後、反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、フェーズセパレーターにより水層を除去した後、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製し、化合物ａａ０２０－ｃを得た（４．６ｇ，７８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0329] 塩化カルシウム（２０．０８ｇ，１８１ｍｍｏｌ）を水（５０．２ｍＬ）に溶解し、そこに水酸化リチウム一水和物（２．０２４ｇ、４８．２ｍｍｏｌ）を添加して室温で５分撹拌し水溶液Ａを調整した。化合物ａａ０２０－ｃ（４．６ｇ，１２．０６ｍｍｏｌ）をイソプロパノール（２０１ｍＬ）およびＴＨＦ（５０．２ｍＬ）に溶解し、先に調整した水溶液Ａを添加し、室温で５時間撹拌した。その後、反応液に１Ｎ塩酸（７２ｍＬ）を加えた後、イソプロパノールおよびＴＨＦを減圧濃縮により除去した。得られた水層を水（５０．２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで３回抽出した（総量１００ｍＬ）。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後にろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／ｎ－ヘキサン（１／２、２０ｖ／ｗ）で洗浄することでａａ０２０－ｄ、（（２Ｓ）－３－シクロプロピルオキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｃＰｒ）－ＯＨ）を得た（３．５ｇ，７９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３６８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0330] 化合物ａａ０２０－ｄ、（（２Ｓ）－３－シクロプロピルオキシ－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｃＰｒ）－ＯＨ）（２．８９ｇ，７．８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８７ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下にてパラホルムアルデヒド（１．８１５ｇ，６０．５ｍｍｏｌ）、硫酸マグネシウム（２．３６ｇ，１９．６３ｍｍｏｌ）、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体（$BF_3 \cdot OEt_2$）（１．１８４ｍＬ，９．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層と水層を分離した。水層をＤＣＭで２回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して化合物ａａ０２０－ｅを粗生成物として得た（３．１ｇ，ｑｕａｎｔ．）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

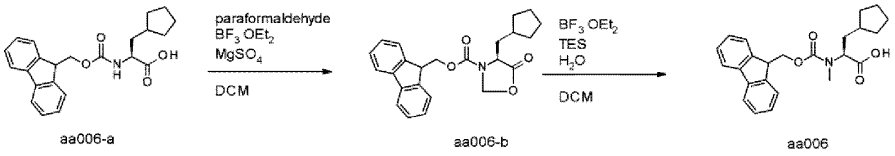
[0331] 得られた化合物ａａ０２０－ｅ（２．９８ｇ，７．８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２６．２ｍＬ）溶液に氷冷下、窒素雰囲気下において、トリエチルシラン（３．１３ｍＬ，１９．６４ｍｍｏｌ）、水（０．１４１ｍＬ，７．８５ｍｍｏｌ）、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体（BF_3・OEt_2）（２．４９ｍＬ，１９．６ｍｍｏｌ）を加え、２時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物をアセトニトリルに溶解してｎ－ヘキサンで洗浄後、アセトニトリル層を減圧下濃縮して化合物ａａ０２０（２．７１ｇ，９０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0332] 化合物ａａ００６の合成

[化102]



[0333] 化合物ａａ００６－ａ、（（２Ｓ）－３－シクロペンチル－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ］プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ）（１０ｇ，２６．４ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ０２０－ｅの合成と同様の手法にて化合物ａａ００６－ｂ（１０．５ｇ）を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0334] 得られた化合物ａａ００６－ｂ（１０．５ｇ）を用いて、化合物ａａ０２０の合成と同様の手法にて反応後、得られた粗生成物を逆相カラムクロマト

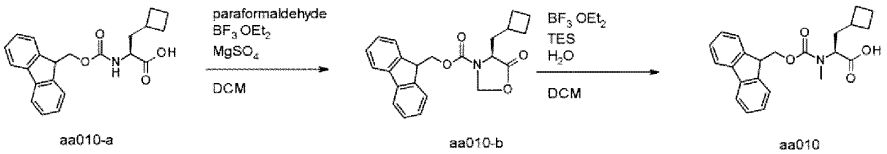
グラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）にて精製することで化合物ａａ００６を得た（１０．１１ｇ，２工程９６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0335] 化合物ａａ０１０の合成

[化103]



[0336] 化合物ａａ０１０－ａ、（（２Ｓ）－３－シクロブチル－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ］プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ａｌａ（ｃＢｕ）－ＯＨ）（３．３６ｇ，９．１９ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ０２０－ｅの合成と同様の手法にて化合物ａａ０１０－ｂを粗生成物として得た（３．６３ｇ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

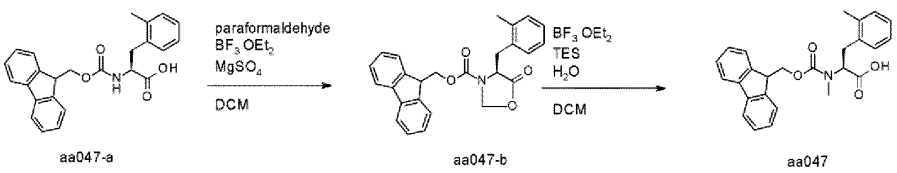
[0337] 得られた化合物ａａ０１０－ｂ（３．６３ｇ）を用いて、化合物ａａ０２０の合成と同様の手法にて反応後、得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸－水／０．１％ギ酸－アセトニトリル）にて精製することで化合物ａａ０１０を得た（３．１８ｇ，２工程９１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0338] 化合物ａａ０４７の合成

[化104]



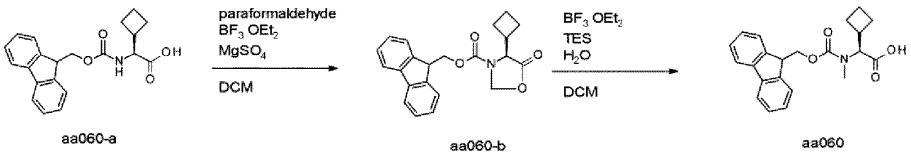
[0339] 化合物ａａ０４７－ａ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ］－３－（２－メチルフェニル）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（２－Ｍｅ）－ＯＨ）（２ｇ，４．９８ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ０２０－ｅの合成と同様の手法にて得られた反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、シリカゲルカラム（２ｖ／ｗ）にチャージし、ＤＣＭで溶出することで化合物ａａ０４７－ｂを粗生成物として得た（１．４５ｇ）。得られた化合物ａａ０４７－ｂを用いて、化合物ａａ０２０の合成と同様の手法にて化合物ａａ０４７を得た（１．２１ｇ，２工程５８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４１６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0340] 化合物ａａ０６０合成

[化105]



[0341] 化合物ａａ０６０－ａ、（２Ｓ）－２－シクロブチル－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ］酢酸、Ｆｍｏｃ－ＧＩｙ（ｃＢｕ）－ＯＨ）（２．５ｇ，７．１１ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ０２０－ｅの合成と同様の手法にて化合物ａａ０７５－ｂを粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３６４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

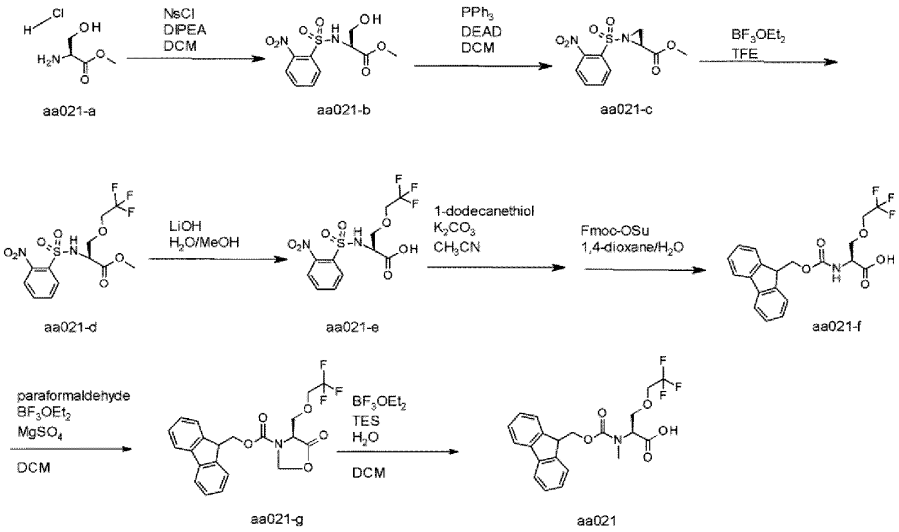
[0342] 上記により得られた化合物ａａ０６０－ｂの全量を用いて、化合物ａａ０２０の合成と同様の手法にて反応後、得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）にて精製することで化合物ａａ０６０を得た（２．３２ｇ，２工程８９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３６６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0343] 化合物ａａ０２１の合成

[化106]



[0344] ２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（ＮｓＣｌ）（３２．３７ｇ，１４６ｍｍｏｌ）とＬ－セリンメチルエステル塩酸塩（ａａ０２１－ａ、２５ｇ，１６１ｍｍｏｌ，ＣＡＳ番号５６８０－８０－８）をＤＣＭ（８７４ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（５１ｍＬ，２９２ｍｍｏｌ）を５℃にて加えた。室温にて１時間攪拌したのち水（４４０ｍＬ）で２回洗浄し、飽和食塩水／水（１／１，４４０ｍＬ）で１回洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去したのち減圧下で濃縮して化合物ａａ０２１－ｂを粗生成物として得た（３９．４ｇ，８９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３０２．９（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．７２９分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿０６）

[0345] 化合物ａａ０２１－ｂ（２３ｇ，７５．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５９８ｍＬ）に溶解し、室温にてトリフェニルホスフィン（３１．７ｇ，１２１ｍｍｏｌ）を加えた。－１４℃まで冷却後ＤＥＡＤ（５５．０ｍＬ，１２１ｍｍｏｌ）を１０分かけて加えたのち－５℃にて５０分撹拌した。ｎ－ヘキサン（３００ｍＬ）を加え、析出物を濾去した。ろ液をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ｎ－ヘキサン／ＤＣＭ＝５０：５０～０：１００）で精製し、化合物ａａ０２１－ｃを得た（１３．３ｇ，６２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２８７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８７２分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿０６）

[0346] 化合物ａａ０２１－ｃ（１０．７ｇ，３７．３ｍｍｏｌ）をＴＦＥ（７５ｍＬ）に溶解し、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体（BF_3・OEt_2）（０．４６９ｍＬ，３．７３ｍｍｏｌ）を加えたのち７０℃で３０分撹拌した。減圧下でＴＦＥを留去し、得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製して化合物ａａ０２１－ｄを得た（１２．３ｇ，８５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0347] 化合物ａａ０２１－ｄ（１２ｇ，３１．１ｍｍｏｌ）をメタノール（４７ｍＬ）に溶解し、水酸化リチウム一水和物（５．２１ｇ，１２４ｍｍｏｌ）の水溶液（３１ｍＬ）を加えた。室温にて９０分撹拌したのちギ酸（１１．７ｍＬ，３１１ｍｍｏｌ）を加え、水（３０ｍＬ）で希釈したのち逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製して化合物ａａ０２１－ｅを得た（７．９０ｇ，６８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0348] 化合物ａａ０２１－ｅ（７．７２ｇ，２０．７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０４ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（７．１７ｇ，５１．８ｍｍｏｌ）とドデカンチオール（７．４４ｍＬ，３１．１ｍｍｏｌ）を加えたのち室温で７４時間撹拌した。これを水（１００ｍＬ）で希釈し、ＴＢＭＥ（２００ｍＬ）で２回洗浄した。得られた水溶液にＦｍｏｃ－ＯＳｕ（３．５ｇ）の１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）溶液を加えて２５分撹拌した。さらにＦｍｏｃ－ＯＳｕ（７００ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）溶液を

加えて５分撹拌した。さらにＦｍｏｃ－ＯＳｕ（３５０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液を加えて５分撹拌した。さらにＦｍｏｃ－ＯＳｕ（３５０ｍｇ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液を加えて５分撹拌したのちギ酸（３．９ｍＬ）を加えて減圧下溶媒を溜去した。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製して化合物ａａ０２１－ｆ、（（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（Ｔｆｅ）－ＯＨ）を得た（５．６７ｇ，６７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４１０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．３５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

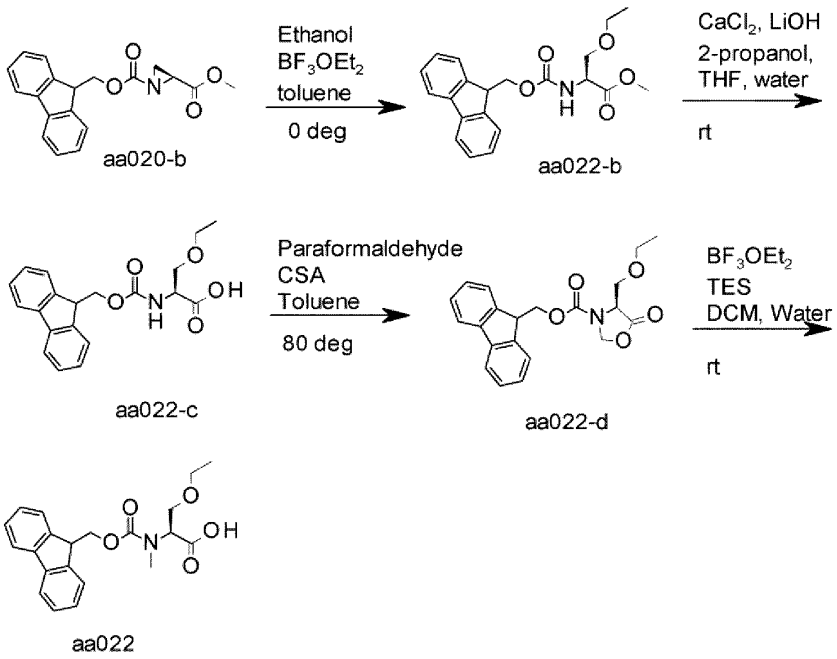
[0349] 化合物ａａ０２１－ｆ（２．００ｇ，４．８９ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ０２０－ｅの合成と同様の手法にて化合物ａａ０２１－ｇを粗生成物として得た。更に化合物ａａ０２０の合成と同様の手法にて化合物ａａ０２１を得た（１．８０ｇ，２工程８７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0350] 化合物ａａ０２２の合成

[化107]



[0351] 窒素雰囲気下、化合物ａａ０２０－ｂ（１ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）をトルエン（６．２ｍＬ）に溶解し、エタノール（０．５４２ｍＬ，９．２８ｍｍｏｌ）を加えた後に氷冷下でＢＦ$_3$・ＯＥｔ$_2$（０．０５９ｍＬ，０．４６４ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下した。これを室温に戻しながら２．５時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加えて反応を停止し、フェーズセパレーターにより水層を除去した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル／ヘキサン（３／１、２４ｍＬ）を加えて減圧下溶媒を留去した。えられた固体にヘキサン／ＴＢＭＥ（８５／１５、２４ｍＬ）を加えて３０分間撹拌した後、溶媒を濾去することで化合物ａａ０２２－ｂを得た（７８７ｍｇ，６９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0352] 塩化カルシウム（２．２５ｇ，２０．３ｍｍｏｌ）をＨ$_2$Ｏ（５．７ｍＬ）に溶解し、そこに水酸化リチウム一水和物（２２７ｍｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を添加して室温で５分撹拌し水溶液Ａを調製した。

[0353] 化合物ａａ０２２－ｂをイソプロパノール（２２．６ｍＬ）およびＴＨＦ（５７ｍＬ）に溶解し、先に調製した水溶液Ａを添加し、室温で７時間撹拌した。その後、反応液に１Ｎ塩酸（８．１ｍＬ）を加えた後、イソプロパノールおよびＴＨＦを減圧濃縮により除去した。得られた水層をH_2Oで希釈し、酢酸エチルで３回抽出した。有機層をH_2Oおよび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後に減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／ｎ－ヘキサン（１／５、２０ｖ／ｗ）でトリチュレーションすることで化合物ａａ０２２－ｃを得た（３．５ｇ，　７９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0354] ａａ０２２－ｃを出発原料とし、化合物ａａ００４－ｂの合成と同様の手法にてａａ０２２－ｄを粗生成物として得た（８７１ｍｇ、８４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３６８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

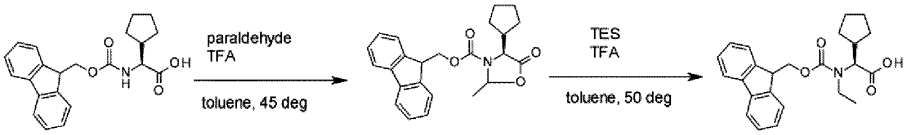
[0355] ａａ０２２－ｄを出発原料とし、化合物ａａ００４の合成と同様の手法にてａａ０２２を得た（２５４ｍｇ、９０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0356] 化合物ａａ２１０の合成

[化108]



aa210-a　　aa210-b　　aa210

[0357] 化合物ａａ２１０－ａ（５．００ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）をトルエン（１７ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（９．４９ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）とパラアルデヒド（５．４２ｍＬ、４１．０ｍｍｏｌ）を加えて４５℃で２４時間撹拌した。０℃に冷却しトルエン（１７ｍＬ）、ＴＦＡ（１９．０ｍＬ、２４６

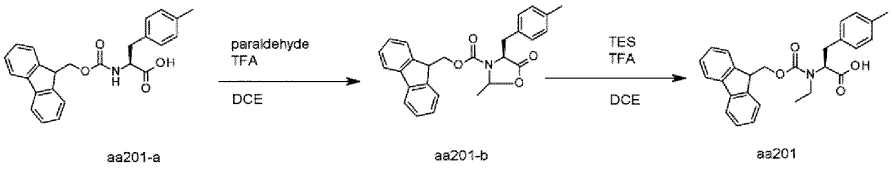
ｍｍｏｌ）、ＴＥＳ（１９．６ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）を加えて５０℃にて終夜撹拌した。減圧下にて溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、ａａ２１０（２．１７ｇ、４０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0358] 化合物ａａ２０１の合成

[化109]



[0359] 窒素雰囲気下、化合物ａａ２０１－ａ、（（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（４－Ｍｅ）－ＯＨ）（５．６２ｇ，１４．０ｍｍｏｌ，ＣＡＳ番号１９９００６－５４－７）をＤＣＥ（１７．５ｍＬ）に懸濁させ、パラアルデヒド（５．６１ｍＬ，４２．０ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（９．６５ｍＬ，１２６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で６時間撹拌した。得られた化合物ａａ２０１－ｂを含む反応液をそのまま次の工程に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0360] 得られた化合物ａａ２０１－ｂの反応液に、ＤＣＥ（１７．５ｍＬ）、ＴＦＡ（１９．３ｍＬ，２５２ｍｍｏｌ）、ＴＥＳ（２０．１ｍＬ，１２６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１７時間撹拌した。室温に冷却し、減圧濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチル（４０ｍＬ）に溶解させた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、飽和食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をアセト

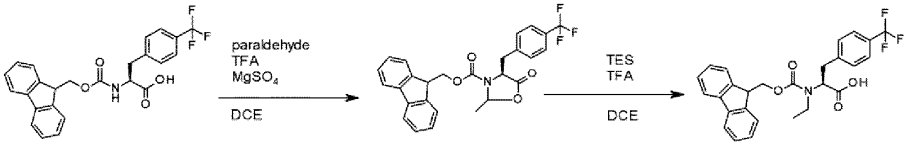
ニトリル（３０ｍＬ）に溶解させ、ヘキサン（１５ｍＬ）で２回洗浄し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製して、化合物ａａ２０１、（（２Ｓ）－２－［エチル（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル）アミノ］－３－（４－メチルフェニル）プロパン酸、Ｆｍｏｃ－ＥｔＰｈｅ（４－Ｍｅ）－ＯＨ）を得た（４．４ｇ，２工程７３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0361] 化合物ａａ１６４の合成

[化110]



[0362] 窒素雰囲気下、化合物ａａ１６４－ａ、（（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］プロパン酸、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ（４－ＣＦ３）－ＯＨ）（４．０４ｇ，８．８７ｍｍｏｌ，ＣＡＳ番号２４７１１３－８６－６）をＤＣＥ（１１．１ｍＬ）に懸濁させ、無水硫酸マグネシウム（４．２７ｇ，３５．４ｍｍｏｌ）、パラアルデヒド（３．５５ｍＬ，２６．６ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（６．１１ｍＬ，８０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌した。さらに無水硫酸マグネシウム（２．１４ｇ，１７．７ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。得られた化合物ａａ１６４－ｂを含む反応液をそのまま次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0363] 得られた化合物ａａ１６４－ｂを含む反応液に、ＤＣＥ（１１．１ｍＬ）

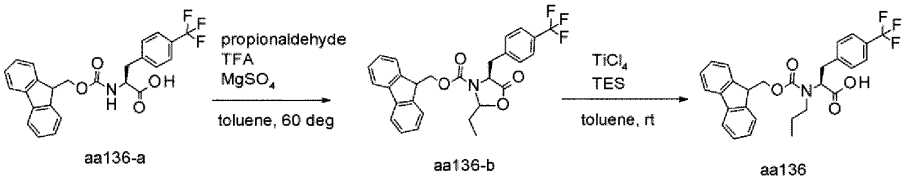
、ＴＦＡ（１２．２ｍＬ，１５９ｍｍｏｌ）、トリエチルシラン（１２．７ｍＬ，８０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１０時間撹拌した。室温に冷却し、硫酸マグネシウムを濾去後、減圧濃縮した。目的の反応が完結していなかったため、得られた残渣をＤＣＥ（２２．２ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（１８．３ｍＬ，２３９ｍｍｏｌ）、トリエチルシラン（１２．７ｍＬ，８０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で８時間撹拌した。室温に冷却し、減圧濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチル（４０ｍＬ）に溶解させた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）、飽和食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をアセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解させ、ヘキサン（１５ｍＬ）で２回洗浄し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸含有、水－アセトニトリル）で精製して、化合物ａａ１６４を得た（１．９０ｇ，２工程４４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0364] 化合物ａａ１３６の合成

[化111]



[0365] 化合物ａａ１３６－ａ（１０．１ｇ、２２．１ｍｍｏｌ）をトルエン（２８ｍＬ）に溶解し、プロピオンアルデヒド（１４．３ｍＬ、１９９ｍｍｏｌ）、ＴＦＡ（１５．３ｍＬ、１９９ｍｍｏｌ）、硫酸マグネシウム（７．９９ｇ、６６．４ｍｍｏｌ）を加えて６０℃にて３時間撹拌した。シリカゲルパットで固体を濾去し、濾液を水（１００ｍＬ）で２回洗浄した。これにアセトニトリル（２０ｍＬ）を加え、１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、３．５％炭酸水素カリウム水溶液（４０ｍＬ）で３回洗浄

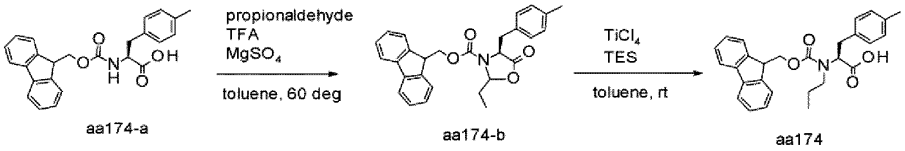
し、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去して化合物ａａ１３６－ｂを粗生成物として得た。化合物ａａ１３６－ｂの粗生成物をトルエン（２８ｍＬ）に溶解し、ＴＥＳ（７．０７ｍＬ、４４．３ｍｍｏｌ）を加えた。０℃に冷却しＴｉＣｌ$_4$（４．８８ｍＬ、４４．３ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１５分間撹拌した。水（５０ｍＬ）を滴下し、有機層を水（１００ｍＬ）で洗浄し、１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。ｎ－ヘキサン（９０ｍＬ）を加え、アセトニトリル（１５ｍＬ）と１％炭酸水素カリウム水溶液（３０ｍＬ）の混合溶媒で３回抽出した。さらにアセトニトリル（２０ｍＬ）と１％炭酸水素カリウム水溶液（３０ｍＬ）の混合溶媒で２回抽出した。有機層にｎ－ヘキサン（９０ｍＬ）を加え、アセトニトリル（２０ｍＬ）と１％炭酸水素カリウム水溶液（３０ｍＬ）の混合溶媒で２回抽出した。水層を合わせてｎ－ヘキサン（８０ｍＬ）を加え、リン酸を加えてｐＨを３にしたのちＴＢＭＥ（１５０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去して化合物ａａ１３６を得た（５．０３ｇ、４６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0366] 化合物ａａ１７４の合成

[化112]



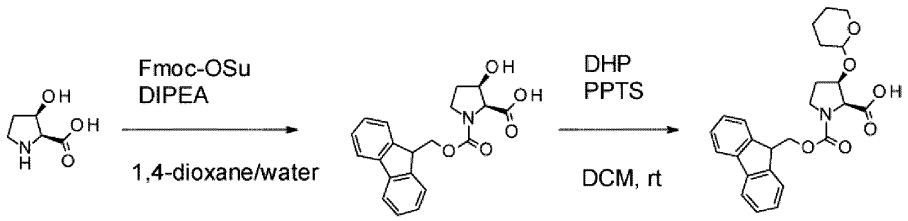
[0367] ａａ１７４－ａを出発原料とし、化合物ａａ１３６の合成と同様の手法にてａａ１７４を得た（１８．６ｇ、８４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６０（Ｍ＋ＮＨ$_4$）＋

保持時間：１．４１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0368] 化合物ａａ２６４の合成

[化113]



aa264-a aa264-b aa264

[0369] 化合物ａａ２６４－ａ（Ｈ－ｃｉｓＨｙｐ（３）－ＯＨ、９５０ｍｇ、７．２４ｍｍｏｌ）を水（２２ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（３．４７ｍＬ、１９．９ｍｍｏｌ）を加えた。これにＦｍｏｃ－ＯＳｕ（２．４４ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（１４．５ｍＬ）を加えた。生じた固体をスパーテルで砕き、超音波を照射してさらに粉砕した。これに１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を加えて溶解させ、室温にて４０分撹拌した。ｎ－ヘキサン／ＣＰＭＥ（３／１、１０ｍＬ）で２回洗浄し、硫酸水素カリウム（３．７０ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）を加えた。酢酸イソプロピル（３０ｍＬ）で３回抽出し、有機層を５０％食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去して化合物ａａ２６４－ｂを得た（２．３９ｇ、９３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0370] 化合物２６４－ｂ（２．３９ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）とＰＰＴＳ（０．１７０ｇ、０．６７６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２３ｍＬ）に懸濁させ、ＤＨＰ（１．３９ｍＬ、１５．２ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１９時間撹拌した。ＰＰＴＳ（０．０８５ｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）とＤＨＰ（０．７４１ｍＬ、８．１１ｍｍｏｌ）を加えて室温にて３時間撹拌した。これを水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下溶媒を留去した。これをＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、リン酸緩衝液（ｐＨ＝８．２、２５ｍＬ）を加えて５０℃にて１１時間撹拌した。酢酸エチル（２５

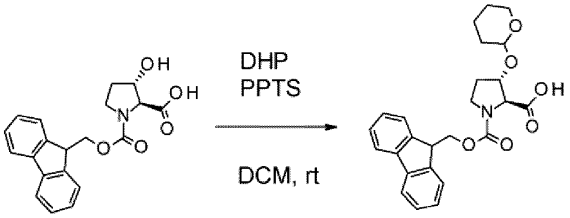
ｍＬ）を加えて水層を除き、水層を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。これをＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、ｎ－ヘキサン（３０ｍＬ）を加えた。減圧下ＤＣＭのみを留去し、さらに減圧下ｎ－ヘキサンを留去した。得られた固体にｎ－ヘキサンを加えて超音波を照射し、デカンテーションによりｎ－ヘキサンを除いたのち、減圧下乾燥して化合物ａａ２６４をナトリウム塩として得た。これを酢酸イソプロピル（５０ｍＬ）に溶解し、０．０５Ｍリン酸水溶液（ｐＨ＝２、９０ｍＬ）を加えて室温にて１０分間撹拌した後、水層を除いた。水層を酢酸イソプロピルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物ａａ２６４（２．３３ｇ、７９％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５６（Ｍ＋NH_3）＋

保持時間：０．８１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0371] 化合物ａａ２６５の合成

[化114]



aa265-a aa265

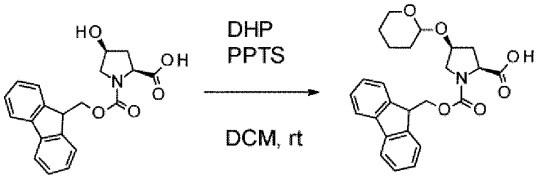
[0372] ａａ２６５－ａを出発原料とし、化合物ａａ２６４の合成と同様の手法にてａａ２６５を得た（１．３８ｇ、７８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0373] 化合物ａａ２６７の合成

[化115]



aa267-a aa267

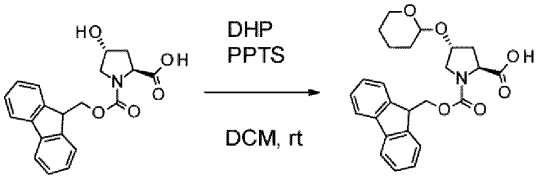
[0374] ａａ２６７－ａを出発原料とし、化合物ａａ２６４の合成と同様の手法にてａａ２６７を得た（９．０４ｇ、ｑｕａｎｔ．）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．８１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0375] 化合物ａａ２７９の合成

[化116]



aa279-a aa279

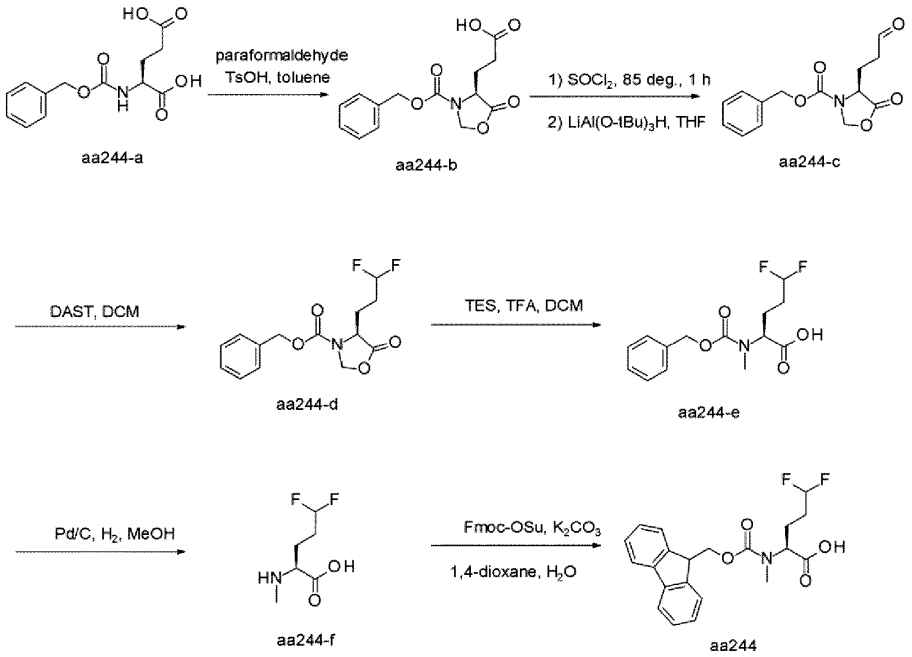
[0376] ａａ２７９－ａを出発原料とし、化合物ａａ２６４の合成と同様の手法にてａａ２７９を得た（５．１５ｇ、８３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．８５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0377] 化合物ａａ２４４の合成

[化117]



[0378] 化合物ａａ２４４－ａ、（（２Ｓ）－２－（フェニルメトキシカルボニルアミノ）ペンタン二酸）（５０ｇ，１７７．８ｍｍｏｌ）とパラホルムアルデヒド（１１．８７ｇ）とｐ－トルエンスルホン酸（１．８４ｇ，１０．６９ｍｍｏｌ）のトルエン（５００ｍＬ）混合液を１２０℃で１６時間撹拌した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して化合物ａａ２４４－ｂを粗生成物として得た（５２ｇ，９６％）。この粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

[0379] 化合物ａａ２４４－ｂ（４ｇ，１３．６４ｍｍｏｌ）の塩化チオニル（５０ｍＬ）溶液を８５℃で１時間撹拌後、減圧下溶媒留去した。残渣をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下にて－７８℃に冷却した。そこに水素化リチウム　トリ－ｔｅｒｔ－ブトキシアルミニウム（２．７６ｇ，１０．８７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を２時間半かけて滴下した。－７８℃にて３時間撹拌後、反応液に水を加え、析出物をろ過にて取り除いた。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥して減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、化合物ａａ２４４－ｃを得た（２ｇ）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４１－７．３２（ｍ，５Ｈ），５．４９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），５．２７－５．１１（ｍ，３Ｈ），４．３８－４．３３（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．１９（ｍ，４Ｈ）

[0380] 窒素雰囲気下、０℃にて化合物ａａ２４４－ｃ（４５０ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、（ジエチルアミノ）サルファートリフルオリド（ＤＡＳＴ）（７８０ｍｇ，４．８４ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１６時間撹拌した。反応液に水を加えた後にＤＣＭで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、化合物ａａ２４４－ｄを得た（０．３５ｇ，７２％）。同様に合成した別ロットと混合し、次の反応を行った。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．４２－７．３５（ｍ，５Ｈ），５．９７－５．５８（ｍ，２Ｈ），５．２５－５．１６（ｍ，３Ｈ），４．５０－４．３５（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．６８（ｍ，４Ｈ）

^{19}Ｆ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ－１１６．５６２

[0381] 化合物ａａ２４４－ｄ（１ｇ，３．３４ｍｍｏｌ）とＴＥＳ（１２．６３ｇ，１０９ｍｍｏｌ）をＴＦＡ／ＤＣＭ（１０／１０ｍＬ）に溶解し、室温で４日間撹拌した後に減圧下溶媒留去した。残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、エーテルで洗浄後、２Ｎ塩酸でｐＨ３にした。ＤＣＭで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去することで化合物ａａ２４４－ｅ（０．６ｇ）を粗生成物として得た。この粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

[0382] 化合物ａａ２４４－ｅ（０．６ｇ）とパラジウム炭素（１０％，６０ｍｇ）のメタノール（１０ｍＬ）混合液を、約３ａｔｍの水素雰囲気下にて１６

時間撹拌した。ろ過にてパラジウム炭素を除去し、ろ液を減圧下溶媒留去して化合物ａａ２４４－ｆ（０．２３ｇ）を粗生成物として得た。この粗生成物を精製することなく、同様に合成した別ロットと混合し、次の反応を行った。

[0383] 化合物ａａ２４４－ｆ（０．３ｇ，１．７９ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（７４５ｍｇ，５．４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５／５ｍＬ）混合液にＦｍｏｃ－ＯＳｕ（０．９ｇ，１．５当量）を加えて２時間撹拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄後、２Ｎ塩酸でｐＨ３にした。酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．０５％－ＴＦＡ入りアセトニトリル／０．０５％－ＴＦＡ入り蒸留水）で精製し、化合物ａａ２４４（０．２ｇ，２９％）。同様に合成した別ロットも、本実施例におけるペプチド合成に用いた。

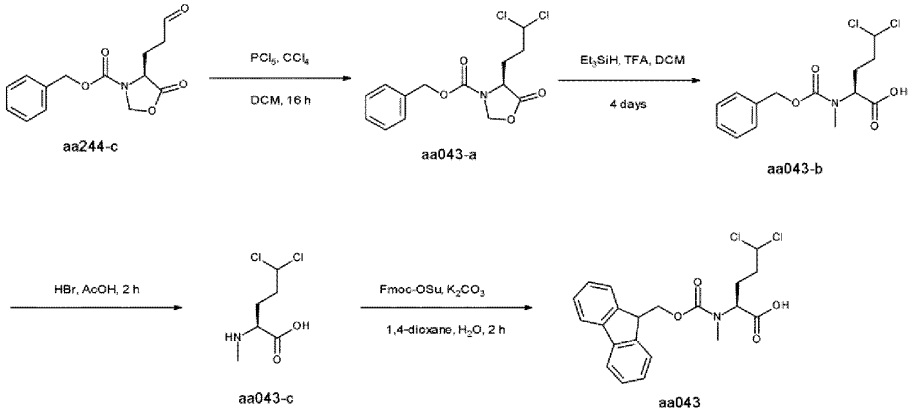
保持時間：３．１５３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１９）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１２．９４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３１（ｍ，４Ｈ），６．３５－５．７５（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．２６（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６５（ｍ，４Ｈ）

^{19}Ｆ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ－１１５．７３０

[0384] 化合物ａａ０４３の合成

[化118]



[0385] 窒素雰囲気下、ａａ２４４－ｃ（１８ｇ、６４．９８ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解させ、五塩化リン（２７ｇ、１３０ｍｍｏｌ）の四塩化炭素（５５０ｍＬ）溶液を０℃にてゆっくり滴下した。反応溶液を室温にて１６時間撹拌した後、ジクロロメタンを加え、希釈した。得られた溶液を水で洗浄し、水相をジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を混合して炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた粗生成物を順相カラムクロマトグラフィー（ヘキサン―酢酸エチル）で精製し、ａａ０４３－ａ（７．２ｇ、３３％）を得た。

[0386] ａａ０４３－ａ（７．２ｇ、２１．７５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１５０ｍＬ）に溶解し、トリエチルシラン（８３．２ｇ、７１８ｍｍｏｌ）、トリフルオロ酢酸（２４．８ｇ、２１８ｍｍｏｌ）を加え、室温にて４日撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した後、水相をジエチルエーテル洗浄した。続いて得られた溶液を２Ｎ塩酸でｐＨ３にした。混合溶液をジクロロメタンで２回抽出後、有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた粗生成物ａａ０４３－ｂ（５．５ｇ）をそのまま次の工程に用いた。

[0387] 粗生成物ａａ０４３－ｂ（１．１ｇ）に、３３％臭化水素の酢酸溶液（１

０ｍＬ）を酢酸（１０ｍＬ）で希釈した溶液を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を水で希釈した。得られた溶液をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下溶媒留去することでａａ０４３－ｃの粗生成物（１．０ｇ）を得た。粗生成物ａａ０４３－ｂはそのまま次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２００（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１２）

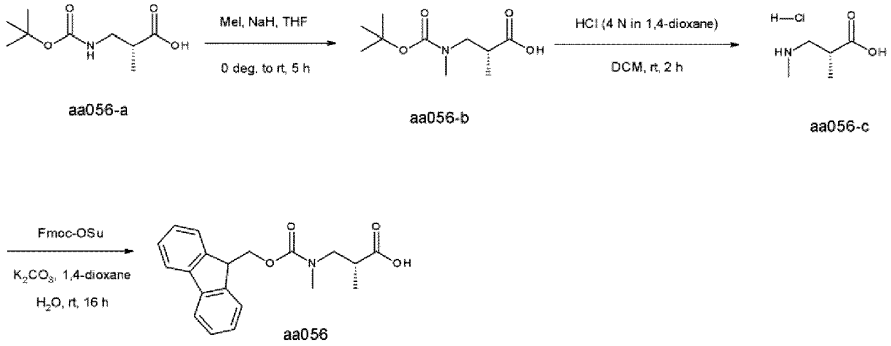
[0388] 粗生成物ａａ０４３－ｃ（１．００ｇ）と炭酸カリウム（１．４８ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）を水（１０ｍＬ）に溶解し、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（１．８ｇ、５．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（１０ｍＬ）を加えた。室温にて２時間撹拌した後、反応溶液を水で希釈した。得られた溶液をジエチルエーテル（３０ｍＬ）で洗浄し、２Ｎ塩酸を加えてｐＨ３にした。続いて混合溶液を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた濃縮物を逆相カラムクロマトグラフィー（水―アセトニトリル）で精製し、ａａ０４３（０．５ｇ、２７％、３工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．３分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１３）

[0389] 化合物ａａ０５６の合成

[化119]



[0390] 窒素雰囲気下、ａａ０５６－ａ（９０ｇ、４４３ｍｍｏｌ）とヨウ化メチル（３１４ｇ、２．２１ｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３．１５Ｌ）に溶

解させた。混合溶液を０℃に冷却し、撹拌しながら水素化ナトリウム（６０％、７７．５６ｇ、２．２１ｍｏｌ）を加えた。反応溶液を２５℃にて３時間撹拌した後、氷水へ加えた。得られた溶液をｔ－ブチルメチルエーテル／ｎ－ヘキサン（１／３）で３回洗浄した。水相に１Ｎ塩酸を加えてｐＨを２～３にし、酢酸エチルで３回抽出した。得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することでａａ０５６－ｂ（９４ｇ）を粗生成物として得た。得られた粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２４０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１４）

[0391] ａａ０５６－ｂの粗生成物（９４ｇ）をジクロロメタン（６００ｍＬ）に溶解させた。この溶液を０℃に冷却し、４ＮＨＣｌ／１，４－ジオキサン（６６０ｍＬ）を加えた。反応溶液を２５℃で３時間撹拌し、減圧下濃縮することでａａ０５６－ｃの粗生成物（９０ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１１８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．２５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１４）

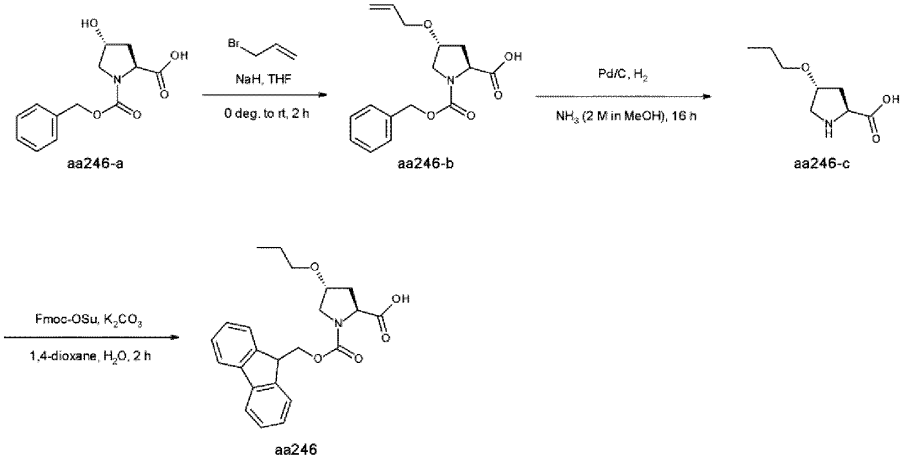
[0392] ａａ０５６－ｃの粗生成物（９０ｇ）を水（５６０ｍＬ）に溶解させ、炭酸カリウムを加えてｐＨ７にした。続いて、反応溶液に炭酸カリウム（１４９ｇ、１．０８ｍｏｌ）、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（１３１ｇ、３８９ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（５６０ｍＬ）を加え、２５℃にて３時間撹拌した。その後、反応溶液をｔ－ブチルメチルエーテル／ｎ－ヘキサン（１／３）で洗浄し、１Ｎ塩酸を加えてｐＨ２～３にし、固体をろ取した。得られた固体を水で洗浄し、５０℃で１６時間減圧乾燥することでａａ０５６（１３０ｇ、８６％（３工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３６２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：２．０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１５）

[0393] 化合物ａａ２４６の合成

[化120]



[0394] 窒素雰囲気下、ａａ２４６－ａ（３０ｇ、１１３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解させ、水素化ナトリウム（油性、６０％、５．９７ｇ、２４９ｍｍｏｌ）を０℃にて加えた。反応溶液を室温下４時間撹拌した後０℃に冷却し、３－ブロモ－１－プロペン（１５．７３ｇ、１３０ｍｍｏｌ）を滴下した。その後反応溶液を室温下２時間撹拌し、氷水を加えて反応を停止した。得られた混合物を濃塩酸を用いてｐＨ２にした後、酢酸エチルにて２回抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機相を減圧下濃縮することでａａ２４６－ｂの粗生成物（２７．３ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３０６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１６）

[0395] ａａ２４６－ｂの粗生成物（２６ｇ）をメタノール（２６０ｍＬ）に溶解させ、２Ｍアンモニア－メタノール溶液（６３．９ｍＬ）と１０％パラジウム炭素（３．３ｇ）を加えた。反応溶液を水素雰囲気下、室温にて１６時間撹拌した後、ろ過した。得られたろ液を減圧下濃縮することでａａ２４６－ｃの粗生成物（１４．２ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１７４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１６）

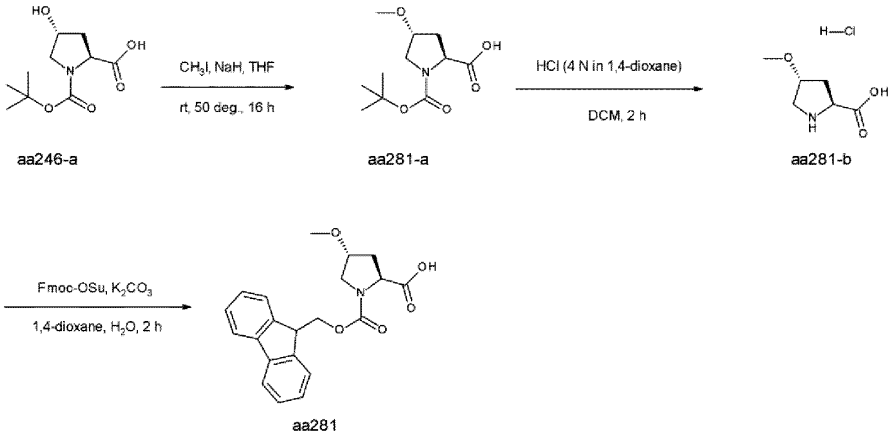
[0396] ａａ２４６－ｃの粗生成物（１０ｇ）を１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）に溶解させ、炭酸カリウム（２３．９ｇ、１７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液にＦｍｏｃ－ＯＳｕ（１７，４ｇ、５１．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した後でろ過した。得られたろ液をｔ－ブチルメチルエーテル／ヘキサン（１／３）で５回洗浄し、水相を濃塩酸でｐＨ２にした。得られた溶液を酢酸エチルで２回抽出した。続いて有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧下濃縮することでａａ２４６（１５．３ｇ、５８％、３工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１１）

[0397] 化合物ａａ２８１の合成

[化121]



[0398] 窒素雰囲気下、ａａ２４６－ａ（１０ｇ、４３．２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）に溶解させ、－１０℃に冷却した後、水素化ナトリウム（６０％、３．８ｇ、９５．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で１時間撹拌した。続いて、ヨウ化メチル（７．４ｇ、５１．９ｍｍｏｌ）を室温にて滴下した。反応溶液を５０℃に昇温し、５０℃で１６時間撹拌した。その後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。水相をジエチルエーテル（１５０ｍＬ）で洗浄し、１Ｎ塩酸を加えてｐＨ３にした。得られた混合溶液を酢酸エチル（２００ｍＬ）で２回抽出した。有機相を飽和

食塩水と５％チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、減圧濃縮することでａａ２８１－ａの粗生成物（１１．１ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２６８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．７５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0399] ａａ２８１－ａの粗生成物（１１．１ｇ）をジクロロメタン（１１０ｍＬ）に溶解させ、４ＮＨＣｌ／１，４－ジオキサン（５６．６ｍＬ、２２７ｍＬ）を加えた。反応溶液を室温で２時間撹拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテル（１１０ｍＬ）に懸濁させ、固体をろ取することでａａ２８１－ｂ（７．４ｇ、９４％、２工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

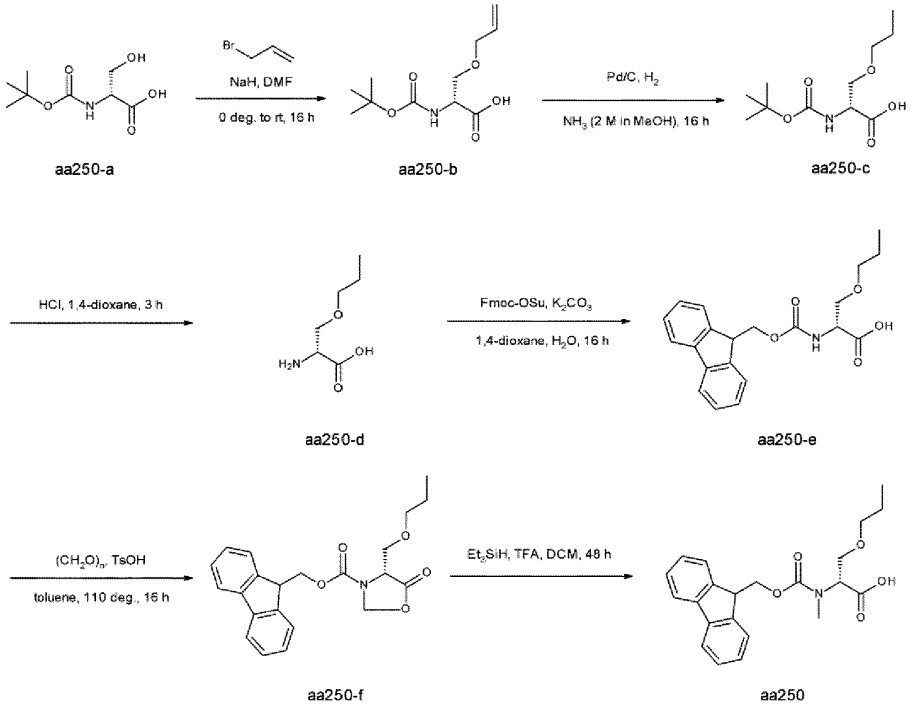
[0400] ａａ２８１－ｂ（７．４ｇ、４０．７ｍｍｏｌ）を水（７０ｍＬ）に溶解させ、炭酸カリウムを加えてｐＨ７にした。これに１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）、炭酸カリウム（１１．３ｇ、８１．５ｍｍｏｌ）およびＦｍｏｃ－ＯＳｕ（１２．４ｇ、３６．７ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。反応溶液を室温で２時間撹拌した後、水相をｔ－ブチルメチルエーテル－ｎ－ヘキサン（１／３、７０ｍＬ）で３回洗浄した。続いて水相に１Ｎ塩酸を加えてｐＨ３にし、ｔ－ブチルメチルエーテル（１４０ｍＬ）で抽出した。有機相を飽和食塩水（７０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧濃縮することでａａ２８１（１５ｇ，９８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３６８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．７９分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１１）

[0401] 化合物ａａ２５０の合成

[化122]



[0402] 窒素雰囲気下、ａａ２５０－ａ（２３３ｇ、１．１４ｍｏｌ）をＤＭＦ（１５００ｍＬ）に溶解させ、氷冷下でＮａＨ（油性、６０％、１００ｇ、４．１７ｍｏｌ）を加えた。反応液を室温にて３時間撹拌した後、０℃に冷却し、３－ブロモ－１－プロペン（１３０ｇ、１．０７ｍｏｌ）のＤＭＦ（５００ｍＬ）溶液を滴下した。続いて反応溶液を室温にて１６時間攪拌し、氷水を加えて反応を停止した。得られた溶液を濃塩酸にてｐＨ２にした。混合溶液を酢酸エチルで２回抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ｎ－ヘキサン）で精製し、ａａ２５０－ｂ（２００ｇ、７２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２４６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１４）

[0403] ａａ２５０－ｂ（３００ｇ、１．２２ｍｏｌ）をメタノール（２Ｌ）に溶解させ、２Ｍアンモニア－メタノール溶液（９１８ｍＬ）とメタノール（２

０００ｍＬ）に溶解させ、１０％パラジウム炭素（６０ｇ）を加えた。反応溶液を１０気圧の水素雰囲気下、室温にて１６時間撹拌した。反応溶液をろ過したのち、減圧濃縮することによりａａ２５０－ｃの粗生成物（２９０ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２４８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１４）

[0404] ａａ２５０－ｃの粗生成物（１００ｇ）を１，４－ジオキサン（１５００ｍＬ）に溶解させ、１２Ｎ塩酸（２００ｍＬ）を加えた。反応溶液を室温にて４時間撹拌した後、減圧下で揮発性の有機溶媒を留去することでａａ２５０－ｄの水溶液を得た。得られた水溶液を炭酸カリウムでｐＨ７にした後、１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（１１５ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１０４．５ｇ、０．７６ｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温にて１６時間撹拌した後、ろ過した。ろ液をｔ－ブチルメチルエーテル／ヘキサン（１／３）にて５回洗浄した後、濃塩酸を加えてｐＨ１にした。得られた溶液を酢酸エチルにて２回抽出後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することでａａ２５０－ｅ（９０ｇ、５８％、３工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１４）

[0405] ａａ２５０－ｅ（１１０ｇ、２９８ｍｍｏｌ）をトルエン（１０００ｍＬ）に溶解させ、ｐ－トルエンスルホン酸（３ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（２７ｇ、８９３ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を１１０℃で１６時間撹拌した。反応溶液を冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液で４回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた有機相を減圧濃縮することでａａ２５０－ｆの粗生成物（９０ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．９分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１６）

[0406] ａａ２５０－ｆの粗生成物（６０ｇ）をジクロロメタン（７００ｍＬ）に

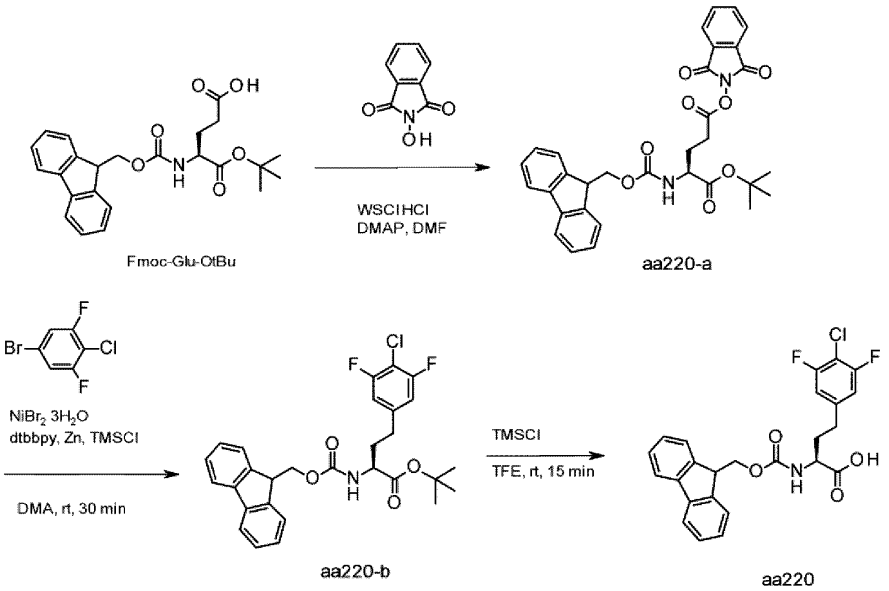
溶解させ、トリエチルシラン（５９ｇ、５０７ｍｍｏｌ）とトリフルオロ酢酸（７００ｍＬ、１．４１ｍｏｌ）を加え、室温にて４８時間撹拌した。その後、反応溶液を濃縮し、得られた濃縮物を水（５０ｍＬ）へ溶解させた。得られた水溶液を飽和炭酸カリウム水溶液にて中和し、ｐＨ８へと調節した。続いてｎ－ヘキサンで４回洗浄し、得られた溶液を濃塩酸にてｐＨ２にし、ｔ－ブチルメチルエーテルで２回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮することでａａ２５０（５０ｇ，６６％、２工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１１）

[0407] 化合物ａａ２２０の合成

[化123]



[0408] Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ（（４Ｓ）－４－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－５－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ］－５－オキソペンタン酸、ＣＡＳ番号８４７９３－０７－７）（１７５ｇ，４１１ｍｍｏｌ）とＮ－ヒドロキシフタルイミド（６７．１ｇ，４１１ｍｍｏｌ）とＷＳＣＩ・ＨＣＩ（７８．８５ｇ，４１１ｍｍｏｌ）と

ＤＭＡＰ（２．５１ｇ，２０．６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２Ｌ）に加え、室温にて１６時間撹拌した。反応液に１Ｎの塩酸水を加え、ＴＢＭＥで抽出した。有機層を混合し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水／水（１／１）、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、０／１００～３０／７０）で精製し、化合物ａａ２２０－ａ（１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　５－Ｏ－（１，３－ジオキソイソインドル－２－イル）　（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ペンタンジオエート）を得た。（１０５ｇ，４５％）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５９３．５（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：２．３７４分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿０９）

１Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．００－７．９１（ｍ，４Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝２３．０，７．６Ｈｚ，３Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７５－７．３２（ｍ，４Ｈ），４．６０－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．２６－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

[0409] 窒素雰囲気下、臭化ニッケル（II）三水和物（０．７６ｇ、２．８ｍｍｏｌ）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（０．７５ｇ、２．８ｍｍｏｌ）にＮ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（３５．１ｍＬ）を加え、室温にて１０分撹拌した（ｓｏｌＡ）。ａａ２２０－ａ（８．０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－クロロ－１，３－ジフルオロベンゼン（４．５ｍＬ、３５．１ｍｍｏｌ）および亜鉛（４．６ｇ、７０．１ｍｍｏｌ）のＮ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（３５．１ｍＬ）溶液に対して、ｓｏｌＡおよびクロロトリメチルシラン（０．９ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３０分撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２５０ｍＬ）を加え、セライト上に硫酸ナトリウムを敷いたフィルターを通した後、５ｗｔ％エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）を

加え、抽出した。有機層を５ｗｔ％炭酸ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で２回洗浄し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去した。得られた濃縮物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、ａａ２２０－ｂ（４．７５ｇ、６４％）を得た。

保持時間：１．１８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

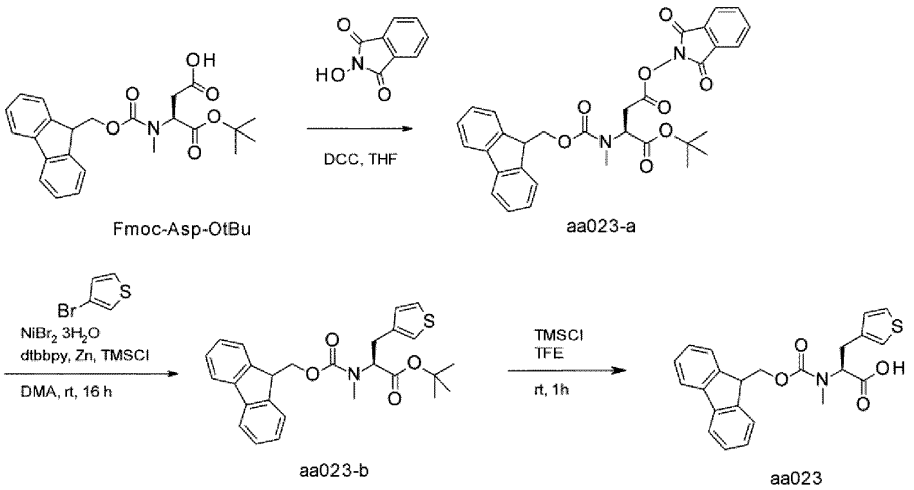
[0410] ａａ２２０－ｂ（４．７５ｇ、９．０ｍｍｏｌ）を２，２，２－トリフルオロエタノール（９０．０ｍＬ）に溶解し、室温にてクロロトリメチルシラン（３．４ｍＬ、２７．０ｍｍｏｌ）を加え、１５分撹拌した後、減圧下にて溶媒留去した。得られた濃縮物にｎ－ヘキサンおよびｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルの２０：１混合溶液（１００ｍＬ）を加えた後、減圧濾過をし、得られた残渣をｎ－ヘキサンおよびｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルの４０：１混合溶液（１００ｍＬ）で２回洗浄し、減圧下にて乾燥し、ａａ２２０（３．９２ｇ、９２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４７０（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．９９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0411] 化合物ａａ０２３の合成

[化124]



[0412] Ｆｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ－ＯｔＢｕ（（３Ｓ）－４－ｔｅｒｔ－ブトキシ－

３－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－ブタン酸、ＣＡＳ番号２２７１４１３－８８－６）（３００ｇ，７２９ｍｍｏｌ）とＮ－ヒドロキシフタルイミド（１３０．８ｇ，８０１．８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３Ｌ）に加え、更にＤＣＣ（１８１．８ｇ，１．１ｍｏｌ）を加えて、室温にて３時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣にトルエンを加えて固形物をろ過にて除去した。ろ液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、化合物ａａ０２３－ａを得た。（２７２ｇ，６７％）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５７８．７（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．７２８分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿０８）

[0413] 得られたａａ０２３－ａを用いて、化合物ａａ２２０－ｂの合成と同様の手法にて５－ブロモ－２－クロロ－１，３－ジフルオロベンゼンの代わりに３－ブロモチオフェンを用いてａａ０２３－ｂを得た（１２．０ｇ，５１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．２３分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿２０）

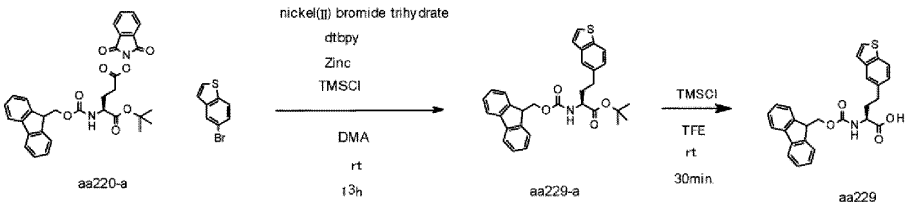
[0414] 得られたａａ０２３－ｂを用いて、化合物ａａ２２０の合成と同様の反応条件にてａａ０２３を得た（８．８ｇ，８４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0415] 化合物ａａ２２９の合成

[化125]



[0416] ａａ２２０－ａを出発原料とし、化合物ａａ２２０－ｂの合成と同様の手

法にて５－ブロモ－２－クロロ－１，３－ジフルオロベンゼンの代わりに５－ブロモベンゾチオフェンを用いてａａ２２９－ａを得た（３．８３ｇ，４３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５１５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．１７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

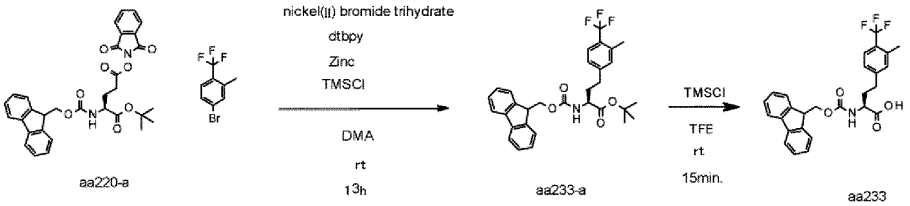
[0417] 得られたａａ２２９－ａを用いて、化合物ａａ２２０の合成と同様の反応条件にてａａ２２９を得た（３．０５ｇ，８９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0418] 化合物ａａ２３３の合成

[化126]



[0419] ａａ２２０－ａを出発原料とし、化合物ａａ２２０－ｂの合成と同様の手法にて５－ブロモ－２－クロロ－１，３－ジフルオロベンゼンの代わりに４－ブロモ－２－メチル－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンを用いてａａ２３３－ａを得た（１．０８ｇ，６７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５４１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

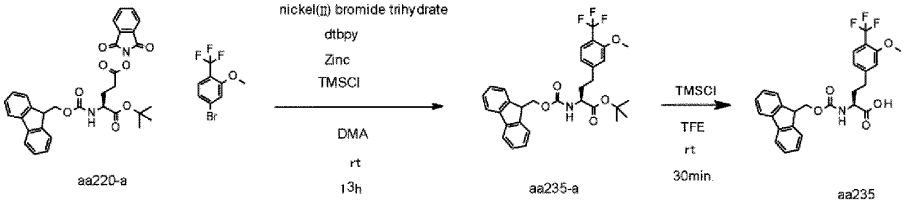
[0420] 得られたａａ２３３－ａを用いて、化合物ａａ２２０の合成と同様の反応条件にてａａ２３３を得た（０．６５ｇ，６７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0421] 化合物ａａ２３５の合成

[化127]



[0422] ａａ２２０－ａを出発原料とし、化合物ａａ２２０－ｂの合成と同様の手法にて５－ブロモ－２－クロロ－１，３－ジフルオロベンゼンの代わりに４－ブロモ－２－メトキシ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンを用いてａａ２３５－ａを得た（４．７３ｇ，６９％）。

保持時間：１．１５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

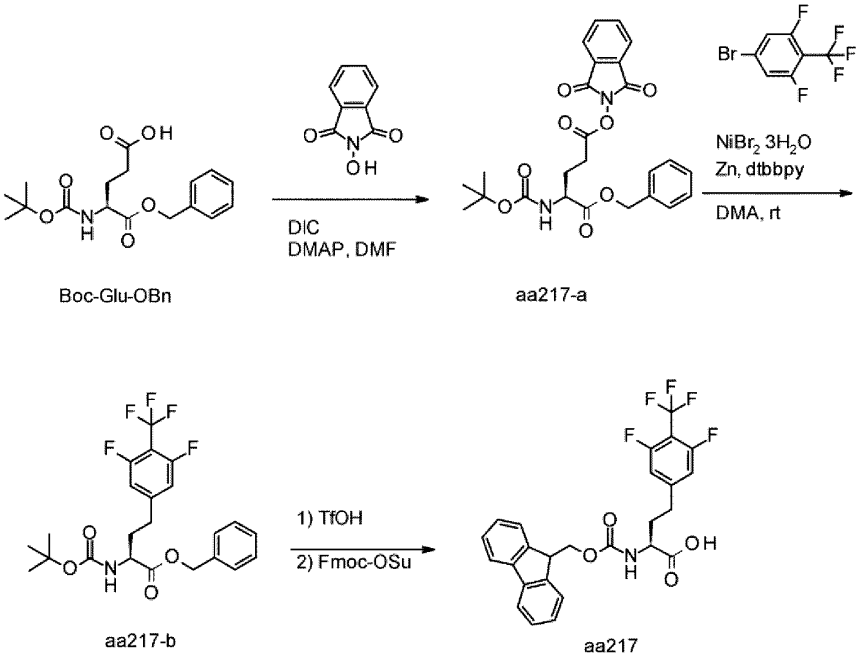
[0423] 得られたａａ２３５－ａを用いて、化合物ａａ２２０の合成と同様の反応条件にてａａ２３５を得た（３．９１ｇ，９２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５００（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0424] 化合物ａａ２１７の合成

[化128]



[0425] （４Ｓ）－４－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－５－オキソ－５－フェニルメトキシペンタン酸（Ｂｏｃ－Ｇｌｕ－ＯＢｎ、ＣＡＳ番号３０９２４－９３－７）（２００ｇ，５９２．８２ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（１０６ｇ，６４９．７８ｍｍｏｌ，１．１０当量）、ＤＭＡＰ（３．６ｇ，２９．４７ｍｍｏｌ，０．０５当量）のＴＨＦ（２Ｌ）溶液に、窒素雰囲気下、０℃にてＤＩＣ（１３８ｍＬ，１．５４当量）を滴下した。反応液を２５℃で１６時間撹拌し、固形物をろ過にて取り除き、ろ液を減圧下溶媒留去した。残渣をトルエンで希釈し、生じた固体をろ過にて取り除き、ろ液を減圧下溶媒留去した。残渣を再結晶（アセトン／ヘプタン）にて精製し、化合物ａａ２１７－ａ、（１－Ｏ－ベンジル　５－Ｏ－（１，３－ジオキソイソインドル－２－イル）　（２Ｓ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］ペンタンジオエート）を得た（２３０ｇ，８０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５０５．２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．９９２分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１６）

[0426] 臭化ニッケル三水和物（$NiBr_2 \cdot 3H_2O$）（１３．５ｇ，４９．７ｍｍｏｌ，０．３当量）および4，4’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジル（ｄｔｂｂｐｙ，ＣＡＳ番号７２９１４－１９－３）（１３．３ｇ，４９．７ｍｍｏｌ、０．３当量）をＤＭＡ（４００ｍＬ）に加え、窒素雰囲気下、５０℃で３時間撹拌しＮｉ溶液を調製した。

[0427] 化合物ａａ２１７－ａ、（１－Ｏ－ベンジル　５－Ｏ－（１，３－ジオキソイソインドル－２－イル）　（２Ｓ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］ペンタンジオエート）（８０ｇ，１６６ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（５４．２ｇ，８２９ｍｍｏｌ，５当量）および４－ブロモ－１，３－ジフルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（ＣＡＳ番号１５６２４３－６４－０，８６．６ｇ，３３２ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＡ（４００ｍＬ）混合液を窒素雰囲気下、室温にて１時間撹拌し、先に調製したＮｉ溶液を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応液にＥＤＴＡ・

２Ｎａ水溶液（８００ｍＬ，１０％）を加え、固体をろ過にて取り除いた。ろ液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、化合物ａａ２１７－ｂを得た（５７．２ｇ，６９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５４４分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１５）

[0428] 化合物ａａ２１７－ｂ（５７．２ｇ，１２１ｍｍｏｌ）のトルエン混合液（６９０ｍＬ）を０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸（ＴｆＯＨ）（５４．４ｇ，３６２ｍｍｏｌ，３当量）を滴下した。室温で１時間撹拌後、水（５８ｍＬ）を加えた。この混合液を水で抽出し、合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、６０ｇの残渣を得た。残渣にアセトニトリル／水（４００／４００ｍＬ）を加え、水酸化ナトリウム水溶液（４８％）でｐＨを７にした。この溶液にＦｍｏｃ－ＯＳｕ（３６．６ｇ，１０８．６ｍｍｏｌ，０．９当量）を加え、水酸化ナトリウム水溶液（４８％）でｐＨ８．０にした後、室温で１６時間撹拌した。アセトニトリル／水（１／１）で洗いこみながら反応液をろ過して固体成分を除去した。ろ液をアセトニトリルで希釈し、６Ｎ塩酸で酸性にすることで析出した固体をろ取して、化合物ａａ２１７を得た（５２ｇ，８３％）。

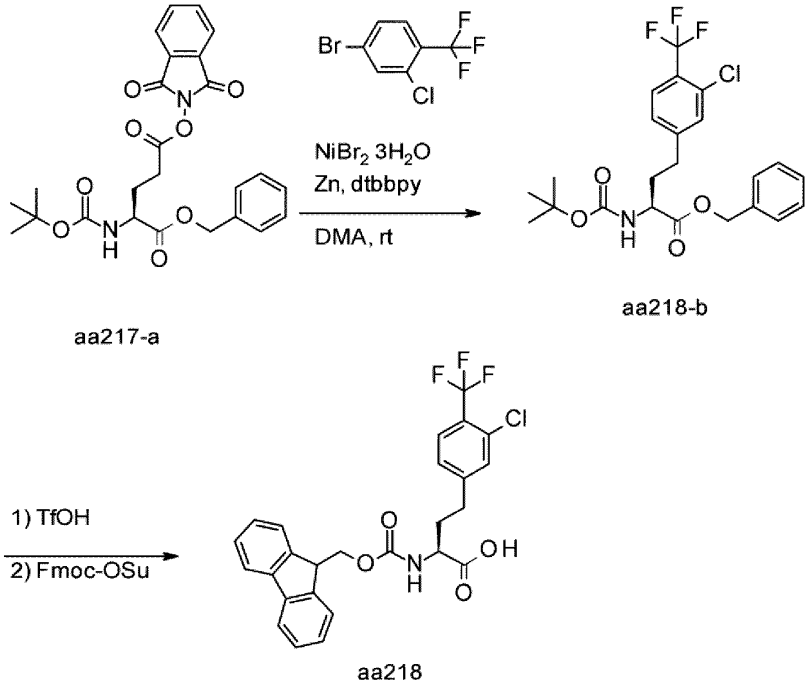
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５２８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：３．５３８分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１４）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．２０（ｍ，６Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８４（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８３（ｍ，１Ｈ）

[0429] 化合物ａａ２１８合成

[化129]



[0430] 臭化ニッケル三水和物（ＮｉＢｒ$_2$・３Ｈ$_2$Ｏ）（４ｇ，０．０７当量）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジル（ｄｔｂｂｐｙ，ＣＡＳ番号７２９１４－１９－３）（３．９ｇ，１４．５５ｍｍｏｌ，０．０７当量）をＤＭＡ（５００ｍＬ）に加え、窒素雰囲気下、５０℃で２時間撹拌しＮｉ溶液を調製した。

[0431] 化合物ａａ２１７－ａ（１００ｇ，２０７．３ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（７０ｇ，５当量）および４－ブロモ－２－クロロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼン（ＣＡＳ番号４６７４３５－０７－０，１６０ｇ，６１７ｍｍｏｌ，３当量）のＤＭＡ（５００ｍＬ）混合液に、先に調製したＮｉ溶液を添加し、２５℃で１６時間撹拌した。反応液にＥＤＴＡ・２Ｎａ水溶液（１０％）を加え、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、

化合物ａａ２１８－ｂを得た（７５ｇ，７７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９４（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：２．８６３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１７）

[0432] 化合物ａａ２１８－ｂ（７５ｇ，１５８．９３ｍｍｏｌ）のトルエン溶液に（９００ｍＬ）を０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸（ＴｆＯＨ）（４２ｍＬ，３．００当量）を滴下した。室温で１時間撹拌後、水（７５ｍＬ）を加えた。この混合液を水で抽出し、合わせた水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣にアセトニトリル／水（９００／９００ｍＬ）を加え、水酸化ナトリウム水溶液（４８％）でｐＨ７にした。この溶液にＦｍｏｃ－ＯＳｕ（５１．２ｇ，１５１．９３ｍｍｏｌ，０．９５当量）を加え、ｐＨ７．８から８．０を維持しながら室温で１６時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を６Ｎ塩酸でｐＨ２にした。析出した固体を集め、５０℃で乾燥して化合物ａａ２１８を得た（７０ｇ，８７％）。

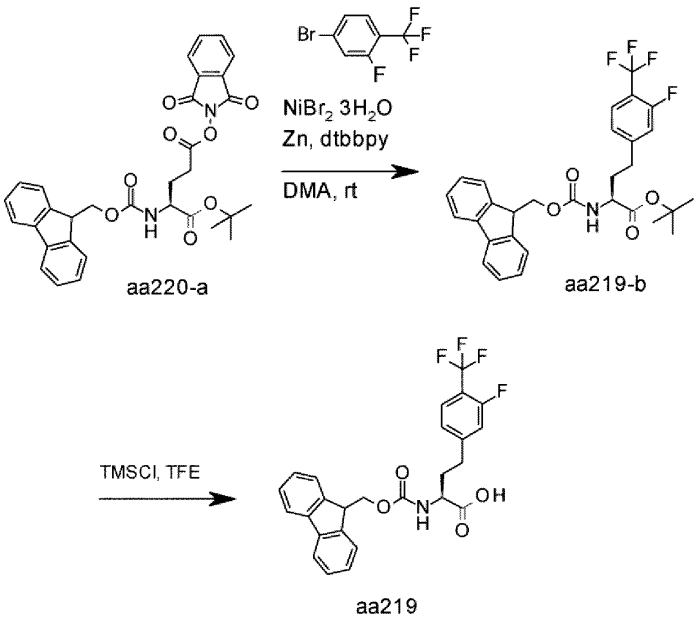
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：２．１８０分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２１）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７０（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７９－７．５９（ｍ，５Ｈ），７．４５－７．２８（ｍ，５Ｈ），４．４０－４．１９（ｍ，３Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．７７（ｍ，２Ｈ）

[0433] 化合物ａａ２１９の合成

[化130]



[0434] 臭化ニッケル三水和物（ＮｉＢｒ$_2$・３Ｈ$_2$Ｏ）（７１．５ｇ，２６３ｍｍｏｌ、０．３当量）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジル（ｄｔｂｂｐｙ，ＣＡＳ番号７２９１４－１９－３）（７０．５６ｇ，２６３ｍｍｏｌ、０．３当量）をＤＭＡ（２Ｌ）に加え、窒素雰囲気下、５０℃で３時間撹拌しＮｉ溶液を調製した。

[0435] 化合物ａａ２２０－ａ、（１－Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル　５－Ｏ－（１，３－ジオキソイソインドル－２－イル）　（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ペンタンジオエート）（５００ｇ，８７６ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（２８７ｇ，４．３８ｍｏｌ、５当量）および４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼン（ＣＡＳ番号１４２８０８－１５－９，４２５．８７ｇ，１．７５３ｍｏｌ、２当量）のＤＭＡ（２Ｌ）混合液を窒素雰囲気下、室温にて１時間撹拌した。この混合液に先に調製したＮｉ溶液を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応液にＥＤＴＡ・２Ｎａ水溶液（４Ｌ，１０％）を加え、酢酸エチルで洗いこみながら固体をろ過にて取り除いた。ろ液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、化合物ａａ２１９－ｂを得た（２３０ｇ，４３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．３１７分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１８）

[0436] 得られた化合物ａａ２１９－ｂ（２３０ｇ，４２３ｍｍｏｌ）とクロロトリメチルシラン（ＴＭＳＣｌ）（１３７．９ｇ，１．２６９ｍｏｌ）のトリフルオロエタノール（ＴＦＥ）（２．３Ｌ）混合液を室温にて１時間撹拌し、析出した固体をろ取した。得られた固体をＴＢＭＥに溶解して減圧下溶媒留去する操作を数回繰り返し、目的物である化合物ａａ２１９を得た（１９０ｇ、９０％）。

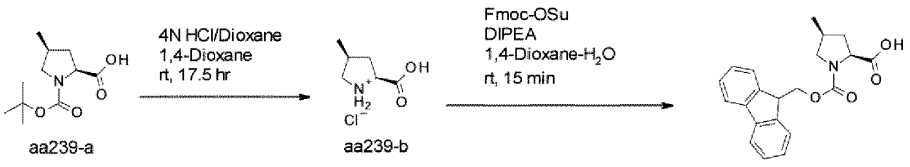
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５１０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５８５分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿１３）

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．６９（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８１－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．１４（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．８４（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．８１（ｍ，２Ｈ）．

[0437] 化合物ａａ２３９の合成

[化131]



[0438] ａａ２３９－ａ（２ｇ、８．７２　ｍｍｏｌ）を室温で１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、４ＮＨＣｌ／Ｄｉｏｘａｎｅ（４．３６ｍＬ、１７．４５　ｍｍｏｌ）を添加。反応混合物を室温で１７．５時間撹拌後、減圧下溶媒留去して得られた粗生成物を水に溶解し、凍結乾燥後にａａ２３９－

ａ（１．４９ｇ、ｑｕａｎｔ．）を得た。

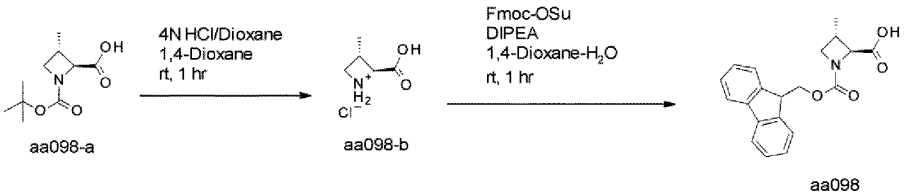
[0439] ａａ２３９－ａ（１．４９ｇ、９ｍｍｏｌ）に室温で水（２２．５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（５．８９ｍＬ、３３．７ｍｍｏｌ）を添加して溶解し、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加後、Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（３．０３ｇ、９　ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１５分間撹拌した。反応混合物にヘキサン－ＣＰＭＥ（３：１）（１０ｍＬ）を添加し、分離した水相をヘキサン－ＣＰＭＥ（３：１）（１０ｍＬ）で２回洗浄した。水相に硫酸水素カリウム（４．５９ｇ、３３．７　ｍｍｏｌ）及び酢酸エチルを添加し、分離した有機相（約６０ｍＬ）を食塩水（１０ｍＬ）で２回洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に減圧下にて溶媒留去し、得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、ａａ２３９（２．８９ｇ、９１％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0440] 化合物ａａ０９８の合成

[化132]



[0441] ａａ０９８－ａを出発原料とし、化合物ａａ２３９－ｂの合成と同様の手法にてａａ０９８－ｂを得た（２．３０ｇ、ｑｕａｎｔ．）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１１６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）（ＭＳピークの保持時間を記載した）

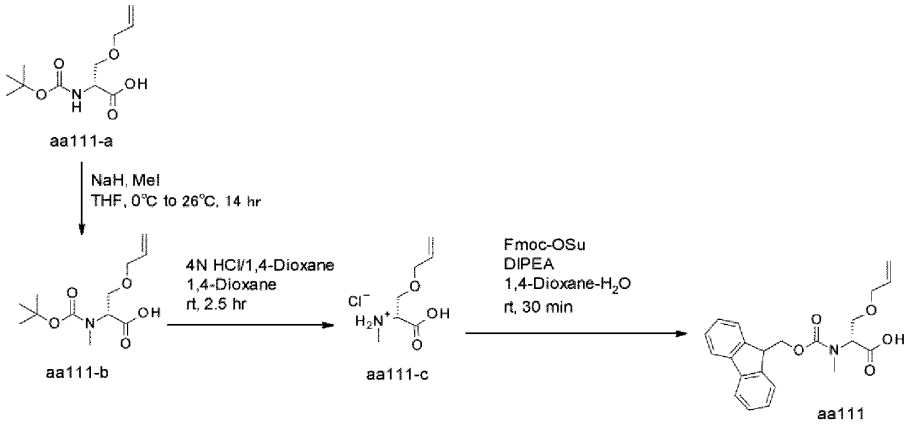
[0442] 得られたａａ０９８－ｂを用いて、化合物ａａ２３９の合成と同様の反応条件にてａａ０９８を得た（２．７３ｇ、８７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３３８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0443] 化合物ａａ１１１の合成

[化133]



[0444] 窒素雰囲気下、氷浴で冷却した水素化ナトリウム（１．４７ｇ、３６．７ｍｍｏｌ：６０ｗｔ％として算出）に脱水ＴＨＦ（４０ｍＬ）を添加した。得られた懸濁液にａａ１１１－ａ（３ｇ、１２．２３ｍｍｏｌ）とヨウ化メチル（４．５９ｍＬ、７３．４ｍｍｏｌ）の脱水ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を滴下した。反応混合物を氷冷から２６℃で１４時間撹拌後、氷冷下で水（２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で１０分間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。濃縮残渣にヘキサン－ＣＰＭＥ（２０：１）（２０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）を添加して抽出し、水相（約３０ｍＬ）をヘキサン－ＣＰＭＥ（２０：１）（２０ｍＬ）で２回洗浄した。水相に硫酸水素カリウム（４．１ｇ、３０．１　ｍｍｏｌ）及び酢酸エチルを添加し、分離した有機相（約５０ｍＬ）を食塩水（２０ｍＬ）で２回洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に減圧下にて溶媒留去し、ａａ１１１－ｂ（２．６６ｇ、８４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0445] ａａ１１１－ｂを出発原料とし、化合物ａａ２３９－ｂの合成と同様の手

法にてａａ１１１－ｃを得た（１．５５ｇ、７７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１６０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）（ＭＳピークの保持時間を記載した）

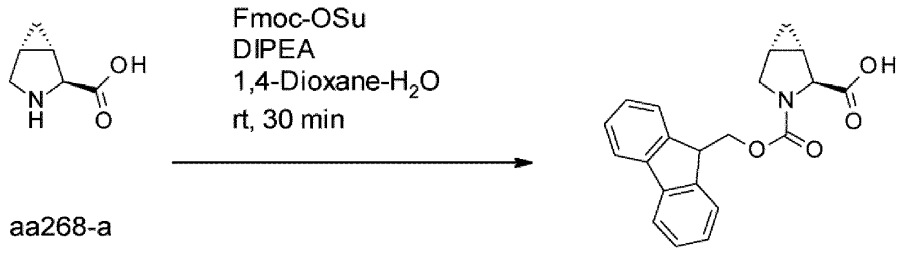
[0446] 得られたａａ１１１－ｃを用いて、化合物ａａ２３９の合成と同様の反応条件にてａａ１１１を得た（０．８３７ｇ、２８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0447] 化合物ａａ２６８の合成

[化134]



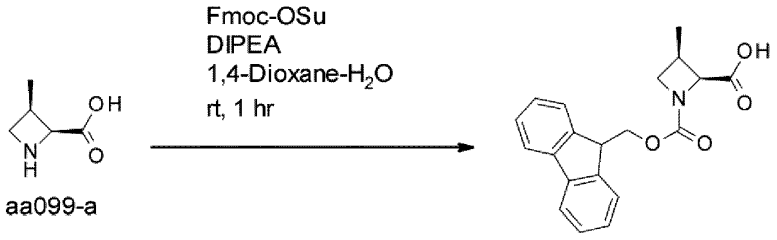
[0448] ａａ２６８－ａ（１ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）に室温で水（１０ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（４．８１ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ）を添加して溶解し、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）を添加後、Ｎ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（２．６５ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３０分間撹拌した。反応混合物に水（１５ｍｌ）及びヘキサン（１０ｍＬ）を添加し、分離した水相をヘキサン－ＣＰＭＥ（３：１）（１５ｍＬ）で２回洗浄した。水相に硫酸水素カリウム（３．７５ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）及び酢酸エチルを添加し、分離した有機相（約６０ｍＬ）を食塩水（１５ｍＬ）で２回洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に減圧下にて溶媒留去し、ａａ２６８（２．８５ｇ、ｑｕａｎｔ．）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0449] 化合物ａａ０９９の合成

[化135]



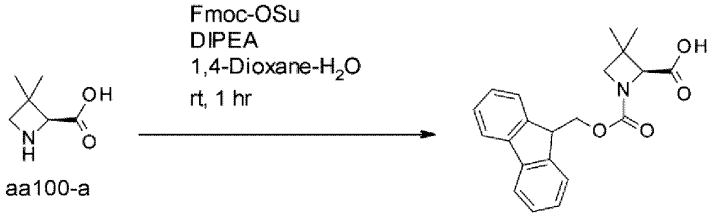
[0450] ａａ０９９－ａを用いて、化合物ａａ２６８の合成と同様の反応条件にてａａ０９９を得た（９．９１ｇ、７５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３３８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0451] 化合物ａａ１００の合成

[化136]



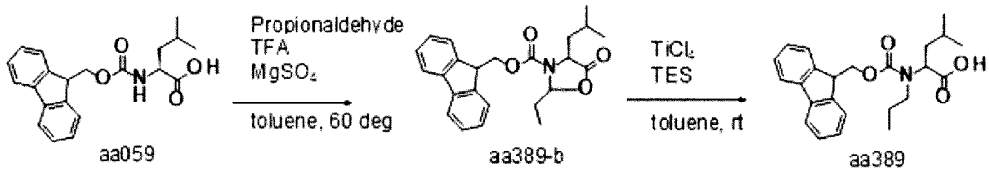
[0452] ａａ１００－ａを用いて、化合物ａａ２６８の合成と同様の反応条件にてａａ１００を得た（２．１５ｇ、８０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0453] 化合物ａａ３８９の合成

[化137]



[0454] ａａ０５９（Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ）を出発原料とし、化合物ａａ１３６－ｂの合成と同様の手法にてａａ３８９－ｂの粗生成物を得た。

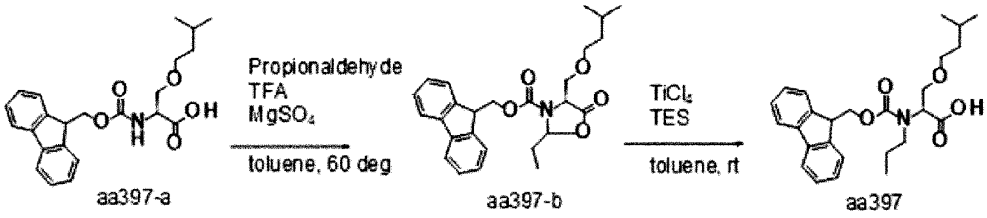
得られたａａ３８９－ｂを用いて、化合物ａａ１３６と同様の手法にてａａ３８９を得た（７．７ｇ、２工程６９％）、

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0455] 化合物ａａ３９７の合成

[化138]



[0456] ａａ３９７－ａ（Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－イソペンチル－Ｌ－セリン、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｉＰｅｎ）－ＯＨ、ＣＡＳ番号２２５５３２１－１１－８）を出発原料とし、化合物ａａ１３６－ｂの合成と同様の手法にてａａ３９７－ｂを得た。

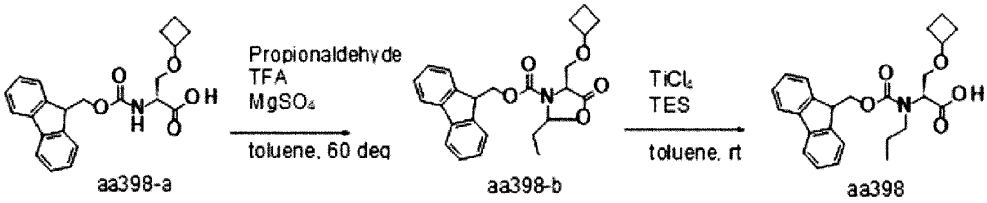
得られたａａ３９７－ｂを用いて、化合物ａａ１３６の合成と同様の手法にてａａ３９７を得た。（８．１ｇ、２工程７３％）、

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４４０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0457] 化合物ａａ３９８の合成

[化139]



[0458] ａａ３９８－ａ（Ｎ－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－Ｏ－シクロブチル－Ｌ－セリン、Ｆｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｃＢｕ）

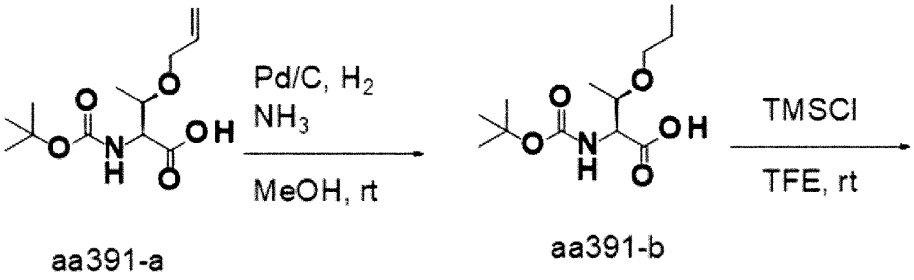
－ＯＨ、ＣＡＳ番号２６４２３３１－４９－３）を出発原料とし、化合物ａａ１３６－ｂの合成と同様の手法にてａａ３９８－ｂを得た。得られたａａ３９８－ｂを用いて、化合物ａａ１３６の合成と同様の手法にてａａ３９８を得た（５．３ｇ、２工程４８％）、

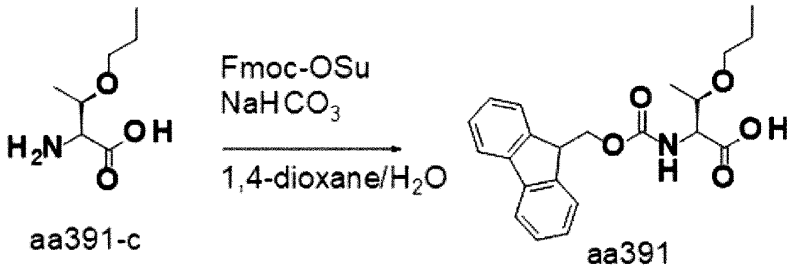
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0459] 化合物ａａ３９１の合成

[化140]





[0460] ａａ３９１－ａ（Ｏ－アリル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－トレオニン、ＣＡＳ番号３００８３１－３７－２）（５．００ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）をメタノール（６０ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下にてパラジウム炭素（５％、４９２ｍｇ）と７Ｍアンモニアメタノール溶液（４．１３ｍＬ）を加えた。これを水素雰囲気下にて室温で１．５時間撹拌した。ろ過にてパラジウム炭素を除去し、ろ液を減圧下溶媒留去してａａ３９１－ｂを粗生成物として得た。この粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

ａａ３９１－ｂをＴＦＥ（８９ｍＬ）に溶解し、ＴＭＳＣｌ（６．１６ｍ

Ｌ、４８．２ｍｍｏｌ）を加えて室温で３０分撹拌した。これを減圧下溶媒留去してａａ３９１－ｃを粗生成物として得た。この粗生成物を精製することなく次の反応に用いた。

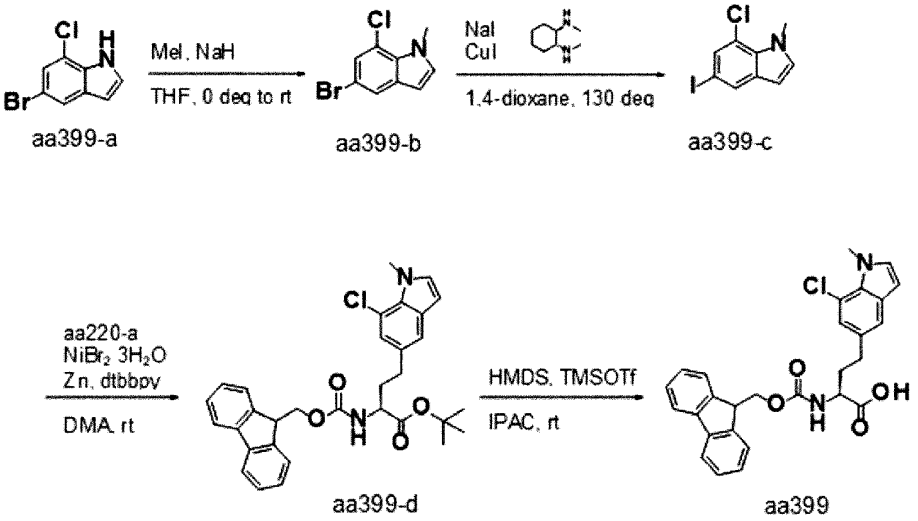
ａａ３９１－ｃを水（５４ｍＬ）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（６．４８ｇ、７７ｍｍｏｌ）と1，４－ジオキサン（５４ｍＬ）を加えた。これにＦｍｏｃ－ＯＳｕ（６．１８ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）を加えて室温で４．５時間撹拌した。反応液をＴＢＭＥ（１００ｍＬ）で洗浄し、水層に２ＮＨＣｌ（１０８ｍＬ）を加えたのちＤＣＭ（４０ｍＬ）で３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して得られた残渣を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製した。得られた粗生成物をＴＢＭＥ（１００ｍＬ）に溶解し、３．５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で抽出し、さらに３．５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で抽出した。水層に２Ｍリン酸を加えてｐＨを２にしたのち、酢酸エチルで抽出した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して３９１（４．０７ｇ、３工程５５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0461] 化合物ａａ３９９の合成

[化141]



[0462] ＮａＨ（２．８６ｇ、７１．６ｍｍｏｌ、６０％）のＴＨＦ溶液（１５０ｍＬ）に氷冷下３９９－ａ（５－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－インドール、ＣＡＳ番号１８０６２３－８９－６、１５．０ｇ、６５．１ｍｍｏｌ）を加え室温にて３０分間撹拌した。これに氷冷下ヨードメタン（１０．２ｇ、７１．６ｍｍｏｌ）を滴下し、室温にて１６時間撹拌した。これに水を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を減圧下溶媒留去してａａ３９９－ｂを粗生成物として得た（１７．２ｇ）。

[0463] ａａ３９９－ｂの粗生成物（６．１０ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（１８．７ｇ、１２５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．４８ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－Ｎ[1]，Ｎ[2]－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（０．７１ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（７０ｍＬ）を窒素雰囲気下１３０℃にて１６時間撹拌した。室温に冷却後、水で希釈し酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去してａａ３９９－ｃを粗生成物として得た（６．１ｇ）。

[0464] ａａ２２０－ａ（１７．７ｇ、３１．０ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオ

ロメチル）ベンゼンの代わりにａａ３９９－ｃを用いてａａ３９９－ｄを得た（１０．５ｇ、３１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５６７（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．９５分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２２）

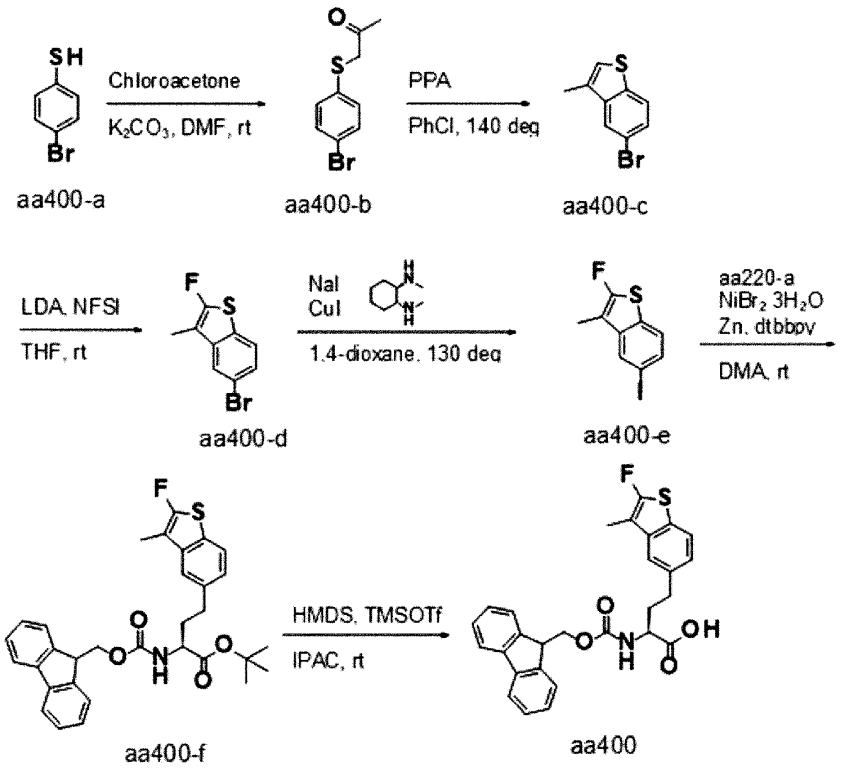
[0465] ａａ３９９－ｄ（１０．５ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）とＨＭＤＳ（６．２２ｇ、３８．５ｍｍｏｌ）のＩＰＡＣ溶液（１１０ｍＬ）に窒素雰囲気下ＴＭＳＯＴｆ（８．５６ｇ、３８．５ｍｍｏｌ）を加えた。これを室温にて１６時間撹拌した。５％リン酸水素二ナトリウム水溶液を加えたのち、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を２％リン酸水溶液で洗浄し、１５％食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル－水）で精製し、さらにヘキサン／ＴＢＭＥ（５／１）で洗浄してａａ３９９を得た（７ｇ、７４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３６分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２３）

[0466] 化合物ａａ４００の合成

[化142]



[0467] ａａ４００－ａ（４－ブロモベンゼンチオール、ＣＡＳ番号１０６－５３－６、５０ｇ、２６４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（７３．１ｇ、５２９ｍｍｏｌ）とクロロアセトン（２６．９ｇ、２９１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５００ｍＬ）を窒素雰囲気下室温にて１６時間撹拌した。水を加えて固体を濾去したのち、ろ液を減圧下溶媒留去してａａ４００－ｂを粗生成物として得た（６１．０ｇ）。

[0468] ａａ４００－ｂの粗生成物（８４ｇ、３４２ｍｍｏｌ）とＰＰＡ（２５０ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）のクロロベンゼン溶液（７００ｍＬ）を窒素雰囲気下１４０℃にて１６時間撹拌した。これを室温に冷却した後、上層を酢酸エチルに加えて希釈し、水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ａａ４００－ｃを得た（４２．５ｇ，５４％）。

保持時間：１．１３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２４）

[0469] ａａ４００－ｃ（４０ｇ、１７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３００ｍＬ）を－７８℃に冷却し、窒素雰囲気下ＬＤＡ（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、９６ｍＬ、１９４ｍｍｏｌ）を滴下した。これを－７８℃で３０分間撹拌し、－７８℃にてＮ－フルオロベンゼンスルホンイミド（ＮＦＳＩ、１００ｇ、３１７ｍｍｏｌ）を滴下した。これを室温にて１６時間撹拌したのち、塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで２回抽出した。有機層を水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ａａ４００－ｄを得た（２０ｇ，４３％）。

保持時間：１．３１分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２６）

[0470] 化合物３９９－ｃと同様の手法にて、ａａ３９９－ｂの代わりにａａ４００－ｄ（１９ｇ、７７．５ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４００－ｅを粗生成物として得た（２５．０ｇ）。

[0471] ａａ２２０－ａ（１９．０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりにａａ４００－ｅを用いてａａ４００－ｆを得た（１３．８ｇ、７３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５６８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．３１分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２６）

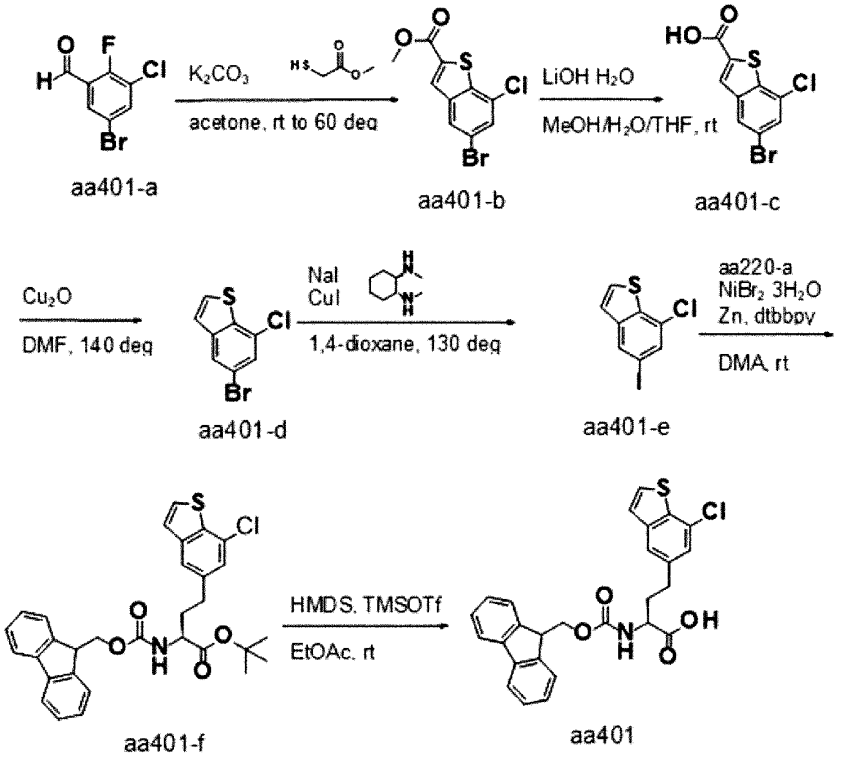
[0472] 化合物３９９と同様の手法にて、ａａ３９９－ｄの代わりにａａ４００－ｆ（３．０ｇ、５．５０ｍｍｏｌ）を用いて、溶媒としてＩＰＡＣの代わりに酢酸エチルを用いてａａ４００を得た（８ｇ、８１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３１分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２７）

[0473] 化合物ａａ４０１の合成

[化143]



[0474] ａａ４０１－ａ（５－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロベンズアルデヒド、ＣＡＳ番号１２８０７８６－８０－２、１９ｇ、８０ｍｍｏｌ）のアセトン溶液（３００ｍＬ）に室温にてチオグリコール酸メチル（１０．２ｇ、９６．０ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（２２．１ｇ、１６０ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下６０℃にて２時間撹拌した。室温に冷却後、固体を濾去し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ａａ４０１－ｂを得た（１６．４ｇ，６７％）。

保持時間：０．８９分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２２）

[0475] ａａ４０１－ｂ（１６．４ｇ、５３．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０２ｍＬ）／メタノール（３４ｍＬ）／水（３４ｍＬ）溶液に室温にて水酸化リチウム一水和物（６．４３ｇ、２６８ｍｍｏｌ）を加えた。これを室温にて１時

間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を水に溶解させ、２Ｍ塩酸を加えてｐＨを３に調整し、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去してａａ４０１－ｃを粗生成物として得た（１５．９ｇ）。

[0476] ４０１－ｃの粗生成物（１５．９ｇ、５４．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１６０ｍＬ）に酸化銅（Ｉ）（３１．２ｇ、２１８ｍｍｏｌ）を加え、１４０℃にて１６時間撹拌した。固体を濾去した後、濾液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ａａ４０１－ｄを得た（１１．７ｇ，８７％）。

保持時間：０．９９分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２８）

[0477] 化合物３９９－ｃと同様の手法にて、ａａ３９９－ｂの代わりにａａ４０１－ｄ（１１．７ｇ、４７．３ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０１－ｅを粗生成物として得た（１２．５ｇ）。

[0478] ａａ２２０－ａ（１２．１ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりにａａ４０１－ｅを用いてａａ４０１－ｆ（８．６ｇ、７４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５７０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．９６分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２２）

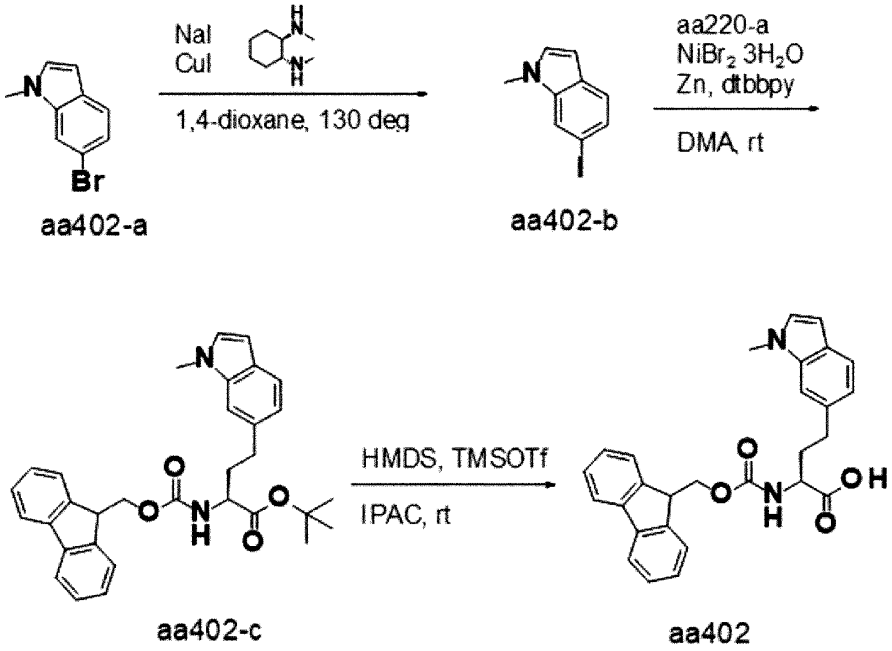
[0479] 化合物３９９と同様の手法にて、ａａ３９９－ｄの代わりにａａ４０１－ｆ（８．６ｇ）を用いて、溶媒としてＩＰＡＣの代わりに酢酸エチルを用いて、ａａ４０１を得た（４．４ｇ、５７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２９）

[0480] 化合物ａａ４０２の合成

[化144]



aa402-a　aa402-b　aa402-c　aa402

[0481] 化合物３９９－ｃと同様の手法にて、ａａ３９９－ｂの代わりにａａ４０２－ａ（６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インドール、ＣＡＳ番号１２５８７２－９５－９、２０ｇ、９５．２ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０２－ｂを粗生成物として得た（２３ｇ）。

[0482] ａａ２２０－ａ（９．００ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりにａａ４０２－ｂを用いてａａ４０２－ｃを得た（３．６ｇ、４４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５１１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９２分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３０）

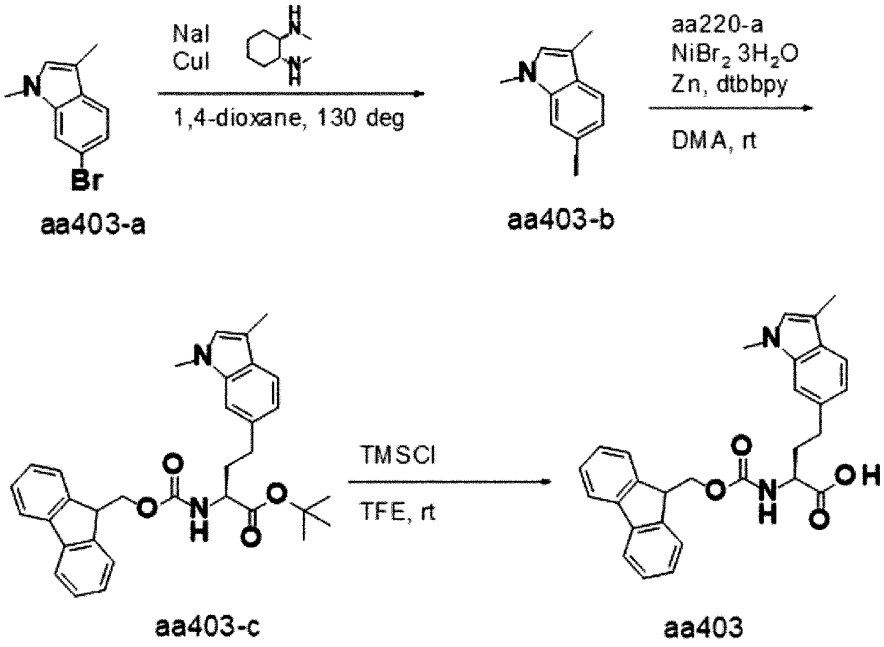
[0483] 化合物３９９と同様の手法にて、ａａ３９９－ｄの代わりにａａ４０２－ｃ（８．００ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０２を得た（５ｇ、７０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０４分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２４）

[0484] 化合物ａａ４０３の合成

[化145]



[0485] 化合物３９９－ｃと同様の手法にて、ａａ３９９－ｂの代わりにａａ４０３－ａ（６－ブロモ－１，３－ジメチル－１Ｈ－インドール、ＣＡＳ番号１６１６０９９－２４－１、１５．３ｇ、６８．３ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０３－ｂを粗生成物として得た（１８．１ｇ）。

[0486] ａａ２２０－ａ（１９．１ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりにａａ４０３－ｂを用いてａａ４０３－ｃを得た（９．５ｇ、５４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５２５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９７分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３１）

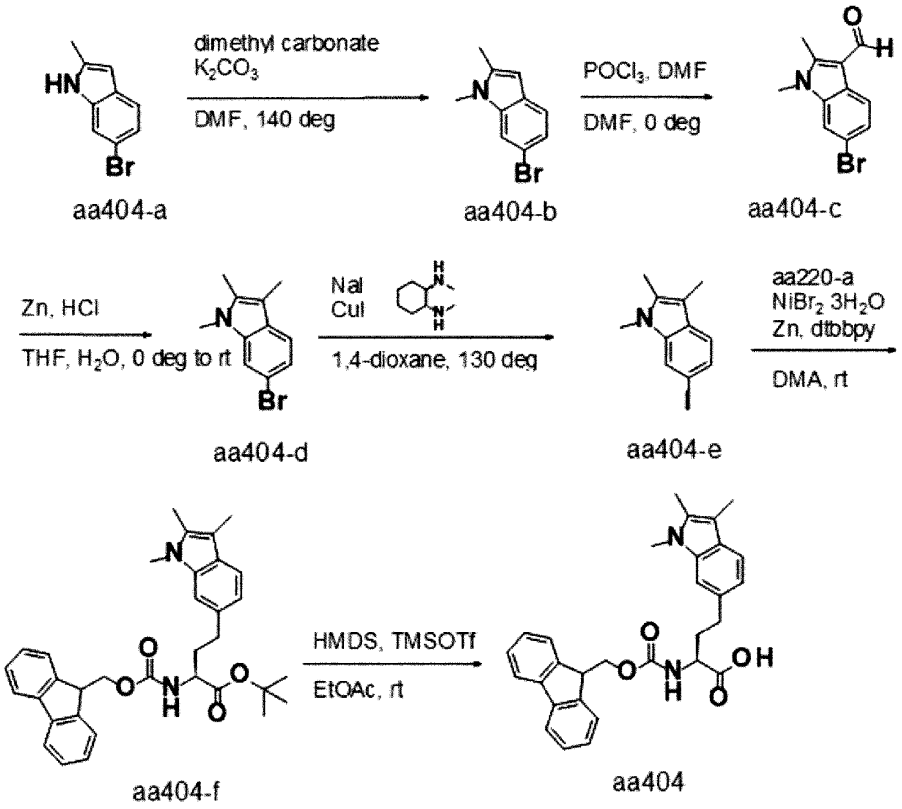
[0487] 化合物２１９と同様の手法にて、ａａ２１９－ｂの代わりにａａ４０３－ｃ（９．５ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０３の粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル－水）で精製し、ａａ４０３を得た（４．５ｇ、５３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．８２分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３２）

[0488] 化合物ａａ４０４の合成

[化146]



[0489] ａａ４０４－ａ（６－ブロモ－２－メチル－１Ｈ－インドール、ＣＡＳ番号６１２７－１９－１、１９ｇ、９０．４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１８．９ｇ、１３７ｍｍｏｌ）、炭酸ジメチル（２４．４ｇ、２７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１００ｍＬ）を窒素雰囲気下１４０℃にて１６時間撹拌した。これを室温に冷却後、１Ｍ塩酸で希釈し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ａａ４０４－ｂを得た（２５ｇ，ｑｕａｎｔ．）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２２４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９８分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３３）

[0490] ＤＭＦ（２００ｍＬ）に氷冷下、窒素雰囲気下にてオキシ塩化リン（１６．６ｍＬ，１７９ｍｍｏｌ）を滴下した。これを氷冷下１０分間撹拌し、氷冷下にてａａ４０４－ｂ（２０ｇ、８９．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）を１０分かけて滴下した。これを室温にて４０分間撹拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。これを１０分間撹拌した後、酢酸エチルで２回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去してａａ４０４－ｃを粗生成物として得た（１９ｇ）。

[0491] ａａ４０４－ｃの粗生成物（１９ｇ、７５．４ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（１４．８ｇ、２２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５００ｍＬ）に氷冷下、窒素雰囲気下にて塩酸（１２Ｍ、２１．５ｍＬ、３７７ｍｍｏｌ）を滴下した。これを室温にて１６時間撹拌したのち、水で希釈した。酢酸エチルで２回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去してａａ４０４－ｄを粗生成物として得た（１３ｇ）。

[0492] 化合物３９９－ｃと同様の手法にて、ａａ３９９－ｂの代わりにａａ４０４－ｄ（１３ｇ、５４．６ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０４－ｅを粗生成物として得た（１６ｇ）。

[0493] ａａ２２０－ａ（１６．５ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりにａａ４０４－ｅを用いて化合物ａａ４０４－ｆを得た（７．９ｇ、４５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５３９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０８分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３３）

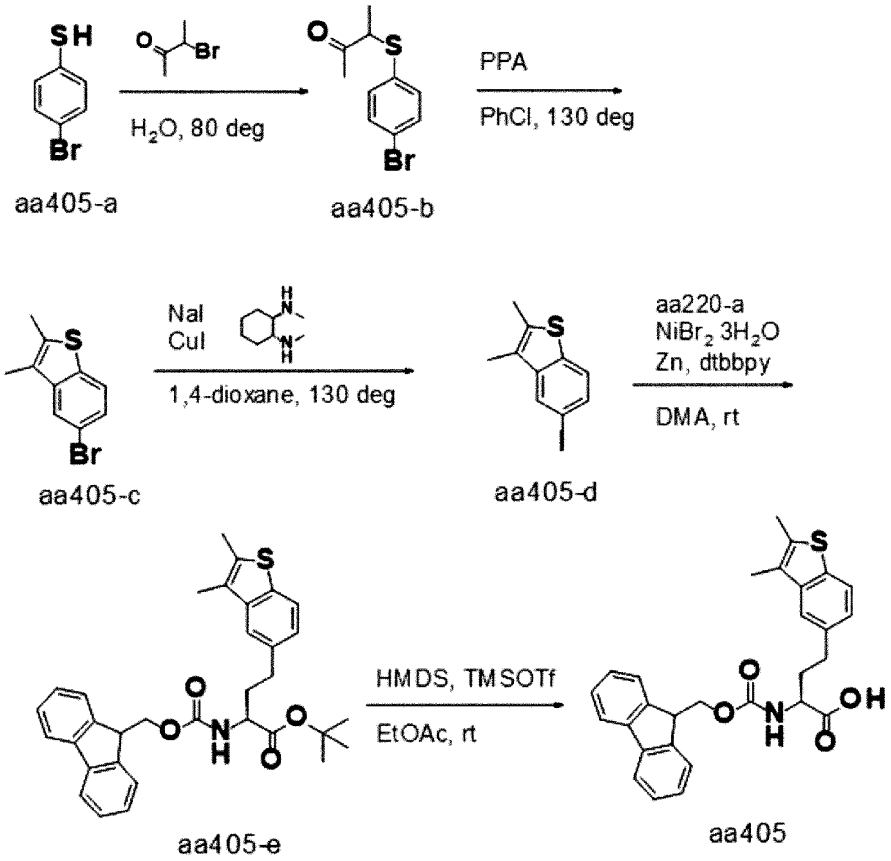
[0494] 化合物３９９と同様の手法にて、ａａ３９９－ｄの代わりにａａ４０４－ｆ（７．９ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を用いて、溶媒としてＩＰＡＣの代わりに酢酸エチルを用いて、ａａ４０４を得た（４．５ｇ、６２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３５分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３４）

[0495] 化合物ａａ４０５の合成

[化147]



[0496] ａａ４０５－ａ（４－ブロモベンゼンチオール、ＣＡＳ番号１０６－５３－６、３０ｇ、１５９ｍｍｏｌ）の水溶液（３００ｍＬ）に３－ブロモ－２－ブタノン（２８．８ｇ、１９０ｍｍｏｌ）を加えて８０℃にて１時間撹拌した。酢酸エチルで３回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ａａ４０５－ｂを得た（４０ｇ，８５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２５９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７１分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３５）

[0497] 化合物ａａ４００－ｃと同様の手法にて、ａａ４００－ｂの代わりにａａ４０５－ｂ（２０ｇ、７７．１ｍｍｏｌ）を用いてａａ４０５－ｃを得た（１３．７ｇ、７０％）。

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３６）

[0498] 化合物３９９－ｃと同様の手法にて、ａａ３９９－ｂの代わりにａａ４０５－ｃ（１３．７ｇ、５６．８ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０５－ｄを粗生成物として得た（１５．４ｇ）。

[0499] ａａ２２０－ａ（１５．３ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりにａａ４０５－ｄを用いてａａ４０５－ｅを得た（９．０６ｇ、６１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．９９分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３６）

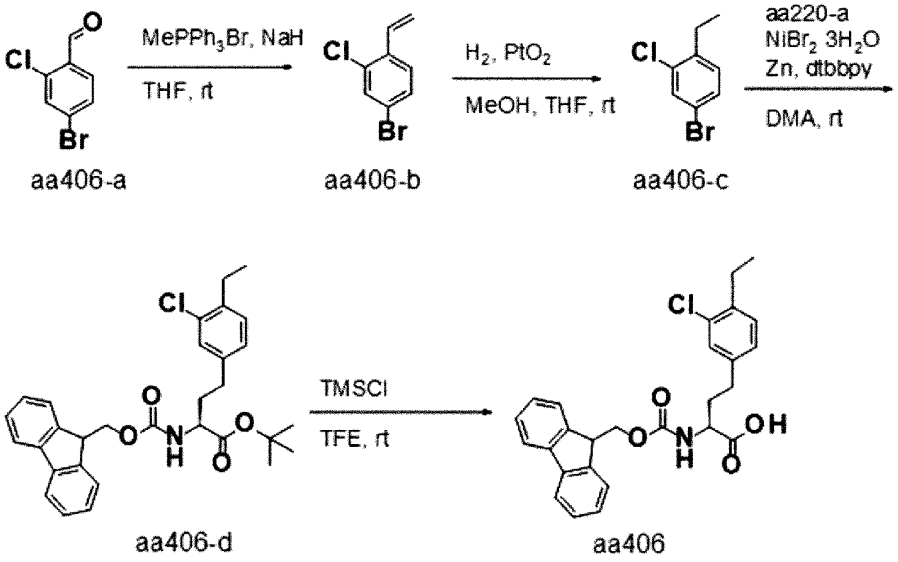
[0500] 化合物３９９と同様の手法にて、ａａ３９９－ｄの代わりにａａ４０５－ｅ（９．０６ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）を用いて、溶媒としてＩＰＡＣの代わりに酢酸エチルを用いてａａ４０５を得た（５．０３ｇ、６１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４７分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３７）

[0501] 化合物ａａ４０６の合成

[化148]



[0502] （ブロモメチル）トリフェニルホスホニウムブロミド（４９．９ｇ、１４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１００ｍＬ）に窒素雰囲気下、５５℃にてＮａＨ（５．０３ｇ、２１０ｍｍｏｌ）を少量ずつに分けて加えた。これを５５℃にて３０分撹拌した後室温に冷却し、ａａ４０６－ａ（２－クロロ－４－ブロモベンズアルデヒド、ＣＡＳ番号１５８４３５－４１－７、１５．３ｇ、７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）を滴下した。これを室温にて１６時間撹拌したのち水を加えた。これを酢酸エチルで３回抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下溶媒を留去してａａ４０６－ｂを粗生成物として得た（４３ｇ）。

[0503] ａａ４０６－ｂ（２．５ｇ、１１．５ｍｍｏｌ）と酸化白金（ＩＶ）（０．２５ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）／ＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を水素雰囲気下室温にて２時間撹拌した。固体を濾去し、ろ液を減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ａａ４０６－ｃを得た（１．２ｇ，４２％）。

保持時間：１．４１分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３８）

[0504] ａａ２２０－ａ（１７ｇ、３０．０ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１

９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりにａａ４０６－ｃを用いて化合物ａａ４０６－ｄを得た（４．８ｇ、３１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５４２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３８）

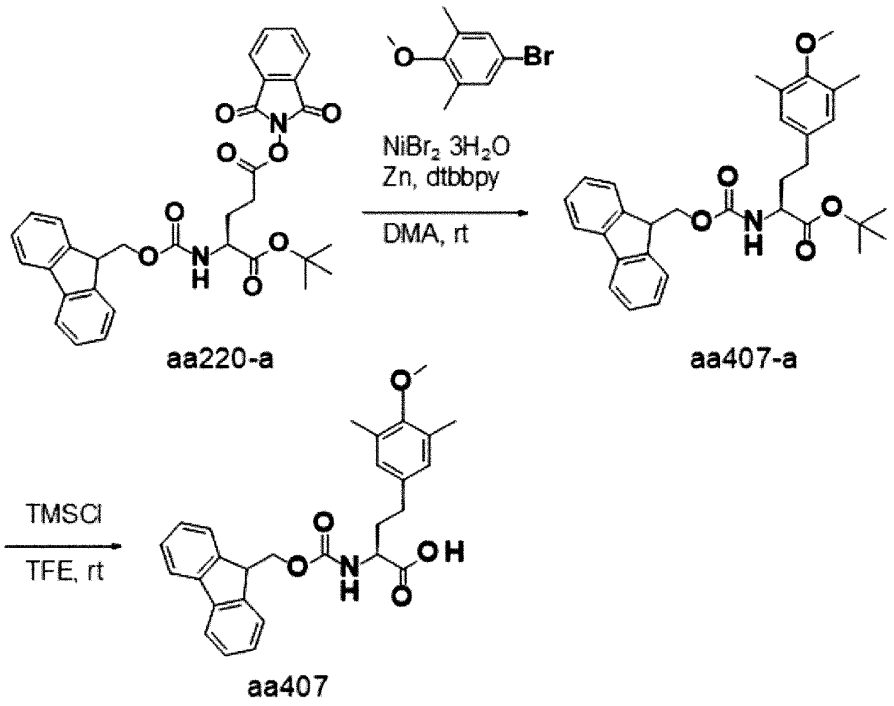
[0505] 化合物２１９と同様の手法にて、ａａ２１９－ｂの代わりにａａ４０６－ｄ（５ｇ、９．６１ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０６を得た（４．３ｇ、９５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．３２分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３８）

[0506] 化合物ａａ４０７の合成

[化149]



[0507] ａａ２２０－ａ（２１ｇ、３６．８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりに４－ブロモ－２，６－ジメチルアニソール（ＣＡ

Ｓ番号１４８０４－３８－７）を用いてａａ４０７－ａを得た（９．８４ｇ、５２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５３８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．４４分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３８）

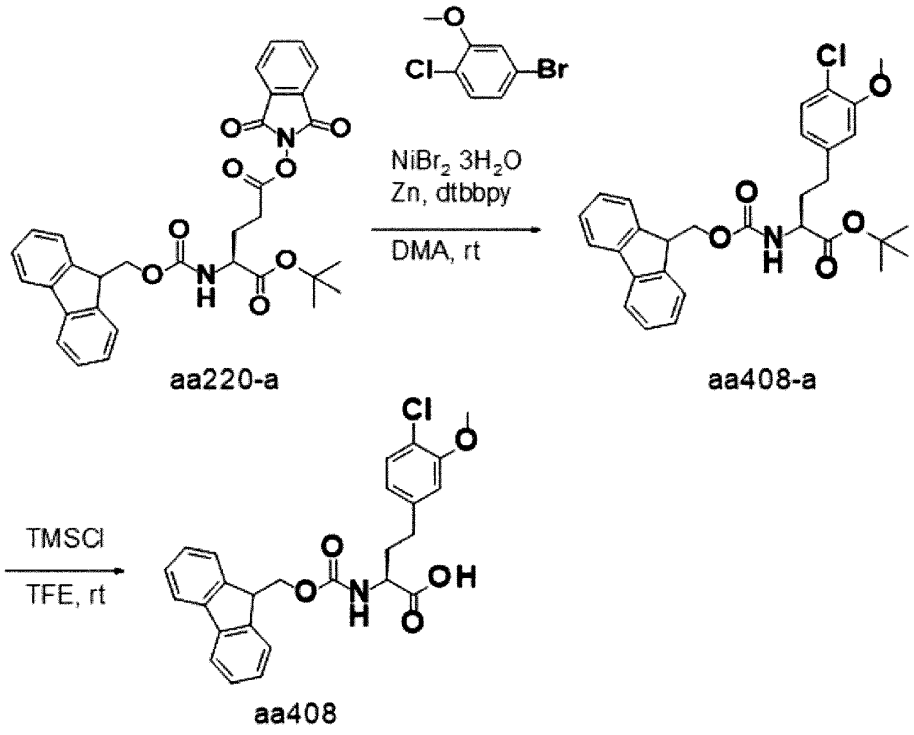
[0508] 化合物２１９と同様の手法にて、ａａ２１９－ｂの代わりにａａ４０７－ａ（９．８４ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０７を得た（４．３ｇ、９５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３８）

[0509] 化合物ａａ４０８の合成

[化150]



[0510] ａａ２２０－ａ（１５ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりに５－ブロモ－２－クロロアニソール（ＣＡＳ番号１６８１７－４３－９）を用いてａａ４０８－ａを得た（６．４ｇ、４６％

）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５４４（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．８９分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３９）

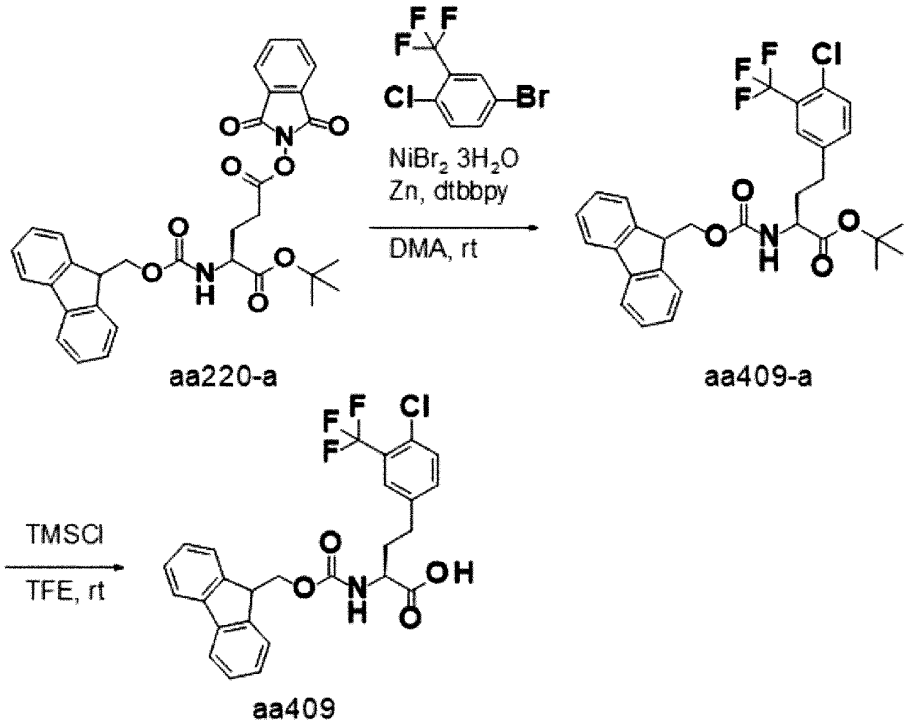
[0511] 化合物２１９と同様の手法にて、ａａ２１９－ｂの代わりにａａ４０８－ａ（６．４ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０８を得た（３．５ｇ、６２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．００分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２６）

[0512] 化合物ａａ４０９の合成

[化151]



[0513] ａａ２２０－ａ（５ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりに５－ブロモ－２－クロロベンゾトリフルオリド（ＣＡＳ番号４４５－０１－２）を用いてａａ４０９－ａを得た（３．８ｇ、７７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５８２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．９３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿４０）

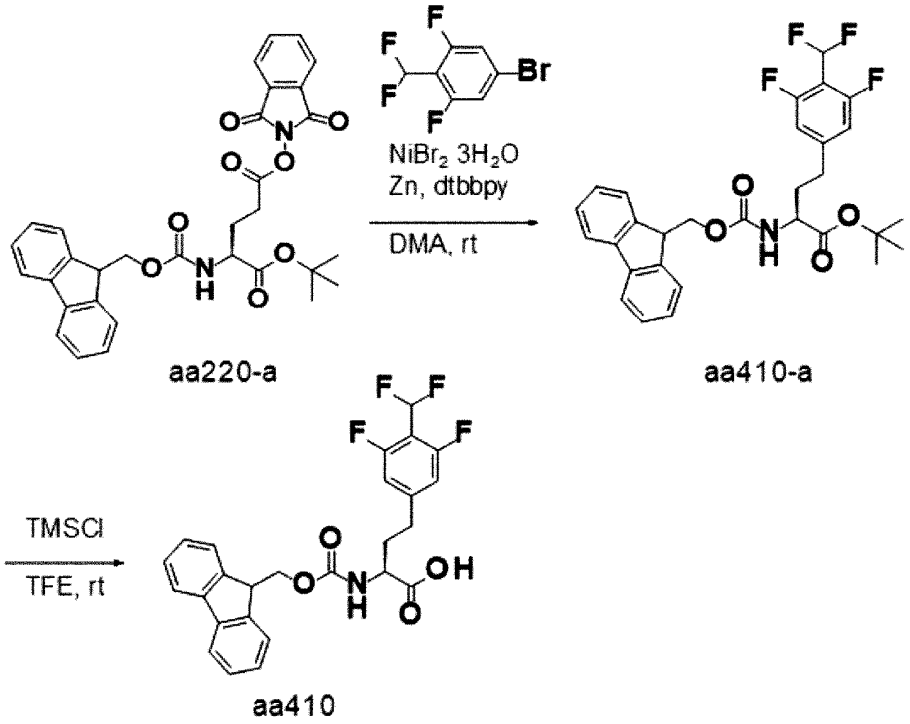
[0514] 化合物２１９と同様の手法にて、ａａ２１９－ｂの代わりにａａ４０９－ａ（３．８ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４０９を得た（３ｇ、８８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．０８分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２６）

[0515] 化合物ａａ４１０の合成

[化152]



[0516] ａａ２２０－ａ（５ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ２１９－ｂと同様の手法にて４－ブロモ－２－フルオロ－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンの代わりに５－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－１，３－ジフルオロベンゼン（ＣＡＳ番号１２２１２７２－７７－０）を用いてａａ４１０－ａを得た（３．５ｇ、７３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５６６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．２１分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２４）

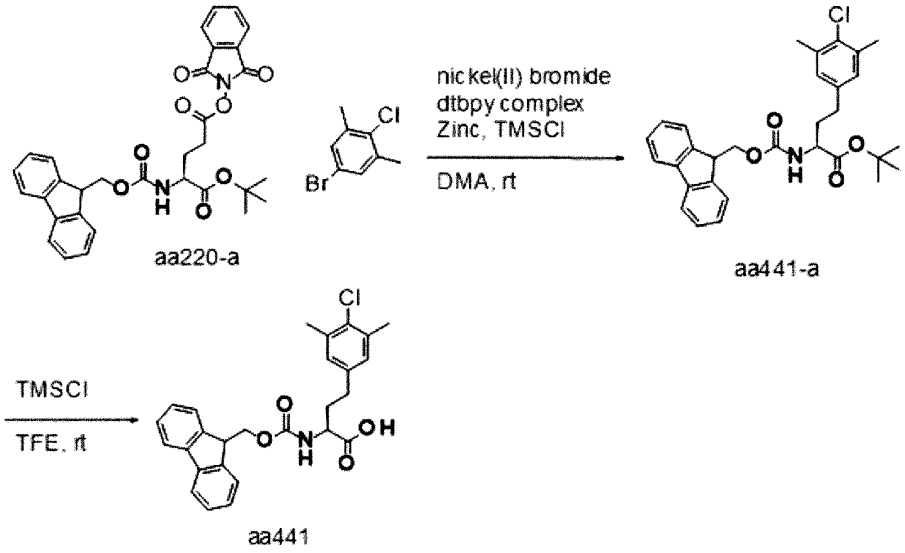
[0517] 化合物２１９と同様の手法にて、ａａ２１９－ｂの代わりにａａ４１０－ａ（３．５ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）を用いて、ａａ４１０を得た（１．９ｇ、６０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９９分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿４１）

[0518] 化合物ａａ４１１の合成

[化153]



[0519] ａａ２２０－ａ（１．００ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－クロロ－１，３－ジメチルベンゼン（５７７ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）および亜鉛（５７３ｍｇ、８．７６ｍｍｏｌ）のＮ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（５．８４ｍＬ）溶液に対して、臭化ニッケル（II）４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン錯体（８５ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）のＮ、Ｎ－ジメチルアセトアミド（２．９２ｍＬ）溶液およびクロロトリメチルシラン（０．１１１ｍＬ、０．８７６ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下室温にて２３時間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１０ｍＬ）を加え、セライト上に硫酸ナトリウムを敷いたフィルターを通した後、５ｗｔ％エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）を加え、抽出し

た。有機層を５ｗｔ％炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去しａａ４４１－ａを粗生成物として得た。

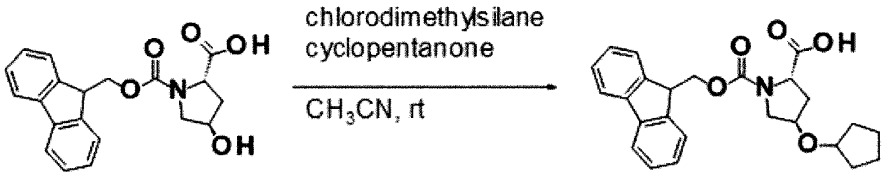
[0520] ａａ４４１－ａの粗生成物をＴＦＥ（８．７６ｍＬ）に溶解し、ＴＭＳＣＩ（０．６６７ｍＬ、５．２６ｍｍｏｌ）を加えて室温で３０分撹拌した。これを減圧下溶媒留去し、得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）にて精製することでａａ４４１を得た（３６４ｍｇ，２工程４５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６２（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0521] 化合物ａａ４１４の合成

[化154]



aa414-a aa414

[0522] ａａ４１４－ａ（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸、Ｆｍｏｃ－Ｈｙｐ－ＯＨ、ＣＡＳ番号８８０５０－１７－３）（１０．０ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）、シクロペンタノン（１５．０ｍＬ、１７０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５１．５ｍＬ）溶液に対して、クロロジメチルシラン（１８．５ｍＬ、１７０ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２８時間撹拌した。これに氷冷下２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（８５ｍＬ）を３０℃を超えないようゆっくりと滴下した。さらに２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１４ｍＬ）を加えｐＨを１１とした。これにリン酸を加えてｐＨを７～８に調整し、ＴＢＭＥ／ヘキサン（１／３、１５０ｍＬ）で洗浄した。水層にリン酸を加え

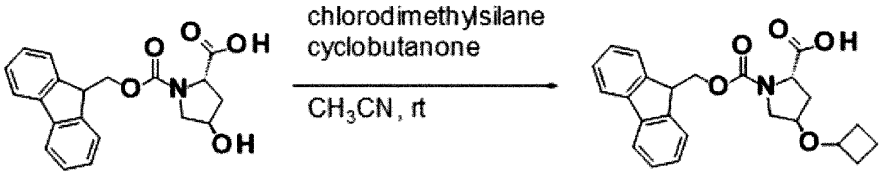
ｔｐＨを３に調整し、ＴＢＭＥ（１５０ｍＬ）で抽出し、さらにＴＢＭＥ（１００ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒留去しａａ４１４を得た（１１．７ｇ、９８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0523] 化合物ａａ４１５の合成

[化155]



aa414-a aa415

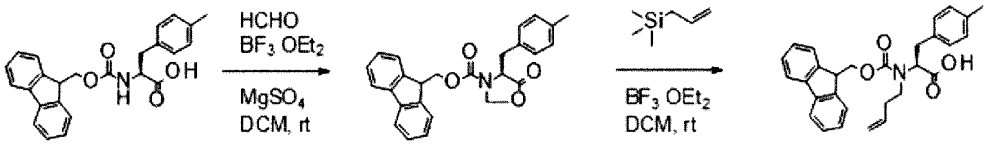
[0524] 化合物４１４と同様の手法にて、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いてａａ４１５を得た（１０．８ｇ、９４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0525] 化合物ａａ４４３の合成

[化156]



aa443-a aa443-b aa443

化合物ａａ４４３－ａ（Ｎ－（［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル）－４－（メチル）－Ｌ－フェニルアラニン）を出発物質とし、化合物ｔｐ００６－ｂの合成と同様の手法にて粗生成物ａａ４４３－ｂ（２．３９ｇ、９３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４１４．５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0526] 得られた化合物ａａ４４３－ｂの粗生成物を用いて、化合物ｔｐ００６－ｃの合成と同様の手法にて化合物ａａ４４３（２．２３ｇ、８５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５４（Ｍ－Ｈ）＋

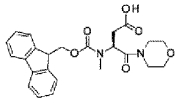
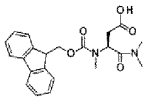
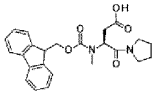
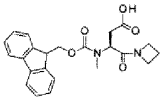
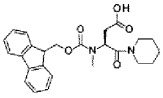
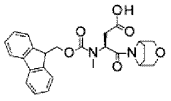
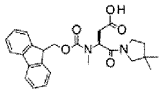
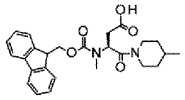
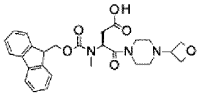
保持時間：０．９９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

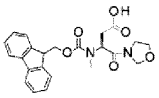
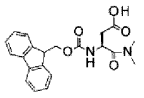
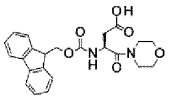
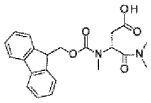
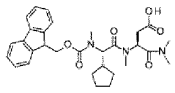
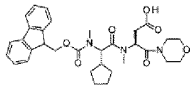
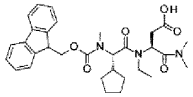
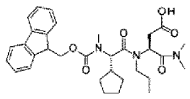
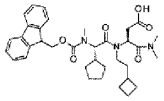
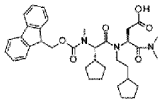
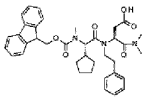
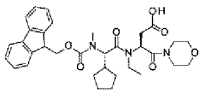
[0527] １－２．ペプチド合成機によるペプチド固相合成に用いる、アミノ酸担持レジンの合成

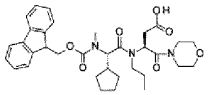
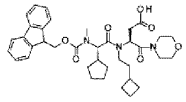
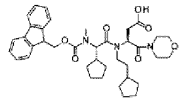
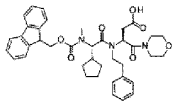
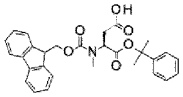
表５に記載したアミノ酸は以下に示す方法で合成し、レジンに担持させてペプチド合成機によるペプチド合成に用いた。また化合物ａａ４２７～化合物ａａ４３８が担持されたレジンは、表５に記載したアミノ酸が担持されたレジンを原料として以下に示す方法で合成してペプチド合成機によるペプチド合成に用いた。表６に記載したアミノ酸は商業的供給業者から購入し、レジンに担持させてペプチド合成機によるペプチド合成に用いた。Ｆｍｏｃアミノ酸のレジンへの担持反応は、ＷＯ２０１３／１００１３２もしくはＷＯ２０１８／２２５８６４に記載の方法に従って行った。２－クロロトリチルクロライドレジン（１００－２００ｍｅｓｈ、１％ＤＶＢ）は渡辺化学工業株式会社及びＣｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ社から購入した。

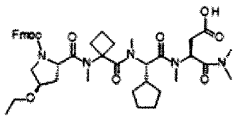
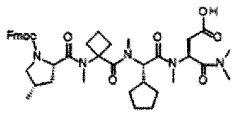
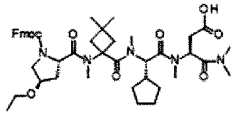
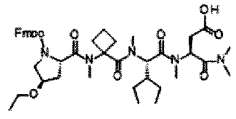
[0528]

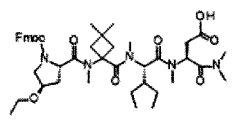
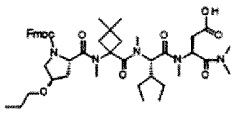
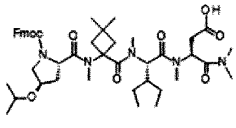
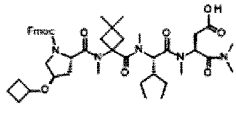
[表5]

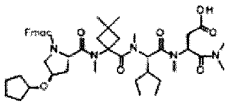
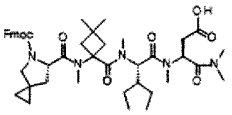
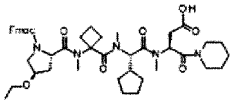
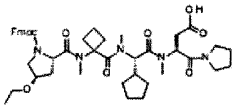
化合物番号	略称	構造	名称
aa358	Fmoc-MeAsp-mor		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－モルホリン－4－イル－4－オキソブタン酸
aa359	Fmoc-MeAsp-NMe2		(3S)－4－(ジメチルアミノ)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－オキソブタン酸
aa360	Fmoc-MeAsp-pyrro		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－オキソ－4－ピロリジン－1－イルブタン酸
aa361	Fmoc-MeAsp-aze		(3S)－4－(アゼチジン－1－イル)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－オキソブタン酸
aa362	Fmoc-MeAsp-pip		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－オキソ－4－ピペリジン－1－イルブタン酸
aa363	Fmoc-MeAsp-mor(26-bicyc)		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－(3－オキサ－8－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－8－イル)－4－オキソブタン酸
aa364	Fmoc-MeAsp-pyrro(3-Me2)		(3S)－4－(3，3－ジメチルピロリジン－1－イル)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－オキソブタン酸
aa365	Fmoc-MeAsp-pip(4-Me)		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－(4－メチルピペリジン－1－イル)－4－オキソブタン酸
aa366	Fmoc-MeAsp-piz(oxe)		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－[4－(オキセタン－3－イル)ピペラジン－1－イル]－4－オキソブタン酸

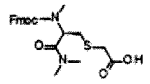
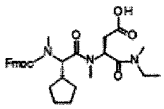
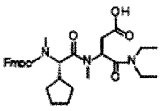
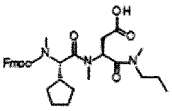
aa367	Fmoc-MeAsp-oxz		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－(1, 3－オキサゾリジン－3－イル)－4－オキソブタン酸
aa368	Fmoc-Asp-NMe2		(3S)－4－(ジメチルアミノ)－3－(9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa369	Fmoc-Asp-mor		(3S)－3－(9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニルアミノ)－4－モルホリン－4－イル－4－オキソブタン酸
aa373	Fmoc-D-MeAsp-NMe2		(R)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa374	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(S)－3－((S)－2－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－シクロペンチル－N－メチルアセトアミド)－4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa375	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-mor		(S)－3－((S)－2－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－シクロペンチル－N－メチルアセトアミド)－4－モルホリノ－4－オキソブタン酸
aa376	Fmoc-MeGly(cPent)-EtAsp-NMe2		(3S)－3－[[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]－エチル－アミノ]－4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa377	Fmoc-MeGly(cPent)-nPrAsp-NMe2		(3S)－3－[[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]－プロピル－アミノ]－4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa378	Fmoc-MeGly(cPent)-cBuEtAsp-NMe2		(3S)－3－[2－シクロブチルエチル－[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]アミノ]－4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa379	Fmoc-MeGly(cPent)-cPentEtAsp-NMe2		(3S)－3－[2－シクロペンチルエチル－[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]アミノ]－4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa380	Fmoc-MeGly(cPent)-PhenethylAsp-NMe2		(3S)－3－[[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]－(2－フェニルエチル)アミノ]－4－(ジメチルアミノ)－4－オキソブタン酸
aa381	Fmoc-MeGly(cPent)-EtAsp-mor		(3S)－3－[[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]－エチル－アミノ]－4－モルホリノ－4－オキソブタン酸

aa382	Fmoc-MeGly(cPent)-nPrAsp-mor		(3S)－3－[[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]－プロピル－アミノ]－4－モルホリノ－4－オキソ－ブタン酸
aa383	Fmoc-MeGly(cPent)-cBuEtAsp-mor		(3S)－3－[2－シクロブチルエチル－[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]アミノ]－4－モルホリノ－4－オキソ－ブタン酸
aa384	Fmoc-MeGly(cPent)-cPentEtAsp-mor		(3S)－3－[2－シクロペンチルエチル－[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]アミノ]－4－モルホリノ－4－オキソ－ブタン酸
aa385	Fmoc-MeGly(cPent)-PhenethylAsp-mor		(3S)－3－[[(2S)－2－シクロペンチル－2－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]－(2－フェニルエチル)アミノ]－4－モルホリノ－4－オキソ－ブタン酸
aa386	Fmoc-MeAsp(OPis)		(3S)－3－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－4－(1－メチル－1－フェニル－エトキシ)－4－オキソ－ブタン酸

aa427	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[[1-[[(2S,4R)-4-エトキシ-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-ブタン酸
aa428	Fmoc-Pro(4S-Me)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[[1-[[(2S,4S)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-メチル-ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-ブタン酸
aa429	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal(3-Me2)-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[[1-[[(2S,4R)-4-エトキシ-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-ブタン酸
aa430	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(ジメチルアミノ)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-エトキシ-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]-3-エチル-ペンタノイル]-メチル-アミノ]-4-オキソ-ブタン酸

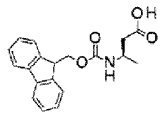
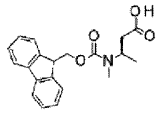
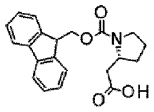
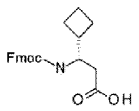
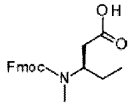
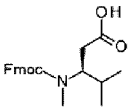
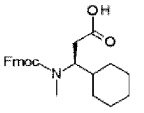
aa431	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(ジメチルアミノ)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-エトキシ-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]-3-エチル-ペンタノイル]-メチル-アミノ]-4-オキソ-ブタン酸
aa432	Fmoc-Hyp(nPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(ジメチルアミノ)-3-[[(2S)-3-エチル-2-[[1-[[(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-プロポキシ-ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]ペンタノイル]-メチル-アミノ]-4-オキソ-ブタン酸
aa433	Fmoc-Hyp(iPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(ジメチルアミノ)-3-[[(2S)-3-エチル-2-[[1-[[(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-4-イソプロポキシ-ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]ペンタノイル]-メチル-アミノ]-4-オキソ-ブタン酸
aa434	Fmoc-Hyp(cBu)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-(シクロブトキシ)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]-3-エチル-ペンタノイル]-メチル-アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-ブタン酸

aa435	Fmoc-Hyp(cPent)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-(シクロペントキシ)-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]-3-エチル-ペンタノイル]-メチル-アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-4-オキソ-ブタン酸
aa436	Fmoc-Pro(4-cPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(ジメチルアミノ)-3-[[(2S)-3-エチル-2-[[1-[[(6S)-5-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボニル]-メチル-アミノ]-3,3-ジメチル-シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]ペンタノイル]-メチル-アミノ]-4-オキソ-ブタン酸
aa437	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-pip		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[[1-[[(2S,4R)-4-エトキシ-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-オキソ-4-(1-ピペリジル)ブタン酸
aa438	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-pyrro		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[[1-[[(2S,4R)-4-エトキシ-1-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボニル]-メチル-アミノ]シクロブタンカルボニル]-メチル-アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-オキソ-4-ピロリジン-1-イル-ブタン酸

aa439	Fmoc-MeCys(AcOH)-NMe2		2-[(2R)-3-(ジメチルアミノ)-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-3-オキソ-プロピル]スルファニル酢酸
aa440	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-MeNEt		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-[エチル(メチル)アミノ]-4-オキソ-ブタン酸
aa441	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NEt2		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-(ジエチルアミノ)-4-オキソ-ブタン酸
aa442	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-MeNnPr		(3S)-3-[[(2S)-2-シクロペンチル-2-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]アセチル]-メチル-アミノ]-4-[メチル(プロピル)アミノ]-4-オキソ-ブタン酸

[0529]

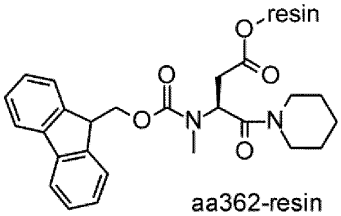
[表6]

化合物番号	略称	構造	名称
aa370	Fmoc-D-3-Abu-OH		（３Ｒ）－３－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）ブタン酸
aa371	Fmoc-D-3-MeAbu-OH		（３Ｒ）－３－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］ブタン酸
aa372	Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-OH		２－［（２Ｒ）－１－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル］酢酸
aa423	Fmoc-MebAla(3S-cBu)-OH		(3S)-3-シクロブチル-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸
aa424	Fmoc-MebAla(3R-Et)-OH		(3R)-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]ペンタン酸
aa425	Fmoc-D-MeVal-(C#CH2)-OH		(3S)-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-メチル-ペンタン酸
aa426	Fmoc-MebAla(3S-cHex)-OH		(3S)-3-シクロヘキシル-3-[9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパン酸

[0530] レジンの合成

化合物ａａ３６２－ｒｅｓｉｎ合成

[化157]

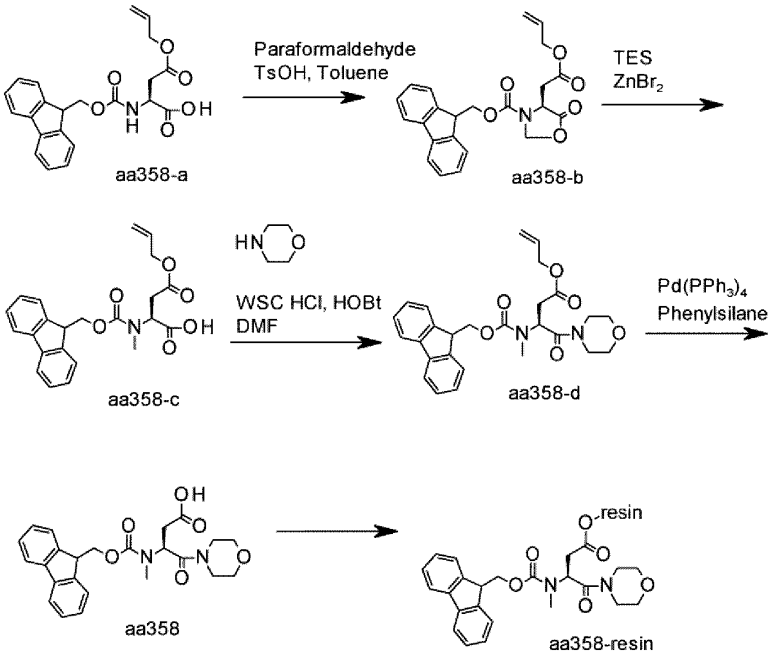


[0531] 化合物ａａ３６２－ｒｅｓｉｎは、ＷＯ２０１８／２２５８６４に記載の方法にて合成した。

[0532] なお、本明細書では、レジンと化合物が結合した場合、レジン部位を〇もしくはｒｅｓｉｎと表記する場合がある。２－クロロトリチル基については省略されることがある。また、レジン部位の反応点を明確にさせる目的で、〇もしくはｒｅｓｉｎの表記に接続させて反応部位の化学構造を表記させる場合がある。上の構造では、化合物ａａ３６２－ｒｅｓｉｎにおいて、レジン上の２－クロロトリチル基がＭｅＡｓｐの側鎖カルボン酸とエステル結合を介して結合している様子を示している。

[0533] 化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成

[化158]



[0534] Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯＡｌｌ）－ＯＨ（化合物ａａ３５８－ａ、（２Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸、ＣＡＳ番号１４６９８２－２４－３）（２００ｇ，５０６ｍｍｏｌ），ｐ－トルエンスルホン酸（５．７ｇ，０．０５当量）、パラホルムアルデヒド（４５．６ｇ，３当量）をトルエン（２０００ｍＬ）に混合し、１１０℃にて１６時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で２

回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル、０／１００～３０／７０）で精製し、化合物ａａ３５８－ｂ、（９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル　（４Ｓ）－５－オキソ－４－（２－オキソ－２－プロプ－２－エノキシエチル）－１，３－オキサゾリジン－３－カルボキシラート）（１７５ｇ，８５％）を得た。同様に合成した別のバッチを混合し、次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４０７分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２０）

[0535] 化合物ａａ３５８－ｂ（１００ｇ，２４５ｍｍｏｌ），臭化亜鉛（$ZnBr_2$）（１１０ｇ，４９６ｍｍｏｌ），ＴＥＳ（５６ｇ，４８１．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１Ｌ）混合溶液を、窒素雰囲気下、室温にて４８時間撹拌した。同じスケールの４バッチの反応液を混合し、減圧下溶媒留去した。残渣をＴＢＭＥに溶解し、０．５Ｍリン酸バッファー（ｐＨ＝約７．５）で１０回抽出した。水層を混合し５Ｎ塩酸でｐＨ２にし、酢酸イソプロピル（ＩＰＡＣ）で２回抽出した。有機層を混合し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。ＩＰＡＣを除くため、得られた残渣にＴＢＭＥを添加し減圧下溶媒留去することを６回繰り返し、化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）を得た（２７０ｇ，５４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４１０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．９５６分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿０５）

[0536] ＷＳＣＩ・ＨＣＩ（０．５０６ｇ，２．６４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．４ｍＬ）に溶解し、ＨＯＢｔ（０．３５６ｇ，２．６４ｍｍｏｌ）、化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸、Ｆｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ（ＯＡｌｌ）－ＯＨ）（０．９ｇ，２．２ｍｍｏ

Ｉ）を加え、０℃で１０分撹拌した。反応液にモルホリン（０．２３ｍＬ，２．６４ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（９ｍＬ）を加え、０．５Ｎ塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液／水（１／１）、飽和食塩水／水（１／１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、化合物ａａ３５８－ｄを粗生成物として得た（５２２ｍｇ，５０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４７９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0537] 化合物ａａ３５８－ｄ（４４６ｍｇ，０．９３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．８６ｍＬ）溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１０．８ｍｇ，０．００９３ｍｍｏｌ）を加え、更にフェニルシラン（０．０８１ｍＬ、０．６５３ｍｍｏｌ）を滴下し、室温で３０分撹拌した。反応液をＴＢＭＥで希釈し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を除去し、水層にリン酸（５４８ｍｇ）を加え、ＴＢＭＥで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、化合物ａａ３５８を得た（３２１ｍｇ，７９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0538] Ｆｍｏｃアミノ酸のレジンへの担持反応は、ＷＯ２０１３／１００１３２もしくはＷＯ２０１８／２２５８６４に記載の方法に従って行った。フィルター付きの反応容器に２－クロロトリチルクロライドレジン（１．６０ｍｍｏｌ／ｇ、１００－２００ｍｅｓｈ、１％ＤＶＢ、１ｇ、１．６ｍｍｏｌ）と脱水ジクロロメタン（１３．３ｍＬ）を入れ、室温にて１０分間振とうした。窒素圧をかけてジクロロメタンを除いた後、化合物ａａ３５８（３１７ｍｇ，０．７２３ｍｍｏｌ）の脱水ジクロロメタン（１３．３ｍＬ）溶液に、脱水メタノール（０．２５９ｍＬ，６．４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．６７１ｍＬ，３．８４ｍｍｏｌ）を加えた混合液を反応容器に添加し、３０分間振とうした。窒素圧をかけて反応液を除いた後、脱水ジクロロメタン

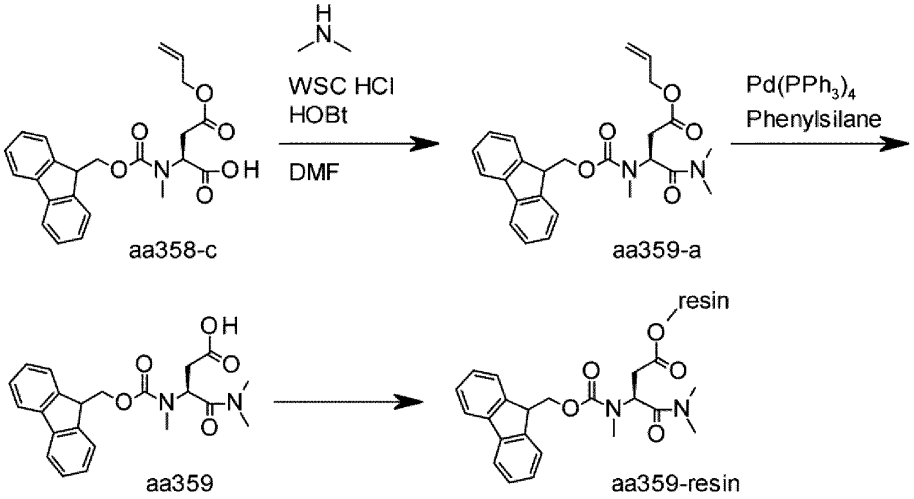
（１３．３ｍＬ）に脱水メタノール（１．９９ｍＬ）とＤＩＰＥＡ（０．６７１ｍＬ）を加えた混合液を反応容器に添加し、１時間３０分振とうした。窒素圧をかけて反応液を除いた後、ジクロロメタンを反応容器に添加し５分間振とうした後に窒素圧をかけて反応液を除いた。このジクロロメタンでのレジンの洗浄操作を更に２回繰り返し、得られたレジンを減圧下で一晩乾燥させ、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎ（１．２２ｇ，０．３７ｍｍｏｌ／ｇ）を得た。

[0539] レジン上のアミノ酸の担持量の算出は以下のとおり行った。得られた化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎ（１０．４ｍｇ）を反応容器に入れ、ＤＭＦ（２ｍＬ）を加えて、室温にて１時間振とうした。その後、ＤＢＵ（４０μＬ）を加えて３０℃で３０分間振とうした。その後、反応混合液にＤＭＦ（８ｍＬ）を加え、その溶液１ｍＬをＤＭＦ（１１．５ｍＬ）で希釈した。得られた希釈溶液の吸光度（２９４ｎｍ）を測定し（Ｓｈｉｍａｄｚｕ、ＵＶ－１６００ＰＣ（セル長１．０ｃｍ）を用いて測定）、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの担持量を０．３７０ｍｍｏｌ／ｇと算出した。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットについてもペプチド合成に使用した。

[0540] 化合物ａａ３５９－ｒｅｓｉｎの合成

[化159]



[0541] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）（１．５ｇ，３．６６ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ｄの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりにジメチルアミンのＴＨＦ溶液（２ｍｏｌ／Ｌ）を用いることで化合物ａａ３５９－ａを得た（１．４７ｇ，９２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0542] 得られた化合物ａａ３５９－ａ（１．４ｇ，３．２１ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて化合物ａａ３５９を得た（１．３０ｇ，ｑｕａｎｔ．）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９７（Ｍ＋Ｈ）＋

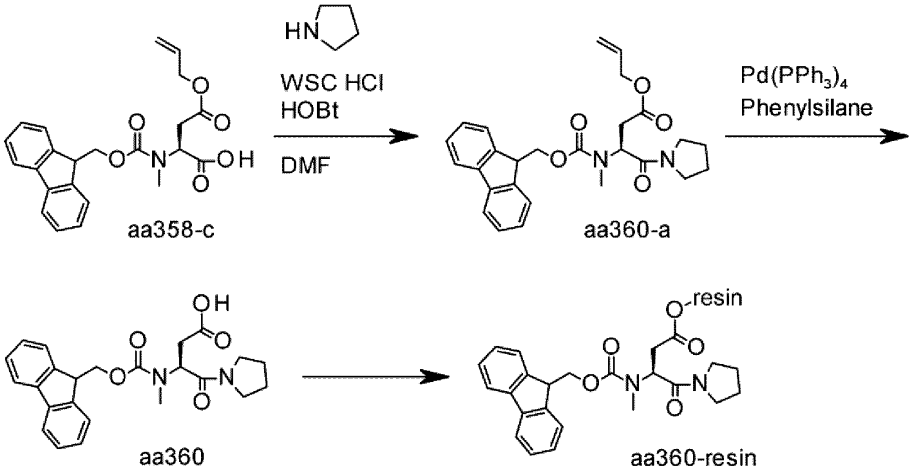
保持時間：０．７０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0543] 得られた化合物ａａ３５９（１．２１ｇ，３．０５ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３５９－ｒｅｓｉｎを得た（４．４５ｇ，担持量０．３１８ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0544] 化合物ａａ３６０－ｒｅｓｉｎの合成

[化160]



[0545] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）（３０ｇ，７３．３ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ｄの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりにピロリジンを用いることで化合物ａａ３６０－ａを得た（３０．７ｇ，９１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0546] 得られた化合物ａａ３６０－ａ（３０．７ｇ，６６．４ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて化合物ａａ３６０を得た（２６．２ｇ，９３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２３（Ｍ＋Ｈ）＋

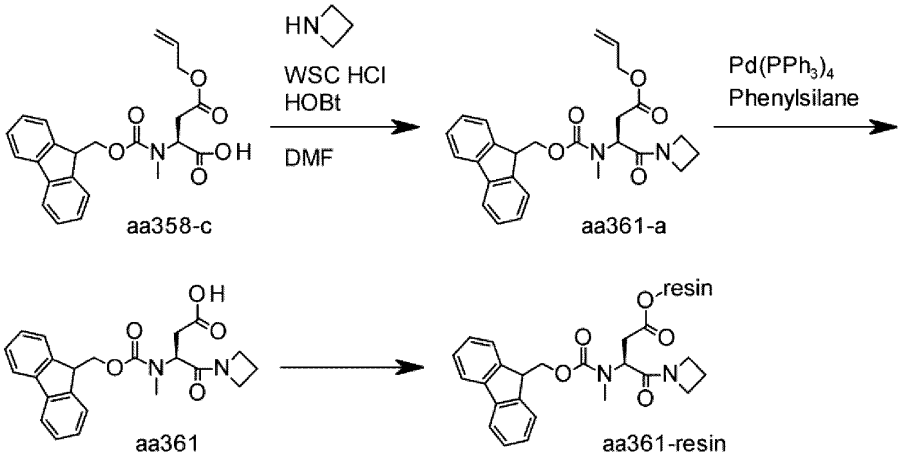
保持時間：０．７１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0547] 得られた化合物ａａ３６０（２４．６ｇ，５８．２ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６０－ｒｅｓｉｎを得た。（８４．１ｇ，担持量０．５２１６ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0548] 化合物ａａ３６１－ｒｅｓｉｎの合成

[化161]



[0549] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イル

メトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）（１．５ｇ，３．６６ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ａの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりにアゼチジンを用いることで化合物ａａ３６１－ａを得た（１．４１ｇ，８６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４４９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0550] 得られた化合物ａａ３６１－ａ（１．４ｇ，３．１２ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて化合物ａａ３６１を得た（１．１４ｇ，８９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０９（Ｍ＋Ｈ）＋

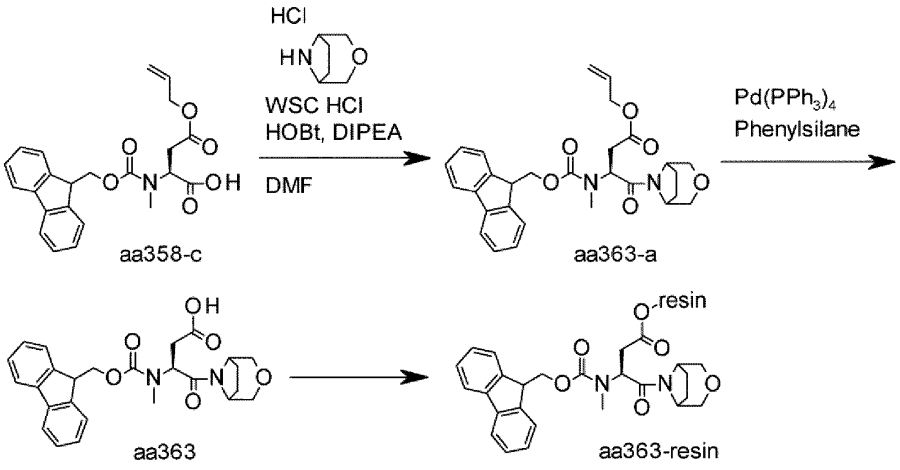
保持時間：０．６９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0551] 得られた化合物ａａ３６１（１．０５ｇ，２．５７ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６１－ｒｅｓｉｎを得た（３．６４ｇ，担持量０．２９８４ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0552] 化合物ａａ３６３－ｒｅｓｉｎの合成

[化162]



[0553] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イル

メトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）（５ｇ，１２．２１ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ｄの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりに（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩とアミンに対し１当量のＤＩＰＥＡを用いることで化合物ａａ３６３－ａを得た（５．８ｇ，９４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５０５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0554] 得られた化合物ａａ３６３－ａ（５．８ｇ，１１．４９ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて化合物ａａ３６３を得た（５．１ｇ，９６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６５（Ｍ＋Ｈ）＋

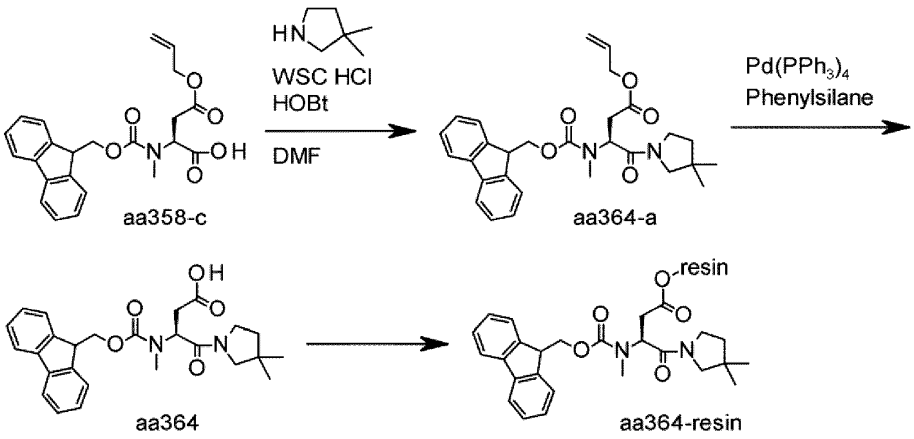
保持時間：０．６９（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0555] 得られた化合物ａａ３６３（５．１ｇ，１０．９８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６３－ｒｅｓｉｎを得た（１８．３ｇ，担持量０．４１９ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0556] 化合物ａａ３６４－ｒｅｓｉｎの合成

[化163]



[0557] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）（０．５ｇ，１．２２１ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ｄの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりに３，３－ジメチルピロリジンを用いることで化合物ａａ３６４－ａを得た（３５９．６ｍｇ，６０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0558] 得られた化合物ａａ３６４－ａ（３３８ｍｇ，０．６８９ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて化合物ａａ３６４を得た（２２６．２ｍｇ，７３％）。

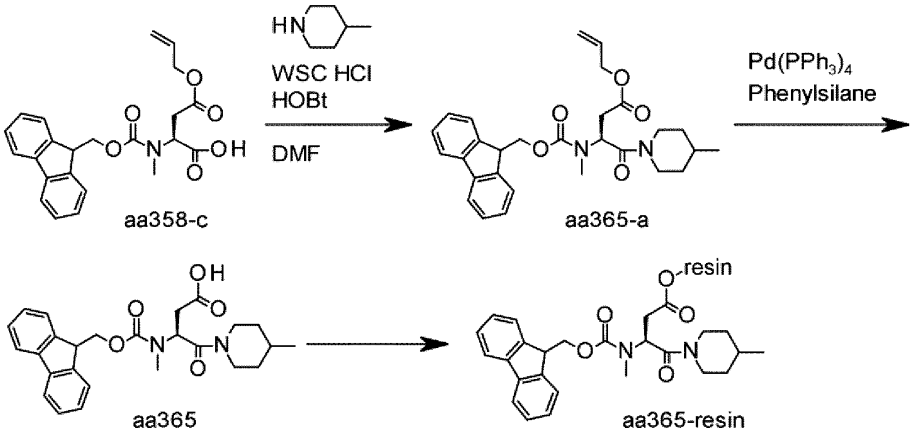
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0559] 得られた化合物ａａ３６４（２２６ｍｇ，０．５０２ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６４－ｒｅｓｉｎを得た（７３１ｍｇ，担持量０．４５５ｍｍｏｌ／ｇ）。

[0560] 化合物ａａ３６５－ｒｅｓｉｎの合成

[化164]



[0561] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エ

ノキシブタン酸）（０．９ｇ，２．１９８ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ｄの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりに４－メチルピペリジンを用いることで化合物ａａ３６５－ａの粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸含有、水－アセトニトリル）で精製し、さらに２０％酢酸エチル－ヘキサンに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、化合物ａａ３６５－ａを得た（０．５８７ｇ，５４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0562] 得られた化合物ａａ３６５－ａ（５３５ｍｇ，１．０９ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて化合物ａａ３６５を得た（３７６．６ｍｇ，７７％）。

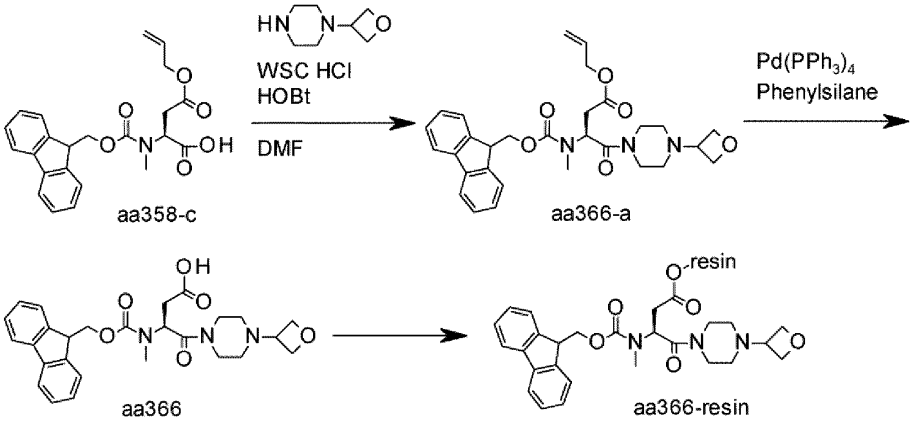
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0563] 得られた化合物ａａ３６５（３６４ｍｇ，０．８０８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６５－ｒｅｓｉｎを得た（１．２ｇ，担持量０．４０３ｍｍｏｌ／ｇ）。

[0564] 化合物ａａ３６６－ｒｅｓｉｎの合成

[化165]



[0565] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）（０．４ｇ，０．９７７ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ｄの合成と同様の手法にて、モルホリンの代わりに１－（オキセタン－３－イル）ピペラジンを用いることで化合物ａａ３６６－ａを得た（４６６ｍｇ，８９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５３４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0566] 得られた化合物ａａ３６６－ａ（４６６ｍｇ，０．８７３ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物ａａ３６６を得た（３８５ｍｇ，８９％）。

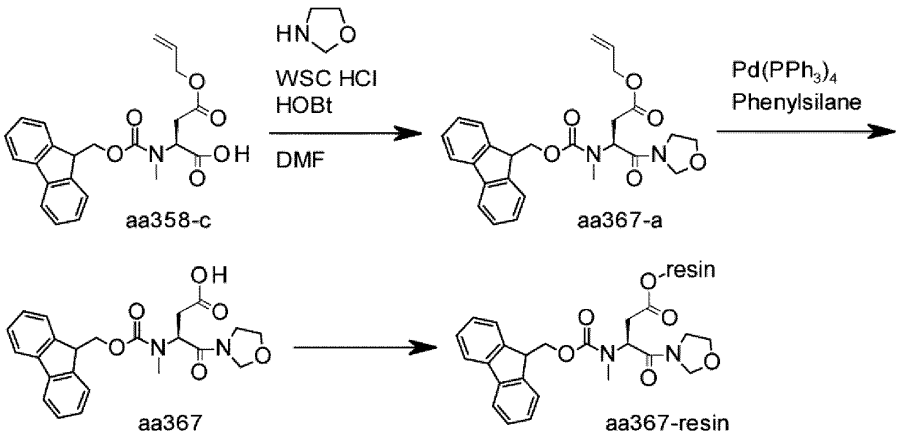
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0567] 得られた化合物ａａ３６６（３８５ｍｇ，０．７８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６６－ｒｅｓｉｎを得た（１．４９ｇ，担持量０．２６６ｍｍｏｌ／ｇ）。

[0568] 化合物ａａ３６７－ｒｅｓｉｎの合成

[化166]



[0569] 化合物ａａ３５８－ｃ、（（２Ｓ）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］－４－オキソ－４－プロプ－２－エノキシブタン酸）（７２５ｍｇ，１．７７ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３５８－ｄの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６７－ａを得た（１６４ｍｇ，２０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0570] 得られた化合物ａａ３６７－ａ（１４６．４ｍｇ，０．３１５ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８の合成と同様の手法にて化合物ａａ３６７を得た（１１１ｍｇ，８３％）。同様に合成した別ロットも加え、次の反応を行った。

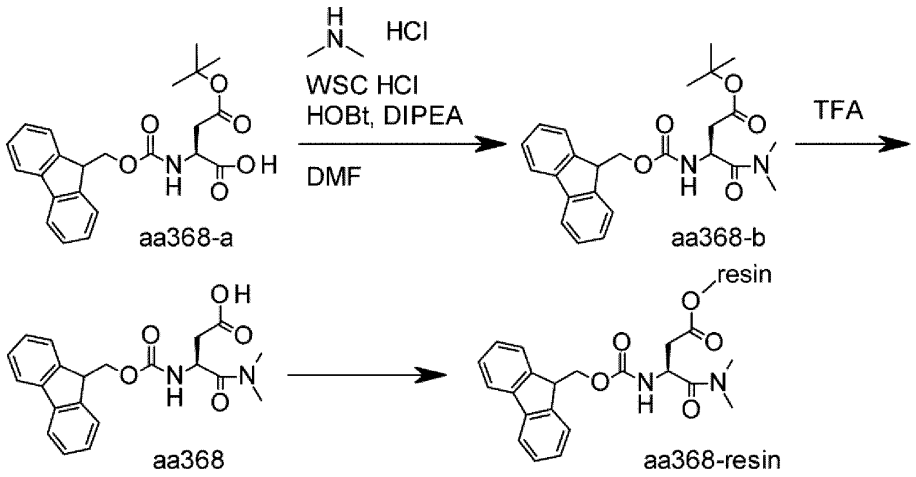
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0571] 得られた化合物ａａ３６７（０．２５ｇ，０．５８９ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６７－ｒｅｓｉｎを得た（１．０６ｇ，担持量０．２８３ｍｍｏｌ／ｇ）。

[0572] 化合物ａａ３６８－ｒｅｓｉｎの合成

[化167]



[0573] 窒素雰囲気下、０℃にてＦｍｏｃ－Ａｓｐ（ＯｔＢｕ）－ＯＨ（化合物ａ

ａ３６８－ａ）、Ｎ－［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］－Ｌ－アスパラギン酸　４－ｔｅｒｔ－ブチル、ＣＡＳ番号７１９８９－１４－５）（５ｇ，１２．１５ｍｍｏｌ）とＨＯＢｔ－１水和物（２．０４７ｇ，１３．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２４．３ｍＬ）溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（０．９９１ｇ，１２．１５ｍｍｏｌ）、ＷＳＣＩ・ＨＣＩ（２．８ｇ，１４．５８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．１１７ｍＬ，１２．１５ｍｍｏｌ）を順に加え、０℃で５０分撹拌した。反応液に酢酸エチル／ヘキサン（１／１，１００ｍＬ）と飽和食塩水／水（１／１，５０ｍＬ）を加え、有機層を分離した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。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）で精製し、化合物ａａ３６８－ｂを得た（５．０２ｇ，９４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０３分（分析条件ＳＱＤＡＡ０５）

[0574] 化合物ａａ３６８－ｂ（５ｇ，１１．４ｍｍｏｌ）にトルエン（１５０ｍＬ）を加えて減圧下溶媒留去する操作を３回行った。残渣をＤＣＭ（５．０６ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下、０℃にてＴＦＡ（１０．１３ｍＬ，１３７ｍｍｏｌ）を滴下にて加え、室温で１時間撹拌した。反応液を０℃に冷却してジエチルエーテル（１０．１ｍＬ）を加え、８Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１７．１ｍＬ）を滴下にて加えた。更に飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液（７．６ｍＬ）、水（５ｍＬ）を加えた。この溶液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液／水（１／１）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去して化合物ａａ３６８を得た（２．６３ｇ，６０％）。更なる精製は行わず次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８０分（分析条件ＳＱＤＡＡ０５）

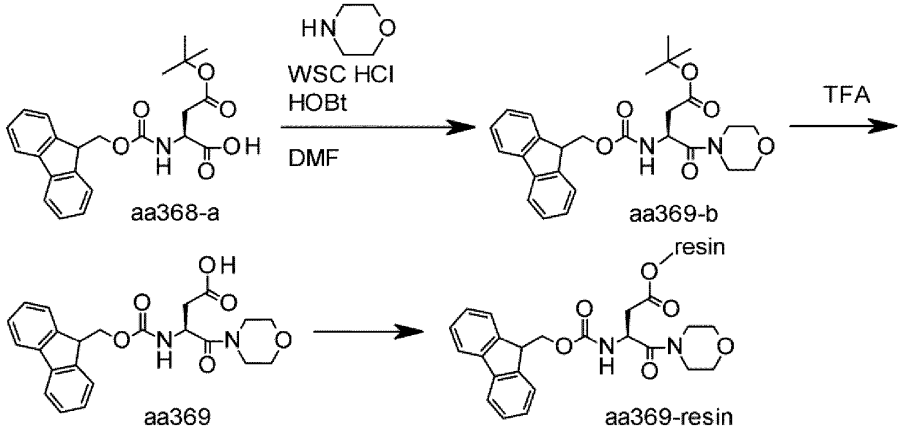
[0575] 得られた化合物ａａ３６８（２．３６７ｇ，６．１９ｍｍｏｌ）を用いて

、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６８－ｒｅｓｉｎを得た（９．０７ｇ，担持量０．３９９ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0576] 化合物ａａ３６９－ｒｅｓｉｎの合成

[化168]



[0577] 化合物ａａ３６８－ａ（１ｇ，２．４３ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３６８－ｂの合成と同様の手法にて、ジメチルアミン塩酸塩とＤＩＰＥＡの代わりにモルホリンを用いることで化合物ａａ３６９－ｂを得た（７１３ｍｇ，６１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0578] 得られた化合物ａａ３６９－ｂ（４００ｍｇ，０．８３２ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３６８の合成と同様の手法にて、ただし後処理として８Ｎ水酸化ナトリウム水溶液の代わりにトリエチルアミンを用いて化合物ａａ３６９を得た（３５３．４ｍｇ，１００％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

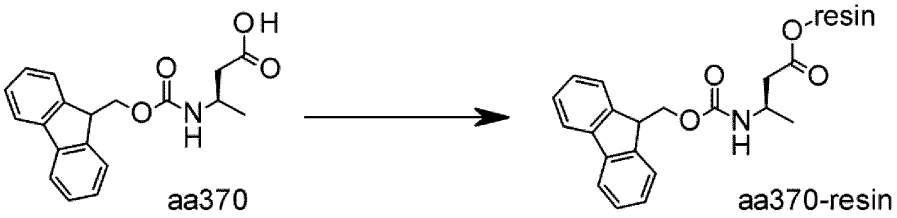
[0579] 得られた化合物ａａ３６９（３２６ｍｇ，０．７６８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３６

９－ｒｅｓｉｎを得た（１．２１ｇ，担持量０．４１５ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0580] 化合物ａａ３７０－ｒｅｓｉｎの合成

[化169]

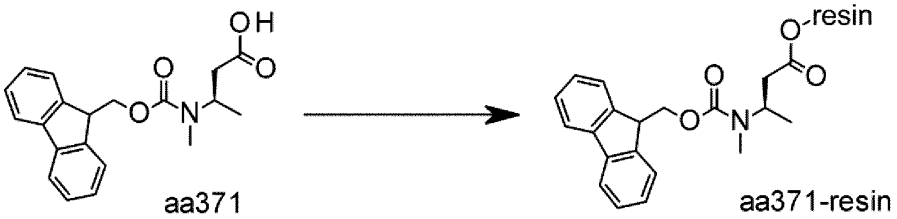


[0581] 商業的供給業者より購入した化合物ａａ３７０（７．１ｇ，２１．８２ｍｍｏｌ）と２－クロロトリチルクロライドレジン（１．６ｍｍｏｌ／ｇ、１００－２００ｍｅｓｈ、１％ＤＶＢ、２７．２５ｇ、４３．６ｍｍｏｌ）を用い、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３７０－ｒｅｓｉｎを得た（３３．４４ｇ，担持量０．５９８ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0582] 化合物ａａ３７１－ｒｅｓｉｎの合成

[化170]



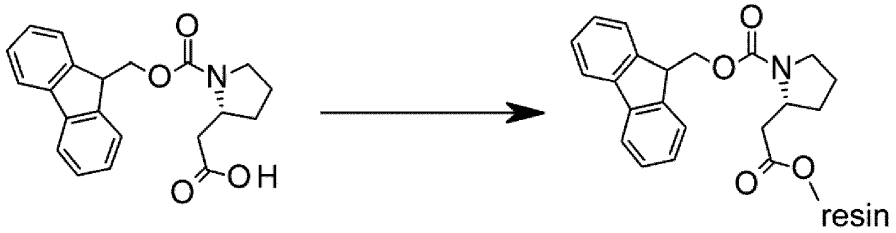
[0583] 商業的供給業者より購入した化合物ａａ３７１（１１．５ｇ，３３．９ｍｍｏｌ）と２－クロロトリチルクロライドレジン（１．６９ｍｍｏｌ／ｇ、１００－２００ｍｅｓｈ、１％ＤＶＢ、５０ｇ、８４．５ｍｍｏｌ）を用い、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３７

１－ｒｅｓｉｎを得た（５８．９５ｇ，担持量０．５３６ｍｍｏｌ／ｇ）。

なお、同様に合成した担持量が異なる別ロットにおいても本実施例におけるペプチド合成に使用した。

[0584] 化合物ａａ３７２－ｒｅｓｉｎの合成

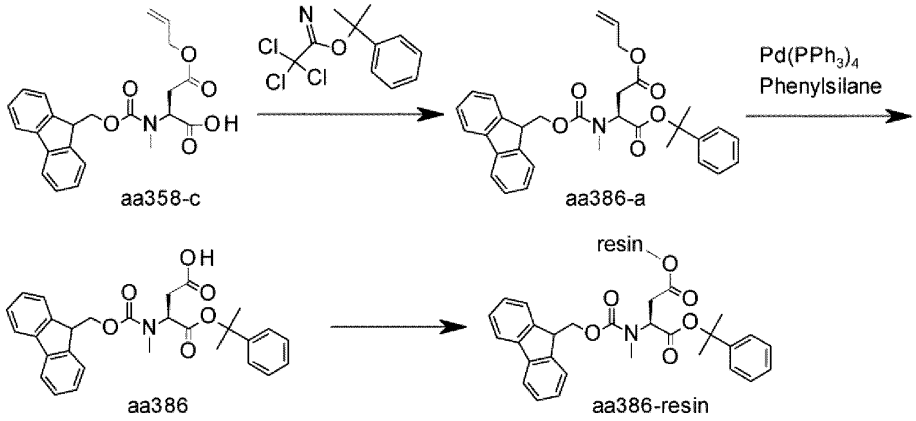
[化171]



[0585] 商業的供給業者より購入した化合物ａａ３７２（１ｇ，２．８５ｍｍｏｌ）と２－クロロトリチルクロライドレジン（１．６ｍｍｏｌ／ｇ、１００－２００ｍｅｓｈ、１％ＤＶＢ、７ｇ、２１．３９ｍｍｏｌ）を用い、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３７２－ｒｅｓｉｎを得た（７．１９ｇ，担持量０．３７７ｍｍｏｌ／ｇ）。

[0586] 化合物ａａ３８６の合成

[化172]



[0587] 化合物ａａ３５８－ｃ（２ｇ，４．８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、２－フェニルプロパン－２－イル　２，２，２－トリクロロアセトイミデート（２．７４ｇ，９．７７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ溶液として加え、室

温にて２時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去して、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ａａ３８６－ａを得た（２．１０ｇ，８１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５５０．３（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．７６分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0588] 窒素雰囲気下、室温にて化合物ａａ３８６－ａ（２．１ｇ，３．９８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０４６ｇ，０．０４ｍｍｏｌ）とフェニルシラン（０．３４３ｍＬ，２．７９ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。反応液をＴＢＭＥと５％炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、減圧下溶媒留去して得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物ａａ３８６を得た（１．６７ｇ，８６％）。

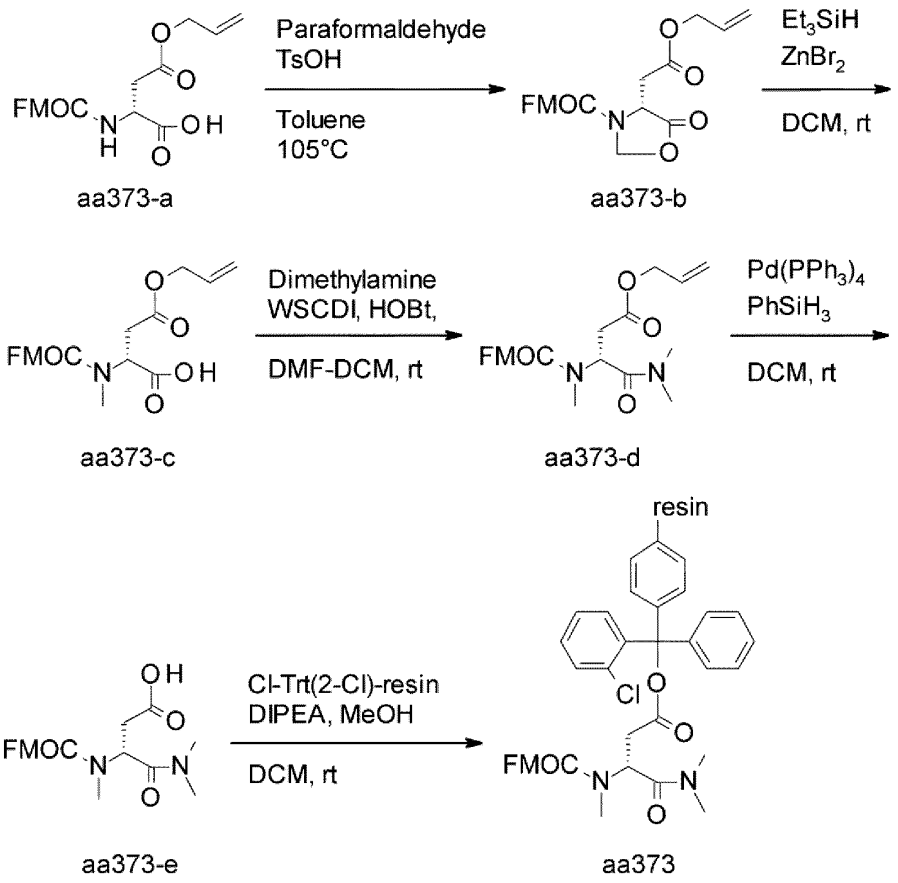
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５１０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0589] 得られた化合物ａａ３８６（１．１７ｇ，２．４ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを得た（３．６ｇ，０．３７７ｍｍｏｌ／ｇ）。

[0590] 化合物ａａ３７３－ｒｅｓｉｎの合成

[化173]



[0591] 窒素雰囲気下、ａａ３７３－ａ（２０ｇ、５０．５８ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（４．５６ｇ、１５１．７４ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（０．０９ｇ、０．５ｍｍｏｌ）のトルエン（５００ｍＬ）の懸濁液を１０５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルに溶解し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下にて溶媒を留去して、ａａ３７３－ｂ（２０ｇ、９０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０５分（分析条件ＳＭＤ ｍｅｔｈｏｄ＿０２）

[0592] 窒素雰囲気下、ａａ３７３－ｂ（２０ｇ、４９．０９ｍｍｏｌ）及びトリエチルシラン（１１．４２ｇ、９８．１８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２００ｍＬ

）溶液に臭化亜鉛（１１．０６ｇ、４９．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４８時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を炭酸カリウム水溶液に溶解し、ヘキサンで２回洗浄した。水相を塩酸でｐＨ２にした後、酢酸エチルで３回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、ａａ３７３－ｃ（１５ｇ、９３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４１０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９８分（分析条件ＳＭＤ ｍｅｔｈｏｄ＿０２）

[0593] ａａ３７３－ｃ（１５．７ｇ、３８．３５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１１０ｍＬ）－ＤＣＭ（３２ｍＬ）溶液にＨＯＢｔ（５．７ｇ、４２．１８ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＷＳＣＤＩ（８．８２ｇ、４６．０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌後、氷浴で冷却した。ジメチルアミン（１，９０ｇ、４２．１８ｍｍｏｌ）を５分間かけて滴下した。反応混合物を氷冷下で反応完結まで撹拌後、酢酸エチルを添加した。得られた混合物を１Ｎ塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水にて洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去してａａ３７３－ｄ（１３ｇ、７８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４３７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．８６分（分析条件ＳＭＤ ｍｅｔｈｏｄ＿０２）

[0594] 窒素雰囲気下、ａａ３７３－ｄ（１．７０ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）と及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０４５ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７．８ｍＬ）溶液にフェニルシラン（０．３４３ｍＬ、２．７２ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で３０分間撹拌後、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１７ｍＬ）で希釈した。得られた混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液（１７ｍＬ）を添加して、反応を停止した。分離した有機相を水（８．５ｍＬ）で抽出し、混合した水相にＤＣＭ（１７ｍＬ）を添加した。得られた混合物にリン酸（１．３６ｍＬ、２３．３１ｍｍｏｌ）を滴下した。有機相を分離後、水相をＤＣＭ（１７ｍＬ）で抽出し、混合した有機相を食塩水（１７ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナ

トリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、ａａ３７３（１．３１ｇ、８５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0595] フィルター付きの反応容器（６０ｍＬ）に２－クロロトリチルクロライドレジン（１．２５ｍｍｏｌ／ｇ、５．３ｇ，６．６２ ｍｍｏｌ）とＤＣＭ（３７ｍＬ）を入れ、室温にて４５分間静置した。窒素圧をかけてＤＣＭを除いた後、化合物ａａ３７３（１．３１ｇ、３．３１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．７７ｍＬ、１５．９ｍｍｏｌ）及びメタノール（１．０７ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３７ｍＬ）を溶液を反応容器に添加し、室温で６０分間振盪した。窒素圧をかけて反応液を除いた後、ＤＩＰＥＡ（２．７７ｍＬ、１５．９ｍｍｏｌ）及びメタノール（７．５ｍＬ、１８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３７ｍＬ）溶液を反応容器に添加し、室温で９０分間振盪した。窒素圧をかけて反応液を除いた後、ＤＣＭ（３７ｍＬ）を入れて混合後に窒素圧をかけて排出した。このＤＣＭを用いたレジンの洗浄操作を計５回繰り返し、得られたレジンを減圧下で一晩乾燥し、ａａ３７３－ｒｅｓｉｎ（６．０７ｇ）を得た。

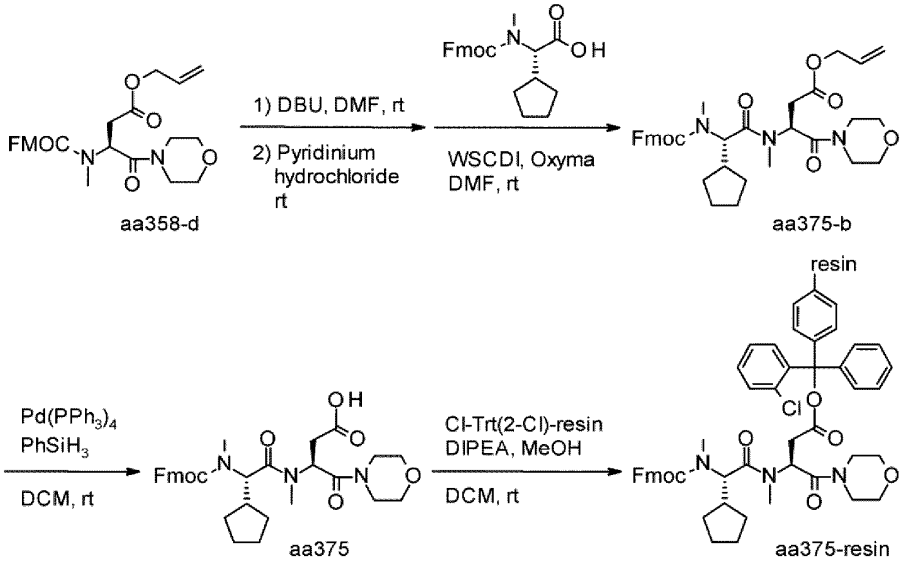
[0596] レジン上のアミノ酸の担持量の算出は以下の通り実施した。

得られた化合物ａａ３７３－ｒｅｓｉｎ（１０ｍｇ）を反応容器に入れ、ＤＭＦ（４ｍＬ）を加えて、室温にて３０分間振盪した。その後、ＤＢＵ（４０μＬ）を加えて３０℃で１５分間振とうした。その後、反応混合液にＤＭＦを加えて１０ｍＬにし、その溶液８０μＬをＤＭＦで希釈して液量を１ｍＬにした。得られた希釈溶液をＬＣ／ＭＳで分析し（ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｖｏｌｕｍｅ：５μＬ）、ジベンゾフルベンのＵＶａｒｅａ値（２９４ｎｍ：４２１１．６２、３０４ｎｍ：３７９１．０８）より、ａａ３７３の担持量を０．４０４ｍｍｏｌ／ｇと算出した。（濃度既知のＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ（商業的供給業者から購入）とＤＢＵの混合溶液を標準物質として測定日毎に波長２９４ｎｍと３０４ｎｍにおけるジベンゾフルベンのＵＶａｒｅａ

値をもとに作成した検量線を用い、各々の波長で算出された担持量の平均値をレジンの担持量とした。

[0597] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎの合成

[化174]



[0598] 窒素雰囲気下、ａａ３５８－ｄ（１０ｇ、２０．９０ｍｍｏｌ）の脱水ＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液にＤＢＵ（３．１５ｍＬ、２０．９０ｍｍｏｌ）を室温で滴下し１０分間撹拌した。反応混合物にピリジン塩酸塩（２．６６ｇ、２２．９９ｍｍｏｌ）を室温で添加して１０分間撹拌した。この反応混合物に、別途調製した活性エステル溶液（後述）を室温で添加し、続いてＤＩＰＥＡ（４．０１ｍＬ、２２．９９ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を室温で４時間１５分撹拌後、酢酸エチル（１００ｍＬ）、ヘキサン（２０ｍＬ）及び１Ｎ塩酸（１００ｍＬ）を添加した。得られた混合物を酢酸エチル－ヘキサン（５：１）で抽出し（有機相総量約３００ｍＬ）、有機相を１Ｎ塩酸（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）、炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬｘ２）及び食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製した。これをＴＢＭＥ（１００ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム水溶液（１ｗ／ｖ％、５０ｍＬ）で洗浄し

た。有機相を飽和食塩水／水（１／１、５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去してａａ３７５－ｂ（９．９８ｇ、８１％）を得た。

[0599] 活性エステル溶液の調製は以下の通りに実施した。

窒素雰囲気下、（αＳ）－α－［［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］メチルアミノ］シクロペンタン酢酸（７．５３ｇ、１９．８５ｍｍｏｌ）、ＷＳＣＩ・ＨＣＩ（５．２１ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）及びＯｘｙｍａ（３．５６ｇ、２５．０８ｍｍｏｌ）の混合物に室温で脱水ＤＭＦ（５５ｍＬ）を添加し、４０分間撹拌して得られた反応混合物を活性エステル溶液として用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0600] 窒素雰囲気下、ａａ３７５－ｂ（９．９０ｇ、１６．０３ｍｍｏｌ）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．１８５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物に脱水ＤＣＭ（１５ｍＬ）を添加し、室温で撹拌した。得られた溶液にフェニルシラン（１．３８ｍＬ、１１．２２ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を３０分間撹拌後、ＴＢＭＥ（１００ｍＬ）を加え、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液（飽和水溶液を２倍希釈したもの）（１００ｍＬ）をゆっくり滴下して反応を停止した。得られた混合物を水で２回抽出し（水相総量約１５０ｍＬ）、水相にＤＣＭ（１００ｍＬ）及びリン酸（５．６ｍＬ）を添加した。得られた混合物をＤＣＭで２回抽出し（有機相総量約２００ｍＬ）、有機相を食塩水（８０ｍＬｘ２）で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られたａａ３７５（９．５７ｇ、ｑｕａｎｔ．）を次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５７８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0601] フィルター付きの反応容器（４００ｍＬ）に２－クロロトリチルクロライドレジン（１．３６ｍｍｏｌ／ｇ、２０．５ｇ，１５．０７ ｍｍｏｌ）とＤ

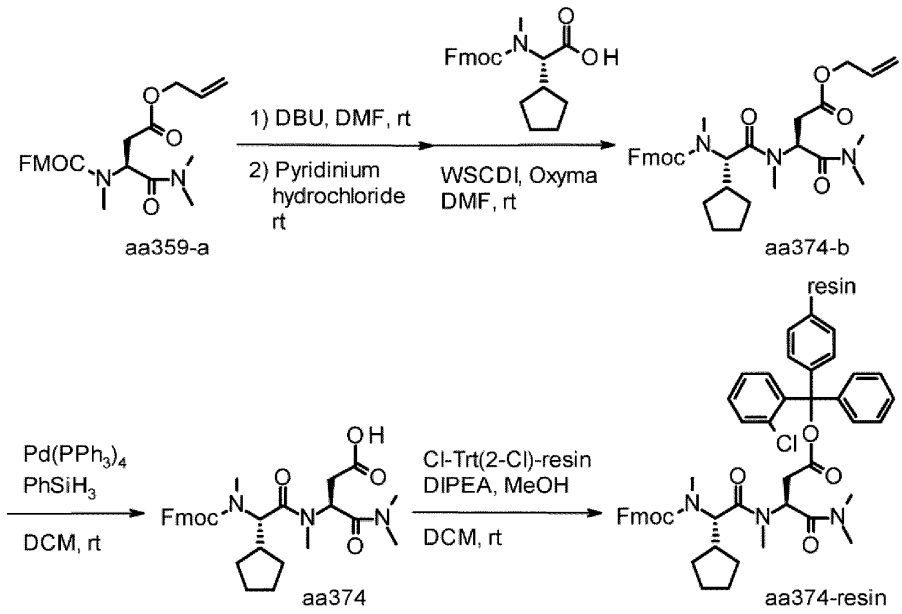
ＣＭ（１４０ｍＬ）を入れ、室温にて１時間静置した。窒素圧をかけてＤＣＭを除いた後、化合物ａａ３７５（９．５０ｇ、１６．４５ｍｍｏｌ）、メタノール（５．３２ｍＬ、１３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３．８ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１４０ｍＬ）を溶液を反応容器に添加し、２５℃、６０ｒｐｍにて６０分間振盪した。窒素圧をかけて反応液を除いた後、メタノール（２０ｍＬ、４９３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３．８ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１４０ｍＬ）溶液を反応容器に添加し、２５℃、６０ｒｐｍにて６０分間振盪した。窒素圧をかけて反応液を除いた後、ＤＣＭ（１４０ｍＬ）を入れて混合後に窒素圧をかけて排出した。このＤＣＭでのレジンの洗浄操作を計５回繰り返し、得られたレジンを減圧下で一日乾燥して、ａａ３７５－ｒｅｓｉｎ（２６．８９ｇ）を得た。

[0602] レジン上のアミノ酸の担持量の算出は以下の通り実施した。

得られた化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎ（１０ｍｇ）を反応容器に入れ、ＤＭＦ（２ｍＬ）を加えて、室温にて１時間静置した。その後、ＤＢＵ（４０μＬ）を加えて２５℃で３０分間振とうした。その後、反応混合液にＤＭＦ（８ｍＬ）を加え、その溶液１ｍＬをＤＭＦ（１１．５ｍＬ）で希釈した。得られた希釈溶液の吸光度（２９４ｎｍ）を測定し（Ｓｈｉｍａｄｚｕ、ＵＶ－１６００ＰＣ（セル長１．０ｃｍ）を用いて測定）、化合物ａａ３７５の担持量を０．４１５ｍｍｏｌ／ｇと算出した。

[0603] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎの合成

[化175]



[0604] ａａ３５９－ａを出発原料とし、化合物ａａ０３７５－ｂの合成と同様の手法にてａａ３７４－ｂを得た（５．０ｇ、４３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５７６．５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0605] 得られたａａ３７４－ｂを用いて、化合物ａａ３７５の合成と同様の反応条件にてａａ３７４を得た（０．７８６ｇ、９２％）。

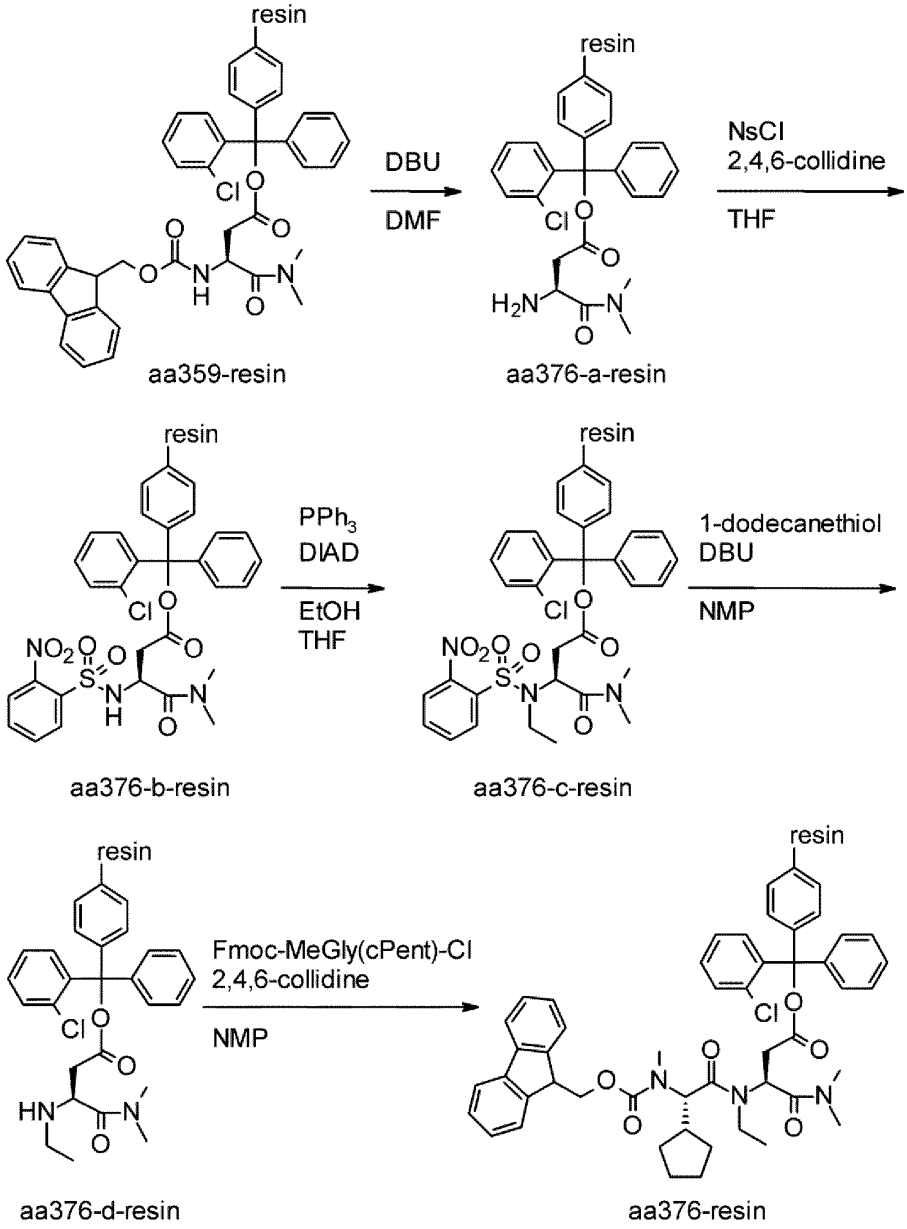
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５３６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0606] 得られたａａ３７４を用いて、化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎの合成と同様の反応条件にてａａ３７４－ｒｅｓｉｎを得た（２．７２ｇ）。ａａ３７５－ｒｅｓｉｎと同様にして担持量を０．３４５ｍｍｏｌ／ｇと算出した。

[0607] 化合物ａａ３７６－ｒｅｓｉｎの合成

[化176]



[0608] フィルター付きの反応容器に化合物ａａ３５９－ｒｅｓｉｎ（１０ｇ、０．３６２ｍｍｏｌ／ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）とＤＣＭ（１００ｍＬ）を加えてレジンを膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）にて４回洗浄した。ＤＢＵのＤＭＦ溶液（２％ｖ／ｖ、６０ｍＬ）を加えて室温にて５分振とうした後、反応液を除いた。レジンをＮＭＰ（１００ｍＬ

）にて４回洗浄し、トリエチルアミン塩酸塩（１．５７ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１００ｍＬ）にて洗浄した。レジンをＤＣＭ（１００ｍＬ）にて４回洗浄し、ＴＨＦ（１００ｍＬ）にて４回洗浄してレジンに担持された化合物ａａ３７６－ａを得た。

[0609] これにノシルクロライド（３．６６ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１００ｍＬ）と２，４，６－コリジン（６．６０ｍＬ、４９．６ｍｍｏｌ）を加えて室温にて３時間振とうした。その後反応液を除き、レジンをＴＨＦ（１００ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ａａ３７６－ｂを得た。レジンに担持された化合物ａａ３７６－ｂの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３４７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．４５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0610] この化合物３７６－ｂ－レジンを６ｇ量り取り、ＤＣＭ（６０ｍＬ）を加えて膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、レジンをＴＨＦ（４２ｍＬ）で３回洗浄した。トリフェニルホスフィン（２．８５ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２０ｍＬ）にＤＩＡＤ（２．１１ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２０ｍＬ）を加えて１５分間振とうした。これにエタノール（１．２７ｍＬ、２１．７ｍｍｏｌ）を加えて５分間静置した。これを上記のレジンに加えて室温にて１時間振とうした後、反応液を除いた。レジンをＴＨＦ（４２ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（４２ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ａａ３７６－ｃを得た。レジンに担持された化合物ａａ３７６－ｃの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３７５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0611] この化合物ａａ３７６－ｃ－レジンにＤＣＭ（６０ｍＬ）を加えて膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、レジンをＮＭＰ（４２ｍＬ）で３回洗浄した。Ｄ

ＢＵ（１．６４ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液と１－ドデカンチオール（４．９３ｍＬ、２１．７ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（２０ｍＬ）を加えて４０℃にて１時間振とうした。その後反応液を除き、レジンをＮＭＰ（４２ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（４２ｍＬ）で４回洗浄した。これをＤＭＦ（４２ｍＬ）で８回洗浄し、ＤＣＭ（４２ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ａａ３７６－ｄを得た。レジンに担持された化合物ａａ３７６－ｄの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１８９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

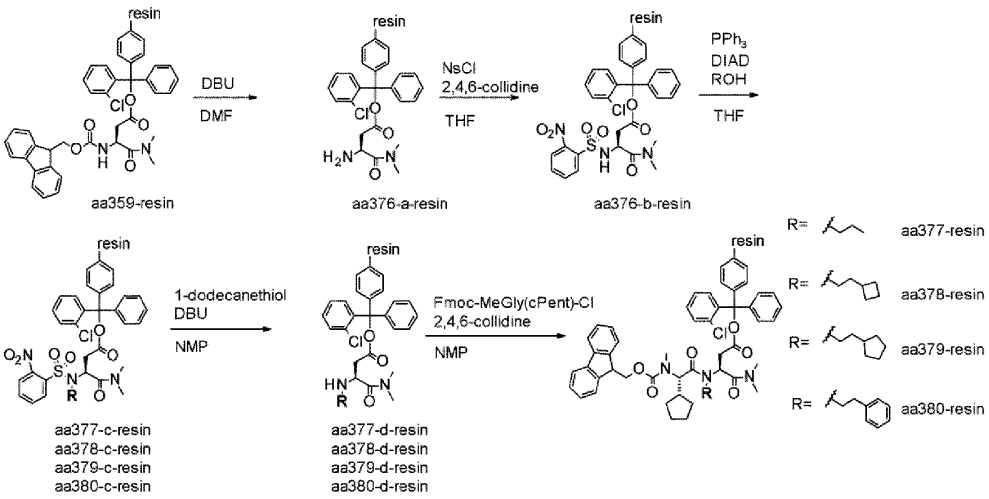
[0612] この化合物３７６－ｄ－レジンを５ｇ量り取り、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、レジンをＮＭＰ（５０ｍＬ）で４回洗浄した。化合物ａａ３３０（Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ、２．７５ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（７２ｍＬ）に溶解し、これにチオニルクロライド（１．３２ｍＬ、１８．１ｍｍｏｌ）とＤＭＦ（０．０５６ｍＬ、０．７２４ｍｍｏｌ）を加えて室温にて２時間撹拌した。これを減圧下溶媒を留去した後、ＮＭＰ（７０ｍＬ）と２，４，６－コリジン（２．４ｍＬ、１８．１ｍｍｏｌ）加えた。これを上記のレジンに加えて４０℃にて１．５時間振とうした。その後反応液を除き、レジンをＮＭＰ（５０ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ａａ３７６を得た。レジンに担持された化合物ａａ３７６の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５５１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0613] 化合物ａａ３７７－ｒｅｓｉｎ、ａａ３７８－ｒｅｓｉｎ、ａａ３７９－ｒｅｓｉｎ、ａａ３８０－ｒｅｓｉｎの合成

[化177]



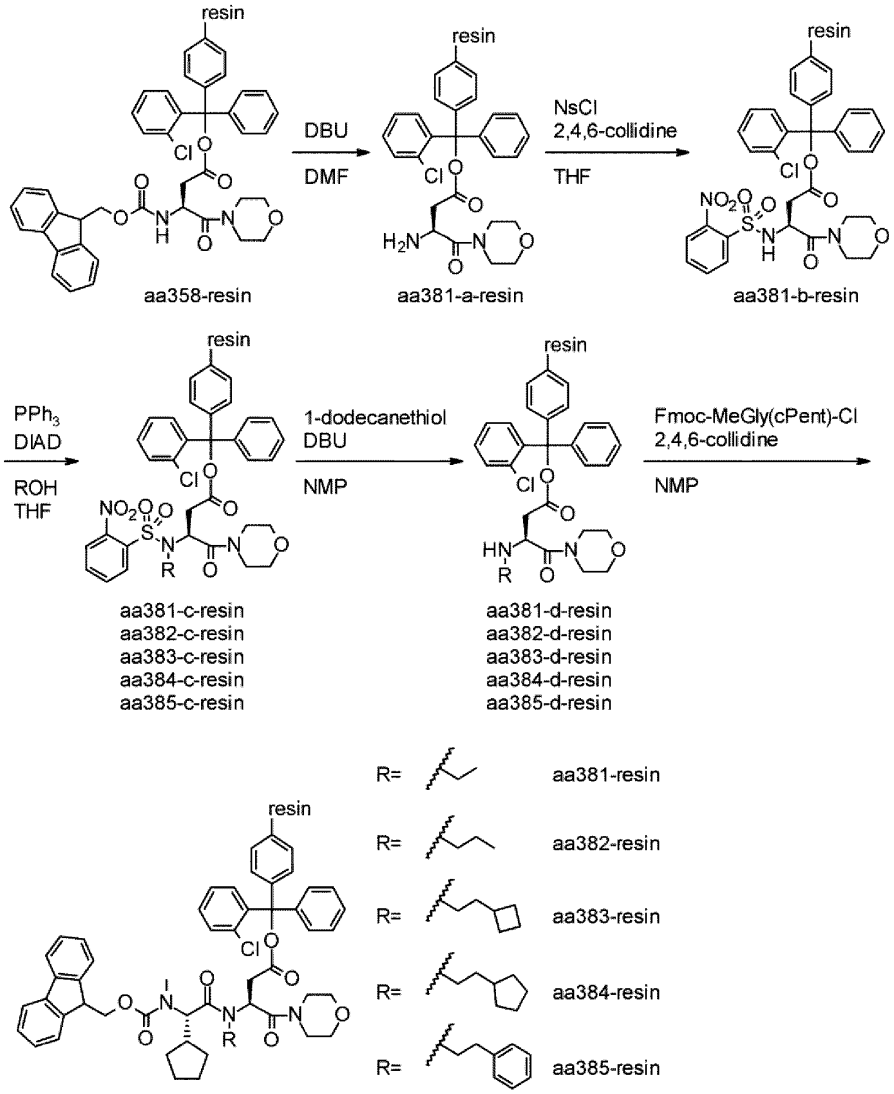
[0614] ａａ３７６－ｂ－ｒｅｓｉｎに対してａａ３７６－ｃ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてエタノールの代わりに以下の表７に示すアルコールを反応させ、レジンに担持されたａａ３７７－ｃ～ａａ３８０－ｃを得た。これを用いてａａ３７６－ｄ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてレジンに担持されたａａ３７７－ｄ～ａａ３８０－ｄを得た。これを用いてａａ３７６－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてレジンに担持されたａａ３７７～ａａ３８０を合成した。レジンに担持された化合物ａａ３７７～ａａ３８０の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

[0615] [表7]

目的物	アルコール	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋	保持時間(分析条件ＳＱＤＦＡ０５)
化合物ａａ３７７－ｒｅｓｉｎ	１－プロパノール	５６５	０．９２分
化合物ａａ３７８－ｒｅｓｉｎ	２－シクロプチルエタノール	６０５	１．０３分
化合物ａａ３７９－ｒｅｓｉｎ	２－シクロペンチルエタノール	６１９	１．０７分
化合物ａａ３８０－ｒｅｓｉｎ	２－フェニルエタノール	６２７	１．０１分

[0616] 化合物ａａ３８１－ｒｅｓｉｎ、ａａ３８２－ｒｅｓｉｎ、ａａ３８３－ｒｅｓｉｎ、ａａ３８４－ｒｅｓｉｎ、ａａ３８５－ｒｅｓｉｎの合成

[化178]



[0617] ａａ３５９－ｒｅｓｉｎの代わりにａａ３５８－ｒｅｓｉｎを用いてａａ３７６－ａ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてレジンに担持されたａａ３８１－ａを得た。これに対してａａ３７６－ｂ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてレジンに担持されたａａ３８１－ｂを得た。これに対してａａ３７６－ｃ－ｒｅｓｉｎと同様の手法、もしくはエタノールの代わりに以下の表８に示すアル

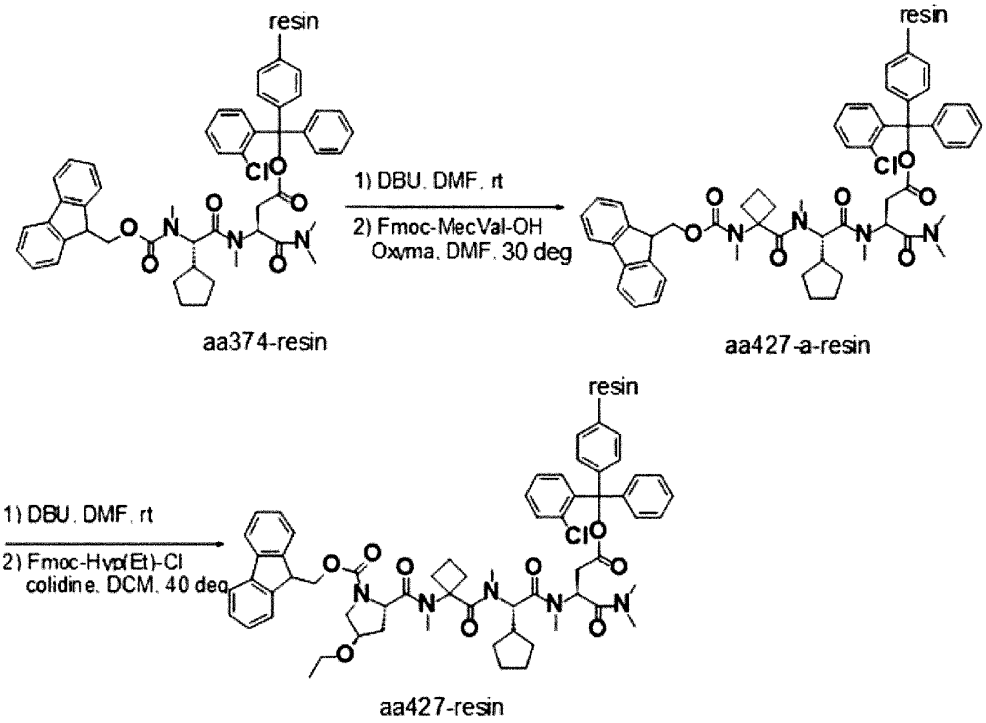
コールを反応させ、レジンに担持されたａａ３８１－ｃ～ａａ３８５－ｃを得た。これを用いてａａ３７６－ｄ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてレジンに担持されたａａ３８１－ｄ～ａａ３８５－ｄを得た。これを用いてａａ３７６－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてレジンに担持されたａａ３８１～ａａ３８５を合成した。レジンに担持された化合物ａａ３８１～ａａ３８５の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

[0618] [表8]

目的物	アルコール	ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）＋	保持時間(分析条件ＳＱＤＦＡ０５)
化合物ａａ３８１－ｒｅｓｉｎ	エタノール	５９３	０．８５
化合物ａａ３８２－ｒｅｓｉｎ	１－プロパノール	６０７	０．９１
化合物ａａ３８３－ｒｅｓｉｎ	２－シクロブチルエタノール	６４７	１．０２
化合物ａａ３８４－ｒｅｓｉｎ	２－シクロペンチルエタノール	６６１	１．０６
化合物ａａ３８５－ｒｅｓｉｎ	２－フェニルエタノール	６６９	１．００

[0619] 化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎの合成

[化179]



[0620] フィルター付きの反応容器にａａ３７４－ｒｅｓｉｎ（０．４２０ｍｍｏｌ／ｇ、１０ｇ）をいれ、ジクロロメタン（１００ｍＬ）を加えて室温にて５分間振とうし、レジンの膨潤をおこなった。ジクロロメタンをフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）で４回洗浄した。続いて、レジンに２％ ＤＢＵ／ＤＭＦ溶液（脱Ｆｍｏｃ溶液：６０ｍＬ）を加えて室温にて１０分間振とうし、脱Ｆｍｏｃ反応をおこなった。脱Ｆｍｏｃ溶液を除去した後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）で６回洗浄した。得られたレジンに対し、Ｆｍｏｃ－ＭｅｃＶａｌ－ＯＨ（化合物ａａ４２１）の伸長反応を実施した。伸長反応はＦｍｏｃ－ＭｅｃＶａｌ－ＯＨ（化合物ａａ４２１、２．９５ｇ、８．４０ｍｍｏｌ）とｏｘｙｍａ（５９７ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４０ ｍＬ）をＤＩＣ（２．６３ｍＬ、１６．８ｍｍｏｌ）と混合した溶液をレジンに加え、３０℃にて８６時間振とうすることで実施した。伸長反応の液相をフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）で６回、ジクロロメタン（１００ｍＬ）で６回洗浄し、乾燥させ

ることでａａ４２７－ａ－ｒｅｓｉｎを得た。

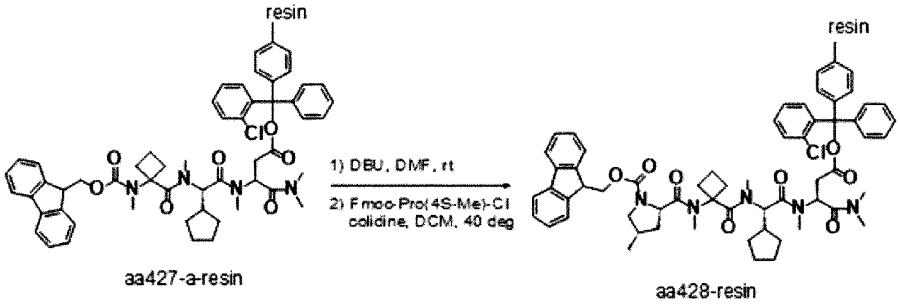
[0621] 得られたａａ４２７－ａ－ｒｅｓｉｎをジクロロメタン（１００ｍＬ）を加えて室温にて５分間振とうし、レジンの膨潤をおこなった。ジクロロメタンをフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）で４回洗浄した。続いて、レジンに２％ ＤＢＵ／ＤＭＦ溶液（脱Ｆｍｏｃ溶液：６０ｍＬ）を加えて室温にて１０分間振とうし、脱Ｆｍｏｃ反応をおこなった。脱Ｆｍｏｃ溶液を除去した後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）で６回、ジクロロメタン（１００ｍＬ）で６回洗浄した。得られたレジンに対し、Ｆｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨ（化合物ａａ０８６）の伸長反応を実施した。伸長反応はまずＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨ（化合物ａａ０８６、６．４１ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８４ｍＬ）に塩化チオニル（３．０７ｍＬ、４２．０ｍｍｏｌ）とＤＭＦ（０．１３１ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）を加えて窒素雰囲気下室温にて４時間撹拌した。これを減圧下溶媒と塩化チオニルを留去してＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの酸塩化物を得た。これをＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解しコリジン（５．５９ｍＬ、４２．０ｍｍｏｌ）と混合した溶液をレジンに加え、４０℃にて１３時間振とうすることで実施した。伸長反応の液相をフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）で６回、ジクロロメタン（１００ｍＬ）で６回洗浄し、乾燥させることでａａ４２７－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４２７の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７８９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0622] 化合物ａａ４２８－ｒｅｓｉｎの合成

[化180]



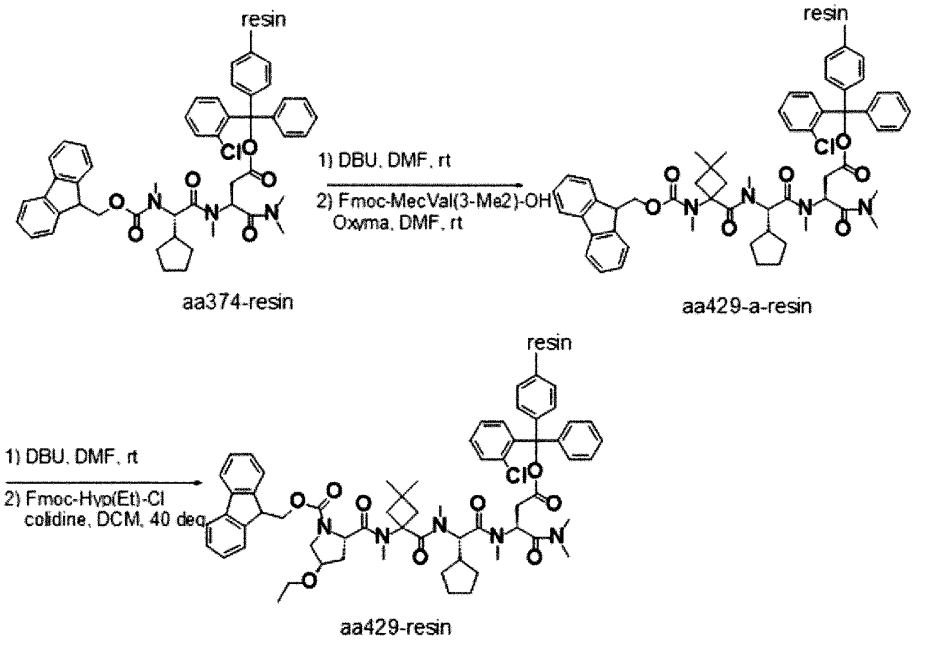
[0623] ａａ４２７－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－Ｐｒｏ（４Ｓ－Ｍｅ）－ＯＨ（化合物ａａ２３９）を用いてａａ４２８－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４２８の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７５９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0624] 化合物ａａ４２９－ｒｅｓｉｎの合成

[化181]



[0625] ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ａ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－ＭｅｃＶａｌ－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－ＭｅｃＶａｌ（３－Ｍｅ２）－ＯＨ（化合物ａａ４２０）を用いてａａ４２９－ａ－ｒｅｓｉｎを得た。

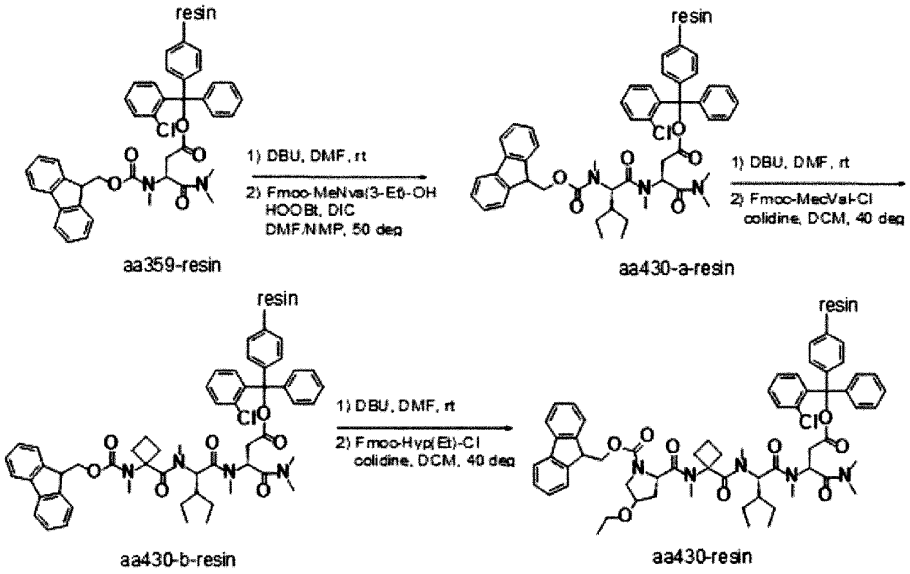
得られたａａ４２９－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてａａ４２９－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４２９の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８１７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0626] 化合物ａａ４３０－ｒｅｓｉｎの合成

[化182]



[0627] フィルター付きの反応容器にａａ３５９－ｒｅｓｉｎ（０．３２０ｍｍｏｌ／ｇ、５ｇ）をいれ、ジクロロメタン（５０ｍＬ）を加えて室温にて５分間振とうし、レジンの膨潤をおこなった。ジクロロメタンをフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（５０ｍＬ）で４回洗浄した。続いて、レジンに２％ ＤＢＵ／ＤＭＦ溶液（脱Ｆｍｏｃ溶液：３０ｍＬ）を加えて室温にて１

０分間振とうし、脱Ｆｍｏｃ反応をおこなった。脱Ｆｍｏｃ溶液を除去した後、レジンをＤＭＦ（５０ｍＬ）で６回洗浄した。得られたレジンに対し、Ｆｍｏｃ－ＭｅＮｖａ（３－Ｅｔ）－ＯＨ（化合物ａａ３３１）の伸長反応を実施した。伸長反応はＦｍｏｃ－ＭｅＮｖａ（３－Ｅｔ）－ＯＨ（化合物ａａ３３１、２．４４ｇ、６．４０ｍｍｏｌ）とＨＯＯＢｔ（６５３ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（１５ｍＬ）をＤＩＣ（１．５０ｍＬ、９．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１５ｍＬ）と混合した溶液をレジンに加え、５０℃にて１４時間振とうし、伸長反応の液相をフィルターで除去した後に再度Ｆｍｏｃ－ＭｅＮｖａ（３－Ｅｔ）－ＯＨ（化合物ａａ３３１、２．４４ｇ、６．４０ｍｍｏｌ）とＨＯＯＢｔ（６５３ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（１５ｍＬ）をＤＩＣ（１．５０ｍＬ、９．６０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１５ｍＬ）と混合した溶液をレジンに加え、５０℃にて１４時間振とうすることで実施した。伸長反応の液相をフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（１００ｍＬ）で４回、ジクロロメタン（１００ｍＬ）で４回洗浄し、乾燥させることでａａ４３０－ａ－ｒｅｓｉｎを得た。

[0628] 得られたａａ４３０－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－ＭｅｃＶａｌ－ＯＨを用いてａａ４３０－ｂ－ｒｅｓｉｎを得た。

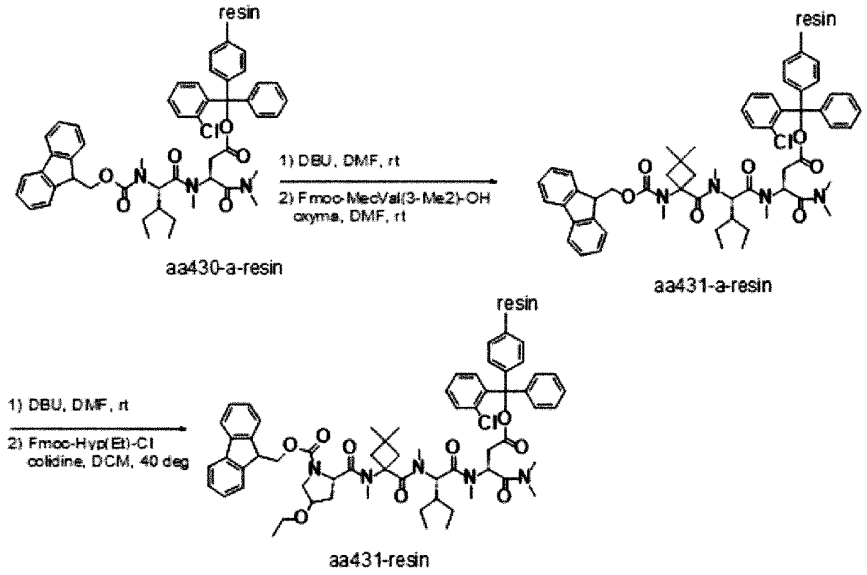
[0629] 得られたａａ４３０－ｂ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてａａ４３０－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３０の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７９１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0630] 化合物ａａ４３１－ｒｅｓｉｎの合成

[化183]



[0631] ａａ４３０－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ａ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－ＭｅｃＶａｌ－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－ＭｅｃＶａｌ（３－Ｍｅ２）－ＯＨ（化合物ａａ４２０）を用いてａａ４３１－ａ－ｒｅｓｉｎを得た。

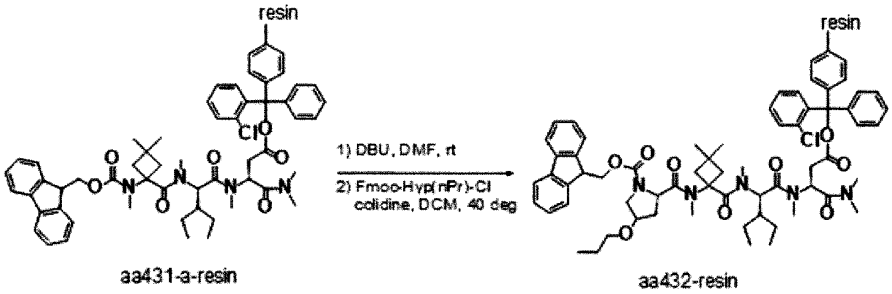
[0632] 得られたａａ４３１－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてａａ４３１－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３１の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８１９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0633] 化合物ａａ４３２－ｒｅｓｉｎの合成

[化184]



aa431-a-resin aa432-resin

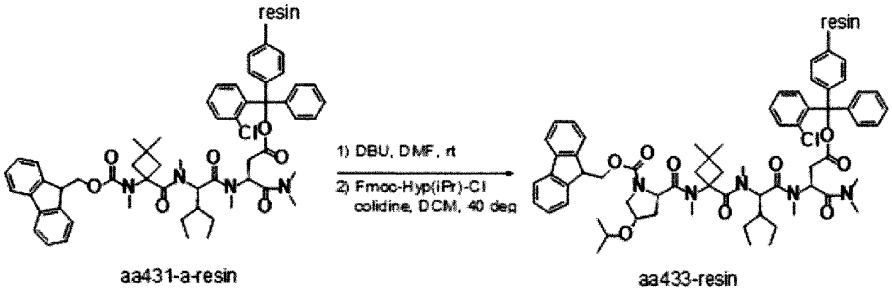
[0634] ａａ４３１－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（ｎＰｒ）－ＯＨ（化合物ａａ２４６）を用いてａａ４３２－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３２の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８３３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0635] 化合物ａａ４３３－ｒｅｓｉｎの合成

[化185]



aa431-a-resin aa433-resin

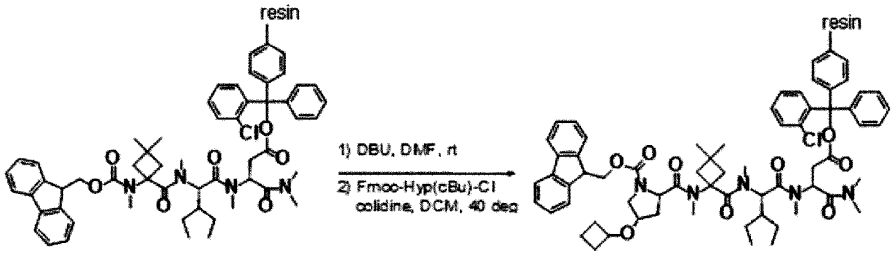
[0636] ａａ４３１－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（ｉＰｒ）－ＯＨ（化合物ａａ４１６）を用いてａａ４３３－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３３の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８３３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0637] 化合物ａａ４３４－ｒｅｓｉｎの合成

[化186]



aa431-a-resin　　aa434-resin

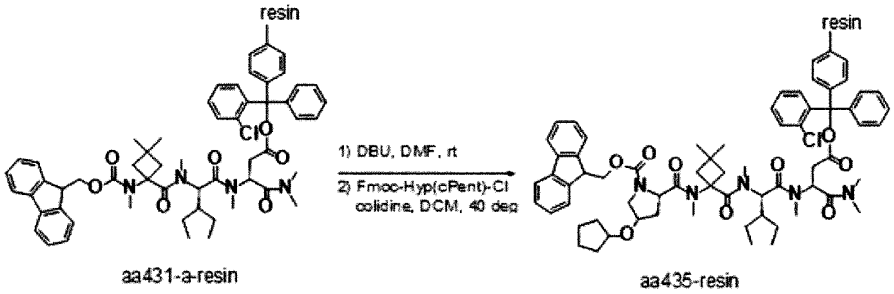
[0638] ａａ４３１－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（ｃＢｕ）－ＯＨ（化合物ａａ４１５）を用いてａａ４３４－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３４の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８４５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0639] 化合物ａａ４３５－ｒｅｓｉｎの合成

[化187]



aa431-a-resin　　aa435-resin

[0640] ａａ４３１－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ（化合物ａａ４１４）を用いてａａ４３５－ｒ

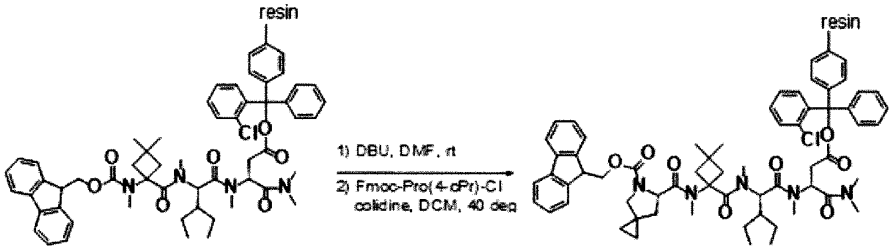
ｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３５の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８５９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0641] 化合物ａａ４３６－ｒｅｓｉｎの合成

[化188]



aa431-a-resin aa436-resin

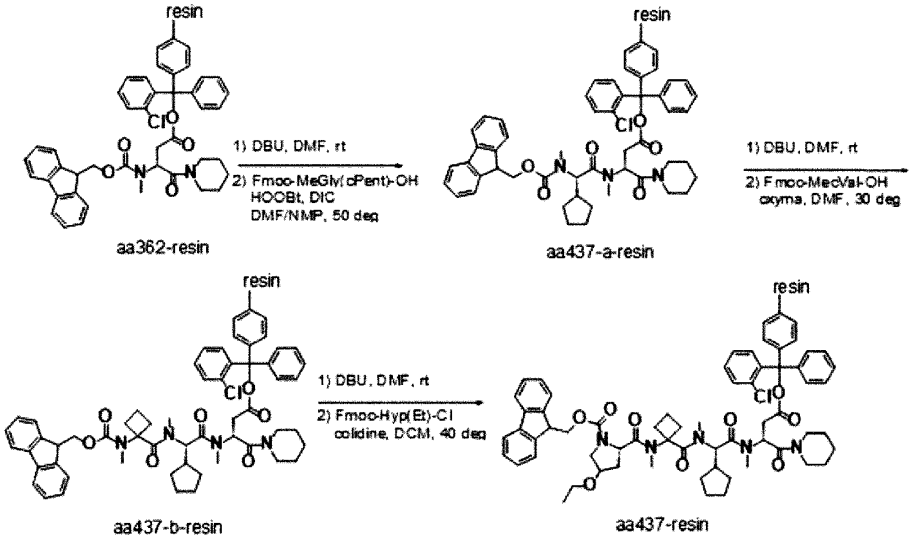
[0642] ａａ４３１－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、合物化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－Ｈｙｐ（Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－Ｐｒｏ（４－ｃＰｒ）－ＯＨ（化合物ａａ２７８）を用いてａａ４３６－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３６の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８０１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0643] 化合物ａａ４３７－ｒｅｓｉｎの合成

[化189]



[0644] ａａ３６２－ｒｅｓｉｎを出発原料とし、化合物ａａ４３０－ａ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－ＭｅＮｖａ（３－Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ（化合物ａａ３３０）を用いてａａ４３７－ａ－ｒｅｓｉｎを得た。

[0645] 得られたａａ４３７－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ａ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてａａ４３７－ｂ－ｒｅｓｉｎを得た。

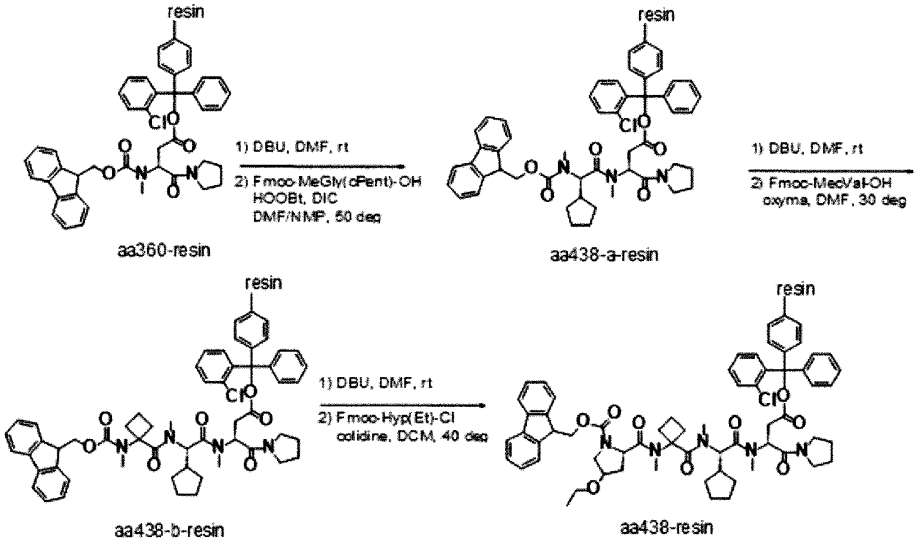
[0646] 得られたａａ４３７－ｂ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてａａ４３７－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３７の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８２９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0647] 化合物ａａ４３８－ｒｅｓｉｎの合成

[化190]



[0648] ａａ３６０－ｒｅｓｉｎを出発原料とし、化合物ａａ４３０－ａ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてＦｍｏｃ－ＭｅＮｖａ（３－Ｅｔ）－ＯＨの代わりにＦｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ（化合物ａａ３３０）を用いてａａ４３８－ａ－ｒｅｓｉｎを得た。

[0649] 得られたａａ４３８－ａ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ａ－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてａａ４３８－ｂ－ｒｅｓｉｎを得た。

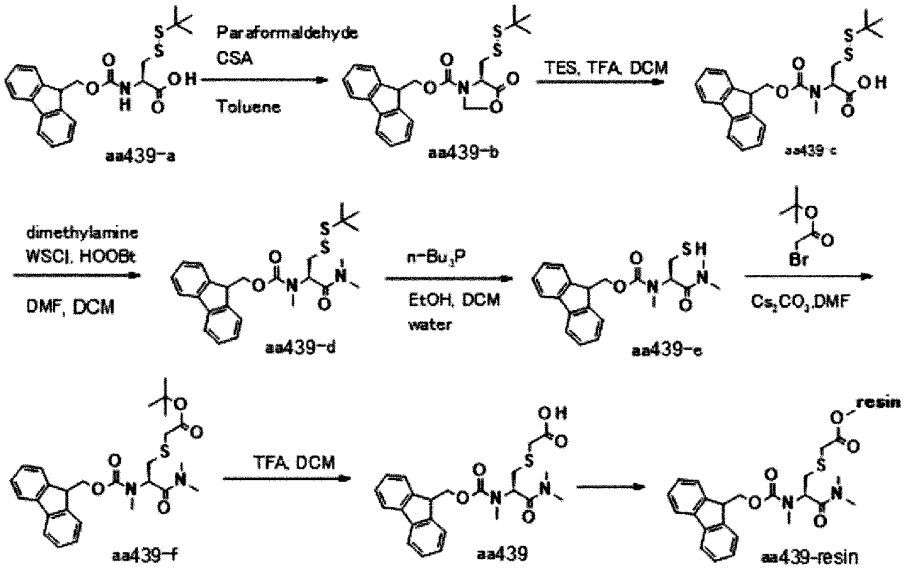
[0650] 得られたａａ４３８－ｂ－ｒｅｓｉｎを用いて、化合物ａａ４２７－ｒｅｓｉｎと同様の手法にてａａ４３８－ｒｅｓｉｎを得た。レジンに担持された化合物ａａ４３８の少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからアミノ酸の切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８１５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0651] 化合物ａａ４３９－ｒｅｓｉｎの合成

[化191]



[0652] （２Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブチルジスルファニル）－２－［９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニル（メチル）アミノ］プロパン酸（２０．０ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）、（＋）－カンファースルホン酸（７５２．６ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ、０．０７等量）、パラホルムアルデヒド（１３．９ｇ、４６３．４ｍｍｏｌ、１０．０等量）のトルエン（２００ｍＬ）混合液を、窒素雰囲気下、室温にて１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で３回洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して化合物ａａ４３９－ｂ（２３ｇ）を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６６．１（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５６０分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２０）

[0653] 上記により得られた化合物ａａ４３９－ｂ（２３ｇ）とトリエチルシラン（６０．２ｇ、５１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２０ｍＬ）混合液に、窒素雰囲気下、室温にてトリフルオロ酢酸（１２０ｍＬ）を加え、４０時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、アセトニトリル／水）で精製することで化合物ａａ

４３９－ｃ、（１３ｇ、２工程６３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４４６．１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８５２分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３０）

[0654] 窒素雰囲気下、室温にて、化合物ａａ４３９－ｃ（１３．０ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）とＷＳＣＩ・ＨＣＩ（６．４９ｇ、３３．８４ｍｍｏｌ、１．２等量）と３，４－ジヒドロ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１，２，３－ベンゾトリアジン（ＨＯＯＢｔ）（５．２３ｇ、３２．０９ｍｍｏｌ、１．１等量）をＤＭＦ（２６ｍＬ）とＤＣＭ（９０ｍＬ）の混合液に加え、５分間撹拌した。得られた反応液を０℃に冷却し、ジメチルアミン（２ｍｏｌ／ＬのＴＨＦ溶液、１５．６０ｍＬ、３１．２ｍｍｏｌ、１．０７等量）を滴下にて加え、０℃で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、塩酸（１ｍｏｌ／Ｌ、１３０ｍＬ）で２回洗浄した後に、水（１３０ｍＬ）で１回洗浄し、炭酸水素ナトリウム水溶液（１３０ｍＬ）で２回洗浄し、飽和食塩水（１３０ｍＬ）で１回洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を順相クロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）で精製し、化合物ａａ４３９－ｄ（１２．１ｇ、８８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９５．２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５４６分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２０）

[0655] 窒素雰囲気下、室温にて、化合物ａａ４３９－ｄ（１１．７ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）とエタノール（１００ｍＬ）、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）、水（２５ｍＬ）の混合液に、トリーｎ－ブチルホスフィン（６．０ｇ、２９．７ｍｍｏｌ、１．２等量）を滴下にて加え、室温にて３時間撹拌した。反応液をジクロロメタン（ＤＣＭ）で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後に減圧下溶媒留去した。得られた残渣を順相クロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）で精製し、得られた混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、アセトニトリル／水）で精製することで化合物ａａ４３９－ｅ（３．０３ｇ、３２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０７．２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．３２６分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２０）

[0656] 化合物ａａ４３９－ｅ（２．８０ｇ，７．２９ｍｍｏｌ）とブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．１０ｇ、１０．７７ｍｍｏｌ、１．５等量）のＤＭＦ（４０ｍＬ）混合液を室温にて５分間撹拌し、そこに炭酸セシウム（２．８０ｇ、８．５９ｍｍｏｌ、１．２等量）を加え、１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去して化合物ａａ４３９－ｆ（３．１ｇ）を粗生成物として得た。得られた粗生成物は更なる精製は行わずに次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４９９．３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４６７分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿２０）

[0657] 上記により得られた化合物ａａ４３９－ｆ（３．１ｇ）をトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）（３０ｍＬ）とジクロロメタン（ＤＣＭ）（３０ｍＬ）の混合液に溶解し、窒素雰囲気下、室温にて２時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、アセトニトリル／水）で精製し、得られた混合物を更に逆相高速カラムクロマトグラフィーにて精製し（アセトニトリル／水、ＴＦＡ含む）、得られた溶出液をＤＣＭで抽出した。得られた有機層を水、塩酸（１ｍｏｌ／Ｌ）で順に洗浄し、減圧下溶媒留去して化合物ａａ４３９（１．７９ｇ、２工程５５％）を得た。

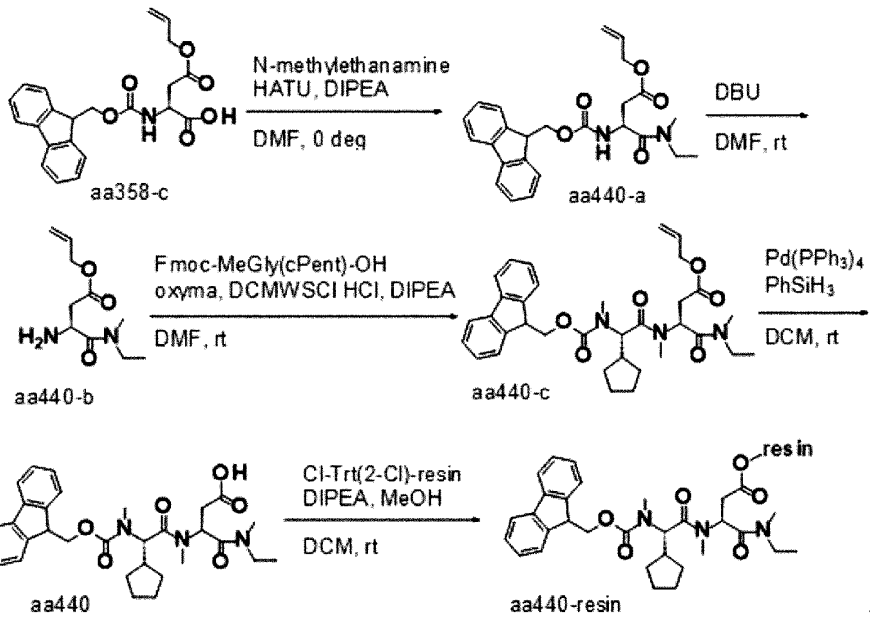
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４４３．２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３８３分（分析条件ＳＭＤｍｅｔｈｏｄ＿３１）

[0658] 化合物ａａ４３９（０．４６ｇ，１．０４ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎの合成と同様の手法にて、化合物ａａ４３９－ｒｅｓｉｎを得た（１．５４ｇ，担持量０．３３６ｍｍｏｌ／ｇ）。

[0659] 化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎの合成

[化192]



[0660] ａａ３５８－ｃ（３０．３ｇ、７４．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２１１ｍＬ）に０℃にてＤＩＰＥＡ（２６．３ｍＬ，１４８ｍｍｏｌ）を加えたのち、ＨＡＴＵ（３０．９ｇ、８１．０ｍｍｏｌ）とＮ－メチルエタンアミン（６．９７ｍＬ、８１．０ｍｍｏｌ）を加えた。これを０℃にて３０分撹拌した後、トルエン（３００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸（６００ｍＬ）を加えた。有機層を分離して水（３００ｍＬ）で洗浄し、５０％炭酸水素ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、５０％食塩水（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下溶媒留去して化合物ａａ４４０－ａを粗生成物として得た（３６．６ｇ）。これをトルエン（２１１ｍＬ）に溶解し、ＤＢＵ（１１．０ｍＬ、７４ｍｍｏｌ）を０℃にて加えた。室温にて５分撹拌したのち１Ｎ塩酸（３３３ｍＬ）を加えて水層を分離した。水層をトルエン（３３３ｍＬ）で洗浄した後、５０％水酸化ナトリウム水溶液（７．５ｍＬ）を加えてｐＨを８～９に調整した。これを酢酸エチル（２００ｍＬ）で５回抽出し、有機層を５０％食塩水（３３３ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下溶媒留去してａａ４４０－ｂを粗生成物として得た（１２．６ｇ）。

[0661] Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ（化合物ａａ３３０、２１ｇ、５５．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１５８ｍＬ）にｏｘｙｍａ（９．４１ｇ、６６．２ｍｍｏｌ）を０℃にて加えた。これにＷＳＣＩ・ＨＣＩ（１４．８ｇ、７７ｍｍｏｌ）を加えて室温にて３０分撹拌した。これにａａ４４０－ｂ（１２．６ｇ、５５．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（３１ｍＬ）とＤＩＰＥＡ（１０．８ｍＬ、６０．７ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１５時間撹拌した。トルエン（２５０ｍＬ）と０．５Ｎ塩酸（２５０ｍＬ）を加え、有機層を５０％炭酸水素ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、５０％食塩水（２５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製してａａ４４０－ｃを得た（２５．６ｇ、３工程５９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：３．２７分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０３）

[0662] ａａ４４０－ｃ（２５．３ｇ、４２．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８６ｍＬ）にフェニルシラン（３．６９ｍＬ、３０．０ｍｍｏｌ）を加えた。これにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４９６ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）を加えて室温にて３０分撹拌した。これをＴＢＭＥ（２５０ｍＬ）で希釈し、５０％炭酸水素ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）で抽出した。有機層をさらに５０％炭酸水素ナトリウム水溶液（１２５ｍＬ）で抽出し、合わせた水層にリン酸（１７．９ｍＬ、３２３ｍｍｏｌ）を加えてｐＨを２～３に調整した。これをＤＣＭ（２５０ｍＬ）で抽出し、有機層を５０％食塩水（２５０ｍＬ）で洗浄し、減圧下溶媒を留去してａａ４４０を粗生成物として得た（２３．６ｇ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５７２（Ｍ＋Ｎａ）＋

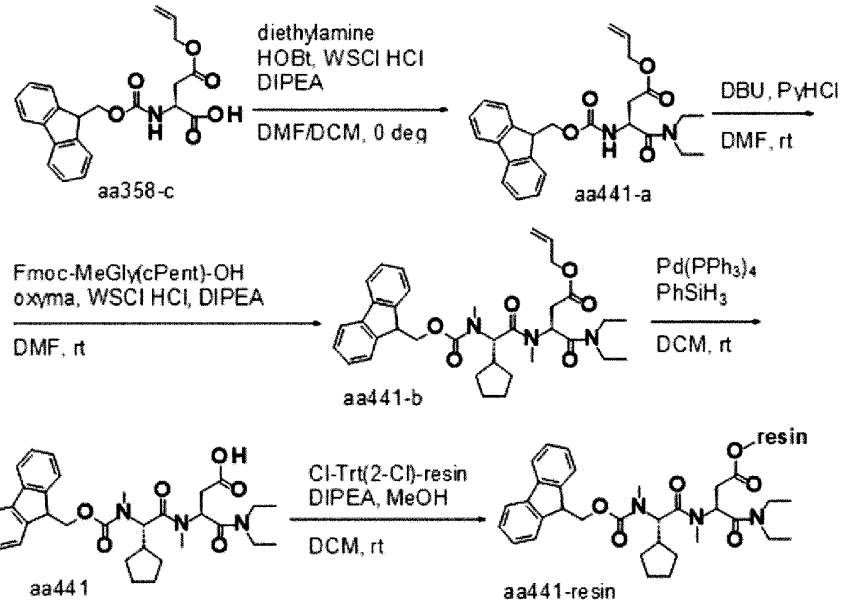
保持時間：２．６４分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０３）

[0663] 得られたａａ４４０（２３．５ｇ、４２．８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３７３－ｒｅｓｉｎの合成と同様の反応条件にてａａ４４０－ｒｅｓｉ

ｎを得た（７９．２ｇ）。ａａ３７３－ｒｅｓｉｎと同様にして担持量を０．３３３ｍｍｏｌ／ｇと算出した。

[0664] 化合物ａａ４４１－ｒｅｓｉｎの合成

[化193]



[0665] ＷＳＣＩ・ＨＣＩ（１１．３ｇ、５８．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（８９ｍＬ）に窒素雰囲気下、０℃にてＨＯＢｔ（７．３０ｇ、５４．０ｍｍｏｌ）を加えて５分間撹拌した。これにａａ３５８－ｃ（２０．１ｇ、４９．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ／ＤＣＭ溶液（１／１、７４ｍＬ）を加えて０℃にて３０分間撹拌した。これにジエチルアミン（５．６０ｍＬ、５４．０ｍｍｏｌ）を加えたのち室温にて２時間撹拌した。酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸（１６０ｍＬ）で洗浄し、水（２００ｍＬ）で洗浄した。さらに５０％炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で２回洗浄し、５０％食塩水（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾去し、減圧下溶媒留去してａａ４４１－ａを粗生成物として得た（２３．３ｇ）。

[0666] ａａ４４１－ａ（２０．５ｇ、４４．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１４７ｍＬ）に窒素雰囲気下ＤＢＵ（６．６１ｍＬ、４４．２ｍｍｏｌ）を滴下し

、室温にて５分間撹拌した。これにピリジン塩酸塩（５．６２ｇ、４８．６ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１０分間撹拌した。これにＦｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ（化合物ａａ３３０、１５．９ｇ、４２．０ｍｍｏｌ）とｏｘｙｍａ（７．５４ｇ、５３．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１４７ｍＬ）にＷＳＣＩ・ＨＣＩ（１１．９ｇ、６１．９ｍｍｏｌ）を加えて室温で３０分間撹拌したものを加えた。さらにＤＩＰＥＡ（８．４７ｍＬ、４８．６ｍＬ）を加えたのち室温にて１７時間撹拌した。これを酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ塩酸（２００ｍＬ）で２回洗浄した。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（２００ｍｌ）で洗浄し、５０％炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で２回洗浄し、５０％食塩水（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して濾去し、減圧下溶媒留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて２回精製してａａ４４１－ｂを得た（１３．７ｇ、５２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0667] 化合物ａａ４４０と同様の手法にて、ａａ４４０－ｃの代わりａａ４４１－ｂ（１３．７ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）を用いてａａ４４１を粗生成物として得た（１０．５ｇ）。

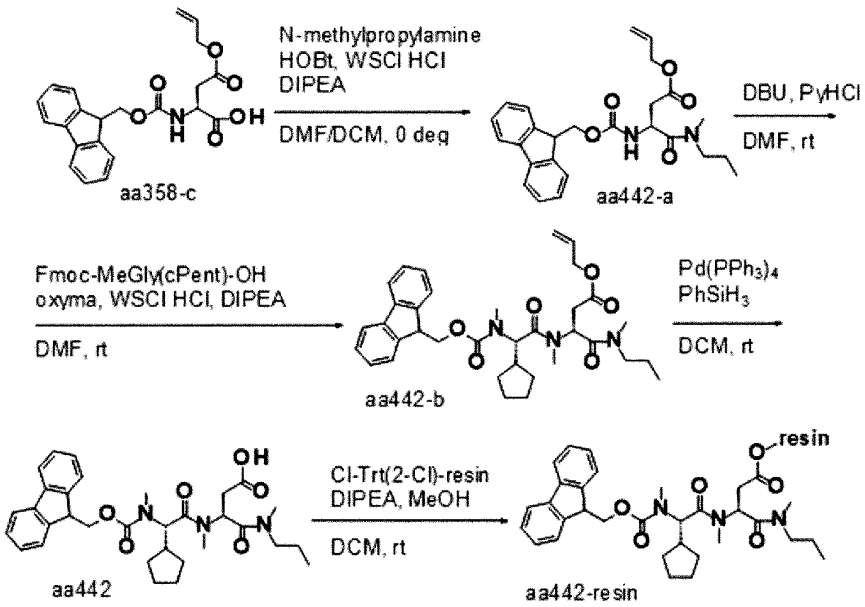
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５８６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．１７分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０５）

[0668] 得られたａａ４４１（１０．５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３７３－ｒｅｓｉｎの合成と同様の反応条件にてａａ４４１－ｒｅｓｉｎを得た（３６．３ｇ）。ａａ３７３－ｒｅｓｉｎと同様にして担持量を０．３６２ｍｍｏｌ／ｇと算出した。

[0669] 化合物ａａ４４２－ｒｅｓｉｎの合成

[化194]



[0670] 化合物ａａ４４１－ａと同様の手法にて、ジエチルアミンの代わりにＮ－メチルプロピルアミンを用いてａａ４４２－ａを粗生成物として得た（２３．６ｇ）。

[0671] 化合物ａａ４４１－ｂと同様の手法にて、ａａ４４１－ａの代わりに４４２－ａ（２２．９ｇ、４９．４ｍｍｏｌ）を用いてａａ４４２－ｂを得た（１５．９ｇ、５３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0672] 化合物ａａ４４１と同様の手法にて、ａａ４４１－ｂの代わりに４４２－ｂ（１５．９ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）を用いてａａ４４２を得た（１３．７ｇ、９２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５６４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２８分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0673] 得られたａａ４４２（１３．６ｇ、２４．２ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３７３－ｒｅｓｉｎの合成と同様の反応条件にてａａ４４２－ｒｅｓｉｎを得た（４７．１ｇ）。ａａ３７３－ｒｅｓｉｎと同様にして担持量を０

．３４８ｍｍｏｌ／ｇと算出した。

[0674] １－３．ペプチド合成機によるペプチド固相合成

ＷＯ２０１３／１００１３２もしくはＷＯ２０１８／２２５８６４に記載の方法にて、環状ペプチド化合物（表３８）を合成した。ペプチド合成機（Ｍｕｌｔｉｐｅｐ　ＲＳおよびＲＳｉ；Ｉｎｔａｖｉｓ社製）を用いて、下記にさらに詳細を示すＦｍｏｃ法によりペプチド合成を行い、操作の詳細な手順については合成機に付属のマニュアルに従った。なお、表３８に記載の環状ペプチドを構成する各アミノ酸残基およびオリゴペプチドの正式名称、構造、および略称の関係は上述の表２～６および以下の表９、表１０、表９－１、表１７－１、表２９－１ から把握される。

[0675] Ｆｍｏｃ法によるペプチド合成法（基本となるペプチド合成法）を、以下の１－３－１～１－３－５に詳述する。

[0676] １－３－１．アミノ酸のＮ末端からのＦｍｏｃ法によるペプチド伸長反応

ペプチド化合物はＩｎｔａｖｉｓ社製ペプチド合成機（Ｍｕｌｔｉｐｅｐ　ＲＳもしくはＭｕｌｔｉｐｅｐ　ＲＳｉ）を用いて、Ｆｍｏｃ保護アミノ酸を用いた固相合成法により合成した。操作の詳細な手順については合成機に付属のマニュアルに従った。

[0677] 目的とするペプチドを構成するＦｍｏｃ保護アミノ酸（０．３～０．６ｍｏｌ／Ｌ）、およびカルボキシル基の活性化剤としてＨＯＡｔ、ｏｘｙｍａもしくはＨＯＯＢｔ（０．３７５ｍｏｌ／Ｌ）を、ＮＭＰまたはＮＭＰ／ＤＭＦ（１／１）に溶解させて溶液１を調製した。Ｆｍｏｃ保護アミノ酸が上記溶媒に難溶の場合、２０～３０％（ｖ／ｖ）となるようＤＭＳＯを添加して溶液１を調製した。側鎖にＴＨＰ保護基を有するＦｍｏｃ保護アミノ酸として、例えばＦｍｏｃ－Ｓｅｒ（ＴＨＰ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（ＴＨＰ）－ＯＨを用いた場合はカルボキシル基の活性化剤としてｏｘｙｍａを用いて溶液１を調製し、モレキュラシーブス４Ａ１／８（和光純薬工業）またはモレキュラシーブス４Ａ１／１６（和光純薬工業）を添加してペプチド合成に用いた。α、αジ置換のＦｍｏｃアミノ酸として、例えばＦｍｏｃ

－ｃＶａｌ－ＯＨ（化合物ａａ３０１）、Ｆｍｏｃ－ｃＬｅｕ－ＯＨ（化合物ａａ３０２）、Ｆｍｏｃ－ｃＨｅｘ－ＯＨ（化合物ａａ３０６）、Ｆｍｏｃ－ｃＶａｌ（３－Ｍｅ２）－ＯＨ（化合物ａａ３０３）、Ｆｍｏｃ－ｃＶａｌ（３－Ｆ２）－ＯＨ）（化合物ａａ３０７）、Ｆｍｏｃ－ＡｏｘｅＣ－ＯＨ（化合物ａａ３１８）、Ｆｍｏｃ－Ａｉｂ－ＯＨ（化合物ａａ３１５）、Ｆｍｏｃ－（Ｍｅ）Ａｂｕ－ＯＨ（化合物ａａ３１６）を用いた場合はカルボキシル基の活性化剤としてｏｘｙｍａを用いて溶液１を調製した。セリンの誘導体として例えば、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（ｎＰｒ）－ＯＨ（化合物ａａ０１６）、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（ｃＰｒ）－ＯＨ（化合物ａａ０２０）、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（Ｔｆｅ）－ＯＨ（化合物ａａ０２１）、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（Ｅｔ）－ＯＨ（化合物ａａ０２２）、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（ｉＰｅｎ）－ＯＨ（化合物ａａ２４９）、Ｆｍｏｃ－Ｄ－ＭｅＳｅｒ（ｎＰｒ）－ＯＨ（化合物ａａ２５０）、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（Ｍｅ）－ＯＨ（化合物ａａ２５２）を用いた場合はカルボキシル基の活性化剤としてＨＯＡｔもしくはＨＯＯＢｔを用いて溶液１を調製した。アゼチジン及びその誘導体として、例えばＦｍｏｃ－Ａｚｅ（２）－ＯＨ（化合物０７６）、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ａｚｅ（２）－ＯＨ（化合物ａａ０７９）、Ｆｍｏｃ－Ａｚｅ（２）（３Ｓ－Ｍｅ）－ＯＨ（化合物ａａ０９８）、Ｆｍｏｃ－Ａｚｅ（２）（３Ｒ－Ｍｅ）－ＯＨ（化合物ａａ０９９）、Ｆｍｏｃ－Ａｚｅ（２）（３－Ｍｅ２）－ＯＨ（化合物ａａ１００）を用いた場合はカルボキシル基の活性化剤としてＨＯＯＢｔを用いて溶液１を調製した。Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド（ＤＩＣ）（１０％ｖ／ｖ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）を混合し、溶液２を調製した。

[0678] Ｎ末端がＦｍｏｃ基で保護されたアスパラギン酸の側鎖カルボン酸部位、またはＮ末端がＦｍｏｃ基で保護されたアミノ酸の主鎖カルボン酸部位が結合した２－クロロトリチルレジン（１００ｍｇ）を固相反応容器に加え、ペプチド合成機にセットした。このレジン（１００ｍｇ）にジクロロメタン（ＤＣＭ）（０．８ｍＬ）を加えて１時間静置することでレジンの膨潤を行っ

た。その後、溶液をフリットから排出した。溶液１および溶液２をペプチド合成機にセットし、ペプチド合成機による自動合成を開始した。

[0679] レジンを含む固相反応容器に１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（ＤＢＵ）のＤＭＦ溶液（２％ｖ／ｖ、０．７ｍＬ）を添加し、室温にてＮ末端のＦｍｏｃ基の脱保護を行った。１残基目の脱保護においては４．５分間反応させ、２残基目以降の脱保護においては１０分間反応させた後、溶液をフリットから排出した。そこにＤＭＦ（０．７ｍＬ）を加え、５分静置後、溶液をフリットから排出した。このレジンの洗浄工程を更に３回繰り返すことで、レジン上に結合したアミノ酸、またはペプチドのＮ末端のＦｍｏｃ基が除去されてアミノ基となったレジンを得た。洗浄工程としてはＤＭＦ（０．７ｍＬ）で１回洗浄した後、ＤＩＰＥＡ・ＨＯＡｔ（レジンに対して２等量）のトルエン溶液（０．７ｍＬ）で１回洗浄し、さらにＤＭＦ（０．７ｍＬ）で３回洗浄する手法を採用することもある。

[0680] 続いて、溶液１（０．３ｍＬ）と溶液２（０．３６ｍＬ）を合成機のｍｉｘｉｎｇ　ｖｉａｌで混合した後に、上記脱保護処理後のレジンに添加し、固相反応容器を４０℃に加温した。難伸長配列の場合は必要に応じて６０℃まで加温した。レジン上のアミノ基とＦｍｏｃ保護アミノ酸の縮合反応は、２．５時間反応させた。難伸長配列の場合は必要に応じて２０時間反応させた。α、α－ジ置換のＦｍｏｃアミノ酸の場合は必要に応じて６０℃に加温して１６時間反応させた。アゼチジンおよびその誘導体のＦｍｏｃ保護アミノ酸の場合は必要に応じて５０℃に加温して１０時間反応させたのち溶液２（０．３６ｍＬ）を再度加えてさらに５０℃にて１０時間反応させた。反応後、溶液をフリットから排出した。伸長効率が低い場合、このＦｍｏｃ保護アミノ酸の縮合反応を更に１回または２回繰り返して行った。例えば化合物ａａ３５８－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ｍｏｒ）や化合物ａａ３５９－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＮＭｅ２）に対するＮ－アルキル化されたＦｍｏｃ保護アミノ酸の縮合反応が該当する。ＭｅｃＶａｌ

およびＭｅｃＬｅｕのＦｍｏｃ保護アミノ酸の場合は必要に応じて６０℃に加温して６時間反応させたのち、溶液２（０．３６ｍＬ）を再度加えてさらに６０℃にて６時間反応させた。この操作を繰り返し合計２４時間反応させた。さらにＭｅｃＶａｌおよびＭｅｃＬｅｕに続いてプロリンおよびその誘導体のＦｍｏｃ保護アミノ酸を伸長させる際は、６０℃に加温して６時間反応させたのち溶液２（０．３６ｍＬ）を再度加えてさらに６０℃にて６時間反応させたあと溶液をフリットから排出する操作を３回行った。次いでレジンをＤＭＦ（０．７ｍＬ）で３回洗浄した。このＦｍｏｃ基の脱保護反応に次ぐＦｍｏｃアミノ酸の縮合反応を１サイクルとし、このサイクルを繰り返すことでレジン表面上にペプチドを伸長させた。ペプチド伸長完了後、ＤＢＵのＤＭＦ溶液（２％ｖ／ｖ、０．７ｍＬ）をレジンに添加し、１５分反応させてＦｍｏｃ基の脱保護反応を行った後、溶液をフリットから排出した。得られたレジンをＤＭＦ（０．７ｍＬ）で４回洗浄後、ＤＣＭ（０．７ｍＬ）で４回洗浄した。

[0681] １－３－２．伸長したペプチドのレジンからの切り出し

ＷＯ２０１３／１００１３２、ＷＯ２０１８／２２５８６４に記載の方法、または上記の方法によって得られたレジンに対し０．７５％（ｖ／ｖ）のＤＩＰＥＡを含む２，２，２－トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）／ＤＣＭ（１／１，ｖ／ｖ，２ｍＬ）を加え、室温で２時間反応させてレジンからのペプチド鎖の切り出し反応を行った。反応後、チューブ内の溶液をフリットから回収した。残ったレジンに２，２，２－トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）／ＤＣＭ（１／１，ｖ／ｖ，１ｍＬ）を加え、溶液をフリットから回収する操作を２回行った。得られた全ての切り出し溶液を混合し、ＤＭＦ（４ｍＬ）または１，２－ジクロロエタン（４ｍＬ）を混合した後、Ｇｅｎｅｖａｃ社製ハイスループット遠心エバポレーター（ＨＴ－１２）により減圧下溶媒留去した。

[0682] １－３－３．切り出したペプチドの環化法

上記の方法により得られた残渣をＤＭＦ（４ｍＬ）とＤＣＭ（４ｍＬ）の

混合液に溶解し、（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＣＯＭＵ）のＤＭＦ溶液（０．５Ｍ、１．５等量）もしくはＯ－（７－アザ－１Ｈ－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ート（ＨＡＴＵ）のＤＭＦ溶液（０．５Ｍ、１．５等量）と、ＤＩＰＥＡ（１．８等量）を加え、室温にて２時間撹拌することで、Ｎ末端のアミノ基とＣ末端のカルボキシル基との縮合環化反応を行った。等量数は原料として用いたレジンのアミノ酸担持率（ｍｍｏｌ／ｇ）に使用したレジン量（通常は１００ｍｇ）を乗算したものを基準に計算した。目的の環状ペプチドの生成はＬＣ／ＭＳ測定（Ｗａｔｅｒｓ社製ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ２）によって確認した後、反応液をＧｅｎｅｖａｃ社製ハイスループット遠心エバポレーター（ＨＴ－１２）により減圧下溶媒留去した。

[0683] １－３－４．環状ペプチドが有する側鎖官能基の保護基の脱保護

側鎖にＴＨＰ保護された水酸基を有するＦｍｏｃ保護アミノ酸、例えばＦｍｏｃ－Ｓｅｒ（ＴＨＰ）－ＯＨ（化合物ａａ０７３）、Ｆｍｏｃ－ＭｅＳｅｒ（ＴＨＰ）－ＯＨ（化合物ａａ０４４）、Ｆｍｏｃ－Ｈｙｐ（ＴＨＰ）－ＯＨ（化合物ａａ２７９）、Ｆｍｏｃ－Ｈｙｐ（３）（ＴＨＰ）－ＯＨ（化合物ａａ２６５）、Ｆｍｏｃ－ｃｉｓＨｙｐ（ＴＨＰ）－ＯＨ（化合物２６７）およびＦｍｏｃ－ｃｉｓＨｙｐ（３）（ＴＨＰ）－ＯＨ（化合物ａａ２６４）を用いて合成した配列、およびＦｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＯＰｉｓ（化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎ）を用いて合成した配列においては、上記で得られた残渣に硫酸水素テトラメチルアンモニウム（０．０５Ｍ）の１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロイソプロピルアルコール（ＨＦＩＰ）溶液（２％（ｖ／ｖ）のトリイソプロピルシラン（ＴＩＰＳ）、１％（ｖ／ｖ）の１，２－ジクロロエタンを含む）を４ｍＬ加え、残渣を溶解させた後、室温にて４時間静置することでＴＨＰ保護基もしくはＰｉｓ保護基の脱保護を行った。反応完結をＬＣ／ＭＳ（

Ｗａｔｅｒｓ社製ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ２）で確認した後、反応液にジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（７０μＬ）を加え、Ｇｅｎｅｖａｃ社製ハイスループット遠心エバポレーター（ＨＴ－１２）により減圧下溶媒留去した。この脱保護反応においてＨＦＩＰの代わりに別のフルオロアルコール、例えば２，２，２－トリフルオロエタノール（ＴＦＥ）なども用いることができる。

[0684] １－３－５．環状ペプチドの精製法

上記の方法により得られた残渣にＤＭＳＯもしくはＤＭＦおよびアセトニトリルを加え、不溶物をフィルターろ過にて取り除いた後、ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ－ＨＰＬＣで精製した。精製装置はＷａｔｅｒｓ　Ａｕｔｏ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍを用い、カラムはＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８（内径２０ｍｍ，長さ１００ｍｍ）もしくはＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｐｈｅｎｙｌ（内径２０ｍｍ，長さ１００ｍｍ）を使用し、移動相はメタノール－酢酸アンモニウム水溶液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ）もしくは０．１％のギ酸を含むアセトニトリル－水を使用した。化合物を主成分として含むフラクションを選別し、各フラクションの溶液量と同量のＤＭＳＯを加え、Ｇｅｎｅｖａｃ社製ハイスループット遠心エバポレーター（ＨＴ－１２）により減圧下溶媒留去した。得られた残渣をＤＭＳＯに溶解し、必要に応じてフラクションを統合し、再度Ｇｅｎｅｖａｃ社製ハイスループット遠心エバポレーター（ＨＴ－１２）により減圧下溶媒留去して目的の環状ペプチドを得た。

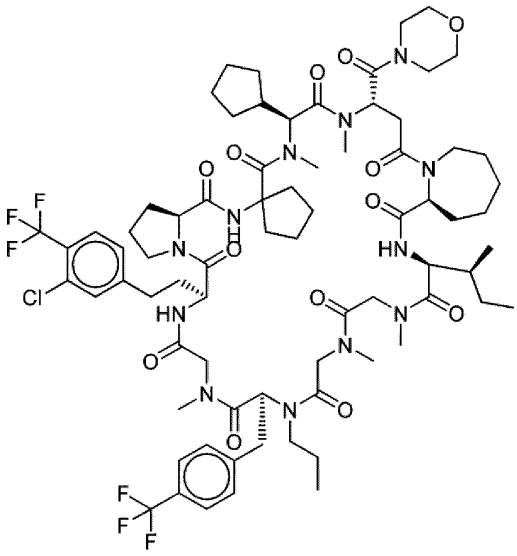
[0685] 化合物ＰＰ０２４７の合成

原料として化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎ（０．４４８ｍｍｏｌ／ｇ，１００ｍｇ）を用い、Ｆｍｏｃ－ｃＬｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｈｐｈ（４－ＣＦ３－３－Ｃｌ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ｎＰｒＰｈｅ（４－ＣＦ３）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ａｚｐ（２）－ＯＨをＦｍｏｃ保護アミノ酸として用いた。上述のＦｍｏｃ法によるペプチド伸長反応、伸長したペプチドのレジン

からの切り出し、切り出したペプチドの環化（環化試薬として（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＣＯＭＵ）を使用）、および環状ペプチドの精製を行い、目的とする化合物ＰＰ０２４７（１２．７ｍｇ、１９％）を得た。

[0686] 化合物ＰＰ０２４７

[化195]



ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５１７．６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：７．７７５分（分析条件ＳＳＣ－ＡＡ－０２／０３）

[0687] 表５および表６に示されるアミノ酸が担持されたレジンを原料とし、化合物ＰＰ０２４７の製造法と同様に、上述のＦｍｏｃ法に準じて以下の化合物を製造した。必要に応じて脱保護反応を追加した。

化合物ＰＰ０００１、ＰＰ０００２、ＰＰ０００３、ＰＰ０００４、ＰＰ０００６、ＰＰ０００７、ＰＰ００１１、ＰＰ００１３、ＰＰ００１４、ＰＰ００１５、ＰＰ００１６、ＰＰ００１８、ＰＰ００１９、ＰＰ００２０、ＰＰ００２１、ＰＰ００２２、ＰＰ００２３、ＰＰ００２４、ＰＰ００２５、ＰＰ００２７、ＰＰ００２８、ＰＰ００２９、ＰＰ００３０、ＰＰ００３１、ＰＰ００３２、ＰＰ００３７、ＰＰ００３９、ＰＰ００４１、ＰＰ００

４２、ＰＰ００４３、ＰＰ００４４、ＰＰ００４５、ＰＰ００４７、ＰＰ００４８、ＰＰ００４９、ＰＰ００５０、ＰＰ００５１、ＰＰ００６７、ＰＰ００６８、ＰＰ００７０、ＰＰ００７１、ＰＰ００７６、ＰＰ００７７、ＰＰ００７８、ＰＰ０１３８、ＰＰ０１４１、ＰＰ０１４４、ＰＰ０１４５、ＰＰ０１４６、ＰＰ０１４８、ＰＰ０１４９、ＰＰ０１５０、ＰＰ０１５１、ＰＰ０１５２、ＰＰ０１５３、ＰＰ０１５４、ＰＰ０１５５、ＰＰ０１５６、ＰＰ０１５８、ＰＰ０１６２、ＰＰ０１６５、ＰＰ０１６６、ＰＰ０１６８、ＰＰ０１６９、ＰＰ０１７０、ＰＰ０１７１、ＰＰ０１７２、ＰＰ０１７３、ＰＰ０１７４、ＰＰ０１７５、ＰＰ０１７６、ＰＰ０１７７、ＰＰ０１７８、ＰＰ０１７９、ＰＰ０１８０、ＰＰ０１８１、ＰＰ０１８２、ＰＰ０１８３、ＰＰ０１８４、ＰＰ０１８５、ＰＰ０１８６、ＰＰ０１８７、ＰＰ０１８８、ＰＰ０１８９、ＰＰ０１９０、ＰＰ０１９１、ＰＰ０１９２、ＰＰ０１９３、ＰＰ０１９４、ＰＰ０１９５、ＰＰ０１９６、ＰＰ０１９７、ＰＰ０１９８、ＰＰ０１９９、ＰＰ０２００、ＰＰ０２０１、ＰＰ０２０２、ＰＰ０２０３、ＰＰ０２０４、ＰＰ０２０５、ＰＰ０２０６、ＰＰ０２０７、ＰＰ０２０８、ＰＰ０２０９、ＰＰ０２１２、ＰＰ０２１７、ＰＰ０２２０、ＰＰ０２２１、ＰＰ０２２２、ＰＰ０２２３、ＰＰ０２２４、ＰＰ０２２５、ＰＰ０２２６、ＰＰ０２２７、ＰＰ０２２８、ＰＰ０２２９、ＰＰ０２３０、ＰＰ０２３１、ＰＰ０２３２、ＰＰ０２３３、ＰＰ０２３４、ＰＰ０２３５、ＰＰ０２３６、ＰＰ０２３７、ＰＰ０２３８、ＰＰ０２３９、ＰＰ０２４０、ＰＰ０２４１、ＰＰ０２４７、ＰＰ０２４８、ＰＰ０２４９、ＰＰ０２５０、ＰＰ０２５１、ＰＰ０２５２、ＰＰ０２５３、ＰＰ０２５４、ＰＰ０２５６、ＰＰ０２５７、ＰＰ０２５８、ＰＰ０２５９、ＰＰ０２６０、ＰＰ０２６１、ＰＰ０２６２、ＰＰ０２６３、ＰＰ０２６４、ＰＰ０２６５、ＰＰ０２６６、ＰＰ０２６７、ＰＰ０２６８、ＰＰ０２６９、ＰＰ０２７０、ＰＰ０２７１、ＰＰ０２７２、ＰＰ０２７３、ＰＰ０２７４、ＰＰ０２７５、ＰＰ０２７６、ＰＰ０２７７、ＰＰ０２７８、ＰＰ０２７９、ＰＰ０２８１、ＰＰ０２８２、ＰＰ０２８３、ＰＰ０２８４、ＰＰ０２

８５、ＰＰ０２８６、ＰＰ０２８７、ＰＰ０２８８、ＰＰ０２８９、ＰＰ０２９０、ＰＰ０２９１、ＰＰ０２９２、ＰＰ０２９３、ＰＰ０２９４、ＰＰ０２９５、ＰＰ０２９６、ＰＰ０２９７、ＰＰ０２９８、ＰＰ０２９９、ＰＰ０３００、ＰＰ０３０１、ＰＰ０３０２、ＰＰ０３０３、ＰＰ０３０４、ＰＰ０３０５、ＰＰ０３０６、ＰＰ０３０７、ＰＰ０３０８、ＰＰ０３０９、ＰＰ０３１０、ＰＰ０３１１、ＰＰ０３１２、ＰＰ０３１３、ＰＰ０３１４、ＰＰ０３１５、ＰＰ０３２０、ＰＰ０３２１、ＰＰ０３２２、ＰＰ０３２３、ＰＰ０３２４、ＰＰ０３２５、ＰＰ０３２６、ＰＰ０３２７、ＰＰ０３２８、ＰＰ０３２９、ＰＰ０３３０、ＰＰ０３３１、ＰＰ０３３２、ＰＰ０３３３、ＰＰ０３３４、ＰＰ０３３５、ＰＰ０３３６、ＰＰ０３３７、ＰＰ０３３８、ＰＰ０３３９、ＰＰ０３４０、ＰＰ０３４１、ＰＰ０３４２、ＰＰ０３４３、ＰＰ０３４４、ＰＰ０３４５、ＰＰ０３４６、ＰＰ０３４７、ＰＰ０３４８、ＰＰ０３４９、ＰＰ０３５０、ＰＰ０３５１、ＰＰ０３５２、ＰＰ０３５３、ＰＰ０３５４、ＰＰ０３５５、ＰＰ０３５６、ＰＰ０３５７、ＰＰ０３５８、ＰＰ０３５９、ＰＰ０３６０、ＰＰ０３６１、ＰＰ０３６２、ＰＰ０３６３、ＰＰ０３６４、ＰＰ０３６５、ＰＰ０３６６、ＰＰ０３６７、ＰＰ０３６８、ＰＰ０３６９、ＰＰ０３７０、ＰＰ０３７１、ＰＰ０３７２、ＰＰ０３７３、ＰＰ０３７４、ＰＰ０３７５、ＰＰ０３７６、ＰＰ０３７７、ＰＰ０３７８、ＰＰ０３７９、ＰＰ０３８０、ＰＰ０３８１、ＰＰ０３８２、ＰＰ０３８３、ＰＰ０３８４、ＰＰ０３８５、ＰＰ０３８６、ＰＰ０３８７、ＰＰ０３８８、ＰＰ０３８９、ＰＰ０３９０、ＰＰ０３９２、ＰＰ０３９３、ＰＰ０３９４、ＰＰ０３９５、ＰＰ０３９６、ＰＰ０３９７、ＰＰ０３９８、ＰＰ０３９９、ＰＰ０４００、ＰＰ０４０１、ＰＰ０４０２、ＰＰ０４０３、ＰＰ０４０４、ＰＰ０４０５、ＰＰ０４０６、ＰＰ０４０７、ＰＰ０４０８、ＰＰ０４０９、ＰＰ０４１０、ＰＰ０４１１、ＰＰ０４１２、ＰＰ０４１３、ＰＰ０４１４、ＰＰ０４１５、ＰＰ０４１６、ＰＰ０４１７、ＰＰ０４１８、ＰＰ０４１９、ＰＰ０４２０、ＰＰ０４２１、ＰＰ０４２２、ＰＰ０４２３、ＰＰ０４２４、ＰＰ０４２５、ＰＰ０４

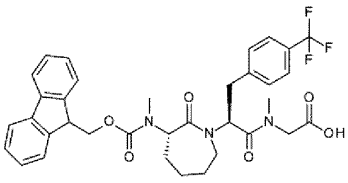
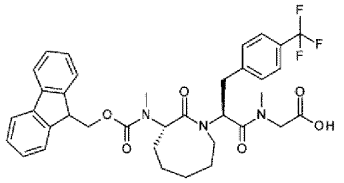
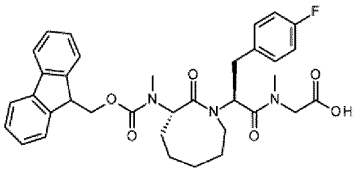
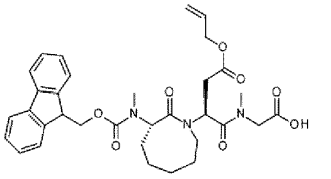
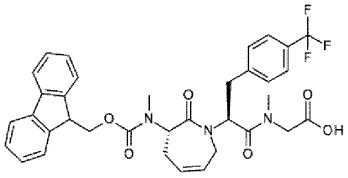
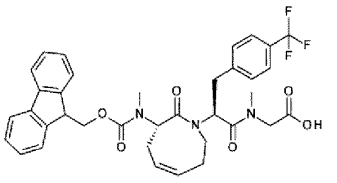
２６、ＰＰ０４２７、ＰＰ０４２８、ＰＰ０４２９、ＰＰ０４３０、ＰＰ０４３１、ＰＰ０４３２、ＰＰ０４３３、ＰＰ０４３４、ＰＰ０４３５、ＰＰ０４３６、ＰＰ０４３７、ＰＰ０４３８、ＰＰ０４３９、ＰＰ０４４０、ＰＰ０４４１、ＰＰ０４４２、ＰＰ０４４３、ＰＰ０４４４、ＰＰ０４４５、ＰＰ０４４６、ＰＰ０４４７、ＰＰ０４４８、ＰＰ０４４９、ＰＰ０４５０、ＰＰ０４５１、ＰＰ０４５２、ＰＰ０４５３、ＰＰ０４５４、ＰＰ０４５５、ＰＰ０４５６、ＰＰ０４５７、ＰＰ０７４５、ＰＰ０７４６、ＰＰ０７４７、ＰＰ０７４８、ＰＰ０７４９、ＰＰ０７５０、ＰＰ０７５１、ＰＰ０７５２、ＰＰ０７５３、ＰＰ０７６６、ＰＰ０７６７、ＰＰ０７６８、ＰＰ０７６９、ＰＰ０７７０、ＰＰ０７８３、ＰＰ０７８４、ＰＰ０７８５、ＰＰ０７８６、ＰＰ０７８７、ＰＰ０７８８、ＰＰ０７８９、ＰＰ０８０２、ＰＰ０８０３、ＰＰ０８０４、ＰＰ１８１５、ＰＰ１８１６、ＰＰ１８１７、ＰＰ１８１８、ＰＰ１８１９、ＰＰ１８２０、ＰＰ１９１４、ＰＰ１９１６、ＰＰ１９１８、ＰＰ１９２０、ＰＰ１９２２、ＰＰ１９２６、ＰＰ１９２８、ＰＰ１９３０、ＰＰ１９４６、ＰＰ１９４７、ＰＰ１９４８、ＰＰ１９４９、ＰＰ１９５０、ＰＰ１９５２、ＰＰ１９５３、ＰＰ１９５４、ＰＰ１９５５、ＰＰ１９５６、ＰＰ１９５７、ＰＰ１９５８、ＰＰ１９５９、ＰＰ１９６０、ＰＰ１９６１、ＰＰ１９６３、ＰＰ１９６４、ＰＰ１９６５、ＰＰ１９６７、ＰＰ１９６８、ＰＰ１９６９、ＰＰ１９７０、ＰＰ１９７１。

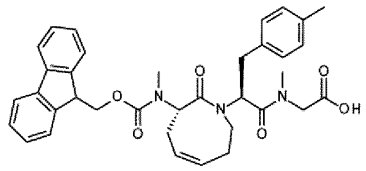
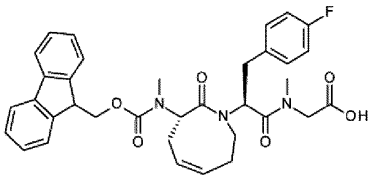
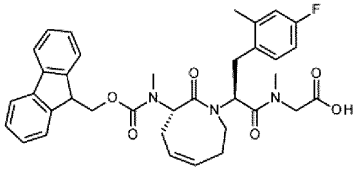
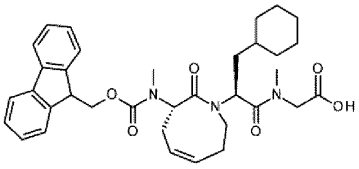
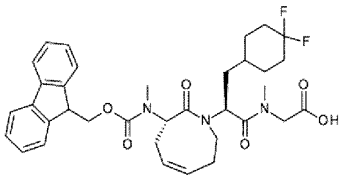
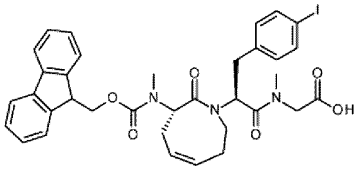
[0688] １－４．Ｆｍｏｃ保護されたトリペプチドを試薬として用いた環状ペプチド合成

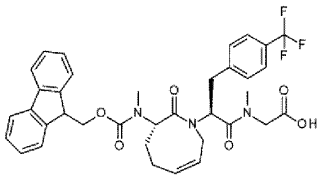
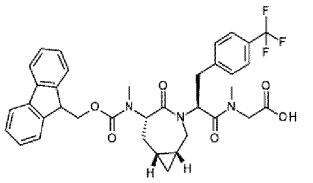
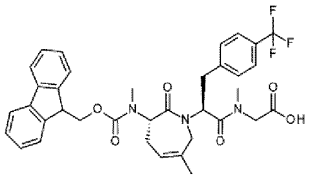
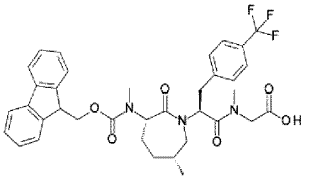
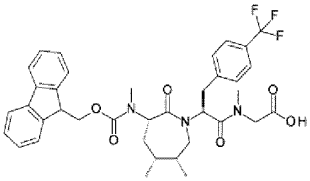
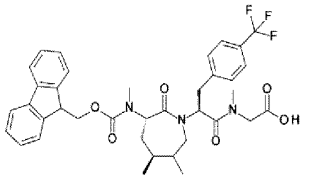
Ｆｍｏｃ保護されたトリペプチドの合成

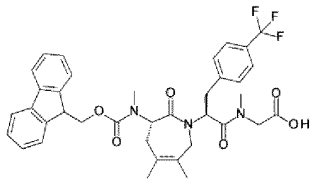
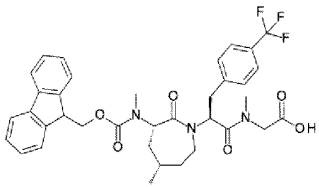
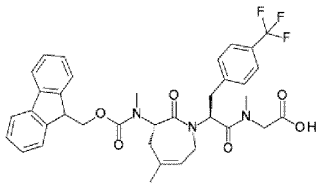
表９に記載したトリペプチドは以下に示す方法で合成し、ペプチド合成機によるペプチド合成に用いた。

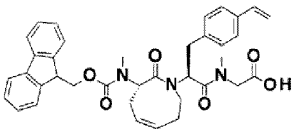
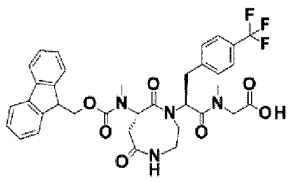
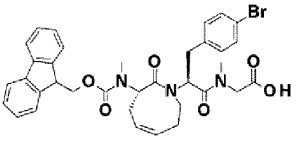
[表9]

化合物番号	構造	名称
tp001		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソアゼパン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp002		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソアゾカン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp003		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソアゾカン－1－イル)－3－(4－フルオロフェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp004		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソアゾカン－1－イル)－4－(アリルオキシ)－4－オキソブタノイル)－N－メチルグリシン
tp005		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－2，3，4，7－テトラヒドロ－1H－アゼピン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp006		N－((S)－2－((S，Z)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－3，4，7，8－テトラヒドロアゾシン－1(2H)－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン

化合物番号	構造	名称
tp007		N－((S)－2－((S, Z)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－3, 4, 7, 8－テトラヒドロアゾシン－1(2H)－イル)－3－(p－トリル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp008		N－((S)－2－((S, Z)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－3, 4, 7, 8－テトラヒドロアゾシン－1(2H)－イル)－3－(4－フルオロフェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp009		N－((S)－2－((S, Z)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－3, 4, 7, 8－テトラヒドロアゾシン－1(2H)－イル)－3－(4－フルオロ－2－メチルフェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp010		N－((S)－2－((S, Z)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－3, 4, 7, 8－テトラヒドロアゾシン－1(2H)－イル)－3－シクロヘキシルプロパノイル)－N－メチルグリシン
tp011		N－((S)－2－((S, Z)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－3, 4, 7, 8－テトラヒドロアゾシン－1(2H)－イル)－3－(4, 4－ジフルオロシクロヘキシル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp012		2－[[(2S)－2－[(4Z, 7S)－7－[9H－フルオレン－9－イルメトキシカルボニル(メチル)アミノ]－8－オキソ－2, 3, 6, 7－テトラヒドロアゾシン－1－イル]－3－(4－ヨードフェニル)プロパノイル]－メチルアミノ]酢酸

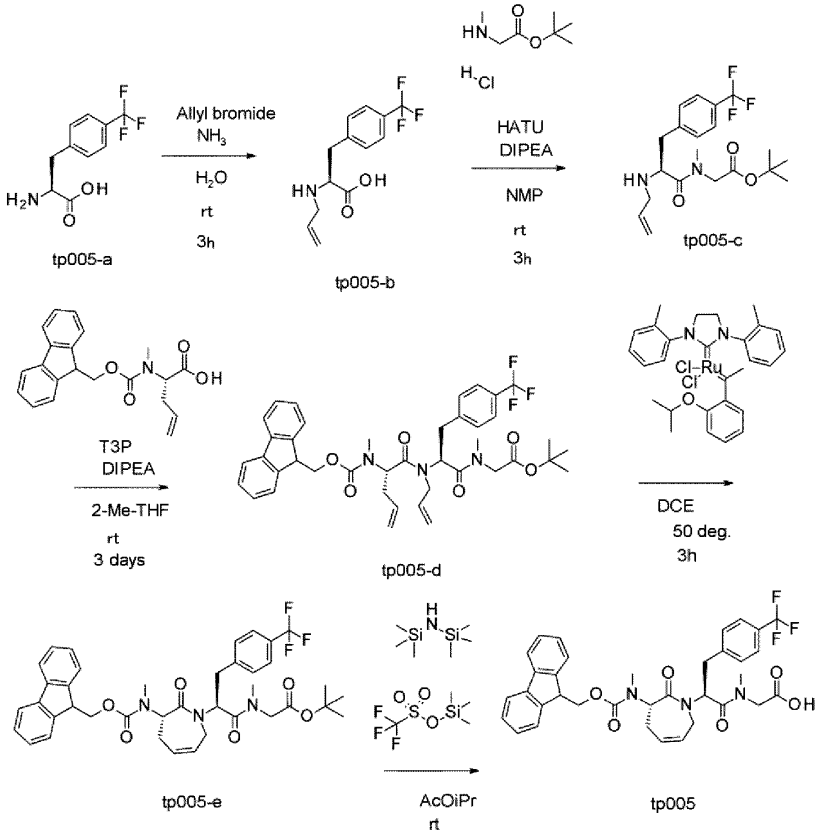
化合物番号	構造	名称
tp013		N－((S)－2－((S, Z)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－2－オキソ－3, 4, 5, 8－テトラヒドロアゾシン－1(2H)－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp014		N－((S)－2－((1R, 5S, 7R)－5－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－4－オキソ－3－アザビシクロ[5.1.0]オクタン－3－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp015		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－6－メチル－2－オキソ－2, 3, 4, 7－テトラヒドロ－1H－アゼピン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp016		N－((S)－2－((3S, 6R)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－6－メチル－2－オキソアゼパン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp017		N－((S)－2－((3S, 5R, 6R)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－5, 6－ジメチル－2－オキソアゼパン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp018		N－((2S)－2－((3S, 5S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－5, 6－ジメチル－2－オキソアゼパン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン

化合物番号	構造	名称
tp019		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－5，6－ジメチル－2－オキソ－2，3，4，7－テトラヒドロ－1H－アゼピン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp020		N－((S)－2－((3S，5S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－5－メチル－2－オキソアゼパン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン
tp021		N－((S)－2－((S)－3－((((9H－フルオレン－9－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－5－メチル－2－オキソ－2，3，4，7－テトラヒドロ－1H－アゼピン－1－イル)－3－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)－N－メチルグリシン

tp022		N－（（S）－2－（（S，Z）－3－（（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－2－オキソ－3，4，7，8－テトラヒドロアゾシン－1（2H）－イル）－3－（4－ビニルフェニル）プロパノイル）－N－メチルグリシン
tp023		N－（（S）－2－（（S）－7－（（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－5，8－ジオキソ－1，4－ジアゾカン－1－イル）－3－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）プロパノイル）－N－メチルグリシン
tp024		N－（（S）－2－（（S，Z）－3－（（（（9H－フルオレン－9－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）－2－オキソ－3，4，7，8－テトラヒドロアゾシン－1（2H）－イル）－3－（4－ブロモフェニル）プロパノイル）－N－メチルグリシン

[0689] 化合物ｔｐ００５の合成

[化196]



[0690] 窒素雰囲気下、ｔｐ００５－ａ（３０．０ｇ、１２９．０ｍｍｏｌ）に水（２５７．０ｍＬ）、２８％アンモニア水溶液（９４．０ｇ、１５４４．０ｍｍｏｌ）を加え、臭化アリル（６５．３ｍＬ、７７２．０ｍｍｏｌ）を滴下し、室温にて３時間撹拌した。反応液にエタノール（２９０．０ｍＬ）を加え、室温にて３０分撹拌した。混合物を濾過し、得られた残渣を水（３００ｍＬ）で洗浄し、減圧下にて乾燥し、ｔｐ００５－ｂ（３０．４ｇ、８６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６４分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0691] 窒素雰囲気下、ｔｐ００５－ｂ（２０．０ｇ、７３．２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル　メチルグリシナート塩酸塩（２６．６ｇ、１４６．０ｍｍｏｌ）の入った反応容器にＮ－メチル－２－ピロリジノン（２０９．０ｍ

Ｌ）を加え、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５１．１ｍＬ、２９３．０ｍｍｏｌ）を滴下し、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート（５５．７ｇ、１４６．０ｍｍｏｌ）を分割しながら加えた。室温にて３時間分撹拌した後、酢酸エチル（４００ｍＬ）、水（２００ｍＬ）および５ｗｔ％　炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）を加え、抽出した。有機層を５ｗｔ％　炭酸ナトリウム水溶液（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸水素カリウム（４００ｍＬ）で２回洗浄し、１５ｗｔ％　食塩水（４００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを敷いたフィルターを通過させ、減圧下にて溶媒留去し、ｔｐ００５－ｃを粗生成物として（４４．５ｇ）得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７７分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0692] ｔｐ００５－ｃ（２９．３ｇ、７３．２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ペンター４－エン酸（３３．４ｇ、９５．０ｍｍｏｌ）の入った反応容器に２－メチルテトラヒドロフラン（２９３．０ｍｌ）を加え、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６３．７ｍＬ、３６６．０ｍｍｏｌ）を加え、５０％　プロピルホスホン酸無水物・酢酸エチル溶液（９３．０ｇ、１４６．０ｍｍｏｌ）および５０％　プロピルホスホン酸無水物・トルエン溶液（２３．３ｇ、３６．６ｍｍｏｌ）を滴下した。室温にて３日間撹拌した後、酢酸エチル（３００ｍＬ）および５ｗｔ％　炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）を加え、抽出した。有機層を５ｗｔ％　硫酸水素カリウム（６００ｍＬ）で２回洗浄し、５ｗｔ％　炭酸ナトリウム水溶液（６００ｍｌ）で２回洗浄し、１５ｗｔ％　食塩水（６００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを敷いたフィルターを通過させ、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、ｔｐ００５－ｄ（３９．１ｇ、７３％）を得た。さらに、ｔｐ００５

－ｄ（２３．１ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）に酢酸エチル（３７．０ｍｌ）を加え、５０℃に加熱し溶解させた後、室温に戻し、ｎ－ヘキサン（２２０．０ｍｌ）を徐々に加えた。得られた沈殿物を濾過し、ｎ－ヘキサンおよび酢酸エチルの９５：５混合溶液で洗浄し、減圧下にて乾燥し、ｔｐ００５－ｄ（１９．８ｇ、８５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７３４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．６８分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0693] 窒素雰囲気下、ｔｐ００５－ｄ（１０．３ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）およびジクロロ［１，３－ビス（２－メチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン］（２－イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウム（ＩＩ）（０．４ｇ、０．７ｍｍｏｌ）の入った反応容器に１，２－ジクロロエタン（４６７．０ｍｌ）を加え、５０℃にて３時間撹拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、ｔｐ００５－ｅ（８．６ｇ、８７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７０６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７０分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

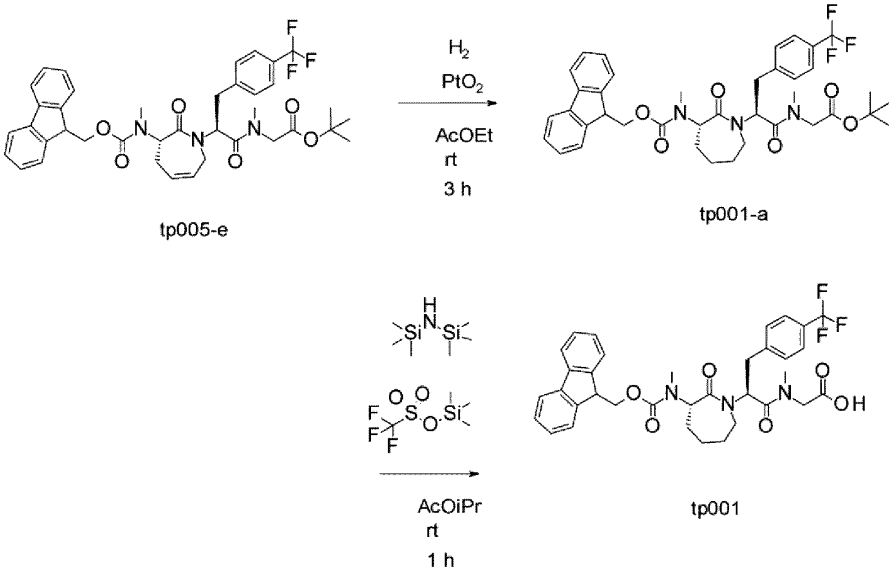
[0694] 窒素雰囲気下、ｔｐ００５－ｅ（２．０ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を酢酸イソプロピル（１１．３ｍｌ）に溶解し、室温にてビス（トリメチルシリル）アミン（１．５ｍｌ、７．１ｍｍｏｌ）、次いでトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸（１．０ｍｌ、５．７ｍｍｏｌ）を滴下し、１時間撹拌した。１．０Ｍりん酸水素二ナトリウム水溶液（１５．０ｍｌ）を加え、酢酸エチル（１５．０ｍｌ）で抽出した。有機層を減圧下にて濃縮後、得られた残渣を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、ｔｐ００５（１．２ｇ、６４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６５０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．４８分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0695] 化合物ｔｐ００１の合成

[化197]



[0696] ｔｐ００５－ｅ（１３．１ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１２４．０ｍｌ）に溶解し、酸化白金（ＩＶ）（８４４．０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下、室温にて３時間撹拌した。減圧下にて溶媒留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、ｔｐ００１－ａ（１１．４ｇ、８７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７０８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７３分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

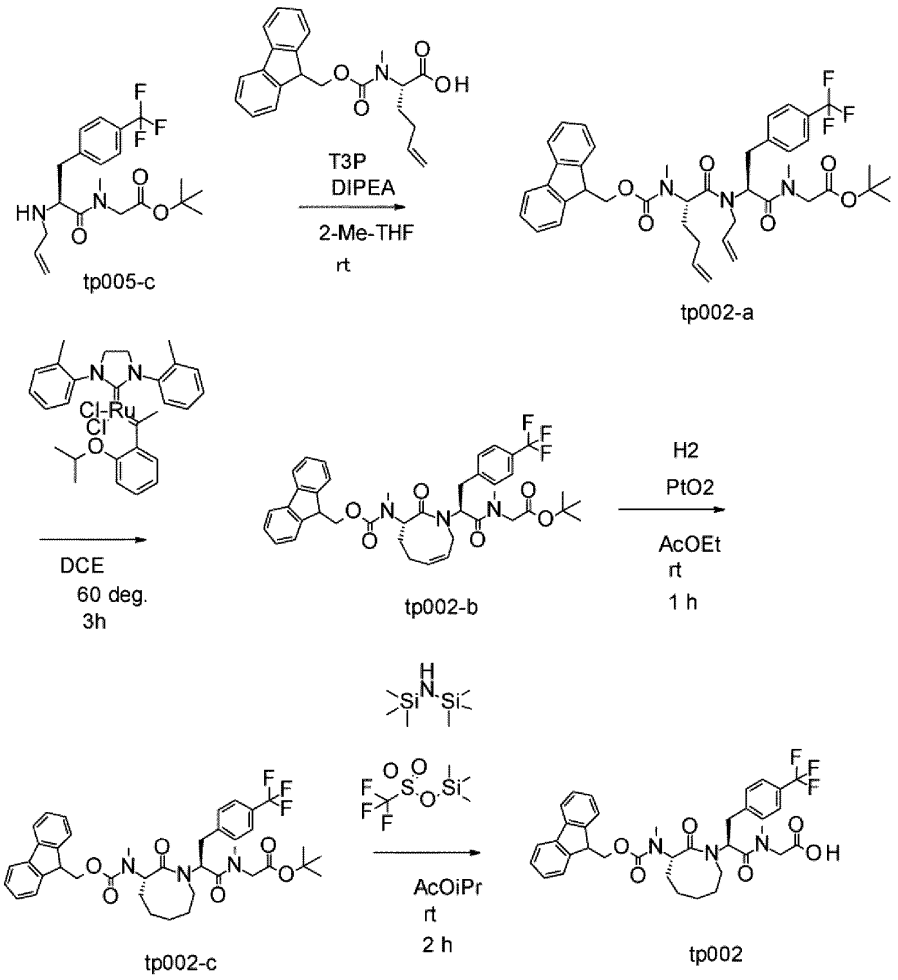
[0697] ｔｐ００１－ａを出発原料とし、化合物ｔｐ００５の合成と同様の手法にてｔｐ００１を得た（９．６ｇ，　９１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６５２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．４６分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0698] 化合物ｔｐ００２の合成

[化198]



[0699] ｔｐ００５－ｃを出発原料とし、化合物ｔｐ００５－ｄの合成と同様の手法にてｔｐ００２－ａを得た（２６．３ｇ，６５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７４８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．７０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0700] ｔｐ００２－ａを出発原料とし、化合物ｔｐ００５－ｅの合成と同様の手法にてｔｐ００２－ｂを得た（２．９ｇ，６０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０６）

[0701] ｔｐ００２－ｂを出発原料とし、化合物ｔｐ００１－ａの合成と同様の手

法にてｔｐ００２－ｃを得た（９．１ｇ，９９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０６）

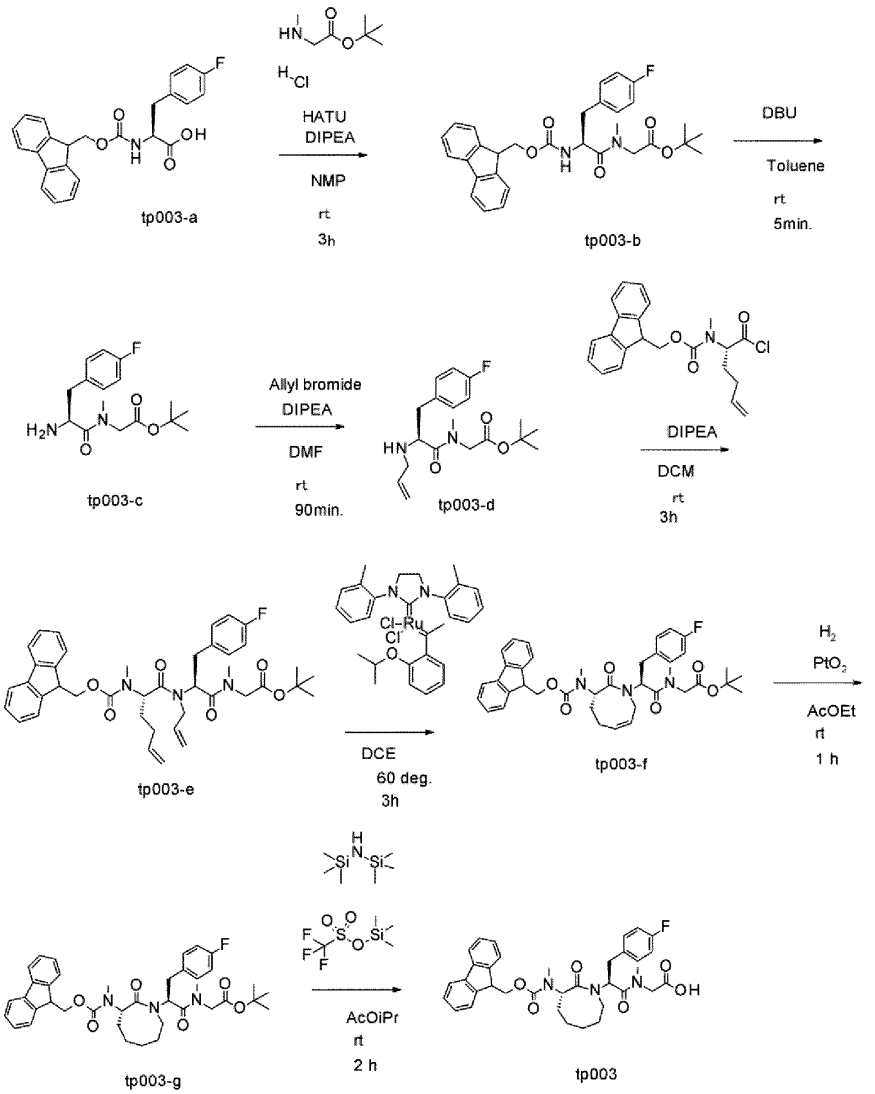
[0702]　ｔｐ００２－ｃを出発原料とし、化合物ｔｐ００５の合成と同様の手法にてｔｐ００２を得た（１５．６ｇ，９０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0703] 化合物ｔｐ００３の合成

[化199]



[0704] ｔｐ００３－ａを出発原料とし、化合物ｔｐ００５－ｃの合成と同様の手法にてｔｐ００３－ｂを得た（２４．６ｇ，９３％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５３３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0705] 反応容器にｔｐ００３－ｂ（２４．６ｇ、４６．２ｍｍｏｌ）およびトルエン（１６１．０ｍｌ）を加え、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－７－ウンデセン（７．０ｍｌ、４６．２ｍｍｏｌ）を加え、室温にて５分間撹拌した。酢酸エチル（７５ｍｌ）を加え、有機層を１．０　ｍｍｏｌ／Ｌリン酸二水素カリウム水溶液（１５０ｍｌ）で洗浄した。有機層にｎ－ヘキサン（２２５ｍｌ）を加え、２Ｎ塩酸（３５ｍｌ）および水（３００ｍｌ）の混合溶液で抽出した。得られた水層を、３．３　ｍｍｏｌ／Ｌリン酸カリウム水溶液でｐＨ　８．０１に調整した。酢酸エチル（２００ｍｌ）にて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過の後、減圧下にて溶媒留去し、ｔｐ００３－ｃを得た（９．７ｇ，６８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３１１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0706] 反応容器にｔｐ００３－ｃ（９．７ｇ、３１．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０８．０ｍｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．７ｍｌ、３２．８ｍｍｏｌ）を加え、臭化アリル（６．８ｍｌ、７８．０ｍｍｏｌ）を滴下し、室温にて９０分間撹拌した。酢酸エチル（２００ｍｌ）を加え、水（２００ｍｌ）で洗浄し、次いで１．０　ｍｍｏｌ／Ｌリン酸二水素カリウム水溶液（２００ｍｌ）で洗浄した。有機層にｎ－ヘキサン（４００ｍｌ）を加え、２Ｎ塩酸（１５．６ｍｌ）および水（２００ｍｌ）の混合溶液で抽出した。得られた水層を、３．３　ｍｍｏｌ／Ｌリン酸カリウム水溶液でｐＨ　８．１５に調整した。酢酸エチル（２００ｍｌ）にて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した。濾過の後、減圧下にて溶媒留去し、ｔｐ００３－ｄを得た（７．６ｇ，６９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６８分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0707] 反応容器に（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ヘキサ－５－エン酸（２６．１ｇ、７１．３ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（１８４．０ｍｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．６ｍｌ、７．１ｍｍｏｌ）を加え、塩化チオニル（１３．０ｍｌ、１７８．０ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間撹拌し、減圧下にて溶媒留去した。得られた残差をジクロロメタン（８１．０ｍｌ）に溶解し、これをｔｐ００３－ｄ（２２．７ｇ、６４．８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３９．５ｍｌ、２２７．０ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（２４３．０ｍｌ）の入った反応容器にキャニュレーションで加えた。室温にて３時間撹拌した後、減圧下にて溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、ｔｐ００３－ｅを得た（３８．３ｇ，８５％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６９８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．６５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0708] ｔｐ００３－ｅを出発原料とし、化合物ｔｐ００５－ｅの合成と同様の手法にてｔｐ００３－ｆを得た（１７．４ｇ，５８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９３分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０６）

[0709] ｔｐ００３－ｆを出発原料とし、化合物ｔｐ００１－ａの合成と同様の手法にてｔｐ００３－ｇを得た（１７．９ｇ，１００％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６７２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０６）

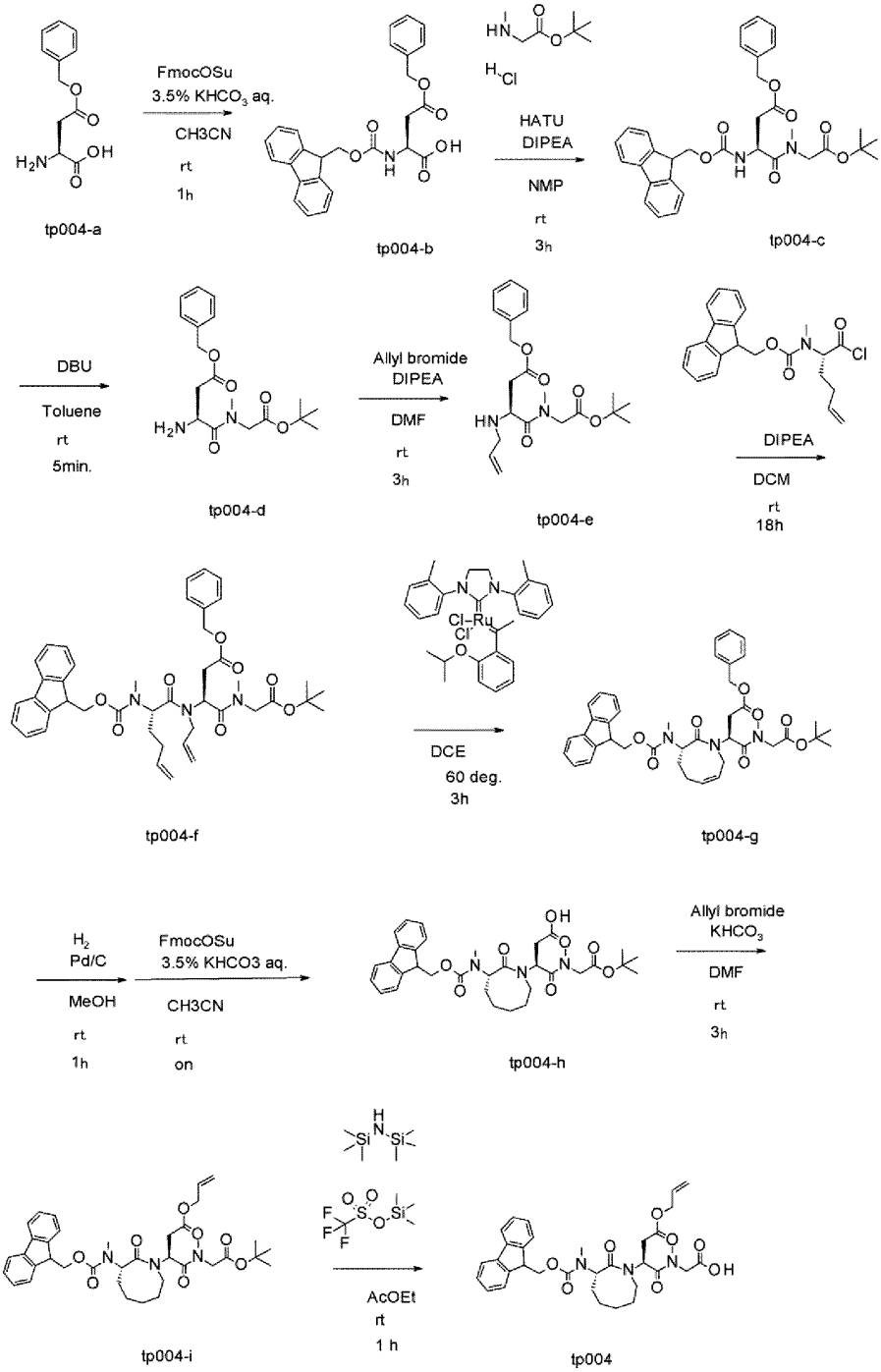
[0710] ｔｐ００３－ｇを出発原料とし、化合物ｔｐ００５の合成と同様の手法にてｔｐ００３を得た（１６．７ｇ，８２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0711] 化合物ｔｐ００４の合成

[化200]



[0712] ｔｐ００４－ａ（１３．０ｇ、５８．２ｍｍｏｌ）に３．５ｗｔ％ 炭酸水素カリウム水溶液（１９４ｍｌ）およびアセトニトリル（１９４ｍｌ）を

加え、次いで炭酸　（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）　（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１９．６ｇ、５８．２ｍｍｏｌ）を加えた後、室温にて激しく１時間撹拌した。３．５ｗｔ％　炭酸水素カリウム水溶液（１９５ｍｌ）を加え、室温にて３０分攪拌した。反応溶液をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルおよびｎ－ヘキサンの１：２混合溶液（３９０ｍｌ）で洗浄した後、リン酸にてｐＨを３に調整した。ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１９５ｍｌ）で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（１３０ｍｌ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過の後、減圧下にて溶媒留去し、ｔｐ００４－ｂ（２５．９ｇ，１００％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４４６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0713] ｔｐ００４－ｂを出発原料とし、化合物ｔｐ００５－ｃの合成と同様の手法にてｔｐ００４－ｃを得た（３２．１ｇ，９６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５７３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４３分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0714] ｔｐ００４－ｃを出発原料とし、化合物ｔｐ００３－ｃの合成と同様の手法にてｔｐ００４－ｄを得た（１７．７ｇ，９０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０８）

[0715] ｔｐ００４－ｄを出発原料とし、化合物ｔｐ００３－ｄの合成と同様の手法にてｔｐ００４－ｅを得た（１３．６ｇ，６９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．１５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０８）

[0716] ｔｐ００４－ｅを出発原料とし、化合物ｔｐ００３－ｅの合成と同様の手法にてｔｐ００４－ｆを得た（１．４ｇ，７６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７６０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．６５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0717] ｔｐ００４－ｆを出発原料とし、化合物ｔｐ００５－ｅの合成と同様の手

法にてｔｐ００４－ｇを得た（６．４ｇ，５９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７３２（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．５６分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0718] ｔｐ００４－ｇ（６．４ｇ、９．０ｍｍｏｌ）をメタノール（２９９ｍｌ）に溶解し、１０％パラジウム炭素（６３６．０ｍｇ）を加えた後、水素雰囲気下にて１時間撹拌した。濾過の後、減圧下にて溶媒留去した。アセトニトリル（１２８ｍｌ）および３．５ｗｔ％　炭酸水素カリウム水溶液（１２８ｍｌ）を加え、次いで炭酸　（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５．４ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を加えた後、室温にて３０分撹拌した。さらに炭酸　（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）　（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（５．４ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を加えた後、室温にて終夜撹拌した。３．５ｗｔ％炭酸水素カリウム水溶液（１２８ｍｌ）および水（１２８ｍｌ）を加え、酢酸エチルおよびｎ－ヘキサンの１：２混合溶液（３８４ｍｌ）で洗浄した後、リン酸にてｐＨを３に調整した。酢酸エチル（１２８ｍｌ）で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（６４ｍｌ）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過の後、減圧下にて溶媒留去し、ｔｐ００４－ｈ（１２．３ｇ、１００％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２８分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0719] ｔｐ００４－ｈ（１１．４ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１８３．０ｍｌ）に溶解させ、炭酸水素カリウム（４．６ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）次いで臭化アリル（１０．６ｍｌ、１２２．０ｍｍｏｌ）を加えた後、室温にて激しく３時間撹拌した。酢酸エチル（２００ｍｌ）およびｎ－ヘキサン（２００ｍｌ）を加え、有機層を３．５ｗｔ％　炭酸水素カリウム水溶液（２００ｍｌ）次いで水（２００ｍｌ）で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過の後、減圧下にて溶媒留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エ

チル）で精製し、ｔｐ００４－ｉ（１１．４ｇ、９２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６８４（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．４９分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

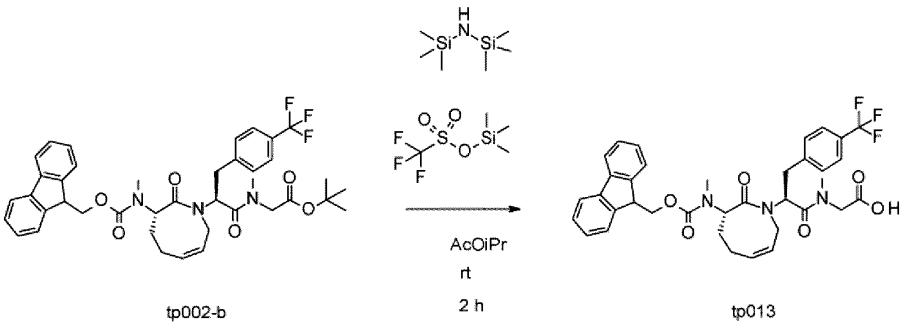
[0720] ｔｐ００４－ｉを出発原料とし、化合物ｔｐ００５の合成と同様の手法にてｔｐ００４を得た（５．３ｇ、９４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．１６分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0721] 化合物ｔｐ０１３の合成

[化201]



tp002-b　　tp013

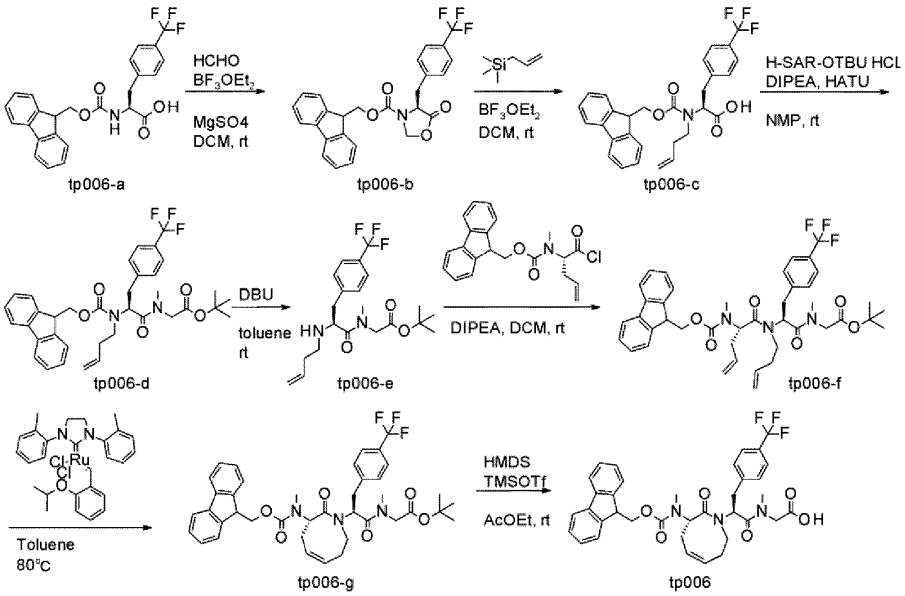
[0722] ｔｐ００２－ｂを出発原料とし、化合物ｔｐ００５の合成と同様の手法にてｔｐ０１３を得た（７６０．７ｍｇ，９４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0723] 化合物ｔｐ００６の合成

[化202]



[0724] 化合物ｔｐ００６－ａ（Ｎ－（［（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ］カルボニル）－４－（トリフルオロメチル）－Ｌ－フェニルアラニン）（１０．０ｇ，２２．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液に、室温で硫酸マグネシウム（６．６１ｇ，５４．９ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（１．９８ｇ，６５．９ｍｍｏｌ）を添加した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（２．７８ｍＬ，２２．０ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌後、反応液をシリカゲル（２４ｇ）に通してろ過した後、減圧下で濃縮し、粗生成物ｔｐ００６－ｂ（１０．５ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0725] 得られた粗生成物ｔｐ００６－ｂ（１０．３ｇ，２２．０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２００ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下でアリルトリメチルシラン（１２．２ｍＬ，７７．０ｍｍｏｌ）を添加した後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（７．０ｍＬ，５４．９ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で６時間撹拌した後、アリルトリメチルシラン（１２．２ｍＬ

，７７．０ｍｍｏｌ）、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（７．０ｍＬ，５４．９ｍｍｏｌ）を加え、３日間攪拌した。反応溶液に水（４０ｍＬ）を加え、室温で１０分攪拌した後、セライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣をトルエン（２４ｍＬ）に溶解させた。有機層を水（４８ｍＬ）で洗浄した後、ヘキサン（１００ｍＬ）を加え、３．５％炭酸水素カリウム水溶液とアセトニトリルの混合溶液（２：１，３００ｍＬ）で抽出した。得られた水層に対し、ｐＨ３になるまでリン酸を添加した後、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行った。得られた溶液を減圧下濃縮することで、化合物ｔｐ００６－ｃ（１０．３ｇ，９２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５１０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．００分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０８）

[0726] 化合物ｔｐ００６－ｃ（６７．５ｇ，１３２ｍｍｏｌ）とサルコシンｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（２５．３ｇ，１３９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（３７９ｍＬ）溶液にＨＡＴＵ（６０．４ｇ，１５９ｍｍｏｌ）を加えた後、ＤＩＰＥＡ（６９．２ｍＬ，３９７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で１．５時間攪拌した後、トルエン（１．０Ｌ，１５ｖ／ｗ）を加え、有機層を水（４７３ｍＬ，７ｖ／ｗ）、３．５％炭酸水素カリウム水溶液（４７３ｍＬ，７ｖ／ｗ）、１Ｍリン酸二水素カリウム水溶液（４７３ｍＬ，７ｖ／ｗ）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムパッドに通して乾燥させ、トルエン（６７．５ｍＬ，１ｖ／ｗ）で洗浄し、得られたろ液と洗浄液をまとめて化合物ｔｐ００６－ｄとし、溶液のまま次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６３７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．６６分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１０）

[0727] 上記化合物ｔｐ－００６－ｄ（１３２ｍｍｏｌ）のトルエン溶液に室温でＤＢＵ（１．９７ｍＬ，１３．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１７時間攪拌した後、１Ｍリン酸二水素カリウム水溶液（４２０ｍＬ，５ｖ／ｗ）で洗浄した。得られた有機層をｎ－ヘキサン（８４０ｍＬ，１０ｖ／

ｗ）で希釈した後、２Ｎ塩酸（９９ｍＬ，１９８ｍｍｏｌ）と水（８４０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）とアセトニトリル（５８８ｍＬ，７ｖ／ｗ）の混合溶液で２回抽出した。得られた水層に３．３Ｍリン酸カリウム水溶液を加えてｐＨ９．５にした後、酢酸エチル（８４０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）で抽出した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル（８４０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）に溶解させ、食塩水（４２０ｍＬ，５ｖ／ｗ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行った。得られた溶液を減圧下濃縮することで、化合物ｔｐ００６－ｅ（４９．０ｇ，９０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４１５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１０）

[0728] 化合物ｔｐ００６－ｅ（４９．０ｇ，　１１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２７６ｍＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（７２．３ｍＬ，４１４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を、別途調製した（Ｓ）－（１－クロロ－１－オキソペンター４－エン－２－イル）（メチル）カルバミン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（後述）のジクロロメタン（２７６ｍＬ）溶液に３０分かけて滴下した。得られた反応混合物を室温で１７時間攪拌した後、有機層を５％リン酸二水素ナトリウム水溶液（５００ｍＬ，　１０ｖ／ｗ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行い、溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン－酢酸エチル）にて精製することで化合物ｔｐ００６－ｆ（４５．０ｇ，５１％）を得た。

[0729] （Ｓ）－（１－クロロ－１－オキソペンター４－エン－２－イル）（メチル）カルバミン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルは、以下の様に調製した。

（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ペンター４－エン酸（４１．６ｇ，１１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２９６ｍＬ）溶液に塩化チオニル（２１．６ｍＬ，２９６ｍｍｏｌ）を添加した後、ＤＭＦ（０．９２ｍＬ，１１．８ｍｍｏｌ）

を滴下した。得られた反応混合物を室温で１５分攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエン（２０ｍＬ，５ｖ／ｗ）を添加し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をジクロロメタン（２７６ｍＬ）に溶解させ、上述の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７４８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．７１分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１０）

[0730] 化合物ｔｐ００６－ｆ（１６．７ｇ，２２．３ｍｍｏｌ）、ベンゾキノン（０．２４ｇ，２．２３ｍｍｏｌ）、ＳＴＥＷＡＲＴ－ＧＲＵＢＢＳ　ＣＡＴＡＬＹＳＴ（０．５１ｇ，　０．８９ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（８９１ｍＬ）溶液を５回脱気し、窒素雰囲気下、８０℃で４時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、得られた粗生成物を順相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）にて精製することで、化合物ｔｐ００６－ｇ（３３．９ｇ，３９％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．００分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０７）

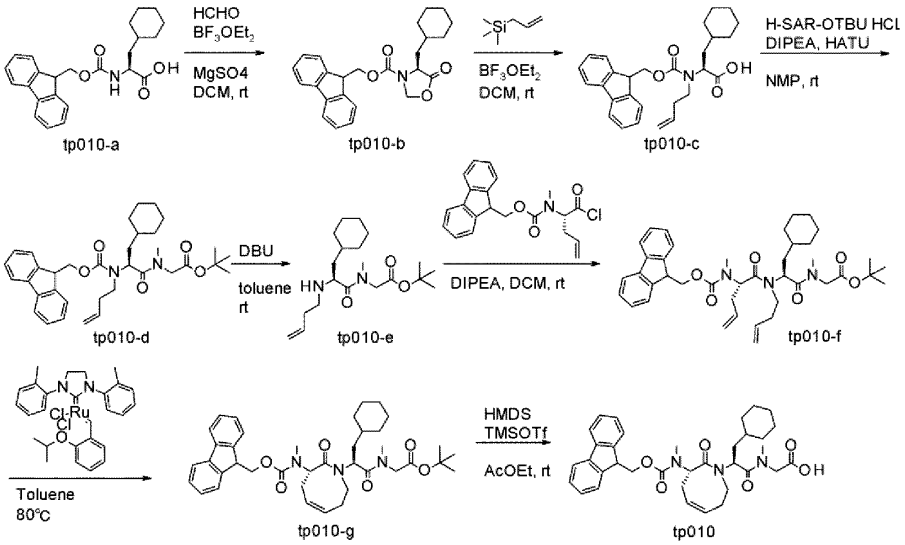
[0731] 窒素雰囲気下、ｔｐ００６－ｇ（３３．９ｇ，４７．１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２３６ｍＬ）溶液にヘキサメチルジシラザン（２４．７ｍＬ，１１８ｍｍｏｌ）を添加した後、水浴（２５℃）で冷却しながらトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（１７．０ｍＬ，９４ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で１．５時間攪拌した後、氷浴で冷却しながら５％リン酸水素二ナトリウム水溶液（３４０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）を加えて反応を停止した。得られた混合物に水（１７０ｍＬ，５ｖ／ｗ）とリン酸を加えてｐＨ３に調整した。分離した有機層を飽和食塩水（３４０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行い、溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトフラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、集めたフラクションを逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／蒸留水）にて精製することで、化合物ｔｐ００６（２２．４ｇ，７２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６３分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０６）

[0732] 化合物ｔｐ０１０の合成

[化203]



[0733] 化合物ｔｐ０１０－ａ（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸）（１４．０ｇ，３５．６ｍｍｏｌ）を出発物質とし、化合物ｔｐ００６－ｂの合成と同様の手法にて粗生成物ｔｐ０１０－ｂ（１４．４ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４０６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0734] 得られた粗生成物ｔｐ０１０－ｂ（１４．４ｇ，３５．６ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６－ｃの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１０－ｃ（１２．６ｇ，７９％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４４８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７１分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0735] 化合物ｔｐ０１０－ｃ（１２．６ｇ，２８．３ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６－ｄの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１０－ｄのトルエン

溶液を得た。得られた化合物ｔｐ０１０－ｄは溶液のまま次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５７５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0736] 上記化合物ｔｐ０１０－ｄ（２８．３ｍｍｏｌ）のトルエン溶液を用いて、化合物ｔｐ００６－ｅの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１０－ｅ（９．０ｇ，９１％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３５３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0737] 化合物ｔｐ０１０－ｅ（４．５ｇ，１２．８ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６－ｆの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１０－ｆ（８．６ｇ，９８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７０８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．９１分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0738] 化合物ｔｐ０１０－ｆ（８．０ｇ，１１．７ｍｍｏｌ）およびＳＴＥＷＡＲＴ－ＧＲＵＢＢＳ　ＣＡＴＡＬＹＳＴ（０．１７ｇ，０．２９ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（４６９ｍＬ）溶液に窒素をバブリングした後、窒素雰囲気下、８０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、得られた粗生成物を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン‐酢酸エチル）にて精製することで、化合物ｔｐ０１０－ｇ（５．７ｇ，７３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６８０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

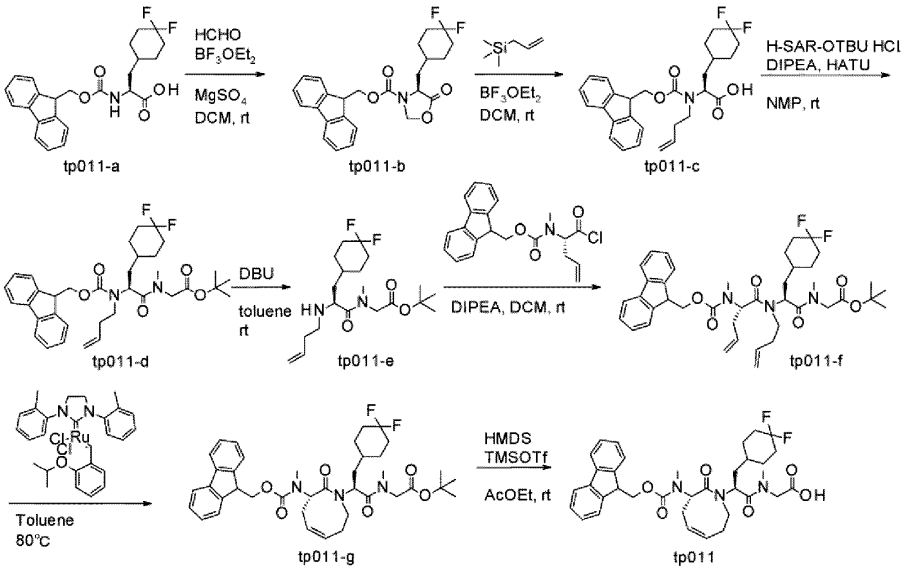
[0739] 化合物ｔｐ０１０－ｇ（５．７ｇ，８．６ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６の合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１０（３．８ｇ，７４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２４（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．６９分（分析条件ＳＱＤＦＡ４０）

[0740] 化合物ｔｐ０１１の合成

[化204]



[0741] 化合物ｔｐ０１１－ａ（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）プロパン酸）（１４．０ｇ，３２．６ｍｍｏｌ）を出発物質とし、化合物ｔｐ００６－ｂの合成と同様の手法にて粗生成物ｔｐ０１１－ｂ（１４．４ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４６４（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．６９分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0742] 得られた粗生成物ｔｐ０１１－ｂ（１４．４ｇ，３２．６ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６－ｃの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１１－ｃ（１１．６ｇ，７３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６５分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0743] 化合物ｔｐ０１１－ｃ（１１．６ｇ，２３．９ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６－ｄの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１１－ｄのトルエン溶液を得た。得られた化合物ｔｐ０１１－ｄは溶液のまま次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８２分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0744] 上記化合物ｔｐ０１１－ｄ（２３．９ｍｍｏｌ）のトルエン溶液を用いて、化合物ｔｐ－００６－ｅの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１１－ｅ（８．６ｇ，９２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５８分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0745] 化合物ｔｐ０１１－ｅ（４．３ｇ，　１１．０ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６－ｆの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１１－ｆ（６．９ｇ，８７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７４４（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．８６分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

[0746] 化合物ｔｐ０１１－ｆ（６．９ｇ，９．６ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ０１０－ｇの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１１－ｇ（４．８ｇ，７２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７１６（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．７９分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０＿２）

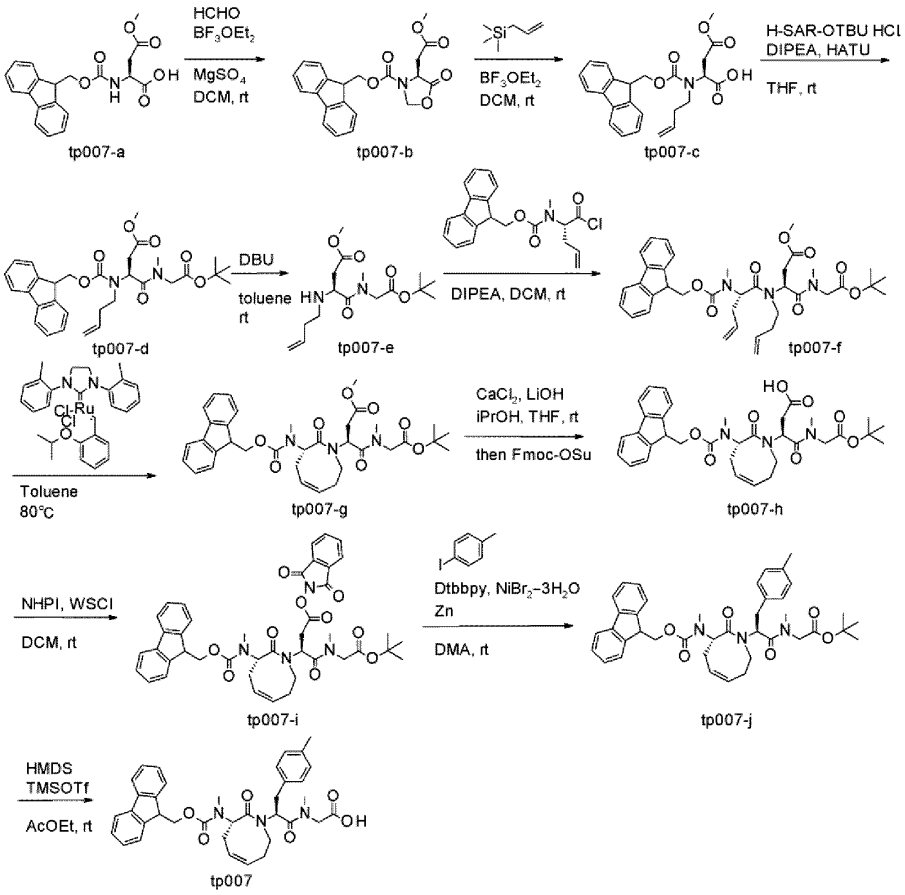
[0747] 化合物ｔｐ０１１－ｇ（４．８ｇ，７．０ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ｔｐ００６の合成と同様の手法にて化合物ｔｐ０１１（２．８ｇ，６４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６０（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：０．６３分（分析条件ＳＱＤＦＡ４０）

[0748] 化合物ｔｐ００７の合成

[化205]



[0749] 化合物ｔｐ００７－ａ（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メトキシ－４－オキソブタン酸）（３０．０ｇ，８１．０ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ｔｐ００６－ｂの合成と同様の手法にて反応後、反応液をセライトろ過して得られたろ液を化合物ｔｐ００７－ｂとし、そのまま次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0750] 上記化合物ｔｐ００７－ｂ（８１．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン溶液を用いて、化合物ｔｐ００６－ｃの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ００７－ｃ（３５．９ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１０

[0751] 化合物ｔｐ００７－ｃ（３４．３ｇ，８１．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２３１ｍＬ）に溶解させ、ｔｐ００６－ｄの合成と同様の手法にて反応後、順相カラムクロマトグラフィー（ヘキサン‐酢酸エチル）にて精製することで化合物ｔｐ００７－ｄ（４４．４ｇ，１００％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５５１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0752] 化合物ｔｐ００７－ｄ（４４．４ｇ，８１．０ｍｍｏｌ）を用いてｔｐ００６－ｅの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ００７－ｅ（２３．３ｇ，８８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３２９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５８分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0753] 化合物ｔｐ００７－ｅ（２３．３ｇ，７１．０ｍｍｏｌ）を用いてｔｐ００６－ｆの合成と同様の手法にて化合物ｔｐ００７－ｆ（４３．５ｇ，９３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．５４分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0754] ＳＴＥＷＡＲＴ－ＧＲＵＢＢＳ　ＣＡＴＡＬＹＳＴ（０．４７ｇ，　０．８２ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（９９６ｍＬ）溶液を４回脱気した後、窒素雰囲気下、８０℃で攪拌しながら、化合物ｔｐ００７－ｆ（２１．８ｇ，３２．９ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（１００ｍＬ）溶液を１時間かけて滴下した。反応混合物を８０℃で１時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、化合物ｔｐ００７－ｇ（２０．８ｇ，５０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６３４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３９分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0755] 塩化カルシウム（６１．１ｇ，５５１ｍｍｏｌ）を水（１５３ｍＬ）に溶

解させた後、水酸化リチウム一水和物（６．１６ｇ，１４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。混合物を５分攪拌した後、イソプロパノール（６１２ｍＬ）と化合物ｔｐ００７－ｇ（２３．３ｇ，３６．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（１５３ｍＬ）を加え、室温で終夜攪拌した。Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（１２．４ｇ，３６．７ｍｍｏｌ）を加えて２時間攪拌した後、水（４６０ｍＬ、２０ｖ／ｗ）を加え、２Ｎ塩酸を加えてｐＨ２．５とし、酢酸エチル（４６０ｍＬ，２０ｖ／ｗ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２３０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（１１５ｍＬ，５ｖ／ｗ）、アセトニトリル（１１５ｍＬ，５ｖ／ｗ）、ヘキサン（２３０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）を加えて溶解させ、３．５％炭酸水素カリウム水溶液（２３０ｍＬ，１０ｖ／ｗ）で抽出した。得られた水層にリン酸を加えてｐＨ３にした後、酢酸エチル（１１５ｍＬ，５ｖ／ｗ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（７０ｍＬ，３ｖ／ｗ）で洗浄し、減圧下濃縮して得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、化合物ｔｐ００７－ｈ（１２．６ｇ，５６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９４分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿１０）

[0756] 化合物ｔｐ００７－ｈ（１２．６ｇ，２０．４ｍｍｏｌ）とＮ－ヒドロキシフタルイミド（３．６６ｇ，２２．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９３ｍｌ）懸濁液に１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（５．８７ｇ，３０．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄した後、有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を順相カラムクロマトグラフィー（ヘキサン‐酢酸エチル）にて精製することで、化合物ｔｐ００７－ｉ（１５．１ｇ，９７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７６５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０５）

[0757] 臭化ニッケル（II）三水和物（２．４７ｇ，６．４６ｍｍｏｌ）および４

，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（１．７３ｇ，６．４６ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（２０ｍＬ）に溶解させ、ニッケル溶液を調製した。化合物ｔｐ００７－ｉ（４．９４ｇ，６．４６ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（６．３３ｇ，９７．０ｍｍｏｌ）および１－ヨード－４－メチルベンゼン（１４．１ｇ，６４．６ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（１１０ｍＬ）懸濁液に、先に調製したニッケル溶液と、クロロトリメチルシラン（０．４１ｍＬ，３．２３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間攪拌した。得られた反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、化合物ｔｐ００７－ｊ（２．７ｇ，６３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．５７分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

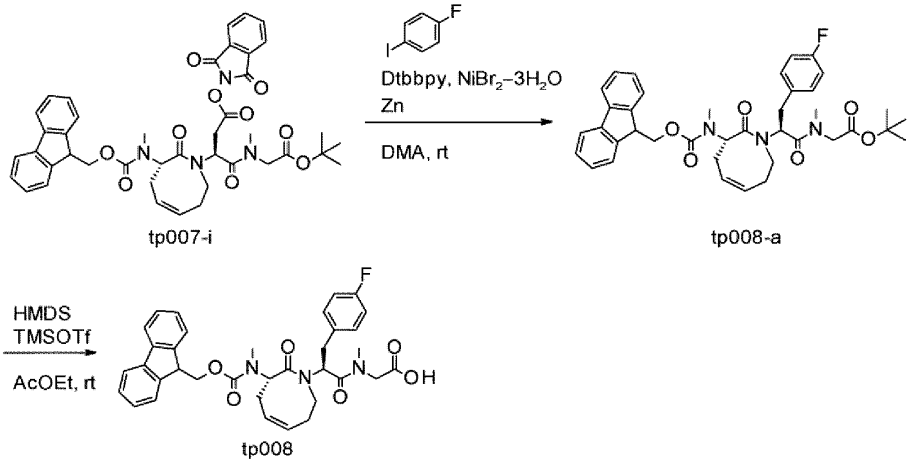
[0758] 化合物ｔｐ００７－ｊ（２．６ｇ，３．９０ｍｍｏｌ）を用いて、ｔｐ００６の合成と同様の手法にて化合物ｔｐ００７（１．７８ｇ，４５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２６分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0759] 化合物ｔｐ００８の合成

[化206]



[0760] 窒素雰囲気下、臭化ニッケル（II）三水和物（１．３３ｇ，４．８９ｍｍｏｌ）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（１．３１ｇ，４．８９ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（４８．９ｍＬ）に溶解させ、室温で３０分撹拌することでニッケル溶液を調製した。化合物ｔｐ００７－ｉ（３．７４ｇ，４．８９ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（４．８０ｇ，７３．３ｍｍｏｌ）および１－フルオロ－４－ヨードベンゼン（１０．２ｍＬ，８８．０ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（４８．９ｍＬ）懸濁液に、先に調製したニッケル溶液と、クロロトリメチルシラン（０．３１ｍＬ，２．４５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間攪拌した。得られた反応混合物をセライトろ過し、ろ液を塩化アンモニウム水溶液（３７ｍＬ，１０ｖ／ｗ）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行い、溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン‐酢酸エチル）にて精製することで、化合物ｔｐ００８－ａ（２．９７ｇ，７２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．３９分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０５）

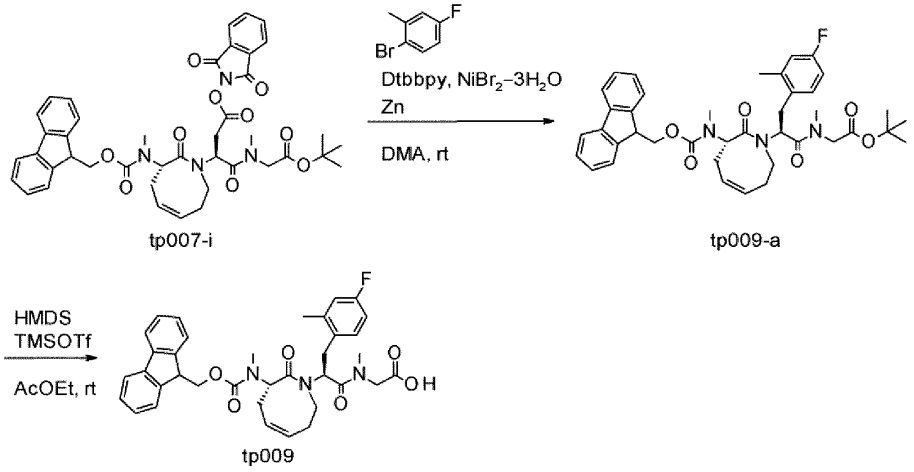
[0761] 化合物ｔｐ００８－ａ（２．９７ｇ，４．４３ｍｍｏｌ）を用いて、ｔｐ００６の合成と同様の手法にて化合物ｔｐ００８（２．３６ｇ，８７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0762] 化合物ｔｐ００９の合成

[化207]



[0763] 窒素雰囲気下、臭化ニッケル（II）三水和物（１．７６ｇ，６．４１ｍｍｏｌ）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（１．７２ｇ，６．４１ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（６４．１ｍＬ）に溶解させ、ニッケル溶液を調製した。化合物ｔｐ００７－ｉ（４．９０ｇ，６．４１ｍｍｏｌ）、亜鉛粉末（６．２８ｇ，９６．０ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－４－フルオロ－２－メチルベンゼン（１６．２ｍＬ，１２８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（６４．１ｍＬ）懸濁液に、先に調製したニッケル溶液と、クロロトリメチルシラン（０．４１ｍＬ，３．２０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間攪拌した。得られた反応混合物をセライトろ過し、ろ液に１５％塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ，３０ｖ／ｗ）を加え、有機層を分離した。有機層を８％ＥＤＴＡ２ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ，３０ｖ／ｗ）、１０％食塩水（１５０ｍＬ，３０ｖ／ｗ）で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過を行い、溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン‐酢酸エチル）にて精製することで、化合物ｔｐ００９－ａ（２．４３ｇ，５５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６８４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．４２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０５）

[0764] 化合物ｔｐ００９－ａ（２．４２ｇ，３．５４ｍｍｏｌ）を用いて、ｔｐ

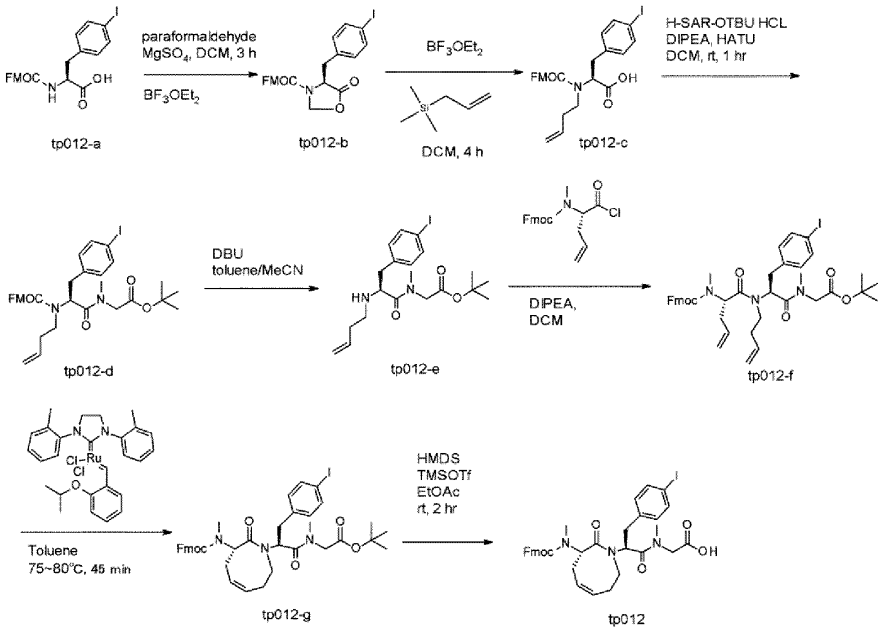
００６の合成と同様の手法にて化合物ｔｐ００９（１．７６ｇ，７９％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２６分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0765] 化合物ｔｐ０１２の合成

[化208]



[0766] ｔｐ０１２－ａ（４．８８ｇ、９．５１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（９５ｍＬ）に溶解させ、無水硫酸マグネシウム（２．８６ｇ、２３．８ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（８５６ｍｇ、２８．５ｍｍｏｌ）、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（１．２ｍＬ、９．５１ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルでろ過し、シリカゲルをジクロロメタン（１００ｍＬ）で洗浄した後、ろ液を減圧下濃縮することでｔｐ０１２－ｂの粗生成物（４．５０ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５４８（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．１０分（分析条件ＳＱＤＡＡ０５）

[0767] 窒素雰囲気下、上記のｔｐ０１２－ｂ（９．５１ｍｍｏｌ）をジクロロメ

タン（９５ｍＬ）に溶解させアリルトリメチルシラン（１０．６ｍＬ、６６．６ｍｍｏｌ）と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（６．０ｍＬ、４７．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で８８時間攪拌した。反応溶液を０℃に冷却し、水（２０ｍＬ）を加えた。混合溶液をセライトろ過し、セライトをジクロロメタン（１００ｍＬ）で洗浄した。得られたろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をトルエン（５０ｍＬ）に溶解させ、水（２４ｍＬ）、１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（２４ｍＬ）で洗浄した。有機相にヘキサン（１００ｍＬ）を加え、３．５％炭酸水素カリウム水溶液／アセトニトリル（２／１、４２ｍＬ）で５回抽出した。水相をヘキサン（４０ｍＬ）で２回洗浄し、２Ｎ塩酸を加えてｐＨ２へと調節した後、酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出した。有機相を食塩水（２４ｍＬ）で洗浄し、減圧下濃縮することでｔｐ０１２－ｃ（４．０９ｇ、７６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５６８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0768] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１２－ｃ（３．０９ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）とサルコシンｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（９８９ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１６ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＰＥＡ（２．８５ｍｌ、１６．３４ｍｍｏｌ）とＨＡＴＵ（２．４９ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１時間攪拌した。続いて、反応溶液を水（３０ｍＬ）、３．５％炭酸水素カリウム水溶液（３０ｍＬ）、１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（３０ｍＬ）で順次洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた溶液を減圧下濃縮することでｔｐ０１２－ｄの粗生成物を得た。得られたｔｐ０１２－ｄはそのまま次の工程に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６９５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８２分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0769] 上記ｔｐ０１２－ｄの粗生成物（５．４５ｍｍｏｌ）をトルエン（３２．７ｍＬ）とアセトニトリル（３．６３ｍＬ）に溶解させ、ＤＢＵ（０．８１ｍＬ）を加えて室温にて２０分間攪拌した。反応溶液に１Ｍリン酸二水素カ

リウム水溶液（３０ｍＬ）、ｎ－ヘキサン（６０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）、アセトニトリル（２０ｍＬ）および２Ｎ塩酸（４．２ｍＬ）を加えて振り混ぜたところ、３層に分離した。水（４０ｍＬ）、アセトニトリル（２０ｍＬ）、トルエン（２０ｍＬ）をさらに加えたが、３層分離が解消されなかったため、上層の有機相を捨て、残った下２層に３Ｍリン酸カリウム水溶液（４ｍＬ）を加えてｐＨ８へと調節した。得られた混合溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することでｔｐ０１２－ｅ（２．７４ｇ、８５％、２工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４７３．６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0770] 窒素雰囲気下、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ペンタ－４－エン酸（２．８０ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）を室温にてＤＣＭ（２０ｍｌ）に溶解し、ＤＭＦ（０．０６２ｍｌ、０．７９６ｍｍｏｌ）を添加後、塩化チオニル（１．４５ｍｌ、１９．９ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を２０分間撹拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエン（７ｍｌ）を添加し、減圧下濃縮した。この操作を計２回行い、得られた粗生成物をＤＣＭ（１６ｍＬ）に溶解し、続く反応に用いた。

[0771] 窒素雰囲気下、調製した（Ｓ）－（１－クロロ－１－オキソペンタ－４－エン－２－イル）（メチル）カルバミン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルのＤＣＭ（１６ｍｌ）溶液に、ｔｐ０１２－ｅ（３．４２ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（４．４１ｍＬ、２５．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を加えた。反応溶液を室温にて３時間攪拌した後、１Ｍリン酸二水素カリウム水溶液（３５ｍＬ）で洗浄した。続いて、有機相を３．５％炭酸水素カリウム水溶液（３５ｍＬ）で洗浄し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０１２－ｆ（４．４５ｇ、７６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８０６．５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0772] 窒素雰囲気下、３口フラスコ中でｔｐ０１２－ｆ（２．７９ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（１１５ｍＬ）に溶解させ、第一世代グラブス触媒（６０ｍｇ、０．０７１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を８０℃に昇温し攪拌しながら、第一世代グラブス触媒（６０ｍｇ、０．０７１５ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１５ｍＬ）溶液を２時間かけてシリンジポンプで滴下した。続いて反応溶液を８０℃にて１時間攪拌し、室温に冷却後減圧濃縮した。反応を完結させるため、窒素雰囲気下で得られた粗生成物を再度１，２－ジクロロエタン（１１５ｍＬ）に溶解させ、第一世代グラブス触媒（２４０ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）を加えて８０℃で９０分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０１２－ｇ（１．５７ｇ、５８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７７８．５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７４分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

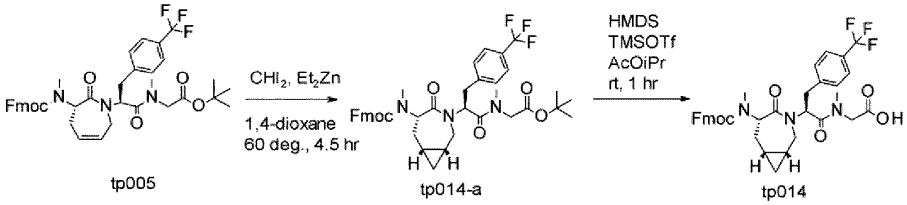
[0773] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１２－ｇ（１．５７ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２４ｍＬ）に溶解し、ヘキサメチルジシラザン（１．４８１ｍＬ、７．０７ｍｍｏｌ）を添加後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（１．０２ｍＬ、５．６５ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を１５０分間撹拌後、反応溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｍリン酸水素二ナトリウム水溶液（４０ｍｌ）を加えて反応を停止した。有機相を分離して、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、ｔｐ０１２（１．０２ｇ、７０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．４７分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0774] 化合物ｔｐ０１４の合成

[化209]



tp005　　tp014-a　　tp014

[0775] 窒素雰囲気下、ｔｐ００５（０．７５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５．３ｍＬ）に溶解させ、１Ｍジエチル亜鉛トルエン溶液（５．３１ｍＬ、５．３１ｍｍｏｌ）を加えた後、ジヨードメタン（０．８５６ｍＬ、１０．６３ｍｍｏｌ）を滴下した。反応溶液を６０℃に加熱し、６０℃で４時間半攪拌した後、室温へと冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した後、得られた有機相を混合し、減圧濃縮した。

[0776] 同様の操作をｔｐ００５（０．７５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を用いて繰り返し、得られた粗生成物を混合し、逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、ｔｐ０１４－ａ（０．２１ｇ、１４％）を得た。この際、原料であるｔｐ００５（０．５８ｇ、３９％）およびｔｐ００５とｔｐ０１４－ａの混合物（３／２、０．１８ｇ、１２％）も回収した。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２０．５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７４分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0777] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１４－ａ（２６４ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２．０ｍＬ）に溶解し、ヘキサメチルジシラザン（０．２６９ｍＬ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（０．１８６ｍＬ、１．０３ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を１時間撹拌後、反応溶液を酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、１Ｍリン酸水素二ナトリウム水溶液（５ｍｌ）を加えて反応を停止した。有機相を分離して、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）に

て精製した。

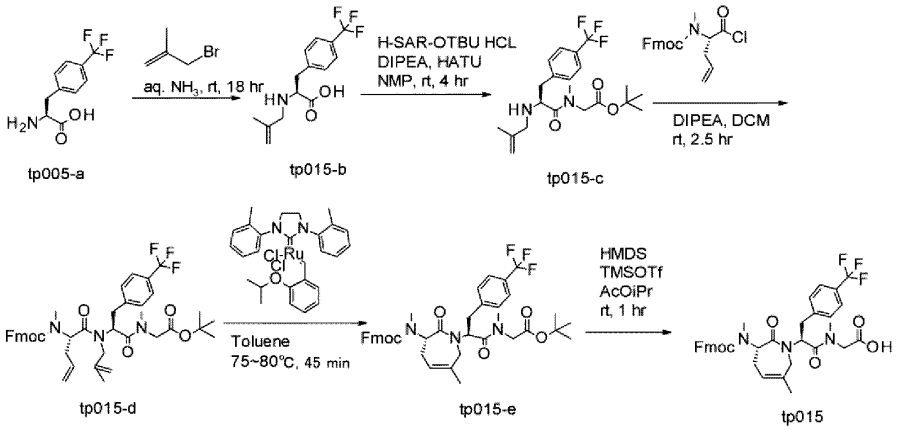
[0778] 同様の操作をｔｐ０１４－ａ（１４２ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）、ヘキサメチルジシラザン（０．１４５ｍＬ、０．６９０ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（０．１００ｍＬ、０．５５２ｍｍｏｌ）を用いて繰り返し、逆相クロマトグラフィーの後、得られた生成物を混合することでｔｐ０１４（２７４ｍｇ、７３％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６４．５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９７分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

[0779] 化合物ｔｐ０１５の合成

[化210]



[0780] ｔｐ００５－ａ（２ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）の水（１７．１５ｍｌ）懸濁液に室温でアンモニア水（７．８ｍｌ、１３．２ｍｍｏｌ）を添加して溶解後、３－ブロモ－２－メチルプロペン（５．１９ｍｌ、５１．５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を室温で１８時間撹拌後、エタノール（６ｍｌ）を添加して更に室温で２時間撹拌した。得られた白色固体をろ取し、水で洗浄後、真空乾燥してｔｐ０１５－ｂ（２．６１ｇ、ｑｕａｎｔ．）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２８９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．４７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0781] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１５－ｂ（１ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）とサルコシンｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（１．２６ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）の混合

物に脱水ＮＭＰ（１０ｍｌ）を添加した。得られた懸濁液にＤＩＰＥＡ（２．４３ｍｌ、１３．９２ｍｍｏｌ）を滴下して約３分間撹拌後、ＨＡＴＵ（２．６５ｇ、６．９６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で4時間撹拌後、酢酸エチル（２０ｍｌ）、水（１０ｍｌ）及び５％炭酸ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）を添加した。分離した有機相を５％炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍｌ）、５％硫酸水素カリウム水溶液（２０ｍｌｘ２）及び食塩水（２０ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物をＴＢＭＥ （５ｍｌ）で溶解し、ヘキサン（５ｍｌ）を添加して生成物を析出させ、上澄み液を除いた。ヘキサン（５ｍｌ）を添加して上澄み液を除く操作を更に２回行った後、真空乾燥してｔｐ０１５－ｃ（１．３０ｇ、９０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４１５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0782] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１５－ｃ（３．０ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）の脱水ＤＣＭ（２０ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（３，７９ｍｌ、２１．７１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を水浴（２５℃）で冷却しながら撹拌し、別途調製した（Ｓ）－（１－クロロ－１－オキソペンター４－エン－２－イル）（メチル）カルバミン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（後述）のＤＣＭ（５ｍｌ）溶液を５分間かけて滴下した。得られた反応混合物を室温で２．５時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル（３０ｍｌ）及び水（１２ｍｌ）を添加した。分離した有機相を食塩水（１２ｍｌｘ２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０１５－ｄ（４．５６ｇ、８４％）を得た。

[0783] （Ｓ）－（１－クロロ－１－オキソペンター４－エン－２－イル）（メチル）カルバミン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルは、以下の様に調製した。

窒素雰囲気下、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メト

キシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ペンター４－エン酸（２．８ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）を室温にてＤＣＭ（１５ｍｌ）に溶解し、ＤＭＦ（０．０３１ｍｌ、０．３９８ｍｍｏｌ）を添加後、塩化チオニル（１．４５ｍｌ、１９．９２ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を２０分間撹拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエン（５ｍｌ）を添加し、減圧下濃縮した。この操作を計３回行い、得られた粗生成物をＤＣＭに溶解し、上述の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７４９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0784] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１５－ｄ（１．１ｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及びＳＴＥＷＡＲＴ－ＧＲＵＢＢＳ ＣＡＴＡＬＹＳＴ（０．０４２ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）を脱気した脱水トルエン（４５ｍｌ）に溶解し、７５℃から８０℃で４５分間撹拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０１５－ｅ（１．２２ｇ、９４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

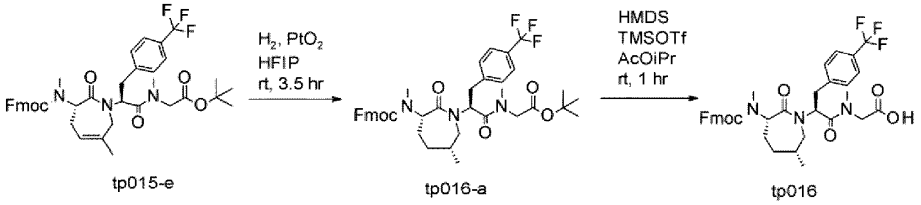
[0785] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１５－ｅ（１．０ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を酢酸イソプロピル（５ｍｌ）に溶解し、ヘキサメチルジシラザン（０．７２８ｍｌ、３．４７ｍｍｏｌ）を添加後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（０．５ｍｌ、２．７８ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を１時間撹拌後、１Ｍリン酸水素二カリウム（５ｍｌ）を添加して反応を停止した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水（１０ｍｌｘ２）で洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、ｔｐ０１５（１．０ｇ、９０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0786] 化合物ｔｐ０１６の合成

[化211]



tp015-e　　tp016-a　　tp016

[0787] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１５－ｅ（４ｇ、５．５６ｍｍｏｌ）と酸化白金（０．３７９ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）の混合物に１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロプロパン－２－オール（１００ｍｌ）を添加した。得られた混合物を撹拌しながら減圧し、水素で置換した。この水素置換の操作を計３回行い、水素雰囲気下室温で３．５時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄して減圧下、溶媒を留去した。得られた粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０１６－ａを得た（３．０５ｇ，７６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．３０分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

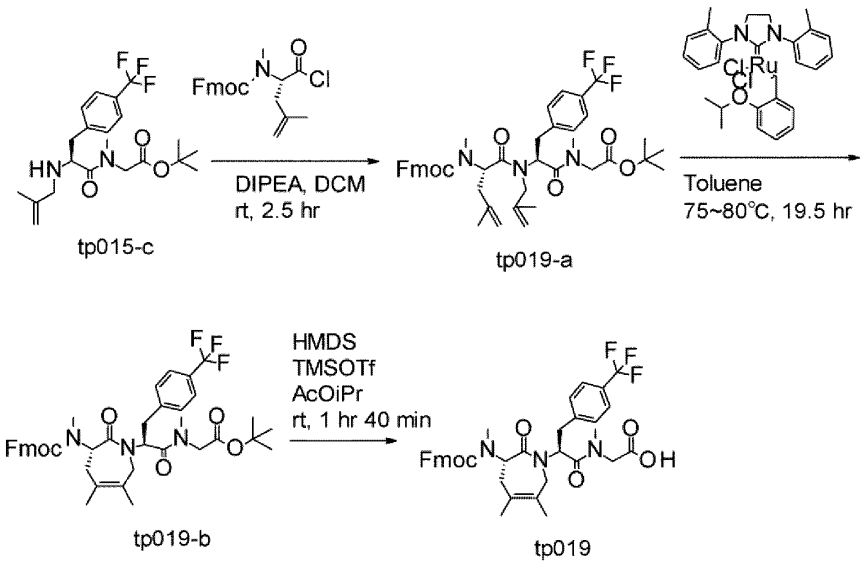
[0788] 得られたｔｐ０１６－ａを用いて、化合物ｔｐ０１５の合成と同様の反応条件にてｔｐ０１６を得た。（２．６１ｇ、９４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．９２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

[0789] 化合物ｔｐ０１９の合成

[化212]



[0790] ｔｐ０１５－ｃを出発原料とし、化合物ｔｐ０１５－ｄの合成と同様の手法にてｔｐ００１９－ａを得た（１．２８ｇ，７０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７６３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：３．１３分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

[0791] 得られたｔｐ０１９－ａを用いて、化合物ｔｐ０１５－ｅの合成と同様の反応条件にてｔｐ０１９－ｂを得た（０．６６７ｇ，６２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７３５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：３．６６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

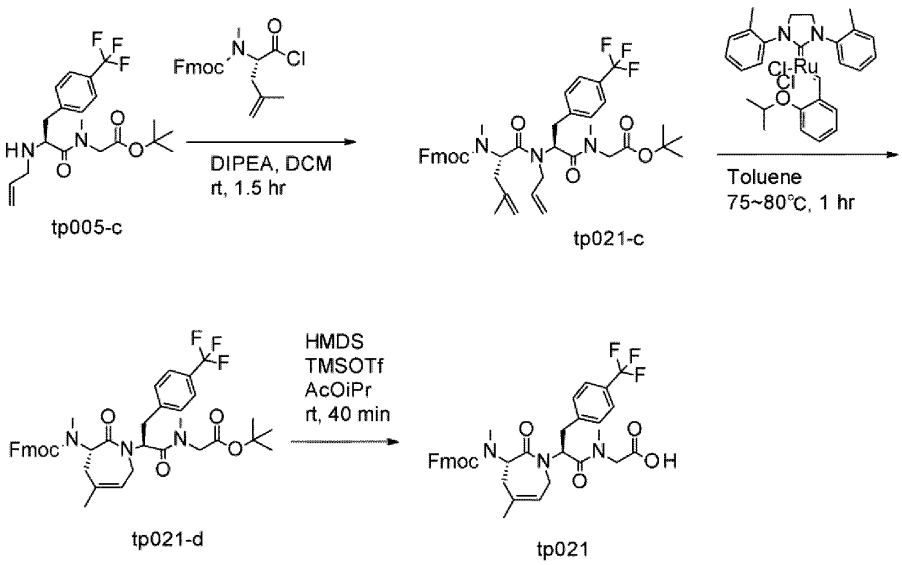
[0792] 得られたｔｐ０１９－ｂを用いて、化合物ｔｐ０１５の合成と同様の反応条件にてｔｐ０１９を得た（０．５４ｇ，８８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６７９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．８２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

[0793] 化合物ｔｐ０２１の合成

[化213]



[0794] ｔｐ００５－ｃを用いて、化合物ｔｐ０１５－ｄの合成と同様の反応条件にてｔｐ０２１－ｃを得た（３．８７ｇ，７２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７４９（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

[0795] 得られたｔｐ０２１－ｃを用いて、化合物ｔｐ０１５－ｅの合成と同様の反応条件にてｔｐ０２１－ｄを得た（３．３５ｇ，９０％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．１９分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

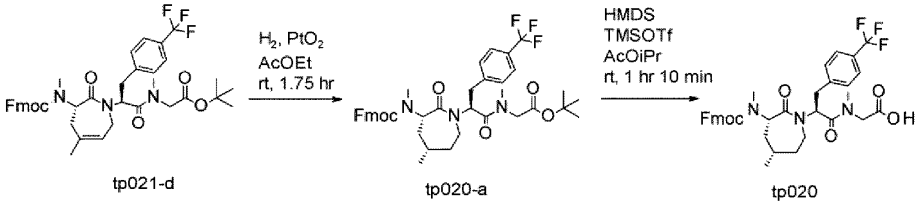
[0796] 得られたｔｐ０２１－ｄを用いて、化合物ｔｐ０１５の合成と同様の反応条件にてｔｐ０２１を得た（１．１３ｇ，８２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．８０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

[0797] 化合物ｔｐ０２０の合成

[化214]



tp021-d　　tp020-a　　tp020

[0798] ｔｐ０２１－ｄを出発原料とし、化合物ｔｐ０１６－ａの合成と同様の手法にてｔｐ００２０－ａを得た（１．６９ｇ，ｑｕａｎｔ．）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７２３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．３５分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

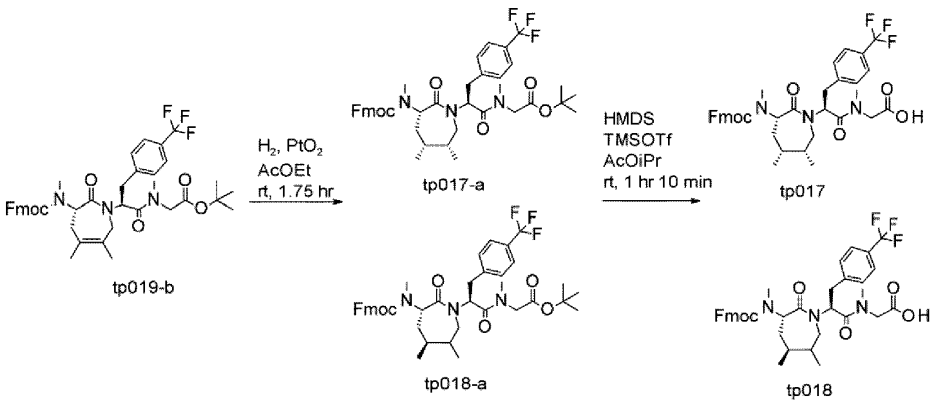
[0799] 得られたｔｐ０２０－ａを用いて、化合物ｔｐ０１６の合成と同様の反応条件にてｔｐ０２０を得た。（１．２５ｇ、７７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６６６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．９１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

[0800] 化合物ｔｐ０１７及びｔｐ０１８の合成

[化215]



tp019-b　　tp017-a　　tp017

tp018-a　　tp018

[0801] ｔｐ０１９－ｂを出発原料とし、化合物ｔｐ０１６－ａの合成と同様の手法にてｔｐ００１７－ａとｔｐ０１８－ａの（２．３：１）の混合物を得た（１．５６ｇ，５８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７３７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：２．５１分、２．５９分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

[0802] 得られたｔｐ００１７－ａとｔｐ０１８－ａの（２．３：１）の混合物を用いて、化合物ｔｐ０１６の合成と同様の反応条件にてｔｐ０１７とｔｐ０１８の混合物を得た。（１．３１ｇ、９１％）。

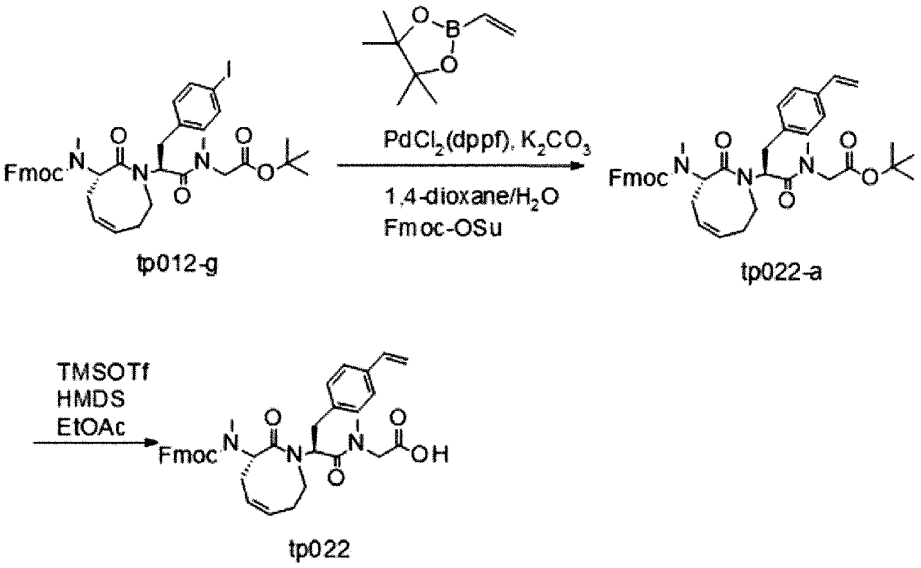
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６８０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：３．０４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

ｔｐ０１７とｔｐ０１８は分離していない。

[0803] 化合物ｔｐ０２２の合成

[化216]



[0804] 窒素雰囲気下、ｔｐ０１２－ｇ（２０．１ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８６ｍＬ）と水（４３ｍＬ）に溶解させ、炭酸カリウム（１０．７ｇ、７８．０ｍｍｏｌ）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１．０６ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、ビニルボロン酸ピナコールエステル（５．９７ｇ、３８．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を９０℃に加熱し、４時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、一晩静置した後、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（４．３６ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル（２００ｍＬ）とハーフ食塩水（２００ｍＬ）を加え、セライトろ過した後に有機相を単離した。有機相をハーフ食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて得られ

た溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０２２－ａの粗生成物（１７．４３ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６７８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９７分（分析条件ＳＭＤＦＡ５０）

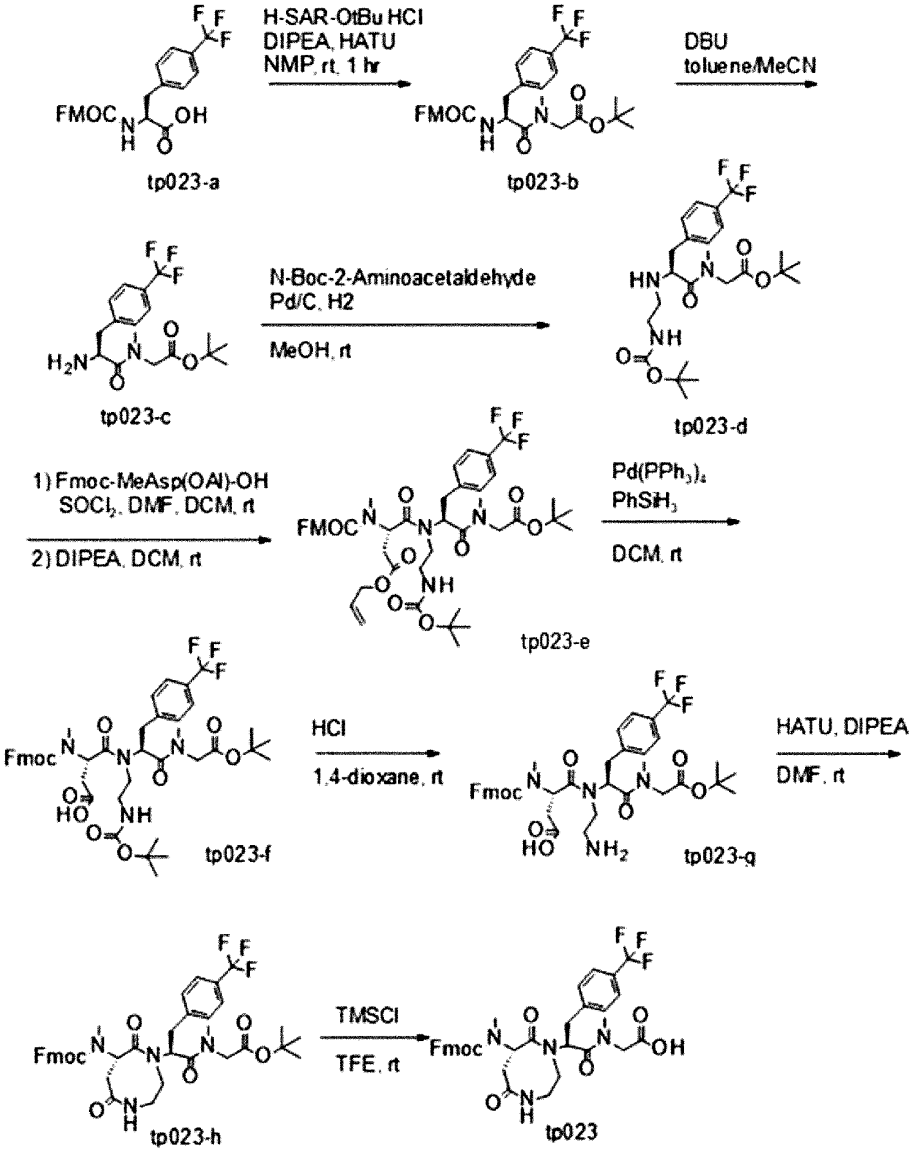
[0805] 窒素雰囲気下、上記のｔｐ０２２－ａ（１７．４３ｇ）を酢酸エチル（１２９ｍＬ）に溶解し、ヘキサメチルジシラザン（１３．５ｍＬ、６４．３ｍｍｏｌ）を添加後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（９．２９ｍＬ、５１．４ｍｍｏｌ）を３分かけて滴下した。得られた反応混合物を１時間撹拌後、氷冷下で反応溶液に５％リン酸水素二ナトリウム水溶液（１７０ｍｌ）を加えて反応を停止した。反応溶液を室温まで昇温後、水（８５ｍＬ）を加え、リン酸を加えてｐＨ３へと調節した。有機相を分離して、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、ｔｐ０２２（７．６０ｇ、４８％、２工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６２２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６０分（分析条件ＳＭＤＦＡ５０）

[0806] 化合物ｔｐ０２３の合成

[化217]



[0807] 窒素雰囲気下、ｔｐ０２３－ａ（１０．１ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）とサルコシンｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（４．１１ｇ、２２．６ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（５５ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＰＥＡ（１１．６ｍｌ、６６．５ｍｍｏｌ）とＨＡＴＵ（１０．１ｇ、２６．６ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１．５時間攪拌した。続いて、反応溶液をトルエン（２００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）、３．５％炭酸水素カリウム水溶液（１００ｍＬ）、１Ｍ

リン酸二水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で順次洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた溶液を減圧下濃縮することでｔｐ０２３－ｂの粗生成物を得た。得られたｔｐ０２３－ｂはそのまま次の工程に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５８３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0808] 上記ｔｐ０２３－ｂの粗生成物（２２．２ｍｍｏｌ）をトルエン（１３０ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下、０℃でＤＢＵ（３．３４ｍＬ、２２．２ｍｍｏｌ）を加えて０℃にて２０分間攪拌した。反応溶液に１Ｍリン酸二水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、生じた沈殿をろ取した。得られた沈殿をトルエン／ｎ－ヘキサンと水で洗浄し、減圧下乾燥させることで目的物を得た。この際、ろ液および洗浄溶液から有機相を回収し、０．２規定塩酸／アセトニトリル（１１３ｍＬ／５０ｍＬ）および水／アセトニトリル（８０ｍＬ／４０ｍＬ）にて抽出した。水相を回収し、３Ｎリン酸水溶液にてｐＨ１１へと調節し、酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。ろ取した固体と、抽出物を混ぜ合わせ、ｔｐ０２３－ｃ（７．５６ｇ、９５％、２工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３６１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0809] 窒素雰囲気下、Ｎ－ＢＯＣ－２－アミノアセトアルデヒド（３．３４ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）をメタノール（２１０ｍＬ）に溶解させ、０℃に氷冷した。ここに１０％パラジウム炭素（１．６７ｇ、５０ｗｔ％）を加え、続いてｔｐ０２３－ｃ（７．５６ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）のメタノール溶液（６ｍＬ）を加えた。反応溶液を１気圧の水素雰囲気下０℃で２．５時間攪拌し、その後室温に昇温して１．５時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液－メタノール）で精製し、ｔｐ０２３－ｄ（７．０３ｇ、６７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５０５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0810] 窒素雰囲気下、Ｆｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ（ＯＡｌ）－ＯＨ（化合物３５８－ｃ、４．２７ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を室温にてＤＣＭ（２６ｍｌ）に溶解し、ＤＭＦ（０．０８１ｍｌ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加後、塩化チオニル（２．０８ｍｌ、２８．７ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を３０分間撹拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエン（３０ｍｌ）を添加し、減圧下濃縮した。この操作を計２回行い、得られたＦｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ（ＯＡｌ）－Ｃｌの粗生成物をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、続く反応に用いた。

[0811] 窒素雰囲気下、調製したＦｍｏｃ－ＭｅＡｓｐ（ＯＡｌ）－ＣｌのＤＣＭ（１０ｍｌ）溶液に、ｔｐ０２３－ｄ（３．０７ｇ、６．１０ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（６．０５ｍＬ、３４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液を加えた。反応溶液を室温にて３時間攪拌した後、３．５％炭酸水素カリウム水溶液（３０ｍＬ）を加えた。有機相を回収し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、ｔｐ０２３－ｅ（４．７２ｇ、８７％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８９６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．１６分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0812] 窒素雰囲気下、ｔｐ０２３－ｅ（４．７２ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５３ｍＬ）に溶解させ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（１８３ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）を加えた後、フェニルシラン（０．４５４ｍＬ、３．６９ｍｍｏｌ）を滴下にてゆっくりと加えた。反応溶液を室温下２．５時間攪拌し、ＴＢＭＥ（９４ｍＬ）を加えた。有機相を５０％炭酸水素ナトリウム水溶液／アセトニトリル（４７ｍＬ／９．４ｍＬ）にて洗浄し、有機相を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留

水）にて精製し、ｔｐ０２３－ｆ（３．９９ｇ、８８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝８５６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0813] ｔｐ０２３－ｆ（１．９６ｇ、２．２９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）に溶解させ、４規定塩酸１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）を加えて室温下、４．５時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、ｔｐ０２３－ｇの粗生成物を得た。得られた粗生成物はそのまま次の工程に使用した。

[0814] ＨＡＴＵ（２．６６ｇ、７．００ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（７５ｍＬ）に溶解させ、上記のｔｐ０２３－ｇの粗生成物とＤＩＰＥＡ（１．４６ｍＬ、８．４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（１００ｍＬ）を１００分かけて滴下した。その後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）を加え、得られた混合溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回抽出した。有機相を混ぜ合わせ、水（１００ｍＬ）で２回、飽和食塩水（１００ｍＬ）で１回洗浄した。得られた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、ｔｐ０２３－ｈ（０．５６ｇ、３３％、２工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７３８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０４分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0815] ｔｐ０２３－ｈ（０．５６ｇ、０．７６０ｍｍｏｌ）を２，２，２－トリフルオロエタノール（１０ｍＬ）に溶解させ、クロロトリメチルシラン（０．２８８ｍＬ、２．２８ｍｍｏｌ）を加えて室温下１時間撹拌した。反応溶液にクロロトリメチルシラン（０．１５ｍＬ、１．１９ｍｍｏｌ）を加え、２．５時間撹拌した後、クロロトリメチルシラン（０．０５ｍＬ、０．３９６ｍｍｏｌ）を加え、さらに１．５時間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製することでｔｐ０２３（０

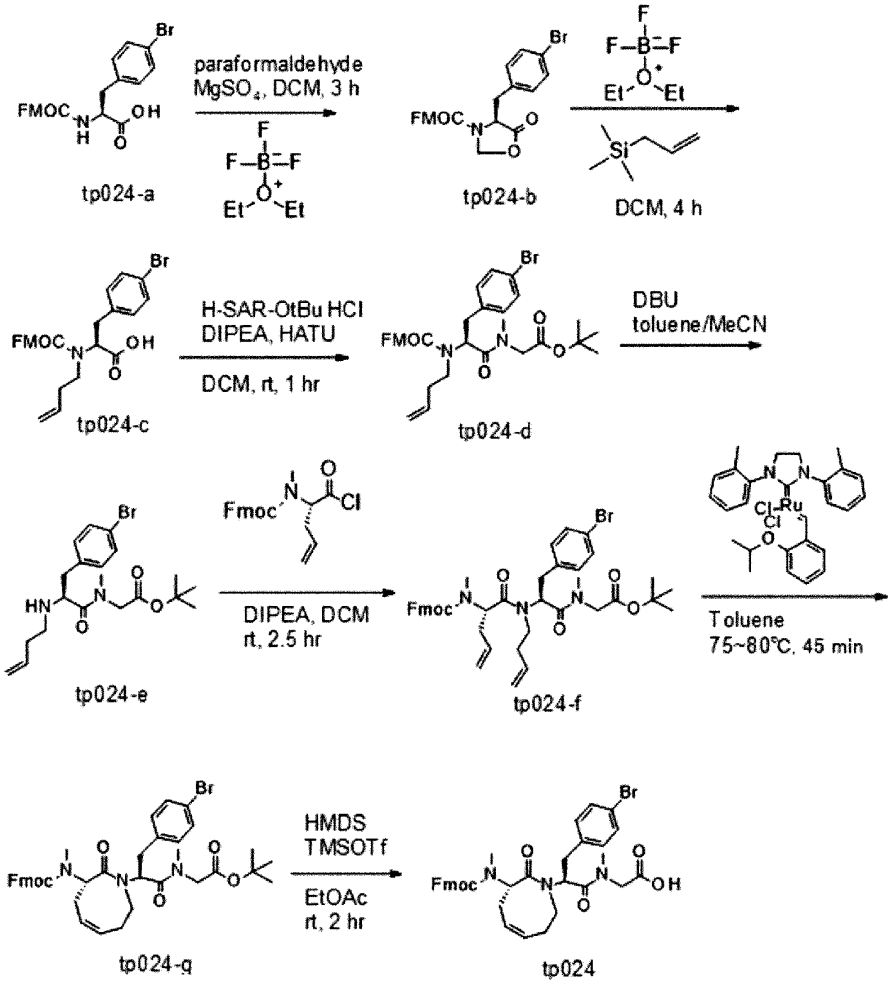
．２８ｇ、５４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８０分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0816] 化合物ｔｐ０２４の合成

[化218]



[0817] ｔｐ０２４－ａ（１５．０ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２１４ｍＬ）に溶解させ、無水硫酸マグネシウム（９．６８ｇ、８０．０ｍｍｏｌ）、パラホルムアルデヒド（２．９０ｇ、９６．０ｍｍｏｌ）、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（４．０８ｍＬ、３２．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルでろ過し、シリカゲルをジ

クロロメタン（２００ｍＬ）で洗浄した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られたｔｐ０２４－ｂの粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

保持時間：１．４７２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0818] 窒素雰囲気下、上記のｔｐ０２４－ｂ（３２．２ｍｍｏｌ）の粗生成物をジクロロメタン（３２２ｍＬ）に溶解させアリルトリメチルシラン（３５．８ｍＬ、２２５ｍｍｏｌ）と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体（２０．２ｍＬ、１６１ｍｍｏｌ）を加え、室温で８９時間攪拌した。反応溶液を０℃に冷却し、水（２５ｍＬ）を加えた。混合溶液をセライトろ過し、セライトをジクロロメタン（１００ｍＬ）で洗浄した。得られたろ液を１規定リン酸水素二カリウム水溶液（２００ｍＬ）、５０％食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた後、減圧下濃縮することでｔｐ０２４－ｃ（１６．４ｇ、９８％、２工程）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５２０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．５６３分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0819] 窒素雰囲気下、ｔｐ０２４－ｃ（１６．４ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）とサルコシンｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（５．７２ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＰＥＡ（１６．５ｍｌ、９５．０ｍｍｏｌ）とＨＡＴＵ（１４．４ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１時間攪拌した。続いて、反応溶液を水（１００ｍＬ）、３．５％炭酸水素カリウム水溶液（１００ｍＬ）、１Ｍリン酸水素二カリウム水溶液（１００ｍＬ）で順次洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた溶液を減圧下濃縮し、ｔｐ０２４－ｄの粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル－ｎ－ヘキサン）により精製し、ｔｐ０２４－ｄ（１３．１ｇ、６４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６４７（Ｍ＋Ｎａ）＋

保持時間：１．６８０分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0820] ｔｐ０２４－ｄ（１３．１ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）をトルエン（１３５ｍＬ）に溶解させ、ＤＢＵ（３．０２ｍＬ、２０．２ｍｍｏｌ）を加えて室温

にて２０分間攪拌した。反応溶液を１Ｍリン酸二水素カリウム水溶液（８０ｍＬ）で洗浄した後、有機相にｎ－ヘキサン（１４０ｍＬ）、水（１４０ｍＬ）、アセトニトリル（７０ｍＬ）および２Ｎ塩酸（１２ｍＬ）を加えて振り混ぜた。水相を回収し、有機相を水／アセトニトリル／２Ｎ塩酸（３０ｍＬ／１５ｍＬ／３ｍＬ）で抽出した。得られた水相を混ぜ合わせ、３Ｎリン酸（１２ｍＬ）を加えてｐＨ８へと調整した。得られた混合溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ、５０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することでｔｐ０２４－ｅ（８．２０ｇ、９５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８４９分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0821] 窒素雰囲気下、（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ペンター４－エン酸（７．４５ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）を室温にてＤＣＭ（８５ｍｌ）に溶解し、ＤＭＦ（０．１６４ｍｌ、２．１２ｍｍｏｌ）を添加後、塩化チオニル（３．８５ｍｌ、５３．０ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を２０分間撹拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣にトルエン（２０ｍｌ）を添加し、減圧下濃縮した。この操作を計２回行い、得られた粗生成物をＤＣＭ（２３ｍＬ）に溶解し、続く反応に用いた。

[0822] 窒素雰囲気下、調製した（Ｓ）－（１－クロロ－１－オキソペンター４－エン－２－イル）（メチル）カルバミン酸（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチルのＤＣＭ（２３ｍｌ）溶液に、ｔｐ０２４－ｅ（８．２０ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（１１．８ｍＬ、６７．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７２ｍＬ）溶液を加えた。反応溶液を室温にて２時間攪拌した後、１Ｍリン酸二水素カリウム水溶液（８２ｍＬ）で洗浄した。続いて、有機相を３．５％炭酸水素カリウム水溶液（８２ｍＬ）で洗浄し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０２４－ｆ（１４．０ｇ、９６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７５８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．７３７分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０４）

[0823] 窒素雰囲気下、３口フラスコ中でｔｐ０２４－ｆ（１．００ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）と１，４－ベンゾキノンを１，２－ジクロロエタン（４０ｍＬ）に溶解させ、反応溶液を８０℃に昇温した。８０℃で攪拌した反応溶液に第一世代グラブス触媒（５５ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロメタン溶液（４ｍＬ）を１時間かけて滴下した。続いて反応溶液を８０℃にてさらに１時間攪拌し、室温に冷却後減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン－酢酸エチル）にて精製し、ｔｐ０２４－ｇ（０．６５ｇ、６８％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝７３０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．００２分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０６）

[0824] 窒素雰囲気下、ｔｐ０２４－ｇ（１．８０ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、ヘキサメチルジシラザン（１．２９ｍＬ、６．１６ｍｍｏｌ）を添加後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（０．８９ｍＬ、４．９３ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を１５０分間撹拌後、反応溶液をｎ－ヘキサン（５０ｍＬ）で希釈し、３．５％炭酸水素カリウム水溶液／アセトニトリル（２／１、４０ｍＬ）にて１回抽出した。水相をリン酸によりｐＨ３へと調節し、酢酸エチル（３０ｍＬ）にて抽出した。得られた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）にて精製し、ｔｐ０２４（０．９２ｇ、５５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６７４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６２５分（分析条件ＳＭＤ　ｍｅｔｈｏｄ＿０６）

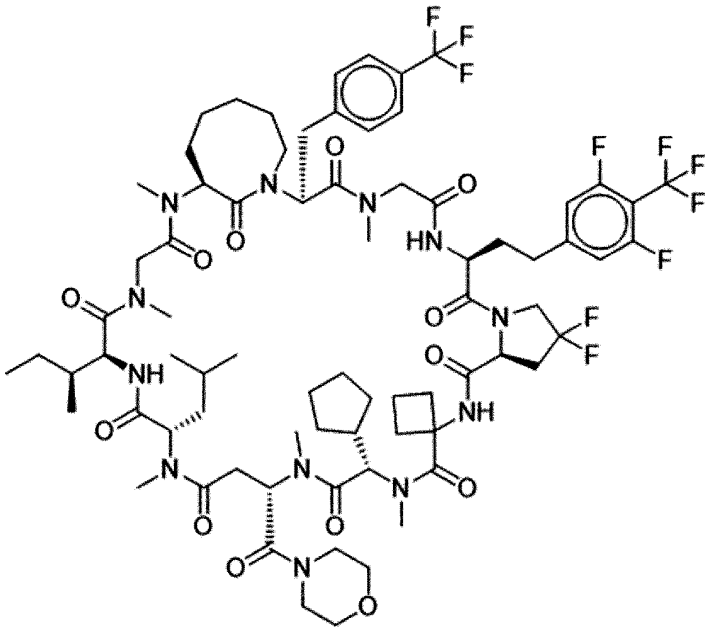
[0825] 化合物ＰＰ０４６４の合成

原料として化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎ（０．４２６ｍｍｏｌ／ｇ，１００ｍｇ）を用い、Ｆｍｏｃ－ｃＶａｌ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ（４－Ｆ

２）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｈｐｈ（４－ＣＦ３－３５－Ｆ２）－ＯＨ、化合物ｔｐ００２、Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＭｅＬｅｕ－ＯＨを用いた。本実施例で記載した基本となるＦｍｏｃ法によるペプチド伸長反応、伸長したペプチドのレジンからの切り出し、切り出したペプチドの環化（環化試薬として（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＣＯＭＵ）を使用）、および環状ペプチドの精製を行い、目的とする化合物ＰＰ０４６４（１７．２ｍｇ、２６％）を得た。

[0826] 化合物ＰＰ０４６４

[化219]



ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５６８．２（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：７．９７９分（分析条件ＳＳＣ－ＡＡ－０２／０３）

[0827] 表５および表６に示されるアミノ酸が担持されたレジンを原料とし、化合物ＰＰ０４６４の製造法と同様に上述のＦｍｏｃ法に準じて以下の化合物を製造した。必要に応じて脱保護反応を追加した。

化合物ＰＰ０４６４、ＰＰ０４６５、ＰＰ０４６６、ＰＰ０４６７、ＰＰ０４６８、ＰＰ０４６９、ＰＰ０４７０、ＰＰ０４７１、ＰＰ０４７２、ＰＰ０４７３、ＰＰ０４７４、ＰＰ０４７５、ＰＰ０４７６、ＰＰ０４７７、ＰＰ０４７８、ＰＰ０４７９、ＰＰ０４８０、ＰＰ０４８１、ＰＰ０４８３、ＰＰ０４８４、ＰＰ０４８５、ＰＰ０４８７、ＰＰ０４８８、ＰＰ０４９０、ＰＰ０４９１、ＰＰ０４９２、ＰＰ０４９３、ＰＰ０４９４、ＰＰ０４９５、ＰＰ０４９６、ＰＰ０４９７、ＰＰ０４９８、ＰＰ０４９９、ＰＰ０５００、ＰＰ０５０１、ＰＰ０５０２、ＰＰ０５０３、ＰＰ０５０４、ＰＰ０５０５、ＰＰ０５０６、ＰＰ０５０７、ＰＰ０５０８、ＰＰ０５０９、ＰＰ０５１０、ＰＰ０５１１、ＰＰ０５１２、ＰＰ０５１３、ＰＰ０５１４、ＰＰ０５１５、ＰＰ０５１６、ＰＰ０５２０、ＰＰ０５２１、ＰＰ０５２２、ＰＰ０５２３、ＰＰ０５３８、ＰＰ０５３９、ＰＰ０５４０、ＰＰ０５４１、ＰＰ０５４２、ＰＰ０５４３、ＰＰ０５４４、ＰＰ０５４５、ＰＰ０５４６、ＰＰ０５４７、ＰＰ０５４８、ＰＰ０５４９、ＰＰ０５５０、ＰＰ０５５１、ＰＰ０５５２、ＰＰ０５５３、ＰＰ０５５４、ＰＰ０５５５、ＰＰ０５５６、ＰＰ０５５７、ＰＰ０５５８、ＰＰ０５５９、ＰＰ０５６０、ＰＰ０５６１、ＰＰ０５６２、ＰＰ０５６３、ＰＰ０５６４、ＰＰ０５６５、ＰＰ０５６６、ＰＰ０５６７、ＰＰ０５６８、ＰＰ０５６９、ＰＰ０５７０、ＰＰ０５７１、ＰＰ０５７２、ＰＰ０５７３、ＰＰ０５７４、ＰＰ０５７５、ＰＰ０５７６、ＰＰ０５７７、ＰＰ０５７８、ＰＰ０５７９、ＰＰ０５８０、ＰＰ０５８１、ＰＰ０５８２、ＰＰ０５８３、ＰＰ０５８４、ＰＰ０５８５、ＰＰ０５８６、ＰＰ０５８７、ＰＰ０５８８、ＰＰ０５８９、ＰＰ０５９０、ＰＰ０５９１、ＰＰ０５９４、ＰＰ０５９５、ＰＰ０５９６、ＰＰ０５９７、ＰＰ０５９８、ＰＰ０６３０、ＰＰ０６３１、ＰＰ０６３２、ＰＰ０６３３、ＰＰ０６３４、ＰＰ０６３５、ＰＰ０６３６、ＰＰ０６３７、ＰＰ０６３８、ＰＰ０６３９、ＰＰ０６４０、ＰＰ０６４１、ＰＰ０６４２、ＰＰ０６４３、ＰＰ０６４４、ＰＰ０６４５、ＰＰ０６４６、ＰＰ０６４７、ＰＰ０６４８、ＰＰ０６４９、ＰＰ０６５０、ＰＰ０６５１、ＰＰ０

６５２、ＰＰ０６５３、ＰＰ０６５４、ＰＰ０６５５、ＰＰ０６５６、ＰＰ０６５７、ＰＰ０６５８、ＰＰ０６５９、ＰＰ０６６０、ＰＰ０６６１、ＰＰ０６６２、ＰＰ０６６３、ＰＰ０６６４、ＰＰ０６６５、ＰＰ０６６６、ＰＰ０６６７、ＰＰ０６６８、ＰＰ０６６９、ＰＰ０６７０、ＰＰ０６７１、ＰＰ０６７２、ＰＰ０６７３、ＰＰ０６７４、ＰＰ０６７５、ＰＰ０６７８、ＰＰ０６７９、ＰＰ０６８０、ＰＰ０６８１、ＰＰ０６８２、ＰＰ０６８３、ＰＰ０６８４、ＰＰ０６８５、ＰＰ０６８６、ＰＰ０６８７、ＰＰ０６８８、ＰＰ０６８９、ＰＰ０６９０、ＰＰ０６９３、ＰＰ０６９４、ＰＰ０６９５、ＰＰ０６９６、ＰＰ０６９７、ＰＰ０６９８、ＰＰ０６９９、ＰＰ０７００、ＰＰ０７０１、ＰＰ０７０２、ＰＰ０７０３、ＰＰ０７０４、ＰＰ０７０５、ＰＰ０７０６、ＰＰ０７０８、ＰＰ０７０９、ＰＰ０７１０、ＰＰ０７１１、ＰＰ０７１２、ＰＰ０７１３、ＰＰ０７１４、ＰＰ０７１５、ＰＰ０７１６、ＰＰ０７１７、ＰＰ０７１８、ＰＰ０７１９、ＰＰ０７２０、ＰＰ０７２１、ＰＰ０７２２、ＰＰ０７２３、ＰＰ０７２４、ＰＰ０７２５、ＰＰ０７２６、ＰＰ０７２７、ＰＰ０７２８、ＰＰ０７２９、ＰＰ０７３０、ＰＰ０７３１、ＰＰ０７３２、ＰＰ０７３３、ＰＰ０８０６、ＰＰ０８０７、ＰＰ０８０８、ＰＰ０８０９、ＰＰ０８１０、ＰＰ０８１１、ＰＰ０８１２、ＰＰ０８１３、ＰＰ０８１４、ＰＰ０８１５、ＰＰ０８１６、ＰＰ０８１７、ＰＰ０８１８、ＰＰ０８１９、ＰＰ０８２０、ＰＰ０８２１、ＰＰ０８２２、ＰＰ０８２３、ＰＰ０８２４、ＰＰ０８２５、ＰＰ０８２６、ＰＰ０８２７、ＰＰ０８２８、ＰＰ０８２９、ＰＰ０８３０、ＰＰ０８３１、ＰＰ０８３２、ＰＰ０８３３、ＰＰ０８３４、ＰＰ０８３５、ＰＰ０８３６、ＰＰ０８３７、ＰＰ０８３８、ＰＰ０８３９、ＰＰ０８４０、ＰＰ０８４１、ＰＰ０８４２、ＰＰ０８４３、ＰＰ０８４４、ＰＰ０８４５、ＰＰ０８４６、ＰＰ０８４７、ＰＰ０８４８、ＰＰ０８４９、ＰＰ０８５０、ＰＰ０８５１、ＰＰ０８５２、ＰＰ０８５３、ＰＰ０８５４、ＰＰ０８５５、ＰＰ０８５６、ＰＰ０８５７、ＰＰ０８５８、ＰＰ０８５９、ＰＰ０８６０、ＰＰ０８６１、ＰＰ０８６２、ＰＰ０８６３、ＰＰ０８６４、ＰＰ０

865、PP0866、PP0867、PP0868、PP0869、PP0870、PP0871、PP0872、PP0873、PP0926、PP0927、PP0928、PP0929、PP0930、PP0931、PP0932、PP0933、PP0934、PP0935、PP0936、PP0937、PP0938、PP0939、PP0940、PP0941、PP0942、PP0943、PP0944、PP0945、PP0946、PP0947、PP0948、PP0949、PP0950、PP0951、PP0952、PP0953、PP0954、PP0955、PP0956、PP0958、PP0959、PP0960、PP0961、PP0962、PP0963、PP0964、PP0965、PP0966、PP0967、PP0968、PP0969、PP0970、PP0971、PP0972、PP0973、PP0975、PP0976、PP0977、PP0978、PP0979、PP0980、PP0981、PP0982、PP0983、PP0984、PP1017、PP1018、PP1019、PP1020、PP1021、PP1022、PP1024、PP1025、PP1026、PP1027、PP1028、PP1029、PP1030、PP1031、PP1032、PP1033、PP1034、PP1035、PP1036、PP1037、PP1038、PP1039、PP1040、PP1041、PP1042、PP1043、PP1044、PP1045、PP1046、PP1047、PP1048、PP1049、PP1050、PP1051、PP1052、PP1053、PP1054、PP1056、PP1057、PP1058、PP1059、PP1060、PP1063、PP1064、PP1065、PP1086、PP1087、PP1088、PP1089、PP1090、PP1091、PP1092、PP1093、PP1094、PP1095、PP1096、PP1097、PP1098、PP1099、PP1100、PP1101、PP1102、PP1103、PP1104、PP1105、PP1106、PP1107、PP1108、PP1109、PP1110、PP1

１１１、ＰＰ１１１２、ＰＰ１１１３、ＰＰ１１１４、ＰＰ１１１５、ＰＰ１１１６、ＰＰ１１１７、ＰＰ１１１８、ＰＰ１１１９、ＰＰ１１２０、ＰＰ１１２１、ＰＰ１１２２、ＰＰ１１２３、ＰＰ１１２４、ＰＰ１１２５、ＰＰ１１２６、ＰＰ１１２７、ＰＰ１１２８、ＰＰ１１２９、ＰＰ１１３０、ＰＰ１１３１、ＰＰ１１３２、ＰＰ１１３３、ＰＰ１１３４、ＰＰ１１３５、ＰＰ１１３６、ＰＰ１１３７、ＰＰ１１３８、ＰＰ１１３９、ＰＰ１１４０、ＰＰ１１４１、ＰＰ１１４２、ＰＰ１１４３、ＰＰ１１４４、ＰＰ１１４５、ＰＰ１１４６、ＰＰ１１４７、ＰＰ１１４８、ＰＰ１１４９、ＰＰ１１５０、ＰＰ１１５５、ＰＰ１１５６、ＰＰ１１５７、ＰＰ１１５８、ＰＰ１１５９、ＰＰ１１６０、ＰＰ１１６１、ＰＰ１１６２、ＰＰ１１６３、ＰＰ１１６４、ＰＰ１１６５、ＰＰ１１６６、ＰＰ１１６７、ＰＰ１１６８、ＰＰ１１６９、ＰＰ１１７０、ＰＰ１１７１、ＰＰ１１７２、ＰＰ１１７３、ＰＰ１１７４、ＰＰ１１７５、ＰＰ１１７６、ＰＰ１１７７、ＰＰ１１７８、ＰＰ１１７９、ＰＰ１１８０、ＰＰ１１８１、ＰＰ１１８２、ＰＰ１１８３、ＰＰ１１８４、ＰＰ１１８５、ＰＰ１１８６、ＰＰ１１８７、ＰＰ１１８８、ＰＰ１１８９、ＰＰ１１９０、ＰＰ１１９１、ＰＰ１１９２、ＰＰ１１９３、ＰＰ１１９４、ＰＰ１１９５、ＰＰ１１９６、ＰＰ１１９７、ＰＰ１１９８、ＰＰ１１９９、ＰＰ１２００、ＰＰ１２０１、ＰＰ１２０２、ＰＰ１２０３、ＰＰ１２０４、ＰＰ１２０５、ＰＰ１２０６、ＰＰ１２０７、ＰＰ１２０８、ＰＰ１２０９、ＰＰ１２１０、ＰＰ１２１１、ＰＰ１２１２、ＰＰ１２１３、ＰＰ１２１４、ＰＰ１２１５、ＰＰ１２１６、ＰＰ１２１７、ＰＰ１２１８、ＰＰ１２１９、ＰＰ１２２０、ＰＰ１２２１、ＰＰ１２２２、ＰＰ１２２３、ＰＰ１２２４、ＰＰ１２２５、ＰＰ１２２６、ＰＰ１２２７、ＰＰ１２２８、ＰＰ１２２９、ＰＰ１２３０、ＰＰ１２３１、ＰＰ１２３２、ＰＰ１２３３、ＰＰ１２３４、ＰＰ１２３５、ＰＰ１２４２、ＰＰ１２４３、ＰＰ１２４４、ＰＰ１２４５、ＰＰ１２４６、ＰＰ１２４７、ＰＰ１２４８、ＰＰ１２４９、ＰＰ１２５０、ＰＰ１２５１、ＰＰ１２５２、ＰＰ１２５３、ＰＰ１２５４、ＰＰ１２５５、ＰＰ１２５６、ＰＰ１

２５７、ＰＰ１２５８、ＰＰ１２５９、ＰＰ１２６０、ＰＰ１２６１、ＰＰ１２６２、ＰＰ１２６３、ＰＰ１２６４、ＰＰ１２６５、ＰＰ１２６６、ＰＰ１２６７、ＰＰ１２６８、ＰＰ１２６９、ＰＰ１２７０、ＰＰ１２７１、ＰＰ１２７２、ＰＰ１２７３、ＰＰ１２７４、ＰＰ１２７５、ＰＰ１２７６、ＰＰ１２７７、ＰＰ１２７８、ＰＰ１２７９、ＰＰ１２８０、ＰＰ１２８１、ＰＰ１２８２、ＰＰ１２８３、ＰＰ１２８４、ＰＰ１２８５、ＰＰ１２８６、ＰＰ１２８７、ＰＰ１２８８、ＰＰ１２８９、ＰＰ１２９０、ＰＰ１２９１、ＰＰ１２９２、ＰＰ１２９３、ＰＰ１２９４、ＰＰ１２９５、ＰＰ１２９６、ＰＰ１２９７、ＰＰ１２９８、ＰＰ１２９９、ＰＰ１３３６、ＰＰ１３３７、ＰＰ１３３８、ＰＰ１３３９、ＰＰ１３４０、ＰＰ１３４１、ＰＰ１３４２、ＰＰ１３４３、ＰＰ１３４４、ＰＰ１３４５、ＰＰ１３４６、ＰＰ１３４７、ＰＰ１３４８、ＰＰ１３４９、ＰＰ１３５０、ＰＰ１３５１、ＰＰ１３５２、ＰＰ１３５３、ＰＰ１３５４、ＰＰ１３５５、ＰＰ１３５６、ＰＰ１３５７、ＰＰ１３５８、ＰＰ１３５９、ＰＰ１３６０、ＰＰ１３６１、ＰＰ１３６２、ＰＰ１３６３、ＰＰ１３６４、ＰＰ１３６５、ＰＰ１３６６、ＰＰ１３６７、ＰＰ１３６８、ＰＰ１３６９、ＰＰ１３７０、ＰＰ１３７１、ＰＰ１３７２、ＰＰ１３７３、ＰＰ１３７４、ＰＰ１３７５、ＰＰ１３７６、ＰＰ１３７７、ＰＰ１３７８、ＰＰ１３７９、ＰＰ１３８０、ＰＰ１３８１、ＰＰ１３８２、ＰＰ１３８３、ＰＰ１３８４、ＰＰ１３８５、ＰＰ１３８６、ＰＰ１３９０、ＰＰ１３９１、ＰＰ１３９２、ＰＰ１３９３、ＰＰ１３９４、ＰＰ１３９５、ＰＰ１３９６、ＰＰ１３９７、ＰＰ１３９８、ＰＰ１３９９、ＰＰ１４００、ＰＰ１４０１、ＰＰ１４０２、ＰＰ１４０３、ＰＰ１４０４、ＰＰ１４０５、ＰＰ１４０６、ＰＰ１４０７、ＰＰ１４０８、ＰＰ１４０９、ＰＰ１４１０、ＰＰ１４１１、ＰＰ１４１２、ＰＰ１４１３、ＰＰ１４１４、ＰＰ１４１５、ＰＰ１４１６、ＰＰ１４１７、ＰＰ１４１８、ＰＰ１４１９、ＰＰ１４２０、ＰＰ１４２１、ＰＰ１４２２、ＰＰ１４２３、ＰＰ１４２４、ＰＰ１４２５、ＰＰ１４２６、ＰＰ１４２７、ＰＰ１４２８、ＰＰ１４２９、ＰＰ１４３０、ＰＰ１４３１、ＰＰ１

４３２、ＰＰ１４３３、ＰＰ１４３４、ＰＰ１４３５、ＰＰ１４３６、ＰＰ１４３７、ＰＰ１４３８、ＰＰ１４３９、ＰＰ１４４０、ＰＰ１４４１、ＰＰ１４４２、ＰＰ１４４３、ＰＰ１４４４、ＰＰ１４４５、ＰＰ１４４６、ＰＰ１４４７、ＰＰ１４４８、ＰＰ１４４９、ＰＰ１４５０、ＰＰ１４５１、ＰＰ１４５２、ＰＰ１４５３、ＰＰ１４５４、ＰＰ１４５５、ＰＰ１４５６、ＰＰ１４５７、ＰＰ１４５８、ＰＰ１４５９、ＰＰ１４６０、ＰＰ１４６１、ＰＰ１４６２、ＰＰ１４６３、ＰＰ１４６４、ＰＰ１４６５、ＰＰ１４６６、ＰＰ１４６７、ＰＰ１４６８、ＰＰ１４６９、ＰＰ１４７０、ＰＰ１４７１、ＰＰ１４７２、ＰＰ１４７３、ＰＰ１４７４、ＰＰ１４７５、ＰＰ１４７６、ＰＰ１４７７、ＰＰ１４７８、ＰＰ１４７９、ＰＰ１４８０、ＰＰ１４８１、ＰＰ１４８２、ＰＰ１４８３、
ＰＰ１４８４、ＰＰ１４８５、ＰＰ１４８６、ＰＰ１４８７、ＰＰ１４８８、ＰＰ１４８９、ＰＰ１４９０、ＰＰ１４９１、ＰＰ１４９２、ＰＰ１４９３、ＰＰ１４９４、ＰＰ１４９５、ＰＰ１４９６、ＰＰ１４９７、ＰＰ１４９８、ＰＰ１４９９、ＰＰ１５００、ＰＰ１５０１、ＰＰ１５０２、ＰＰ１５０３、ＰＰ１５０４、ＰＰ１５０５、ＰＰ１５０６、ＰＰ１５０７、ＰＰ１５０８、ＰＰ１５０９、ＰＰ１５１０、ＰＰ１５１１、ＰＰ１５１２、ＰＰ１５１３、ＰＰ１５１４、ＰＰ１５１５、ＰＰ１５１６、ＰＰ１５１７、ＰＰ１５１８、ＰＰ１５１９、ＰＰ１５２０、ＰＰ１５２１、ＰＰ１５２２、ＰＰ１５２３、ＰＰ１５２４、ＰＰ１５２５、ＰＰ１５２６、ＰＰ１５２７、ＰＰ１５２８、ＰＰ１５２９、ＰＰ１５３０、ＰＰ１５３１、ＰＰ１５３２、ＰＰ１５５８、ＰＰ１５５９、ＰＰ１５６０、ＰＰ１５６１、ＰＰ１５６２、ＰＰ１５６３、ＰＰ１５６４、ＰＰ１５６５、ＰＰ１５６６、ＰＰ１５６８、ＰＰ１５６９、ＰＰ１５７０、ＰＰ１５７１、ＰＰ１５７２、ＰＰ１５７３、ＰＰ１５７４、ＰＰ１５７５、ＰＰ１５７６、ＰＰ１５７７、ＰＰ１５７８、ＰＰ１５７９、ＰＰ１５８０、ＰＰ１５８２、ＰＰ１５８３、ＰＰ１５８４、ＰＰ１５８６、ＰＰ１５８７、ＰＰ１５８８、ＰＰ１５８９、ＰＰ１５９０、ＰＰ１５９１、ＰＰ１５９２、ＰＰ１５９３、ＰＰ１５

９４、ＰＰ１５９５、ＰＰ１５９６、ＰＰ１５９８、ＰＰ１５９９、ＰＰ１６００、ＰＰ１６０１、ＰＰ１６０３、ＰＰ１６０５、ＰＰ１６０６、ＰＰ１６０７、ＰＰ１６０８、ＰＰ１６０９、ＰＰ１６１０、ＰＰ１６１１、ＰＰ１６１２、ＰＰ１６１３、ＰＰ１６１４、ＰＰ１６１５、ＰＰ１６１６、ＰＰ１６１７、ＰＰ１６２０、ＰＰ１６２２、ＰＰ１６２３、ＰＰ１６２４、ＰＰ１６２５、ＰＰ１６２６、ＰＰ１６２７、ＰＰ１６２８、ＰＰ１６２９、ＰＰ１６３０、ＰＰ１６３１、ＰＰ１６３２、ＰＰ１６３３、ＰＰ１６３４、ＰＰ１６３５、ＰＰ１６３６、ＰＰ１６３７、ＰＰ１６３９、ＰＰ１６４０、ＰＰ１６４１、ＰＰ１６４３、ＰＰ１６４４、ＰＰ１６４５、ＰＰ１６４６、ＰＰ１６４８、ＰＰ１６４９、ＰＰ１６５０、ＰＰ１６５１、ＰＰ１６５３、ＰＰ１６５４、ＰＰ１６５５、ＰＰ１６５６、ＰＰ１６５７、ＰＰ１６５８、ＰＰ１６６０、ＰＰ１６６１、ＰＰ１６６２、ＰＰ１６６３、ＰＰ１６６５、ＰＰ１６６６、ＰＰ１６６７、ＰＰ１６６８、ＰＰ１６７０、ＰＰ１６７１、ＰＰ１６７２、ＰＰ１６７３、ＰＰ１６７４、ＰＰ１６７５、ＰＰ１６７６、ＰＰ１６７７、ＰＰ１６７８、ＰＰ１６７９、ＰＰ１６８２、ＰＰ１６８３、ＰＰ１６８４、ＰＰ１６８７、ＰＰ１６８８、ＰＰ１６８９、ＰＰ１６９１、ＰＰ１６９２、ＰＰ１６９３、ＰＰ１６９４、ＰＰ１６９６、ＰＰ１６９７、ＰＰ１６９８、ＰＰ１６９９、ＰＰ１７００、ＰＰ１７０１、ＰＰ１７０２、ＰＰ１７０３、ＰＰ１７０４、ＰＰ１７０５、ＰＰ１７０６、ＰＰ１７０７、ＰＰ１７０９、ＰＰ１７１０、ＰＰ１７１１、ＰＰ１７１３、ＰＰ１７１４、ＰＰ１７１５、ＰＰ１７１６、ＰＰ１７１７、ＰＰ１７１８、ＰＰ１７２１、ＰＰ１７２２、ＰＰ１７２７、ＰＰ１７２８、ＰＰ１７２９、ＰＰ１７３１、ＰＰ１７３２、ＰＰ１７３３、ＰＰ１７３４、ＰＰ１７３５、ＰＰ１７３６、ＰＰ１７３７、ＰＰ１７３８、ＰＰ１７３９、ＰＰ１７４０、ＰＰ１７４１、ＰＰ１７４２、ＰＰ１７４３、ＰＰ１７４４、ＰＰ１７４６、ＰＰ１７４７、ＰＰ１７４８、ＰＰ１７４９、ＰＰ１７５０、ＰＰ１７５１、ＰＰ１７５２、ＰＰ１７５３、ＰＰ１７５４、ＰＰ１７５７、ＰＰ１７５８、ＰＰ１７５９、ＰＰ１７６０、ＰＰ１７

６１、ＰＰ１７６２、ＰＰ１７６３、ＰＰ１７６４、ＰＰ１７６５、ＰＰ１７６７、ＰＰ１７６８、ＰＰ１７６９、ＰＰ１７７１、ＰＰ１７７２、ＰＰ１７７３、ＰＰ１７７６、ＰＰ１７７７、ＰＰ１７７９、ＰＰ１７８０、ＰＰ１７８１、ＰＰ１７８２、ＰＰ１７８３、ＰＰ１７８４、ＰＰ１７８５、ＰＰ１７８６、ＰＰ１７８７、ＰＰ１７８８、ＰＰ１７８９、ＰＰ１７９０、ＰＰ１７９１、ＰＰ１７９２、ＰＰ１７９３、ＰＰ１７９４、ＰＰ１７９５、ＰＰ１７９６、ＰＰ１７９７、ＰＰ１７９８、ＰＰ１７９９、ＰＰ１８００、ＰＰ１８０１、ＰＰ１８０２、ＰＰ１８０３、ＰＰ１８０４、ＰＰ１８０５、ＰＰ１８０６、ＰＰ１８０７、ＰＰ１８０８、ＰＰ１８０９、ＰＰ１８１０、ＰＰ１８１１、ＰＰ１８１２、ＰＰ１８１３、ＰＰ１８１４、ＰＰ１８２１、ＰＰ１８２２、ＰＰ１８２３、ＰＰ１８２５、ＰＰ１８２６、ＰＰ１８３６、ＰＰ１８３７、ＰＰ１８３８、ＰＰ１８３９、ＰＰ１８４０、ＰＰ１８４１、ＰＰ１８４２、ＰＰ１８４４、ＰＰ１８４６、ＰＰ１８４８、ＰＰ１８４９、ＰＰ１８５０、ＰＰ１８５１、ＰＰ１８５２、ＰＰ１８５３、ＰＰ１８５４、ＰＰ１８５５、ＰＰ１８５６、ＰＰ１８５７、ＰＰ１８５９、ＰＰ１８６０、ＰＰ１８６１、ＰＰ１８６２、ＰＰ１８６３、ＰＰ１８６４、ＰＰ１８６５、ＰＰ１８６６、ＰＰ１８６７、ＰＰ１８６８、ＰＰ１８６９、ＰＰ１８７０、ＰＰ１８７１、ＰＰ１８７２、ＰＰ１８７３、ＰＰ１８７４、ＰＰ１８７５、ＰＰ１８７６、ＰＰ１８７７、ＰＰ１８７８、ＰＰ１８７９、ＰＰ１８８０、ＰＰ１８８１、ＰＰ１８８２、ＰＰ１８８３、ＰＰ１８８４、ＰＰ１８８５、ＰＰ１８８６、ＰＰ１８８７、ＰＰ１８８８、ＰＰ１８８９、ＰＰ１８９０、ＰＰ１８９１、ＰＰ１８９２、ＰＰ１８９３、ＰＰ１８９４、ＰＰ１８９５、ＰＰ１８９６、ＰＰ１８９７、ＰＰ１８９８、ＰＰ１８９９、ＰＰ１９００、ＰＰ１９０１、ＰＰ１９０２、ＰＰ１９０３、ＰＰ１９０４、ＰＰ１９０５、ＰＰ１９０６、ＰＰ１９０７、ＰＰ１９０８、ＰＰ１９０９、ＰＰ１９１０、ＰＰ１９１１、ＰＰ１９１３、ＰＰ１９１５、ＰＰ１９１７、ＰＰ１９１９、ＰＰ１９２１、ＰＰ１９２３、ＰＰ１９２５、ＰＰ１９２７、ＰＰ１９２９、ＰＰ１９３１、ＰＰ１９

３２、ＰＰ１９３４、ＰＰ１９３５、ＰＰ１９３６、ＰＰ１９３７、ＰＰ１９３８、ＰＰ１９４１、ＰＰ１９４２、ＰＰ１９４３、ＰＰ１９４４、ＰＰ１９４５、ＰＰ１９７２、ＰＰ１９７３、ＰＰ１９７４、ＰＰ１９７５、ＰＰ１９７６、ＰＰ１９７７、ＰＰ１９７９、ＰＰ１９８０、ＰＰ１９８１、ＰＰ１９８３、ＰＰ１９８４、ＰＰ１９８５、ＰＰ１９８７、ＰＰ１９８８、ＰＰ１９８９、ＰＰ１９９０、ＰＰ１９９１、ＰＰ１９９２、ＰＰ１９９３、ＰＰ１９９４、ＰＰ１９９５、ＰＰ１９９６、ＰＰ１９９７、ＰＰ１９９８、ＰＰ１９９９、ＰＰ２０００、ＰＰ２００１、ＰＰ２００２、ＰＰ２００３、ＰＰ２００４、ＰＰ２００５、ＰＰ２００６、ＰＰ２００７、ＰＰ２００８、ＰＰ２００９、ＰＰ２０１０、ＰＰ２０１１、ＰＰ２０１２、ＰＰ２０１３、ＰＰ２０１４、ＰＰ２０１５、ＰＰ２０１６、ＰＰ２０１７、ＰＰ２０１８、ＰＰ２０１９、ＰＰ２０２０、ＰＰ２０２１、ＰＰ２０２２、ＰＰ２０２３、ＰＰ２０２４、ＰＰ２０２５、ＰＰ２０２６、ＰＰ２０２７、ＰＰ２０２８、ＰＰ２０２９、ＰＰ２０３０、ＰＰ２０３１、ＰＰ２０３２、ＰＰ２０３３、ＰＰ２０３４、ＰＰ２０３６、ＰＰ２０３７、ＰＰ２０３８、ＰＰ２０４０、ＰＰ２０４１、ＰＰ２０４２、ＰＰ２０４３、ＰＰ２０４４、ＰＰ２０４５、ＰＰ２０４６、ＰＰ２０４７、ＰＰ２０４８、ＰＰ２０４９、ＰＰ２０５０、ＰＰ２０５１、ＰＰ２０５２、ＰＰ２０５３、ＰＰ２０５４、ＰＰ２０５５、ＰＰ２０５６、ＰＰ２０５７、ＰＰ２０５８、ＰＰ２０５９、ＰＰ２０６０、ＰＰ２０６１、ＰＰ２０６２、ＰＰ２０６３、ＰＰ２０６４、ＰＰ２０６５、ＰＰ２０６６、ＰＰ２０６７、ＰＰ２０６８、ＰＰ２０６９、ＰＰ２０７０、ＰＰ２０７１、ＰＰ２０７２、ＰＰ２０７３、ＰＰ２０７４、ＰＰ２０７５、ＰＰ２０７６、ＰＰ２０７７、ＰＰ２０７８、ＰＰ２０７９、ＰＰ２０８０、ＰＰ２０８１、ＰＰ２０８２、ＰＰ２０８３、ＰＰ２０８７、ＰＰ２０９１、ＰＰ２０９３、ＰＰ２０９４、ＰＰ２０９５、ＰＰ２０９６、ＰＰ２０９７、ＰＰ２０９８、ＰＰ２０９９、ＰＰ２１０１、ＰＰ２１０２、ＰＰ２１０３、ＰＰ２１０５、ＰＰ２１０６、ＰＰ２１０７、ＰＰ２１０８、ＰＰ２１０９、ＰＰ２１１９、ＰＰ２１

２０、ＰＰ２１２１、ＰＰ２１２２、ＰＰ２１２３、ＰＰ２１２４、ＰＰ２１２５、ＰＰ２１２６、ＰＰ２１２７、ＰＰ２１２８、ＰＰ２１３０、ＰＰ２１３１、ＰＰ２１３２、ＰＰ２１３３、ＰＰ２１３５、ＰＰ２１３７、ＰＰ２１３８、ＰＰ２１３９、ＰＰ２１４０、ＰＰ２１４１、ＰＰ２１４２、ＰＰ２１４３、ＰＰ２１４４、ＰＰ２１４５、ＰＰ２１４６、ＰＰ２１４７、ＰＰ２１４８、ＰＰ２１４９、ＰＰ２１５０、ＰＰ２１５１、ＰＰ２１５２、ＰＰ２１５３、ＰＰ２１５４、ＰＰ２１５５、ＰＰ２１５６、ＰＰ２１５７、ＰＰ２１５８、ＰＰ２１５９、ＰＰ２１６０、ＰＰ２１６１、ＰＰ２１６３、ＰＰ２１６４、ＰＰ２１６５、ＰＰ２１６６、ＰＰ２１６７、ＰＰ２１６８、ＰＰ２１６９、ＰＰ２１７０、ＰＰ２１７１、ＰＰ２１７２、ＰＰ２１７３、ＰＰ２１７４、ＰＰ２１７５、ＰＰ２１７６、ＰＰ２１７８、ＰＰ２１７９、ＰＰ２１８０、ＰＰ２１８１、ＰＰ２１８２、ＰＰ２１８３、ＰＰ２１８４、ＰＰ２１８５、ＰＰ２１８６、ＰＰ２１８７、ＰＰ２１８８、ＰＰ２１８９、ＰＰ２１９０、ＰＰ２１９１、ＰＰ２１９２、ＰＰ２１９３、ＰＰ２１９５、ＰＰ２１９６、ＰＰ２１９７、ＰＰ２１９８、ＰＰ２１９９、ＰＰ２２００、ＰＰ２２０２、ＰＰ２２０３、ＰＰ２２０７、ＰＰ２２０８、ＰＰ２２０９、ＰＰ２２１０、ＰＰ２２１２、ＰＰ２２１４、ＰＰ２２１６、ＰＰ２２１８、ＰＰ２２１９、ＰＰ２２２０、ＰＰ２２２１、ＰＰ２２２２、ＰＰ２２２３、ＰＰ２２２４、ＰＰ２２２５、ＰＰ２２２６、ＰＰ２２２７、ＰＰ２２２９、ＰＰ２２３０、ＰＰ２２３１、ＰＰ２２３２、ＰＰ２２３３、ＰＰ２２３４、ＰＰ２２３５、ＰＰ２２３７、ＰＰ２２３８、ＰＰ２２４２、ＰＰ２２５７、ＰＰ２２６８、ＰＰ２２６９、ＰＰ２２７０、ＰＰ２２７１、ＰＰ２２７２、ＰＰ２２７３、ＰＰ２２７５、ＰＰ２３８５、ＰＰ２３８６、ＰＰ２３８７、ＰＰ２３８８、ＰＰ２３８９、ＰＰ２３９０、ＰＰ２３９１、ＰＰ２３９２、ＰＰ２３９３、ＰＰ２３９４、ＰＰ２３９５、ＰＰ２３９６、ＰＰ２３９７、ＰＰ２３９８、ＰＰ２３９９、ＰＰ２４００、ＰＰ２４０１、ＰＰ２４０２、ＰＰ２４０３、ＰＰ２４０４、ＰＰ２４０５、ＰＰ２４０６、ＰＰ２４０７、ＰＰ２４０８、ＰＰ２４

０９、ＰＰ２４１０、ＰＰ２４１１、ＰＰ２４１２、ＰＰ２４１３、ＰＰ２４１４、ＰＰ２４１５、ＰＰ２４１６、ＰＰ２４１７、ＰＰ２４１８、ＰＰ２４１９、ＰＰ２４２２、ＰＰ２４２３、ＰＰ２４２４、ＰＰ２４２５、ＰＰ２４２６、ＰＰ２４２７、ＰＰ２４２８、ＰＰ２４２９、ＰＰ２４３０、ＰＰ２４３１、ＰＰ２４３２、ＰＰ２４３３、ＰＰ２４３６、ＰＰ２４３７、ＰＰ２４３８、ＰＰ２４３９、ＰＰ２４４０、ＰＰ２４４１、ＰＰ２４４２、ＰＰ２４４３、ＰＰ２４４４、ＰＰ２４４５、ＰＰ２４４６、ＰＰ２４４７、ＰＰ２４４８、ＰＰ２４４９、ＰＰ２４５０、ＰＰ２４５１、ＰＰ２４５２、ＰＰ２４５３、ＰＰ２４５４、ＰＰ２４５５、ＰＰ２４５６、ＰＰ２４５７、ＰＰ２４５８、ＰＰ２４６０、ＰＰ２４６１、ＰＰ２４６２、ＰＰ２４６３、ＰＰ２４６４、ＰＰ２４６５、ＰＰ２４６６、ＰＰ２４６７、ＰＰ２４６８、ＰＰ２４６９、ＰＰ２４７０、ＰＰ２４７１、ＰＰ２４７２、ＰＰ２４７５、ＰＰ２４７７、ＰＰ２４７９、ＰＰ２４８０、ＰＰ２４８１、ＰＰ２４８２、ＰＰ２４８３、ＰＰ２４８４、ＰＰ２４８５、ＰＰ２４８８、ＰＰ２４８９、ＰＰ２４９０、ＰＰ２４９２、ＰＰ２４９４、ＰＰ２４９５、ＰＰ２４９６、ＰＰ２４９７、ＰＰ２４９８、ＰＰ２４９９、ＰＰ２５００、ＰＰ２５０１、ＰＰ２５０２、ＰＰ２５０４、ＰＰ２５０５、ＰＰ２５０６、ＰＰ２５０７、ＰＰ２５０８、ＰＰ２５０９、ＰＰ２５１０、ＰＰ２５１１、ＰＰ２５１２、ＰＰ２５１３、ＰＰ２５１４、ＰＰ２５１５、ＰＰ２５１６、ＰＰ２５１７、ＰＰ２５１８、ＰＰ２５１９、ＰＰ２５２０、ＰＰ２５２１、ＰＰ２５２２、ＰＰ２５２３、ＰＰ２５２４、ＰＰ２５２５、ＰＰ２５２６、ＰＰ２５２７、ＰＰ２５２８、ＰＰ２５２９、ＰＰ２５３０、ＰＰ２５３１、ＰＰ２５３２、ＰＰ２５３３、ＰＰ２５３４、ＰＰ２５３５、ＰＰ２５３６、ＰＰ２５３７、ＰＰ２５３９、ＰＰ２５４０、ＰＰ２５４１、ＰＰ２５４２、ＰＰ２５４３、ＰＰ２５４５、ＰＰ２５４６、ＰＰ２５４７、ＰＰ２５４８、ＰＰ２５４９、ＰＰ２５５０、ＰＰ２５５１、ＰＰ２５５２、ＰＰ２５５３、ＰＰ２５５４、ＰＰ２５５５、ＰＰ２５５６、ＰＰ２５５７、ＰＰ２５５８、ＰＰ２５５

9、ＰＰ２５６０、ＰＰ２５６１、ＰＰ２５６２、ＰＰ２５６３、ＰＰ２５６４、ＰＰ２５６５、ＰＰ２５６６、ＰＰ２５６７、ＰＰ２５６８、ＰＰ２５６９、ＰＰ２５７０、ＰＰ２５７１、ＰＰ２５７２、ＰＰ２６０６、ＰＰ２６０８、ＰＰ２６１０、ＰＰ２６１２、ＰＰ２６１４、ＰＰ２６１５、ＰＰ２６１６、ＰＰ２６１８、ＰＰ２６１９、ＰＰ２６２２、ＰＰ２６２４、ＰＰ２６２６、ＰＰ２６２７、ＰＰ２６２８、ＰＰ２６３０、ＰＰ２６３１、ＰＰ２６３３、ＰＰ２６３４、ＰＰ２６３５、ＰＰ２６３７、ＰＰ２６３８、ＰＰ２６３９、ＰＰ２６４０、ＰＰ２６４１、ＰＰ２６４２、ＰＰ２６４３、ＰＰ２６４４、ＰＰ２６４５、ＰＰ２６４６、ＰＰ２６４８、ＰＰ２６４９、ＰＰ２６５０、ＰＰ２６５１、ＰＰ２６５２、ＰＰ２６５４、ＰＰ２６５５、ＰＰ２６５６、ＰＰ２６５７、ＰＰ２６５９、ＰＰ２６６０、ＰＰ２６６１、ＰＰ２６６２、ＰＰ２６６３、ＰＰ２６６４、ＰＰ２６６５、ＰＰ２６６６、ＰＰ２６６７、ＰＰ２６６８、ＰＰ２６６９、ＰＰ２６７０、ＰＰ２６７１、ＰＰ２７０６、ＰＰ２７０８、ＰＰ２７１０、ＰＰ２７１２、ＰＰ２７１４、ＰＰ２７１６、ＰＰ２７１８、ＰＰ２７２０、ＰＰ２７２２、ＰＰ２７２４、ＰＰ２７２６、ＰＰ２７２８、ＰＰ２７３０、ＰＰ２７３２、ＰＰ２７３４、ＰＰ２７３６、ＰＰ２７３８、ＰＰ２７４０、ＰＰ２７４２、ＰＰ２７４４、ＰＰ２７４６、ＰＰ２７４８、ＰＰ２７４９、ＰＰ２７５０、ＰＰ２７５１、ＰＰ２７５２、ＰＰ２７５３、ＰＰ２７５４、ＰＰ２７５５、ＰＰ２７５６、ＰＰ２７５７、ＰＰ２７６０、ＰＰ２７６１、ＰＰ２７６２、ＰＰ２７６３、ＰＰ２７６４、ＰＰ２７６５、ＰＰ２７６６、ＰＰ２７６７、ＰＰ２７６８、ＰＰ２７６９、ＰＰ２７７０、ＰＰ２７７１、ＰＰ２７７２、ＰＰ２７７３、ＰＰ２７７６、ＰＰ２７７７、ＰＰ２７７８、ＰＰ２７７９、ＰＰ２７８０、ＰＰ２７８１、ＰＰ２７８２、ＰＰ２７８３、ＰＰ２７８４、ＰＰ２７８５、ＰＰ２７８６、ＰＰ２７８７、ＰＰ２７８８、ＰＰ２７８９、ＰＰ２７９０、ＰＰ２７９１、ＰＰ２７９６、ＰＰ２７９７、ＰＰ２７９８、ＰＰ２７９９、ＰＰ２８００、ＰＰ２８０１、ＰＰ２８０２、ＰＰ２８０３、ＰＰ２８０４、ＰＰ２８０５、ＰＰ２８０

6、ＰＰ２８０７、ＰＰ２８０８、ＰＰ２８０９、ＰＰ２８１１、ＰＰ２８１３、ＰＰ２８１５、ＰＰ２８１７、ＰＰ２８１９、ＰＰ２８２１、ＰＰ２８２２、ＰＰ２８２３、ＰＰ２８２４、ＰＰ２８２５、ＰＰ２８２６、ＰＰ２８２７、ＰＰ２８２８、ＰＰ２８２９、ＰＰ２８３０、ＰＰ２８３１、ＰＰ２８３２、ＰＰ２８３３、ＰＰ２８３４、ＰＰ２８３５、ＰＰ２８３６、ＰＰ２８３７、ＰＰ２８３８、ＰＰ２８３９、ＰＰ２８４０、ＰＰ２８４１、ＰＰ２８４２、ＰＰ２８４３、ＰＰ２８４４、ＰＰ２８４５、ＰＰ２８４６、ＰＰ２８４７、ＰＰ２８４８、ＰＰ２８８８、ＰＰ２８８９、ＰＰ２８９０、ＰＰ２８９１、ＰＰ２８９２、ＰＰ２８９３、ＰＰ２８９４、ＰＰ２８９５、ＰＰ２８９６、ＰＰ２８９７、ＰＰ２８９８、ＰＰ２８９９、ＰＰ２９００、ＰＰ２９０１、ＰＰ２９０２、ＰＰ２９０４、ＰＰ２９０５、ＰＰ２９０６、ＰＰ２９０７、ＰＰ２９０８、ＰＰ２９０９、ＰＰ２９１０、ＰＰ２９１１、ＰＰ２９１２、ＰＰ２９１３、ＰＰ２９１４、ＰＰ２９１５、ＰＰ２９１６、ＰＰ２９１７、ＰＰ２９１８、ＰＰ２９２０、ＰＰ２９２１、ＰＰ２９２２、ＰＰ２９２３、ＰＰ２９２８、ＰＰ２９２９、ＰＰ２９３１、ＰＰ２９３２、ＰＰ２９３４、ＰＰ２９３５、ＰＰ２９３６、ＰＰ２９３７、ＰＰ２９３８、ＰＰ２９４１、ＰＰ２９４６、ＰＰ２９４７、ＰＰ２９４８、ＰＰ２９４９、ＰＰ２９５０、ＰＰ２９５１、ＰＰ２９６０、ＰＰ２９６１、ＰＰ２９６２、ＰＰ２９６３、ＰＰ２９６４、ＰＰ２９６５、ＰＰ２９６６、ＰＰ２９６７、ＰＰ２９６８、ＰＰ２９６９、ＰＰ２９７０、ＰＰ２９７１、ＰＰ２９７２、ＰＰ２９７３、ＰＰ２９７４、ＰＰ２９７５、ＰＰ２９７６、ＰＰ２９７７、ＰＰ２９７８、ＰＰ２９７９、ＰＰ２９８０、ＰＰ２９８１、ＰＰ２９８２、ＰＰ２９８３、ＰＰ２９８４、ＰＰ２９８５、ＰＰ２９８６、ＰＰ２９８７、ＰＰ２９８８、ＰＰ２９８９、ＰＰ２９９０、ＰＰ２９９１、ＰＰ２９９２、ＰＰ２９９３、ＰＰ２９９４、ＰＰ２９９５、ＰＰ２９９６、ＰＰ２９９７、ＰＰ２９９８、ＰＰ２９９９、ＰＰ３０００、ＰＰ３００１、ＰＰ３００２、ＰＰ３００３、ＰＰ３００４、ＰＰ３００５、ＰＰ３００６、ＰＰ３００７、ＰＰ３００８、ＰＰ３００

９、ＰＰ３０１０、ＰＰ３０１１、ＰＰ３０１２、ＰＰ３０１３、ＰＰ３０１４、ＰＰ３０１５、ＰＰ３０１７、ＰＰ３０１８、ＰＰ３０１９、ＰＰ３０２１、ＰＰ３０２２、ＰＰ３０２６、ＰＰ３０３０、ＰＰ３０３１。

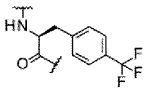
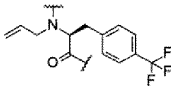
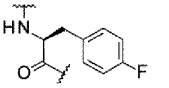
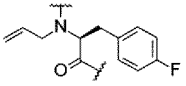
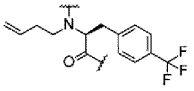
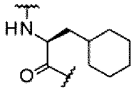
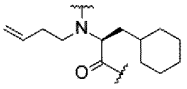
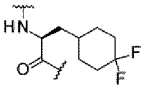
[0828] 以下の化合物はａａ４２７－ｒｅｓｉｎ～ａａ４３８－ｒｅｓｉｎを原料として化合物ＰＰ０４６４の製造法と同様に上述のＦｍｏｃ法に準じて製造した。

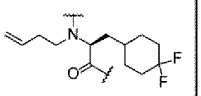
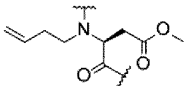
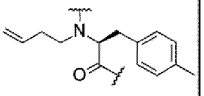
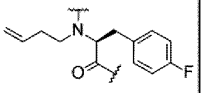
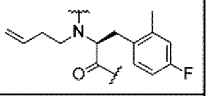
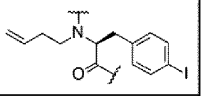
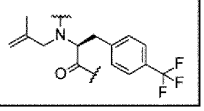
化合物ＰＰ２３１２、ＰＰ２３１３、ＰＰ２３１４、ＰＰ２３１５、ＰＰ２３１６、ＰＰ２３１７、ＰＰ２３１８、ＰＰ２３１９、ＰＰ２３２０、ＰＰ２３２２、ＰＰ２３２３、ＰＰ２３２５、ＰＰ２３２６、ＰＰ２３２７、ＰＰ２３２８、ＰＰ２３２９、ＰＰ２３３０、ＰＰ２３３１、ＰＰ２３３２、ＰＰ２３３３、ＰＰ２３３４、ＰＰ２３３５、ＰＰ２３３６、ＰＰ２３３７、ＰＰ２３３８、ＰＰ２３３９、ＰＰ２３４０、ＰＰ２３４１、ＰＰ２３４２、ＰＰ２３４４、ＰＰ２３４５、ＰＰ２３４７、ＰＰ２３４８、ＰＰ２３４９、ＰＰ２３５０、ＰＰ２３５１、ＰＰ２３５２、ＰＰ２３５３、ＰＰ２３５４、ＰＰ２３５５、ＰＰ２３５６、ＰＰ２３５７、ＰＰ２３５８、ＰＰ２３５９、ＰＰ２３６０、ＰＰ２３６１、ＰＰ２３６２、ＰＰ２３６３、ＰＰ２３６４、ＰＰ２３６５、ＰＰ２３６６、ＰＰ２３６７、ＰＰ２３６８、ＰＰ２３６９、ＰＰ２３７０、ＰＰ２３７１、ＰＰ２３７２、ＰＰ２３７３、ＰＰ２３７４、ＰＰ２３７５、ＰＰ２３７６、ＰＰ２３７７、ＰＰ２３７８、ＰＰ２３７９、ＰＰ２３８０、ＰＰ２３８１、ＰＰ２３８２、ＰＰ２３８３、ＰＰ２８１０、ＰＰ２８１２、ＰＰ２８１４、ＰＰ２８１６、ＰＰ２８１８、ＰＰ２８２０、ＰＰ３０９５、ＰＰ３０９６、ＰＰ３０９７、ＰＰ３０９８、ＰＰ３０９９、ＰＰ３１００、ＰＰ３１０１、ＰＰ３１０２、ＰＰ３１０３、ＰＰ３１０４、ＰＰ３１０５、ＰＰ３１０６、ＰＰ３１１０、ＰＰ３１１１、ＰＰ３１１２、ＰＰ３１１３、ＰＰ３１１４、ＰＰ３１１５、ＰＰ３１１６、ＰＰ３１１７、ＰＰ３１１８、ＰＰ３１１９、ＰＰ３１２０、ＰＰ３１２１。

[0829] トリペプチドによって合成される環状化合物およびオリゴペプチド化合物

において、部分構造として含まれるアミノ酸の略称と構造を以下に記す。

[0830] [表9-1]

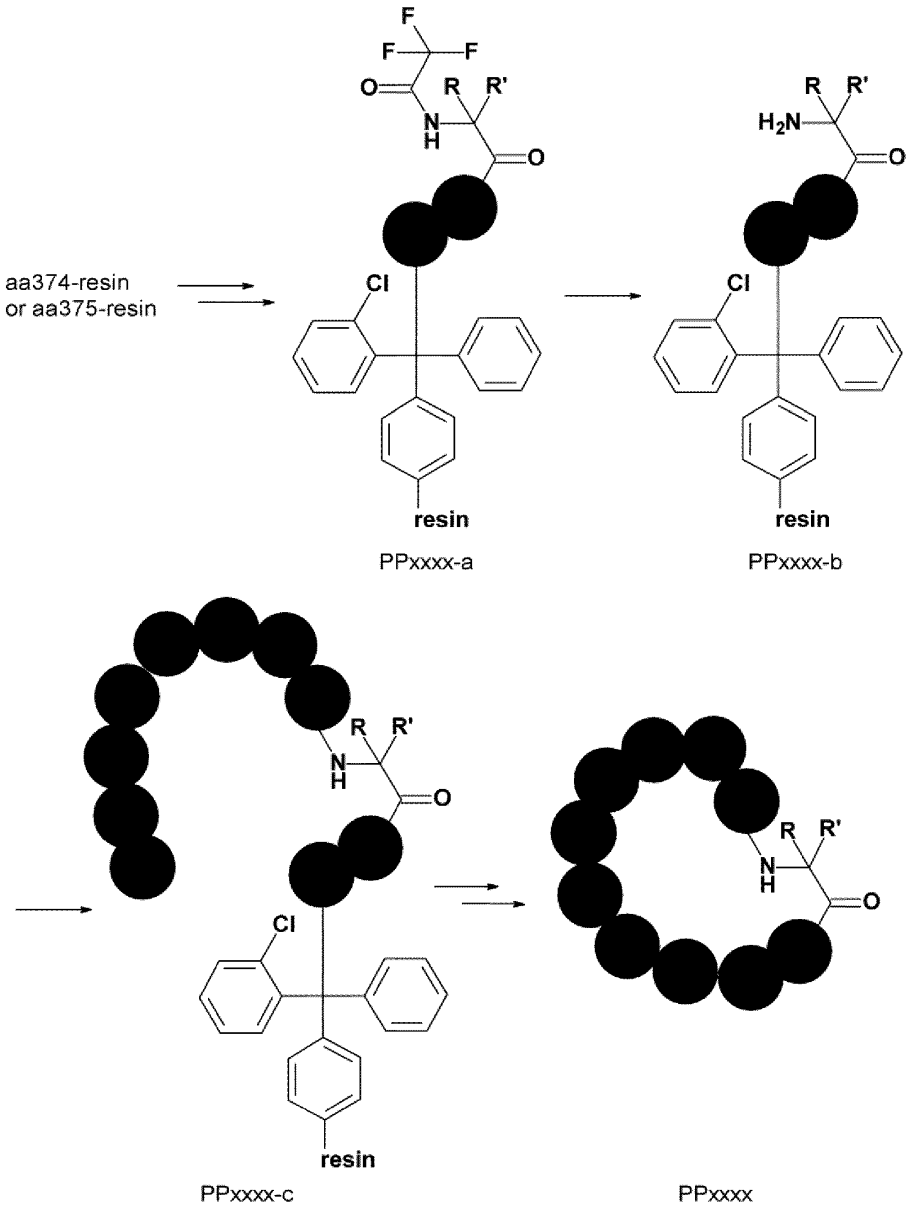
化合物番号	略称	アミノ酸構造式
bb001	Phe(4-CF3)	
bb002	AllylPhe(4-CF3)	
bb003	Phe(4-F)	
bb004	AllylPhe(4-F)	
bb005	ButenylPhe(4-CF3)	
bb006	Cha	
bb007	ButenylCha	
bb008	Cha(4-F2)	

化合物番号	略称	アミノ酸構造式
bb009	ButenylCha(4-F2)	
bb010	BuetnylAsp(OMe)	
bb011	ButenylPhe(4-Me)	
bb012	ButenylPhe(4-F)	
bb013	ButenylPhe(4-F-2-Me)	
bb014	ButenylPhe(4-I)	
bb015	MethaPhe(4-CF3)	

[0831] <u>１－５．Ｔｆａ保護されたアミノ酸を試薬として用いた環状ペプチド合成</u>

以下に記載する一般反応式に従い、ＰＰ０７３４－ＰＰ０７４４、ＰＰ０７５４－ＰＰ０７６５、ＰＰ０７７１－ＰＰ０７７６、ＰＰ０７７８－ＰＰ０７８２、ＰＰ０７９０－ＰＰ０８０１、ＰＰ０８０５およびＰＰ０８７４－ＰＰ０８８１を合成した（●はアミノ酸ユニットを示す）。

[化220]



[0832] 基本ルートに従ってＴｆａ保護アミノ酸を伸長する手前のＮ末端までペプチド伸長を行った。次に、１）ペプチド鎖Ｎ末端のＦｍｏｃ脱保護、２）Ｔｆａ保護アミノ酸を用いた縮合反応、３）Ｔｆａ脱保護の３段階を経てＴｆａ保護アミノ酸の伸長をおこなった。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、および環化ペプチドの合成は基本ルートに従っておこなった。

[0833] 化合物ＰＰ０７５４の合成

１）ペプチド鎖Ｎ末端のＦｍｏｃ脱保護

フィルター付きの反応容器に化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎ（０．２７６ｍｍｏｌ／ｇ，１ｇ）をいれ、ジクロロメタン（１０ｍＬ）を加えて室温にて５分間振とうし、レジンの膨潤をおこなった。ジクロロメタンをフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（７ｍＬ）で２回洗浄した。続いて、レジンに２％　ＤＢＵ／ＤＭＦ溶液（脱Ｆｍｏｃ溶液：７ｍＬ）を加えて室温にて１０分間振とうし、脱Ｆｍｏｃ反応をおこなった。脱Ｆｍｏｃ溶液を除去した後、レジンをＤＭＦ（７ｍＬ）で４回洗浄した。

[0834] ２）Ｔｆａ保護アミノ酸を用いた縮合反応

得られたレジンに対し、Ｔｆａ－（Ｍｅ）Ａｂｕ－ＯＨ（化合物ａａ３１７）の伸長反応を実施した。伸長反応は０．６　Ｍ　Ｔｆａ－（Ｍｅ）Ａｂｕ－ＯＨ（化合物ａａ３１７）／ＤＭＦ溶液（３　ｍＬ）と１０％ＤＩＣ／ＤＭＦ溶液（３．６　ｍＬ）とを混合した溶液をレジンに加え、６０℃にて２４時間振とうすることで実施した。伸長反応の液相をフィルターで除去した後、レジンをＤＭＦ（７ｍＬ）で４回、ジクロロメタン（７ｍＬ）で４回洗浄し、乾燥させることで化合物ＰＰ０７５４－ａ（Ｔｆａ－（Ｍｅ）Ａｂｕ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）－ｒｅｓｉｎ）－ｍｏｒ）を得た。

[0835] ３）Ｔｆａ脱保護

ＮａＢＨ４（０．５ｇ，１３．２ｍｍｏｌ）をフラスコに入れポンプアップした後、窒素雰囲気下でトリグリム（６．６ｍＬ）に溶解して溶液Ａとした。得られたレジンＰＰ０７５４－ａ（１００ｍｇ）をジクロロメタン（１ｍＬ）で膨潤させた後、テトラヒドロフラン（０．７ｍＬ）で２回洗浄した。テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）、メタノール（０．２５ｍＬ）および溶液Ａ（０．２５ｍＬ）を加えて開放系で室温にて２時間静置した。反応溶液を除いた後、テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）、メタノール（０．２５ｍＬ）および溶液Ａ（０．２５ｍＬ）を加えて開放系で室温にて３０分静置

した。反応液を除いた後、メタノール（０．７ｍＬ）を加えて１分間洗浄する作業を４回繰り返し、さらにジクロロメタン（０．７ｍＬ）で４回洗浄した。

レジンに担持された化合物ＰＰ０７５４－ｂの少量を用いてＤＩＰＥＡ（０．０４５ｍｍｏｌ／Ｌ）を含むＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１（ｖ／ｖ））溶液でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４５５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．３９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

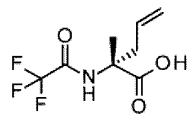
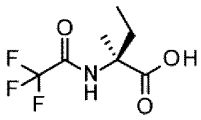
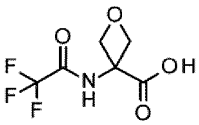
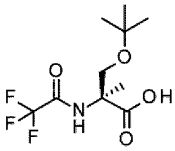
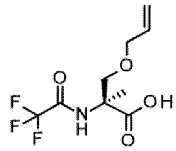
[0836] その後のペプチド鎖の伸長、レジンからの切り出し、および環化ペプチドの合成は、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法に従って行い、化合物ＰＰ０７５４を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

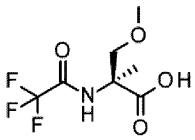
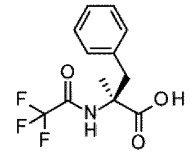
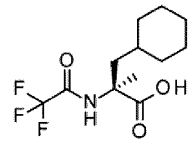
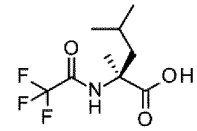
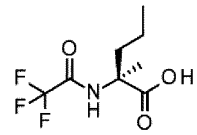
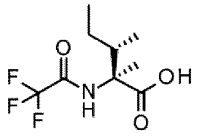
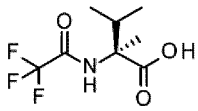
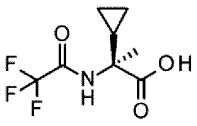
[0837] ａａ３７４－ｒｅｓｉｎおよびａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、化合物ＰＰ０７５４－ａの合成と同様の手法にて、Ｔｆａ－（Ｍｅ）Ａｂｕ－ＯＨの代わりに表１０に記載のＴｆａ保護されたアミノ酸を用いて、ＰＰ０７３４－ａ～ＰＰ０７４４－ａ、ＰＰ０７５４－ａ～ＰＰ０７６５－ａ、ＰＰ０７７１－ａ～ＰＰ０７７６－ａ、ＰＰ０７７８－ａ～ＰＰ０７８２－ａ、ＰＰ０７９０－ａ～ＰＰ０８０１－ａ、ＰＰ０８０５－ａおよびＰＰ０８７４－ａ～ＰＰ０８８１－ａを得た。その後、ＰＰ０７５４－ｂの合成と同様の手法にて、ＰＰ０７３４－ｂ～ＰＰ０７４４－ｂ、ＰＰ０７５４－ｂ～ＰＰ０７６５－ｂ、ＰＰ０７７１－ｂ～ＰＰ０７７６－ｂ、ＰＰ０７７８－ｂ～ＰＰ０７８２－ｂ、ＰＰ０７９０－ｂ～ＰＰ０８０１－ｂ、ＰＰ０８０５－ｂおよびＰＰ０８７４－ｂ～ＰＰ０８８１－ｂを得た。その後のペプチド鎖の伸長、レジンからの切り出し、および環化ペプチドの合成は、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法に従って行い、化合物ＰＰ０７３４～ＰＰ０７４４、ＰＰ０７５４～ＰＰ０７６５、ＰＰ０７７１～ＰＰ０７７、ＰＰ０７７８～ＰＰ０７８２、ＰＰ０７９０～ＰＰ０８０１、ＰＰ０８０５およびＰＰ０８７４～ＰＰ０８８１を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0838] Ｔｆａ保護されたアミノ酸の合成

表１０に記載したアミノ酸は以下に示す方法で合成し、ペプチド伸長反応に用いた。

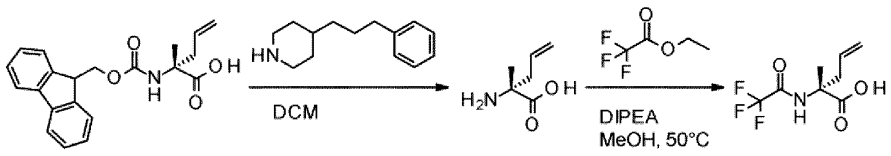
[0839] [表10]

化合物番号	略称	構造	名称
aa309	Tfa-D-(Me)Algly-OH		(R)－2－メチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)ペンター４－エン酸
aa317	Tfa-(Me)Abu-OH		(S)－2－メチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)ブタン酸
aa319	Tfa-AoxeC-OH		3－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)オキセタン－3－カルボン酸
aa320	Tfa-(Me)Ser(tBu)-OH		(S)－3－(tert－ブトキシ)－2－メチル－2－(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)プロパン酸
aa321	Tfa-(Me)Ser(Al)-OH		(S)－3－(アリルオキシ)－2－メチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)プロパン酸

化合物番号	略称	構造	名称
aa322	Tfa-(Me)Ser(Me)-OH		(S)－3－メトキシ－2－メチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)プロパン酸
aa323	Tfa-(Me)Phe-OH		(S)－2－メチル－3－フェニル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)プロパン酸
aa324	Tfa-(Me)Cha-OH		(S)－3－シクロヘキシル－2－メチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)プロパン酸
aa325	Tfa-(Me)Leu-OH		(S)－2, 4－ジメチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)ペンタン酸
aa326	Tfa-(Me)Nva-OH		(S)－2－メチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)ペンタン酸
aa327	Tfa-(Me)Ile-OH		(2S, 3S)－2, 3－ジメチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)ペンタン酸
aa328	Tfa-(Me)Val-OH		(S)－2, 3－ジメチル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)ブタン酸
aa329	Tfa-(Me)Gly(cPr)-OH		(S)－2－シクロプロピル－2－(2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド)プロパン酸

[0840] 化合物ａａ３０９の合成

[化221]



aa309-a aa309-b aa309

[0841] 化合物ａａ３０９－ａ（（Ｒ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－メチルペンター４－エン酸、Ｆｍｏｃ－Ｄ－（Ｍｅ）Ａｌｇｌｙ－ＯＨ）（５．０ｇ，１４．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４７．４ｍＬ）溶液に４－（３－フェニルプロピル）ピペリジン（９．０ｍＬ，４２．７ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で３６時間撹拌した。反応液に水（１０ｍＬ）と２Ｎ塩酸（５ｍＬ）を加えて生成物を抽出し、水層を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸‐水／０．１％ギ酸‐アセトニトリル）にて精製することで化合物ａａ３０９－ｂ（（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルペンター４－エン酸、Ｈ－Ｄ－（Ｍｅ）Ａｌｇｌｙ－ＯＨ）（１．９ｇ，ｑｕａｎｔ．）とし、次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）（ＭＳピークの保持時間を記載した）

[0842] 化合物ａａ３０９－ｂ（（Ｒ）－２－アミノ－２－メチルペンター４－エン酸、Ｈ－Ｄ－（Ｍｅ）Ａｌｇｌｙ－ＯＨ）（１．９ｇ，１４．７ｍｍｏｌ）のメタノール（２４．５ｍＬ）溶液に、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．７ｍＬ，４４．１ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロ酢酸エチル（５．３ｍＬ，４４．１ｍｍｏｌ）を加えた後、５０℃で２４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をＴＢＭＥ（６０ｍＬ）に溶解した後、１Ｎ塩酸（６０ｍＬ）で２回、飽和食塩水（６０ｍＬ）で１回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後に減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー

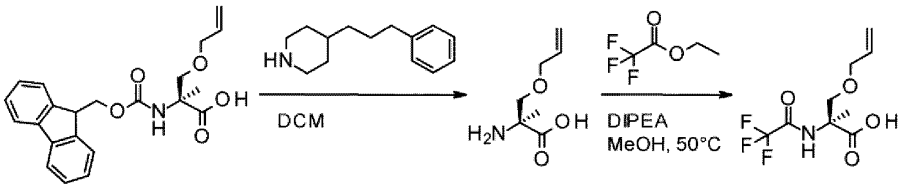
（０．１％ギ酸－水／０．１％ギ酸 - アセトニトリル）にて精製することで、化合物ａａ３０９（２．５ｇ，７５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２２４（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．５２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0843] 化合物ａａ３２１の合成

[化222]



[0844] 化合物ａａ３２１－ａ（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（アリルオキシ）－２－メチルプロパン酸、Ｆｍｏｃ－（Ｍｅ）Ｓｅｒ（Ａｌｌ）－ＯＨ）（２．０ｇ，５．２ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３０９－ｂの合成と同様の手法にて化合物ａａ３２１－ｂ（（Ｓ）－３－（アリルオキシ）－２－アミノ－２－メチルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｓｅｒ（Ａｌｌ）－ＯＨ）（０．８７ｇ，ｑｕａｎｔ．）とし、次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１６０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）（ＭＳピークの保持時間を記載した）

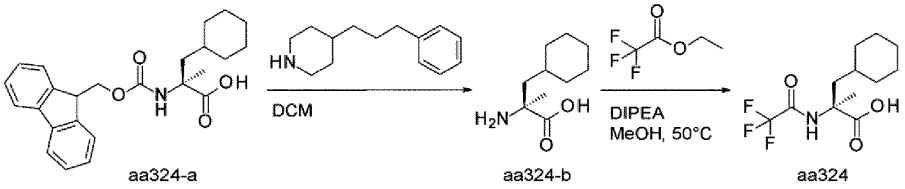
[0845] 化合物ａａ３２１－ｂ（（Ｓ）－３－（アリルオキシ）－２－アミノ－２－メチルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｓｅｒ（Ａｌｌ）－ＯＨ）（０．８４ｇ，５．３ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３０９の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２１（１．０ｇ，７５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２５６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0846] 化合物ａａ３２４の合成

[化223]



[0847] 化合物ａａ３２４－ａ（（Ｓ）－２－（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシカルボニルアミノ）－３－シクロヘキシル－２－メチルプロパン酸、Ｆｍｏｃ－（Ｍｅ）Ｃｈａ－ＯＨ）（３．０ｇ，７．４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１８．４ｍＬ）溶液に４－（３－フェニルプロピル）ピペリジン（４．７ｍＬ，２２．１ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で１６時間撹拌した。反応液に水（５ｍＬ）と２Ｎ塩酸（５ｍＬ）を加えて生成物を抽出し、水層を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸‐水／０．１％ギ酸‐アセトニトリル）にて精製することで化合物ａａ３２４－ｂ（（Ｓ）－２－アミノ－３－シクロヘキシル－２－メチルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｃｈａ－ＯＨ）（１．１ｇ，８１％）とし、次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１８６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．３２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0848] 化合物ａａ３２４－ｂ（（Ｓ）－２－アミノ－３－シクロヘキシル－２－メチルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｃｈａ－ＯＨ）（１．１ｇ，６．０ｍｍｏｌ）のメタノール（２０．０ｍＬ）溶液に、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．１ｍＬ，１８．０ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロ酢酸エチル（２．１ｍＬ，１８．０ｍｍｏｌ）を加えた後、５０℃で２時間撹拌した。その後、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．１ｍＬ，１８．０ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロ酢酸エチル（２．１ｍＬ，１８．０ｍｍｏｌ）を追加し、５０℃で２０時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をＴＢＭＥ（３０ｍＬ）に溶解した後、１Ｎ塩酸（３０ｍＬ）で２回、飽和食塩水（３０ｍＬ）で１回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後に減圧濃縮し、粗生成物を得た。得ら

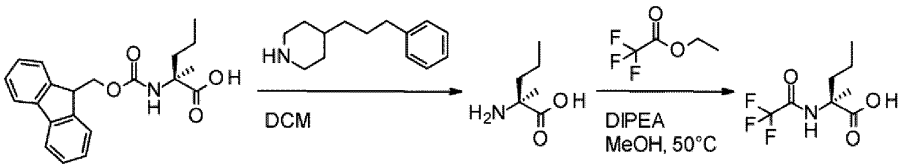
れた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸－水／０．１％ギ酸 - アセトニトリル）にて精製することで、化合物ａａ３２４（１．２ｇ，７２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２８０（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．７５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0849] 化合物ａａ３２６の合成

[化224]



[0850] 化合物ａａ３２６－ａ（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－メチルペンタン酸、Ｆｍｏｃ－（Ｍｅ）Ｎｖａ－ＯＨ）（３．０ｇ，８．５ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３０９－ｂの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２６－ｂ（（Ｓ）－２－アミノ－２－メチルペンタン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｎｖａ－ＯＨ）（１．１ｇ，９６％）とし、次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

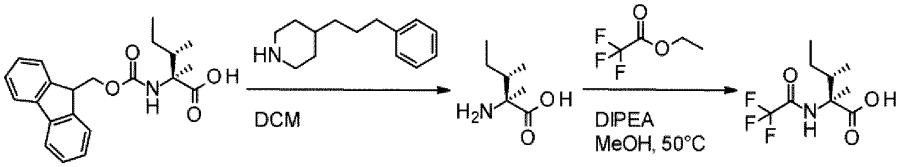
[0851] 化合物ａａ３２６－ｂ（（Ｓ）－２－アミノ－２－メチルペンタン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｎｖａ－ＯＨ）（１．１ｇ，８．２ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３０９の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２６（１．２ｇ，６４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２２６（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．５５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0852] 化合物ａａ３２７の合成

[化225]



aa327-a aa327-b aa327

[0853] 化合物ａａ３２７－ａ（（２Ｓ，３Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２，３－ジメチルペンタン酸、Ｆｍｏｃ－（Ｍｅ）ＩＩｅ－ＯＨ）（３．０ｇ，８．２ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３０９－ｂの合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２７－ｂ（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－２，３－ジメチルペンタン酸、Ｈ－（Ｍｅ）ＩＩｅ－ＯＨ）（１．１ｇ，９６％）とし、次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

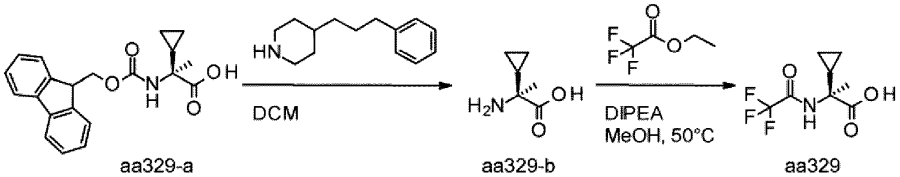
[0854] 化合物ａａ３２７－ｂ（（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－２，３－ジメチルペンタン酸、Ｈ－（Ｍｅ）ＩＩｅ－ＯＨ）（１．１ｇ，７．９ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３０９の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２７（１．４ｇ，７２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２４０（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．６１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0855] 化合物ａａ３２９の合成

[化226]



aa329-a aa329-b aa329

[0856] 化合物ａａ３２９－ａ（（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－２－シクロプロピルプロパン酸、Ｆｍｏｃ－（Ｍｅ）ＧＩｙ（ｃＰｒ）－ＯＨ）（３．０ｇ，８．５ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３０９－ｂの合成と同様の手法にて、化合物ａ

ａ３２９－ｂ（（Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｇｌｙ（ｃＰｒ）－ＯＨ）（１．１ｇ，１００％）とし、次の反応に用いた。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．１３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

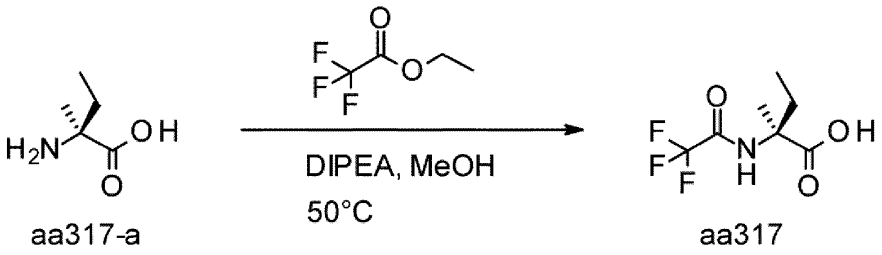
[0857] 化合物ａａ３２９－ｂ（（Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｇｌｙ（ｃＰｒ）－ＯＨ）（１．１ｇ，８．５ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ａａ３０９の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２９（１．５ｇ，７６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２２６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．４６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0858] 化合物ａａ３１７の合成

[化227]



aa317-a aa317

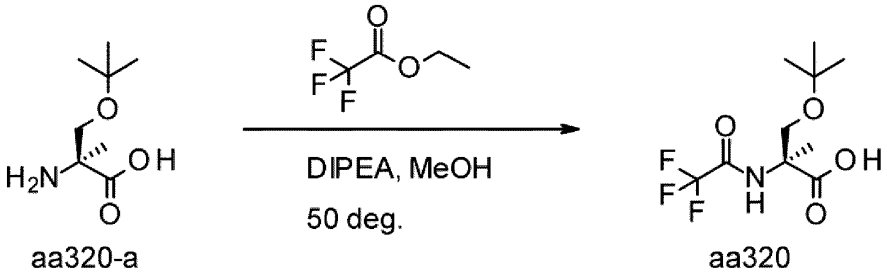
[0859] 化合物ａａ３１７－ａ（（Ｓ）－２－アミノ－２－メチルブタン酸、イソバリン、Ｈ－（Ｍｅ）Ａｂｕ－ＯＨ）（１５．０ｇ，１２８ｍｍｏｌ）のメタノール（１５０ｍＬ）溶液に、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８２．７ｇ，６４０ｍｍｏｌ）、エチル－２，２，２－トリフルオロ酢酸（５４．６ｇ，３８４ｍｍｏｌ）を加えた後、５０℃で１６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をＴＢＭＥに溶解した後、１Ｎ塩酸で２回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後に減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をＴＢＭＥ／ヘキサン（１：７）から再結晶することで、化合物ａａ３１７（１２ｇ，４４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２１４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．３２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0860] 化合物ａａ３２０の合成

[化228]



aa320-a　　aa320

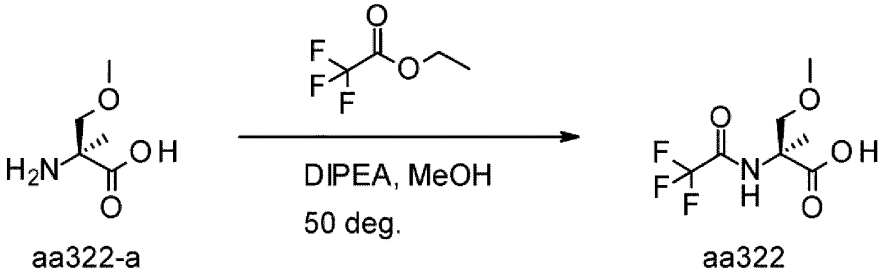
[0861] 化合物ａａ３２０－ａ（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－メチルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｓｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ）（１．８ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）のメタノール（１７．１ｍＬ）溶液に、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５．４ｍＬ，３０．８ｍｍｏｌ）、エチル－２，２，２－トリフルオロ酢酸（３．７ｍＬ，３０．８ｍｍｏｌ）を加えた後、５０℃で５時間撹拌した。その後、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．７ｍＬ，１５．４ｍｍｏｌ）、エチル－２，２，２－トリフルオロ酢酸（１．８ｍＬ，１５．４ｍｍｏｌ）を追加し、５０℃で１６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をＴＢＭＥ（４０ｍＬ）に溶解した後、１Ｎ塩酸（４０ｍＬ）で２回、飽和食塩水（４０ｍＬ）で１回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後に減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸－水／０．１％ギ酸 - アセトニトリル）にて精製することで、化合物ａａ３２０（２．３ｇ，８２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７０（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．６５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0862] 化合物ａａ３２２の合成

[化229]



aa322-a　　aa322

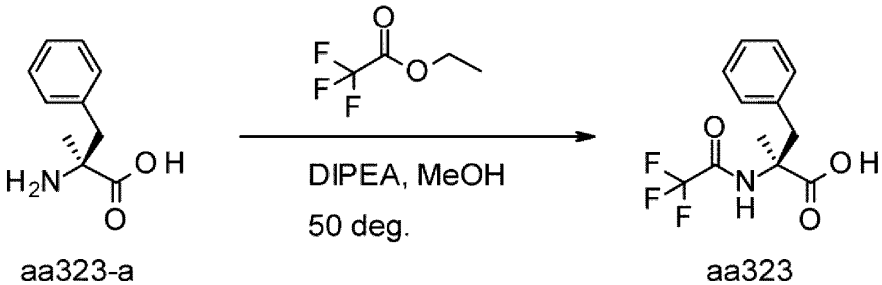
[0863] 化合物ａａ３２２－ａ（（Ｓ）－２－アミノ－３－メトキシ－２－メチルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｓｅｒ（Ｍｅ）－ＯＨ）（１．５ｇ，１１．３ｍｍｏｌ）のメタノール（１８．８ｍＬ）溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（５．９ｍＬ，３３．８ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロ酢酸エチル（４．０ｍＬ，３３．８ｍｍｏｌ）を加えた後、５０℃で２１時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮し、得られた残渣をＴＢＭＥ（４５ｍＬ）に溶解した後、１Ｎ塩酸（４５ｍＬ）で２回、飽和食塩水（４５ｍＬ）で１回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後に減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸－水／０．１％ギ酸 - アセトニトリル）にて精製することで、化合物ａａ３２２（２．１ｇ，８０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２３０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．４１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0864] 化合物ａａ３２３の合成

[化230]



aa323-a　　aa323

[0865] 化合物ａａ３２３－ａ（（２Ｓ）－２－アミノ－２－メチル－３－フェニ

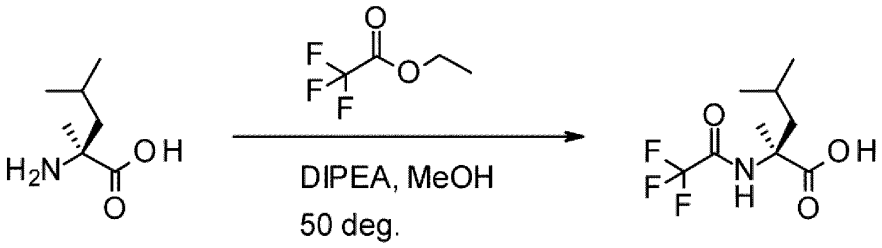
ルプロパン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｐｈｅ－ＯＨ）（１０．０ｇ，５５．８ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３１７の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２３（８ｇ，５２％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0866] 化合物ａａ３２５の合成

[化231]



aa325-a aa325

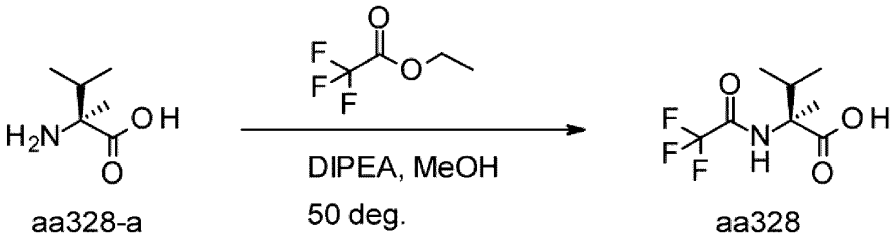
[0867] 化合物ａａ３２５－ａ（２－メチルロイシン、（Ｓ）－２－アミノ－２，４－ジメチルペンタン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｌｅｕ－ＯＨ）（１５．０ｇ，１０３ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３１７の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２５（１０ｇ，４０％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２４２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0868] 化合物ａａ３２８の合成

[化232]



aa328-a aa328

[0869] 化合物ａａ３２８－ａ（（Ｓ）－２－アミノ－２，３－ジメチルブタン酸、Ｈ－（Ｍｅ）Ｖａｌ－ＯＨ）（２．０ｇ，１５．３ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３２０の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３２８（１．

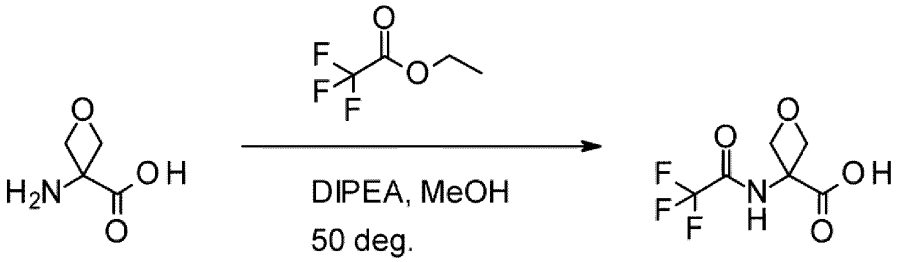
２ｇ，３４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２２６（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：０．５４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0870] 化合物ａａ３１９の合成

[化233]



aa319-a aa319

[0871] 化合物ａａ３１９－ａ（３－アミノオキセタン－３－カルボン酸、Ｈ－ＡｏｘｅＣ－ＯＨ）（１０．０ｇ，８５．４ｍｍｏｌ）を出発原料とし、化合物ａａ３１７の合成と同様の手法にて、化合物ａａ３１９（９．８ｇ，５４％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２１４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

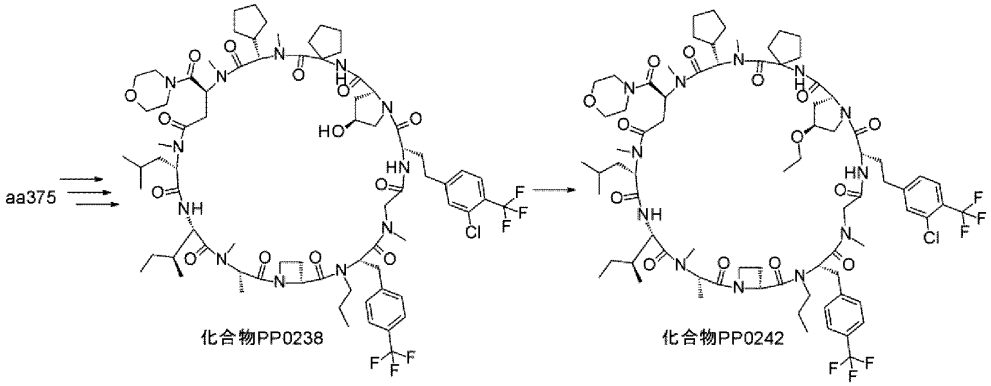
[0872] １－６．ペプチド修飾による環状ペプチド合成

１－６－１．ＯＨのアルキル化によるペプチド修飾

[0873] 化合物ＰＰ０２４２の合成

化合物ＰＰ０２４２の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化234]



[0874] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０２３８を得た。（１２０．３ｍｇ，０．０７７ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５６２（Ｍ＋Ｈ）＋

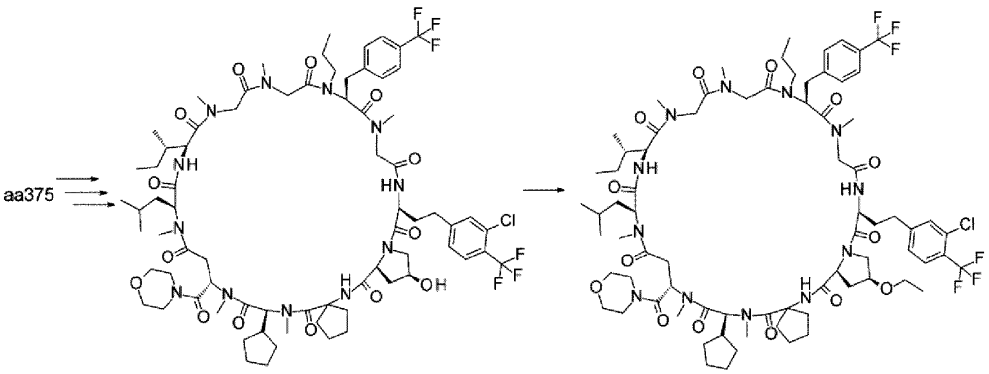
保持時間：０．９９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0875] 化合物ＰＰ０２３８（５．０ｍｇ，３．２０μｍｏｌ）のジクロロメタン（８０μＬ）溶液に、ヨードエタン（２．６μＬ，３２．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．１ｍｇ，９．６μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１２．８μＬ，６４．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で７日間攪拌した。得られた反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸入りアセトニトリル／０．１％ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、化合物ＰＰ０２４２（２．３ｍｇ，４５％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0876] 化合物ＰＰ０２４３の合成

化合物ＰＰ０２４３の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化235]



化合物PP0240　　化合物PP0243

[0877] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０２４０を得た。（１１９．２ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３６（Ｍ＋Ｈ）＋

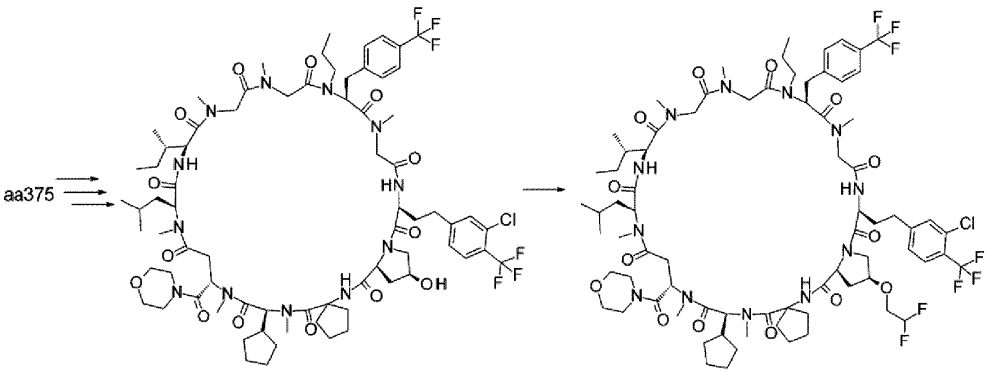
保持時間：０．９７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0878] 化合物ＰＰ０２４０（４．９ｍｇ，３．２０μｍｏｌ）のジクロロメタン（８０μＬ）溶液に、ヨードエタン（２．６μＬ，３２．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．１ｍｇ，９．６μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１２．８μＬ，６４．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で７日間攪拌した。得られた反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸入りアセトニトリル／０．１％ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、化合物ＰＰ０２４３（２．６ｍｇ，５２％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0879] 化合物ＰＰ０２４５の合成

化合物ＰＰ０２４５の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化236]



[0880] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０２４０を得た。（１１９．２ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３６（Ｍ＋Ｈ）＋

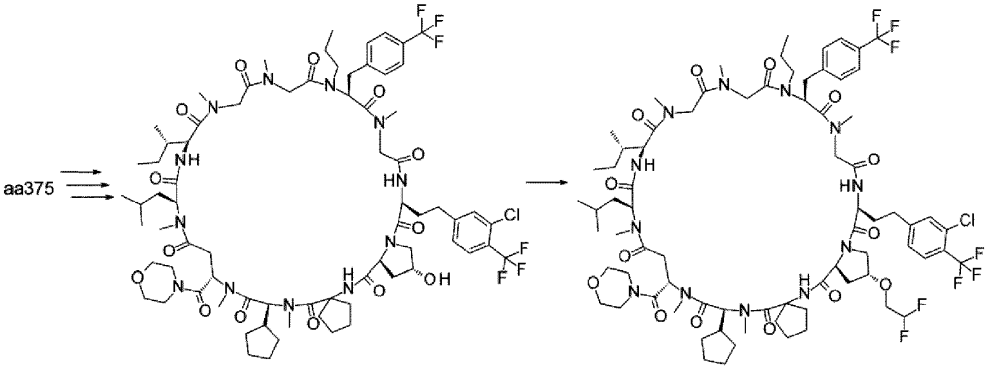
保持時間：０．９７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0881] 化合物ＰＰ０２４０（４．９ｍｇ，３．２０μｍｏｌ）のジクロロメタン（８０μＬ）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸　２，２－ジフルオロエチル（４．２μＬ，３２．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．１ｍｇ，９．６μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１２．８μＬ，６４．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で４８時間攪拌した。得られた反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸入りアセトニトリル／０．１％ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、化合物ＰＰ０２４５（４．２ｍｇ，８２％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0882] 化合物ＰＰ０２４６の合成

化合物ＰＰ０２４６の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化237]



化合物PP0241　　化合物PP0246

[0883]　化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０２４１を得た。（１０９．６ｍｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３６（Ｍ＋Ｈ）＋

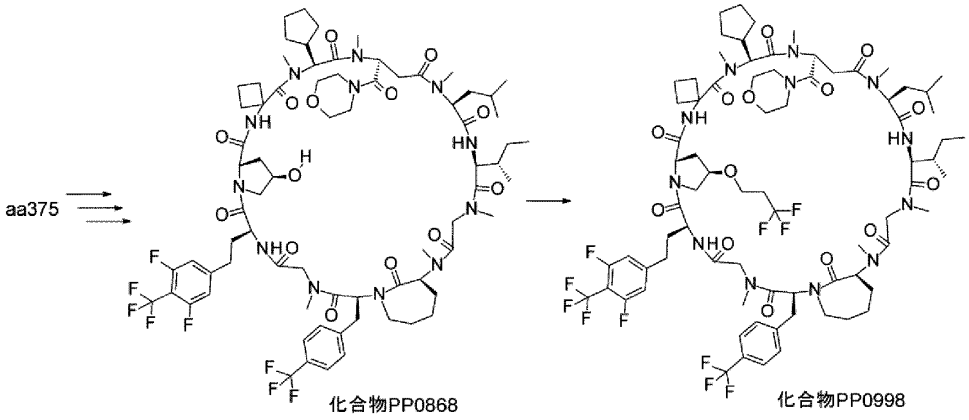
保持時間：０．９５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0884]　化合物ＰＰ０２４１（４．９ｍｇ，３．２０μｍｏｌ）のジクロロメタン（８０μＬ）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸　２，２－ジフルオロエチル（４．２μＬ，３２．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．１ｍｇ，９．６μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１２．８μＬ，６４．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で４８時間攪拌した。得られた反応混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸入りアセトニトリル／０．１％ギ酸入り蒸留水）にて精製することで、化合物ＰＰ０２４６（４．４ｍｇ，８６％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0885] 化合物ＰＰ０９９８の合成

化合物ＰＰ０９９８の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化238]



[0886] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８６８を得た。（７６．８ｍｇ，０．０５００ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９３分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

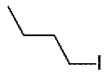
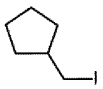
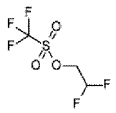
[0887] 化合物ＰＰ０８６８（５．０ｍｇ，３．２６μｍｏｌ）のジクロロメタン（６５．１μＬ）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸　３，３，３－トリフルオロプロピル（５．０μＬ，３３．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．２ｍｇ，９．７７μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１３．０μＬ，６５．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下室温で９日間攪拌した。得られた反応混合物にジクロロメタン（３００μＬ）および水（３００μＬ）を加え、分離した有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、化合物ＰＰ０９９８（０．３１ｍｇ，６％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0888] 化合物ＰＰ０９９９－ＰＰ１００３，ＰＰ１０１３－ＰＰ１０１５の合成

化合物ＰＰ０８６８を原料とし、表１１に示すアルキル化剤を用いて、ＰＰ０９９８の合成と同様の手法にて以下に示す化合物ＰＰ０９９９－ＰＰ１００３およびＰＰ１０１３－ＰＰ１０１５を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３

６に記載した。

[0889] [表11]

ペプチド	アルキル化剤	原料（ｍｇ）	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ０９９９		５．０	０．９４	１８
ＰＰ１０００		５．０	１．５６	３０
ＰＰ１００１		５．０	０．１６	３
ＰＰ１００２		５．０	４．０７	７８
ＰＰ１００３	Me—I	５．０	３．３２	６６
ＰＰ１０１３	－	－	１．２７	２４
ＰＰ１０１４	－	－	０．７４	１４
ＰＰ１０１５	－	－	０．２０	４

※ＰＰ１０１３はＰＰ０９９９の合成の副生成物として得た。

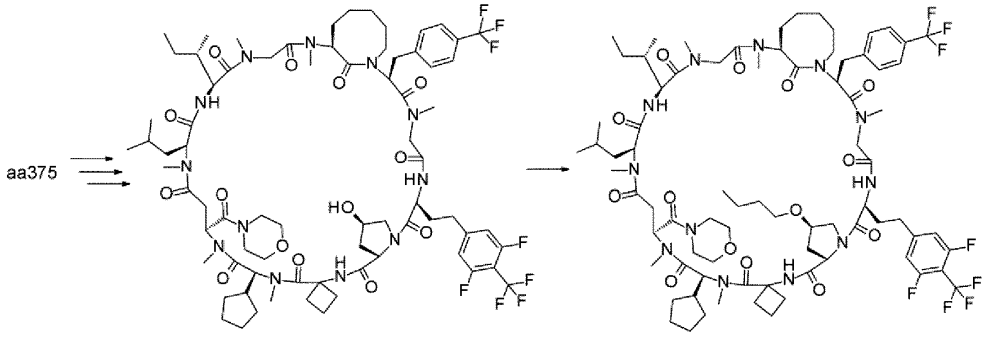
※ＰＰ１０１４はＰＰ１０００の合成の副生成物として得た。

※ＰＰ１０１５はＰＰ１００１の合成の副生成物として得た。

[0890] 化合物ＰＰ１００４の合成

化合物ＰＰ１００４の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化239]



[0891] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８７１を得た。（５７．５ｍｇ，０．０３７１ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５５０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．５２分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

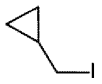
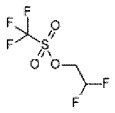
[0892] 化合物ＰＰ０８７１（５．０ｍｇ，３．２３μｍｏｌ）のジクロロメタン（６４．５μＬ）溶液に、１－ヨードブタン（３．７μＬ，３２．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．１ｍｇ，９．６８μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１２．９μＬ，６５．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で７日間攪拌した。得られた反応混合物にジクロロメタン（３００μＬ）および水（３００μＬ）を加え、分離した有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、化合物ＰＰ１００４（０．７６ｍｇ，１５％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0893] 化合物ＰＰ１００５－ＰＰ１００６，ＰＰ１０１６の合成

化合物ＰＰ０８７１を原料とし、表１２に示すアルキル化剤を用いて、ＰＰ１００４の合成と同様の手法にて以下に示す化合物ＰＰ１００５－ＰＰ１００６およびＰＰ１０１６を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0894]

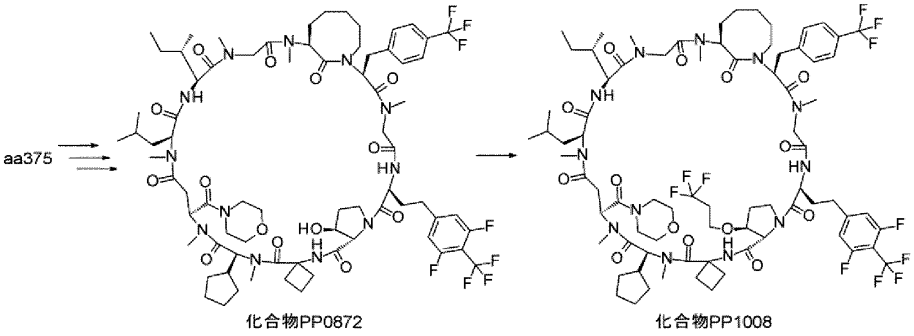
[表12]

ペプチド	アルキル化剤	原料（ｍｇ）	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ１００５		５．０	０．３１	６
ＰＰ１００６		５．０	３．３４	６４
ＰＰ１０１６	Me—I	５．０	１．１４	２２

[0895] 化合物ＰＰ１００８の合成

化合物ＰＰ１００８の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化240]



[0896] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８７２を得た。（７１．７ｍｇ，０．０４６３ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５５０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．６４分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

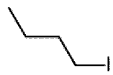
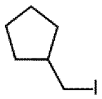
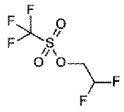
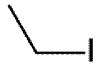
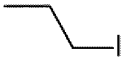
[0897] 化合物ＰＰ０８７２（５．０ｍｇ，３．２３μｍｏｌ）のジクロロメタン（６４．５μＬ）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸　３，３，３－トリフルオロプロピル（５．０μＬ，３２．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．１ｍｇ，９．６８μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１２．９μＬ，６５．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温

で５日間攪拌した。得られた反応混合物にジクロロメタン（３００μＬ）および水（３００μＬ）を加え、分離した有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍM酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、化合物ＰＰ１００８（１．７６ｍｇ，３３％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0898] 化合物ＰＰ１００９－ＰＰ１０１２，ＰＰ１０６７－ＰＰ１０６９の合成

化合物ＰＰ０８７２を原料とし、表１３に示すアルキル化剤を用いて、ＰＰ１００８の合成と同様の手法にて以下に示す化合物ＰＰ１００９－ＰＰ１０１２およびＰＰ１０６７－ＰＰ１０６９を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

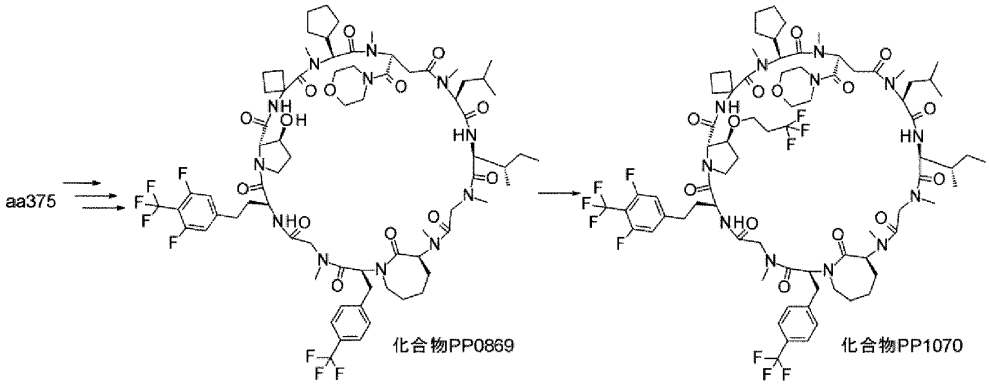
[0899] [表13]

ペプチド	アルキル化剤	原料（ｍｇ）	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ１００９		５．０	１．５２	２９
ＰＰ１０１０		５．０	１．６４	３２
ＰＰ１０１１		５．０	０．４２	８
ＰＰ１０１２		５．０	１．７９	３４
ＰＰ１０６７	Me—I	５．０	３．９０	７７
ＰＰ１０６８		５．０	１．６６	３３
ＰＰ１０６９		５．０	２．１２	４１

[0900] 化合物ＰＰ１０７０の合成

化合物ＰＰ１０７０の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化241]



[0901] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８６９を得た。（７８．０ｍｇ，０．０５０８ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

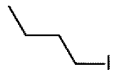
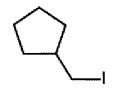
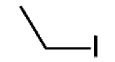
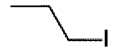
[0902] 化合物ＰＰ０８６９（５．０ｍｇ，３．２６μｍｏｌ）のジクロロメタン（６５．１μＬ）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸　３，３，３－トリフルオロプロピル（５．０μＬ，３３．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．２ｍｇ，９．７７μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１３．０μＬ，６５．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で５日間攪拌した。得られた反応混合物にジクロロメタン（３００μＬ）および水（３００μＬ）を加え、分離した有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、化合物ＰＰ１０７０（０．６３ｍｇ，１２％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0903] 化合物ＰＰ１０７１－ＰＰ１０７３、ＰＰ１０７５－ＰＰ１０７７の合成

化合物ＰＰ０８６９を原料とし、表１４に示すアルキル化剤を用いて、ＰＰ１０７０の合成と同様の手法にて以下に示す化合物ＰＰ１０７１－ＰＰ１

０７７を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

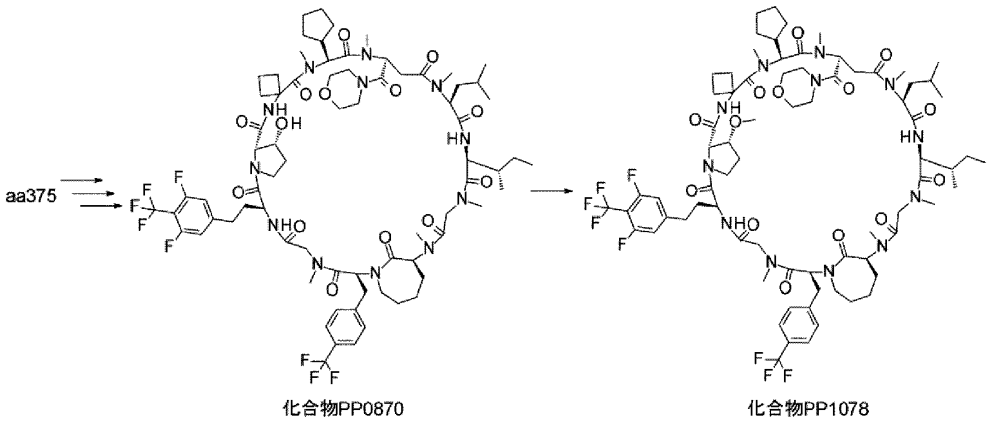
[0904] [表14]

ペプチド	アルキル化剤	原料（ｍｇ）	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ１０７１		５．０	２．４５	４７
ＰＰ１０７２		５．０	２．３７	４６
ＰＰ１０７３		５．０	０．４７	９
ＰＰ１０７５	Me—I	５．０	１．７０	３４
ＰＰ１０７６		５．０	３．３３	６５
ＰＰ１０７７		５．０	２．２８	４４

[0905] 化合物ＰＰ１０７８の合成

化合物ＰＰ１０７８の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化242]



[0906] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本とな

るペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８７０を得た。（５３．６ｍｇ，０．０３４９ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３６（Ｍ＋Ｈ）＋

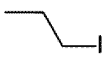
保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

[0907] 化合物ＰＰ０８７０（５．０ｍｇ，３．２６μｍｏｌ）のジクロロメタン（６５．１μＬ）溶液に、ヨードメタン（２．０μＬ，３３．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．２ｍｇ，９．７７μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１３．０μＬ，６５．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で９時間攪拌した。得られた反応混合物にジクロロメタン（３００μＬ）および水（３００μＬ）を加え、分離した有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、化合物ＰＰ１０７８（０．３７ｍｇ，７％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0908] 化合物ＰＰ１０７９、ＰＰ１０８０およびＰＰ１０８４の合成

化合物ＰＰ０８７０を原料とし、表１５に示すアルキル化剤を用いて、ＰＰ１０７８の合成と同様の手法にて以下に示す化合物ＰＰ１０７９、ＰＰ１０８０およびＰＰ１０８４を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0909] [表15]

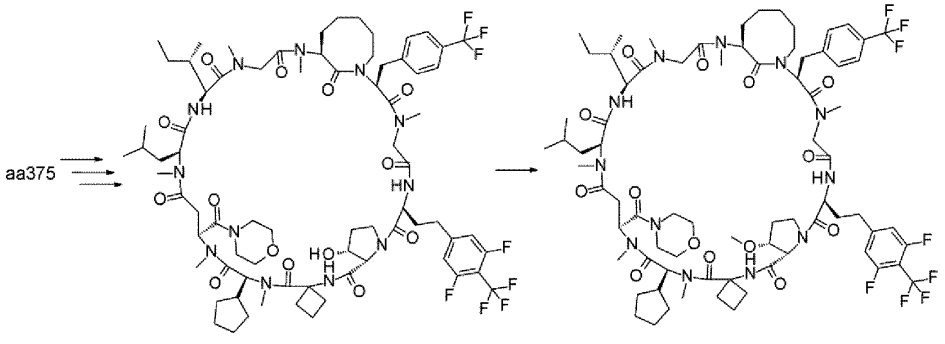
ペプチド	アルキル化剤	原料（ｍｇ）	収量（ｍｇ）	収率（％）
ＰＰ１０７９		５．０	２．３５	４６
ＰＰ１０８０		５．０	２．１７	４２
ＰＰ１０８４	－	５．０	０．９２	１７

※ＰＰ１０８４はＰＰ１０７８の合成の副生成物として得た。

[0910] 化合物ＰＰ１０８５の合成

化合物ＰＰ１０８５の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化243]



[0911] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８７３を得た（３７．３ｍｇ，０．０２４１ｍｍｏｌ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５５０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．５０分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

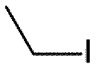
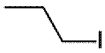
[0912] 化合物ＰＰ０８７３（５．０ｍｇ，３．２３μｍｏｌ）のジクロロメタン（６４．５μＬ）溶液に、ヨードメタン（２．０μＬ，３２．０μｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（３．１ｍｇ，９．６８μｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１２．９μＬ，６５．０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で９時間攪拌した。得られた反応混合物にジクロロメタン（３００μＬ）および水（３００μＬ）を加え、分離した有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、化合物ＰＰ１０８５（１．０ｍｇ，１９％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0913] 化合物ＰＰ１０８２およびＰＰ１０８３の合成

化合物ＰＰ０８７３を原料とし、表１７に示すアルキル化剤を用いて、ＰＰ１０８１の合成と同様の手法にて以下に示す化合物ＰＰ１０８２およびＰＰ１０８３を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0914]

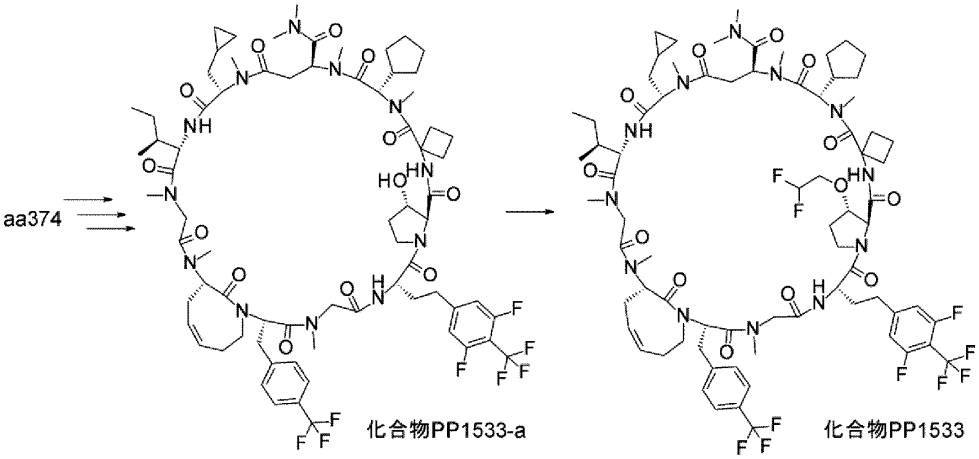
[表17]

ペプチド	アルキル化剤	原料（ｍｇ）	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ１０８２		５．０	１．２５	２５
ＰＰ１０８３		５．０	０．９３	１８

[0915] 化合物ＰＰ１５３３の合成

化合物ＰＰ１５３３の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化244]



化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１５３３－ａを得た。（２０．０ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５０４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

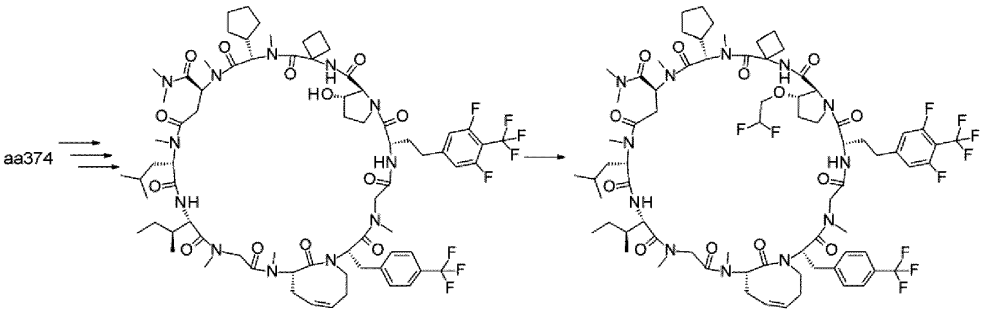
[0916] 化合物ＰＰ１５３３－ａ（２０．７ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２７５μＬ）溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸　２，２－ジフルオロエチル（１８．２μＬ，０．１４ｍｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム（１３．３ｍｇ，０．０４１ｍｏｌ）および５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５５．１μＬ，０．２８ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で３日間攪拌した。得られた反応混合物にジクロロメタン（３００μＬ）

および水（３００μＬ）を加え、分離した有機層を減圧下濃縮して得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、化合物ＰＰ１５３３（１１．５ｍｇ，５４％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0917] 化合物ＰＰ１５３４の合成

化合物ＰＰ１５３４の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化245]



[0918] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、ＰＰ１５３３－ａの合成と同様の手法にてＰＰ１５３４－ａを得た。（２２．６ｍｇ，０．０１５ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５０６（Ｍ＋Ｈ）＋

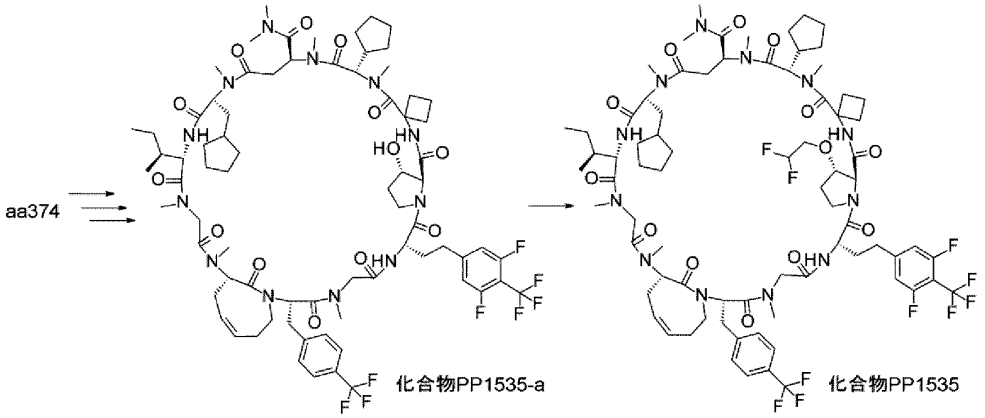
保持時間：０．９３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0919] 化合物ＰＰ１５３４－ａ（２３．４ｍｇ，０．０１６ｍｍｏｌ）を原料とし、ＰＰ１５３３の合成と同様の手法にてＰＰ１５３４（１１．５ｍｇ，５３％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0920] 化合物ＰＰ１５３５の合成

化合物ＰＰ１５３５の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化246]



[0921] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、ＰＰ１５３３－ａの合成と同様の手法にてＰＰ１５３５－ａを得た。（１９．５ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３２（Ｍ＋Ｈ）＋

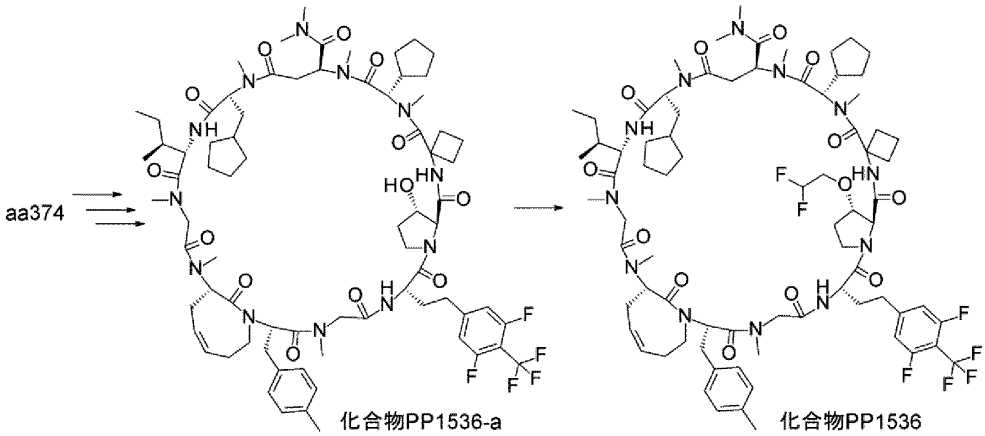
保持時間：０．９６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0922] 化合物ＰＰ１５３５－ａ（２０．３ｍｇ，０．０１３ｍｍｏｌ）を原料とし、ＰＰ１５３３の合成と同様の手法にてＰＰ１５３５（９．４ｍｇ，４２％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0923] 化合物ＰＰ１５３６の合成

化合物ＰＰ１５３６の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化247]



[0924] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、ＰＰ１５３３－ａの合成と同様の手法にてＰＰ１５３６－ａを得た。（１８．０ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４７８（Ｍ＋Ｈ）＋

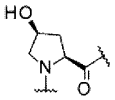
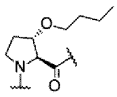
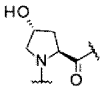
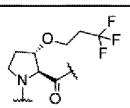
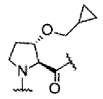
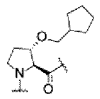
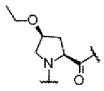
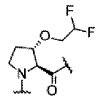
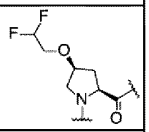
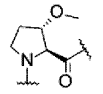
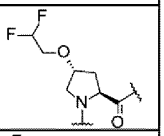
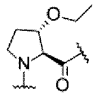
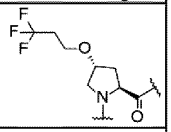
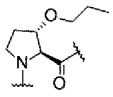
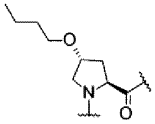
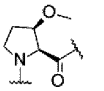
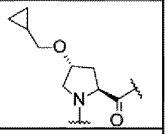
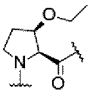
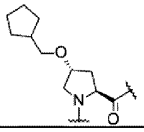
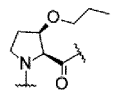
保持時間：０．９４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0925] 化合物ＰＰ１５３６－ａ（１８．４ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）を原料とし、ＰＰ１５３３の合成と同様の手法にてＰＰ１５３６（８．２ｍｇ，３９％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0926] OHのアルキル化によるペプチド修飾によって合成される環状化合物およびオリゴペプチド化合物において、部分構造として含まれるアミノ酸の略称と構造を以下に記す。

[0927]

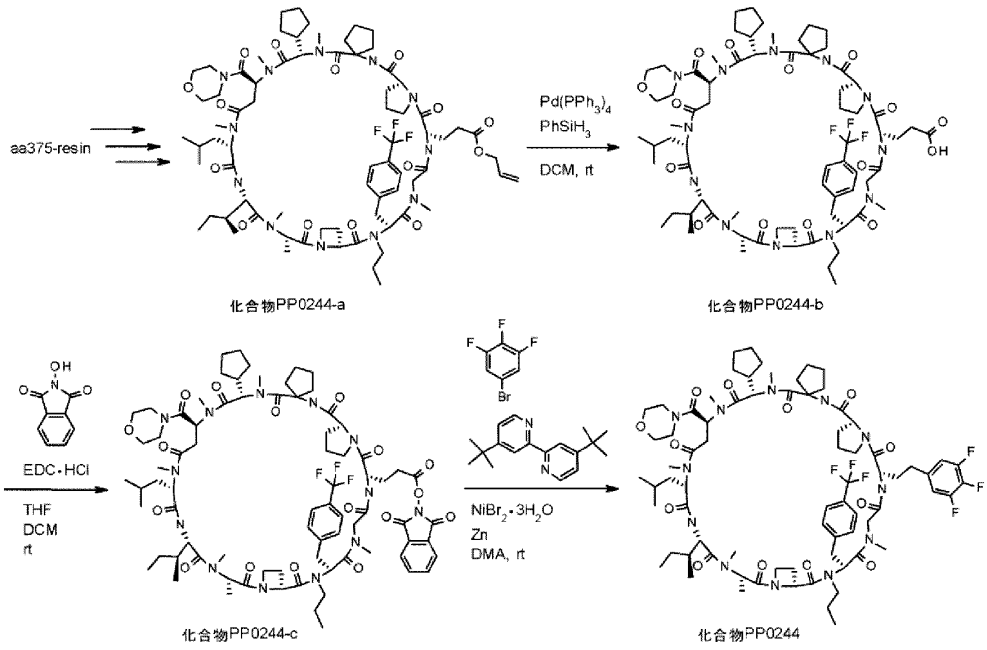
[表17-1]

化合物番号	略称	アミノ酸構造式	化合物番号	略称	アミノ酸構造式
bb016	cisHyp		bb027	Hyp(3)(nBu)	
bb017	Hyp		bb028	Hyp(3)(Tfp)	
bb018	cisHyp(3)		bb029	Hyp(3)(Me-cPr)	
bb019	Hyp(3)		bb030	Hyp(3)(Me-cPent)	
bb020	cisHyp(Et)		bb031	Hyp(3)(Et(2-F2))	
bb021	cisHyp(Et(2-F2))		bb032	Hyp(3)(Me)	
bb022	Hyp(Et(2-F2))		bb033	Hyp(3)(Et)	
bb023	Hyp(Tfp)		bb034	Hyp(3)(nPr)	
bb024	Hyp(nBu)		bb035	cisHyp(3)(Me)	
bb025	Hyp(Me-cPr)		bb036	cisHyp(3)(Et)	
bb026	Hyp(Me-cPent)		bb037	cisHyp(3)(nPr)	

[0928] １－６－２．還元的カップリング反応によるペプチド修飾

化合物ＰＰ０２４４の合成

[化248]



[0929] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０２４４－ａを得た（４５６．０ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４５２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0930] 化合物ＰＰ０２４４－ａ（４５６．０ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１０．０ｍｇ、８．６５μｍｏｌ）をジクロロメタン（３．０ｍＬ）に溶解さし、窒素雰囲気下、フェニルシラン（０．０４０ｍＬ、０．３２５ｍｍｏｌ）を滴下した。反応溶液を室温にて２時間撹拌した後、逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物ＰＰ０２４４－ｂを得た（８０．５ｍｇ、１８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４１２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0931] 反応容器に化合物ＰＰ０２４４－ｂ（５．０ｍｇ、３．５４μｍｏｌ）を

入れ、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（０．８６７ｍｇ、５．３１μｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０μＬ）溶液および１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．５５ｍｇ、３．５４μｍｏｌ）のジクロロメタン（２０μＬ）溶液を加え、室温にて終夜撹拌した。減圧下にて溶媒を留去し、化合物ＰＰ０２４４－ｃを粗生成物として得た（５．５１ｍｇ、１００％）。

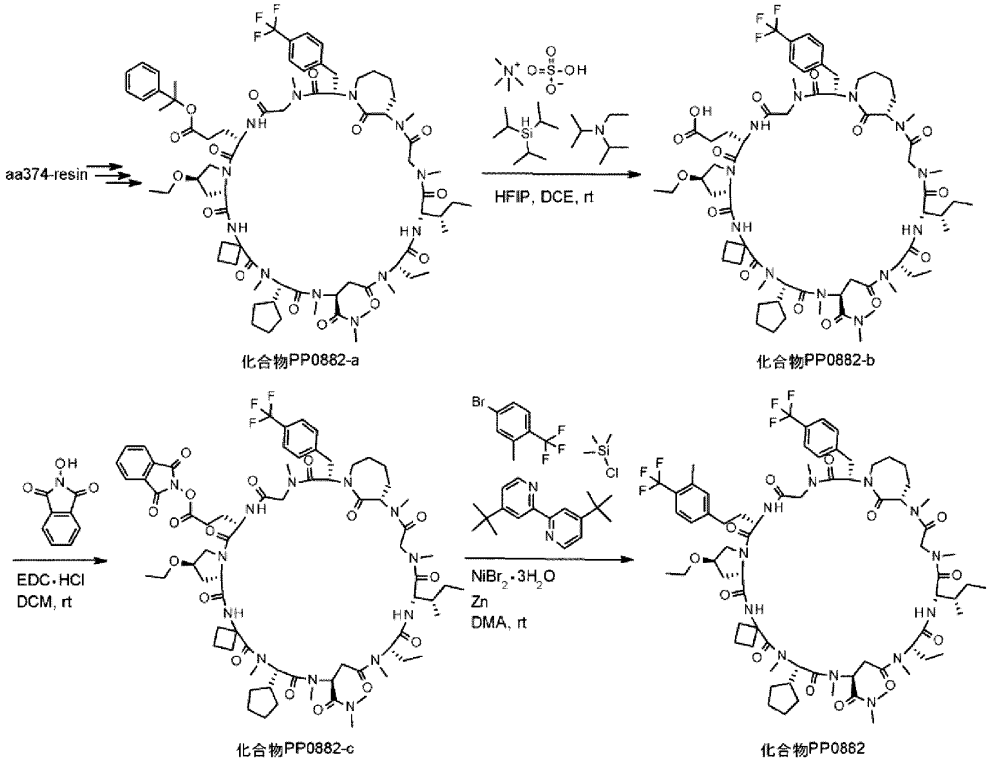
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５５７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0932] 窒素雰囲気下、臭化ニッケル（ＩＩ）三水和物（０．９７ｍｇ、３．５４μｍｏｌ）と４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（０．９５ｍｇ、３．５４μｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（９１μＬ）に溶解させ、この溶液を化合物ＰＰ０２４４－ｃ（５．５１ｍｇ、３．５４μｍｏｌ）、亜鉛（３．４７ｍｇ、５３．１μｍｏｌ）および５－ブロモ－１，２，３－トリフルオロベンゼン（４．２μＬ、３５．４μｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（８０μＬ）溶液に加えた。室温にて１９時間撹拌した後、逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物ＰＰ０２４４を得た（３．３ｍｇ、６２％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0933] 化合物ＰＰ０８８２の合成

[化249]



[0934] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８８２－ａを得た（１６０．３ｍｇ、０．１０８６ｍｍｏｌ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４７６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0935] １，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（１１．６６ｍＬ）、トリイソプロピルシラン（０．２４ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（０．１ｍＬ）および硫酸水素テトラメチルアンモニウム（１０．２９ｍｇ）を混合し、その溶液（１．０ｍＬ）を化合物ＰＰ０８８２－ａ（５．０ｍｇ、３．３９μｍｏｌ）の入った反応容器に加えた。室温にて１時間撹拌した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７．５μＬ）を加えた。これに別途合成したロットを合わせて逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物

ＰＰ０８８２－ｂを得た（１２３ｍｇ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３５８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７４分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0936] 反応容器に化合物ＰＰ０８８２－ｂ（１０．０ｍｇ、７．３７μｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（１．２０ｍｇ、７．３７μｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（２．１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（７３．７μＬ）を入れ、室温にて９０分撹拌した。反応溶液をジクロロメタン（１４０μＬ）で希釈し、水（２００μＬ）で２回洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮および乾燥することにより、化合物ＰＰ０８８２－ｃを粗生成物として得た（１１．１ｍｇ、１００％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５０３（Ｍ＋Ｈ）＋

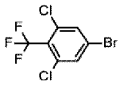
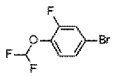
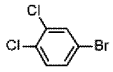
保持時間：０．８７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0937] 臭化ニッケル（ＩＩ）三水和物（４．０２ｍｇ、１４．７４μｍｏｌ）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（３．９６ｍｇ、１４．７４μｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３７μＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下、室温にて３０分撹拌した。この溶液を、化合物ＰＰ０８８２－ｃ（１１．１ｍｇ、７．３７μｍｏｌ）、亜鉛（７．２３ｍｇ、１１１．０μｍｏｌ）および４－ブロモ－２－メチル－１－（トリフルオロメチル）ベンゼン（１１．１μＬ、７３．７μｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５５μＬ）溶液に加えた後、クロロトリメチルシラン（０．９４μＬ、７．３７μｍｏｌ）を加え、室温にて１４時間撹拌した。反応混合物をジメチルスルホキシド（０．８ｍＬ）で希釈し、濾過した後、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、化合物ＰＰ０８８２を得た（４．８ｍｇ、４４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0938] 化合物ＰＰ０８８４～ＰＰ０８８８およびＰＰ０９８５～ＰＰ０９８８の合成

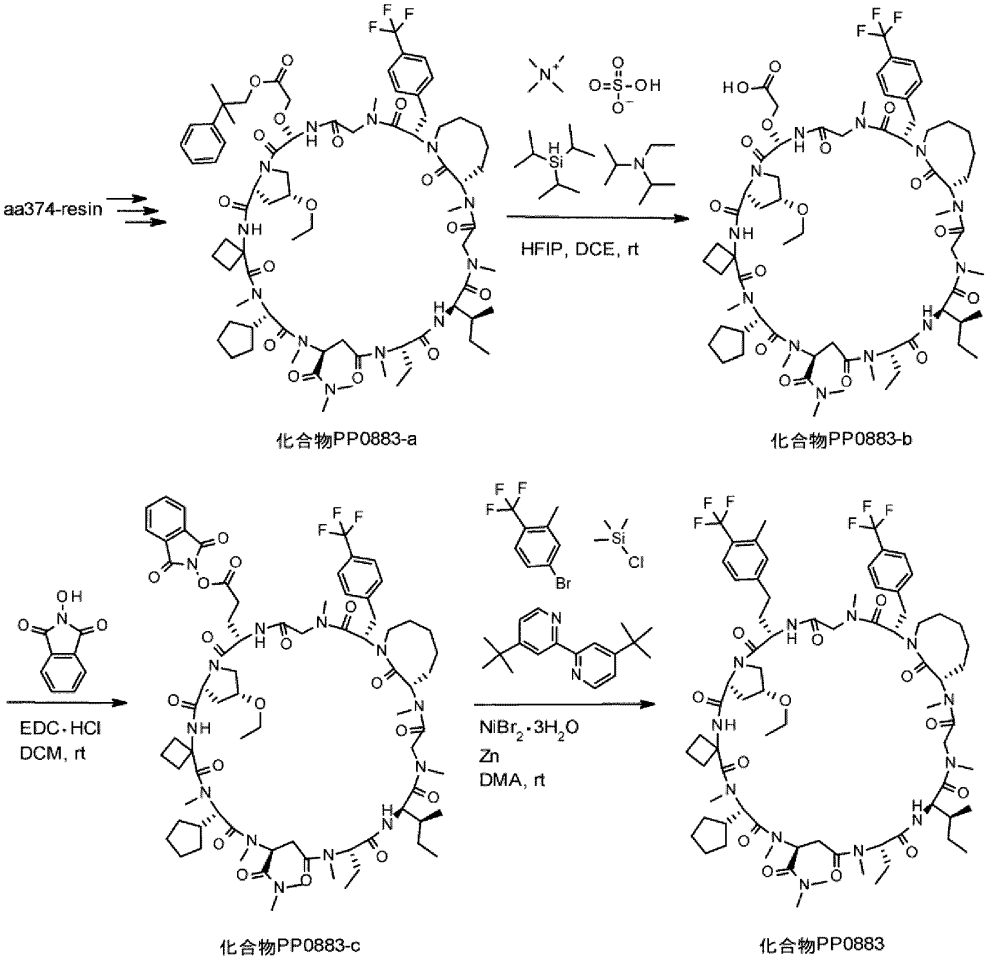
化合物ＰＰ０８８２－ｃ（１２．１７ｍｇ、８．１μｍｏｌ）を原料とし、化合物ＰＰ０８８２の合成と同様の手法により、表１８に示すブロマイド（１０当量）を用いて、ＰＰ０８８４～ＰＰ０８８８およびＰＰ０９８５～ＰＰ０９８８を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0939] [表18]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ０８８４		６．１９	５１	ＰＰ０９８５		４．１８	３４
ＰＰ０８８５		３．９４	３３	ＰＰ０９８６		３．７８	３２
ＰＰ０８８６		０．４５	４	ＰＰ０９８７		０．４４	４
ＰＰ０８８７		２．７２	２３	ＰＰ０９８８		４．０１	３３
ＰＰ０８８８		３．９６	３４				

[0940] 化合物ＰＰ０８３３の合成

[化250]



[0941] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８８３－ａを得た（１６２．４ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４９０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０３分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0942] １，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（１１．６６ｍＬ）、トリイソプロピルシラン（０．２４ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（０．１ｍＬ）および硫酸水素テトラメチルアンモニウム（１０．２９ｍｇ）を混合し、その溶液（１．０ｍＬ）を化合物ＰＰ０８８３－ａ（５．０ｍｇ、３．３６μｍｏｌ）の入った反応容器に加えた。室温にて１時間撹

拌した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７．５μＬ）を加えた。これに別途合成したロットを合わせて逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物ＰＰ０８８３－ｂを得た（９１ｍｇ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３７２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0943] 反応容器に化合物ＰＰ０８８３－ｂ（１０．０ｍｇ、７．２９μｍｏｌ）、Ｎ－ヒドロキシフタルイミド（１．１８９ｍｇ、７．２９μｍｏｌ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（２．１０ｍｇ、１０．９４μｍｏｌ）およびジクロロメタン（７２．９μＬ）を入れ、室温にて９０分撹拌した。反応溶液をジクロロメタン（１４０μＬ）で希釈し、水（２００μＬ）で２回洗浄した。有機層を減圧下にて濃縮および乾燥することにより、化合物ＰＰ０８８３－ｃを粗生成物として得た（１１．１ｍｇ、１００％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５１７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

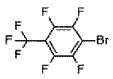
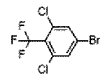
[0944] 臭化ニッケル（ＩＩ）三水和物（３．９７ｍｇ、１４．５８μｍｏｌ）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（３．９１ｍｇ、１４．５８μｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（３７μＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下、室温にて３０分撹拌した。この溶液を、化合物ＰＰ０８８３－ｃ（１１．１ｍｇ、７．２９μｍｏｌ）、亜鉛（７．１５ｍｇ、１０９．０μｍｏｌ）および４－ブロモ－２－メチル－１－（トリフルオロメチル）ベンゼン（１１．０μＬ、７２．９μｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５５μＬ）溶液に加えた後、クロロトリメチルシラン（０．９３μＬ、７．２９μｍｏｌ）を加え、室温にて１４時間撹拌した。反応混合物をジメチルスルホキシド（０．８ｍＬ）で希釈し、濾過した後、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、化合物ＰＰ０８８３を得た（３．７ｍｇ、３４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６

に記載した。

[0945] 化合物ＰＰ０８８９～ＰＰ０８９３およびＰＰ０９８９の合成

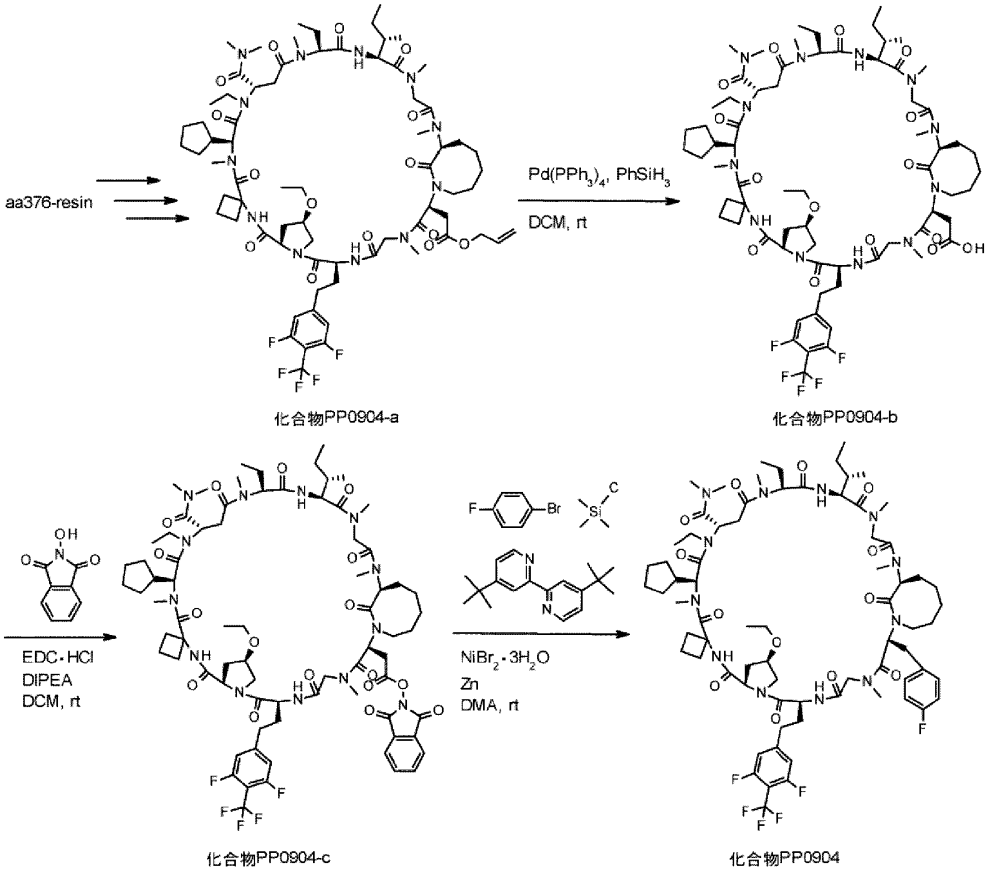
化合物ＰＰ０８８３－ｃ（１２．５９ｍｇ、８．３μｍｏｌ）を原料とし、化合物ＰＰ０８８３の合成と同様の手法により、表１９に示すブロマイド（１０当量）を用いて、ＰＰ０８８９～ＰＰ０８９３およびＰＰ０９８９を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[表19]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ０８８９		１．８５	１５	ＰＰ０８９２		０．２７	２
ＰＰ０８９０		２．０３	１６	ＰＰ０８９３		０．７４	６
ＰＰ０８９１		０．２６	２	ＰＰ０９８９		２．２	１７

[0946] 化合物ＰＰ０９０４の合成

[化251]



[0947] 化合物ａａ３７６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９０４－ａを得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４６２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0948] 得られた化合物ＰＰ０９０４－ａをジクロロメタン（１．０ｍＬ）に溶解させ、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３１．０ｍｇ、２６．６μｍｏｌ）およびフェニルシラン（５８．０ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３０分間撹拌した。減圧下にて溶媒を留去した後、得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで化合物ＰＰ０９０４－ｂを得た（２２．０

ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、１１％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４２２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0949] 化合物ＰＰ０９０４－ｂ（２２．０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）およびＮ－ヒドロキシフタルイミド（２．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）の入った反応容器にジクロロメタン（１５５μＬ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．１μＬ、０．０２３ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。その後、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（４．５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。ジクロロメタンにて希釈した後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下にて溶媒留去し、化合物ＰＰ０９０４－ｃを得た（２０．８ｍｇ、８６％）。

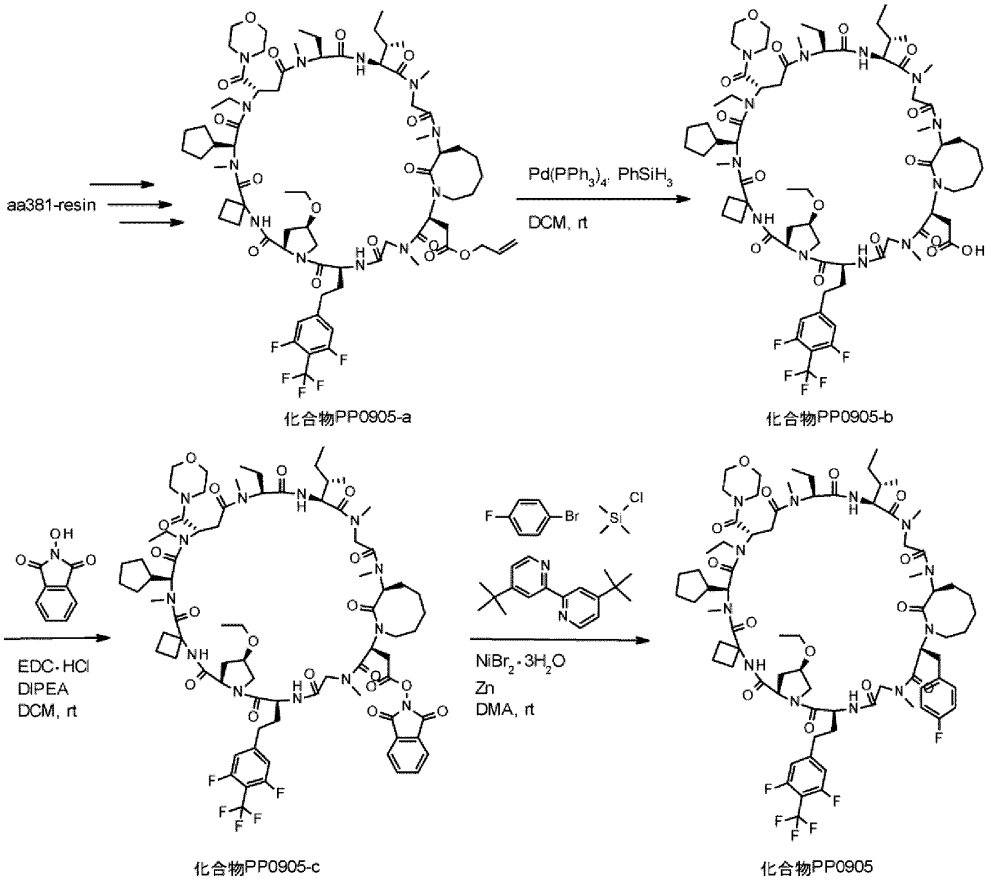
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５６７（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ４０）

[0950] 臭化ニッケル（ＩＩ）三水和物（１．７４ｍｇ、６．３９μｍｏｌ）および４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（１．７１ｍｇ、６．３９μｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（７５μＬ）に溶解させ、この溶液を、化合物ＰＰ０９０４－ｃ（１０．０ｍｇ、６．３８μｍｏｌ）、亜鉛（６．３ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）および４－ブロモフルオロベンゼン（７．０μＬ、０．０６４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（８０μＬ）溶液に加えた。室温にて１５時間撹拌した後、クロロトリメチルシラン（０．８２μＬ、６．３９μｍｏｌ）を加え、３時間攪拌した。反応混合物をジメチルスルホキシドで希釈し、濾過した後、逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで化合物ＰＰ０９０４を得た（０．４３ｍｇ、０．２９２μｍｏｌ）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0951] 化合物ＰＰ０９０５の合成

[化252]



[0952] 化合物ａａ３８１－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９０５－ａを得た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ０９０５－ｂを得た（２７．０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４６４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0953] ＰＰ０９０５－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ０９０５－ｃを得た（２６．０ｍｇ，８８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１６０９（Ｍ＋Ｈ）＋

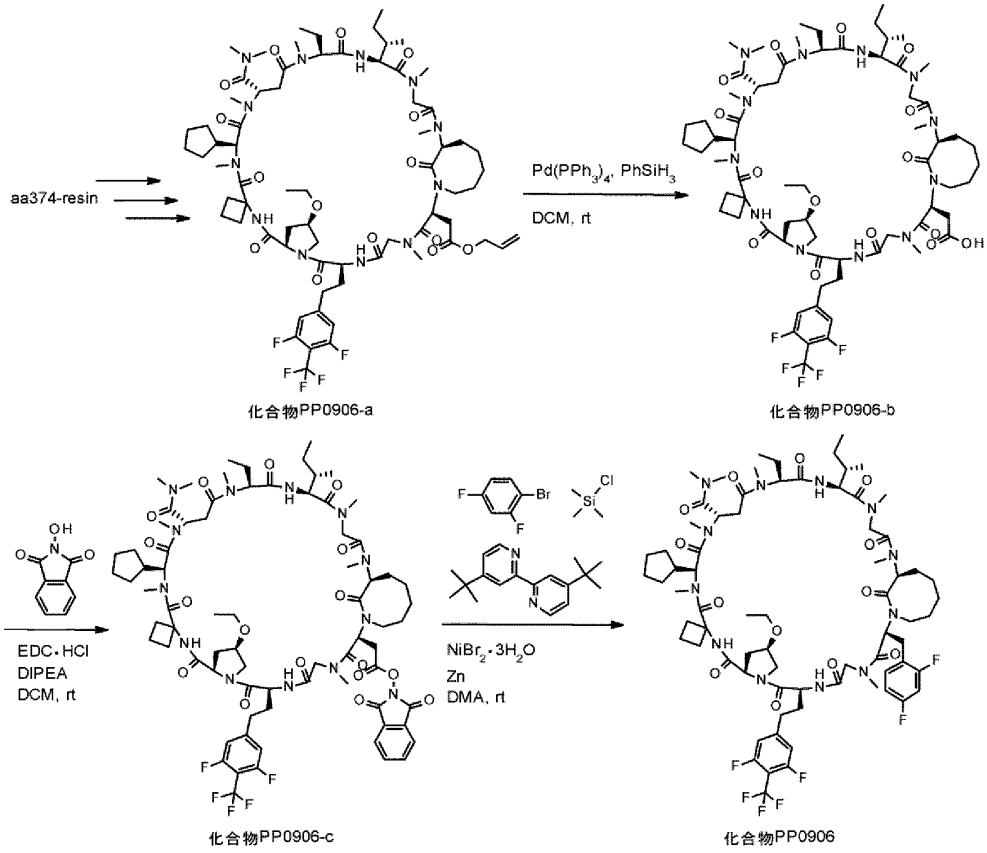
保持時間：０．８８分（分析条件ＳＱＤＦＡ４０）

[0954] ＰＰ０９０５－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手

法にてＰＰ０９０５を得た（１．５７ｍｇ，１．０３７μｍｏｌ）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0955] 化合物ＰＰ０９０６の合成

[化253]



[0956] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９０６－ａを得た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ０９０６－ｂを得た（１３８．０ｍｇ，１８％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４０８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６２分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0957] ＰＰ０９０６－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ０９０６－ｃを得た（１３０．３ｍｇ，１００％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５５３（Ｍ＋Ｈ）＋

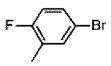
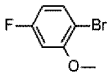
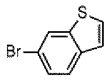
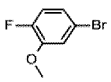
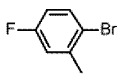
保持時間：０．７６分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0958] ＰＰ０９０６－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手法にて、４－ブロモフルオロベンゼンの代わりに１－ブロモ－２，４－ジフルオロベンゼンを用いてＰＰ０９０６を得た（０．６６ｍｇ，０．４４７μｍｏｌ）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0959] 化合物ＰＰ０９０７~ＰＰ０９１５の合成

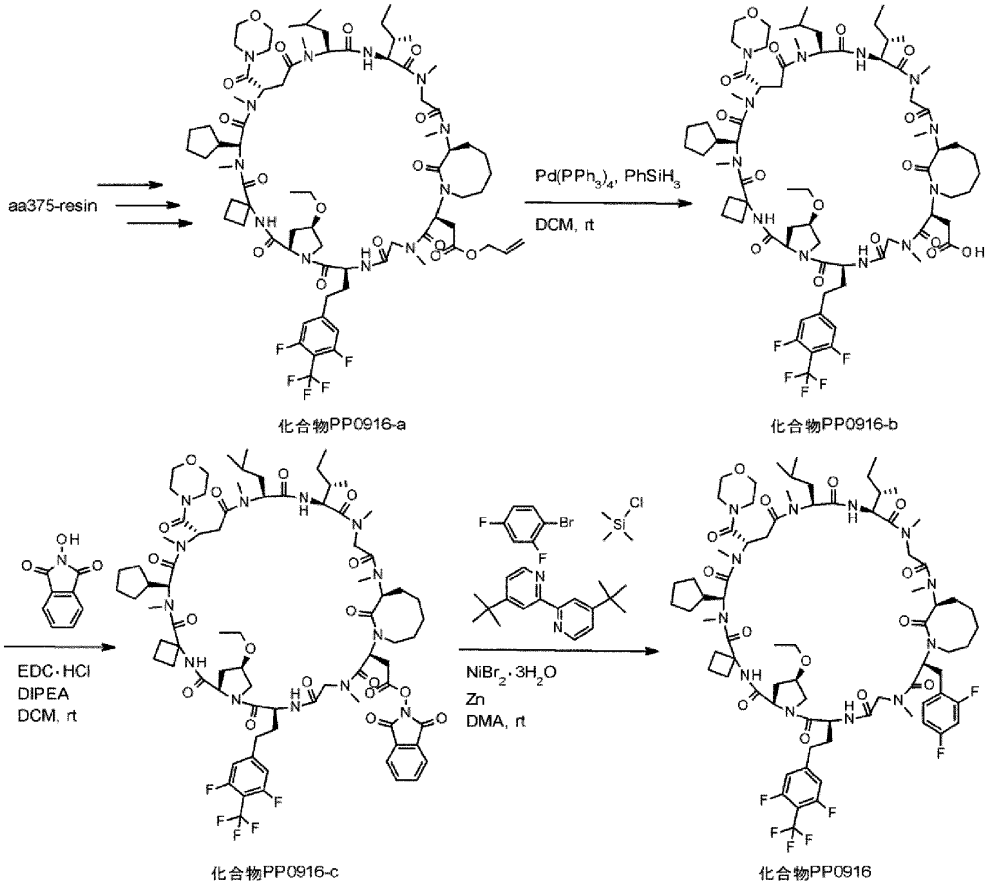
化合物ＰＰ０９０６－ｃ（１０ｍｇ、６．３８μｍｏｌ）を原料とし、化合物ＰＰ０９０６の合成と同様の手法により、表２０に示すブロマイド（１０当量）を用いて、ＰＰ０９０７～ＰＰ０９１５を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0960] [表20]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ０９０７		０．７	７	ＰＰ０９１２		２．０３	２２
ＰＰ０９０８		０．６１	６	ＰＰ０９１３		０．７８	９
ＰＰ０９０９		１．２３	１３	ＰＰ０９１４		１．８２	１９
ＰＰ０９１０		１．７２	１８	ＰＰ０９１５		１．７２	１８
ＰＰ０９１１		０．７２	８				

[0961] 化合物ＰＰ０９１６の合成

[化254]



[0962] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９１６－ａを得た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ０９１６－ｂを得た（１０９．０ｍｇ，１４％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４７８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６０分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[0963] ＰＰ０９１６－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ０９１６－ｃを得た（９５．３ｍｇ，９２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１６２３（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

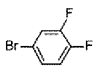
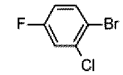
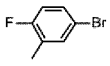
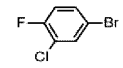
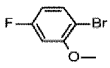
[0964] ＰＰ０９１６－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手

法にて、４－ブロモフルオロベンゼンの代わりに１－ブロモ－２，４－ジフルオロベンゼンを用いてＰＰ０９１６を得た（０．７７ｍｇ，０．４９８μｍｏｌ）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0965] 化合物ＰＰ０９１７～ＰＰ０９２４の合成

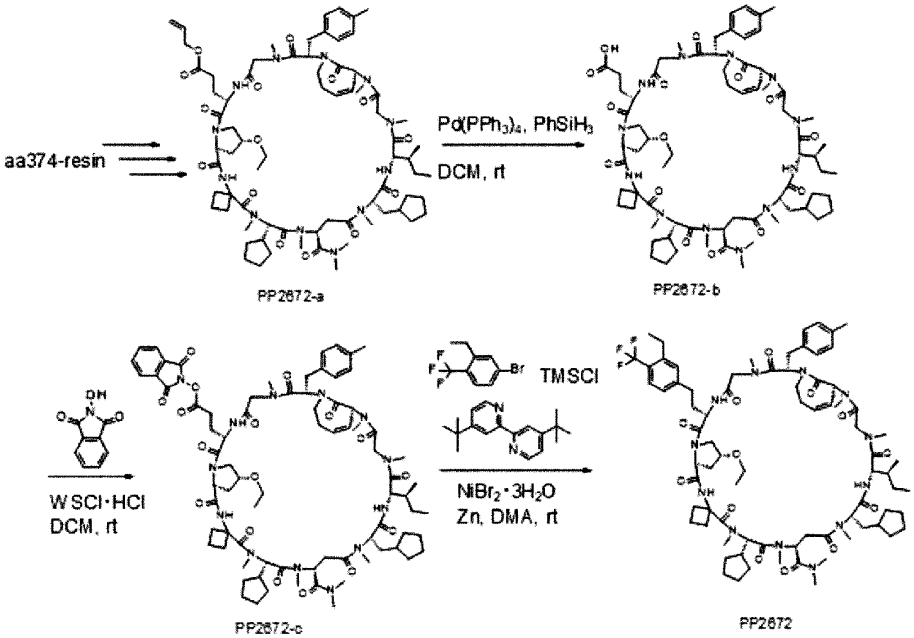
化合物ＰＰ０９１６－ｃ（１０ｍｇ、６．１７μｍｏｌ）を原料とし、化合物ＰＰ０９１６の合成と同様の手法により、表２１に示すブロマイド（１０当量）を用いて、ＰＰ０９１７～ＰＰ０９２４を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0966] [表21]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）
ＰＰ０９１７		０．３８	4	ＰＰ０９２１		０．８１	8
ＰＰ０９１８		０．２９	3	ＰＰ０９２２		１．０２	１０
ＰＰ０９１９		１．０２	１０	ＰＰ０９２３		０．４９	5
ＰＰ０９２０		１．２３	１２	ＰＰ０９２４		０．９８	１０

[0967] 化合物ＰＰ２６７２の合成

[化255]



[0968] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２６７２－ａを得た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ２６７２－ｂを得た（２８９ｍｇ，１６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0969] ＰＰ２６７２－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ２６７２－ｃを得た（３２９ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５１５（Ｍ＋Ｈ）＋

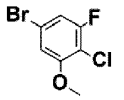
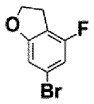
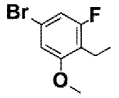
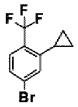
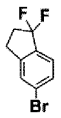
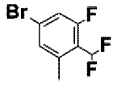
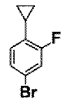
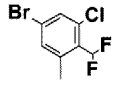
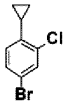
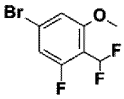
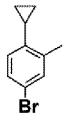
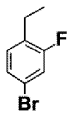
保持時間：０．９２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0970] ＰＰ２６７２－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手法にて、４－ブロモフルオロベンゼンの代わりに４－ブロモ－２－エチル－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンを用いてＰＰ２６７２を得た（６．２ｍｇ，４１％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0971] 化合物ＰＰ２６７３～ＰＰ２６８６の合成

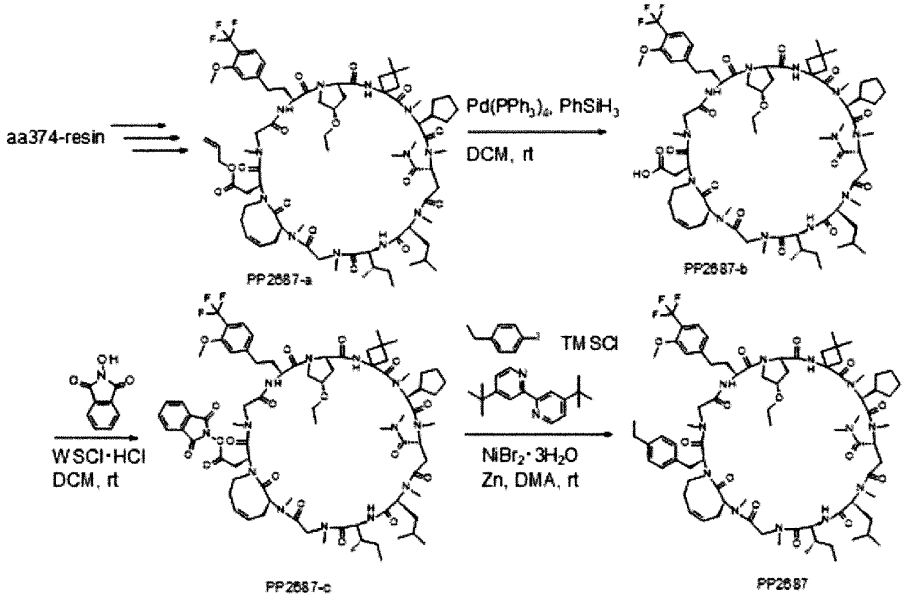
化合物ＰＰ２６７２－ｃを原料とし、化合物ＰＰ２６７２の合成と同様の手法により、表２１－１に示すブロマイド（１０当量）を用いて、ＰＰ２６７３～ＰＰ２６８６を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[表21-1]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（%）
PP2673		3.3	19	PP2680		1.1	9.2
PP2674		5.4	31	PP2681		2.5	31
PP2675		6.4	36	PP2682		1.3	17
PP2676		7.6	43	PP2683		2.4	21
PP2677		7.2	40	PP2684		2.3	20
PP2678		7.3	41	PP2685		1.2	11
PP2679		2.8	28	PP2686		1.2	10

[0972] 化合物ＰＰ２６８７の合成

[化256]



[0973] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２６８７－ａを得た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ２６８７－ｂを得た（９７ｍｇ，１６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４５６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0974] ＰＰ２６８７－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ２６８７－ｃを得た（９９ｍｇ，７６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１６０１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．００分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

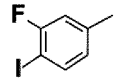
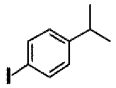
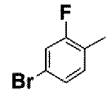
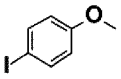
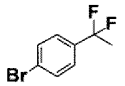
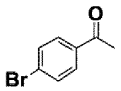
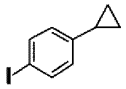
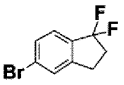
[0975] ＰＰ２６８７－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手法にて、４－ブロモフルオロベンゼンの代わりに１－エチル－４－ヨードベンゼンを用いてＰＰ２６８７を得た（２．３ｍｇ、３．３％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0976] 化合物ＰＰ２６８８～ＰＰ２６９５の合成

化合物ＰＰ２６８７－ｃを原料とし、化合物ＰＰ２６８７の合成と同様の

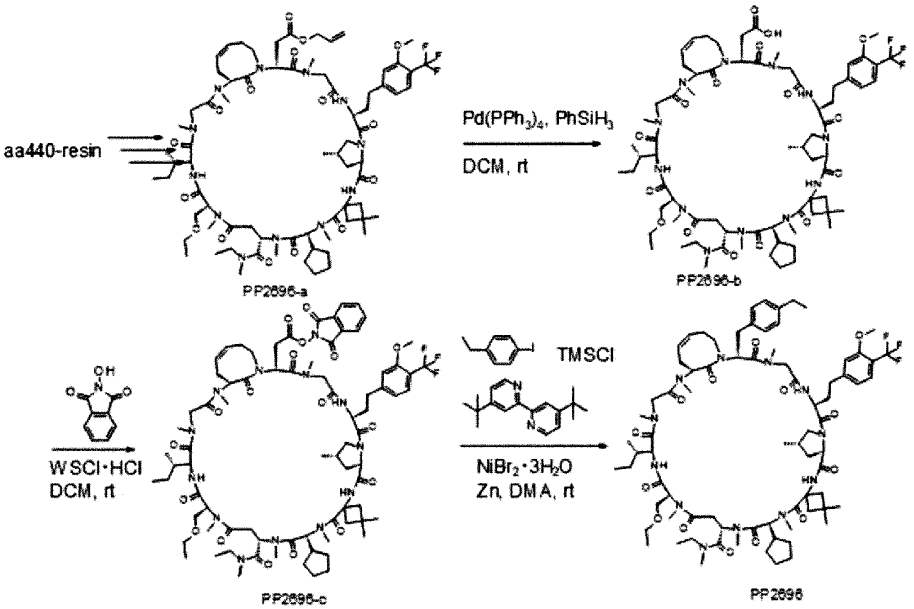
手法により、表２１－２に示すハライド（１０当量）を用いて、ＰＰ２６８８～ＰＰ２６９５を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[表21-2]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）
PP2688		2.7	3.8	PP2692		2.2	3.1
PP2689		2.7	3.8	PP2693		2.4	3.4
PP2690		2.8	3.9	PP2694		2.4	3.4
PP2691		2.6	3.7	PP2695		0.2	0.3

[0977] 化合物ＰＰ２６９６の合成

[化257]



[0978] 化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２６９６－ａを得

た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ２６９６－ｂを得た（１１７ｍｇ，２７％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４４２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0979] ＰＰ２６９６－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ２６９６－ｃを得た（１１５ｍｇ，８９％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５８６（Ｍ－Ｈ）－

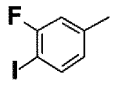
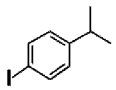
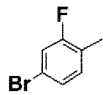
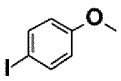
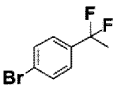
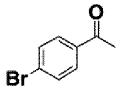
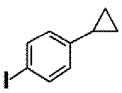
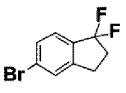
保持時間：１．０２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0980] ＰＰ２６９６－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手法にて、４－ブロモフルオロベンゼンの代わりに１－エチル－４－ヨードベンゼンを用いてＰＰ２６９６を得た（３．７ｍｇ，７．４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0981] 化合物ＰＰ２６９７～ＰＰ２７０４の合成

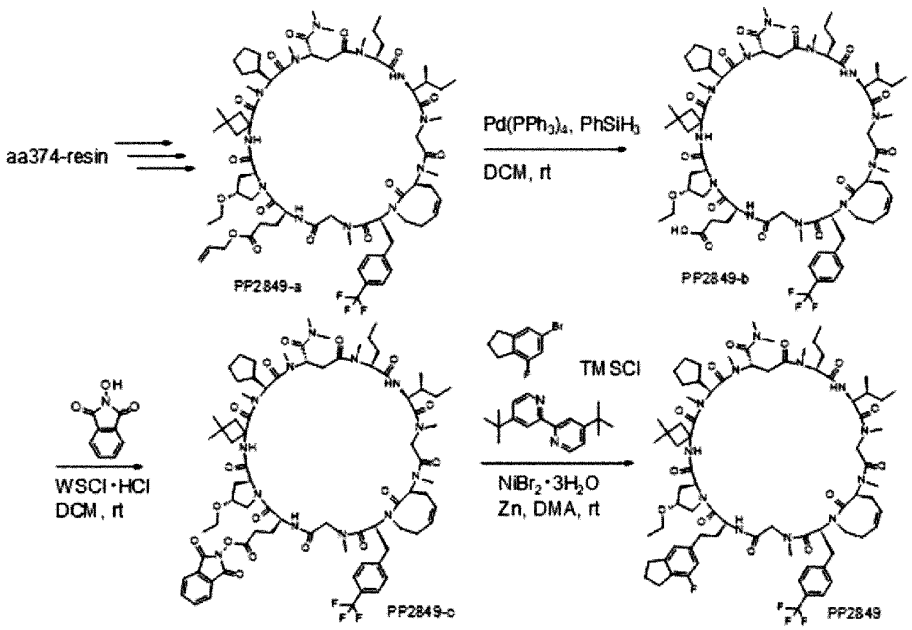
化合物ＰＰ２６９６－ｃを原料とし、化合物ＰＰ２６９６の合成と同様の手法により、表２１－３に示すハライド（１０当量）を用いて、ＰＰ２６９７～ＰＰ２７０４を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[表21-3]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）
PP2697		3.8	7.6	PP2701		3.5	7.0
PP2698		4.1	8.2	PP2702		3.9	7.8
PP2699		4.1	8.0	PP2703		3.7	7.3
PP2700		3.8	7.5	PP2704		0.2	0.4

[0982] 化合物ＰＰ２８４９の合成

[化258]



[0983] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２８４９－ａを得た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ２８４９－ｂを得た（３４５ｍｇ，２２％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４１２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８０分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0984] ＰＰ２８４９－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ２８４９－ｃを得た（３９５ｍｇ，ｑｕａｎｔ．％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５５７（Ｍ＋Ｈ）＋

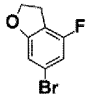
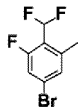
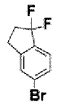
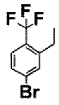
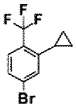
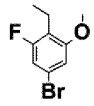
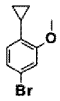
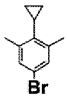
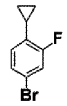
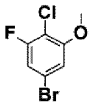
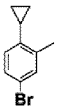
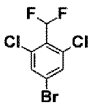
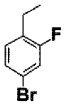
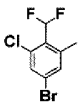
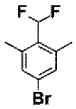
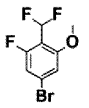
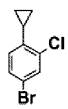
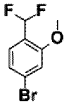
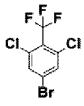
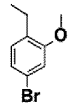
保持時間：０．５２分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0985] ＰＰ２８４９－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手法にて、４－ブロモフルオロベンゼンの代わりに６－ブロモ－４－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデンを用いてＰＰ２８４９を得た（４．５ｍｇ，３９％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0986] 化合物ＰＰ２８５０～ＰＰ２８６９の合成

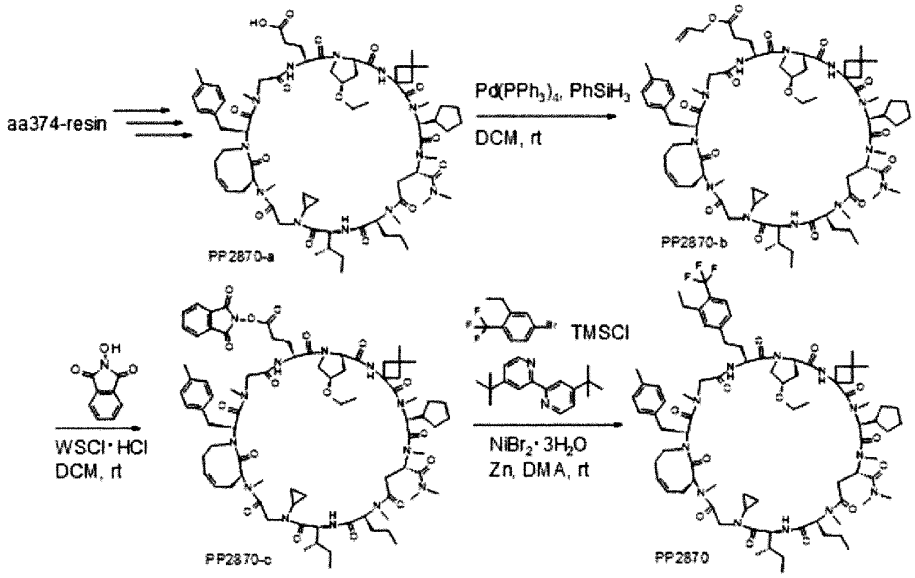
化合物ＰＰ２８４９－ｃを原料とし、化合物ＰＰ２８４９の合成と同様の手法により、表２１－４に示すブロマイド（１０当量）を用いて、ＰＰ２８５０～ＰＰ２８６９を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[表21-4]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）
PP2850		3.5	30	PP2860		7.5	64
PP2851		5.1	44	PP2861		6.9	58
PP2852		5.1	43	PP2862		5.8	50
PP2853		5.6	48	PP2863		3.4	29
PP2854		7.0	61	PP2864		1.3	11
PP2855		3.4	29	PP2865		7.8	65
PP2856		5.0	44	PP2866		7.6	64
PP2857		5.1	44	PP2867		7.2	60
PP2858		4.6	40	PP2868		0.4	3.2
PP2859		4.3	35	PP2869		4.1	35

[0987] 化合物ＰＰ２８７０の合成

[化259]



[0988] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２８７０－ａを得た。これを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ２８７０－ｂを得た（２８９ｍｇ，１６％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３７０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．７９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[0989] ＰＰ２８７０－ｂを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４－ｃの合成と同様の手法にてＰＰ２８７０－ｃを得た（３２９ｍｇ，ｑｕａｎｔ．％）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５１５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

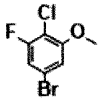
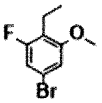
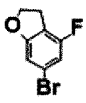
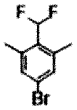
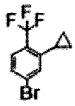
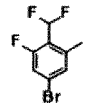
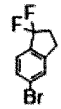
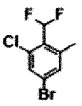
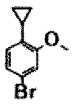
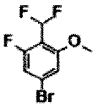
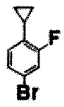
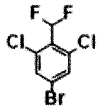
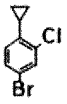
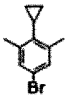
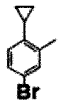
[0990] ＰＰ２８７０－ｃを出発原料とし、化合物ＰＰ０９０４の合成と同様の手法にて、４－ブロモフルオロベンゼンの代わりに４－ブロモ－２－エチル－１－（トリフルオロメチル）ベンゼンを用いてＰＰ２８７０を得た（６．２ｍｇ，４１％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0991] 化合物ＰＰ２８７１～ＰＰ２８８６の合成

化合物ＰＰ２８７０－ｃを原料とし、化合物ＰＰ２８７０の合成と同様の

手法により、表２１－５に示すブロマイド（１０当量）を用いて、ＰＰ２８７１～ＰＰ２８８６を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

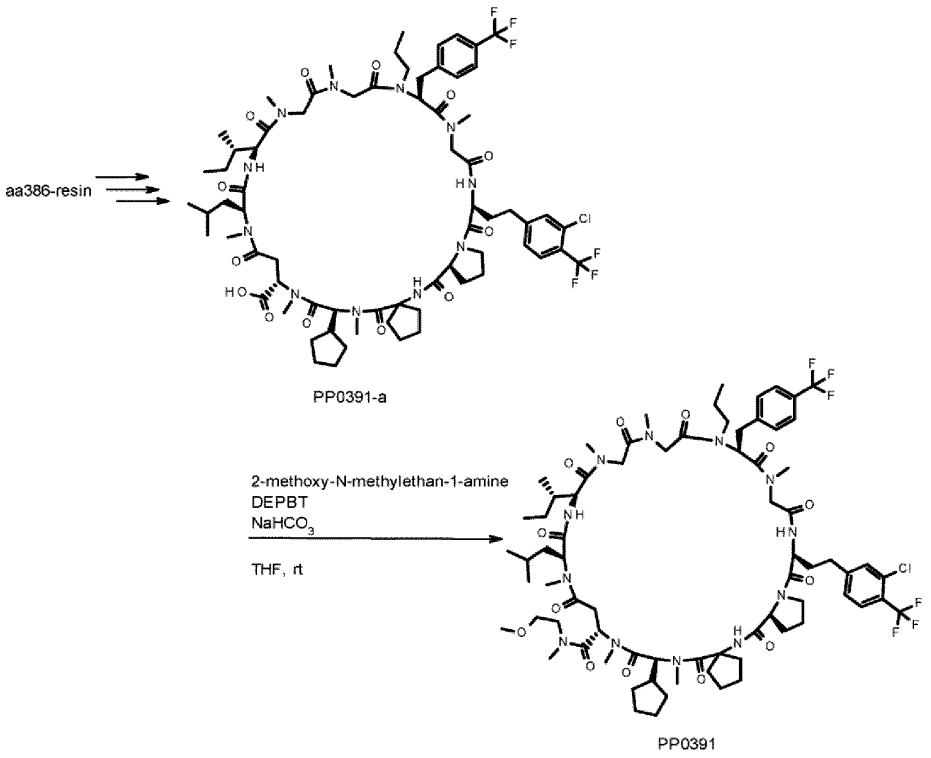
[表21-5]

目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）	目的物	Ｂｒｏｍｉｄｅ	収量（ｍｇ）	収率（％）
PP2871		7.5	51	PP2879		6.7	46
PP2872		6.8	47	PP2880		6.3	44
PP2873		7.4	51	PP2881		6.9	46
PP2874		7.4	50	PP2882		7.8	53
PP2875		8.6	58	PP2883		8.5	59
PP2876		7.7	52	PP2884		9.3	64
PP2877		6.3	42	PP2885		8.5	58
PP2878		6.4	44	PP2886		7.6	52

[0992] １－６－３．カルボン酸のアミド化によるペプチド修飾

化合物ＰＰ０３９１の合成

[化260]



[0993] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０３９１－ａを得た（５．６ｍｇ、０．００３８６ｍｍｏｌ）。

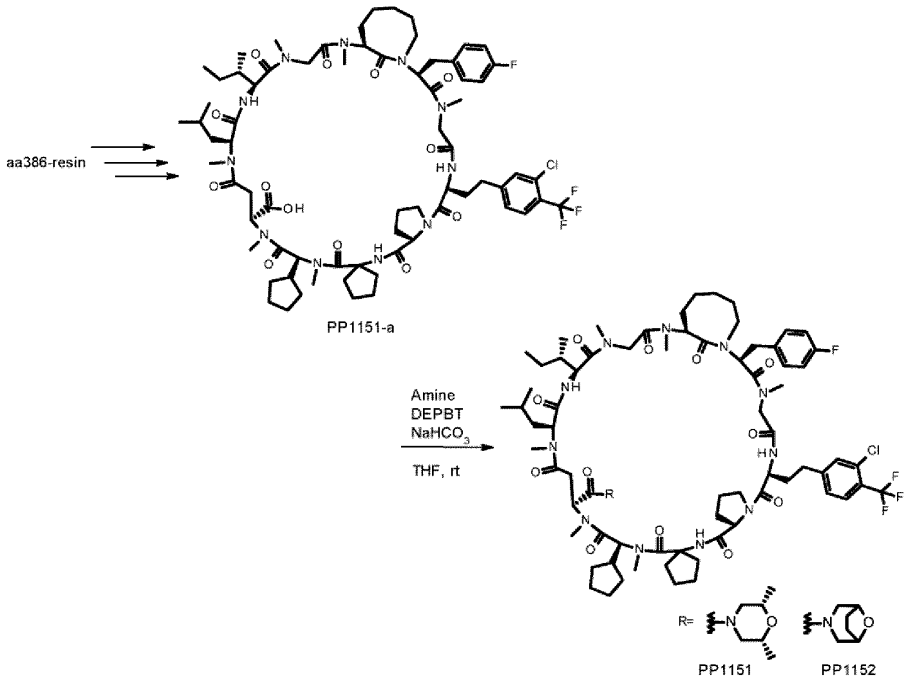
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４５１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[0994] 化合物ＰＰ０３９１－ａ（５．６ｍｇ、０．００３８６ｍｍｏｌ）、炭酸水素ナトリウム（１．６２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）およびＤＥＰＢＴ（５．７７ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．０３９ｍＬ）溶液に、２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミン（０．００２ｍＬ、０．０１９ｍｍｏｌ）を加えて室温にて１時間撹拌した後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、ＰＰ０３９１（５．０８ｍｇ、８６％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0995] 化合物ＰＰ１１５１、ＰＰ１１５２の合成

[化261]



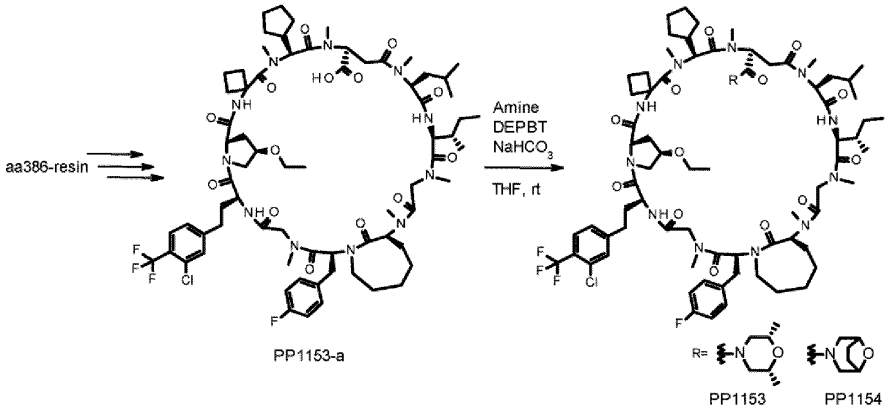
[0996] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１１５１－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１１５１－ａ（５．０ｍｇ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて、２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミンの代わりに表２２に示したアミンを用いて目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[0997] [表22]

目的物	アミン	収量	収率
ＰＰ１１５１		３．２ｍｇ	６０％
ＰＰ１１５２		２．８ｍｇ	５３％

[0998] 化合物ＰＰ１１５３、ＰＰ１１５４の合成

[化262]



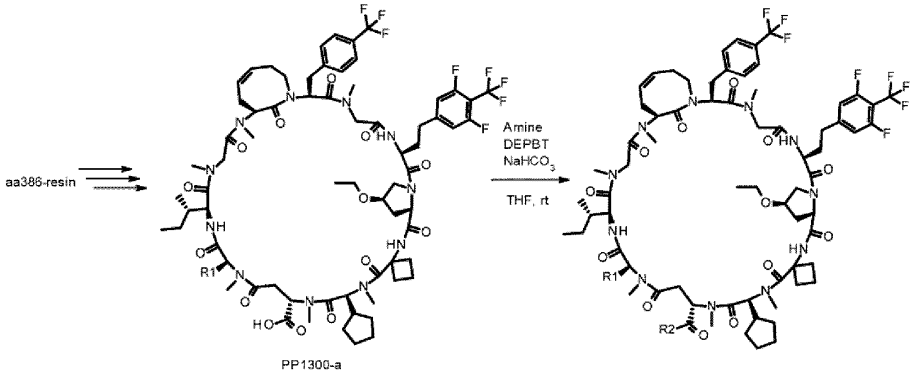
[0999] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１１５３－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１１５３－ａ（５．１ｍｇ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて、２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミンの代わりに表２３に示したアミンを用いて目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1000] [表23]

目的物	アミン	収量	収率
ＰＰ１１５３		２．４ｍｇ	４４％
ＰＰ１１５４		２．５ｍｇ	４６％

[1001] 化合物ＰＰ１３００、ＰＰ１３０１、ＰＰ１３０２、ＰＰ１３０３、ＰＰ１３０４、ＰＰ１３０５、ＰＰ１３０６、ＰＰ１３０７、ＰＰ１３０８、ＰＰ１３０９、ＰＰ１３１０、ＰＰ１３１１、ＰＰ１３１２、ＰＰ１３１３、ＰＰ１３１４、ＰＰ１３１５、ＰＰ１３１６、ＰＰ１３１７、ＰＰ１３１８、ＰＰ１３１９、ＰＰ１３２０、ＰＰ１３３１、ＰＰ１３８７、ＰＰ１３８８、ＰＰ１３８９の合成

[化263]



[1002] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１３００－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１３００－ａ（各０．００５７４ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて、２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミンの代わりに表２４に示したアミンを用いて目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1003]

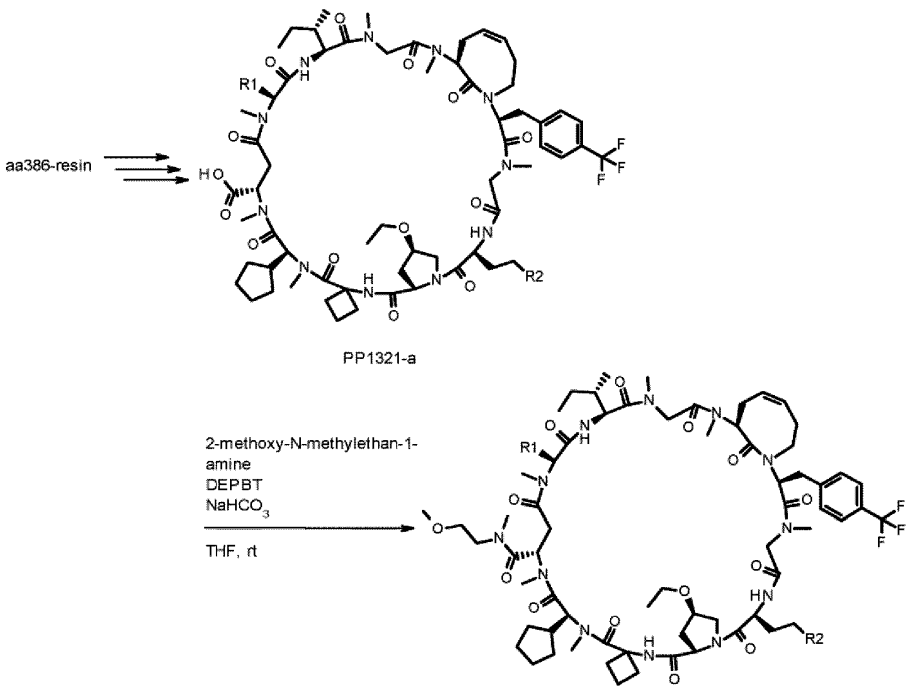
[表24]

目的物	R１	R２	アミン	収量	収率
ＰＰ１３００				３．３ｍｇ	３７％
ＰＰ１３０１				３．１ｍｇ	３５％
ＰＰ１３０２				３．５ｍｇ	４１％
ＰＰ１３０３				２．０ｍｇ	２３％
ＰＰ１３０４				３．１ｍｇ	３５％
ＰＰ１３０５				２．８ｍｇ	３１％
ＰＰ１３０６				２．８ｍｇ	３２％
ＰＰ１３０７				２．０ｍｇ	２２％
ＰＰ１３０８				３．４ｍｇ	３９％
ＰＰ１３０９				２．４ｍｇ	２７％
ＰＰ１３１０				２．８ｍｇ	３２％
ＰＰ１３１１				２．６ｍｇ	２８％
ＰＰ１３１２				２．９ｍｇ	３２％

ＰＰ１３１３				４．３ｍｇ	４８％
ＰＰ１３１４				４．３ｍｇ	４８％
ＰＰ１３１５				３．３ｍｇ	３６％
ＰＰ１３１６				３．５ｍｇ	３９％
ＰＰ１３１７				３．０ｍｇ	３３％
ＰＰ１３１８				３．１ｍｇ	３４％
ＰＰ１３１９				３．８ｍｇ	４３％
ＰＰ１３２０				２．０ｍｇ	２２％
ＰＰ１３３１				３．４ｍｇ	３８％
ＰＰ１３８７				２．８ｍｇ	３１％
ＰＰ１３８８				２．０ｍｇ	２２％
ＰＰ１３８９				２．７ｍｇ	３０％

[1004] 化合物ＰＰ１３２１、ＰＰ１３２２、ＰＰ１３２３、ＰＰ１３２４、ＰＰ１３２５、ＰＰ１３２６、ＰＰ１３２７、ＰＰ１３２８、ＰＰ１３２９の合成

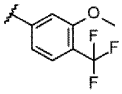
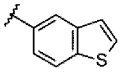
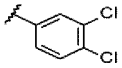
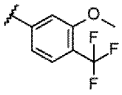
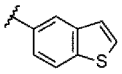
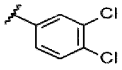
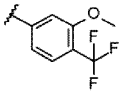
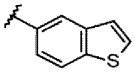
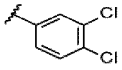
[化264]



[1005] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１３２１－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１３２１－ａ（各０．００５７４ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて目的の化合物を得た。目的物と収量は表２５に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

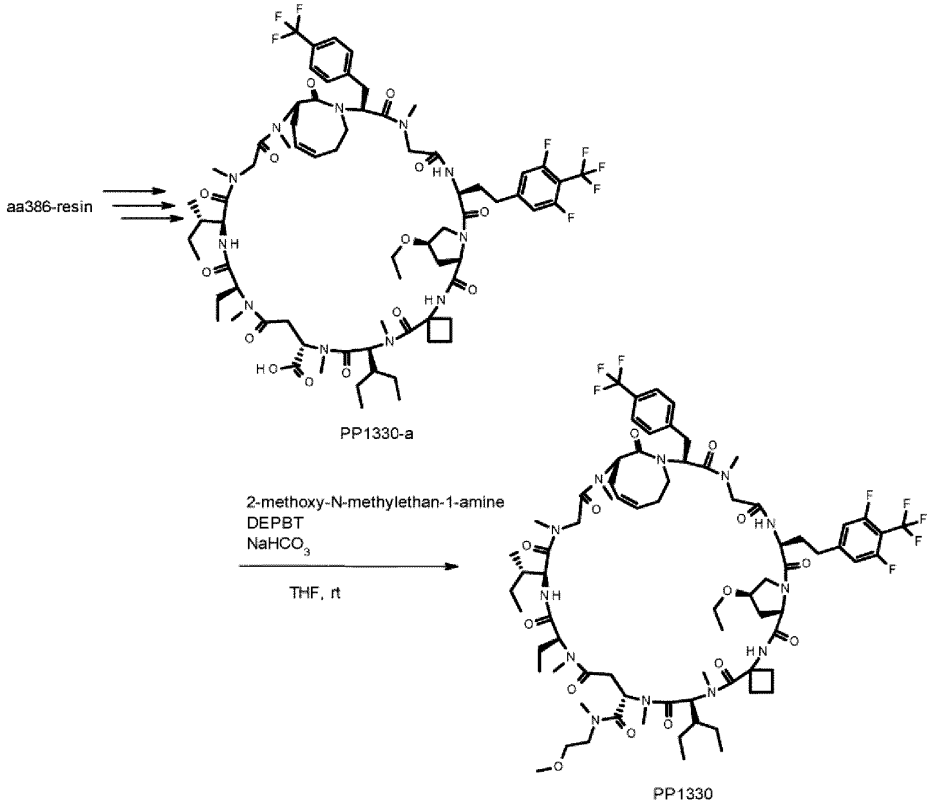
[1006]

[表25]

目的物	Ｒ１	Ｒ２	収量	収率
ＰＰ１３２１			４．２ｍｇ	４７％
ＰＰ１３２２			３．６ｍｇ	４２％
ＰＰ１３２３			３．２ｍｇ	３７％
ＰＰ１３２４			３．０ｍｇ	３３％
ＰＰ１３２５			２．６ｍｇ	２９％
ＰＰ１３２６			３．８ｍｇ	４３％
ＰＰ１３２７			３．３ｍｇ	３７％
ＰＰ１３２８			２．８ｍｇ	３２％
ＰＰ１３２９			２．４ｍｇ	２７％

[1007] 化合物ＰＰ１３３０の合成

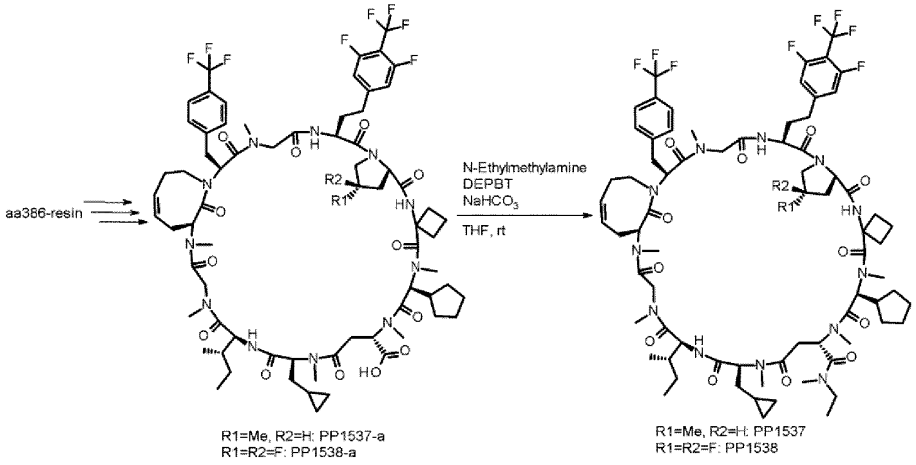
[化265]



[1008] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１３３０－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１３３０－ａ（０．００５７４ｍｍｏｌ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて目的の化合物を得た（１．３ｍｇ、１４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1009] 化合物ＰＰ１５３７、ＰＰ１５３８の合成

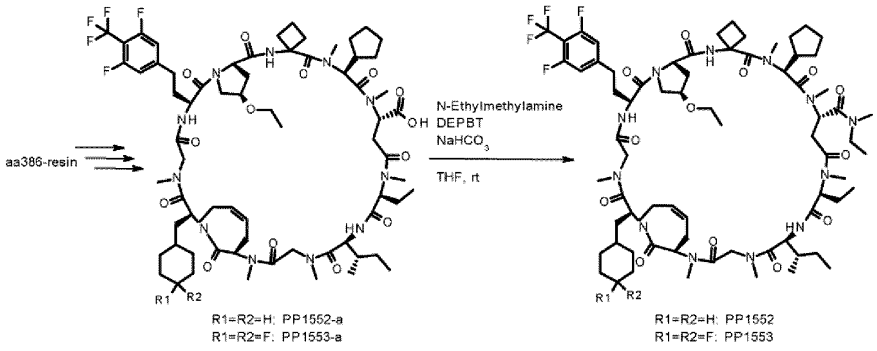
[化266]



[1010] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１５３７－ａおよびＰＰ１５３８－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１５３７－ａおよびＰＰ１５３８－ａ（各８．８ｍｇ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて、２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミンの代わりにＮ－エチルメチルアミンを用いて化合物ＰＰ１５３７（３．２ｍｇ、３５％）およびＰＰ１５３８（３．９ｍｇ、４２％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1011] 化合物ＰＰ１５５２、ＰＰ１５５３の合成

[化267]

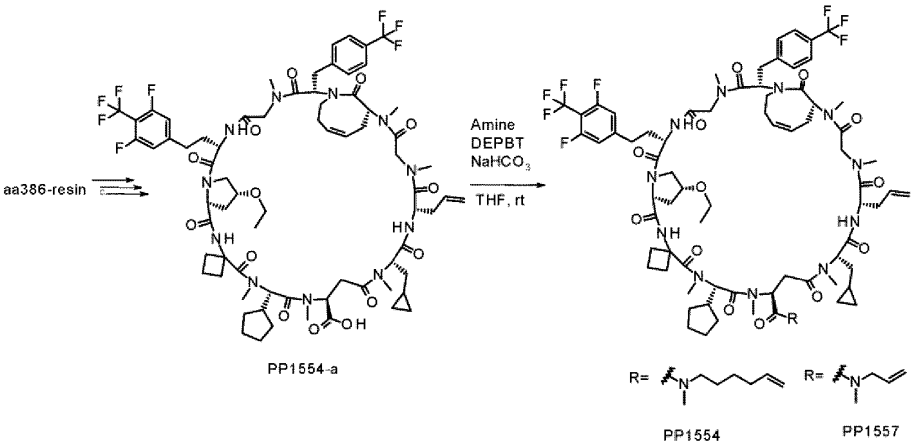


[1012] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１５５２－ａおよ

びＰＰ１５５３－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１５５２－ａ（３．８ｍｇ）およびＰＰ１５５３－ａ（４．５ｍｇ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて、２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミンの代わりにＮ－エチルメチルアミンを用いて化合物ＰＰ１５５２（１．７ｍｇ、４４％）およびＰＰ１５５３（１．９ｍｇ、４１％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1013] 化合物ＰＰ１５５４、ＰＰ１５５７の合成

[化268]



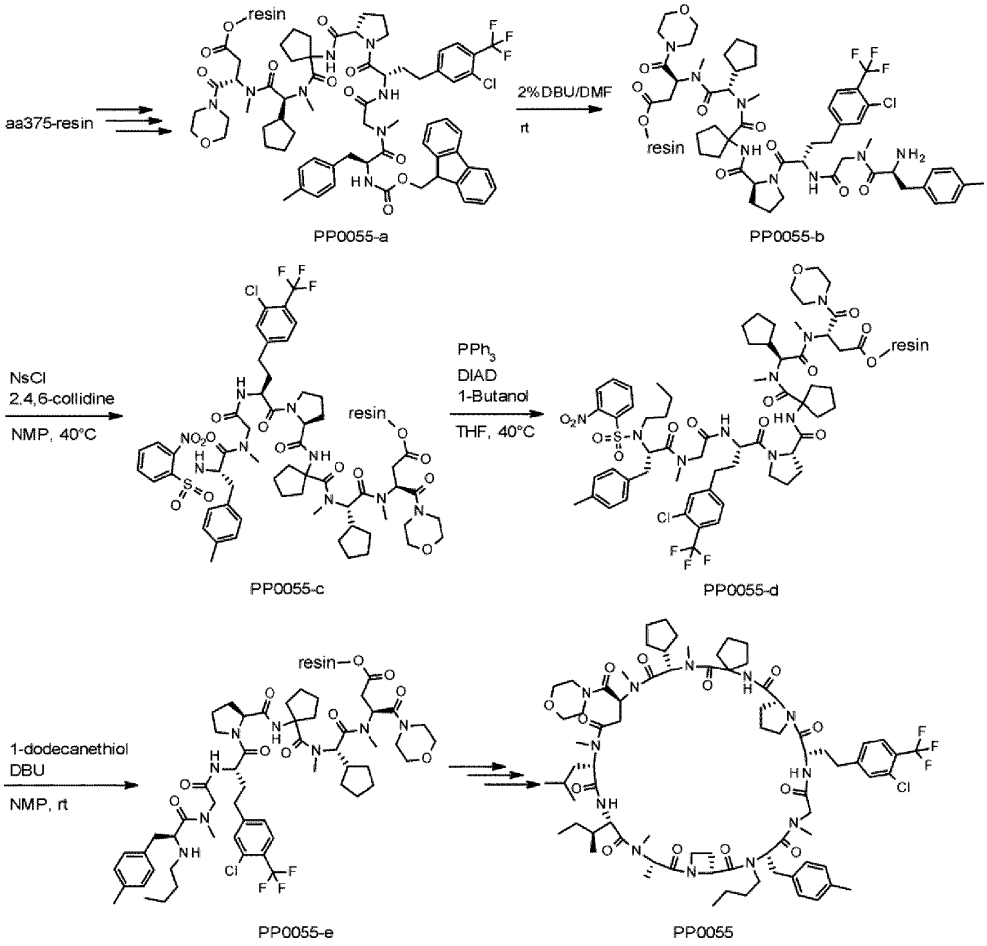
[1014] 化合物ａａ３８６－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１５５４－ａを得た。得られた化合物ＰＰ１５５４－ａ（各１２．６ｍｇ）を用いて、化合物ＰＰ０３９１の合成と同様の手法にて、２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミンの代わりにＮ－メチルヘキサ－５－エン－１－アミンもしくはＮ－メチルプロパ－２－エン－１－アミンを用いて化合物ＰＰ１５５４（５．９ｍｇ、４４％）およびＰＰ１５５７（６．７ｍｇ、５１％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1015] １－６－４．レジン上における光延反応によるＮ－アルキル化を介したペプチド合成

化合物ＰＰ００５５の合成

ＰＰ００５５の合成は以下のスキームに従って行った。

[化269]



[1016] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ａを得た。レジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ａの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１２８２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[1017] フィルター付きの反応容器に化合物ＰＰ００５５－ａ－ｒｅｓｉｎ（１００ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ／ｇ、０．０３８４ｍｍｏｌ）とＤＣＭ（１ｍＬ）を加えてレジンを膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、レジンをＤＭＦ（１

ｍＬ）にて４回洗浄した。ＤＢＵのＤＭＦ溶液（２％ｖ／ｖ、０．６００ｍＬ）を加えて室温にて１５分振とうした後、反応液を除いた。レジンをＮＭＰ（１ｍＬ）にて６回洗浄してレジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｂを得た。レジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｂの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１０６０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６２分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[1018] これにノシルクロライド（３４ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（１ｍＬ）と２，４，６－コリジン（０．０５１ｍＬ、０．３８４ｍｍｏｌ）を加えて４０℃にて１時間振とうした。その後反応液を除き、レジンをＮＭＰ（１ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（１ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｃを得た。レジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｃの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１２４５（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．８９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[1019] これにＤＣＭ（１ｍＬ）を加えて膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、ＤＣＭ（１ｍＬ）で２回洗浄し、その後ＴＨＦ（１ｍＬ）で４回洗浄した。トリフェニルホスフィン（５０ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）とＤＩＡＤ（０．０３８ｍＬ、０．１９２ｍｍｏｌ）と１－ブタノール（０．０３５ｍＬ、０．３８４ｍｍｏｌ）を溶解したＴＨＦ溶液（１ｍＬ）を加えて４０℃にて３０分間振とうした後、反応液を除いた。レジンをＴＨＦ（１ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（１ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｄを得た。レジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｄの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３０１（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．０１分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[1020] これにＤＣＭ（１ｍＬ）を加えて膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、レジンをＮＭＰ（１ｍＬ）で４回洗浄した。ＤＢＵ（０．０２０ｍＬ、０．１３４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．２００ｍＬ）と１－ドデカンチオール（０．０６３ｍＬ、０．２６２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．２５０ｍＬ）を加えて室温にて１時間振とうした。その後反応液を除き、レジンをＮＭＰ（１ｍＬ）で４回洗浄した。ＤＢＵ（０．０２０ｍＬ、０．１３４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．２００ｍＬ）と１－ドデカンチオール（０．０６３ｍＬ、０．２６２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．２５０ｍＬ）を加えて室温にて１３時間振とうした。その後反応液を除き、レジンをＮＭＰ（１ｍＬ）で４回洗浄した。ＤＢＵ（０．０２０ｍＬ、０．１３４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．２００ｍＬ）と１－ドデカンチオール（０．０６３ｍＬ、０．２６２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．２５０ｍＬ）を加えて室温にて１時間振とうした。その後反応液を除き、レジンをＮＭＰ（１ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（１ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｅを得た。レジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｅの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１１１６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６６分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[1021] その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、化合物ＰＰ００５５を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1022] 化合物ＰＰ００５２、化合物ＰＰ００５６、化合物ＰＰ００５７、化合物ＰＰ００５９、化合物ＰＰ００６２、化合物ＰＰ００６３、化合物ＰＰ００６４、化合物ＰＰ００６５、化合物ＰＰ００８３、化合物ＰＰ００８４、化合物ＰＰ００８５、化合物ＰＰ００８６、化合物ＰＰ００８７、化合物ＰＰ００８８、化合物ＰＰ００８９、化合物ＰＰ００９０、化合物ＰＰ００９１、

化合物ＰＰ００９２、化合物ＰＰ００９３、化合物ＰＰ００９４、化合物ＰＰ００９５、化合物ＰＰ００９６、化合物ＰＰ００９７、化合物ＰＰ００９８、化合物ＰＰ００９９、化合物ＰＰ０１００、化合物ＰＰ０１０１、化合物ＰＰ０１０２、化合物ＰＰ０１０３、化合物ＰＰ０１０４、化合物ＰＰ０１０５、化合物ＰＰ０１３４、化合物ＰＰ０１３５、化合物ＰＰ０１３９、化合物ＰＰ０１４０の合成

レジンに担持された化合物ＰＰ００５５－ｃを用いて、化合物ＰＰ００５５－ｄの合成と同様の手法にて１－ブタノールの代わりに表２６に示すアルコールを用いて反応を行った。さらに化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてＮｓ基の脱保護を行い、その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1023]

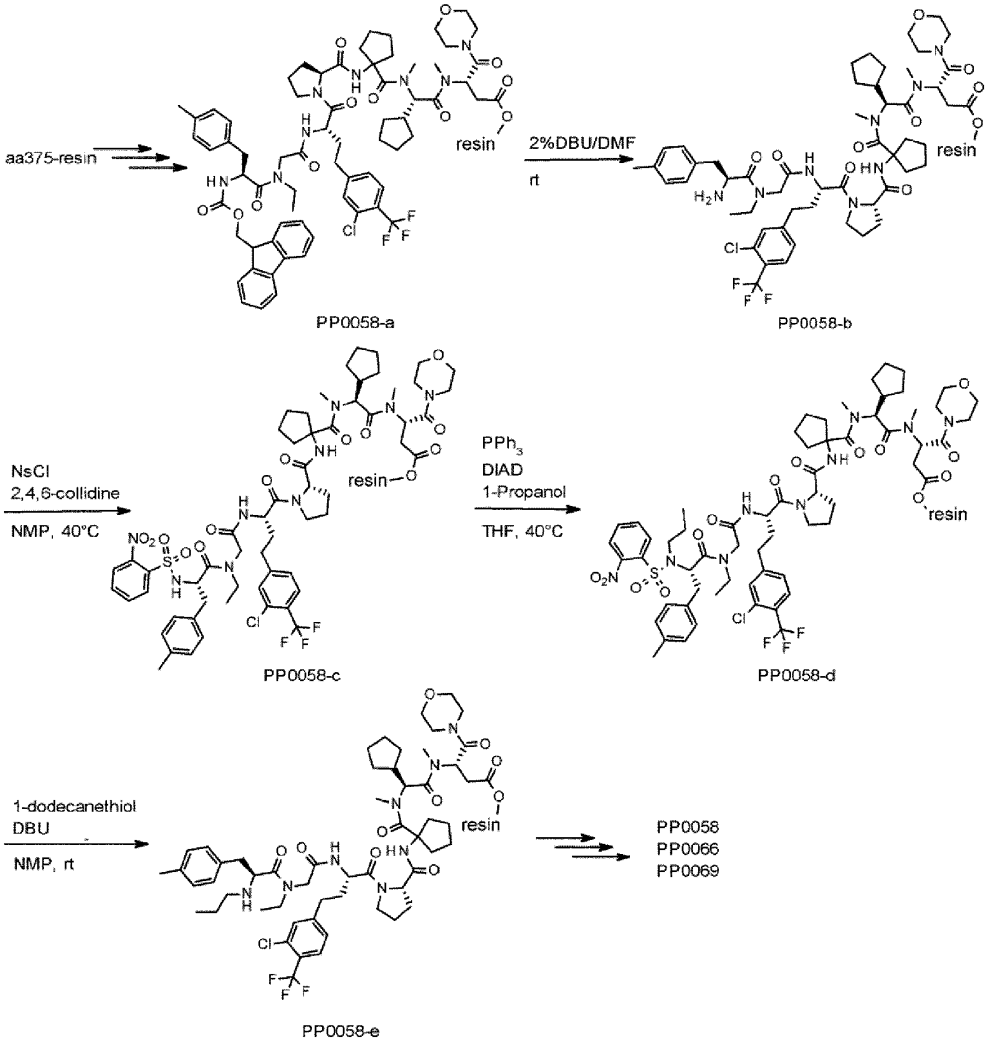
[表26]

目的物	アルコール
化合物ＰＰ００５２	１－プロパノール
化合物ＰＰ００５６	イソブタノール
化合物ＰＰ００５７	シクロプロピルメタノール
化合物ＰＰ００５９	１－プロパノール
化合物ＰＰ００６２	１－ブタノール
化合物ＰＰ００６３	イソブタノール
化合物ＰＰ００６４	シクロプロピルメタノール
化合物ＰＰ００６５	１－プロパノール
化合物ＰＰ００８３	シクロブチルメタノール
化合物ＰＰ００８４	シクロペンチルメタノール
化合物ＰＰ００８５	シクロヘキシルメタノール
化合物ＰＰ００８６	３－メチルブタン－１－オール
化合物ＰＰ００８７	４－メチルペンタン－１－オール
化合物ＰＰ００８８	２－プロペン－１－オール
化合物ＰＰ００８９	３－ブテン－１－オール
化合物ＰＰ００９０	２－プロピン－１－オール
化合物ＰＰ００９１	３，３，３－トリフルオロ－１－プロパノール
化合物ＰＰ００９２	２－メトキシエタノール
化合物ＰＰ００９３	３－メトキシ－１－プロパノール
化合物ＰＰ００９４	２－プロパノール
化合物ＰＰ００９５	シクロブチルメタノール
化合物ＰＰ００９６	シクロペンチルメタノール
化合物ＰＰ００９７	シクロヘキシルメタノール
化合物ＰＰ００９８	３－メチルブタン－１－オール
化合物ＰＰ００９９	４－メチルペンタン－１－オール
化合物ＰＰ０１００	２－プロペン－１－オール
化合物ＰＰ０１０１	３－ブテン－１－オール
化合物ＰＰ０１０２	２－プロピン－１－オール
化合物ＰＰ０１０３	３，３，３－トリフルオロ－１－プロパノール
化合物ＰＰ０１０４	２－メトキシエタノール
化合物ＰＰ０１０５	３－メトキシ－１－プロパノール
化合物ＰＰ０１３４	１－プロパノール
化合物ＰＰ０１３５	１－プロパノール
化合物ＰＰ０１３９	２－プロペン－１－オール
化合物ＰＰ０１４０	３－ブテン－１－オール

[1024] 化合物ＰＰ００５８、化合物ＰＰ００６６、化合物ＰＰ００６９の合成

化合物ＰＰ００５８、化合物ＰＰ００６６、化合物ＰＰ００６９の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化270]



[1025] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ００５８－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５８－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５８－ｃを得

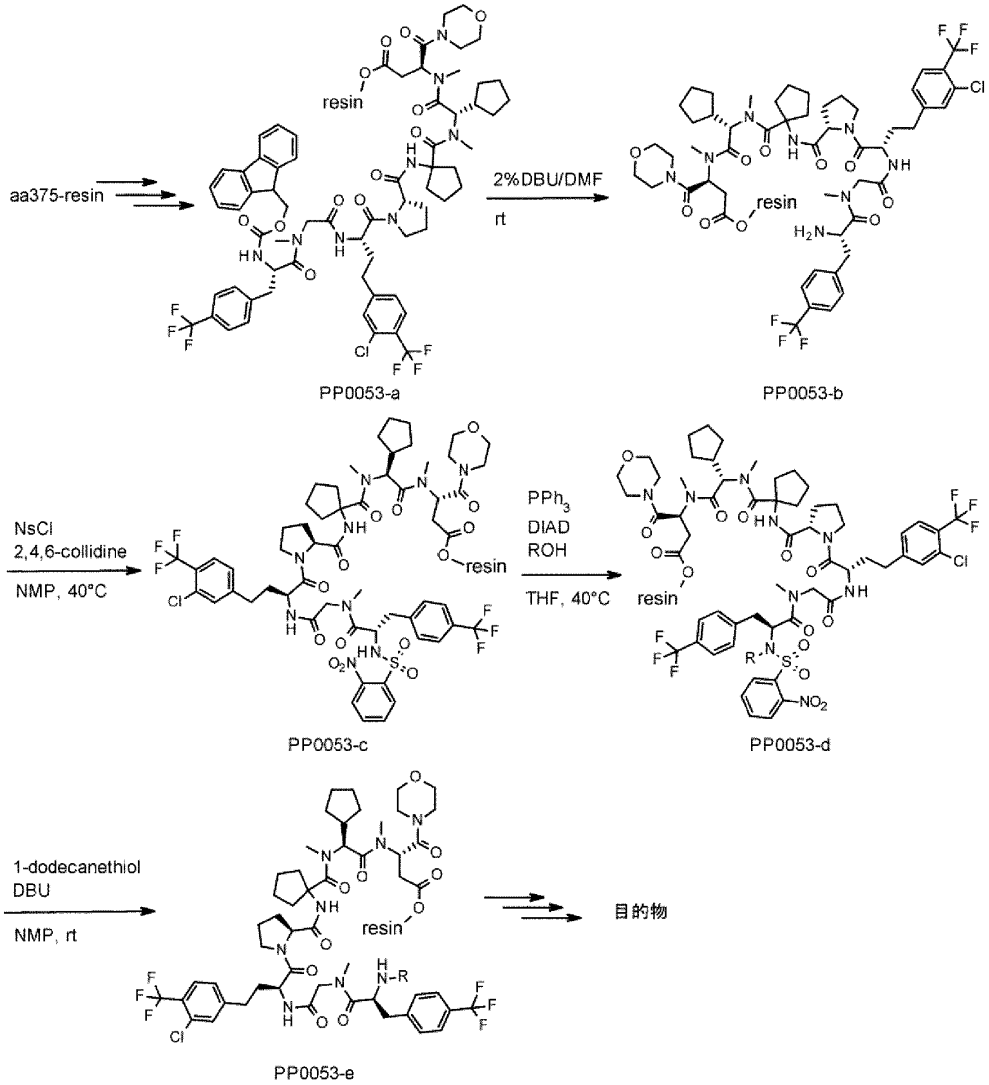
た。化合物ＰＰ００５５－ｄの合成と同様の手法にて、１－ブタノールの代わりに１－プロパノールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ００５８－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５８－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1026] 化合物ＰＰ００５３、化合物ＰＰ００６０、化合物ＰＰ０１０６、化合物ＰＰ０１０７、化合物ＰＰ０１０８、化合物ＰＰ０１０９、化合物ＰＰ０１１０、化合物ＰＰ０１１２、化合物ＰＰ０１１３、化合物ＰＰ０１１４、化合物ＰＰ０１１５、化合物ＰＰ０１１６、化合物ＰＰ０１１７、化合物ＰＰ０１１８、化合物ＰＰ０１１９、化合物ＰＰ０１２０、化合物ＰＰ０１２１、化合物ＰＰ０１２２、化合物ＰＰ０１２３、化合物ＰＰ０１２４、化合物ＰＰ０１２６、化合物ＰＰ０１２７、化合物ＰＰ０１２８、化合物ＰＰ０１２９、化合物ＰＰ０１３０、化合物ＰＰ０１３１、化合物ＰＰ０１３２、化合物ＰＰ０１３３の合成

化合物ＰＰ００５３、化合物ＰＰ００６０、化合物ＰＰ０１０６、化合物ＰＰ０１０７、化合物ＰＰ０１０８、化合物ＰＰ０１０９、化合物ＰＰ０１１０、化合物ＰＰ０１１２、化合物ＰＰ０１１３、化合物ＰＰ０１１４、化合物ＰＰ０１１５、化合物ＰＰ０１１６、化合物ＰＰ０１１７、化合物ＰＰ０１１８、化合物ＰＰ０１１９、化合物ＰＰ０１２０、化合物ＰＰ０１２１、化合物ＰＰ０１２２、化合物ＰＰ０１２３、化合物ＰＰ０１２４、化合物ＰＰ０１２６、化合物ＰＰ０１２７、化合物ＰＰ０１２８、化合物ＰＰ０１２９、化合物ＰＰ０１３０、化合物ＰＰ０１３１、化合物ＰＰ０１３２、化合物ＰＰ０１３３の合成は、以下のスキームに従って行った。

[1027]

[化271]



[1028] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ００５３－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５３－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５３－ｃを得た。化合物ＰＰ００５５－ｄの合成と同様の手法にて、１－ブタノールの代わりに表２７に示すアルコールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ００

５３－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５３－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1029] [表27]

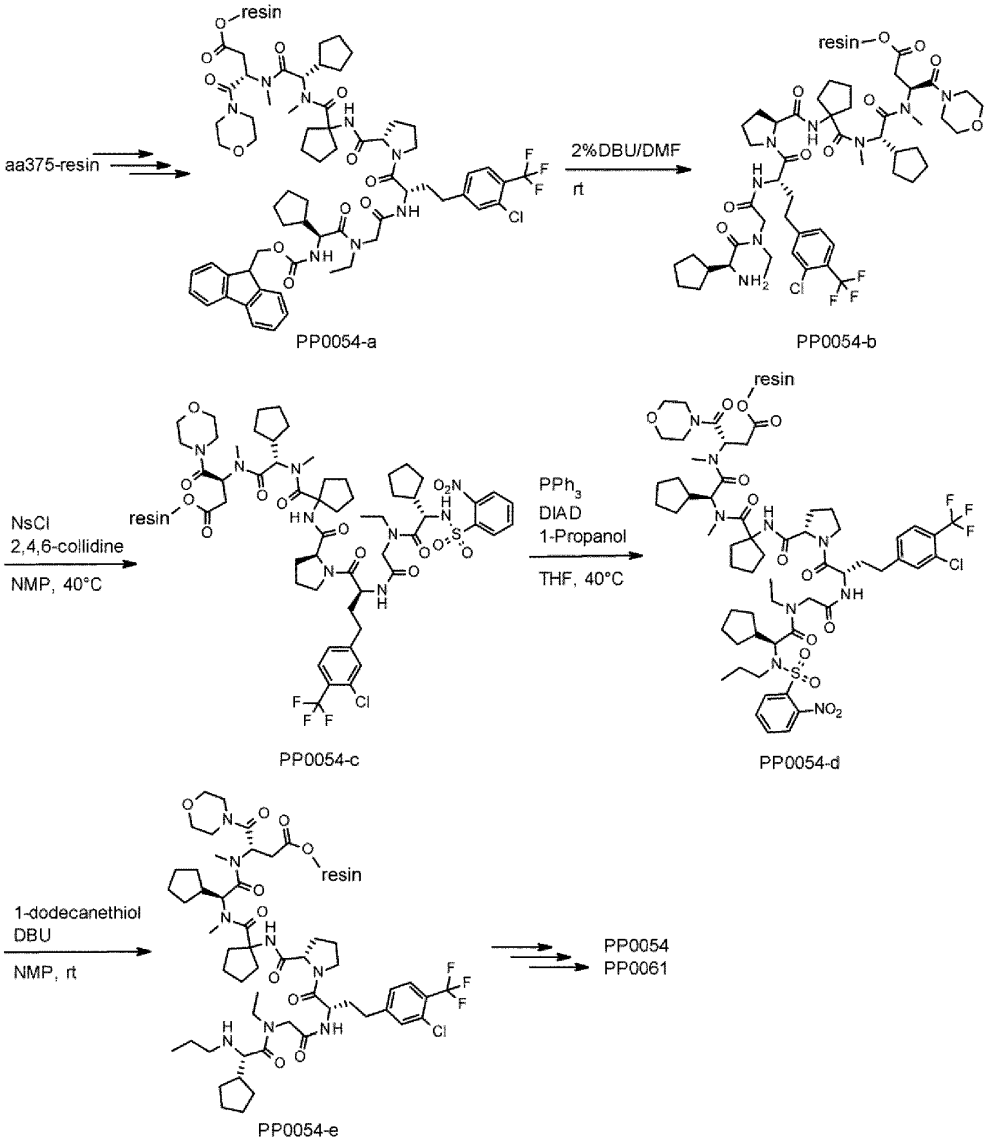
目的物	アルコール
化合物ＰＰ００５３	１－プロパノール
化合物ＰＰ００６０	１－プロパノール
化合物ＰＰ０１０６	１－ブタノール
化合物ＰＰ０１０７	イソブタノール
化合物ＰＰ０１０８	シクロプロピルメタノール
化合物ＰＰ０１０９	シクロブチルメタノール
化合物ＰＰ０１１０	シクロペンチルメタノール
化合物ＰＰ０１１２	３－メチルブタン－１－オール
化合物ＰＰ０１１３	４－メチルペンタン－１－オール
化合物ＰＰ０１１４	２－プロペン－１－オール
化合物ＰＰ０１１５	３－ブテン－１－オール
化合物ＰＰ０１１６	２－プロピン－１－オール
化合物ＰＰ０１１７	３，３，３－トリフルオロ－１－プロパノール
化合物ＰＰ０１１８	２－メトキシエタノール
化合物ＰＰ０１１９	３－メトキシ－１－プロパノール
化合物ＰＰ０１２０	１－ブタノール
化合物ＰＰ０１２１	イソブタノール
化合物ＰＰ０１２２	シクロプロピルメタノール
化合物ＰＰ０１２３	シクロブチルメタノール
化合物ＰＰ０１２４	シクロペンチルメタノール
化合物ＰＰ０１２６	３－メチルブタン－１－オール
化合物ＰＰ０１２７	４－メチルペンタン－１－オール
化合物ＰＰ０１２８	２－プロペン－１－オール
化合物ＰＰ０１２９	３－ブテン－１－オール
化合物ＰＰ０１３０	２－プロピン－１－オール
化合物ＰＰ０１３１	３，３，３－トリフルオロ－１－プロパノール
化合物ＰＰ０１３２	２－メトキシエタノール
化合物ＰＰ０１３３	３－メトキシ－１－プロパノール

[1030] 化合物ＰＰ００５４、化合物ＰＰ００６１の合成

化合物ＰＰ００５４、化合物ＰＰ００６１の合成は、以下のスキームに従

って行った。

[化272]



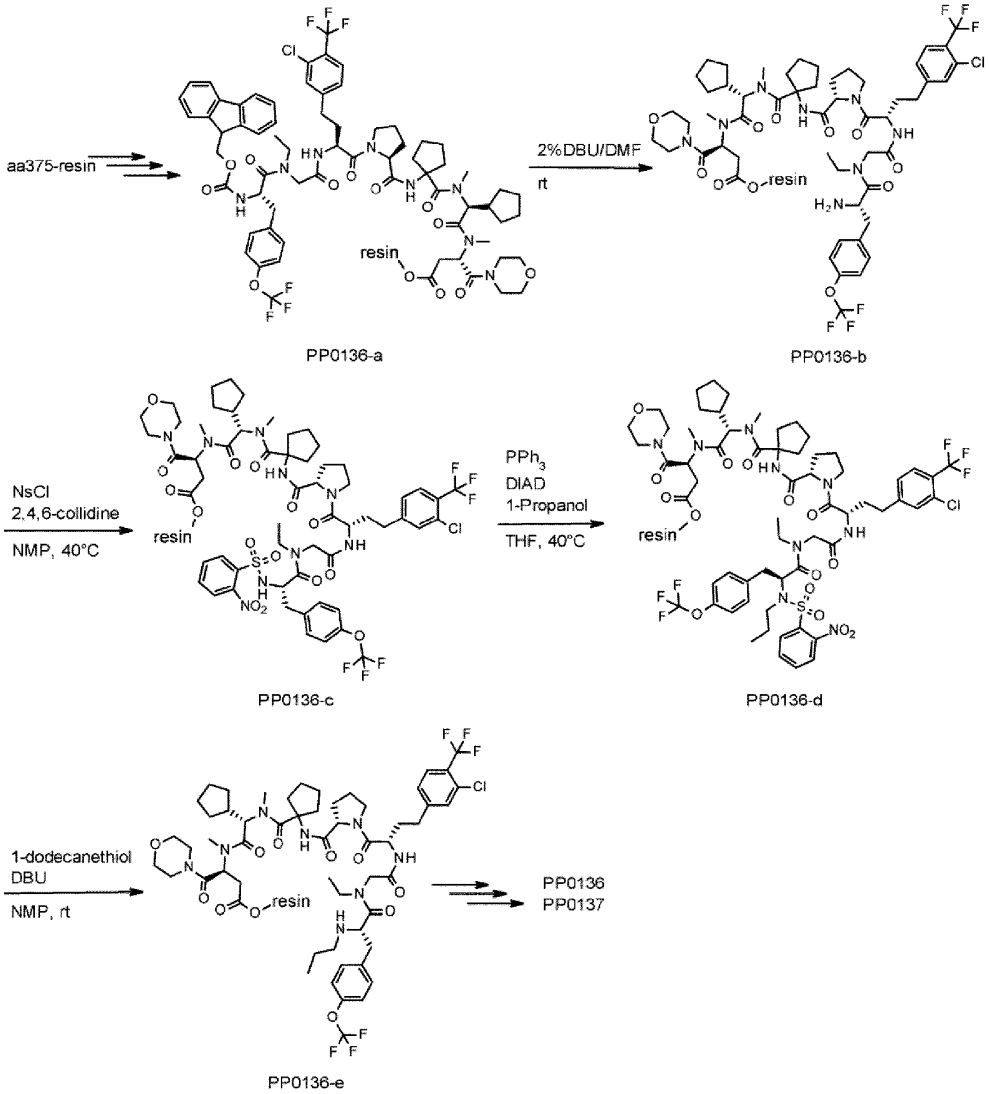
[1031] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ００５４－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５４－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５４－ｃを得

た。化合物ＰＰ００５５－ｄの合成と同様の手法にて、１－ブタノールの代わりに１－プロパノールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ００５４－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ００５４－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1032] 化合物ＰＰ０１３６、化合物ＰＰ０１３７の合成

化合物ＰＰ０１３６、化合物ＰＰ０１３７の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化273]



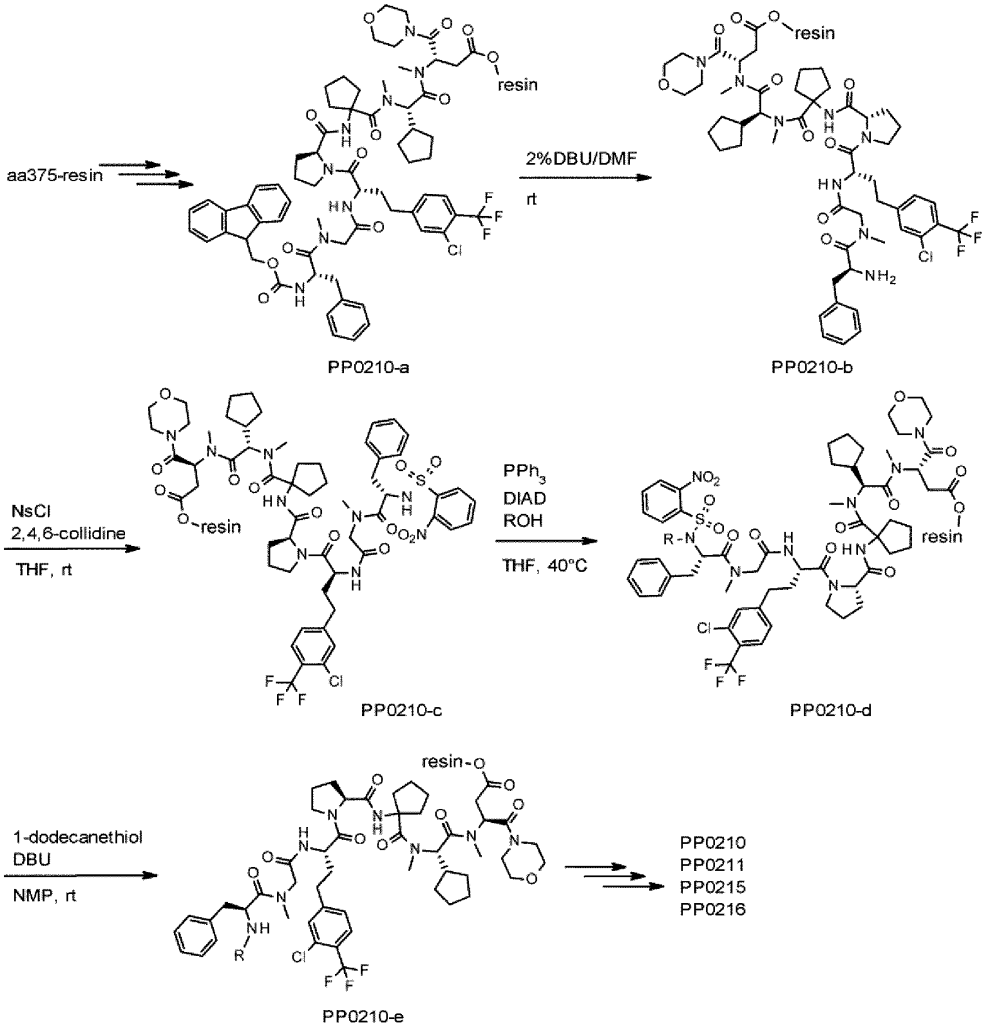
[1033] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０１３６－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０１３６－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０１３６－ｃを得た。化合物ＰＰ００５５－ｄの合成と同様の手法にて、１－ブタノールの代わりに１－プロパノールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ０１３６－

ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０１３６－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1034] 化合物ＰＰ０２１０、化合物ＰＰ０２１１、化合物ＰＰ０２１５、化合物ＰＰ０２１６の合成

化合物ＰＰ０２１０、化合物ＰＰ０２１１、化合物ＰＰ０２１５、化合物ＰＰ０２１６の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化274]



[1035] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０２１０－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０２１０－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にて反応溶媒としてＮＭＰの代わりにＴＨＦを用いて、レジンに担持された化合物ＰＰ０２１０－ｃを得た。化合物ＰＰ００５５－ｄの合成と同様の手法にて、１－ブタノールの代わりに表２８に示すアルコールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ０２１０－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０２１０－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

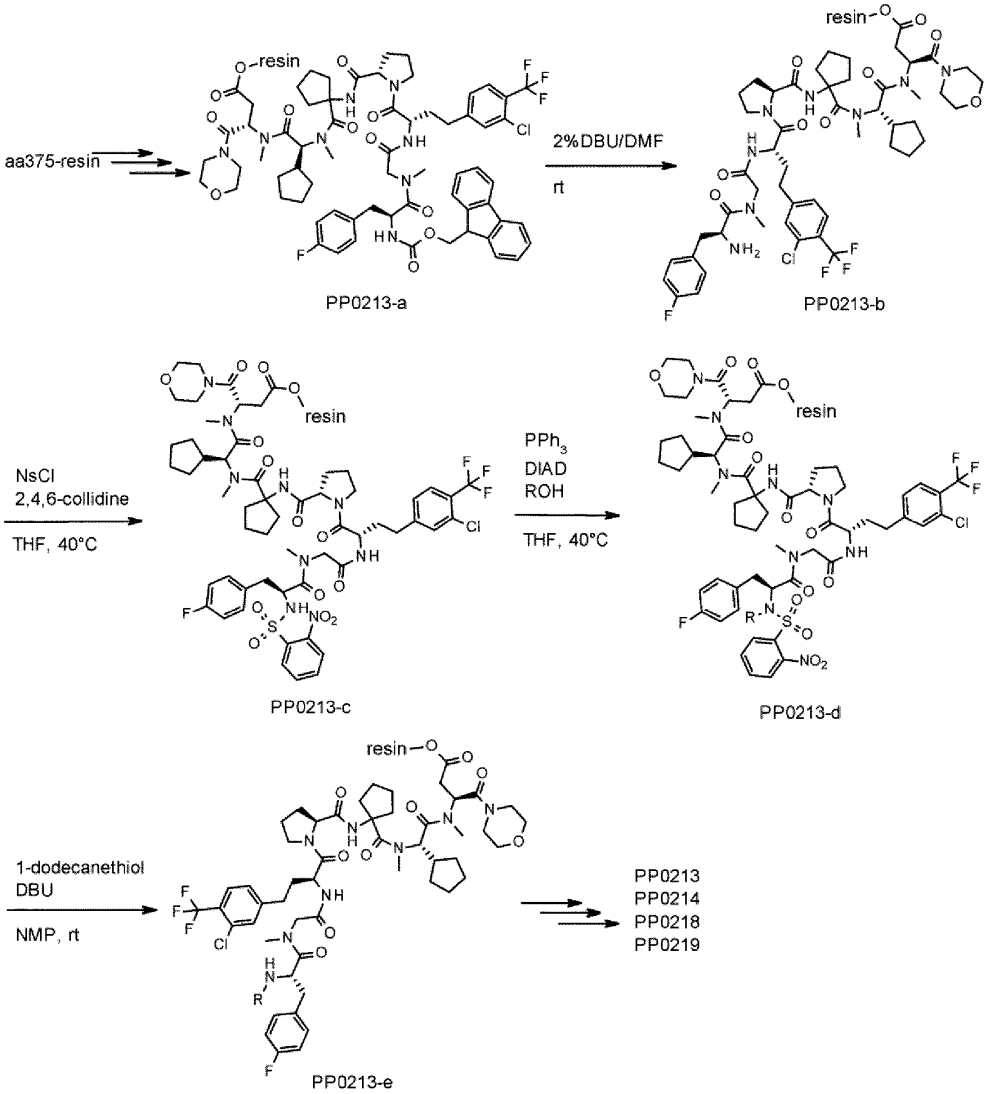
[1036] [表28]

目的物	アルコール
化合物ＰＰ０２１０	エタノール
化合物ＰＰ０２１１	１－プロパノール
化合物ＰＰ０２１５	エタノール
化合物ＰＰ０２１６	１－プロパノール

[1037] 化合物ＰＰ０２１３、化合物ＰＰ０２１４、化合物ＰＰ０２１８、化合物ＰＰ０２１９の合成

化合物ＰＰ０２１３、化合物ＰＰ０２１４、化合物ＰＰ０２１８、化合物ＰＰ０２１９の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化275]



[1038] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０２１３－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０２１３－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にて反応溶媒としてＮＭＰの代わりにＴＨＦを用いて、レジンに担持された化合物ＰＰ０２１３－ｃを得た。化合物ＰＰ００５５－ｄの合成と同様の手法にて、１－ブタノールの代わりに表２９に示すアル

コールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ０２１３－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０２１３－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

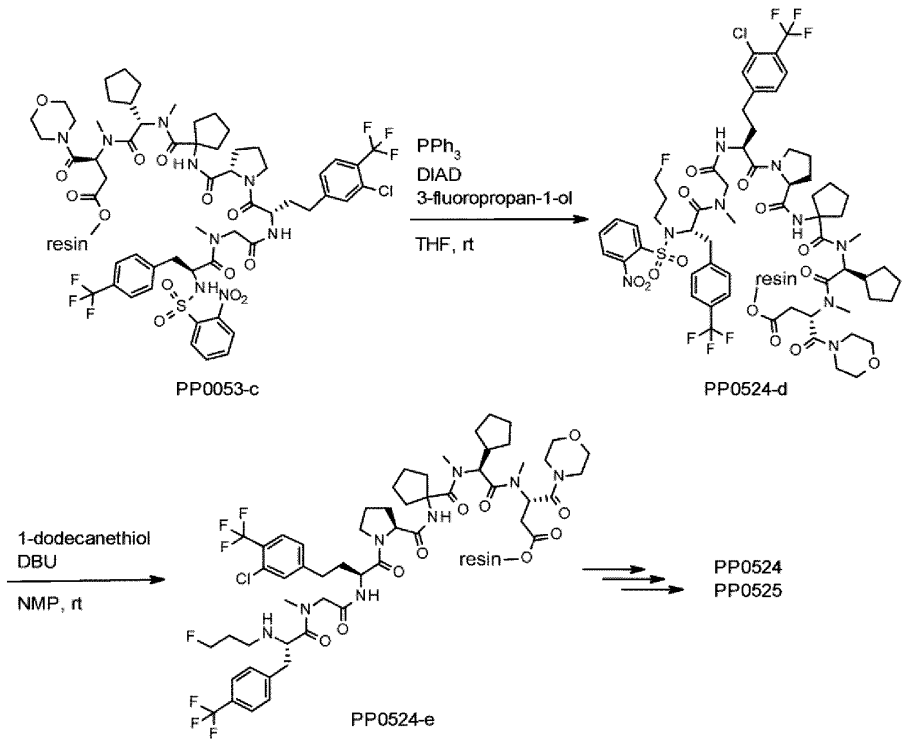
[1039] [表29]

目的物	アルコール
化合物ＰＰ０２１３	エタノール
化合物ＰＰ０２１４	１－プロパノール
化合物ＰＰ０２１８	エタノール
化合物ＰＰ０２１９	１－プロパノール

[1040] 化合物ＰＰ０５２４、化合物ＰＰ０５２５の合成

化合物ＰＰ０５２４、化合物ＰＰ０５２５の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化276]



[1041] レジンに担持されたＰＰ００５３－ｃ（２１０ｍｇ）にＤＣＭ（１．５ｍＬ）を加えて膨潤させた。ＤＣＭを除いた後、ＴＨＦで４回洗浄した。トリフェニルホスフィン（１７３ｍｇ、０．６６１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（０．６００ｍＬ）に溶解させ、これにＤＩＡＤ（０．１２８ｍＬ、０．６６１ｍｍｏｌ）とＴＨＦ（０．５７２ｍＬ）の混合溶液を加えて１５分間撹拌した。これに３－フルオロプロパン－１－オール（０．０９９ｍＬ、１．３２ｍｍｏｌ）を加えて５分間静置した。この溶液を上記のレジンに加えて室温にて１時間振とうした後、反応液を除いた。レジンをＴＨＦ（１．５ｍＬ）で４回洗浄し、ＤＣＭ（１．５ｍＬ）で４回洗浄してレジンに担持された化合物ＰＰ０５２４－ｄを得た。レジンに担持された化合物ＰＰ０５２４－ｄの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１３５９（Ｍ＋Ｈ）＋

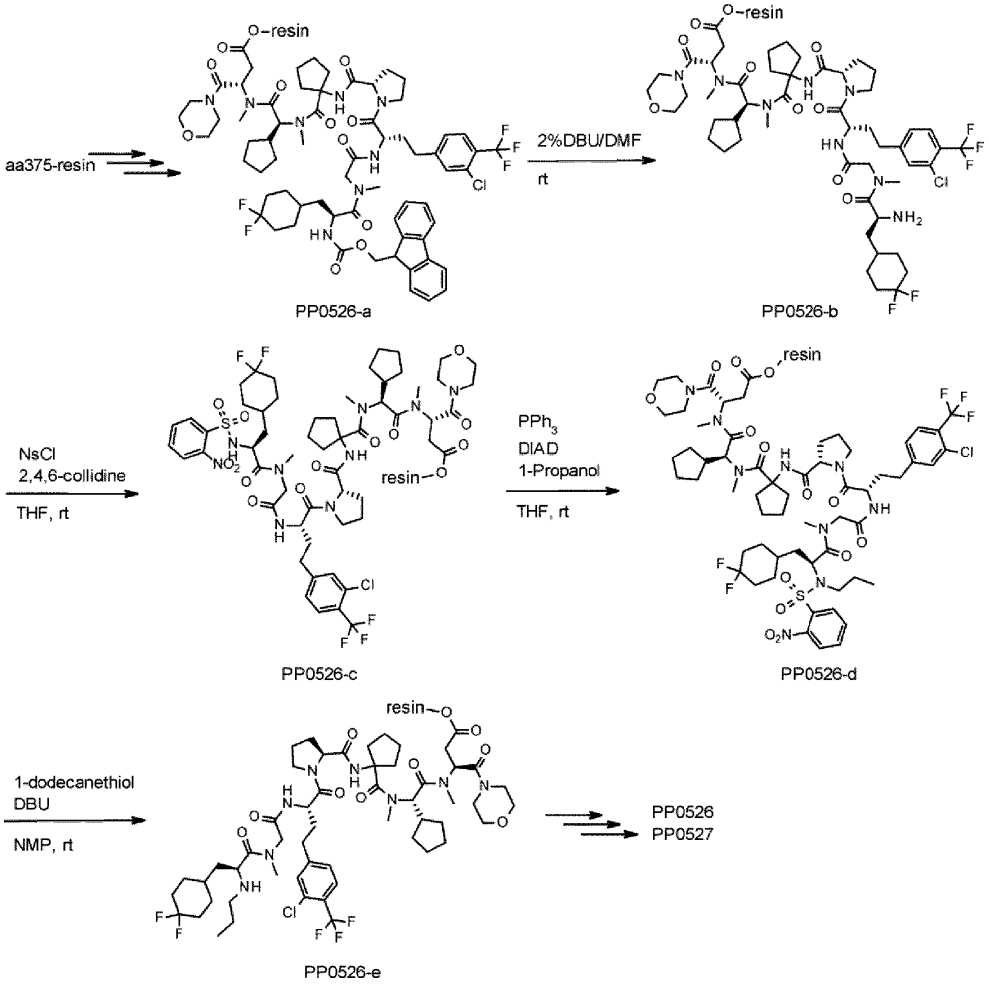
保持時間：０．９８分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[1042] これを用いて化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０５２４－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1043] 化合物ＰＰ０５２６、化合物ＰＰ０５２７の合成

化合物ＰＰ０５２６、化合物ＰＰ０５２７の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化277]



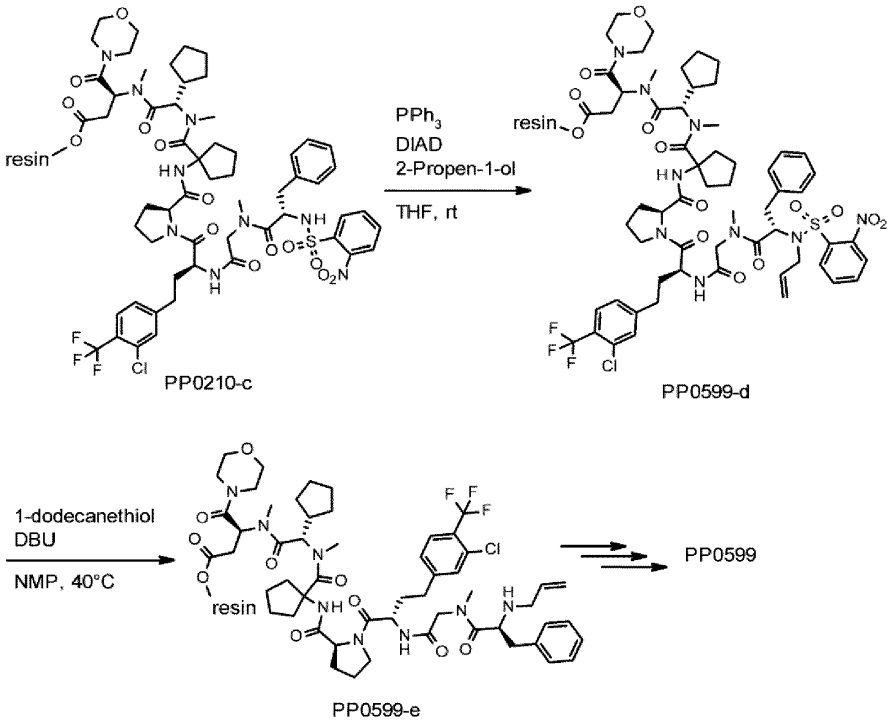
[1044] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０５２６－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０５２６－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にて反応溶媒としてＮＭＰの代わりにＴＨＦを用いて、レジンに担持された化合物ＰＰ０５２６－ｃを得た。化合物ＰＰ０５２４－ｄの合成と同様の手法にて、３－フルオロプロパン－１－オールの代わりに１－プロパノールを反応させレジンに担持された化合物ＰＰ０５２６－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持さ

れた化合物ＰＰ０５２６－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1045] 化合物ＰＰ０５９９の合成

化合物ＰＰ０５９９の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化278]

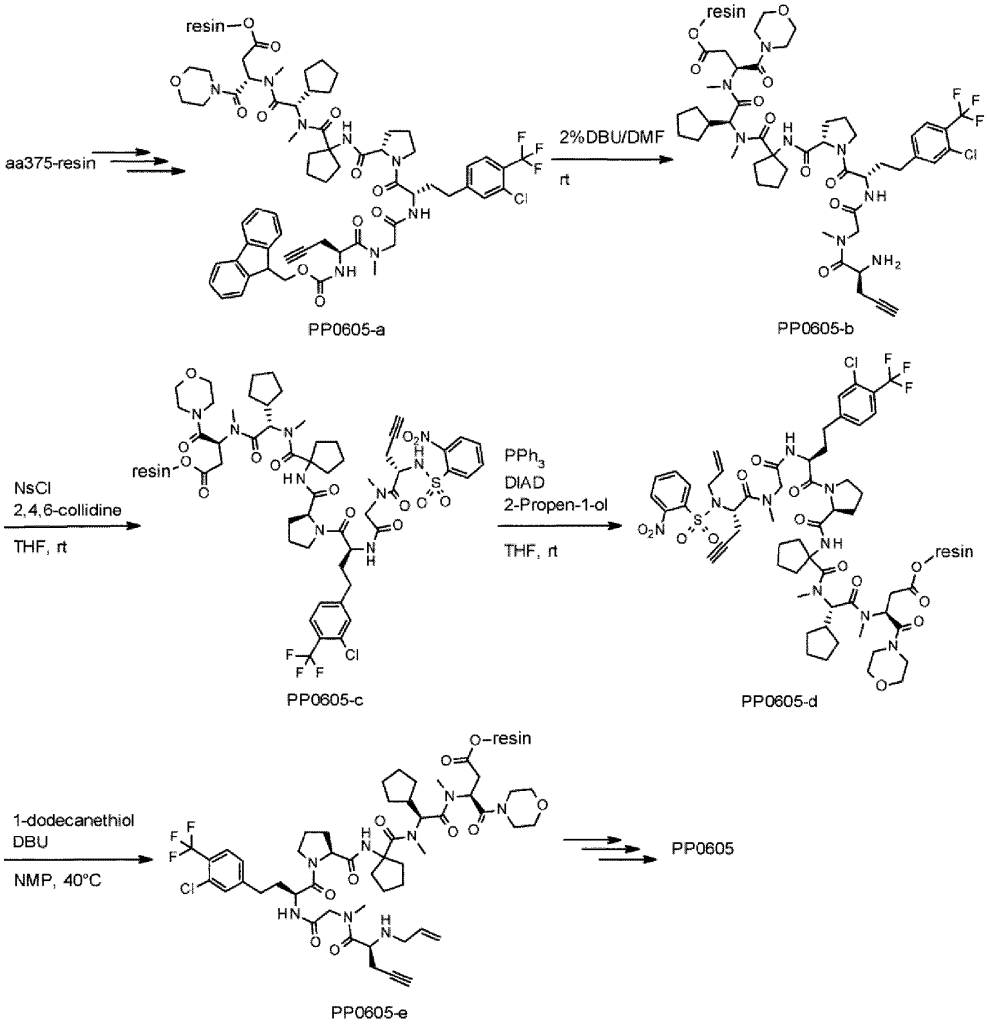


[1046] レジンに担持されたＰＰ０２１０－ｃを用いて化合物ＰＰ０５２４－ｄの合成と同様の手法にて、３－フルオロプロパン－１－オールの代わりに２－プロペン－１－オールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ０５９９－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０５９９－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1047] 化合物ＰＰ０６０５の合成

化合物ＰＰ０６０５の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化279]



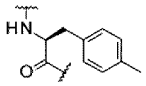
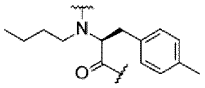
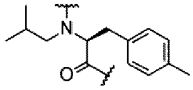
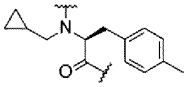
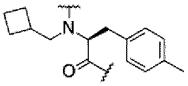
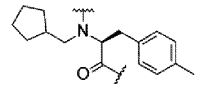
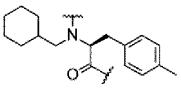
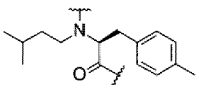
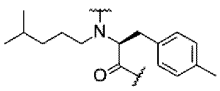
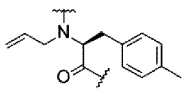
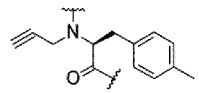
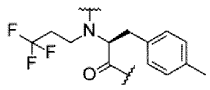
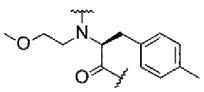
[1048] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０６０５－ａを得た。化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０６０５－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にて反応溶媒としてＮＭＰの代わりにＴＨＦを用いて、レジンに担持された化合物ＰＰ０６０５－ｃを得た。化合物ＰＰ０５２４－ｄの合成と同様の手法にて、３－フルオロプロパン－１－オールの代わりに２－プロペン－１－オールを用いてレジンに担持された化合物ＰＰ０６０

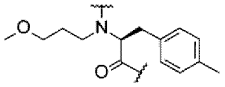
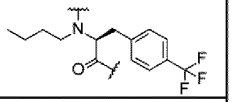
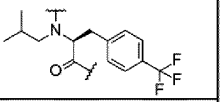
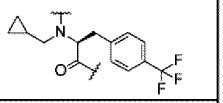
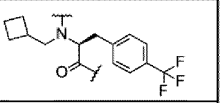
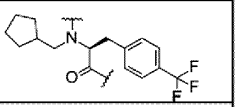
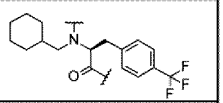
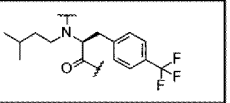
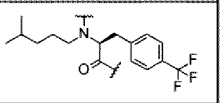
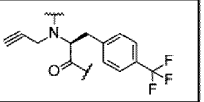
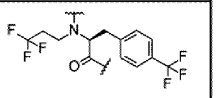
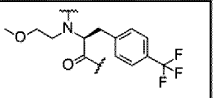
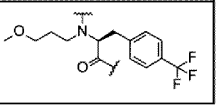
５－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０６０５－ｅを得た。その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、目的の化合物を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

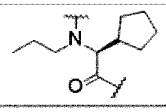
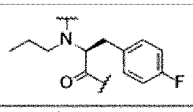
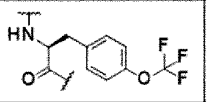
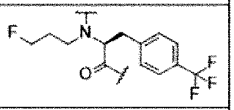
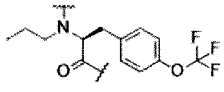
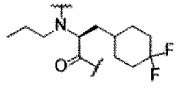
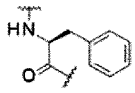
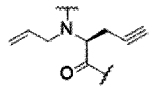
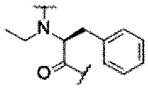
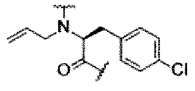
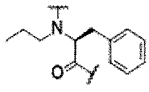
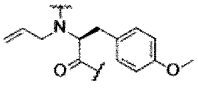
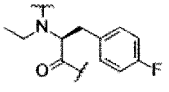
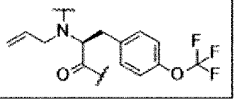
[1049] レジン上における光延反応によるＮ－アルキル化を介して合成される環状化合物およびオリゴペプチド化合物において、部分構造として含まれるアミノ酸の略称と構造を以下に記す。

[1050]

[表29-1]

化合物番号	略称	アミノ酸構造式
bb038	Phe(4-Me)	
bb039	nBuPhe(4-Me)	
bb040	iBuPhe(4-Me)	
bb041	cPrMePhe(4-Me)	
bb042	cBuMePhe(4-Me)	
bb043	cPentMePhe(4-Me)	
bb044	cHexMePhe(4-Me)	
bb045	iPenPhe(4-Me)	
bb046	neoHexPhe(4-Me)	
bb047	AllylPhe(4-Me)	
bb048	PraPhe(4-Me)	
bb049	TfpPhe(4-Me)	
bb050	MeOEtPhe(4-Me)	

化合物番号	略称	アミノ酸構造式
bb051	MeOnPrPhe(4-Me)	
bb052	nBuPhe(4-CF3)	
bb053	iBuPhe(4-CF3)	
bb054	cPrMePhe(4-CF3)	
bb055	cBuMePhe(4-CF3)	
bb056	cPentMePhe(4-CF3)	
bb057	cHexMePhe(4-CF3)	
bb058	iPenPhe(4-CF3)	
bb059	neoHexPhe(4-CF3)	
bb060	PraPhe(4-CF3)	
bb061	TfpPhe(4-CF3)	
bb062	MeOEtPhe(4-CF3)	
bb063	MeOnPrPhe(4-CF3)	

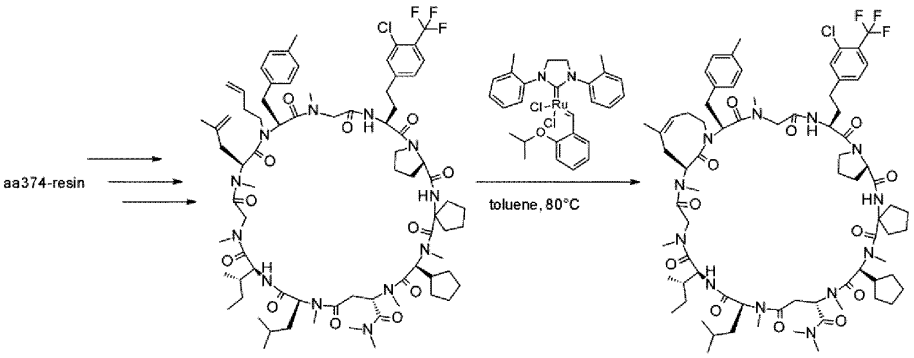
bb064	nPrGly(cPent)		bb071	nPrPhe(4-F)	
bb065	Phe(4-OCF3)		bb072	MfpPhe(4-CF3)	
bb066	nPrPhe(4-OCF3)		bb073	nPrCha(4-F2)	
bb067	Phe		bb074	AllylPRA	
bb068	EtPhe		bb075	AllylPhe(4-Cl)	
bb069	nPrPhe		bb076	AllylPhe(4-OMe)	
bb070	EtPhe(4-F)		bb077	AllylPhe(4-OCF3)	

[1051] 1－6－5．オレフィンメタセシス反応によるペプチド修飾

化合物ＰＰ０６１６の合成

化合物ＰＰ０６１６の合成は以下のスキームに従って行った。

[化280]



[1052] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６１６－ａを得た（６．５ｍｇ、４．３６μｍｏｌ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４９１（Ｍ＋Ｈ）＋

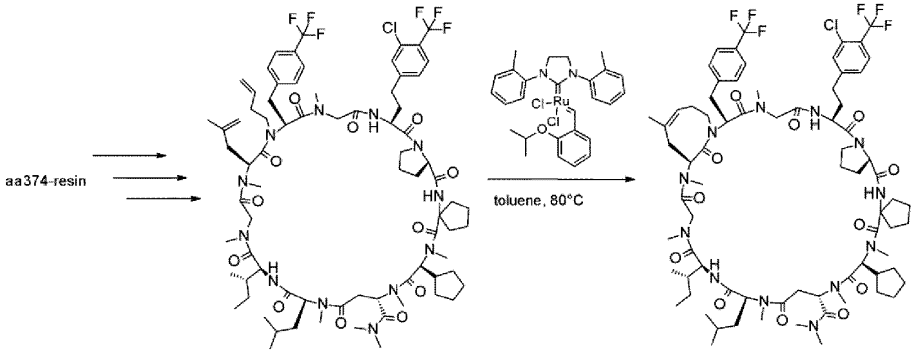
保持時間：０．８２分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[1053] 化合物ＰＰ０６１６－ａ（６．５ｍｇ、４．３６μｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（２．５ｍｇ、４．３６μｍｏｌ）をトルエン（１ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下８０℃にて２４．５時間撹拌した。室温に冷却後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ０６１６（３．３ｍｇ、５２％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1054] 化合物ＰＰ０６１７の合成

化合物ＰＰ０６１７の合成は以下のスキームに従って行った。

[化281]

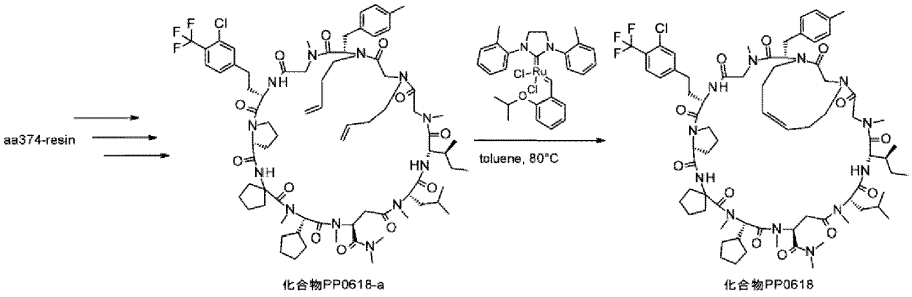


[1055] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６１７－ａを得た（８．４ｍｇ、５．４４μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６１７－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６１７を得た（１．７ｍｇ、２２％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1056] 化合物ＰＰ０６１８の合成

化合物ＰＰ０６１８の合成は以下のスキームに従って行った。

[化282]

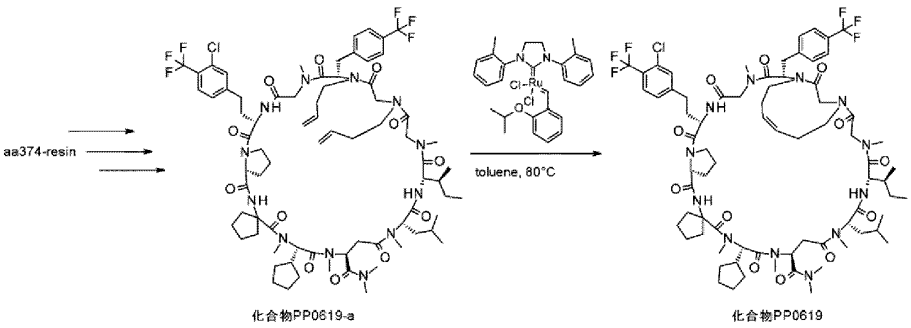


[1057] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６１８－ａを得た（２３．９ｍｇ、１６．６μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６１８－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６１８を得た（２．４ｍｇ、１１％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1058] 化合物ＰＰ０６１９の合成

化合物ＰＰ０６１９の合成は以下のスキームに従って行った。

[化283]

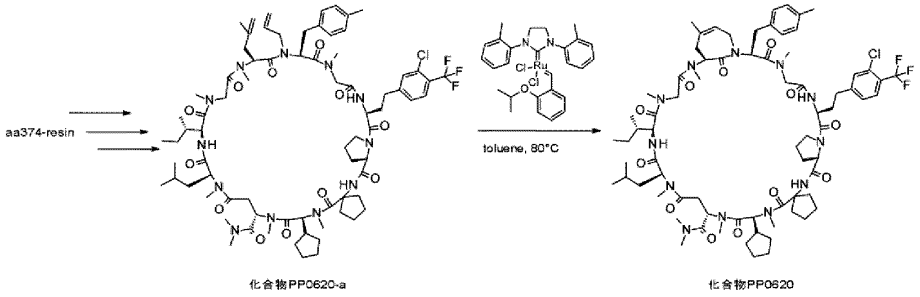


[1059] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６１９－ａを得た（１７．６ｍｇ、１１．４μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６１９－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６１９を得た（０．５７ｍｇ、３％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1060] 化合物ＰＰ０６２０の合成

化合物ＰＰ０６２０の合成は以下のスキームに従って行った。

[化284]

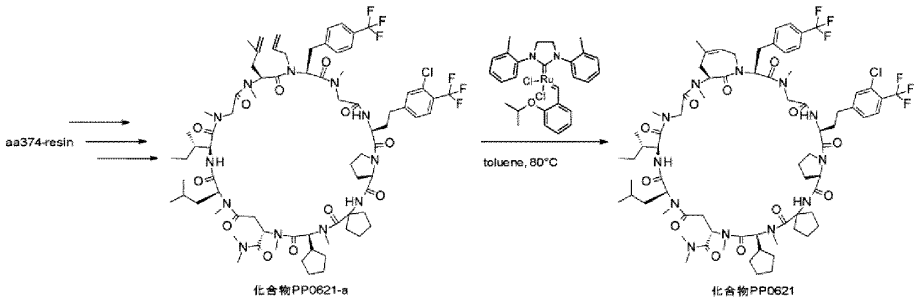


[1061] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２０－ａを得た（１３．７ｍｇ、９．３μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２０－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２０を得た（６．７ｍｇ、５３％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1062] 化合物ＰＰ０６２１の合成

化合物ＰＰ０６２１の合成は以下のスキームに従って行った。

[化285]

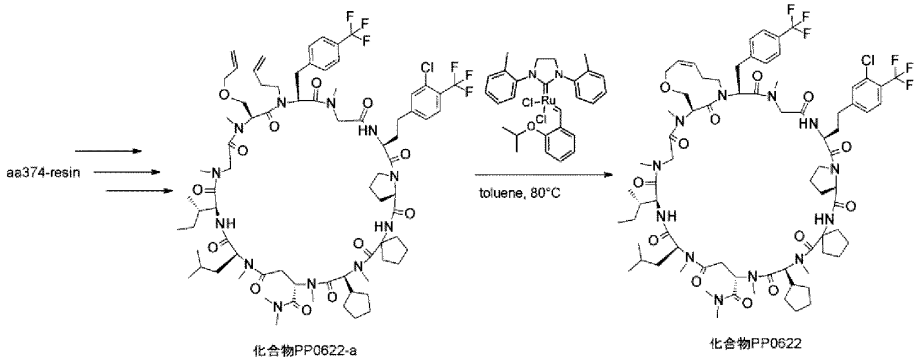


[1063] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２１－ａを得た（８．３ｍｇ、５．４μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２１－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２１を得た（３．９ｍｇ、４４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1064] 化合物ＰＰ０６２２の合成

化合物ＰＰ０６２２の合成は以下のスキームに従って行った。

[化286]

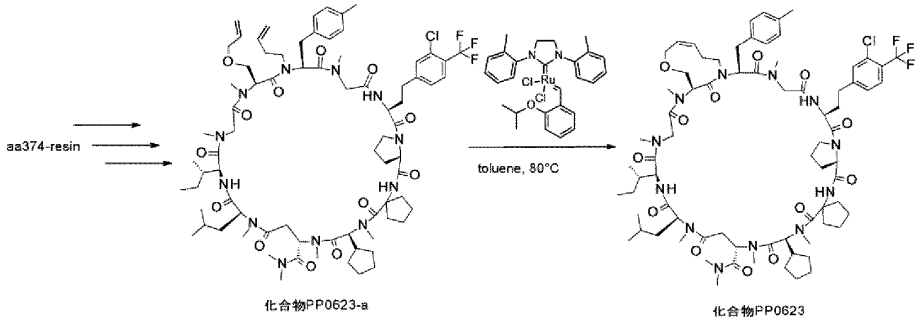


[1065] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２２－ａを得た（７．６ｍｇ、４．９μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２２－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２２を得た（０．２５ｍｇ、４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1066] 化合物ＰＰ０６２３の合成

化合物ＰＰ０６２３の合成は以下のスキームに従って行った。

[化287]

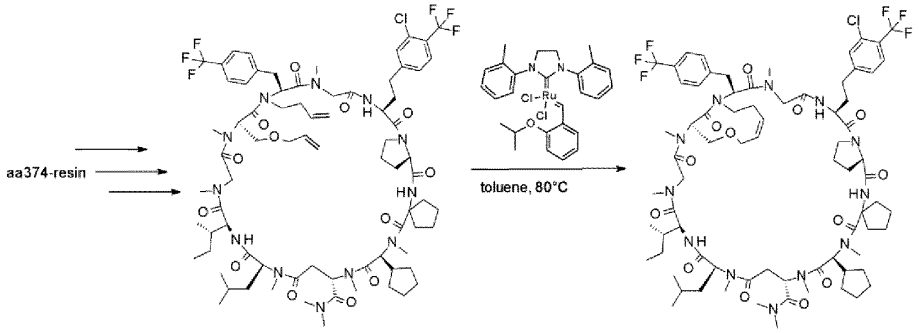


[1067] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２３－ａを得た（１０．７ｍｇ、７．１μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２３－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２３を得た（０．４ｍｇ、４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1068] 化合物ＰＰ０６２４の合成

化合物ＰＰ０６２４の合成は以下のスキームに従って行った。

[化288]

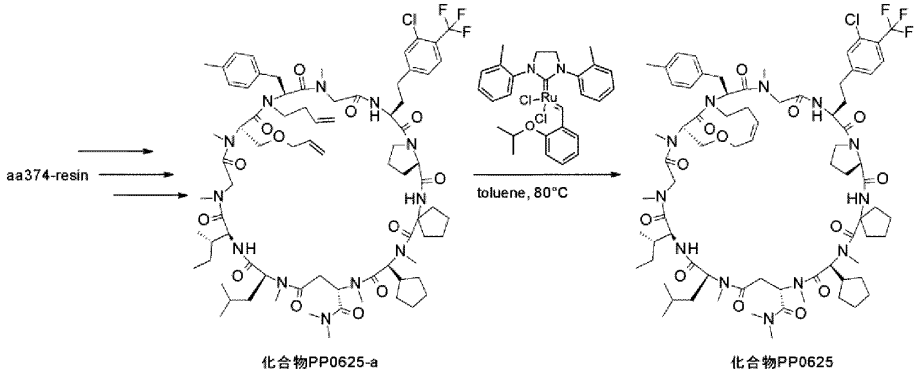


[1069] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２４－ａを得た（９．７ｍｇ、６．２μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２４－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２４を得た（０．３ｍｇ、３％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1070] 化合物ＰＰ０６２５の合成

化合物ＰＰ０６２５の合成は以下のスキームに従って行った。

[化289]



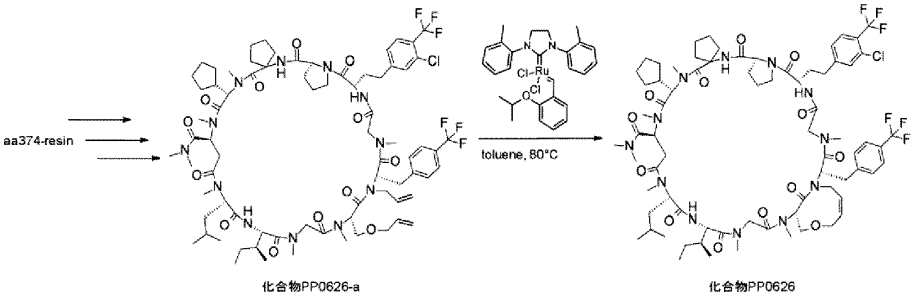
[1071] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２５－ａを得た（１２．３ｍｇ、８．２μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２５－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２５を得た（０．３

ｍｇ、３％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1072] 化合物ＰＰ０６２６の合成

化合物ＰＰ０６２６の合成は以下のスキームに従って行った。

[化290]

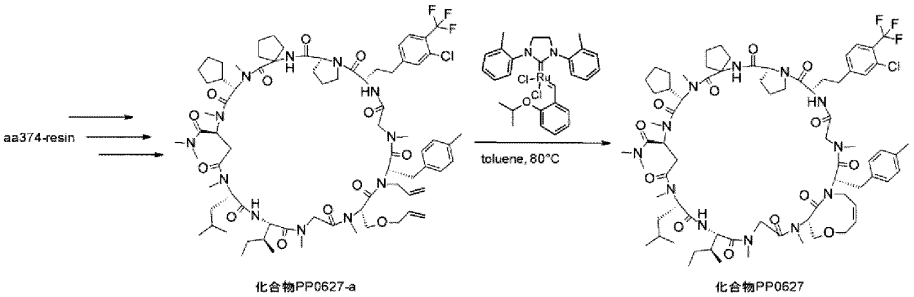


[1073] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２６－ａを得た（４．７ｍｇ、３．０μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２６－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２６を得た（１．６ｍｇ、４０％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1074] 化合物ＰＰ０６２７の合成

化合物ＰＰ０６２７の合成は以下のスキームに従って行った。

[化291]

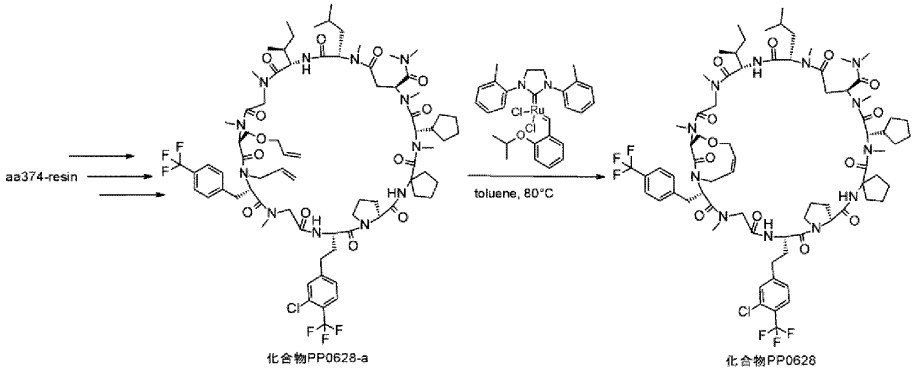


[1075] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２７－ａを得た（６．６ｍｇ、４．４μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２７－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２７を得た（１．２ｍｇ、２０％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1076] 化合物ＰＰ０６２８の合成

化合物ＰＰ０６２８の合成は以下のスキームに従って行った。

[化292]

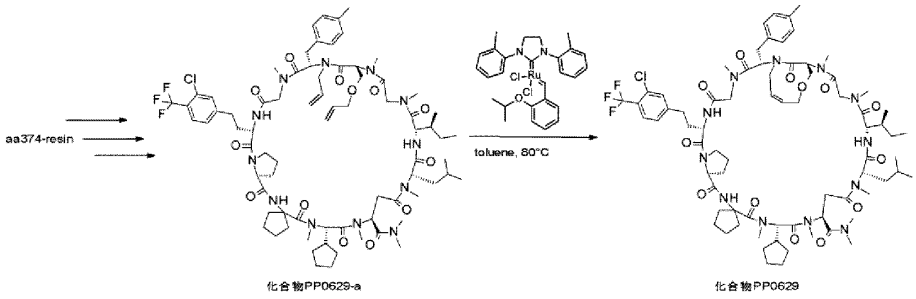


[1077] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２８－ａを得た（１６．６ｍｇ、１０．７μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２８－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２８を得た（０．５ｍｇ、３％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1078] 化合物ＰＰ０６２９の合成

化合物ＰＰ０６２９の合成は以下のスキームに従って行った。

[化293]



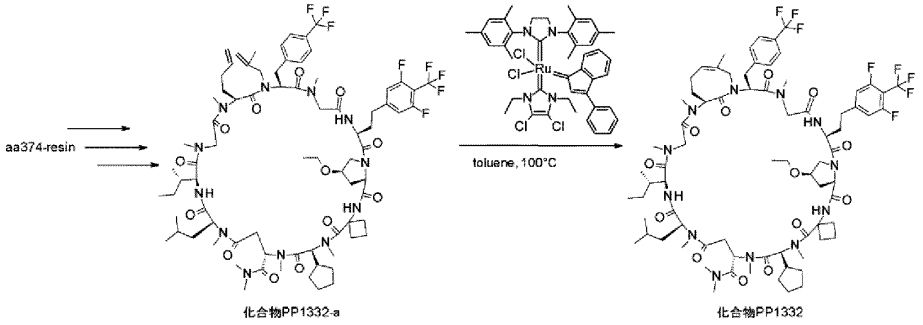
[1079] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０６２９－ａを得た（１２．３ｍｇ、８．２μｍｏｌ）。得られたＰＰ０６２９－ａを用いて、化合物ＰＰ０６１６の合成と同様の手法にてＰＰ０６２９を得た（０．７

ｍｇ、６％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1080] 化合物ＰＰ１３３２の合成

化合物ＰＰ１３３２の合成は以下のスキームに従って行った。

[化294]

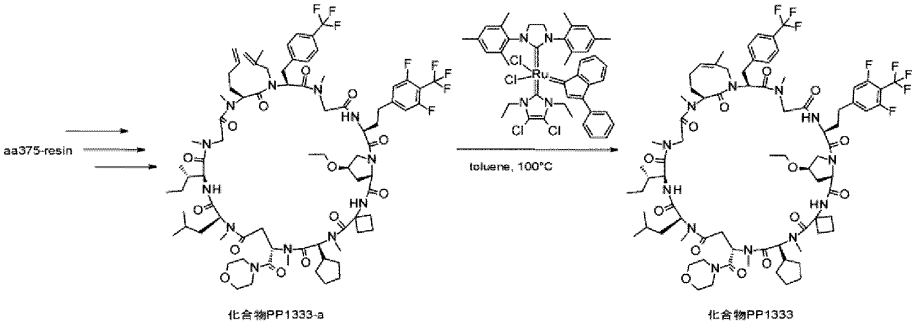


[1081] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１３３２－ａを得た（４０．９ｍｇ、２５．６μｍｏｌ）。得られた化合物ＰＰ１３３２－ａ（４０ｍｇ）および１，３－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン）（３－フェニル－１Ｈ－インデン－１－イリデン）（４，５－ジクロロ－１，３－ジエチル－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン）ルテニウム（ＩＩ）クロリド（２２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）をトルエン（３ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下１００℃にて１３．５時間撹拌した。室温に冷却後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ１３３２（１１．５ｍｇ、１７％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1082] 化合物ＰＰ１３３３の合成

化合物ＰＰ１３３３の合成は以下のスキームに従って行った。

[化295]

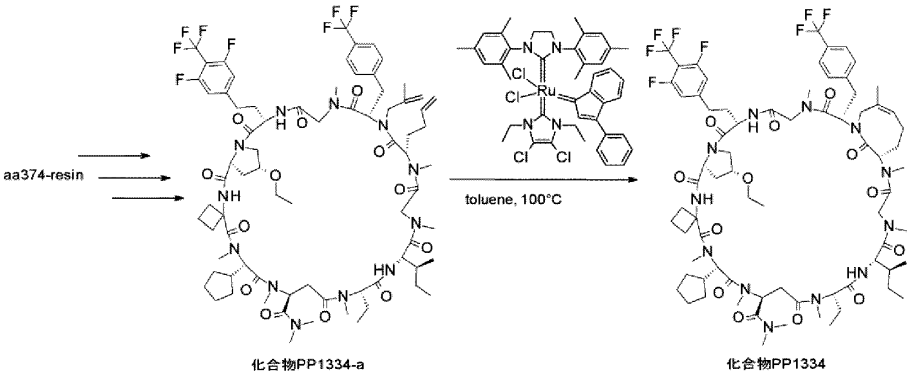


[1083] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１３３３－ａを得た（５５．１ｍｇ、３４．１μｍｏｌ）。得られたＰＰ１３３３－ａを用いて、化合物ＰＰ１３３２の合成と同様の手法にてＰＰ１３３３を得た（８．２ｍｇ、１５％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1084] 化合物ＰＰ１３３４の合成

化合物ＰＰ１３３４の合成は以下のスキームに従って行った。

[化296]

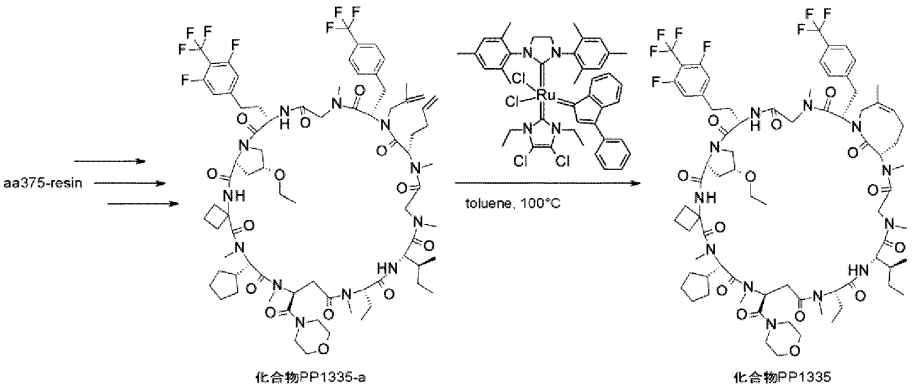


[1085] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１３３４－ａを得た（７６．１ｍｇ、４９．１μｍｏｌ）。得られたＰＰ１３３４－ａを用いて、化合物ＰＰ１３３２の合成と同様の手法にてＰＰ１３３４を得た（２．８ｍｇ、４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1086] 化合物ＰＰ１３３５の合成

化合物ＰＰ１３３５の合成は以下のスキームに従って行った。

[化297]

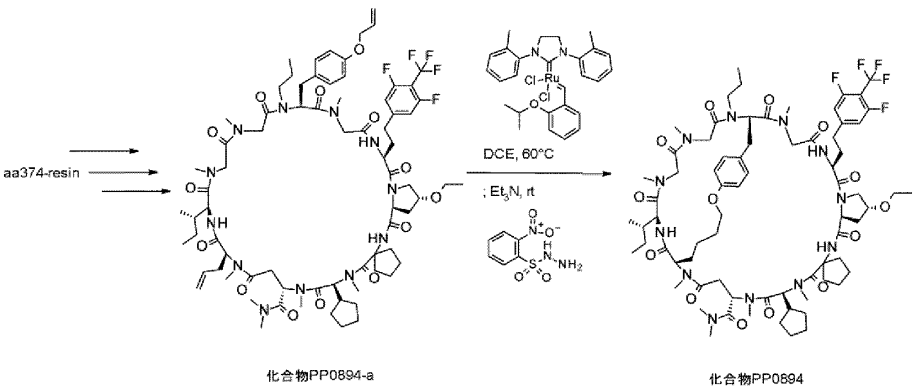


[1087] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１３３５－ａを得た（７１．８ｍｇ、４５．５μｍｏｌ）。得られたＰＰ１３３５－ａを用いて、化合物ＰＰ１３３２の合成と同様の手法にてＰＰ１３３５を得た（２．５ｍｇ、４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1088] 化合物ＰＰ０８９４の合成

化合物ＰＰ０８９４の合成は以下のスキームに従って行った。

[化298]



[1089] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８９４－ａを得た（２６．５ｍｇ、１８μｍｏｌ）。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４９６（Ｍ＋Ｈ）＋

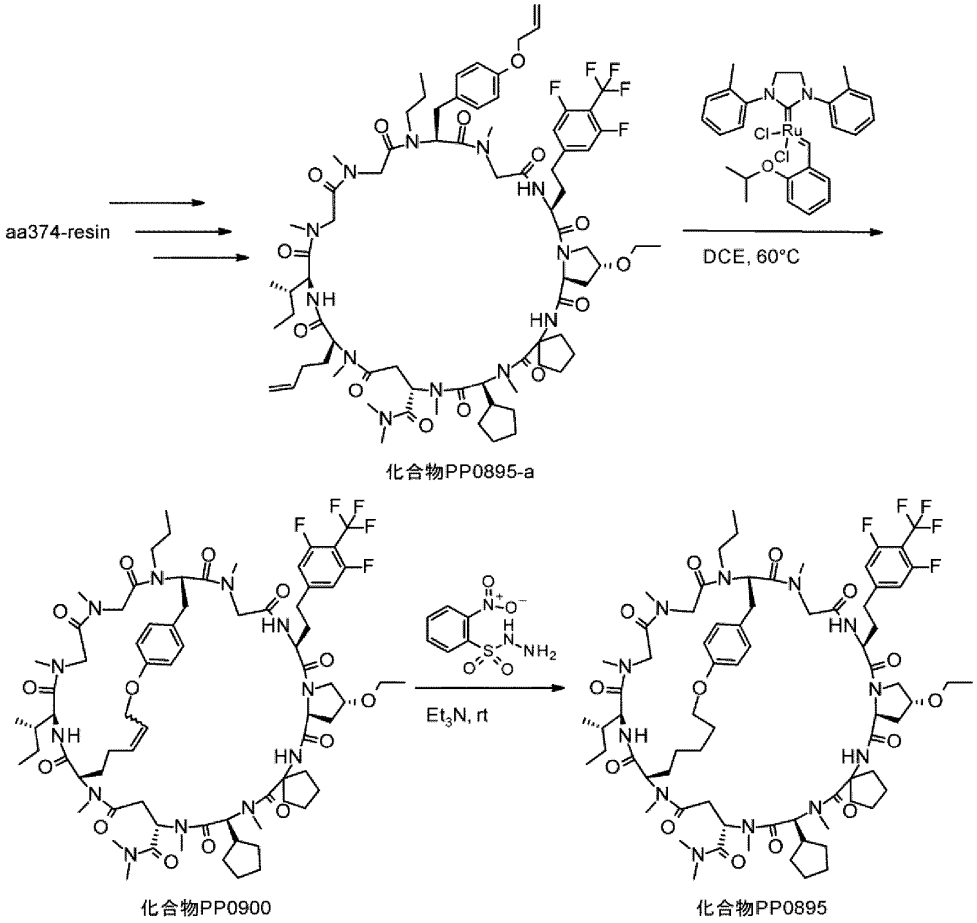
保持時間：０．７８分（分析条件ＳＱＤＡＡ５０）

[1090] 化合物ＰＰ０８９４－ａ（２６．５ｍｇ、１８μｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（５．０ｍｇ、８．７６μｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（０．５８ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下６０℃にて２０時間撹拌した。室温に冷却後、トリエチルアミン（９８μＬ、０．７０１ｍｍｏｌ）と２－ニトロベンゼンスルホンヒドラジド（１５２ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）を加え、室温で５日間攪拌した。その後、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ０８９４（４．５ｍｇ、１７％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1091] 化合物ＰＰ０８９５および化合物ＰＰ０９００の合成

化合物ＰＰ０８９５、ＰＰ０９００の合成は以下のスキームに従って行った。

[化299]



[1092] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８９５－ａを得た。得られた化合物ＰＰ０８９５－ａ（２６．５ｍｇ、１８μｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（５．０ｍｇ、８．７６μｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（０．５８ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下６０℃にて２０時間撹拌した。反応溶液の３分の１を回収し、減圧下濃縮することで得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ０９００（２．１ｍｇ、８．１％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

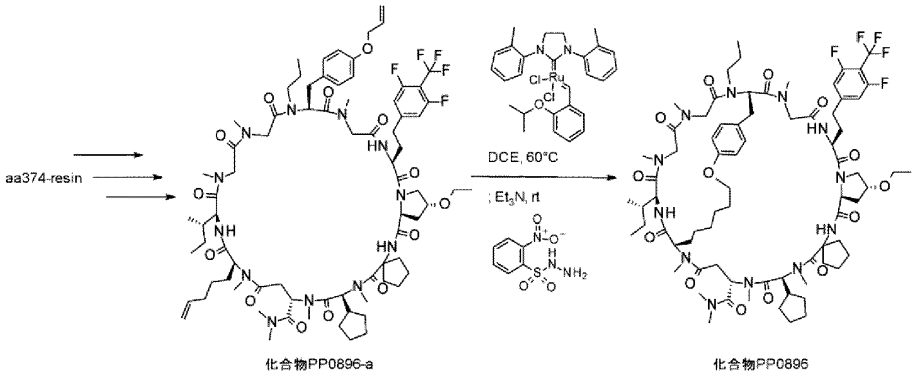
[1093] 残りの反応溶液を室温に冷却後、トリエチルアミン（９８μＬ、０．７０

１ｍｍｏｌ）と２－ニトロベンゼンスルホンヒドラジド（１５２ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）を加え、室温で５日間攪拌した。その後、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ０８９５（４．４ｍｇ、１７％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1094] 化合物ＰＰ０８９６の合成

化合物ＰＰ０８９６の合成は以下のスキームに従って行った。

[化300]

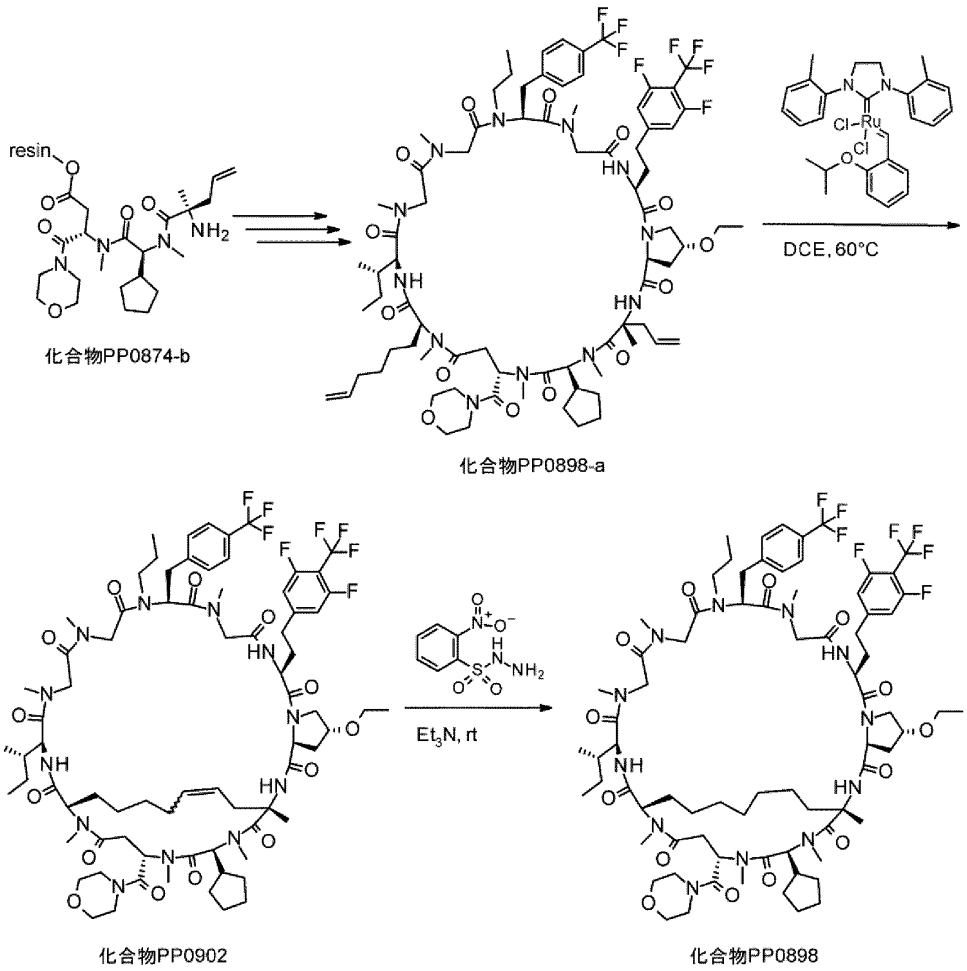


[1095] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８９６－ａを得た。得られたＰＰ０８９６－ａを用いて、化合物ＰＰ０８９４の合成と同様の手法にてＰＰ０８９６を得た（４．５ｍｇ、１７％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1096] 化合物ＰＰ０８９８および化合物ＰＰ０９０２の合成

化合物ＰＰ０８９８、ＰＰ０９０２の合成は以下のスキームに従って行った。

[化301]

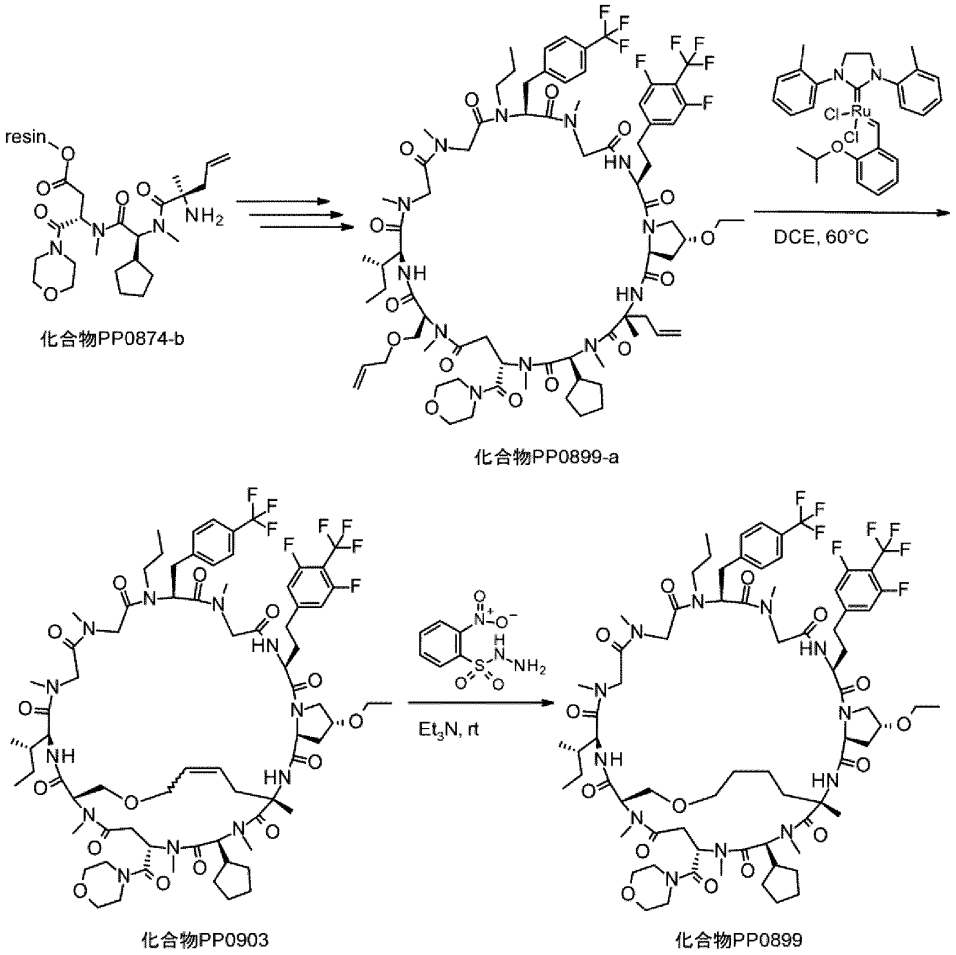


[1097] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを用いて合成した化合物ＰＰ０８７４の合成中間体であるレジンに担持されたＰＰ０８７４－ｂを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８９８－ａを得た。得られたＰＰ０８９８－ａを用いて、化合物ＰＰ０９００の合成と同様の手法にてＰＰ０９０２（１．１ｍｇ、４．２％）を得た。化合物ＰＰ０９０２を用いて、化合物ＰＰ０８９５の合成と同様の手法にてＰＰ０８９８（２．０ｍｇ、７．７％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1098] 化合物ＰＰ０８９９および化合物ＰＰ０９０３の合成

化合物ＰＰ０８９９、ＰＰ０９０３の合成は以下のスキームに従って行った。

[化302]

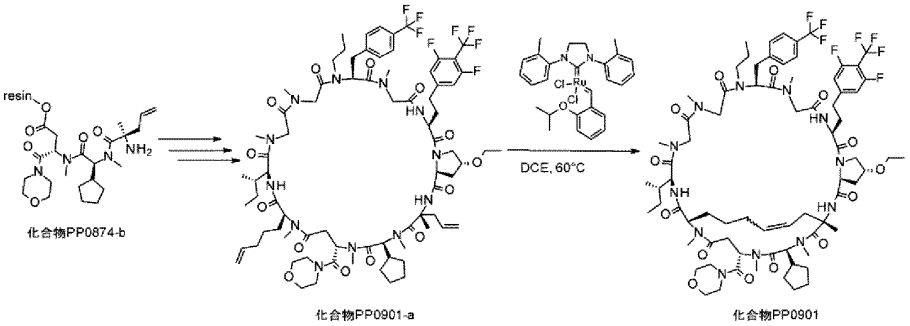


[1099] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを用いて合成した化合物ＰＰ０８７４の合成中間体であるレジンに担持されたＰＰ０８７４－ｂを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０８９９－ａを得た。得られたＰＰ０８９９－ａを用いて、化合物ＰＰ０９００の合成と同様の手法にてＰＰ０９０３（１．１ｍｇ、４％）を得た。化合物ＰＰ０９０３を用いて、化合物ＰＰ０８９５の合成と同様の手法にてＰＰ０８９９（３．１ｍｇ、１２％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1100] 化合物ＰＰ０９０１の合成

化合物ＰＰ０９０１の合成は以下のスキームに従って行った。

[化303]

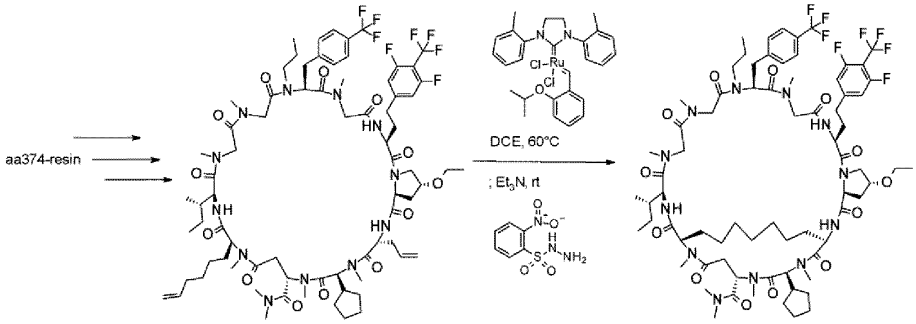


[1101] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを用いて合成した化合物ＰＰ０８７４のレジンに担持された合成中間体ＰＰ０８７４－ｂを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９０１－ａを得た。得られた化合物ＰＰ０９０１－ａ（２６．５ｍｇ、１８μｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（５．０ｍｇ、８．７６μｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（０．５８ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下６０℃にて２０時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ０９０１（０．８ｍｇ、３％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1102] 化合物ＰＰ０９２５の合成

化合物ＰＰ０９２５の合成は以下のスキームに従って行った。

[化304]

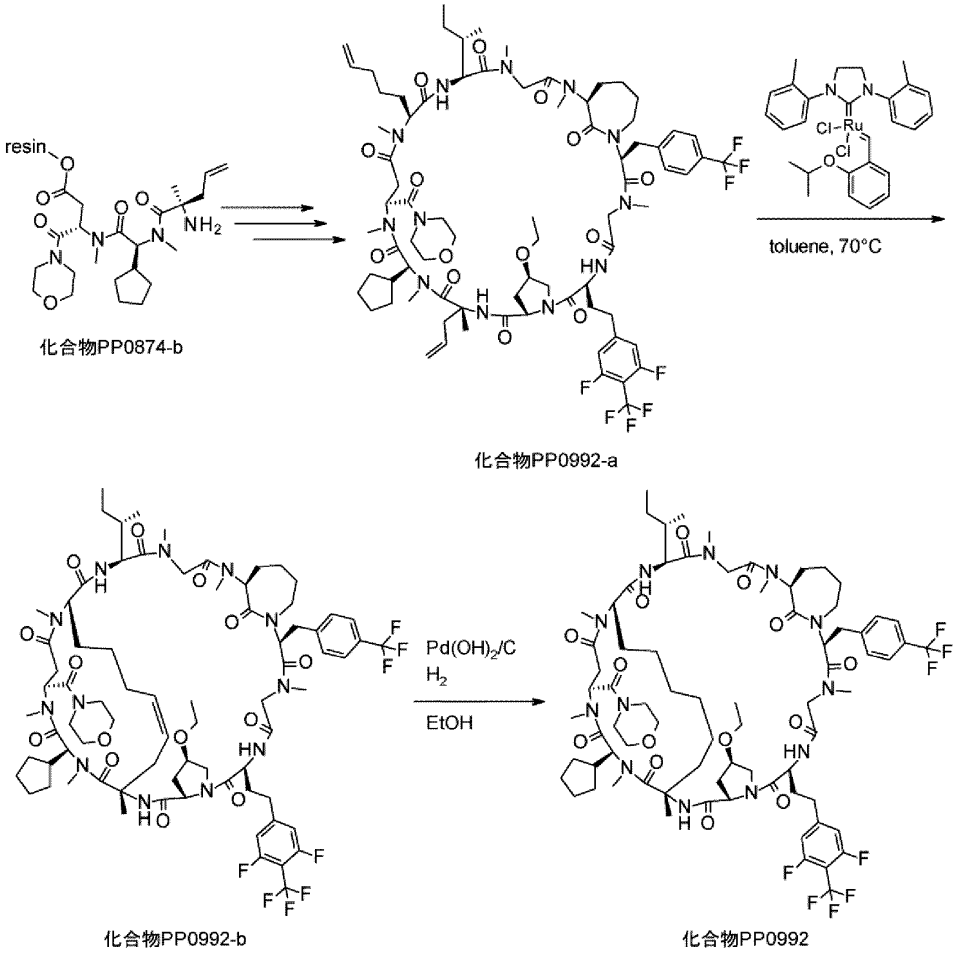


[1103] 化合物ａａ３７４－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９２５－ａを得た。得られたＰＰ０９２５－ａを用いて、化合物ＰＰ０８９４の合成と同様の手法にてＰＰ０９２５を得た（１．１ｍｇ、４％）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1104] 化合物ＰＰ０９９２の合成

化合物ＰＰ０９９２の合成は以下のスキームに従って行った。

[化305]



[1105] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを用いて合成した化合物ＰＰ０８７４のレジンに担持された合成中間体ＰＰ０８７４－ｂを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９９２－ａを得た。（１０．０７ｍｇ、６．３３μｍｏｌ）

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５９０（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．８５分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０Ｉｏｎｇ）

[1106] 化合物ＰＰ０９９２－ａ（９．０９ｍｇ、５．７２μｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（１．８ｍｇ、３．１μｍｏｌ）をトルエン（０．４１ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下７０℃にて５時間撹拌した。室温に冷却後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（メタノー

ル／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製することで、ＰＰ０９９２－ｂ（３．５ｍｇ、３６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５６２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．９５分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５）

[1107] 化合物ＰＰ０９９２－ｂ（３．５ｍｇ、２．２４μｍｏｌ）をエタノール（１．５ｍＬ）に溶解させ、水酸化パラジウム炭素（２０ｗｔ％、１０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下、室温にて２時間攪拌した。続いて反応溶液をセライトろ過し、セライトをエタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ０９９２（１．３ｍｇ、２６％）を得た。

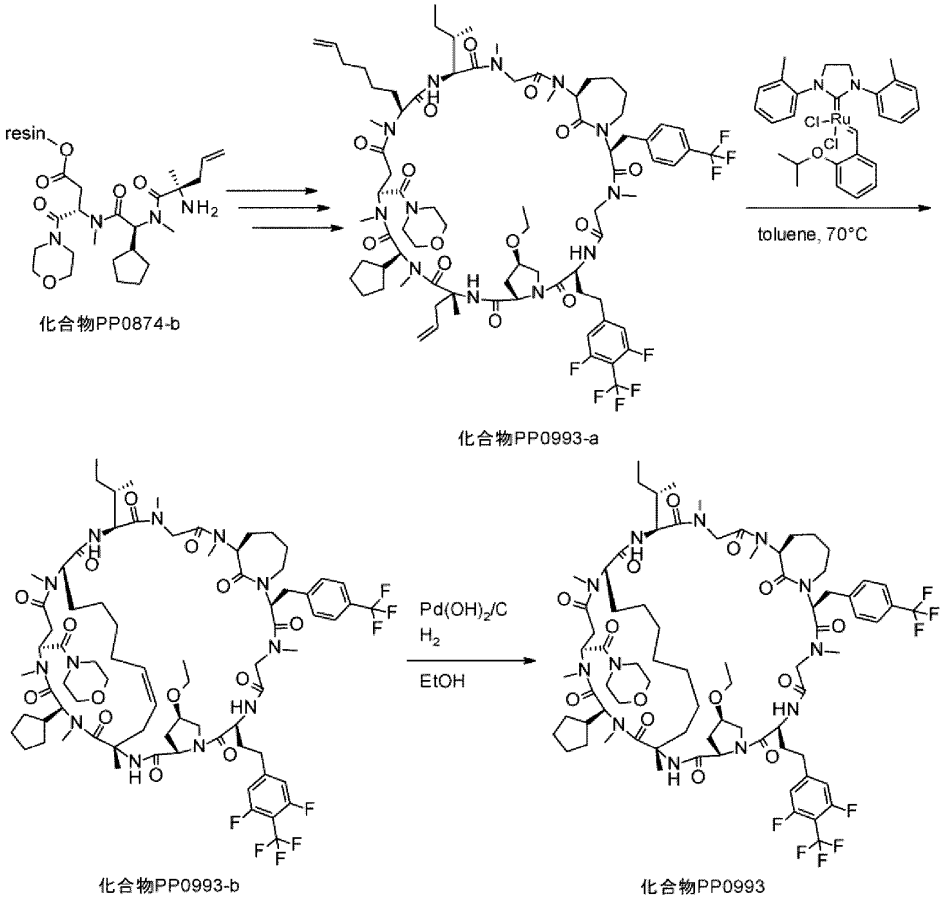
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５６４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：１．２２分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０ｌｏｎｇ）

[1108] 化合物ＰＰ０９９３の合成

化合物ＰＰ０９９３の合成は以下のスキームに従って行った。

[化306]

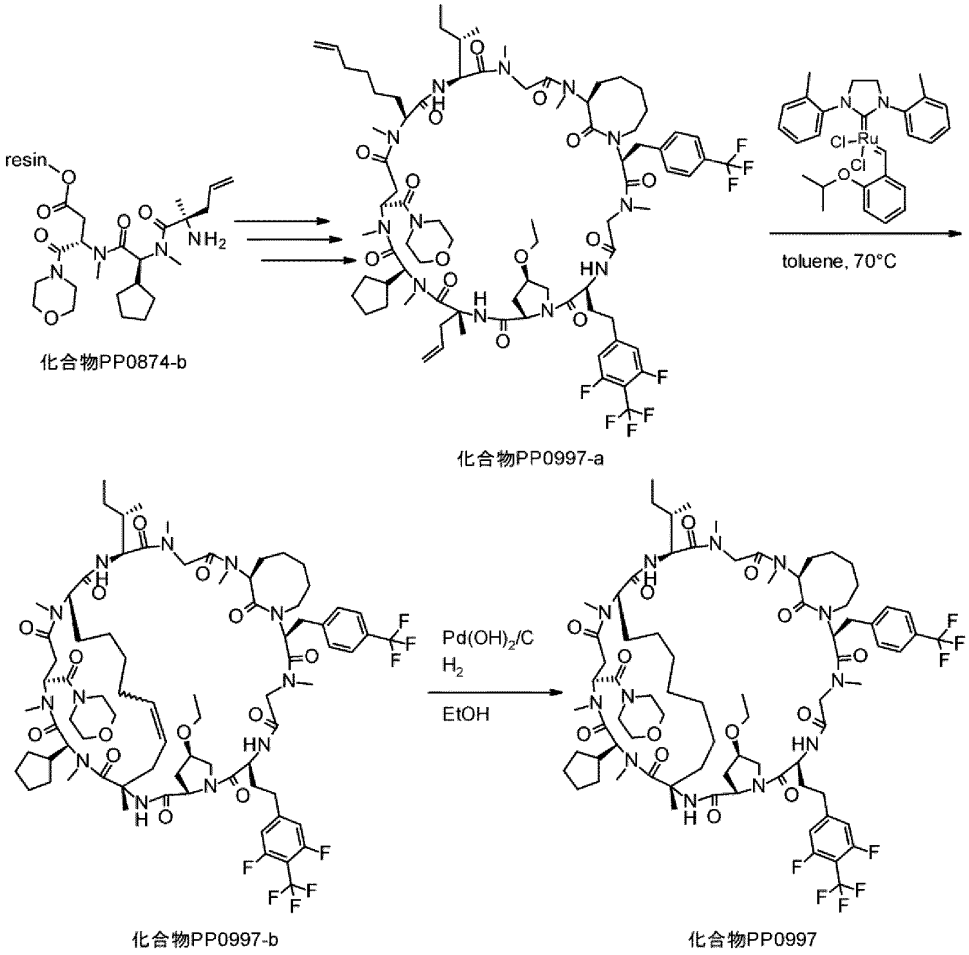


[1109] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを用いて合成した化合物ＰＰ０８７４のレジンに担持された合成中間体ＰＰ０８７４－ｂを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９９３－ａを得た（１０．６ｍｇ）。得られたＰＰ０９９３－ａを用いて、化合物ＰＰ０９９２－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ０９９３－ｂを得た後、化合物ＰＰ０９９２の合成と同様の手法にてＰＰ０９９３を得た（１．７９ｍｇ、１８％、２工程）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1110] 化合物ＰＰ０９９７の合成

化合物ＰＰ０９９７の合成は以下のスキームに従って行った。

[化307]

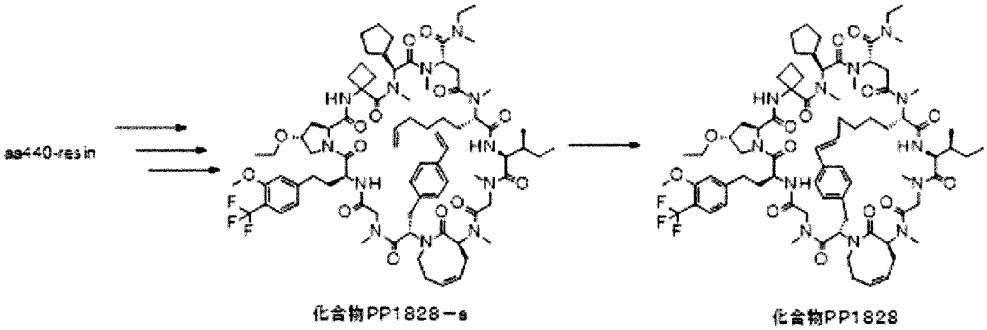


[1111] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを用いて合成した化合物ＰＰ０８７４のレジンに担持された合成中間体ＰＰ０８７４－ｂを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ０９９７－ａを得た（９．５ｍｇ）。得られたＰＰ０９９７－ａを用いて、化合物ＰＰ０９９２－ｂの合成と同様の手法にてＰＰ０９９７－ｂを得た。このうち半量を化合物ＰＰ０９９２と同様の手法にて、残りの半量を水酸化パラジウムの代わりに１０％パラジウム炭素を用いて反応させ、得られた化合物を合わせてＰＰ０９９７を得た（１．５６ｍｇ、３１％、２工程）。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1112] 化合物ＰＰ１８２８の合成

ＰＰ１８２８の合成は以下のスキームに従って行った。

[化308]



[1113] 化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＭｅＮＥｔ）を原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１８２８－ａを得た。化合物ＰＰ１８２８－ａ（１０．９ｍｇ、７．２８μｍｏｌ）、１，４－ベンゾキノン（３．６ｍｇ、３３μｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（３．２ｍｇ、５．６μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下８０℃にて１．５時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ１８２８（３．０８ｍｇ、５．９％）を得た。

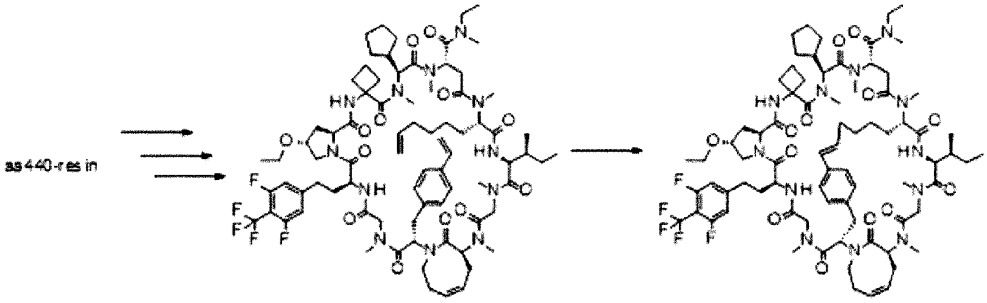
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４９８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：３．０９分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

[1114] 化合物ＰＰ１８２７の合成

ＰＰ１８２７の合成は以下のスキームに従って行った。

[化309]



[1115] 化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＭｅＮＥｔ）を原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ１８２７－ａを得た。得られた化合物を３つの容器に分割し、以下の実験を行った。化合物ＰＰ１８２７－ａ（２．６ｍｇ、１．７μｍｏｌ）、１，４－ベンゾキノン（１．１ｍｇ、１０．２μｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（１．０ｍｇ、１．７μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（０．６６ｍＬ）に溶解させ、窒素雰囲気下８０℃にて２時間撹拌し、室温に冷却した。同様にして１，４－ベンゾキノン以外の化合物ＰＰ１８２７－ａ （２．７ｍｇ）、スチュワートグラブス触媒（１．０ｍｇ、１．７μｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（０．６６ｍＬ）を８０℃にて２時間撹拌した反応溶液と、ＰＰ１８２７－ａ （１．６ｍｇ）、ホベイダグラブス第一世代触媒（１．０ｍｇ、１．７μｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（０．６６ｍＬ）を８０℃にて２時間撹拌した反応溶液を全て混合し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ１８２７（２．１ｍｇ、３．９％）を得た。

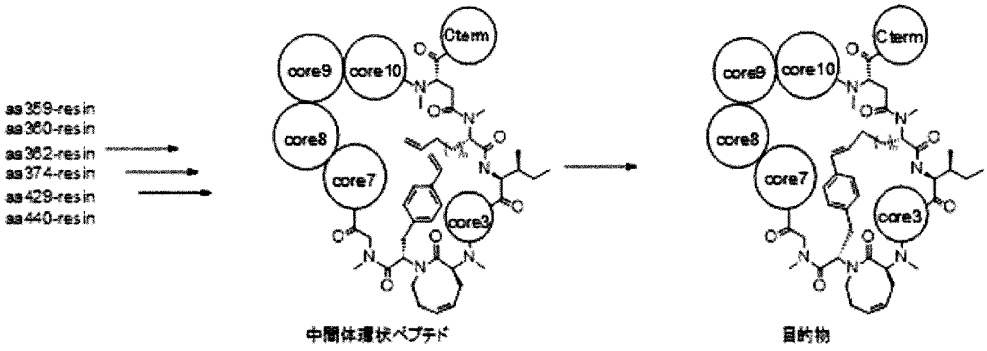
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５０４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：３．１７分（分析条件ＳＱＤＦＡ０５ｌｏｎｇ）

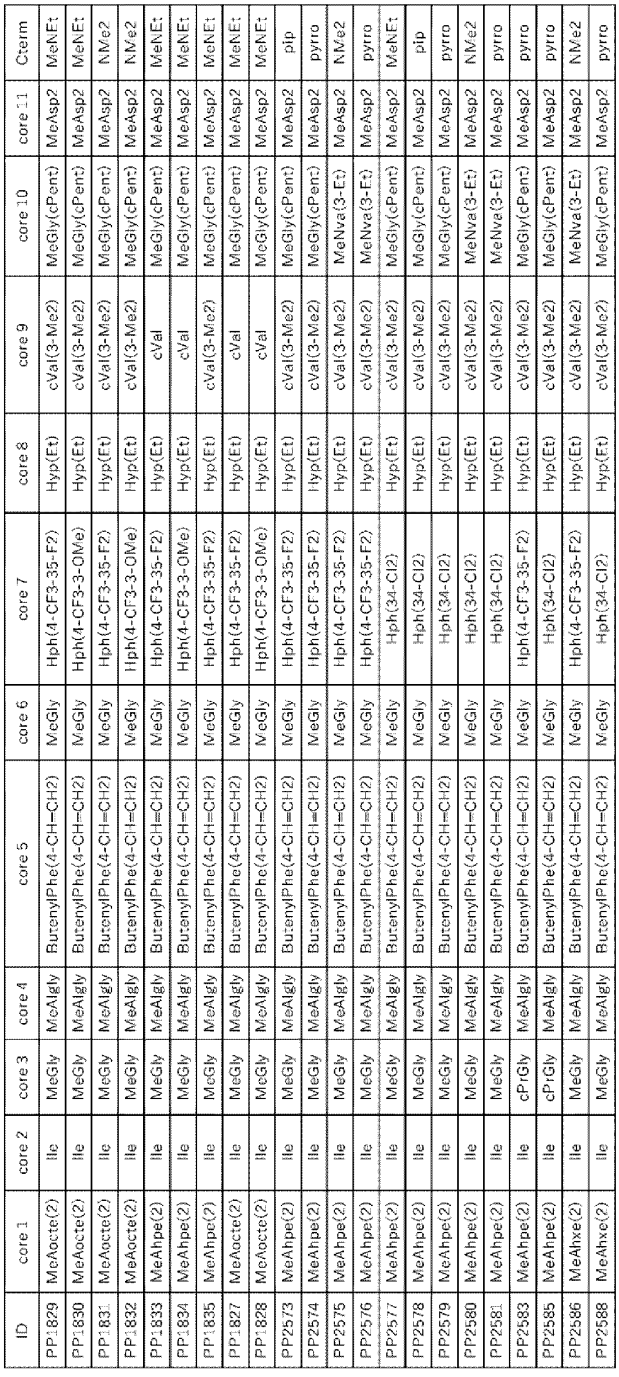
[1116] 化合物ａａ３５９－ｒｅｓｉｎ、ａａ３６０－ｒｅｓｉｎ、ａａ３６２－ｒｅｓｉｎ、ａａ３７４－ｒｅｓｉｎ、ａａ４２９－ｒｅｓｉｎ、ａａ４４

０－ｒｅｓｉｎのいずれかを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、中間体となる環状ペプチドを得た。得られた中間体ペプチドを用いて、化合物ＰＰ１８２８の合成と同様の手法にてＭｅＡｌｇｌｙ、ＭｅＡｈｘｅ（２）、ＭｅＡｈｐｅ（２）、ＭｅＡｏｃｔｅ（２）、ＭｅＡｎｏｎｅ（２）のいずれかの側鎖部位とＢｕｔｅｎｙｌＰｈｅ（４－ＣＨ＝ＣＨ２）のスチレン部位を反応させ表２９－２に示す化合物を製造した。精製は逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液または０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）によって行った。収量と収率は表２９－３に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[化310]



[表29-2]



ID	core 1	core 2	core 3	core 4	core 5	core 6	core 7	core 8	core 9	core 10	core 11	Cterm
PP1829	MeAoct(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1830	MeAoct(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1831	MeAoct(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP1832	MeAoct(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP1833	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1834	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1835	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1827	MeAoct(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1828	MeAoct(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2573	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2574	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2575	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2576	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2577	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2578	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2579	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2580	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2581	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2583	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2585	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2586	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2588	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	BurenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro

PP2589	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2590	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP2591	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2592	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2593	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2594	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2595	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2596	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2597	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2598	MeAhxe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2600	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2601	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2602	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2603	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2604	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2605	MeAocte(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2952	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP2953	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP2954	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2955	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2956	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP2957	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2958	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2959	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2

PP3039	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3040	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP3041	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3042	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3043	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP3044	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3045	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3046	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3047	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP3048	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3049	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3050	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3051	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3052	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP3053	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3054	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(cPent)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3055	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Pro	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3056	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3057	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3058	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3059	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3060	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3061	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3062	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2

[表29-3]

ID	収量 (mg)	収率 (%)
PP1829	2.52	4.7
PP1830	2.28	4.3
PP1831	3.09	4.4
PP1832	3.98	5.7
PP1833	3.35	6.4
PP1834	3.23	6.2
PP1835	3.14	5.9
PP1827	2.05	3.9
PP1828	3.08	5.9
PP2573	3.02	22.8
PP2574	3.58	21.1
PP2575	2.56	15.7
PP2576	2.59	16.4
PP2577	4.75	22.3
PP2578	2.28	24.3
PP2579	2.53	27.1
PP2580	2.52	21.9
PP2581	2.73	19.3
PP2583	4.13	23.8
PP2585	4.08	25.8
PP2586	4.11	28.6
PP2588	4.19	27.0
PP2589	4.29	29.0
PP2590	4.31	27.2
PP2591	5.01	27.5
PP2592	4.22	19.0
PP2593	3.09	20.0
PP2594	2.54	19.9
PP2595	4.04	21.0
PP2596	3.5	22.6
PP2597	3.97	29.8
PP2598	0.34	1.4
PP2600	2.37	15.6
PP2601	4.56	18.8
PP2602	3.8	19.6
PP2603	2.53	17.9
PP2604	3.15	16.3
PP2605	4.19	22.2
PP2952	6.42	31.1
PP2953	3.93	21.0
PP2954	9.73	43.1
PP2955	6.03	34.1
PP2956	7.18	40.6
PP2957	7.05	31.2
PP2958	8.50	45.6
PP2959	5.12	34.8
PP3039	3.32	21.3
PP3040	7.15	37.1
PP3041	4.79	16.4
PP3042	2.94	13.6
PP3043	3.39	14.2
PP3044	4.32	21.3
PP3045	4.16	24.4
PP3046	5.42	33.0
PP3047	6.08	27.7
PP3048	2.17	10.6
PP3049	5.46	19.9
PP3050	2.02	12.3
PP3051	3.63	20.9
PP3052	3.14	14.6
PP3053	8.21	27.7
PP3054	8.66	26.6
PP3055	3.91	20.4
PP3056	4.48	15.6
PP3057	4.44	14.7
PP3058	8.67	27.3
PP3059	5.34	41.3
PP3060	4.82	44.4
PP3061	6.7	48.5
PP3062	9.35	36.8

[1117] ＰＰ１８２７、ＰＰ２５８３、ＰＰ２９５２、ＰＰ２９５４、ＰＰ２９５７、ＰＰ２９５８、ＰＰ３０４０、ＰＰ３０４６、ＰＰ３０４７、ＰＰ３０４９、ＰＰ３０５３、ＰＰ３０５４、ＰＰ３０５６、ＰＰ３０５７、ＰＰ３０５８、ＰＰ３０５９、ＰＰ３０６０、ＰＰ３０６１、ＰＰ３０６２における、Ｒ１－Ｒ５の架橋環に含まれる二重結合に関して、二重結合上のそれぞれの炭素原子に結合しているプロトン間の結合定数が１５．０～１６．４Hzで観測されたことから、いずれもE構造であることが同定された。同様の環構造を有する、ＰＰ１８２８、ＰＰ１８２９、ＰＰ１８３０、ＰＰ１８３１、ＰＰ１８３２、ＰＰ１８３３、ＰＰ１８３４、ＰＰ１８３５、ＰＰ２５７３、ＰＰ２５７４、ＰＰ２５７５、ＰＰ２５７６、ＰＰ２５７７、ＰＰ２５７

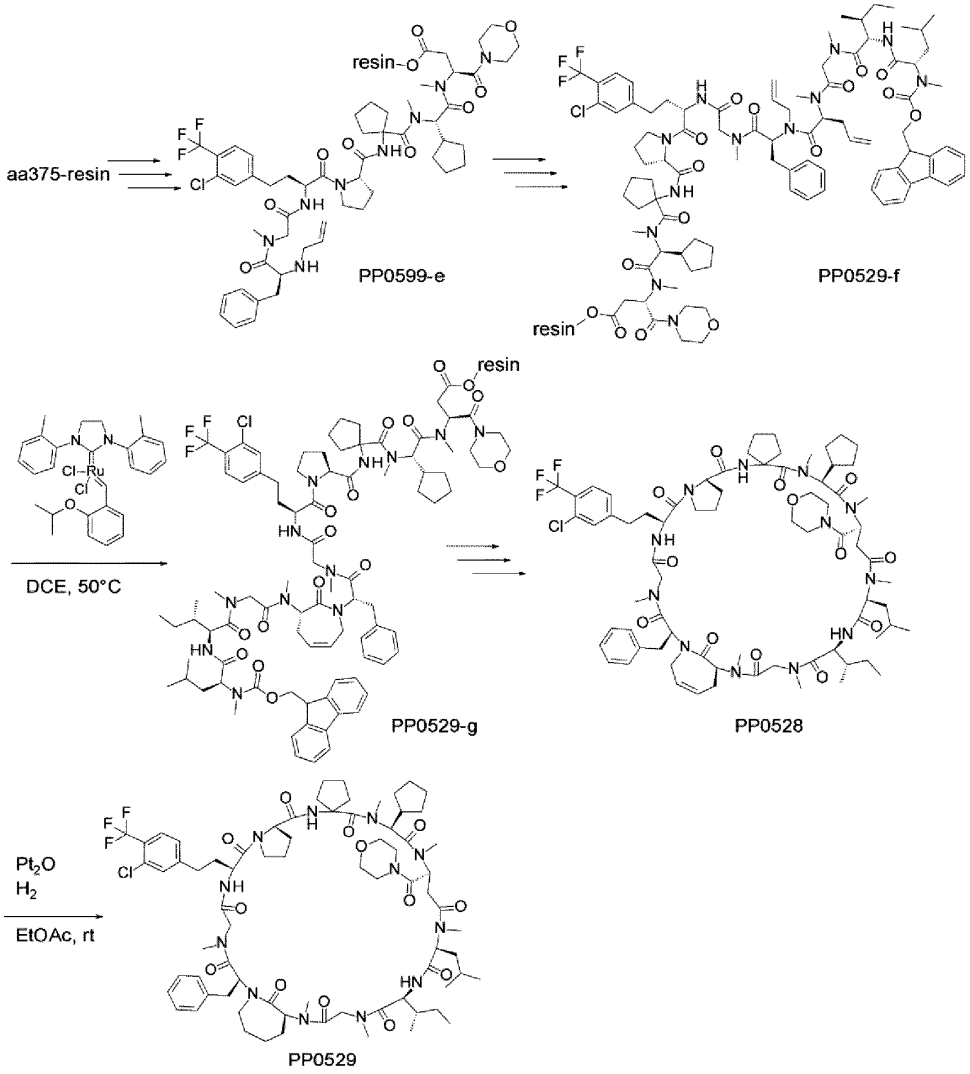
８、ＰＰ２５７９、ＰＰ２５８０、ＰＰ２５８１、ＰＰ２５８６、ＰＰ２５８８、ＰＰ２５８９、ＰＰ２５９０、ＰＰ２５９１、ＰＰ２５９２、ＰＰ２５９３、ＰＰ２５９４、ＰＰ２５９５、ＰＰ２５９６、ＰＰ２５９７、ＰＰ２５９８、ＰＰ２６００、ＰＰ２６０１、ＰＰ２６０２、ＰＰ２６０３、ＰＰ２６０４、ＰＰ２６０５、ＰＰ２９５３、ＰＰ２９５５、ＰＰ２９５６、ＰＰ２９５９、ＰＰ３０３９、ＰＰ３０４４、ＰＰ３０４５、ＰＰ３０４８、ＰＰ３０５０、ＰＰ３０５１、ＰＰ３０５２、ＰＰ３０５５に関しても、E構造であると推定される。

[1118] １－６－６．レジン上における光延反応によるＮ－アルキル化と、レジン上におけるオレフィンメタセシス反応を介したペプチド合成

化合物ＰＰ０５２８、ＰＰ０５２９の合成

化合物ＰＰ０５２８、ＰＰ０５２９の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化311]



[1119] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを用いて合成した化合物ＰＰ０５９９の合成中間体ＰＰ０５９９－ｅを原料とし、基本ルートに従ってペプチド伸長を行い、レジンに担持されたＰＰ０５２９－ｆを得た。

[1120] フィルター付きの反応容器に化合物ＰＰ０５２９－ｆ－ｒｅｓｉｎ（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ／ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）とＤＣＭを加えて膨潤させ、ＤＣＭを除いた後、ＤＣＥで４回洗浄した。これにスチュワートグラブス触媒（５．１３ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（１．５ｍＬ）溶液を加えて５０℃にて２１時間振とうした。その後反応液を除き、レジン

をＤＣＥで４回洗浄した後、ＤＣＭで４回洗浄することでレジンに担持された化合物ＰＰ０５２９－ｇを得た。レジンに担持された化合物ＰＰ０５２９－ｇの少量を用いてＴＦＥ／ＤＣＭ（１／１）でレジンからの切り出しを行い、ＬＣ／ＭＳで構造確認を行った。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１７０２（Ｍ＋Ｈ）＋

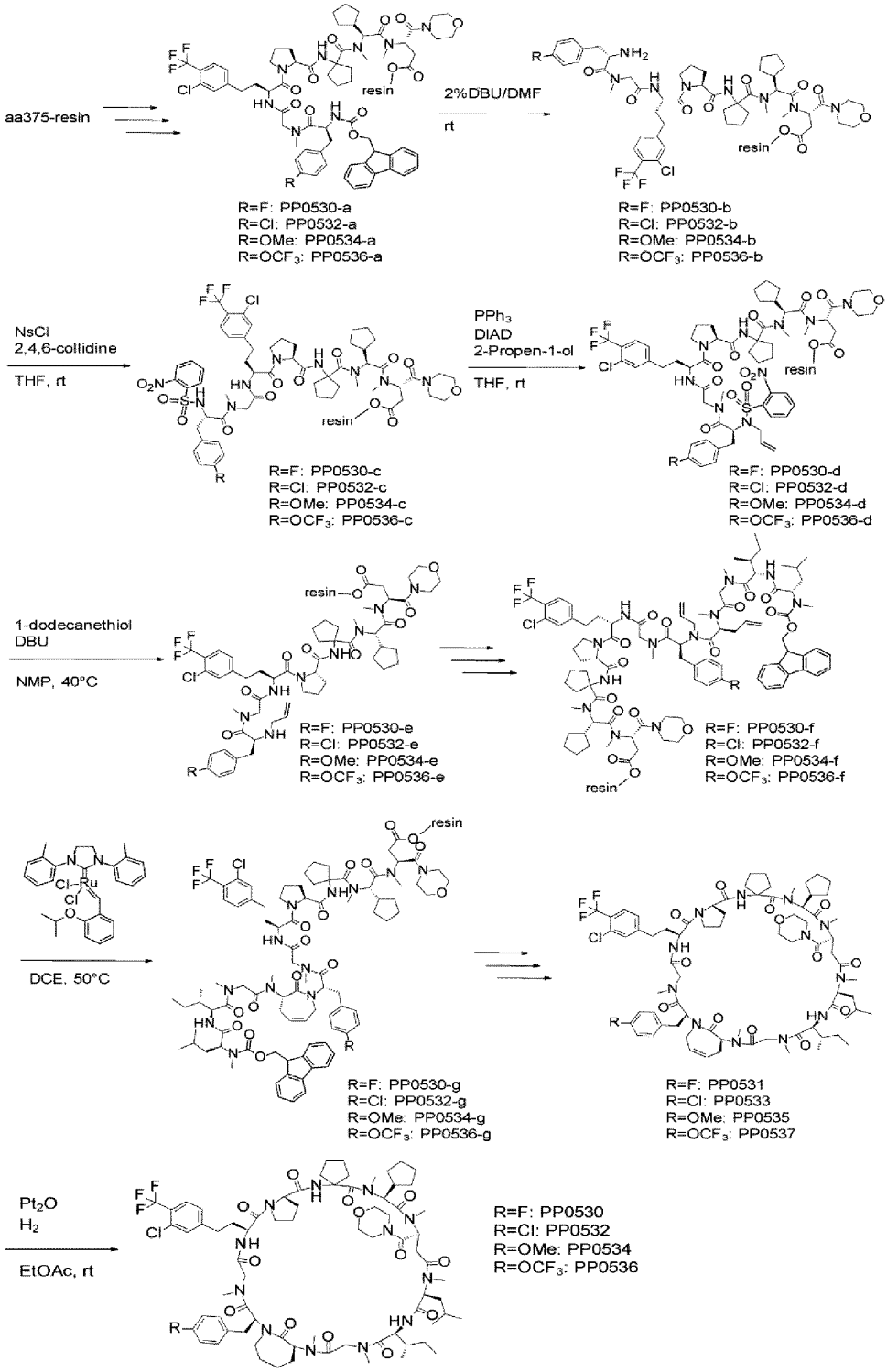
保持時間：３．７４分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０＿２）

[1121] その後のレジンからの切り出し、環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、化合物ＰＰ０５２８（６．９ｍｇ）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。さらに別途合成した粗生成物段階の化合物ＰＰ０５２８（１３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１ｍＬ）に溶解させ、酸化白金（ＩＶ）（１０．２ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加えて水素雰囲気下室温にて１５時間撹拌した。酸化白金（ＩＶ）（５．１ｍｇ、０．０２２５ｍｍｏｌ）を加えて水素雰囲気下室温にてさらに５時間撹拌した後、酸化白金（ＩＶ）を濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。これを逆相クロマトグラフィー（メタノール／１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液）で精製し、ＰＰ０５２９（９．８ｍｇ）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1122] 化合物ＰＰ０５３０～ＰＰ０５３７の合成

化合物ＰＰ０５３０～ＰＰ０５３７の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化312]


aa375-resin
2%DBU/DMF
rt
R=F: PP0530-a
R=Cl: PP0532-a
R=OMe: PP0534-a
R=OCF3: PP0536-a
R=F: PP0530-b
R=Cl: PP0532-b
R=OMe: PP0534-b
R=OCF3: PP0536-b
NsCl
2,4,6-collidine
THF, rt
PPh3
DIAD
2-Propen-1-ol
THF, rt
R=F: PP0530-c
R=Cl: PP0532-c
R=OMe: PP0534-c
R=OCF3: PP0536-c
R=F: PP0530-d
R=Cl: PP0532-d
R=OMe: PP0534-d
R=OCF3: PP0536-d
1-dodecanethiol
DBU
NMP, 40°C
R=F: PP0530-e
R=Cl: PP0532-e
R=OMe: PP0534-e
R=OCF3: PP0536-e
R=F: PP0530-f
R=Cl: PP0532-f
R=OMe: PP0534-f
R=OCF3: PP0536-f
DCE, 50°C
R=F: PP0530-g
R=Cl: PP0532-g
R=OMe: PP0534-g
R=OCF3: PP0536-g
R=F: PP0531
R=Cl: PP0533
R=OMe: PP0535
R=OCF3: PP0537
Pt2O
H2
EtOAc, rt
R=F: PP0530
R=Cl: PP0532
R=OMe: PP0534
R=OCF3: PP0536

[1123] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０５３０－ａ、化合物ＰＰ０５３２－ａ、化合物ＰＰ０５３４－ａ、化合物ＰＰ０５３６－ａを得た。

[1124] 化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０５３０－ｂ、化合物ＰＰ０５３２－ｂ、化合物ＰＰ０５３４－ｂ、化合物ＰＰ０５３６－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にて反応溶媒としてＮＭＰの代わりにＴＨＦを用いて、レジンに担持された化合物ＰＰ０５３０－ｃ、化合物ＰＰ０５３２－ｃ、化合物ＰＰ０５３４－ｃ、化合物ＰＰ０５３６－ｃを得た。化合物ＰＰ０５２４－ｄと同様の手法にて、３－フルオロプロパン－１－オールの代わりに２－プロペン－１－オールを反応させレジンに担持された化合物ＰＰ０５３０－ｄ、化合物ＰＰ０５３２－ｄ、化合物ＰＰ０５３４－ｄ、化合物ＰＰ０５３６－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０５３０－ｅ、化合物ＰＰ０５３２－ｅ、化合物ＰＰ０５３４－ｅ、化合物ＰＰ０５３６－ｅを得た。その後のペプチド伸長は基本ルートに従って行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０５３０－ｆ、化合物ＰＰ０５３２－ｆ、化合物ＰＰ０５３４－ｆ、化合物ＰＰ０５３６－ｆを得た。化合物ＰＰ０５２９－ｇと同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０５３０－ｇ、化合物ＰＰ０５３２－ｇ、化合物ＰＰ０５３４－ｇ、化合物ＰＰ０５３６－ｇを得た。

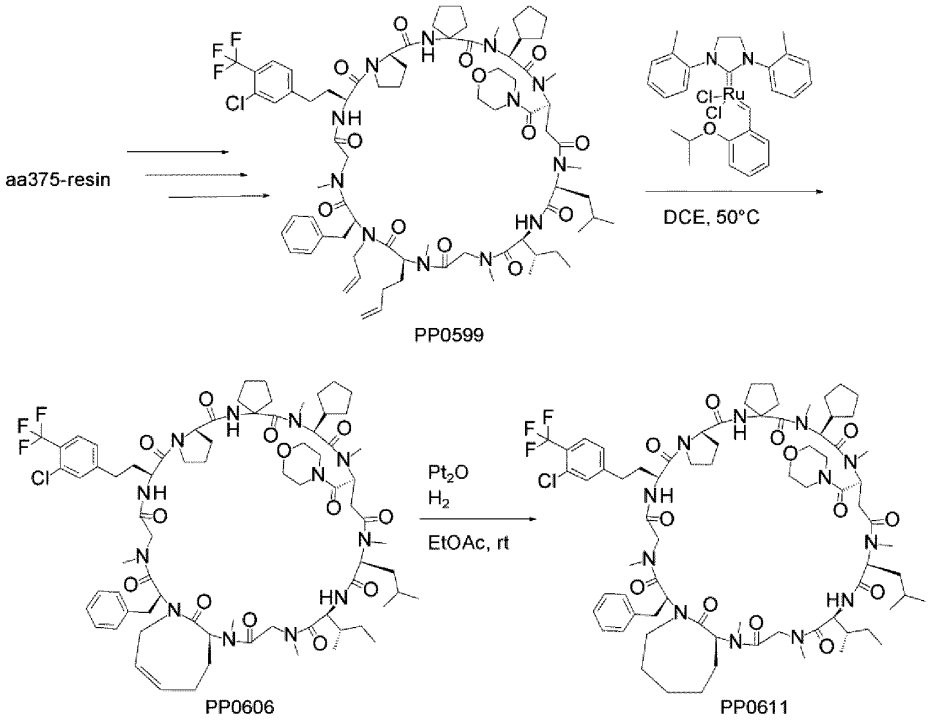
[1125] その後のレジンからの切り出し、環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、化合物ＰＰ０５３１、化合物ＰＰ０５３３、化合物ＰＰ０５３５、化合物ＰＰ０５３７を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。さらに別途合成した粗生成物段階の化合物ＰＰ０５３１、化合物ＰＰ０５３３、化合物ＰＰ０５３５、化合物ＰＰ０５３７を用いて、化合物ＰＰ０５２９と同様の手法にて化合物ＰＰ０５３０、化合物ＰＰ０５３２、化合物ＰＰ０５３４、化合物ＰＰ０５３６を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1126] １－６－７．レジン上における光延反応によるＮ－アルキル化と、オレフィンメタセシス反応を介したペプチド合成

化合物ＰＰ０６０６、ＰＰ０６１１の合成

化合物ＰＰ０６０６、ＰＰ０６１１の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化313]



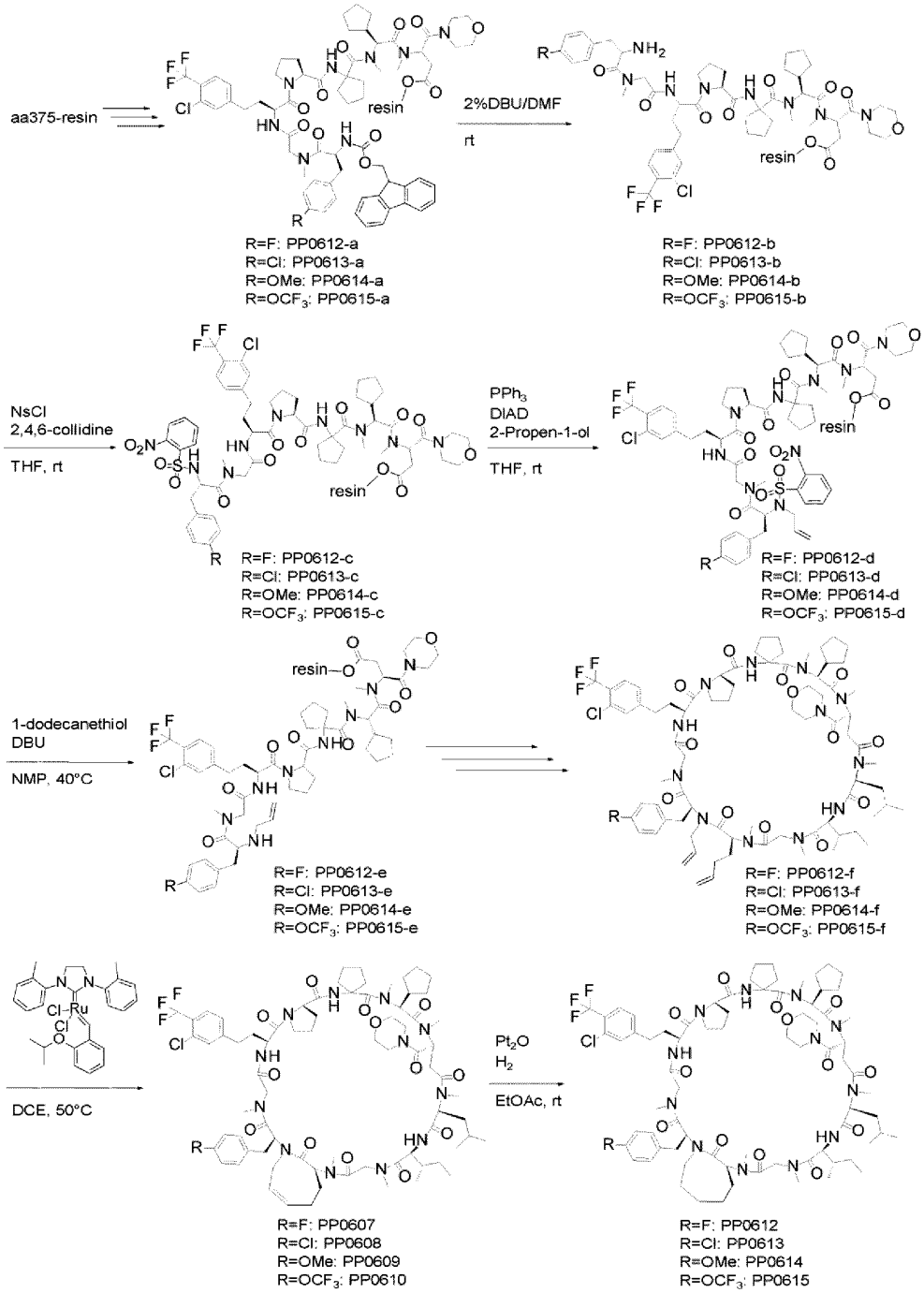
[1127] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料として得られるＰＰ０５９９（２５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）とスチュワートグラブス触媒（２．４ｍｇ、０．００４２ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（１．５ｍＬ）に溶解させ、脱気操作を行った後、窒素雰囲気下５０℃で１６時間撹拌した。スチュワートグラブス触媒（２．４ｍｇ、０．００４２ｍｍｏｌ）を加えて脱気操作を行った後、窒素雰囲気下５０℃でさらに２０時間撹拌し、その後減圧下溶媒を留去した。これを逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物ＰＰ０６０６（４．１ｍｇ、１７％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。化合物ＰＰ０６０６（３

．６ｍｇ、０．００２４ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１ｍＬ）に溶解させ、酸化白金（ＩＶ）（０．２８ｍｇ、０．００１２ｍｍｏｌ）を加えて水素雰囲気下室温にて５時間撹拌した。酸化白金（ＩＶ）を濾去し、減圧下にて溶媒を留去した。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィー（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、化合物ＰＰ０６１１（１．９ｍｇ、５３％）を得た。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1128] 化合物ＰＰ０６０７～０６１０、ＰＰ０６１２～０６１５の合成

化合物ＰＰ０６０７～０６１０、ＰＰ０６１２～０６１５の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化314]



[1129] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物Ｐ

Ｐ０６１２－ａ、化合物ＰＰ０６１３－ａ、化合物ＰＰ０６１４－ａ、化合物ＰＰ０６１５－ａを得た。

[1130] 化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０６１２－ｂ、化合物ＰＰ０６１３－ｂ、化合物ＰＰ０６１４－ｂ、化合物ＰＰ０６１５－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にて反応溶媒としてＮＭＰの代わりにＴＨＦを用いて、レジンに担持された化合物ＰＰ０６１２－ｃ、化合物ＰＰ０６１３－ｃ、化合物ＰＰ０６１４－ｃ、化合物ＰＰ０６１５－ｃを得た。化合物ＰＰ０５２４－ｄの合成と同様の手法にて、３－フルオロプロパン－１－オールの代わりに２－プロペン－１－オールを反応させレジンに担持された化合物ＰＰ０６１２－ｄ、化合物ＰＰ０６１３－ｄ、化合物ＰＰ０６１４－ｄ、化合物ＰＰ０６１５－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０６１２－ｅ、化合物ＰＰ０６１３－ｅ、化合物ＰＰ０６１４－ｅ、化合物ＰＰ０６１５－ｅを得た。

その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、化合物ＰＰ０６１２－ｆ、化合物ＰＰ０６１３－ｆ、化合物ＰＰ０６１４－ｆ、化合物ＰＰ０６１５－ｆを得た。化合物ＰＰ０６０６の合成と同様の手法にて化合物ＰＰ０６０７、化合物ＰＰ０６０８、化合物ＰＰ０６０９、化合物ＰＰ０６１０を得た。収量と収率は表３０に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1131] [表30]

原料	目的物	R	収量	収率
化合物０６１２－ｆ	化合物０６０７	Ｆ	６．９ｍｇ	２８％
化合物０６１３－ｆ	化合物０６０８	Ｃｌ	７．２ｍｇ	２９％
化合物０６１４－ｆ	化合物０６０９	ＯＭｅ	６．９ｍｇ	２８％
化合物０６１５－ｆ	化合物０６１０	OCF_3	５．３ｍｇ	２０％

[1132] さらに化合物ＰＰ０６１１の合成と同様の手法にて化合物ＰＰ０６１２、化合物ＰＰ０６１３、化合物ＰＰ０６１４、化合物ＰＰ０６１５を得た。収量と収率は表３１に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

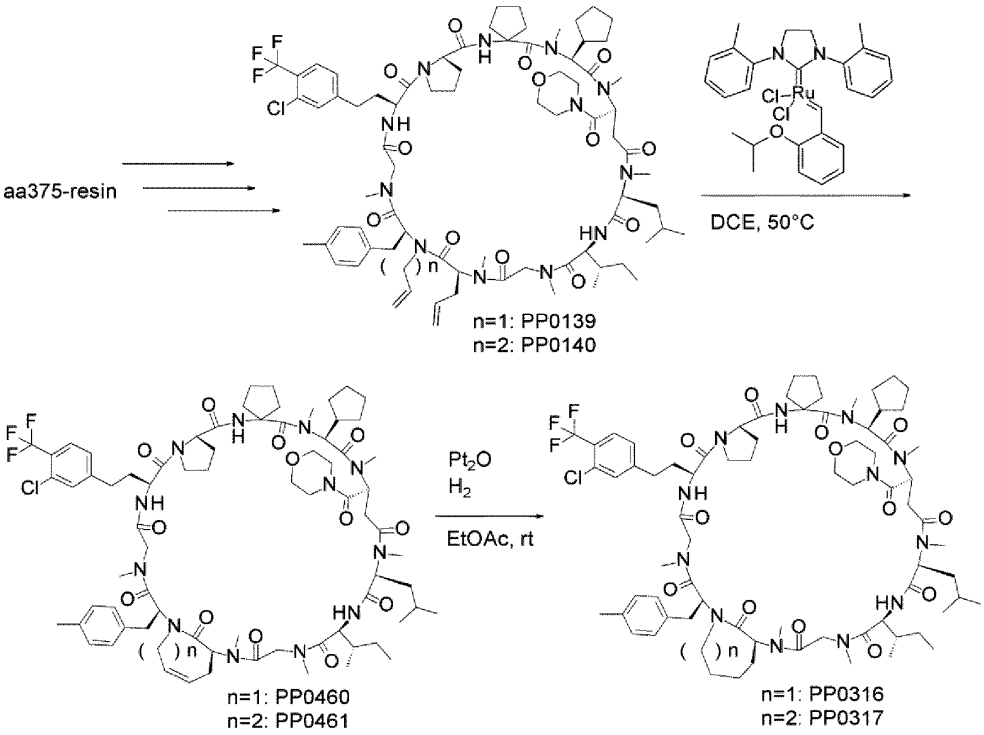
[1133] [表31]

原料	目的物	R	収量	収率
化合物０６０７	化合物０６１２	Ｆ	６．４ｍｇ	１００％
化合物０６０８	化合物０６１３	Ｃｌ	６．６ｍｇ	９８％
化合物０６０９	化合物０６１４	ＯＭｅ	５．８ｍｇ	９１％
化合物０６１０	化合物０６１５	OCF_3	２．６ｍｇ	５４％

[1134] 化合物ＰＰ０３１６、化合物ＰＰ０３１７、化合物ＰＰ０４６０、化合物ＰＰ０４６１の合成

化合物ＰＰ０３１６、化合物ＰＰ０３１７、化合物ＰＰ０４６０、化合物ＰＰ０４６１の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化315]



[1135] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料として得られるＰＰ０１３９、ＰＰ１４０を用いて化合物ＰＰ０６０６の合成と同様の手法にて化合物ＰＰ０４６０、化合物ＰＰ０４６１を得た。収量と収率は表３２に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1136] [表32]

原料	目的物	n	収量	収率
化合物０１３９	化合物０４６０	1	８０ｍｇ	５８％
化合物０１４０	化合物０４６１	2	３２ｍｇ	２４％

さらに化合物ＰＰ０６１１の合成と同様の手法にて化合物ＰＰ０３１６、化合物ＰＰ０３１７を得た。収量と収率は表３３に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

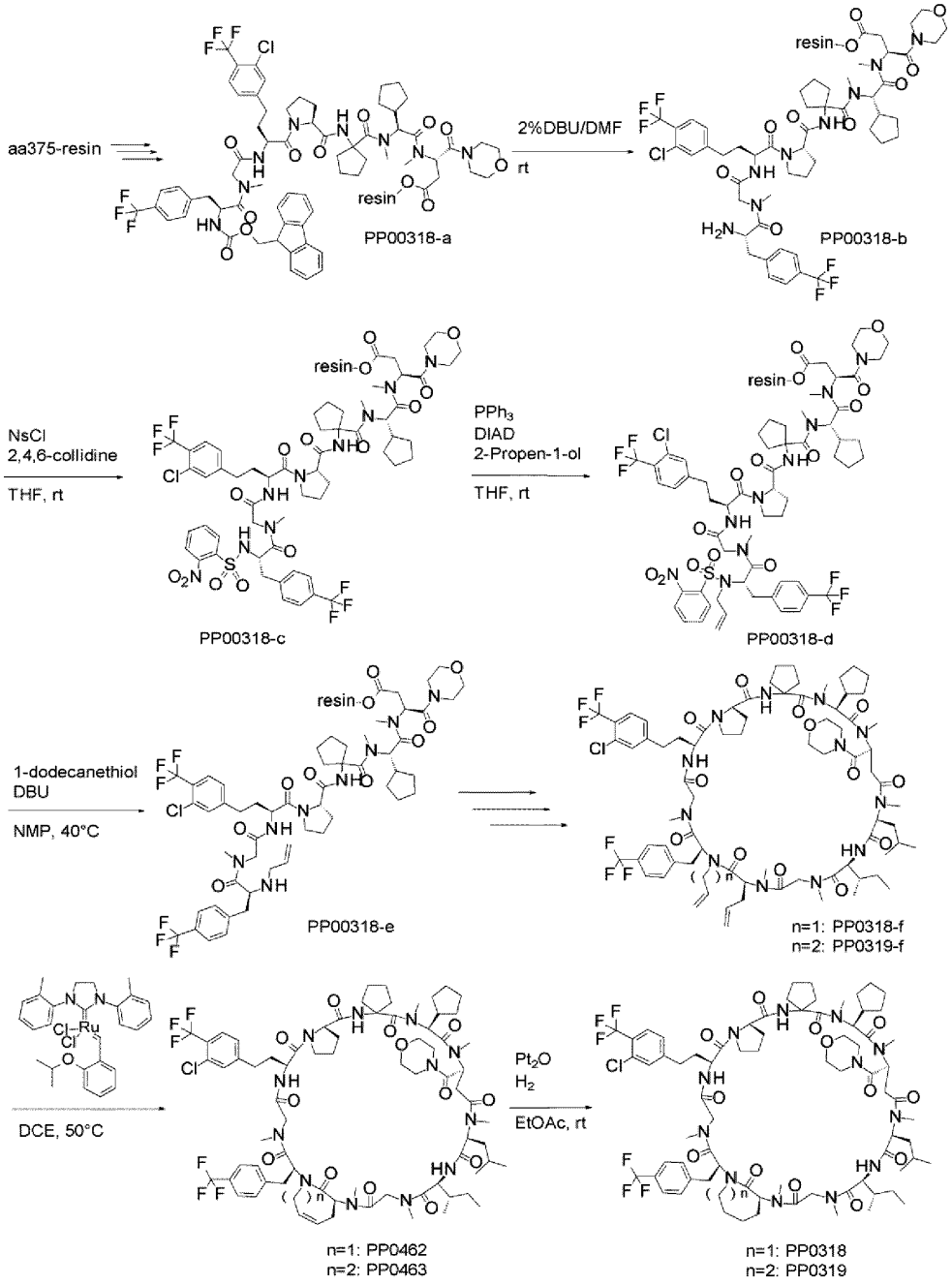
[1137] [表33]

原料	目的物	n	収量	収率
化合物０４６０	化合物０３１６	1	６０ｍｇ	８０％
化合物０４６１	化合物０３１７	2	１８ｍｇ	６４％

[1138] 化合物ＰＰ０３１８、化合物ＰＰ０３１９、化合物ＰＰ０４６２、化合物ＰＰ０４６３の合成

化合物ＰＰ０３１８、化合物ＰＰ０３１９、化合物ＰＰ０４６２、化合物ＰＰ０４６３の合成は、以下のスキームに従って行った。

[化316]



[1139] 化合物ａａ３７５－ｒｅｓｉｎを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、レジンに担持された化合物ＰＰ０３１８－ａを得た。

[1140] 化合物ＰＰ００５５－ｂの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０３１８－ｂを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｃの合成と同様の手法にて反応溶媒としてＮＭＰの代わりにＴＨＦを用いて、レジンに担持された化合物ＰＰ０３１８－ｃを得た。化合物ＰＰ０５２４－ｄの合成と同様の手法にて、３－フルオロプロパン－１－オールの代わりに２－プロペン－１－オールを反応させレジンに担持された化合物ＰＰ０３１８－ｄを得た後、化合物ＰＰ００５５－ｅの合成と同様の手法にてレジンに担持された化合物ＰＰ０３１８－ｅを得た。

[1141] その後のペプチド伸長、レジンからの切り出し、及び環化、精製の工程は基本ルートに従って行い、化合物ＰＰ０３１８－ｆ、化合物ＰＰ０３１９－ｆを得た。化合物ＰＰ０６０６の合成と同様の手法にて化合物ＰＰ０４６２、化合物ＰＰ０４６３を得た。収量と収率は表３４に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1142] [表34]

原料	目的物	n	収量	収率
化合物０３１８－ｆ	化合物０４６２	1	５９ｍｇ	７６％
化合物０３１９－ｆ	化合物０４６３	2	１８ｍｇ	２３％

[1143] さらに化合物ＰＰ０６１１の合成と同様の手法にて化合物ＰＰ０３１８、化合物ＰＰ０３１９を得た。収量と収率は表３５に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

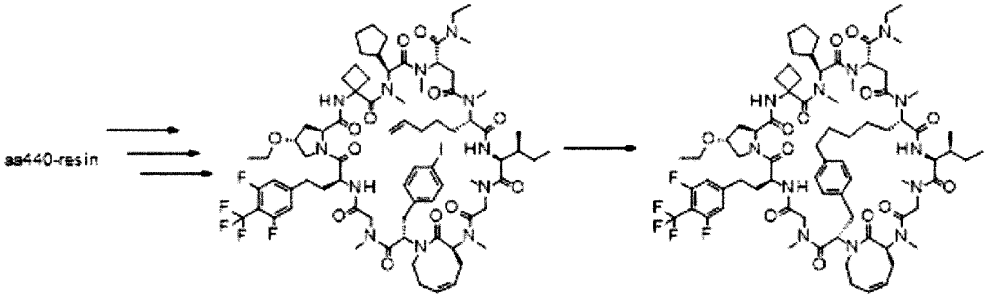
[1144] [表35]

原料	目的物	n	収量	収率
化合物０４６２	化合物０３１８	1	４６ｍｇ	８１％
化合物０４６３	化合物０３１９	2	１０ｍｇ	６５％

[1145] １－６－８．ハイドロボレーション反応と鈴木カップリングによるペプチド修飾

[1146] 化合物ＰＰ２１１７の合成

[化317]



化合物PP2117－a　　化合物PP2117

化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＭｅＮＥｔ）を原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２１１７－ａを得た。化合物ＰＰ２１１７－ａ（１２．４ｍｇ、７．６７μｍｏｌ）に対し、９－ＢＢＮのＴＨＦ溶液（０．５Ｍ、２４０μＬ、１２０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下１．５時間攪拌した。得られた反応溶液をＴＨＦ（５００μＬ）で希釈し、水（４μＬ、２２２μｍｏｌ）、ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ４　（ＣＡＳ番号２２３０７８８－６７－５、２．７ｍｇ、３．６４μｍｏｌ）、２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（１３１μＬ、１１０μｍｏｌ）を加えて、窒素雰囲気下６０℃にて１時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液を二等分し、それぞれ２％Ｎ－アセチルシステイン水溶液（１００μＬ）または１０％ジチオトレイトール水溶液（１００μＬ）を加え、１時間攪拌した後、反応溶液を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液および０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で２回精製し、フラクションを混合することでＰＰ２１１７（３．２ｍｇ、６．１％）を得た。

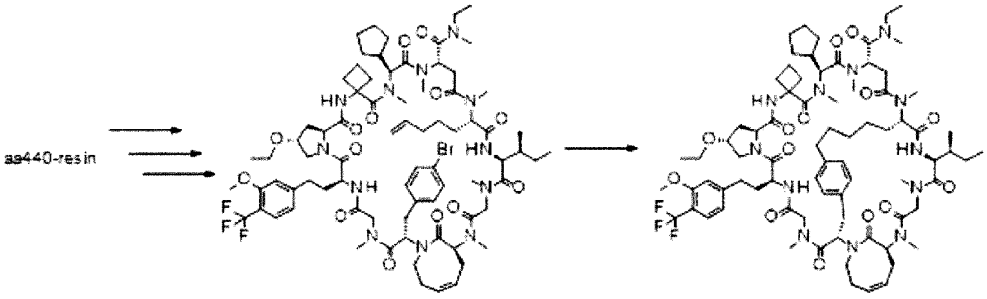
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４９２（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５６分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[1147] 化合物ＰＰ２１１８の合成

ＰＰ２１１８の合成は以下のスキームに従って行った。

[化318]



[1148] 化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＭｅＮＥｔ）を原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２１１８－ａを得た。化合物ＰＰ２１１８－ａ（１２．１ｍｇ、７．７０μｍｏｌ）に対し、９－ＢＢＮのＴＨＦ溶液（０．５Ｍ、２４０μＬ、１２０μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下１．５時間攪拌した。得られた反応溶液をＴＨＦ（５００μＬ）で希釈し、水（４μＬ、２２２μｍｏｌ）、ｃａｔａＣＸｉｕｍ Ｐｄ Ｇ４ （ＣＡＳ番号２２３０７８８－６７－５、２．７ｍｇ、３．６４μｍｏｌ）、２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（１３１μＬ、１１０μｍｏｌ）を加えて、窒素雰囲気下６０℃にて１時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液を二等分し、それぞれ２％Ｎ－アセチルシステイン水溶液（１００μＬ）または１０％ジチオトレイトール水溶液（１００μＬ）を加え、１時間攪拌した後、反応溶液を逆相ＨＰＬＣ（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液および０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で２回精製し、フラクションを混合することでＰＰ２１１８（３．２ｍｇ、６．１％）を得た。

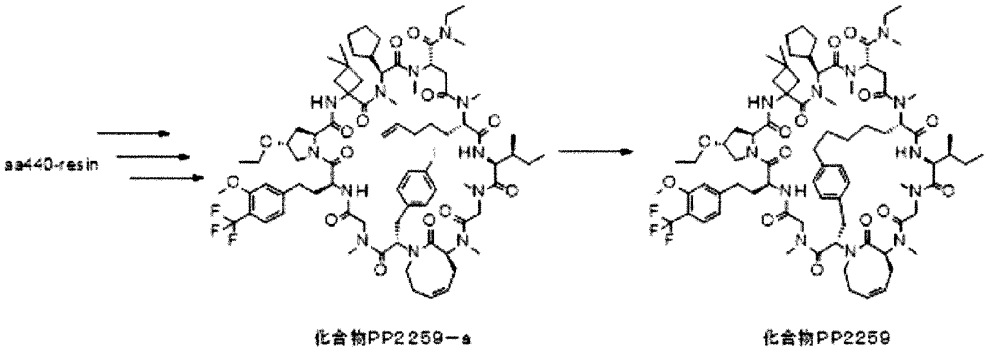
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１４８６（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．５３分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[1149] 化合物ＰＰ２２５９の合成

ＰＰ２２５９の合成は以下のスキームに従って行った。

[化319]



[1150] 化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＭｅＮＥｔ）を原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２２５９－ａを得た。得られた化合物をトルエン（１ｍＬ）で２回共沸した。トルエン共沸した化合物ＰＰ２２５９－ａ（１１．２ｍｇ、６．８３μｍｏｌ）に対し、９－ＢＢＮのＴＨＦ溶液（０．１Ｍ、１３７μＬ、１３７μｍｏｌ、２当量）を加え、窒素雰囲気下１時間攪拌した。得られた反応溶液をＴＨＦ（５００μＬ）で希釈し、水（４μＬ、２２２μｍｏｌ、３０当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム　（２．３ｍｇ、３．５μｍｏｌ、０．５当量）、２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（１３μＬ、１１０μｍｏｌ、１５当量）を加えて、窒素雰囲気下６０℃にて１時間撹拌した。室温に冷却後、２％Ｎ－アセチルシステイン水溶液（２００μＬ）を加え、１時間攪拌した後、反応溶液を逆相ＨＰＬＣ（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、ＰＰ２２５９（４．２ｍｇ、７．９％）を得た。

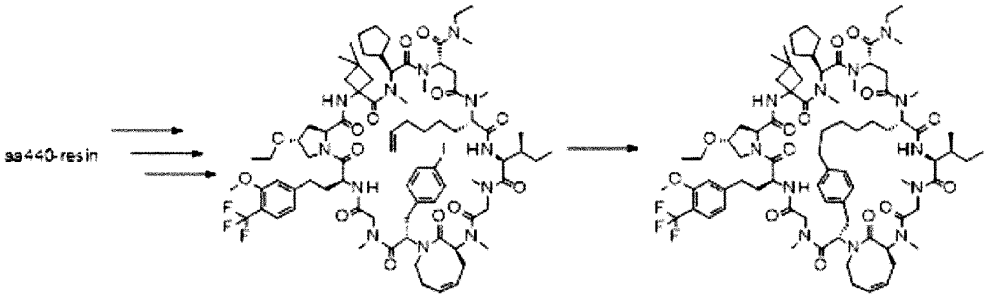
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５１４（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６２分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[1151] 化合物ＰＰ２２６０の合成

ＰＰ２２６０の合成は以下のスキームに従って行った。

[化320]



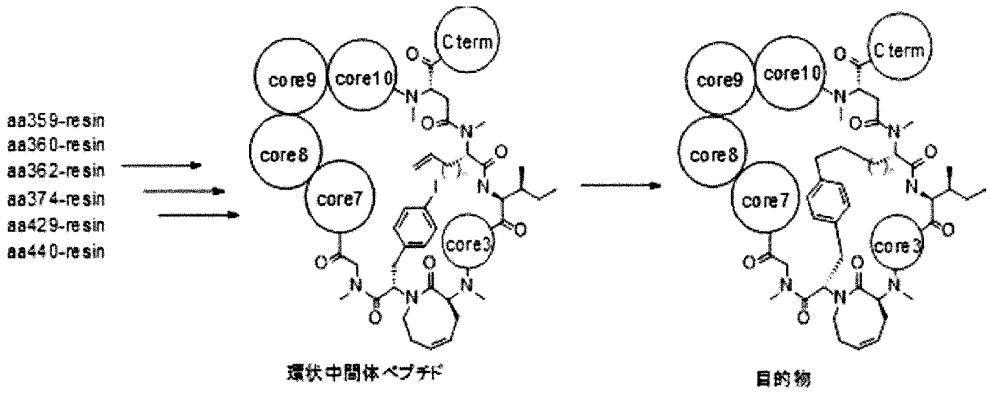
[1152] 化合物ａａ４４０－ｒｅｓｉｎ（Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＭｅＡｓｐ（Ｏ－Ｔｒｔ（２－Ｃｌ）ｒｅｓｉｎ）－ＭｅＮＥｔ）を原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、化合物ＰＰ２２６０－ａを得た。得られた化合物をトルエン（１ｍＬ）で２回共沸した。トルエン共沸した化合物ＰＰ２２６０－ａ（１１．８ｍｇ、７．１４μｍｏｌ）に対し、９－ＢＢＮのＴＨＦ溶液（０．１Ｍ、１４３μＬ、１４３μｍｏｌ、２当量）を加え、窒素雰囲気下１時間攪拌した。得られた反応溶液をＴＨＦ（５００μＬ）で希釈し、水（４μＬ、２２２μｍｏｌ、３０当量）、ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ｐｄ　Ｇ４　（ＣＡＳ番号２２３０７８８－６７－５、２．７ｍｇ、３．６μｍｏｌ、０．５当量）、２－ｔｅｒｔ－ブチル－１，１，３，３－テトラメチルグアニジン（１３μＬ、１１０μｍｏｌ、１５当量）を加えて、窒素雰囲気下６０℃にて１時間撹拌した。室温に冷却後、１０％ジチオトレイトール水溶液（２００μＬ）を加え、１時間攪拌した後、反応溶液を逆相ＨＰＬＣ（０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水）で精製し、ＰＰ２２６０（４．１ｍｇ、７．６％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５２８（Ｍ＋Ｈ）＋

保持時間：０．６７分（分析条件ＳＱＤＦＡ５０）

[1153] 化合物ａａ３５９－ｒｅｓｉｎ、ａａ３６０－ｒｅｓｉｎ、ａａ３６２－ｒｅｓｉｎ、ａａ３７４－ｒｅｓｉｎ、ａａ４２９－ｒｅｓｉｎ、ａａ４４０－ｒｅｓｉｎのいずれかを原料とし、本実施例で記載した基本となるペプチド合成法によるペプチド合成を行い、中間体となる環状ペプチドを得た。得られた中間体ペプチドを用いて、化合物ＰＰ２２５９の合成と同様の手法にてＭｅＡｌｇｌｙ、ＭｅＡｈｘｅ（２）、ＭｅＡｈｐｅ（２）、ＭｅＡｏｃｔｅ（２）、ＭｅＡｎｏｎｅ（２）のいずれかの側鎖部位とＢｕｔｅｎｙｌＰｈｅ（４－Ｉ）のヨージド部位を反応させ表３５－１に示す化合物を製造した。精製は逆相ＨＰＬＣ精製（メタノール／５０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液または０．１％－ギ酸入りアセトニトリル／０．１％－ギ酸入り蒸留水、必要に応じてその双方）にて実施した。目的物、終了と収率は表３５－２に記載した。ＬＣ／ＭＳデータは表３６に記載した。

[1154] [化321]



[表35-1]

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Cterm
PP2117	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2118	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2259	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2260	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2261	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP2262	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP2263	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2264	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP2265	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2266	MeAnone(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2267	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3032	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3033	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP3034	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3035	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3036	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP3037	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3038	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3063	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3064	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP3065	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3066	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3067	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3068	MeAocte(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2

PP3069	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3070	MeAoctc(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3071	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3072	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3073	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3074	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3075	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3076	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3077	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3078	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3079	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3080	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cPent)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3081	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3082	MeAhxe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3083	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3084	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(iPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3085	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cBu)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3086	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(cPent)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3087	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Pro(4-cPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3088	MeAlgly	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3089	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP3090	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3091	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3092	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3093	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP3094	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro

[表35-2]

ID	収量 (mg)	収率 (%)
PP2117	3.2	6.1
PP2118	3.2	6.1
PP2259	4.2	7.9
PP2260	4.1	7.6
PP2261	2.5	3.7
PP2262	2.9	4.3
PP2263	2.1	4.0
PP2264	2.7	4.0
PP2265	2.4	4.5
PP2266	3.5	6.5
PP2267	2.8	4.1
PP3032	2.15	11.4
PP3033	2.33	10.0
PP3034	3.70	15.4
PP3035	1.38	7.6
PP3036	2.12	9.3
PP3037	1.96	9.8
PP3038	2.38	12.9
PP3063	1.19	0.9
PP3064	1.87	1.2
PP3065	1.71	1.2
PP3066	2.81	2.6
PP3067	1.4	1.3
PP3068	0.89	0.8
PP3069	0.88	0.8
PP3070	3.74	3.4
PP3071	2.85	2.7
PP3072	5.48	5.1
PP3073	2.4	2.2
PP3074	2.76	2.6
PP3075	2.26	2.1
PP3076	1.99	1.9
PP3077	4.53	4.3
PP3078	2.22	2.2
PP3079	2.58	2.5
PP3080	2.02	1.9
PP3081	3.42	3.5
PP3082	2.56	2.4
PP3083	1.7	1.7
PP3084	1.6	1.6
PP3085	1.2	1.2
PP3086	1.98	1.9
PP3087	0.9	0.9
PP3088	1.55	1.5
PP3089	1.48	1.5
PP3090	2.18	1.6
PP3091	1.53	1.1
PP3092	1.51	1.5
PP3093	0.9	0.6
PP3094	0.4	0.3

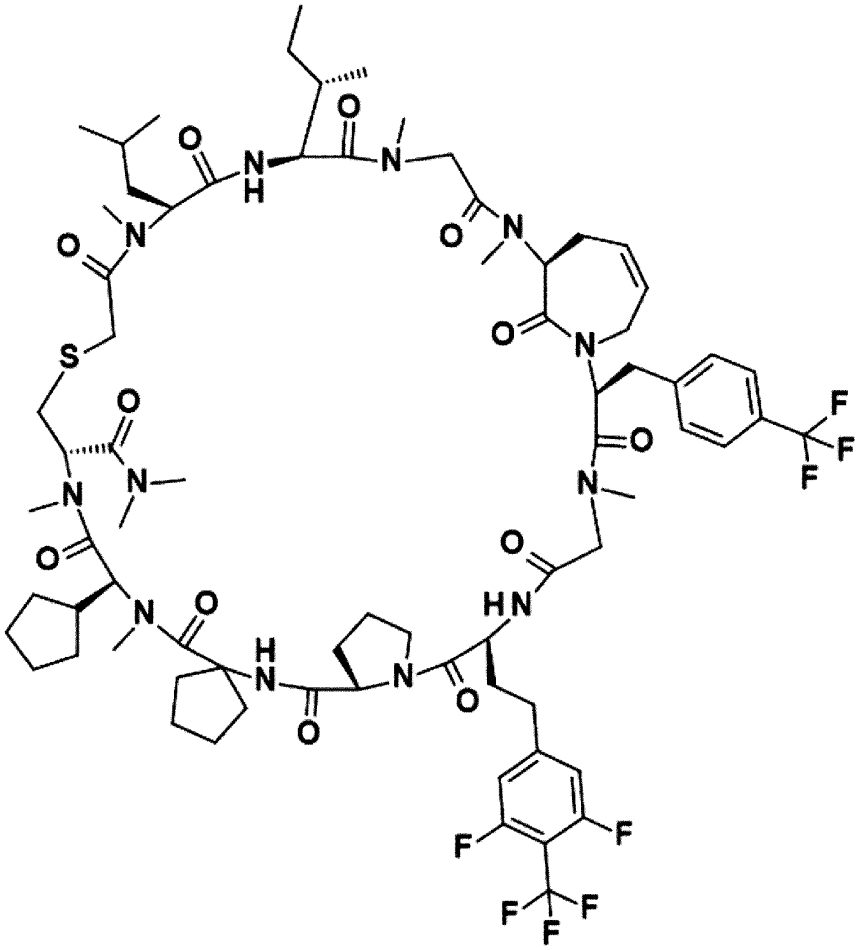
[1155] １－６－９．主鎖構造にチオエーテル基を持つ環状ペプチドの合成

化合物ＰＰ３１０８、および化合物ＰＰ３１０９の合成

化合物ＰＰ３１０８、および化合物ＰＰ３１０９の合成は、原料として化合物ａａ４３９－ｒｅｓｉｎ（０．３３６ｍｍｏｌ／ｇ、１００ｍｇ）を用い、Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ（ｃＰｅｎｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ｃＬｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｈｐｈ（４－ＣＦ３－３５－Ｆ２）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－ＭｅＧｌｙ－ＯＨ、ｔｐ００５、ｔｐ００６、Ｆｍｏｃ－Ｉｌｅ－ＯＨおよびＦｍｏｃ－ＭｅＬｅｕ－ＯＨを用いた。本実施例で記載した基本となるＦｍｏｃ法によるペプチド伸長反応、伸長したペプチドのレジンからの切り出し、切り出したペプチドの環化（環化試薬として（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＣＯＭＵ）を使用）、および環状ペプチドの精製を行い、目的とする化合物ＰＰ３１０８（４．９ｍｇ、９．８％）、および化合物ＰＰ３１０９（５．６ｍｇ、１１％）を得た。

[1156] 化合物ＰＰ３１０８

[化322]

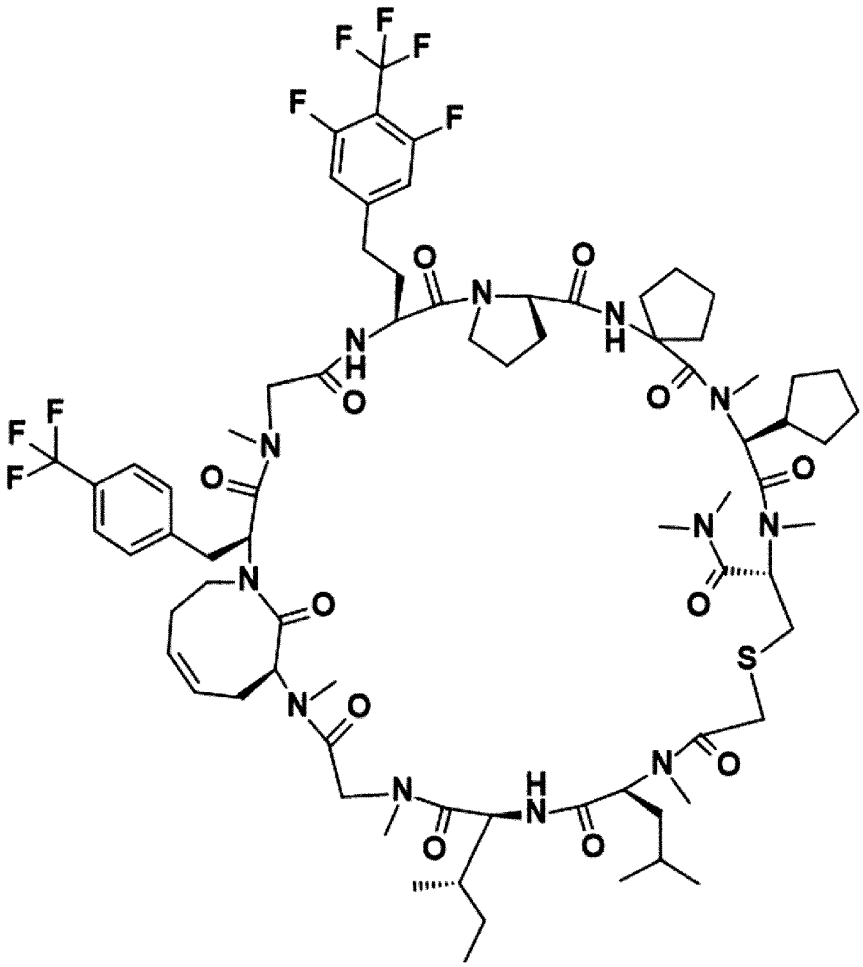


[1157] ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５３４．２（Ｍ－Ｈ）－

保持時間：５．９８９分（分析条件ＳＳＣ－ＦＡ－０２）

[1158] 化合物ＰＰ３１０９

[化323]



[1159] ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝１５４８．０（Ｍ－Ｈ）－
保持時間：６．０８３分（分析条件ＳＳＣ－ＦＡ－０２）

[1160] 表３６中の測定条件において、FAはSSC-FA-02/03を表し、AAはSSC-AA-02/03を表す。

[1161]

[表36]

化合物番号	測定条件	保持時間(分)	MS Found (m/z)	MS polarity	化合物番号	測定条件	保持時間(分)	MS Found (m/z)	MS polarity
PP0001	FA	5.285	1462.1	(M-H)-	PP0053	FA	6.075	1545.8	(M+H)+
PP0002	FA	5.776	1530.1	(M-H)-	PP0054	FA	6.159	1454.1	(M-H)-
PP0003	FA	5.504	1441.6	(M+H)+	PP0055	FA	6.308	1505.7	(M+H)+
PP0004	FA	5.528	1476.2	(M-H)-	PP0056	FA	6.341	1504.2	(M-H)-
PP0006	AA	7.936	1489.9	(M-H)-	PP0057	FA	6.084	1502.1	(M-H)-
PP0007	FA	5.081	1435.6	(M+H)+	PP0058	FA	6.216	1504.2	(M-H)-
PP0011	FA	5.204	1449.6	(M+H)+	PP0059	FA	5.764	1464.1	(M-H)-
PP0013	FA	5.120	1491.9	(M-H)-	PP0060	FA	5.987	1518.0	(M-H)-
PP0014	AA	7.951	1521.7	(M+H)+	PP0061	FA	5.720	1429.6	(M+H)+
PP0015	FA	5.405	1451.7	(M+H)+	PP0062	AA	7.943	1478.0	(M-H)-
PP0016	FA	5.643	1465.7	(M+H)+	PP0063	FA	5.964	1478.0	(M-H)-
PP0018	FA	5.321	1437.6	(M+H)+	PP0064	AA	7.836	1499.7	(M+Na)+
PP0019	FA	5.552	1451.6	(M+H)+	PP0065	FA	6.012	1477.8	(M-H)-
PP0020	AA	7.809	1464.1	(M-H)-	PP0066	AA	7.939	1479.7	(M+H)+
PP0021	FA	6.133	1478.0	(M-H)-	PP0067	FA	6.075	1576.2	(M-H)-
PP0022	FA	5.495	1450.1	(M-H)-	PP0068	AA	7.907	1550.1	(M-H)-
PP0023	FA	5.713	1505.5	(M+H)+	PP0069	FA	6.248	1492.0	(M-H)-
PP0024	FA	5.419	1413.6	(M-H)-	PP0070	FA	6.247	1515.8	(M-H)-
PP0025	FA	5.555	1450.0	(M-H)-	PP0071	AA	7.843	1494.5	(M+NH4)+
PP0027	FA	5.724	1464.1	(M-H)-	PP0076	FA	5.551	1489.9	(M-H)-
PP0028	FA	5.736	1464.1	(M-H)-	PP0077	AA	8.029	1569.8	(M-H)-
PP0029	AA	7.771	1464.1	(M-H)-	PP0078	FA	5.900	1548.7	(M+NH4)+
PP0030	FA	5.965	1477.8	(M-H)-	PP0083	AA	8.248	1516.2	(M-H)-
PP0031	FA	4.945	1407.6	(M-H)-	PP0084	FA	6.924	1529.8	(M-H)-
PP0032	FA	5.312	1477.5	(M+H)+	PP0085	FA	7.169	1544.2	(M-H)-
PP0037	FA	5.348	1467.6	(M+H)+	PP0086	FA	6.733	1518.0	(M-H)-
PP0039	FA	5.147	1423.6	(M+H)+	PP0087	FA	6.975	1532.3	(M-H)-
PP0041	FA	4.941	1484.8	(M+NH4)+	PP0088	FA	5.955	1489.7	(M+H)+
PP0042	FA	5.616	1493.8	(M-H)-	PP0089	FA	6.247	1502.1	(M-H)-
PP0043	FA	5.561	1438.0	(M-H)-	PP0090	FA	5.647	1487.7	(M+H)+
PP0044	FA	5.277	1425.6	(M+H)+	PP0091	FA	6.411	1544.1	(M-H)-
PP0045	FA	5.445	1438.1	(M-H)-	PP0092	FA	5.812	1506.1	(M-H)-
PP0047	FA	6.448	1437.8	(M-H)-	PP0093	FA	5.817	1520.2	(M-H)-
PP0048	FA	6.757	1452.1	(M-H)-	PP0094	AA	7.721	1488.0	(M+Na)+
PP0049	FA	6.228	1413.7	(M+H)+	PP0095	FA	6.296	1491.6	(M+H)+
PP0050	FA	6.381	1444.8	(M+NH4)+	PP0096	FA	6.504	1504.2	(M-H)-
PP0051	FA	5.737	1475.8	(M-H)-	PP0097	FA	6.749	1518.2	(M-H)-
PP0052	FA	5.991	1491.9	(M+H)+	PP0098	FA	6.475	1492.2	(M-H)-

PP0099	FA	6.683	1506.0	(M-H)-		PP0146	FA	6.016	1505.6	(M+H)+
PP0100	FA	5.744	1463.7	(M+H)+		PP0148	FA	6.403	1532.2	(M-H)-
PP0101	FA	6.005	1476.0	(M-H)-		PP0149	FA	6.144	1545.7	(M+H)+
PP0102	FA	5.665	1459.7	(M-H)-		PP0150	FA	6.085	1477.7	(M-H)-
PP0103	FA	6.069	1518.1	(M-H)-		PP0151	AA	8.072	1581.6	(M+Na)+
PP0104	FA	5.677	1480.2	(M-H)-		PP0152	FA	6.677	1558.0	(M-H)-
PP0105	FA	5.668	1495.7	(M+H)+		PP0153	FA	6.077	1542.0	(M+Na)+
PP0106	FA	6.533	1558.1	(M-H)-		PP0154	AA	7.933	1530.1	(M-H)-
PP0107	FA	6.641	1559.6	(M+H)+		PP0155	FA	5.944	1506.1	(M+H)+
PP0108	FA	6.367	1556.1	(M-H)-		PP0156	FA	5.841	1532.1	(M+H)+
PP0109	FA	6.769	1570.2	(M-H)-		PP0158	FA	6.103	1530.1	(M-H)-
PP0110	FA	7.056	1583.7	(M-H)-		PP0162	FA	6.537	1558.0	(M-H)-
PP0112	FA	6.804	1572.2	(M-H)-		PP0165	FA	6.257	1544.0	(M-H)-
PP0113	FA	7.039	1586.1	(M-H)-		PP0166	FA	6.159	1555.7	(M-H)-
PP0114	AA	7.827	1544.1	(M+H)+		PP0168	FA	6.028	1542.0	(M-H)-
PP0115	FA	6.373	1558.1	(M+H)+		PP0169	FA	6.089	1475.9	(M-H)-
PP0116	FA	5.773	1540.2	(M-H)-		PP0170	FA	6.245	1520.8	(M+NH4)+
PP0117	FA	6.544	1597.7	(M-H)-		PP0171	FA	6.748	1534.7	(M+NH4)+
PP0118	FA	5.996	1562.1	(M+H)+		PP0172	FA	6.028	1488.1	(M-H)-
PP0119	AA	7.784	1575.8	(M+H)+		PP0173	AA	7.937	1543.7	(M-H)-
PP0120	FA	6.407	1531.8	(M-H)-		PP0174	FA	5.992	1522.8	(M+NH4)+
PP0121	FA	6.313	1532.1	(M-H)-		PP0175	FA	5.095	1574.7	(M+H)+
PP0122	FA	6.216	1532.1	(M+H)+		PP0176	FA	7.011	1531.7	(M+H)+
PP0123	FA	6.496	1546.1	(M+H)+		PP0177	FA	6.711	1530.0	(M-H)-
PP0124	FA	6.692	1558.2	(M-H)-		PP0178	FA	6.243	1502.0	(M-H)-
PP0126	FA	6.635	1547.7	(M+H)+		PP0179	FA	6.432	1527.9	(M-H)-
PP0127	FA	6.827	1560.1	(M-H)-		PP0180	FA	6.949	1542.0	(M-H)-
PP0128	FA	5.949	1534.7	(M+NH4)+		PP0181	FA	6.175	1513.7	(M-H)-
PP0129	FA	6.199	1529.9	(M-H)-		PP0182	FA	6.381	1570.2	(M-H)-
PP0130	FA	5.883	1513.9	(M-H)-		PP0183	FA	6.085	1530.1	(M-H)-
PP0131	FA	6.232	1573.6	(M+H)+		PP0184	AA	7.676	1599.0	(M-H)-
PP0132	FA	5.921	1533.9	(M-H)-		PP0185	AA	8.483	1557.7	(M+H)+
PP0133	FA	5.917	1547.7	(M-H)-		PP0186	FA	6.943	1556.0	(M-H)-
PP0134	FA	5.900	1505.9	(M-H)-		PP0187	FA	5.819	1543.7	(M-H)-
PP0135	FA	5.693	1481.7	(M+H)+		PP0188	FA	5.935	1515.9	(M-H)-
PP0136	AA	8.043	1560.2	(M-H)-		PP0189	FA	5.872	1503.9	(M-H)-
PP0137	FA	6.304	1534.2	(M-H)-		PP0190	FA	5.705	1491.6	(M+H)+
PP0138	FA	6.353	1504.2	(M-H)-		PP0191	FA	5.912	1570.1	(M-H)-
PP0139	FA	6.477	1502.2	(M-H)-		PP0192	FA	6.140	1543.9	(M+H)+
PP0140	FA	6.779	1516.2	(M-H)-		PP0193	FA	5.992	1529.9	(M-H)-
PP0141	FA	6.465	1557.8	(M-H)-		PP0194	FA	5.827	1516.1	(M-H)-
PP0144	FA	6.033	1505.9	(M-H)-		PP0195	FA	6.177	1553.7	(M-H)-
PP0145	FA	6.329	1532.1	(M-H)-		PP0196	FA	6.276	1581.6	(M+H)+

PP0197	AA	7.636	1527.8	(M+Na)+	PP0240	FA	5.587	1533.7	(M-H)-
PP0198	FA	6.024	1529.9	(M-H)-	PP0241	FA	5.384	1534.1	(M-H)-
PP0199	FA	5.963	1581.8	(M+H)+	PP0242	FA	6.333	1588.2	(M-H)-
PP0200	FA	6.084	1551.9	(M-H)-	PP0243	AA	8.097	1563.7	(M+H)+
PP0201	FA	6.023	1542.1	(M+H)+	PP0244	AA	7.768	1496.2	(M-H)-
PP0202	FA	5.849	1527.6	(M+H)+	PP0245	FA	6.284	1599.7	(M+H)+
PP0203	FA	6.061	1606.1	(M-H)-	PP0246	FA	5.897	1598.2	(M-H)-
PP0204	FA	6.271	1578.1	(M-H)-	PP0247	AA	7.775	1517.6	(M+H)+
PP0205	FA	6.149	1567.6	(M+H)+	PP0248	FA	5.639	1489.9	(M-H)-
PP0206	FA	5.999	1553.6	(M+H)+	PP0249	FA	5.896	1545.6	(M+H)+
PP0207	FA	6.007	1541.9	(M+H)+	PP0250	FA	5.859	1517.6	(M+H)+
PP0208	FA	6.131	1566.0	(M-H)-	PP0251	FA	5.996	1529.7	(M-H)-
PP0209	FA	7.039	1620.2	(M-H)-	PP0252	FA	6.333	1544.2	(M-H)-
PP0210	FA	5.409	1435.6	(M-H)-	PP0253	FA	6.479	1547.9	(M+H)+
PP0211	FA	5.681	1451.6	(M+H)+	PP0254	FA	6.025	1543.0	(M-H)-
PP0212	FA	5.231	1439.9	(M-H)-	PP0256	FA	6.420	1559.7	(M+H)+
PP0213	FA	5.441	1454.0	(M-H)-	PP0257	FA	6.197	1544.1	(M-H)-
PP0214	FA	5.708	1467.9	(M-H)-	PP0258	FA	6.204	1545.6	(M+H)+
PP0215	FA	5.587	1463.6	(M+H)+	PP0259	AA	7.921	1545.9	(M+H)+
PP0216	FA	5.899	1477.6	(M+H)+	PP0260	FA	5.899	1505.6	(M+H)+
PP0217	FA	5.273	1466.1	(M-H)-	PP0261	AA	8.028	1546.1	(M+H)+
PP0218	FA	5.584	1480.2	(M-H)-	PP0262	FA	5.775	1547.7	(M-H)-
PP0219	FA	5.880	1493.7	(M-H)-	PP0263	FA	6.343	1532.1	(M-H)-
PP0220	FA	5.635	1503.6	(M+H)+	PP0264	FA	6.232	1569.6	(M+H)+
PP0221	FA	5.637	1504.2	(M-H)-	PP0265	FA	5.860	1533.7	(M-H)-
PP0222	FA	6.216	1545.7	(M+H)+	PP0266	FA	5.788	1510.6	(M+NH4)+
PP0223	FA	5.836	1497.6	(M+H)+	PP0267	FA	6.143	1522.1	(M+H)+
PP0224	FA	5.973	1515.7	(M-H)-	PP0268	FA	5.909	1542.0	(M-H)-
PP0225	FA	5.960	1518.0	(M-H)-	PP0269	FA	5.763	1516.1	(M-H)-
PP0226	FA	6.484	1559.8	(M+H)+	PP0270	FA	5.991	1571.6	(M+H)+
PP0227	AA	7.968	1534.0	(M+Na)+	PP0271	FA	5.983	1543.6	(M+H)+
PP0228	FA	6.308	1589.9	(M+H)+	PP0272	FA	6.127	1556.2	(M-H)-
PP0229	FA	5.677	1491.6	(M+H)+	PP0273	FA	6.020	1556.0	(M-H)-
PP0230	FA	5.788	1493.6	(M+H)+	PP0274	FA	6.303	1558.2	(M-H)-
PP0231	FA	6.372	1531.7	(M-H)-	PP0275	FA	5.851	1556.6	(M+H)+
PP0232	FA	6.023	1484.0	(M-H)-	PP0276	FA	6.281	1541.9	(M-H)-
PP0233	FA	6.161	1564.1	(M+H)+	PP0277	FA	6.431	1570.0	(M-H)-
PP0234	FA	5.388	1477.6	(M+H)+	PP0278	FA	6.189	1555.9	(M-H)-
PP0235	FA	5.511	1479.8	(M+H)+	PP0279	FA	6.105	1557.7	(M+H)+
PP0236	FA	6.101	1517.7	(M-H)-	PP0281	FA	6.055	1529.7	(M-H)-
PP0237	AA	7.677	1493.7	(M+Na)+	PP0282	FA	6.295	1570.0	(M-H)-
PP0238	FA	5.729	1560.2	(M-H)-	PP0283	FA	5.912	1574.0	(M-H)-
PP0239	FA	5.512	1562.1	(M+H)+	PP0284	FA	6.445	1559.6	(M+H)+

PP0285	FA	6.371	1617.4	(M+Na)+	PP0328	FA	5.872	1513.6	(M+H)+
PP0286	FA	6.084	1561.6	(M+H)+	PP0329	FA	5.845	1534.2	(M-H)-
PP0287	FA	6.023	1518.0	(M-H)-	PP0330	FA	5.759	1521.6	(M+H)+
PP0288	FA	6.363	1546.0	(M-H)-	PP0331	FA	6.181	1519.6	(M+H)+
PP0289	FA	6.003	1529.9	(M-H)-	PP0332	FA	6.035	1504.1	(M-H)-
PP0290	FA	5.833	1522.7	(M+NH4)+	PP0333	AA	7.952	1555.6	(M+H)+
PP0291	FA	6.085	1557.9	(M-H)-	PP0334	FA	6.233	1541.6	(M+H)+
PP0292	FA	6.072	1529.7	(M-H)-	PP0335	FA	6.189	1563.7	(M+H)+
PP0293	FA	6.247	1543.7	(M-H)-	PP0336	FA	6.084	1547.9	(M-H)-
PP0294	FA	6.168	1518.1	(M-H)-	PP0337	FA	5.947	1517.6	(M+H)+
PP0295	FA	6.548	1558.2	(M-H)-	PP0338	FA	5.788	1503.6	(M+H)+
PP0296	FA	6.023	1562.2	(M-H)-	PP0339	FA	6.181	1553.6	(M+H)+
PP0297	FA	6.588	1545.8	(M-H)-	PP0340	FA	6.023	1539.6	(M+H)+
PP0298	FA	6.540	1582.0	(M-H)-	PP0341	FA	6.036	1559.9	(M-H)-
PP0299	FA	6.165	1548.0	(M-H)-	PP0342	FA	5.881	1545.9	(M-H)-
PP0300	FA	6.057	1506.1	(M-H)-	PP0343	FA	5.985	1529.9	(M-H)-
PP0301	FA	6.372	1536.1	(M+H)+	PP0344	FA	5.895	1515.7	(M-H)-
PP0302	FA	5.845	1529.6	(M+H)+	PP0345	FA	6.120	1565.6	(M-H)-
PP0303	FA	5.631	1501.9	(M-H)-	PP0346	FA	6.015	1552.0	(M-H)-
PP0304	FA	5.873	1557.6	(M+H)+	PP0347	FA	6.121	1575.9	(M+H)+
PP0305	FA	5.871	1528.1	(M-H)-	PP0348	FA	6.027	1560.0	(M-H)-
PP0306	FA	6.072	1541.7	(M-H)-	PP0349	FA	5.729	1515.7	(M-H)-
PP0307	FA	5.880	1515.7	(M-H)-	PP0350	FA	5.572	1501.7	(M-H)-
PP0308	FA	6.325	1557.6	(M+H)+	PP0351	FA	5.844	1553.6	(M+H)+
PP0309	FA	5.909	1561.6	(M+H)+	PP0352	FA	5.717	1539.6	(M+H)+
PP0310	FA	6.143	1573.8	(M-H)-	PP0353	FA	5.808	1561.7	(M+H)+
PP0311	FA	6.369	1544.1	(M-H)-	PP0354	AA	7.747	1546.0	(M-H)-
PP0312	FA	6.325	1582.1	(M+H)+	PP0355	FA	5.937	1462.1	(M-H)-
PP0313	FA	5.927	1545.7	(M-H)-	PP0356	FA	5.800	1449.6	(M+H)+
PP0314	FA	5.848	1504.1	(M-H)-	PP0357	FA	6.123	1499.6	(M+H)+
PP0315	FA	6.211	1533.6	(M+H)+	PP0358	AA	7.689	1485.6	(M+H)+
PP0316	FA	5.553	1477.7	(M+H)+	PP0359	FA	6.004	1506.1	(M-H)-
PP0317	FA	6.133	1491.7	(M+H)+	PP0360	FA	5.879	1493.6	(M+H)+
PP0318	FA	5.684	1530.2	(M-H)-	PP0361	FA	5.819	1449.6	(M+H)+
PP0319	FA	6.311	1544.0	(M-H)-	PP0362	FA	5.713	1433.6	(M-H)-
PP0320	FA	5.767	1491.6	(M+H)+	PP0363	FA	6.000	1485.6	(M+H)+
PP0321	FA	6.108	1539.7	(M-H)-	PP0364	FA	5.904	1469.5	(M-H)-
PP0322	FA	5.963	1527.6	(M+H)+	PP0365	FA	5.869	1491.7	(M-H)-
PP0323	FA	5.955	1547.7	(M-H)-	PP0366	FA	5.791	1477.7	(M-H)-
PP0324	FA	5.823	1533.7	(M-H)-	PP0367	FA	6.216	1477.6	(M+H)+
PP0325	FA	5.807	1491.6	(M+H)+	PP0368	FA	6.093	1463.6	(M+H)+
PP0326	FA	5.679	1477.6	(M+H)+	PP0369	FA	6.405	1513.6	(M+H)+
PP0327	AA	7.799	1525.9	(M-H)-	PP0370	FA	6.281	1497.9	(M-H)-

PP0371	FA	6.247	1521.7	(M+H)+	PP0414	FA	5.952	1497.9	(M-H)-
PP0372	FA	6.155	1505.7	(M-H)-	PP0415	FA	6.063	1520.2	(M-H)-
PP0373	FA	6.012	1475.6	(M+H)+	PP0416	FA	5.915	1505.9	(M-H)-
PP0374	FA	5.865	1461.6	(M+H)+	PP0417	FA	5.884	1461.6	(M-H)-
PP0375	FA	6.232	1509.9	(M-H)-	PP0418	FA	5.733	1449.6	(M+H)+
PP0376	FA	6.075	1497.5	(M+H)+	PP0419	FA	6.029	1497.6	(M-H)-
PP0377	FA	6.127	1517.7	(M-H)-	PP0420	FA	5.875	1483.6	(M-H)-
PP0378	FA	5.972	1505.6	(M+H)+	PP0421	FA	5.967	1505.9	(M-H)-
PP0379	FA	6.072	1489.6	(M+H)+	PP0422	FA	5.833	1492.0	(M-H)-
PP0380	FA	5.999	1475.6	(M+H)+	PP0423	FA	6.260	1508.6	(M+NH4)+
PP0381	FA	6.213	1523.9	(M-H)-	PP0424	FA	6.132	1476.1	(M-H)-
PP0382	FA	6.112	1511.6	(M+H)+	PP0425	FA	6.372	1526.0	(M-H)-
PP0383	FA	6.219	1532.0	(M-H)-	PP0426	FA	6.255	1512.0	(M-H)-
PP0384	FA	6.128	1518.2	(M-H)-	PP0427	FA	6.320	1535.6	(M+H)+
PP0385	FA	5.785	1475.6	(M+H)+	PP0428	AA	7.909	1519.7	(M-H)-
PP0386	FA	5.652	1461.6	(M+H)+	PP0429	FA	6.067	1487.9	(M-H)-
PP0387	FA	5.897	1511.5	(M+H)+	PP0430	FA	5.929	1473.9	(M-H)-
PP0388	FA	5.796	1497.5	(M+H)+	PP0431	FA	6.240	1524.1	(M-H)-
PP0389	FA	5.887	1518.1	(M-H)-	PP0432	FA	6.104	1510.0	(M-H)-
PP0390	FA	5.784	1505.8	(M+H)+	PP0433	FA	6.215	1532.0	(M-H)-
PP0391	FA	6.095	1519.8	(M-H)-	PP0434	FA	6.076	1537.2	(M+NH4)+
PP0392	FA	5.848	1549.6	(M+H)+	PP0435	FA	6.024	1487.9	(M-H)-
PP0393	FA	5.679	1491.6	(M+H)+	PP0436	FA	6.268	1537.9	(M-H)-
PP0394	FA	5.975	1539.7	(M-H)-	PP0437	FA	6.144	1523.9	(M-H)-
PP0395	FA	5.813	1527.6	(M+H)+	PP0438	FA	6.263	1546.2	(M-H)-
PP0396	FA	5.923	1550.1	(M+H)+	PP0439	FA	6.137	1534.2	(M+H)+
PP0397	FA	5.773	1534.0	(M-H)-	PP0440	FA	5.816	1488.0	(M-H)-
PP0398	FA	6.064	1536.9	(M+NH4)+	PP0441	FA	5.639	1473.9	(M-H)-
PP0399	FA	6.321	1568.0	(M-H)-	PP0442	AA	7.711	1524.1	(M-H)-
PP0400	FA	6.177	1554.2	(M-H)-	PP0443	FA	5.765	1509.6	(M-H)-
PP0401	FA	6.113	1562.2	(M-H)-	PP0444	FA	5.948	1532.0	(M-H)-
PP0402	FA	5.827	1516.0	(M-H)-	PP0445	AA	7.707	1519.6	(M+H)+
PP0403	FA	6.164	1565.7	(M-H)-	PP0446	FA	6.288	1547.7	(M+H)+
PP0404	FA	6.005	1553.7	(M+H)+	PP0447	FA	6.169	1534.1	(M+H)+
PP0405	FA	5.977	1561.9	(M+H)+	PP0448	AA	8.045	1531.7	(M-H)-
PP0406	FA	6.013	1574.2	(M-H)-	PP0449	FA	6.089	1517.7	(M-H)-
PP0407	FA	5.537	1534.7	(M+NH4)+	PP0450	FA	6.512	1561.7	(M+H)+
PP0408	FA	5.857	1565.7	(M-H)-	PP0451	FA	6.408	1547.7	(M+H)+
PP0409	FA	5.667	1551.7	(M-H)-	PP0452	FA	6.423	1558.2	(M-H)-
PP0410	FA	5.876	1575.7	(M+H)+	PP0453	FA	6.251	1543.7	(M-H)-
PP0411	FA	5.677	1560.2	(M-H)-	PP0454	FA	6.301	1573.6	(M+H)+
PP0412	FA	5.824	1462.1	(M-H)-	PP0455	FA	6.227	1558.0	(M-H)-
PP0413	FA	6.116	1511.9	(M-H)-	PP0456	FA	6.077	1558.1	(M-H)-

PP0457	FA	6.007	1543.7	(M-H)-		PP0505	FA	6.565	1559.8	(M-H)-
PP0460	FA	5.595	1473.7	(M-H)-		PP0506	FA	6.084	1560.2	(M-H)-
PP0461	FA	5.591	1489.6	(M+H)+		PP0507	AA	8.101	1504.2	(M-H)-
PP0462	FA	5.761	1529.6	(M+H)+		PP0508	AA	8.101	1516.2	(M-H)-
PP0463	FA	5.769	1543.7	(M+H)+		PP0509	AA	8.252	1530.2	(M-H)-
PP0464	AA	7.979	1568.2	(M-H)-		PP0510	FA	7.147	1543.8	(M-H)-
PP0465	FA	6.677	1540.2	(M-H)-		PP0511	FA	6.587	1573.7	(M+H)+
PP0466	FA	6.488	1526.2	(M-H)-		PP0512	FA	6.255	1489.7	(M-H)-
PP0467	AA	8.103	1577.9	(M+H)+		PP0513	FA	6.556	1561.7	(M+H)+
PP0468	FA	6.623	1549.7	(M+H)+		PP0514	AA	8.157	1518.2	(M-H)-
PP0469	FA	6.449	1536.3	(M+H)+		PP0515	FA	6.679	1549.7	(M+H)+
PP0470	FA	5.811	1448.1	(M-H)-		PP0516	FA	6.165	1532.2	(M-H)-
PP0471	FA	5.992	1525.6	(M-H)-		PP0520	FA	6.217	1572.2	(M-H)-
PP0472	FA	6.269	1498.0	(M-H)-		PP0521	AA	8.087	1544.2	(M-H)-
PP0473	FA	6.093	1484.1	(M-H)-		PP0522	FA	6.173	1544.2	(M-H)-
PP0474	FA	5.993	1535.6	(M+H)+		PP0523	FA	6.575	1561.7	(M+H)+
PP0475	FA	6.201	1506.2	(M-H)-		PP0524	FA	5.801	1536.0	(M-H)-
PP0476	FA	6.076	1492.2	(M-H)-		PP0525	FA	5.887	1563.7	(M+H)+
PP0477	FA	6.547	1561.7	(M+H)+		PP0526	FA	5.900	1493.9	(M+H)+
PP0478	AA	8.063	1533.6	(M+H)+		PP0527	FA	5.988	1517.8	(M-H)-
PP0479	FA	6.223	1532.2	(M-H)-		PP0528	FA	5.440	1460.1	(M-H)-
PP0480	FA	6.377	1533.9	(M+H)+		PP0529	FA	5.444	1462.0	(M-H)-
PP0481	FA	6.199	1545.7	(M-H)-		PP0530	FA	5.424	1479.7	(M-H)-
PP0483	FA	6.439	1561.7	(M+H)+		PP0531	FA	5.407	1479.6	(M+H)+
PP0484	FA	6.183	1559.7	(M+H)+		PP0532	FA	5.639	1497.6	(M+H)+
PP0485	FA	6.228	1571.8	(M-H)-		PP0533	FA	5.695	1493.8	(M-H)-
PP0487	FA	5.892	1504.2	(M-H)-		PP0534	FA	5.400	1493.7	(M+H)+
PP0488	FA	6.040	1518.2	(M-H)-		PP0535	FA	5.329	1490.1	(M-H)-
PP0490	AA	8.129	1546.2	(M-H)-		PP0536	FA	6.032	1547.6	(M+H)+
PP0491	FA	6.712	1582.3	(M-H)-		PP0537	FA	6.037	1544.0	(M-H)-
PP0492	FA	6.520	1589.8	(M-H)-		PP0538	FA	6.023	1546.2	(M-H)-
PP0493	FA	6.228	1561.6	(M+H)+		PP0539	FA	5.872	1546.2	(M-H)-
PP0494	FA	6.028	1563.7	(M+H)+		PP0540	FA	6.047	1518.2	(M-H)-
PP0495	FA	6.496	1576.3	(M-H)-		PP0541	FA	5.669	1518.2	(M-H)-
PP0496	FA	6.079	1518.2	(M-H)-		PP0542	FA	5.748	1518.1	(M-H)-
PP0497	AA	7.961	1531.7	(M-H)-		PP0543	FA	5.829	1532.2	(M-H)-
PP0498	FA	6.605	1561.7	(M+H)+		PP0544	FA	6.107	1546.2	(M-H)-
PP0499	FA	6.375	1568.2	(M-H)-		PP0545	AA	7.820	1546.2	(M-H)-
PP0500	AA	8.120	1533.8	(M-H)-		PP0546	FA	5.759	1563.2	(M+NH4)+
PP0501	FA	5.909	1552.7	(M+NH4)+		PP0547	AA	7.824	1557.8	(M-H)-
PP0502	AA	7.992	1562.2	(M-H)-		PP0548	FA	6.387	1572.3	(M-H)-
PP0503	FA	6.119	1521.7	(M+H)+		PP0549	FA	5.207	1490.2	(M-H)-
PP0504	FA	6.072	1532.2	(M-H)-		PP0550	FA	5.363	1504.1	(M-H)-

PP0551	AA	7.964	1561.7	(M+H)+	PP0596	FA	5.632	1530.2	(M-H)-
PP0552	FA	5.711	1532.2	(M-H)-	PP0597	FA	5.939	1546.2	(M-H)-
PP0553	FA	5.872	1568.2	(M-H)-	PP0598	FA	5.708	1520.2	(M-H)-
PP0554	AA	7.859	1575.8	(M-H)-	PP0599	FA	6.553	1502.0	(M-H)-
PP0555	FA	5.569	1546.2	(M-H)-	PP0605	FA	5.912	1450.1	(M-H)-
PP0556	FA	5.329	1549.6	(M+H)+	PP0606	AA	7.968	1473.7	(M-H)-
PP0557	FA	5.835	1562.2	(M-H)-	PP0607	FA	5.943	1492.0	(M-H)-
PP0558	FA	5.372	1566.7	(M+NH4)+	PP0608	FA	6.260	1507.7	(M-H)-
PP0559	FA	5.304	1504.2	(M-H)-	PP0609	FA	5.848	1504.1	(M-H)-
PP0560	FA	5.473	1518.2	(M-H)-	PP0610	FA	6.572	1559.8	(M+H)+
PP0561	AA	7.955	1546.2	(M-H)-	PP0611	FA	6.048	1476.0	(M-H)-
PP0562	FA	5.728	1554.2	(M-H)-	PP0612	FA	6.055	1494.0	(M-H)-
PP0563	FA	5.175	1520.2	(M-H)-	PP0613	FA	6.373	1511.6	(M+H)+
PP0564	FA	5.371	1549.6	(M+H)+	PP0614	FA	5.959	1506.2	(M-H)-
PP0565	FA	5.459	1506.2	(M-H)-	PP0615	FA	6.671	1562.1	(M+H)+
PP0566	FA	5.483	1517.7	(M-H)-	PP0616	AA	8.116	1459.9	(M-H)-
PP0567	FA	5.981	1545.7	(M-H)-	PP0617	AA	8.148	1513.7	(M-H)-
PP0568	FA	5.647	1546.2	(M-H)-	PP0618	AA	7.713	1446.0	(M-H)-
PP0569	FA	5.791	1490.1	(M-H)-	PP0619	FA	5.937	1501.7	(M+H)+
PP0570	FA	5.705	1502.2	(M-H)-	PP0620	FA	6.131	1446.1	(M-H)-
PP0571	FA	5.968	1517.7	(M+H)+	PP0621	FA	6.251	1501.6	(M+H)+
PP0572	FA	6.503	1530.2	(M-H)-	PP0622	FA	6.568	1531.6	(M+H)+
PP0573	AA	7.929	1558.2	(M-H)-	PP0626	AA	7.993	1516.1	(M-H)-
PP0574	FA	5.569	1476.2	(M-H)-	PP0627	FA	6.203	1462.0	(M-H)-
PP0575	FA	5.659	1554.2	(M-H)-	PP0628	FA	6.401	1515.9	(M-H)-
PP0576	FA	5.968	1526.2	(M-H)-	PP0629	AA	7.929	1461.9	(M-H)-
PP0577	FA	5.755	1512.1	(M-H)-	PP0630	AA	8.139	1545.9	(M+H)+
PP0578	FA	5.640	1562.3	(M-H)-	PP0631	FA	6.224	1527.5	(M+Na)+
PP0579	FA	5.931	1534.2	(M-H)-	PP0632	FA	6.328	1575.7	(M+H)+
PP0580	FA	5.724	1520.2	(M-H)-	PP0633	FA	6.609	1521.6	(M+H)+
PP0581	FA	5.087	1434.1	(M-H)-	PP0634	AA	8.296	1535.7	(M+H)+
PP0582	FA	5.196	1512.1	(M-H)-	PP0635	AA	8.659	1573.9	(M-H)-
PP0583	FA	5.503	1484.1	(M-H)-	PP0636	AA	8.760	1588.3	(M-H)-
PP0584	FA	5.305	1469.6	(M-H)-	PP0637	FA	7.508	1597.7	(M+H)+
PP0585	FA	5.171	1519.7	(M-H)-	PP0638	AA	8.284	1592.3	(M+H)+
PP0586	FA	5.437	1492.1	(M-H)-	PP0639	AA	8.431	1604.3	(M-H)-
PP0587	FA	5.249	1478.1	(M-H)-	PP0640	FA	7.527	1644.3	(M-H)-
PP0588	FA	5.940	1547.7	(M+H)+	PP0641	AA	8.893	1682.3	(M+Na)+
PP0589	AA	7.872	1533.7	(M-H)-	PP0642	FA	7.443	1667.7	(M+H)+
PP0590	AA	7.776	1518.2	(M-H)-	PP0643	AA	7.596	1507.9	(M+H)+
PP0591	FA	5.945	1532.2	(M-H)-	PP0644	FA	6.017	1520.2	(M-H)-
PP0594	FA	5.489	1558.2	(M-H)-	PP0645	AA	8.245	1560.2	(M-H)-
PP0595	FA	5.647	1548.6	(M+NH4)+	PP0646	FA	7.035	1592.9	(M+NH4)+

PP0647	AA	8.219	1583.9	(M+H)+	PP0694	FA	5.691	1506.2	(M-H)-
PP0648	AA	7.820	1575.9	(M-H)-	PP0695	AA	7.520	1506.2	(M+H)+
PP0649	AA	8.016	1591.9	(M+H)+	PP0696	AA	7.404	1501.8	(M-H)-
PP0650	FA	6.928	1632.3	(M+H)+	PP0697	FA	5.644	1517.8	(M-H)-
PP0651	FA	7.180	1646.0	(M+H)+	PP0698	FA	5.889	1533.6	(M+H)+
PP0652	AA	8.435	1671.3	(M+NH4)+	PP0699	FA	6.079	1535.7	(M+H)+
PP0653	AA	8.127	1582.7	(M+H)+	PP0700	FA	6.083	1547.9	(M+H)+
PP0654	FA	6.003	1447.7	(M-H)-	PP0701	FA	6.292	1562.2	(M+H)+
PP0655	FA	6.387	1477.7	(M+H)+	PP0702	FA	5.835	1554.2	(M-H)-
PP0656	FA	4.625	1566.9	(M-H)-	PP0703	FA	3.977	1555.2	(M-H)-
PP0657	FA	5.311	1435.7	(M+H)+	PP0704	FA	5.360	1508.2	(M-H)-
PP0658	AA	7.512	1461.7	(M-H)-	PP0705	FA	5.359	1523.6	(M+H)+
PP0659	FA	4.784	1581.2	(M-H)-	PP0706	AA	7.369	1493.6	(M+H)+
PP0660	FA	5.501	1447.7	(M-H)-	PP0708	FA	5.425	1535.6	(M+H)+
PP0661	FA	5.920	1476.2	(M-H)-	PP0709	FA	5.571	1549.7	(M+H)+
PP0662	FA	6.243	1562.2	(M-H)-	PP0710	FA	5.543	1548.2	(M+H)+
PP0663	FA	6.387	1507.7	(M+H)+	PP0711	FA	5.401	1544.1	(M-H)-
PP0664	FA	6.475	1521.6	(M+H)+	PP0712	FA	5.567	1560.2	(M-H)-
PP0665	AA	8.059	1519.7	(M+H)+	PP0713	FA	5.812	1575.7	(M+H)+
PP0666	FA	6.351	1517.6	(M+H)+	PP0714	FA	6.004	1577.8	(M+H)+
PP0667	AA	8.061	1532.2	(M-H)-	PP0715	FA	6.035	1590.0	(M+H)+
PP0668	FA	6.653	1548.2	(M+H)+	PP0716	FA	6.248	1603.8	(M+H)+
PP0669	FA	6.699	1549.9	(M+H)+	PP0717	FA	5.776	1597.7	(M+H)+
PP0670	FA	6.783	1560.2	(M-H)-	PP0718	AA	7.244	1597.2	(M-H)-
PP0671	FA	6.963	1574.3	(M-H)-	PP0719	FA	5.303	1549.8	(M-H)-
PP0672	FA	6.635	1568.2	(M-H)-	PP0720	FA	5.309	1565.7	(M+H)+
PP0673	FA	4.837	1571.2	(M+H)+	PP0721	FA	5.220	1535.7	(M+H)+
PP0674	FA	6.227	1523.6	(M+H)+	PP0722	AA	7.623	1552.8	(M+NH4)+
PP0675	FA	6.201	1536.1	(M-H)-	PP0723	AA	8.175	1521.8	(M+H)+
PP0678	FA	6.327	1548.0	(M-H)-	PP0724	FA	6.259	1522.7	(M+NH4)+
PP0679	FA	6.401	1561.9	(M-H)-	PP0725	FA	6.580	1557.7	(M+H)+
PP0680	AA	8.087	1562.2	(M+H)+	PP0726	AA	8.377	1604.3	(M-H)-
PP0681	FA	6.251	1558.2	(M-H)-	PP0727	FA	6.560	1590.2	(M+H)+
PP0682	FA	6.377	1592.9	(M+NH4)+	PP0728	FA	6.849	1641.6	(M+H)+
PP0683	FA	6.559	1589.7	(M+H)+	PP0729	FA	6.168	1492.2	(M-H)-
PP0684	FA	6.600	1591.7	(M+H)+	PP0730	FA	5.391	1479.5	(M+H)+
PP0685	FA	6.700	1604.2	(M+H)+	PP0731	FA	5.317	1581.2	(M-H)-
PP0686	FA	6.872	1616.3	(M-H)-	PP0732	AA	7.544	1568.8	(M+H)+
PP0687	FA	6.531	1611.7	(M+H)+	PP0733	FA	4.717	1582.7	(M+H)+
PP0688	FA	4.775	1612.7	(M+H)+	PP0734	FA	6.195	1479.7	(M+H)+
PP0689	FA	6.136	1564.2	(M-H)-	PP0735	FA	6.653	1481.7	(M+H)+
PP0690	FA	6.104	1578.2	(M-H)-	PP0736	FA	6.919	1493.8	(M-H)-
PP0693	AA	7.461	1493.7	(M+H)+	PP0737	AA	7.889	1480.2	(M-H)-

PP0738	FA	6.653	1495.7	(M+H)+	PP0782	FA	5.808	1519.8	(M-H)-
PP0739	FA	7.215	1535.7	(M+H)+	PP0783	FA	6.280	1555.6	(M+H)+
PP0740	AA	8.051	1552.2	(M+Na)+	PP0784	FA	6.172	1547.6	(M+H)+
PP0741	FA	5.955	1481.7	(M-H)-	PP0785	FA	6.397	1547.8	(M+H)+
PP0742	FA	6.300	1509.7	(M+H)+	PP0786	AA	7.799	1589.9	(M+Na)+
PP0743	FA	6.732	1525.7	(M+H)+	PP0787	FA	5.911	1567.6	(M+H)+
PP0744	FA	5.749	1466.2	(M-H)-	PP0788	AA	7.784	1501.6	(M+Na)+
PP0745	FA	6.235	1500.1	(M-H)-	PP0789	FA	5.840	1533.8	(M+H)+
PP0746	FA	6.107	1492.1	(M-H)-	PP0790	FA	5.888	1520.2	(M-H)-
PP0747	FA	6.400	1492.2	(M-H)-	PP0791	FA	5.892	1533.7	(M+H)+
PP0748	FA	6.081	1512.2	(M-H)-	PP0792	FA	6.351	1535.8	(M+H)+
PP0749	FA	6.653	1544.2	(M-H)-	PP0793	FA	6.659	1548.2	(M-H)-
PP0750	FA	6.459	1543.9	(M+H)+	PP0794	AA	7.957	1533.9	(M-H)-
PP0751	FA	6.447	1550.2	(M-H)-	PP0795	FA	6.427	1549.7	(M+H)+
PP0752	FA	6.635	1587.1	(M+NH4)+	PP0796	FA	6.999	1589.7	(M+H)+
PP0753	FA	6.112	1520.2	(M-H)-	PP0797	FA	6.392	1583.7	(M+H)+
PP0754	FA	6.075	1509.8	(M+H)+	PP0798	FA	5.785	1537.8	(M+H)+
PP0755	FA	6.152	1522.2	(M+H)+	PP0799	AA	8.004	1563.8	(M+H)+
PP0756	FA	6.615	1540.7	(M+NH4)+	PP0800	FA	6.584	1579.8	(M+H)+
PP0757	AA	8.203	1536.2	(M-H)-	PP0801	AA	7.373	1521.6	(M+H)+
PP0758	FA	6.361	1523.7	(M+H)+	PP0802	FA	5.895	1555.6	(M+H)+
PP0759	FA	6.611	1555.3	(M+NH4)+	PP0803	FA	5.839	1546.2	(M-H)-
PP0760	AA	8.443	1576.2	(M-H)-	PP0804	FA	6.088	1547.8	(M+H)+
PP0761	FA	6.501	1571.7	(M+H)+	PP0805	FA	6.051	1465.8	(M-H)-
PP0762	FA	5.869	1543.2	(M+NH4)+	PP0806	AA	7.783	1561.9	(M-H)-
PP0763	FA	6.224	1551.7	(M+H)+	PP0807	FA	5.681	1597.7	(M+H)+
PP0764	FA	6.683	1584.9	(M+NH4)+	PP0808	FA	5.832	1532.2	(M-H)-
PP0765	FA	5.636	1507.7	(M-H)-	PP0809	FA	5.907	1587.7	(M+H)+
PP0766	FA	6.139	1542.1	(M-H)-	PP0810	FA	5.607	1530.2	(M-H)-
PP0767	AA	7.645	1533.8	(M-H)-	PP0811	AA	7.841	1565.9	(M+H)+
PP0768	FA	6.324	1535.7	(M+H)+	PP0812	FA	5.688	1550.0	(M-H)-
PP0769	AA	7.692	1555.6	(M+H)+	PP0813	FA	5.551	1557.7	(M-H)-
PP0770	FA	6.197	1533.6	(M+H)+	PP0814	AA	7.716	1551.7	(M+H)+
PP0771	AA	7.875	1521.7	(M+H)+	PP0815	FA	6.467	1576.2	(M-H)-
PP0772	FA	6.147	1532.2	(M-H)-	PP0816	FA	6.365	1610.0	(M-H)-
PP0773	FA	6.605	1535.8	(M+H)+	PP0817	FA	6.440	1547.8	(M+H)+
PP0774	AA	8.264	1548.0	(M-H)-	PP0818	FA	6.677	1601.8	(M+H)+
PP0775	AA	8.021	1535.8	(M+H)+	PP0819	FA	6.377	1543.8	(M-H)-
PP0776	AA	8.173	1547.8	(M-H)-	PP0820	AA	8.303	1579.7	(M+H)+
PP0778	AA	8.213	1582.2	(M-H)-	PP0821	AA	8.156	1563.9	(M-H)-
PP0779	AA	7.795	1537.7	(M+H)+	PP0822	FA	6.043	1573.6	(M+H)+
PP0780	FA	6.335	1563.7	(M+H)+	PP0823	FA	6.313	1564.2	(M-H)-
PP0781	FA	6.735	1580.3	(M+H)+	PP0824	FA	5.619	1505.7	(M+H)+

PP0825	FA	5.912	1574.2	(M+H)+	PP0868	FA	5.119	1535.7	(M+H)+
PP0826	FA	6.151	1575.7	(M+H)+	PP0869	FA	5.223	1535.7	(M+H)+
PP0827	FA	6.003	1505.6	(M+H)+	PP0870	FA	5.128	1535.8	(M+H)+
PP0828	AA	8.135	1609.9	(M-H)-	PP0871	FA	5.860	1566.7	(M+NH4)+
PP0829	FA	6.285	1575.7	(M+H)+	PP0872	FA	6.025	1548.2	(M-H)-
PP0830	AA	8.035	1504.2	(M-H)-	PP0873	FA	5.873	1549.7	(M+H)+
PP0831	FA	6.447	1611.6	(M+H)+	PP0874	FA	5.993	1561.7	(M+H)+
PP0832	FA	5.865	1560.2	(M-H)-	PP0875	FA	6.084	1575.7	(M+H)+
PP0833	FA	5.912	1539.2	(M+NH4)+	PP0876	FA	6.256	1589.7	(M+H)+
PP0834	FA	6.159	1556.1	(M-H)-	PP0877	FA	6.465	1603.7	(M+H)+
PP0835	FA	5.616	1536.1	(M-H)-	PP0878	FA	6.713	1574.2	(M-H)-
PP0836	FA	5.961	1550.2	(M-H)-	PP0879	FA	6.731	1606.7	(M+NH4)+
PP0837	FA	5.941	1550.2	(M-H)-	PP0880	AA	8.416	1604.3	(M+H)+
PP0838	FA	6.355	1577.8	(M-H)-	PP0881	FA	7.051	1617.8	(M+H)+
PP0839	FA	6.600	1592.2	(M-H)-	PP0882	FA	5.689	1470.2	(M-H)-
PP0840	AA	7.792	1529.9	(M+Na)+	PP0883	FA	6.501	1484.2	(M-H)-
PP0841	AA	8.069	1579.7	(M+H)+	PP0884	FA	5.379	1485.8	(M-H)-
PP0842	FA	6.173	1576.2	(M-H)-	PP0885	FA	5.504	1474.1	(M-H)-
PP0843	FA	6.319	1600.2	(M-H)-	PP0886	FA	5.732	1528.1	(M-H)-
PP0844	AA	8.259	1592.2	(M-H)-	PP0887	FA	5.264	1445.6	(M+H)+
PP0845	FA	6.047	1536.2	(M+H)+	PP0888	AA	7.311	1444.2	(M-H)-
PP0846	FA	6.313	1570.1	(M-H)-	PP0889	FA	6.176	1499.9	(M-H)-
PP0847	FA	5.747	1551.8	(M+H)+	PP0890	FA	6.303	1506.8	(M+NH4)+
PP0848	AA	7.863	1546.2	(M-H)-	PP0891	FA	6.512	1544.1	(M+H)+
PP0849	FA	6.176	1562.2	(M-H)-	PP0892	FA	6.071	1476.8	(M+NH4)+
PP0850	AA	7.787	1473.9	(M-H)-	PP0893	AA	7.871	1457.8	(M-H)-
PP0851	FA	6.221	1596.7	(M+NH4)+	PP0894	FA	5.287	1468.2	(M-H)-
PP0852	FA	6.313	1591.7	(M+H)+	PP0895	FA	5.477	1481.9	(M-H)-
PP0853	FA	6.447	1633.6	(M+H)+	PP0896	FA	5.767	1496.2	(M-H)-
PP0854	FA	6.255	1585.9	(M+H)+	PP0898	AA	7.876	1565.7	(M+H)+
PP0855	AA	7.997	1618.6	(M+H)+	PP0899	FA	5.665	1553.7	(M+H)+
PP0856	FA	6.527	1629.8	(M+H)+	PP0900	AA	7.244	1480.2	(M-H)-
PP0857	AA	8.320	1643.9	(M-H)-	PP0901	AA	7.671	1547.8	(M-H)-
PP0858	FA	6.072	1549.7	(M-H)-	PP0902	FA	6.028	1563.7	(M+H)+
PP0859	FA	6.156	1508.1	(M-H)-	PP0903	AA	7.604	1549.8	(M-H)-
PP0860	FA	5.947	1524.7	(M+NH4)+	PP0904	AA	7.955	1470.2	(M-H)-
PP0861	FA	6.225	1543.7	(M+H)+	PP0905	FA	6.173	1513.9	(M+H)+
PP0862	FA	6.185	1583.1	(M+NH4)+	PP0906	FA	6.232	1474.2	(M-H)-
PP0863	FA	5.887	1577.6	(M+H)+	PP0907	FA	6.139	1473.7	(M-H)-
PP0864	FA	6.013	1535.8	(M+H)+	PP0908	FA	6.420	1489.7	(M-H)-
PP0865	FA	5.637	1532.1	(M-H)-	PP0909	FA	6.411	1491.6	(M+H)+
PP0866	FA	5.788	1569.7	(M+H)+	PP0910	FA	6.383	1494.1	(M-H)-
PP0867	FA	6.007	1608.8	(M+NH4)+	PP0911	FA	6.157	1470.2	(M-H)-

PP0912	AA	8.052	1471.7	(M+H)+	PP0955	FA	5.980	1564.2	(M+H)+
PP0913	FA	5.441	1446.7	(M+H)+	PP0956	FA	6.696	1604.0	(M+H)+
PP0914	AA	7.984	1485.9	(M-H)-	PP0958	FA	6.545	1578.3	(M-H)-
PP0915	FA	5.989	1487.9	(M+H)+	PP0959	FA	5.652	1467.7	(M+H)+
PP0916	FA	6.309	1545.7	(M+H)+	PP0960	FA	5.573	1483.6	(M+H)+
PP0917	FA	6.216	1543.8	(M-H)-	PP0961	AA	7.997	1530.1	(M+H)+
PP0918	FA	6.515	1560.1	(M-H)-	PP0962	FA	6.109	1546.2	(M-H)-
PP0919	FA	6.487	1560.2	(M-H)-	PP0963	FA	6.305	1563.6	(M+H)+
PP0920	FA	6.473	1565.7	(M+H)+	PP0964	FA	5.927	1497.7	(M+H)+
PP0921	FA	6.487	1563.8	(M-H)-	PP0965	FA	6.171	1537.9	(M-H)-
PP0922	AA	8.229	1540.3	(M-H)-	PP0966	FA	6.251	1531.7	(M+H)+
PP0923	AA	7.612	1515.2	(M-H)-	PP0967	FA	5.807	1481.6	(M+H)+
PP0924	FA	6.428	1557.7	(M+H)+	PP0968	FA	5.993	1523.9	(M-H)-
PP0925	AA	7.756	1509.9	(M+H)+	PP0969	FA	6.053	1516.2	(M-H)-
PP0926	FA	6.457	1629.7	(M+H)+	PP0970	FA	6.203	1508.1	(M-H)-
PP0927	FA	6.529	1646.8	(M+NH4)+	PP0971	FA	6.093	1452.2	(M-H)-
PP0928	AA	8.200	1647.7	(M+H)+	PP0972	FA	6.095	1482.2	(M-H)-
PP0929	FA	6.521	1645.7	(M+H)+	PP0973	FA	6.173	1474.2	(M-H)-
PP0930	FA	6.739	1646.2	(M+H)+	PP0975	FA	7.624	1533.9	(M-H)-
PP0931	FA	6.520	1626.0	(M+H)+	PP0976	FA	7.545	1564.3	(M-H)-
PP0932	FA	6.656	1642.7	(M+NH4)+	PP0977	FA	7.576	1556.1	(M-H)-
PP0933	FA	6.693	1625.7	(M+H)+	PP0978	FA	5.631	1502.1	(M-H)-
PP0934	FA	6.569	1604.7	(M+NH4)+	PP0979	AA	7.675	1578.9	(M+NH4)+
PP0935	FA	6.603	1586.2	(M-H)-	PP0980	FA	5.704	1518.2	(M-H)-
PP0936	FA	6.624	1586.2	(M-H)-	PP0981	FA	6.955	1629.8	(M+H)+
PP0937	AA	8.172	1623.0	(M+NH4)+	PP0982	FA	7.051	1586.3	(M-H)-
PP0938	FA	6.639	1602.2	(M-H)-	PP0983	FA	5.533	1489.7	(M-H)-
PP0939	FA	6.769	1604.1	(M+H)+	PP0984	AA	7.593	1516.1	(M-H)-
PP0940	FA	6.829	1603.7	(M+H)+	PP0985	AA	7.892	1524.0	(M-H)-
PP0941	FA	6.637	1582.2	(M-H)-	PP0986	AA	6.993	1471.7	(M-H)-
PP0942	FA	6.760	1584.2	(M+H)+	PP0987	FA	5.475	1455.7	(M-H)-
PP0943	AA	8.311	1584.3	(M+H)+	PP0988	AA	7.971	1489.7	(M-H)-
PP0944	FA	6.528	1563.7	(M+H)+	PP0989	FA	6.839	1539.6	(M+H)+
PP0945	FA	6.029	1564.2	(M-H)-	PP0992	FA	5.424	1563.9	(M+H)+
PP0946	FA	6.293	1579.7	(M+H)+	PP0993	FA	5.696	1577.7	(M+H)+
PP0947	FA	6.225	1594.3	(M+H)+	PP0997	FA	6.353	1591.7	(M+H)+
PP0948	FA	6.453	1630.7	(M+NH4)+	PP0998	FA	6.000	1629.7	(M-H)-
PP0949	FA	6.676	1662.7	(M+NH4)+	PP0999	FA	6.283	1590.3	(M-H)-
PP0950	AA	8.312	1626.0	(M+H)+	PP1000	AA	7.893	1590.2	(M+H)+
PP0951	AA	8.281	1644.0	(M+H)+	PP1001	FA	6.631	1617.8	(M+H)+
PP0952	FA	6.803	1676.7	(M+NH4)+	PP1002	FA	5.665	1597.9	(M-H)-
PP0953	FA	6.944	1638.3	(M-H)-	PP1003	AA	7.601	1548.2	(M-H)-
PP0954	FA	6.603	1581.9	(M-H)-	PP1004	FA	6.909	1604.3	(M-H)-

PP1005	AA	8.339	1626.3	(M+Na)+		PP1050	FA	6.288	1532.2	(M-H)-
PP1006	FA	6.405	1630.7	(M+NH4)+		PP1051	FA	6.620	1560.2	(M-H)-
PP1008	AA	8.244	1645.7	(M+H)+		PP1052	FA	5.807	1518.2	(M-H)-
PP1009	FA	6.955	1604.3	(M-H)-		PP1053	FA	6.072	1532.2	(M-H)-
PP1010	FA	6.699	1621.0	(M+NH4)+		PP1054	FA	5.976	1518.2	(M-H)-
PP1011	FA	7.265	1631.8	(M+H)+		PP1056	AA	7.648	1530.2	(M-H)-
PP1012	FA	6.489	1631.0	(M+NH4)+		PP1057	FA	5.992	1575.7	(M+H)+
PP1013	FA	6.729	1608.8	(M+NH4)+		PP1058	FA	6.261	1545.9	(M+H)+
PP1014	AA	8.123	1611.9	(M+Na)+		PP1059	FA	5.929	1545.8	(M-H)-
PP1015	FA	7.051	1617.8	(M+H)+		PP1060	FA	6.044	1563.6	(M+H)+
PP1016	FA	6.219	1561.8	(M-H)-		PP1063	FA	5.780	1544.2	(M-H)-
PP1017	FA	6.248	1547.8	(M-H)-		PP1064	AA	7.671	1517.8	(M+H)+
PP1018	FA	6.057	1535.7	(M+H)+		PP1065	FA	5.823	1504.2	(M-H)-
PP1019	AA	7.920	1546.2	(M-H)-		PP1067	FA	6.312	1563.6	(M+H)+
PP1020	FA	5.771	1507.7	(M+H)+		PP1068	FA	6.479	1577.7	(M+H)+
PP1021	FA	5.808	1518.2	(M-H)-		PP1069	FA	6.716	1591.8	(M+H)+
PP1022	FA	5.924	1520.2	(M-H)-		PP1070	FA	5.967	1631.9	(M+H)+
PP1024	AA	8.096	1590.3	(M-H)-		PP1071	FA	6.284	1590.3	(M-H)-
PP1025	FA	5.959	1576.2	(M-H)-		PP1072	AA	7.909	1589.8	(M+H)+
PP1026	FA	6.064	1606.7	(M+NH4)+		PP1073	FA	6.641	1618.3	(M+H)+
PP1027	FA	5.675	1547.7	(M-H)-		PP1075	FA	5.537	1549.6	(M+H)+
PP1028	FA	5.691	1561.7	(M+H)+		PP1076	FA	5.732	1563.7	(M+H)+
PP1029	AA	7.875	1561.8	(M-H)-		PP1077	FA	6.011	1576.2	(M-H)-
PP1030	FA	6.152	1608.7	(M+NH4)+		PP1078	AA	7.361	1548.2	(M-H)-
PP1031	FA	6.360	1546.2	(M-H)-		PP1079	AA	7.759	1562.2	(M-H)-
PP1032	AA	8.017	1555.8	(M+Na)+		PP1080	FA	6.051	1577.8	(M+H)+
PP1033	FA	6.181	1545.6	(M+H)+		PP1082	FA	6.401	1577.7	(M+H)+
PP1034	FA	5.912	1505.8	(M+H)+		PP1083	FA	6.653	1609.3	(M+NH4)+
PP1035	FA	5.881	1517.6	(M+H)+		PP1084	FA	5.477	1549.8	(M+H)+
PP1036	FA	6.043	1520.2	(M+H)+		PP1085	FA	6.173	1563.7	(M+H)+
PP1037	FA	6.359	1547.6	(M+H)+		PP1086	FA	5.815	1519.7	(M+H)+
PP1038	FA	6.264	1588.3	(M-H)-		PP1087	FA	5.608	1491.7	(M-H)-
PP1039	FA	6.065	1592.7	(M+NH4)+		PP1088	FA	5.253	1478.1	(M-H)-
PP1040	FA	6.065	1586.2	(M-H)-		PP1089	AA	7.491	1492.2	(M-H)-
PP1041	AA	7.861	1546.2	(M-H)-		PP1090	FA	5.711	1531.8	(M+H)+
PP1042	FA	5.777	1557.9	(M-H)-		PP1091	FA	5.492	1516.2	(M-H)-
PP1043	FA	5.941	1560.2	(M-H)-		PP1092	AA	7.515	1546.2	(M-H)-
PP1044	FA	6.265	1589.7	(M+H)+		PP1093	FA	5.676	1573.7	(M+H)+
PP1045	FA	6.608	1561.7	(M+H)+		PP1094	FA	5.495	1489.7	(M-H)-
PP1046	FA	6.440	1547.7	(M+H)+		PP1095	FA	6.157	1448.7	(M+H)+
PP1047	FA	6.531	1559.9	(M+H)+		PP1096	FA	6.688	1490.8	(M+H)+
PP1048	FA	6.189	1519.9	(M+H)+		PP1097	FA	6.003	1459.2	(M-H)-
PP1049	FA	6.319	1531.9	(M+H)+		PP1098	FA	5.993	1432.7	(M-H)-

PP1099	FA	6.355	1432.7	(M+H)+	PP1142	FA	5.868	1476.1	(M-H)-
PP1100	FA	6.528	1475.1	(M-H)-	PP1143	FA	5.436	1447.6	(M-H)-
PP1101	FA	6.099	1416.7	(M-H)-	PP1144	AA	7.804	1505.9	(M-H)-
PP1102	FA	6.528	1445.2	(M-H)-	PP1145	AA	7.487	1478.1	(M-H)-
PP1103	FA	5.424	1481.7	(M-H)-	PP1146	AA	7.409	1447.7	(M-H)-
PP1104	FA	5.535	1505.7	(M+H)+	PP1147	FA	6.083	1507.6	(M+H)+
PP1105	FA	6.016	1547.7	(M+H)+	PP1148	FA	6.739	1534.2	(M-H)-
PP1106	AA	7.469	1474.1	(M-H)-	PP1149	FA	6.693	1530.3	(M-H)-
PP1107	FA	5.843	1533.7	(M+H)+	PP1150	AA	7.776	1489.7	(M-H)-
PP1108	AA	7.376	1489.7	(M-H)-	PP1151	FA	6.608	1523.7	(M+H)+
PP1109	FA	5.671	1519.6	(M+H)+	PP1152	FA	6.169	1521.6	(M+H)+
PP1110	AA	7.577	1517.9	(M-H)-	PP1153	AA	8.340	1552.3	(M-H)-
PP1111	AA	7.600	1529.8	(M-H)-	PP1154	FA	6.147	1550.1	(M-H)-
PP1112	FA	6.104	1577.0	(M+NH4)+	PP1155	FA	5.957	1544.7	(M+H)+
PP1113	FA	5.385	1521.6	(M+H)+	PP1156	AA	7.688	1544.7	(M+H)+
PP1114	FA	5.647	1516.2	(M-H)-	PP1157	FA	5.939	1544.7	(M+H)+
PP1115	FA	5.529	1515.7	(M+H)+	PP1158	FA	6.536	1587.6	(M+H)+
PP1116	AA	7.688	1565.9	(M-H)-	PP1159	FA	5.964	1577.7	(M+H)+
PP1117	FA	6.079	1547.7	(M+H)+	PP1160	FA	6.277	1591.7	(M+H)+
PP1118	FA	5.919	1562.7	(M+NH4)+	PP1161	AA	8.323	1592.3	(M+H)+
PP1119	FA	5.551	1536.2	(M-H)-	PP1162	FA	6.900	1623.3	(M+NH4)+
PP1120	AA	7.349	1539.7	(M-H)-	PP1163	AA	8.179	1616.2	(M-H)-
PP1121	FA	5.601	1554.2	(M-H)-	PP1164	FA	6.441	1617.7	(M+H)+
PP1122	FA	5.167	1577.0	(M+H)+	PP1165	AA	8.039	1637.3	(M+H)+
PP1123	AA	7.657	1571.8	(M-H)-	PP1166	FA	6.287	1637.3	(M+H)+
PP1124	AA	7.379	1558.2	(M-H)-	PP1167	AA	7.977	1637.2	(M+H)+
PP1125	FA	6.317	1573.8	(M+H)+	PP1168	FA	6.872	1680.1	(M+H)+
PP1126	AA	7.655	1584.2	(M-H)-	PP1169	FA	6.585	1575.6	(M+H)+
PP1127	AA	7.815	1600.2	(M-H)-	PP1170	FA	6.533	1574.2	(M-H)-
PP1128	FA	5.533	1489.7	(M-H)-	PP1171	FA	6.425	1594.8	(M+H)+
PP1129	FA	5.568	1497.6	(M+H)+	PP1172	FA	6.393	1594.7	(M+H)+
PP1130	FA	5.319	1489.7	(M-H)-	PP1173	FA	6.416	1594.7	(M+H)+
PP1131	FA	5.267	1478.1	(M-H)-	PP1174	FA	6.972	1637.7	(M+H)+
PP1132	FA	5.405	1479.6	(M+H)+	PP1175	FA	5.511	1483.7	(M-H)-
PP1133	AA	7.509	1527.7	(M-H)-	PP1176	FA	5.735	1498.2	(M-H)-
PP1134	FA	5.625	1475.7	(M+H)+	PP1177	AA	7.697	1535.8	(M+H)+
PP1135	FA	5.355	1461.8	(M+H)+	PP1178	FA	5.811	1525.7	(M+H)+
PP1136	FA	5.765	1474.2	(M-H)-	PP1179	FA	5.547	1514.2	(M-H)-
PP1137	FA	5.643	1492.1	(M-H)-	PP1180	AA	7.696	1528.2	(M-H)-
PP1138	AA	7.303	1476.2	(M-H)-	PP1181	FA	5.991	1560.2	(M-H)-
PP1139	FA	5.311	1445.8	(M-H)-	PP1182	FA	4.067	1563.3	(M+H)+
PP1140	FA	5.249	1433.6	(M-H)-	PP1183	FA	6.015	1565.9	(M-H)-
PP1141	FA	5.629	1462.2	(M-H)-	PP1184	AA	7.915	1565.8	(M-H)-

PP1185	FA	5.825	1603.8	(M+NH4)+		PP1228	AA	7.867	1512.3	(M-H)-
PP1186	AA	7.707	1587.2	(M+H)+		PP1229	AA	7.435	1474.2	(M-H)-
PP1187	FA	5.829	1586.8	(M+H)+		PP1230	FA	5.683	1473.7	(M+H)+
PP1188	FA	6.431	1629.7	(M+H)+		PP1231	FA	5.797	1487.7	(M+H)+
PP1189	AA	7.653	1441.7	(M-H)-		PP1232	AA	7.791	1500.2	(M-H)-
PP1190	AA	7.765	1479.7	(M+Na)+		PP1233	FA	5.783	1498.2	(M-H)-
PP1191	AA	7.675	1491.7	(M-H)-		PP1234	AA	7.499	1505.8	(M+H)+
PP1192	AA	7.845	1482.2	(M-H)-		PP1235	AA	7.947	1559.7	(M+H)+
PP1193	FA	5.637	1472.2	(M-H)-		PP1242	FA	6.381	1561.7	(M+H)+
PP1194	FA	5.600	1486.2	(M-H)-		PP1243	FA	5.303	1498.2	(M-H)-
PP1195	AA	7.931	1518.2	(M-H)-		PP1244	FA	5.468	1512.2	(M-H)-
PP1196	FA	4.143	1518.8	(M-H)-		PP1245	FA	5.629	1545.0	(M+NH4)+
PP1197	FA	6.119	1524.2	(M-H)-		PP1246	AA	7.908	1555.8	(M+H)+
PP1198	FA	6.065	1523.8	(M-H)-		PP1247	FA	5.460	1525.7	(M+H)+
PP1199	FA	5.584	1493.7	(M+H)+		PP1248	FA	5.913	1570.7	(M+NH4)+
PP1200	FA	5.756	1524.8	(M+NH4)+		PP1249	FA	5.547	1468.0	(M-H)-
PP1201	AA	7.749	1535.7	(M+H)+		PP1250	AA	7.691	1482.1	(M-H)-
PP1202	FA	6.536	1563.9	(M+H)+		PP1251	FA	5.847	1497.7	(M+H)+
PP1203	FA	5.868	1532.2	(M-H)-		PP1252	FA	6.417	1524.1	(M-H)-
PP1204	FA	6.251	1561.7	(M+H)+		PP1253	AA	7.715	1496.0	(M+H)+
PP1205	AA	7.549	1522.2	(M-H)-		PP1254	FA	6.123	1523.6	(M+H)+
PP1206	FA	5.335	1487.7	(M+H)+		PP1255	AA	7.335	1456.2	(M-H)-
PP1207	AA	7.448	1499.8	(M-H)-		PP1256	FA	5.347	1471.7	(M+H)+
PP1208	FA	5.652	1515.8	(M+H)+		PP1257	AA	7.549	1484.2	(M-H)-
PP1209	AA	7.608	1528.3	(M-H)-		PP1258	FA	5.872	1519.8	(M-H)-
PP1210	FA	6.345	1558.3	(M+H)+		PP1259	FA	6.092	1513.7	(M+H)+
PP1211	FA	5.637	1544.8	(M+NH4)+		PP1260	FA	5.344	1482.2	(M-H)-
PP1212	FA	6.049	1555.7	(M+H)+		PP1261	FA	5.805	1511.8	(M+H)+
PP1213	FA	5.344	1516.2	(M-H)-		PP1262	FA	5.427	1471.7	(M+H)+
PP1214	FA	5.631	1457.6	(M+H)+		PP1263	FA	5.732	1497.9	(M-H)-
PP1215	FA	5.824	1471.6	(M+H)+		PP1264	FA	6.008	1524.2	(M-H)-
PP1216	AA	7.828	1486.1	(M+H)+		PP1265	AA	7.596	1481.9	(M-H)-
PP1217	FA	6.039	1497.8	(M-H)-		PP1266	FA	5.564	1533.7	(M-H)-
PP1218	FA	6.607	1527.7	(M+H)+		PP1267	FA	5.824	1589.7	(M+H)+
PP1219	AA	7.847	1496.0	(M-H)-		PP1268	FA	5.659	1547.7	(M+H)+
PP1220	AA	8.073	1524.2	(M-H)-		PP1269	FA	5.432	1502.2	(M-H)-
PP1221	FA	5.649	1486.0	(M-H)-		PP1270	FA	5.327	1490.2	(M-H)-
PP1222	FA	5.239	1445.7	(M+H)+		PP1271	FA	5.203	1445.7	(M-H)-
PP1223	AA	7.503	1457.9	(M-H)-		PP1272	AA	7.575	1487.8	(M-H)-
PP1224	FA	5.563	1472.2	(M-H)-		PP1273	FA	5.551	1475.7	(M+H)+
PP1225	FA	5.691	1488.0	(M+H)+		PP1274	AA	7.539	1540.2	(M-H)-
PP1226	AA	8.040	1514.3	(M-H)-		PP1275	FA	6.077	1532.2	(M-H)-
PP1227	AA	7.605	1484.2	(M-H)-		PP1276	FA	5.689	1519.9	(M+H)+

PP1277	FA	5.968	1532.2	(M-H)-	PP1320	FA	5.704	1584.2	(M-H)-
PP1278	FA	5.320	1505.8	(M-H)-	PP1321	FA	5.451	1543.7	(M+H)+
PP1279	FA	5.421	1534.2	(M-H)-	PP1322	FA	5.337	1499.8	(M-H)-
PP1280	FA	5.469	1492.2	(M-H)-	PP1323	FA	5.713	1513.6	(M+H)+
PP1281	FA	5.535	1546.1	(M+H)+	PP1324	FA	5.793	1570.3	(M-H)-
PP1282	FA	5.740	1575.7	(M+H)+	PP1325	FA	5.675	1528.2	(M-H)-
PP1283	FA	5.593	1573.7	(M+H)+	PP1326	AA	7.889	1542.1	(M+H)+
PP1284	AA	7.412	1532.2	(M-H)-	PP1327	FA	5.620	1568.3	(M-H)-
PP1285	FA	5.439	1583.6	(M+H)+	PP1328	FA	5.512	1527.7	(M+H)+
PP1286	FA	5.663	1549.7	(M+H)+	PP1329	FA	5.864	1556.7	(M+NH4)+
PP1287	FA	5.864	1575.8	(M-H)-	PP1330	FA	5.904	1551.7	(M+H)+
PP1288	AA	7.624	1560.2	(M-H)-	PP1331	FA	5.848	1563.7	(M+H)+
PP1289	FA	6.219	1545.7	(M+H)+	PP1333	FA	6.700	1589.8	(M+H)+
PP1290	FA	6.519	1574.0	(M+H)+	PP1334	FA	6.580	1519.7	(M+H)+
PP1291	FA	6.359	1571.7	(M+H)+	PP1335	AA	8.217	1560.2	(M-H)-
PP1292	FA	6.045	1530.2	(M-H)-	PP1336	FA	5.760	1474.1	(M-H)-
PP1293	FA	6.211	1580.2	(M-H)-	PP1337	FA	5.693	1516.2	(M-H)-
PP1294	FA	6.377	1558.2	(M-H)-	PP1338	FA	5.500	1502.1	(M-H)-
PP1295	FA	6.000	1559.7	(M+H)+	PP1339	FA	6.060	1542.2	(M-H)-
PP1296	FA	5.868	1557.7	(M+H)+	PP1340	FA	5.845	1483.8	(M-H)-
PP1297	AA	7.569	1516.2	(M-H)-	PP1341	AA	7.875	1540.2	(M-H)-
PP1298	FA	5.740	1565.8	(M-H)-	PP1342	FA	6.224	1513.9	(M-H)-
PP1299	FA	5.865	1562.8	(M+NH4)+	PP1343	FA	5.909	1542.2	(M-H)-
PP1300	FA	6.151	1547.7	(M+H)+	PP1344	FA	5.701	1528.2	(M-H)-
PP1301	FA	5.992	1544.2	(M-H)-	PP1345	FA	6.132	1554.2	(M-H)-
PP1302	FA	5.676	1504.1	(M-H)-	PP1346	FA	5.961	1500.2	(M-H)-
PP1303	FA	5.844	1554.2	(M-H)-	PP1347	FA	6.155	1533.8	(M-H)-
PP1304	FA	5.995	1532.2	(M-H)-	PP1348	FA	6.073	1595.0	(M+NH4)+
PP1305	FA	6.144	1532.2	(M-H)-	PP1349	FA	6.011	1490.2	(M-H)-
PP1306	FA	6.459	1561.7	(M+H)+	PP1350	FA	5.919	1533.7	(M+H)+
PP1307	FA	6.293	1559.9	(M+H)+	PP1351	FA	5.971	1575.7	(M+H)+
PP1308	FA	5.967	1519.7	(M+H)+	PP1352	FA	6.032	1535.7	(M+H)+
PP1309	FA	6.141	1569.6	(M+H)+	PP1353	FA	5.951	1594.8	(M+NH4)+
PP1310	FA	6.301	1546.2	(M-H)-	PP1354	FA	5.827	1561.9	(M-H)-
PP1311	FA	5.915	1602.3	(M+H)+	PP1355	FA	6.349	1603.8	(M+H)+
PP1312	FA	5.753	1617.0	(M+NH4)+	PP1356	FA	6.199	1561.8	(M+H)+
PP1313	FA	5.436	1558.2	(M-H)-	PP1357	AA	7.967	1574.2	(M+H)+
PP1314	FA	5.607	1590.8	(M+NH4)+	PP1358	FA	6.139	1532.1	(M-H)-
PP1315	AA	7.737	1585.9	(M-H)-	PP1359	FA	6.060	1592.7	(M+NH4)+
PP1316	FA	5.688	1549.7	(M+H)+	PP1360	FA	5.929	1560.1	(M-H)-
PP1317	FA	5.995	1577.7	(M+H)+	PP1361	FA	6.429	1601.7	(M+H)+
PP1318	FA	5.843	1574.2	(M-H)-	PP1362	FA	6.301	1558.1	(M-H)-
PP1319	AA	7.475	1533.9	(M-H)-	PP1363	FA	5.805	1532.2	(M+H)+

PP1364	FA	5.861	1490.2	(M-H)-		PP1407	FA	5.520	1477.7	(M+H)+
PP1365	FA	5.781	1531.8	(M-H)-		PP1408	AA	7.584	1536.7	(M+NH4)+
PP1366	FA	5.615	1519.6	(M+H)+		PP1409	FA	5.711	1502.2	(M-H)-
PP1367	AA	8.011	1557.9	(M-H)-		PP1410	FA	6.169	1418.9	(M-H)-
PP1368	AA	7.852	1515.9	(M-H)-		PP1411	FA	5.968	1506.3	(M+H)+
PP1369	FA	5.765	1560.2	(M-H)-		PP1412	AA	7.989	1530.3	(M-H)-
PP1370	FA	5.812	1519.9	(M-H)-		PP1413	AA	8.175	1448.7	(M+H)+
PP1371	FA	5.745	1563.7	(M+H)+		PP1414	AA	7.632	1477.9	(M-H)-
PP1372	FA	5.612	1547.9	(M-H)-		PP1415	AA	7.667	1522.2	(M+H)+
PP1373	FA	6.120	1589.7	(M+H)+		PP1416	FA	5.856	1504.3	(M-H)-
PP1374	FA	5.983	1564.7	(M+NH4)+		PP1417	FA	6.381	1420.8	(M-H)-
PP1375	FA	5.852	1557.8	(M-H)-		PP1418	FA	6.243	1614.3	(M-H)-
PP1376	FA	5.928	1517.8	(M-H)-		PP1419	FA	6.464	1598.3	(M-H)-
PP1377	AA	7.845	1561.8	(M+H)+		PP1420	FA	6.109	1561.8	(M+H)+
PP1378	AA	7.735	1564.9	(M+NH4)+		PP1421	FA	6.329	1544.3	(M-H)-
PP1379	FA	6.200	1587.7	(M+H)+		PP1422	FA	5.837	1585.9	(M-H)-
PP1380	FA	6.089	1544.2	(M-H)-		PP1423	FA	6.085	1588.7	(M+NH4)+
PP1381	FA	5.613	1517.7	(M+H)+		PP1424	AA	7.751	1551.3	(M+NH4)+
PP1382	FA	5.653	1476.1	(M-H)-		PP1425	FA	5.940	1517.7	(M+H)+
PP1383	FA	5.583	1520.2	(M+H)+		PP1426	FA	4.965	1432.2	(M-H)-
PP1384	FA	5.400	1504.2	(M-H)-		PP1427	FA	5.144	1434.2	(M-H)-
PP1385	FA	5.967	1545.7	(M+H)+		PP1428	AA	8.004	1469.9	(M-H)-
PP1386	FA	6.115	1535.1	(M+NH4)+		PP1429	FA	5.699	1506.3	(M-H)-
PP1387	FA	6.464	1561.9	(M+H)+		PP1430	FA	6.507	1500.0	(M+H)+
PP1388	FA	6.303	1559.6	(M+H)+		PP1431	FA	6.131	1535.9	(M+H)+
PP1389	FA	6.311	1547.7	(M+H)+		PP1432	FA	6.237	1472.3	(M-H)-
PP1390	FA	5.417	1461.7	(M+H)+		PP1433	FA	5.861	1508.3	(M-H)-
PP1391	FA	5.585	1487.7	(M+H)+		PP1434	AA	7.965	1457.8	(M+H)+
PP1392	FA	5.889	1532.2	(M-H)-		PP1435	FA	6.085	1471.8	(M+H)+
PP1393	AA	7.932	1600.0	(M-H)-		PP1436	FA	5.544	1493.7	(M+H)+
PP1394	AA	7.883	1546.3	(M-H)-		PP1437	FA	5.663	1506.3	(M-H)-
PP1395	AA	7.717	1548.2	(M-H)-		PP1438	FA	6.015	1487.8	(M+H)+
PP1396	AA	7.880	1559.7	(M+H)+		PP1439	FA	6.131	1500.3	(M-H)-
PP1397	FA	6.065	1545.9	(M-H)-		PP1440	FA	5.564	1522.0	(M-H)-
PP1398	AA	8.033	1577.8	(M+H)+		PP1441	FA	5.676	1535.9	(M-H)-
PP1399	FA	6.152	1587.8	(M-H)-		PP1442	FA	5.488	1505.7	(M+H)+
PP1400	FA	6.135	1522.3	(M-H)-		PP1443	FA	5.885	1467.8	(M-H)-
PP1401	FA	6.012	1535.8	(M+H)+		PP1444	AA	7.355	1491.8	(M+H)+
PP1402	FA	6.027	1539.7	(M+H)+		PP1445	AA	7.763	1455.8	(M+H)+
PP1403	FA	6.073	1526.2	(M+H)+		PP1446	AA	7.881	1469.7	(M+H)+
PP1404	FA	6.577	1480.7	(M-H)-		PP1447	FA	5.481	1505.8	(M+H)+
PP1405	FA	6.612	1468.6	(M+H)+		PP1448	FA	5.311	1470.1	(M-H)-
PP1406	AA	7.607	1516.2	(M-H)-		PP1449	FA	5.375	1510.2	(M-H)-

PP1450	FA	5.488	1491.7	(M-H)-		PP1493	FA	6.399	1440.7	(M+H)+
PP1451	FA	5.473	1501.7	(M-H)-		PP1494	FA	6.183	1425.1	(M-H)-
PP1452	AA	7.363	1478.2	(M-H)-		PP1495	AA	7.635	1535.9	(M-H)-
PP1453	FA	5.677	1506.3	(M-H)-		PP1496	AA	7.413	1522.2	(M-H)-
PP1454	FA	5.431	1491.8	(M+H)+		PP1497	FA	5.436	1505.6	(M+H)+
PP1455	FA	5.756	1518.3	(M-H)-		PP1498	FA	5.876	1555.6	(M+H)+
PP1456	FA	5.275	1479.9	(M+H)+		PP1499	FA	5.815	1500.2	(M-H)-
PP1457	AA	7.371	1447.7	(M-H)-		PP1500	FA	5.736	1522.1	(M-H)-
PP1458	FA	5.947	1533.8	(M+H)+		PP1501	FA	5.937	1532.2	(M-H)-
PP1459	FA	5.857	1521.7	(M+H)+		PP1502	AA	7.665	1531.8	(M-H)-
PP1460	FA	5.896	1521.7	(M+H)+		PP1503	FA	5.743	1544.2	(M-H)-
PP1461	FA	5.057	1433.7	(M-H)-		PP1504	AA	7.969	1582.2	(M-H)-
PP1462	FA	5.712	1435.7	(M+H)+		PP1505	FA	6.292	1582.2	(M-H)-
PP1463	AA	7.776	1475.7	(M+H)+		PP1506	FA	6.220	1595.7	(M+H)+
PP1464	FA	5.871	1455.9	(M-H)-		PP1507	AA	7.760	1531.8	(M-H)-
PP1465	FA	5.880	1465.8	(M-H)-		PP1508	FA	5.968	1533.6	(M+H)+
PP1466	FA	5.697	1441.8	(M-H)-		PP1509	FA	5.904	1544.2	(M-H)-
PP1467	FA	6.031	1471.7	(M+H)+		PP1510	FA	5.981	1525.9	(M-H)-
PP1468	AA	7.808	1454.2	(M-H)-		PP1511	AA	7.813	1515.7	(M+H)+
PP1469	FA	6.119	1482.3	(M-H)-		PP1512	FA	5.919	1549.6	(M+H)+
PP1470	FA	5.681	1442.2	(M-H)-		PP1513	FA	5.925	1535.8	(M-H)-
PP1471	FA	5.720	1411.8	(M-H)-		PP1514	FA	5.755	1497.7	(M+H)+
PP1472	FA	6.307	1497.8	(M+H)+		PP1515	AA	7.488	1481.8	(M-H)-
PP1473	AA	8.117	1483.9	(M-H)-		PP1516	AA	7.971	1524.3	(M-H)-
PP1474	FA	6.255	1485.8	(M+H)+		PP1517	AA	7.741	1511.7	(M+H)+
PP1475	FA	5.435	1397.8	(M-H)-		PP1518	FA	5.907	1498.2	(M-H)-
PP1476	FA	5.559	1457.8	(M-H)-		PP1519	AA	7.551	1485.7	(M+H)+
PP1477	FA	5.440	1460.2	(M-H)-		PP1520	FA	6.412	1438.8	(M-H)-
PP1478	FA	5.333	1444.2	(M-H)-		PP1521	FA	6.200	1424.7	(M-H)-
PP1479	FA	5.215	1445.7	(M-H)-		PP1522	FA	6.879	1466.8	(M-H)-
PP1480	AA	7.805	1460.0	(M-H)-		PP1523	AA	8.104	1454.7	(M+H)+
PP1481	FA	5.632	1462.2	(M-H)-		PP1524	FA	6.605	1440.9	(M-H)-
PP1482	FA	5.499	1447.7	(M+H)+		PP1525	AA	7.932	1428.7	(M+H)+
PP1483	FA	5.383	1448.2	(M-H)-		PP1526	FA	5.655	1538.2	(M-H)-
PP1484	FA	5.401	1443.7	(M+H)+		PP1527	FA	5.416	1524.2	(M-H)-
PP1485	FA	5.524	1439.5	(M-H)-		PP1528	AA	7.601	1493.8	(M-H)-
PP1486	AA	7.860	1470.2	(M-H)-		PP1529	FA	5.335	1499.2	(M+NH4)+
PP1487	FA	5.971	1467.8	(M-H)-		PP1530	FA	6.001	1541.0	(M+NH4)+
PP1488	FA	5.497	1483.7	(M+H)+		PP1531	FA	5.759	1507.9	(M-H)-
PP1489	FA	6.191	1436.9	(M-H)-		PP1532	FA	5.747	1497.7	(M+H)+
PP1490	FA	5.980	1424.7	(M+H)+		PP1533	AA	7.528	1565.9	(M-H)-
PP1491	AA	8.220	1465.2	(M-H)-		PP1534	FA	5.857	1569.7	(M+H)+
PP1492	AA	8.020	1452.7	(M+H)+		PP1535	FA	6.119	1595.7	(M+H)+

PP1536	FA	5.976	1541.7	(M+H)+		PP1553	FA	5.576	1492.2	(M-H)-
PP1537	FA	6.085	1514.2	(M-H)-		PP1554	AA	8.196	1583.7	(M+H)+
PP1538	FA	6.028	1537.6	(M+H)+		PP1557	AA	7.747	1539.9	(M-H)-
PP1552	AA	7.925	1456.2	(M-H)-						

PP1558	AA	7.908	1565.3	$(M+NH_4)+$		PP1608	FA	6.600	1498.6	(M+H)+
PP1559	AA	7.691	1526.2	(M-H)-		PP1609	AA	7.920	1496.6	(M+H)+
PP1560	FA	5.992	1540.2	(M-H)-		PP1610	AA	8.288	1516.7	(M+H)+
PP1561	FA	6.204	1572.9	$(M+NH_4)+$		PP1611	AA	8.208	1514.6	(M+H)+
PP1562	FA	6.160	1573.0	$(M+NH_4)+$		PP1612	AA	7.989	1488.7	(M+H)+
PP1563	FA	5.988	1552.4	(M-H)-		PP1613	AA	7.927	1486.7	(M+H)+
PP1564	FA	6.257	1585.3	$(M+NH_4)+$		PP1614	AA	8.115	1524.6	(M+H)+
PP1565	FA	6.461	1582.3	(M+H)+		PP1615	AA	8.041	1522.7	(M+H)+
PP1566	AA	7.821	1552.7	$(M+NH_4)+$		PP1616	AA	7.749	1480.7	(M+H)+
PP1568	AA	7.964	1582.2	(M+Na)+		PP1617	AA	7.637	1454.7	(M+H)+
PP1569	AA	7.920	1564.2	(M+H)+		PP1620	AA	8.259	1426.7	(M+H)+
PP1570	FA	6.217	1546.3	(M-H)-		PP1622	AA	8.452	1492.7	(M+H)+
PP1571	FA	6.527	1560.0	(M-H)-		PP1623	AA	8.305	1490.7	(M+H)+
PP1572	FA	6.585	1591.7	(M+H)+		PP1624	AA	8.091	1464.6	(M+H)+
PP1573	FA	6.211	1566.3	(M-H)-		PP1625	AA	7.991	1462.6	(M+H)+
PP1574	FA	6.333	1561.9	(M+H)+		PP1626	FA	6.973	1500.6	(M+H)+
PP1575	FA	6.881	1606.3	(M+H)+		PP1627	AA	8.080	1498.7	(M+H)+
PP1576	AA	8.111	1561.8	(M+H)+		PP1628	AA	8.536	1518.7	(M+H)+
PP1577	AA	8.172	1537.8	(M+H)+		PP1629	FA	7.181	1516.7	(M+H)+
PP1578	AA	8.343	1552.3	(M+H)+		PP1630	AA	8.204	1491.2	(M+H)+
PP1579	AA	8.029	1546.2	(M-H)-		PP1631	AA	8.123	1488.7	(M+H)+
PP1580	FA	6.640	1579.2	$(M+NH_4)+$		PP1632	AA	8.295	1526.7	(M+H)+
PP1582	AA	8.784	1559.2	(M-H)-		PP1633	AA	8.229	1523.2	(M-H)-
PP1583	FA	7.421	1533.0	(M-H)-		PP1634	FA	7.851	1545.2	(M+H)+
PP1584	AA	8.520	1531.2	(M-H)-		PP1635	AA	8.684	1542.7	(M+H)+
PP1586	AA	8.591	1568.7	(M+H)+		PP1636	AA	8.468	1516.7	(M+H)+
PP1587	AA	8.632	1506.7	(M+H)+		PP1637	AA	8.403	1514.7	(M+H)+
PP1588	AA	8.492	1522.2	$(M+NH_4)+$		PP1639	AA	8.500	1549.2	(M-H)-
PP1589	AA	8.289	1478.7	(M+H)+		PP1640	FA	5.499	1606.8	$(M+NH_4)+$
PP1590	AA	8.180	1476.7	(M+H)+		PP1641	FA	5.891	1517.7	(M-H)-
PP1591	AA	8.352	1514.7	(M+H)+		PP1643	AA	7.899	1583.7	(M+H)+
PP1592	AA	8.265	1512.6	(M+H)+		PP1644	FA	6.128	1585.7	(M-H)-
PP1593	AA	8.721	1532.7	(M+H)+		PP1645	FA	6.215	1546.4	(M-H)-
PP1594	AA	8.617	1531.2	(M+H)+		PP1646	FA	6.489	1561.8	(M+H)+
PP1595	AA	8.395	1504.7	(M+H)+		PP1648	FA	6.481	1574.2	(M+H)+
PP1596	AA	8.313	1502.7	(M+H)+		PP1649	FA	6.412	1578.9	$(M+NH_4)+$
PP1598	AA	8.400	1538.7	(M+H)+		PP1650	FA	6.355	1560.0	(M-H)-
PP1599	AA	8.156	1496.7	(M+H)+		PP1651	FA	6.459	1572.3	(M-H)-
PP1600	AA	8.020	1470.7	(M+H)+		PP1653	AA	7.856	1540.3	(M-H)-
PP1601	AA	8.405	1414.7	(M+H)+		PP1654	FA	6.403	1572.9	$(M+NH_4)+$
PP1603	AA	8.695	1442.7	(M+H)+		PP1655	FA	6.093	1578.3	(M+H)+
PP1605	AA	8.229	1490.7	(M+H)+		PP1656	FA	6.216	1588.8	$(M+NH_4)+$
PP1606	AA	8.119	1489.1	(M+H)+		PP1657	AA	7.909	1571.8	(M+H)+
PP1607	AA	7.893	1462.7	(M+H)+		PP1658	FA	6.184	1539.7	(M+H)+

PP1660	AA	8.020	1547.2	$(M+NH_4)+$		PP1714	AA	7.972	1554.2	(M+H)+
PP1661	FA	6.581	1530.3	(M-H)-		PP1715	FA	6.363	1553.8	(M+H)+
PP1662	FA	6.501	1530.2	(M-H)-		PP1716	AA	8.016	1566.2	(M+H)+
PP1663	FA	6.189	1521.6	(M+H)+		PP1717	AA	7.724	1541.7	(M+H)+
PP1665	FA	6.529	1560.2	(M-H)-		PP1718	AA	7.992	1569.7	(M+H)+
PP1666	FA	5.971	1519.6	(M+H)+		PP1721	AA	7.981	1554.2	(M+H)+
PP1667	FA	6.224	1558.2	(M-H)-		PP1722	FA	5.993	1543.8	(M+H)+
PP1668	AA	8.079	1575.9	(M-H)-		PP1727	FA	6.205	1516.2	(M-H)-
PP1670	FA	6.651	1561.9	(M+H)+		PP1728	FA	6.307	1529.7	(M+H)+
PP1671	FA	6.157	1563.7	(M+H)+		PP1729	FA	6.356	1533.7	(M+H)+
PP1672	AA	8.133	1578.2	(M+H)+		PP1731	FA	6.260	1555.8	(M+H)+
PP1673	FA	6.879	1606.3	(M+H)+		PP1732	AA	7.944	1569.8	(M+H)+
PP1674	FA	5.632	1512.4	(M-H)-		PP1733	FA	6.392	1606.2	(M+H)+
PP1675	FA	5.928	1581.7	(M+H)+		PP1734	FA	6.473	1624.2	(M+H)+
PP1676	FA	6.260	1573.3	$(M+NH_4)+$		PP1735	FA	6.259	1567.7	(M-H)-
PP1677	FA	5.779	1554.8	$(M+NH_4)+$		PP1736	FA	6.561	1583.7	(M+H)+
PP1678	AA	7.967	1585.3	$(M+NH_4)+$		PP1737	FA	6.391	1580.2	(M+H)+
PP1679	FA	5.915	1558.3	(M+H)+		PP1738	FA	6.256	1581.7	(M+H)+
PP1682	AA	7.832	1558.2	(M+H)+		PP1739	FA	6.551	1595.7	(M+H)+
PP1683	FA	6.364	1517.8	(M+H)+		PP1740	FA	6.164	1569.7	(M+H)+
PP1684	AA	8.164	1542.1	(M-H)-		PP1741	FA	6.064	1570.3	(M+H)+
PP1687	FA	6.327	1571.7	(M+H)+		PP1742	FA	6.128	1598.7	$(M+NH_4)+$
PP1688	AA	7.523	1562.1	(M+H)+		PP1743	FA	6.196	1603.2	$(M+NH_4)+$
PP1689	AA	7.737	1521.7	(M+H)+		PP1744	AA	8.092	1614.3	(M+H)+
PP1691	AA	7.749	1531.7	(M+H)+		PP1746	AA	7.887	1549.1	$(M+NH_4)+$
PP1692	AA	7.945	1545.7	(M+H)+		PP1747	AA	7.759	1566.2	(M-H)-
PP1693	AA	7.861	1534.0	(M-H)-		PP1748	FA	6.205	1544.3	(M-H)-
PP1694	FA	6.349	1549.7	(M+H)+		PP1749	FA	6.196	1558.1	(M+H)+
PP1696	AA	7.957	1551.7	(M+H)+		PP1750	FA	6.392	1558.2	(M-H)-
PP1697	AA	8.031	1587.9	(M+Na)+		PP1751	AA	8.076	1560.1	(M+H)+
PP1698	AA	8.215	1578.3	(M-H)-		PP1752	FA	6.437	1572.1	(M+H)+
PP1699	AA	7.909	1532.0	(M-H)-		PP1753	AA	7.813	1569.3	(M+Na)+
PP1700	AA	7.791	1570.2	(M+H)+		PP1754	FA	6.291	1576.1	(M+H)+
PP1701	AA	7.597	1572.2	(M-H)-		PP1757	AA	8.087	1564.1	(M+H)+
PP1702	AA	7.816	1588.2	(M+H)+		PP1758	FA	6.044	1511.9	(M-H)-
PP1703	FA	6.120	1542.2	(M-H)-		PP1759	FA	6.033	1526.1	(M+H)+
PP1704	AA	8.124	1560.3	(M-H)-		PP1760	FA	6.241	1527.7	(M+H)+
PP1705	FA	6.528	1573.8	(M+H)+		PP1761	FA	6.177	1526.2	(M-H)-
PP1706	AA	7.849	1567.2	$(M+NH_4)+$		PP1762	AA	8.099	1540.2	(M+H)+
PP1707	FA	5.896	1510.3	(M-H)-		PP1763	AA	8.125	1544.2	(M+H)+
PP1709	AA	7.623	1560.2	(M-H)-		PP1764	AA	8.045	1561.2	$(M+NH_4)+$
PP1710	FA	6.144	1578.3	(M-H)-		PP1765	AA	7.795	1548.3	(M+H)+
PP1711	FA	6.217	1540.2	(M+H)+		PP1767	FA	6.097	1548.1	(M+H)+
PP1713	FA	6.231	1551.8	(M+H)+		PP1768	FA	6.196	1546.3	(M-H)-

PP1769	FA	6.077	1546.4	(M-H)-		PP1818	AA	7.941	1458.2	(M+H)+
PP1771	FA	6.479	1561.7	(M+H)+		PP1819	FA	6.377	1473.4	(M+H)+
PP1772	FA	6.388	1561.9	(M+H)+		PP1820	FA	6.493	1432.2	(M+H)+
PP1773	AA	8.093	1560.3	(M-H)-		PP1821	FA	5.871	1461.6	(M-H)-
PP1776	FA	5.999	1490.2	(M-H)-		PP1822	FA	5.683	1417.7	(M-H)-
PP1777	AA	7.727	1490.3	(M-H)-		PP1823	FA	6.043	1475.7	(M-H)-
PP1779	FA	5.569	1520.1	(M+H)+		PP1825	FA	6.259	1561.3	(M+H)+
PP1780	FA	5.317	1474.2	(M-H)-		PP1826	FA	6.137	1545.9	(M-H)-
PP1781	AA	7.419	1464.2	(M-H)-		PP1827	FA	5.697	1503.8	(M+H)+
PP1782	FA	5.153	1420.3	(M-H)-		PP1828	FA	5.503	1497.8	(M+H)+
PP1783	FA	5.467	1477.7	(M+H)+		PP1829	FA	6.296	1531.8	(M+H)+
PP1784	FA	5.213	1432.3	(M-H)-		PP1830	FA	6.123	1542.5	$(M+NH_4)+$
PP1785	FA	5.668	1490.3	(M-H)-		PP1831	FA	6.029	1517.8	(M+H)+
PP1786	FA	5.432	1447.7	(M+H)+		PP1832	FA	5.848	1529.0	$(M+NH_4)+$
PP1788	AA	7.464	1446.3	(M-H)-		PP1833	FA	5.473	1506.4	$(M+NH_4)+$
PP1789	FA	5.693	1461.9	(M+H)+		PP1834	FA	5.283	1501.3	$(M+NH_4)+$
PP1790	AA	7.716	1492.0	(M-H)-		PP1835	FA	6.069	1516.0	(M-H)-
PP1791	AA	7.531	1450.1	(M+H)+		PP1836	AA	7.579	1444.2	(M+H)+
PP1792	AA	7.692	1462.4	(M-H)-		PP1837	FA	6.201	1498.1	(M+H)+
PP1793	AA	7.583	1478.4	(M-H)-		PP1838	FA	5.519	1442.4	(M-H)-
PP1794	FA	5.392	1434.3	(M-H)-		PP1839	AA	7.921	1470.3	(M-H)-
PP1795	FA	5.648	1489.7	(M-H)-		PP1840	FA	5.577	1444.3	(M+H)+
PP1796	AA	7.409	1465.2	$(M+NH_4)+$		PP1841	FA	6.097	1471.7	(M+H)+
PP1797	FA	5.919	1518.2	(M+H)+		PP1842	FA	5.516	1442.4	(M-H)-
PP1798	FA	5.683	1471.9	(M-H)-		PP1844	FA	5.939	1446.2	(M-H)-
PP1799	FA	5.660	1449.7	(M+H)+		PP1846	FA	5.844	1447.6	(M+H)+
PP1800	AA	7.576	1460.3	(M-H)-		PP1848	AA	7.795	1447.6	(M+H)+
PP1801	FA	5.945	1486.3	(M-H)-		PP1849	FA	6.016	1471.7	(M+H)+
PP1802	FA	5.719	1461.8	(M+H)+		PP1850	FA	5.839	1447.6	(M+H)+
PP1803	AA	7.785	1474.4	(M-H)-		PP1851	AA	7.664	1501.7	(M+H)+
PP1804	FA	5.693	1531.9	(M-H)-		PP1852	FA	5.765	1447.6	(M+H)+
PP1805	FA	5.436	1488.2	(M-H)-		PP1853	FA	5.360	1428.4	(M-H)-
PP1806	AA	7.547	1478.3	(M-H)-		PP1854	AA	7.684	1469.4	(M+Na)+
PP1807	FA	5.288	1435.7	(M+H)+		PP1855	AA	7.369	1429.7	(M+H)+
PP1808	FA	5.581	1490.1	(M-H)-		PP1856	FA	5.852	1447.8	(M-H)-
PP1809	AA	7.423	1465.2	$(M+NH_4)+$		PP1857	FA	5.292	1447.3	$(M+NH_4)+$
PP1810	FA	5.740	1505.9	(M+H)+		PP1859	FA	5.227	1430.2	(M+H)+
PP1811	FA	5.504	1460.2	(M-H)-		PP1860	FA	5.799	1449.7	(M+H)+
PP1812	AA	7.540	1448.2	(M-H)-		PP1861	FA	5.284	1440.4	(M-H)-
PP1813	FA	5.588	1460.2	(M-H)-		PP1862	AA	7.695	1450.3	(M+H)+
PP1814	AA	7.717	1474.2	(M-H)-		PP1863	FA	5.225	1440.4	(M-H)-
PP1815	FA	6.153	1517.6	(M-H)-		PP1864	AA	7.623	1467.3	$(M+NH_4)+$
PP1816	AA	7.645	1429.6	(M-H)-		PP1865	FA	5.469	1442.3	(M-H)-
PP1817	FA	6.024	1447.6	(M+H)+		PP1866	FA	5.619	1448.4	(M-H)-

PP1867	FA	5.412	1442.4	(M-H)-		PP1911	FA	6.275	1497.9	(M+H)+
PP1868	FA	5.879	1475.3	$(M+NH_4)+$		PP1913	AA	7.848	1565.2	$(M+NH_4)+$
PP1869	AA	7.411	1458.3	(M-H)-		PP1914	FA	5.860	1493.6	(M+H)+
PP1870	FA	5.792	1456.4	(M-H)-		PP1915	AA	8.093	1560.4	(M+H)+
PP1871	FA	5.211	1458.4	(M-H)-		PP1916	FA	5.925	1492.2	(M-H)-
PP1872	FA	5.808	1486.4	(M-H)-		PP1917	FA	6.399	1590.4	(M-H)-
PP1873	AA	7.563	1474.3	(M+H)+		PP1918	FA	6.004	1506.2	(M-H)-
PP1874	FA	6.220	1460.2	(M-H)-		PP1919	AA	8.085	1590.0	(M-H)-
PP1875	FA	5.693	1478.4	(M-H)-		PP1920	FA	6.113	1536.2	(M-H)-
PP1876	FA	6.124	1460.3	(M-H)-		PP1921	AA	8.113	1590.4	(M-H)-
PP1877	FA	5.609	1480.3	(M+H)+		PP1922	AA	7.480	1506.2	(M-H)-
PP1878	FA	5.859	1495.1	$(M+NH_4)+$		PP1923	FA	6.164	1616.4	(M-H)-
PP1879	FA	5.501	1484.3	(M-H)-		PP1925	FA	6.241	1560.4	(M+H)+
PP1880	FA	6.141	1491.7	(M+H)+		PP1926	FA	6.055	1506.3	(M-H)-
PP1881	AA	7.921	1524.4	(M+Na)+		PP1927	AA	8.071	1570.3	(M+Na)+
PP1882	FA	6.128	1462.4	(M-H)-		PP1928	FA	6.119	1537.2	$(M+NH_4)+$
PP1883	FA	6.449	1506.2	(M+H)+		PP1929	AA	8.004	1542.4	(M-H)-
PP1884	AA	7.880	1462.3	(M-H)-		PP1930	FA	6.532	1503.6	(M+H)+
PP1885	FA	6.072	1470.5	(M-H)-		PP1931	FA	6.131	1542.4	(M-H)-
PP1886	FA	6.052	1492.4	(M-H)-		PP1932	FA	6.161	1509.9	(M-H)-
PP1887	FA	5.995	1502.4	(M+H)+		PP1934	FA	6.071	1509.1	$(M+NH_4)+$
PP1888	FA	5.823	1457.7	(M+H)+		PP1935	FA	6.017	1491.6	(M+H)+
PP1889	FA	6.092	1471.7	(M+H)+		PP1936	FA	6.197	1521.6	(M+H)+
PP1890	FA	5.737	1456.4	(M-H)-		PP1937	FA	6.011	1535.9	(M+H)+
PP1891	AA	7.837	1470.3	(M-H)-		PP1938	FA	6.128	1562.3	(M-H)-
PP1892	AA	7.688	1486.0	(M-H)-		PP1941	FA	6.237	1533.8	(M-H)-
PP1893	FA	6.419	1474.3	(M-H)-		PP1942	FA	6.345	1546.3	(M-H)-
PP1894	AA	8.072	1476.1	(M+H)+		PP1943	FA	6.035	1558.3	(M-H)-
PP1895	FA	5.815	1476.3	(M-H)-		PP1944	AA	7.965	1560.4	(M+H)+
PP1896	FA	6.023	1490.3	(M-H)-		PP1945	FA	6.639	1572.3	(M-H)-
PP1897	FA	5.575	1454.3	(M-H)-		PP1946	FA	6.001	1518.2	(M-H)-
PP1898	FA	5.821	1468.4	(M-H)-		PP1947	FA	6.237	1518.2	(M-H)-
PP1899	FA	6.092	1482.4	(M-H)-		PP1948	FA	6.028	1520.1	(M+H)+
PP1900	FA	5.520	1456.4	(M+H)+		PP1949	FA	6.159	1519.6	(M+H)+
PP1901	AA	7.687	1470.2	(M+H)+		PP1950	FA	6.037	1517.8	(M-H)-
PP1902	AA	7.857	1482.3	(M-H)-		PP1952	FA	6.071	1520.1	(M+H)+
PP1903	AA	7.709	1500.4	(M+H)+		PP1953	FA	5.936	1518.2	(M-H)-
PP1904	FA	5.759	1456.4	(M-H)-		PP1954	FA	6.140	1518.2	(M-H)-
PP1905	FA	6.000	1488.8	$(M+NH_4)+$		PP1955	FA	5.913	1532.1	(M+H)+
PP1906	FA	6.280	1484.4	(M-H)-		PP1956	FA	6.005	1476.2	(M-H)-
PP1907	FA	5.696	1456.3	(M-H)-		PP1957	FA	6.160	1502.2	(M-H)-
PP1908	AA	7.796	1489.4	$(M+NH_4)+$		PP1958	FA	6.016	1506.2	(M-H)-
PP1909	FA	6.209	1503.2	$(M+NH_4)+$		PP1959	FA	6.028	1520.1	(M+H)+
PP1910	AA	7.641	1505.4	$(M+NH_4)+$		PP1960	FA	6.096	1464.2	(M-H)-

PP1961	FA	6.301	1490.2	(M-H)-		PP2010	AA	7.924	1590.0	(M-H)-
PP1963	FA	5.980	1536.1	(M+H)+		PP2011	FA	6.169	1521.9	(M-H)-
PP1964	FA	6.183	1548.3	(M-H)-		PP2012	FA	6.400	1584.2	(M-H)-
PP1965	FA	6.484	1562.2	(M-H)-		PP2013	FA	5.919	1561.4	(M-H)-
PP1967	FA	6.059	1518.2	(M-H)-		PP2014	FA	6.096	1570.0	(M-H)-
PP1968	FA	6.108	1517.9	(M-H)-		PP2015	FA	5.911	1555.4	(M-H)-
PP1969	FA	6.115	1517.9	(M-H)-		PP2016	FA	5.856	1555.4	(M-H)-
PP1970	FA	6.055	1518.2	(M-H)-		PP2017	FA	6.175	1569.8	(M-H)-
PP1971	FA	6.037	1518.3	(M-H)-		PP2018	FA	5.735	1555.7	(M-H)-
PP1972	FA	6.279	1545.4	(M-H)-		PP2019	FA	5.725	1525.9	(M-H)-
PP1973	FA	6.353	1584.0	(M-H)-		PP2020	AA	7.812	1540.0	(M-H)-
PP1974	FA	6.568	1559.9	(M-H)-		PP2021	FA	5.557	1524.1	(M-H)-
PP1975	FA	6.212	1586.3	(M+H)+		PP2022	FA	5.809	1537.9	(M-H)-
PP1976	FA	6.583	1529.8	(M-H)-		PP2023	FA	6.128	1552.1	(M-H)-
PP1977	FA	6.235	1553.9	(M-H)-		PP2024	FA	6.025	1531.8	(M-H)-
PP1979	FA	5.961	1540.1	(M-H)-		PP2025	FA	6.019	1525.9	(M-H)-
PP1980	FA	6.395	1527.5	(M-H)-		PP2026	FA	5.721	1511.8	(M-H)-
PP1981	FA	6.057	1552.1	(M-H)-		PP2027	FA	5.983	1526.1	(M-H)-
PP1983	FA	6.357	1565.7	(M-H)-		PP2028	FA	6.287	1539.7	(M-H)-
PP1984	FA	6.657	1541.3	(M-H)-		PP2029	FA	5.825	1525.8	(M-H)-
PP1985	FA	6.323	1565.9	(M-H)-		PP2030	AA	8.088	1596.1	(M-H)-
PP1987	FA	6.055	1551.9	(M-H)-		PP2031	FA	6.628	1589.9	(M-H)-
PP1988	FA	6.156	1562.1	(M-H)-		PP2032	FA	6.325	1575.8	(M-H)-
PP1989	FA	6.504	1559.9	(M-H)-		PP2033	FA	6.448	1590.4	(M-H)-
PP1990	FA	5.951	1532.0	(M-H)-		PP2034	AA	8.095	1560.1	(M-H)-
PP1991	FA	6.535	1554.1	(M-H)-		PP2036	FA	6.291	1557.8	(M-H)-
PP1992	FA	6.265	1545.9	(M-H)-		PP2037	FA	6.587	1572.1	(M-H)-
PP1993	FA	6.243	1539.9	(M-H)-		PP2038	FA	6.544	1574.0	(M+H)+
PP1994	FA	6.103	1544.0	(M-H)-		PP2040	FA	6.715	1566.0	(M-H)-
PP1995	FA	6.503	1553.7	(M-H)-		PP2041	AA	8.279	1560.1	(M-H)-
PP1996	FA	6.043	1544.3	(M-H)-		PP2042	FA	6.479	1546.0	(M-H)-
PP1997	FA	6.241	1539.7	(M-H)-		PP2043	FA	6.725	1559.8	(M-H)-
PP1998	FA	6.347	1557.8	(M-H)-		PP2044	FA	6.200	1506.3	(M-H)-
PP1999	FA	6.043	1539.4	(M-H)-		PP2045	FA	6.480	1558.3	(M-H)-
PP2000	FA	6.235	1537.8	(M-H)-		PP2046	AA	7.969	1556.3	(M-H)-
PP2001	FA	6.331	1553.5	(M-H)-		PP2047	FA	5.607	1464.3	(M-H)-
PP2002	FA	6.263	1531.6	(M-H)-		PP2048	FA	5.901	1516.2	(M-H)-
PP2003	FA	6.345	1523.9	(M-H)-		PP2049	FA	5.717	1515.6	(M+H)+
PP2004	FA	5.963	1518.0	(M-H)-		PP2050	AA	8.169	1551.0	$(M+NH_4)+$
PP2005	FA	6.083	1509.4	(M-H)-		PP2051	AA	7.737	1550.3	(M-H)-
PP2006	AA	7.963	1532.0	(M-H)-		PP2052	FA	6.320	1530.3	(M-H)-
PP2007	FA	6.160	1521.9	(M-H)-		PP2053	AA	7.919	1566.4	(M+H)+
PP2008	FA	6.516	1546.1	(M-H)-		PP2054	FA	6.223	1533.3	$(M+NH_4)+$
PP2009	FA	6.432	1535.4	(M-H)-		PP2055	FA	6.137	1539.2	$(M+NH_4)+$

PP2056	AA	7.997	1526.4	(M-H)-		PP2109	FA	6.515	1532.3	(M-H)-
PP2057	FA	6.435	1552.7	$(M+NH_4)+$		PP2117	FA	5.437	1492.0	(M+H)+
PP2058	AA	8.039	1526.4	(M-H)-		PP2118	FA	5.233	1484.0	(M-H)-
PP2059	FA	5.801	1536.4	(M-H)-		PP2119	FA	6.471	1560.0	(M-H)-
PP2060	FA	6.108	1524.3	(M-H)-		PP2120	FA	6.548	1484.1	(M-H)-
PP2061	FA	5.639	1492.3	(M-H)-		PP2121	FA	6.183	1550.0	(M-H)-
PP2062	FA	6.319	1533.9	(M-H)-		PP2122	AA	8.148	1457.8	(M-H)-
PP2063	AA	7.685	1506.3	(M-H)-		PP2123	FA	6.328	1576.0	(M-H)-
PP2064	AA	7.968	1494.4	(M-H)-		PP2124	FA	6.539	1558.0	(M-H)-
PP2065	FA	5.737	1496.2	(M-H)-		PP2125	FA	6.475	1548.2	(M-H)-
PP2066	FA	6.035	1530.3	(M+H)+		PP2126	FA	6.260	1548.0	(M-H)-
PP2067	FA	6.044	1510.4	(M-H)-		PP2127	FA	6.515	1562.2	(M-H)-
PP2068	FA	5.948	1489.7	(M+H)+		PP2128	FA	6.421	1573.8	(M-H)-
PP2069	FA	5.559	1495.6	(M+H)+		PP2130	FA	6.559	1546.0	(M-H)-
PP2070	FA	5.851	1508.4	(M-H)-		PP2131	FA	6.344	1546.2	(M-H)-
PP2071	FA	5.831	1508.4	(M-H)-		PP2132	FA	6.617	1560.1	(M-H)-
PP2072	FA	6.136	1522.3	(M-H)-		PP2133	FA	6.643	1575.6	(M+H)+
PP2073	FA	6.179	1558.2	(M+H)+		PP2135	FA	6.527	1548.2	(M-H)-
PP2074	FA	6.485	1572.4	(M+H)+		PP2137	FA	6.264	1506.0	(M-H)-
PP2075	FA	6.400	1527.7	(M+H)+		PP2138	FA	6.737	1572.1	(M-H)-
PP2076	FA	6.689	1540.3	(M-H)-		PP2139	FA	6.128	1522.1	(M-H)-
PP2077	AA	7.863	1530.6	$(M+NH_4)+$		PP2140	FA	6.619	1546.1	(M-H)-
PP2078	FA	5.973	1521.1	$(M+NH_4)+$		PP2141	AA	8.064	1508.1	(M-H)-
PP2079	FA	6.275	1516.2	(M-H)-		PP2142	FA	6.356	1506.4	(M+H)+
PP2080	AA	7.699	1500.3	(M-H)-		PP2143	FA	5.965	1467.6	(M+H)+
PP2081	FA	6.093	1515.6	(M+H)+		PP2144	FA	6.235	1520.1	(M-H)-
PP2082	FA	6.048	1514.2	(M-H)-		PP2145	FA	6.123	1492.1	(M-H)-
PP2083	AA	8.031	1528.2	(M-H)-		PP2146	FA	6.371	1492.3	(M-H)-
PP2087	AA	7.925	1557.6	(M+H)+		PP2147	FA	6.179	1480.1	(M-H)-
PP2091	FA	6.004	1569.2	$(M+NH_4)+$		PP2148	FA	6.455	1506.0	(M-H)-
PP2093	FA	6.337	1520.2	(M+H)+		PP2149	FA	6.333	1507.5	(M+H)+
PP2094	FA	6.387	1518.4	(M-H)-		PP2150	FA	6.052	1465.5	(M+H)+
PP2095	FA	6.199	1516.3	(M-H)-		PP2151	FA	6.477	1520.1	(M-H)-
PP2096	AA	7.893	1502.4	(M+H)+		PP2152	FA	6.217	1492.3	(M+H)+
PP2097	FA	6.113	1531.3	$(M+NH_4)+$		PP2153	FA	6.348	1494.3	(M-H)-
PP2098	FA	6.149	1512.3	(M-H)-		PP2154	FA	6.268	1478.0	(M-H)-
PP2099	FA	5.964	1510.3	(M-H)-		PP2155	FA	6.196	1554.2	(M-H)-
PP2101	FA	6.448	1574.4	(M+H)+		PP2156	FA	6.569	1518.1	(M-H)-
PP2102	FA	6.528	1572.4	(M-H)-		PP2157	FA	5.897	1544.2	(M-H)-
PP2103	FA	6.379	1570.3	(M-H)-		PP2158	FA	6.436	1491.6	(M-H)-
PP2105	FA	6.224	1568.2	(M+H)+		PP2159	FA	6.051	1570.1	(M-H)-
PP2106	FA	6.301	1566.4	(M-H)-		PP2160	FA	6.208	1542.0	(M-H)-
PP2107	FA	6.129	1566.3	(M+H)+		PP2161	FA	6.305	1556.3	(M-H)-
PP2108	AA	8.140	1522.4	(M+H)+		PP2163	FA	6.059	1542.0	(M+H)+

PP2164	FA	6.420	1568.1	(M-H)-		PP2218	FA	6.152	1493.5	(M+H)+
PP2165	FA	6.240	1541.6	(M-H)-		PP2219	FA	6.275	1492.0	(M-H)-
PP2166	FA	6.016	1500.1	(M-H)-		PP2220	FA	5.949	1462.2	(M-H)-
PP2167	FA	5.856	1516.1	(M-H)-		PP2221	FA	6.096	1489.8	(M-H)-
PP2168	FA	6.141	1502.3	(M-H)-		PP2222	FA	6.188	1480.0	(M+H)+
PP2169	FA	5.837	1486.3	(M-H)-		PP2223	FA	6.203	1476.2	(M-H)-
PP2170	FA	5.887	1473.6	(M-H)-		PP2224	FA	6.073	1496.6	$(M+NH_4)+$
PP2171	FA	6.041	1500.2	(M-H)-		PP2225	FA	5.904	1478.0	(M-H)-
PP2172	FA	6.257	1514.2	(M-H)-		PP2226	AA	7.797	1503.9	(M-H)-
PP2173	FA	6.057	1488.3	(M-H)-		PP2227	FA	6.089	1462.0	(M-H)-
PP2174	AA	8.243	1539.9	(M-H)-		PP2229	FA	6.440	1506.2	(M-H)-
PP2175	FA	6.547	1513.9	(M+H)+		PP2230	AA	8.119	1491.6	(M-H)-
PP2176	FA	6.596	1525.8	(M-H)-		PP2231	FA	6.232	1475.7	(M-H)-
PP2178	FA	6.428	1511.4	(M+H)+		PP2232	FA	6.200	1492.0	(M-H)-
PP2179	FA	6.492	1498.1	(M-H)-		PP2233	FA	5.851	1448.0	(M-H)-
PP2180	FA	6.719	1538.1	(M-H)-		PP2234	FA	6.285	1490.0	(M-H)-
PP2181	AA	8.216	1512.1	(M-H)-		PP2235	FA	6.537	1504.0	(M-H)-
PP2182	FA	6.329	1469.8	(M-H)-		PP2237	FA	5.869	1445.6	(M-H)-
PP2183	FA	6.216	1487.5	(M+H)+		PP2238	FA	6.157	1460.0	(M-H)-
PP2184	FA	6.344	1459.5	(M+H)+		PP2242	FA	5.483	1458.2	(M-H)-
PP2185	FA	6.421	1471.9	(M-H)-		PP2257	FA	6.225	1490.0	(M-H)-
PP2186	FA	6.023	1429.8	(M-H)-		PP2259	FA	5.783	1511.9	(M-H)-
PP2187	FA	6.201	1455.9	(M-H)-		PP2260	AA	7.825	1526.2	(M-H)-
PP2188	FA	6.257	1443.8	(M-H)-		PP2261	AA	7.179	1476.2	(M-H)-
PP2189	FA	5.912	1461.5	(M-H)-		PP2262	FA	4.957	1470.2	(M-H)-
PP2190	FA	6.111	1489.7	(M-H)-		PP2263	FA	5.505	1497.5	(M-H)-
PP2191	FA	6.179	1476.1	(M-H)-		PP2264	FA	5.225	1483.8	(M-H)-
PP2192	FA	6.049	1516.2	(M-H)-		PP2268	FA	6.137	1515.9	(M-H)-
PP2193	AA	8.176	1490.3	(M-H)-		PP2269	FA	5.912	1512.3	(M-H)-
PP2195	FA	5.952	1490.0	(M-H)-		PP2270	FA	6.419	1513.8	(M-H)-
PP2196	FA	6.337	1504.0	(M-H)-		PP2271	FA	6.111	1521.0	$(M+NH_4)+$
PP2197	FA	5.652	1486.1	(M-H)-		PP2272	FA	6.377	1515.6	(M-H)-
PP2198	FA	6.151	1502.1	(M-H)-		PP2273	FA	6.372	1516.0	(M-H)-
PP2199	SQD	1.050	1493.9	(M+H)+		PP2275	AA	8.187	1543.8	(M-H)-
PP2200	FA	6.428	1492.1	(M-H)-		PP2312	FA	5.669	1525.8	(M-H)-
PP2202	FA	6.291	1491.8	(M-H)-		PP2313	FA	6.263	1554.1	(M-H)-
PP2203	FA	6.717	1520.3	(M-H)-		PP2314	FA	5.736	1556.2	(M-H)-
PP2207	FA	6.516	1505.8	(M-H)-		PP2315	FA	6.072	1570.3	(M-H)-
PP2208	FA	6.365	1476.0	(M-H)-		PP2316	FA	6.085	1552.1	(M-H)-
PP2209	FA	6.325	1504.1	(M-H)-		PP2317	FA	6.079	1554.1	(M-H)-
PP2210	FA	6.120	1459.7	(M-H)-		PP2318	FA	6.163	1582.1	(M-H)-
PP2212	FA	6.379	1474.0	(M-H)-		PP2319	FA	5.867	1569.7	(M-H)-
PP2214	FA	6.671	1488.1	(M-H)-		PP2320	FA	5.915	1551.5	(M-H)-
PP2216	AA	7.876	1462.2	(M-H)-		PP2322	FA	5.975	1582.2	(M-H)-

PP2323	FA	5.815	1504.3	(M-H)-		PP2370	FA	5.848	1435.6	(M+H)+
PP2325	FA	6.177	1500.1	(M-H)-		PP2371	FA	5.727	1449.9	(M-H)-
PP2326	FA	5.604	1502.1	(M-H)-		PP2372	FA	6.309	1461.6	(M+H)+
PP2327	FA	6.269	1530.2	(M-H)-		PP2373	FA	6.181	1476.3	(M-H)-
PP2328	FA	5.995	1498.1	(M-H)-		PP2374	FA	6.204	1460.2	(M-H)-
PP2329	AA	7.744	1500.1	(M-H)-		PP2375	FA	6.143	1476.1	(M-H)-
PP2330	FA	6.083	1527.7	(M-H)-		PP2376	FA	5.533	1471.4	(M+H)+
PP2331	FA	6.067	1529.9	(M-H)-		PP2377	FA	5.659	1500.1	(M-H)-
PP2332	FA	5.804	1498.2	(M-H)-		PP2378	FA	5.952	1495.6	(M-H)-
PP2333	FA	6.072	1465.7	(M-H)-		PP2379	FA	6.071	1526.1	(M-H)-
PP2334	FA	5.879	1530.3	(M+H)+		PP2380	FA	5.785	1496.2	(M-H)-
PP2335	FA	5.727	1468.1	(M-H)-		PP2381	FA	5.957	1526.3	(M-H)-
PP2336	FA	5.760	1463.7	(M-H)-		PP2382	FA	5.837	1527.6	(M-H)-
PP2337	FA	6.515	1492.3	(M-H)-		PP2383	FA	5.655	1543.6	(M-H)-
PP2338	FA	5.619	1480.3	(M-H)-		PP2385	FA	5.567	1458.2	(M-H)-
PP2339	FA	6.144	1494.3	(M-H)-		PP2386	FA	6.048	1498.1	(M-H)-
PP2340	FA	6.223	1490.3	(M-H)-		PP2387	FA	5.480	1459.5	(M+H)+
PP2341	FA	6.401	1492.3	(M-H)-		PP2388	AA	7.869	1512.3	(M-H)-
PP2342	FA	6.079	1506.3	(M-H)-		PP2389	FA	5.765	1491.6	(M-H)-
PP2344	FA	6.100	1490.1	(M-H)-		PP2390	FA	5.676	1514.3	(M-H)-
PP2345	FA	5.720	1502.1	(M-H)-		PP2391	FA	5.680	1494.0	(M-H)-
PP2347	FA	5.556	1518.1	(M-H)-		PP2392	FA	5.712	1502.2	(M-H)-
PP2348	AA	7.396	1500.2	(M-H)-		PP2393	FA	5.713	1472.0	(M-H)-
PP2349	FA	6.140	1528.3	(M-H)-		PP2394	FA	6.085	1476.1	(M-H)-
PP2350	FA	5.516	1530.3	(M-H)-		PP2395	FA	5.945	1505.7	(M-H)-
PP2351	FA	5.944	1544.1	(M-H)-		PP2396	FA	5.956	1508.2	(M-H)-
PP2352	FA	5.843	1526.3	(M-H)-		PP2397	FA	5.856	1508.1	(M-H)-
PP2353	FA	5.949	1528.3	(M-H)-		PP2398	FA	6.004	1516.3	(M-H)-
PP2354	FA	5.933	1556.1	(M-H)-		PP2399	FA	6.469	1489.9	(M-H)-
PP2355	FA	5.833	1544.3	(M-H)-		PP2400	FA	6.347	1520.1	(M-H)-
PP2356	FA	5.648	1526.3	(M-H)-		PP2401	FA	6.233	1519.9	(M-H)-
PP2357	FA	5.793	1556.3	(M-H)-		PP2402	AA	8.067	1520.1	(M-H)-
PP2358	FA	5.732	1496.2	(M-H)-		PP2403	FA	6.264	1522.0	(M-H)-
PP2359	FA	5.541	1511.6	(M-H)-		PP2404	FA	6.144	1522.3	(M-H)-
PP2360	FA	6.183	1522.1	(M-H)-		PP2405	FA	6.316	1500.1	(M-H)-
PP2361	FA	5.952	1538.0	(M-H)-		PP2406	FA	6.209	1530.3	(M-H)-
PP2362	FA	5.984	1521.6	(M-H)-		PP2407	FA	6.561	1506.3	(M-H)-
PP2363	FA	5.741	1538.0	(M-H)-		PP2408	FA	6.448	1536.3	(M-H)-
PP2364	FA	5.613	1442.4	(M-H)-		PP2409	FA	6.293	1496.1	(M-H)-
PP2365	FA	5.701	1472.2	(M-H)-		PP2410	FA	6.555	1510.1	(M-H)-
PP2366	FA	6.071	1467.6	(M-H)-		PP2411	FA	6.768	1516.3	(M-H)-
PP2367	FA	6.167	1498.1	(M-H)-		PP2412	FA	5.867	1486.3	(M-H)-
PP2368	FA	5.865	1467.6	(M-H)-		PP2413	AA	7.915	1500.3	(M-H)-
PP2369	FA	5.947	1498.1	(M-H)-		PP2414	FA	6.355	1506.3	(M-H)-

PP2415	FA	6.167	1500.0	(M-H)-		PP2464	FA	6.079	1546.1	(M-H)-
PP2416	FA	6.440	1514.1	(M-H)-		PP2465	FA	6.641	1504.3	(M-H)-
PP2417	FA	6.657	1520.3	(M-H)-		PP2466	FA	6.329	1452.1	(M-H)-
PP2418	FA	6.000	1512.0	(M-H)-		PP2467	FA	6.623	1504.0	(M-H)-
PP2419	FA	6.255	1526.4	(M-H)-		PP2468	FA	6.528	1486.1	(M-H)-
PP2422	FA	6.067	1508.3	(M-H)-		PP2469	FA	6.496	1534.1	(M-H)-
PP2423	FA	6.105	1516.1	(M-H)-		PP2470	FA	6.261	1496.3	(M-H)-
PP2424	FA	6.343	1522.2	(M-H)-		PP2471	FA	6.527	1506.0	(M-H)-
PP2425	FA	6.133	1516.1	(M-H)-		PP2472	FA	6.329	1553.5	(M+H)+
PP2426	FA	6.381	1521.7	(M-H)-		PP2475	FA	6.420	1506.1	(M-H)-
PP2427	FA	6.175	1512.2	(M-H)-		PP2477	FA	6.051	1516.1	(M-H)-
PP2428	FA	6.288	1548.1	(M-H)-		PP2479	FA	6.560	1502.2	(M-H)-
PP2429	FA	6.461	1526.3	(M-H)-		PP2480	FA	6.015	1528.1	(M-H)-
PP2430	FA	6.649	1532.1	(M-H)-		PP2481	FA	6.349	1522.3	(M-H)-
PP2431	FA	6.228	1542.3	(M-H)-		PP2482	FA	6.031	1516.1	(M-H)-
PP2432	FA	6.343	1578.1	(M-H)-		PP2483	FA	6.284	1516.1	(M-H)-
PP2433	FA	5.944	1528.3	(M-H)-		PP2484	FA	6.419	1550.3	(M-H)-
PP2436	FA	6.401	1578.1	(M-H)-		PP2485	FA	6.277	1534.3	(M-H)-
PP2437	FA	6.081	1478.2	(M-H)-		PP2488	FA	6.636	1499.9	(M-H)-
PP2438	FA	5.696	1518.3	(M-H)-		PP2489	FA	6.291	1522.3	(M-H)-
PP2439	FA	5.992	1478.0	(M-H)-		PP2490	FA	6.557	1522.2	(M-H)-
PP2440	FA	5.971	1524.0	(M-H)-		PP2492	FA	6.443	1520.1	(M-H)-
PP2441	FA	6.119	1486.3	(M-H)-		PP2494	FA	6.144	1498.0	(M-H)-
PP2442	FA	5.893	1488.0	(M-H)-		PP2495	FA	6.365	1532.1	(M-H)-
PP2443	AA	7.855	1486.1	(M-H)-		PP2496	FA	6.445	1492.2	(M-H)-
PP2444	FA	6.069	1522.0	(M-H)-		PP2497	FA	6.173	1486.2	(M-H)-
PP2445	FA	5.901	1516.1	(M-H)-		PP2498	FA	6.389	1520.0	(M-H)-
PP2446	FA	5.843	1532.3	(M-H)-		PP2499	FA	6.653	1538.7	$(M+NH_4)+$
PP2447	FA	6.027	1486.3	(M-H)-		PP2500	FA	6.413	1504.2	(M-H)-
PP2448	FA	6.199	1494.0	(M-H)-		PP2501	FA	6.792	1516.0	(M-H)-
PP2449	FA	5.901	1516.1	(M-H)-		PP2502	FA	5.905	1461.5	(M-H)-
PP2450	FA	6.088	1537.7	(M-H)-		PP2504	FA	5.835	1472.0	(M-H)-
PP2451	FA	6.357	1490.0	(M-H)-		PP2505	FA	5.751	1472.3	(M-H)-
PP2452	FA	6.120	1482.3	(M-H)-		PP2506	FA	6.181	1476.0	(M-H)-
PP2453	FA	6.344	1490.0	(M-H)-		PP2507	FA	6.049	1505.8	(M-H)-
PP2454	AA	7.987	1515.6	(M+Na)+		PP2508	FA	6.423	1518.1	(M-H)-
PP2455	FA	6.375	1492.2	(M-H)-		PP2509	FA	6.675	1501.4	(M+H)+
PP2456	FA	6.444	1488.2	(M-H)-		PP2510	FA	6.232	1512.3	(M-H)-
PP2457	FA	6.268	1492.2	(M-H)-		PP2511	FA	6.667	1525.7	(M-H)-
PP2458	FA	6.033	1521.1	$(M+NH_4)+$		PP2512	FA	6.260	1535.2	$(M+NH_4)+$
PP2460	FA	6.188	1537.6	(M+H)+		PP2513	FA	6.736	1490.1	(M-H)-
PP2461	FA	6.292	1500.1	(M-H)-		PP2514	FA	6.031	1510.1	(M-H)-
PP2462	FA	6.317	1508.0	(M-H)-		PP2515	FA	7.073	1528.3	(M-H)-
PP2463	FA	6.180	1530.3	(M-H)-		PP2516	FA	6.308	1506.0	(M-H)-

PP2517	AA	8.683	1493.5	(M+H)+		PP2563	FA	6.537	1477.4	(M+H)+
PP2518	FA	6.089	1500.3	(M-H)-		PP2564	FA	6.908	1514.1	(M-H)-
PP2519	FA	6.536	1560.1	(M-H)-		PP2565	AA	8.583	1477.9	(M-H)-
PP2520	FA	6.271	1536.0	(M-H)-		PP2566	FA	6.360	1545.7	(M-H)-
PP2521	FA	6.595	1523.8	(M-H)-		PP2567	FA	6.395	1528.9	$(M+NH_4)+$
PP2522	FA	6.052	1530.3	(M-H)-		PP2568	FA	6.393	1550.3	(M-H)-
PP2523	FA	6.567	1564.3	(M-H)-		PP2569	FA	6.500	1515.4	(M+H)+
PP2524	FA	6.511	1516.0	(M-H)-		PP2570	FA	6.608	1531.9	(M-H)-
PP2525	AA	8.288	1527.9	(M-H)-		PP2571	FA	6.656	1497.4	(M+H)+
PP2526	FA	6.335	1514.1	(M-H)-		PP2572	FA	6.575	1536.3	(M-H)-
PP2527	FA	6.607	1556.1	(M-H)-		PP2573	FA	6.411	1560.5	$(M+NH_4)+$
PP2528	FA	6.383	1504.0	(M-H)-		PP2574	FA	5.873	1528.2	(M-H)-
PP2529	FA	6.775	1569.6	(M-H)-		PP2575	FA	5.852	1504.0	(M-H)-
PP2530	FA	6.353	1535.6	(M+H)+		PP2576	FA	5.976	1530.3	(M-H)-
PP2531	AA	7.967	1494.2	(M-H)-		PP2577	FA	6.103	1481.4	(M+H)+
PP2532	FA	5.975	1490.0	(M-H)-		PP2578	FA	6.511	1507.4	(M+H)+
PP2533	AA	8.221	1551.4	(M+Na)+		PP2579	AA	7.833	1510.8	$(M+NH_4)+$
PP2534	FA	5.771	1483.6	(M-H)-		PP2580	FA	5.911	1486.5	$(M+NH_4)+$
PP2535	FA	6.479	1507.9	(M-H)-		PP2581	FA	6.063	1493.8	(M-H)-
PP2536	FA	5.785	1488.2	(M-H)-		PP2583	FA	6.408	1554.0	(M-H)-
PP2537	FA	6.576	1473.5	(M+H)+		PP2586	FA	5.509	1490.2	(M-H)-
PP2539	FA	5.839	1478.0	(M-H)-		PP2588	FA	5.575	1496.5	$(M+NH_4)+$
PP2540	FA	5.611	1472.2	(M-H)-		PP2589	FA	5.575	1455.5	(M+H)+
PP2541	FA	5.761	1508.0	(M-H)-		PP2590	FA	6.331	1512.6	$(M+NH_4)+$
PP2542	FA	5.539	1504.0	(M+H)+		PP2591	AA	7.741	1498.9	$(M+NH_4)+$
PP2543	FA	6.053	1488.2	(M-H)-		PP2592	FA	6.320	1512.4	$(M+NH_4)+$
PP2545	FA	5.907	1476.0	(M-H)-		PP2593	FA	6.159	1507.9	(M+H)+
PP2546	FA	5.848	1505.9	(M-H)-		PP2594	FA	6.072	1537.2	$(M+NH_4)+$
PP2547	FA	5.577	1522.4	(M+H)+		PP2595	FA	6.320	1512.9	$(M+NH_4)+$
PP2548	FA	5.375	1515.5	(M+H)+		PP2596	AA	7.975	1505.9	(M-H)-
PP2549	FA	5.660	1517.8	(M-H)-		PP2597	FA	6.147	1493.5	(M+H)+
PP2550	FA	5.645	1520.3	(M-H)-		PP2598	FA	6.247	1492.2	(M-H)-
PP2551	FA	5.425	1514.1	(M-H)-		PP2600	FA	5.611	1460.0	(M-H)-
PP2552	FA	5.731	1520.0	(M+H)+		PP2601	FA	5.824	1436.1	(M-H)-
PP2553	FA	6.060	1550.0	(M+H)+		PP2602	FA	5.676	1447.5	(M-H)-
PP2554	FA	5.857	1542.3	(M-H)-		PP2603	FA	5.659	1425.4	(M+H)+
PP2555	AA	8.049	1545.9	(M-H)-		PP2604	FA	5.825	1449.8	(M-H)-
PP2556	FA	6.125	1548.0	(M-H)-		PP2605	FA	6.024	1481.4	(M+H)+
PP2557	FA	5.904	1542.4	(M-H)-		PP2606	FA	6.780	1590.0	(M-H)-
PP2558	FA	6.207	1546.1	(M-H)-		PP2608	FA	6.968	1604.3	(M-H)-
PP2559	FA	6.451	1483.5	(M+H)+		PP2610	FA	6.911	1555.4	(M+H)+
PP2560	FA	6.704	1521.7	(M+H)+		PP2612	FA	7.109	1569.5	(M+H)+
PP2561	FA	6.779	1503.3	$(M+NH_4)+$		PP2614	FA	6.735	1544.2	(M-H)-
PP2562	AA	8.208	1512.2	(M-H)-		PP2615	FA	6.716	1576.3	(M-H)-

PP2616	AA	8.399	1507.9	(M-H)-		PP2671	FA	6.792	1567.6	(M+H)+
PP2618	FA	6.788	1538.1	(M-H)-		PP2672	FA	6.280	1496.3	(M-H)-
PP2619	FA	6.907	1562.3	(M-H)-		PP2673	FA	5.659	1482.4	(M-H)-
PP2622	FA	6.337	1576.0	(M+H)+		PP2674	FA	6.103	1476.1	(M-H)-
PP2624	FA	6.415	1539.3	(M+H)+		PP2675	FA	5.731	1478.1	(M-H)-
PP2626	FA	6.607	1560.0	(M-H)-		PP2676	FA	5.663	1482.2	(M-H)-
PP2627	FA	6.901	1589.9	(M-H)-		PP2677	FA	5.977	1497.8	(M-H)-
PP2628	FA	6.701	1525.4	(M+H)+		PP2678	FA	5.521	1498.1	(M-H)-
PP2630	FA	7.033	1552.1	(M-H)-		PP2679	FA	6.307	1537.7	(M+H)+
PP2631	FA	6.556	1584.3	(M-H)-		PP2681	FA	6.192	1509.7	(M+H)+
PP2633	FA	6.759	1598.3	(M-H)-		PP2683	FA	5.773	1459.7	(M+H)+
PP2634	AA	8.184	1588.4	(M-H)-		PP2684	FA	6.069	1476.2	(M+H)+
PP2635	FA	6.367	1539.9	(M-H)-		PP2685	FA	6.003	1454.4	(M-H)-
PP2637	FA	6.407	1539.0	$(M+NH_4)+$		PP2686	FA	5.817	1447.7	(M+H)+
PP2638	AA	8.244	1483.5	(M-H)-		PP2687	FA	6.243	1514.3	(M-H)-
PP2639	FA	6.561	1554.1	(M-H)-		PP2688	FA	6.092	1518.2	(M-H)-
PP2640	FA	6.580	1535.4	(M+H)+		PP2689	FA	6.059	1518.2	(M-H)-
PP2641	AA	8.371	1521.8	(M+Na)+		PP2690	FA	6.076	1550.3	(M-H)-
PP2642	AA	8.316	1539.8	(M-H)-		PP2691	FA	6.247	1526.1	(M-H)-
PP2643	FA	6.620	1521.3	(M+H)+		PP2692	FA	6.492	1528.4	(M-H)-
PP2644	AA	8.369	1483.8	(M-H)-		PP2693	FA	5.804	1518.2	(M+H)+
PP2645	AA	8.343	1566.0	(M-H)-		PP2694	FA	5.616	1528.4	(M-H)-
PP2646	AA	8.264	1546.0	(M-H)-		PP2695	FA	6.063	1581.3	$(M+NH_4)+$
PP2648	FA	6.859	1555.4	(M+H)+		PP2696	FA	6.275	1500.3	(M-H)-
PP2649	FA	6.539	1537.5	(M+H)+		PP2697	FA	6.117	1504.2	(M-H)-
PP2650	FA	6.669	1501.7	(M+H)+		PP2698	FA	6.124	1503.7	(M-H)-
PP2651	FA	6.955	1581.8	(M+H)+		PP2699	FA	6.099	1535.6	(M-H)-
PP2652	FA	6.641	1561.9	(M-H)-		PP2700	FA	6.255	1512.3	(M-H)-
PP2654	FA	6.395	1576.3	(M-H)-		PP2701	AA	8.196	1514.3	(M-H)-
PP2655	FA	6.532	1588.3	(M-H)-		PP2702	FA	5.807	1502.1	(M-H)-
PP2656	FA	6.759	1602.3	(M-H)-		PP2703	FA	5.624	1532.5	$(M+NH_4)+$
PP2657	FA	6.544	1588.2	(M-H)-		PP2704	FA	6.109	1548.4	(M-H)-
PP2659	FA	5.972	1508.2	(M-H)-		PP2706	FA	6.205	1494.3	(M-H)-
PP2660	FA	6.180	1523.6	(M+H)+		PP2708	FA	6.340	1524.1	(M-H)-
PP2661	FA	6.263	1526.2	(M-H)-		PP2710	FA	5.971	1488.1	(M-H)-
PP2662	AA	8.237	1540.0	(M-H)-		PP2712	FA	6.123	1518.1	(M-H)-
PP2663	FA	6.691	1602.3	(M-H)-		PP2714	FA	6.240	1460.3	(M+H)+
PP2664	FA	6.813	1614.3	(M-H)-		PP2716	FA	6.389	1487.7	(M-H)-
PP2665	FA	7.031	1628.3	(M-H)-		PP2718	FA	6.499	1520.1	(M-H)-
PP2666	FA	6.851	1614.3	(M-H)-		PP2720	FA	6.384	1535.7	(M-H)-
PP2667	FA	7.024	1628.4	(M-H)-		PP2722	FA	6.277	1514.1	(M-H)-
PP2668	FA	6.327	1534.2	(M-H)-		PP2724	FA	6.161	1530.3	(M-H)-
PP2669	FA	6.523	1548.2	(M-H)-		PP2726	FA	6.551	1485.5	(M+H)+
PP2670	FA	6.591	1553.4	(M+H)+		PP2728	FA	6.440	1500.2	(M-H)-

PP2730	FA	6.377	1548.2	(M-H)-		PP2787	FA	6.389	1492.1	(M-H)-
PP2732	AA	8.056	1564.3	(M-H)-		PP2788	FA	5.749	1505.7	(M-H)-
PP2734	FA	6.159	1542.2	(M-H)-		PP2789	FA	6.021	1508.1	(M-H)-
PP2736	FA	6.053	1558.3	(M-H)-		PP2790	AA	7.643	1452.1	(M-H)-
PP2738	AA	8.199	1512.0	(M-H)-		PP2791	FA	5.812	1453.7	(M-H)-
PP2740	FA	6.332	1527.5	(M-H)-		PP2796	AA	7.867	1491.6	(M-H)-
PP2742	FA	6.635	1574.3	(M-H)-		PP2797	FA	5.783	1477.6	(M-H)-
PP2744	FA	6.369	1576.2	(M-H)-		PP2798	FA	5.709	1478.2	(M-H)-
PP2746	FA	6.421	1568.1	(M-H)-		PP2799	FA	5.761	1441.8	(M-H)-
PP2748	FA	6.137	1569.6	(M-H)-		PP2800	FA	6.216	1505.6	(M-H)-
PP2749	FA	6.697	1539.4	(M+H)+		PP2801	FA	6.115	1504.2	(M-H)-
PP2750	AA	8.179	1540.1	(M-H)-		PP2802	FA	6.007	1492.3	(M-H)-
PP2751	FA	6.053	1491.6	(M-H)-		PP2803	FA	5.932	1498.2	(M-H)-
PP2752	FA	6.201	1521.6	(M-H)-		PP2804	FA	5.713	1478.0	(M-H)-
PP2753	FA	5.839	1486.1	(M-H)-		PP2805	AA	8.045	1467.5	(M-H)-
PP2754	FA	5.980	1516.3	(M-H)-		PP2806	AA	8.213	1574.1	(M-H)-
PP2755	FA	6.071	1456.1	(M-H)-		PP2807	FA	5.979	1532.0	(M-H)-
PP2756	FA	6.223	1486.1	(M-H)-		PP2808	FA	6.503	1520.3	(M-H)-
PP2757	FA	6.379	1518.2	(M-H)-		PP2809	FA	5.776	1525.8	(M-H)-
PP2760	FA	6.049	1527.6	(M-H)-		PP2810	FA	6.349	1473.8	(M-H)-
PP2761	AA	8.205	1481.8	(M-H)-		PP2811	AA	7.927	1496.0	(M-H)-
PP2762	AA	8.177	1498.0	(M-H)-		PP2812	FA	6.707	1489.4	(M+H)+
PP2763	FA	6.123	1562.0	(M-H)-		PP2813	FA	6.268	1558.1	(M-H)-
PP2764	FA	6.024	1542.0	(M+H)+		PP2814	FA	6.611	1489.5	(M+H)+
PP2765	FA	5.907	1556.3	(M-H)-		PP2815	AA	7.840	1551.7	(M-H)-
PP2766	FA	6.264	1528.5	$(M+NH_4)+$		PP2816	FA	6.765	1502.3	(M+H)+
PP2767	FA	6.167	1525.5	(M-H)-		PP2817	FA	6.267	1540.8	$(M+NH_4)+$
PP2768	FA	6.520	1572.3	(M-H)-		PP2818	FA	7.097	1532.7	$(M+NH_4)+$
PP2769	FA	6.240	1574.0	(M-H)-		PP2819	AA	8.221	1535.9	(M-H)-
PP2770	FA	6.315	1566.3	(M-H)-		PP2820	FA	6.523	1457.5	(M+H)+
PP2771	FA	6.020	1568.3	(M-H)-		PP2821	AA	8.080	1561.6	(M+Na)+
PP2772	FA	6.023	1469.7	(M-H)-		PP2822	FA	6.369	1528.9	$(M+NH_4)+$
PP2773	FA	6.115	1542.1	(M-H)-		PP2823	FA	6.396	1544.1	(M-H)-
PP2776	FA	6.231	1546.2	(M-H)-		PP2824	FA	6.221	1521.6	(M-H)-
PP2777	FA	6.813	1506.1	(M-H)-		PP2825	FA	5.976	1552.3	(M-H)-
PP2778	FA	6.300	1450.0	(M-H)-		PP2826	FA	6.267	1556.1	(M-H)-
PP2779	FA	6.611	1452.1	(M-H)-		PP2827	FA	6.435	1520.1	(M-H)-
PP2780	FA	5.708	1527.6	(M-H)-		PP2828	FA	6.191	1550.3	(M-H)-
PP2781	FA	5.960	1530.0	(M-H)-		PP2829	FA	6.472	1553.9	(M-H)-
PP2782	FA	5.519	1474.3	(M-H)-		PP2830	AA	8.208	1540.1	(M-H)-
PP2783	FA	5.760	1476.2	(M-H)-		PP2831	FA	6.457	1574.0	(M-H)-
PP2784	FA	6.280	1544.2	(M-H)-		PP2832	FA	6.145	1551.8	(M+H)+
PP2785	FA	6.588	1546.0	(M-H)-		PP2833	FA	6.180	1585.8	(M+H)+
PP2786	FA	6.111	1489.7	(M-H)-		PP2834	FA	6.311	1541.5	(M+H)+

PP2835	FA	6.177	1527.4	(M+H)+		PP2881	FA	6.707	1522.1	(M-H)-
PP2836	FA	6.205	1559.8	(M-H)-		PP2883	FA	6.267	1484.1	(M-H)-
PP2837	FA	6.029	1509.6	(M-H)-		PP2884	FA	6.308	1472.1	(M-H)-
PP2838	FA	6.079	1544.0	(M-H)-		PP2885	AA	8.295	1488.1	(M-H)-
PP2839	FA	6.181	1510.1	(M-H)-		PP2886	FA	6.524	1468.1	(M-H)-
PP2840	FA	5.932	1540.0	(M-H)-		PP2888	AA	8.199	1536.1	(M+H)+
PP2841	AA	7.976	1543.9	(M-H)-		PP2889	FA	6.476	1545.3	$(M+NH_4)+$
PP2842	FA	6.152	1556.0	(M-H)-		PP2890	FA	6.416	1481.8	(M+H)+
PP2843	AA	8.048	1520.0	(M-H)-		PP2891	AA	8.177	1472.3	(M-H)-
PP2844	FA	6.335	1554.0	(M-H)-		PP2892	FA	6.859	1533.7	(M+H)+
PP2845	AA	7.976	1533.9	(M+Na)+		PP2893	FA	6.203	1542.3	$(M+NH_4)+$
PP2846	FA	5.877	1540.2	(M-H)-		PP2894	FA	6.661	1480.4	(M+H)+
PP2847	FA	6.183	1544.0	(M-H)-		PP2895	FA	6.008	1487.8	$(M+NH_4)+$
PP2848	FA	6.485	1504.0	(M-H)-		PP2896	FA	6.300	1531.3	(M-H)-
PP2849	FA	6.236	1500.2	(M-H)-		PP2897	FA	5.977	1528.4	$(M+NH_4)+$
PP2850	FA	5.533	1501.7	(M-H)-		PP2898	FA	6.095	1478.9	(M+H)+
PP2852	FA	6.504	1550.0	(M-H)-		PP2899	FA	5.781	1455.5	(M-H)-
PP2853	FA	6.061	1512.3	(M-H)-		PP2900	FA	6.797	1528.3	(M-H)-
PP2854	FA	6.109	1500.1	(M-H)-		PP2901	FA	5.625	1496.9	(M+H)+
PP2855	FA	6.333	1495.6	(M-H)-		PP2902	AA	8.317	1474.4	(M-H)-
PP2856	FA	6.161	1488.3	(M-H)-		PP2904	FA	6.497	1525.5	(M-H)-
PP2857	FA	5.945	1519.8	(M-H)-		PP2905	FA	5.593	1510.3	(M+H)+
PP2858	FA	6.411	1517.6	(M+H)+		PP2906	FA	6.292	1471.5	(M-H)-
PP2859	AA	8.267	1580.3	(M+H)+		PP2907	FA	6.101	1518.3	(M-H)-
PP2860	FA	5.881	1542.5	$(M+NH_4)+$		PP2908	FA	6.263	1512.7	(M+H)+
PP2861	FA	6.511	1540.2	(M+H)+		PP2909	FA	5.573	1478.3	(M-H)-
PP2862	FA	6.343	1518.3	(M-H)-		PP2910	AA	7.989	1457.5	(M-H)-
PP2863	FA	6.645	1510.3	(M-H)-		PP2911	FA	5.092	1450.3	(M-H)-
PP2864	FA	5.904	1523.9	(M-H)-		PP2912	FA	5.909	1515.8	$(M+NH_4)+$
PP2865	FA	6.160	1559.8	(M-H)-		PP2913	FA	6.317	1558.4	(M-H)-
PP2866	FA	6.205	1540.0	(M-H)-		PP2914	FA	5.697	1443.4	(M-H)-
PP2867	FA	5.716	1540.0	(M-H)-		PP2915	FA	5.887	1474.3	(M-H)-
PP2868	FA	5.692	1540.7	$(M+NH_4)+$		PP2916	FA	6.348	1521.6	(M+H)+
PP2869	FA	6.197	1500.3	(M-H)-		PP2917	AA	7.725	1522.3	(M-H)-
PP2870	FA	6.725	1510.3	(M-H)-		PP2918	FA	6.041	1492.3	(M-H)-
PP2871	FA	6.103	1496.1	(M-H)-		PP2920	AA	7.939	1484.1	(M-H)-
PP2872	FA	6.544	1509.2	$(M+NH_4)+$		PP2921	FA	6.265	1454.0	(M-H)-
PP2873	FA	6.159	1492.4	(M-H)-		PP2922	FA	6.144	1466.4	(M-H)-
PP2874	FA	6.095	1495.7	(M-H)-		PP2923	AA	7.680	1468.3	(M-H)-
PP2875	FA	6.425	1511.6	(M-H)-		PP2928	FA	6.740	1516.3	(M-H)-
PP2876	FA	5.951	1512.1	(M-H)-		PP2929	FA	6.316	1518.3	(M-H)-
PP2877	FA	6.377	1533.4	(M+H)+		PP2931	FA	6.245	1464.2	(M-H)-
PP2879	FA	6.431	1472.2	(M-H)-		PP2932	FA	5.867	1466.3	(M-H)-
PP2880	FA	5.748	1474.2	(M-H)-		PP2934	AA	7.883	1514.4	(M+H)+

PP2935	FA	5.977	1514.3	(M-H)-		PP2985	FA	6.333	1540.1	(M-H)-
PP2936	FA	5.960	1484.3	(M-H)-		PP2986	FA	6.467	1538.2	(M-H)-
PP2937	FA	5.852	1460.4	(M-H)-		PP2987	FA	6.447	1514.1	(M-H)-
PP2938	FA	5.505	1462.4	(M-H)-		PP2988	FA	6.025	1504.4	(M-H)-
PP2941	FA	6.033	1487.6	(M+H)+		PP2989	FA	6.259	1506.3	(M-H)-
PP2946	FA	6.283	1532.3	(M-H)-		PP2990	FA	6.219	1486.4	(M-H)-
PP2947	FA	6.099	1478.1	(M-H)-		PP2991	FA	6.116	1480.3	(M-H)-
PP2948	FA	6.524	1530.3	(M-H)-		PP2992	FA	5.808	1498.4	(M-H)-
PP2949	FA	6.351	1476.3	(M-H)-		PP2993	FA	5.924	1506.2	(M-H)-
PP2950	FA	5.992	1531.1	(M+H)+		PP2994	FA	6.016	1480.1	(M-H)-
PP2951	AA	7.791	1475.3	(M-H)-		PP2995	FA	6.005	1480.3	(M-H)-
PP2952	FA	6.541	1546.4	(M+H)+		PP2996	AA	8.119	1570.2	(M-H)-
PP2953	FA	6.660	1526.9	$(M+NH_4)+$		PP2997	FA	6.417	1476.2	(M-H)-
PP2954	AA	7.919	1540.3	(M-H)-		PP2998	FA	6.335	1516.2	(M-H)-
PP2955	FA	6.400	1549.4	$(M+NH_4)+$		PP2999	FA	6.447	1488.3	(M-H)-
PP2956	FA	6.559	1543.7	(M+H)+		PP3000	FA	5.547	1572.1	(M-H)-
PP2957	FA	6.020	1530.4	(M+H)+		PP3001	FA	6.341	1462.2	(M-H)-
PP2958	FA	6.521	1523.1	$(M+NH_4)+$		PP3002	FA	5.379	1518.1	(M-H)-
PP2959	FA	6.475	1513.2	$(M+NH_4)+$		PP3003	FA	6.047	1488.0	(M-H)-
PP2960	FA	6.047	1480.3	(M-H)-		PP3004	FA	6.167	1462.2	(M-H)-
PP2961	FA	6.456	1532.2	(M-H)-		PP3005	FA	6.041	1500.3	(M-H)-
PP2962	AA	8.156	1441.9	(M-H)-		PP3006	FA	5.853	1474.3	(M-H)-
PP2963	FA	6.228	1478.3	(M-H)-		PP3007	FA	5.753	1500.0	(M-H)-
PP2964	FA	6.672	1530.1	(M-H)-		PP3008	FA	5.793	1474.3	(M-H)-
PP2965	FA	6.563	1530.2	(M-H)-		PP3009	FA	6.189	1470.3	(M-H)-
PP2966	AA	7.964	1478.1	(M-H)-		PP3010	FA	6.220	1482.3	(M-H)-
PP2967	FA	6.339	1476.2	(M-H)-		PP3011	FA	6.059	1456.2	(M-H)-
PP2968	FA	6.335	1526.4	(M-H)-		PP3012	FA	5.869	1482.2	(M-H)-
PP2969	FA	6.480	1546.2	(M-H)-		PP3013	FA	5.959	1456.3	(M-H)-
PP2970	FA	5.832	1474.3	(M-H)-		PP3014	FA	6.759	1572.1	(M-H)-
PP2971	FA	6.519	1558.2	(M-H)-		PP3015	FA	6.685	1558.1	(M-H)-
PP2972	AA	8.081	1498.1	(M-H)-		PP3017	FA	6.524	1558.1	(M-H)-
PP2973	AA	8.073	1532.2	(M-H)-		PP3018	AA	8.265	1518.2	(M-H)-
PP2974	FA	6.131	1445.8	(M+H)+		PP3019	FA	6.489	1504.1	(M-H)-
PP2975	FA	6.192	1558.1	(M-H)-		PP3021	FA	6.353	1505.4	(M+H)+
PP2976	FA	6.215	1523.9	(M-H)-		PP3022	FA	5.872	1574.1	(M-H)-
PP2977	FA	6.259	1532.2	(M-H)-		PP3026	FA	5.624	1520.2	(M-H)-
PP2978	FA	5.941	1470.3	(M-H)-		PP3030	FA	6.300	1534.4	(M-H)-
PP2979	FA	6.697	1528.2	(M-H)-		PP3031	FA	6.657	1497.5	(M+H)+
PP2980	FA	6.337	1522.0	(M-H)-		PP3032	FA	5.919	1514.4	(M-H)-
PP2981	FA	6.735	1540.2	(M-H)-		PP3033	FA	5.880	1524.4	(M-H)-
PP2982	FA	6.055	1468.1	(M-H)-		PP3034	FA	5.919	1538.3	(M-H)-
PP2983	FA	6.647	1514.1	(M-H)-		PP3035	FA	5.607	1500.4	(M-H)-
PP2984	FA	6.287	1556.2	(M-H)-		PP3036	FA	6.156	1539.9	(M+H)+

PP3037	FA	5.600	1523.8	(M-H)-		PP3084	FA	5.783	1498.2	(M-H)-
PP3038	FA	5.808	1500.4	(M-H)-		PP3085	FA	5.949	1510.0	(M-H)-
PP3039	FA	6.689	1524.9	$(M+NH_4)+$		PP3086	FA	6.189	1524.4	(M-H)-
PP3040	FA	6.124	1493.4	(M+H)+		PP3087	FA	5.604	1466.2	(M-H)-
PP3044	FA	6.105	1518.1	(M-H)-		PP3088	FA	6.248	1524.1	(M-H)-
PP3045	AA	7.909	1482.0	(M-H)-		PP3089	AA	7.901	1469.4	(M+H)+
PP3046	FA	6.276	1495.4	(M+H)+		PP3090	FA	6.193	1526.1	(M-H)-
PP3047	FA	5.712	1480.1	(M-H)-		PP3091	FA	5.963	1512.3	(M-H)-
PP3048	FA	6.433	1532.4	(M-H)-		PP3092	FA	5.997	1469.5	(M+H)+
PP3049	AA	7.837	1491.9	(M-H)-		PP3093	FA	6.052	1524.1	(M-H)-
PP3050	FA	6.499	1497.4	(M+H)+		PP3094	FA	5.849	1524.1	(M-H)-
PP3051	FA	6.605	1507.6	(M-H)-		PP3095	FA	6.699	1592.4	(M-H)-
PP3052	FA	6.025	1493.9	(M-H)-		PP3096	FA	6.632	1540.4	(M+H)+
PP3053	FA	6.445	1517.8	(M-H)-		PP3097	FA	6.199	1580.4	(M+H)+
PP3054	FA	6.717	1533.4	(M+H)+		PP3098	FA	6.112	1524.4	(M-H)-
PP3055	FA	6.424	1465.4	(M+H)+		PP3099	FA	6.524	1594.3	(M+H)+
PP3056	FA	5.672	1452.0	(M-H)-		PP3100	FA	6.423	1538.4	(M-H)-
PP3057	FA	6.404	1493.9	(M-H)-		PP3101	FA	6.023	1578.4	(M-H)-
PP3058	FA	6.616	1524.5	$(M+NH_4)+$		PP3102	FA	5.915	1526.2	(M+H)+
PP3059	FA	6.168	1498.5	$(M+NH_4)+$		PP3103	FA	6.276	1566.4	(M-H)-
PP3060	FA	6.128	1516.2	(M-H)-		PP3104	FA	6.141	1512.4	(M-H)-
PP3061	AA	8.037	1524.9	$(M+NH_4)+$		PP3105	FA	5.753	1552.3	(M-H)-
PP3062	AA	7.981	1493.6	(M-H)-		PP3106	FA	5.616	1498.3	(M-H)-
PP3063	FA	5.748	1486.0	(M-H)-		PP3108	FA	5.989	1534.2	(M-H)-
PP3064	FA	6.260	1524.3	(M-H)-		PP3109	FA	6.083	1548.0	(M-H)-
PP3065	FA	5.752	1510.0	(M-H)-		PP3110	FA	6.917	1598.4	(M-H)-
PP3066	FA	5.829	1511.9	(M-H)-		PP3111	FA	6.932	1546.3	(M+H)+
PP3067	FA	6.045	1526.1	(M-H)-		PP3112	FA	6.408	1584.1	(M-H)-
PP3068	FA	6.267	1537.7	(M-H)-		PP3113	FA	6.312	1530.3	(M-H)-
PP3069	FA	5.955	1495.5	(M+H)+		PP3114	FA	6.748	1598.4	(M-H)-
PP3070	FA	6.140	1538.2	(M-H)-		PP3115	FA	6.651	1544.4	(M-H)-
PP3071	FA	6.035	1483.4	(M+H)+		PP3116	FA	6.232	1584.3	(M-H)-
PP3072	FA	5.720	1512.1	(M-H)-		PP3117	FA	6.125	1530.3	(M-H)-
PP3073	FA	5.929	1524.2	(M-H)-		PP3118	FA	6.501	1572.3	(M-H)-
PP3074	FA	5.615	1480.2	(M-H)-		PP3119	FA	6.367	1518.3	(M-H)-
PP3075	FA	5.944	1523.5	(M-H)-		PP3120	FA	5.971	1558.2	(M-H)-
PP3076	FA	5.733	1467.8	(M-H)-		PP3121	FA	5.831	1504.2	(M-H)-
PP3077	FA	5.711	1498.3	(M-H)-						
PP3078	FA	5.872	1512.1	(M-H)-						
PP3079	FA	6.055	1543.4	$(M+NH_4)+$						
PP3080	FA	6.057	1524.1	(M-H)-						
PP3081	FA	5.748	1480.3	(M-H)-						
PP3082	FA	6.144	1525.7	(M+H)+						
PP3083	FA	5.876	1498.3	(M-H)-						

[1162] 実施例２　薬理学的試験

表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によるＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、ＨＲＡＳに対す

る化合物の結合評価

ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳおよびＨＲＡＳに対する化合物の結合親和性を解析するため、表面プラズモン共鳴法を用いた。装置としてＢｉａｃｏｒｅ　８Ｋ、８Ｋ＋またはＴ２００（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を用い、ランニングバッファーには１ｍＭ　ＤＴＴ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、０．０１％　Ｔｗｅｅｎ２０、１０μＭ　ＧＤＰ及び４％　ＤＭＳＯを含むＨＢＳ（１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ－ＮａＯＨ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、ｐＨ７．４）が用いられた。各化合物溶液の希釈系列はまず、ＤＭＳＯを溶媒として終濃度の１００倍濃い化合物溶液の希釈系列が作製され、その後希釈用バッファー（１ｍＭ　ＤＴＴ、１０ｍＭ　$MgCl_2$、０．０１％　Ｔｗｅｅｎ２０、１０μＭ　ＧＤＰ、３．０３％　ＤＭＳＯを含むＨＢＳ）にて１００倍希釈されることで調製された。

[1163] Ｂｉｏｔｉｎ化されたＡｖｉタグ融合ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳおよびＨＲＡＳタンパク質は大腸菌ＢＬ２１（ＤＥ３）株にて発現され、細胞破砕後、Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　Ｍｕｔｅｉｎ　ＭａｔｒｉｘおよびＳｕｐｅｒｄｅｘ７５を用いて精製された。精製後ＧＤＰがローディングされたＫＲＡＳ、ＮＲＡＳおよびＨＲＡＳタンパク質は、１００－３００ＲＵ程度の固定化量で、Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　ＲｅａｇｅｎｔにてコートされたＳｅｎｓｏｒ　Ｃｈｉｐ　ＣＡＰ（Ｃｙｔｉｖａ）の表面に固定化された。各化合物の結合評価はＳｉｎｇｌｅ　Ｃｙｃｌｅ　Ｋｉｎｅｔｉｃｓ法で行われ、ＲＡＳタンパク質非固定化表面および固定化表面に、ランニングバッファーまたは化合物溶液を添加し、結合レスポンスを得た。流速は１００μＬ／ｍｉｎとし、化合物添加サイクルにおいては異なる濃度の化合物溶液が低濃度から断続的に７５秒ずつ添加された。解離相は３５００秒観測された。ブランクサイクルでは化合物溶液ではなくランニングバッファーが断続的に添加された。サイクル毎にＢｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　ＲｅａｇｅｎｔおよびＲＡＳタンパク質は固定化され、各サイクル終了時にはＢｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｋｉｔ（Ｃｙｔｉｖａ）付属のＲｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　ｓｏ

ｌｕｔｉｏｎによってセンサーチップが再生された。測定は３０℃で行われた。

[1164] 得られたセンサーグラムはＢｉａｃｏｒｅ Ｉｎｓｉｇｈｔ Ｅｖａｌｕｔｉｏｎ Ｓｏｆｔｗａｒｅまたは Ｔ２００ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｓｏｆｔｗａｒｅにて、１：１結合モデルに基づくカーブフィッティングを行い、各化合物のＫＲＡＳ、ＮＲＡＳおよびＨＲＡＳに対する解離定数ＫＤが決定された。各被実験化合物のＫＲＡＳ野生型タンパクのＧＤＰ型に対するＫＤ値と、ＫＲＡＳのＫＤ値に対するＮＲＡＳ野生型タンパクおよびＨＲＡＳ野生型タンパクのＧＤＰ型に対するＫＤ値の比は表３７に示す。ＫＤの比は０．１以上３未満のものをＣ、３以上１０未満のものをＢ、１０以上２０未満のものをＡ、２０以上のものをＡＡと記した。またＮＲＡＳもしくはＨＲＡＳのＫＤ値を得られなかったものについては空欄とした。

[1165] ＮＣＩ－Ｈ４４１細胞増殖阻害活性の測定

被験化合物は、液体分注機Ｅｃｈｏ（ＬＡＢＣＹＴＥ）を用いて４０ｎＬの系列希釈されたジメチルスルホキシド溶液としてＵ底３８４穴プレートに分注した。ヒト肺がん株ＮＣＩ－Ｈ４４１（ＡＴＣＣ）は、ＲＰＭＩ－１６４０培地（シグマ）に１０％牛胎児血清（シグマ）および２．５ｇ／Ｌ Ｄ－（＋）－ｇｌｕｃｏｓｅ ｓｏｌｕｔｉｏｎ，１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ，１ｍｍｏｌ／Ｌ ｓｏｄｉｕｍ ｐｙｒｕｖａｔｅを添加した培地で、２５０細胞／４０μＬとなるよう細胞懸濁液を調製した。この細胞懸濁液を被験化合物添加済みプレートに１ウェルあたり４０μＬ分注し、３７℃、５％炭酸ガスインキュベーターにて培養した。４日後、２０μＬのＣｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）（プロメガ）を各ウェルに添加し、蛍光を測定した。被験化合物無添加の対照に対する被験化合物添加時の増殖阻害率より、被験化合物の細胞増殖阻害活性を５０％増殖阻害濃度（IC_{50}値）として算出した。 各被実験化合物のIC_{50}値は表３７に示す。

[1166]

[表37]

化合物番号	KRAS KD (M)	NRAS /KRAS	HRAS /KRAS	NCI-H441 IC_{50} (nM)	化合物番号	KRAS KD (M)	NRAS /KRAS	HRAS /KRAS	NCI-H441 IC_{50} (nM)
PP0001	1.4E-10	C	C	6.3	PP0057	2.1E-10	C	B	6.2
PP0002	1.8E-10	C	C	2.1	PP0058	2.0E-09	C	C	25.8
PP0003	2.0E-09	C	C	41.4	PP0059	1.5E-10	B	C	6.1
PP0004	2.4E-09	C	C	52.9	PP0060	9.9E-11	B	B	1.5
PP0006	1.5E-09	C	C	20.6	PP0061	3.8E-09	B	C	84.4
PP0007	7.4E-11	C	C	4.8	PP0062	2.1E-10	C	C	3.8
PP0011	3.0E-10	C	C	5.8	PP0063	2.9E-09	C	C	39.3
PP0013	7.3E-11	C	C	9.8	PP0064	4.2E-10	C	C	9.9
PP0014	9.0E-11	C	C	2.0	PP0065	5.4E-10	C	C	4.3
PP0015	2.7E-09	C	C	24.5	PP0066	1.4E-09	B	C	26.1
PP0016	1.6E-09	C	C	24.6	PP0067	7.2E-11	C	C	2.7
PP0018	7.7E-11	C	C	7.0	PP0068	1.4E-10	C	C	9.1
PP0019	3.4E-10	C	C	6.7	PP0069	6.9E-09	C	C	39.7
PP0020	7.7E-10	C	C	9.9	PP0070	1.6E-10	C	B	2.1
PP0021	6.5E-10	C	C	9.8	PP0071	1.5E-10			3.8
PP0022	1.8E-10	B	C	14.4	PP0076	6.4E-11	C	C	10.9
PP0023	1.4E-10	B	C	4.5	PP0077	2.0E-10	C	B	5.3
PP0024	5.9E-09	B	C	101.6	PP0078	1.9E-10	C	B	4.8
PP0025	2.4E-09	C	C	27.5	PP0083	1.1E-09			11.3
PP0027	8.0E-10	C	C	17.1	PP0084	2.7E-09	C	B	50.0
PP0028	2.4E-09	C	C	54.5	PP0085	8.4E-09	C	C	108.5
PP0029	7.0E-09	C	C	26.4	PP0086	2.6E-10	C	B	6.4
PP0030	7.7E-09	C	C	86.7	PP0087	7.5E-10	C	C	24.0
PP0031	1.8E-10	B	C	11.4	PP0088	1.2E-10			4.1
PP0032	3.7E-10	C	C	26.9	PP0089	1.7E-10	C	B	5.5
PP0037	7.6E-09	C	C	429.7	PP0090	8.3E-11			1.9
PP0039	1.7E-10	C	C	20.1	PP0091	2.3E-10	C	B	4.1
PP0041	1.2E-10	B	C	62.7	PP0092	1.5E-10	C	C	3.7
PP0042	1.2E-10	C	C	7.2	PP0093	7.6E-11	C	B	2.2
PP0043	8.7E-10	C	C	20.4	PP0094	9.4E-10	C	C	10.6
PP0044	3.6E-09	C	C	142.2	PP0095	7.9E-10	C	C	18.2
PP0045	2.3E-09	C	C	292.3	PP0096	2.8E-09	C	C	68.9
PP0047	1.8E-08	C	C	229.3	PP0097	9.3E-09	C	C	240.1
PP0048	6.3E-08	C	C	464.1	PP0098	2.3E-10			9.4
PP0049	6.3E-09	C	C	201.4	PP0099	7.0E-10			18.7
PP0050	2.3E-08	B	C	499.0	PP0100	1.9E-10	B	C	24.3
PP0051	9.1E-10	C	C	22.1	PP0101	1.6E-10	B	C	10.4
PP0052	1.2E-10	C	B	1.7	PP0102	2.0E-10	C	C	13.4
PP0053	1.2E-10	C	C	4.6	PP0103	1.5E-10	B	C	8.2
PP0054	4.5E-09	C	C	82.0	PP0104	2.5E-10	B	C	6.7
PP0055	2.7E-10	C	C	3.5	PP0105	1.4E-10	B	C	8.3
PP0056	2.9E-09	C	B	49.6	PP0106	1.9E-10	C	B	12.3

PP0107	1.7E-09	C	C	32.2	PP0156	1.2E-10	C	B	8.1
PP0108	2.0E-10	C	C	9.0	PP0158	8.5E-10	A	B	15.4
PP0109	1.3E-09	C	B	21.7	PP0162	1.7E-08	B	C	165.8
PP0110	4.0E-09	C	B	56.5	PP0165	2.9E-09	B	B	35.0
PP0112	3.6E-10	C	B	6.1	PP0166	2.0E-09	C	B	24.9
PP0113	7.5E-10	C	B	7.1	PP0168	6.7E-10	C	B	26.6
PP0114	1.6E-10	C	C	6.1	PP0169	3.5E-11	B	B	2.3
PP0115	2.1E-10	C	C	2.0	PP0170	1.2E-10	B	B	5.2
PP0116	2.7E-10	C	C	6.8	PP0171	3.1E-10	B	C	6.9
PP0117	1.9E-10	B	B	9.2	PP0172	1.3E-10	B	C	3.8
PP0118	2.1E-10	C	C	6.0	PP0173	6.7E-10	B	C	11.6
PP0119	1.0E-10	C	C	1.6	PP0174	1.5E-10	B	B	5.2
PP0120	1.9E-10	B	C	5.6	PP0175	3.5E-10	B	B	6.6
PP0121	2.1E-09	C	C	29.5	PP0176	5.5E-10	B	C	17.7
PP0122	3.2E-10	C	C	12.0	PP0177	5.5E-10	B	C	34.4
PP0123	8.3E-10	B	C	12.5	PP0178	7.3E-11	C	B	1.5
PP0124	3.5E-09	C	C	48.8	PP0179	1.1E-10	C	B	4.5
PP0126	4.3E-10	C	C	9.3	PP0180	7.2E-10	C	C	7.5
PP0127	9.2E-10	C	C	25.3	PP0181	8.1E-11	C	B	1.5
PP0128	2.5E-10	C	C	10.4	PP0182	8.8E-10	C	B	6.2
PP0129	2.0E-10	B	C	8.8	PP0183	1.7E-10	C	B	1.6
PP0130	2.5E-10	C	C	8.8	PP0184	3.2E-10	C	B	2.1
PP0131	1.4E-10	B	C	11.1	PP0185	1.1E-09	C	B	32.2
PP0132	2.0E-10	C	C	14.8	PP0186	1.7E-09	C	B	20.5
PP0133	8.0E-11	B	C	6.4	PP0187	1.9E-10	B	C	3.0
PP0134	6.6E-10	C	B	18.5	PP0188	2.5E-10	B	C	3.9
PP0135	7.5E-10	B	C	26.1	PP0189	2.2E-10	B	C	3.0
PP0136	1.3E-09			19.6	PP0190	1.3E-10	B	B	4.1
PP0137	4.7E-10			13.4	PP0191	1.4E-10	C	B	3.9
PP0138	7.7E-10	C	C	20.6	PP0192	1.9E-10	C	B	2.6
PP0139	2.3E-07	C	C	1495.7	PP0193	1.7E-10	C	C	1.4
PP0140	8.0E-07	C	B	712.5	PP0194	9.0E-11	C	B	1.9
PP0141	5.5E-10	C	B	3.5	PP0195	9.1E-11	B	C	2.7
PP0144	2.4E-10	B	C	18.3	PP0196	1.5E-10	C	C	3.7
PP0145	5.0E-10	B	B	8.8	PP0197	1.3E-10	B	C	3.6
PP0146	4.2E-10	B	B	23.9	PP0198	1.9E-10	C	B	5.7
PP0148	3.4E-09	B	B	38.0	PP0199	1.3E-10	B	C	3.5
PP0149	2.3E-08	C	B	317.4	PP0200	2.2E-10	C	C	2.5
PP0150	1.7E-09	B	C	49.1	PP0201	6.0E-11	B	C	3.4
PP0151	5.0E-10	C	C	5.3	PP0202	7.6E-11	B	C	3.9
PP0152	2.8E-09	C	B	37.9	PP0203	9.4E-11	C	C	2.8
PP0153	3.3E-10	C	C	11.6	PP0204	2.1E-10	C	C	5.4
PP0154	2.3E-10	C	B	9.9	PP0205	1.1E-10	C	C	4.6
PP0155	1.8E-10	B	C	2.8	PP0206	7.1E-11	C	B	2.2

PP0207	6.6E-11	B	C	1.9	PP0251	2.5E-10			8.4
PP0208	2.6E-10	C	C	4.6	PP0252	3.4E-10	B	B	19.4
PP0209	1.1E-07	C	C	568.8	PP0253	5.5E-10	B	B	15.1
PP0210	5.2E-10	C	C	17.1	PP0254	1.6E-10	B	C	5.6
PP0211	2.7E-10	B	C	10.8	PP0256	9.9E-10	B	C	26.6
PP0212	9.8E-11	C	C	26.6	PP0257	1.4E-09	B	B	30.8
PP0213	2.5E-10	C	C	10.3	PP0258	5.2E-10	B	C	11.3
PP0214	1.3E-10	B	C	5.4	PP0259	4.2E-10	C	B	10.2
PP0215	4.1E-10	C	C	4.8	PP0260	3.9E-10	B	C	16.8
PP0216	2.8E-10	C	B	3.0	PP0261	1.4E-10	B	C	4.6
PP0217	1.8E-10	C	C	18.1	PP0262	4.4E-11	B	B	1.9
PP0218	2.0E-10	C	C	3.9	PP0263	4.7E-10	B	C	19.2
PP0219	1.3E-10	C	B	2.2	PP0264	4.2E-10	B	C	16.4
PP0220	3.5E-10	C	C	7.7	PP0265	2.8E-10	B	C	13.3
PP0221	1.9E-10	C	C	2.9	PP0266	2.0E-10	B	C	15.2
PP0222	5.7E-10	C	C	17.1	PP0267	8.7E-10	B	B	38.2
PP0223	4.0E-10	C	C	5.0	PP0268	3.4E-10	C	B	15.4
PP0224	2.2E-10	C	B	2.0	PP0269	1.4E-09	C	B	34.7
PP0225	2.3E-10	C	C	2.4	PP0270	7.6E-10	C	B	8.5
PP0226	4.7E-10	C	B	15.3	PP0271	2.2E-10	C	B	6.5
PP0227	2.6E-10	C	B	4.1	PP0272	1.7E-10	C	B	3.7
PP0228	3.7E-11	C	B	1.8	PP0273	5.6E-10	C	B	12.2
PP0229	2.5E-10	B	B	24.7	PP0274	4.7E-10	C	B	9.1
PP0230	3.9E-10	B	C	15.5	PP0275	3.0E-10	C	C	9.3
PP0231	5.5E-10	B	C	13.1	PP0276	1.5E-07			752.2
PP0232	2.8E-10	B	B	4.7	PP0277	5.3E-10	C	C	6.7
PP0233	5.2E-11	B	C	1.6	PP0278	6.2E-10	C	B	12.4
PP0234	4.9E-10	B	C	49.9	PP0279	3.6E-10			15.0
PP0235	1.5E-10	B	C	4.5	PP0281	4.8E-10	C	C	7.8
PP0236	5.4E-10	B	C	20.3	PP0282	1.1E-10	C	C	3.9
PP0237	2.8E-10	B	C	4.0	PP0283	6.3E-11	C	C	1.9
PP0238	4.1E-11	C	C	1.3	PP0284	6.7E-10	C	B	29.0
PP0239	5.0E-11	C	B	6.2	PP0285	7.5E-10	C	B	18.9
PP0240	3.5E-11	B	C	7.9	PP0286	5.2E-10	C	B	35.0
PP0241	5.2E-11	B	C	4.9	PP0287	2.6E-10	C	C	14.5
PP0242	2.0E-10	C	C	5.0	PP0288	4.2E-10	C	B	14.3
PP0243	3.1E-10	B	C	23.2	PP0289	2.2E-09	B	B	76.4
PP0244	3.5E-09	C	B	17.4	PP0290	4.8E-09	B	C	149.0
PP0245	3.7E-10			22.9	PP0291	2.2E-09	B	B	31.0
PP0246	5.4E-11	B	C	1.8	PP0292	5.4E-10	B	C	36.3
PP0247	3.8E-10	B	C	41.3	PP0293	8.4E-10	B	C	37.6
PP0248	1.1E-09	B	B	84.0	PP0294	1.7E-09	B	C	55.4
PP0249	6.9E-10	B	C	25.5	PP0295	5.2E-10	B	C	33.2
PP0250	1.2E-10	B	C	6.7	PP0296	1.5E-10	B	C	4.3

PP0297	2.3E-09	B	C	74.3	PP0341	1.4E-09	B	B	134.9
PP0298	3.0E-09	B	C	41.1	PP0342	1.7E-09	B	B	141.0
PP0299	1.4E-09	B	B	20.2	PP0343	1.3E-09	C	B	47.6
PP0300	1.4E-09	B	C	73.9	PP0344	1.1E-09	C	B	82.9
PP0301	4.8E-09	B	C	88.2	PP0345	1.3E-09	C	B	54.9
PP0302	1.6E-09	B	C	126.2	PP0346	1.2E-09	C	B	69.5
PP0303	4.0E-09	B	B	349.2	PP0347	3.6E-10	C	B	10.9
PP0304	1.9E-09	B	B	112.4	PP0348	3.8E-10	C	B	15.1
PP0305	9.6E-10	B	C	49.6	PP0349	7.3E-10	C	B	75.9
PP0306	1.2E-09	B	B	141.5	PP0350	1.1E-09	C	B	69.8
PP0307	2.1E-09	B	B	204.8	PP0351	1.1E-09	C	B	39.0
PP0308	1.1E-09	B	B	56.0	PP0352	8.2E-10	C	B	72.4
PP0309	2.9E-10	B	B	11.7	PP0353	4.7E-10	C	B	46.7
PP0310	4.5E-10	B	C	13.8	PP0354	4.4E-10	C	B	24.7
PP0311	3.3E-09	B	B	146.6	PP0355	3.3E-10	B	B	48.2
PP0312	3.4E-09	B	B	82.4	PP0356	4.9E-10	B	B	99.4
PP0313	2.2E-09	B	C	56.6	PP0357	4.0E-10	B	B	39.8
PP0314	1.6E-09	B	C	58.1	PP0358	3.3E-10	B	C	34.8
PP0315	3.8E-09	B	B	148.0	PP0359	1.4E-10	B	B	33.1
PP0316	5.4E-11	C	B	2.8	PP0360	2.5E-10	B	C	18.0
PP0317	8.6E-10	B	B	32.2	PP0361	7.2E-10	B	C	69.0
PP0318	3.4E-11	B	B	2.3	PP0362	1.0E-09	B	B	148.6
PP0319	1.8E-09	B	B	23.5	PP0363	1.0E-09	B	C	91.4
PP0320	9.0E-10	B	B	92.3	PP0364	7.7E-10	B	B	103.0
PP0321	1.0E-09	B	B	55.7	PP0365	2.9E-10	B	B	42.6
PP0322	8.4E-10	B	C	74.2	PP0366	3.8E-10	B	B	80.2
PP0323	2.5E-10	B	B	64.0	PP0367	1.3E-09	B	B	99.1
PP0324	4.1E-10	B	B	38.5	PP0368	1.7E-09	B	B	114.8
PP0325	1.1E-09	B	B	163.2	PP0369	1.9E-09	B	C	68.9
PP0326	1.5E-09	B	B	172.5	PP0370	1.5E-09	B	C	63.2
PP0327	1.9E-09	B	B	162.5	PP0371	4.8E-10	B	C	30.9
PP0328	1.6E-09	B	B	242.6	PP0372	7.9E-10	B	B	34.2
PP0329	7.4E-10	B	C	65.8	PP0373	1.2E-09	B	B	152.0
PP0330	9.5E-10	B	C	98.2	PP0374	1.8E-09	B	B	141.9
PP0331	2.8E-09	B	B	84.7	PP0375	2.3E-09	B	B	57.1
PP0332	3.2E-09	B	B	167.1	PP0376	2.0E-09	B	B	114.2
PP0333	2.4E-09	B	C	41.6	PP0377	7.0E-10	B	C	33.4
PP0334	4.7E-09	B	C	129.7	PP0378	8.5E-10	B	B	109.6
PP0335	1.3E-09	B	C	41.7	PP0379	3.8E-10	C	B	4.4
PP0336	1.6E-09	B	B	73.2	PP0380	5.9E-10	C	B	16.4
PP0337	2.5E-09	B	B	333.4	PP0381	4.9E-10	C	B	11.1
PP0338	3.6E-09	B	B	295.9	PP0382	3.5E-10	C	B	12.1
PP0339	5.0E-09	B	B	157.9	PP0383	2.4E-10	C	B	2.6
PP0340	3.7E-09	B	B	177.3	PP0384	1.8E-10	C	B	7.0

PP0385	3.7E-10			15.2	PP0429	3.9E-10	B	C	12.4
PP0386	6.9E-10	C	B	29.6	PP0430	2.6E-10	B	B	27.9
PP0387	5.4E-10	C	B	20.0	PP0431	3.5E-10	B	C	9.9
PP0388	7.8E-10	C	B	11.6	PP0432	1.7E-10	B	B	10.7
PP0389	1.6E-10	C	B	3.0	PP0433	1.5E-10	B	B	11.0
PP0390	2.0E-10	C	B	7.6	PP0434	1.2E-10	B	C	9.7
PP0391	9.2E-11	B	B	1.1	PP0435	4.7E-11	C	C	2.6
PP0392	6.7E-11	B	C	0.9	PP0436	5.4E-11	C	C	1.0
PP0393	1.1E-10	B	B	2.7	PP0437	3.6E-11	C	B	1.2
PP0394	2.4E-10	C	C	2.6	PP0438	3.0E-11	C	C	1.0
PP0395	6.8E-11	B	C	0.8	PP0439	2.1E-11			0.7
PP0396	1.3E-10	B	C	0.9	PP0440	4.6E-11	C	B	4.4
PP0397	1.2E-10	C	C	0.7	PP0441	7.2E-11	C	C	3.4
PP0398	4.8E-10	B	C	3.6	PP0442	3.7E-11	C	C	0.8
PP0399	3.3E-10	B	C	6.3	PP0443	2.7E-11	C	C	0.9
PP0400	1.7E-10	B	B	7.8	PP0444	3.1E-11	C	C	1.4
PP0401	1.5E-10	B	B	5.1	PP0445	2.5E-11	C	C	1.7
PP0402	1.2E-09	B	C	58.1	PP0446	1.0E-10	B	C	1.6
PP0403	8.3E-10	B	B	19.4	PP0447	1.8E-10	B	C	3.9
PP0404	3.7E-10	B	C	21.7	PP0448	1.5E-10	B	C	2.0
PP0405	3.1E-10	B	C	14.3	PP0449	3.5E-10	C	C	9.2
PP0406	4.2E-11	C	B	2.5	PP0450	3.8E-10	B	C	8.4
PP0407	1.1E-10	C	B	7.6	PP0451	7.5E-10			11.2
PP0408	9.4E-11	C	B	5.7	PP0452	7.3E-10	B	B	34.1
PP0409	5.6E-11	C	C	4.4	PP0453	1.2E-09	B	C	20.3
PP0410	5.8E-11	C	B	1.4	PP0454	7.3E-11	C	C	2.9
PP0411	4.6E-11	C	C	2.8	PP0455	1.8E-10			9.9
PP0412	4.3E-11	B	C	1.8	PP0456	7.0E-11	C	C	7.0
PP0413	4.9E-11	C	C	2.0	PP0457	8.3E-11	C	B	12.1
PP0414	2.9E-11	B	C	1.9	PP0460	1.4E-10	C	C	5.4
PP0415	1.8E-11	B	B	1.9	PP0461	4.9E-10	A	A	23.2
PP0416	2.7E-11	B	C	1.1	PP0462	3.2E-10	C	C	15.1
PP0417	7.4E-11	B	C	3.9	PP0463	5.4E-10	A	A	26.3
PP0418	7.4E-11	B	C	4.6	PP0464	9.2E-10	B	B	17.6
PP0419	6.7E-11	B	C	4.2	PP0465	5.1E-10	B	B	18.0
PP0420	3.4E-11	B	C	1.2	PP0466	2.0E-10	B	B	22.6
PP0421	3.3E-11	B	C	2.0	PP0467	5.9E-10	B	B	33.8
PP0422	1.7E-11	B	B	1.6	PP0468	8.0E-10	B	B	37.2
PP0423	1.8E-10	B	C	7.1	PP0469	7.6E-10	B	B	36.1
PP0424	1.7E-10	B	C	9.5	PP0470	5.5E-10	B	B	51.9
PP0425	9.9E-11	B	C	6.5	PP0471	9.3E-10	B	B	37.7
PP0426	1.2E-10	C	C	4.8	PP0472	7.7E-10	B	B	24.4
PP0427	1.1E-10	B	C	2.2	PP0473	5.6E-10	C	C	14.8
PP0428	6.3E-11	B	C	4.6	PP0474	6.3E-10	B	B	19.9

PP0475	4.6E-10	B	B	18.7	PP0525	1.4E-10	C	B	2.1
PP0476	2.0E-10	B	B	4.9	PP0526	7.4E-11	B	C	6.6
PP0477	1.1E-08	A	A	138.6	PP0527	2.1E-10	C	C	5.7
PP0478	4.0E-07			2751.8	PP0528	3.7E-10	C	C	21.8
PP0479	2.9E-08	B	B	2435.2	PP0529	9.5E-11	C	B	6.5
PP0480	3.1E-09	A	B	47.3	PP0530	6.0E-11	C	B	7.0
PP0481	8.5E-07	B	B	>1000	PP0531	1.4E-10	C	B	21.2
PP0483	3.4E-08	B	B	524.9	PP0532	6.6E-11	C	B	6.9
PP0484	3.2E-09	A	B	165.1	PP0533	1.7E-10	C	C	8.9
PP0485	2.8E-08	A	B	1264.5	PP0534	1.6E-10	B	B	16.7
PP0487	1.7E-09	B	B	260.4	PP0535	5.0E-10	C	B	55.4
PP0488	2.8E-09	A	B	54.3	PP0536	6.3E-10	B	B	21.8
PP0490	2.4E-09	B	B	50.5	PP0537	5.8E-09	C	C	196.7
PP0491	1.1E-09	B	B	33.1	PP0538	6.7E-10	B	B	78.0
PP0492	1.2E-09	B	B	31.9	PP0539	1.7E-10	B	B	6.3
PP0493	2.0E-09	B	B	628.4	PP0540	1.7E-08	B	B	765.9
PP0494	5.1E-10	B	B	135.9	PP0541	4.7E-10	B	B	83.3
PP0495	5.1E-09	A	B	837.4	PP0542	1.1E-10	B	B	3.4
PP0496	4.8E-09	B	B	398.7	PP0543	1.0E-09	B	B	41.5
PP0497	8.5E-10	B	B	44.2	PP0544	1.8E-08	B	B	646.9
PP0498	1.8E-08	B	B	147.2	PP0545	2.4E-10	B	B	14.0
PP0499	1.1E-09	B	B	44.9	PP0546	1.4E-10	B	B	5.9
PP0500	1.8E-08	B	B	962.8	PP0547	3.6E-10	B	B	21.5
PP0501	3.2E-09	B	B	715.8	PP0548	1.5E-08	C	B	500.8
PP0502	1.2E-08	A	B	1818.1	PP0549	6.2E-11	C	B	13.0
PP0503	4.4E-09	A	B	282.9	PP0550	5.7E-11	B	B	4.9
PP0504	1.4E-08	B	B	234.9	PP0551	3.8E-08	C	B	401.4
PP0505	1.0E-08	B	B	209.6	PP0552	5.2E-11	B	B	2.8
PP0506	2.5E-08	B	B	705.0	PP0553	4.9E-11	B	B	5.6
PP0507	9.4E-10	B	B	62.1	PP0554	3.6E-11	B	B	1.6
PP0508	2.9E-09	B	B	251.6	PP0555	6.6E-11	B	B	48.5
PP0509	2.4E-09	B	B	108.6	PP0556	2.4E-11	C	B	21.0
PP0510	1.2E-08	B	B	391.2	PP0557	1.1E-10	B	B	14.8
PP0511	1.6E-08	A	B	413.5	PP0558	6.7E-11	B	B	31.4
PP0512	3.7E-10	B	B	29.4	PP0559	1.6E-10	B	B	23.1
PP0513	6.2E-09	B	B	238.3	PP0560	5.0E-11	B	B	5.2
PP0514	1.1E-08	B	B	311.3	PP0561	3.1E-10	B	B	20.9
PP0515	2.9E-08	B	B	632.8	PP0562	4.0E-11	B	B	4.4
PP0516	1.0E-08	B	B	457.0	PP0563	1.0E-10	B	B	29.0
PP0520	9.9E-10	B	B	17.1	PP0564	1.8E-10	B	B	18.4
PP0521	7.2E-08	B	B	585.5	PP0565	1.6E-10	C	B	11.5
PP0522	2.8E-09	B	B	83.0	PP0566	2.9E-10	B	B	18.4
PP0523	1.2E-08	A	B	734.1	PP0567	2.1E-10	B	B	8.3
PP0524	1.1E-10	B	C	4.8	PP0568	1.1E-09	B	B	79.5

PP0569	3.4E-11	C	B	2.8	PP0620	6.9E-10	C	C	38.4
PP0570	4.6E-11	B	B	7.5	PP0621	2.4E-09	C	C	83.6
PP0571	5.0E-11	B	B	5.4	PP0622	1.1E-08	B	B	330.2
PP0572	1.4E-10	B	B	9.0	PP0626	7.1E-09	C	C	158.0
PP0573	3.4E-10	B	B	8.7	PP0627	3.3E-09	C	C	98.3
PP0574	2.6E-11	C	B	3.1	PP0628	2.4E-09	C	C	46.3
PP0575	2.3E-11	B	B	3.2	PP0629	2.4E-09	B	C	45.1
PP0576	1.9E-11	C	B	2.4	PP0630	6.9E-09	C	B	388.8
PP0577	1.9E-11	C	C	2.4	PP0631	5.9E-10	C	B	41.4
PP0578	2.9E-11	B	B	2.2	PP0632	1.1E-09	C	B	56.7
PP0579	1.7E-11	C	B	2.4	PP0633	2.3E-09	B	B	116.3
PP0580	1.5E-11	C	C	1.8	PP0634	4.0E-09	B	B	273.8
PP0581	2.0E-11	C	B	8.0	PP0635	2.7E-09	B	B	85.6
PP0582	2.0E-11	C	B	9.6	PP0636	8.6E-09	A	A	728.8
PP0583	1.9E-11	C	C	10.3	PP0637	2.3E-08	B	B	951.6
PP0584	7.7E-12	C	C	7.0	PP0638	3.4E-09	B	B	340.7
PP0585	2.2E-11	B	B	6.2	PP0639	8.5E-09	B	B	630.6
PP0586	1.0E-11	C	B	5.3	PP0640	2.0E-08	B	B	>600
PP0587	1.4E-11	C	C	5.1	PP0641	2.6E-08	A	A	>1300
PP0588	1.1E-10	B	B	16.7	PP0642	1.1E-07	B	B	2650.9
PP0589	3.6E-10	B	B	24.8	PP0643	7.4E-11	C	B	6.5
PP0590	2.7E-10	C	B	20.9	PP0644	1.5E-10	C	B	20.7
PP0591	8.7E-08	B	B	3887.5	PP0645	2.8E-11	B	B	12.0
PP0594	7.3E-11	C	B	2.5	PP0646	1.4E-10	C	B	17.0
PP0595	1.0E-09	C	B	80.0	PP0647	6.8E-10	C	B	45.0
PP0596	1.0E-10	B	B	8.3	PP0648	2.1E-10	B	B	20.8
PP0597	3.3E-10	B	B	18.2	PP0649	7.5E-10	C	B	30.2
PP0598	2.9E-10	B	B	19.6	PP0650	6.2E-10	C	B	45.7
PP0599	1.8E-07	C	B	2800.0	PP0651	6.0E-10	B	B	136.3
PP0605	2.8E-07	C	C	888.7	PP0652	2.5E-09	B	B	208.5
PP0606	1.8E-09	C	B	266.0	PP0653	1.4E-09	B	B	165.7
PP0607	9.7E-10	C	B	119.0	PP0654	2.0E-09	B	B	690.0
PP0608	1.7E-09	C	B	252.2	PP0655	1.9E-09	B	B	124.7
PP0609	3.9E-09	B	B	468.3	PP0656	3.9E-11	C	C	26.5
PP0610	4.9E-08	B	B	689.4	PP0657	7.6E-11	B	B	32.9
PP0611	7.3E-10	B	B	88.9	PP0658	3.4E-11	C	B	10.3
PP0612	3.9E-10	B	B	43.3	PP0659	4.2E-10	B	B	184.2
PP0613	6.0E-10	B	B	42.4	PP0660	2.9E-10	B	B	131.3
PP0614	1.1E-09	B	B	110.3	PP0661	3.4E-10	C	B	56.6
PP0615	6.2E-09	B	B	216.3	PP0662	3.1E-09	B	B	1569.0
PP0616	4.9E-09	B	B	73.8	PP0663	2.8E-10	B	B	22.7
PP0617	6.9E-09	B	B	159.1	PP0664	1.9E-10	B	B	15.3
PP0618	6.2E-09	C	C	79.1	PP0665	2.4E-10	B	B	15.6
PP0619	3.7E-09	C	C	70.7	PP0666	3.3E-10	B	B	19.1

PP0667	2.7E-10	B	B	8.8	PP0716	5.5E-11	C	B	6.3
PP0668	3.8E-10	B	B	22.7	PP0717	3.2E-11	B	B	4.8
PP0669	5.2E-10	B	B	20.3	PP0718	2.9E-11	C	B	42.3
PP0670	2.8E-10	B	B	11.3	PP0719	2.0E-11	C	B	8.5
PP0671	6.7E-10	B	B	32.5	PP0720	3.6E-11	C	B	13.7
PP0672	3.0E-10	B	B	19.7	PP0721	1.1E-08	B	B	4701.7
PP0673	1.2E-10	B	B	52.5	PP0722	2.5E-08	C	B	2599.5
PP0674	1.6E-10	B	B	13.9	PP0723	4.7E-10	B	B	10.8
PP0675	2.2E-10	B	B	25.5	PP0724	4.4E-10	B	B	127.3
PP0678	4.7E-10	B	B	35.6	PP0725	5.0E-09	B	B	193.9
PP0679	5.8E-10	B	B	40.2	PP0726	1.1E-09	B	B	32.7
PP0680	4.3E-10	B	B	21.2	PP0727	1.3E-09	B	B	85.2
PP0681	4.4E-10	B	B	24.2	PP0728	1.1E-08	B	B	252.0
PP0682	5.4E-10	B	B	22.6	PP0729	2.7E-09	B	B	216.0
PP0683	6.1E-10	B	B	44.7	PP0730	9.4E-11	C	C	29.6
PP0684	1.1E-09	B	B	45.0	PP0731	1.6E-09	B	B	109.6
PP0685	8.0E-10	B	B	52.3	PP0732	3.9E-11	C	B	39.6
PP0686	1.0E-09	B	B	65.7	PP0733	7.7E-10	B	B	220.1
PP0687	6.4E-10	B	B	44.1	PP0734	3.8E-10	B	C	28.8
PP0688	2.1E-10	A	B	187.4	PP0735	2.7E-10	B	C	40.9
PP0689	3.0E-10	B	B	34.4	PP0736	1.8E-09	B	C	129.9
PP0690	4.6E-10	B	B	60.7	PP0737	5.5E-10	B	C	38.2
PP0693	1.6E-11	C	C	3.8	PP0738	6.4E-10	B	B	99.2
PP0694	2.5E-11	C	C	3.5	PP0739	3.7E-09	B	C	296.8
PP0695	1.5E-11	C	C	2.9	PP0740	4.7E-10	B	C	51.2
PP0696	1.2E-11	B	B	3.3	PP0741	2.8E-10	B	B	51.5
PP0697	2.1E-11	C	C	3.8	PP0742	5.1E-10	B	B	73.3
PP0698	1.5E-11	C	C	4.1	PP0743	6.8E-10	B	C	76.3
PP0699	3.6E-11	C	C	2.9	PP0744	6.0E-11	B	B	57.0
PP0700	1.3E-11	C	B	2.9	PP0745	2.9E-11	B	C	3.9
PP0701	1.7E-11	C	B	3.8	PP0746	4.3E-10	B	C	35.4
PP0702	4.4E-11	C	C	3.3	PP0747	3.6E-10	B	C	45.9
PP0703	1.3E-11	C	B	26.7	PP0748	8.0E-11	B	B	10.7
PP0704	1.1E-11	C	C	11.4	PP0749	5.9E-10	B	C	19.8
PP0705	2.7E-11	C	C	17.5	PP0750	3.7E-10	B	C	11.1
PP0706	3.6E-09	B	B	5394.0	PP0751	5.2E-10	B	C	25.5
PP0708	2.6E-11	B	B	5.5	PP0752	5.4E-10	B	B	25.8
PP0709	3.0E-11	C	B	1.0	PP0753	1.4E-10	B	C	8.2
PP0710	2.9E-11	C	B	4.9	PP0754	4.9E-10	B	C	40.4
PP0711	2.5E-11	C	B	6.5	PP0755	5.6E-10	B	B	83.8
PP0712	4.2E-11	C	C	7.1	PP0756	8.7E-10	B	B	69.5
PP0713	3.3E-11	C	B	4.2	PP0757	4.0E-09	B	C	480.2
PP0714	4.7E-11	C	B	5.1	PP0758	1.6E-09	B	C	153.1
PP0715	3.5E-11	C	B	4.5	PP0759	2.7E-09	B	B	184.7

PP0760	1.6E-08	B	C	309.6	PP0805	1.6E-10	B	C	10.3
PP0761	1.6E-09	B	C	58.4	PP0806	1.9E-10	B	B	16.9
PP0762	7.3E-10	B	B	30.1	PP0807	5.9E-11	B	B	16.7
PP0763	9.8E-10	B	B	83.0	PP0808	2.7E-11	B	B	16.7
PP0764	3.4E-09	B	B	215.3	PP0809	2.7E-11	B	B	8.4
PP0765	3.1E-10	B	C	123.0	PP0810	4.0E-11	B	B	12.8
PP0766	9.6E-11	B	B	8.7	PP0811	8.3E-11	B	B	9.8
PP0767	1.9E-09	B	C	157.5	PP0812	2.2E-10	B	B	17.9
PP0768	9.7E-10	B	C	36.1	PP0813	4.0E-10	C	B	90.3
PP0769	2.1E-10	B	C	43.3	PP0814	3.9E-11	B	B	19.4
PP0770	8.4E-10	B	B	62.2	PP0815	3.9E-09	B	B	344.7
PP0771	3.3E-09	B	B	203.7	PP0816	5.0E-10	A	B	92.5
PP0772	4.3E-09	B	B	434.5	PP0817	3.6E-10	A	B	111.7
PP0773	4.0E-09	B	B	170.1	PP0818	1.7E-09	B	B	43.7
PP0774	1.7E-08	B	B	478.1	PP0819	5.6E-10	A	B	75.7
PP0775	9.2E-09	B	B	416.7	PP0820	1.2E-09	A	B	60.1
PP0776	1.5E-08	B	B	591.2	PP0821	2.0E-09	A	B	250.2
PP0778	1.0E-08	B	B	545.9	PP0822	5.7E-09	B	B	1988.1
PP0779	5.1E-09	B	B	364.5	PP0823	8.2E-10	A	B	130.5
PP0780	7.8E-09	B	B	527.3	PP0824	5.5E-11	A	A	23.6
PP0781	1.7E-08	B	B	651.2	PP0825	2.3E-10	A	A	26.5
PP0782	2.3E-09	B	B	425.1	PP0826	1.3E-10	C	B	11.5
PP0783	8.5E-10	B	B	122.1	PP0827	1.1E-10	C	C	15.7
PP0784	1.7E-08	B	B	446.6	PP0828	1.7E-10	C	C	7.3
PP0785	3.0E-09	B	B	324.4	PP0829	8.1E-11	B	C	4.4
PP0786	6.0E-10	B	B	44.8	PP0830	5.8E-11	C	C	3.4
PP0787	3.4E-10	C	B	38.3	PP0831	3.2E-10	C	C	3.7
PP0788	5.4E-11	B	C	7.1	PP0832	2.1E-10	C	C	21.5
PP0789	1.2E-10	C	B	12.5	PP0833	9.0E-10	B	B	41.3
PP0790	5.6E-10	C	B	28.8	PP0834	1.9E-10	A	B	13.6
PP0791	9.8E-10	C	B	86.0	PP0835	1.4E-10	B	B	122.1
PP0792	9.0E-10	C	B	111.9	PP0836	6.3E-10	B	B	359.8
PP0793	3.4E-09	C	B	689.7	PP0837	1.9E-10	B	B	63.4
PP0794	1.5E-09	C	B	122.5	PP0838	5.3E-10	B	B	50.4
PP0795	2.5E-09	C	B	355.8	PP0839	1.1E-09	B	B	122.5
PP0796	7.5E-09	C	B	437.6	PP0840	5.0E-09	B	B	571.8
PP0797	1.7E-09	C	B	80.6	PP0841	7.3E-10	B	B	112.5
PP0798	1.9E-09	C	B	61.5	PP0842	6.0E-10	B	B	173.8
PP0799	1.5E-09	C	B	36.3	PP0843	5.2E-10	B	B	38.6
PP0800	2.7E-09	C	B	186.4	PP0844	1.2E-09	B	B	50.2
PP0801	4.5E-10	C	B	28.7	PP0845	2.2E-09	B	B	134.9
PP0802	8.2E-11	C	B	6.5	PP0846	9.9E-10	B	B	22.2
PP0803	1.7E-09	C	B	52.5	PP0847	2.8E-10	B	B	135.6
PP0804	1.4E-09	C	B	40.9	PP0848	5.7E-10	B	B	37.5

PP0849	4.6E-10	B	B	35.7	PP0893	1.3E-09	B	B	226.5
PP0850	1.2E-08	B	B	3085.5	PP0894	8.8E-12	C	C	3.7
PP0851	5.2E-10	B	B	37.9	PP0895	7.2E-12	C	C	2.2
PP0852	4.6E-10	B	B	35.3	PP0896	1.8E-11	C	C	3.1
PP0853	6.7E-10	B	B	24.3	PP0898	8.8E-10	B	B	119.8
PP0854	3.8E-10	B	B	21.7	PP0899	9.9E-10	A	B	922.8
PP0855	8.4E-10	B	B	114.2	PP0900	1.2E-11	C	C	4.9
PP0856	9.6E-10	B	B	66.7	PP0901	3.0E-09	B	B	332.0
PP0857	1.4E-09	B	B	111.2	PP0902	6.3E-10	A	B	72.6
PP0858	6.6E-10	B	B	52.5	PP0903	3.6E-09	B	C	596.2
PP0859	3.1E-10	B	B	22.4	PP0904	8.0E-10	B	B	58.7
PP0860	1.1E-09	B	B	142.8	PP0905	7.9E-10	B	B	92.0
PP0861	6.6E-10	B	B	20.7	PP0906	2.9E-10	B	B	36.9
PP0862	1.1E-09	B	B	81.1	PP0907	1.6E-10	B	B	24.8
PP0863	6.0E-10	B	B	228.5	PP0908	1.9E-10	B	B	38.5
PP0864	4.9E-10	B	B	185.2	PP0909	4.8E-10	B	B	58.1
PP0865	1.1E-09	B	B	767.1	PP0910	6.2E-10	B	B	66.2
PP0866	5.3E-10	B	B	197.4	PP0911	6.0E-11	B	B	10.2
PP0867	1.2E-09	B	B	205.9	PP0912	3.2E-10	B	B	40.5
PP0868	5.3E-11	C	B	70.8	PP0913	1.1E-09	B	B	206.4
PP0869	5.6E-11	B	B	134.3	PP0914	4.3E-10	B	B	40.2
PP0870	5.7E-11	B	B	79.7	PP0915	1.4E-10	B	B	37.6
PP0871	4.0E-10	B	B	438.1	PP0916	3.4E-10	B	B	35.9
PP0872	1.7E-09	A	A	2599.3	PP0917	1.6E-10	B	B	25.2
PP0873	8.6E-10	A	B	896.1	PP0918	4.0E-10	B	B	27.7
PP0874	1.0E-10	C	B	4.9	PP0919	8.1E-10	B	B	109.5
PP0875	9.6E-11	C	B	4.8	PP0920	2.9E-10	B	B	75.5
PP0876	4.0E-10	C	C	7.1	PP0921	2.6E-09	B	B	139.0
PP0877	2.1E-10	C	B	18.8	PP0922	5.0E-10	B	B	98.2
PP0878	3.2E-09	B	B	85.9	PP0923	1.6E-09	B	B	445.2
PP0879	8.6E-09	B	B	194.9	PP0924	8.2E-10	B	B	92.0
PP0880	4.5E-09	B	B	160.2	PP0925	1.1E-09	A	B	91.0
PP0881	5.5E-09			374.1	PP0926	2.4E-09	B	B	113.4
PP0882	2.0E-11	C	B	7.1	PP0927	1.0E-09	A	B	112.9
PP0883	3.7E-10	B	B	59.3	PP0928	1.0E-09	A	B	182.3
PP0884	2.2E-11	C	C	6.2	PP0929	2.7E-09	A	B	316.8
PP0885	9.8E-11	C	B	11.5	PP0930	1.8E-09	A	B	141.9
PP0886	8.6E-11	C	B	14.3	PP0931	1.9E-09	A	B	180.7
PP0887	9.3E-11	C	C	19.0	PP0932	2.9E-09	B	B	158.3
PP0888	1.7E-10	C	B	25.6	PP0933	1.6E-09	A	B	150.1
PP0889	1.3E-10	B	B	26.7	PP0934	7.2E-10	B	B	51.8
PP0890	1.2E-09	B	B	183.0	PP0935	4.3E-10	B	B	26.9
PP0891	6.2E-10	B	B	154.0	PP0936	4.2E-10	B	B	42.4
PP0892	3.3E-10	B	B	53.6	PP0937	1.0E-09	B	B	39.0

PP0938	1.1E-09	B	B	175.1	PP0984	2.8E-10	A	A	64.6
PP0939	9.1E-10	B	B	114.1	PP0985	2.2E-11	C	C	12.2
PP0940	2.0E-09	B	C	110.1	PP0986	2.7E-10	C	C	45.9
PP0941	1.2E-09	B	B	63.9	PP0987	2.4E-11	C	C	6.8
PP0942	9.9E-10	B	B	66.1	PP0988	4.6E-11	C	B	10.3
PP0943	1.1E-09	B	B	154.2	PP0989	1.3E-09	B	B	134.8
PP0944	3.9E-09	A	A	344.2	PP0992	4.6E-09	B	B	790.3
PP0945	3.7E-09	B	A	986.7	PP0993	1.4E-09	B	B	331.8
PP0946	2.2E-09	A	B	377.8	PP0997	5.6E-08	A	A	2627.1
PP0947	3.4E-09	A	A	596.6	PP0998	1.2E-10	B	B	19.7
PP0948	3.2E-09	A	A	234.5	PP0999	1.1E-10	C	B	7.6
PP0949	6.7E-09	A	A	658.8	PP1000	3.9E-11	B	B	7.5
PP0950	6.0E-09	A	B	958.4	PP1001	1.0E-10	B	B	28.1
PP0951	6.3E-09	A	A	945.5	PP1002	2.5E-11	B	B	2.1
PP0952	8.5E-09	A	A	1080.4	PP1003	7.6E-11	C	B	29.1
PP0953	2.7E-08	A	A	1612.8	PP1004	3.7E-09	B	B	254.6
PP0954	7.5E-09	A	A	438.5	PP1005	1.1E-09	A	A	274.7
PP0955	1.9E-08	A	A	6475.4	PP1006	3.2E-10	B	B	81.9
PP0956	7.2E-09	A	A	690.3	PP1008	1.1E-09	A	B	101.6
PP0958	7.5E-09	B	B	1038.1	PP1009	2.0E-09	B	B	195.0
PP0959	3.9E-10	B	B	156.2	PP1010	1.5E-09	B	B	179.1
PP0960	3.7E-10	B	B	101.4	PP1011	3.7E-09	A	B	314.2
PP0961	6.2E-10	B	B	53.6	PP1012	9.0E-10	A	B	41.6
PP0962	6.5E-10	B	B	83.9	PP1013	3.4E-09	C	C	269.3
PP0963	7.8E-10	B	B	100.0	PP1014	1.1E-09	C	C	114.4
PP0964	5.9E-10	B	B	56.6	PP1015	5.0E-09	C	C	110.0
PP0965	5.7E-10	B	B	48.8	PP1016	2.7E-10	A	B	61.2
PP0966	2.3E-10	B	B	34.6	PP1017	4.8E-11	C	B	5.0
PP0967	3.3E-10	B	B	77.7	PP1018	1.7E-11	C	B	6.8
PP0968	3.2E-10	B	B	38.8	PP1019	5.5E-11	C	B	7.4
PP0969	1.2E-10	B	B	13.6	PP1020	2.2E-11	C	B	18.0
PP0970	2.2E-09	B	B	340.5	PP1021	5.7E-11	C	B	14.0
PP0971	3.4E-10	B	B	54.0	PP1022	3.6E-11	C	B	17.5
PP0972	1.5E-10	B	B	15.8	PP1024	8.8E-11	B	B	12.7
PP0973	8.5E-11	B	B	11.6	PP1025	5.6E-11	C	B	10.7
PP0975	8.9E-09			1567.6	PP1026	1.2E-10	B	B	10.4
PP0976	4.8E-09	B	B	1178.5	PP1027	5.6E-11	C	B	7.2
PP0977	7.7E-09	B	A	1115.5	PP1028	9.9E-11	B	B	17.3
PP0978	8.8E-11	A	B	22.7	PP1029	7.8E-11	C	B	24.3
PP0979	1.7E-09	AA	A	281.1	PP1030	2.6E-10	B	B	27.9
PP0980	8.8E-10	A	B	222.8	PP1031	6.7E-10	C	C	86.2
PP0981	1.1E-08	AA	A	797.4	PP1032	3.8E-10	C	C	43.9
PP0982	9.9E-10	AA	A	372.4	PP1033	4.3E-10	C	C	67.2
PP0983	7.8E-11	A	A	19.5	PP1034	4.3E-10	C	C	96.8

PP1035	5.2E-10	C	C	127.6	PP1085	9.5E-10	A	A	589.9
PP1036	7.5E-10	C	C	149.8	PP1086	1.3E-10	AA	A	22.4
PP1037	7.6E-10	C	C	296.0	PP1087	9.5E-11	A	A	40.4
PP1038	3.0E-09	C	C	187.8	PP1088	5.5E-10	A	A	195.0
PP1039	5.9E-10	C	C	98.4	PP1089	1.2E-10	AA	A	57.3
PP1040	1.2E-09	C	C	18.7	PP1090	8.6E-11	AA	A	20.9
PP1041	5.7E-10	C	C	223.4	PP1091	1.1E-10	A	B	17.9
PP1042	1.3E-09	C	C	348.8	PP1092	1.5E-10	A	A	15.8
PP1043	2.4E-09	C	C	386.8	PP1093	5.8E-10	AA	A	78.7
PP1044	1.8E-09	C	C	44.1	PP1094	8.4E-10	A	B	778.0
PP1045	1.7E-09	C	C	206.7	PP1095	1.8E-10	B	B	14.9
PP1046	3.8E-10	C	C	109.4	PP1096	2.4E-10	B	B	38.1
PP1047	8.5E-10	C	C	117.2	PP1097	1.2E-10	B	B	10.2
PP1048	4.9E-10	C	C	133.8	PP1098	6.8E-10	B	B	100.9
PP1049	9.1E-10	C	C	358.6	PP1099	5.8E-10	B	A	68.1
PP1050	9.4E-10	C	C	815.0	PP1100	1.9E-10	B	B	17.6
PP1051	1.8E-09	C	C	285.7	PP1101	4.6E-10	B	B	68.4
PP1052	2.5E-10	A	A	58.7	PP1102	9.5E-10	B	A	83.1
PP1053	2.3E-10	A	A	67.8	PP1103	3.6E-11	A	B	34.8
PP1054	3.9E-09	A	B	468.9	PP1104	5.9E-11	A	A	44.6
PP1056	2.1E-10	A	A	75.0	PP1105	7.0E-11	A	A	12.0
PP1057	3.1E-10	A	B	96.9	PP1106	8.1E-10	A	A	154.6
PP1058	2.9E-09	A	B	599.1	PP1107	3.8E-11	A	A	5.4
PP1059	9.1E-10	A	B	200.7	PP1108	3.3E-11	A	A	28.3
PP1060	2.6E-09	A	A	306.8	PP1109	1.2E-10	A	B	17.0
PP1063	1.2E-09	A	A	380.1	PP1110	5.6E-11	A	B	11.2
PP1064	1.7E-08	A	A	1392.2	PP1111	4.5E-11	A	A	13.0
PP1065	4.5E-10	A	B	96.7	PP1112	6.0E-11	A	B	10.4
PP1067	2.9E-09	B	B	299.0	PP1113	3.1E-11	A	A	21.4
PP1068	1.1E-09	A	B	120.9	PP1114	5.4E-11	A	A	12.2
PP1069	2.5E-09	A	B	126.9	PP1115	5.4E-11	A	A	29.0
PP1070	7.5E-11	B	B	11.9	PP1116	6.9E-11	A	A	19.8
PP1071	1.0E-10	B	B	24.7	PP1117	7.0E-11	A	A	16.5
PP1072	6.3E-11	B	B	13.0	PP1118	5.6E-11	A	B	6.5
PP1073	3.6E-10	B	B	83.7	PP1119	3.7E-11	A	A	25.5
PP1075	6.6E-11	B	B	21.8	PP1120	4.2E-11	A	A	20.6
PP1076	6.8E-11	B	B	4.6	PP1121	4.9E-11	A	A	17.3
PP1077	8.5E-11	B	B	14.9	PP1122	4.7E-11	A	B	274.9
PP1078	4.7E-10	B	B	610.2	PP1123	7.2E-11	A	B	13.4
PP1079	2.3E-10	B	B	27.2	PP1124	5.6E-11	A	B	12.4
PP1080	2.4E-10	B	B	39.2	PP1125	7.0E-11	A	A	15.0
PP1082	3.5E-09	A	B	299.6	PP1126	8.9E-11	A	A	7.1
PP1083	3.4E-09	B	B	221.4	PP1127	1.1E-10	AA	A	11.9
PP1084	9.1E-11	C	B	83.9	PP1128	1.2E-10	AA	A	120.7

PP1129	5.6E-11	A	B	10.2	PP1173	1.8E-10	B	B	70.8
PP1130	3.5E-11	A	B	19.6	PP1174	1.0E-09	B	B	85.2
PP1131	2.5E-11	A	B	32.0	PP1175	1.6E-10	B	B	23.5
PP1132	6.6E-11	A	B	86.8	PP1176	1.3E-10	B	B	50.0
PP1133	5.0E-11	A	A	16.5	PP1177	8.1E-11	B	B	32.5
PP1134	6.0E-11	A	B	20.0	PP1178	1.6E-10	B	B	26.3
PP1135	9.4E-11	A	A	43.9	PP1179	9.1E-11	B	B	56.9
PP1136	1.4E-10	A	A	193.4	PP1180	1.7E-10	B	B	46.9
PP1137	1.1E-10	AA	A	141.7	PP1181	1.9E-10	B	B	26.3
PP1138	1.9E-10	A	A	244.5	PP1182	8.0E-11	B	B	134.5
PP1139	4.3E-10	A	A	296.8	PP1183	2.6E-10	B	B	27.8
PP1140	1.5E-10	A	A	1776.6	PP1184	1.6E-10	B	B	91.9
PP1141	3.2E-10	AA	A	423.6	PP1185	5.0E-10	B	B	175.0
PP1142	6.5E-10	A	A	321.5	PP1186	9.4E-11	B	B	54.4
PP1143	1.7E-10	A	A	75.3	PP1187	1.2E-10	B	B	52.3
PP1144	2.4E-10	AA	A	155.4	PP1188	4.3E-10	B	B	33.5
PP1145	2.1E-10	A	B	140.0	PP1189	6.6E-11	B	B	16.1
PP1146	3.2E-10	A	B	202.3	PP1190	9.2E-11	B	B	15.5
PP1147	7.1E-10	A	A	888.4	PP1191	5.6E-11	A	B	13.0
PP1148	1.2E-09	A	A	357.1	PP1192	4.0E-11	B	A	10.5
PP1149	4.3E-10	A	A	173.0	PP1193	7.0E-11	B	B	16.3
PP1150	1.7E-10	AA	A	42.7	PP1194	6.8E-11	B	B	25.3
PP1151	6.4E-10	B	B	97.1	PP1195	7.4E-11	B	B	18.3
PP1152	1.3E-09	B	B	299.8	PP1196	4.0E-11	B	B	50.8
PP1153	2.8E-10	B	B	15.5	PP1197	9.6E-11	B	B	14.8
PP1154	4.3E-10	B	B	69.6	PP1198	1.9E-10	B	B	35.2
PP1155	1.5E-10	B	B	73.1	PP1199	1.7E-10	A	A	39.1
PP1156	6.3E-11	B	B	33.7	PP1200	2.0E-10	AA	A	19.2
PP1157	6.1E-11	B	B	30.3	PP1201	1.7E-10	AA	A	9.7
PP1158	1.8E-10	B	B	57.5	PP1202	4.0E-10			24.1
PP1159	3.6E-11	C	B	13.0	PP1203	2.3E-10	A	A	20.8
PP1160	3.2E-11	B	B	18.4	PP1204	2.4E-10	AA	A	23.4
PP1161	6.0E-10	B	B	153.4	PP1205	1.6E-10	AA	A	25.4
PP1162	1.2E-09	B	B	198.5	PP1206	1.7E-10	AA	A	109.4
PP1163	5.9E-10	B	B	93.3	PP1207	2.1E-10	AA	A	29.9
PP1164	5.2E-10	B	B	95.9	PP1208	1.7E-10	AA	A	24.4
PP1165	1.5E-09	A	B	295.3	PP1209	2.2E-10	AA	A	15.9
PP1166	5.0E-10	B	B	124.5	PP1210	4.0E-10	AA	A	44.3
PP1167	5.0E-10	B	B	134.1	PP1211	2.7E-10	A	B	26.8
PP1168	1.8E-09	A	A	337.7	PP1212	2.8E-10	AA	A	35.6
PP1169	3.2E-10	B	B	74.0	PP1213	1.8E-10	AA	A	40.4
PP1170	2.3E-10	B	B	64.7	PP1214	3.4E-10	AA	A	93.4
PP1171	6.9E-10	B	B	117.5	PP1215	4.2E-10	AA	A	33.4
PP1172	1.7E-10	B	B	48.3	PP1216	3.9E-10	AA	A	19.8

PP1217	4.8E-10	AA	A	17.8	PP1267	4.6E-11	A	A	10.8
PP1218	8.8E-10	AA	A	67.9	PP1268	4.5E-11	A	A	12.1
PP1219	3.5E-10	AA	A	21.4	PP1269	9.1E-11	A	B	29.0
PP1220	5.7E-10	AA	A	22.2	PP1270	1.3E-10	A	B	53.5
PP1221	4.0E-10	AA	A	40.6	PP1271	5.4E-11	AA	A	90.7
PP1222	1.2E-09	A	A	301.2	PP1272	1.1E-10	A	A	24.0
PP1223	1.2E-09	AA	A	117.3	PP1273	1.2E-10	A	B	16.5
PP1224	1.2E-09	A	A	122.4	PP1274	3.2E-11	A	A	7.5
PP1225	1.1E-09	AA	A	92.5	PP1275	4.7E-11	A	A	4.9
PP1226	2.4E-09	AA	A	105.8	PP1276	6.6E-11	A	B	20.8
PP1227	1.6E-09	A	A	127.6	PP1277	2.5E-10	A	A	79.8
PP1228	1.6E-09	AA	A	55.1	PP1278	1.4E-10	A	B	45.7
PP1229	1.3E-09	A	A	144.5	PP1279	2.7E-10	A	A	72.6
PP1230	7.7E-10	A	A	109.7	PP1280	1.5E-10	A	A	34.4
PP1231	5.6E-10	AA	A	23.1	PP1281	1.4E-10	AA	A	10.2
PP1232	6.7E-10	A	A	59.7	PP1282	2.0E-10	A	A	12.3
PP1233	6.6E-10	AA	A	34.7	PP1283	2.0E-10	AA	A	42.6
PP1234	3.8E-09	B	C	398.0	PP1284	1.2E-10	AA	A	54.8
PP1235	6.7E-09	B	C	386.0	PP1285	1.5E-10	AA	A	24.6
PP1242	7.6E-11	A	A	12.8	PP1286	6.5E-10	AA	A	58.8
PP1243	5.8E-11	A	A	13.2	PP1287	5.6E-10	AA	A	49.7
PP1244	6.1E-11	A	B	8.9	PP1288	1.8E-10	AA	A	22.2
PP1245	6.0E-11	A	B	3.7	PP1289	1.7E-10	AA	A	34.7
PP1246	8.1E-11	A	A	9.0	PP1290	2.4E-10	AA	A	15.4
PP1247	4.6E-11	A	A	6.4	PP1291	2.4E-10	A	A	16.7
PP1248	6.9E-11	A	A	7.3	PP1292	1.6E-10	A	A	24.6
PP1249	1.8E-10	A	A	55.4	PP1293	2.2E-10	AA	A	4.9
PP1250	1.9E-10	AA	A	18.7	PP1294	2.9E-10	A	A	10.0
PP1251	1.8E-10	AA	A	10.2	PP1295	1.2E-10	AA	A	6.2
PP1252	3.0E-10	AA	A	51.2	PP1296	1.2E-10	AA	A	14.7
PP1253	2.0E-10	A	A	22.2	PP1297	8.7E-11	AA	A	23.1
PP1254	2.0E-10	AA	A	28.3	PP1298	1.3E-10	AA	A	11.4
PP1255	3.9E-10	A	A	156.0	PP1299	1.4E-10	A	A	11.0
PP1256	3.6E-10	A	A	69.0	PP1300	8.2E-11	A	A	9.5
PP1257	3.3E-10	A	A	54.3	PP1301	8.3E-11	A	A	4.7
PP1258	1.9E-10	AA	A	21.3	PP1302	5.7E-11	A	A	9.2
PP1259	4.9E-10	A	A	62.0	PP1303	6.8E-11	AA	A	4.2
PP1260	3.7E-10	A	A	60.4	PP1304	7.0E-11	A	A	8.8
PP1261	4.4E-10	A	A	76.8	PP1305	1.2E-10	AA	A	13.0
PP1262	2.4E-10	A	B	56.7	PP1306	2.0E-10	AA	A	14.7
PP1263	2.3E-10	A	A	18.9	PP1307	1.4E-10	A	A	7.0
PP1264	3.7E-10	A	B	15.9	PP1308	1.0E-10	A	A	10.9
PP1265	1.7E-10	A	B	14.1	PP1309	1.6E-10	A	A	5.3
PP1266	4.5E-11	A	A	12.2	PP1310	1.3E-10	AA	A	4.5

PP1311	3.9E-10	AA	A	40.3	PP1356	4.7E-11	B	B	3.3
PP1312	4.2E-10	AA	A	72.8	PP1357	1.3E-10	A	B	5.4
PP1313	2.7E-10	AA	A	66.3	PP1358	3.0E-11	A	B	4.1
PP1314	4.0E-10	A	A	57.2	PP1359	6.8E-11	A	B	3.2
PP1315	3.4E-10	AA	A	34.5	PP1360	5.5E-11	A	B	4.9
PP1316	7.2E-11	A	A	13.2	PP1361	1.5E-10	A	B	6.2
PP1317	9.4E-11	A	B	7.6	PP1362	3.7E-11	A	B	3.7
PP1318	9.1E-11	A	A	11.5	PP1363	3.2E-10	A	B	34.7
PP1319	6.9E-11	A	B	57.5	PP1364	5.0E-11	A	B	7.1
PP1320	5.7E-11	A	A	7.7	PP1365	1.3E-10	A	B	4.2
PP1321	8.0E-11	A	B	13.9	PP1366	1.1E-10	A	B	14.0
PP1322	5.9E-10	A	A	56.2	PP1367	3.4E-10	A	B	29.3
PP1323	2.6E-10	AA	A	41.8	PP1368	6.1E-11	A	B	2.9
PP1324	9.3E-11	A	A	4.4	PP1369	2.6E-10	B	B	13.4
PP1325	5.5E-10	A	A	42.7	PP1370	5.7E-11	C	C	2.3
PP1326	2.7E-10	AA	A	23.1	PP1371	7.7E-11	A	B	5.1
PP1327	1.1E-10	A	A	12.4	PP1372	7.8E-11	B	B	5.0
PP1328	5.6E-10	A	A	134.3	PP1373	3.5E-10	B	B	12.2
PP1329	2.4E-10	AA	A	34.5	PP1374	3.3E-11	B	B	1.9
PP1330	4.2E-10	AA	A	79.6	PP1375	2.3E-10	B	B	11.5
PP1331	8.0E-11	A	A	13.9	PP1376	3.7E-11	B	B	3.5
PP1333	5.8E-08	C	B	979.5	PP1377	8.7E-11	B	B	5.8
PP1334	1.1E-08	B	B	968.3	PP1378	8.1E-11	B	C	6.6
PP1335	1.8E-08	B	B	736.5	PP1379	2.9E-10	A	B	10.3
PP1336	7.4E-11	B	B	10.8	PP1380	4.5E-11	B	B	4.1
PP1337	1.7E-10	B	B	29.8	PP1381	7.2E-10	B	B	80.4
PP1338	1.4E-10	B	B	35.0	PP1382	6.8E-11	B	B	15.8
PP1339	6.5E-10	A	B	42.1	PP1383	1.7E-10	B	B	11.2
PP1340	8.1E-11	B	B	10.9	PP1384	1.1E-10	A	B	13.5
PP1341	8.1E-10	A	B	46.3	PP1385	8.0E-10	B	B	19.6
PP1342	9.1E-11	B	B	5.0	PP1386	8.2E-11	B	B	4.2
PP1343	2.7E-10	A	B	19.3	PP1387	9.8E-11	A	B	15.3
PP1344	1.4E-10	B	B	16.7	PP1388	7.6E-11	A	B	8.8
PP1345	7.1E-10	A	B	34.8	PP1389	6.6E-11	AA	A	2.4
PP1346	8.4E-11	B	B	7.2	PP1390	1.1E-09	A	A	305.4
PP1347	1.7E-11	B	B	3.6	PP1391	1.6E-09	A	A	271.1
PP1348	7.6E-11	B	B	8.7	PP1392	4.7E-11	A	A	1.4
PP1349	9.0E-11	C	B	14.7	PP1393	1.9E-10	A	A	18.2
PP1350	1.8E-10	B	B	20.1	PP1394	2.4E-10	AA	A	25.1
PP1351	1.3E-10	A	B	12.8	PP1395	6.3E-11	A	B	3.8
PP1352	2.4E-11	A	B	4.6	PP1396	1.4E-10	AA	A	19.4
PP1353	1.0E-10	A	B	3.7	PP1397	7.3E-11	A	A	3.7
PP1354	5.6E-11	A	B	3.6	PP1398	3.2E-11	A	A	2.3
PP1355	1.6E-10	A	B	10.2	PP1399	1.9E-10	A	A	18.8

PP1400	4.9E-11	A	B	5.1	PP1444	1.9E-10	A	A	102.6
PP1401	2.6E-10	A	A	34.4	PP1445	2.7E-10	A	A	92.8
PP1402	3.0E-10	A	A	82.0	PP1446	2.0E-10	A	A	32.0
PP1403	6.0E-10	AA	A	110.6	PP1447	1.2E-10	A	A	28.9
PP1404	4.8E-09	A	A	498.2	PP1448	5.9E-11	A	A	8.3
PP1405	8.5E-09	A	A	466.1	PP1449	9.8E-11	A	A	30.6
PP1406	7.2E-11	A	B	10.9	PP1450	1.4E-10	A	A	50.1
PP1407	7.4E-11	A	A	18.7	PP1451	1.4E-10	A	A	61.1
PP1408	2.2E-10	A	A	37.6	PP1452	1.3E-10	A	A	30.5
PP1409	2.1E-10	A	A	43.5	PP1453	1.2E-10	A	A	13.6
PP1410	3.2E-10	B	B	51.0	PP1454	9.6E-11	A	A	15.2
PP1411	8.0E-11	A	B	6.0	PP1455	1.1E-10	A	A	13.4
PP1412	1.9E-10	A	A	23.0	PP1456	1.2E-10	A	A	90.0
PP1413	4.2E-10	B	B	62.5	PP1457	1.5E-10	A	A	30.4
PP1414	7.4E-11	A	B	4.4	PP1458	1.5E-10	A	A	18.2
PP1415	2.5E-10	A	A	9.5	PP1459	2.0E-10	A	A	38.6
PP1416	1.7E-10	A	A	3.8	PP1460	2.3E-10	A	A	32.9
PP1417	2.6E-10	B	B	18.4	PP1461	2.7E-10	A	A	120.7
PP1418	2.4E-10	AA	A	29.9	PP1462	1.2E-10	A	A	27.5
PP1419	2.6E-10	AA	A	40.4	PP1463	1.3E-10	A	A	44.5
PP1420	3.5E-10	A	A	31.4	PP1464	1.5E-10	A	A	32.3
PP1421	3.0E-10	A	A	27.9	PP1465	3.6E-10	A	A	34.1
PP1422	2.2E-10	AA	A	14.1	PP1466	1.4E-10	A	A	33.2
PP1423	1.4E-10	AA	A	4.4	PP1467	1.2E-10	A	A	11.2
PP1424	2.3E-10	A	A	26.3	PP1468	1.2E-10	A	A	9.5
PP1425	2.4E-10	A	B	20.2	PP1469	1.8E-10	A	A	22.2
PP1426	1.0E-09	A	B	474.8	PP1470	2.2E-10	A	A	110.7
PP1427	9.9E-10	A	B	465.1	PP1471	2.5E-10	A	A	48.2
PP1428	8.7E-10	AA	A	38.8	PP1472	1.4E-10	A	A	37.1
PP1429	5.2E-10	AA	A	38.7	PP1473	1.9E-10	A	A	36.6
PP1430	8.5E-10	A	A	70.4	PP1474	2.3E-10	A	A	48.2
PP1431	5.7E-10	AA	A	41.2	PP1475	5.5E-10	A	A	48.9
PP1432	6.1E-10	AA	A	51.3	PP1476	1.0E-09	A	B	215.5
PP1433	4.6E-10	AA	A	44.4	PP1477	1.4E-09	A	B	308.8
PP1434	6.9E-10	A	A	111.8	PP1478	3.4E-10	A	A	101.8
PP1435	1.1E-09	A	A	178.0	PP1479	4.9E-10	A	B	139.8
PP1436	2.9E-10	AA	A	47.4	PP1480	9.2E-10	A	B	85.8
PP1437	6.1E-10	A	A	219.8	PP1481	1.2E-09	A	B	14.8
PP1438	5.5E-10	AA	A	89.4	PP1482	4.5E-10	A	B	76.4
PP1439	1.2E-09	AA	A	87.3	PP1483	5.1E-10	A	B	90.3
PP1440	3.5E-10	AA	A	69.7	PP1484	4.5E-10	A	A	59.3
PP1441	7.0E-10	A	A	87.6	PP1485	2.8E-10	A	A	30.5
PP1442	1.3E-10	A	A	48.3	PP1486	4.6E-10	A	A	15.0
PP1443	1.5E-10	AA	A	34.8	PP1487	3.4E-10	A	A	46.6

PP1488	8.1E-11	A	B	23.2
PP1489	2.6E-09	B	B	118.1
PP1490	6.0E-10	B	B	48.9
PP1491	3.7E-09	B	A	197.9
PP1492	9.4E-10	B	B	129.2
PP1493	2.3E-09	B	B	135.1
PP1494	5.8E-10	B	B	142.5
PP1495	5.5E-10	A	B	98.7
PP1496	2.6E-10	A	B	36.7
PP1497	2.2E-11	A	A	10.7
PP1498	6.9E-11	A	A	10.3
PP1499	5.4E-11	A	B	5.5
PP1500	3.9E-11	A	A	6.9
PP1501	2.4E-11	A	A	1.5
PP1502	3.8E-11	A	A	2.0
PP1503	1.1E-10	A	A	3.8
PP1504	3.2E-10	A	A	38.0
PP1505	9.2E-11	A	A	4.0
PP1506	3.4E-10	AA	A	73.4
PP1507	1.7E-10	A	A	16.2
PP1508	1.5E-10	A	A	28.1
PP1509	4.0E-10	A	A	67.9
PP1510	1.1E-10	AA	A	34.5
PP1511	9.9E-11	AA	A	13.7
PP1512	8.4E-11	AA	A	16.9
PP1513	7.1E-11	A	A	8.3
PP1514	6.5E-10	A	A	72.7
PP1515	4.2E-10	A	A	91.9
PP1516	9.8E-10	A	B	45.7
PP1517	4.3E-10	A	A	33.6
PP1518	5.8E-10	A	B	49.4
PP1519	4.1E-10	A	A	78.2
PP1520	6.6E-09	A	A	575.0
PP1521	2.6E-09	A	B	173.2
PP1522	8.8E-09	A	A	566.7
PP1523	4.1E-09			320.2
PP1524	5.7E-09	B	B	438.6
PP1525	1.7E-09	A	A	131.6
PP1526	1.3E-09	A	A	118.0
PP1527	9.5E-10	A	A	142.9
PP1528	2.0E-10	A	B	45.6
PP1529	8.1E-11	A	B	30.2
PP1530	2.1E-10	A	B	17.2
PP1531	1.2E-10	A	B	13.9

PP1532	1.9E-10	A	B	13.4
PP1533	1.3E-10	AA	A	23.8
PP1534	1.3E-10	AA	A	24.7
PP1535	1.8E-10	A	A	18.9
PP1536	2.0E-10	A	B	24.8
PP1537	6.7E-11	AA	A	7.9
PP1538	8.6E-11	A	B	7.5
PP1552	1.9E-10	A	A	15.9
PP1553	1.3E-10	A	A	12.1
PP1554	2.7E-09	A	A	120.8
PP1557	1.2E-09	A	A	86.3
PP1558	1.1E-10	A	B	3.4
PP1559	4.7E-11	A	A	1.8
PP1560	6.9E-11	A	B	1.8
PP1561	6.4E-11	A	B	2.7
PP1562	4.6E-11	A	A	1.7
PP1563	4.8E-11	A	A	2.6
PP1564	7.3E-11	A	A	3.0
PP1565	1.1E-10	A	B	6.5
PP1566	2.6E-11	A	A	2.3
PP1568	3.1E-11	A	A	2.2
PP1569	1.1E-10	A	B	2.8
PP1570	5.1E-11	AA	A	2.6
PP1571	1.5E-10	A	A	6.8
PP1572	7.8E-11	A	A	3.6
PP1573	1.2E-10	A	A	5.2
PP1574	1.5E-10	A	A	6.5
PP1575	5.5E-10	B	B	11.1
PP1576	1.4E-10	AA	A	7.6
PP1577	1.7E-10	B	B	6.7
PP1578	2.0E-10	A	A	12.6
PP1579	8.7E-11	A	B	4.1
PP1580	1.7E-10	A	A	9.7
PP1582	5.7E-10	A	A	27.4
PP1583	7.8E-10	B	B	45.7
PP1584	5.6E-10	B	B	66.4
PP1586	7.6E-10	A	A	85.5
PP1587	3.6E-09	A	A	106.4
PP1588	6.0E-10	B	B	24.2
PP1589	1.8E-09	A	A	86.6
PP1590	2.9E-10	A	B	8.0
PP1591	4.6E-09	A	A	85.4
PP1592	7.1E-10	A	B	17.2
PP1593	4.3E-09	A	A	143.9

PP1594	7.1E-10	A	A	48.8
PP1595	2.3E-09	A	A	64.6
PP1596	5.6E-10	A	B	18.1
PP1598	7.6E-10	A	A	36.6
PP1599	3.7E-10	A	A	10.2
PP1600	3.2E-10	A	B	13.8
PP1601	2.1E-09	B	A	78.6
PP1603	5.3E-09	B	B	132.0
PP1605	7.9E-10	A	A	31.6
PP1606	3.7E-10	B	B	12.6
PP1607	5.7E-10		A	39.3
PP1608	6.7E-10	A	A	70.1
PP1609	2.0E-10	A	A	37.0
PP1610	1.4E-09	A	A	86.8
PP1611	1.3E-09	B	B	28.0
PP1612	1.2E-09	B	B	61.9
PP1613	1.5E-10	B	B	14.7
PP1614	1.1E-09	A	A	54.2
PP1615	4.5E-10	B	B	20.9
PP1616	2.9E-10	B	B	33.5
PP1617	2.6E-10	B	B	41.9
PP1620	6.4E-09	B	B	170.3
PP1622	1.3E-09	A	A	28.1
PP1623	1.9E-10	A	A	4.5
PP1624	1.1E-09	A	A	55.8
PP1625	2.9E-10	B	B	20.2
PP1626	3.0E-09	A	A	108.1
PP1627	2.5E-10	A	A	22.9
PP1628	2.5E-09	A	A	149.9
PP1629	3.6E-10	B	B	20.7
PP1630	1.8E-09	A	A	144.5
PP1631	3.3E-10	A	B	17.6
PP1632	3.7E-09	A	A	115.6
PP1633	6.0E-10	A	B	15.1
PP1634	5.1E-09	A	A	144.5
PP1635	6.4E-10	B	A	36.3
PP1636	2.8E-09	A	A	95.2
PP1637	3.2E-10	A	A	32.5
PP1639	6.8E-10	A	A	44.8
PP1640	1.4E-10	B	B	28.3
PP1641	9.8E-11	A	A	4.6
PP1643	5.5E-11	A	A	1.6
PP1644	3.8E-11	A	A	2.7
PP1645	4.0E-11	A	A	1.8

PP1646	1.2E-10	A	A	2.8
PP1648	1.1E-10	A	A	2.1
PP1649	6.4E-11	A	B	2.2
PP1650	5.7E-11	A	A	1.2
PP1651	7.9E-11	A	B	2.3
PP1653	9.7E-11	A	A	1.6
PP1654	9.7E-11	A	A	2.5
PP1655	8.3E-11	A	A	1.6
PP1656	6.5E-11	AA	A	1.5
PP1657	6.0E-11	A	B	2.0
PP1658	1.2E-10	A	A	3.8
PP1660	1.1E-10	A	A	4.3
PP1661	1.9E-10	A	A	5.7
PP1662	1.4E-10	A	B	6.4
PP1663	3.8E-11	AA	A	3.6
PP1665	6.6E-11	AA	A	3.1
PP1666	7.6E-11	A	A	8.1
PP1667	8.1E-11	A	A	2.0
PP1668	1.3E-10	A	A	5.3
PP1670	1.0E-10	A	A	6.7
PP1671	7.7E-11	A	A	3.0
PP1672	8.7E-11	A	A	6.0
PP1673	1.6E-10	A	A	6.0
PP1674	3.6E-11	A	A	5.1
PP1675	7.1E-11	A	B	3.0
PP1676	1.2E-10	A	A	5.0
PP1677	4.2E-11	A	A	3.4
PP1678	1.7E-10	A	B	5.6
PP1679	6.5E-11	A	A	3.1
PP1682	8.2E-11	AA	A	2.6
PP1683	9.7E-11	A	A	2.5
PP1684	1.5E-10	A	A	7.7
PP1687	7.5E-11	A	A	2.7
PP1688	2.5E-11	A	A	1.5
PP1689	2.3E-11	A	B	1.4
PP1691	6.0E-11	A	A	3.1
PP1692	1.1E-10	AA	A	4.3
PP1693	2.7E-11	AA	A	1.1
PP1694	5.1E-11	A	A	4.1
PP1696	4.1E-11	AA	A	2.9
PP1697	4.7E-11	A	A	3.6
PP1698	7.5E-11	A	A	5.1
PP1699	9.5E-11	A	A	2.5
PP1700	1.1E-10	A	A	3.6

PP1701	8.0E-11	A	A	3.7
PP1702	8.5E-11	A	A	4.9
PP1703	1.3E-10	A	A	7.2
PP1704	1.4E-10	A	A	10.3
PP1705	1.4E-10	AA	A	8.0
PP1706	7.5E-11	A	A	6.7
PP1707	3.7E-11	AA	A	7.4
PP1709	5.8E-11	A	A	3.8
PP1710	1.0E-10	A	B	4.1
PP1711	9.3E-11	A	B	5.0
PP1713	9.6E-11	A	A	7.9
PP1714	1.0E-10	A	A	4.3
PP1715	6.1E-11	AA	A	2.7
PP1716	9.9E-11	AA	A	3.8
PP1717	5.1E-11	A	A	2.4
PP1718	6.7E-11	AA	A	2.5
PP1721	3.0E-10	A	A	10.0
PP1722	6.0E-11	AA	A	1.8
PP1727	1.3E-10	A	A	4.0
PP1728	1.6E-10	A	A	18.3
PP1729	2.0E-10	AA	A	20.6
PP1731	7.0E-11	A	A	7.4
PP1732	9.9E-11	AA	A	6.4
PP1733	1.1E-10	A	A	3.8
PP1734	1.7E-10	A	A	4.4
PP1735	8.1E-11	AA	A	2.2
PP1736	1.3E-10	A	A	3.6
PP1737	1.1E-10	A	A	2.7
PP1738	7.1E-11	AA	A	5.1
PP1739	5.4E-11	AA	AA	5.5
PP1740	5.3E-11	A	A	3.6
PP1741	3.9E-11	A	B	2.3
PP1742	5.1E-11	A	A	1.6
PP1743	7.6E-11	AA	A	5.1
PP1744	1.3E-10	A	A	5.3
PP1746	5.4E-11	A	A	1.9
PP1747	5.8E-11	A	A	2.3
PP1748	6.2E-11	A	B	3.1
PP1749	3.9E-11	A	A	3.3
PP1750	6.9E-11	A	B	3.4
PP1751	4.7E-11	A	A	2.2
PP1752	8.5E-11	A	A	5.8
PP1753	3.8E-11	A	A	5.9
PP1754	6.4E-11	A	A	3.0

PP1757	3.1E-10	AA	A	7.1
PP1758	1.9E-10	AA	A	6.0
PP1759	1.5E-10	A	A	6.2
PP1760	1.7E-10	A	A	6.2
PP1761	1.7E-10	A	A	5.2
PP1762	2.6E-10	A	A	8.4
PP1763	2.3E-10	A	A	13.3
PP1764	1.1E-10	AA	A	11.1
PP1765	8.4E-11	A	A	16.8
PP1767	3.4E-10	A	B	17.9
PP1768	3.2E-10	A	A	4.9
PP1769	7.8E-10	A	A	12.9
PP1771	9.7E-11	A	A	6.6
PP1772	2.3E-10	B	B	13.4
PP1773	5.3E-10	A	A	39.9
PP1776	5.4E-10	A	A	98.7
PP1777	3.6E-10	A	B	79.3
PP1779	3.4E-11	A	B	5.4
PP1780	6.5E-11	A	A	8.2
PP1781	2.4E-11	A	B	2.1
PP1782	4.4E-11	A	B	6.7
PP1783	2.8E-11	A	B	3.5
PP1784	8.3E-11	A	B	7.8
PP1785	5.1E-11	A	A	6.9
PP1786	1.4E-10	A	B	11.4
PP1787	7.1E-11	A	B	9.0
PP1788	6.3E-11	B	B	6.2
PP1789	1.3E-10	A	A	9.5
PP1790	3.0E-11	A	B	1.7
PP1791	4.2E-11	A	A	3.7
PP1792	8.0E-11	A	B	9.6
PP1793	2.3E-11	A	B	2.4
PP1794	6.0E-11	A	B	8.7
PP1795	3.1E-11	A	B	3.0
PP1796	5.7E-11	A	B	5.3
PP1797	1.0E-10	A	A	5.1
PP1798	1.5E-10	A	B	7.8
PP1799	6.8E-11	B	B	7.6
PP1800	5.1E-11	A	A	6.5
PP1801	2.1E-10	A	B	13.0
PP1802	8.2E-11	A	B	5.8
PP1803	1.0E-10	A	B	7.6
PP1804	5.6E-11	A	A	3.5
PP1805	7.1E-11	A	A	7.0

PP1806	6.0E-11	A	B	4.0
PP1807	6.2E-11	A	B	5.0
PP1808	8.4E-11	A	B	8.8
PP1809	1.2E-10	A	B	22.4
PP1810	1.6E-10	A	B	4.6
PP1811	2.3E-10	A	B	14.3
PP1812	5.9E-11	A	A	7.8
PP1813	1.2E-10	A	B	22.6
PP1814	2.7E-10	A	A	26.2
PP1815	3.4E-10	B	B	83.0
PP1816	1.2E-09	B	C	63.8
PP1817	4.7E-10	C	C	20.4
PP1818	9.0E-10	C	B	74.8
PP1819	1.0E-09	C	C	148.7
PP1820	6.0E-10	C	C	40.7
PP1821	6.3E-10	A	A	104.7
PP1822	1.1E-09	A	B	107.0
PP1823	1.0E-09	A	A	55.9
PP1825	1.4E-10	A	A	8.0
PP1826	3.2E-10	A	A	17.6
PP1827	2.9E-11	A	A	2.4
PP1828	3.9E-11	A	B	1.9
PP1829	3.3E-11	A	B	2.3
PP1830	5.4E-11	A	B	4.7
PP1831	2.5E-11	A	A	3.0
PP1832	4.0E-11	B	B	2.5
PP1833	4.4E-11	A	A	2.7
PP1834	6.5E-11	A	B	2.1
PP1835	5.1E-11	A	B	4.9
PP1836	1.0E-10	A	B	10.7
PP1837	2.0E-10	A	A	15.6
PP1838	1.0E-10	A	A	20.0
PP1839	3.1E-10	A	B	24.3
PP1840	1.2E-10	A	B	26.8
PP1841	3.8E-10	AA	A	24.3
PP1842	1.9E-10	A	B	26.9
PP1844	7.0E-11	A	B	12.3
PP1846	1.0E-10	A	B	9.8
PP1848	1.1E-10	A	A	22.5
PP1849	3.8E-10	A	A	37.1
PP1850	1.6E-10	A	B	49.1
PP1851	1.8E-09	A	A	165.4
PP1852	7.1E-11	A	B	6.0
PP1853				30.4

PP1854	9.6E-11	A	A	5.2
PP1855	1.9E-10	AA	A	17.7
PP1856	1.1E-10	A	A	1.4
PP1857	9.1E-11	A	B	5.0
PP1859	1.4E-10	A	A	28.8
PP1860	1.1E-10	A	A	10.3
PP1861	9.1E-11	A	B	25.7
PP1862	1.2E-10	A	A	22.2
PP1863	1.3E-10	A	A	88.8
PP1864	6.4E-11	A	B	10.2
PP1865	8.3E-11	A	B	36.0
PP1866	9.3E-11	A	B	11.1
PP1867	1.7E-10	A	B	47.8
PP1868	8.7E-11	A	B	10.7
PP1869	1.3E-10	A	A	36.4
PP1870	1.9E-10	A	A	12.4
PP1871	9.9E-11	A	A	13.1
PP1872	1.2E-10	A	A	12.4
PP1873	7.5E-11	A	B	8.5
PP1874	1.3E-10	A	A	9.9
PP1875	8.3E-11	A	B	7.7
PP1876	2.0E-10	A	A	23.0
PP1877	1.6E-10	A	A	18.4
PP1878	6.3E-11	A	A	8.8
PP1879	1.8E-10	A	B	16.9
PP1880	1.5E-10	A	B	15.6
PP1881	2.9E-10	A	A	16.7
PP1882	1.2E-10	A	B	20.2
PP1883	2.8E-10	A	A	24.0
PP1884	1.6E-10	A	A	17.3
PP1885	2.3E-10	AA	A	18.3
PP1886	1.2E-10	A	B	1.9
PP1887	3.0E-10	A	B	19.2
PP1888	7.4E-11	A	B	3.5
PP1889	2.1E-10	A	B	12.5
PP1890	1.5E-10	A	B	3.6
PP1891	2.9E-10	A	A	2.6
PP1892	7.4E-11	A	B	4.8
PP1893	1.7E-10	A	B	18.5
PP1894	2.0E-10	A	A	15.9
PP1895	1.3E-10	A	B	15.6
PP1896	6.0E-11	A	B	5.3
PP1897	1.6E-10	B	B	22.6
PP1898	1.3E-10	B	B	6.3

PP1899	1.2E-10	A	B	15.1
PP1900	1.7E-10	A	A	24.7
PP1901	9.8E-11	A	B	7.6
PP1902	2.0E-10	A	A	12.5
PP1903	6.3E-11	A	B	5.5
PP1904	1.2E-10	A	B	18.3
PP1905	7.5E-11	A	A	6.7
PP1906	1.5E-10	A	A	10.8
PP1907	1.7E-10	AA	A	23.6
PP1908	1.1E-10	A	B	10.1
PP1909	3.4E-10	A	B	15.3
PP1910	1.4E-10	A	B	9.7
PP1911	2.1E-10	A	A	11.7
PP1913	3.7E-10	A	A	44.0
PP1914				39.7
PP1915	3.1E-10	A	A	18.5
PP1916	4.9E-10	B	C	16.8
PP1917	2.9E-10	A	A	22.5
PP1918	1.9E-10	B	C	32.8
PP1919	2.3E-10	A	A	6.3
PP1920	3.1E-10	B	C	32.4
PP1921	5.5E-11	A	A	7.8
PP1922	2.3E-10	B	C	44.1
PP1923	3.4E-09	A	A	68.0
PP1925	2.3E-10	A	A	9.7
PP1926	3.6E-10	B	B	17.4
PP1927	8.5E-10	A	A	23.5
PP1928	2.5E-10	B	B	18.4
PP1929	6.6E-10	A	A	41.7
PP1930	2.3E-10	B	C	7.0
PP1931	1.2E-10	A	B	9.5
PP1932	1.5E-10	A	A	13.1
PP1934	7.2E-10	A	A	68.5
PP1935	4.6E-10	A	A	13.1
PP1936	4.0E-10	AA	A	12.3
PP1937	3.1E-10	A	A	6.8
PP1938	3.4E-10	AA	A	34.6
PP1941	1.7E-10	A	A	9.2
PP1942	1.5E-10	AA	A	25.7
PP1943	1.1E-10	A	B	9.2
PP1944	1.9E-10	A	A	14.8
PP1945	3.1E-10	AA	A	33.8
PP1946	1.6E-10	B	C	15.2
PP1947	3.7E-10	B	B	22.0

PP1948	4.1E-10	C	C	16.2
PP1949	9.2E-10	C	C	9.3
PP1950	1.9E-09	B	C	32.5
PP1952	1.3E-10	B	B	14.0
PP1953	4.2E-10	B	B	8.7
PP1954	7.7E-10	B	B	8.1
PP1955	8.2E-10	C	B	4.4
PP1956	2.8E-10	B	B	2.2
PP1957	3.6E-10	C	B	8.6
PP1958	5.3E-10	B	B	57.8
PP1959	5.5E-10	C	B	14.7
PP1960	1.7E-10	B	C	6.0
PP1961	2.2E-10	C	C	8.0
PP1963	1.8E-10	B	C	9.1
PP1964	1.9E-10	B	B	10.3
PP1965	3.0E-10	B	B	17.4
PP1967	3.6E-10	B	B	10.9
PP1968	7.6E-10	C	C	13.5
PP1969	2.1E-09	B	C	74.0
PP1970	6.2E-10	B	B	16.8
PP1971	5.0E-09	B	B	38.0
PP1972	1.5E-10	A	A	13.2
PP1973	9.9E-11	A	B	8.7
PP1974	1.8E-10	A	A	50.0
PP1975	1.1E-10	A	A	13.4
PP1976	3.7E-10	AA	A	92.0
PP1977	1.5E-10	AA	A	20.2
PP1979	8.7E-11	AA	A	12.5
PP1980	3.6E-10	A	B	30.1
PP1981	1.0E-10	A	A	20.7
PP1983	1.4E-10	AA	A	20.2
PP1984	3.0E-10	A	A	50.8
PP1985	2.3E-10		B	17.7
PP1987	5.3E-11	A	A	6.6
PP1988	6.0E-11	A	A	11.0
PP1989	1.9E-10	A	A	11.1
PP1990	1.4E-10	A	A	6.6
PP1991	1.5E-10	A	A	10.8
PP1992	2.1E-10	AA	B	17.7
PP1993	1.2E-10	A	A	13.3
PP1994	1.0E-10	AA	A	22.4
PP1995	2.1E-10	A	B	17.8
PP1996	1.2E-10	A	B	15.5
PP1997	9.8E-11	A	B	14.2

PP1998	1.7E-10	A	B	16.1
PP1999	1.3E-10	A	B	26.6
PP2000	1.8E-10	A	B	17.7
PP2001	1.1E-10	A	A	18.1
PP2002				15.7
PP2003	3.4E-10	A	B	11.3
PP2004	6.2E-11	A	A	5.1
PP2005	1.3E-10	A	A	10.7
PP2006	1.1E-10	A	A	7.8
PP2007	1.4E-10	AA	B	14.9
PP2008	1.3E-10	A	A	15.2
PP2009	1.9E-10	A	A	19.7
PP2010	1.4E-10	A	B	6.6
PP2011	1.1E-10	A	A	10.3
PP2012	9.7E-11	AA	A	11.6
PP2013	1.3E-10	A	B	7.7
PP2014	9.3E-11	A	A	6.9
PP2015	1.1E-10	A	B	5.6
PP2016	1.1E-10	A	A	8.2
PP2017	9.3E-11	A	A	2.5
PP2018	1.0E-10	A	B	5.3
PP2019	1.6E-10	A	A	4.5
PP2020	1.9E-10	A	A	8.3
PP2021	1.2E-10	A	B	4.9
PP2022	1.1E-10	A	A	2.7
PP2023	1.1E-10	A	B	10.5
PP2024	8.2E-11	A	B	10.1
PP2025	6.1E-11	A	B	13.4
PP2026	8.9E-11	A	A	22.6
PP2027	1.1E-10	A	B	14.0
PP2028	1.1E-10	A	B	17.5
PP2029	6.9E-11	A	B	18.9
PP2030	1.2E-10	A	A	4.5
PP2031	1.4E-10	B	B	5.5
PP2032	6.1E-11	A	B	8.1
PP2033				11.8
PP2034	1.9E-10	A	A	8.8
PP2036	8.9E-11	A	A	9.1
PP2037	1.2E-10	A	A	16.0
PP2038	1.6E-10	A	A	5.5
PP2040	3.1E-10	A	A	10.5
PP2041	1.9E-10	A	A	7.7
PP2042	1.4E-10	A	A	5.9
PP2043	2.1E-10	A	A	28.0

PP2044	1.4E-10	A	A	5.0
PP2045	1.7E-10	A	B	5.1
PP2046	6.3E-11	A	A	2.2
PP2047	1.3E-10	A	B	5.5
PP2048	7.1E-11	A	B	3.6
PP2049	4.0E-11	A	B	6.1
PP2050	1.9E-10	A	A	7.5
PP2051	1.2E-10	A	A	6.9
PP2052	1.6E-10	A	A	4.1
PP2053	1.3E-10	A	A	9.3
PP2054	4.1E-10	A	A	8.5
PP2055	1.8E-10	A	B	16.1
PP2056	3.3E-10	A	A	7.3
PP2057	2.6E-10	A	A	12.3
PP2058	2.1E-10	A	A	3.7
PP2059	9.3E-11	A	A	4.9
PP2060	1.6E-10	A	A	7.4
PP2061	7.5E-11	AA	A	6.1
PP2062	1.9E-10	AA	A	13.7
PP2063	9.0E-11	AA	A	13.6
PP2064	2.6E-10	A	A	13.6
PP2065	2.2E-10	A	B	17.0
PP2066	2.5E-10	A	B	3.2
PP2067	2.4E-10	AA	A	17.7
PP2068	3.6E-10	A	B	11.1
PP2069	8.2E-11	AA	A	27.4
PP2070	1.1E-10	A	A	11.3
PP2071	1.0E-10	A	A	6.2
PP2072	1.2E-10	A	A	8.5
PP2073	7.8E-11	A	A	3.5
PP2074	1.1E-10	A	A	5.9
PP2075	2.2E-10	A	A	11.8
PP2076	3.9E-10	A	A	15.6
PP2077	1.2E-10	A	A	10.9
PP2078	1.7E-10	AA	A	10.3
PP2079	2.9E-10	A	A	16.0
PP2080	9.3E-11	A	A	17.8
PP2081	1.2E-10	A	A	11.2
PP2082	1.1E-10	AA	A	7.8
PP2083	2.2E-10	A	B	10.3
PP2087	1.5E-10	A	A	4.8
PP2091	1.8E-10	A	B	4.6
PP2093	3.3E-10	A	A	7.4
PP2094	2.9E-10	A	A	5.4

PP2095	1.5E-10	A	A	5.7
PP2096	4.2E-10	A	A	10.7
PP2097	3.0E-10	A	A	8.0
PP2098	2.0E-10	A	A	8.4
PP2099	1.4E-10	A	A	9.1
PP2101	3.2E-10	A	B	16.6
PP2102	1.6E-10	A	A	7.0
PP2103	2.5E-10	A	A	4.3
PP2105	1.8E-10	A	A	10.4
PP2106	2.0E-10	A	A	6.1
PP2107	1.5E-10	A	A	7.8
PP2108	3.4E-10	A	A	17.6
PP2109	2.9E-10	A	A	5.7
PP2117	1.7E-10	A	A	28.9
PP2118	1.5E-10	A	B	8.1
PP2119	5.0E-09	A	B	8.9
PP2120	9.1E-10	AA	A	75.5
PP2121	1.5E-09	AA	A	11.4
PP2122	1.4E-09	AA	A	106.8
PP2123	2.5E-10	A	A	24.3
PP2124	2.6E-10	AA	A	18.7
PP2125	2.2E-10	AA	A	4.0
PP2126	2.3E-10	A	B	13.4
PP2127	1.8E-10	AA	A	12.5
PP2128	4.0E-10	AA	A	14.8
PP2130	6.2E-10	AA	A	7.5
PP2131	4.3E-10	A	A	22.3
PP2132	2.7E-10	AA	A	18.4
PP2133	1.9E-10	AA	A	16.2
PP2135	4.9E-10	AA	A	15.7
PP2137	3.7E-10	A	A	16.8
PP2138	4.4E-10	A	A	15.7
PP2139	3.8E-10	AA	A	38.0
PP2140	7.0E-10	AA	A	24.7
PP2141	1.7E-10	A	A	9.4
PP2142	3.0E-10	AA	A	10.3
PP2143	3.1E-10	A	A	6.6
PP2144	4.8E-10	AA	A	29.0
PP2145	3.9E-10	A	A	17.2
PP2146	3.3E-10	A	A	8.2
PP2147	3.3E-10	A	B	9.7
PP2148	3.4E-10	A	A	41.5
PP2149	5.8E-10	A	A	17.7
PP2150	3.8E-09	AA	A	58.0

PP2151	2.9E-10	A	A	23.3
PP2152	6.7E-10	AA	A	29.4
PP2153	4.9E-10	A	A	20.0
PP2154	3.6E-10	A	A	17.7
PP2155	3.7E-10	A	B	10.7
PP2156	4.1E-10	AA	A	20.6
PP2157	1.9E-10	A	A	5.9
PP2158	7.9E-10	AA	A	25.4
PP2159	3.3E-10	AA	A	19.5
PP2160	2.2E-10	A	A	5.4
PP2161	2.0E-10	AA	A	12.4
PP2163	4.1E-10	A	A	18.2
PP2164	2.9E-10	A	A	14.2
PP2165	5.1E-10	A	A	17.5
PP2166	2.9E-10	A	A	23.7
PP2167	7.1E-10	AA	A	39.1
PP2168	3.3E-10	A	A	16.9
PP2169	6.3E-10	AA	A	62.1
PP2170	3.3E-10	A	A	8.5
PP2171	7.5E-10	A	A	19.6
PP2172	5.1E-10	A	B	5.8
PP2173	5.5E-10	A	A	19.9
PP2174	4.0E-10	AA	A	24.0
PP2175	4.5E-10	AA	A	25.7
PP2176	4.7E-10	AA	A	52.9
PP2178	4.9E-10	AA	A	35.9
PP2179	1.5E-09	AA	A	13.5
PP2180	6.6E-10	AA	A	27.8
PP2181	1.4E-09	AA	A	40.3
PP2182	7.2E-10	AA	A	19.5
PP2183	6.8E-10	A	A	34.7
PP2184	7.0E-10	AA	A	29.2
PP2185	7.1E-10	AA	A	36.1
PP2186	2.3E-09	AA	A	33.7
PP2187	6.9E-10	AA	A	31.4
PP2188	7.1E-10	AA	A	26.7
PP2189	1.7E-10	A	A	10.5
PP2190	9.1E-10	A	A	84.5
PP2191	2.3E-10	A	B	91.6
PP2192	3.3E-09	A	A	91.9
PP2193	4.1E-10	A	A	33.1
PP2195	9.6E-11	A	A	7.8
PP2196	2.4E-10	A	B	6.6
PP2197	1.5E-10	A	B	4.6

PP2198	2.1E-10	A	A	13.8
PP2199	1.6E-10	A	B	10.3
PP2200	3.0E-09	A	A	49.9
PP2202	4.9E-09	A	A	94.7
PP2203	3.4E-10	A	A	20.5
PP2207	7.9E-10	A	A	25.8
PP2208	2.0E-10	A	A	17.8
PP2209	8.1E-10	A	A	37.0
PP2210	1.3E-10	A	B	6.2
PP2212	3.4E-10	A	B	23.5
PP2214	3.0E-10	A	A	29.6
PP2216	2.3E-10	A	A	50.8
PP2218	2.9E-10	A	A	24.0
PP2219	1.6E-09	A	A	50.9
PP2220	1.4E-10	A	A	32.1
PP2221	1.7E-09	A	A	40.5
PP2222	1.8E-10	AA	A	6.8
PP2223	1.0E-10	A	A	5.3
PP2224	3.8E-10	A	A	15.4
PP2225	2.0E-10	A	A	41.4
PP2226	8.2E-10	A	A	14.7
PP2227	2.7E-10	A	A	50.3
PP2229	3.8E-10	A	A	39.8
PP2230	8.2E-11	A	A	7.0
PP2231	1.8E-10	A	B	16.2
PP2232	2.2E-10	A	A	18.7
PP2233	1.8E-10	A	A	27.6
PP2234	1.9E-10	A	A	11.1
PP2235	2.8E-10	A	A	22.1
PP2237	1.4E-10	A	A	64.7
PP2238	2.0E-10	A	A	39.3
PP2242	1.8E-09	A	A	178.4
PP2257	6.3E-10	AA	A	48.6
PP2259	1.2E-10	A	B	6.5
PP2260	1.2E-10	A	A	1.9
PP2261	1.8E-10	A	A	16.6
PP2262	2.4E-10	A	B	3.8
PP2263	9.8E-10	A	A	19.5
PP2264	1.1E-10	AA	A	13.1
PP2268	1.2E-10	A	A	9.8
PP2269	3.8E-10	A	A	20.0
PP2270	2.4E-10	B	B	10.4
PP2271	2.9E-10	A	A	60.6
PP2272	4.9E-10	AA	A	105.9

PP2273	1.9E-10	AA	A	16.0
PP2275	3.6E-10	A	A	12.2
PP2312	3.0E-11	A	B	1.6
PP2313	4.9E-10	AA	A	7.4
PP2314	2.3E-11	A	A	1.8
PP2315	3.3E-10	A	A	9.0
PP2316	1.2E-10	A	A	1.6
PP2317	4.0E-10	A	A	12.5
PP2318	1.2E-10	A	A	3.3
PP2319	3.5E-10	AA	A	9.6
PP2320	1.1E-10	A	A	0.6
PP2322	1.8E-10	A	B	5.8
PP2323	1.4E-10	A	A	3.7
PP2325	4.0E-10	A	A	8.2
PP2326	3.1E-11	A	B	1.6
PP2327	5.0E-10	A	A	9.9
PP2328	7.9E-11	A	A	2.2
PP2329	4.2E-10	A	A	6.5
PP2330	1.1E-10	A	A	5.5
PP2331	3.6E-10	AA	A	11.8
PP2332	1.0E-10	A	B	3.8
PP2333	1.9E-09	A	A	44.7
PP2334	1.3E-10	A	B	5.7
PP2335	1.4E-09	A	A	64.2
PP2336	4.1E-10	A	A	16.3
PP2337	3.2E-09	A	A	33.9
PP2338	5.1E-10	A	B	34.1
PP2339	2.6E-09	A	A	59.3
PP2340	1.1E-09	B	B	44.9
PP2341	3.6E-09	A	A	133.0
PP2342	5.5E-10	A	A	70.3
PP2344	9.5E-10	A	A	44.9
PP2345	1.7E-09	A	A	77.2
PP2347	1.6E-09	A	A	142.9
PP2348	3.4E-10	A	A	52.7
PP2349	3.8E-09	A	A	73.2
PP2350	3.5E-10	A	A	60.3
PP2351	3.2E-09	A	A	177.4
PP2352	7.6E-10	A	A	15.6
PP2353	4.1E-09	A	A	68.8
PP2354	7.9E-10	A	A	9.3
PP2355	3.9E-09	AA	A	103.0
PP2356	9.4E-10	A	A	14.7
PP2357	1.2E-09	A	B	59.7

PP2358	2.0E-11	A	B	2.5
PP2359	2.0E-11	A	B	7.6
PP2360	1.6E-10	A	B	2.9
PP2361	6.4E-11	A	A	4.4
PP2362	7.6E-11	A	A	4.8
PP2363	6.2E-11	A	B	7.5
PP2364	1.6E-11	A	B	4.6
PP2365	2.0E-11	A	B	3.3
PP2366	4.8E-11	A	A	4.5
PP2367	7.5E-11	A	B	2.1
PP2368	4.5E-11	A	A	4.1
PP2369	6.2E-11	A	B	4.5
PP2370	5.4E-10	B	B	25.7
PP2371	6.4E-10	A	B	41.9
PP2372	7.9E-10	A	B	3.3
PP2373	6.6E-10	A	A	6.5
PP2374	8.5E-10	A	A	67.2
PP2375	1.1E-09	A	B	171.7
PP2376	2.8E-10	A	A	4.8
PP2377	3.2E-10	A	A	5.7
PP2378	8.8E-10	B	A	48.3
PP2379	7.6E-10	A	A	2.2
PP2380	8.5E-10	A	A	2.1
PP2381	9.3E-10	A	A	3.2
PP2382	1.2E-10	A	A	4.6
PP2383	1.2E-10	A	A	5.2
PP2385	1.2E-10	A	B	7.8
PP2386	1.2E-09	A	B	28.1
PP2387	1.1E-10	A	A	16.5
PP2388	3.3E-10	A	B	22.9
PP2389	7.9E-11	A	B	21.3
PP2390	2.8E-10	A	B	96.7
PP2391	4.3E-11	A	A	8.9
PP2392	1.1E-10	A	A	25.4
PP2393	1.2E-10	A	A	28.2
PP2394	1.2E-10	A	B	8.3
PP2395	7.2E-11	A	B	6.3
PP2396	6.9E-11	A	A	4.1
PP2397	5.1E-11	A	A	4.7
PP2398	2.3E-10	A	A	11.4
PP2399	3.1E-10	AA	A	7.7
PP2400	2.0E-10	A	A	5.8
PP2401	1.2E-10	A	A	5.3
PP2402	9.2E-11	A	A	10.6

PP2403	2.2E-10	A	A	7.2
PP2404	9.0E-11	A	A	4.1
PP2405	3.1E-10	A	A	8.6
PP2406	2.9E-10	A	A	21.3
PP2407	5.0E-10	A	A	60.1
PP2408	2.3E-10	A	A	21.3
PP2409	4.8E-10	A	B	31.9
PP2410	1.1E-09	A	A	107.9
PP2411	1.0E-09	A	A	91.4
PP2412	1.5E-10	A	B	21.0
PP2413	2.5E-10	A	A	115.4
PP2414	3.3E-10	A	A	9.8
PP2415	9.3E-11	AA	A	10.3
PP2416	2.9E-10	A	B	33.1
PP2417	3.0E-10	A	A	15.9
PP2418	9.7E-10	A	B	132.1
PP2419	2.0E-09	A	A	125.1
PP2422	4.6E-10	A	A	117.4
PP2423	3.8E-10	A	A	71.9
PP2424	3.7E-10	A	A	50.9
PP2425	2.3E-10	AA	A	51.7
PP2426	3.1E-10	AA	A	48.0
PP2427	7.0E-10	AA	A	36.6
PP2428	6.2E-10	A	A	4.8
PP2429	4.5E-09	A	B	8.3
PP2430	1.4E-09	AA	A	33.2
PP2431	2.3E-09	A	A	79.5
PP2432	1.4E-09	A	A	138.1
PP2433	2.1E-09	AA	A	120.0
PP2436	1.6E-09	A	A	126.4
PP2437	1.2E-10	A	A	18.8
PP2438	6.4E-10	A	A	41.4
PP2439	1.2E-10	A	A	6.6
PP2440	4.4E-10	A	A	20.1
PP2441	2.9E-10	AA	A	22.9
PP2442	9.7E-10	A	A	79.7
PP2443	1.3E-10	A	A	9.1
PP2444	5.9E-10	A	A	32.3
PP2445	1.4E-10	A	B	11.7
PP2446	8.1E-10	A	A	124.4
PP2447	1.1E-10	A	B	8.6
PP2448	1.4E-09	A	A	26.9
PP2449	6.1E-11	A	A	7.8
PP2450	5.5E-10	A	A	29.2

PP2451	1.7E-10	A	A	8.6
PP2452	1.5E-09	A	A	43.4
PP2453	9.0E-11	A	A	9.2
PP2454	1.2E-09	AA	A	80.2
PP2455	3.2E-10	AA	A	23.4
PP2456	1.1E-09	A	A	18.8
PP2457	1.7E-10	A	A	13.3
PP2458	1.3E-09	A	A	80.7
PP2460	7.1E-10	A	A	18.7
PP2461	1.5E-10	A	A	10.6
PP2462	1.6E-09	A	A	87.2
PP2463	1.1E-10	A	A	6.5
PP2464	9.8E-10	A	A	66.0
PP2465	5.1E-10	AA	A	39.4
PP2466	3.9E-09	A	A	170.3
PP2467	2.6E-10	A	B	21.8
PP2468	1.3E-09	AA	A	72.2
PP2469	1.9E-10	A	B	15.7
PP2470	1.8E-09	A	A	117.8
PP2471	1.6E-10	A	A	15.3
PP2472	5.8E-10	A	A	42.3
PP2475	1.5E-09	AA	A	175.6
PP2477	1.8E-09	A	A	126.6
PP2479	1.4E-09	AA	A	26.0
PP2480	8.4E-10	A	A	30.5
PP2481	1.6E-09	A	A	33.6
PP2482	9.3E-10	A	A	23.8
PP2483	1.6E-09	A	A	195.4
PP2484	1.0E-09	A	A	74.3
PP2485	7.8E-10	A	A	55.5
PP2488	1.6E-09	A	A	170.9
PP2489	5.5E-10	A	A	30.5
PP2490	1.7E-09	AA	A	161.9
PP2492	2.4E-09	AA	A	76.7
PP2494	1.8E-09	A	A	39.6
PP2495	8.4E-10	A	A	17.4
PP2496	6.2E-09	A	A	97.3
PP2497	1.5E-09	A	A	84.8
PP2498	6.7E-10	A	A	21.9
PP2499	2.1E-09	AA	A	115.2
PP2500	1.7E-09	A	A	125.4
PP2501	1.8E-09	AA	A	180.0
PP2502	6.5E-11	A	A	7.9
PP2504	1.6E-10	A	B	12.9

PP2505	1.3E-10	A	B	17.2
PP2506	1.3E-10	A	A	10.6
PP2507	6.1E-11	AA	A	8.9
PP2508	3.4E-09	A	B	123.8
PP2509	2.6E-09	AA	A	91.3
PP2510	3.9E-09	A	B	180.5
PP2511	9.5E-10	A	A	107.3
PP2512	2.0E-09	A	A	108.7
PP2513	2.6E-09	A	A	303.1
PP2514	2.4E-09	A	B	86.8
PP2515	5.1E-09	A	A	383.7
PP2516	2.9E-09	A	B	124.4
PP2517	9.3E-09		A	561.6
PP2518	3.3E-09	A	A	81.2
PP2519	8.2E-10	A	A	27.0
PP2520	3.3E-09	A	A	209.7
PP2521	2.8E-09	A	A	129.0
PP2522	3.2E-09	B	B	113.4
PP2523	1.7E-09	A	A	91.9
PP2524	3.6E-09	A	B	185.3
PP2525	3.8E-09	AA	A	142.4
PP2526	4.0E-09	A	B	54.5
PP2527	6.5E-10	AA	A	31.0
PP2528	4.6E-09	A	B	206.8
PP2529	7.7E-10	AA	A	64.0
PP2530	3.6E-09	A	B	131.3
PP2531	5.1E-10	AA	A	16.3
PP2532	4.1E-09	A	B	143.6
PP2533	4.9E-10	AA	A	20.0
PP2534	4.1E-09	A	B	195.4
PP2535	5.4E-10	AA	A	26.8
PP2536	2.4E-09	A	B	152.3
PP2537	7.4E-10	AA	A	75.1
PP2539	4.3E-09	A	B	330.4
PP2540	4.6E-09	A	B	562.4
PP2541	4.9E-09	A	B	373.6
PP2542	4.6E-09	B	B	393.8
PP2543	4.2E-09		B	179.1
PP2545	4.3E-09	A	A	279.0
PP2546	4.7E-09	B	B	295.0
PP2547	4.4E-09	A	B	1063.5
PP2548	7.8E-09	A	B	1046.6
PP2549	6.0E-09	A	B	506.3
PP2550	2.9E-10	A	B	38.5

PP2551	4.0E-10	A	B	36.4
PP2552	2.8E-10	A	B	30.5
PP2553	3.4E-09	A	B	120.7
PP2554	5.6E-09	A	B	271.4
PP2555	4.1E-09	A	B	211.9
PP2556	2.1E-10	A	B	9.4
PP2557	3.0E-10	A	B	14.2
PP2558	3.2E-10	A	B	14.1
PP2559	9.1E-10	A	A	103.2
PP2560	1.0E-09	AA	A	46.3
PP2561	1.9E-09	AA	A	96.4
PP2562	9.1E-10	B	B	46.5
PP2563	2.3E-09	A	A	107.5
PP2564	7.6E-09	A	A	222.3
PP2565	8.2E-09	A	A	206.5
PP2566	5.7E-10	A	B	17.6
PP2567	1.9E-09	A	A	101.6
PP2568	1.2E-09	A	B	23.4
PP2569	2.8E-09	AA	A	184.9
PP2570	3.9E-10	A	A	8.9
PP2571	1.0E-09	A	A	76.1
PP2572	1.2E-09	A	A	82.7
PP2573	1.0E-10	A	A	10.1
PP2574	5.1E-11	A	A	4.2
PP2575	8.6E-11	A	A	4.1
PP2576	1.4E-10	A	A	5.7
PP2577	1.2E-10	A	A	4.1
PP2578	2.7E-10	AA	A	17.7
PP2579	1.7E-10	A	A	14.5
PP2580	2.0E-10	AA	A	7.9
PP2581	2.1E-10	AA	A	32.1
PP2583	1.1E-10	A	A	4.1
PP2586	1.7E-10	A	B	14.4
PP2588	2.6E-10	A	A	13.2
PP2589	4.5E-10	AA	A	74.1
PP2590	1.3E-09	AA	A	27.1
PP2591	5.6E-10	AA	A	9.1
PP2592	1.3E-10	A	A	7.9
PP2593	1.5E-10	A	A	11.5
PP2594	1.0E-10	A	A	6.0
PP2595	1.7E-10	A	B	12.7
PP2596	1.6E-10	A	A	13.7
PP2597	5.1E-10	A	A	20.1
PP2598	1.9E-09	A	A	23.0

PP2600	1.7E-10	A	A	2.9
PP2601	2.0E-10	A	A	8.9
PP2602	2.5E-10	A	A	12.8
PP2603	4.4E-10	AA	A	25.7
PP2604	4.0E-10	AA	A	20.8
PP2605	3.4E-10	AA	A	8.7
PP2606	8.1E-10	AA	AA	68.7
PP2608	1.4E-09	AA	A	53.0
PP2610	1.3E-09	AA	A	125.5
PP2612	2.4E-09	AA	A	199.3
PP2614	2.7E-10	A	A	12.1
PP2615	2.0E-09	A	A	88.7
PP2616	8.0E-10	A	A	66.4
PP2618	1.4E-09	A	A	69.5
PP2619	1.2E-09	AA	A	131.5
PP2622	5.3E-10	A	B	43.8
PP2624	1.3E-09	A	A	174.0
PP2626	4.1E-10	A	A	33.4
PP2627	2.6E-09	A	A	95.2
PP2628	9.0E-10	A	A	67.9
PP2630	3.0E-09	A	B	190.3
PP2631	5.0E-10	AA	A	56.9
PP2633	6.4E-10	AA	A	29.0
PP2634	6.8E-10	A	A	45.4
PP2635	9.7E-10	AA	A	50.2
PP2637	1.0E-09	AA	A	61.4
PP2638	2.5E-09	AA	A	97.0
PP2639	1.1E-09	AA	A	81.6
PP2640	1.4E-09	AA	A	84.1
PP2641	2.0E-09	AA	A	98.6
PP2642	4.4E-10	AA	A	36.6
PP2643	4.9E-10	AA	A	32.7
PP2644	8.1E-10	AA	A	75.0
PP2645	1.1E-09	AA	A	86.7
PP2646	1.6E-09	AA	A	92.6
PP2648	8.5E-10	A	A	68.5
PP2649	4.0E-10	AA	A	61.0
PP2650	9.8E-10	AA	A	42.2
PP2651	1.9E-09	AA	A	147.1
PP2652	1.5E-09	AA	A	82.7
PP2654	1.2E-10	A	A	12.4
PP2655	1.0E-10	AA	A	17.0
PP2656	3.1E-10	A	B	22.5
PP2657	4.4E-10	A	A	29.2

PP2659	1.9E-10	A	A	20.6
PP2660	1.8E-10	A	A	14.3
PP2661	2.7E-10	AA	A	13.4
PP2662	2.9E-10	AA	A	13.1
PP2663	2.4E-10		A	11.2
PP2664	3.7E-10	A	B	19.8
PP2665	5.6E-10	A	A	23.4
PP2666	7.2E-10	AA	AA	28.6
PP2667	1.8E-09	A	A	30.6
PP2668	1.8E-10	A	A	10.3
PP2669	2.9E-10	A	A	18.7
PP2670	4.8E-10	AA	A	25.2
PP2671	6.7E-10	A	A	26.3
PP2672	1.9E-10	B	B	9.5
PP2673	6.9E-10	A	A	50.8
PP2674	5.0E-10	A	A	48.6
PP2675	4.5E-09	A	A	138.4
PP2676	8.7E-10	A	A	60.8
PP2677	1.3E-09	A	A	70.6
PP2678	5.5E-10	A	B	45.5
PP2679	9.9E-11	A	A	17.7
PP2681	3.7E-10	A	A	29.1
PP2683	8.7E-10	A	A	63.3
PP2684	4.3E-10	A	A	57.9
PP2685	2.1E-09	A	A	133.4
PP2686	3.3E-09	A	A	162.1
PP2687	7.7E-11	A	A	2.9
PP2688	1.3E-10	A	B	6.9
PP2689	1.8E-10	A	B	6.2
PP2690	3.9E-11	AA	A	3.0
PP2691	5.6E-11	AA	A	3.5
PP2692	1.4E-10	A	A	7.7
PP2693	1.8E-10	A	B	10.4
PP2694	1.9E-10	A	B	12.0
PP2695	5.4E-11	A	B	3.8
PP2696	1.9E-10	A	B	20.5
PP2697	4.8E-10	A	A	42.8
PP2698	3.8E-10	A	A	30.4
PP2699	1.3E-10	A	B	14.2
PP2700	2.0E-10	A	B	23.1
PP2701	2.4E-10	A	A	21.7
PP2702	1.8E-10	A	B	21.4
PP2703	2.6E-10	AA	A	80.5
PP2704	1.5E-10	B	B	10.7

PP2706	7.6E-11	A	B	2.3
PP2708	7.2E-11	A	A	5.1
PP2710	1.0E-10	B	B	5.3
PP2712	1.1E-10	A	B	6.3
PP2714	2.5E-10	A	A	13.2
PP2716	3.4E-10	A	A	13.8
PP2718	3.3E-10	A	A	7.6
PP2720	3.5E-10	A	A	7.7
PP2722	4.0E-10	B	B	13.9
PP2724	4.3E-10	A	B	20.0
PP2726	1.1E-09	AA	A	51.0
PP2728	1.1E-09	AA	A	54.3
PP2730	6.5E-11	A	A	5.8
PP2732	6.7E-11	A	A	5.3
PP2734	1.0E-10	A	B	3.1
PP2736	6.1E-11	A	A	7.5
PP2738	1.7E-10	AA	A	8.5
PP2740	1.7E-10	AA	A	24.2
PP2742	2.6E-10	AA	A	14.9
PP2744	2.3E-10	A	A	10.7
PP2746	2.8E-10	A	A	10.2
PP2748	2.0E-10	A	A	7.1
PP2749	8.7E-10	AA	A	22.1
PP2750	5.4E-10	AA	A	19.0
PP2751	8.5E-10	A	A	39.3
PP2752	1.2E-09	A	A	70.3
PP2753	9.7E-10	A	B	52.0
PP2754	1.2E-09	A	A	57.1
PP2755	5.6E-10	A	A	35.7
PP2756	6.2E-10	A	A	93.6
PP2757	4.3E-09	A	A	91.1
PP2760	4.8E-09	A	B	144.4
PP2761	2.8E-09	A	A	68.4
PP2762	2.9E-09	A	A	122.3
PP2763	8.6E-10	A	A	71.9
PP2764	8.5E-10	A	A	55.8
PP2765	7.0E-10	A	A	180.4
PP2766	5.2E-10	A	A	26.0
PP2767	4.9E-10	A	A	62.6
PP2768	5.5E-09	A	A	119.6
PP2769	2.5E-09	AA	A	133.2
PP2770	5.0E-09	A	A	137.2
PP2771	2.2E-09	AA	A	148.4
PP2772	4.3E-10	B	B	28.1

PP2773	5.2E-10	B	B	8.6
PP2776	8.6E-10	A	A	60.1
PP2777	2.4E-09	AA	A	110.9
PP2778	6.2E-10	A	A	22.3
PP2779	3.4E-09	A	A	111.7
PP2780	3.0E-10	A	A	17.8
PP2781	1.5E-09	AA	A	64.1
PP2782	4.9E-10	A	A	59.1
PP2783	1.7E-09	A	A	33.9
PP2784	1.3E-10	A	A	7.2
PP2785	2.6E-10	AA	A	10.5
PP2786	1.4E-10	A	A	9.8
PP2787	3.6E-10	AA	A	22.1
PP2788	4.5E-10	A	A	24.4
PP2789	1.0E-09	AA	A	47.3
PP2790	5.4E-10	A	A	59.4
PP2791	1.9E-09		A	89.8
PP2796	1.2E-10	A	A	9.6
PP2797	6.0E-10	A	A	52.8
PP2798	7.5E-11	A	A	8.5
PP2799	1.2E-09	A	A	136.3
PP2800	5.6E-11	A	A	7.9
PP2801	2.2E-09	A	A	109.7
PP2802	3.4E-11	AA	A	5.5
PP2803	5.9E-09	A	A	119.7
PP2804	3.3E-11	A	A	2.2
PP2805	3.7E-09	A	A	83.0
PP2806	1.2E-10	A	A	11.3
PP2807	3.4E-10	AA	A	28.0
PP2808	4.3E-10	B	B	13.1
PP2809	9.0E-10	A	A	76.6
PP2810	4.6E-10	AA	A	38.1
PP2811	8.2E-10	A	A	100.2
PP2812	5.6E-10	AA	A	41.0
PP2813	1.7E-09	AA	A	86.0
PP2814	3.7E-10	AA	A	44.4
PP2815	3.6E-09	A	A	187.6
PP2816	3.9E-10	AA	A	22.8
PP2817	2.4E-09	A	A	55.2
PP2818	8.8E-10	A	A	77.1
PP2819	2.2E-09	A	A	101.5
PP2820	9.4E-10	AA	A	62.4
PP2821	1.8E-09	A	A	90.4
PP2822	2.6E-10	A	A	14.1

PP2823	1.3E-10	A	A	7.6
PP2824	4.4E-10	A	A	23.4
PP2825	1.2E-10	A	B	7.6
PP2826	1.4E-10	A	A	8.6
PP2827	3.8E-10	A	B	21.0
PP2828	1.1E-10	A	A	5.0
PP2829	9.5E-11	A	A	7.9
PP2830	3.7E-10	A	A	28.8
PP2831	1.1E-10	A	A	14.1
PP2832	1.8E-10	A	A	4.8
PP2833	5.2E-11	A	A	3.8
PP2834	2.2E-10	A	A	24.6
PP2835	1.9E-10	A	A	13.0
PP2836	6.5E-11	A	A	5.1
PP2837	2.1E-10	AA	A	12.8
PP2838	6.6E-11	AA	A	7.9
PP2839	2.5E-10	A	A	27.0
PP2840	1.0E-10	A	A	8.3
PP2841	8.6E-11	A	A	8.3
PP2842	8.0E-11	A	B	7.2
PP2843	2.6E-10	A	A	17.7
PP2844	1.2E-10	A	A	7.6
PP2845	3.0E-10	AA	A	22.7
PP2846	9.1E-11	AA	A	5.1
PP2847	8.3E-11	A	A	7.3
PP2848	4.7E-10	A	A	28.9
PP2849	5.8E-10	A	A	28.2
PP2850	1.8E-09	A	A	98.9
PP2852	3.0E-10	B	B	8.7
PP2853	7.4E-10	A	A	40.2
PP2854	4.1E-10	A	A	12.4
PP2855	1.4E-09	A	A	37.9
PP2856	1.1E-09	A	A	33.5
PP2857	2.3E-09	A	A	61.6
PP2858	3.3E-10	A	B	11.8
PP2859	1.2E-10	A	A	6.8
PP2860	3.4E-10	A	A	12.9
PP2861	1.1E-10	A	B	6.3
PP2862	5.4E-10	A	B	36.3
PP2863	1.6E-09	A	A	127.6
PP2864	2.0E-09	A	A	124.3
PP2865	5.8E-10	A	A	37.7
PP2866	7.3E-10	A	A	39.6
PP2867	2.2E-10	A	A	17.1

PP2868	4.2E-10	A	A	41.4
PP2869	9.0E-10	A	A	37.6
PP2870	5.8E-10	A	A	11.5
PP2871	1.5E-09	A	A	28.4
PP2872	2.3E-09	A	A	88.3
PP2873	2.5E-08	A	A	128.1
PP2874	2.7E-09	A	A	44.0
PP2875	4.7E-09	A	A	120.7
PP2876	1.7E-09	A	A	79.9
PP2877	2.7E-09	A	A	96.0
PP2879	3.9E-09	A	A	121.7
PP2880	1.2E-08	A	A	126.7
PP2881	1.0E-09	A	A	28.2
PP2883	5.1E-09	A	A	76.2
PP2884	2.7E-09	A	A	35.9
PP2885	2.1E-09	A	A	80.6
PP2886	7.2E-09	A	A	111.8
PP2888	3.9E-10	AA	A	14.2
PP2889	2.9E-10	A	A	20.9
PP2890	4.2E-10	AA	A	10.3
PP2891	3.3E-10	A	B	17.2
PP2892	2.8E-10	A	A	8.0
PP2893	2.0E-09	A	A	72.0
PP2894	3.1E-10	AA	A	9.6
PP2895	3.2E-09	A	A	59.0
PP2896	2.8E-09	A	A	79.3
PP2897	5.6E-10	A	B	10.5
PP2898	4.8E-09	A	A	98.1
PP2899	8.5E-10	A	B	18.8
PP2900	4.4E-10	AA	A	14.5
PP2901	3.1E-09	A	A	86.5
PP2902	7.1E-10	AA	A	56.3
PP2904	3.8E-09	AA	A	82.4
PP2905	2.4E-10	AA	A	35.2
PP2906	5.5E-09	A	A	99.3
PP2907	2.3E-10	AA	A	46.3
PP2908	1.5E-09	AA	A	20.2
PP2909	1.0E-09	B	B	61.3
PP2910	3.0E-09	AA	A	39.8
PP2911	5.2E-10	A	B	64.8
PP2912	8.7E-09	AA	A	86.0
PP2913	1.7E-10	A	A	10.3
PP2914	1.4E-08	AA	A	310.6
PP2915	1.2E-09	A	A	128.8

PP2916	1.3E-09	A	A	106.1
PP2917	1.4E-09	AA	A	130.2
PP2918	1.8E-09	AA	A	126.2
PP2920	4.0E-09	AA	A	118.3
PP2921	6.9E-09	AA	A	160.1
PP2922	1.1E-09	AA	A	55.4
PP2923	1.5E-09	A	A	58.6
PP2928	4.8E-09	AA	A	167.9
PP2929	2.3E-09	AA	A	90.3
PP2931	1.9E-09	A	A	65.5
PP2932	1.6E-09	A	A	120.9
PP2934	2.0E-09	AA	A	107.8
PP2935	1.5E-09	A	A	50.5
PP2936	2.7E-09	AA	A	187.3
PP2937	1.1E-09	A	A	137.0
PP2938	1.1E-09	AA	A	104.0
PP2941	2.5E-09	AA	A	104.1
PP2946	5.2E-11	A	A	5.3
PP2947	1.2E-10	B	B	3.5
PP2948	5.5E-11	A	A	3.3
PP2949	5.9E-11	A	A	3.5
PP2950	7.6E-10	A	A	24.2
PP2951	1.0E-09	A	A	37.0
PP2952	7.9E-10	AA	A	45.0
PP2953	6.2E-10	AA	A	33.4
PP2954	3.7E-10	A	A	16.5
PP2955	1.4E-10	A	A	7.7
PP2956	1.1E-09	AA	A	27.8
PP2957	2.3E-10	AA	A	4.6
PP2958	3.8E-10	AA	A	19.5
PP2959	2.7E-10	AA	A	14.6
PP2960	3.2E-10	A	A	8.9
PP2961	3.6E-10	AA	A	13.9
PP2962	1.2E-09	AA	A	39.2
PP2963	3.9E-10	AA	A	13.4
PP2964	8.5E-10	AA	A	50.1
PP2965	4.7E-10	AA	A	27.1
PP2966	5.7E-10	A	A	29.3
PP2967	4.1E-10	AA	A	17.0
PP2968	5.5E-10	AA	A	29.5
PP2969	7.3E-11	AA	A	2.7
PP2970	4.6E-10	A	A	23.0
PP2971	1.9E-10	A	A	5.1
PP2972	1.4E-09	AA	A	81.6

PP2973	1.8E-10	A	A	7.9
PP2974	1.3E-09	A	A	38.6
PP2975	9.6E-10	A	A	16.7
PP2976	1.8E-10	A	B	8.7
PP2977	3.0E-10	A	A	8.1
PP2978	1.1E-10	A	A	5.9
PP2979	2.8E-10	A	B	5.0
PP2980	2.3E-10	A	B	11.7
PP2981	3.1E-10	AA	A	20.3
PP2982	1.6E-10	A	A	11.9
PP2983	5.0E-10	AA	A	18.7
PP2984	2.0E-10	A	B	9.6
PP2985	1.4E-09	AA	A	46.5
PP2986	3.4E-10	AA	A	25.1
PP2987	6.6E-10	AA	A	31.7
PP2988	2.9E-10	B	B	8.1
PP2989	8.7E-11	AA	A	6.5
PP2990	2.6E-10	A	A	8.9
PP2991	1.5E-10	A	A	4.1
PP2992	1.9E-10	AA	A	7.5
PP2993	4.3E-10	A	A	14.1
PP2994	2.1E-10	AA	A	15.8
PP2995	3.2E-10	A	A	12.9
PP2996	3.6E-10	AA	A	13.7
PP2997	1.2E-10	A	B	4.1
PP2998	4.3E-10	A	AA	8.3
PP2999	1.3E-10	AA	A	11.4
PP3000	1.3E-09	AA	A	63.0
PP3001	4.3E-10	A	B	14.2
PP3002	2.1E-09	A	A	127.7
PP3003	7.2E-10	AA	A	31.2
PP3004	4.1E-10	A	A	19.2
PP3005	1.5E-10	A	B	8.8
PP3006	4.1E-10	A	A	14.1
PP3007	1.3E-09	A	A	63.4
PP3008	3.8E-10	A	A	16.0
PP3009	7.3E-11	A	A	7.7
PP3010	4.1E-10	B	B	18.2
PP3011	5.8E-10	A	B	31.1
PP3012	1.9E-09	A	A	74.8
PP3013	5.3E-10	AA	B	29.7
PP3014	3.7E-10	AA	A	20.6
PP3015	2.2E-09	AA	A	102.6
PP3017	1.5E-09	AA	A	46.3

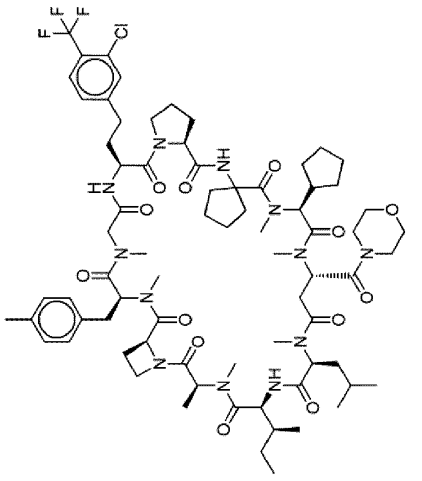
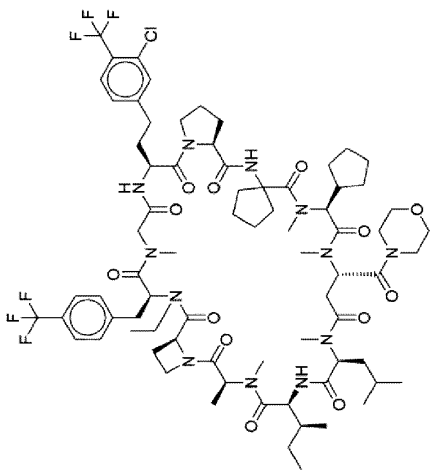
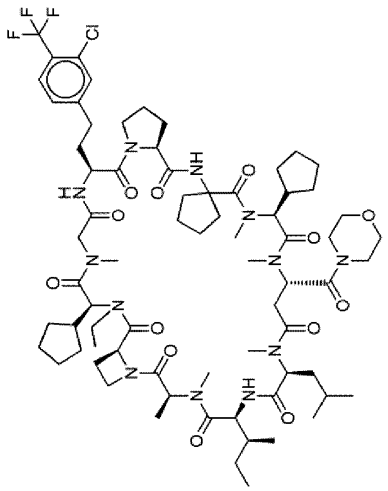
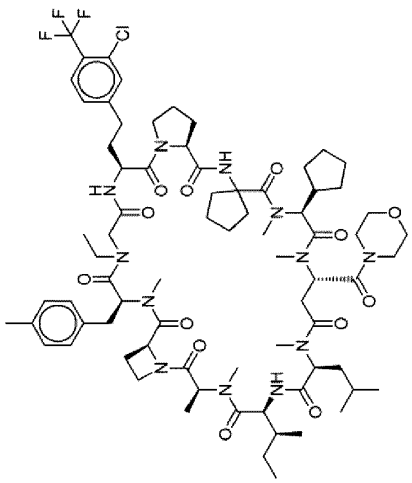
PP3018	3.2E-10	A	B	19.1
PP3019	2.0E-09	AA	A	42.6
PP3021	1.1E-09	AA	A	76.7
PP3022	5.9E-10	AA	A	51.4
PP3026	6.6E-10	A	A	53.6
PP3030	3.1E-10	AA	A	22.4
PP3031	1.9E-09	AA	A	94.2
PP3032	1.0E-10	AA	A	2.1
PP3033	1.8E-10	A	B	4.7
PP3034	1.1E-10	A	B	5.3
PP3035	9.2E-11	AA	A	4.2
PP3036	1.7E-10	A	B	8.0
PP3037	1.1E-10	A	B	3.4
PP3038	1.5E-10	A	A	3.1
PP3039	1.3E-09	AA	A	18.0
PP3040	2.9E-10	AA	A	10.0
PP3044	5.2E-11	AA	A	7.1
PP3045	1.3E-10	AA	A	15.9
PP3046	3.9E-10	AA	A	16.7
PP3047	1.8E-10	AA	A	6.1
PP3048	1.1E-10	A	A	11.1
PP3049	2.0E-10	AA	A	12.6
PP3050	2.9E-10	AA	A	19.3
PP3051	7.5E-10	AA	A	42.1
PP3052	2.6E-10	AA	A	27.6
PP3053	1.6E-10	A	A	27.0
PP3054	2.7E-10	A	A	38.4
PP3055	1.0E-09	AA	A	69.2
PP3056	1.4E-09	A	A	150.8
PP3057	1.7E-10	A	B	8.5
PP3058	2.1E-10	A	A	21.2
PP3059	5.5E-11	A	A	2.1
PP3060	4.2E-11	B	B	2.7
PP3061	1.3E-10	A	A	4.4
PP3062	6.6E-11	A	A	6.3
PP3063	5.6E-10	B	B	32.2
PP3064	3.7E-10	B	B	26.9
PP3065	2.3E-10	A	B	27.3
PP3066	4.2E-11	A	B	2.2
PP3067	5.3E-11	A	B	1.1
PP3068	5.0E-11	A	B	4.5
PP3069	3.4E-11	A	B	2.1
PP3070	1.7E-10		B	1.4
PP3071	1.2E-10	A	B	6.6

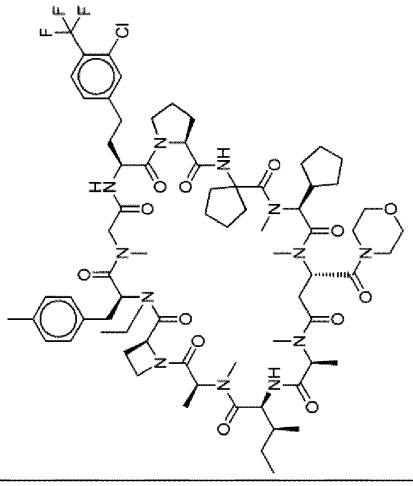
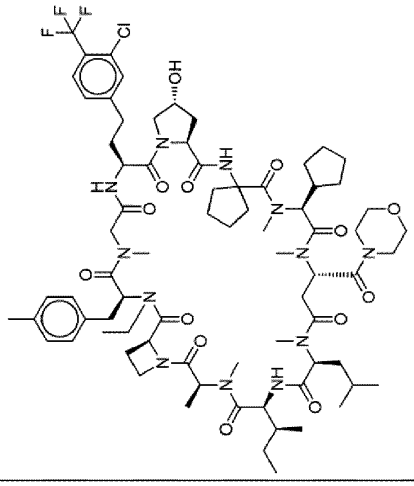
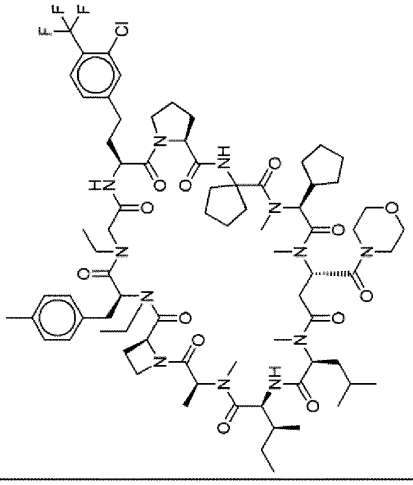
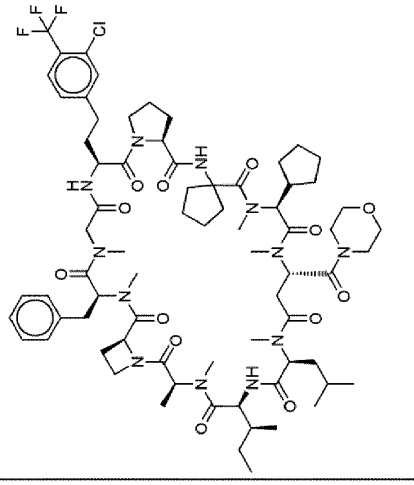
PP3072	4.8E-11	A	B	2.6
PP3073	2.5E-11	A	A	1.9
PP3074	2.5E-11	A	A	2.4
PP3075	7.6E-11	A	A	1.1
PP3076	5.9E-11	AA	A	4.1
PP3077	4.0E-11	A	B	0.8
PP3078	4.8E-11	A	B	2.3
PP3079	5.0E-11	A	B	1.8
PP3080	3.7E-11	A	B	4.3
PP3081	6.8E-11	A	B	1.9
PP3082	5.1E-10	B	B	1.7
PP3083	7.7E-11	A	A	2.5
PP3084	1.2E-10	A	B	3.7
PP3085	1.1E-10	A	B	6.3
PP3086	2.0E-10	B	B	7.9
PP3087	2.2E-10	A	B	6.9
PP3088	3.4E-10	B	B	15.1
PP3089	3.3E-10	B	B	27.0
PP3090	3.3E-11	A	B	1.3
PP3091	3.1E-11	A	B	1.2
PP3092	9.0E-11	A	A	7.4
PP3093	9.7E-11	A	A	3.2
PP3094	8.1E-11	A	B	2.2
PP3095	6.7E-10	A	A	33.7
PP3096	5.4E-10	A	A	35.8

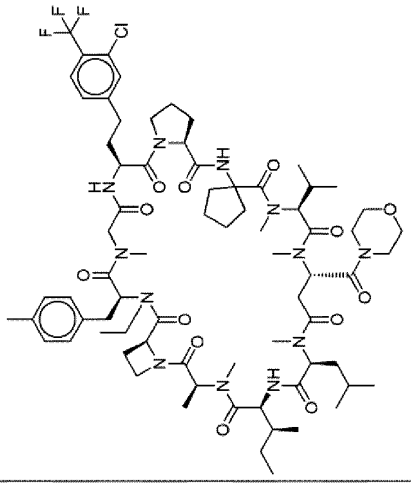
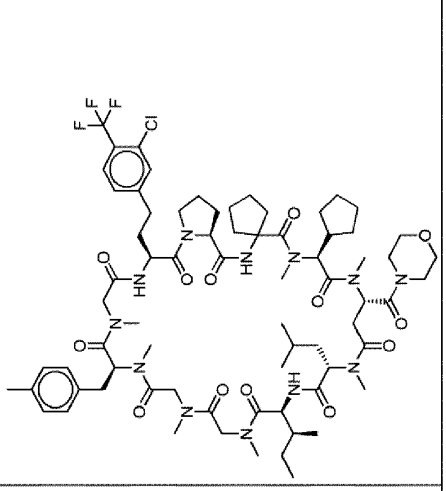
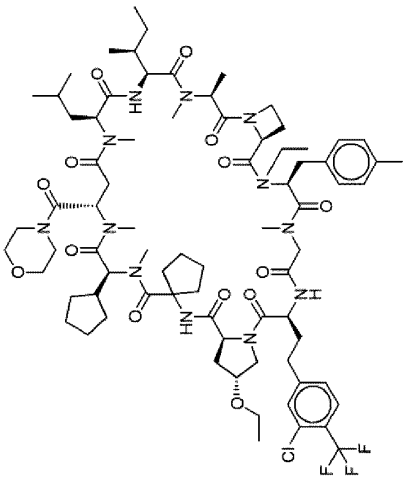
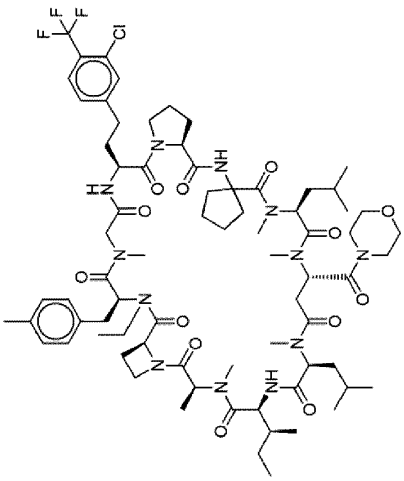
PP3097	3.8E-10	A	A	5.4
PP3098	2.4E-10	A	A	4.7
PP3099	6.1E-10	A	A	13.3
PP3100	2.9E-10	A	B	15.0
PP3101	2.7E-10	A	A	4.9
PP3102	1.8E-10	A	A	6.7
PP3103	2.1E-10		A	21.5
PP3104	9.7E-11	A	A	3.8
PP3105	6.0E-11	AA	A	2.5
PP3106	4.8E-11	A	A	2.9
PP3108	8.7E-07	C	B	9253.9
PP3109	3.0E-06			3415.3
PP3110	4.3E-09	A	A	69.9
PP3111	4.8E-09	A	A	17.8
PP3112	3.1E-09	A	B	32.4
PP3113	1.7E-10	A	A	6.1
PP3114	4.5E-09	AA	A	14.7
PP3115	2.6E-09	A	B	5.7
PP3116	2.7E-10	A	A	7.8
PP3117	1.5E-10	A	A	2.6
PP3118	1.2E-10	A	B	6.7
PP3119	9.0E-11	A	A	3.5
PP3120	5.2E-11	AA	A	1.9
PP3121	4.3E-11	A	A	1.5

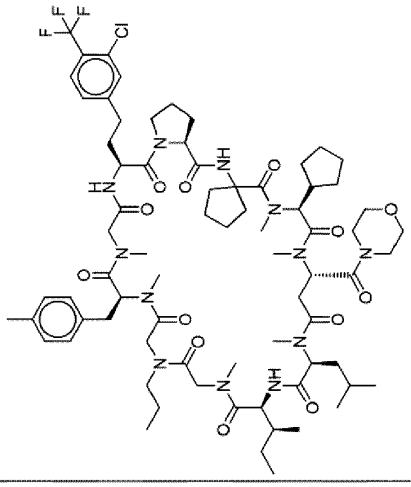
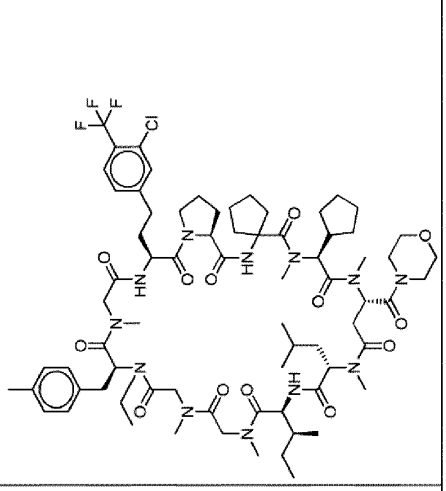
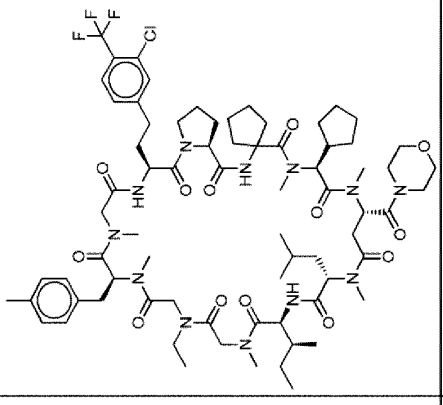
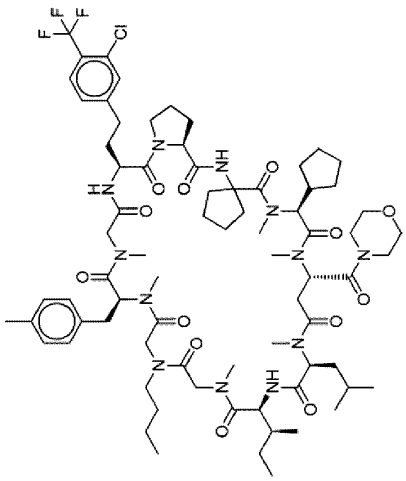
[1167] 環状化合物の構造一覧

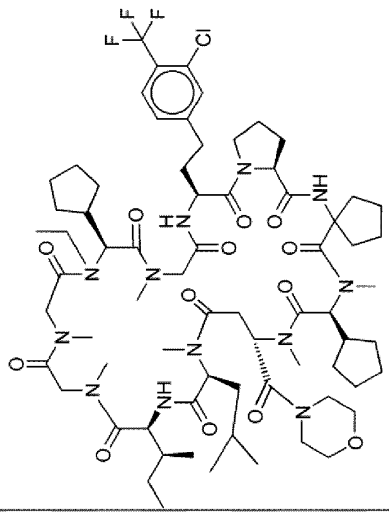
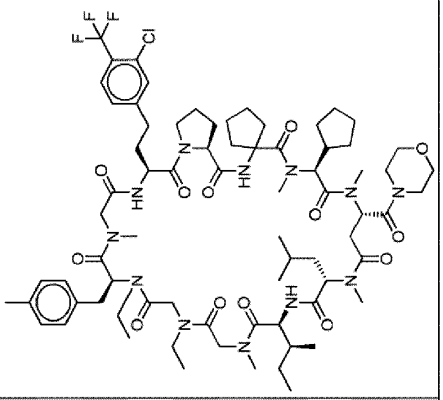
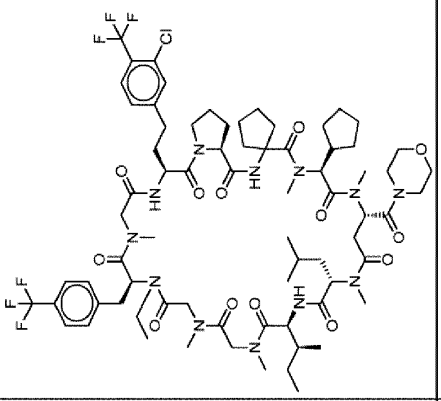
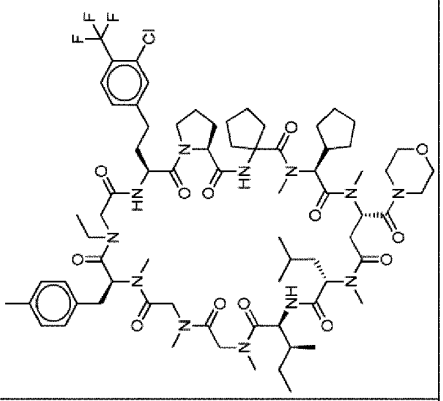
[表38]

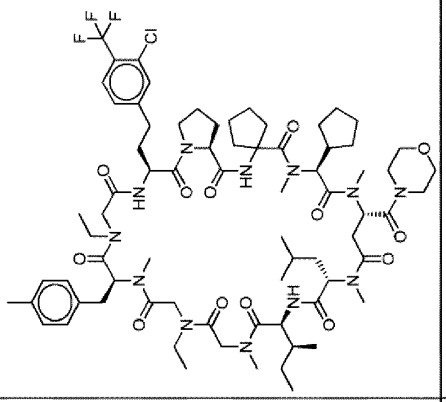
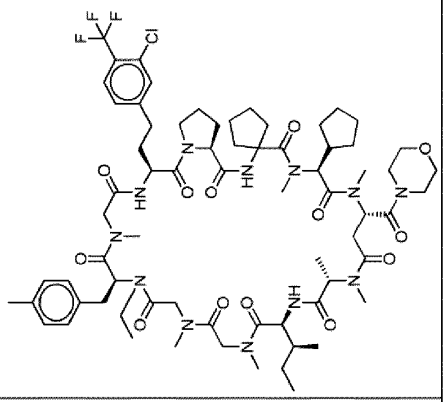
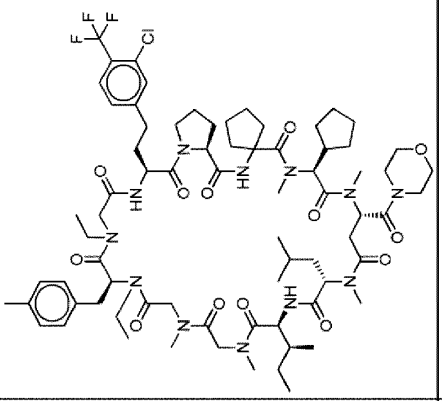
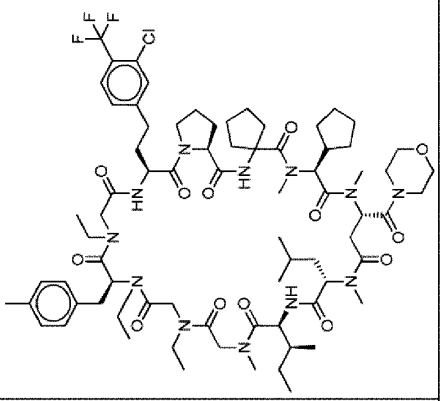
化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
PP0 001		PP0 002	
PP0 003		PP0 004	

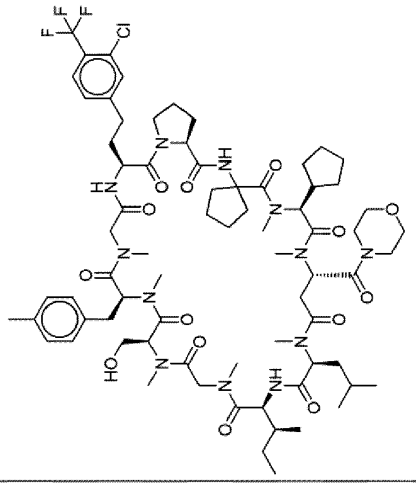
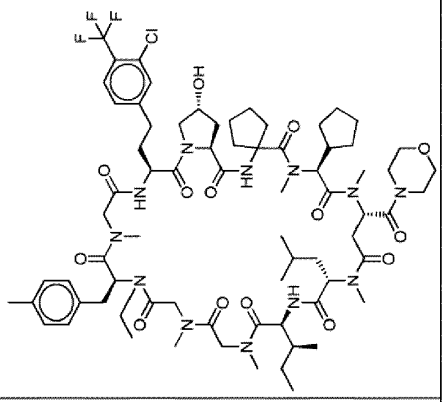
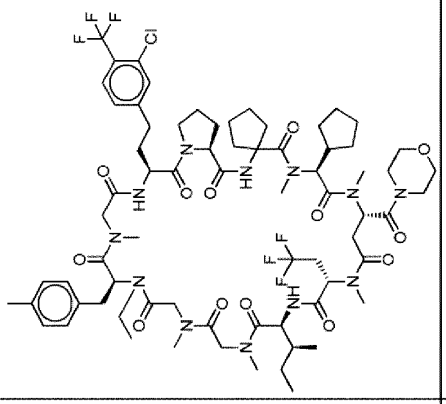
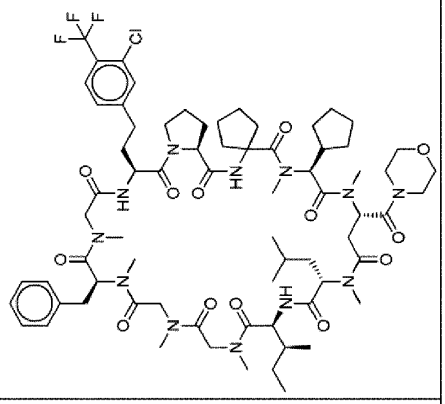
	
PP0 007	PP0 013
	
PP0 006	PP0 011

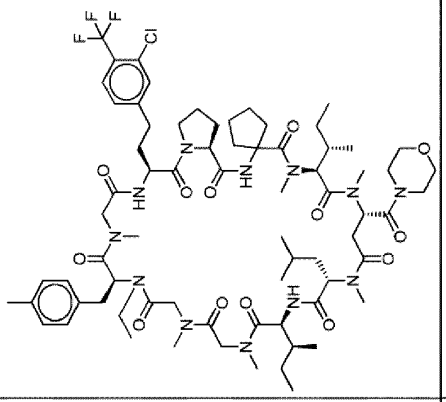
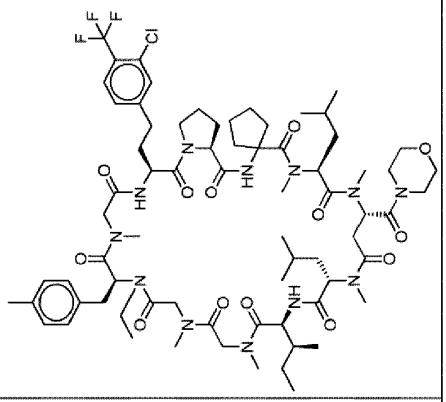
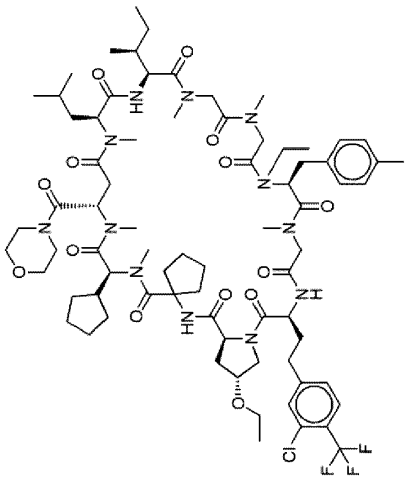
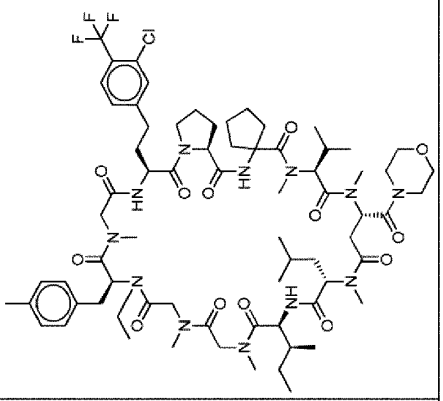
	
PP0 015	PP0 018
	
PP0 014	PP0 016

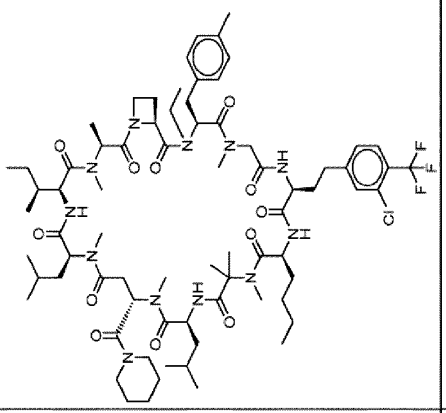
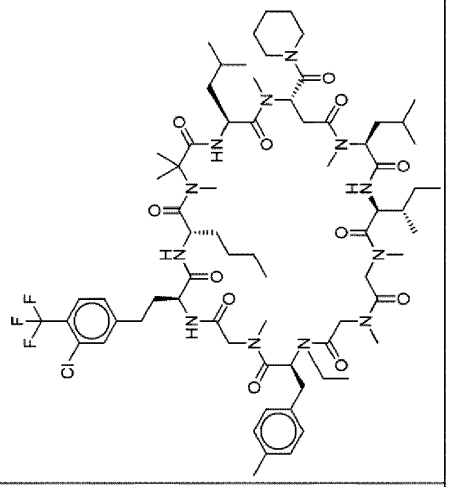
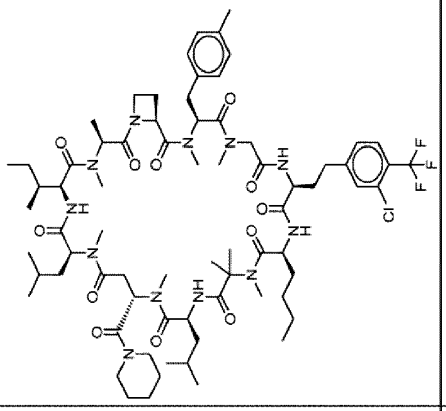
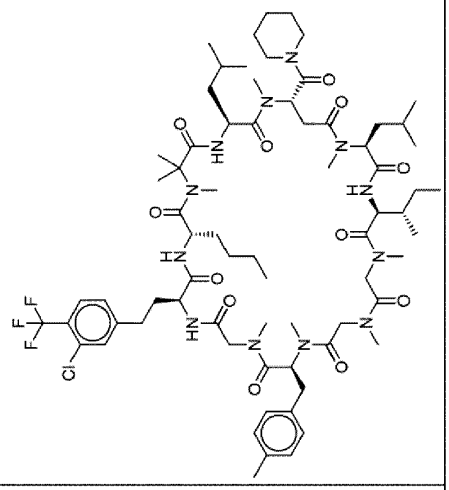
	
PP0 020	PP0 022
	
PP0 019	PP0 021

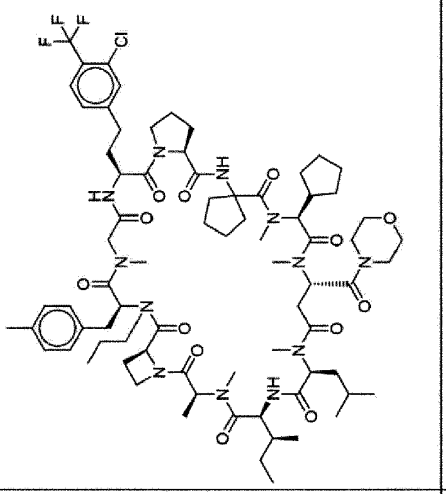
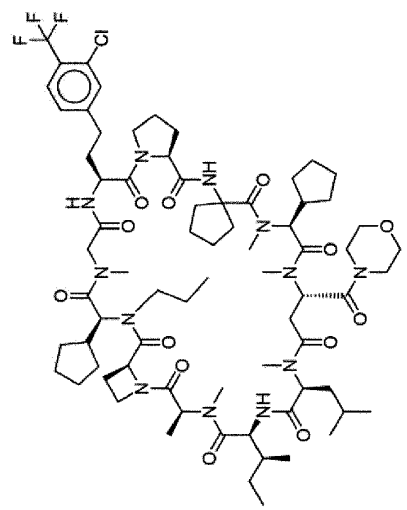
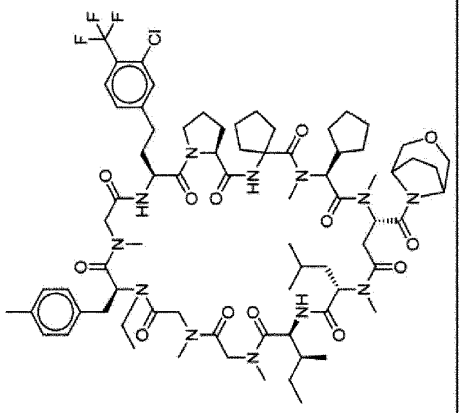
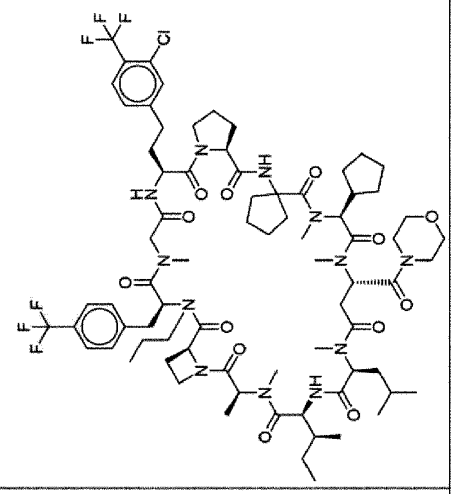
	
PP0 024	PP0 027
	
PP0 023	PP0 025

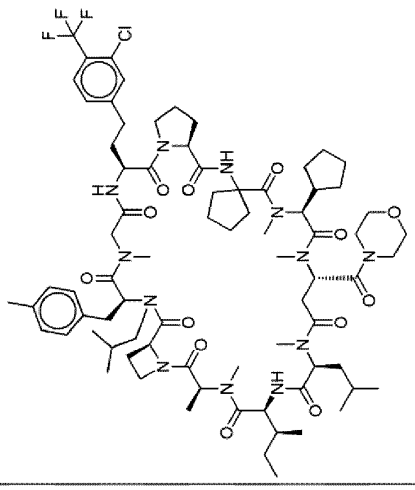
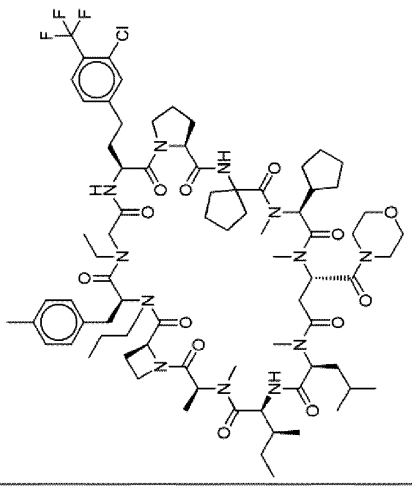
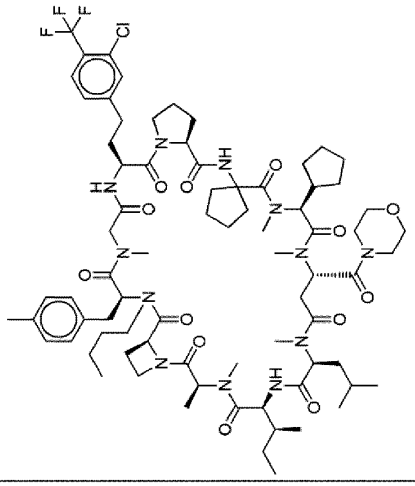
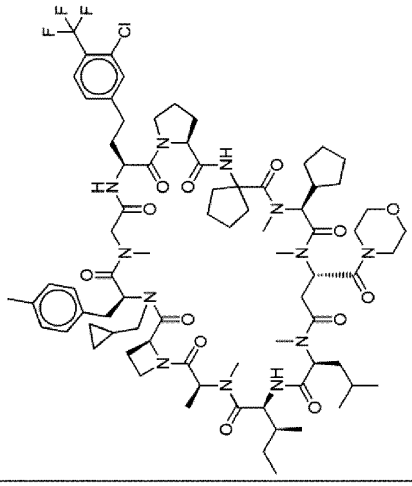
	
PP0 029	PP0 031
	
PP0 028	PP0 030

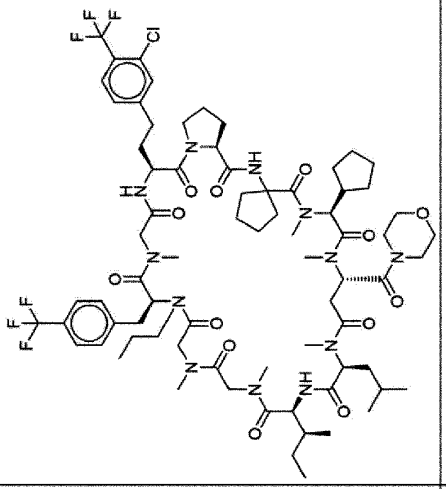
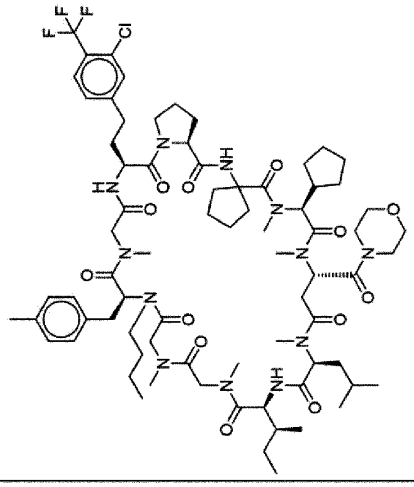
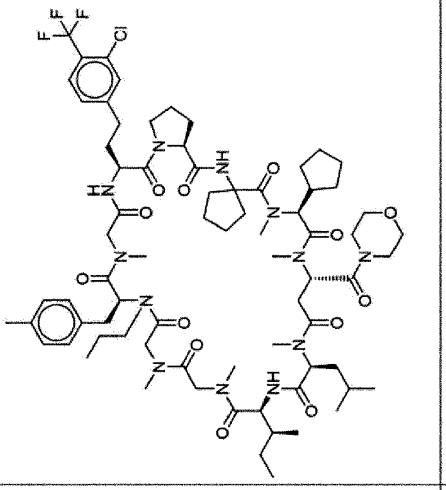
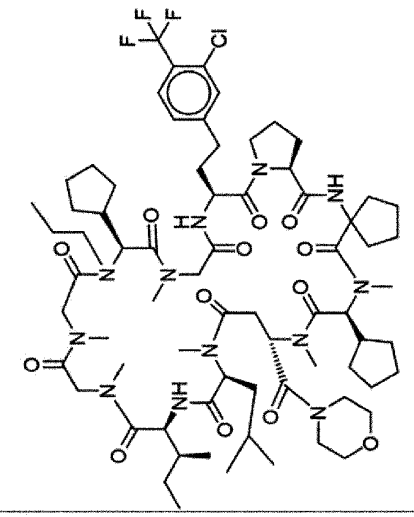
	
PP0 037	PP0 041
	
PP0 032	PP0 039

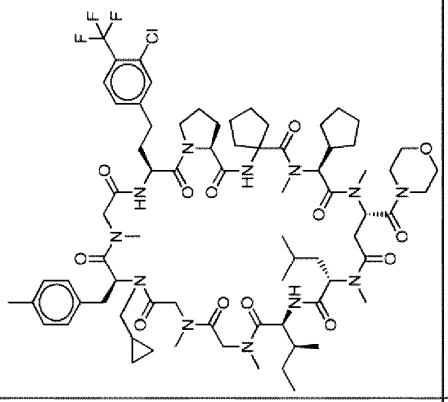
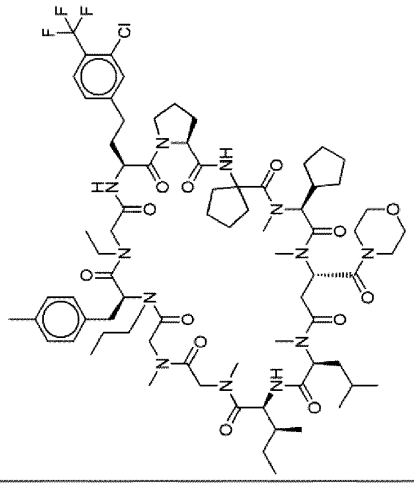
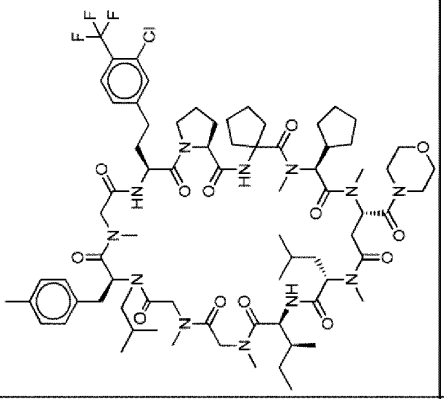
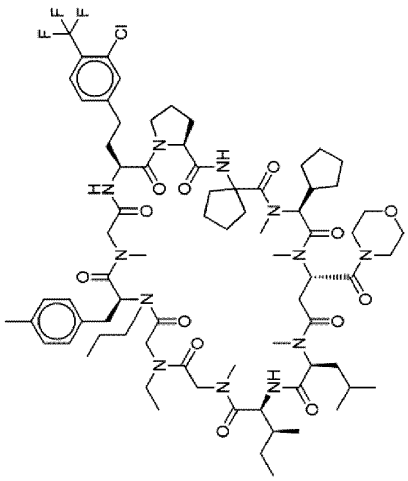
	
PP0 043	PP0 045
	
PP0 042	PP0 044

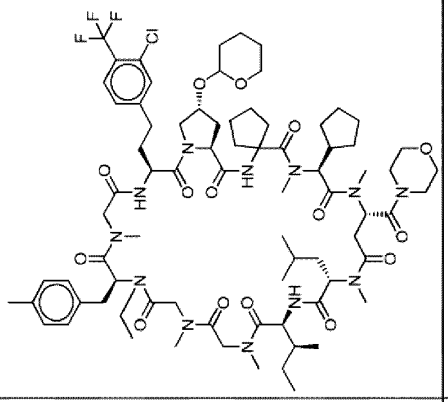
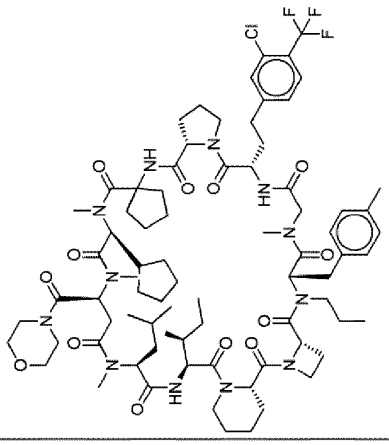
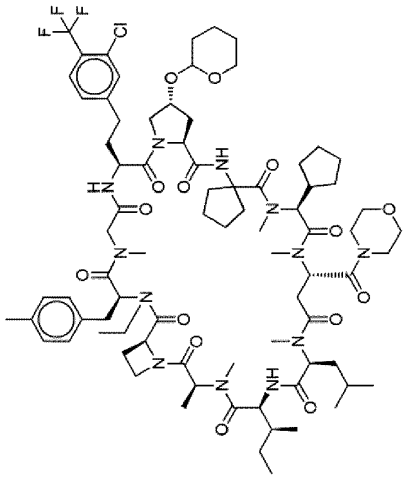
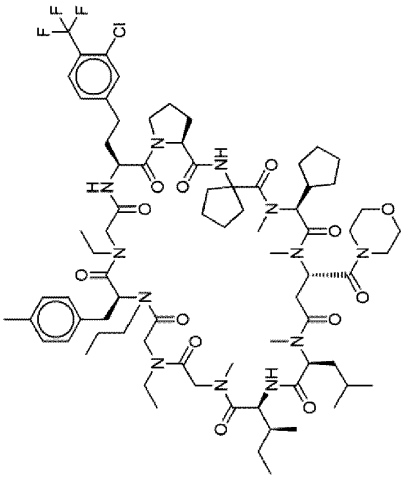
	
PP0 048	PP0 050
	
PP0 047	PP0 049

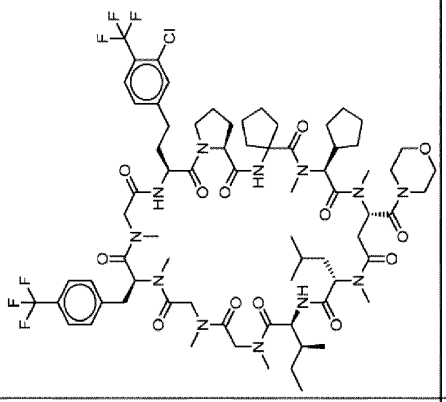
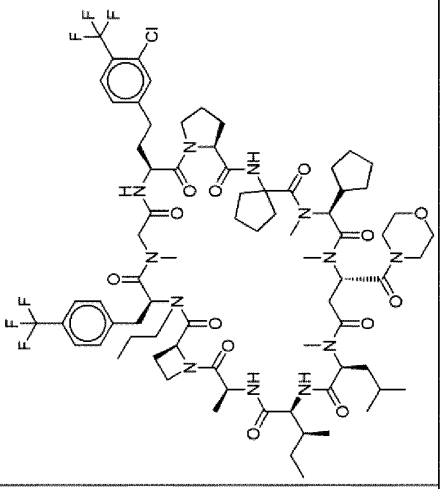
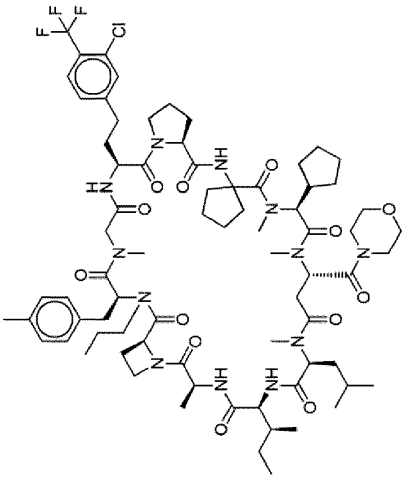
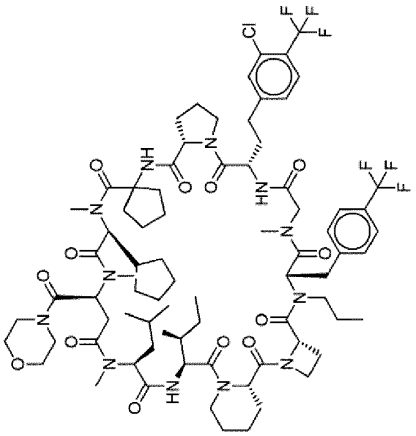
	
PP0 052	PP0 054
	
PP0 051	PP0 053

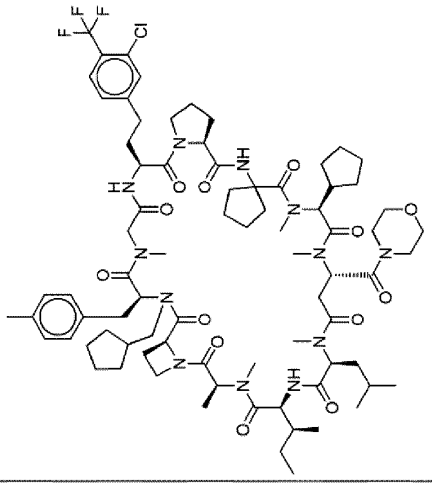
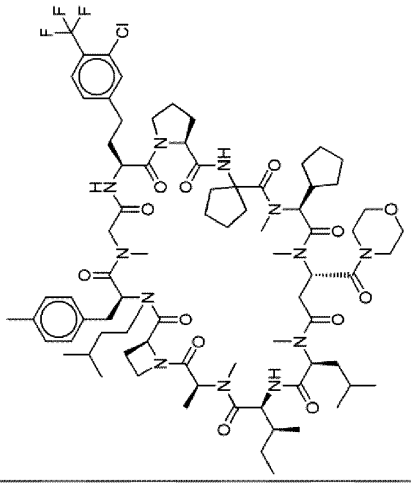
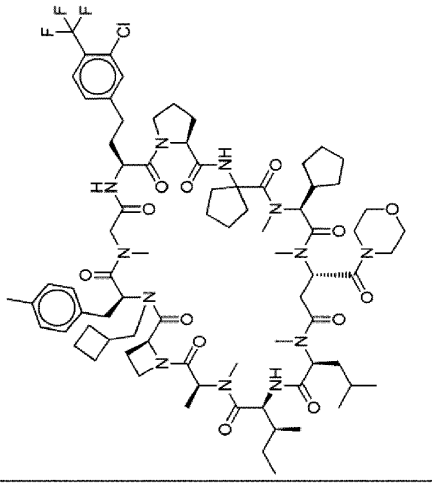
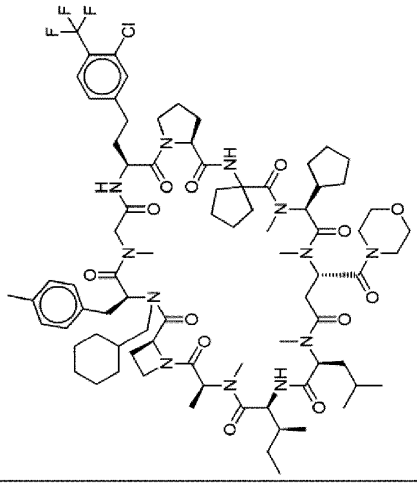
	
PP0 056	PP0 058
	
PP0 055	PP0 057

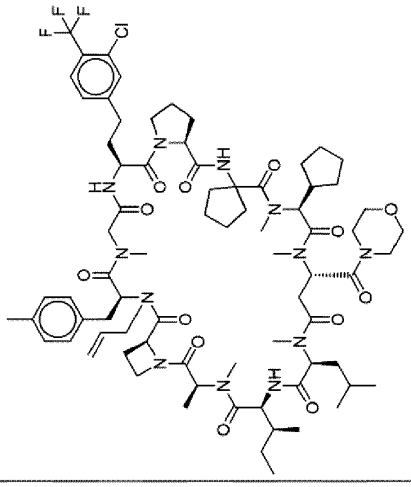
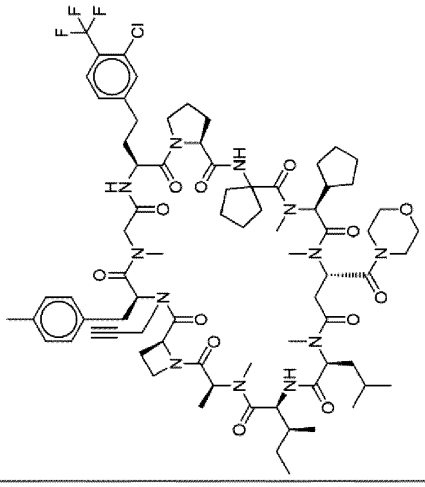
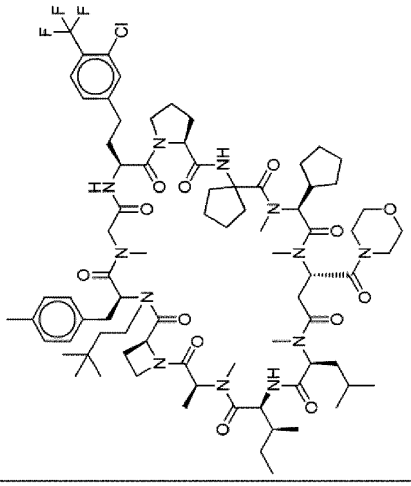
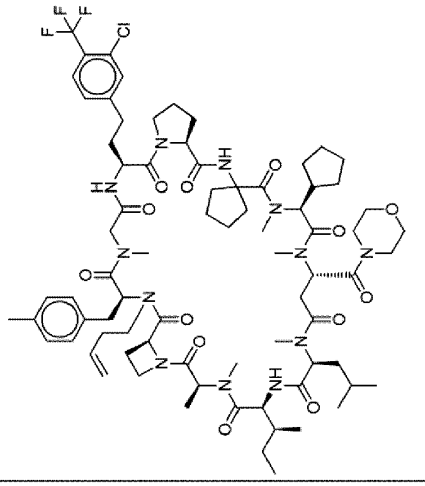
	
PP0 060	PP0 062
	
PP0 059	PP0 061

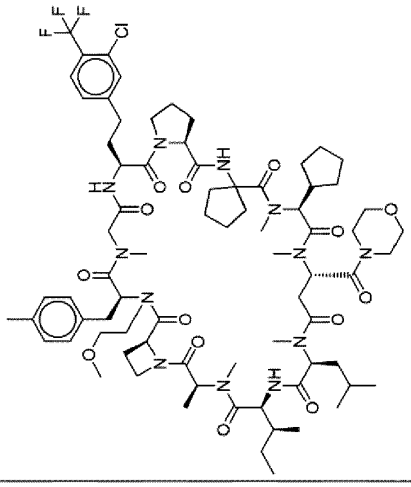
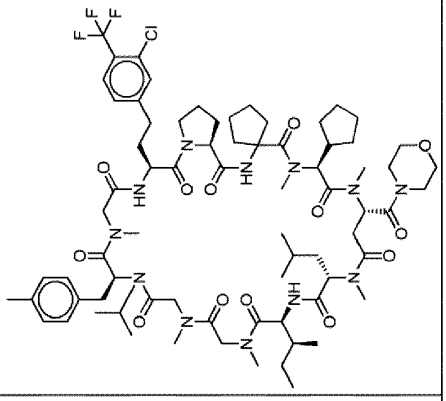
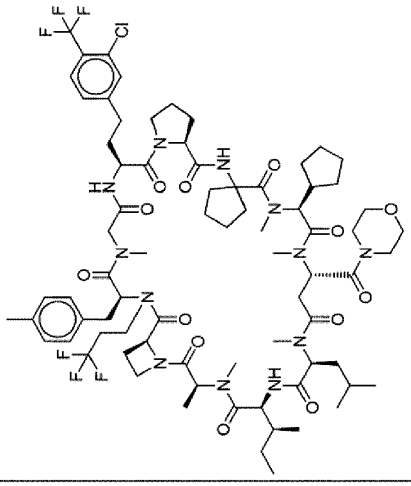
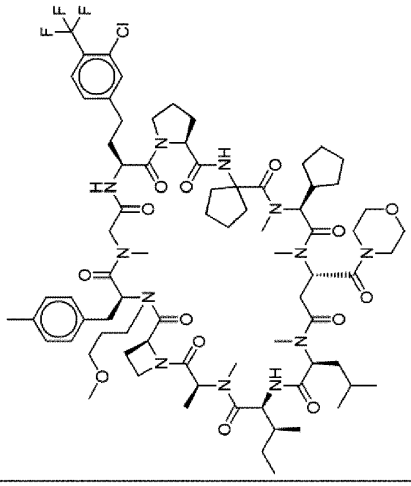
	
PP0 064	PP0 066
	
PP0 063	PP0 065

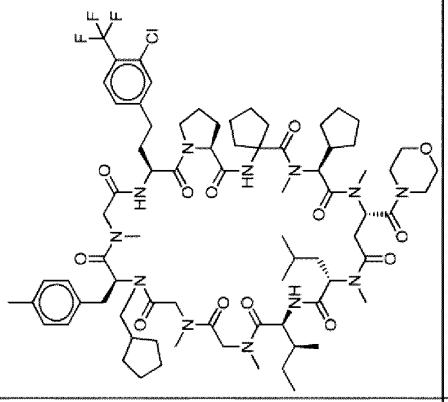
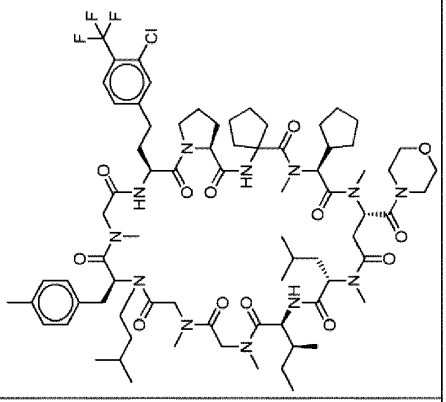
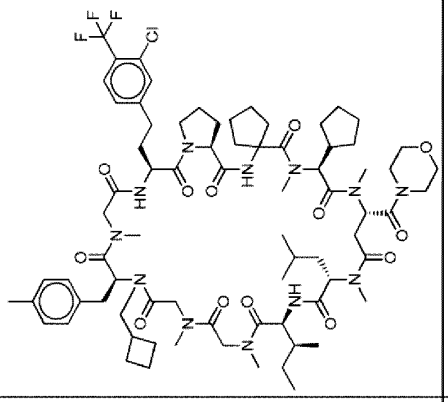
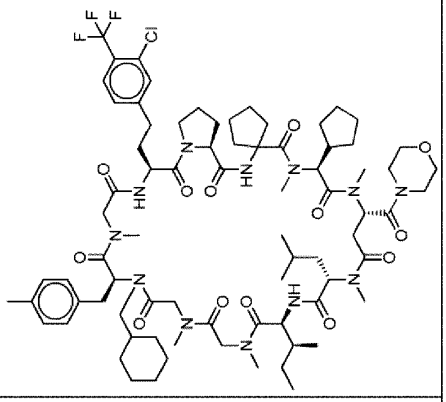
	
PP0 068	PP0 070
	
PP0 067	PP0 069

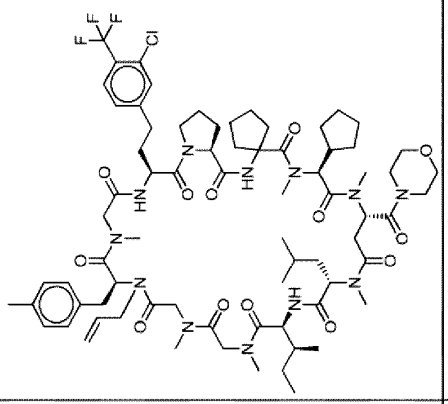
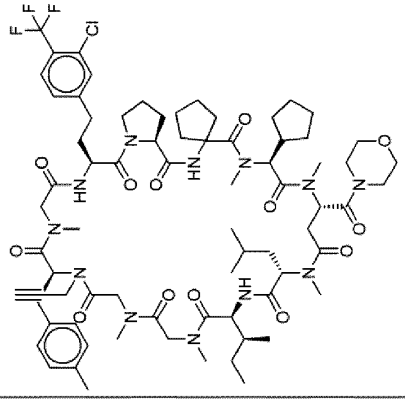
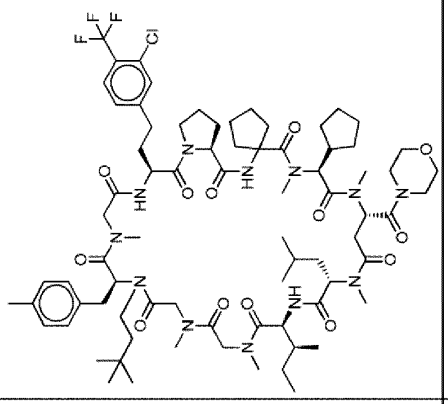
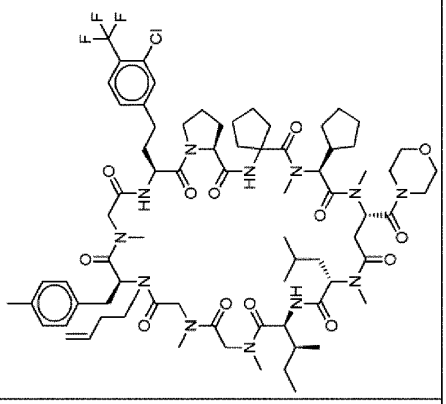
	
PP0 076	PP0 078
	
PP0 071	PP0 077

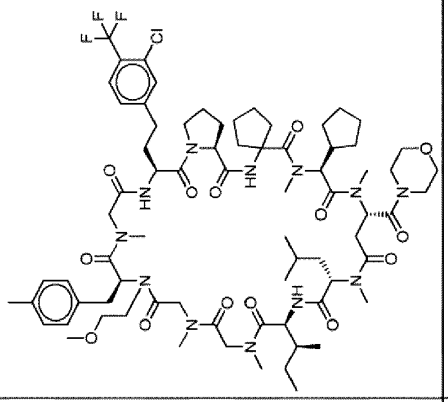
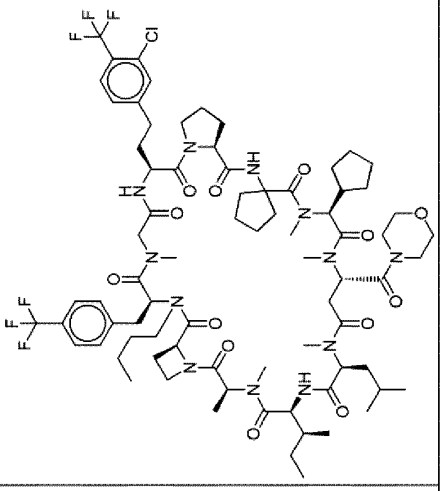
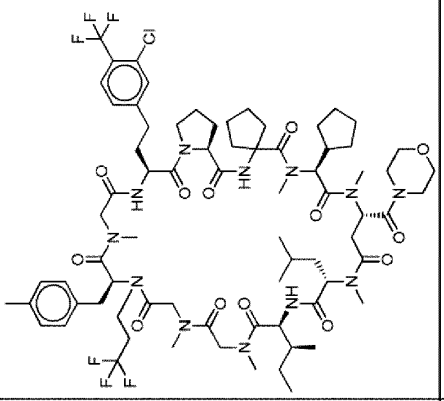
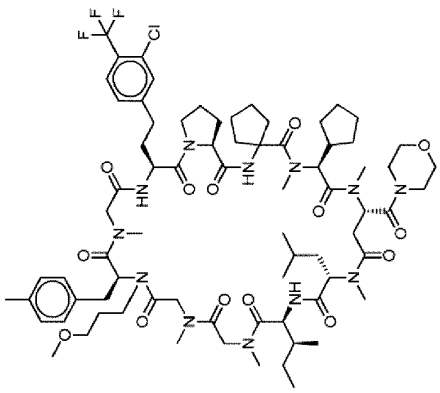
	
PP0 084	PP0 086
	
PP0 083	PP0 085

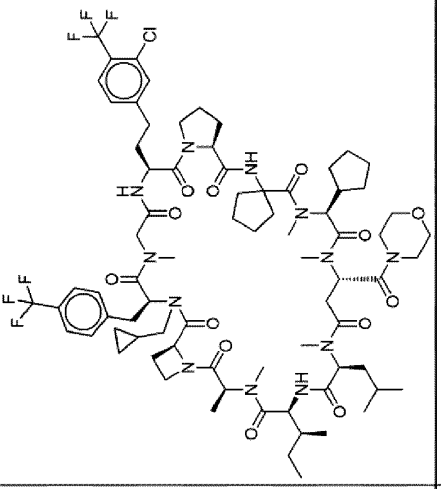
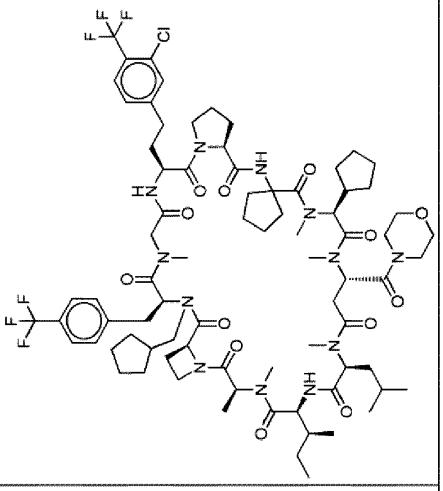
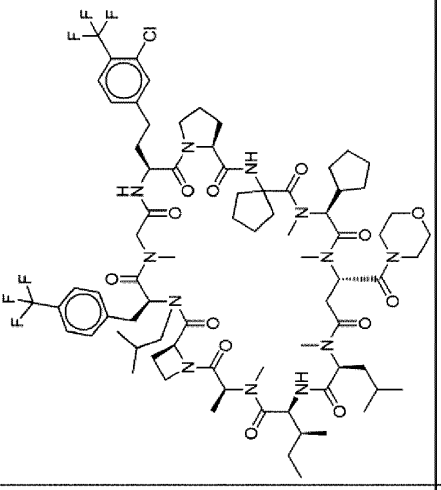
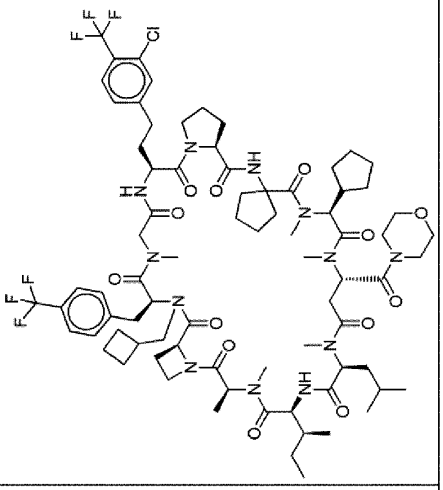
	
PP0 088	PP0 090
	
PP0 087	PP0 089

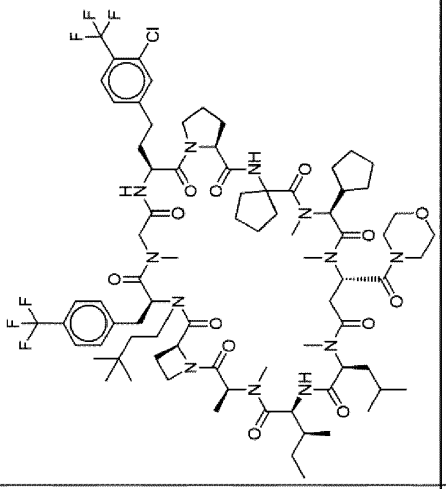
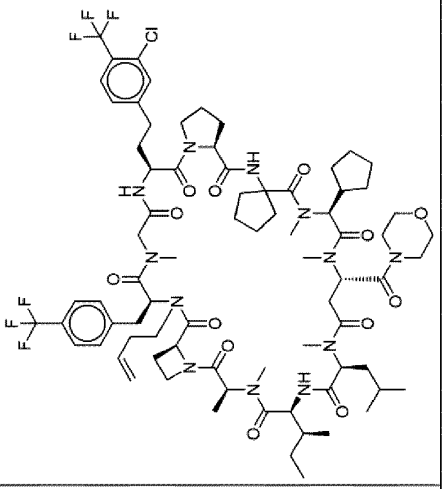
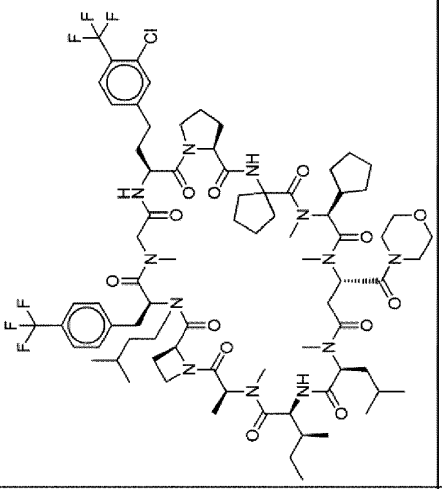
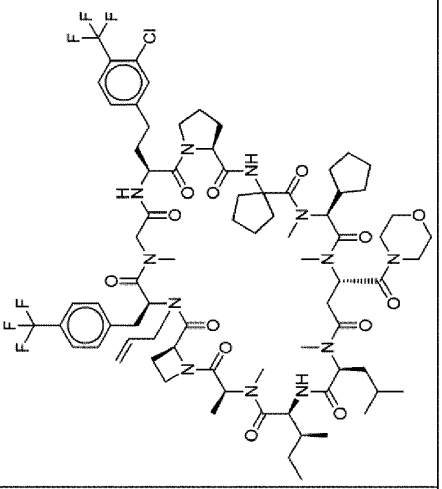
	
PP0 092	PP0 094
	
PP0 091	PP0 093

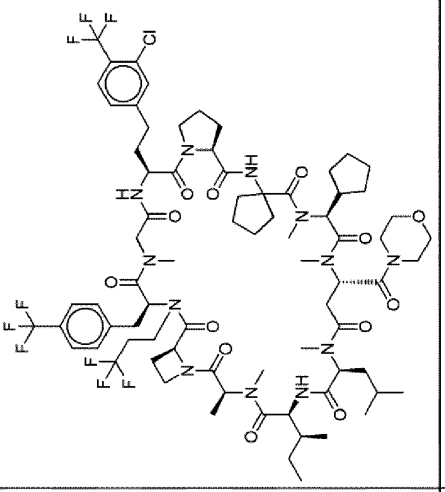
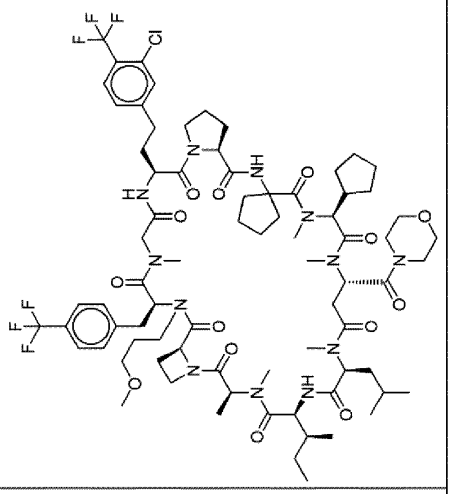
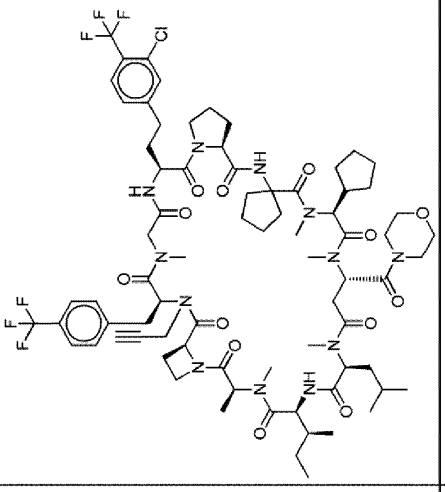
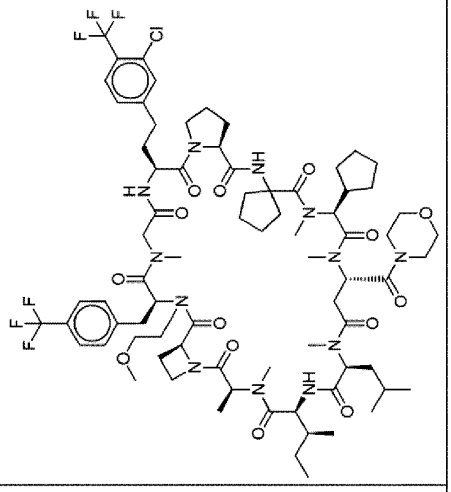
	
PP0 096	PP0 098
	
PP0 095	PP0 097

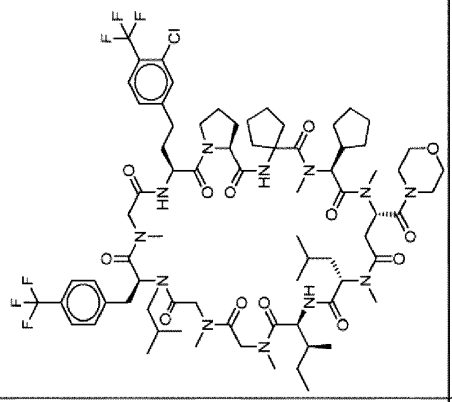
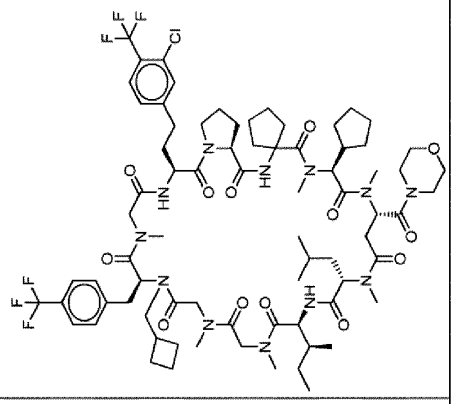
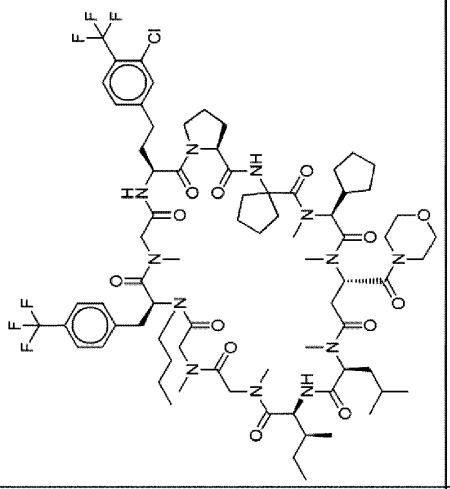
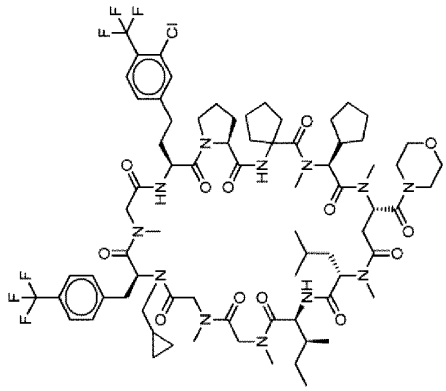
	
PP0 100	PP0 102
	
PP0 099	PP0 101

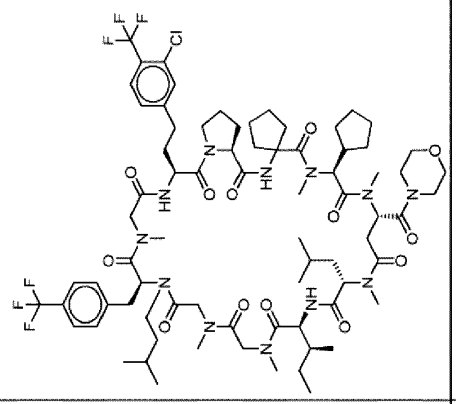
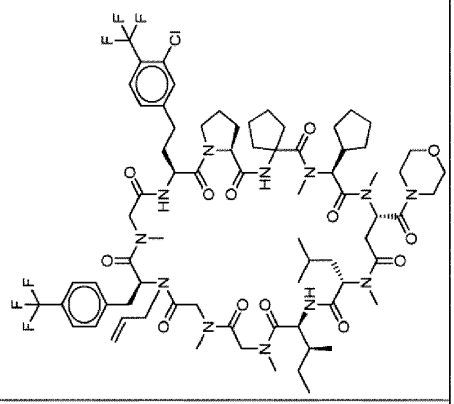
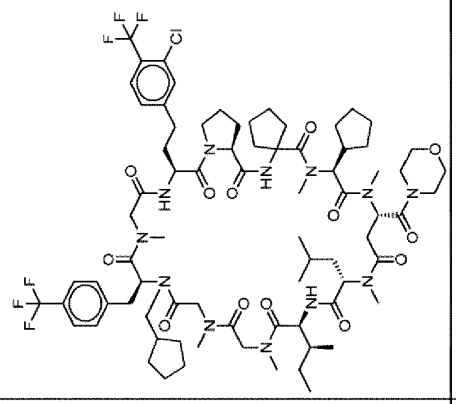
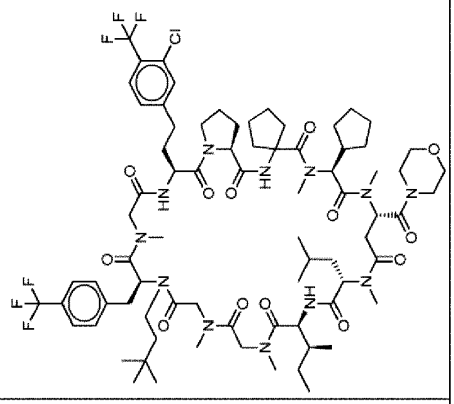
	
PP0 104	PP0 106
	
PP0 103	PP0 105

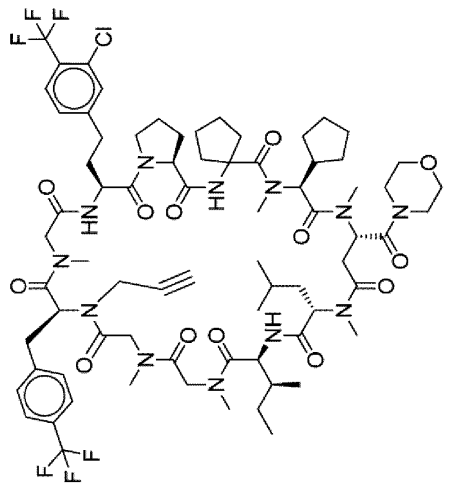
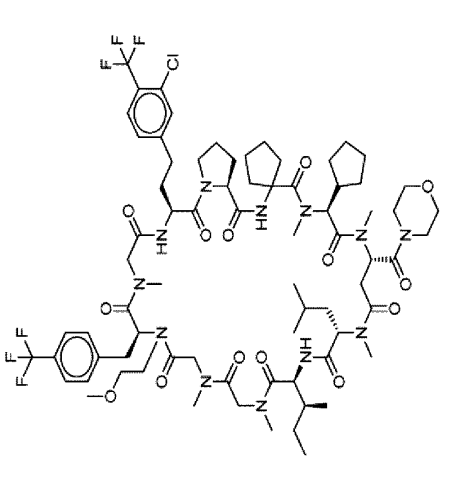
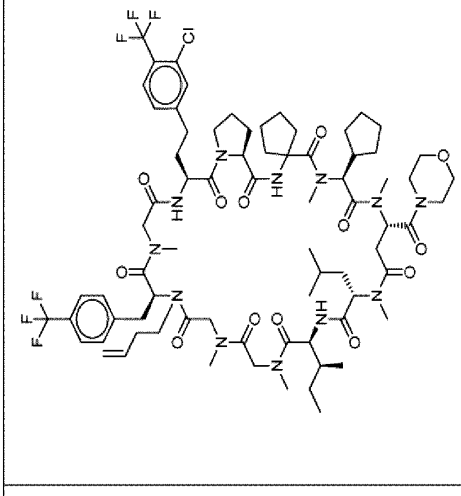
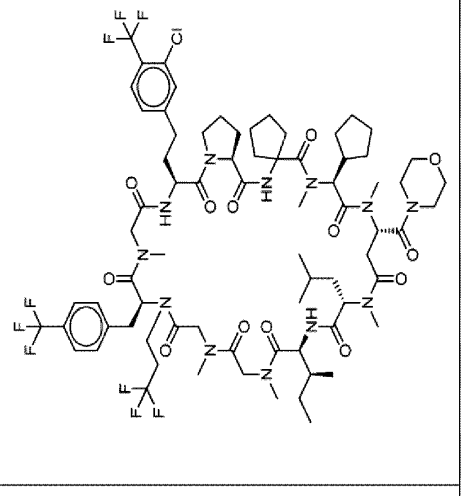
 PP0 108	 PP0 110
 PP0 107	 PP0 109

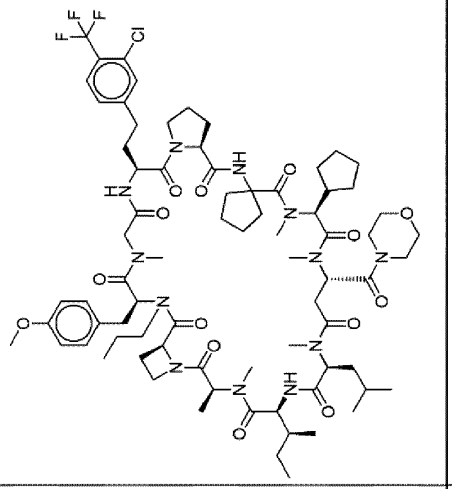
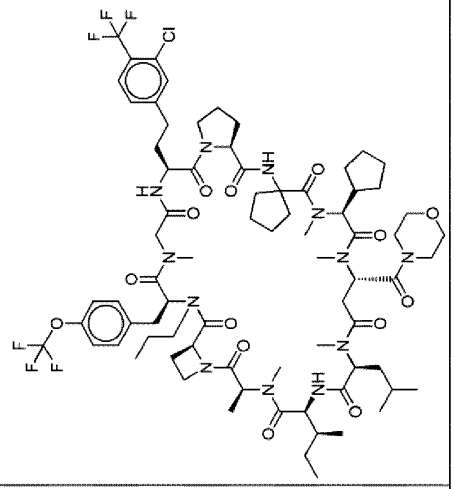
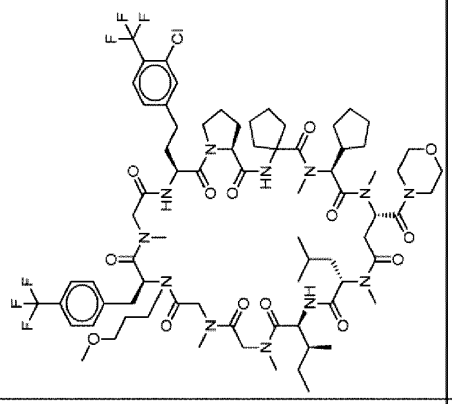
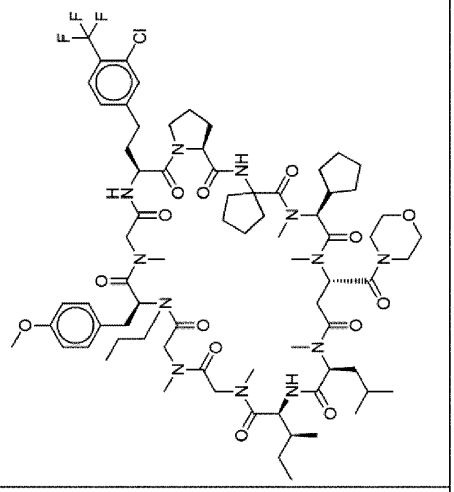
	
PP0 113	PP0 115
	
PP0 112	PP0 114

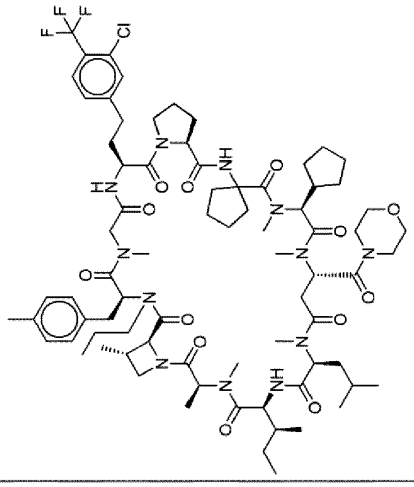
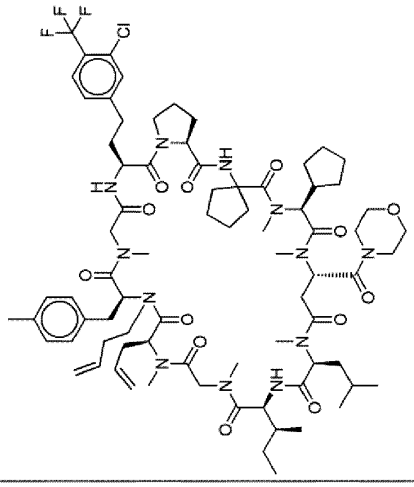
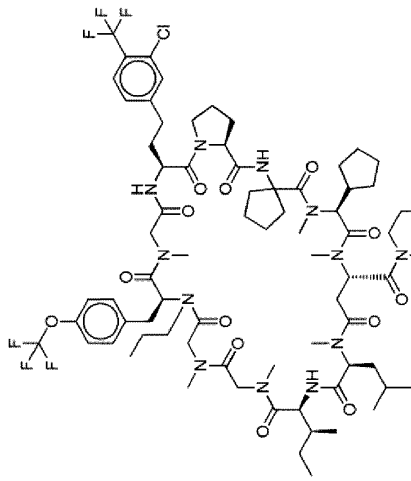
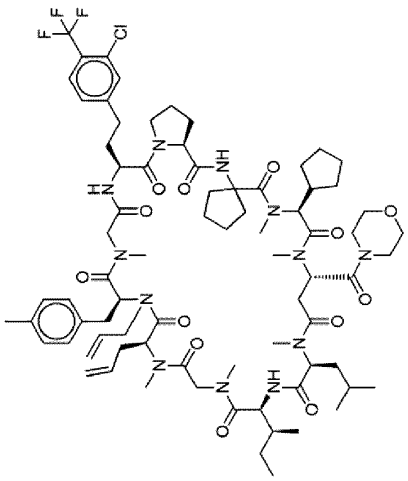
	
PP0 117	PP0 119
	
PP0 116	PP0 118

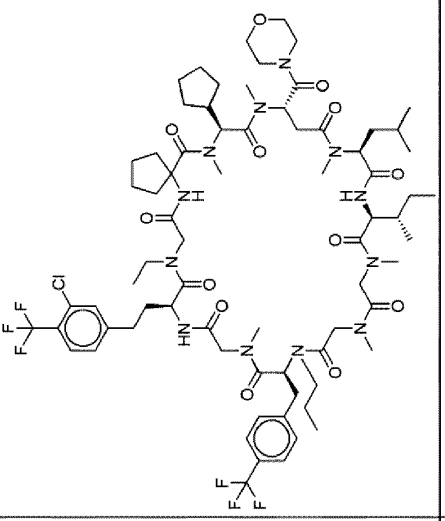
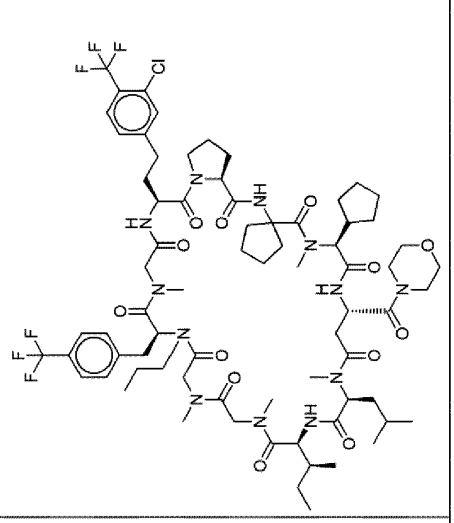
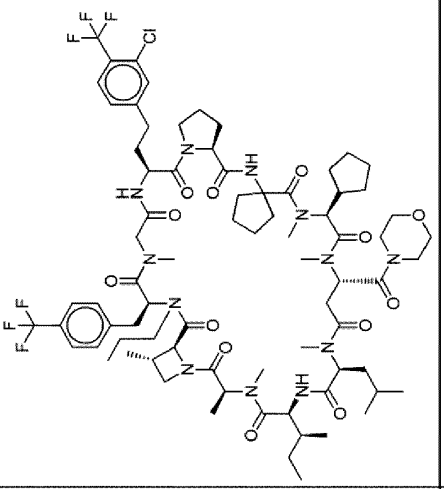
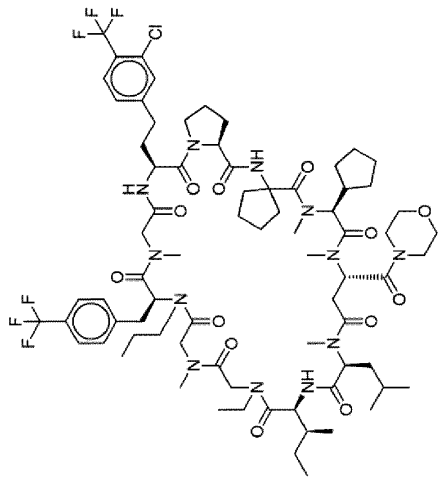
	
PP0 121	PP0 123
	
PP0 120	PP0 122

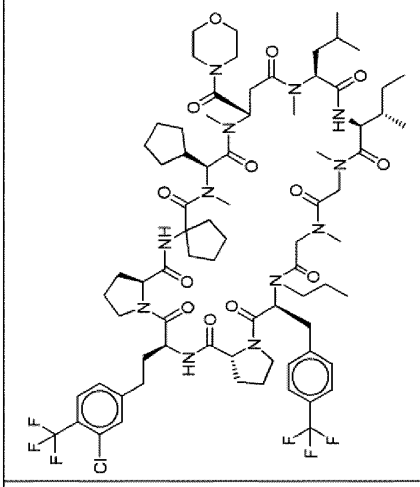
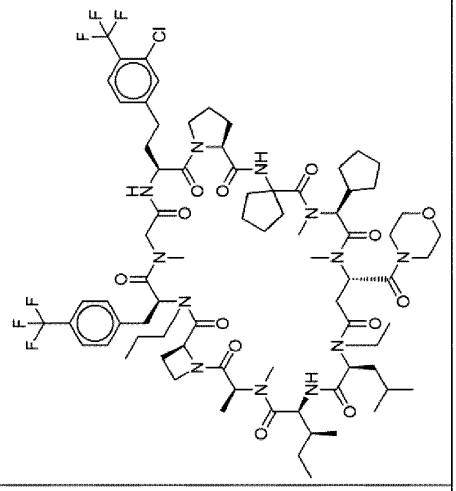
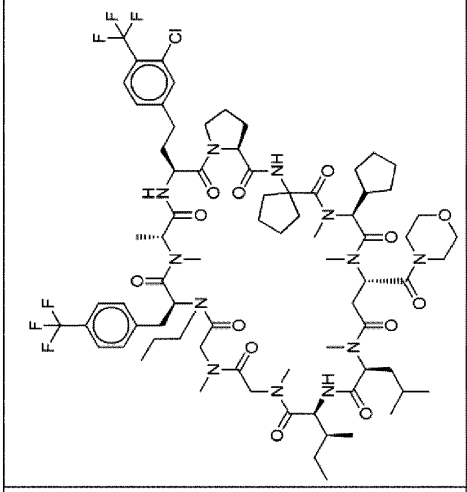
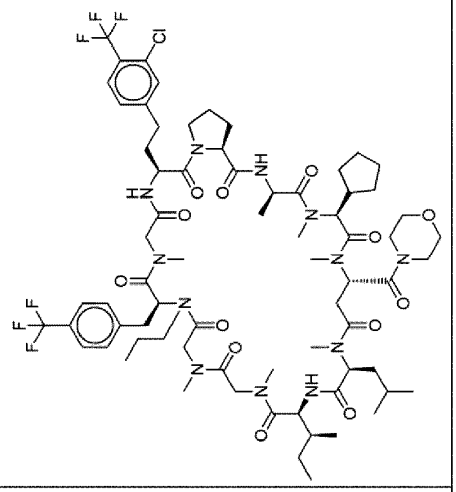
 PP0 126	 PP0 128
 PP0 124	 PP0 127

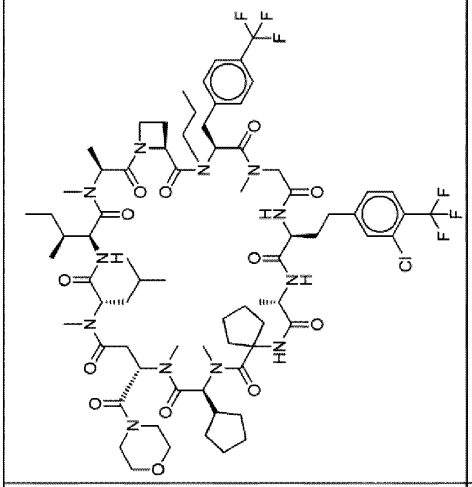
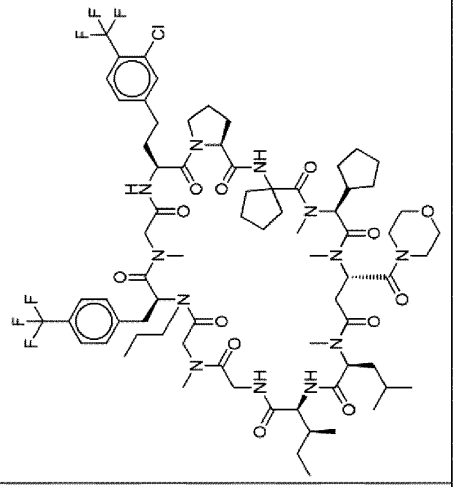
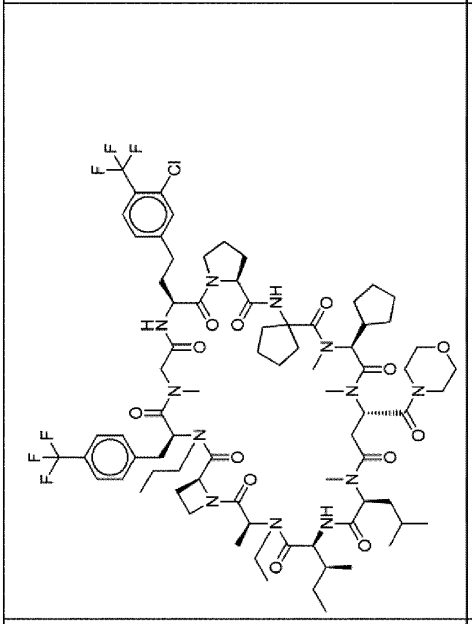
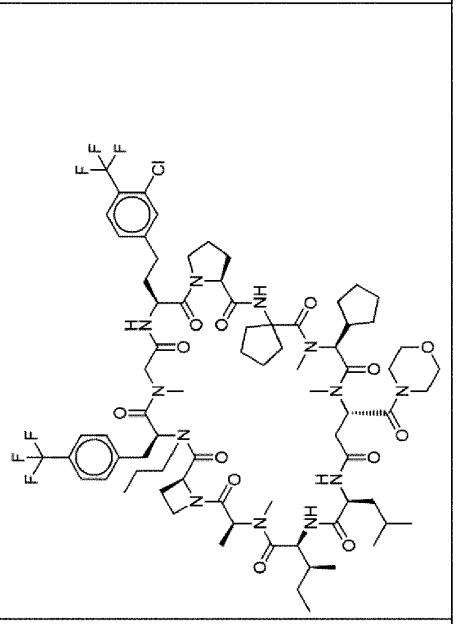
	
PP0 130	PP0 132
	
PP0 129	PP0 131

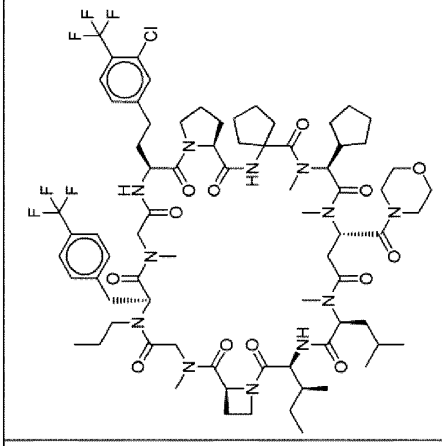
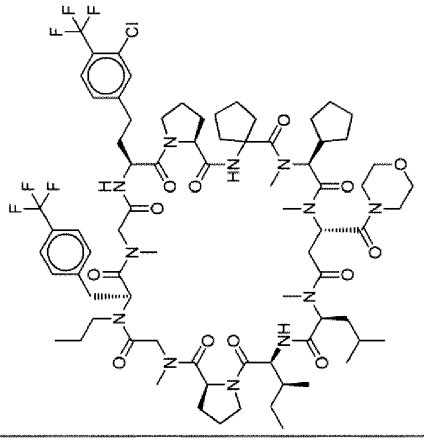
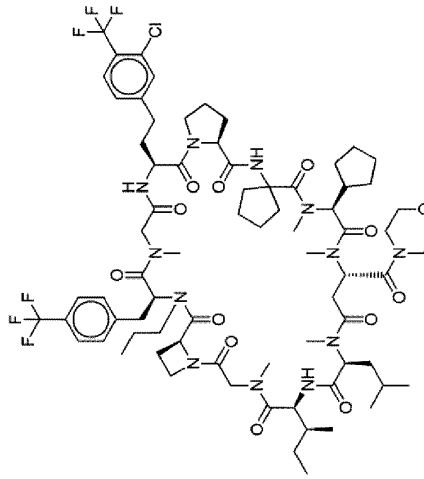
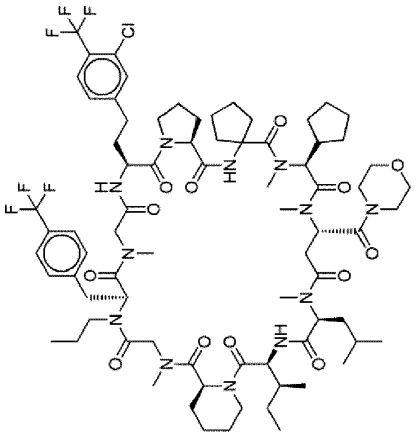
	
PP0 134	PP0 136
	
PP0 133	PP0 135

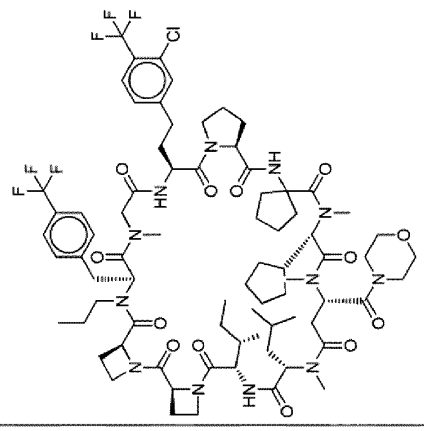
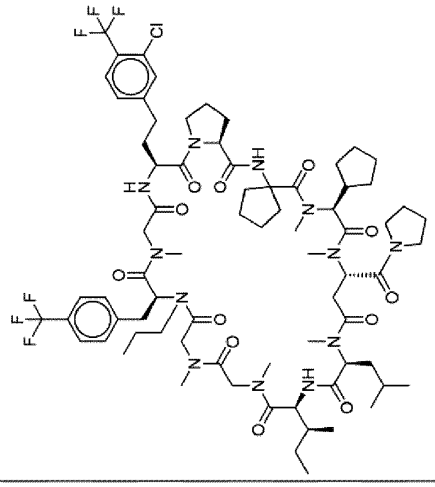
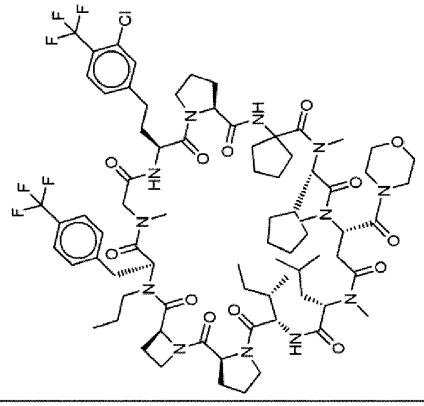
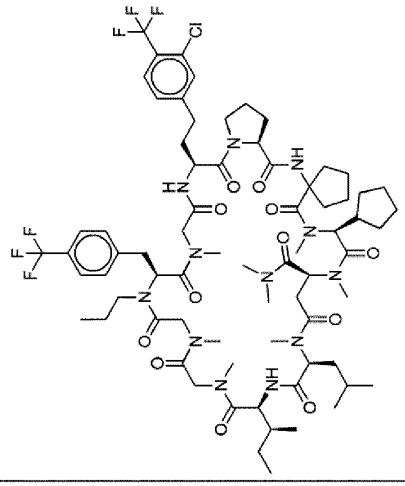
	
PP0 138	PP0 140
	
PP0 137	PP0 139

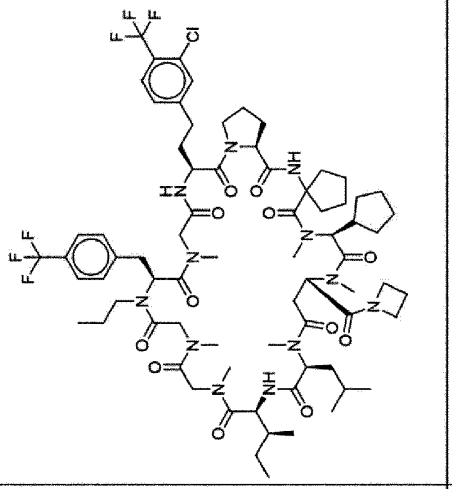
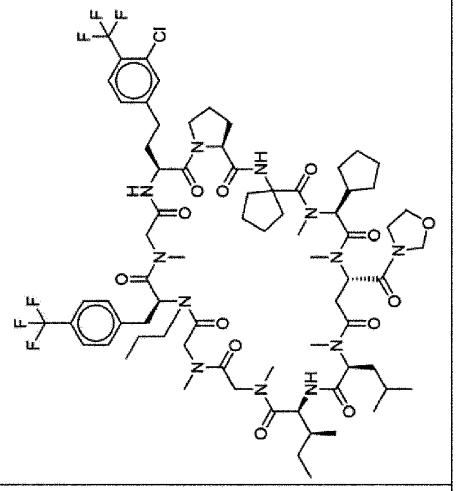
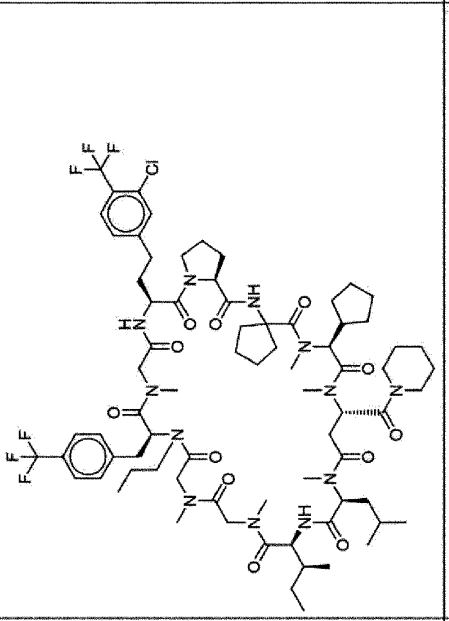
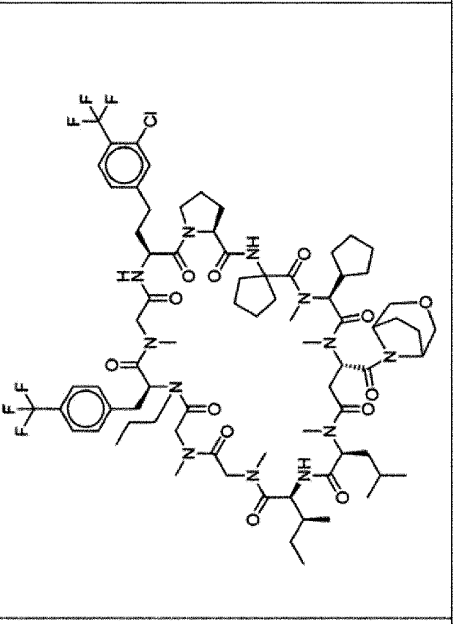
	
PP0 144	PP0 146
	
PP0 141	PP0 145

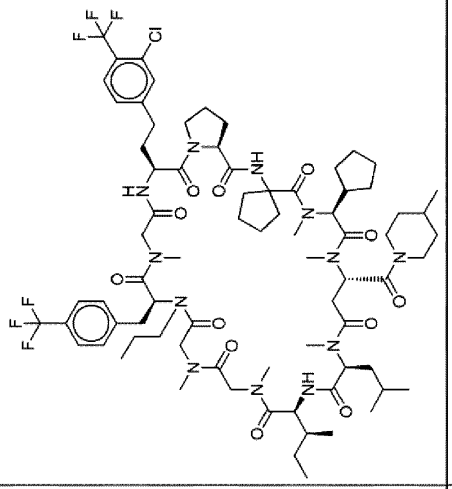
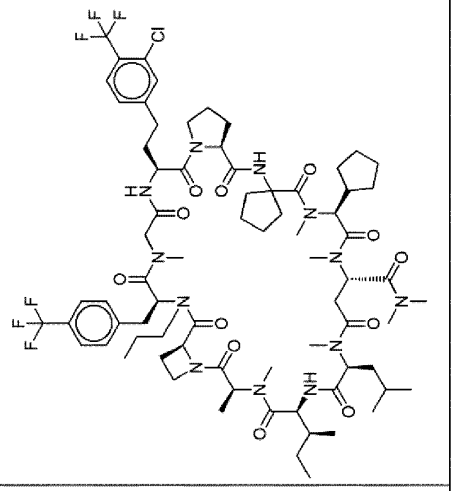
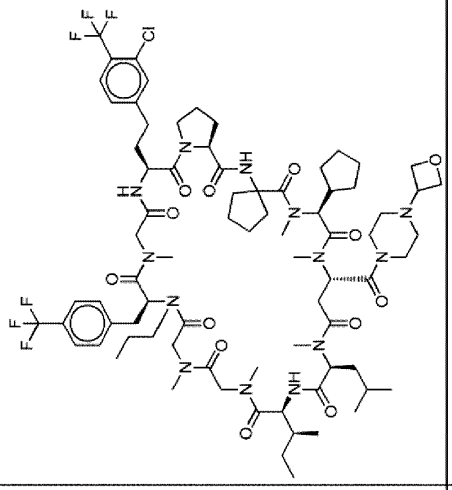
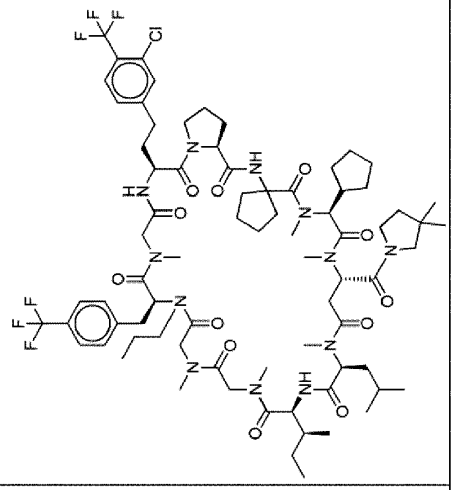
	
PP0 149	PP0 151
	
PP0 148	PP0 150

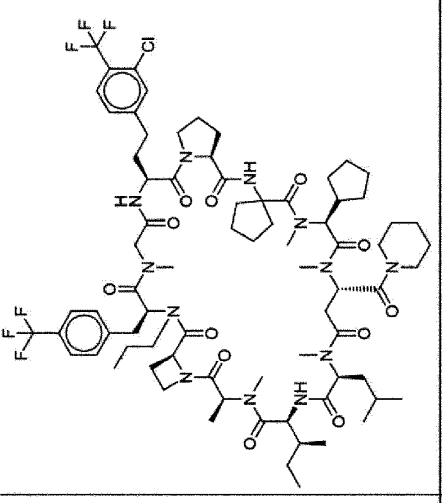
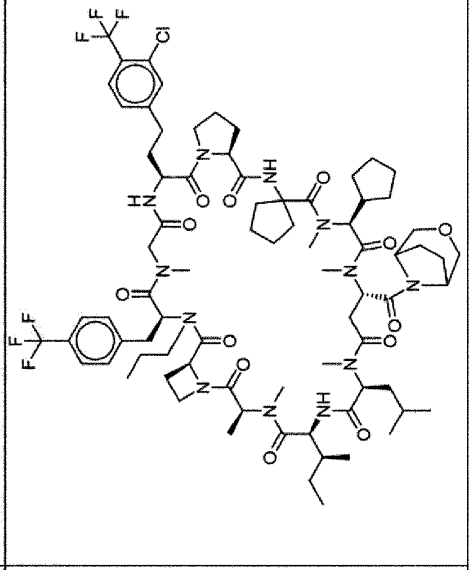
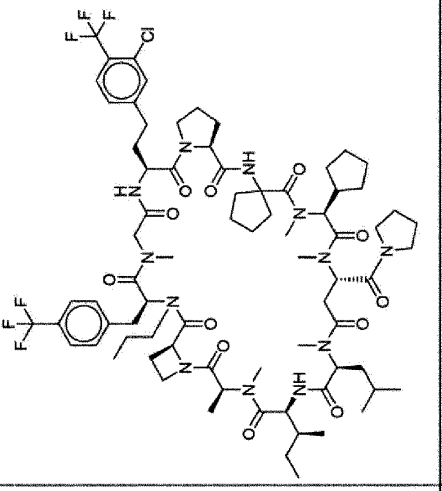
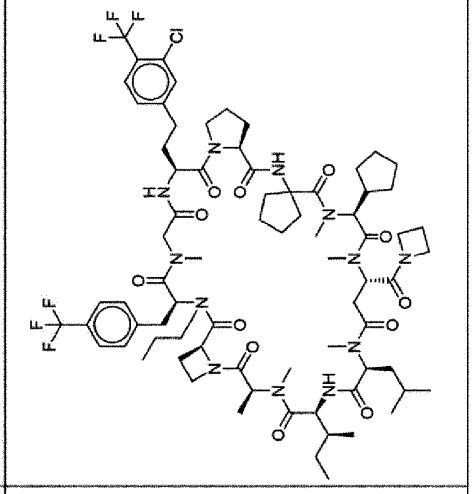
 PP0 153	 PP0 155
 PP0 152	 PP0 154

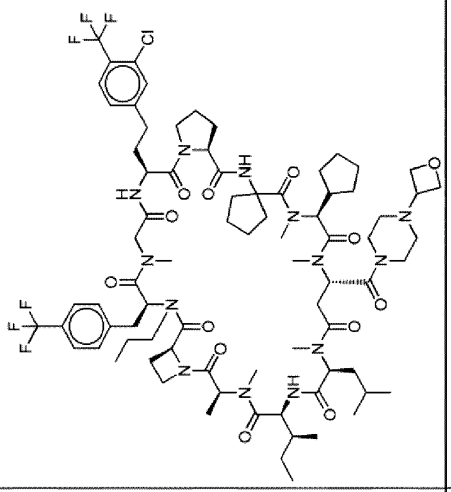
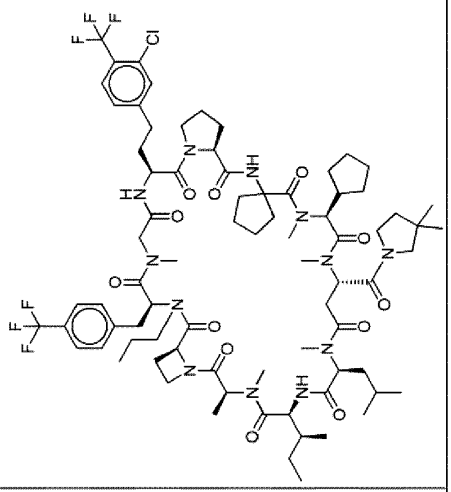
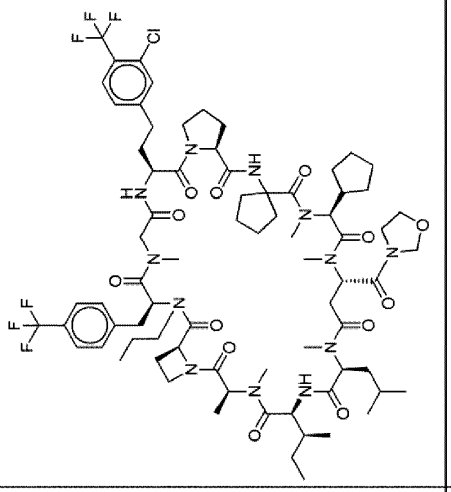
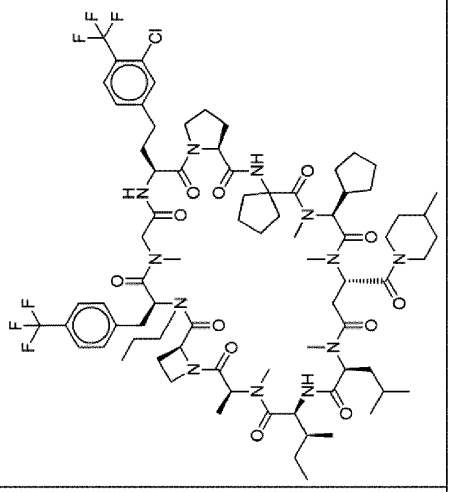
	
PP0 158	PP0 165
	
PP0 156	PP0 162

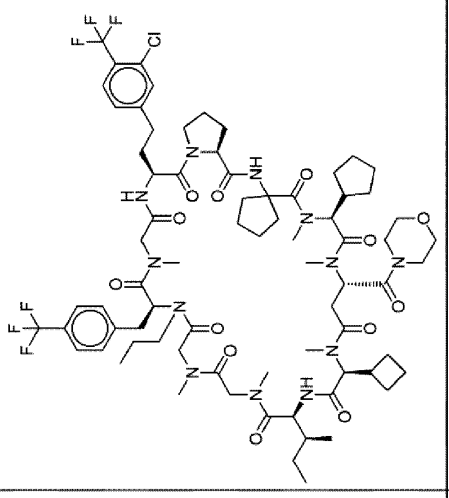
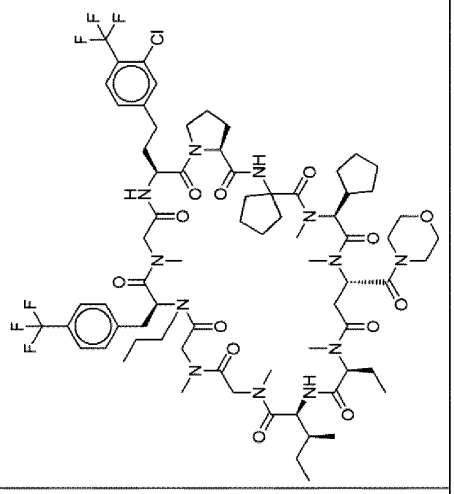
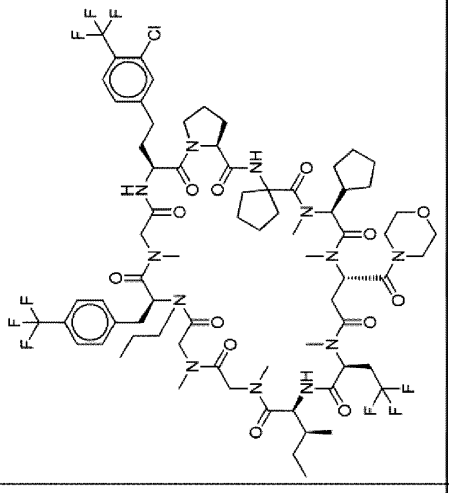
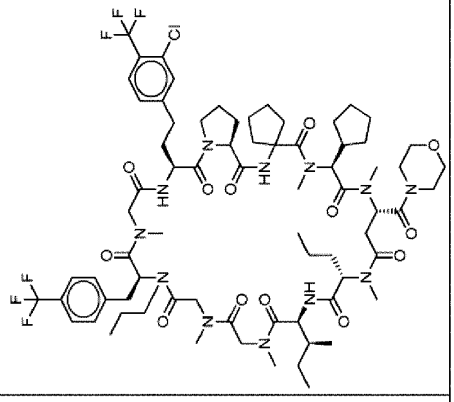
	
PP0 168	PP0 170
	
PP0 166	PP0 169

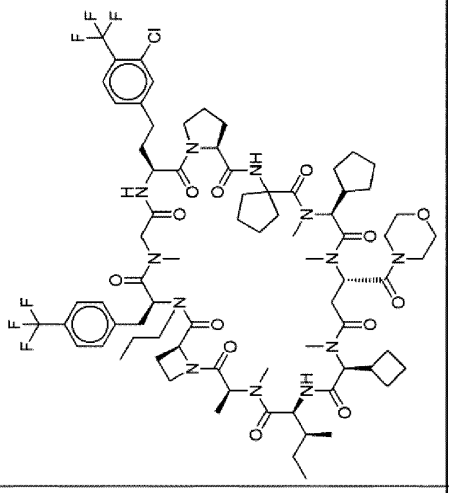
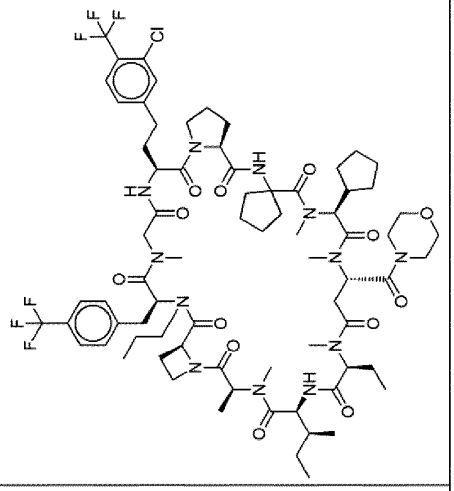
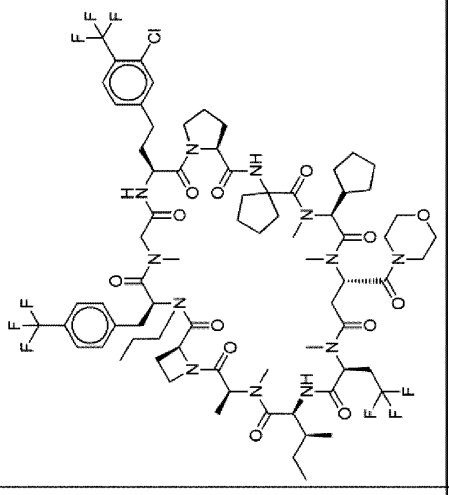
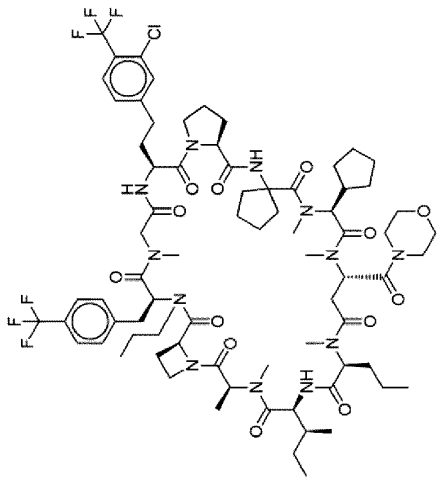
	
PP0 172	PP0 174
	
PP0 171	PP0 173

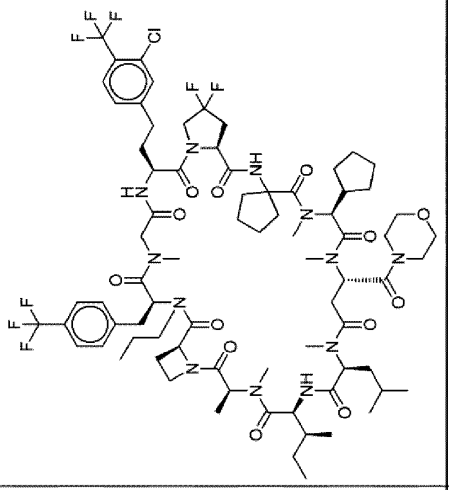
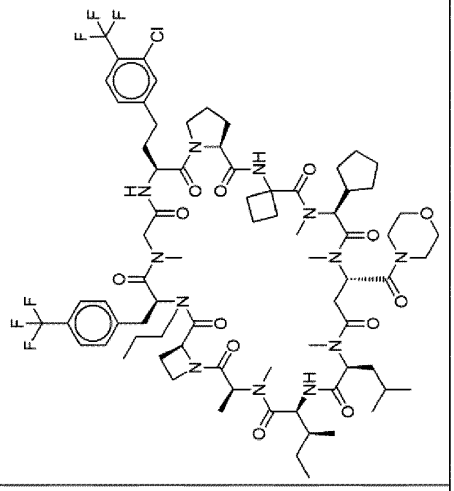
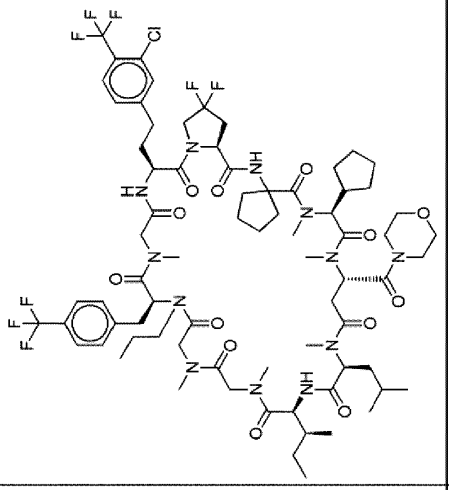
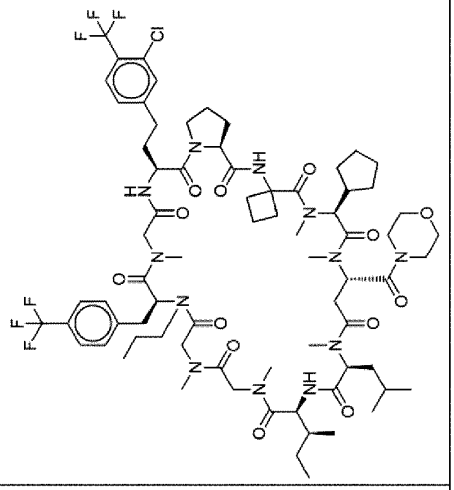
	
PP0 176	PP0 178
	
PP0 175	PP0 177

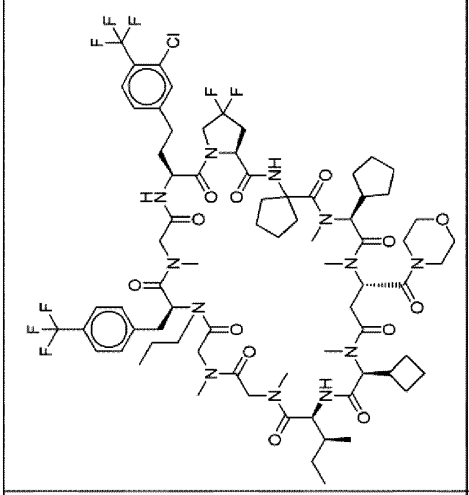
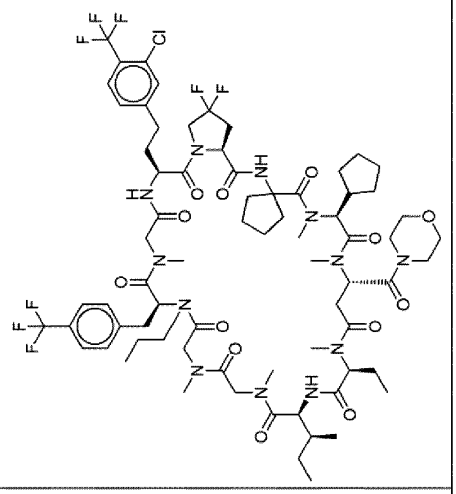
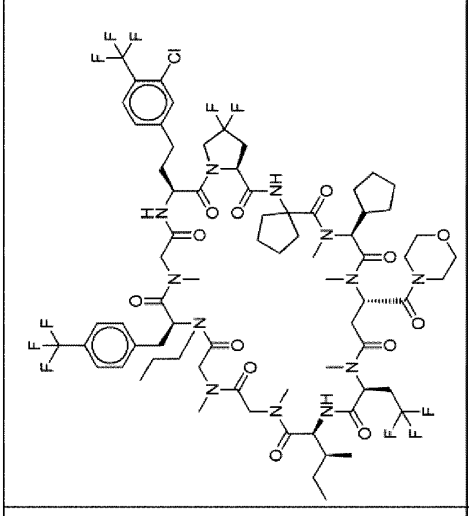
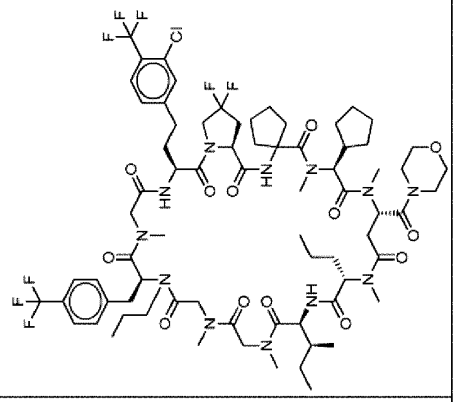
	
PP0 180	PP0 182
	
PP0 179	PP0 181

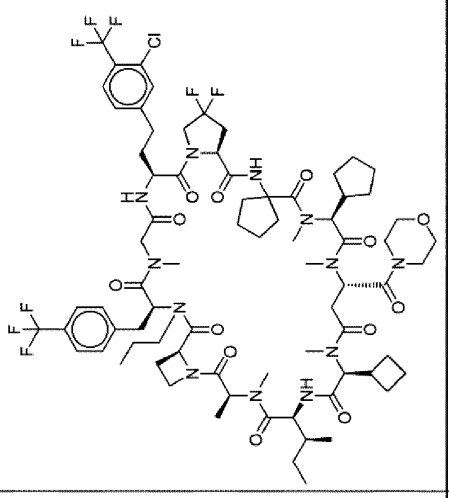
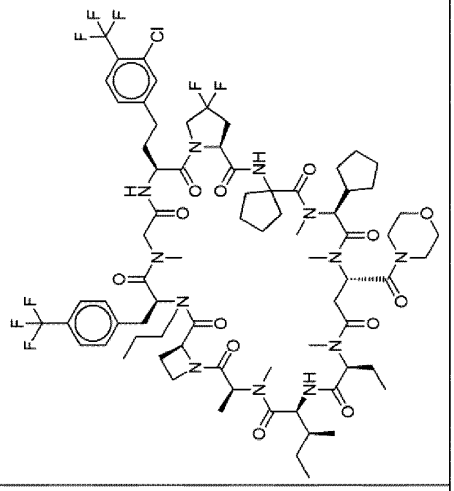
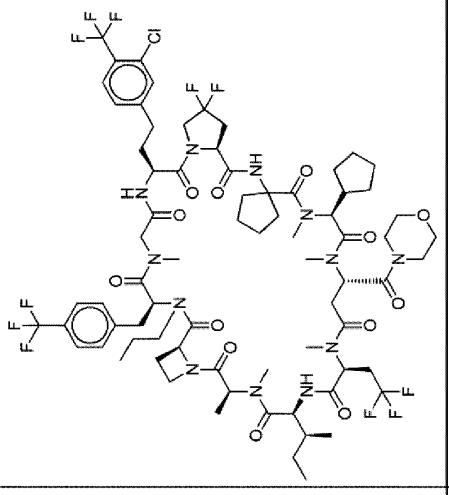
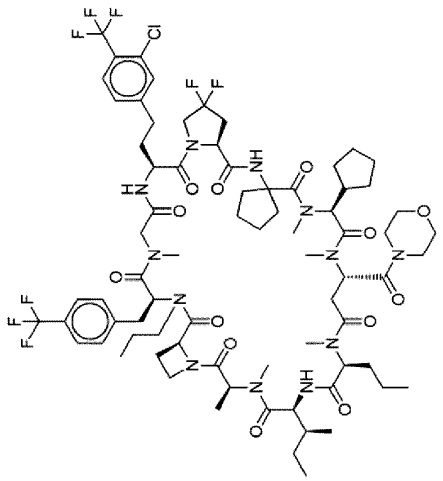
	
PP0 184	PP0 186
	
PP0 183	PP0 185

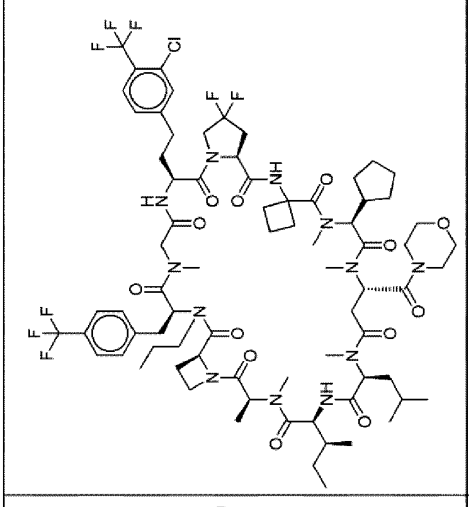
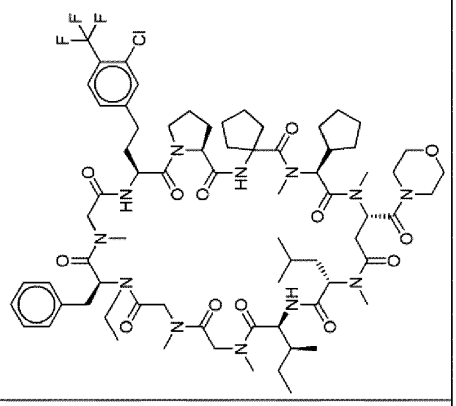
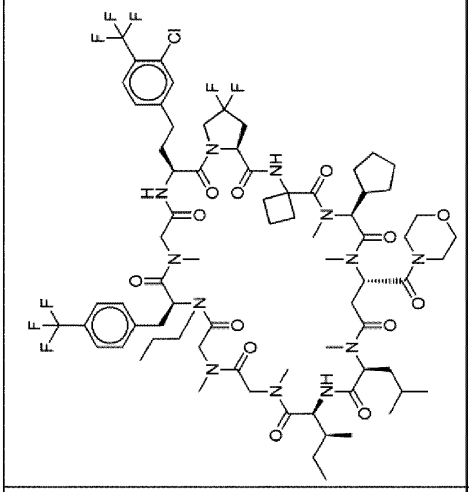
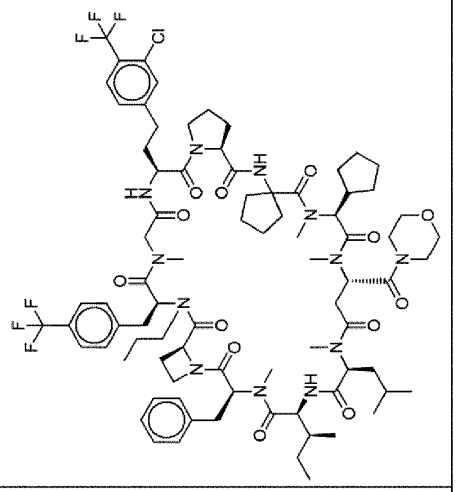
	
PP0 188	PP0 190
	
PP0 187	PP0 189

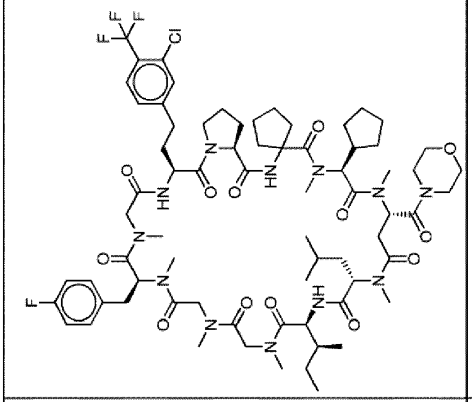
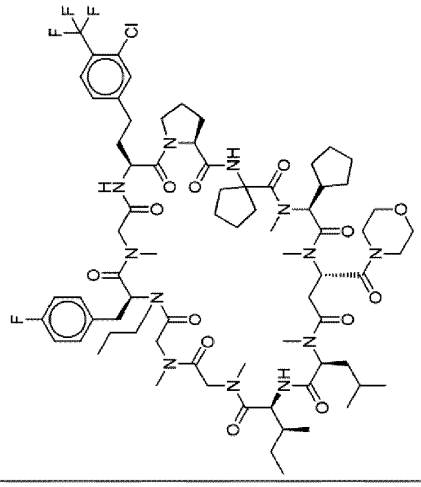
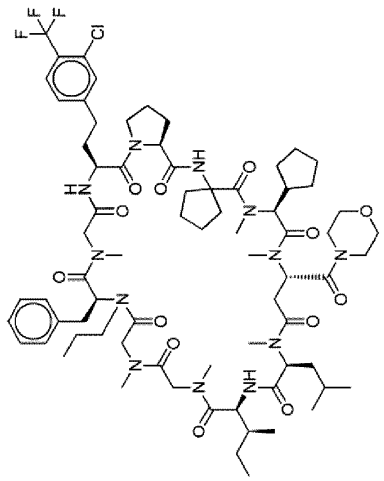
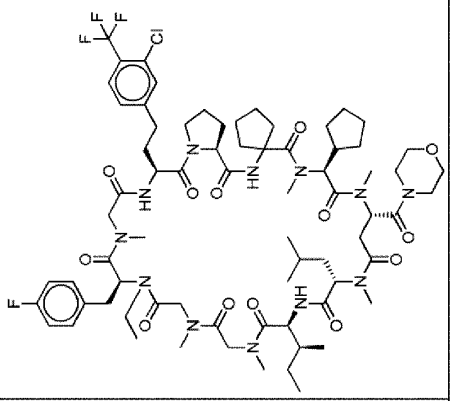
	
PP0 192	PP0 194
	
PP0 191	PP0 193

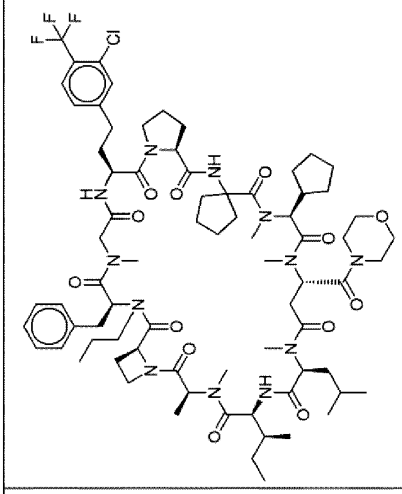
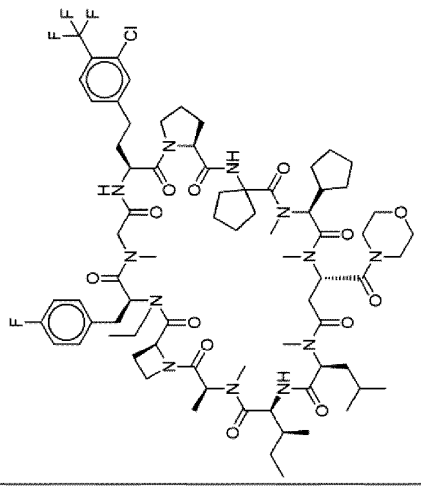
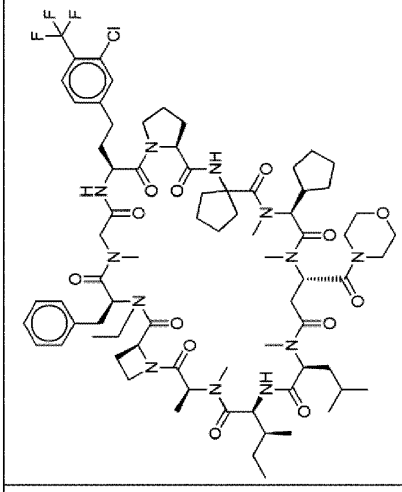
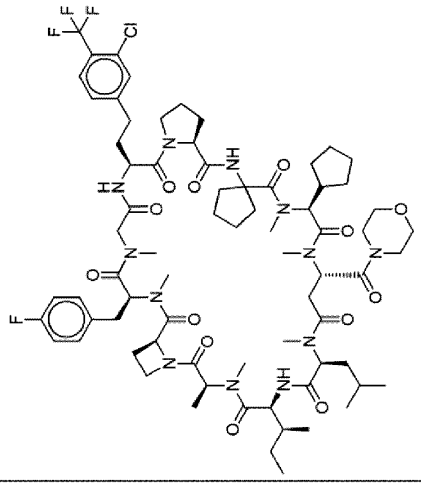
	
PP0 196	PP0 198
	
PP0 195	PP0 197

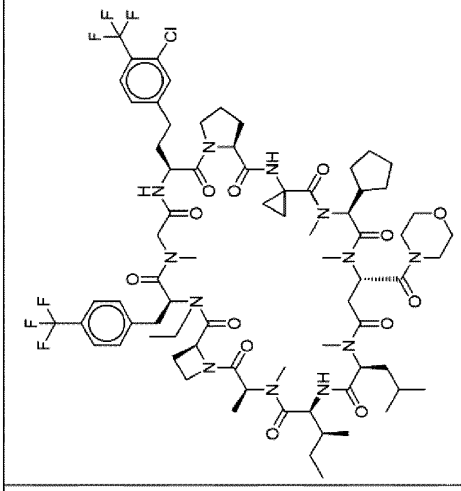
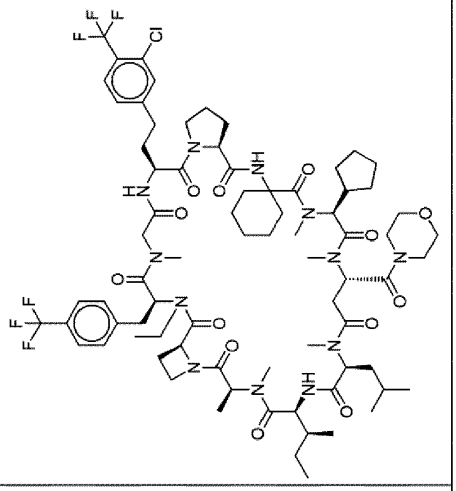
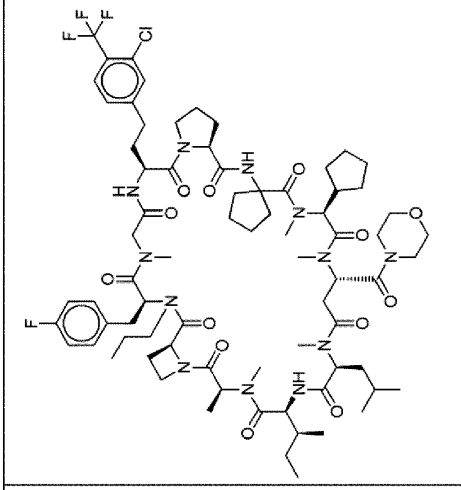
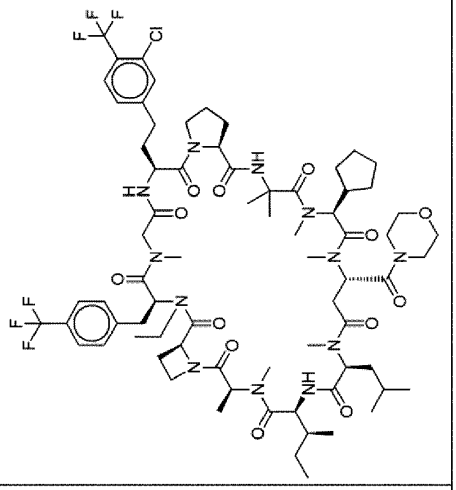
	
PP0 200	PP0 202
	
PP0 199	PP0 201

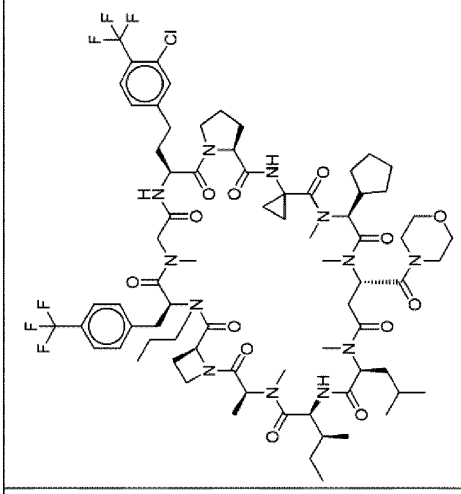
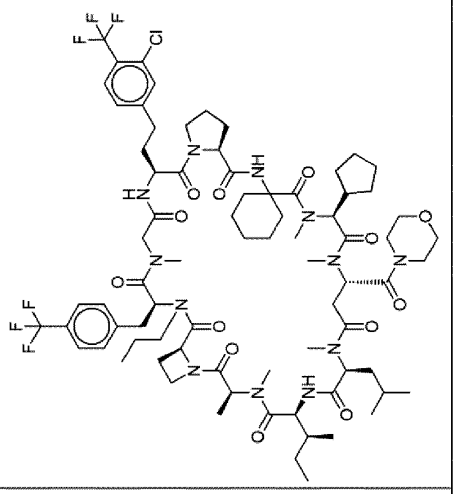
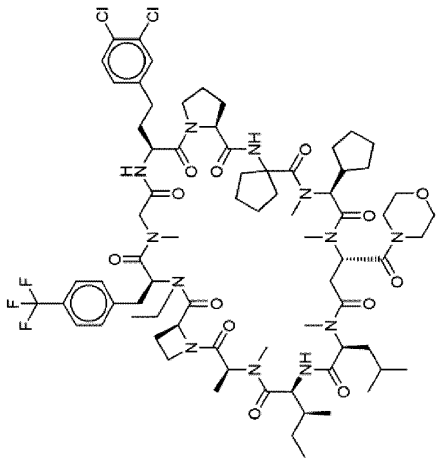
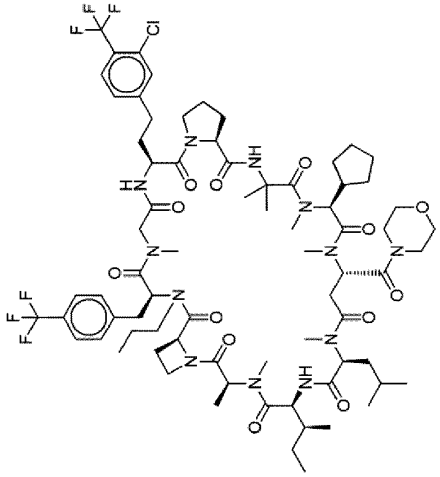
	
PP0 204	PP0 206
	
PP0 203	PP0 205

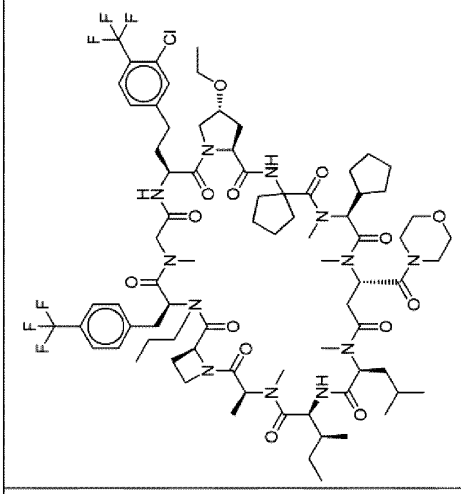
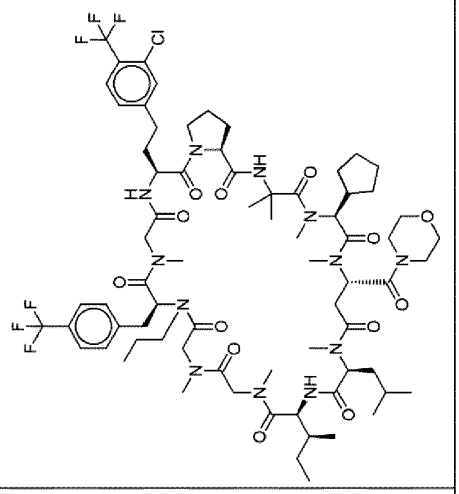
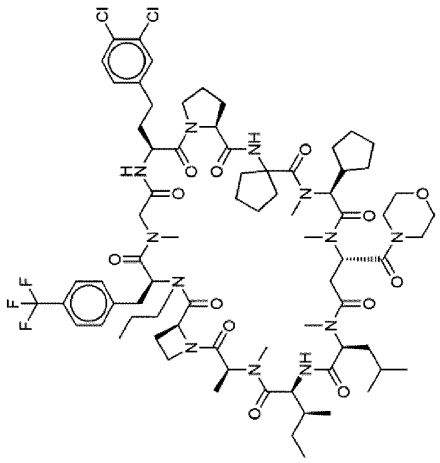
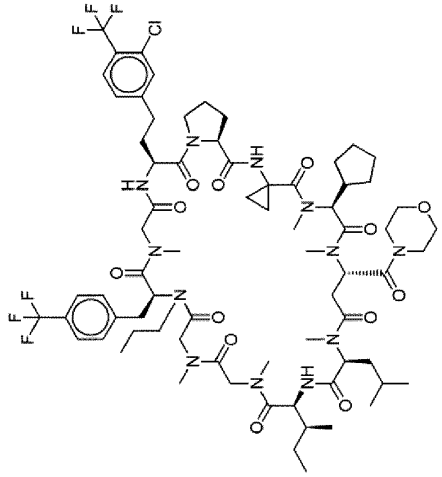
	
PP0 208	PP0 210
	
PP0 207	PP0 209

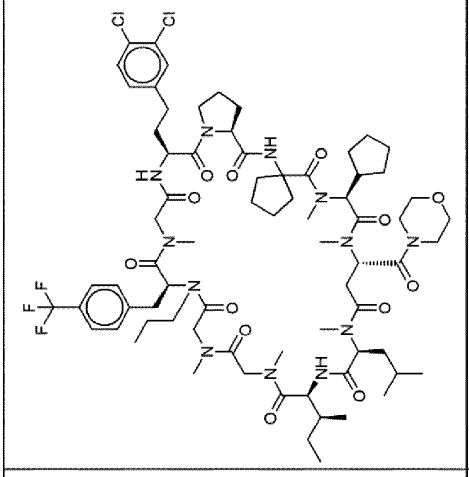
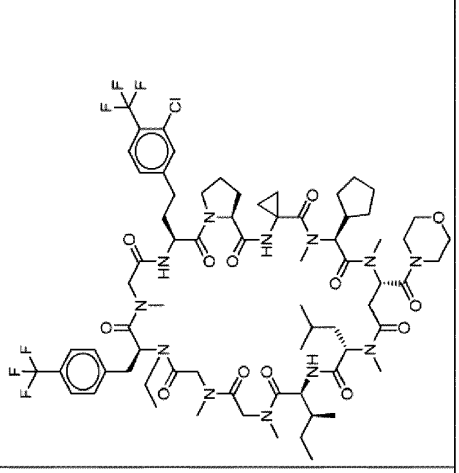
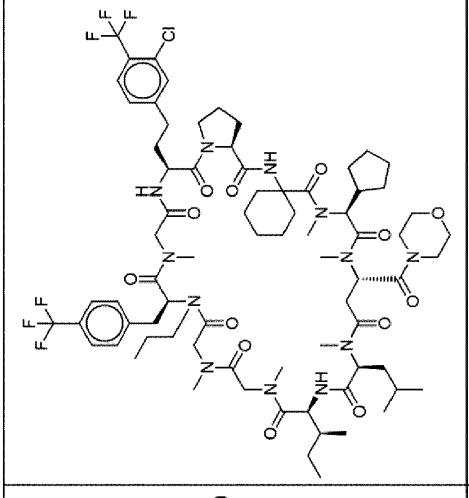
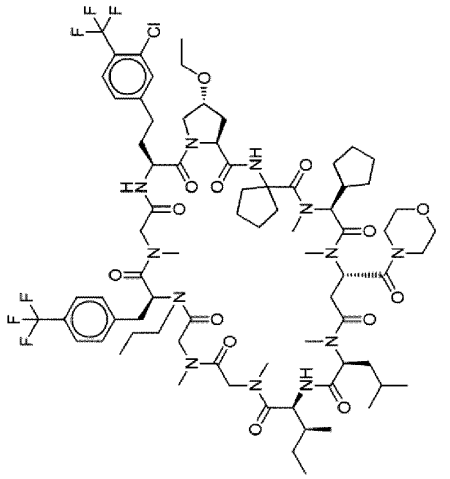
	
PP0 212	PP0 214
	
PP0 211	PP0 213

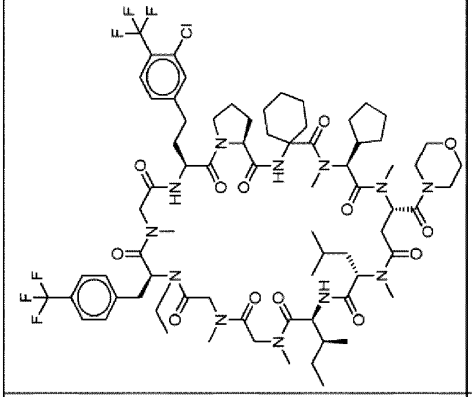
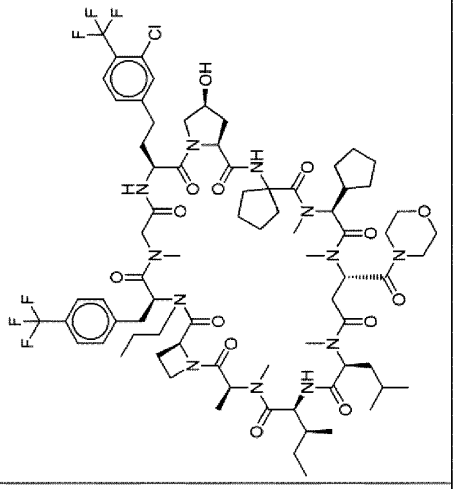
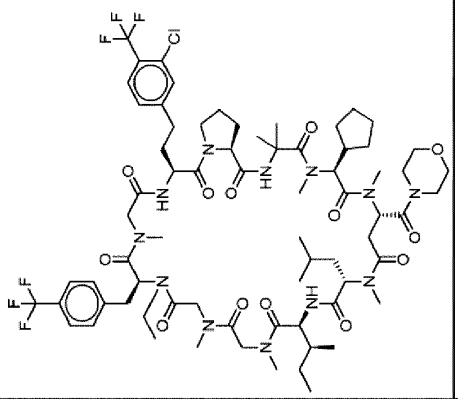
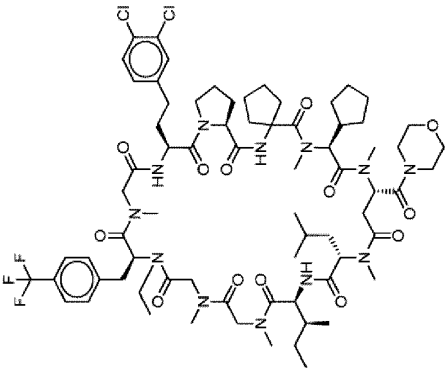
	
PP0 216	PP0 218
	
PP0 215	PP0 217

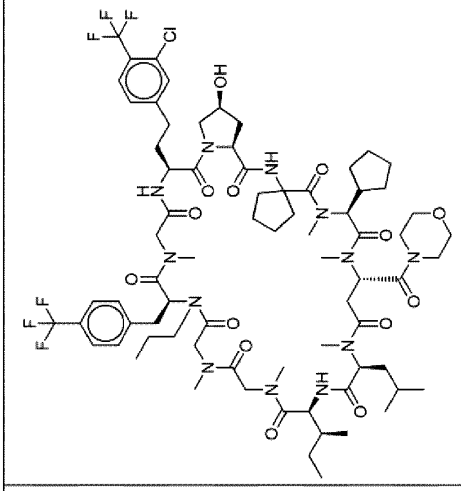
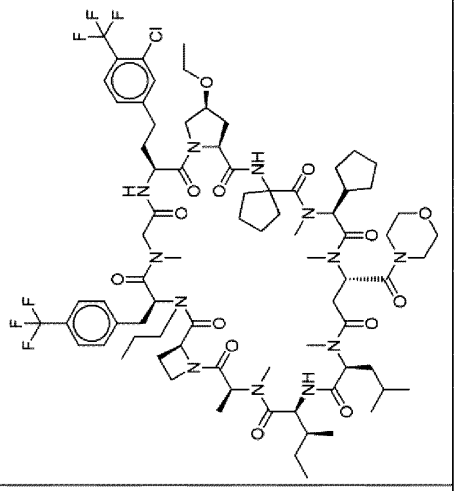
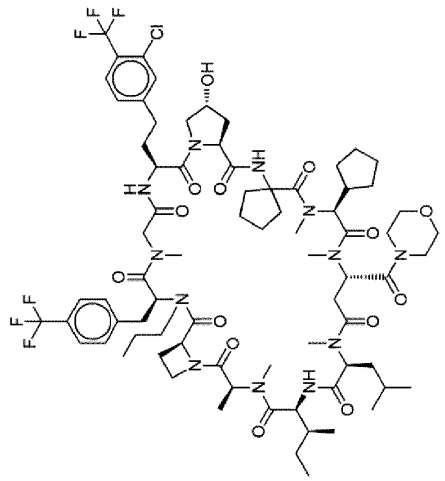
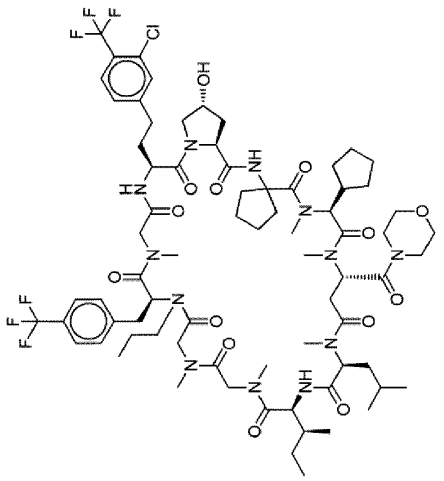
	
PP0 220	PP0 222
	
PP0 219	PP0 221

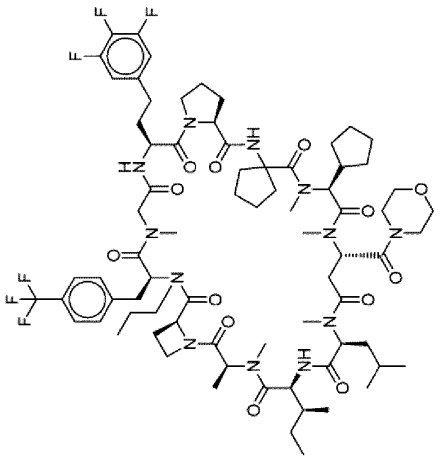
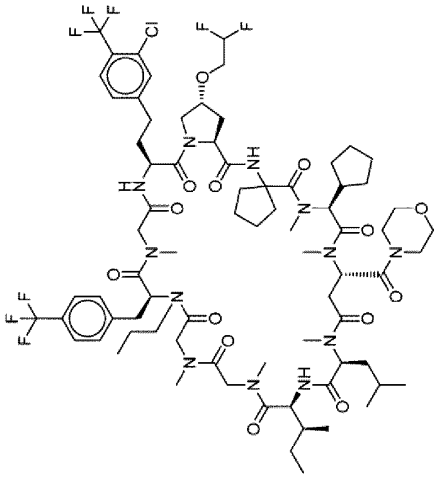
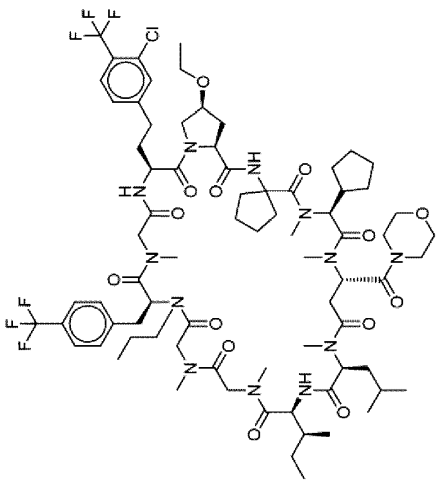
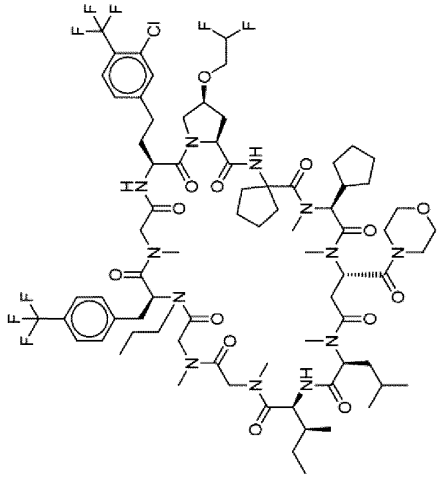
	
PP0 224	PP0 226
	
PP0 223	PP0 225

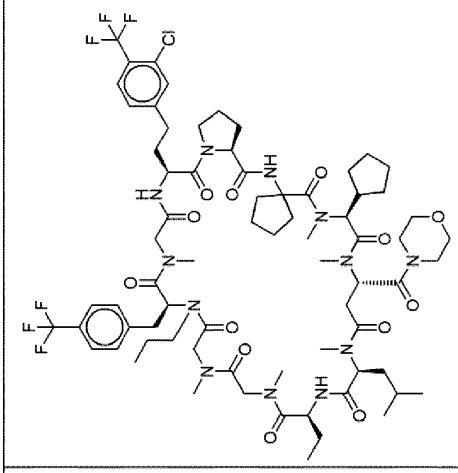
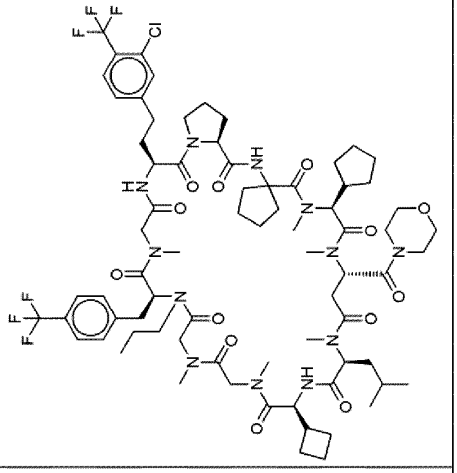
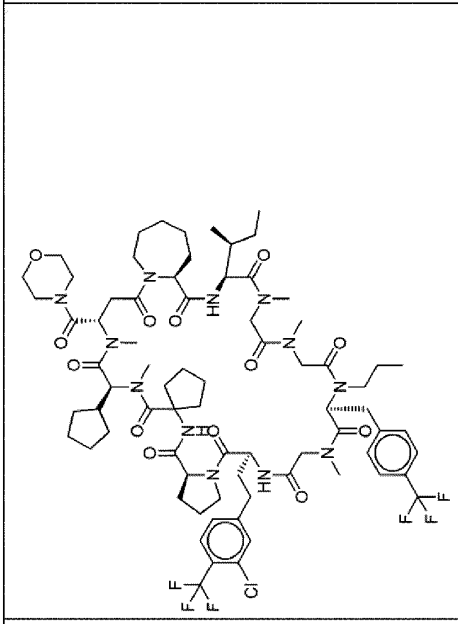
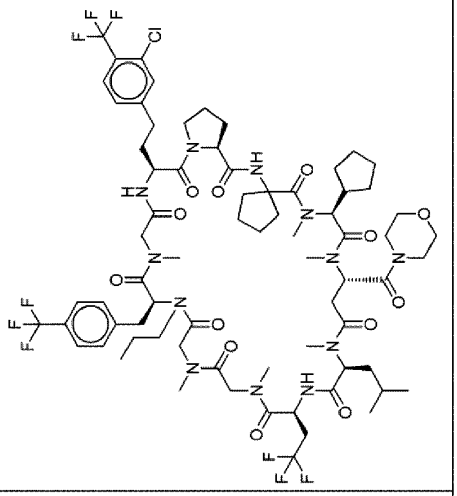
	
PP0 228	PP0 230
	
PP0 227	PP0 229

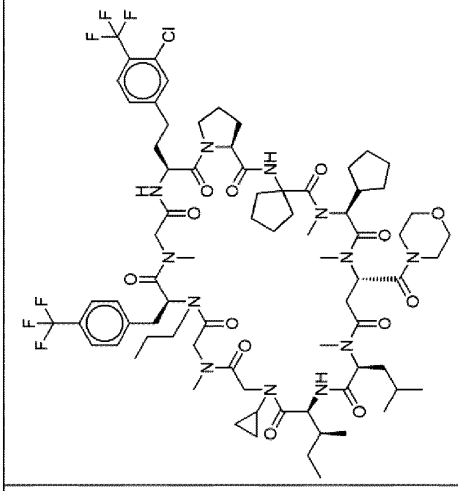
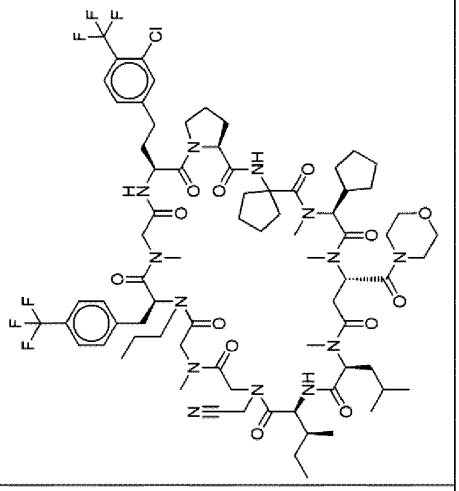
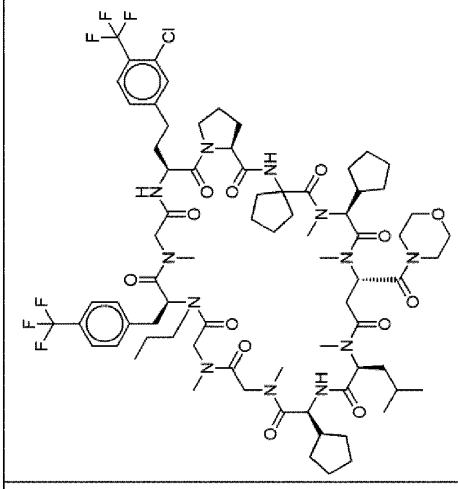
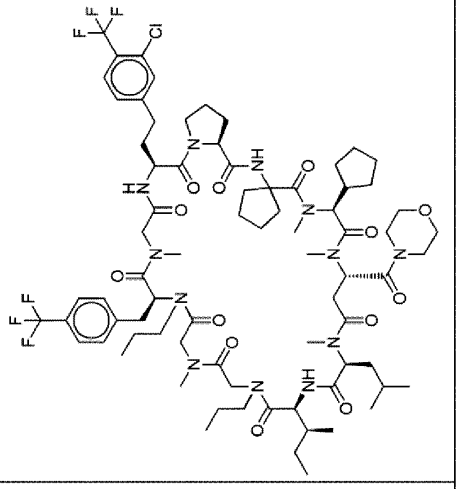
	
PP0 232	PP0 234
	
PP0 231	PP0 233

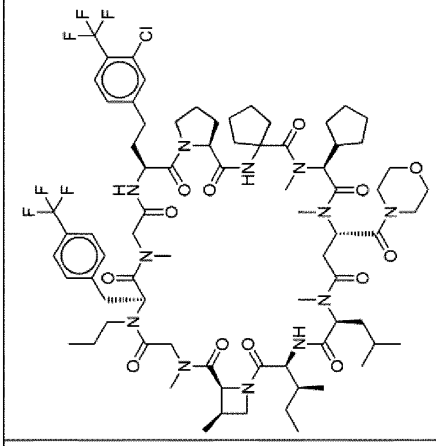
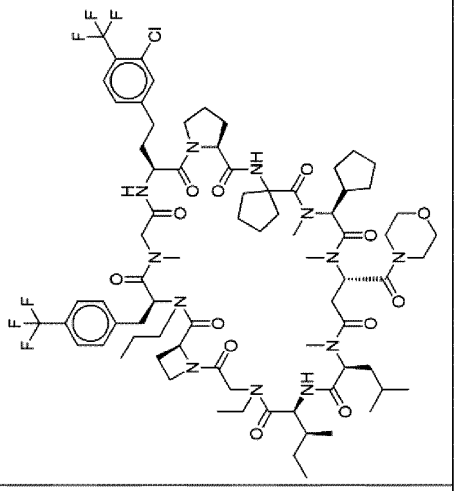
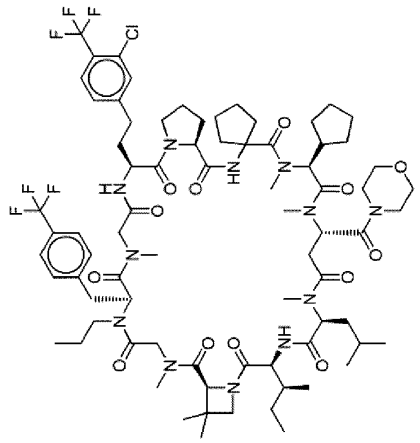
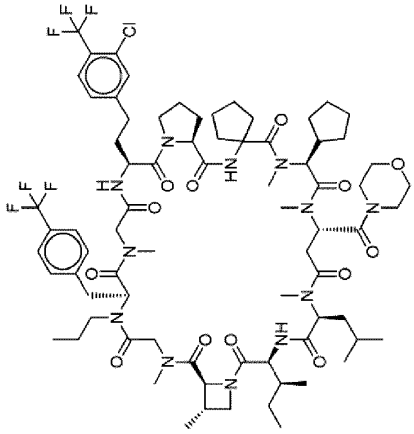
	
PP0 236	PP0 238
	
PP0 235	PP0 237

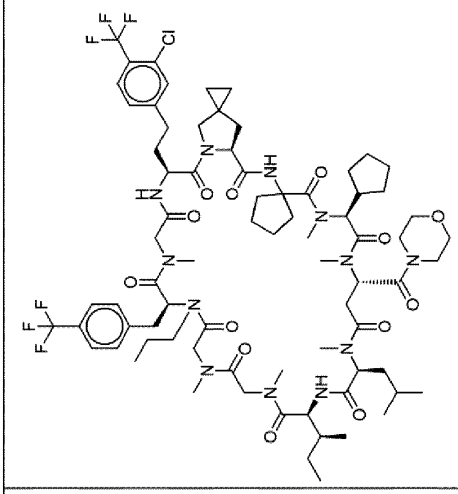
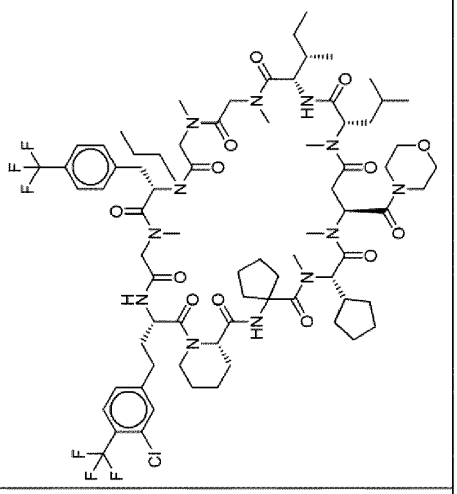
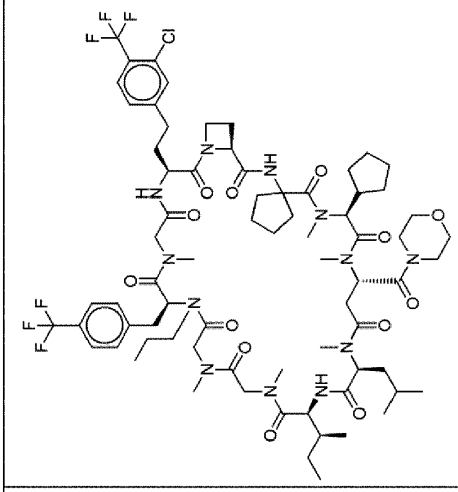
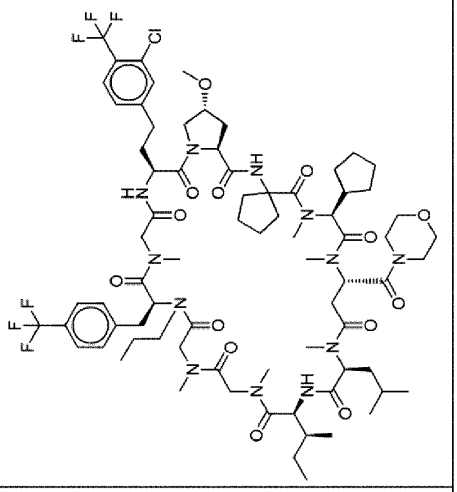
	
PP0 240	PP0 242
	
PP0 239	PP0 241

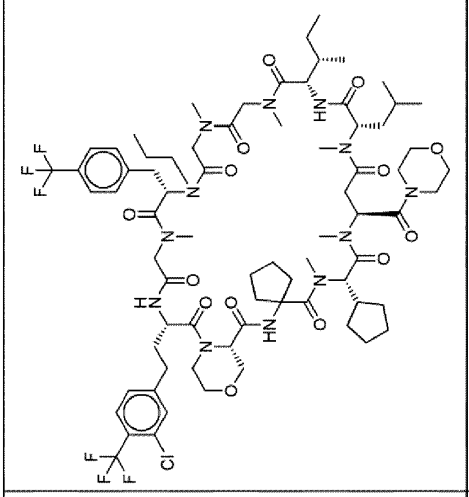
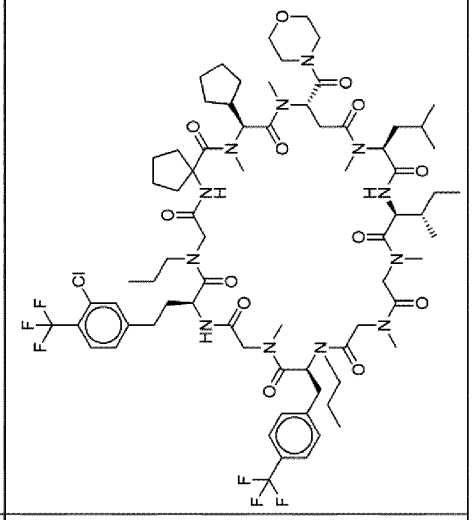
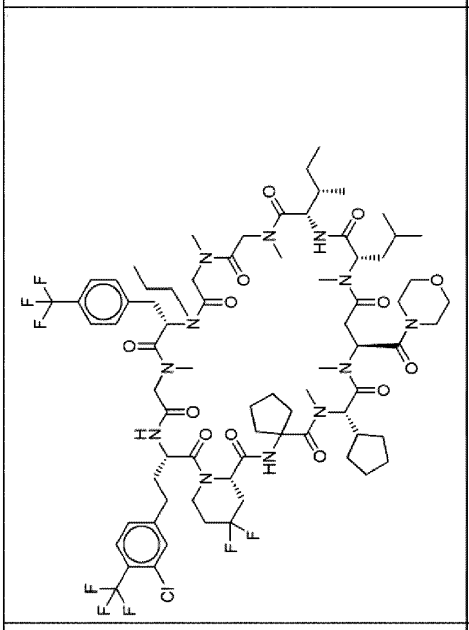
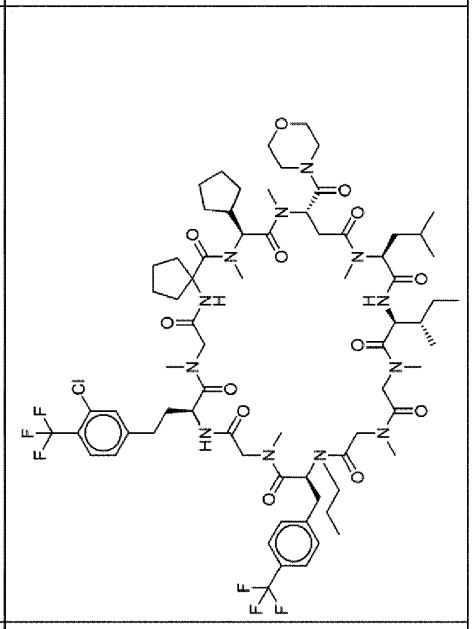
	
PP0 244	PP0 246
	
PP0 243	PP0 245

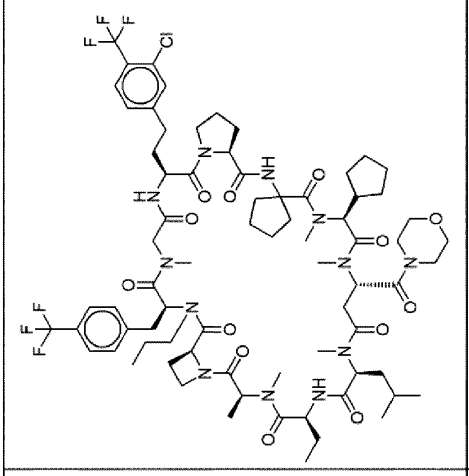
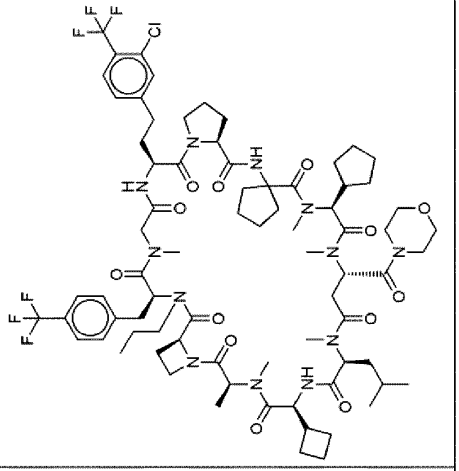
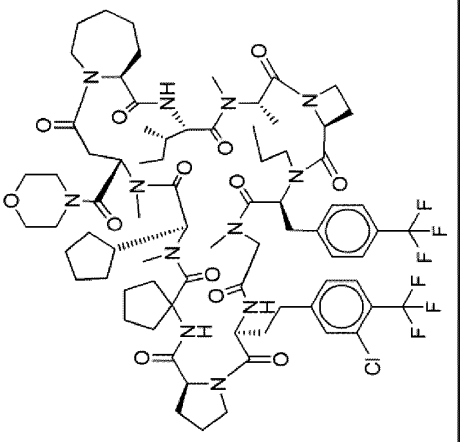
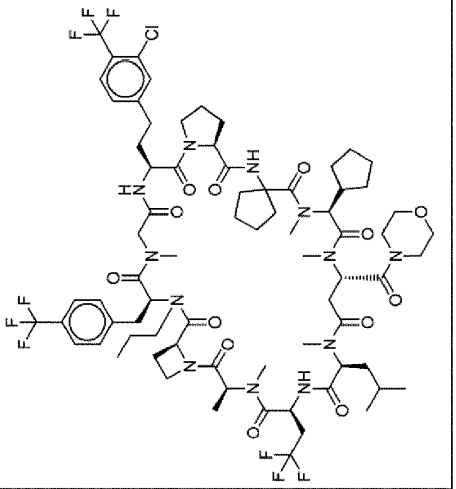
	
PP0 248	PP0 250
	
PP0 247	PP0 249

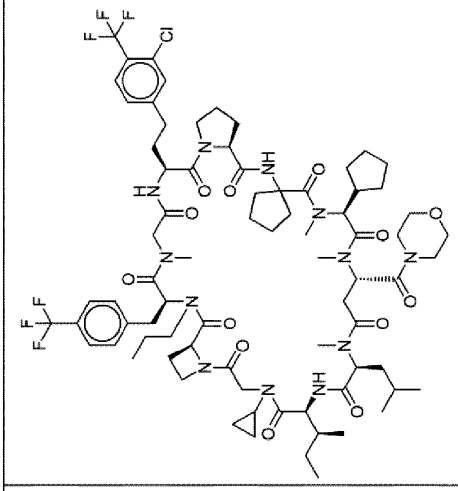
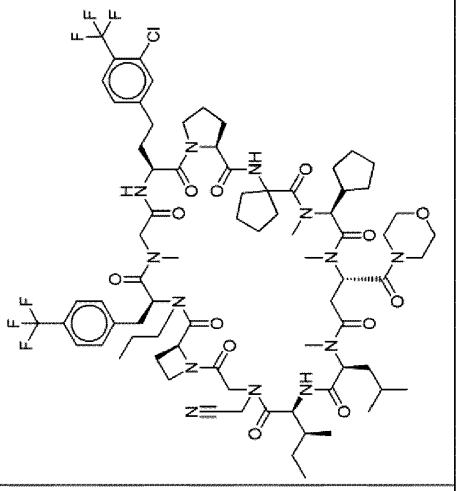
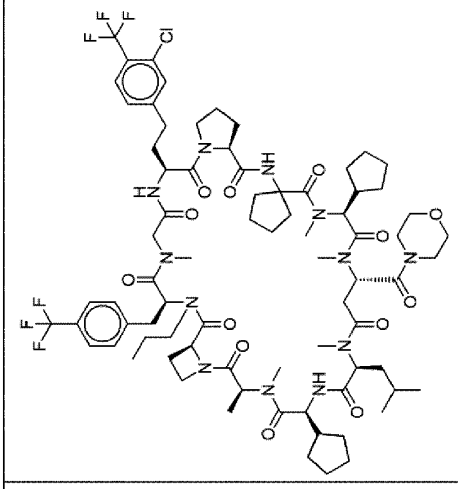
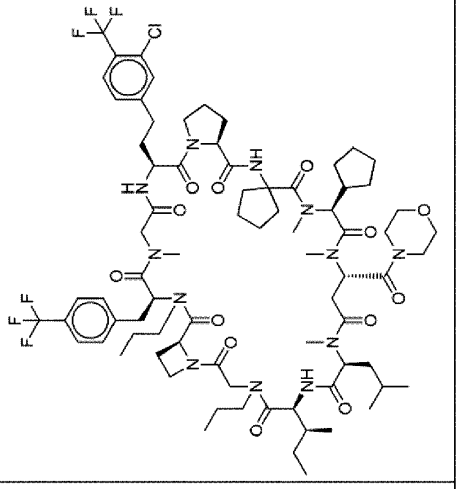
	
PP0 252	PP0 254
	
PP0 251	PP0 253

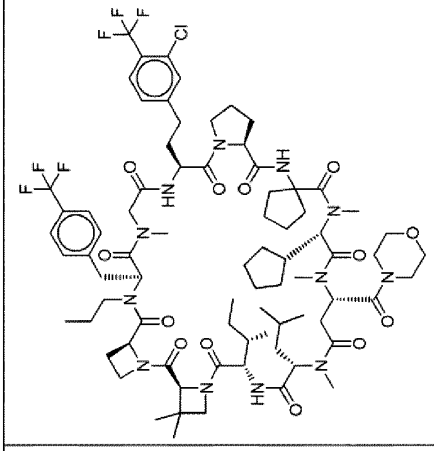
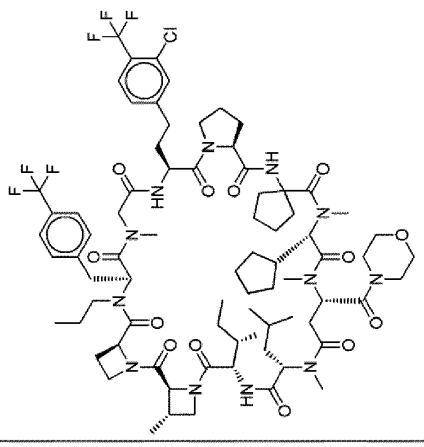
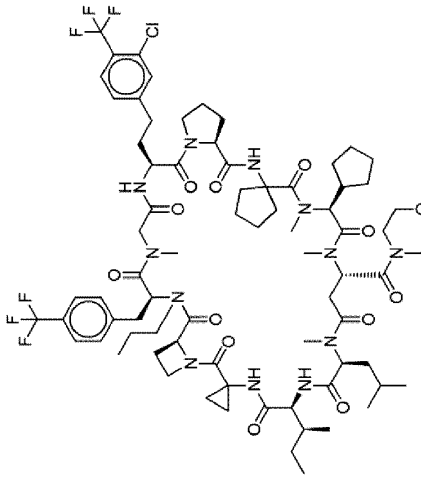
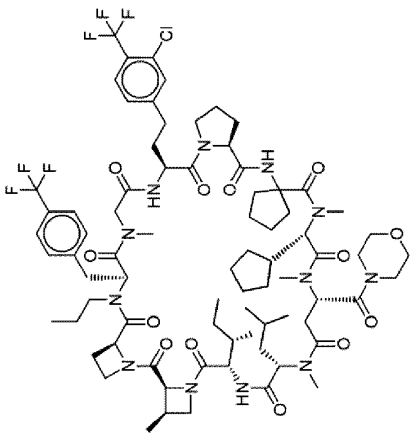
	
PP0 257	PP0 259
	
PP0 256	PP0 258

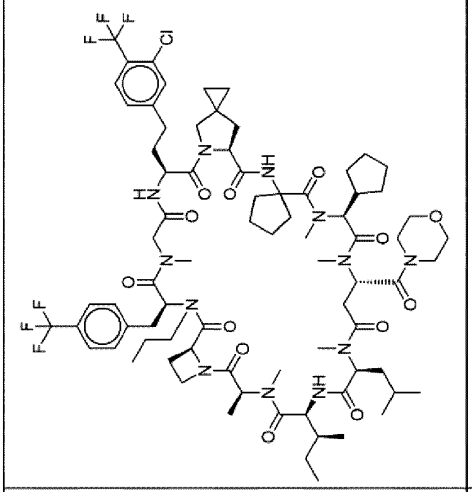
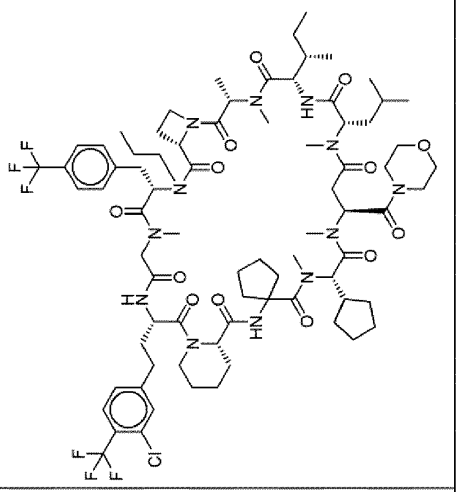
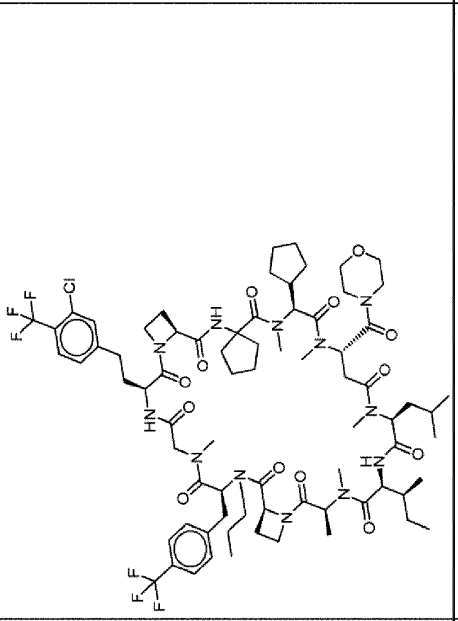
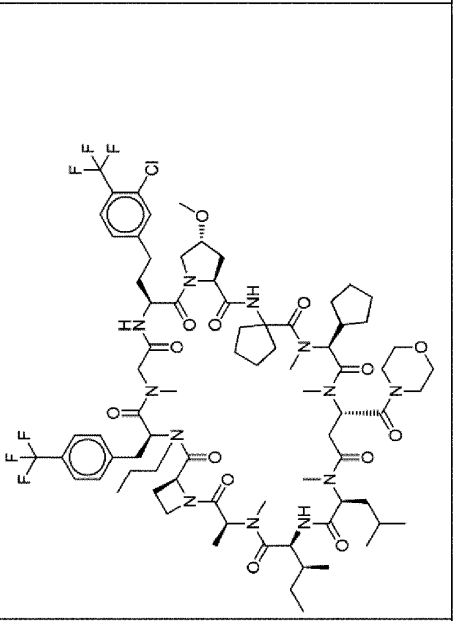
	
PP0 261	PP0 263
	
PP0 260	PP0 262

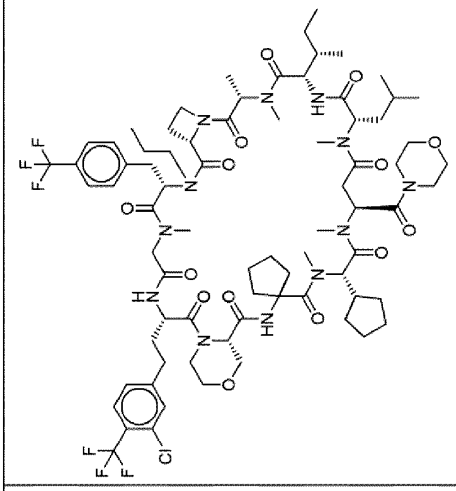
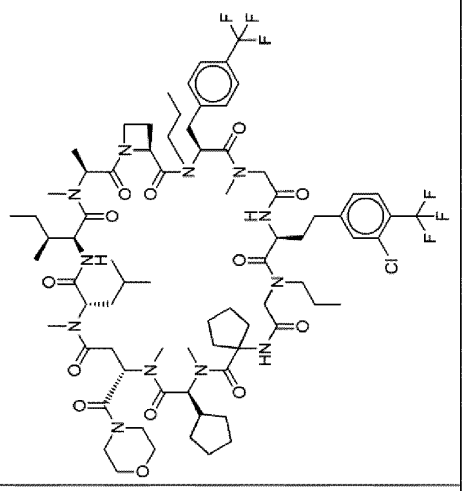
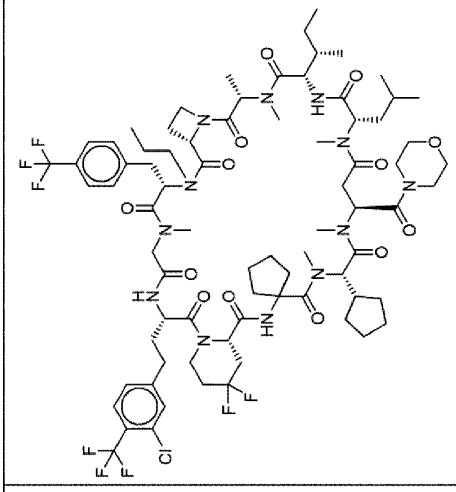
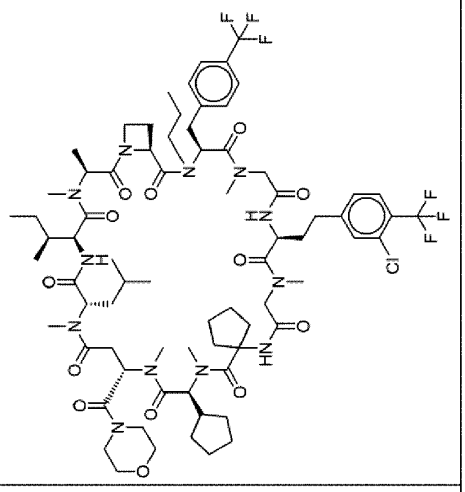
 PP0 265	 PP0 267
 PP0 264	 PP0 266

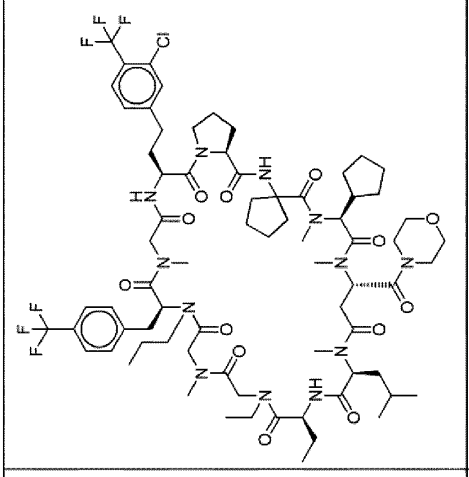
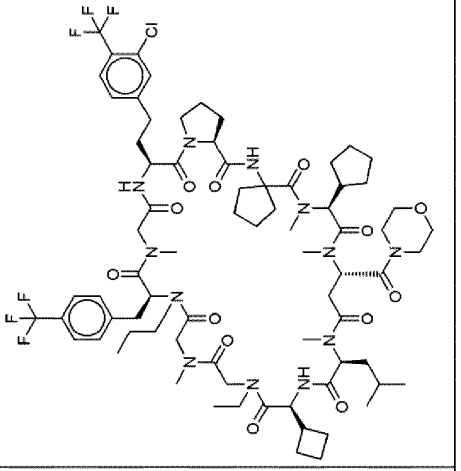
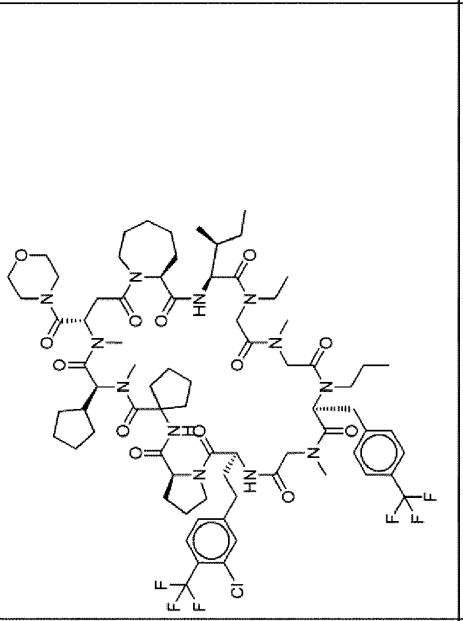
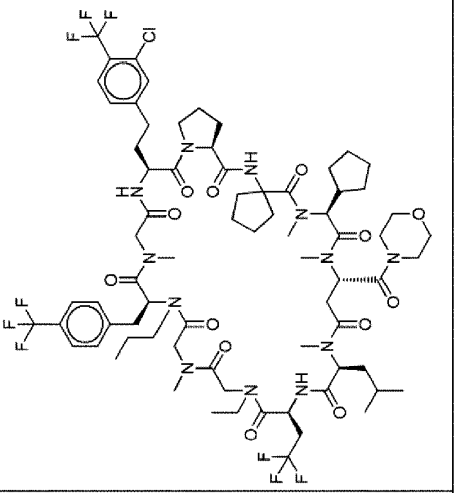
	
PP0 269	PP0 271
	
PP0 268	PP0 270

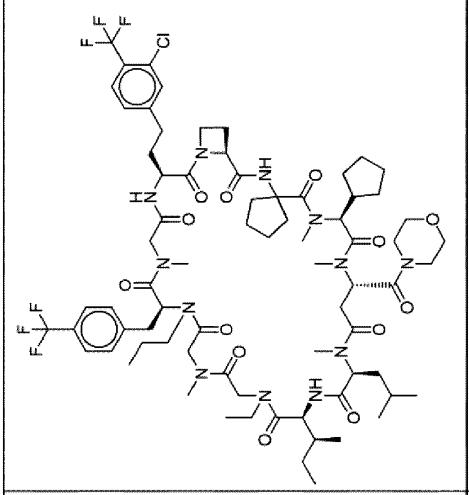
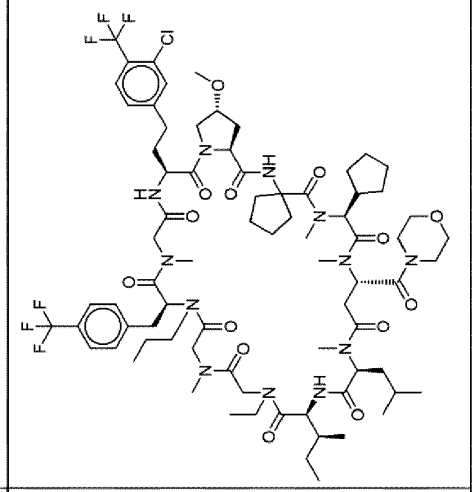
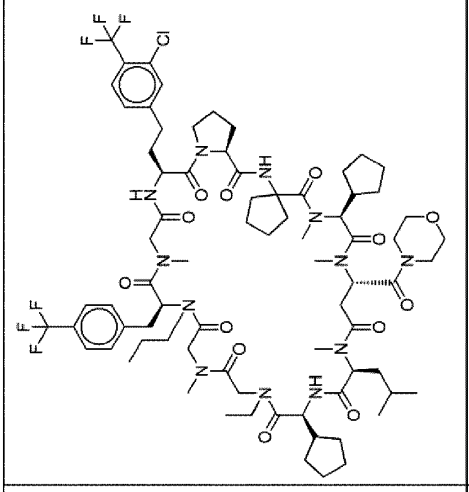
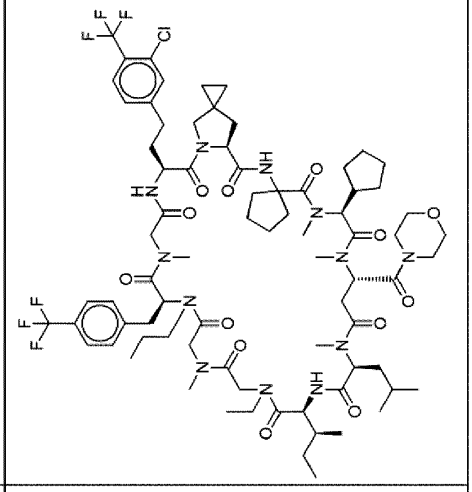
	
PP0 273	PP0 275
	
PP0 272	PP0 274

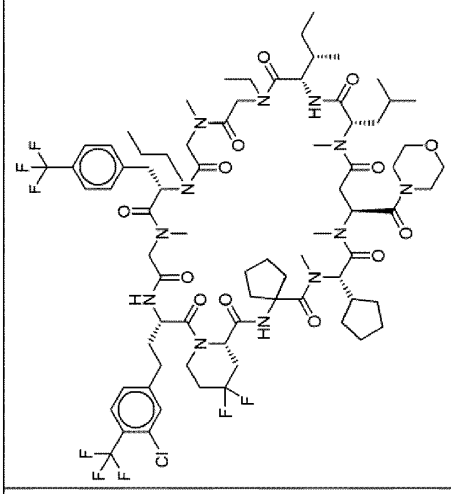
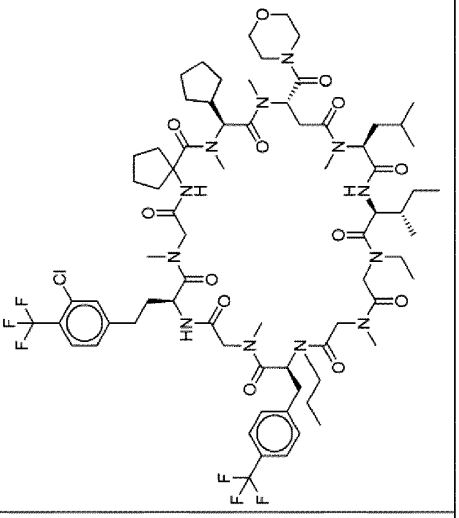
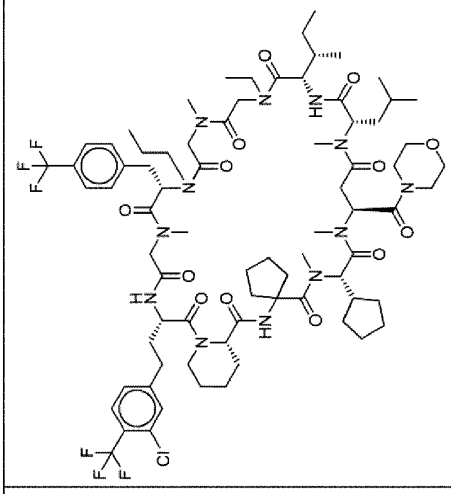
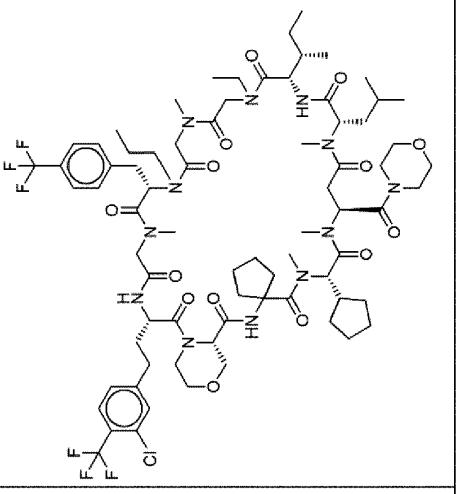
	
PP0 277	PP0 279
	
PP0 276	PP0 278

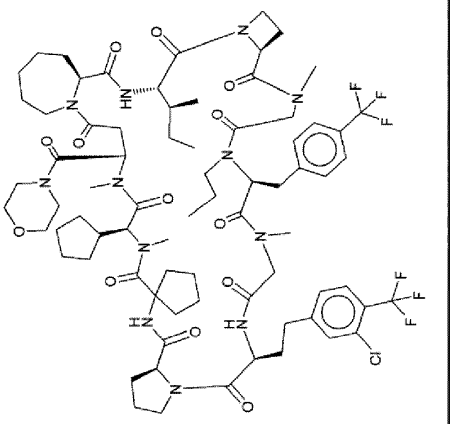
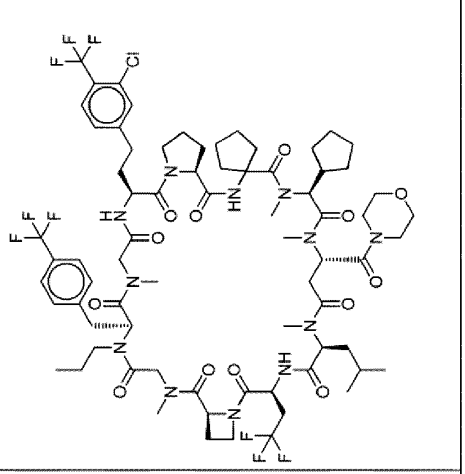
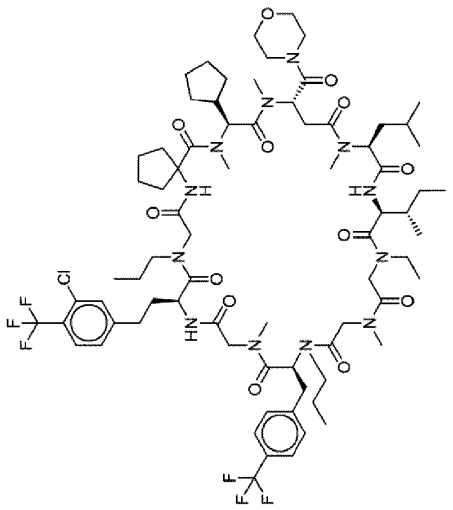
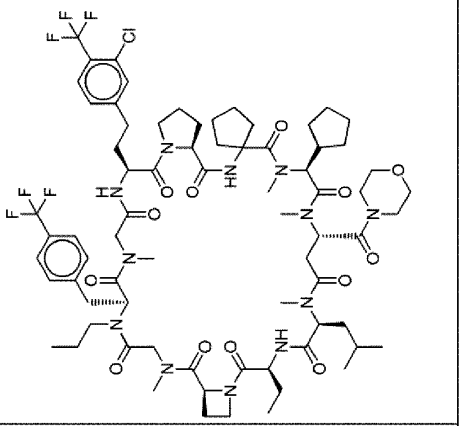
	
PP0 282	PP0 284
	
PP0 281	PP0 283

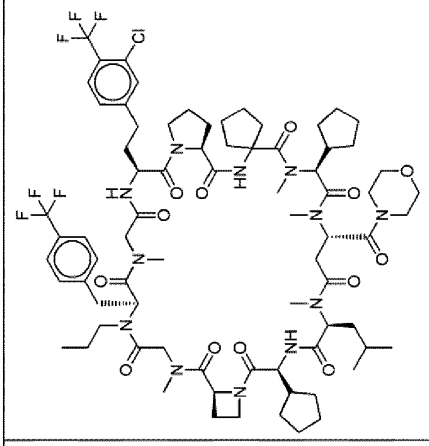
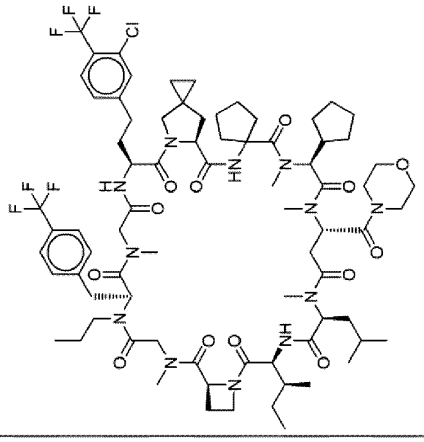
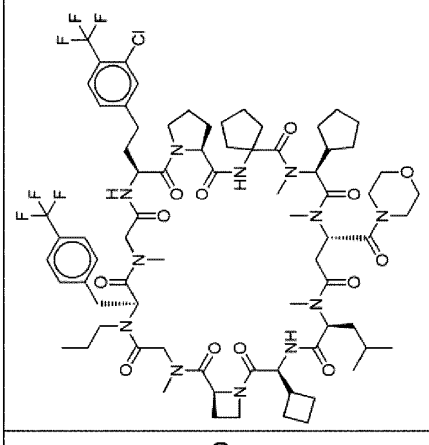
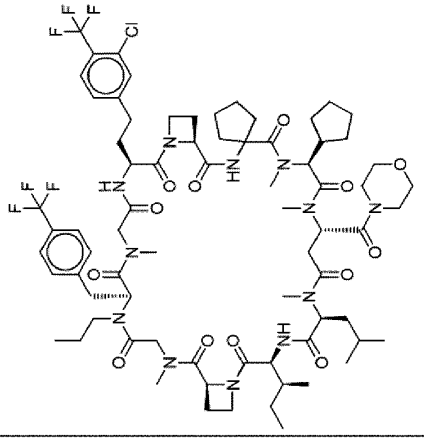
	
PP0 286	PP0 288
	
PP0 285	PP0 287

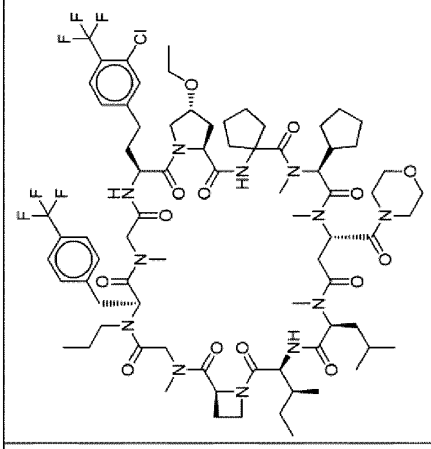
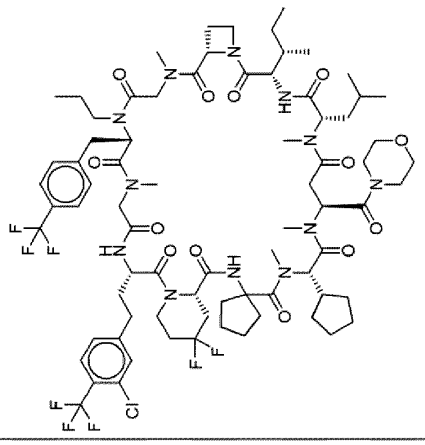
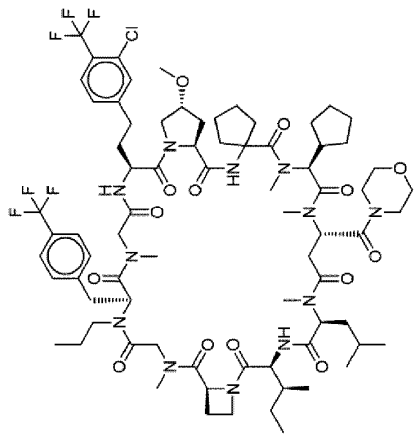
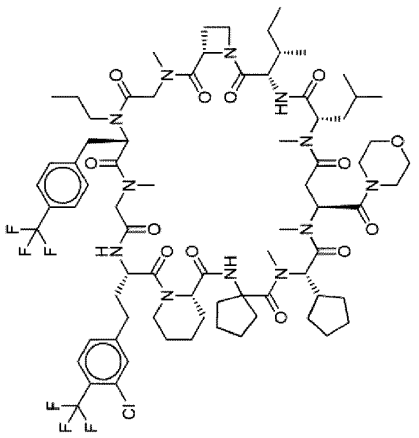
	
PP0 290	PP0 292
	
PP0 289	PP0 291

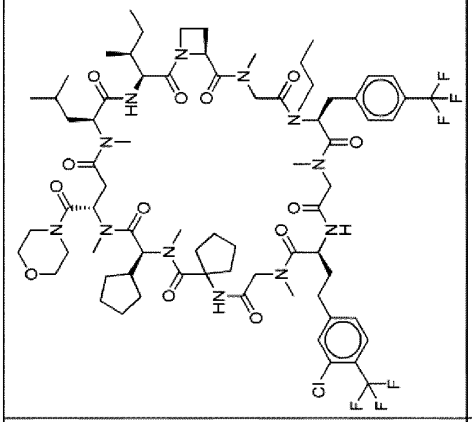
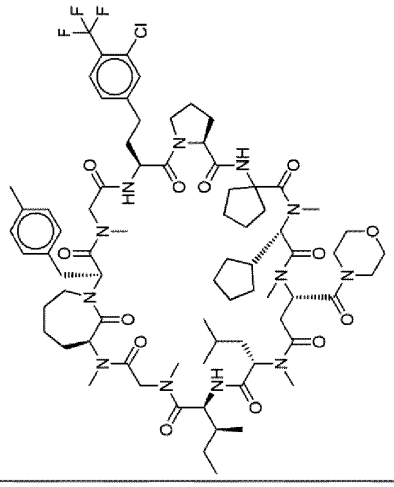
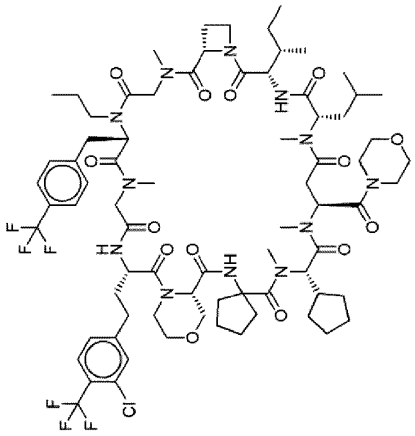
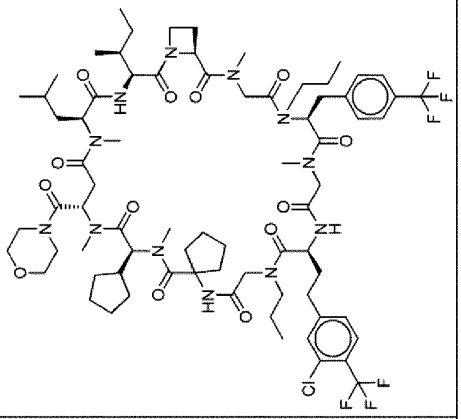
	
PP0 294	PP0 296
	
PP0 293	PP0 295

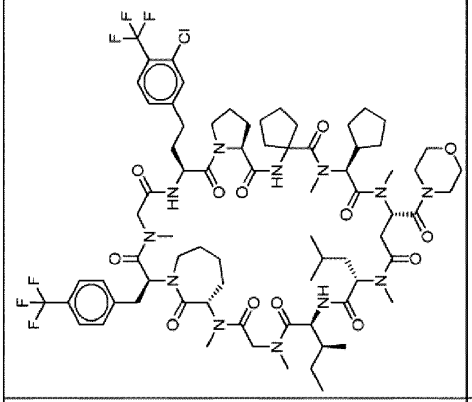
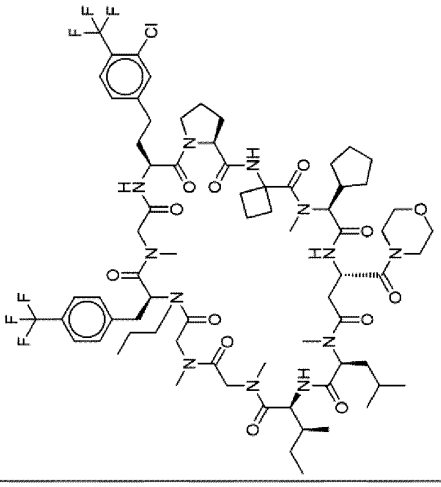
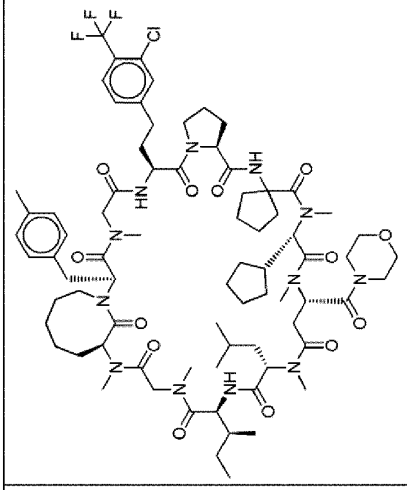
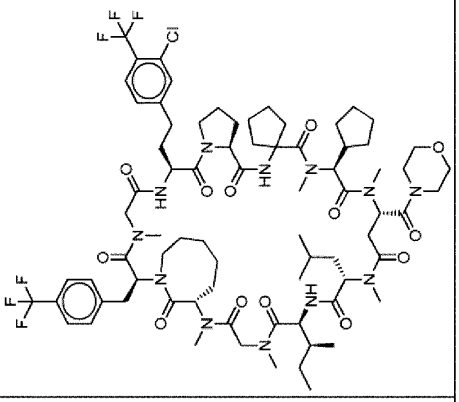
	
PP0 298	PP0 300
	
PP0 297	PP0 299

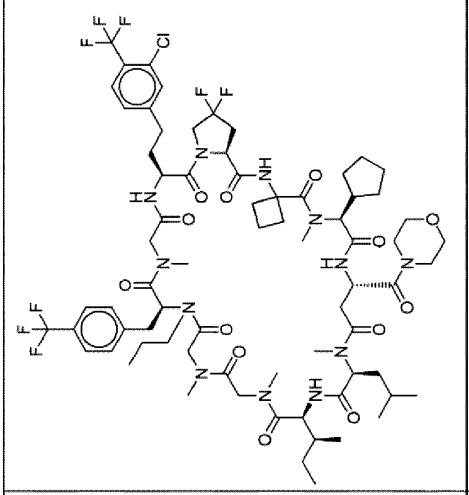
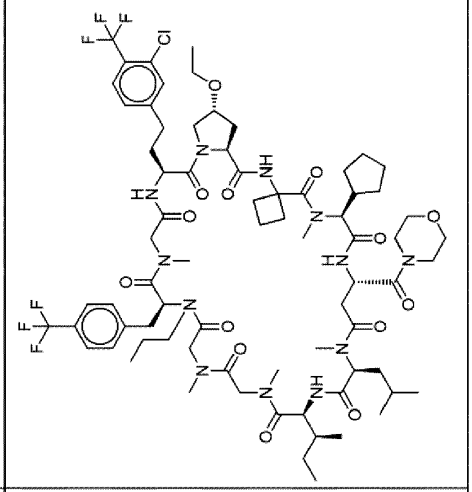
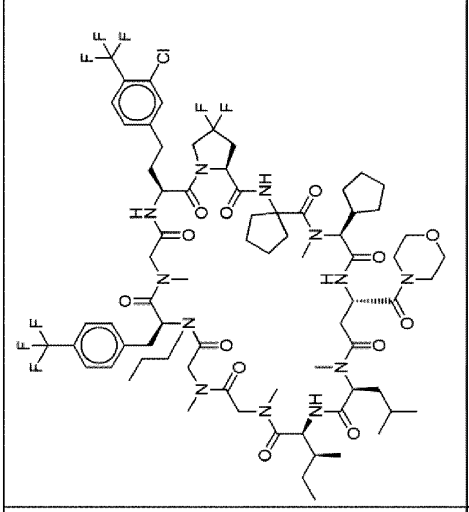
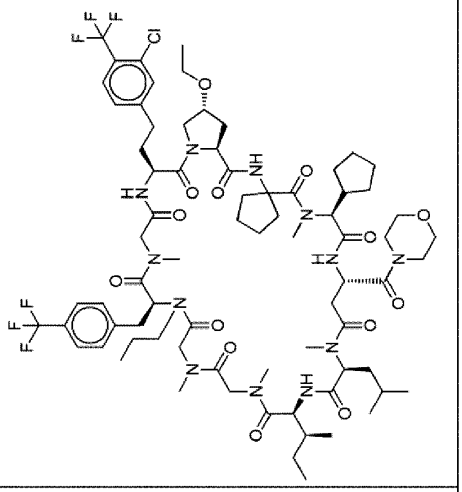
	
PP0 302	PP0 304
	
PP0 301	PP0 303

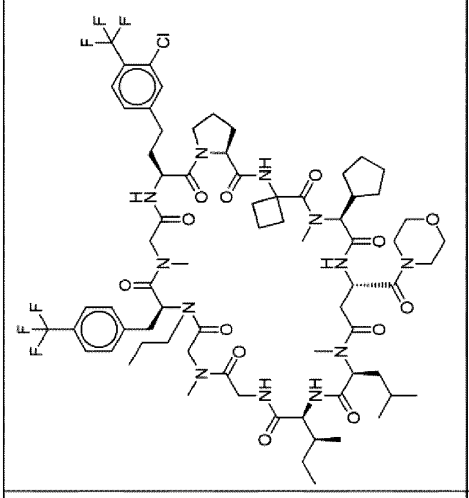
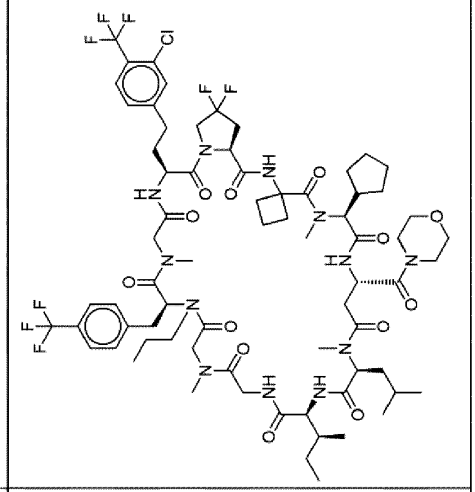
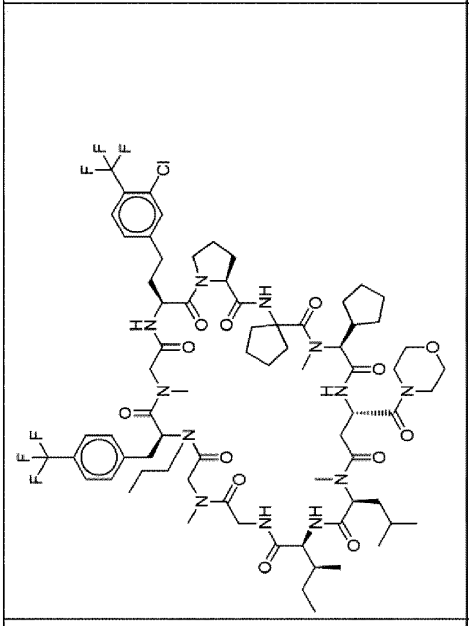
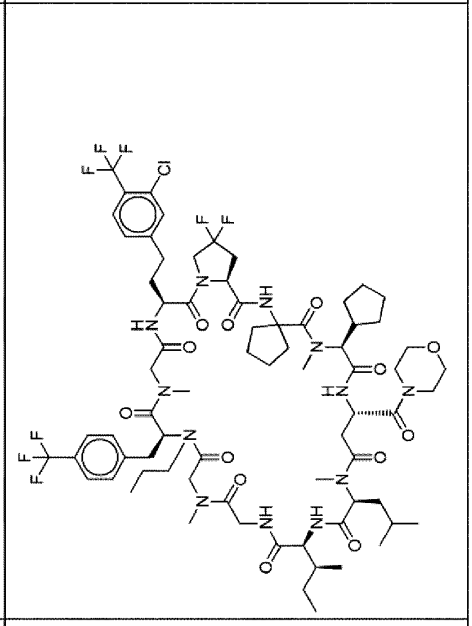
	
PP0 306	PP0 308
	
PP0 305	PP0 307

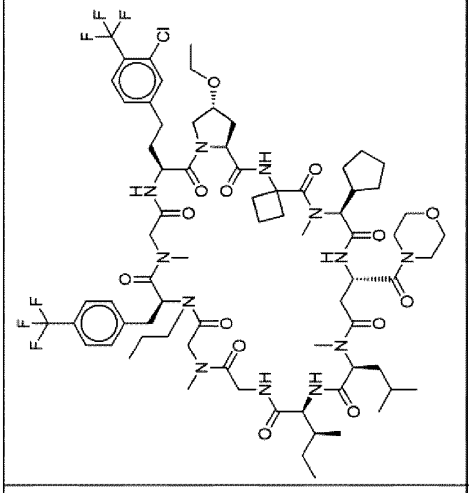
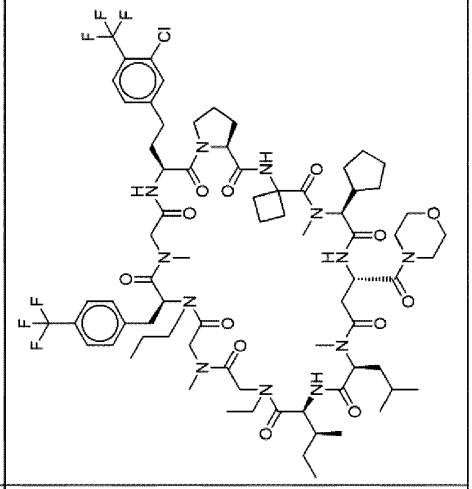
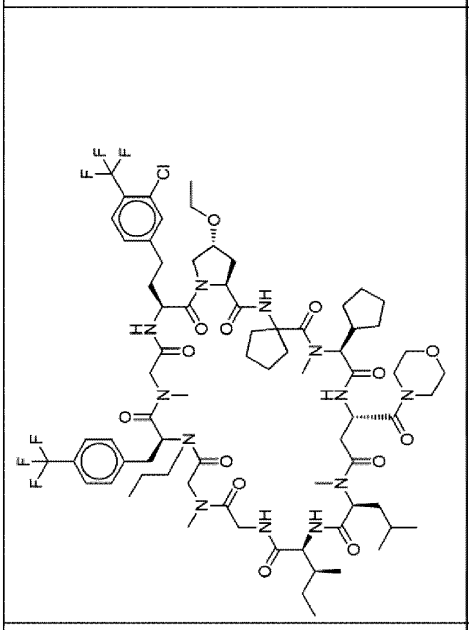
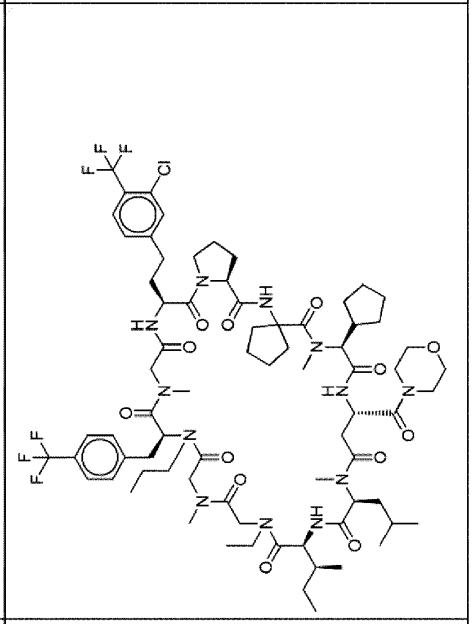
	
PP0 310	PP0 312
	
PP0 309	PP0 311

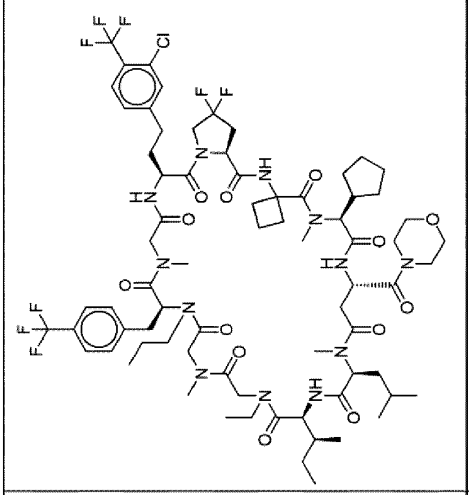
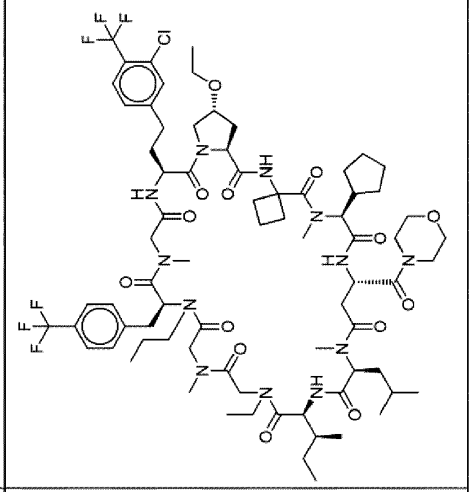
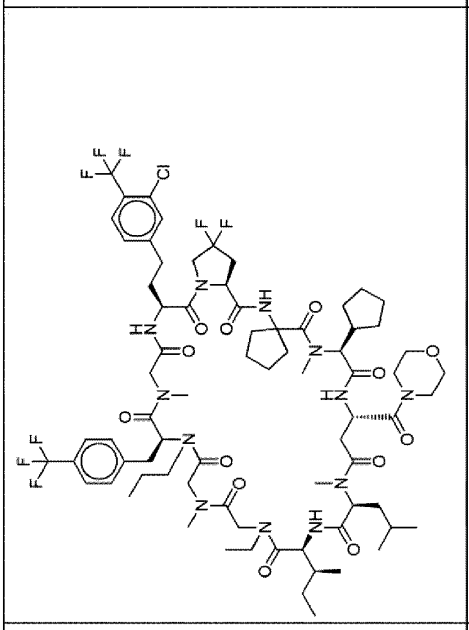
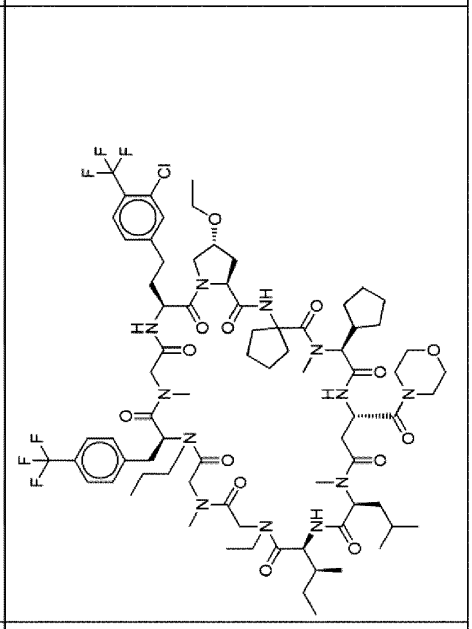
	
PP0 314	PP0 316
	
PP0 313	PP0 315

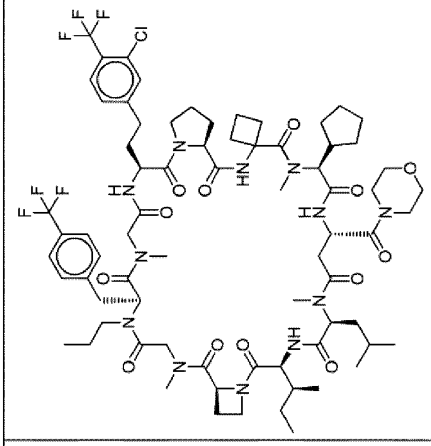
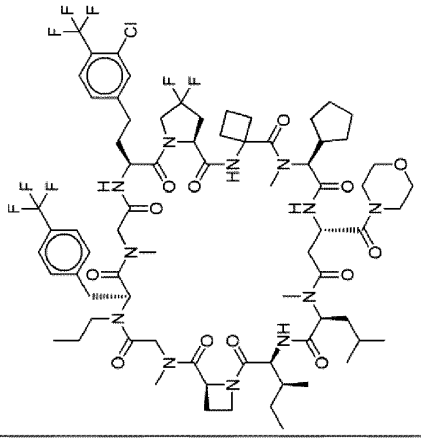
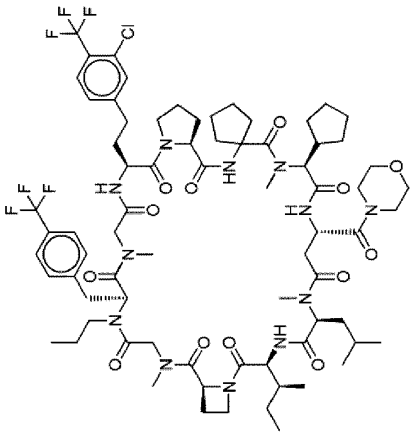
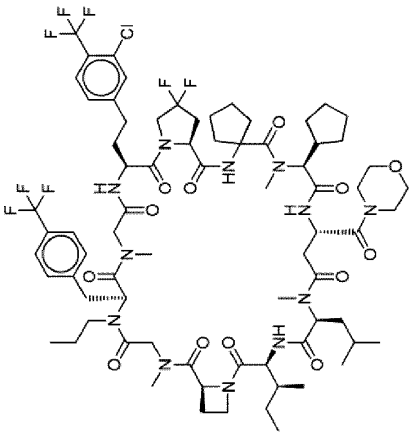
	
PP0 318	PP0 320
	
PP0 317	PP0 319

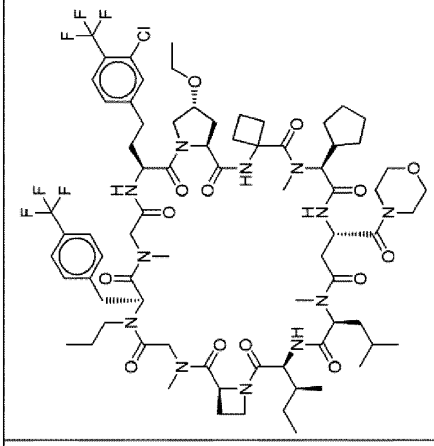
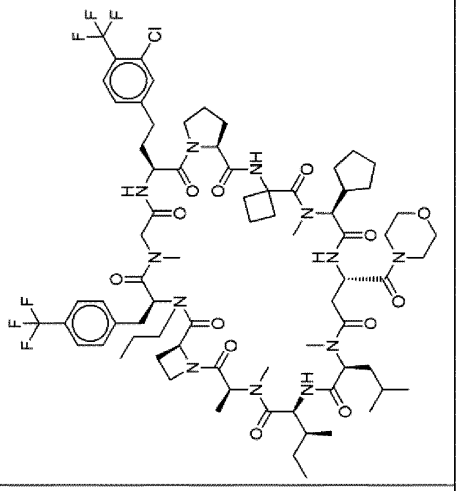
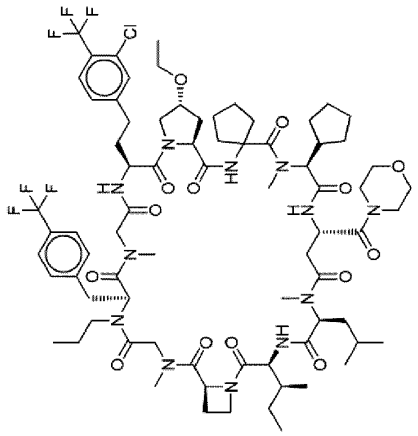
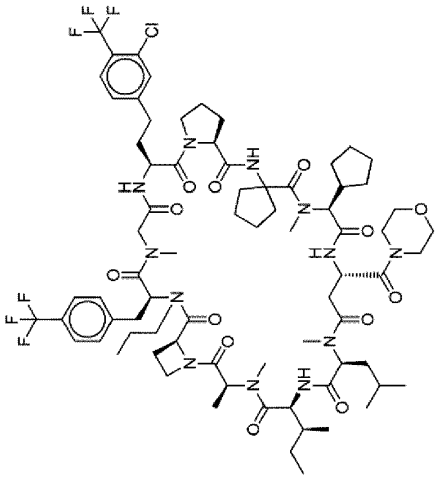
	
PP0 322	PP0 324
	
PP0 321	PP0 323

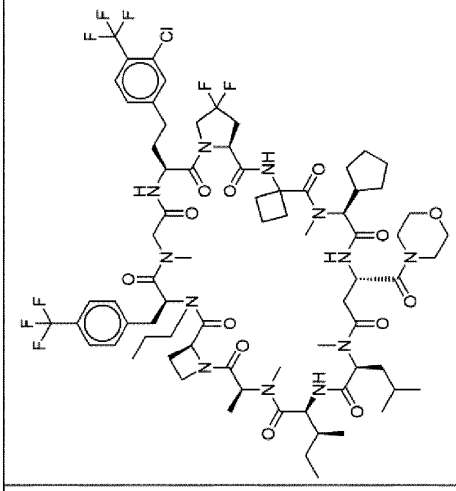
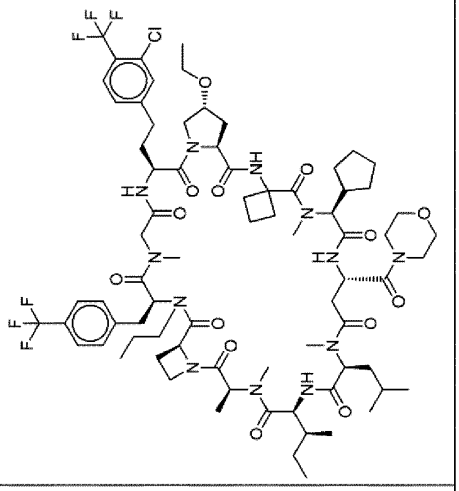
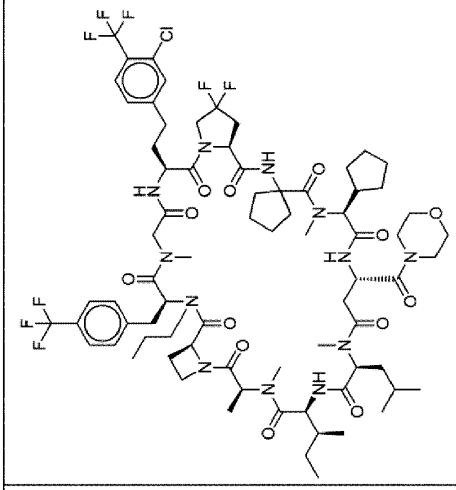
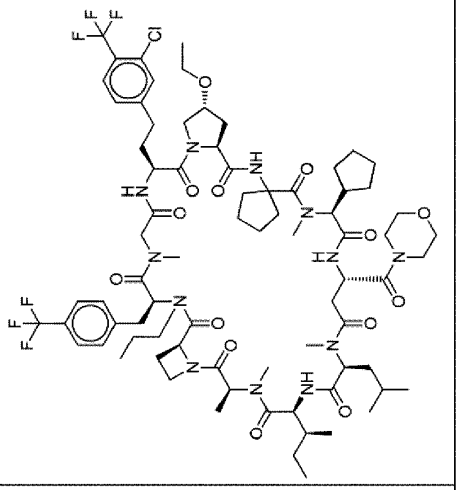
	
PP0 326	PP0 328
	
PP0 325	PP0 327

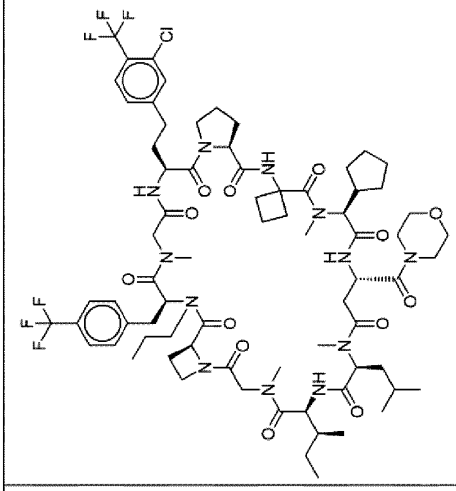
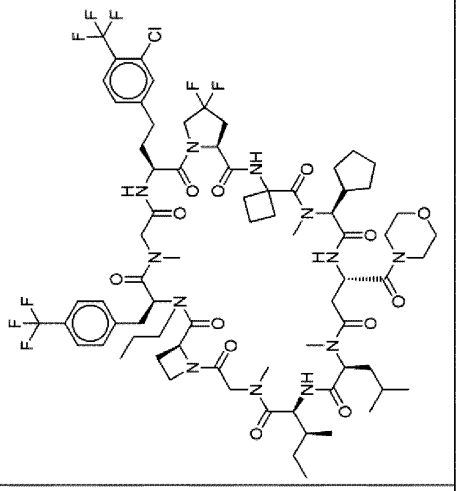
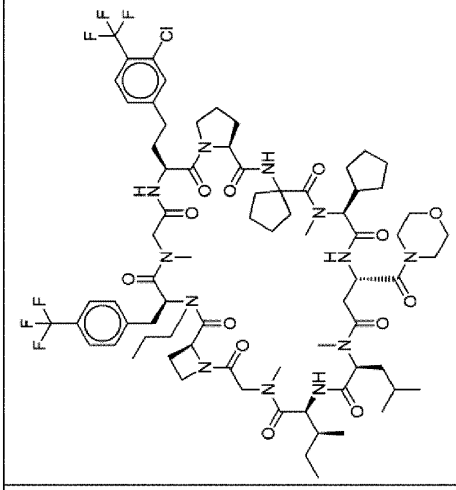
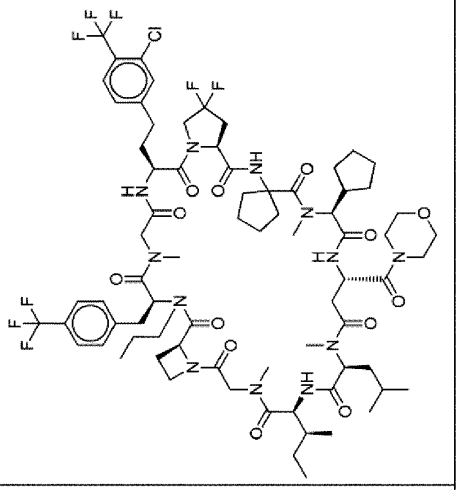
	
PP0 330	PP0 332
	
PP0 329	PP0 331

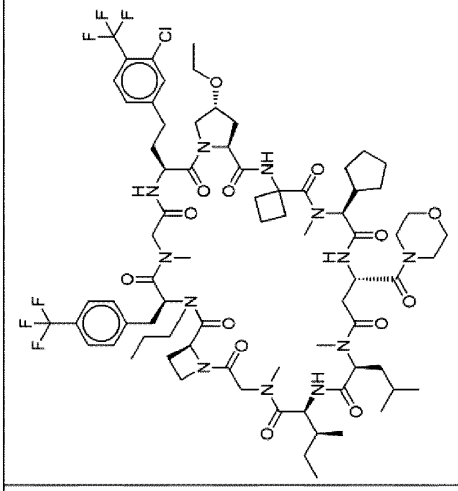
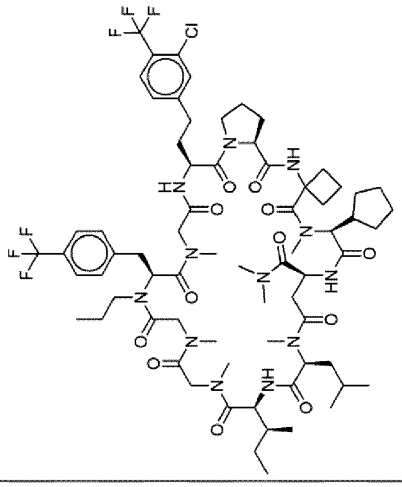
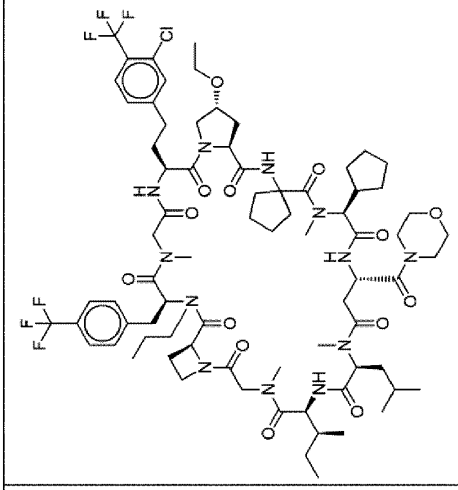
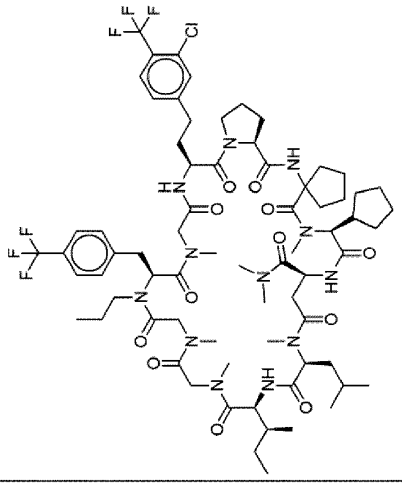
	
PP0 334	PP0 336
	
PP0 333	PP0 335

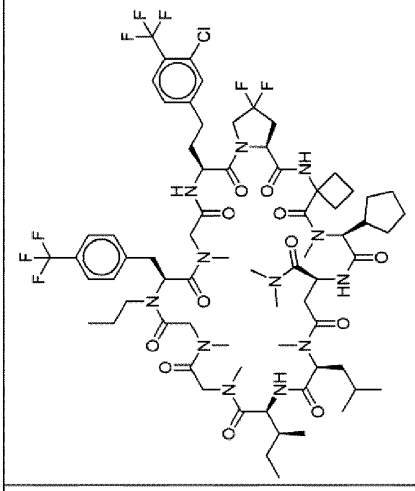
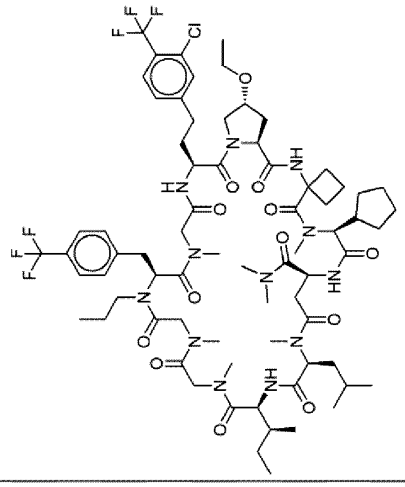
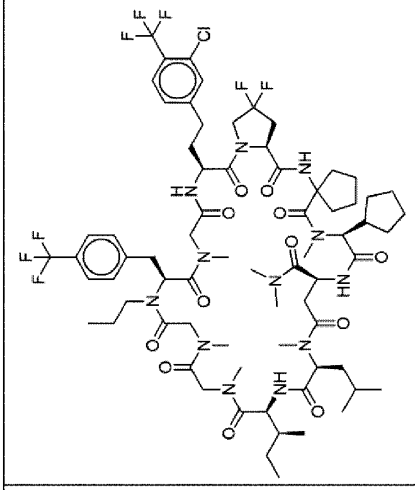
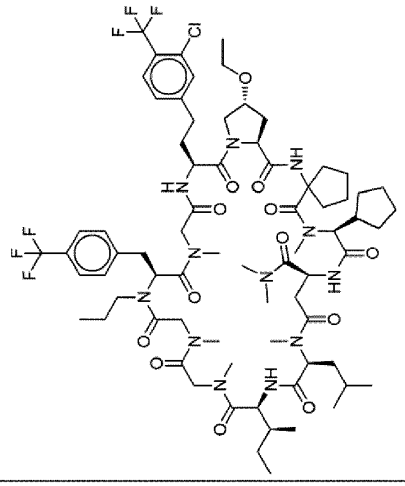
	
PP0 338	PP0 340
	
PP0 337	PP0 339

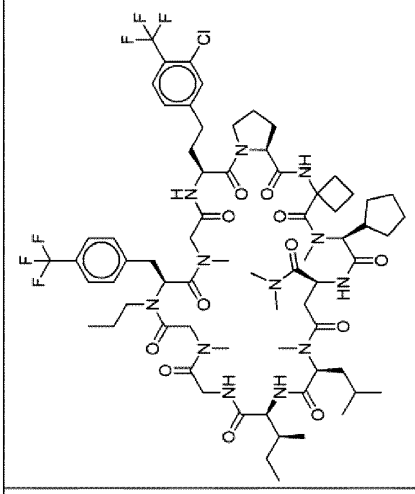
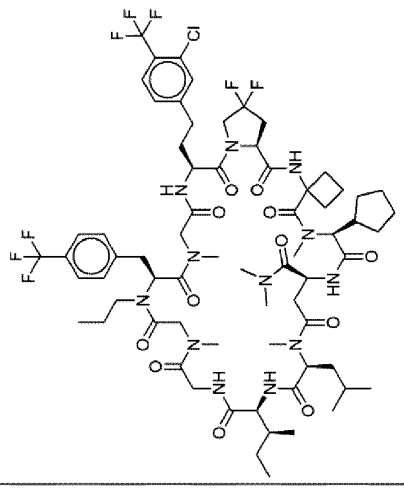
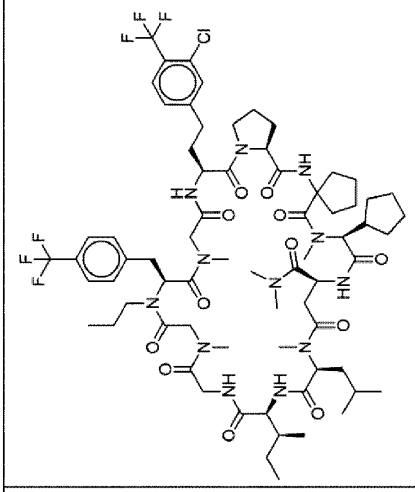
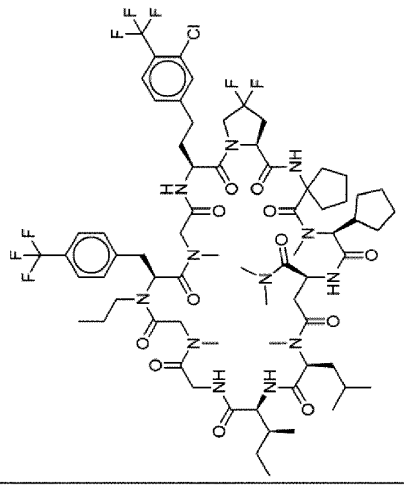
	
PP0 342	PP0 344
	
PP0 341	PP0 343

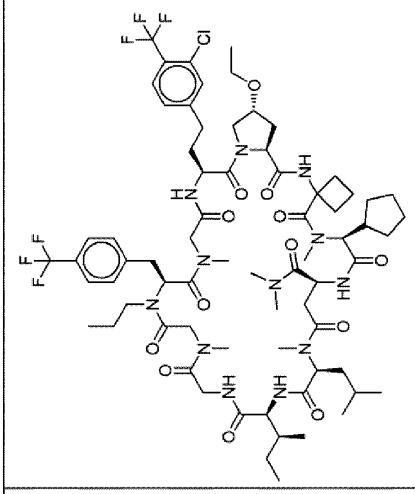
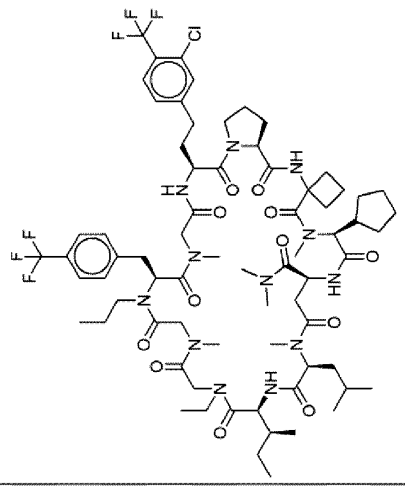
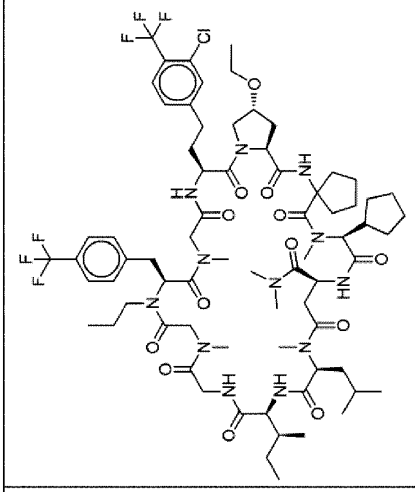
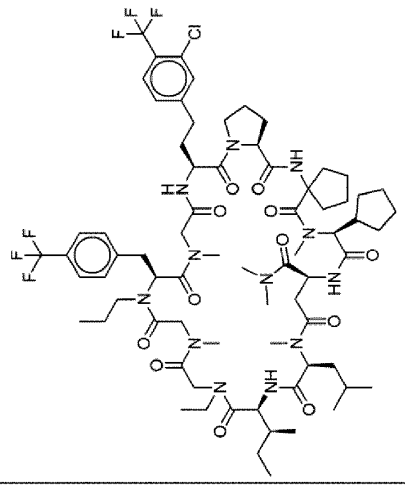
	
PP0 346	PP0 348
	
PP0 345	PP0 347

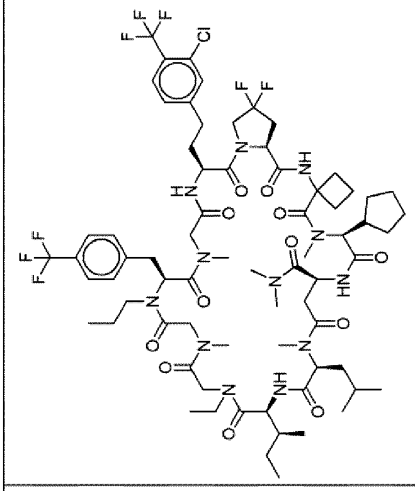
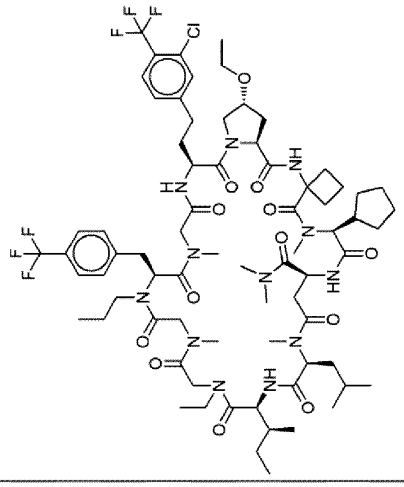
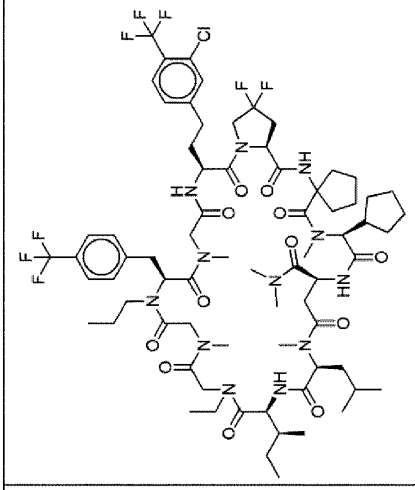
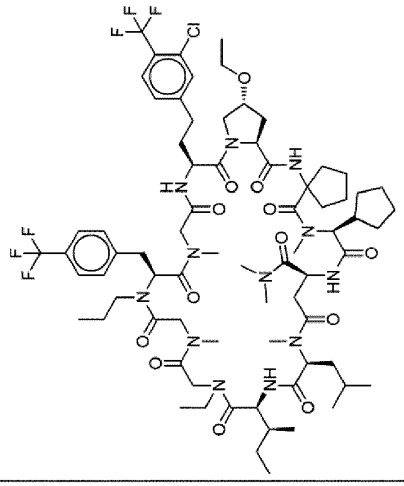
	
PP0 350	PP0 352
	
PP0 349	PP0 351

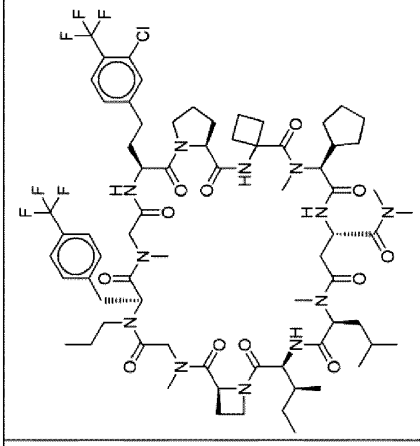
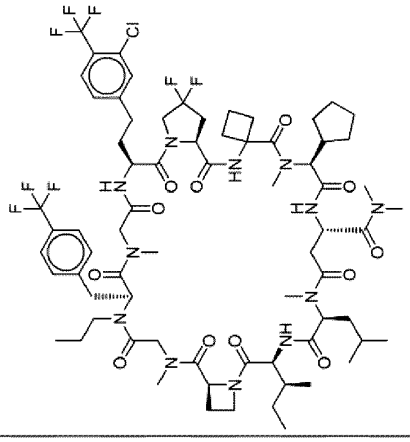
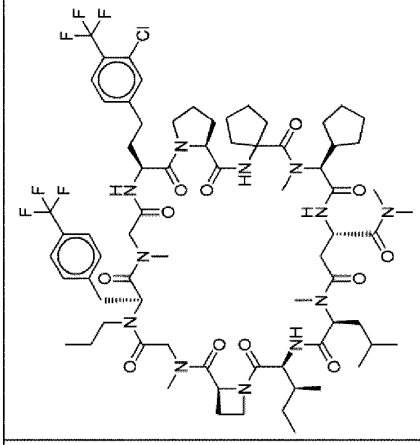
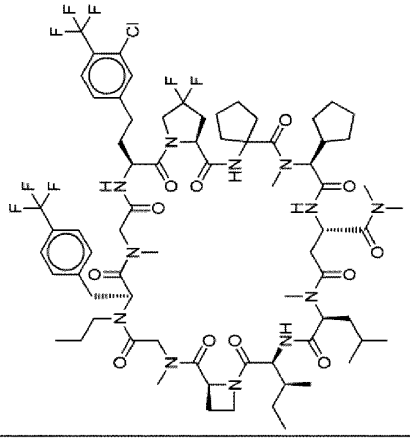
	
PP0 354	PP0 356
	
PP0 353	PP0 355

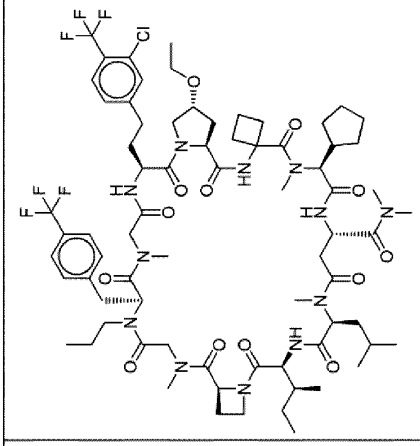
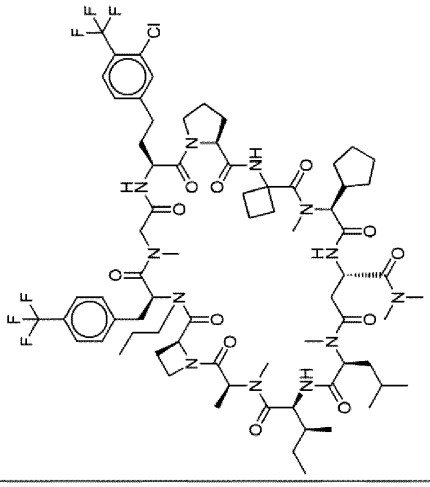
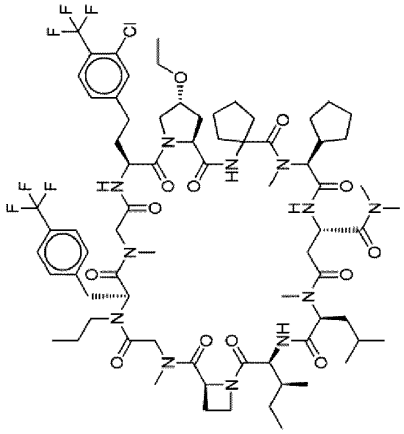
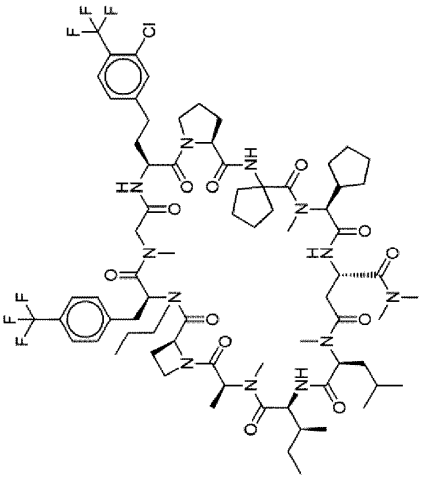
 PP0 358	 PP0 360
 PP0 357	 PP0 359

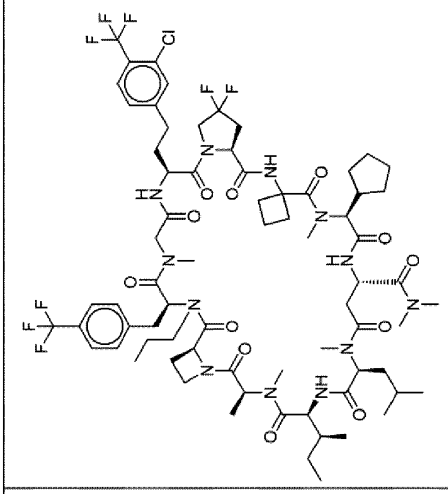
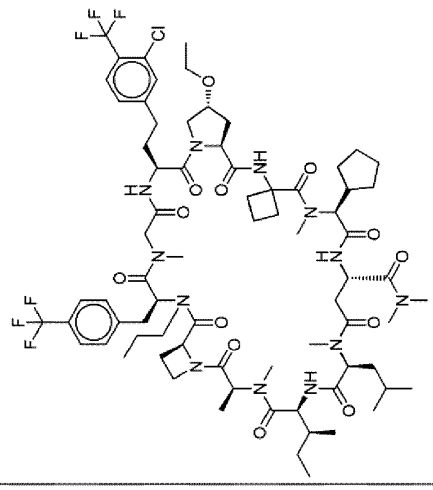
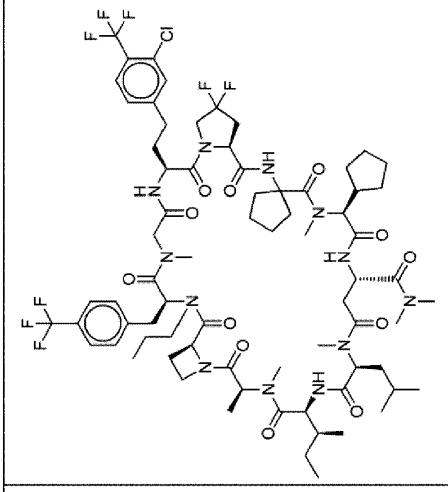
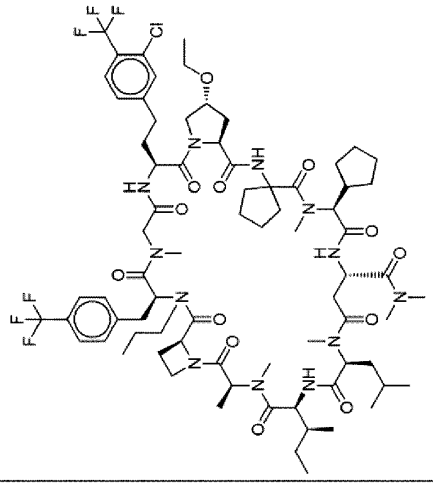
	
PP0 362	PP0 364
	
PP0 361	PP0 363

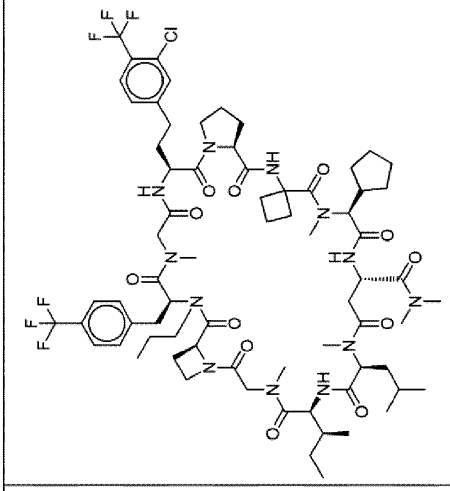
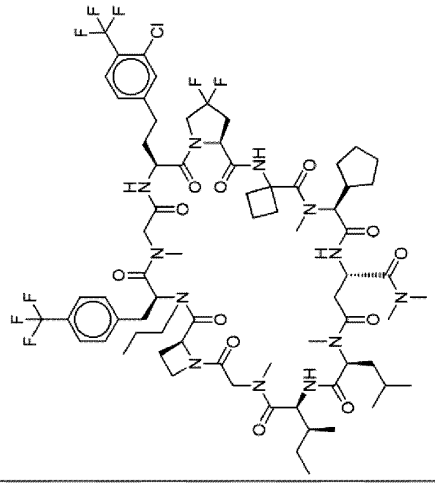
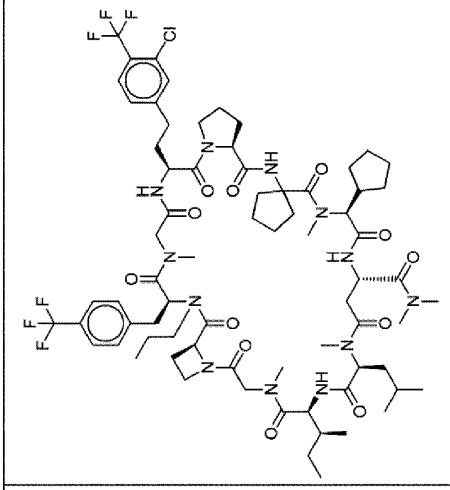
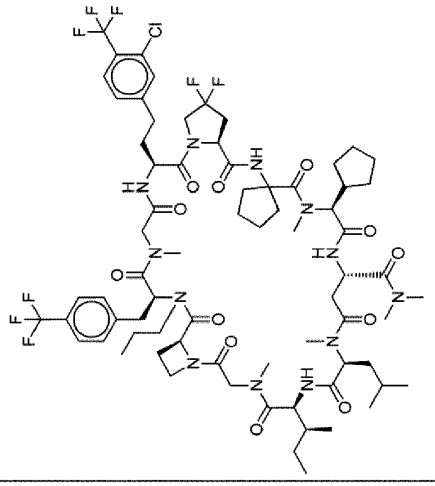
 PP0 366	 PP0 368
 PP0 365	 PP0 367

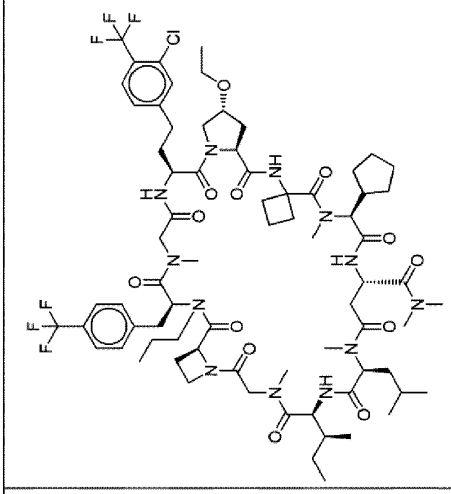
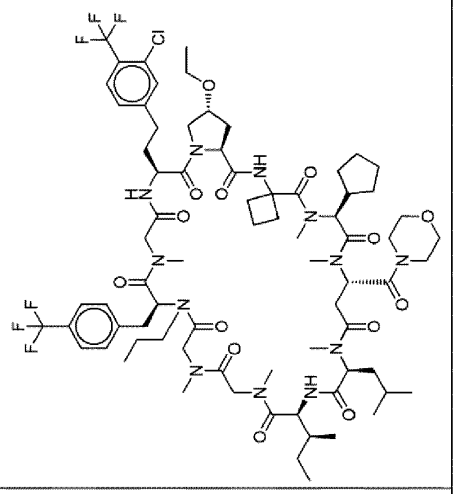
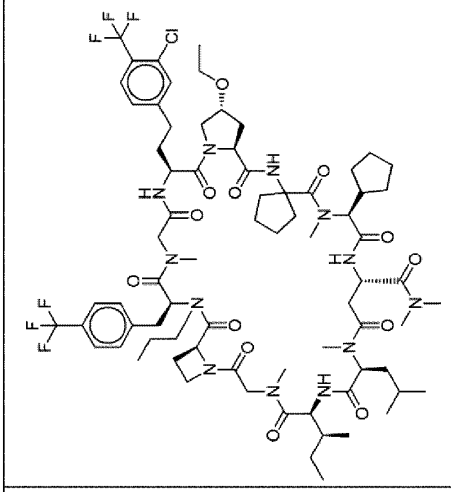
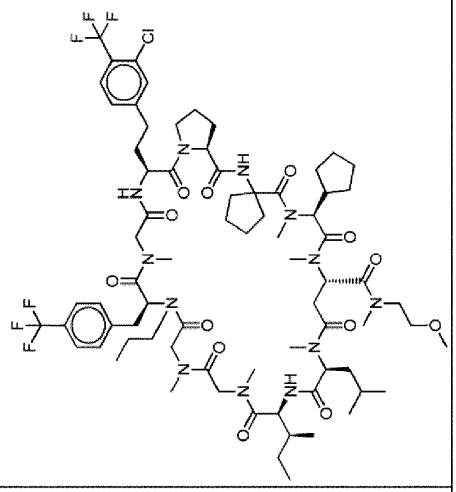
	
PP0 370	PP0 372
	
PP0 369	PP0 371

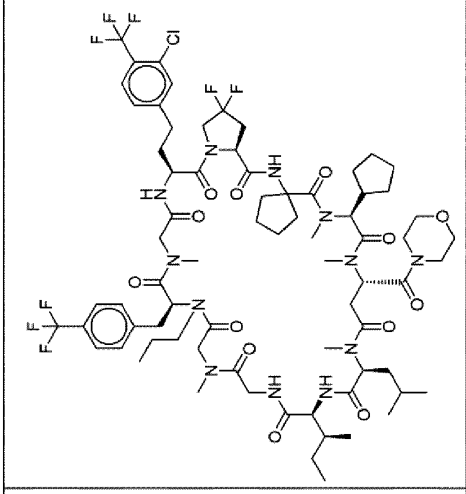
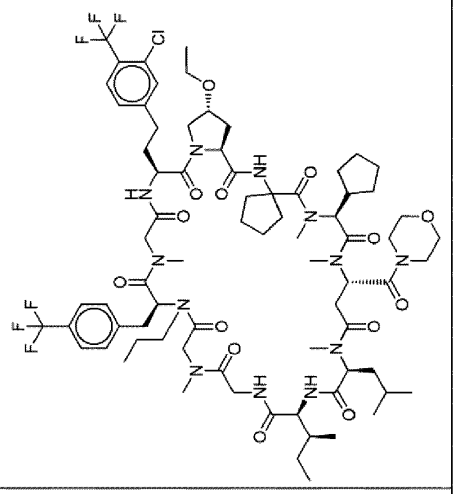
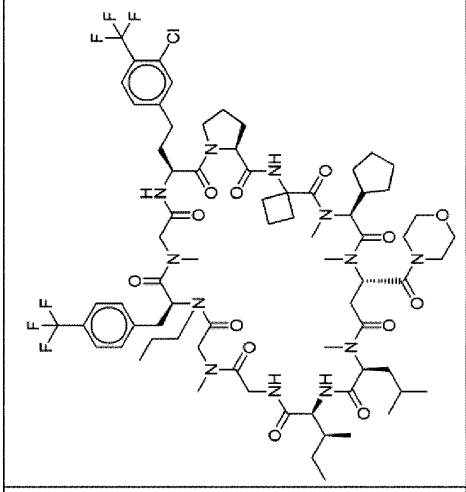
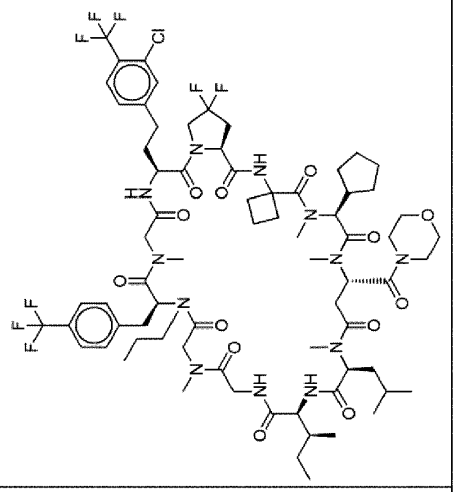
	
PP0 374	PP0 376
	
PP0 373	PP0 375

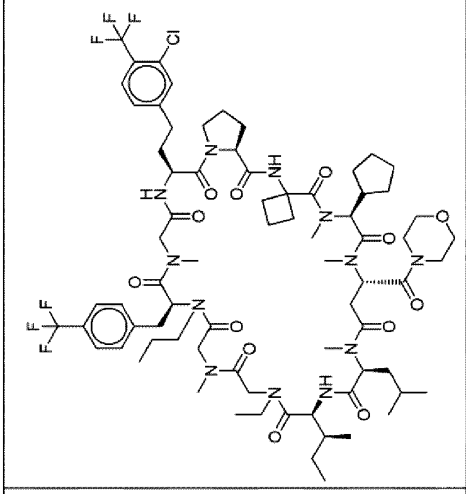
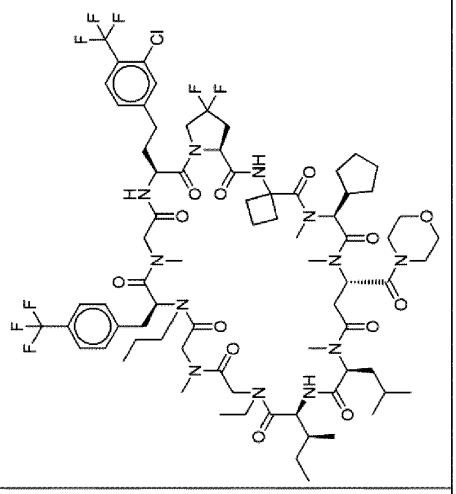
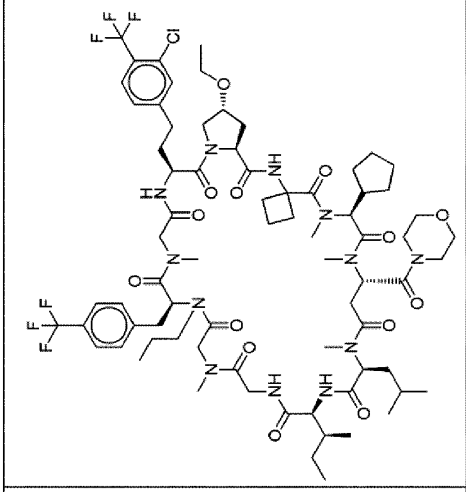
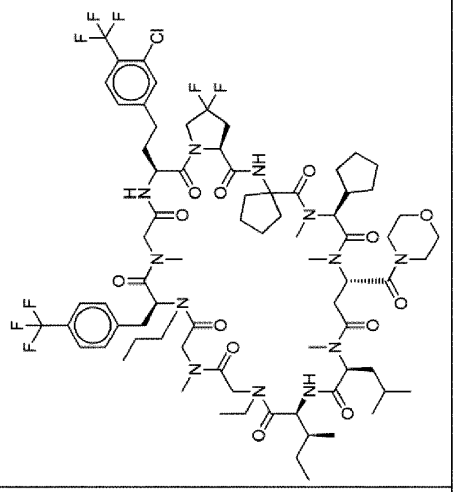
	
PP0 378	PP0 380
	
PP0 377	PP0 379

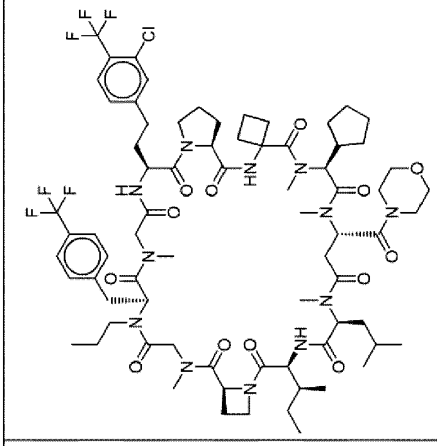
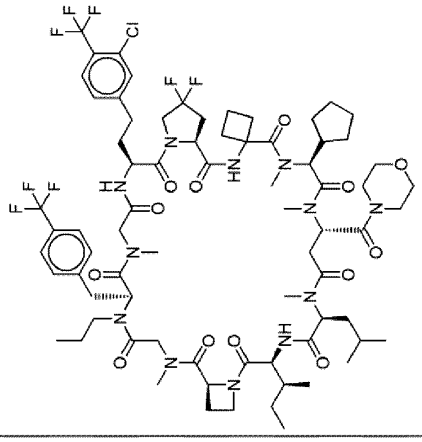
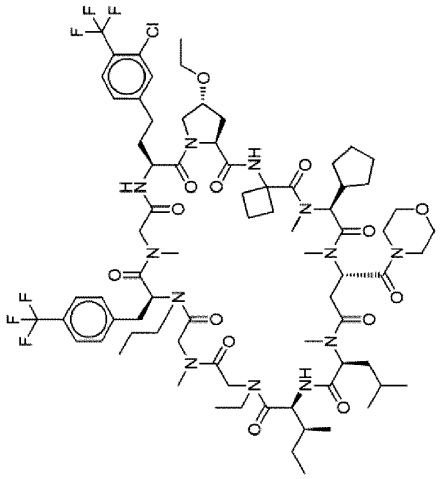
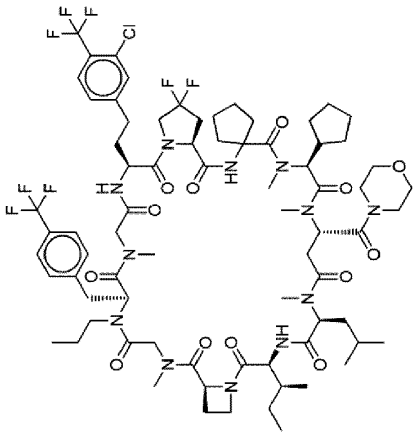
	
PP0 382	PP0 384
	
PP0 381	PP0 383

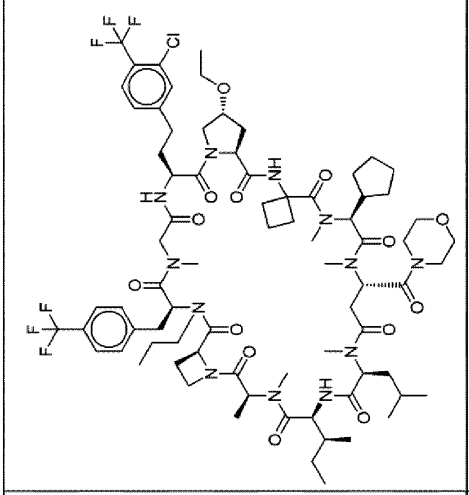
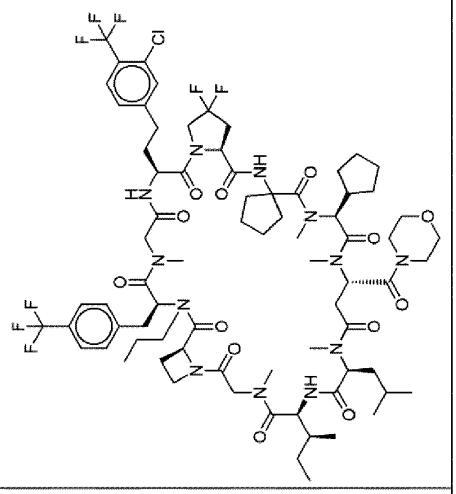
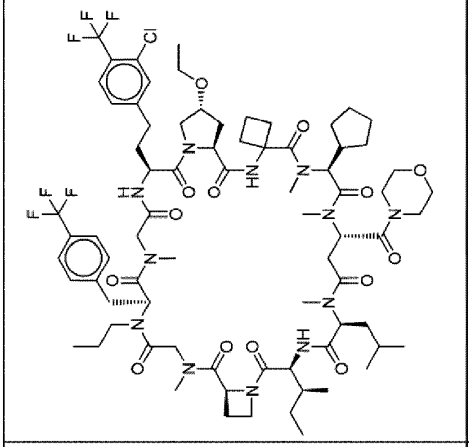
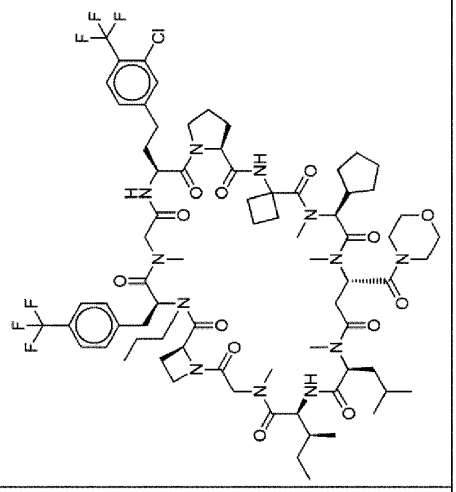
	
PP0 386	PP0 388
	
PP0 385	PP0 387

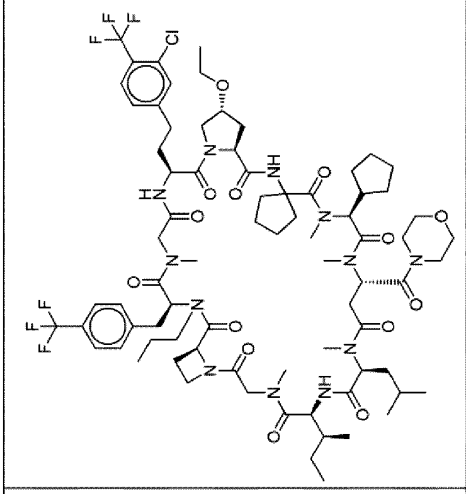
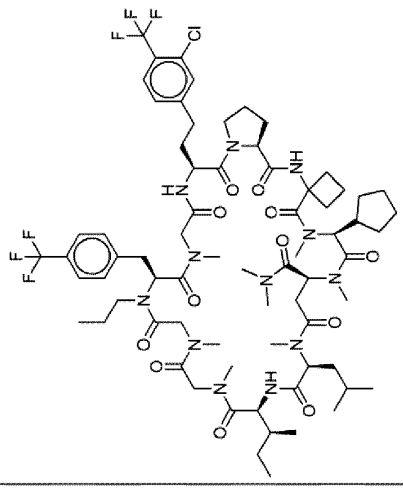
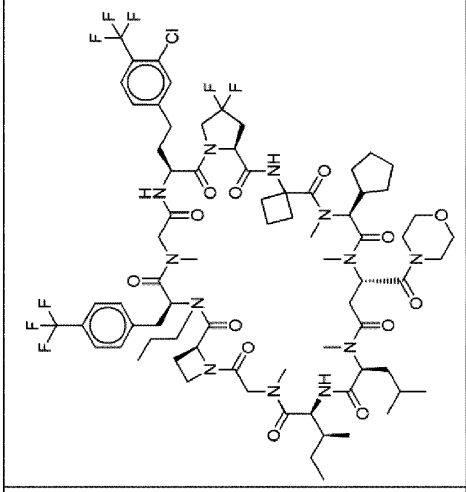
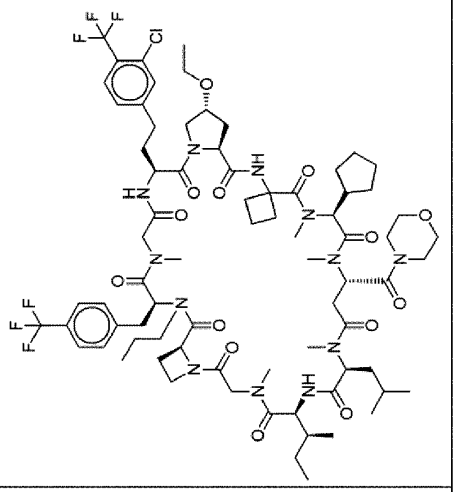
	
PP0 390	PP0 392
	
PP0 389	PP0 391

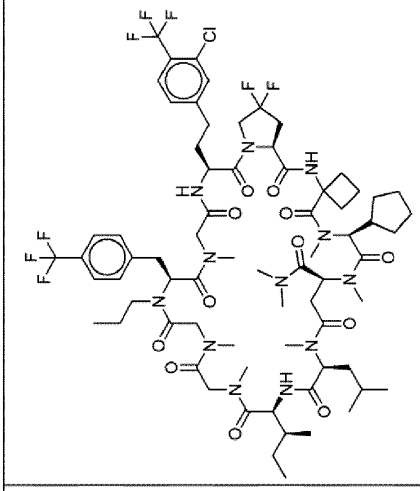
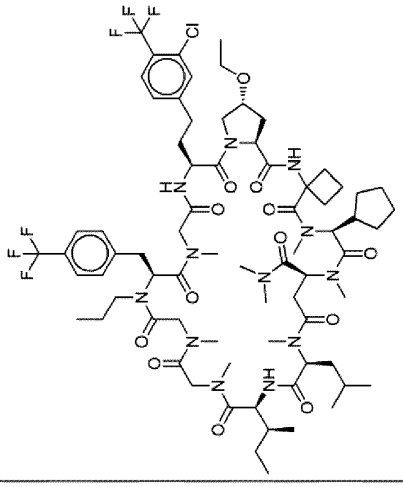
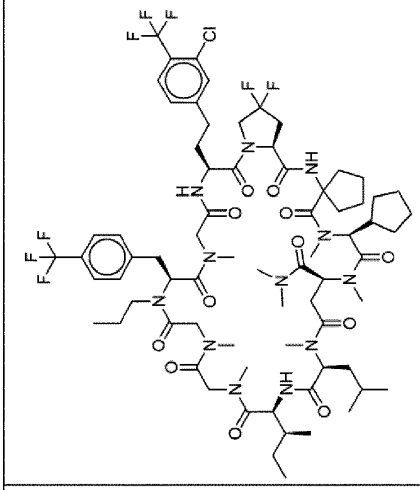
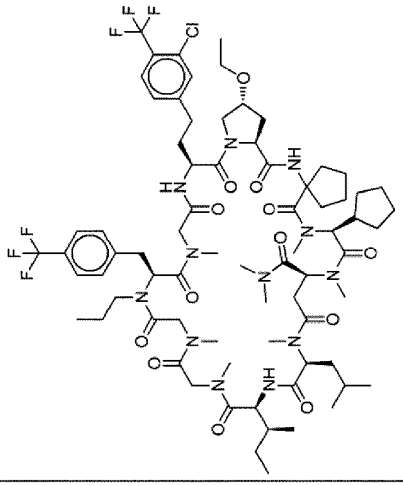
	
PP0 394	PP0 396
	
PP0 393	PP0 395

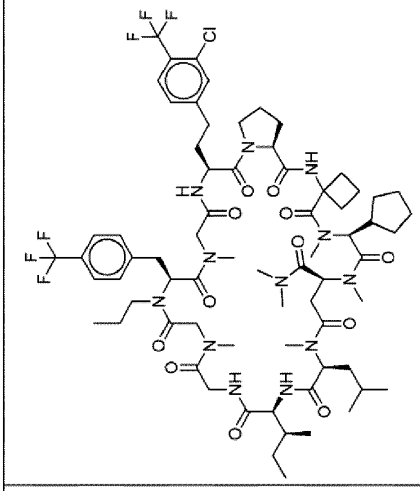
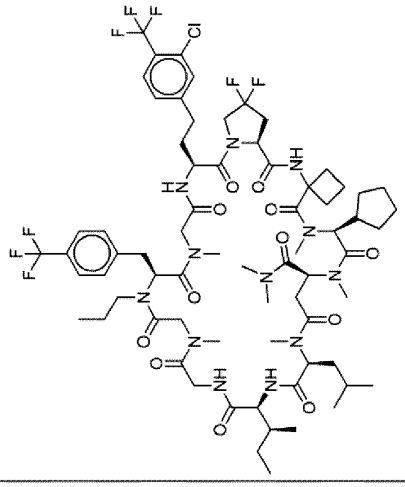
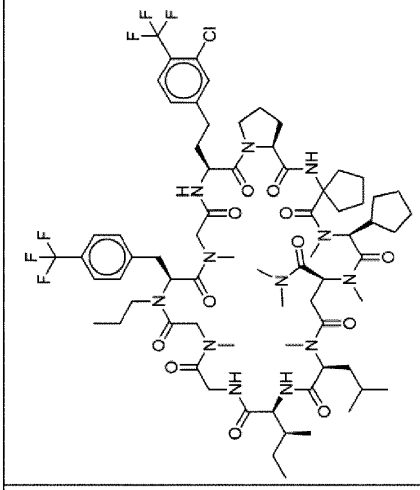
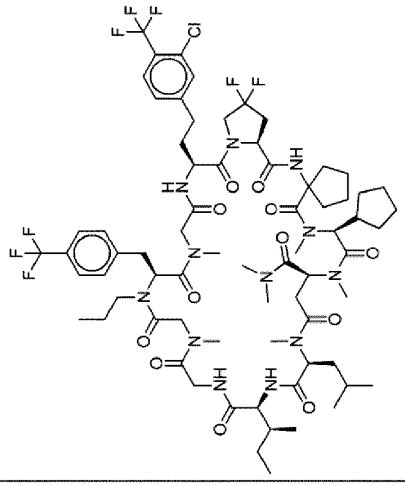
 PP0 398	 PP0 400
 PP0 397	 PP0 399

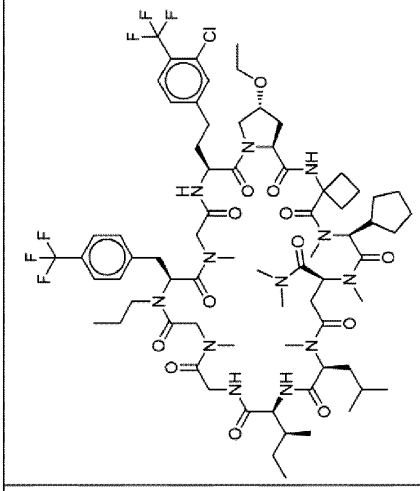
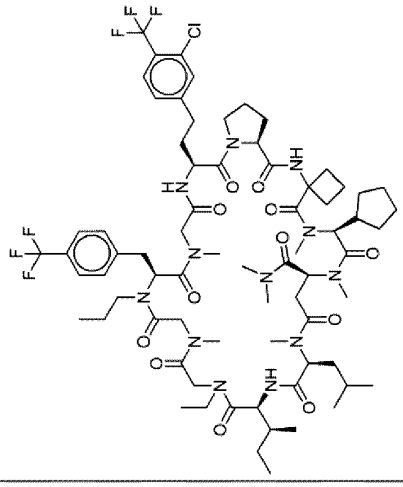
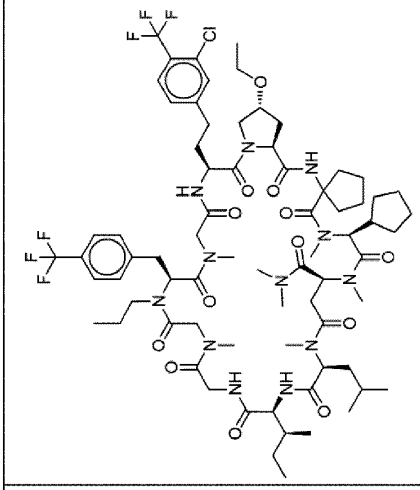
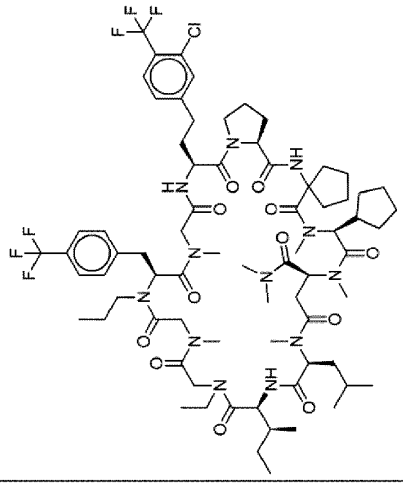
	
PP0 402	PP0 404
	
PP0 401	PP0 403

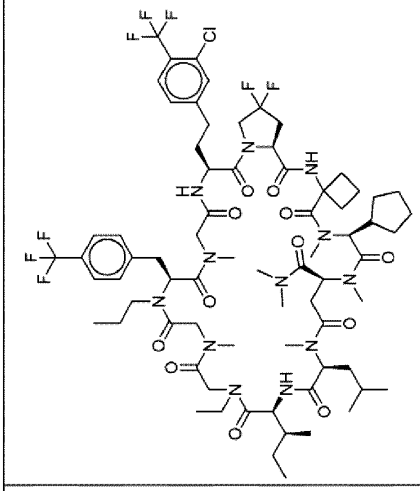
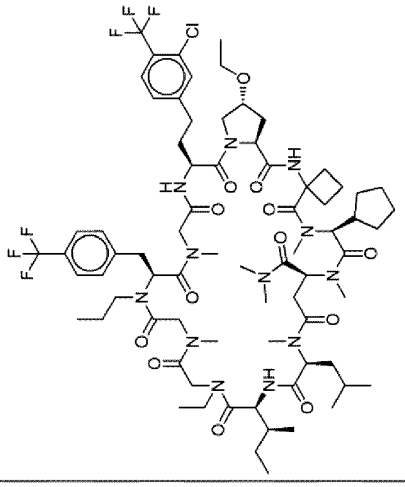
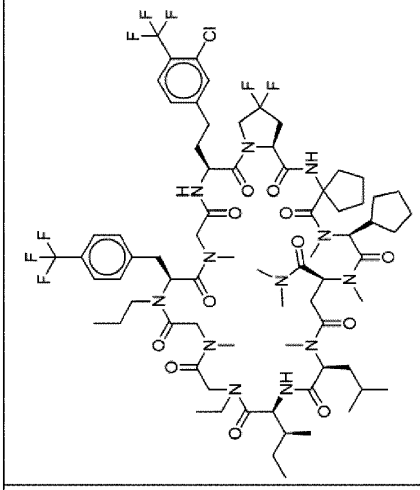
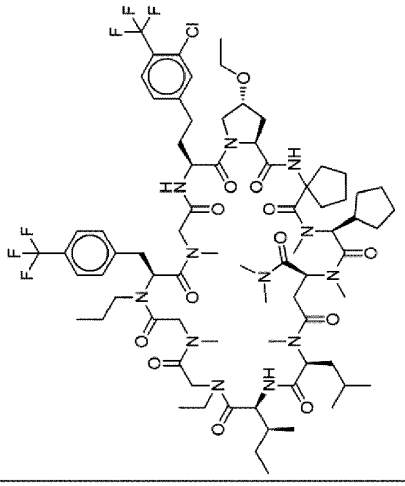
	
PP0 406	PP0 408
	
PP0 405	PP0 407

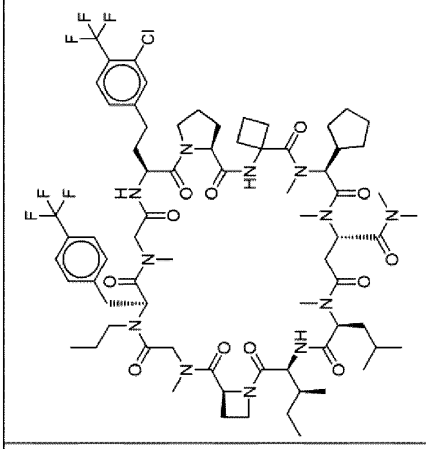
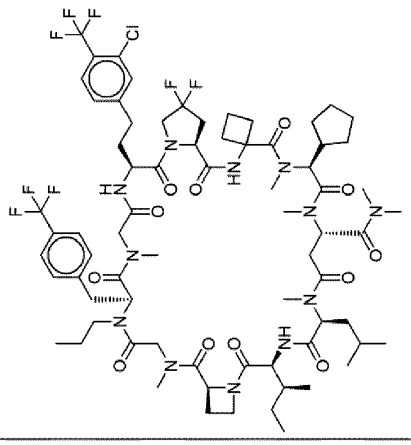
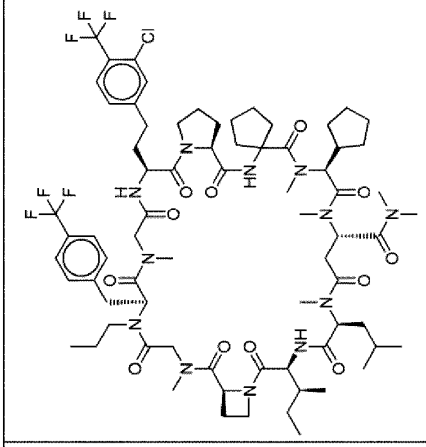
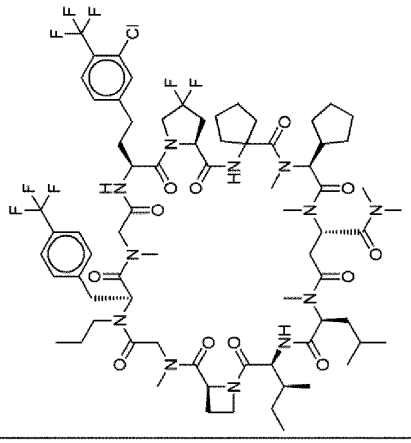
	
PP0 410	PP0 412
	
PP0 409	PP0 411

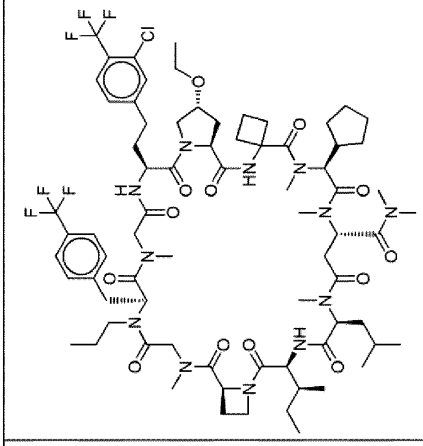
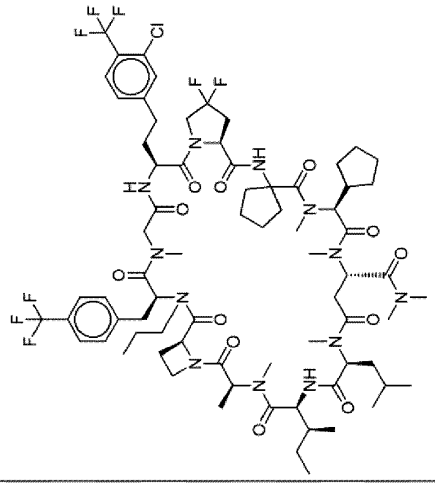
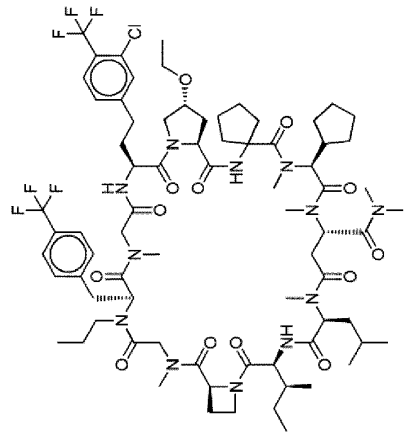
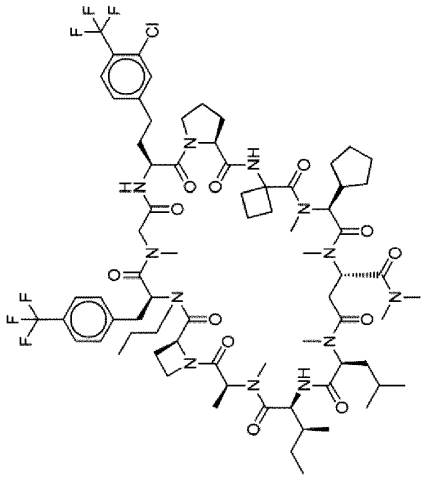
	
PP0 414	PP0 416
	
PP0 413	PP0 415

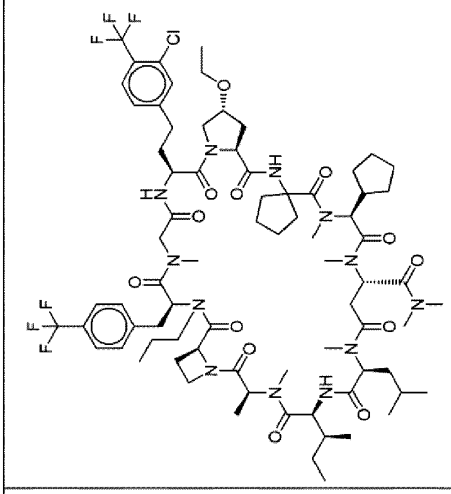
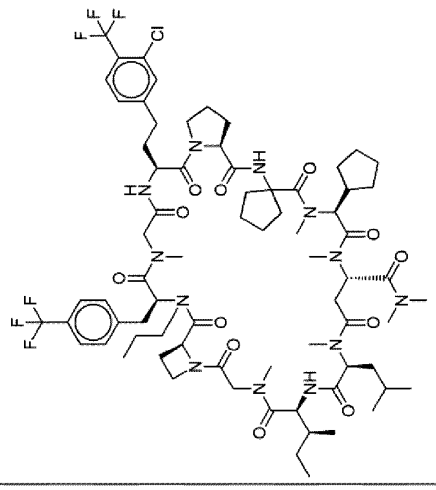
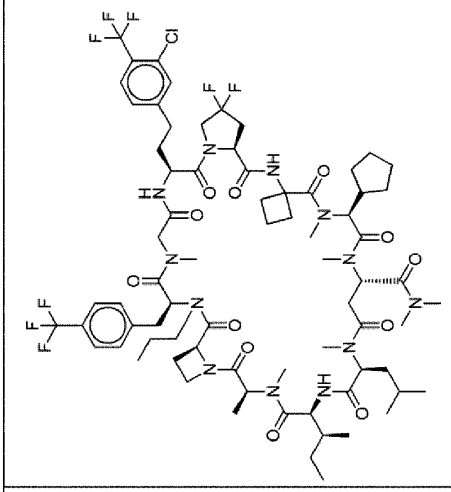
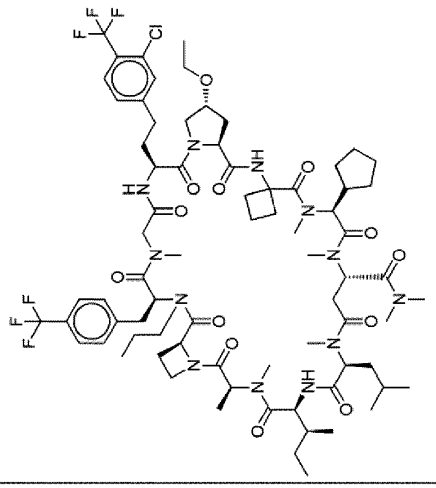
 PP0 418	 PP0 420
 PP0 417	 PP0 419

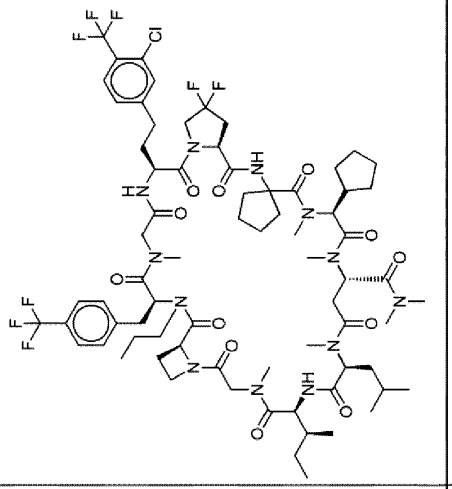
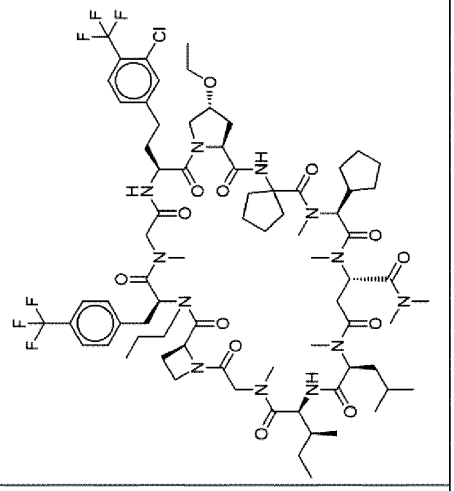
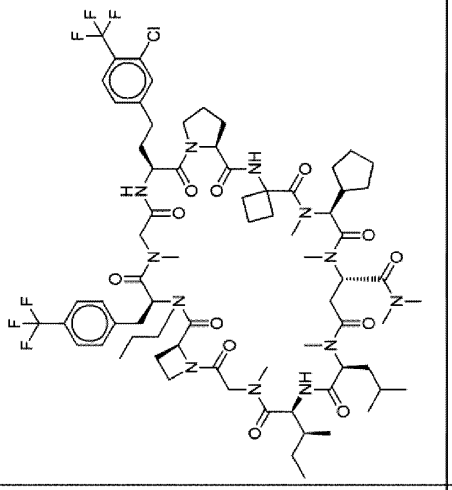
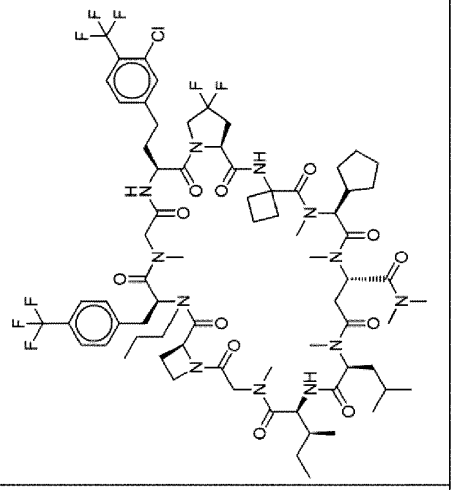
	
PP0 422	PP0 424
	
PP0 421	PP0 423

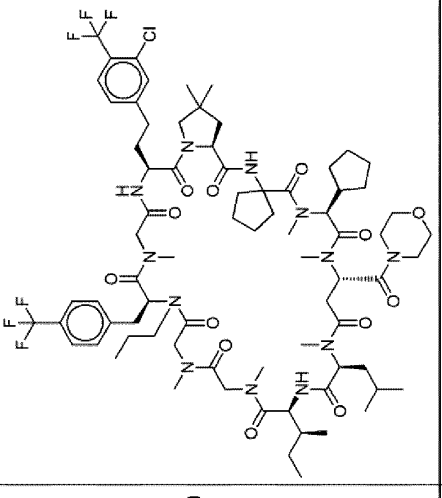
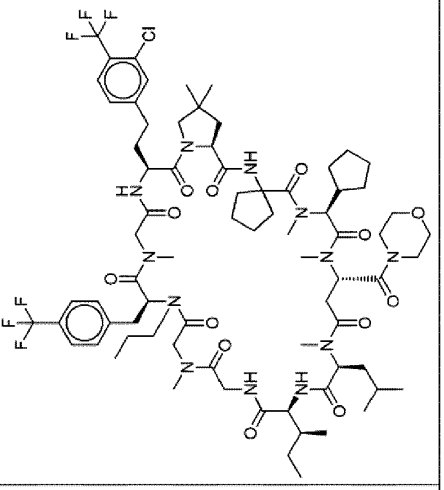
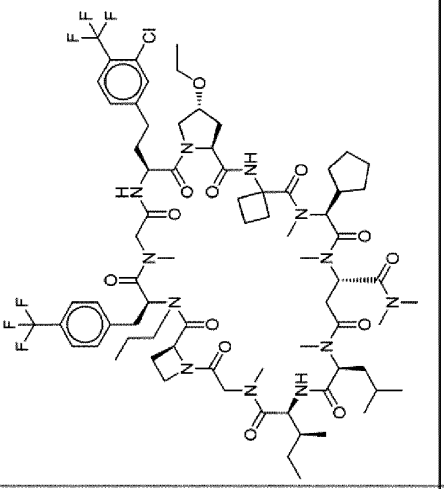
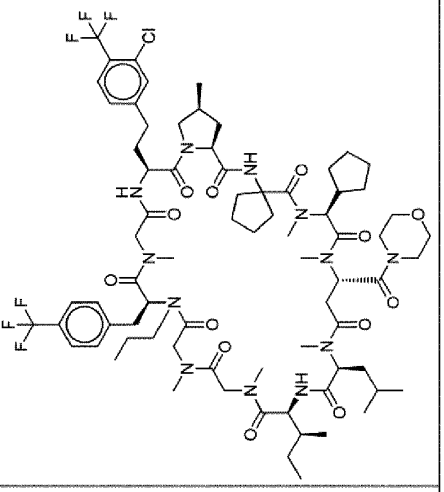
	
PP0 426	PP0 428
	
PP0 425	PP0 427

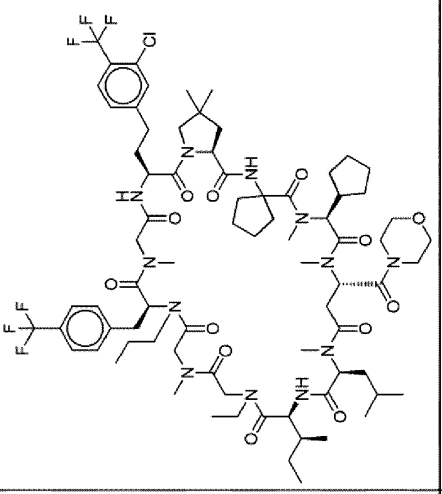
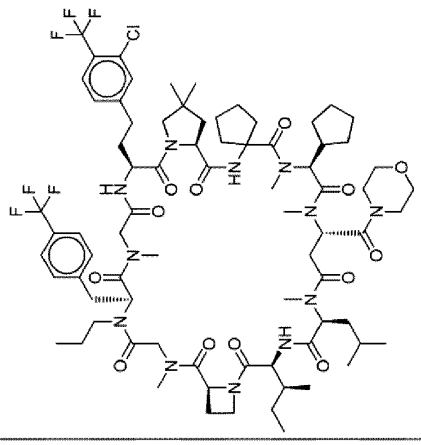
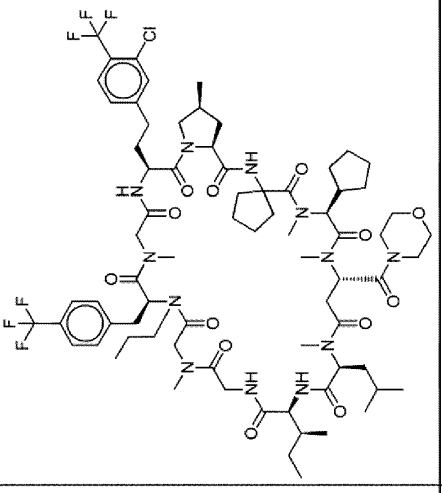
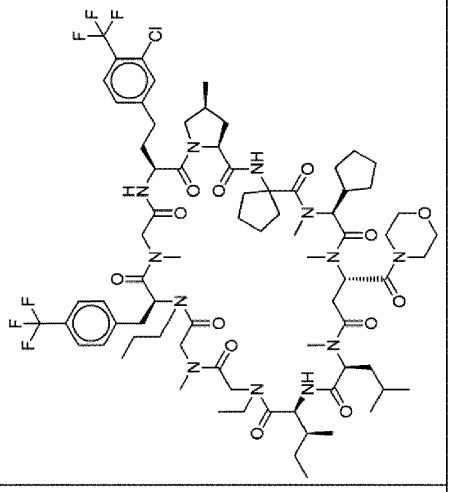
	
PP0 430	PP0 432
	
PP0 429	PP0 431

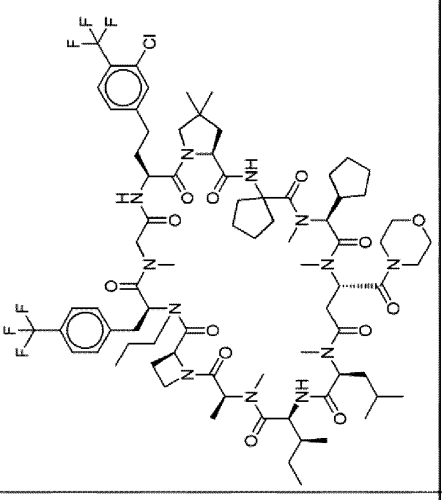
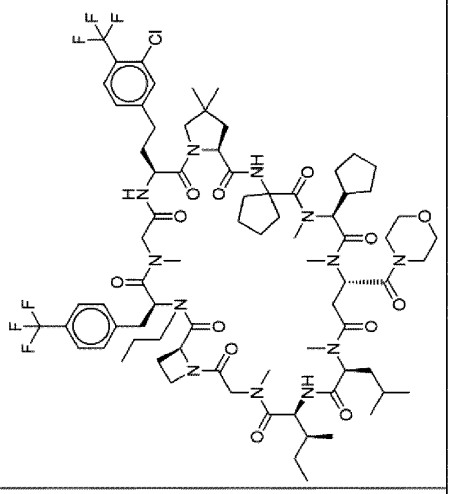
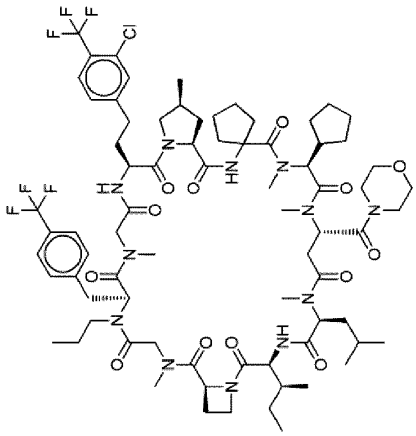
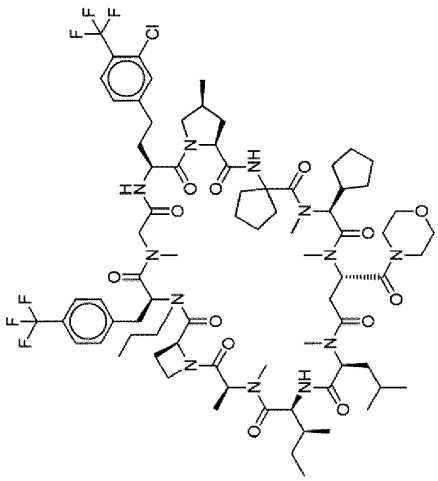
	
PP0 434	PP0 436
	
PP0 433	PP0 435

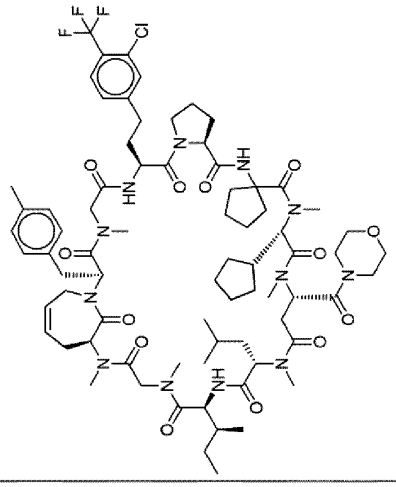
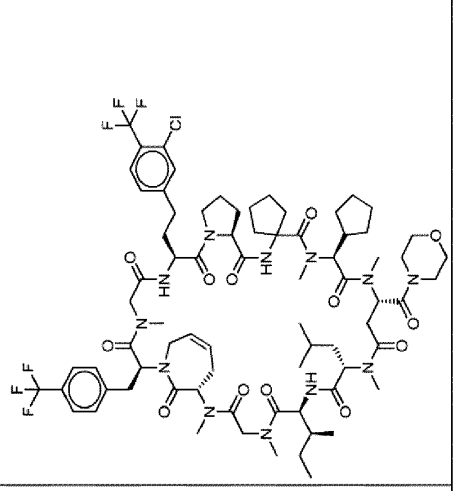
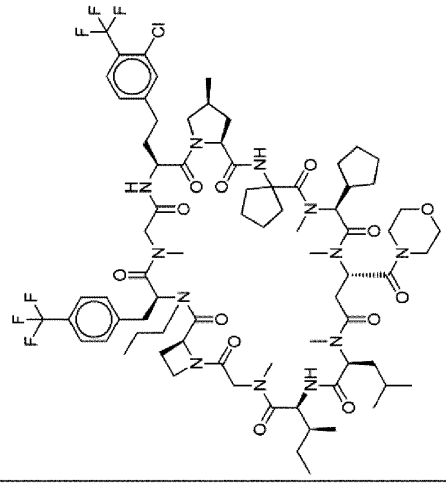
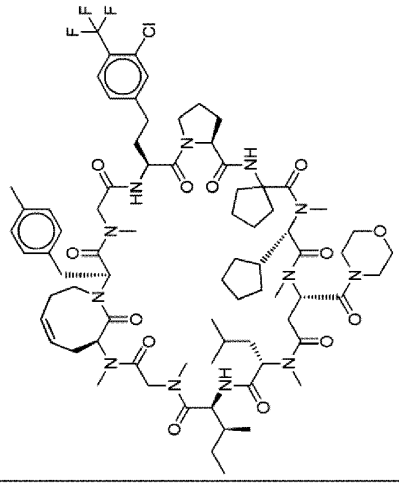
	
PP0 438	PP0 440
	
PP0 437	PP0 439

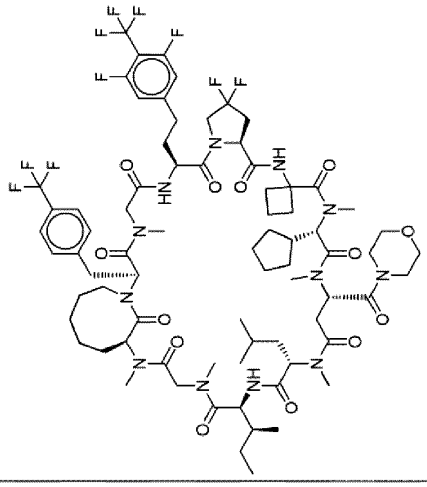
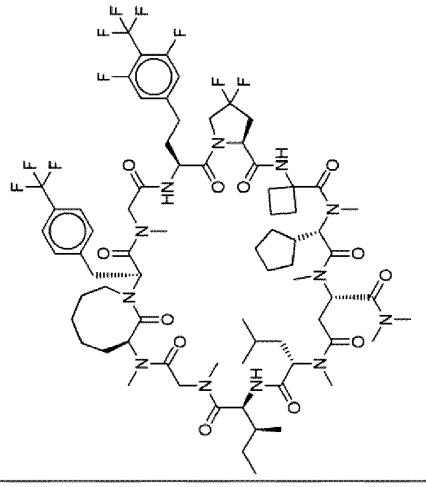
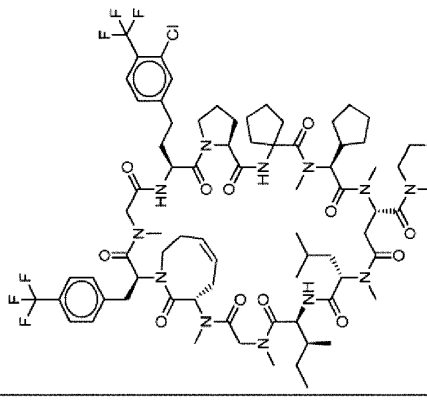
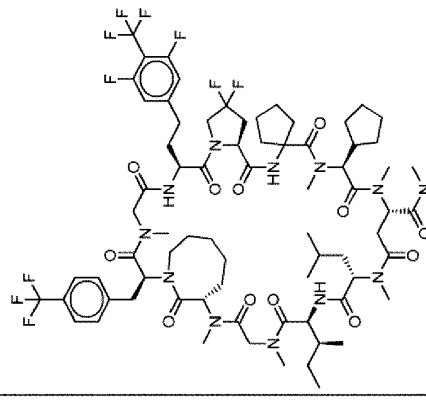
	
PP0 442	PP0 444
	
PP0 441	PP0 443

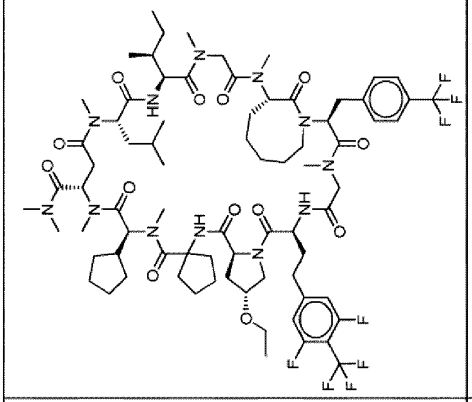
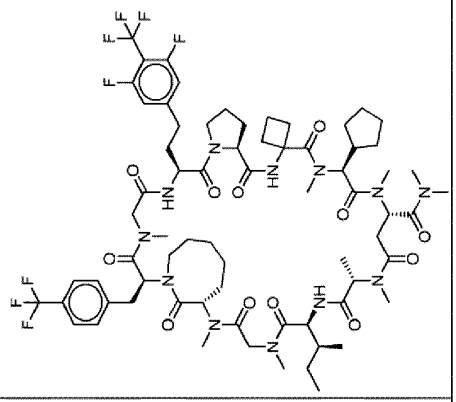
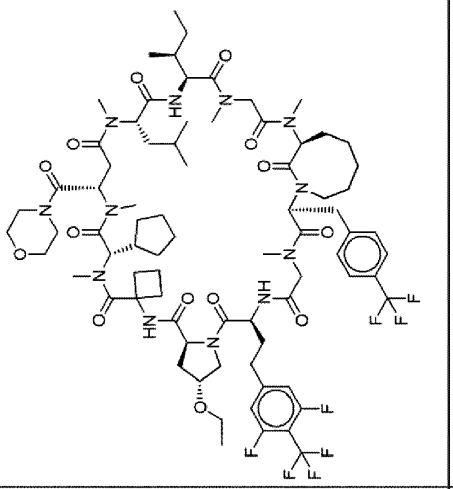
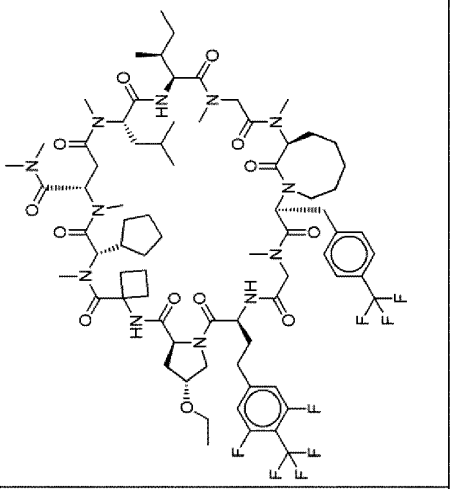
	
PP0 446	PP0 448
	
PP0 445	PP0 447

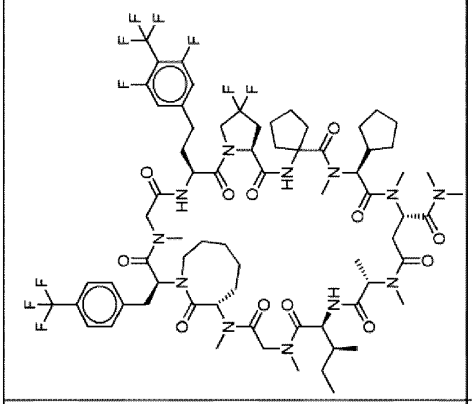
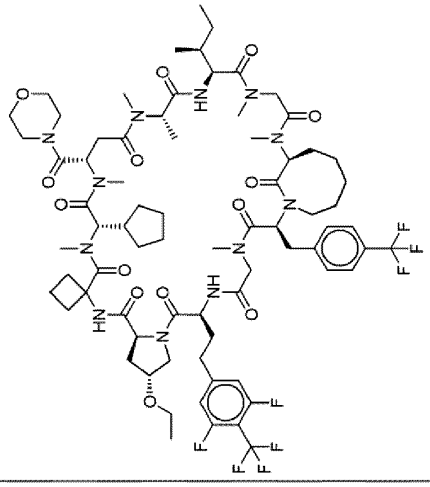
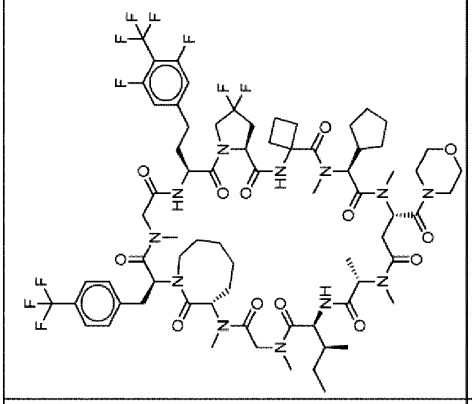
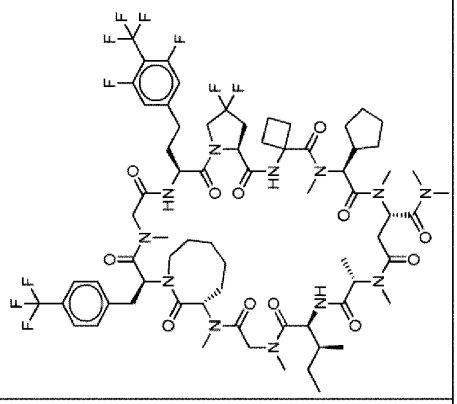
	
PP0 450	PP0 452
	
PP0 449	PP0 451

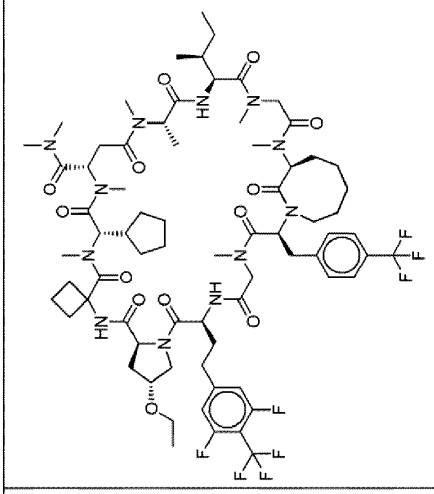
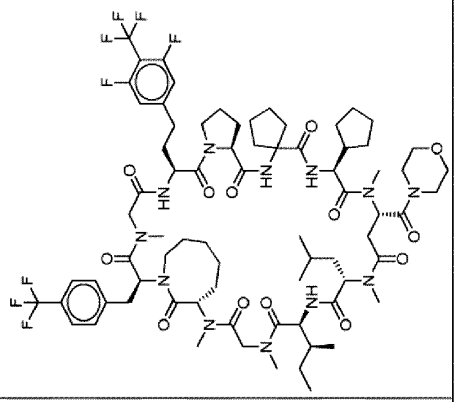
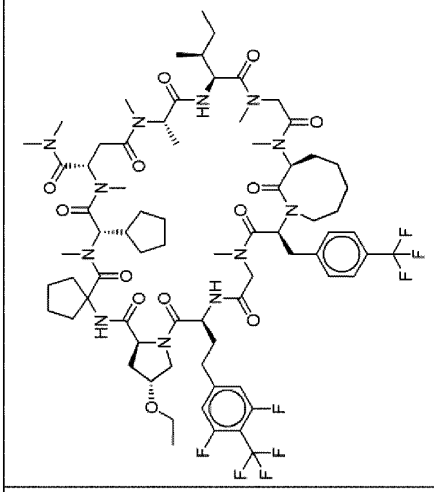
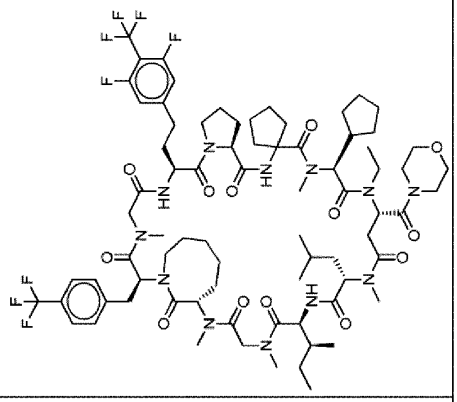
	
PP0 454	PP0 456
	
PP0 453	PP0 455

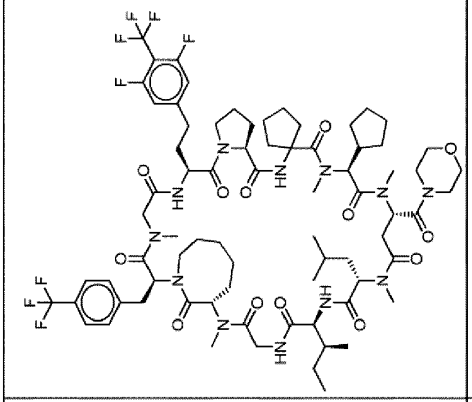
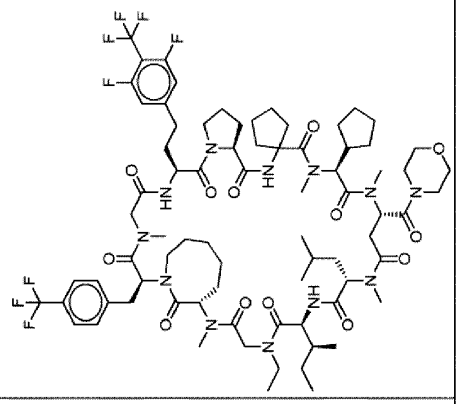
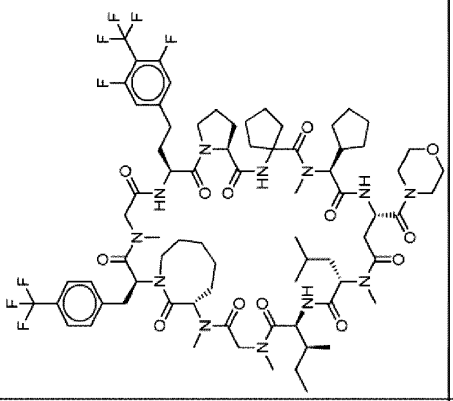
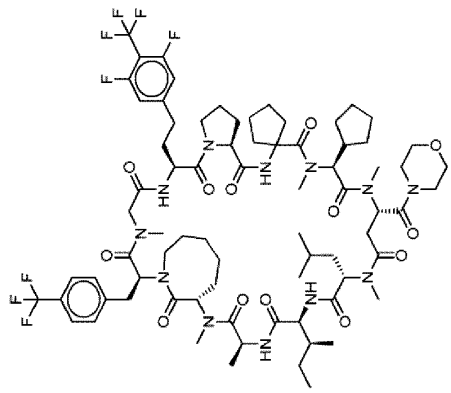
	
PP0 460	PP0 462
	
PP0 457	PP0 461

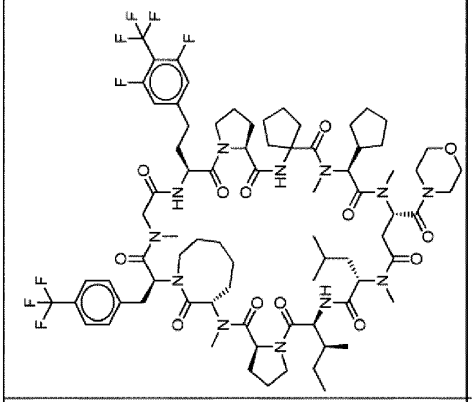
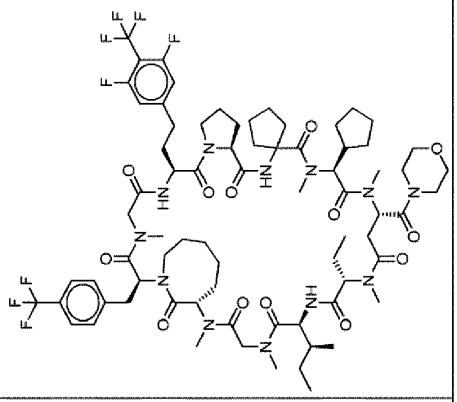
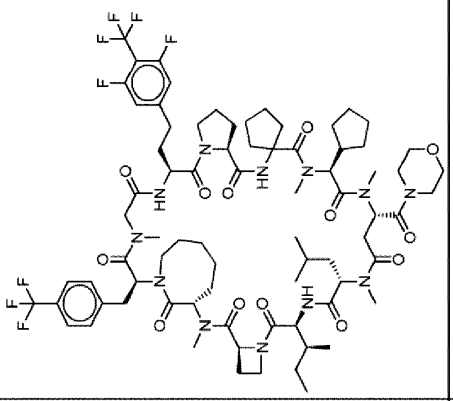
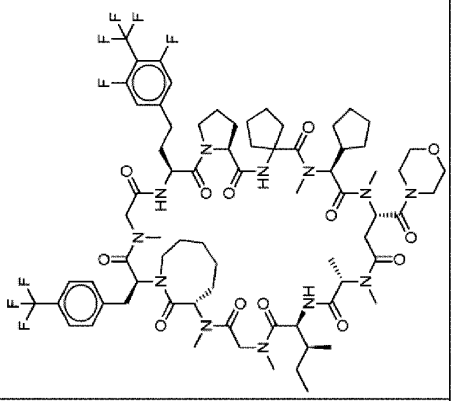
	
PP0 464	PP0 466
	
PP0 463	PP0 465

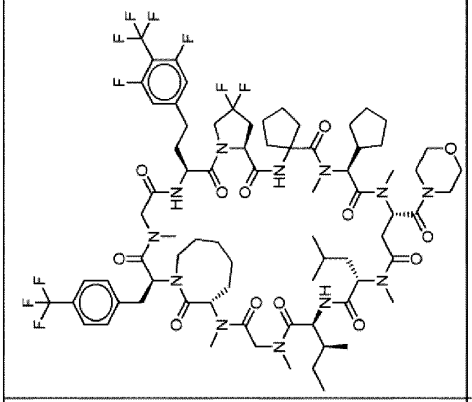
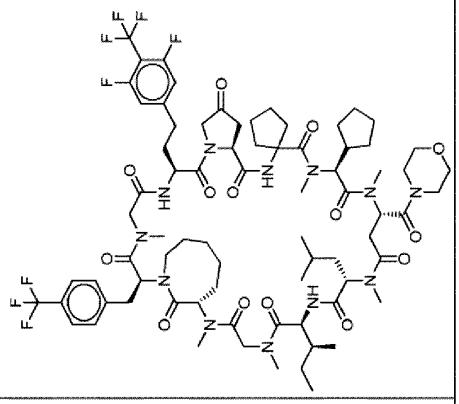
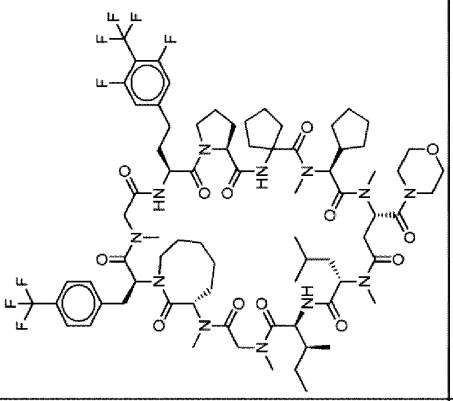
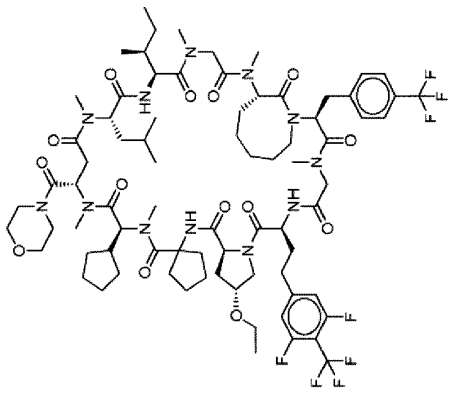
	
PP0 468	PP0 470
	
PP0 467	PP0 469

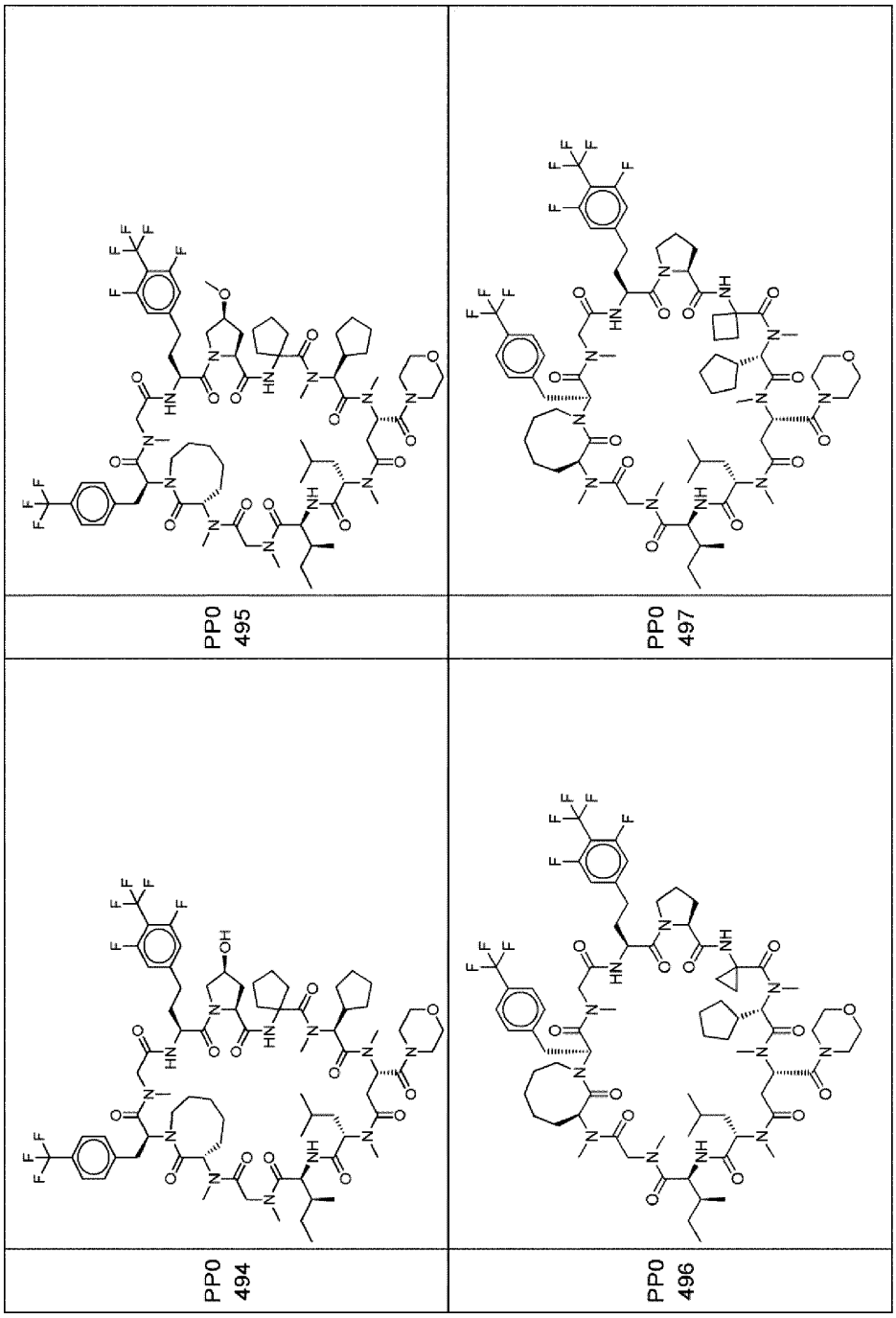
	
PP0 472	PP0 474
	
PP0 471	PP0 473

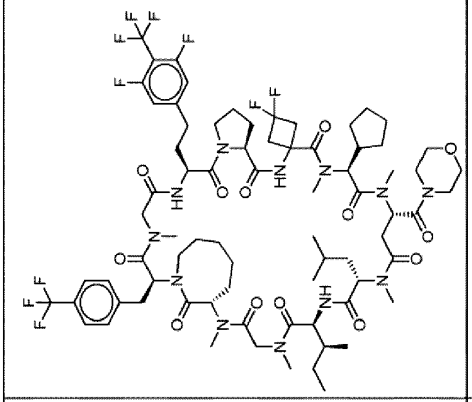
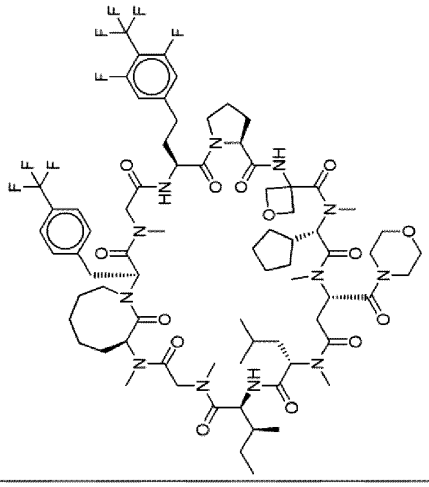
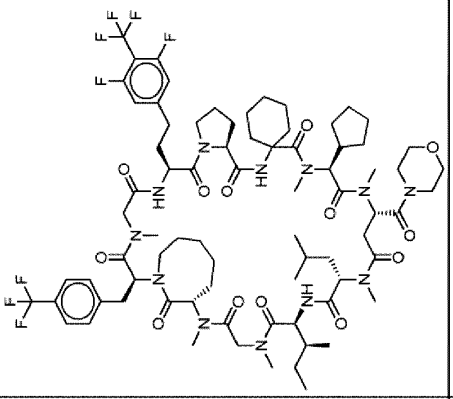
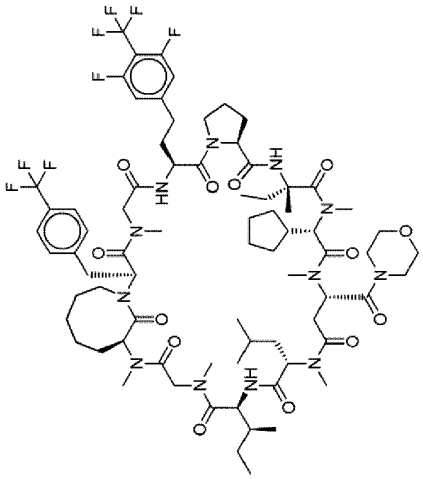
 PP0 476	 PP0 478
 PP0 475	 PP0 477

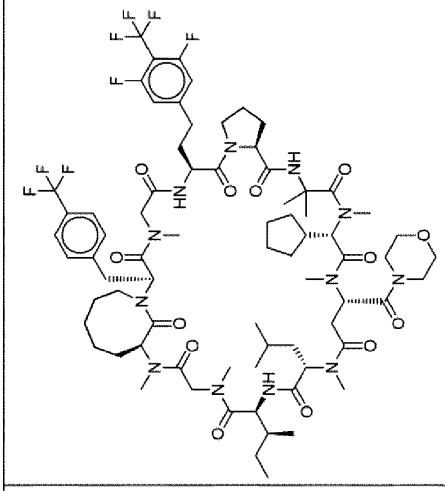
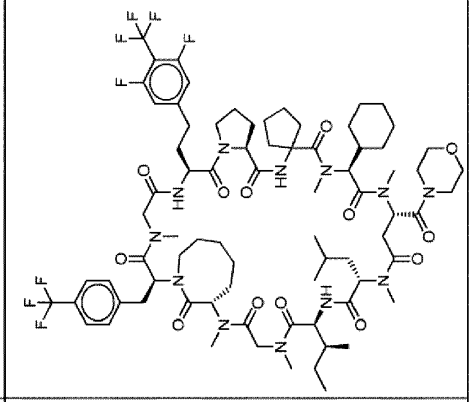
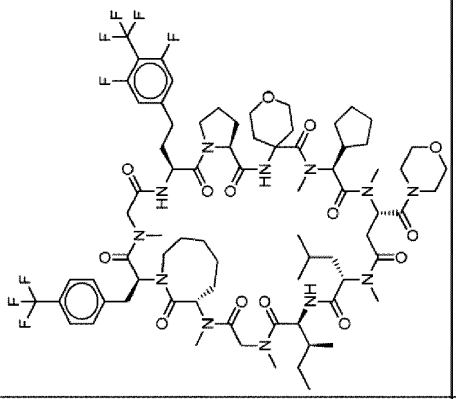
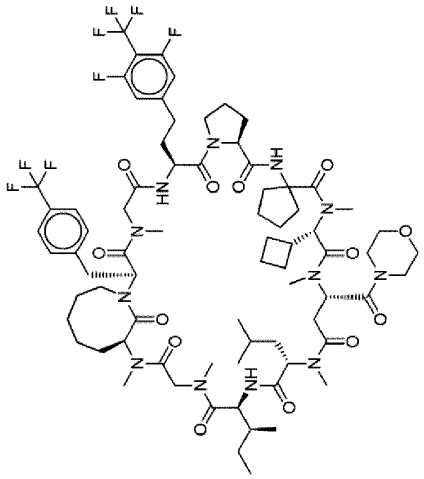
 PP0 480	 PP0 483
 PP0 479	 PP0 481

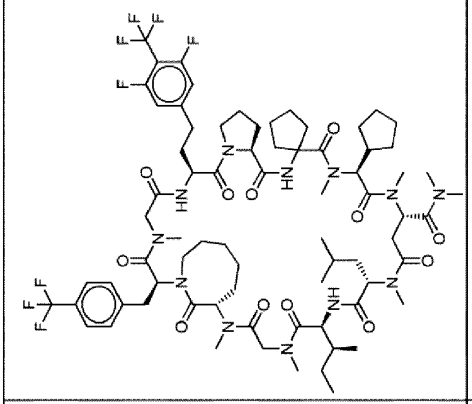
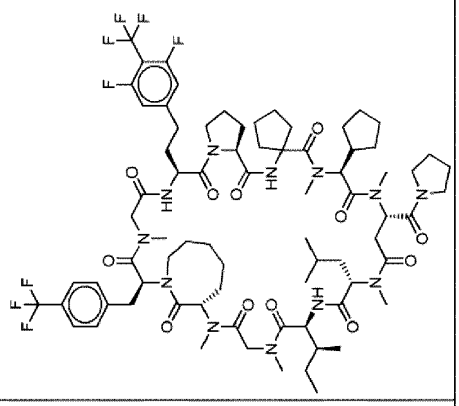
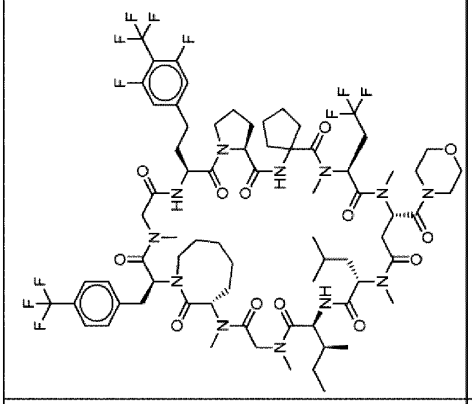
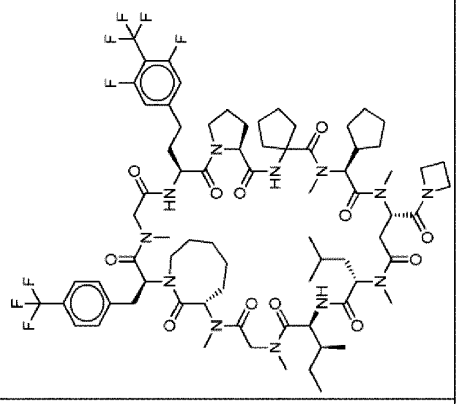
	
PP0 485	PP0 488
	
PP0 484	PP0 487

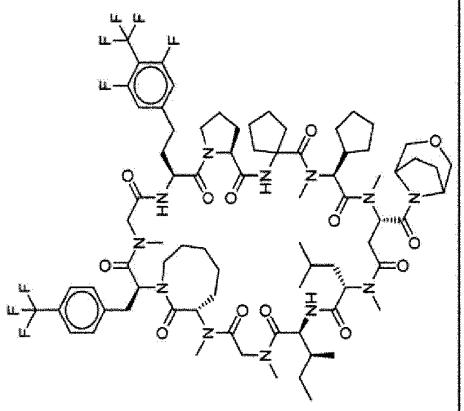
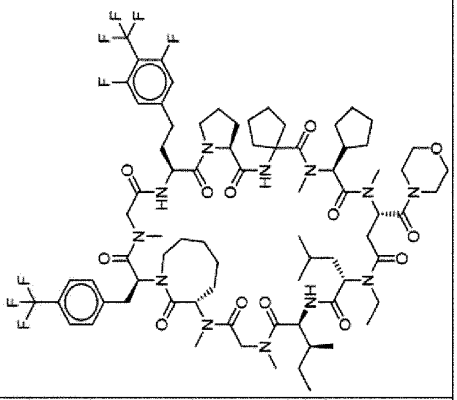
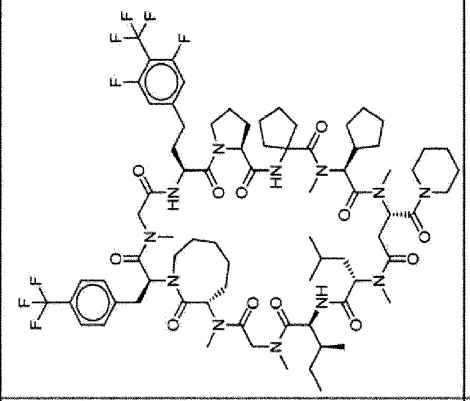
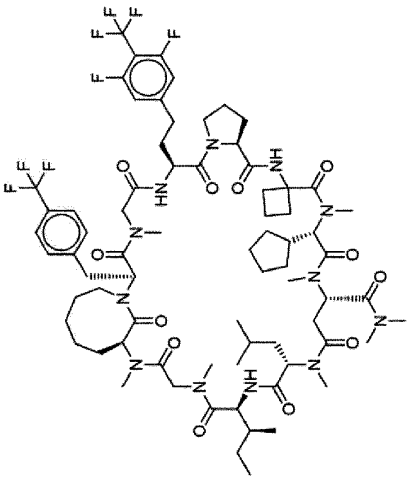
 PP0 491	 PP0 493
 PP0 490	 PP0 492

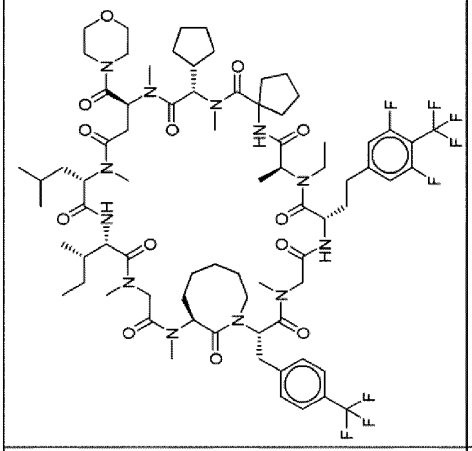
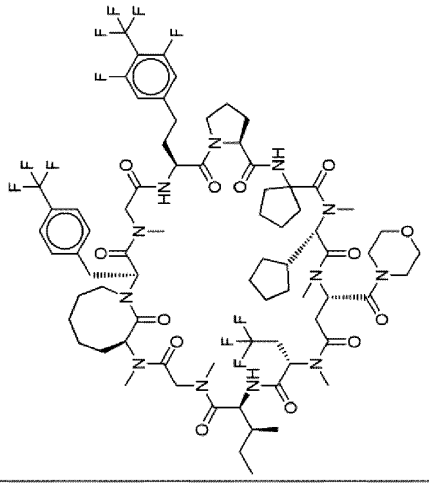
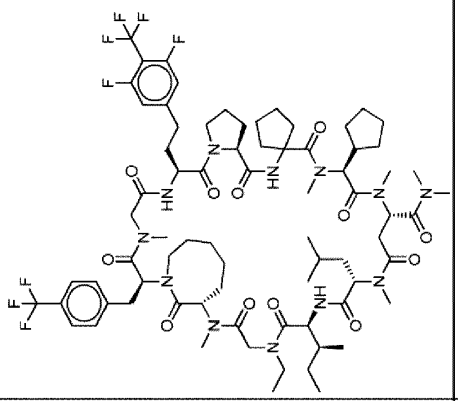
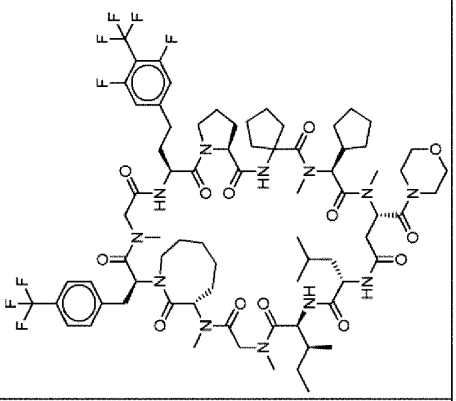

PP0
495
PP0
497
PP0
494
PP0
496

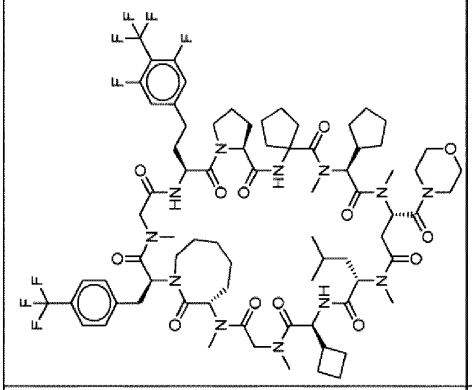
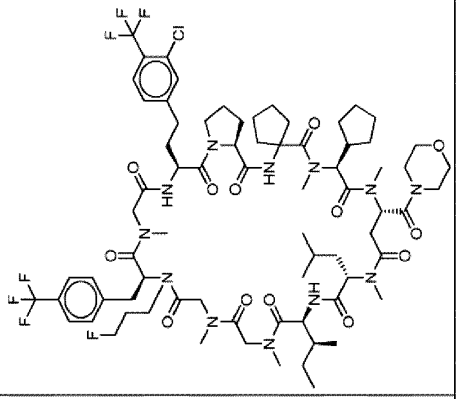
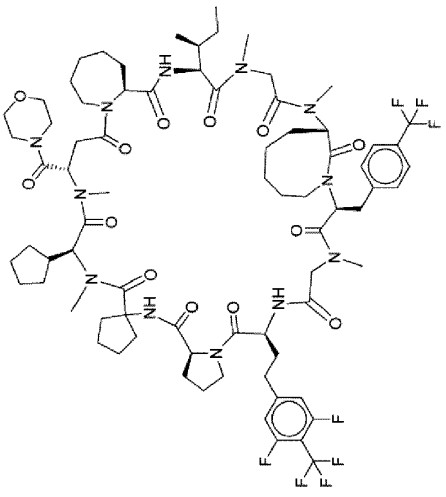
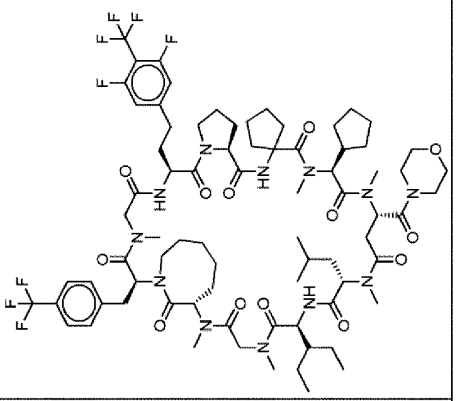
	
PP0 499	PP0 501
	
PP0 498	PP0 500

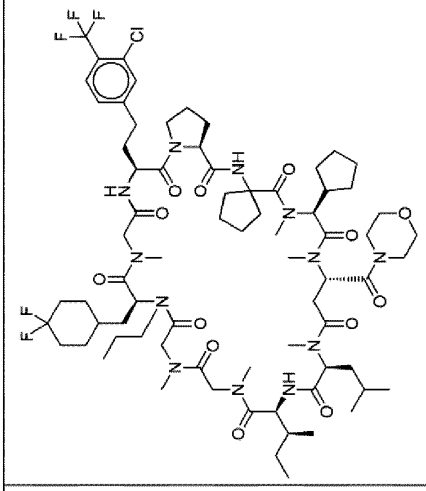
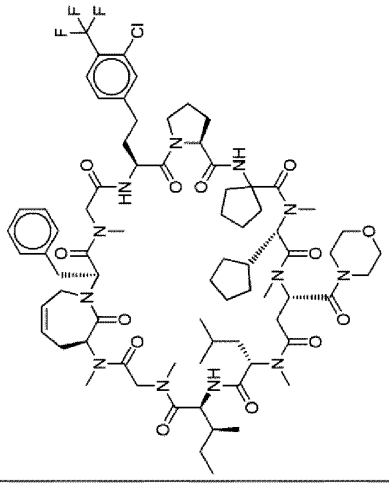
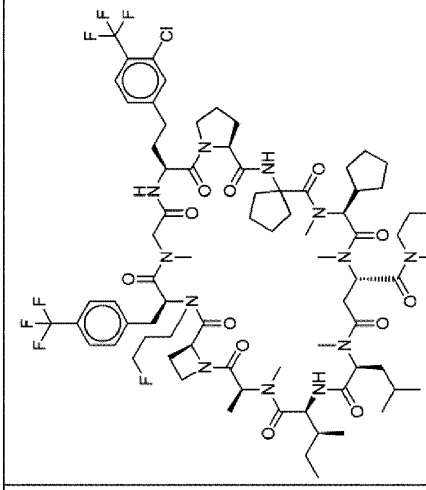
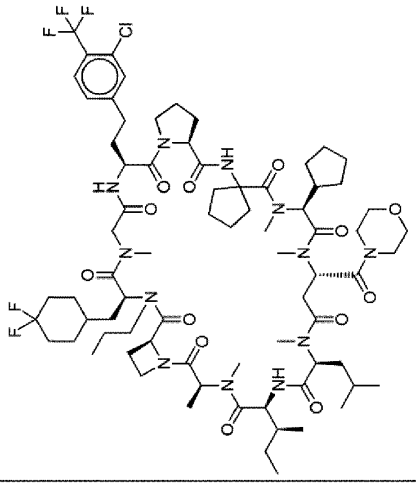
 PP0 503	 PP0 505
 PP0 502	 PP0 504

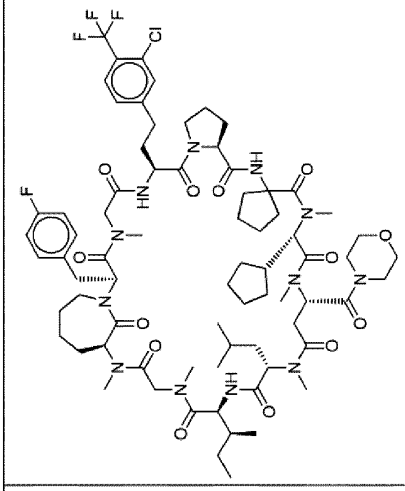
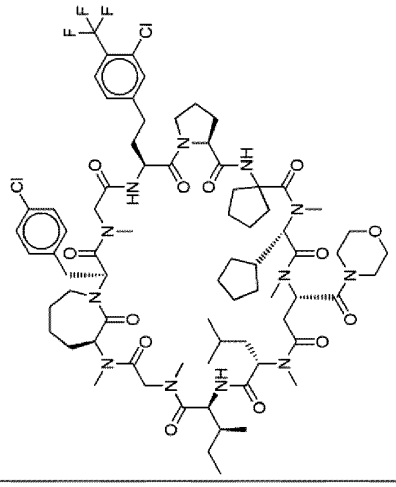
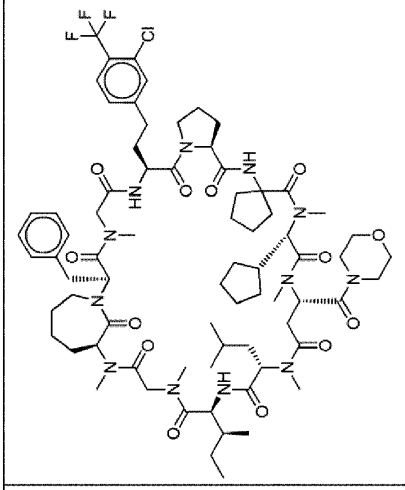
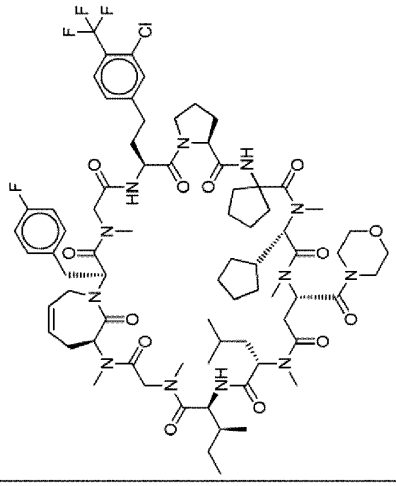
	
PP0 507	PP0 509
	
PP0 506	PP0 508

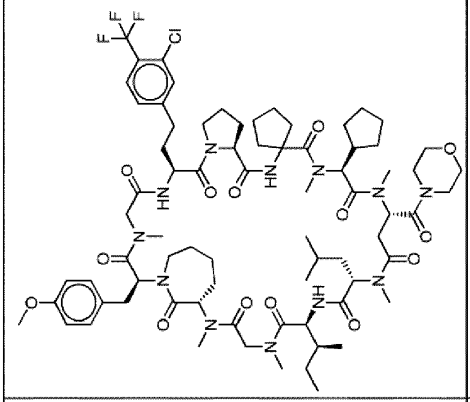
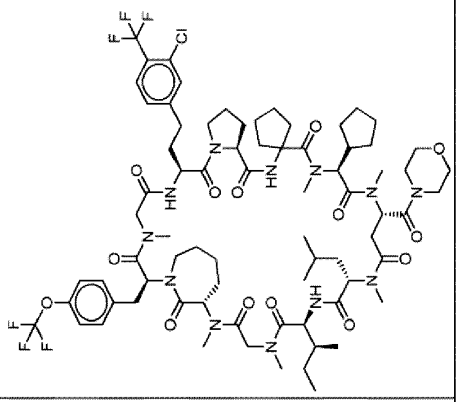
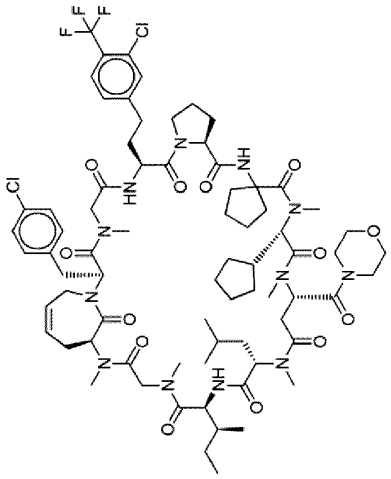
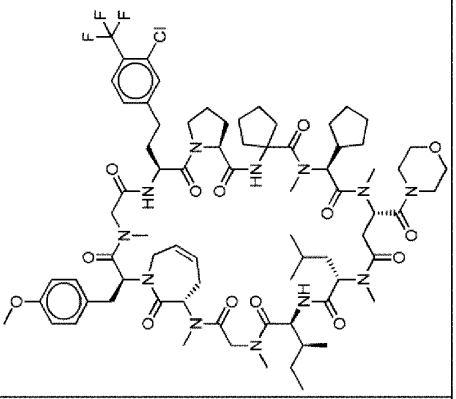
	
PP0 511	PP0 513
	
PP0 510	PP0 512

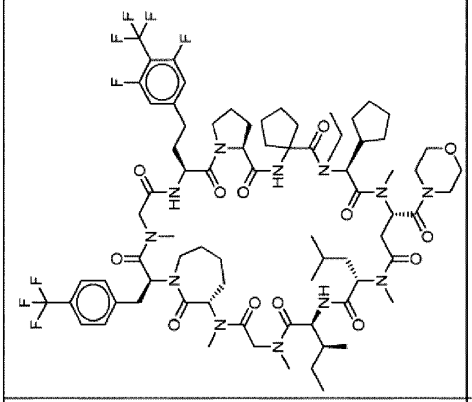
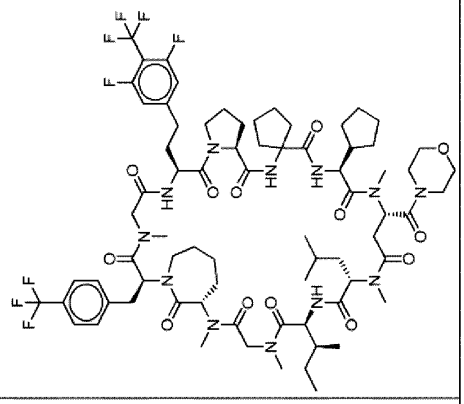
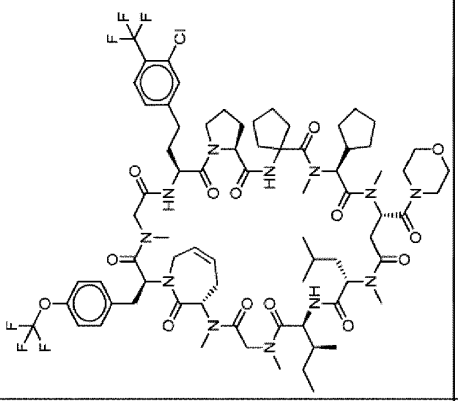
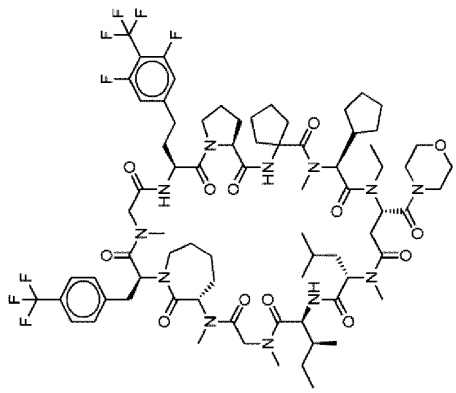
	
PP0 515	PP0 520
	
PP0 514	PP0 516

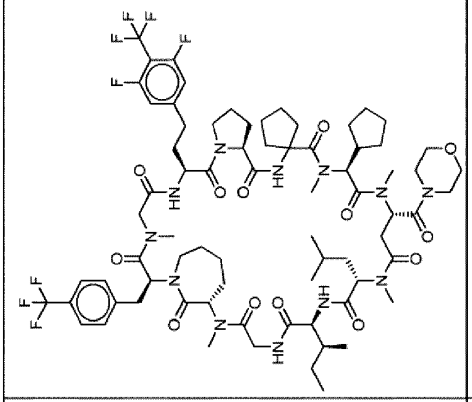
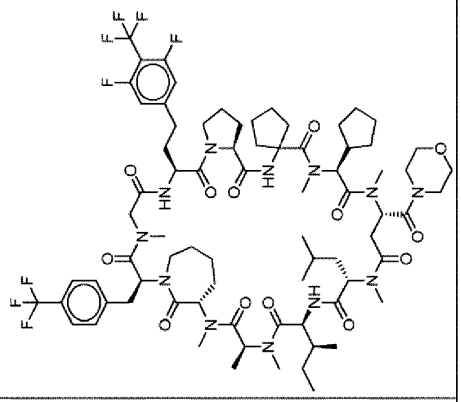
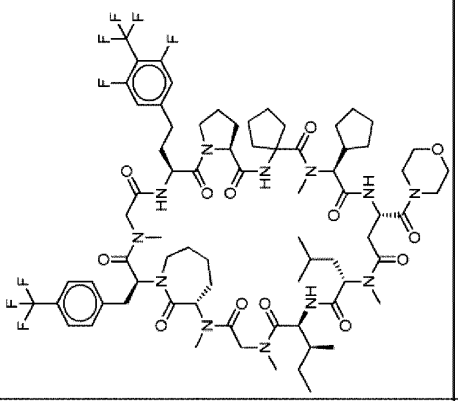
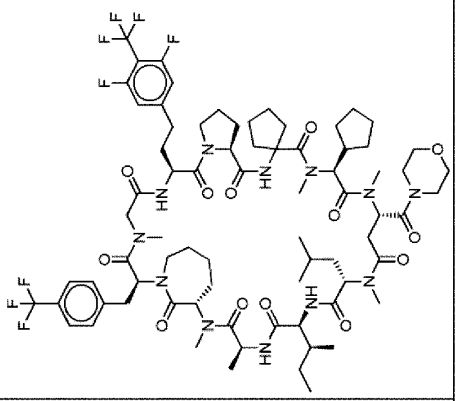
	
PP0 522	PP0 524
	
PP0 521	PP0 523

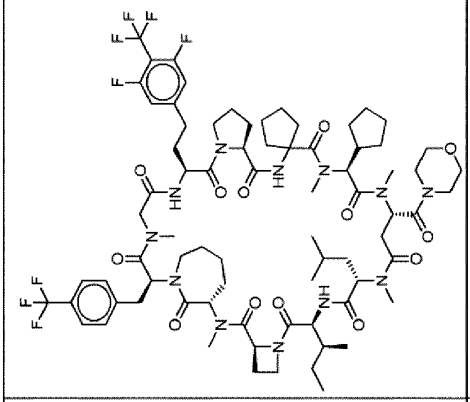
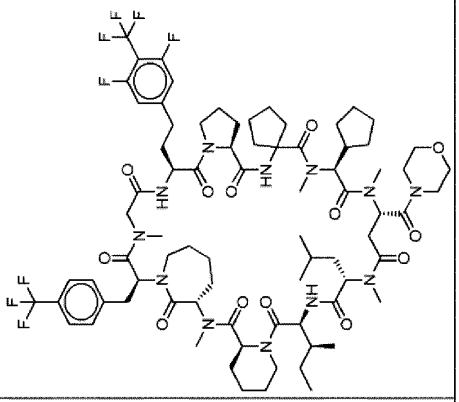
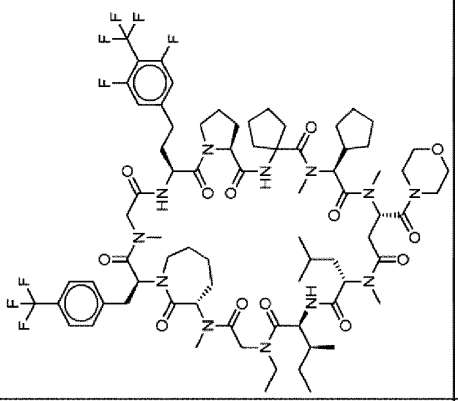
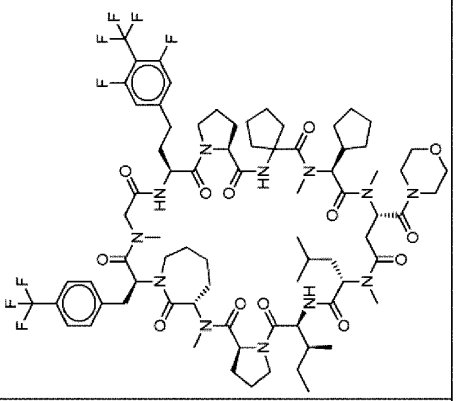
	
PP0 526	PP0 528
	
PP0 525	PP0 527

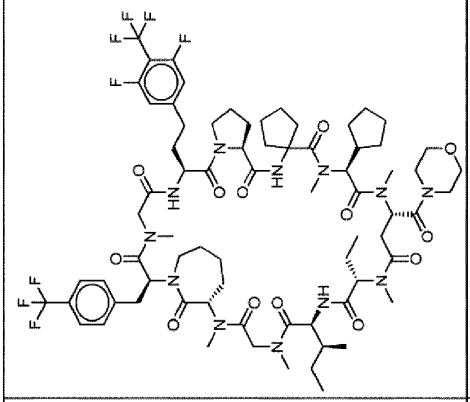
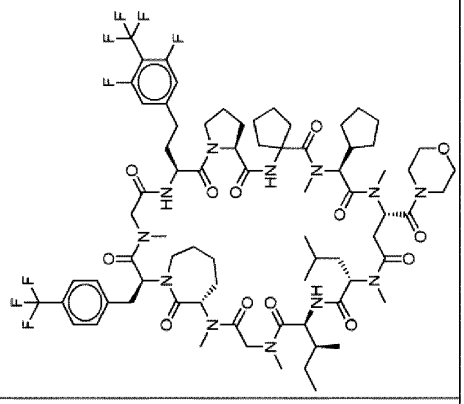
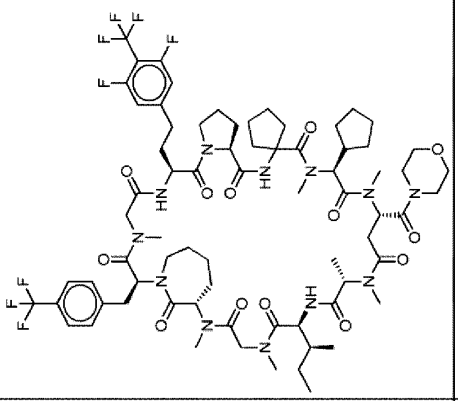
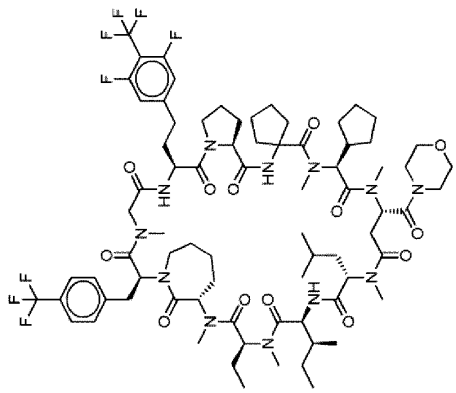
	
PP0 530	PP0 532
	
PP0 529	PP0 531

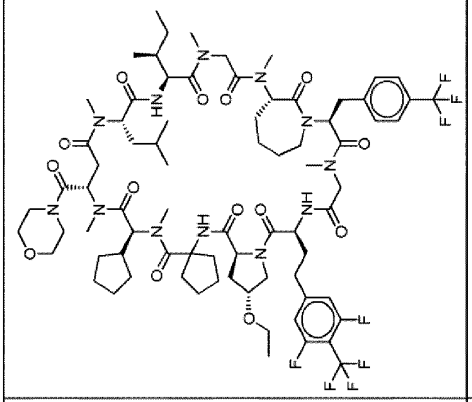
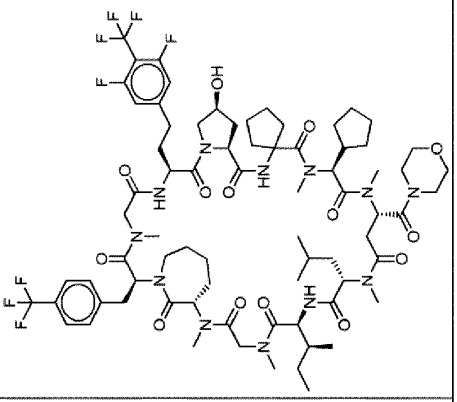
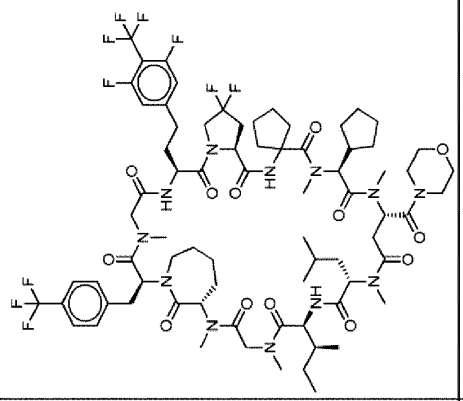
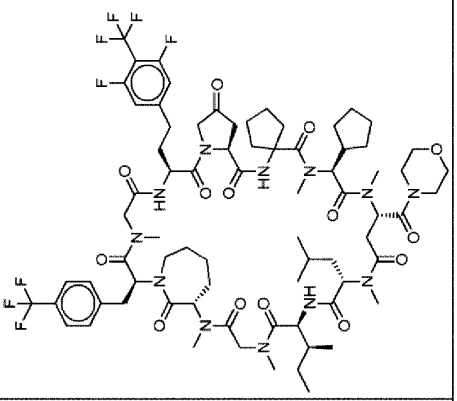
	
PP0 534	PP0 536
	
PP0 533	PP0 535

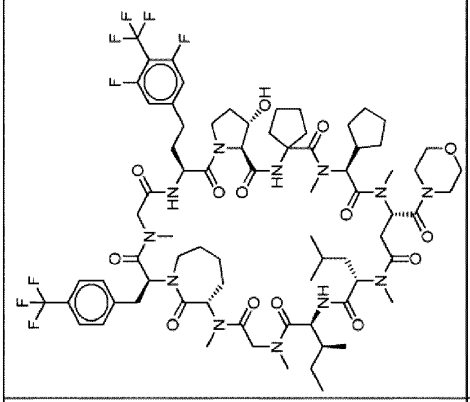
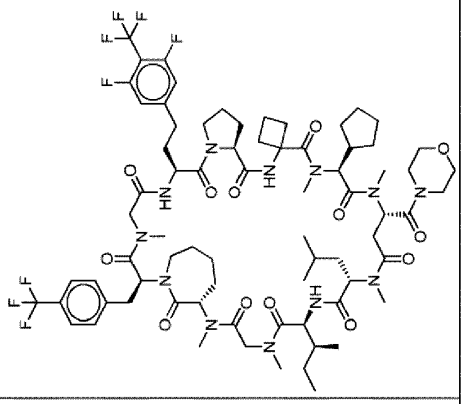
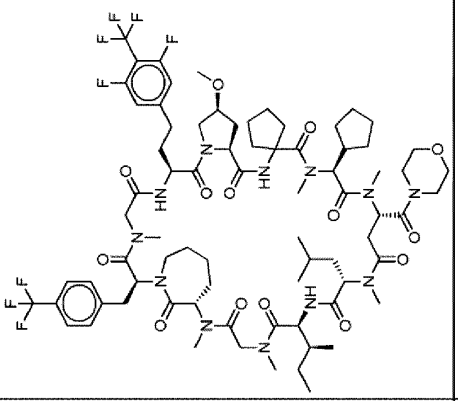
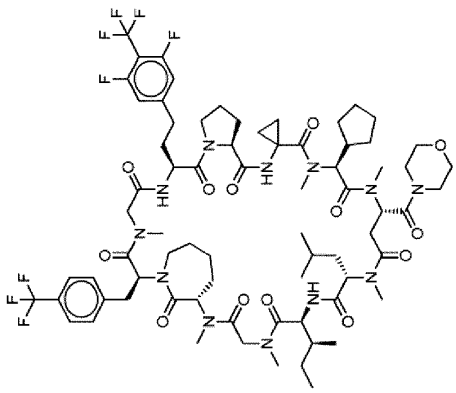
 PP0 538	 PP0 540
 PP0 537	 PP0 539

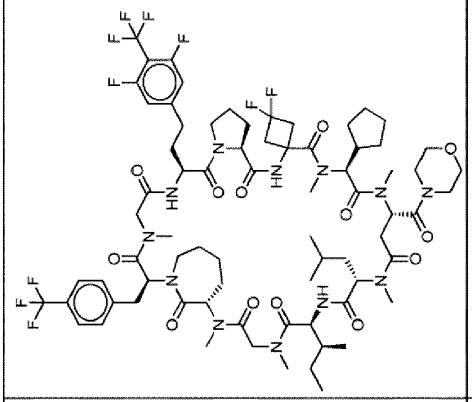
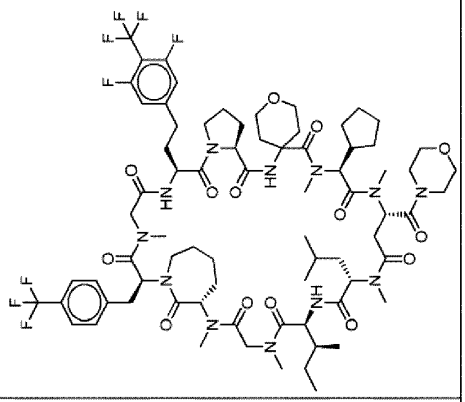
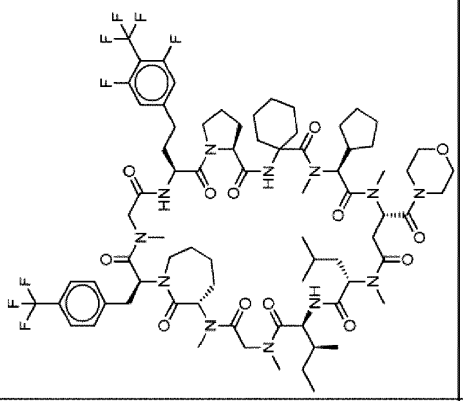
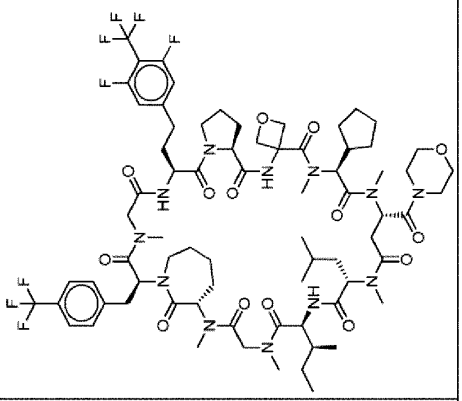
 PP0 542	 PP0 544
 PP0 541	 PP0 543

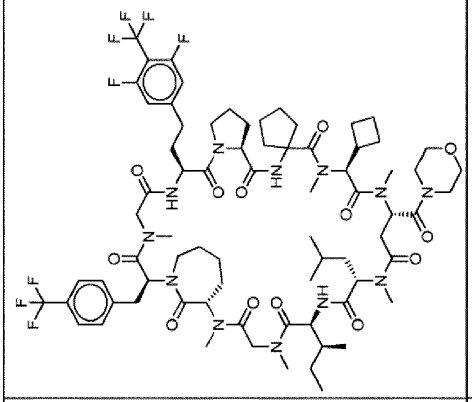
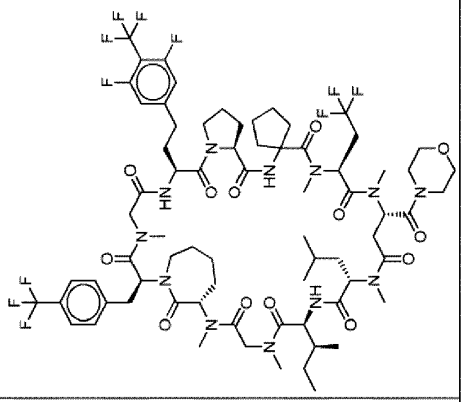
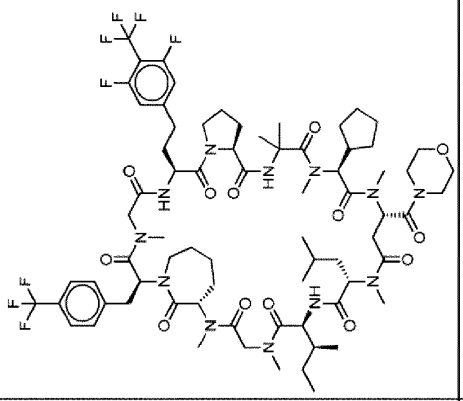
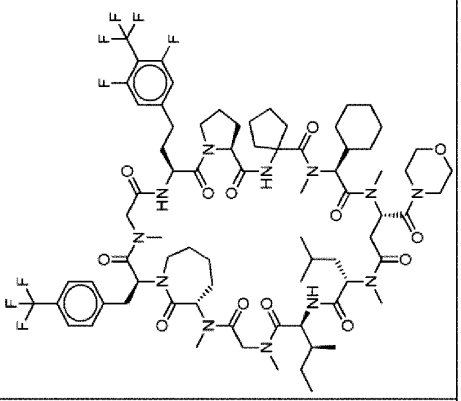
	
PP0 546	PP0 548
	
PP0 545	PP0 547

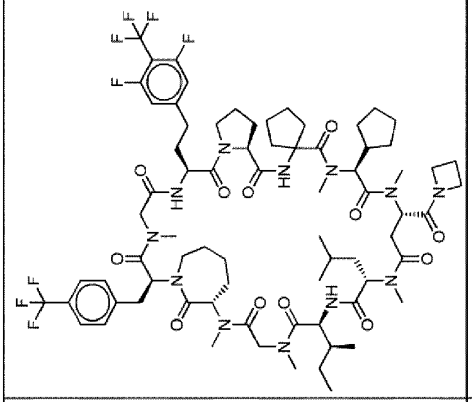
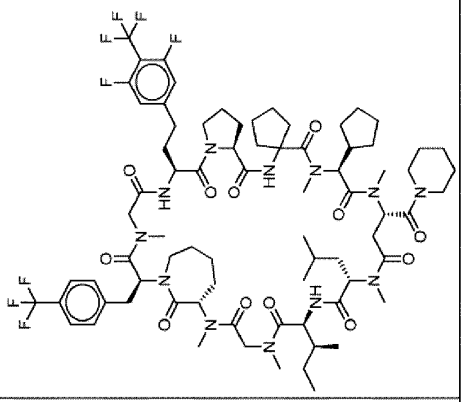
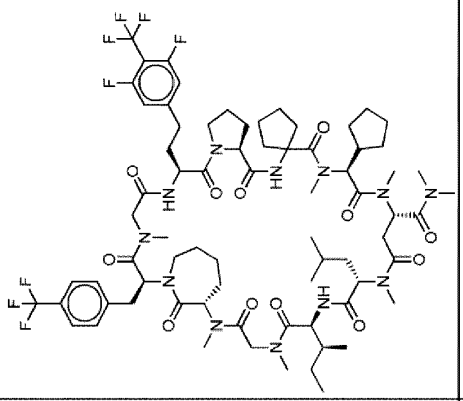
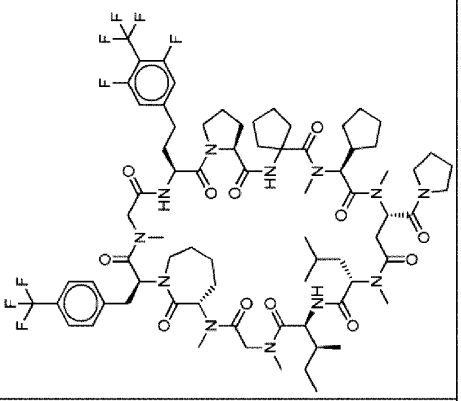
 PP0 550	 PP0 552
 PP0 549	 PP0 551

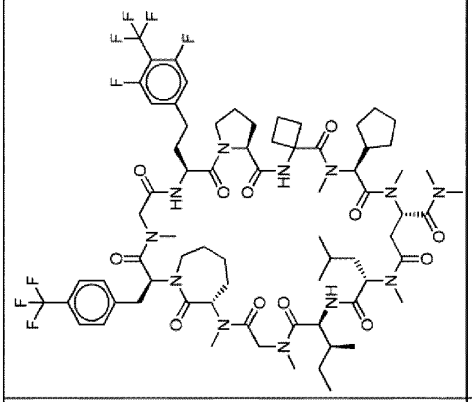
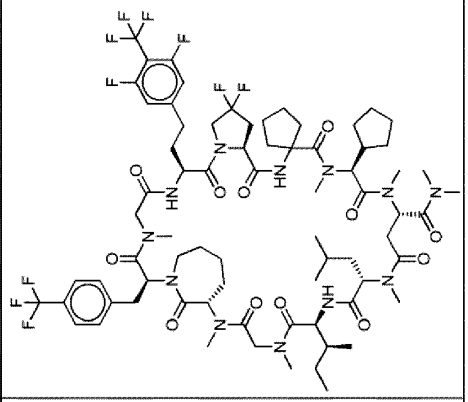
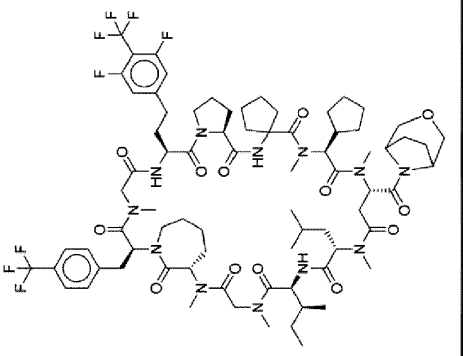
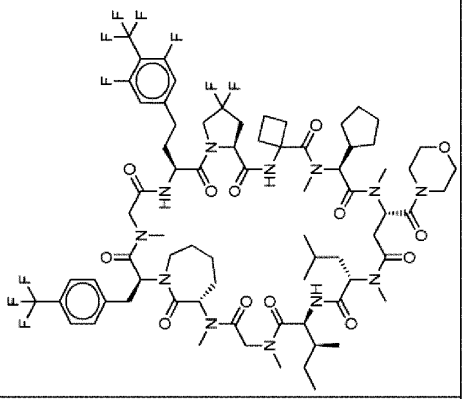
	
PP0 554	PP0 556
	
PP0 553	PP0 555

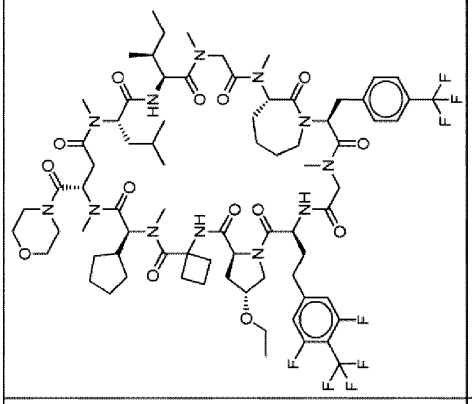
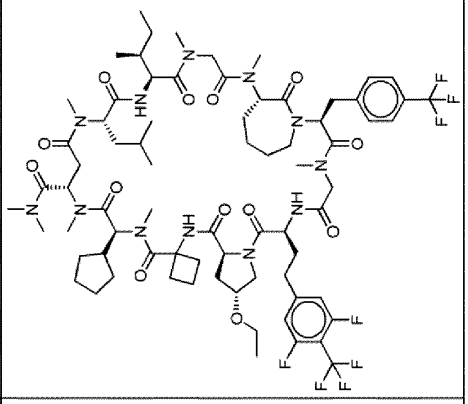
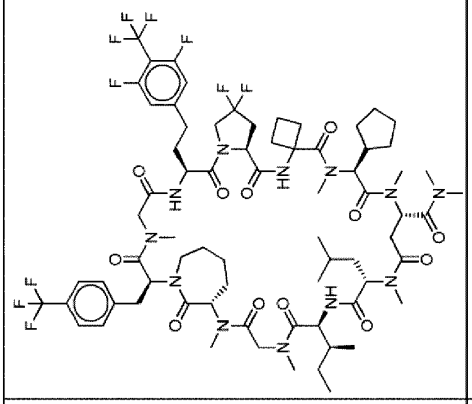
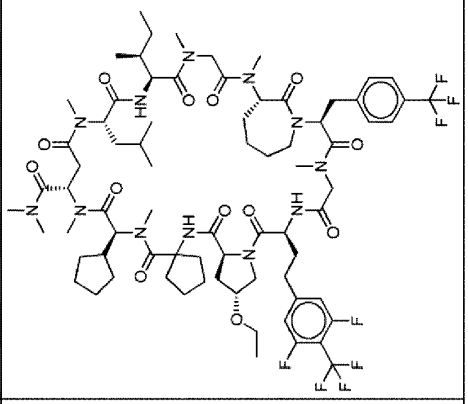
	
PP0 558	PP0 560
	
PP0 557	PP0 559

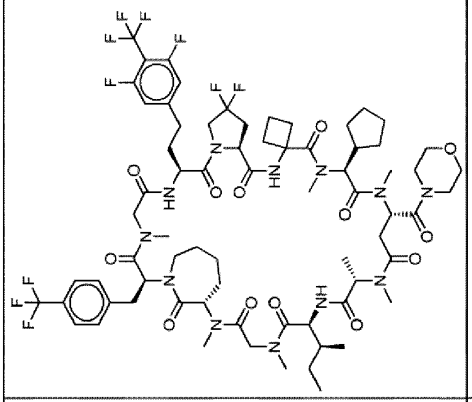
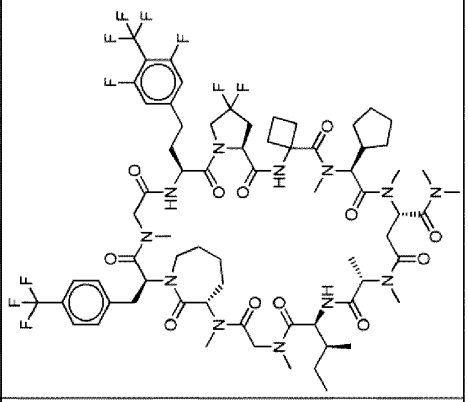
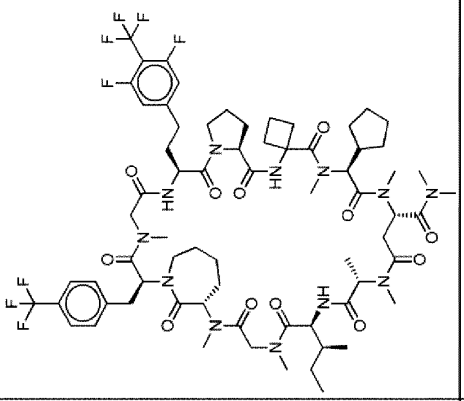
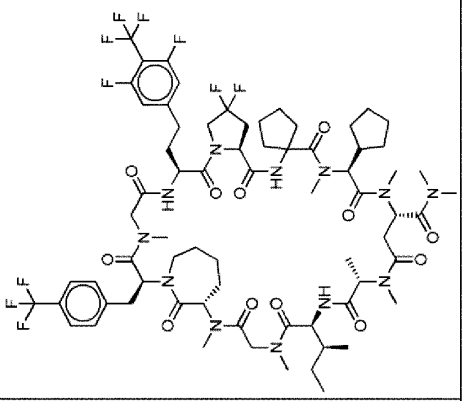
 PP0 562	 PP0 564
 PP0 561	 PP0 563

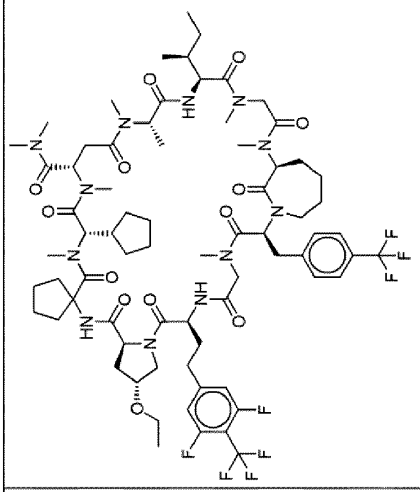
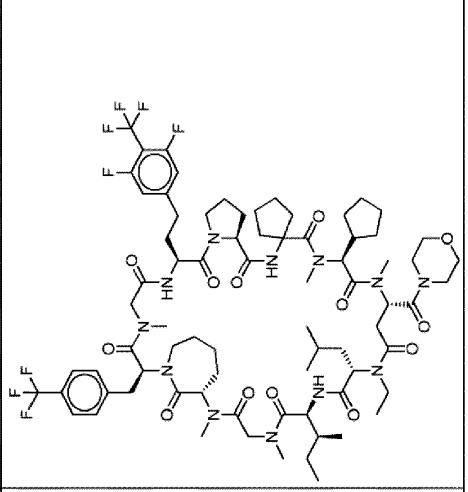
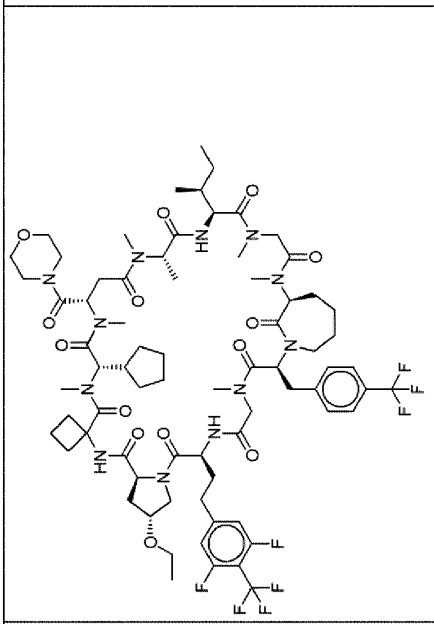
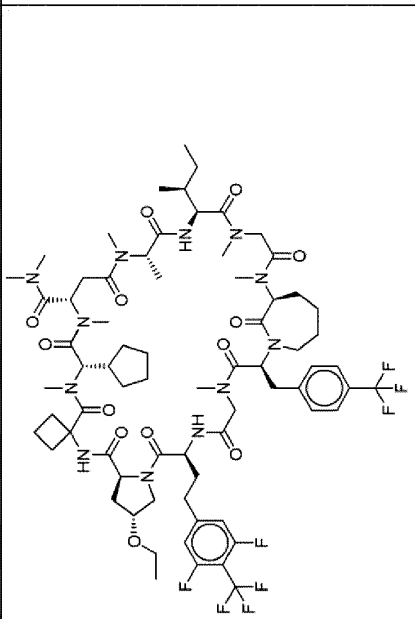
	
PP0 566	PP0 568
	
PP0 565	PP0 567

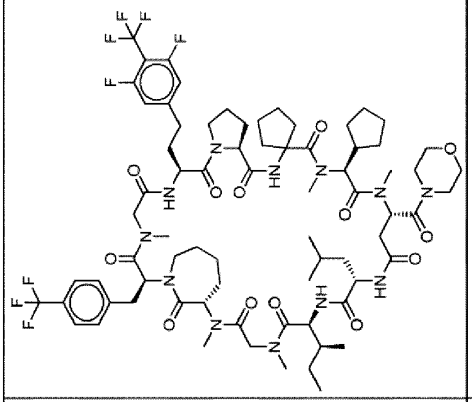
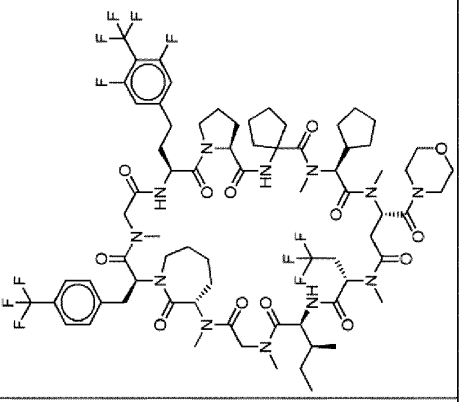
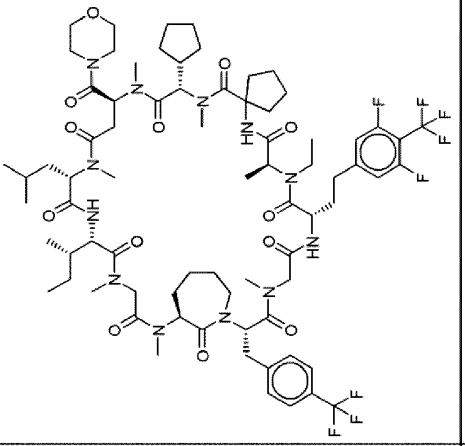
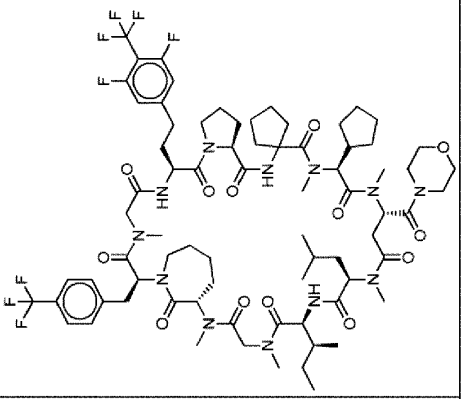
	
PP0 570	PP0 572
	
PP0 569	PP0 571

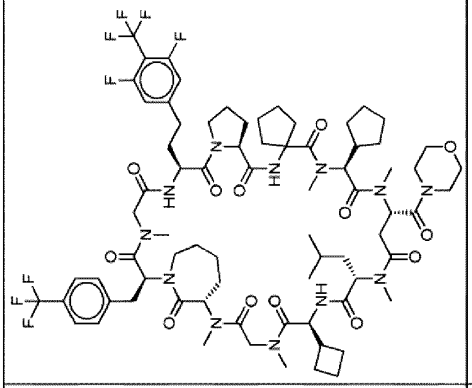
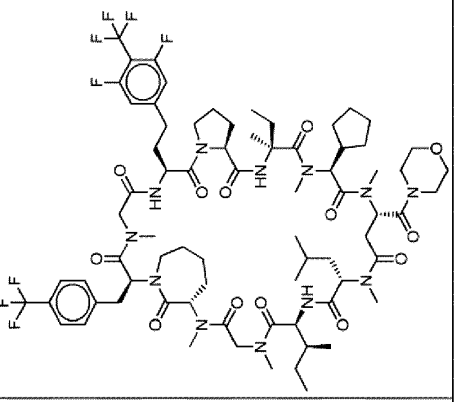
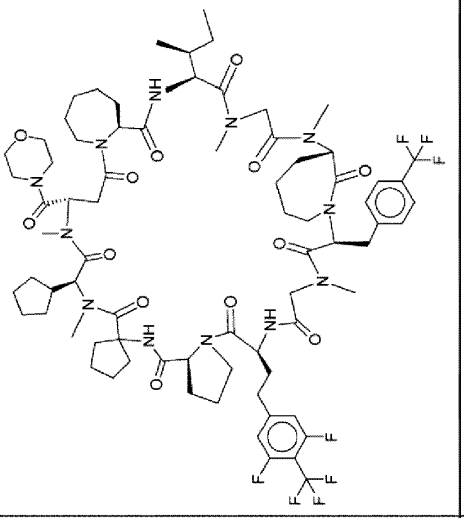
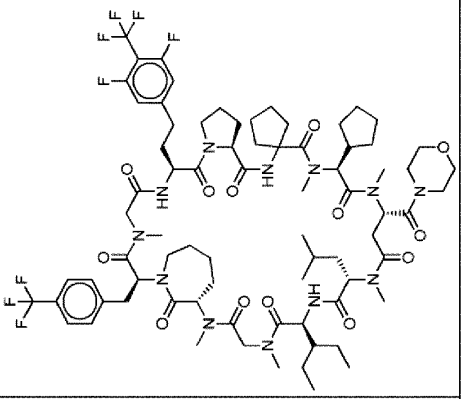
 PP0 574	 PP0 576
 PP0 573	 PP0 575

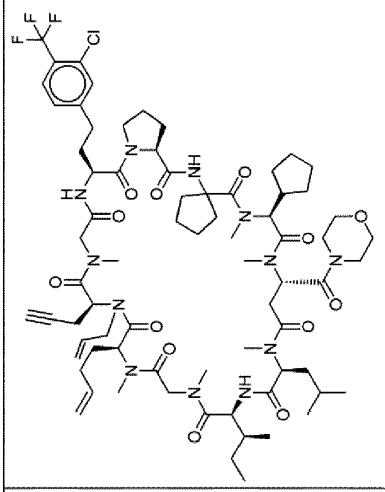
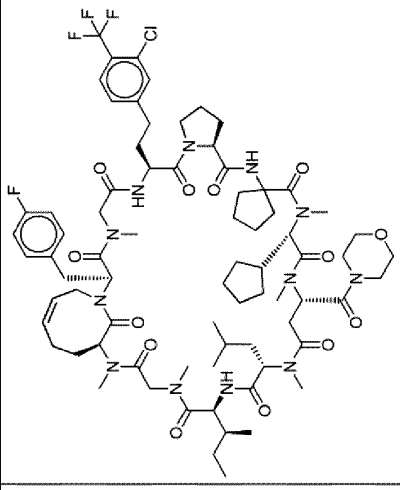
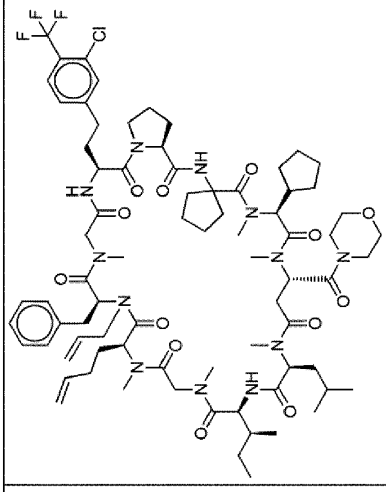
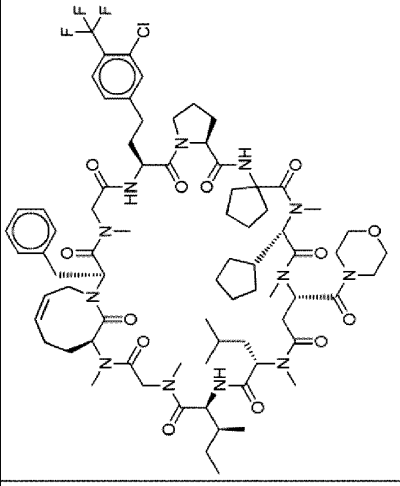
	
PP0 578	PP0 580
	
PP0 577	PP0 579

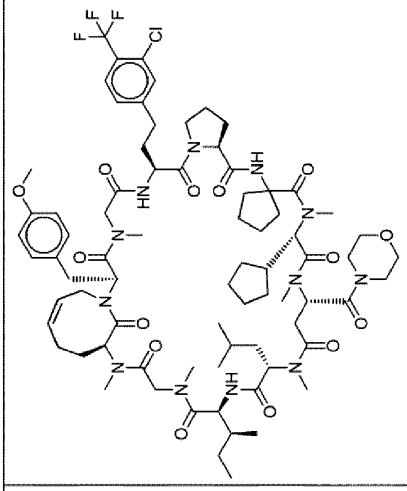
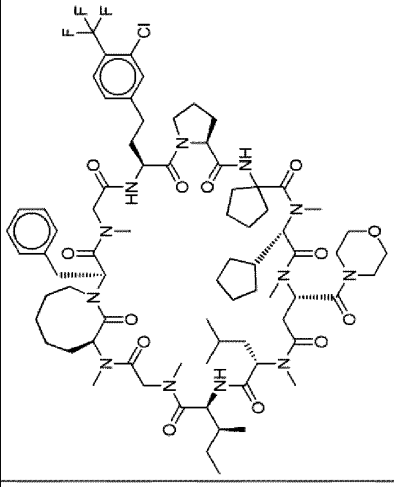
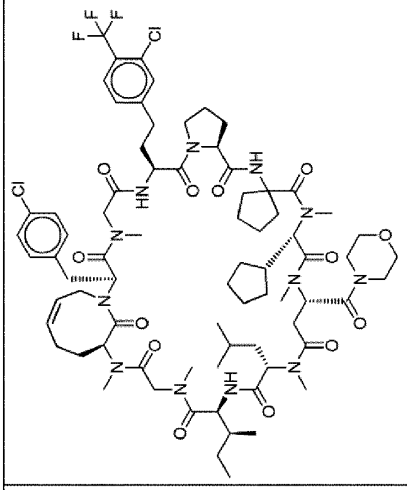
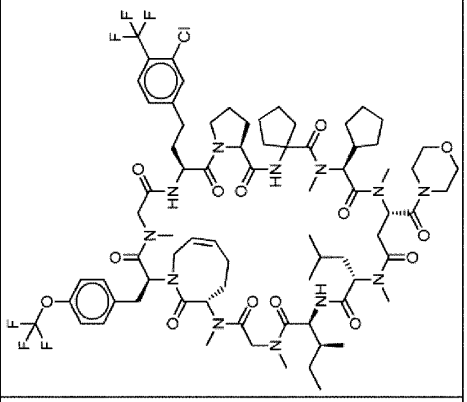
	
PP0 582	PP0 584
	
PP0 581	PP0 583

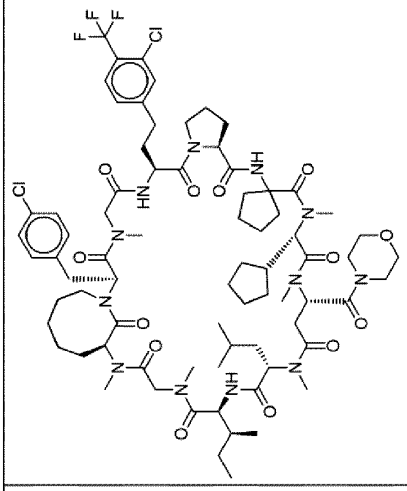
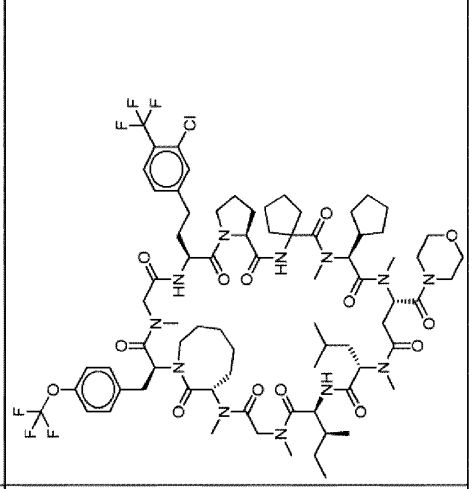
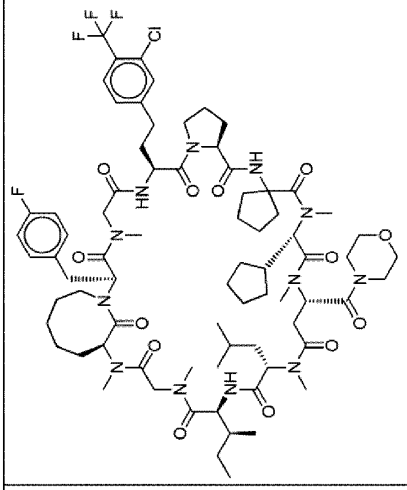
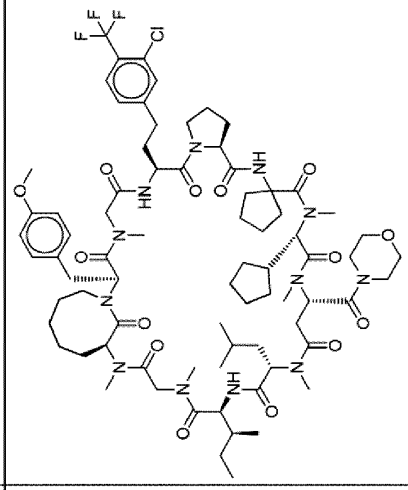
	
PP0 586	PP0 588
	
PP0 585	PP0 587

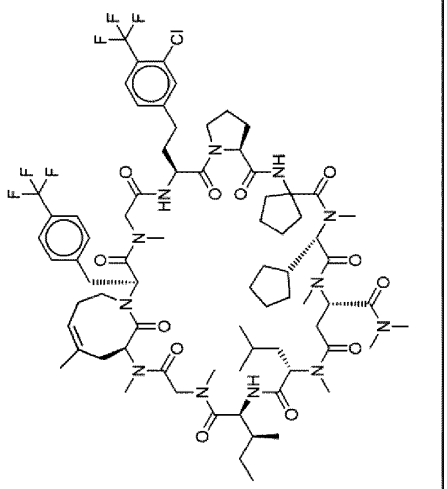
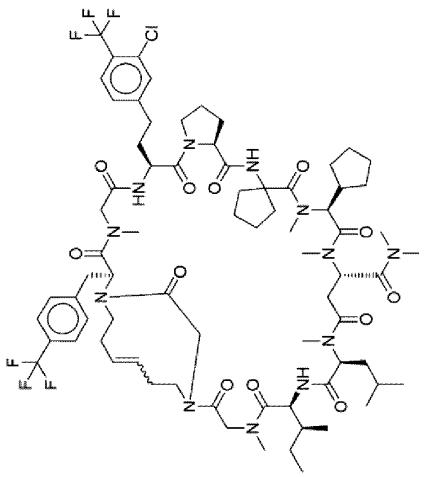
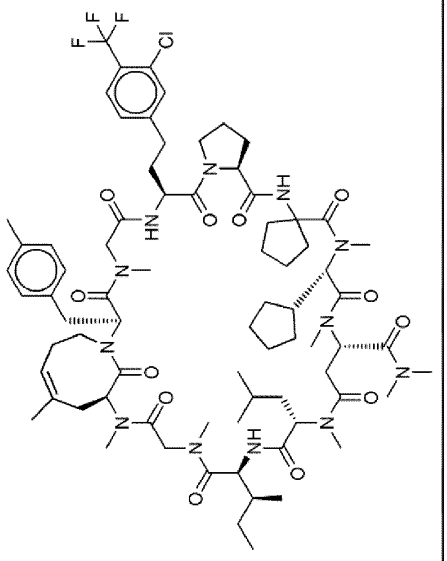
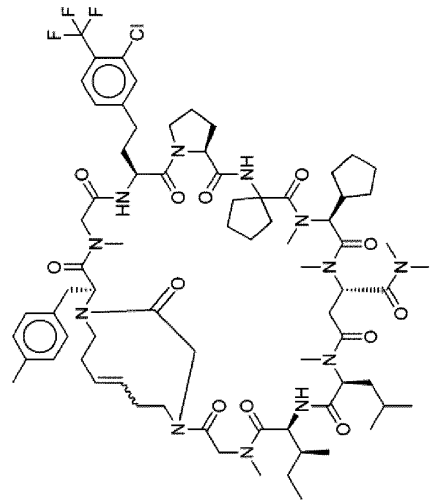
	
PP0 590	PP0 594
	
PP0 589	PP0 591

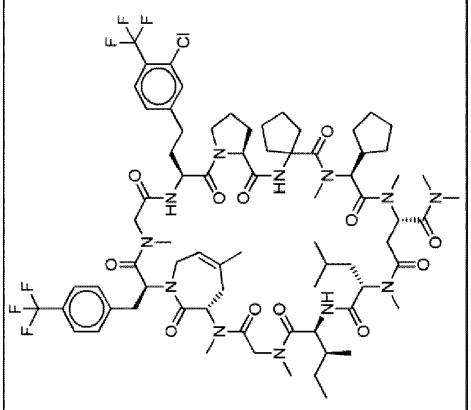
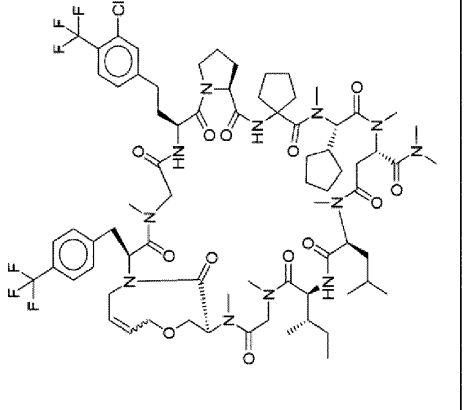
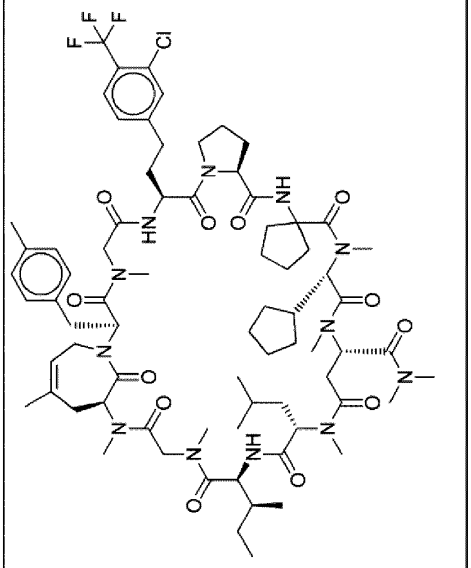
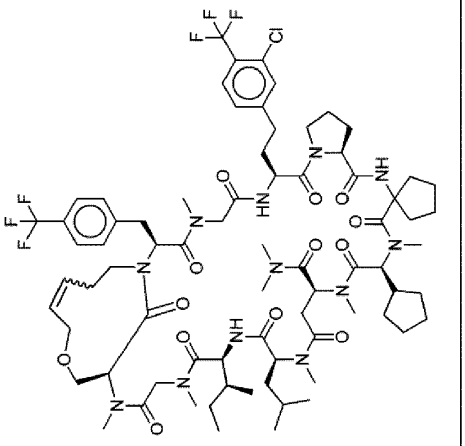
	
PP0 596	PP0 598
	
PP0 595	PP0 597

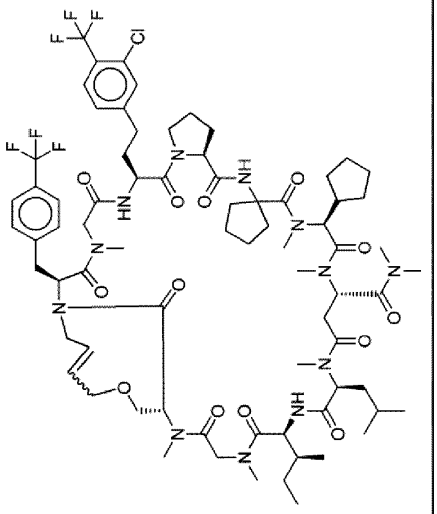
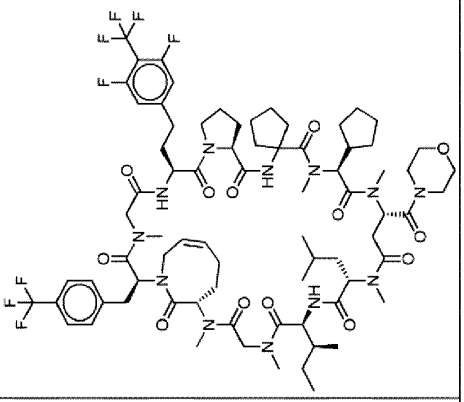
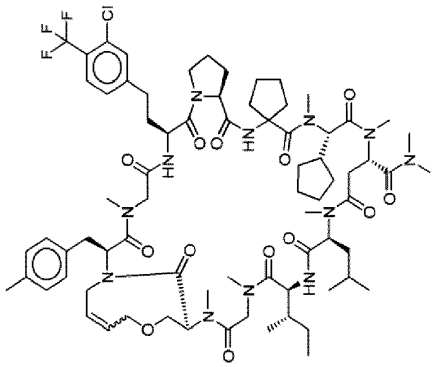
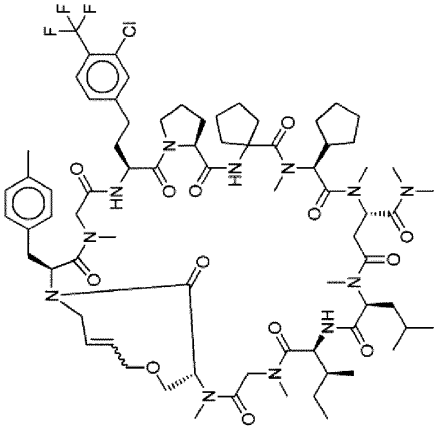
	
PP0 605	PP0 607
	
PP0 599	PP0 606

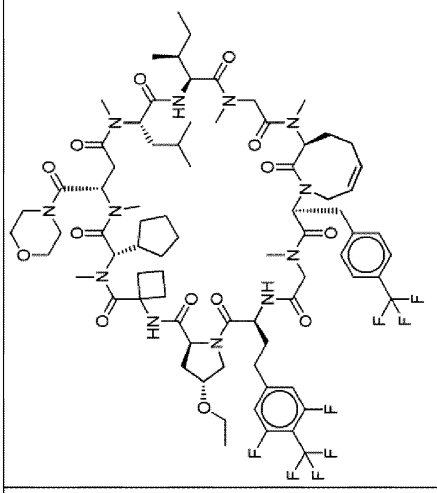
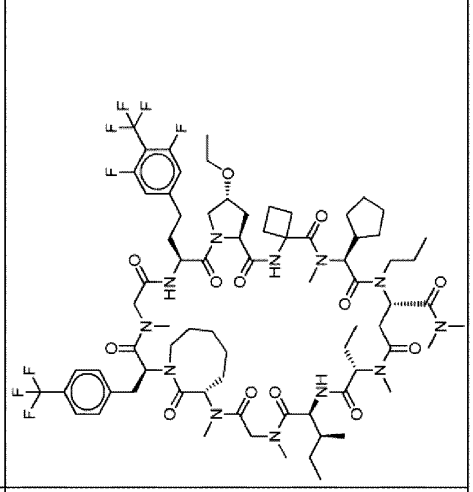
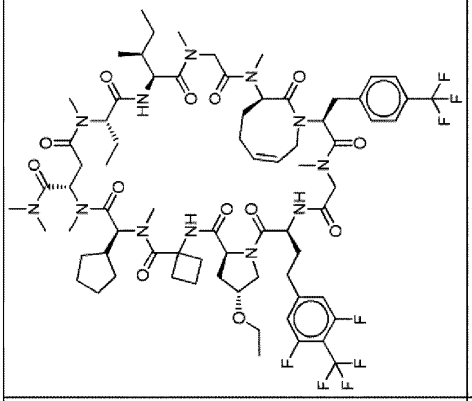
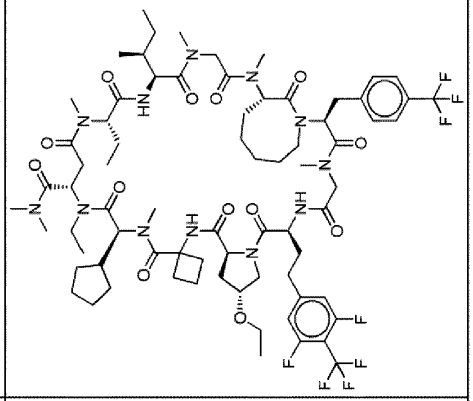
 PP0 609	 PP0 611
 PP0 608	 PP0 610

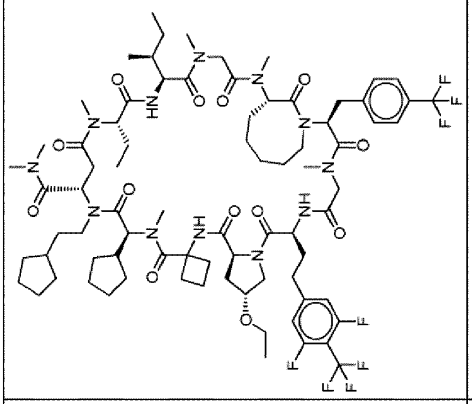
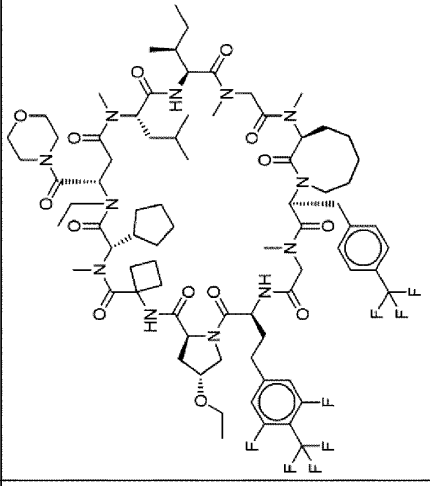
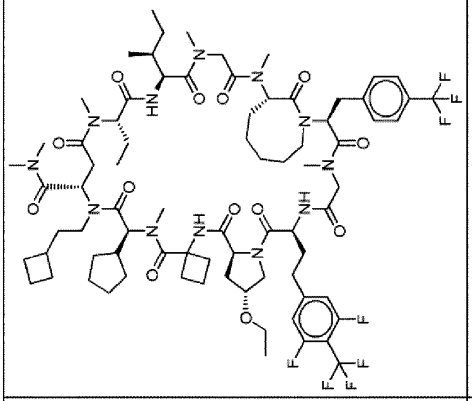
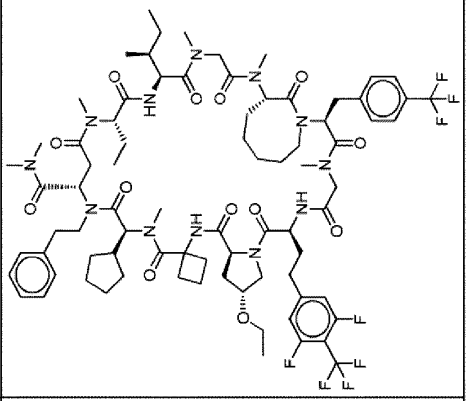
	
PP0 613	PP0 615
	
PP0 612	PP0 614

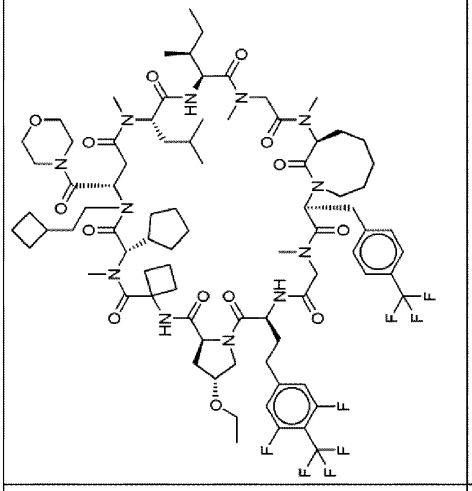
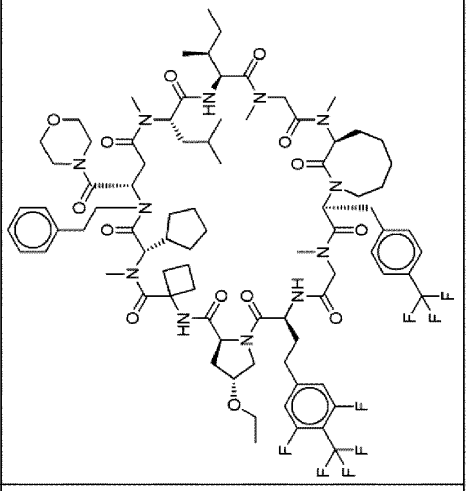
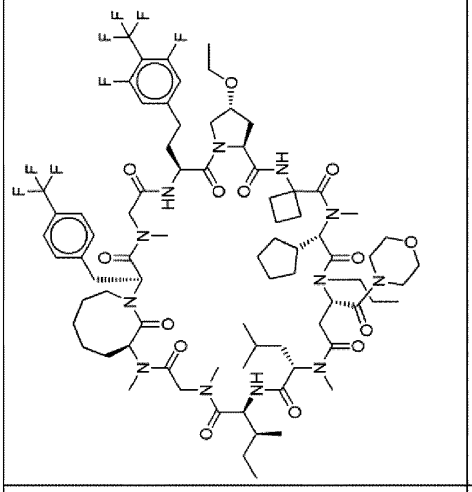
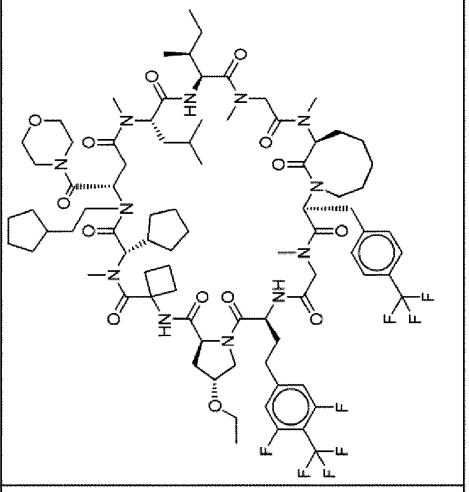
	
PP0 617	PP0 619
	
PP0 616	PP0 618

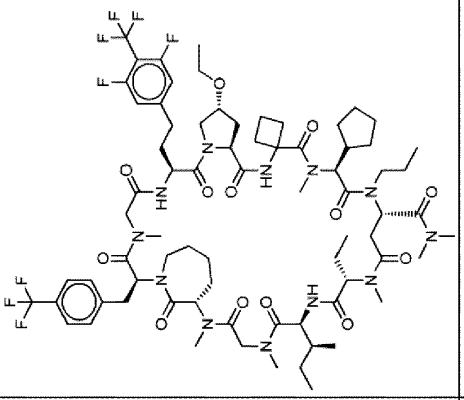
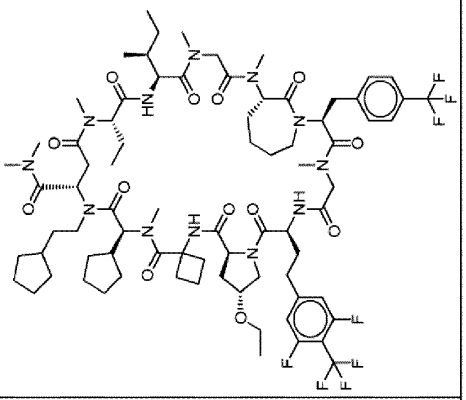
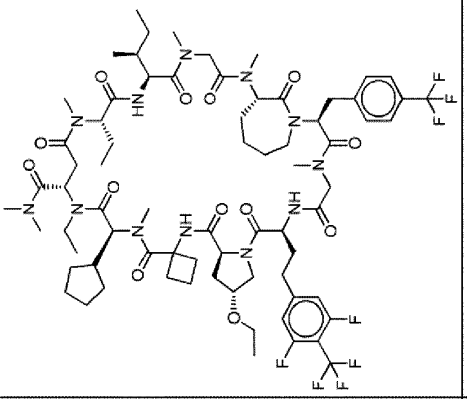
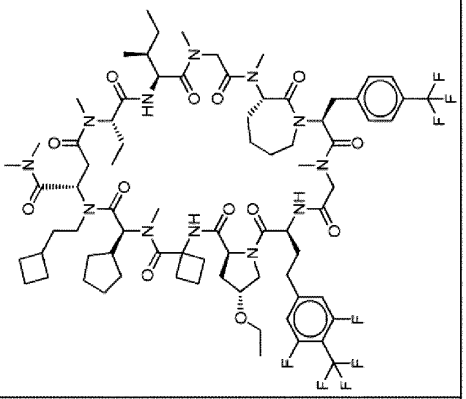
	
PP0 621	PP0 626
	
PP0 620	PP0 622

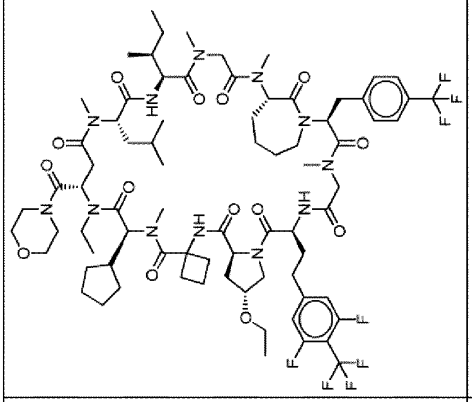
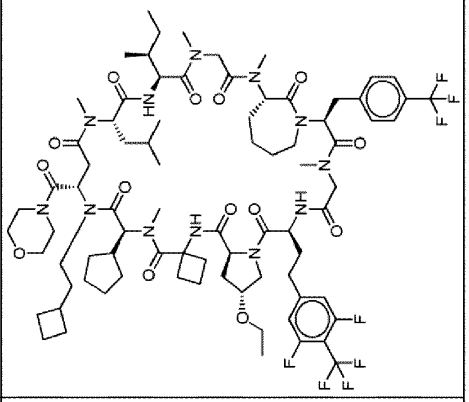
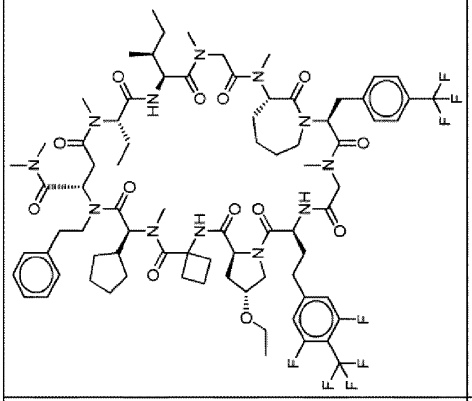
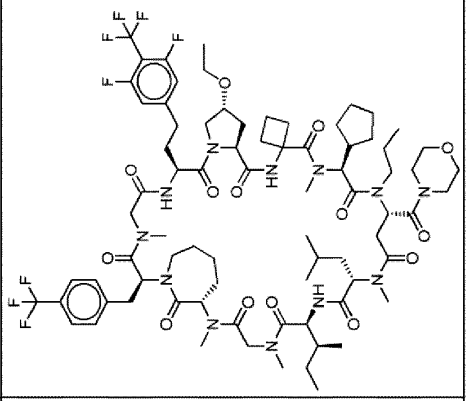
	
PP0 628	PP0 630
	
PP0 627	PP0 629

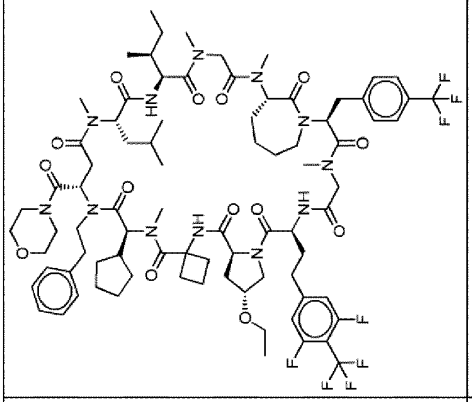
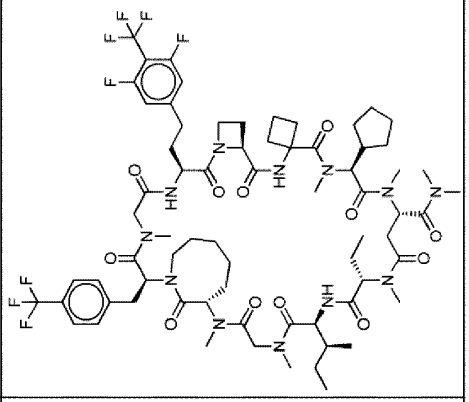
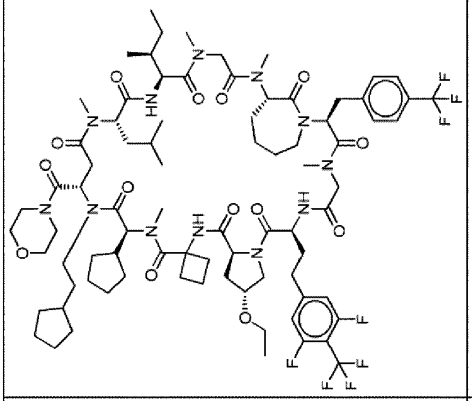
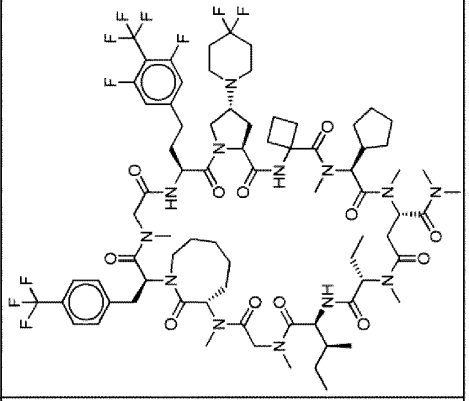
	
PP0 632	PP0 634
	
PP0 631	PP0 633

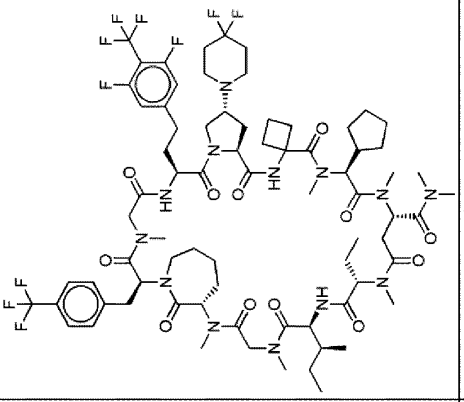
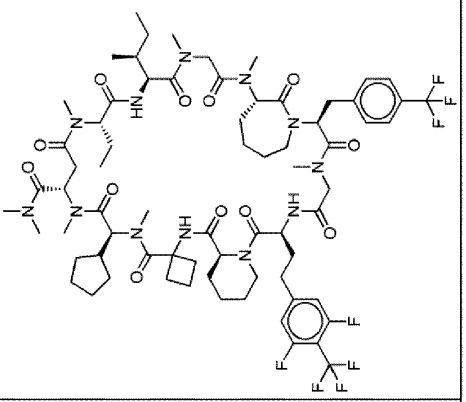
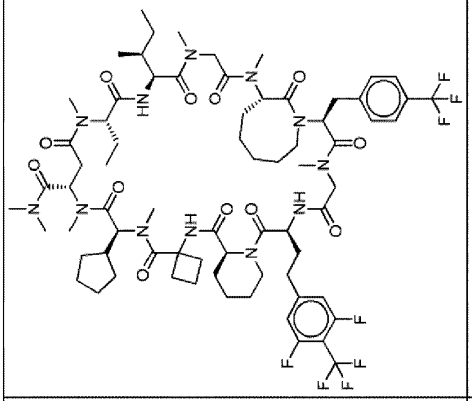
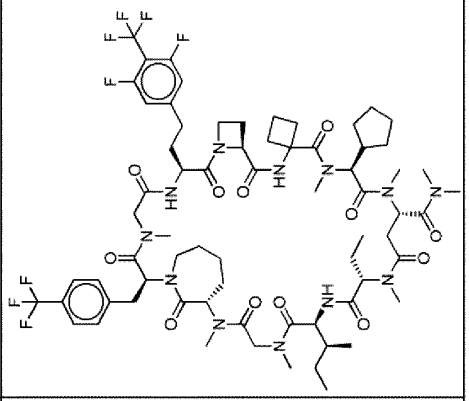
	
PP0 636	PP0 638
	
PP0 635	PP0 637

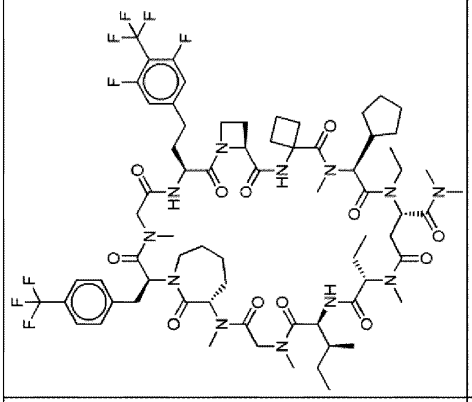
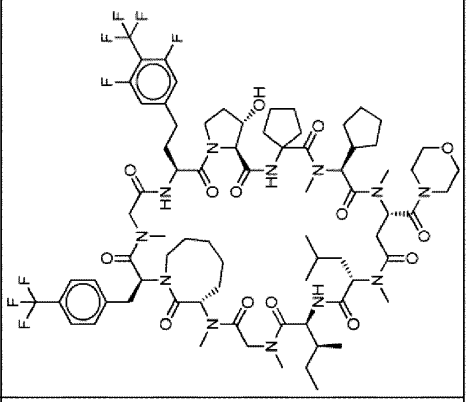
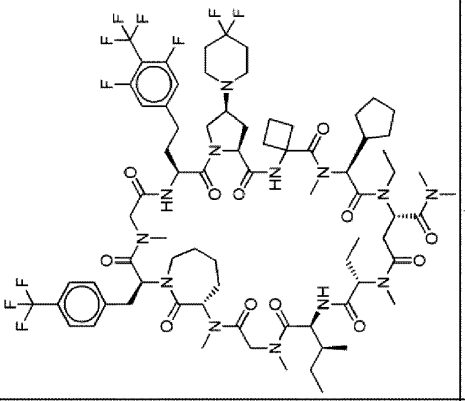
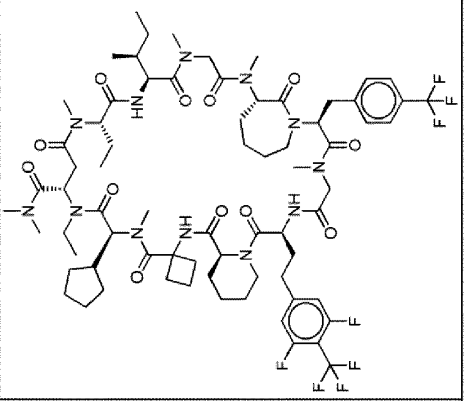
	
PP0 640	PP0 642
	
PP0 639	PP0 641

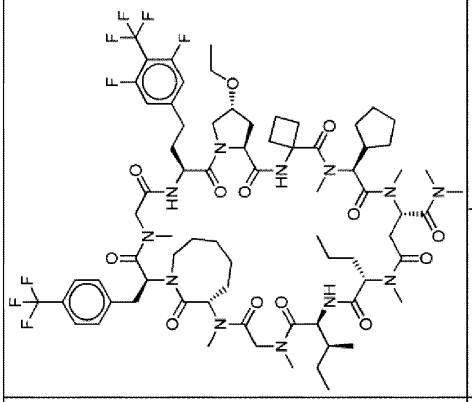
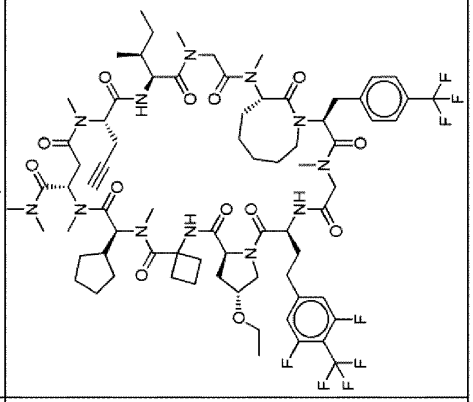
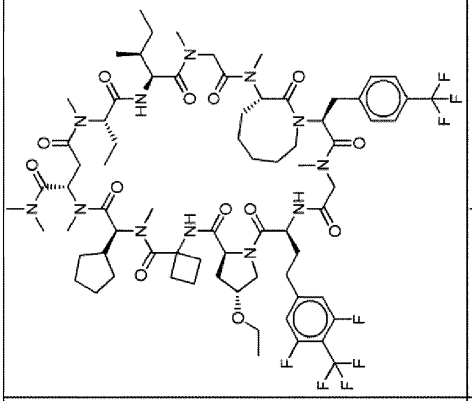
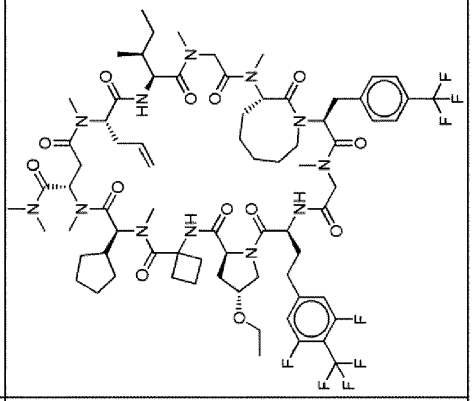
	
PP0 644	PP0 646
	
PP0 643	PP0 645

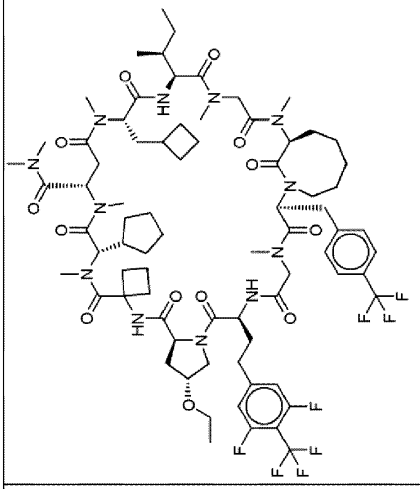
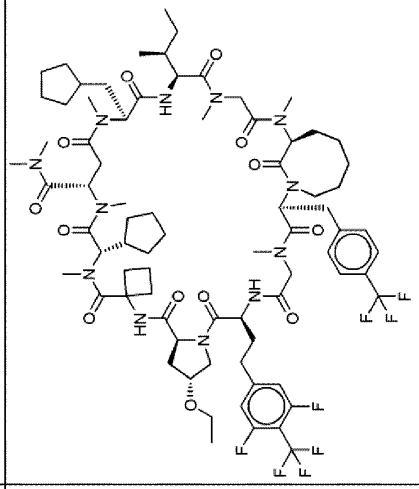
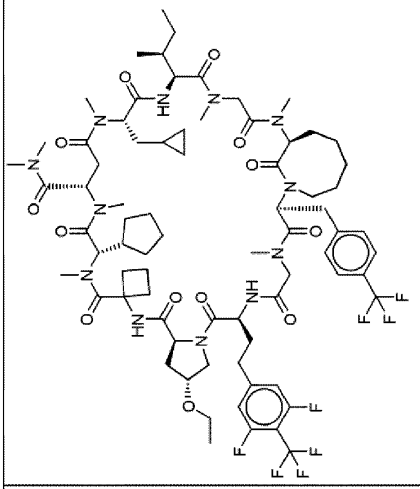
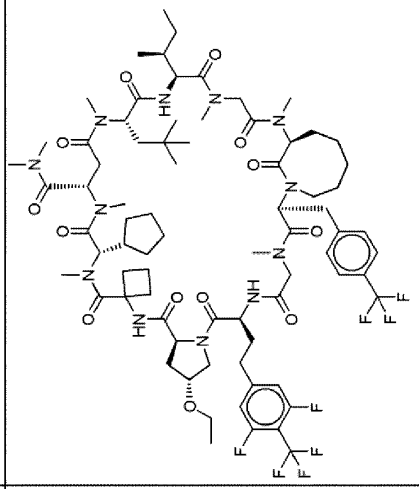
	
PP0 648	PP0 650
	
PP0 647	PP0 649

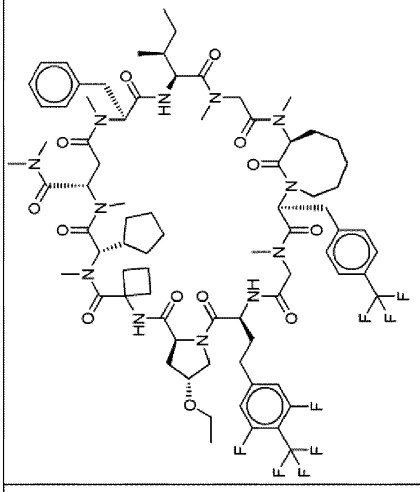
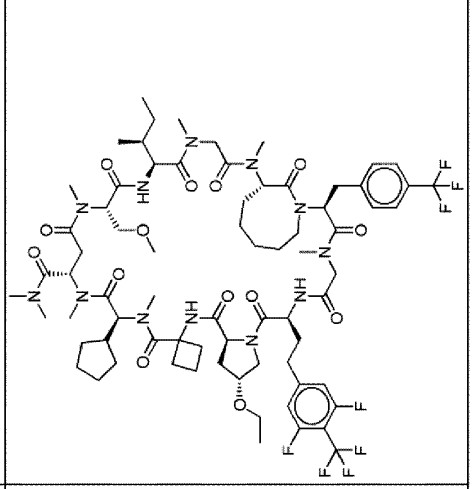
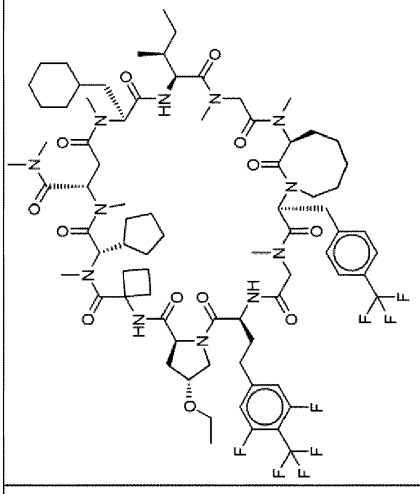
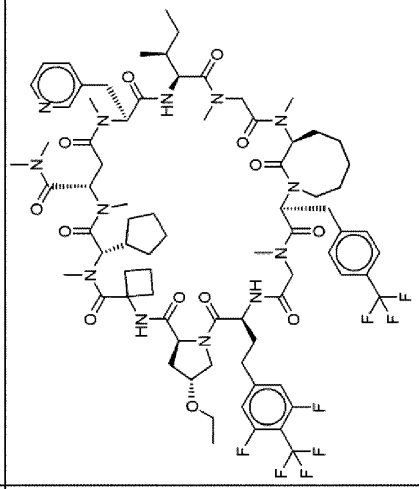
 PP0 652	 PP0 654
 PP0 651	 PP0 653

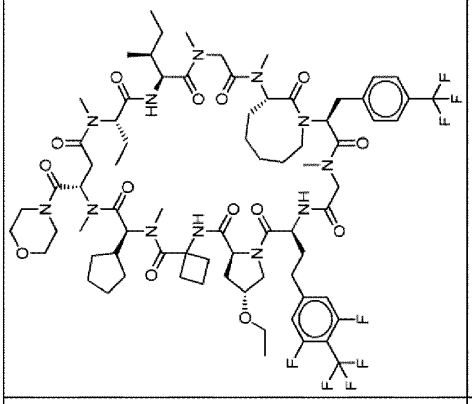
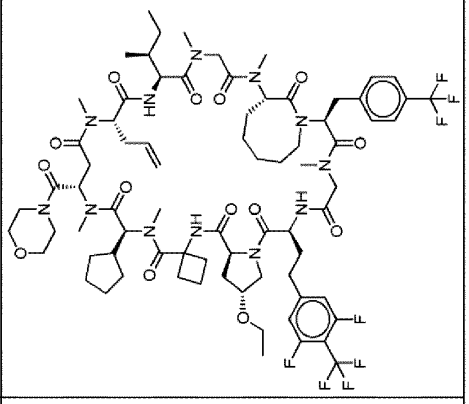
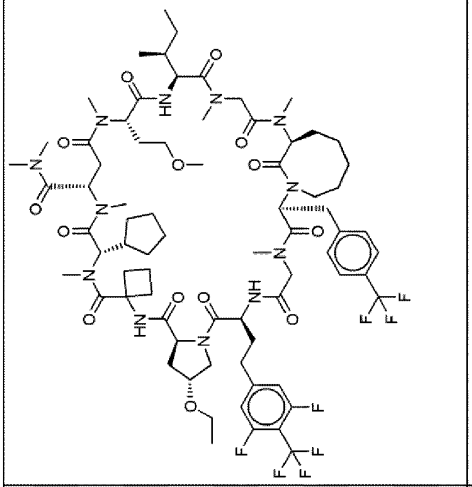
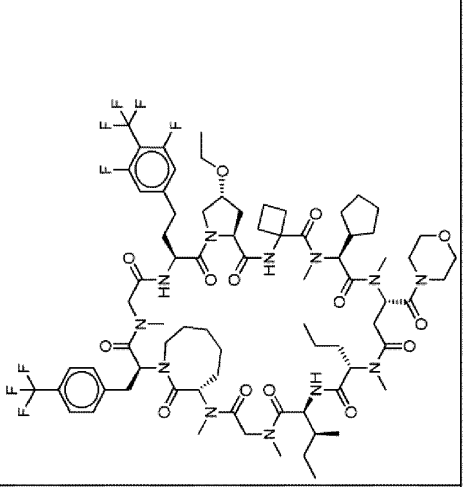
	
PP0 656	PP0 658
	
PP0 655	PP0 657

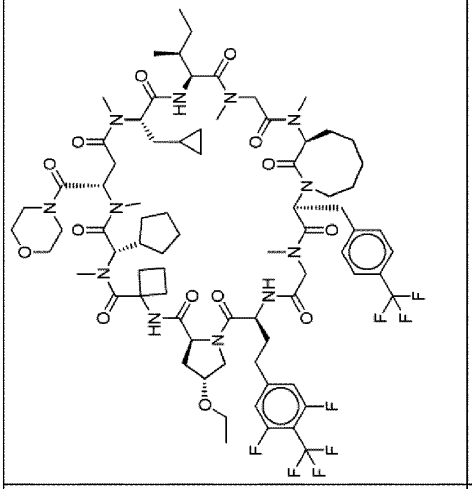
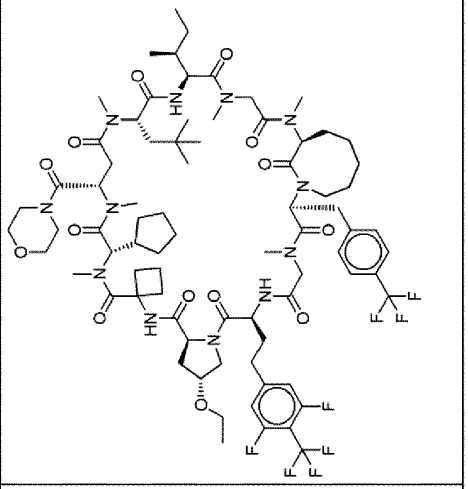
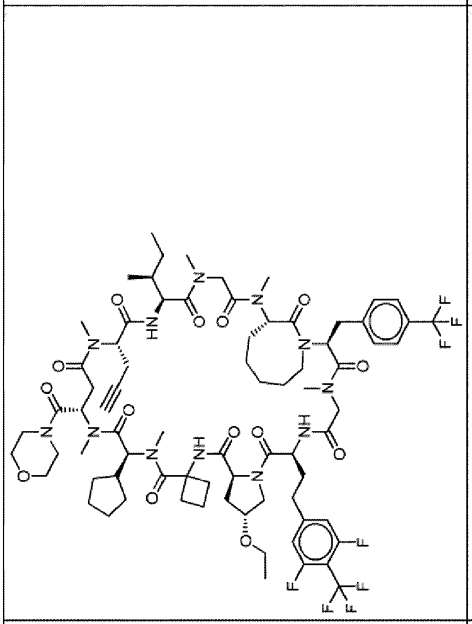
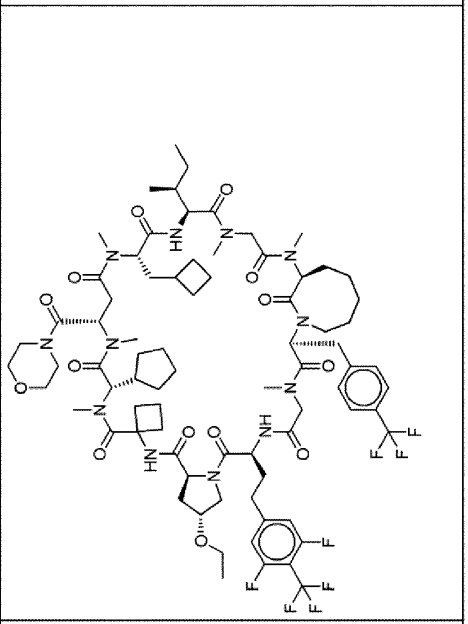
	
PP0 660	PP0 662
	
PP0 659	PP0 661

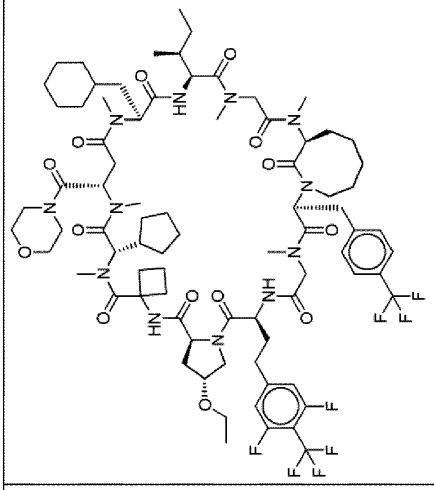
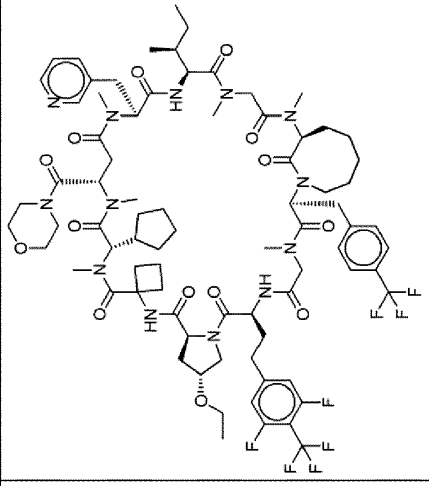
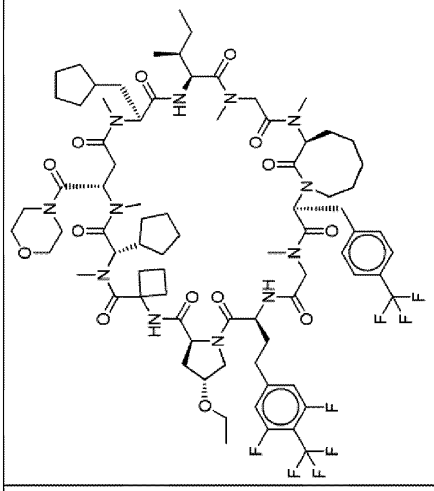
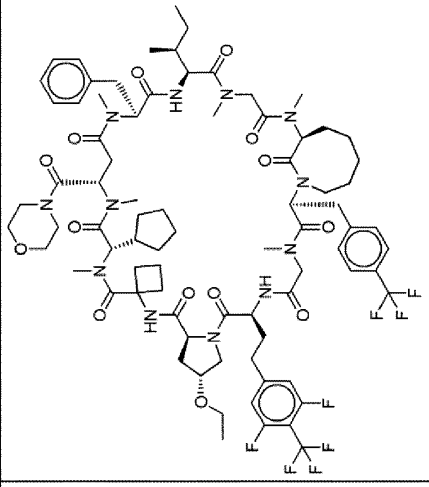
	
PP0 664	PP0 666
	
PP0 663	PP0 665

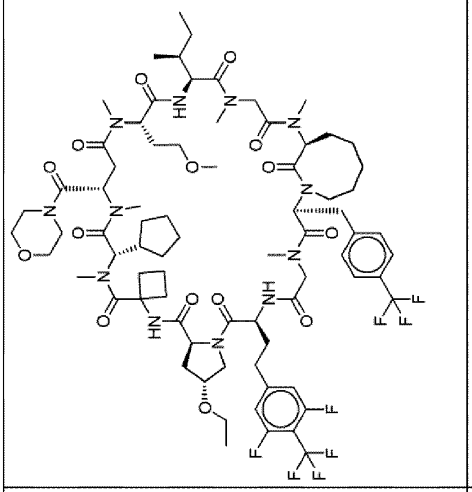
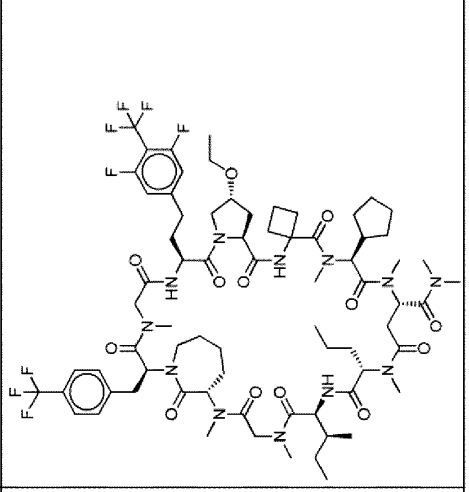
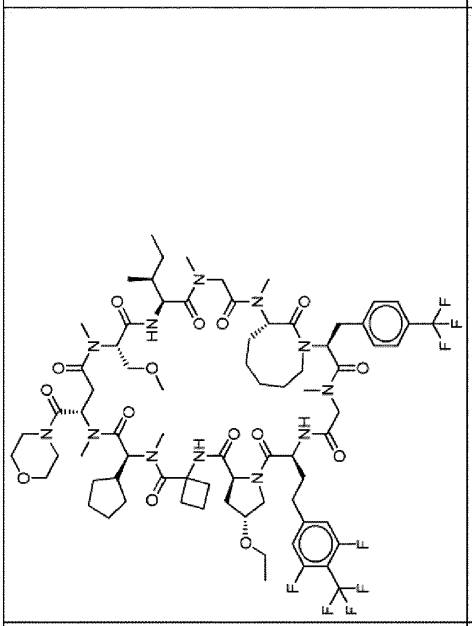
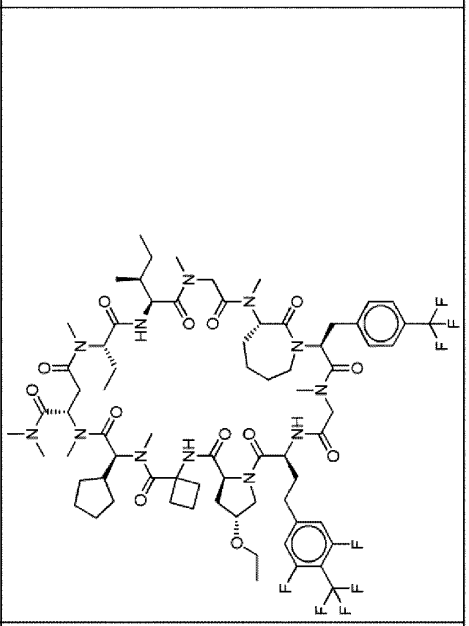
	
PP0 668	PP0 670
	
PP0 667	PP0 669

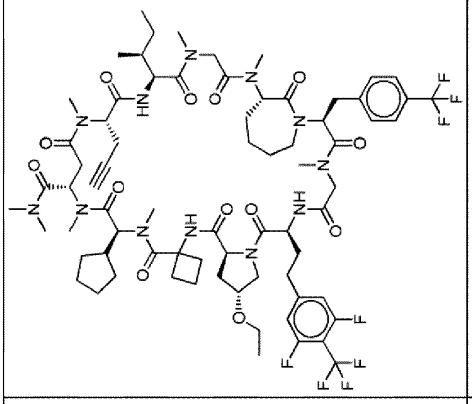
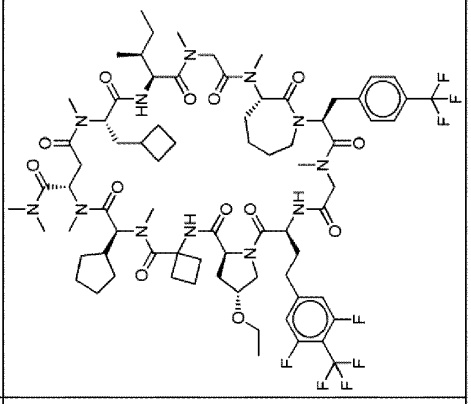
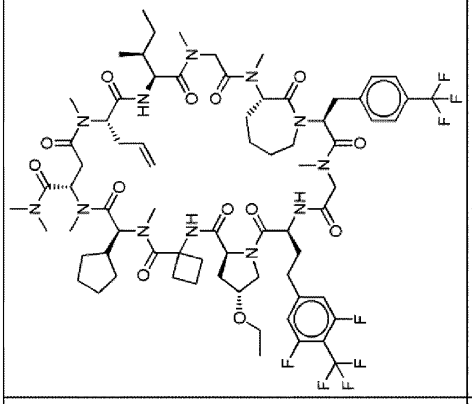
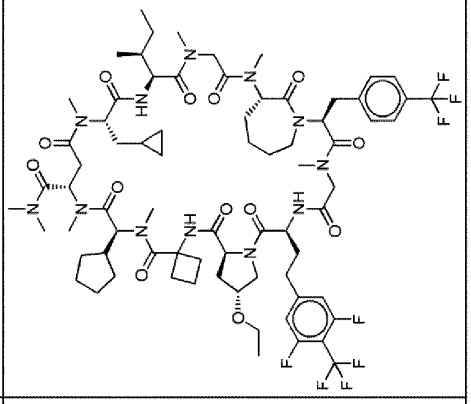
	
PP0 672	PP0 674
	
PP0 671	PP0 673

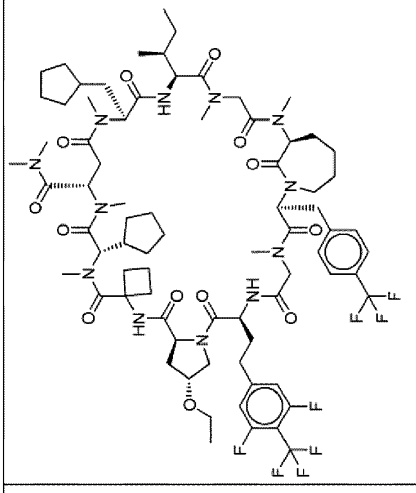
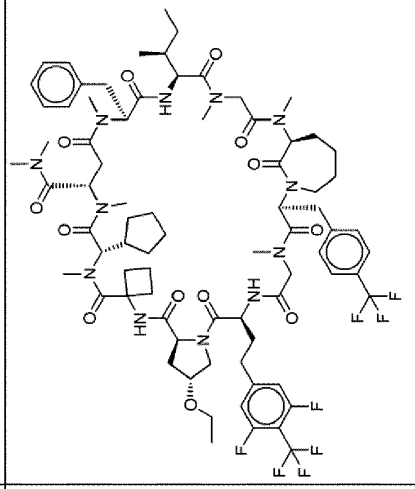
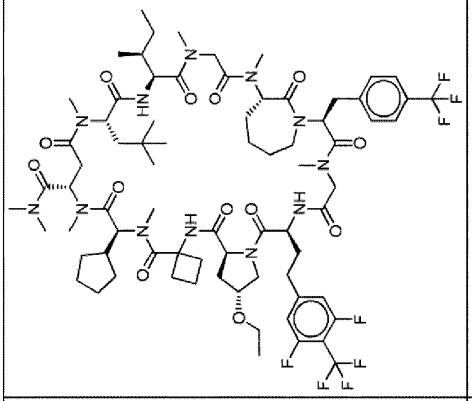
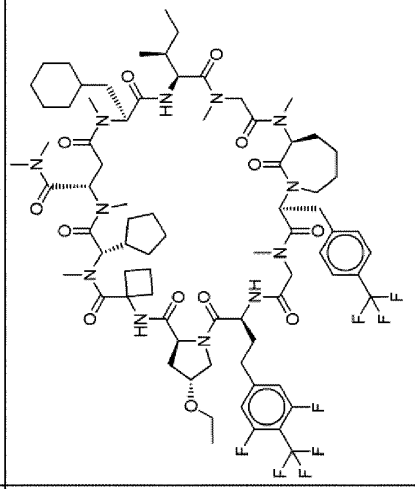
	
PP0 678	PP0 680
	
PP0 675	PP0 679

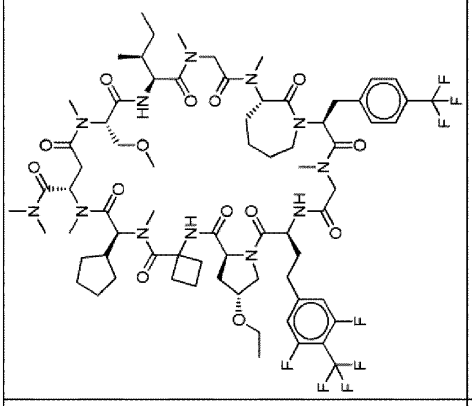
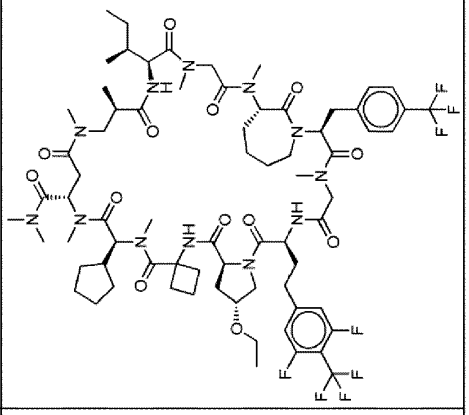
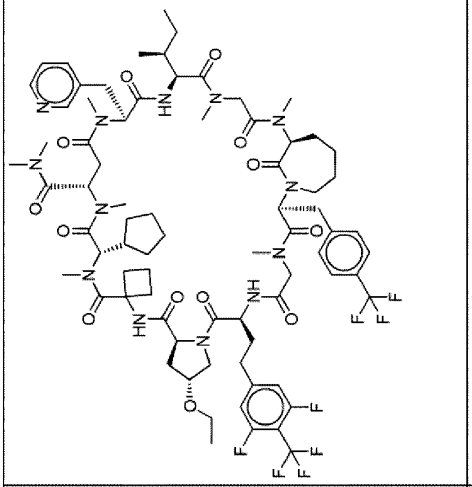
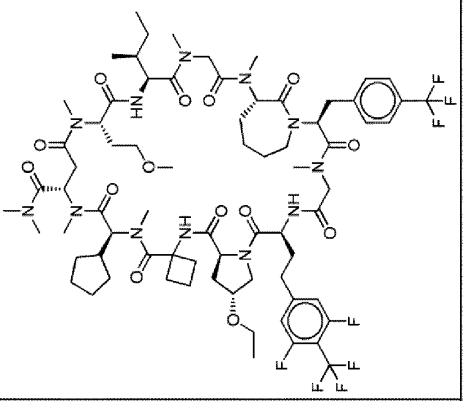
	
PP0 682	PP0 684
	
PP0 681	PP0 683

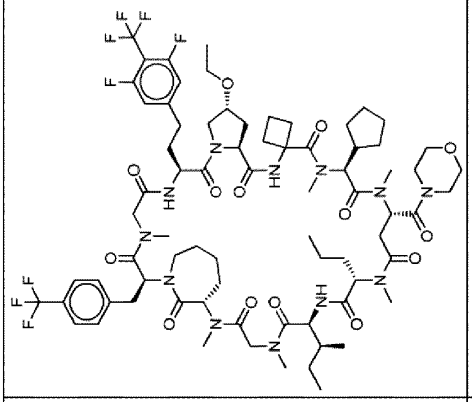
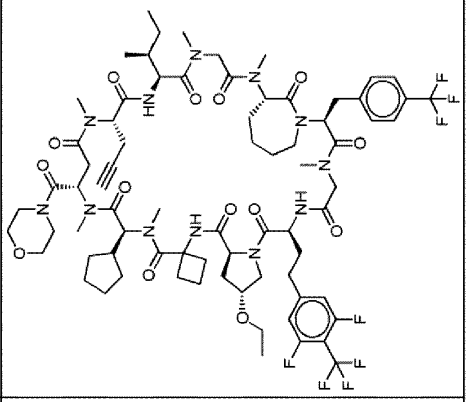
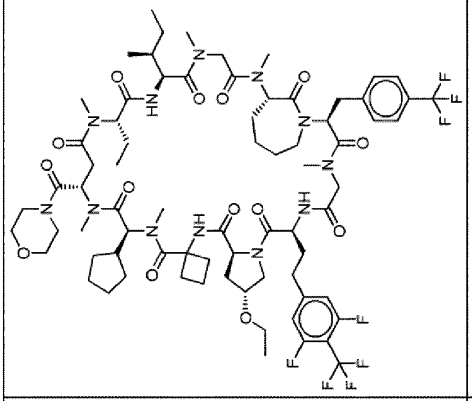
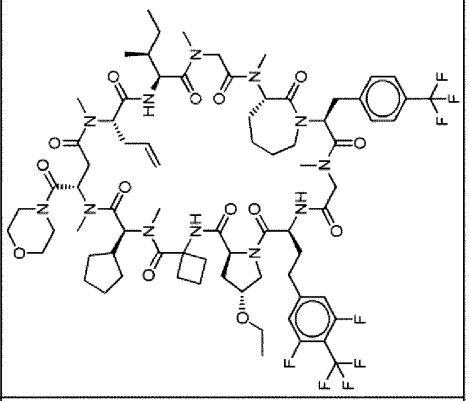
	
PP0 686	PP0 688
	
PP0 685	PP0 687

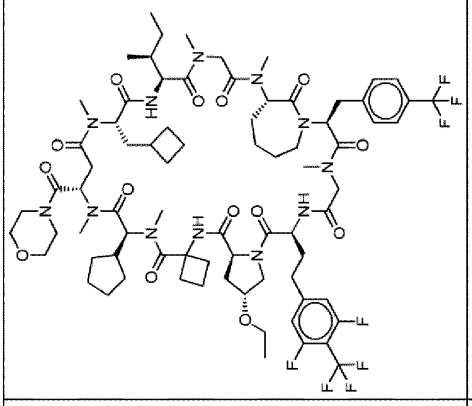
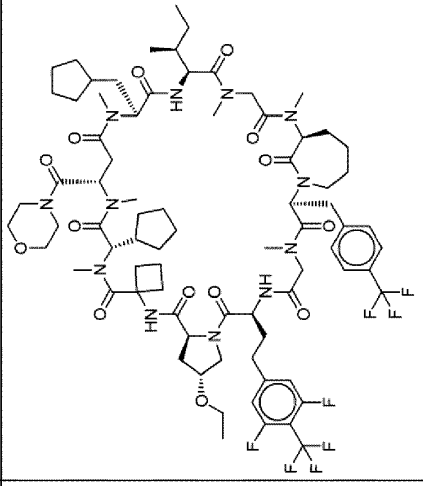
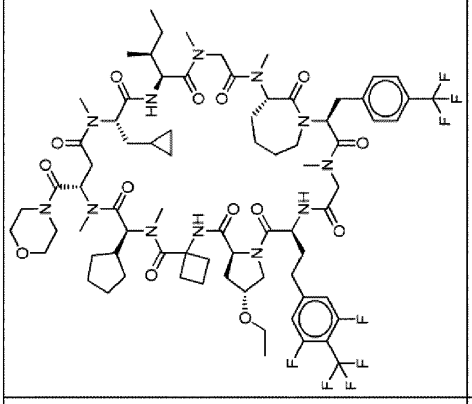
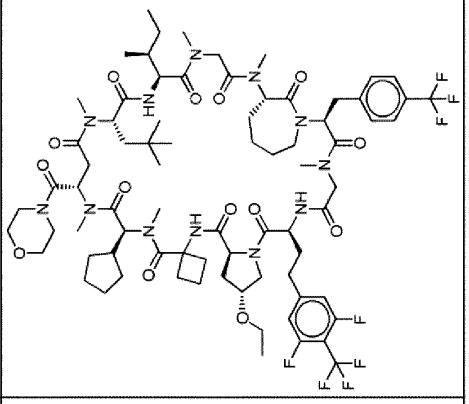
	
PP0 690	PP0 694
	
PP0 689	PP0 693

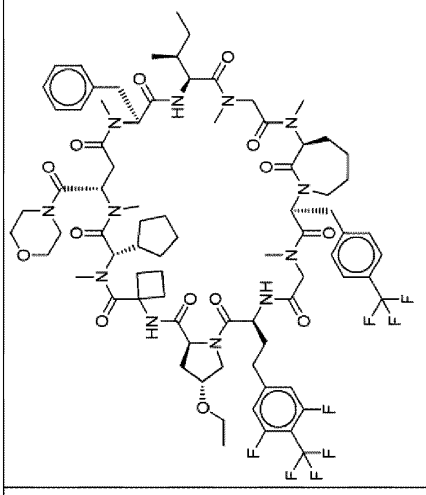
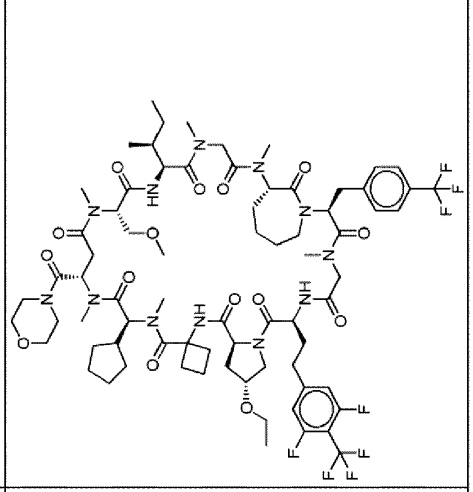
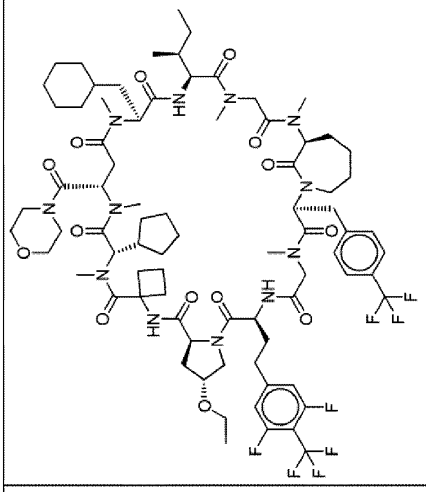
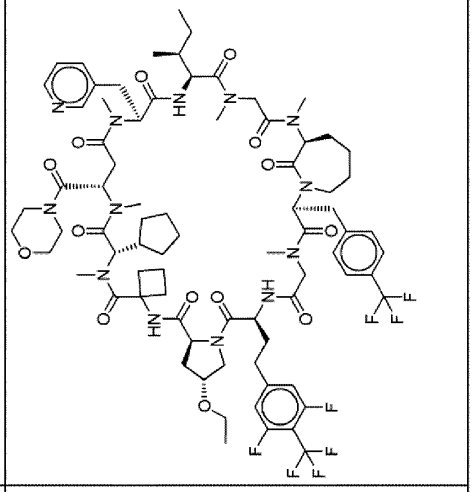
	
PP0 696	PP0 698
	
PP0 695	PP0 697

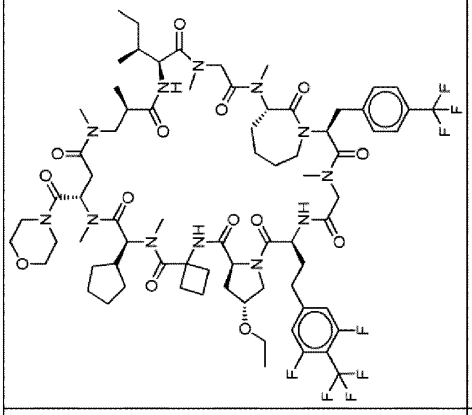
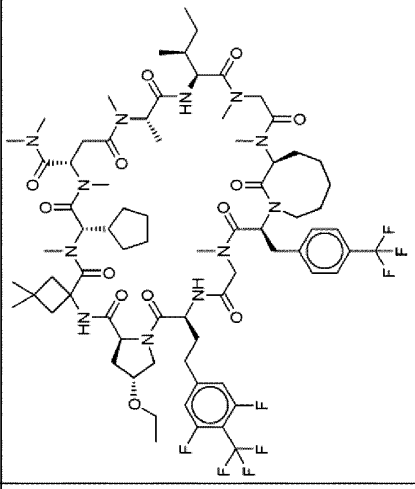
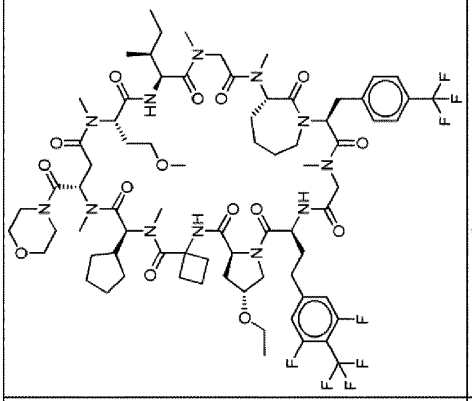
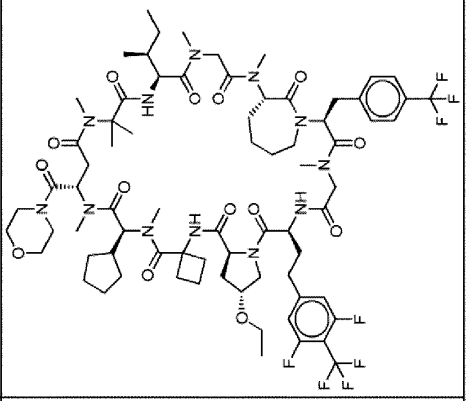
	
PP0 700	PP0 702
	
PP0 699	PP0 701

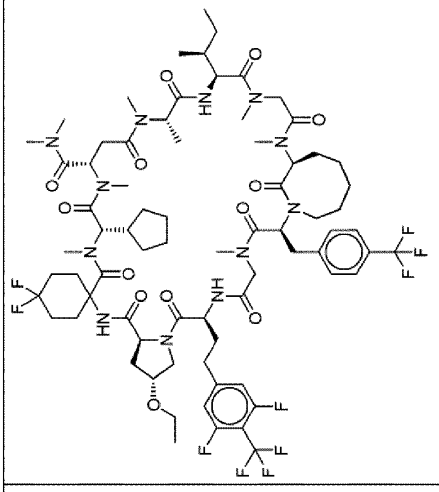
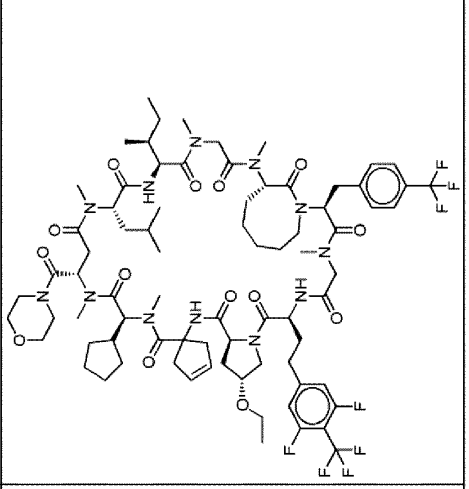
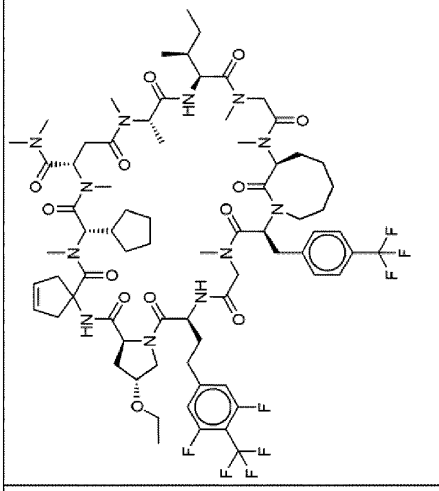
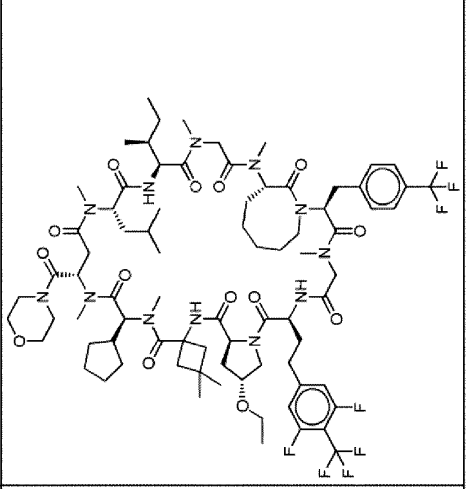
	
PP0 704	PP0 706
	
PP0 703	PP0 705

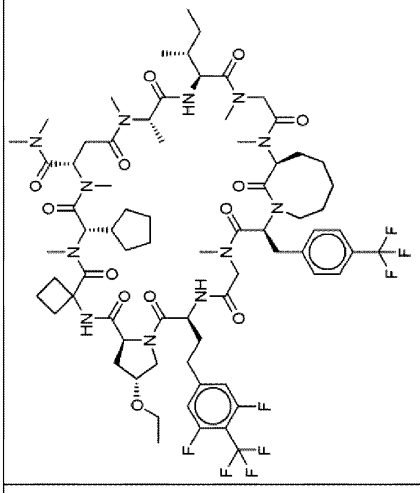
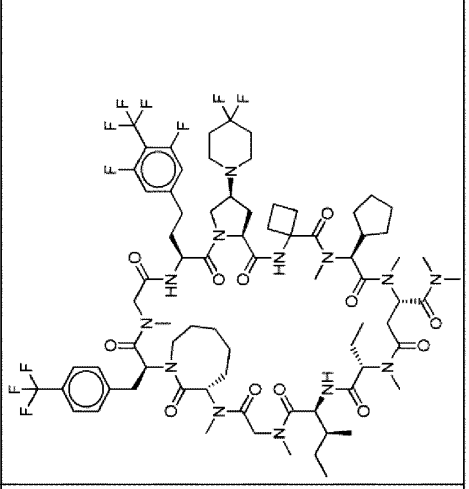
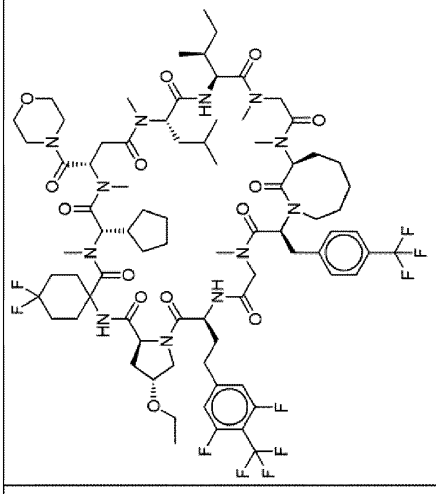
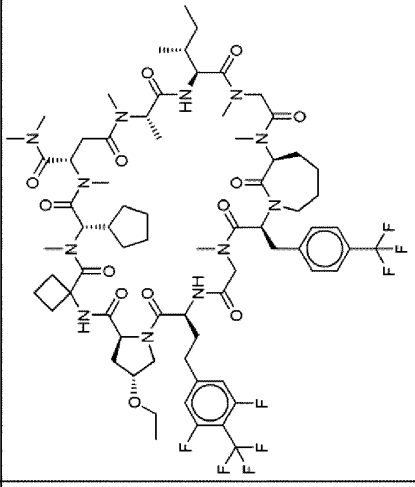
	
PP0 709	PP0 711
	
PP0 708	PP0 710

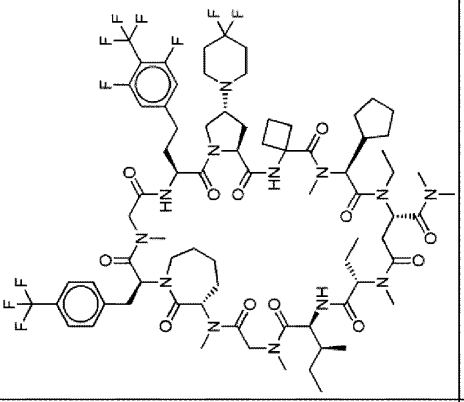
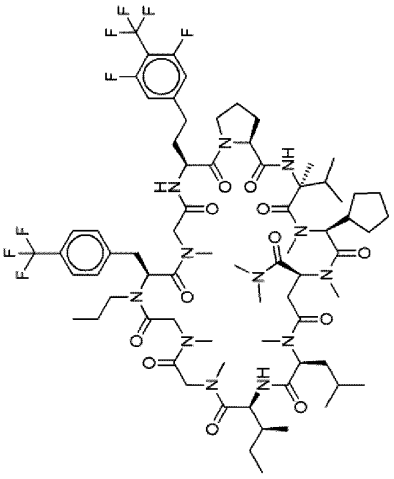
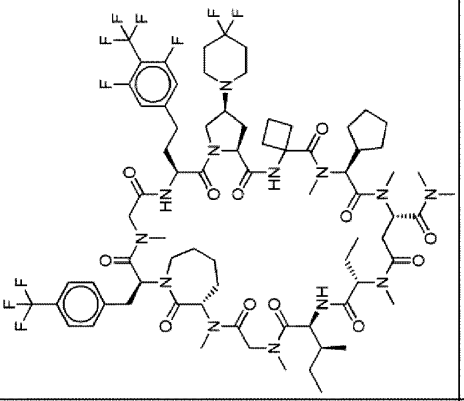
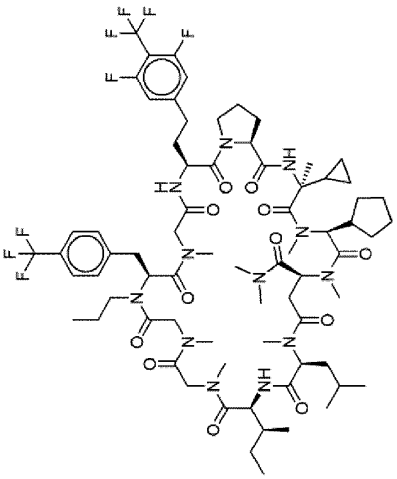
	
PP0 713	PP0 715
	
PP0 712	PP0 714

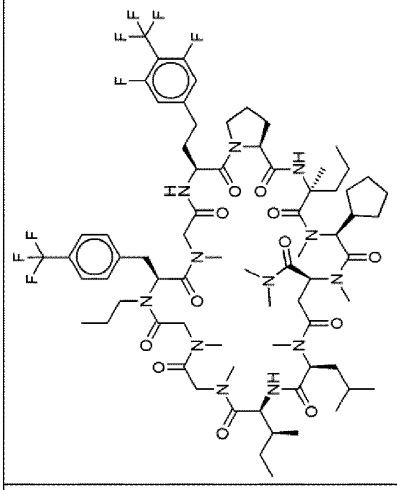
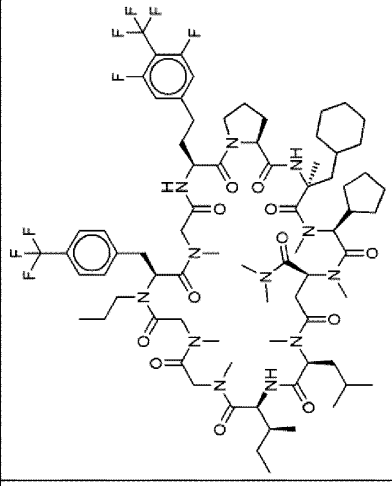
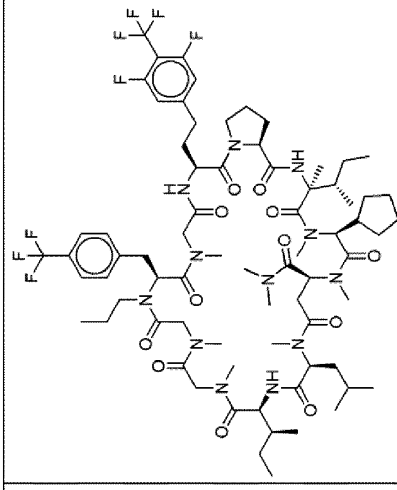
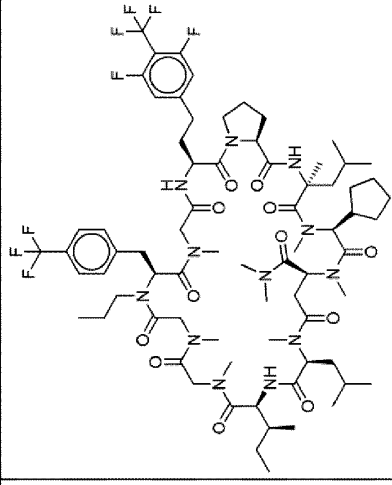
	
PP0 717	PP0 719
	
PP0 716	PP0 718

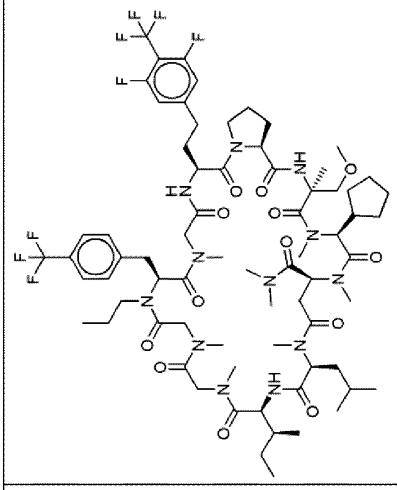
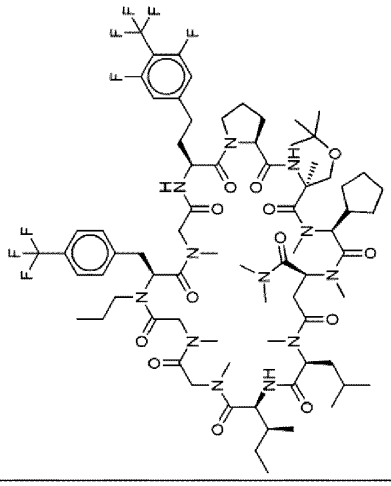
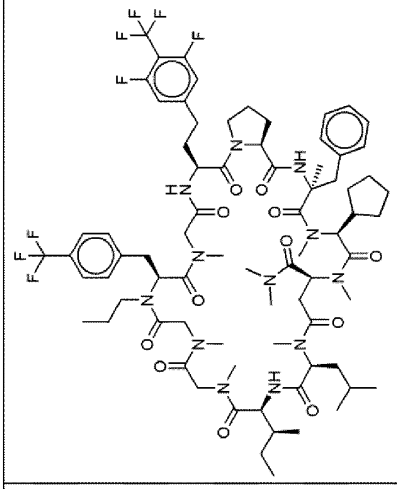
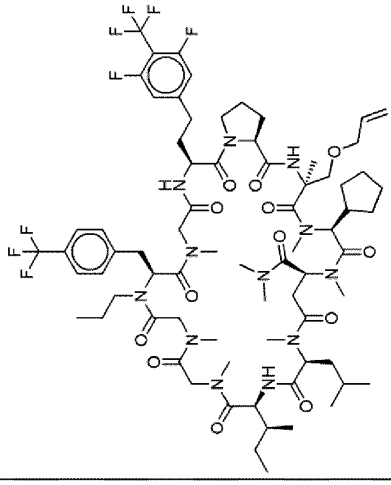
	
PP0 721	PP0 723
	
PP0 720	PP0 722

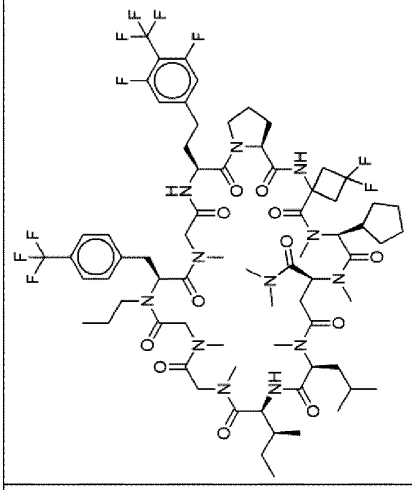
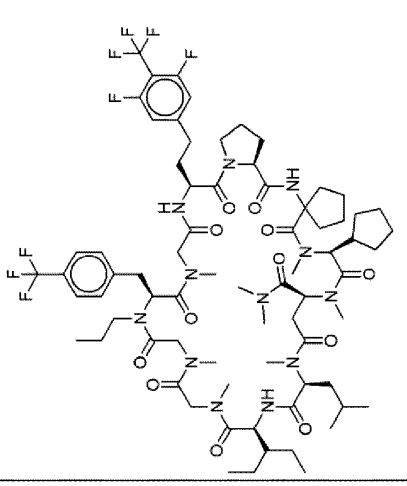
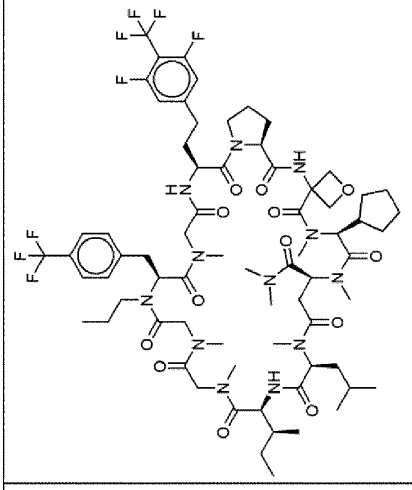
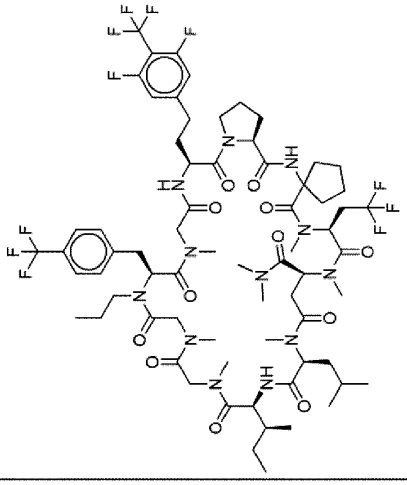
	
PP0 725	PP0 727
	
PP0 724	PP0 726

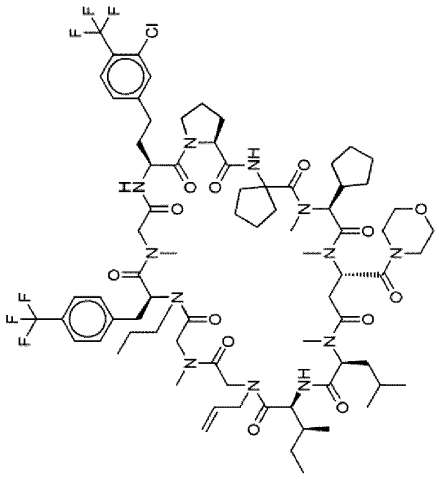
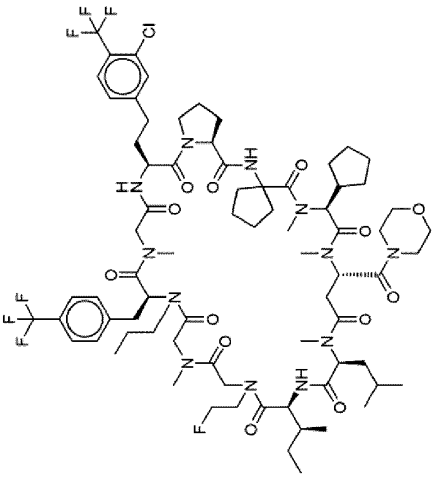
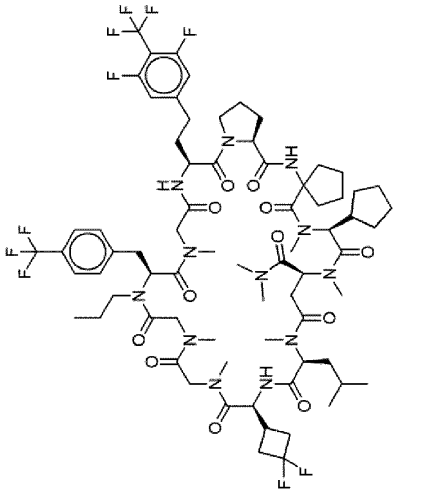
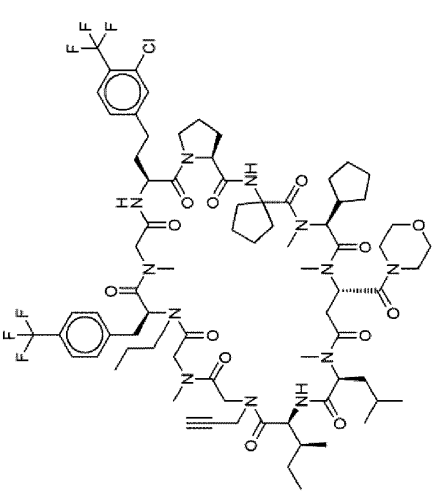
	
PP0 729	PP0 731
	
PP0 728	PP0 730

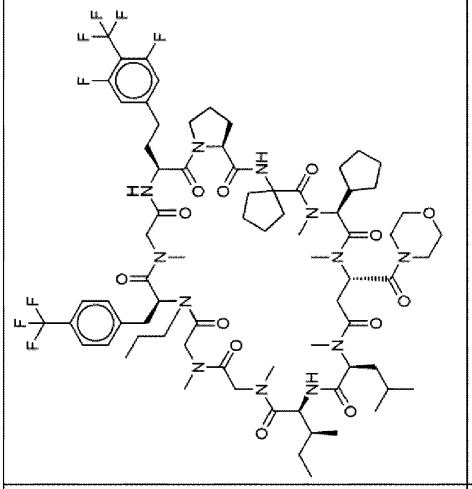
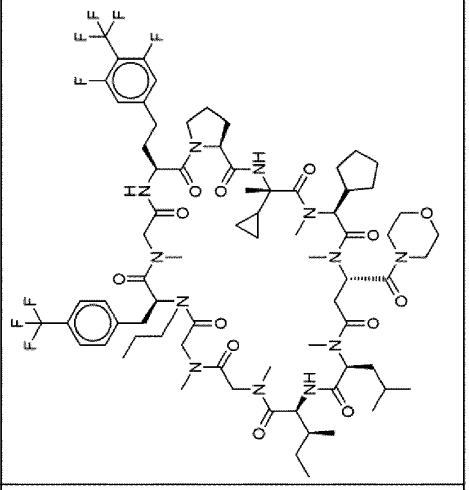
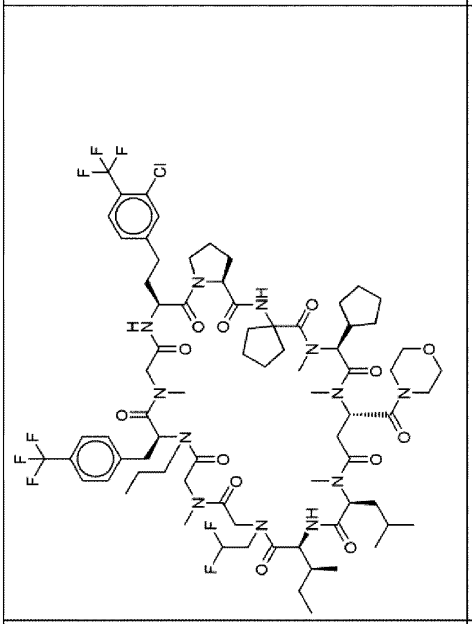
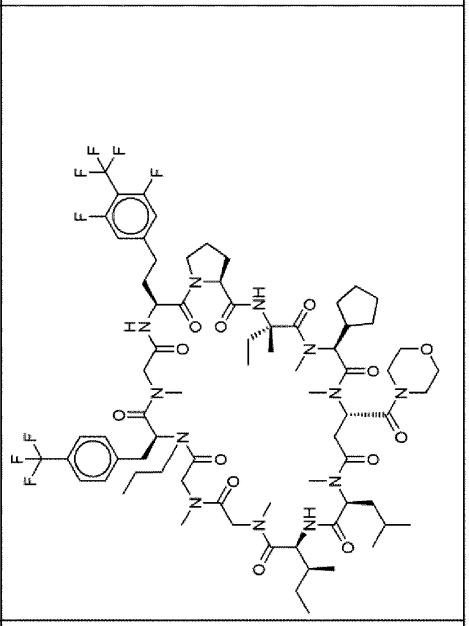
	
PP0 733	PP0 735
	
PP0 732	PP0 734

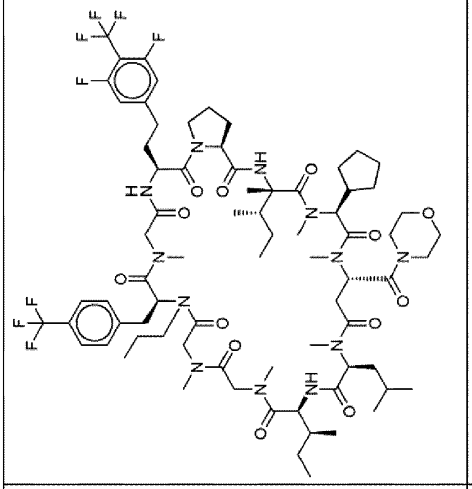
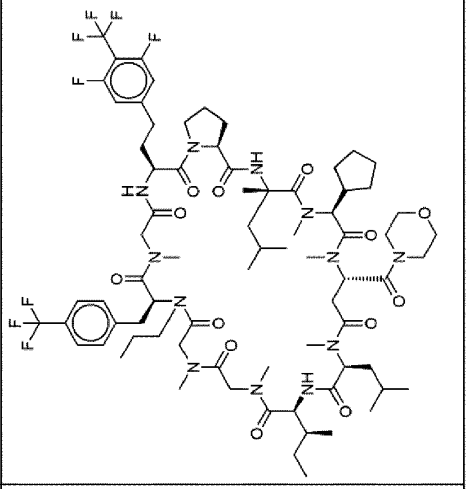
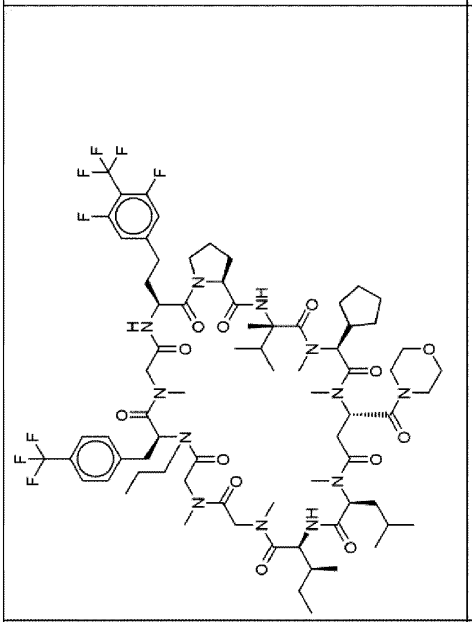
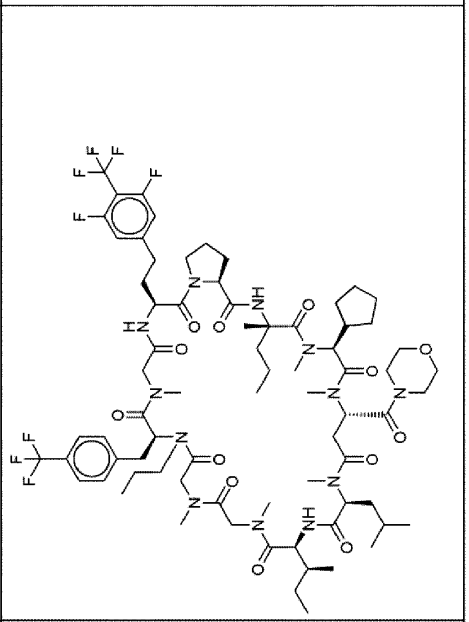
 PP0 737	 PP0 739
 PP0 736	 PP0 738

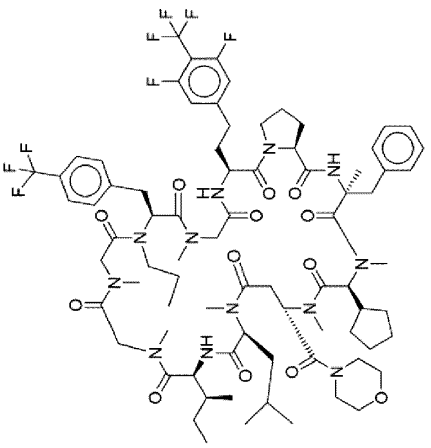
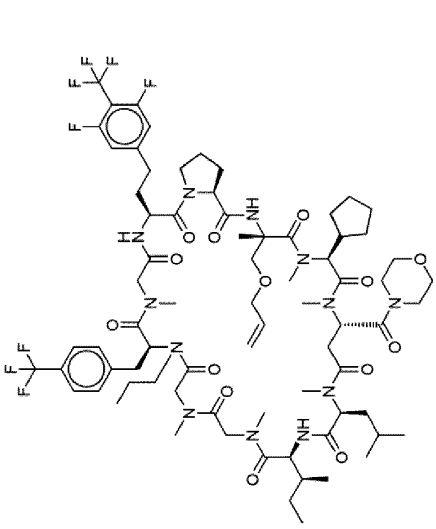
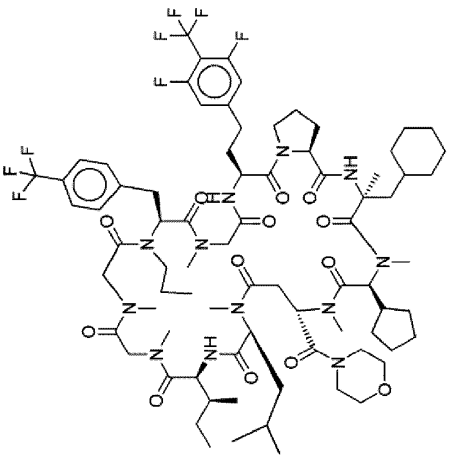
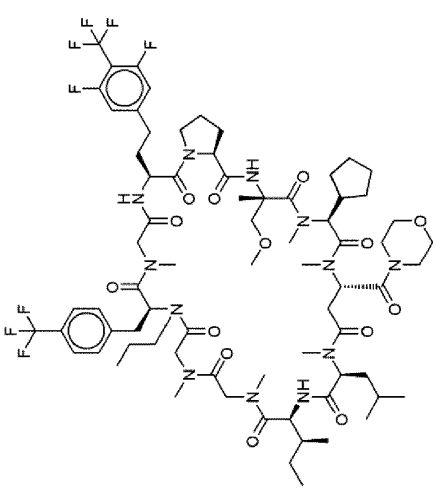
	
PP0 741	PP0 743
	
PP0 740	PP0 742

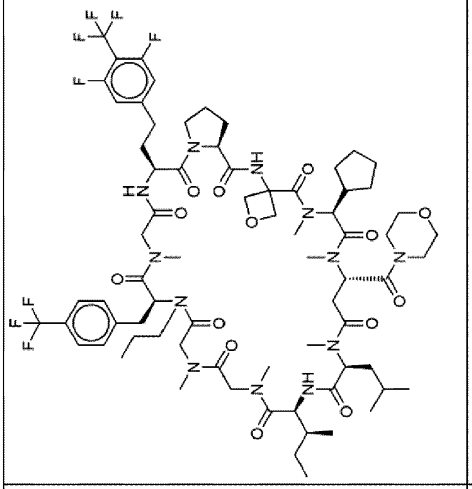
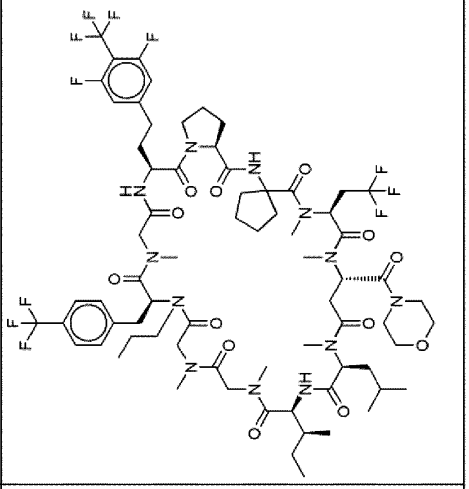
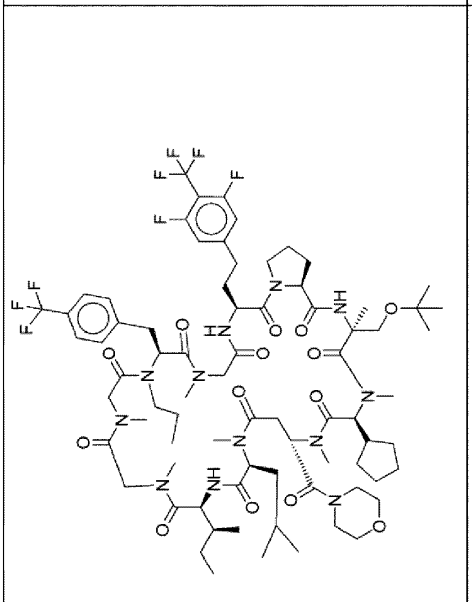
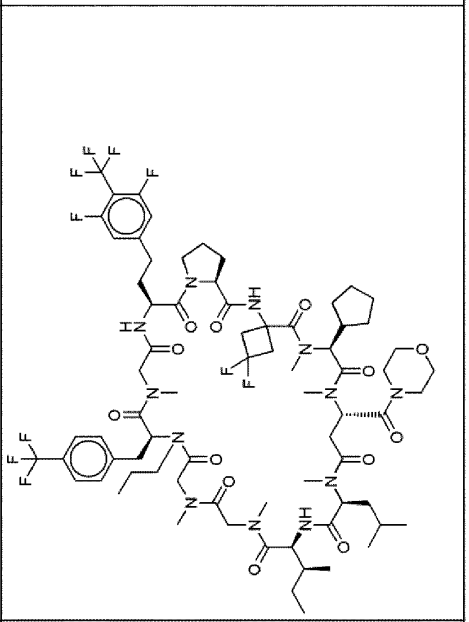
	
PP0 745	PP0 747
	
PP0 744	PP0 746

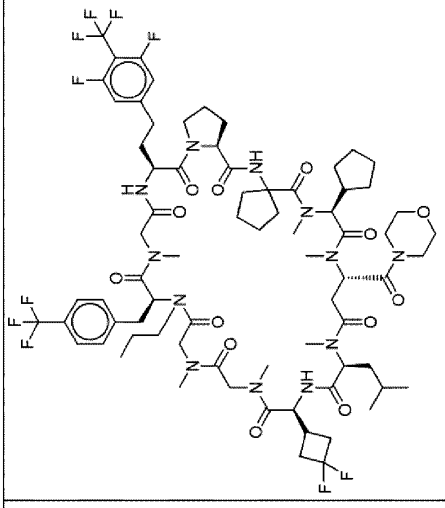
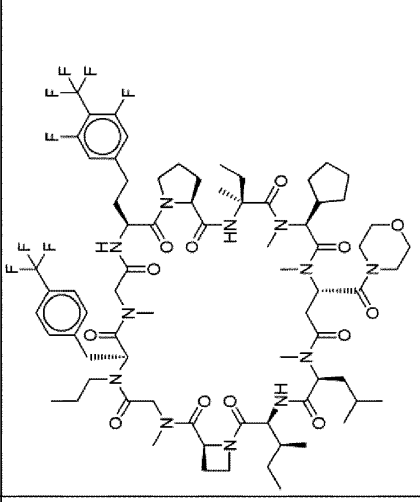
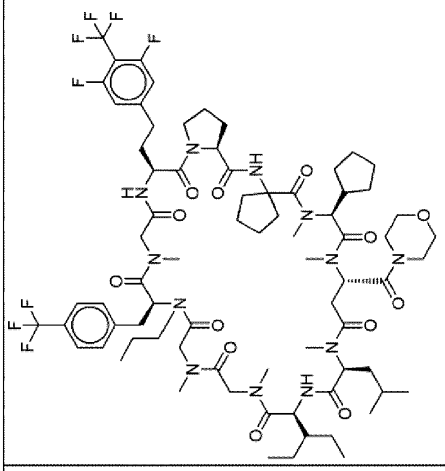
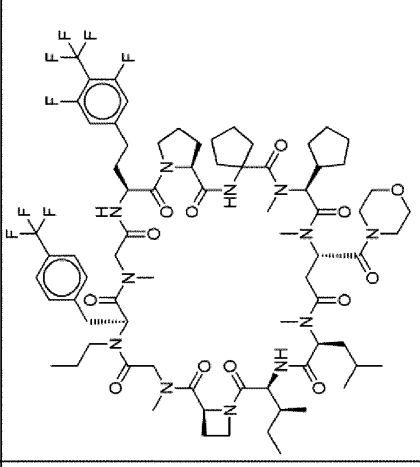
	
PP0 749	PP0 751
	
PP0 748	PP0 750

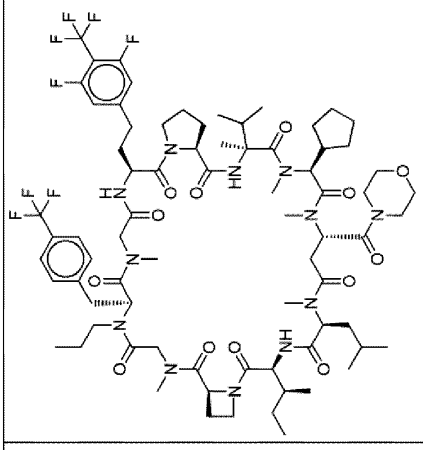
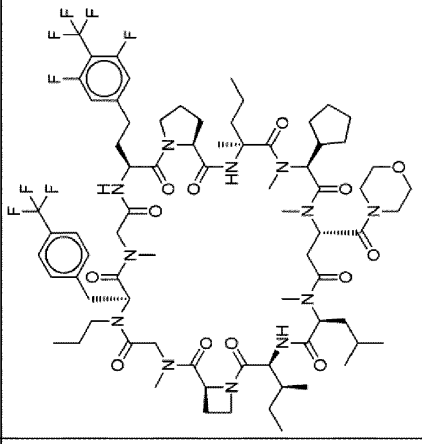
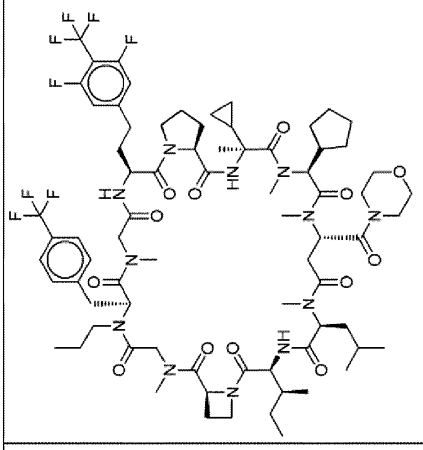
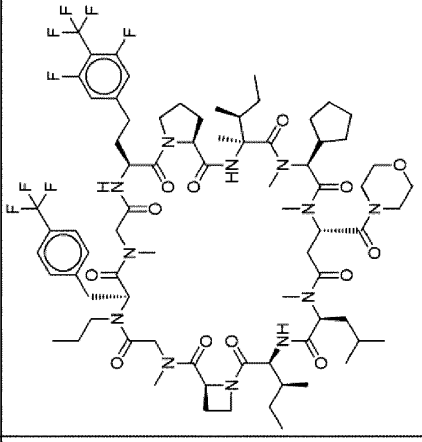
	
PP0 753	PP0 755
	
PP0 752	PP0 754

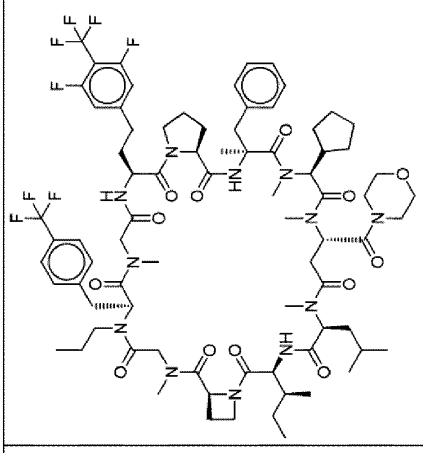
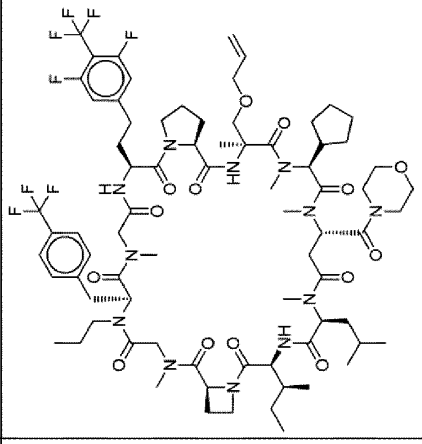
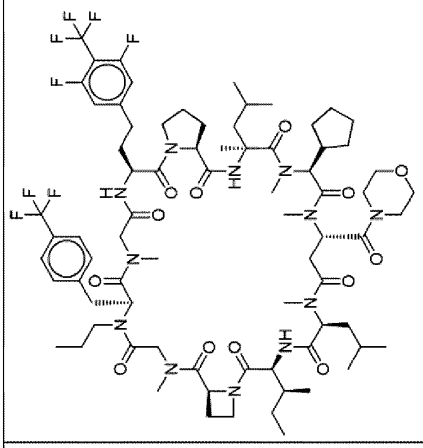
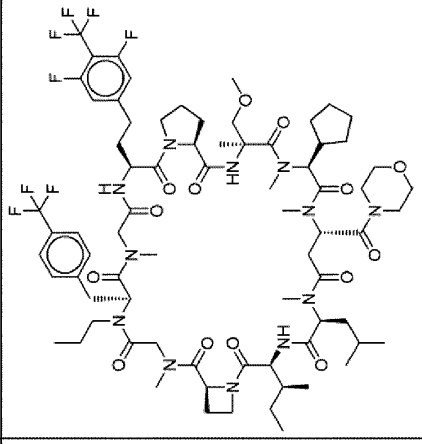
	
PP0 757	PP0 759
	
PP0 756	PP0 758

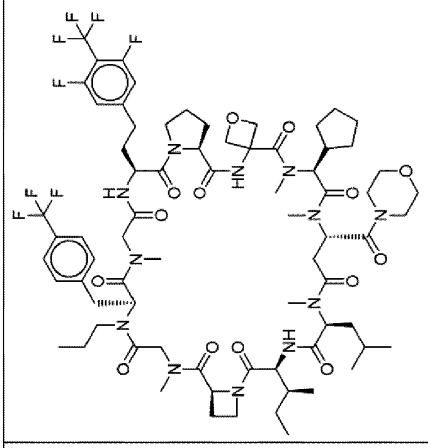
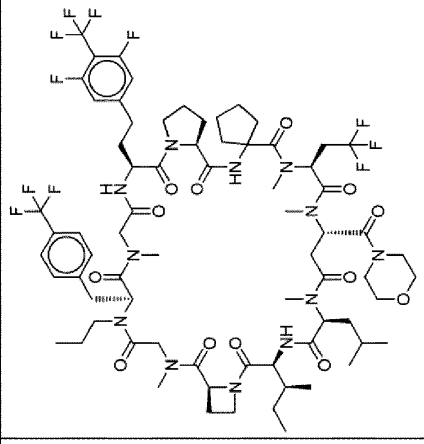
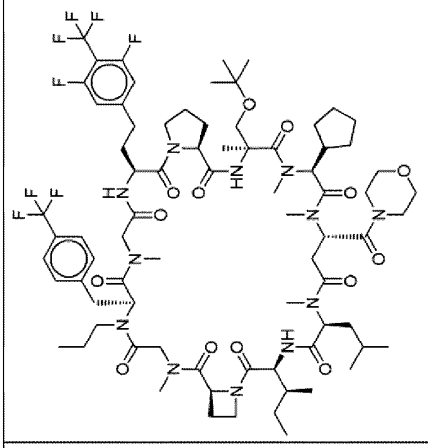
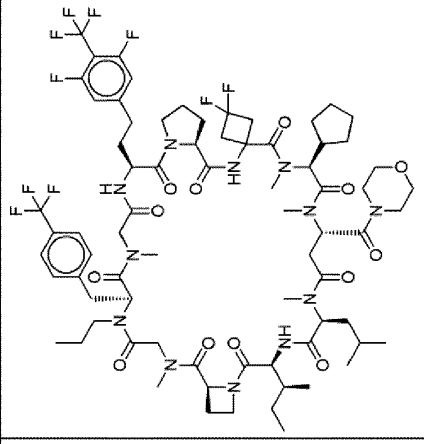
	
PP0 761	PP0 763
	
PP0 760	PP0 762

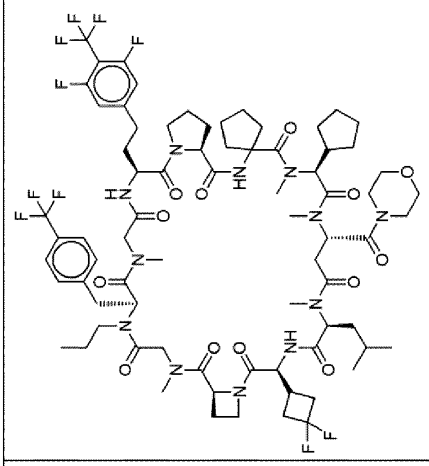
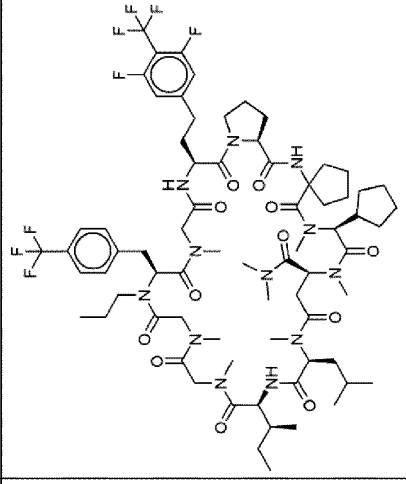
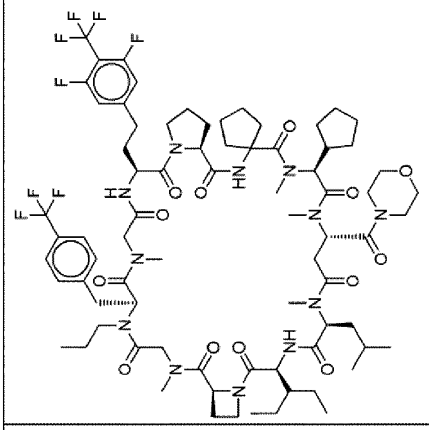
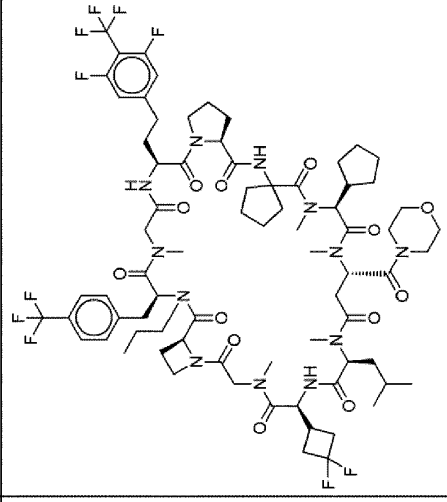
	
PP0 765	PP0 767
	
PP0 764	PP0 766

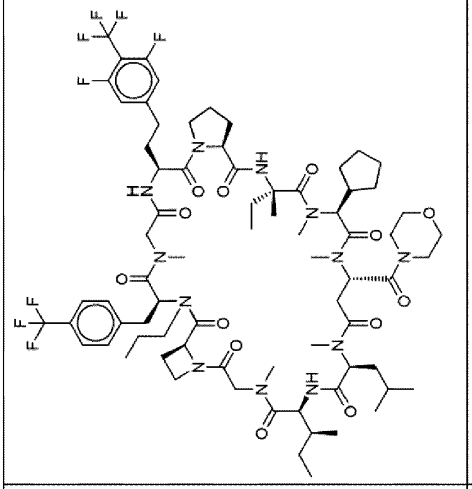
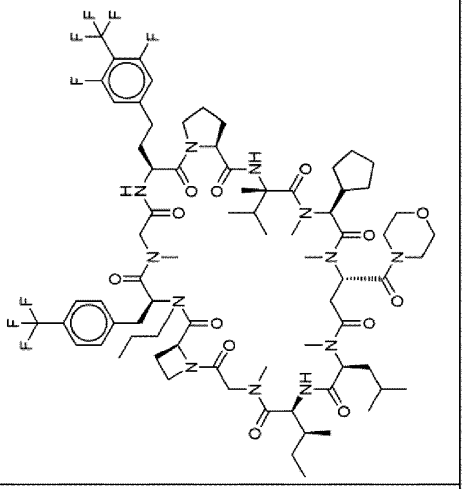
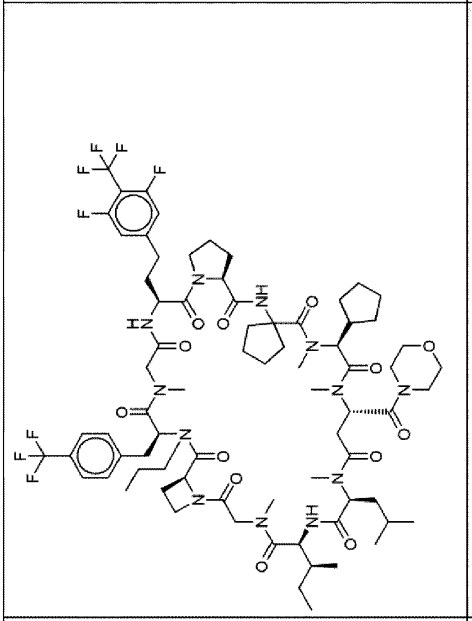
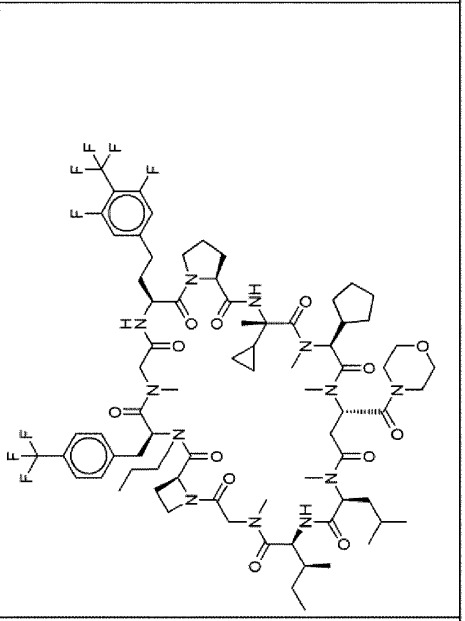
 PP0 769	 PP0 771
 PP0 768	 PP0 770

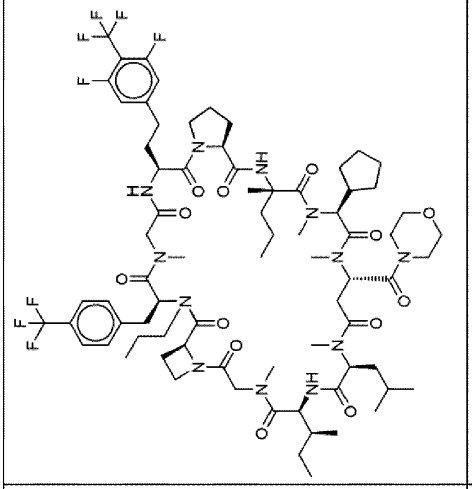
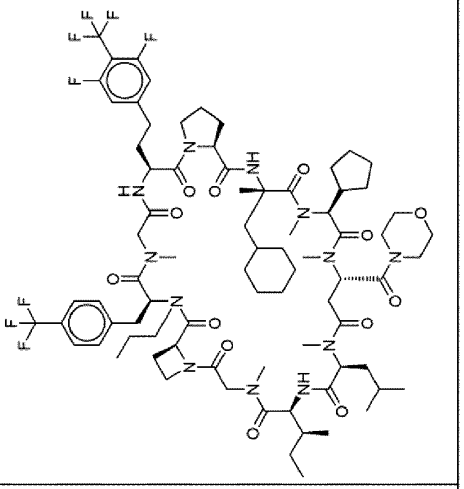
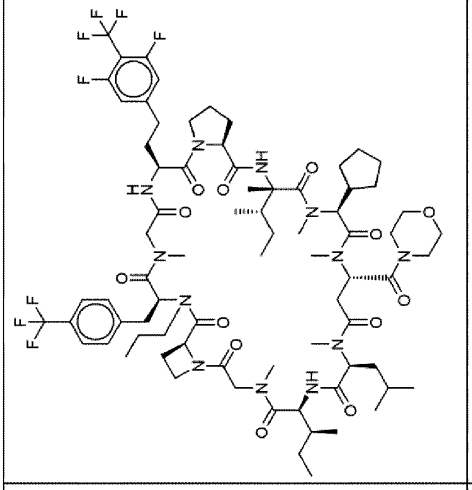
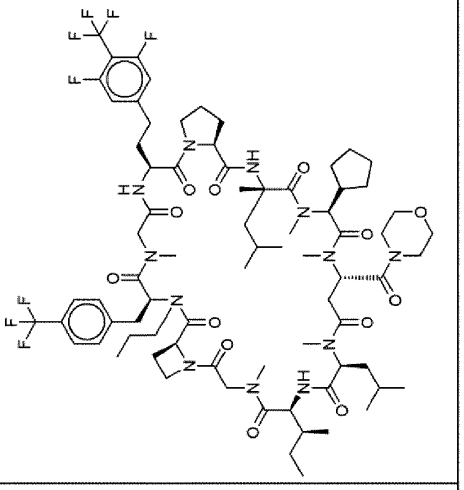
 PP0 773	 PP0 775
 PP0 772	 PP0 774

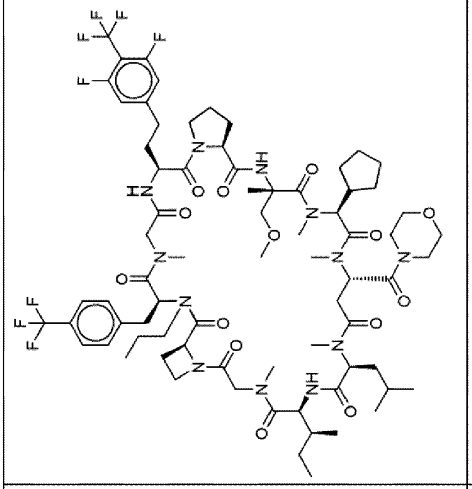
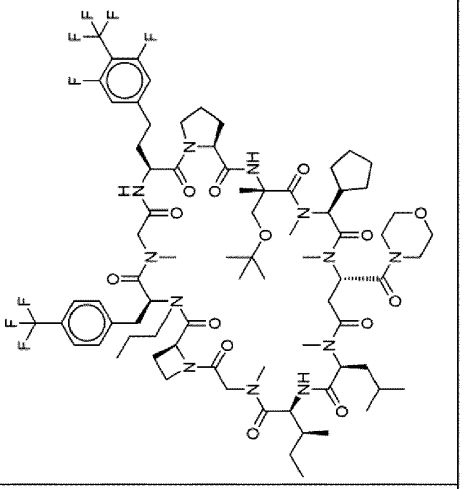
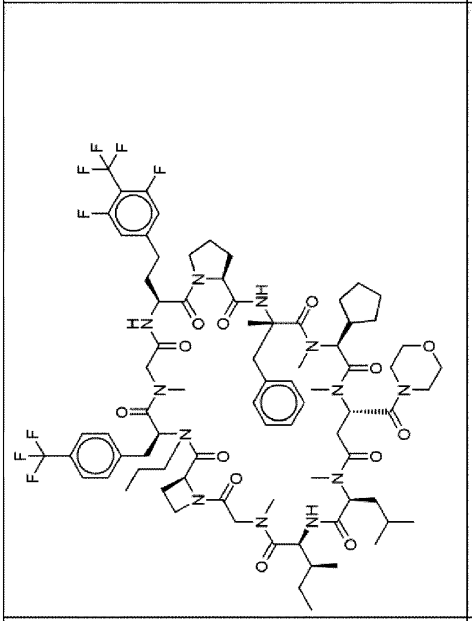
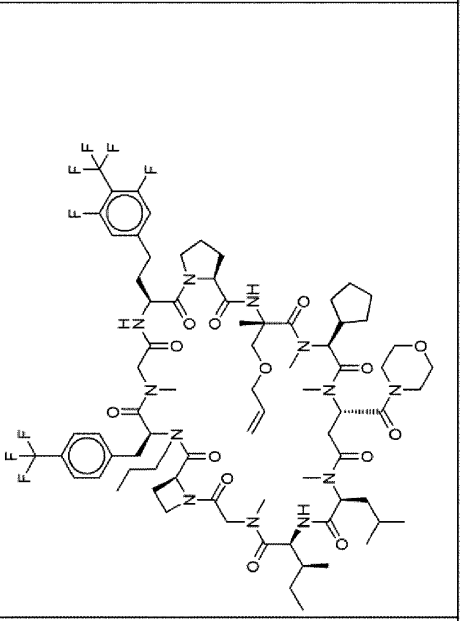
 PP0 778	 PP0 780
 PP0 776	 PP0 779

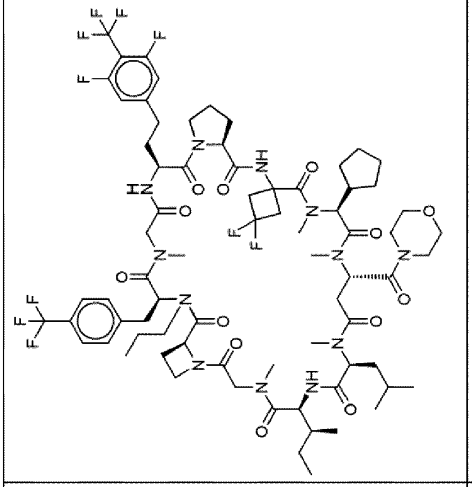
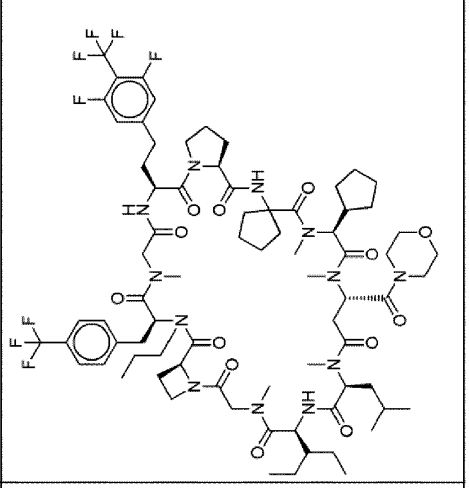
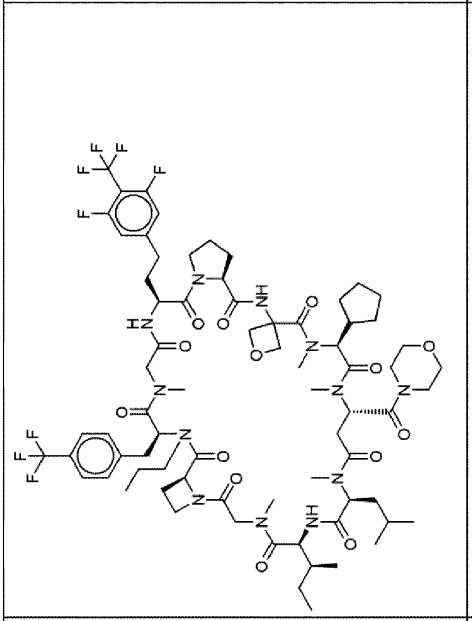
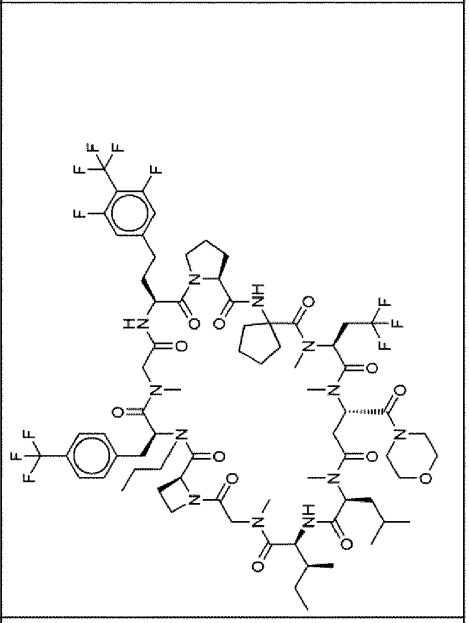
	
PP0 782	PP0 784
	
PP0 781	PP0 783

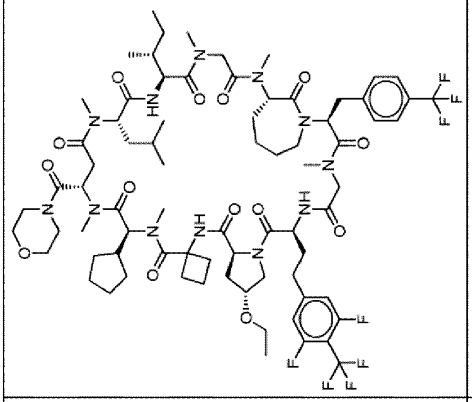
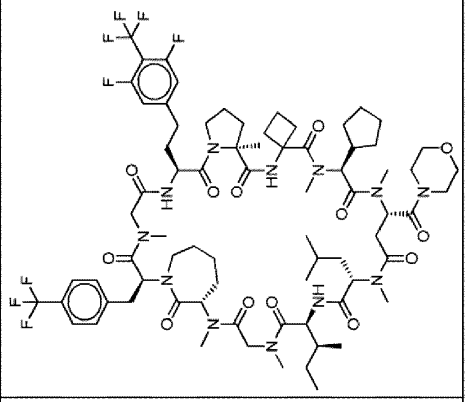
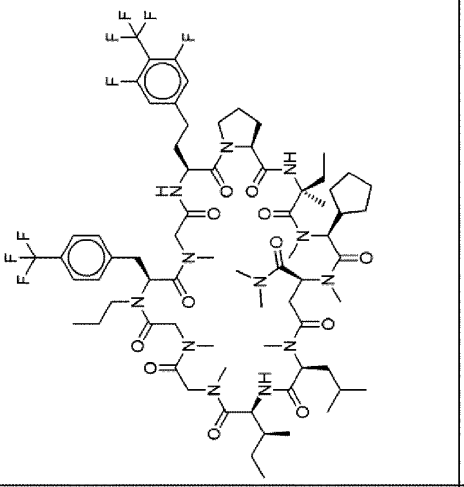
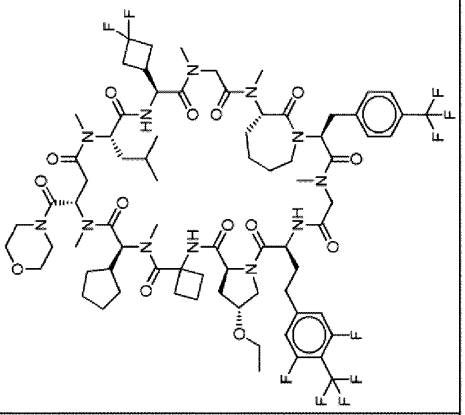
 PP0 786	 PP0 788
 PP0 785	 PP0 787

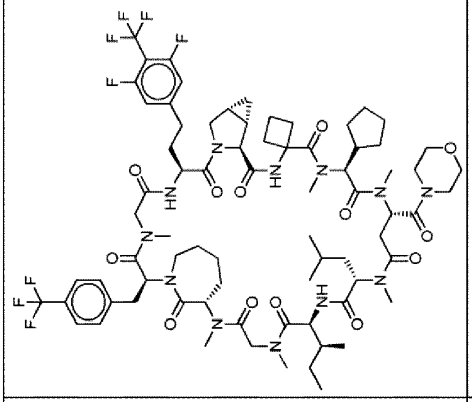
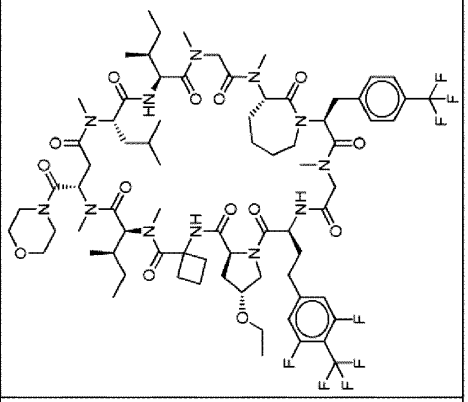
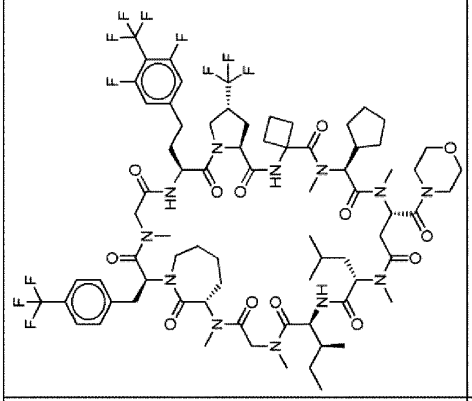
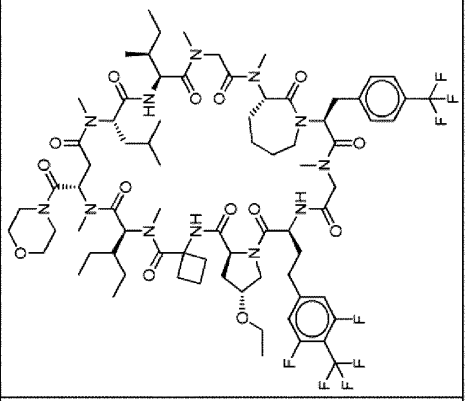
 PP0 790	 PP0 792
 PP0 789	 PP0 791

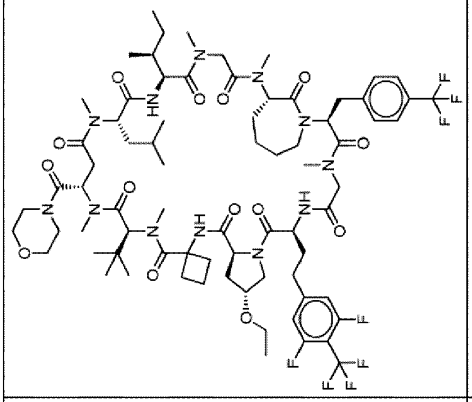
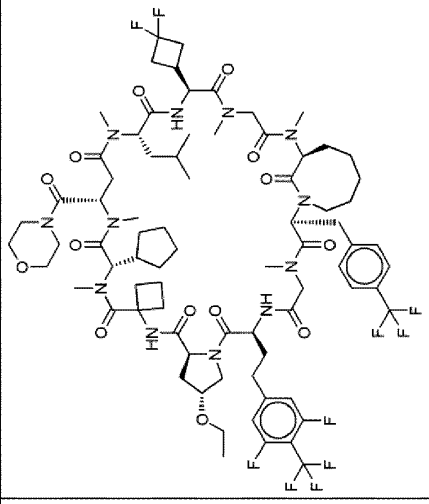
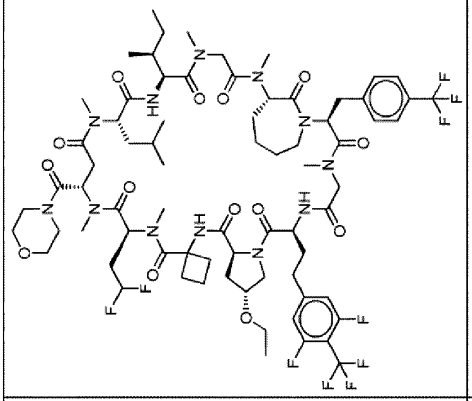
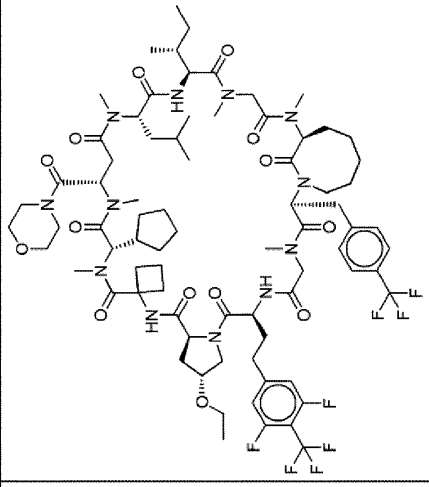
	
PP0 794	PP0 796
	
PP0 793	PP0 795

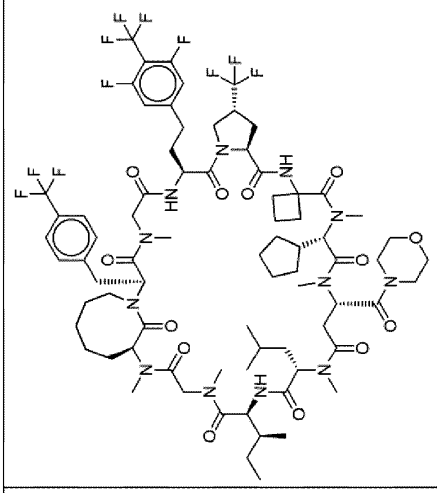
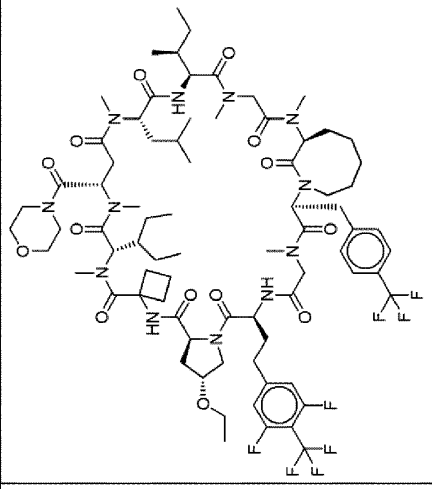
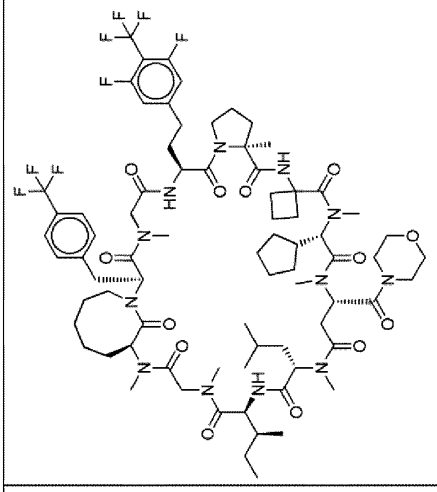
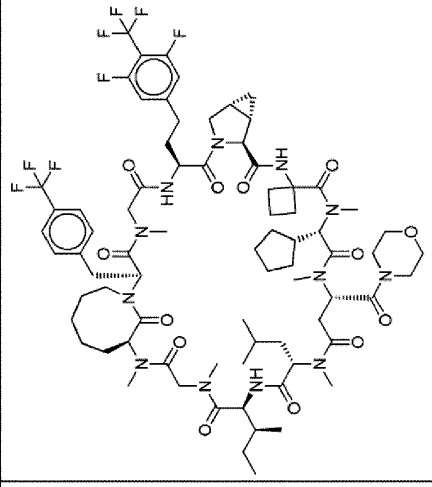
 PP0 798	 PP0 800
 PP0 797	 PP0 799

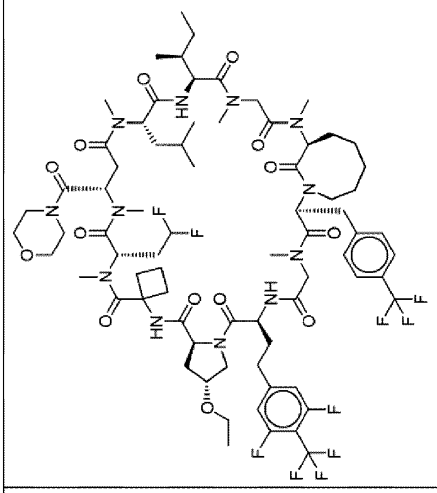
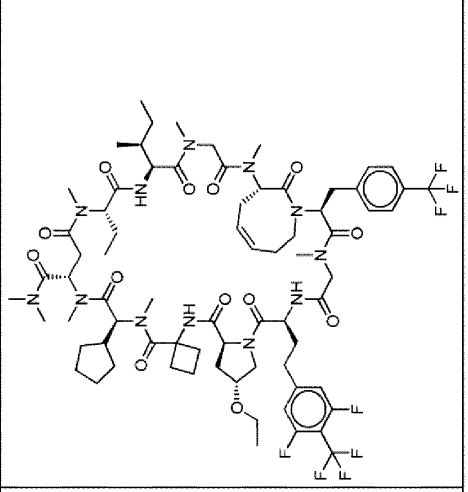
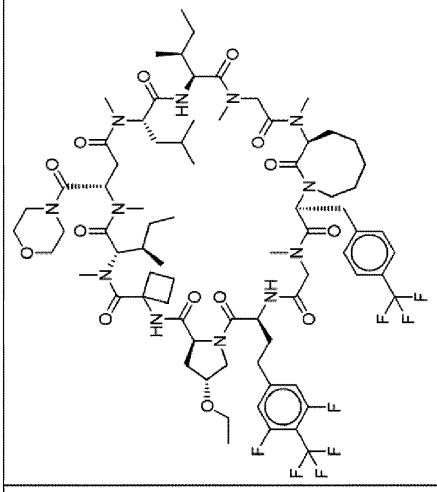
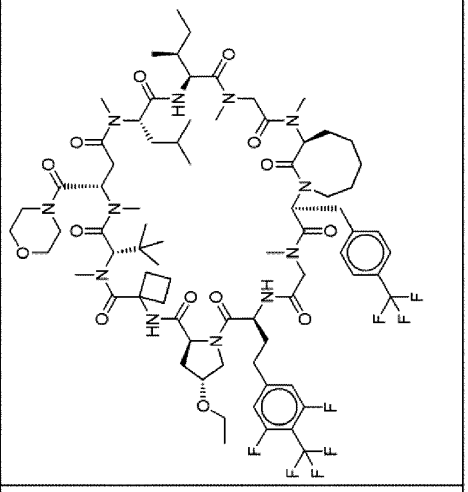
	
PP0 802	PP0 804
	
PP0 801	PP0 803

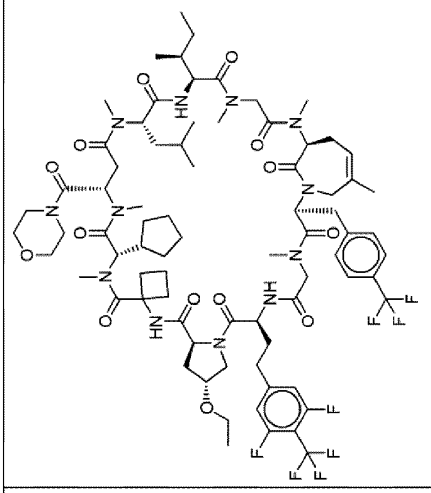
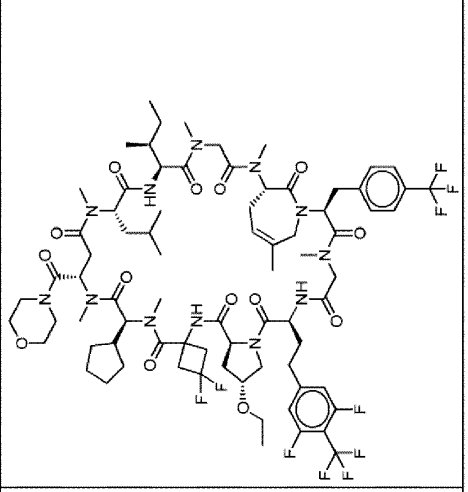
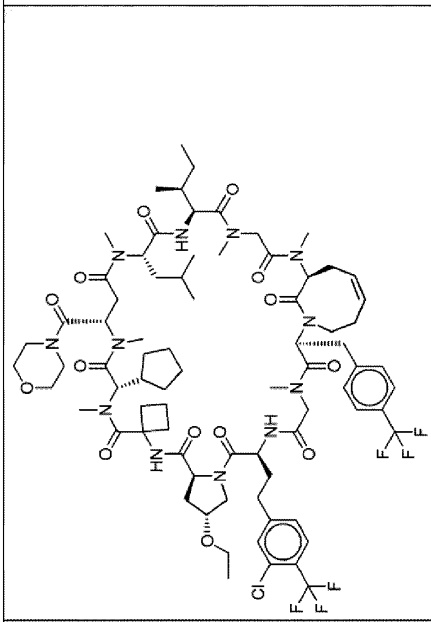
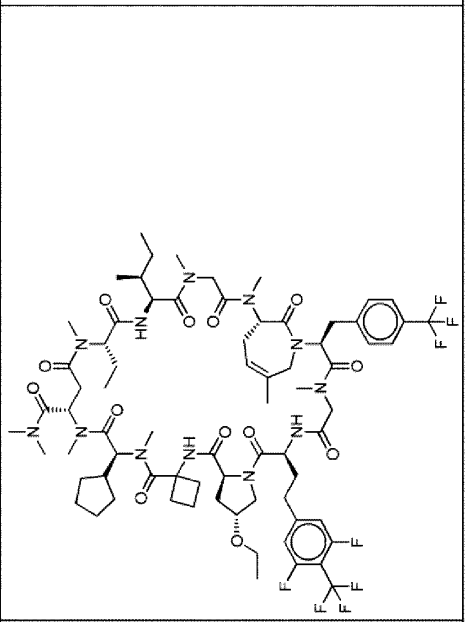
	
PP0 806	PP0 808
	
PP0 805	PP0 807

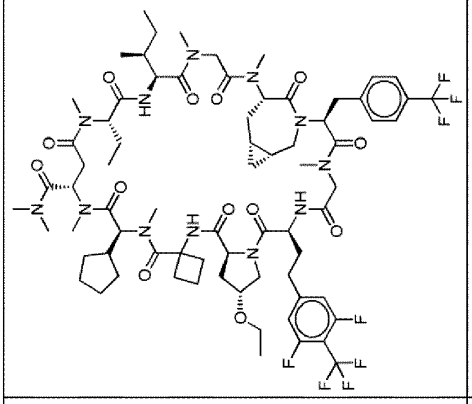
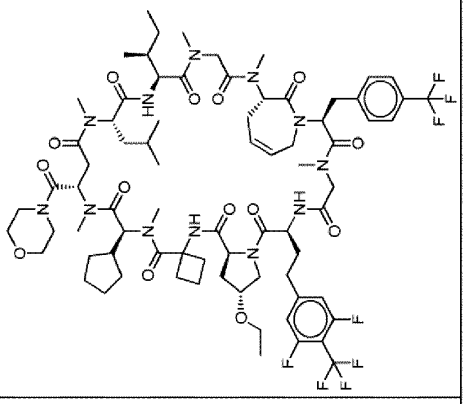
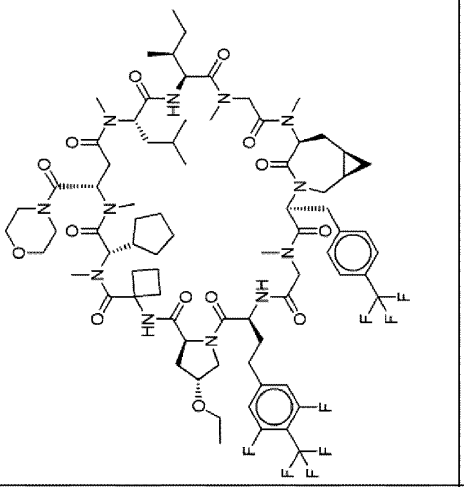
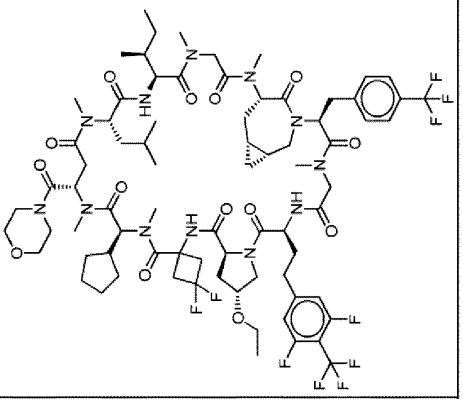
	
PP0 810	PP0 812
	
PP0 809	PP0 811

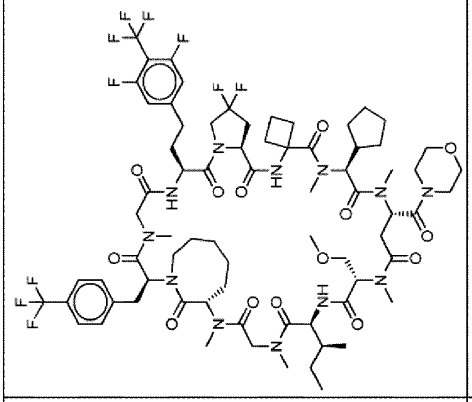
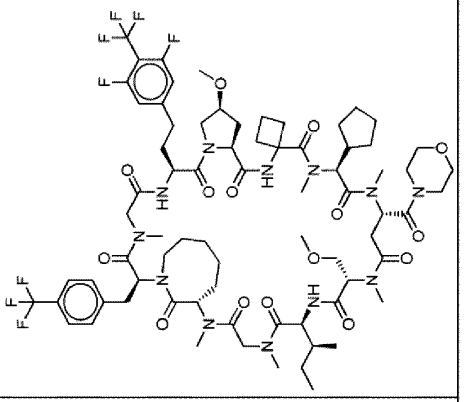
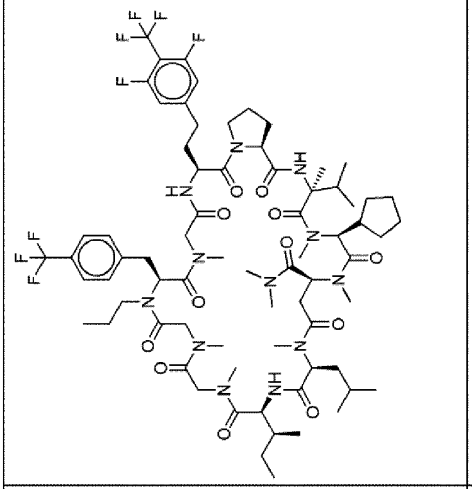
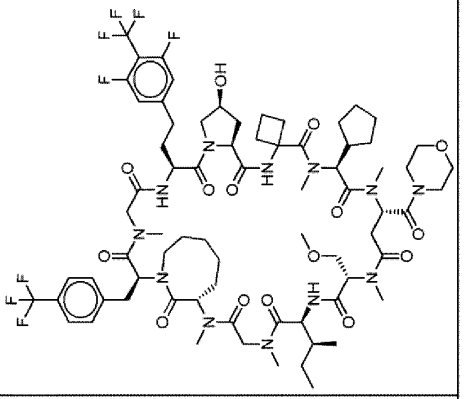
	
PP0 814	PP0 816
	
PP0 813	PP0 815

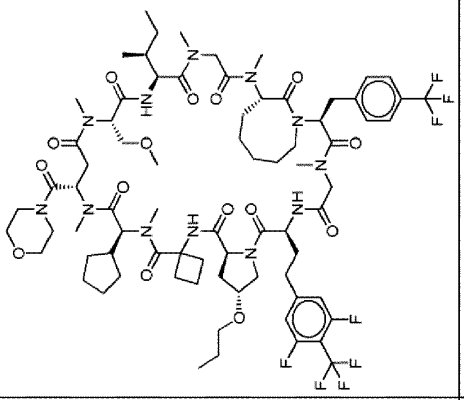
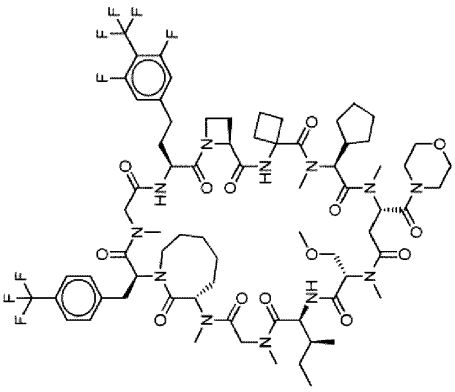
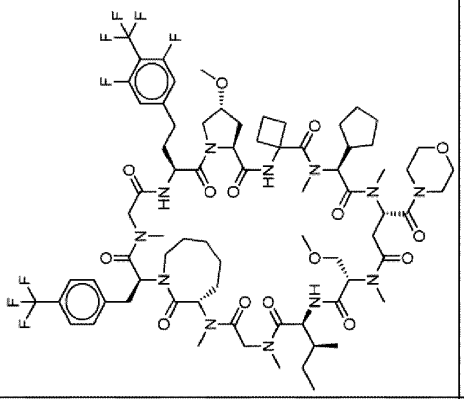
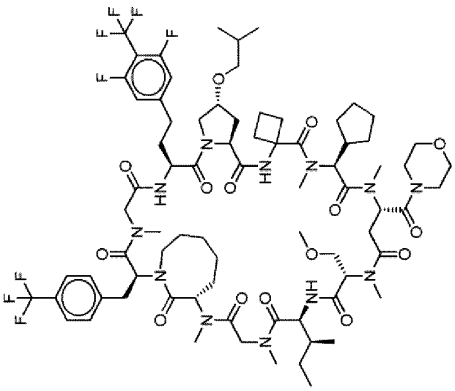
	
PP0 818	PP0 820
	
PP0 817	PP0 819

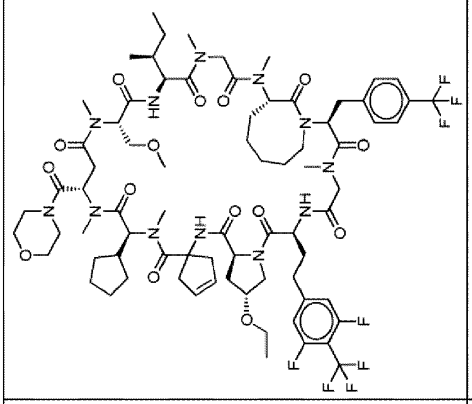
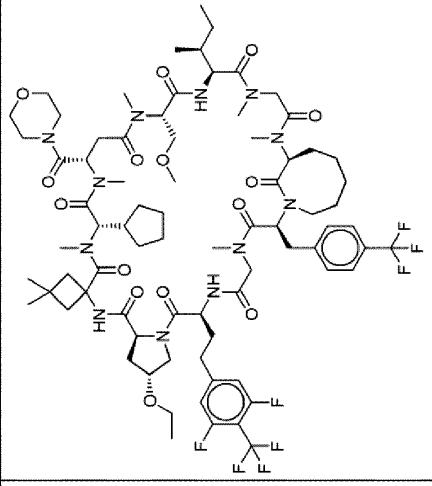
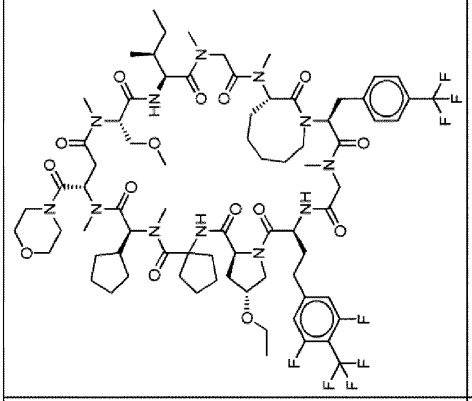
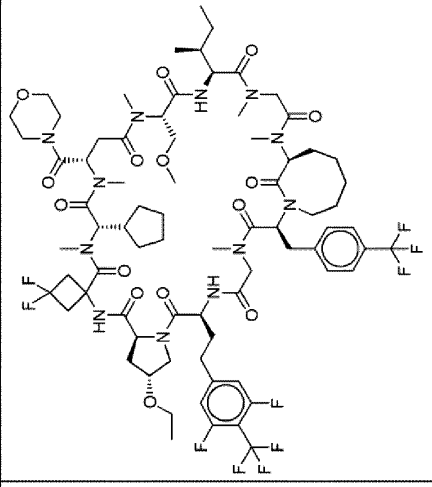
	
PP0 822	PP0 824
	
PP0 821	PP0 823

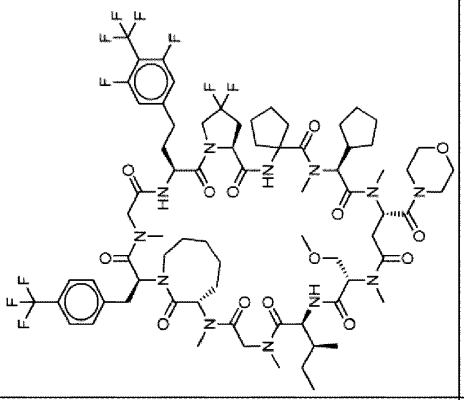
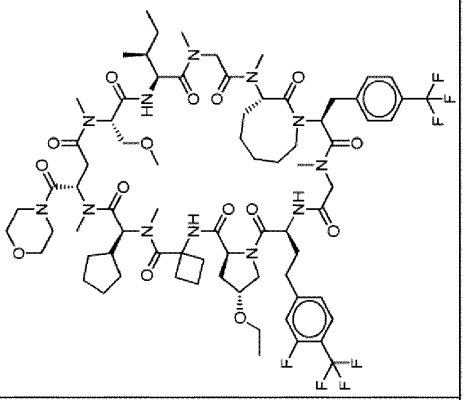
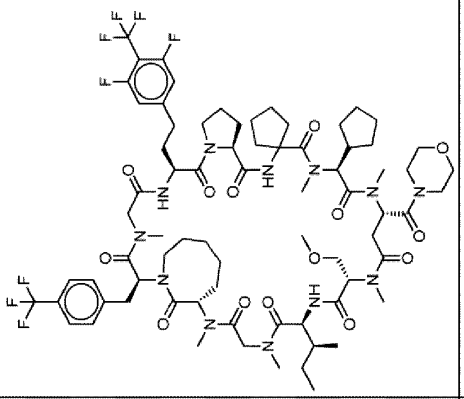
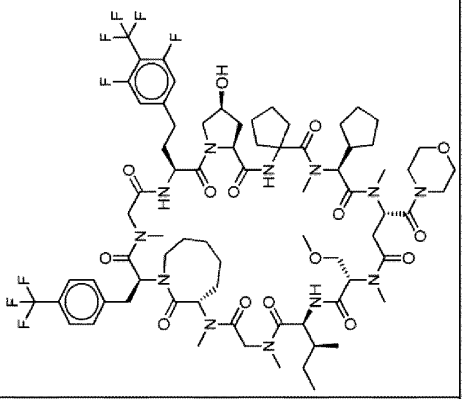
	
PP0 826	PP0 828
	
PP0 825	PP0 827

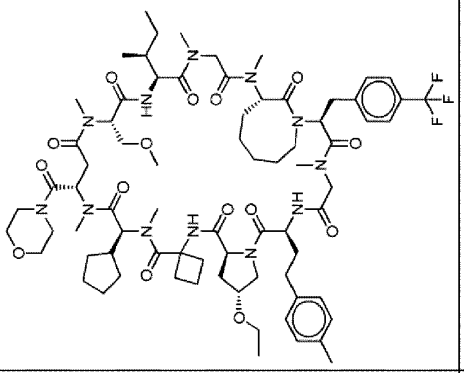
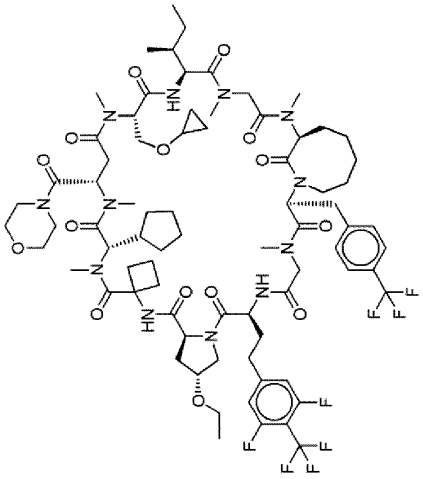
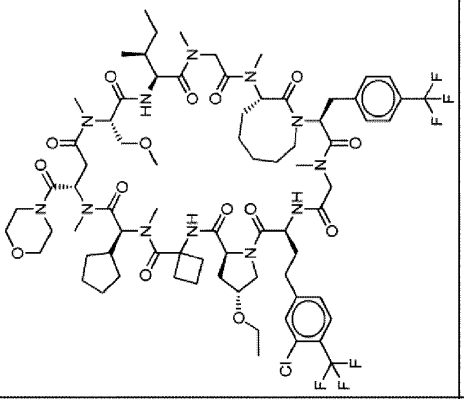
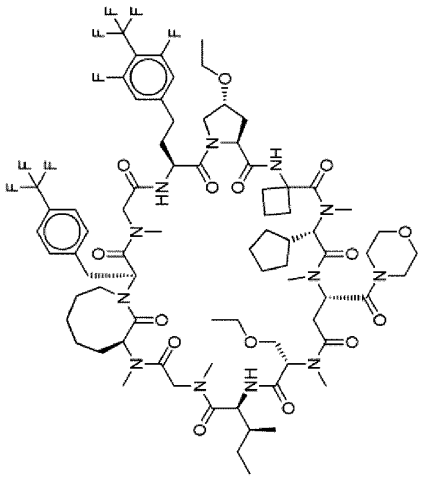
	
PP0 830	PP0 832
	
PP0 829	PP0 831

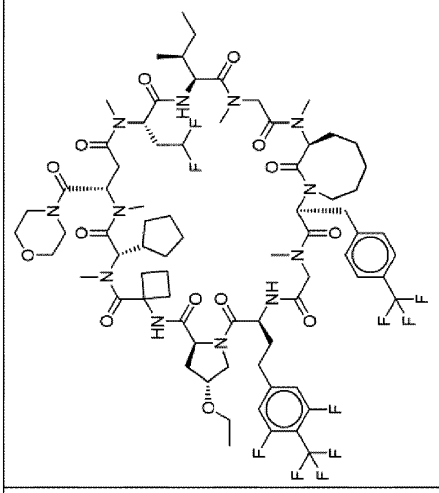
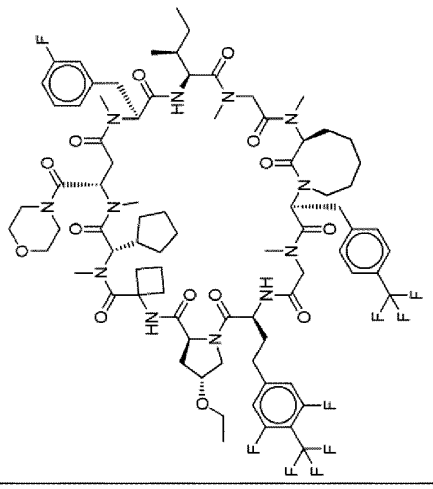
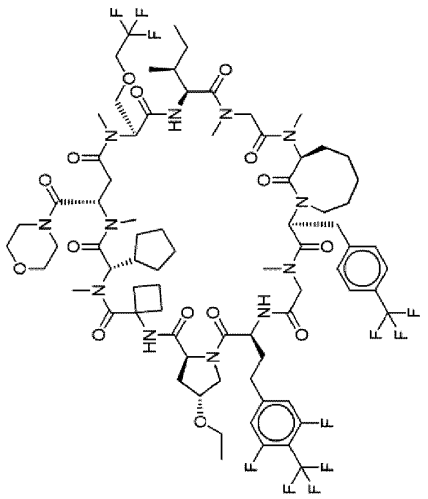
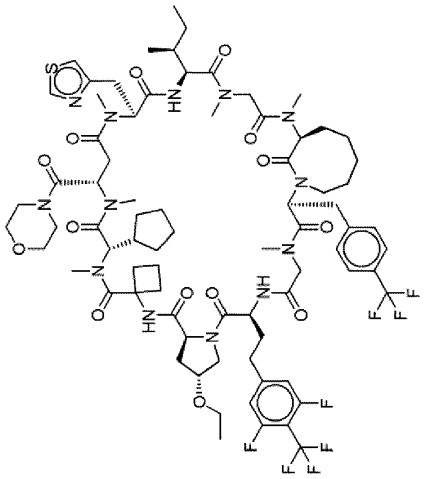
	
PP0 834	PP0 836
	
PP0 833	PP0 835

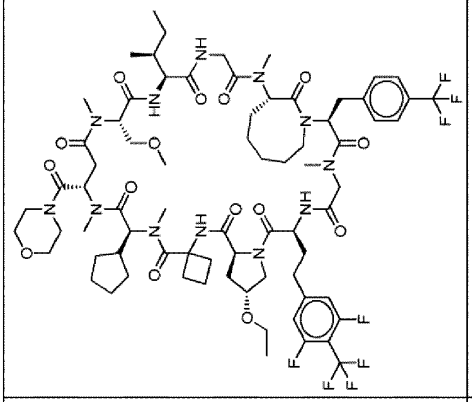
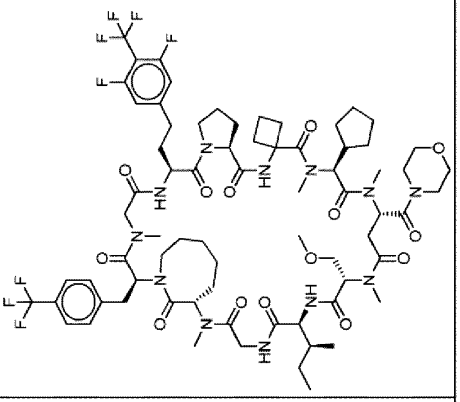
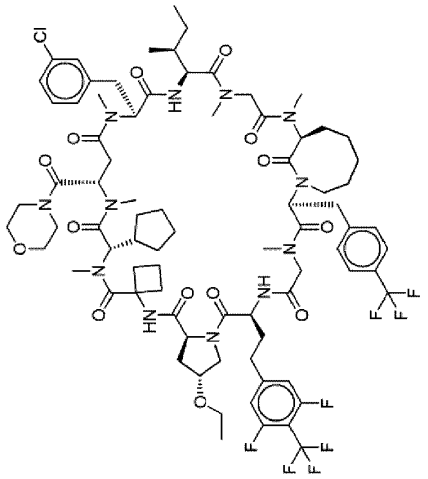
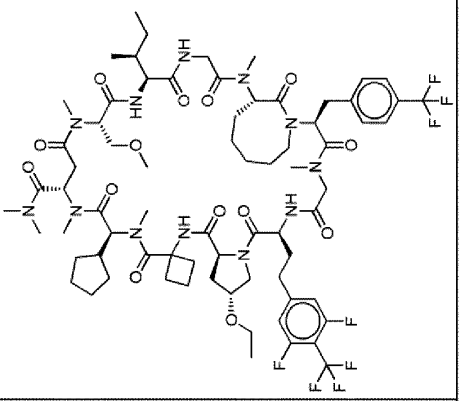
	
PP0 838	PP0 840
	
PP0 837	PP0 839

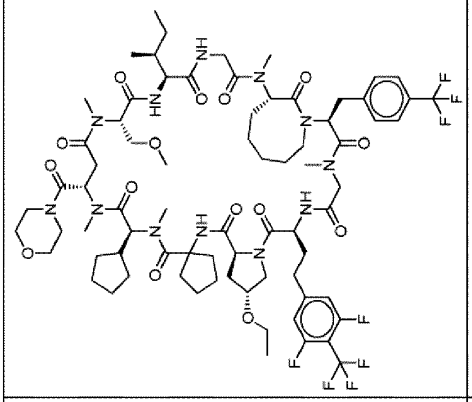
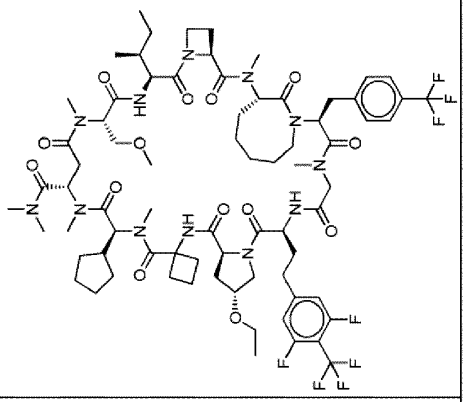
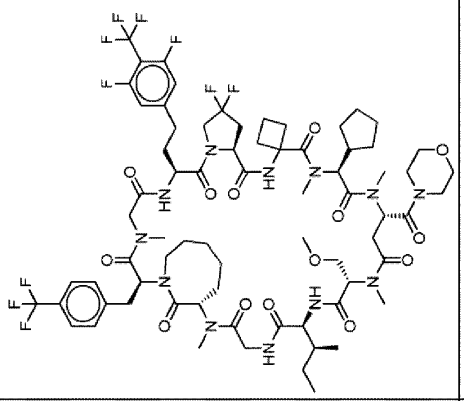
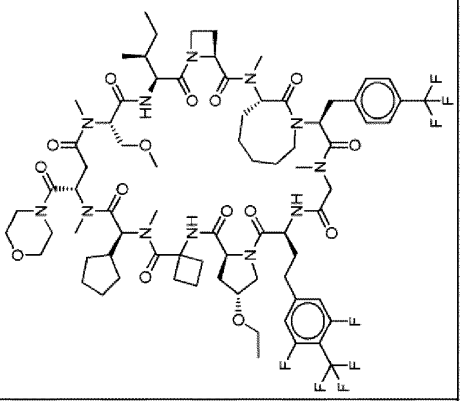
	
PP0 842	PP0 844
	
PP0 841	PP0 843

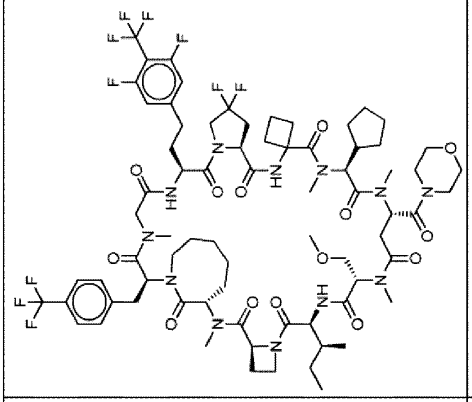
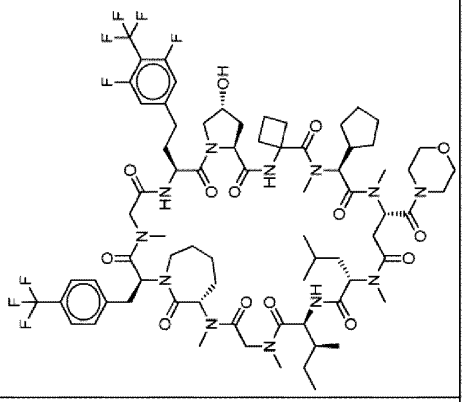
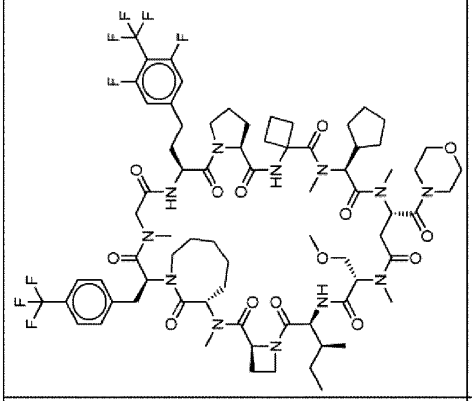
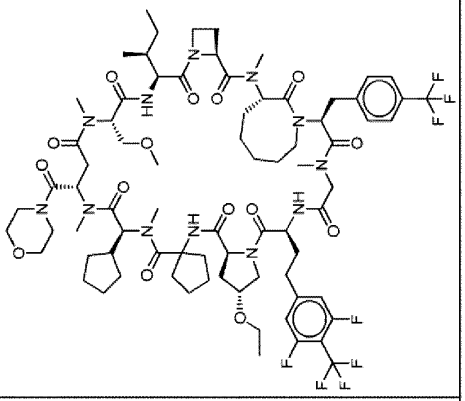
	
PP0 846	PP0 848
	
PP0 845	PP0 847

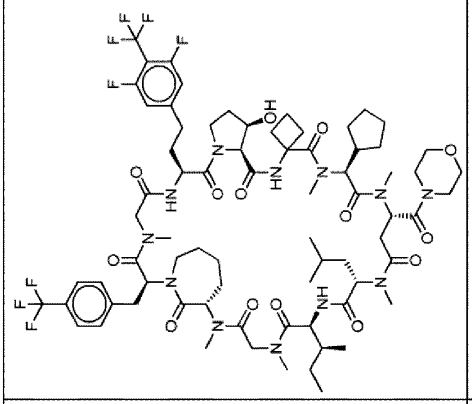
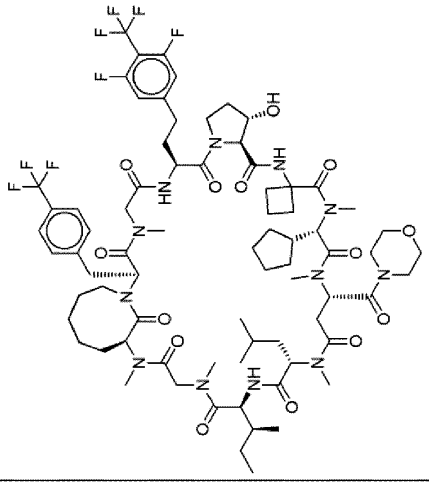
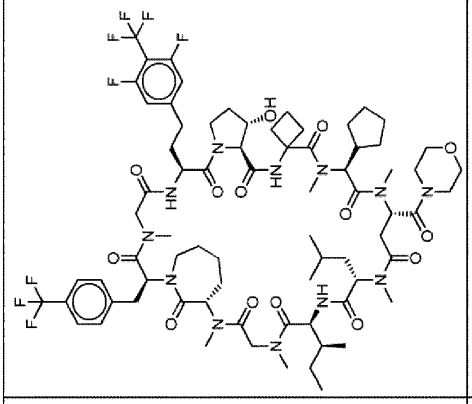
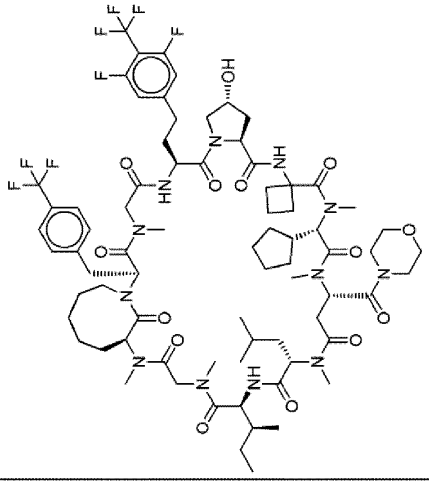
	
PP0 850	PP0 852
	
PP0 849	PP0 851

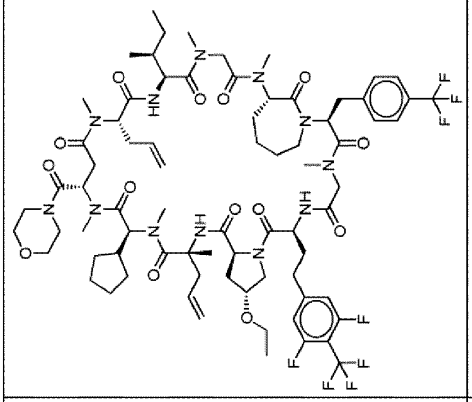
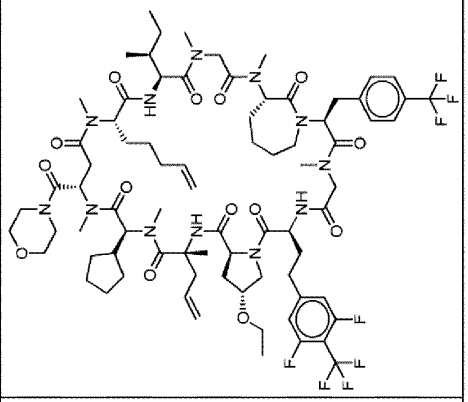
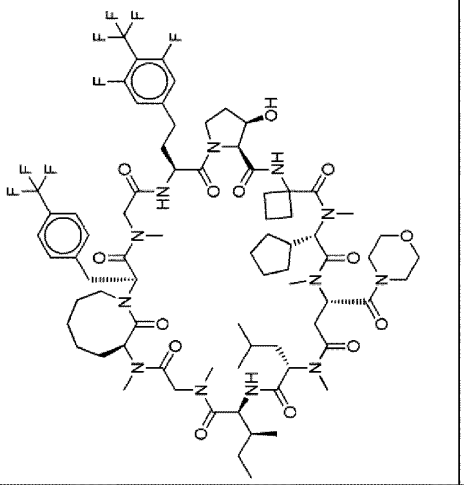
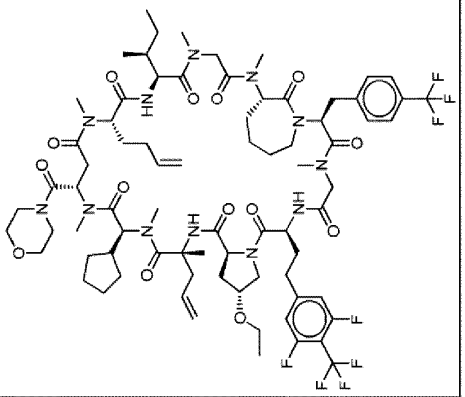
	
PP0 854	PP0 856
	
PP0 853	PP0 855

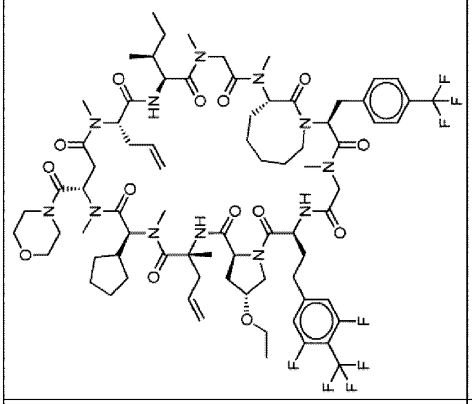
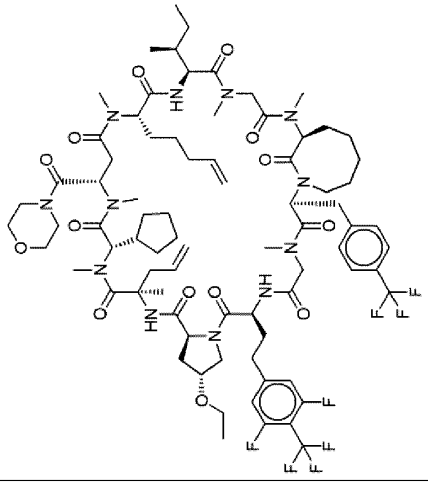
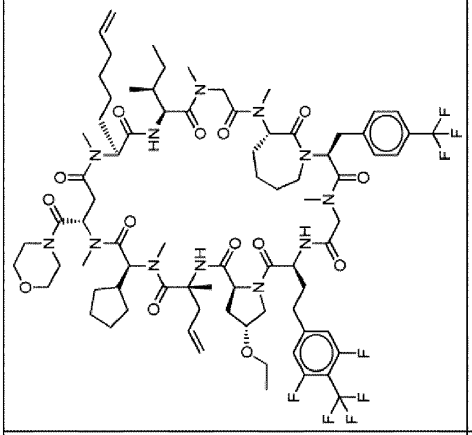
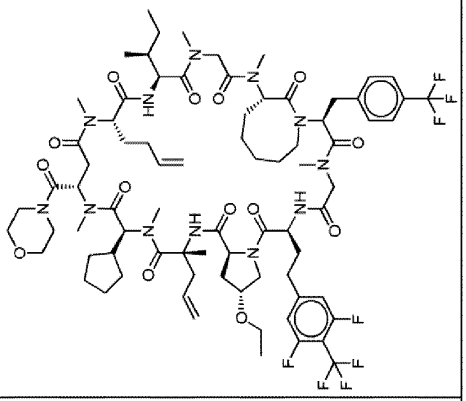
	
PP0 858	PP0 860
	
PP0 857	PP0 859

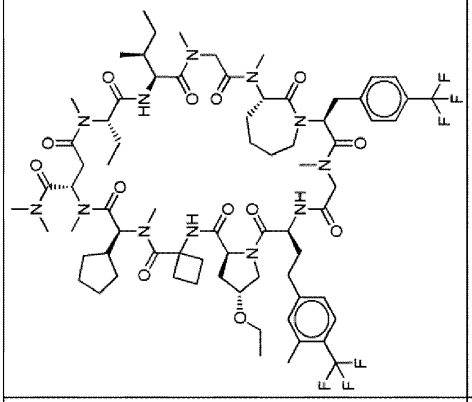
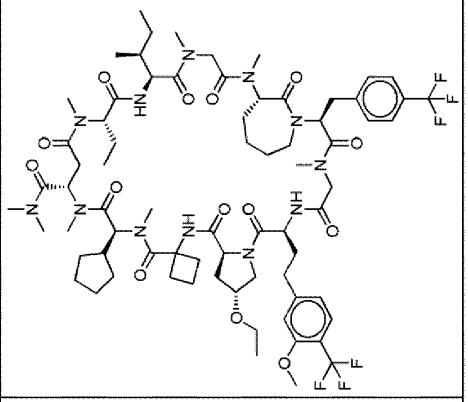
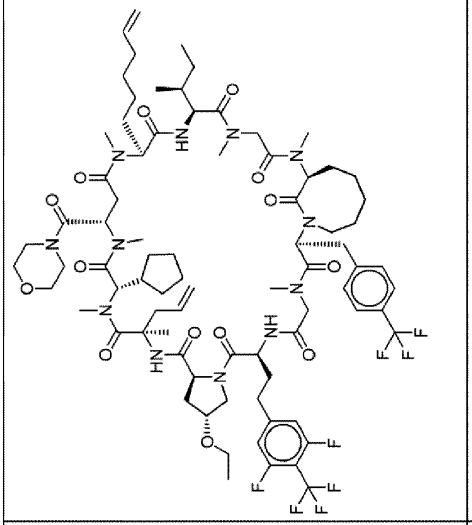
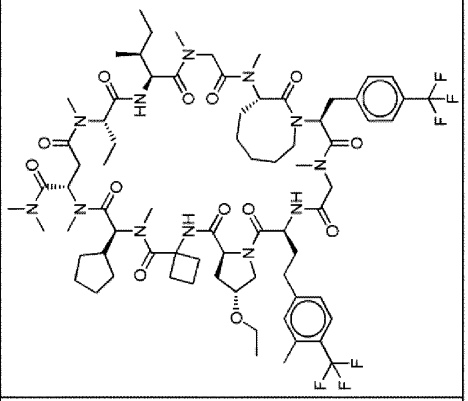
	
PP0 862	PP0 864
	
PP0 861	PP0 863

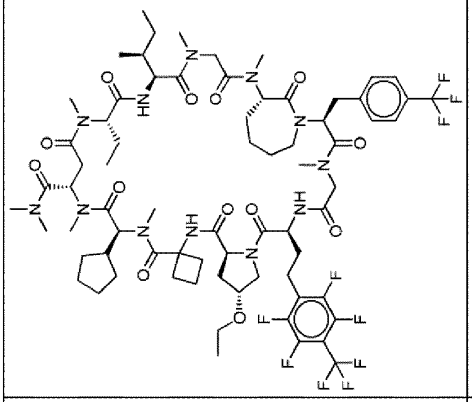
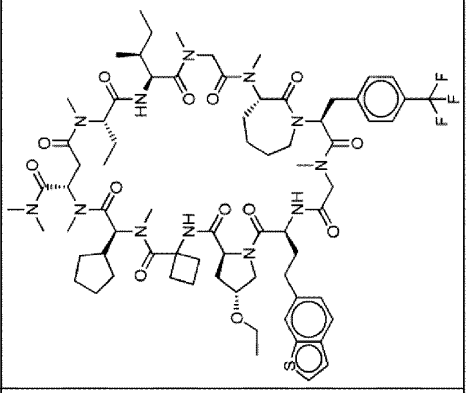
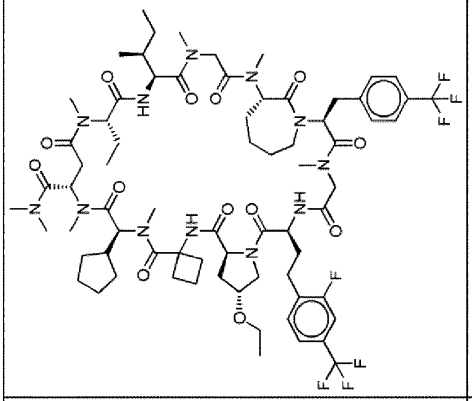
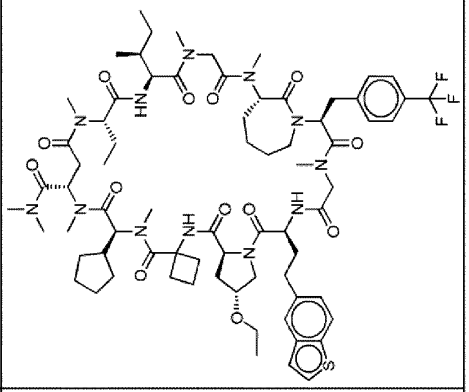
 PP0 866	 PP0 868
 PP0 865	 PP0 867

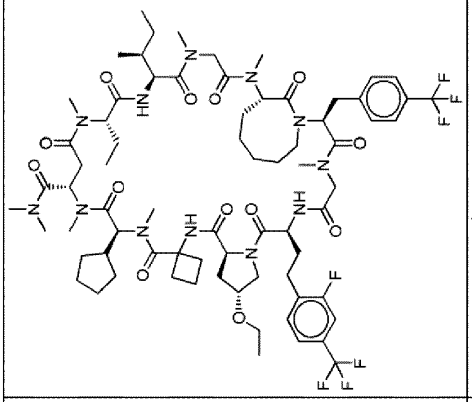
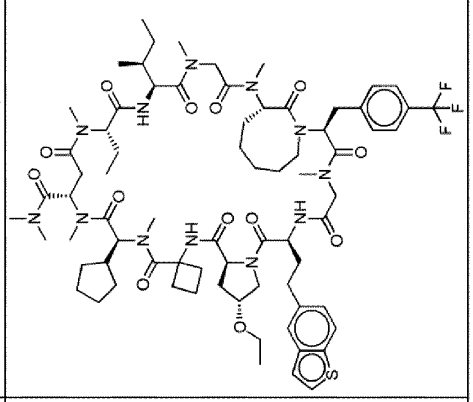
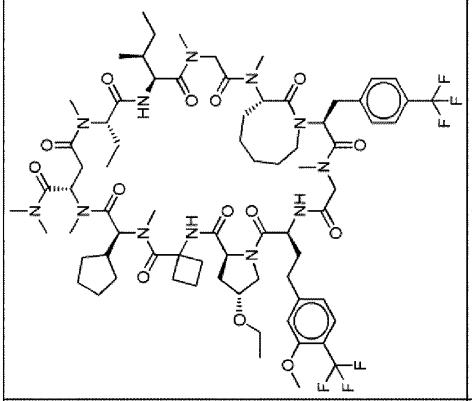
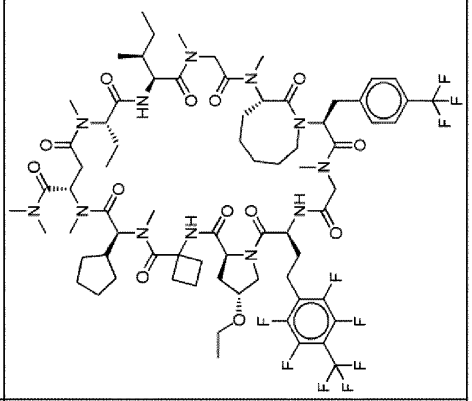
 PP0 870	 PP0 872
 PP0 869	 PP0 871

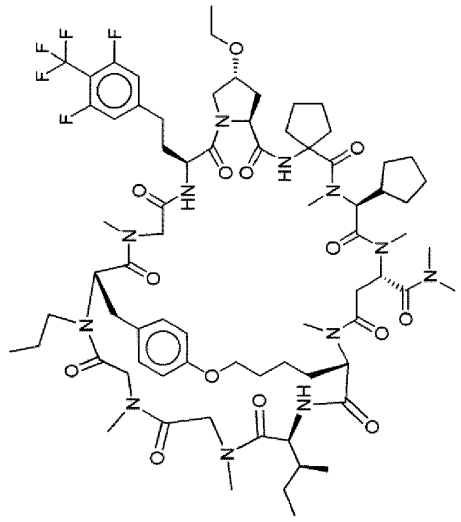
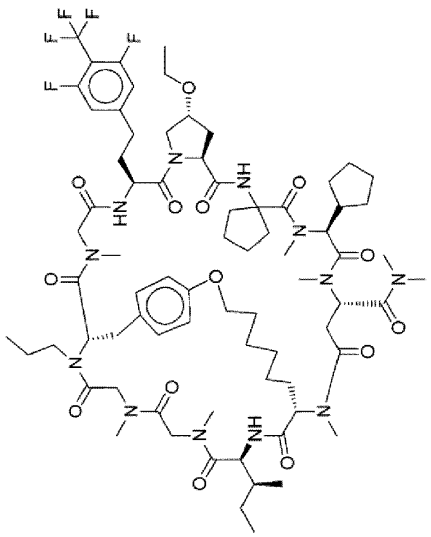
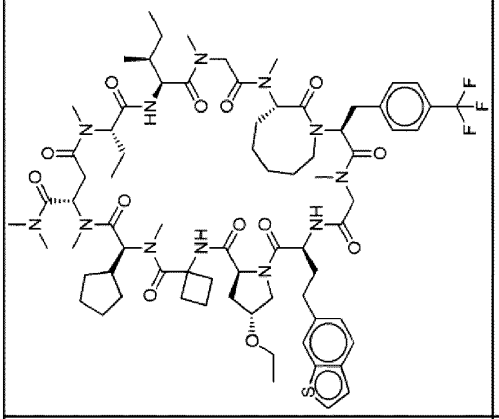
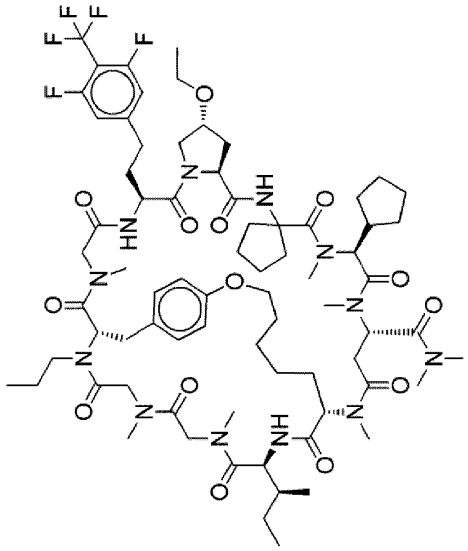
	
PP0 874	PP0 876
	
PP0 873	PP0 875

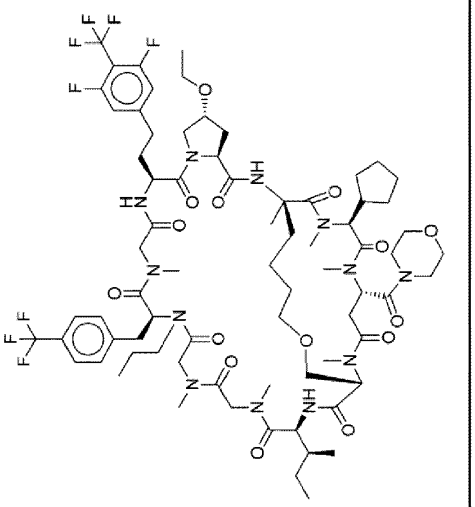
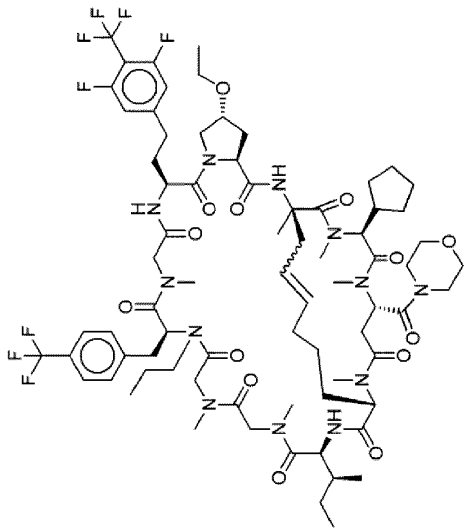
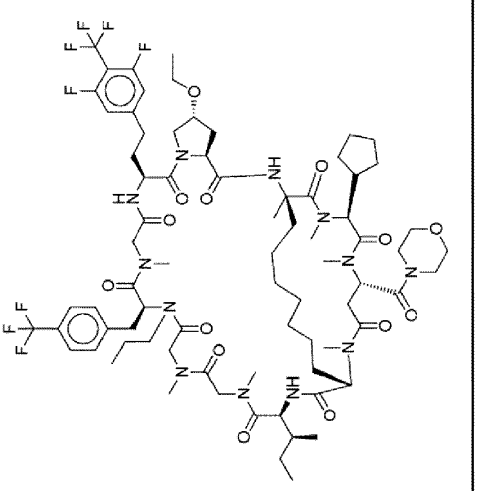
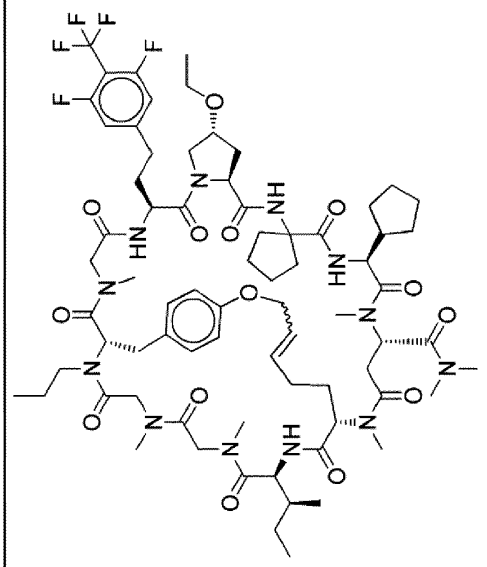
	
PP0 878	PP0 880
	
PP0 877	PP0 879

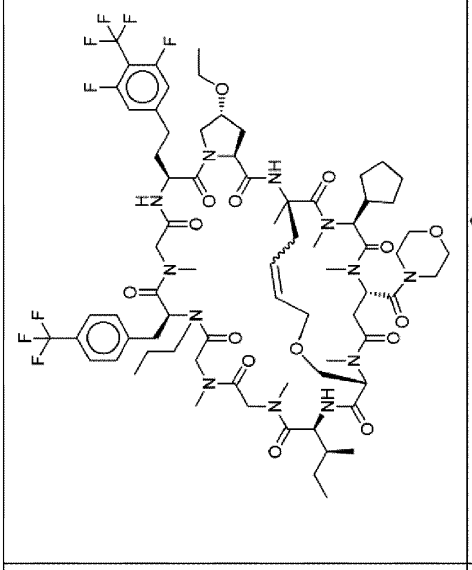
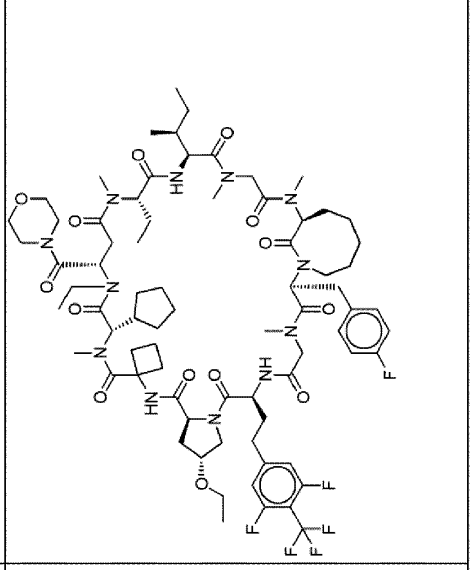
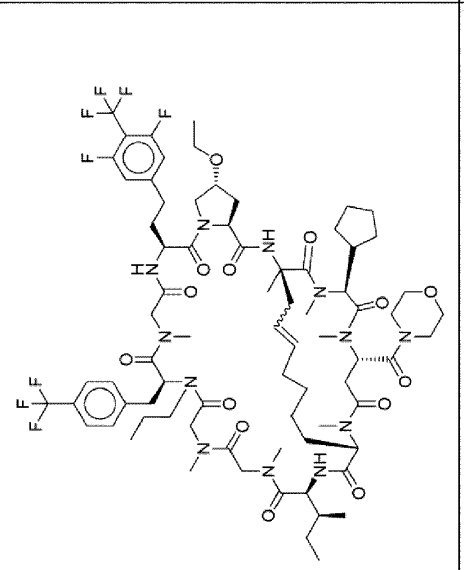
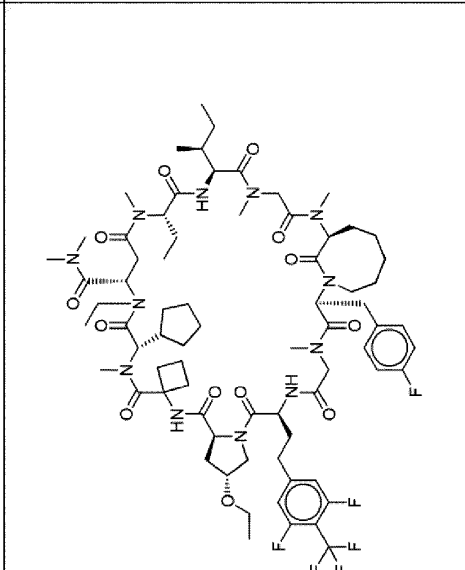
	
PP0 882	PP0 884
	
PP0 881	PP0 883

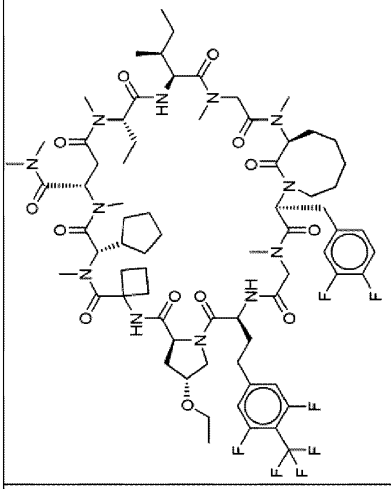
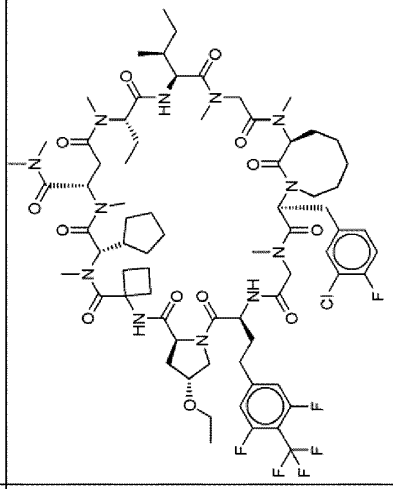
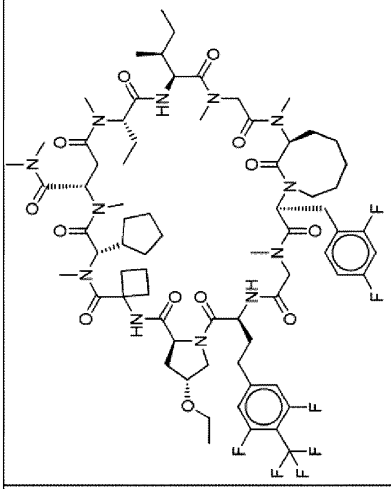
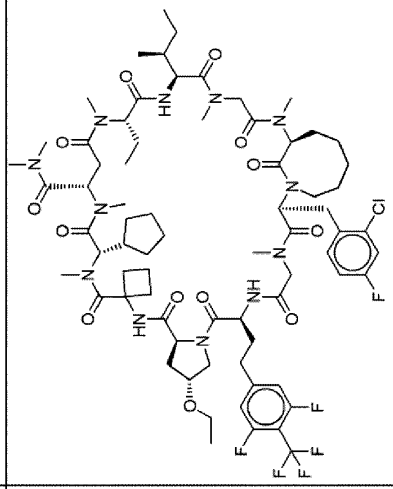
	
PP0 886	PP0 888
	
PP0 885	PP0 887

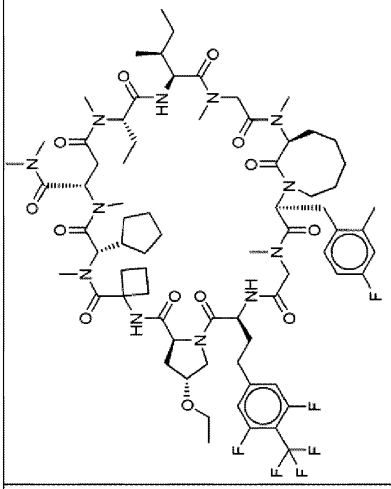
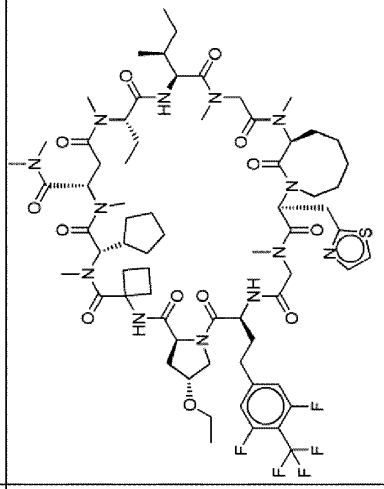
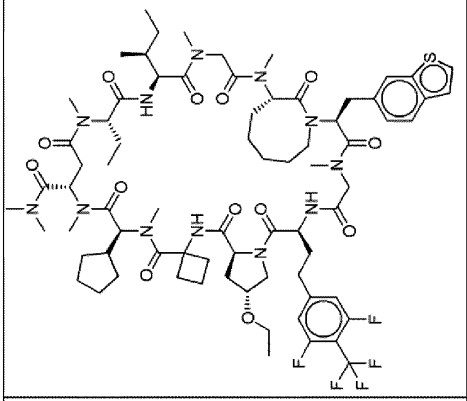
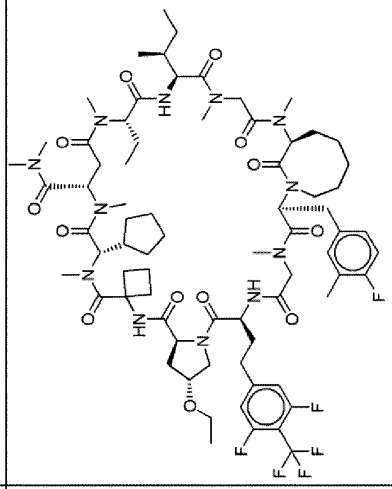
	
PP0 890	PP0 892
	
PP0 889	PP0 891

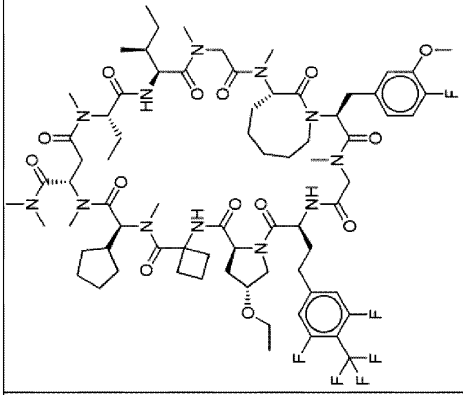
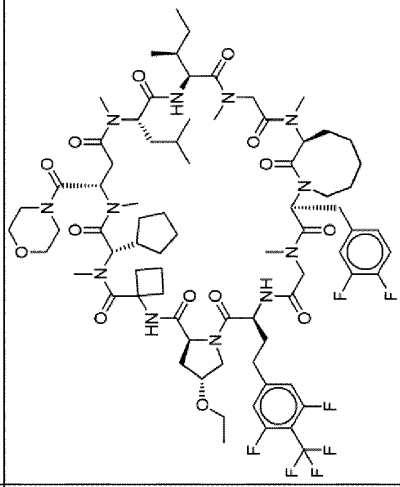
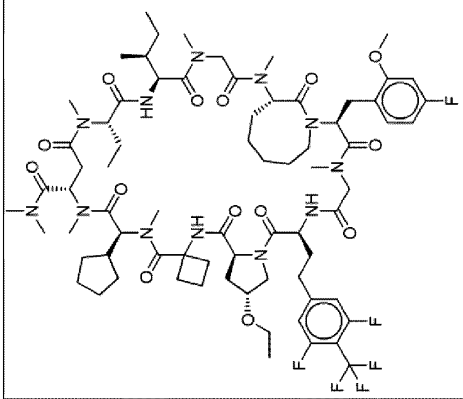
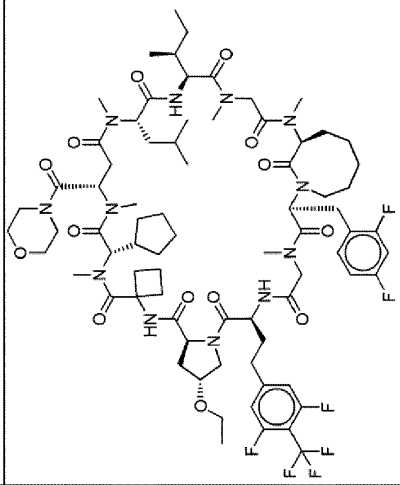
	
PP0 894	PP0 896
	
PP0 893	PP0 895

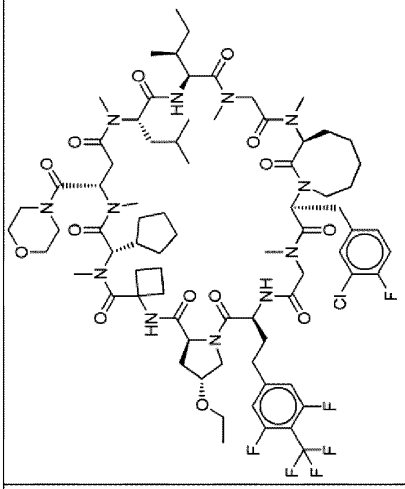
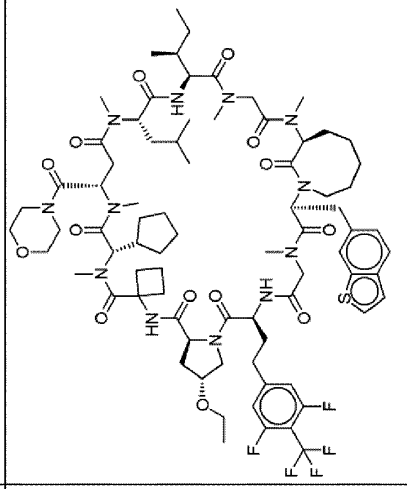
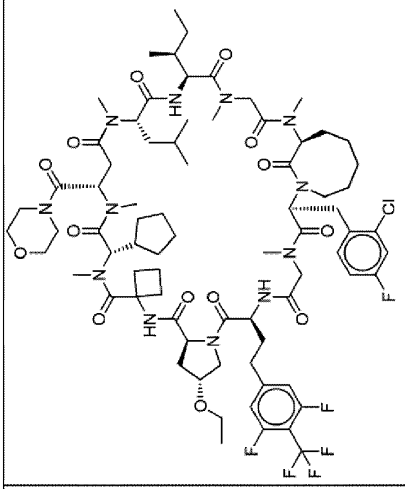
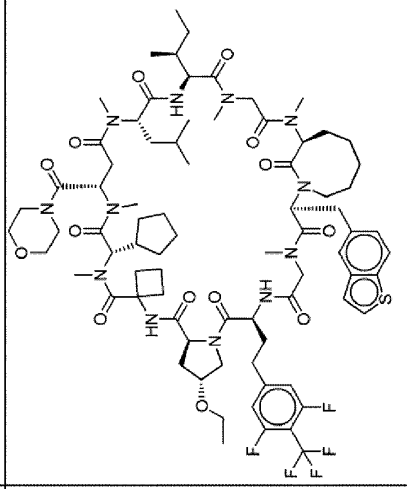
	
PP0 899	PP0 901
	
PP0 898	PP0 900

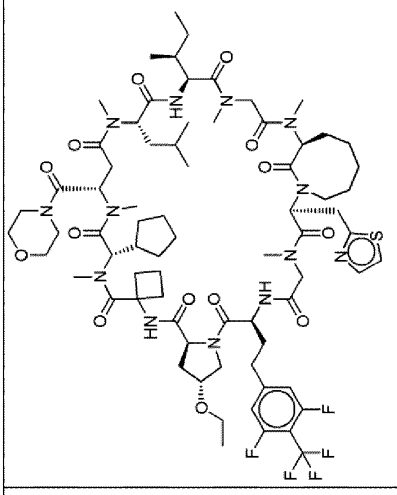
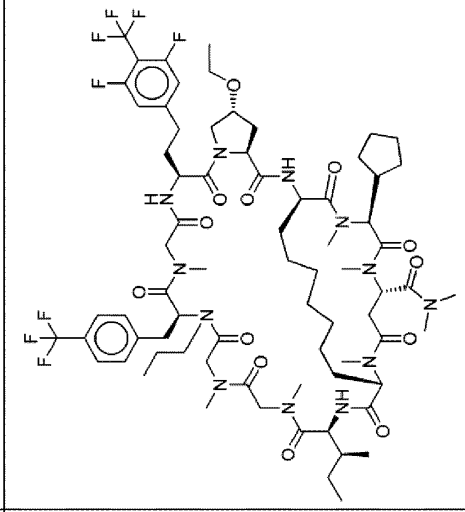
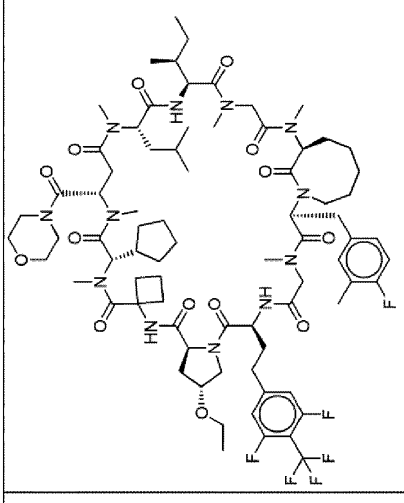
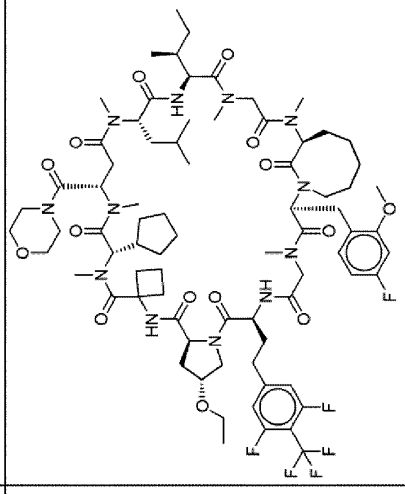
	
PP0 903	PP0 905
	
PP0 902	PP0 904

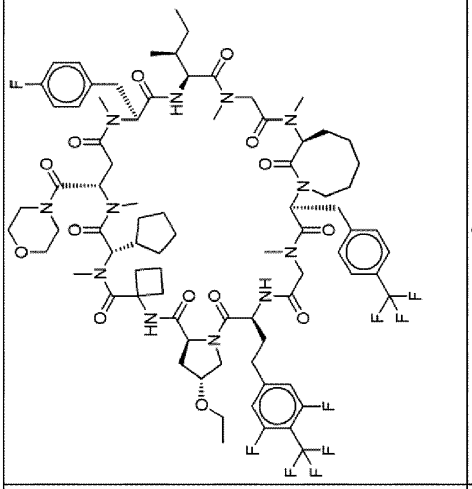
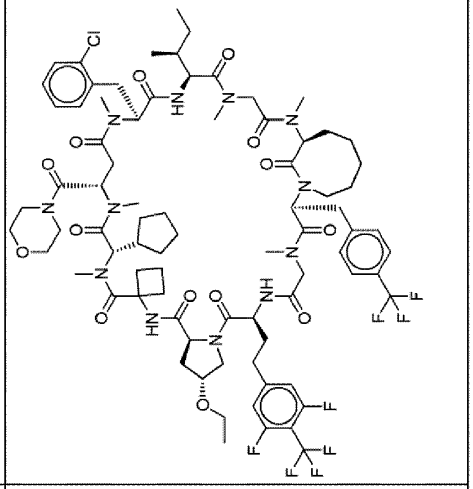
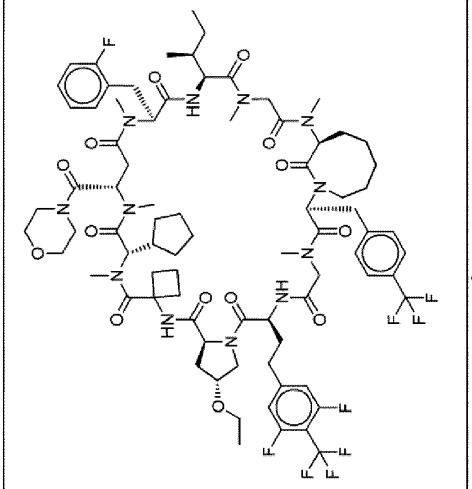
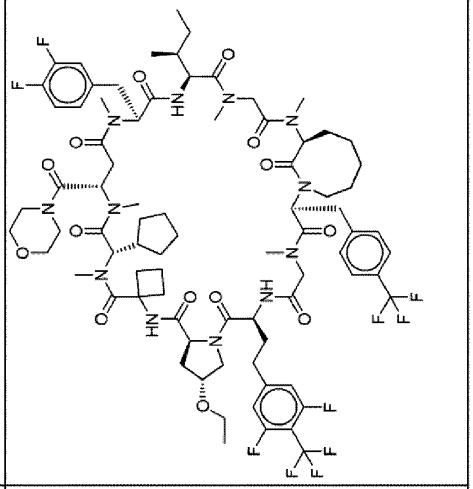
	
PP0 907	PP0 909
	
PP0 906	PP0 908

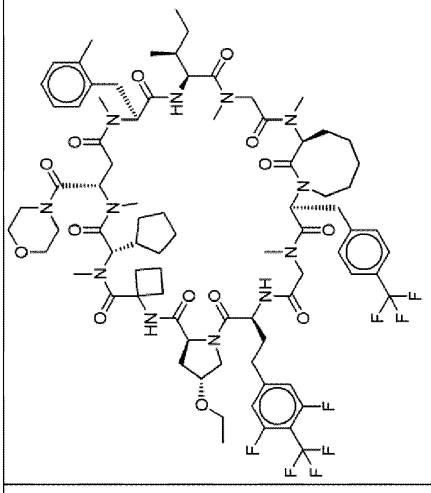
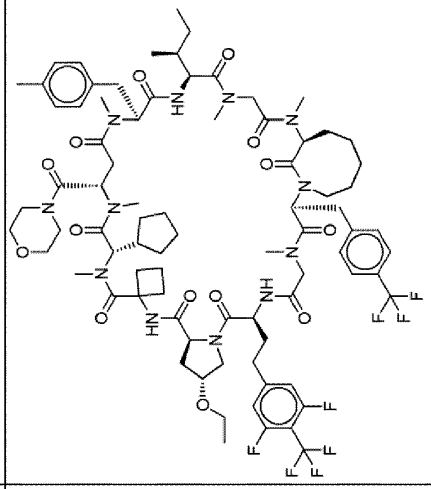
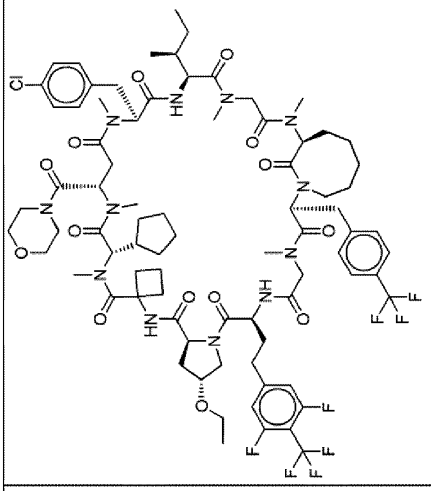
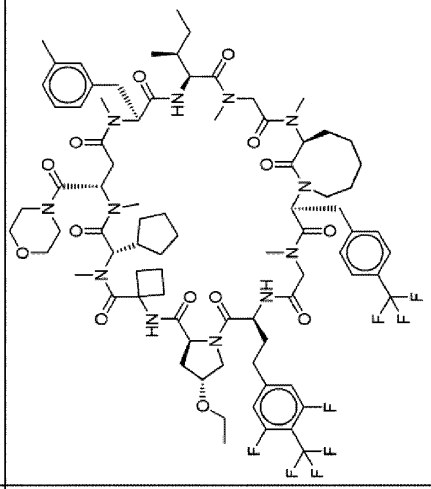
	
PP0 911	PP0 913
	
PP0 910	PP0 912

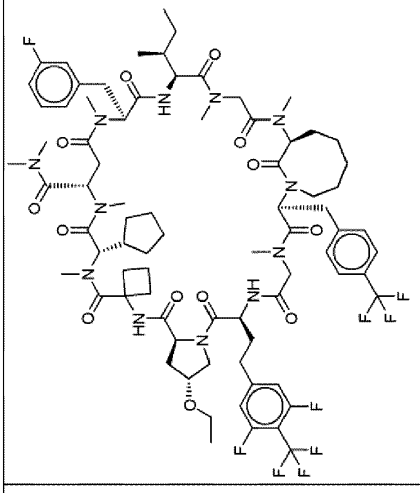
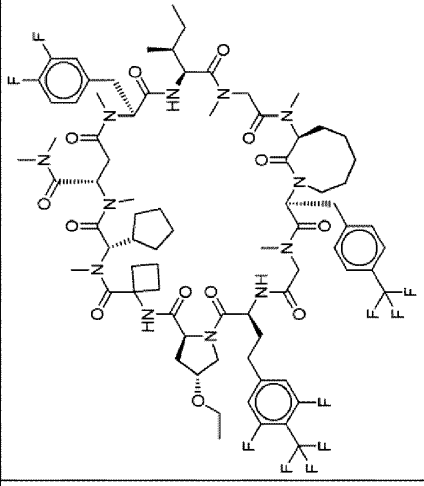
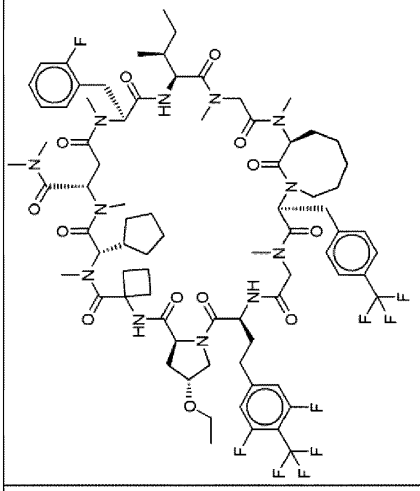
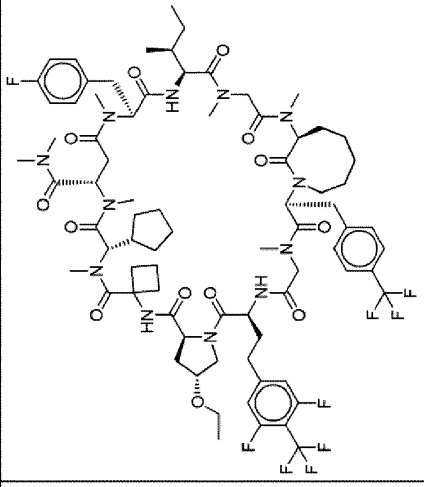
	
PP0 915	PP0 917
	
PP0 914	PP0 916

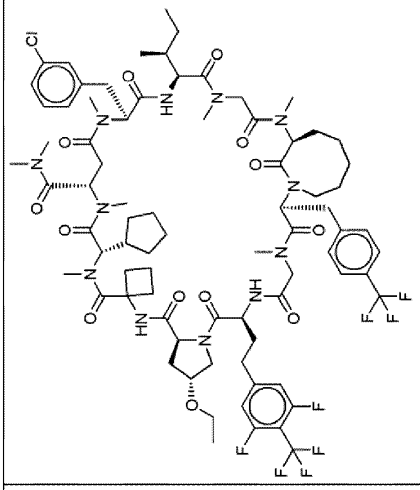
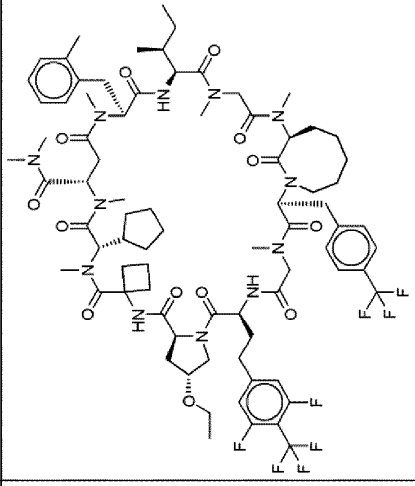
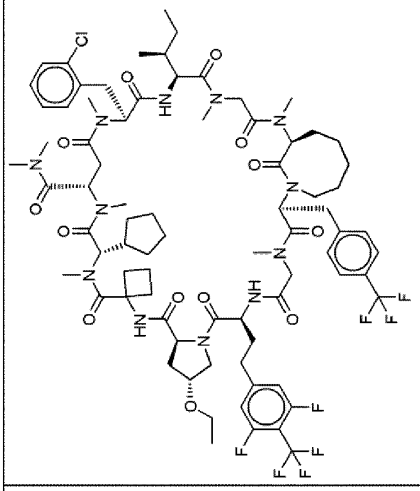
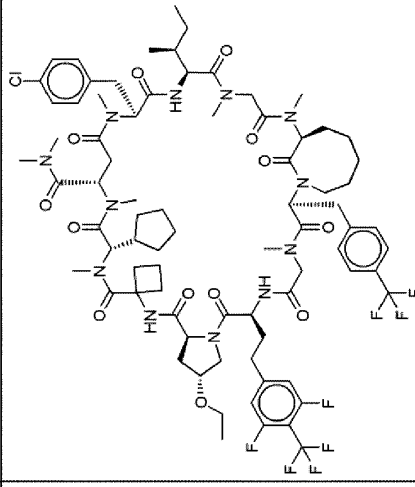
	
PP0 919	PP0 921
	
PP0 918	PP0 920

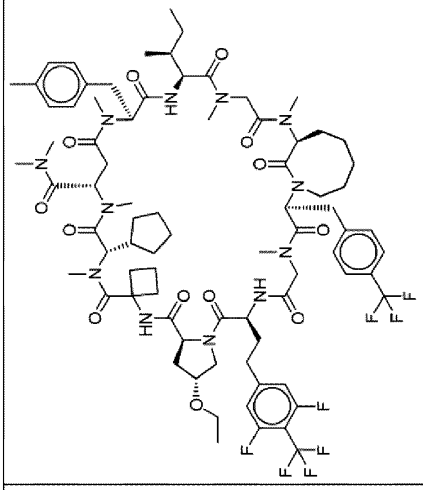
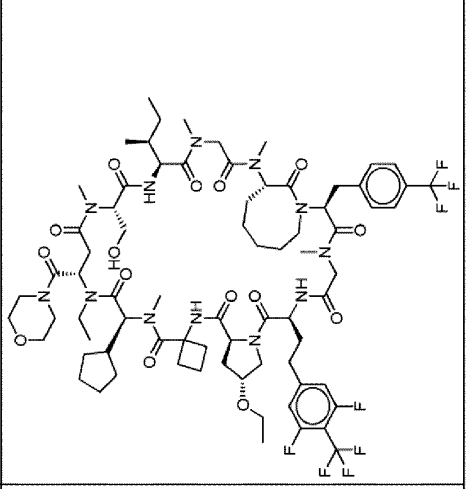
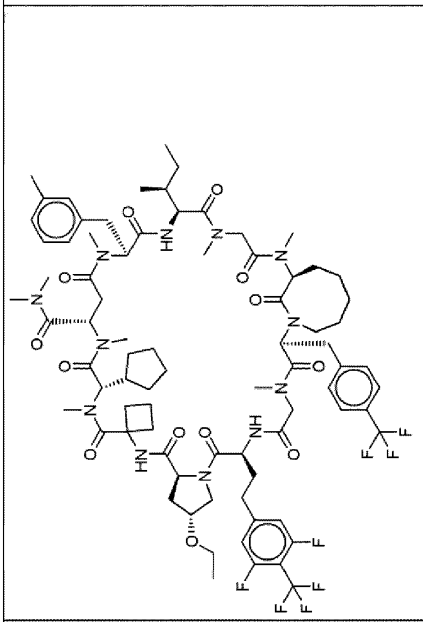
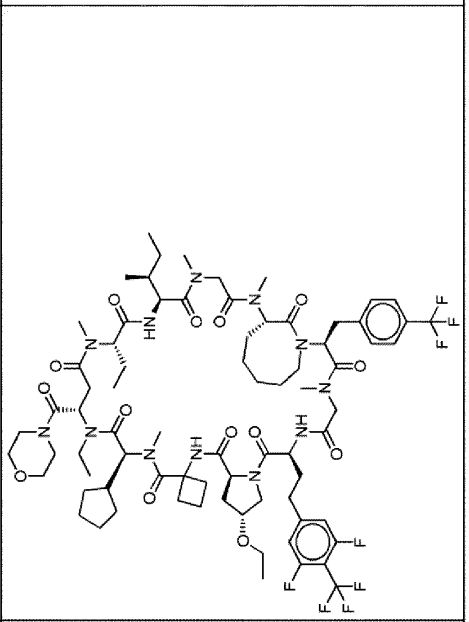
	
PP0 923	PP0 925
	
PP0 922	PP0 924

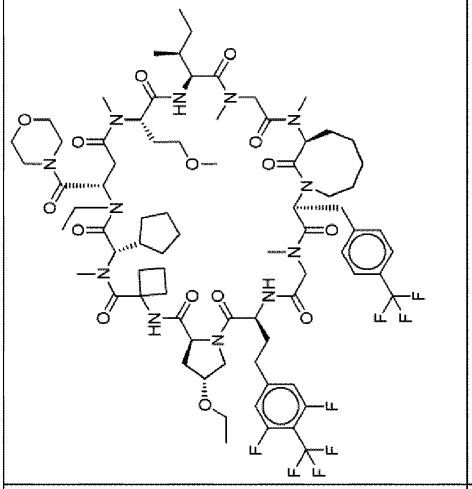
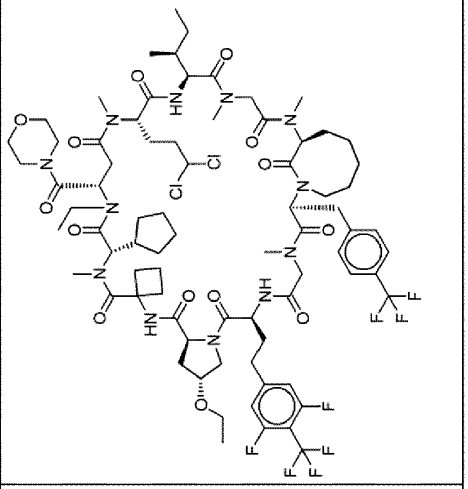
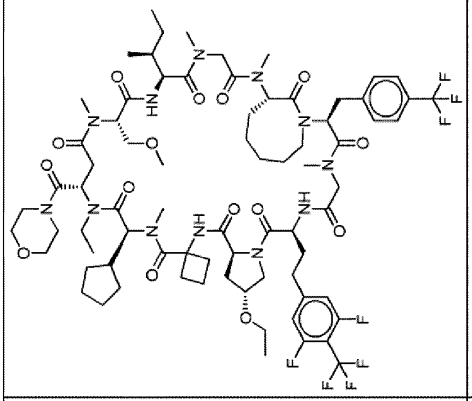
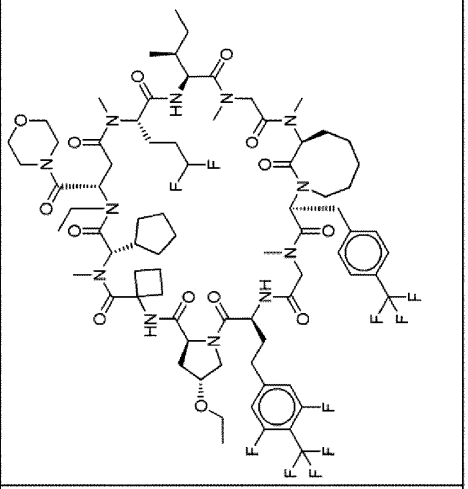
	
PP0 927	PP0 929
	
PP0 926	PP0 928

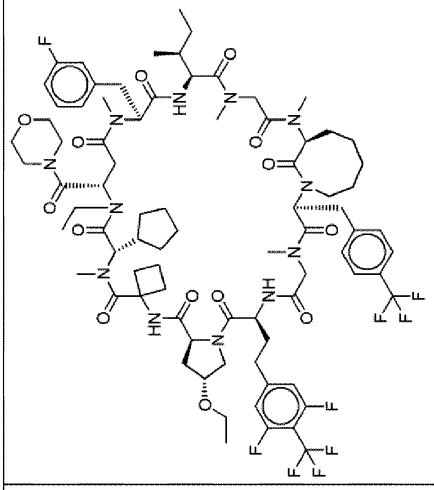
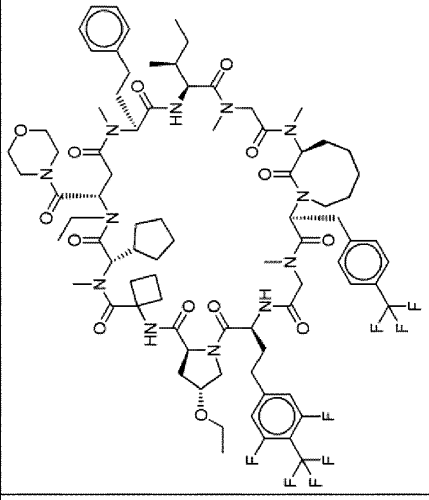
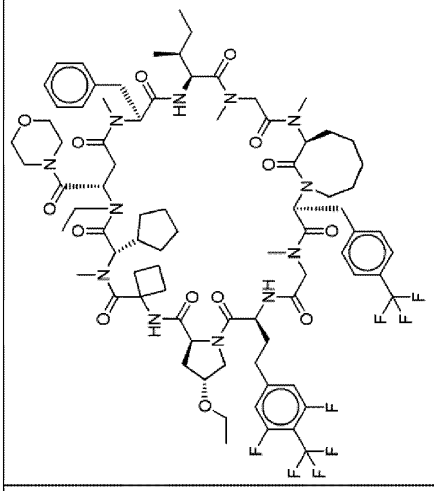
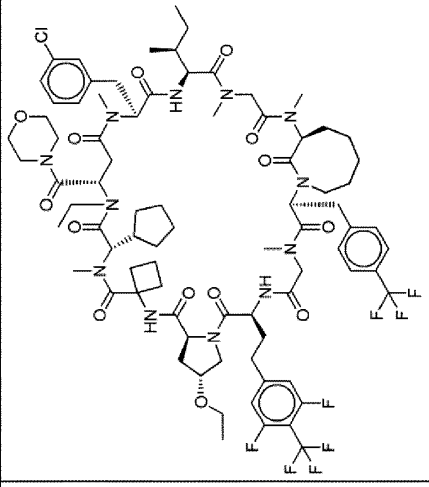
	
PP0 931	PP0 933
	
PP0 930	PP0 932

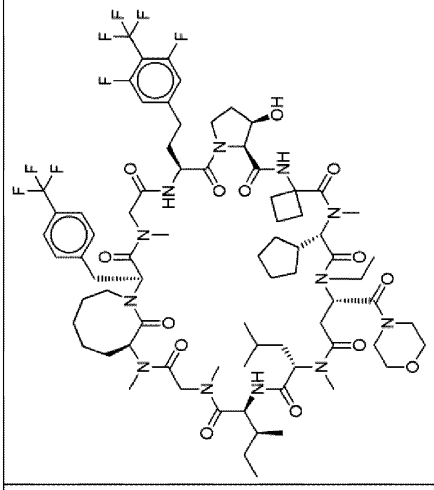
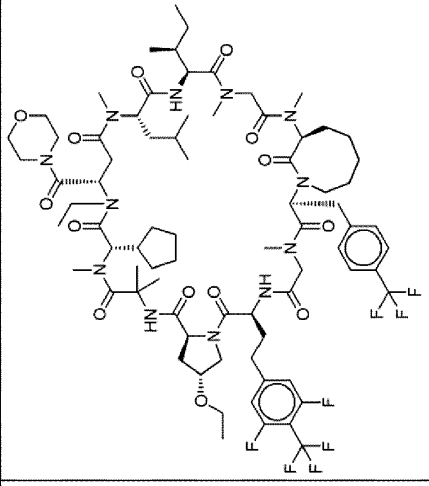
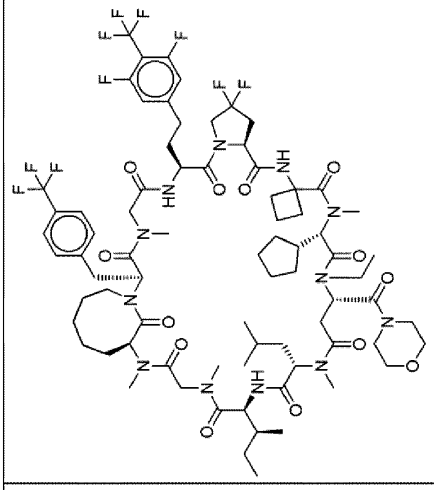
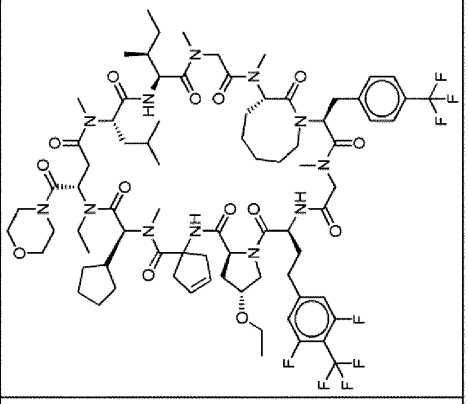
 PP0 935	 PP0 937
 PP0 934	 PP0 936

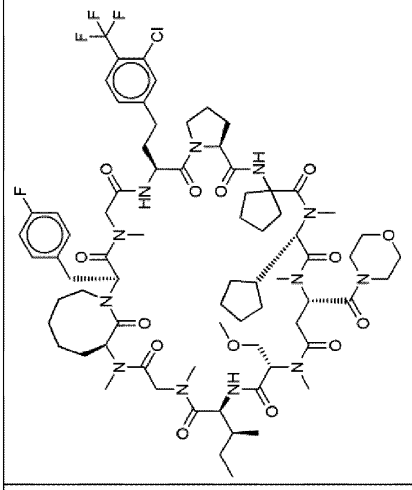
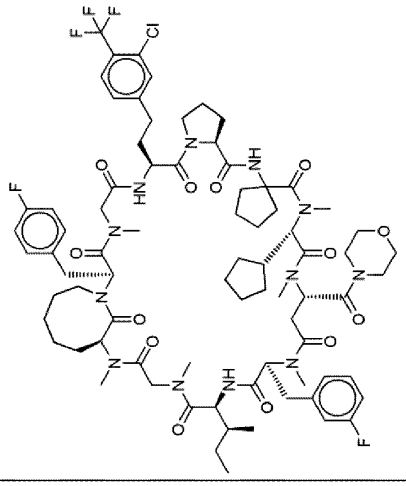
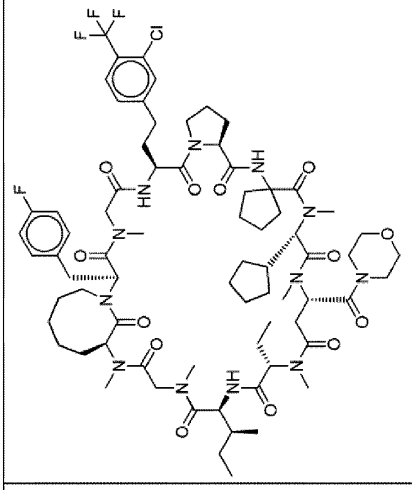
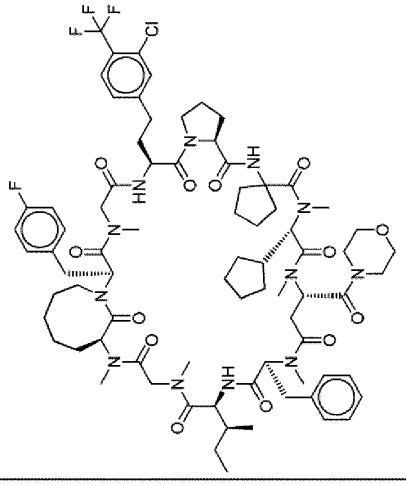
	
PP0 939	PP0 941
	
PP0 938	PP0 940

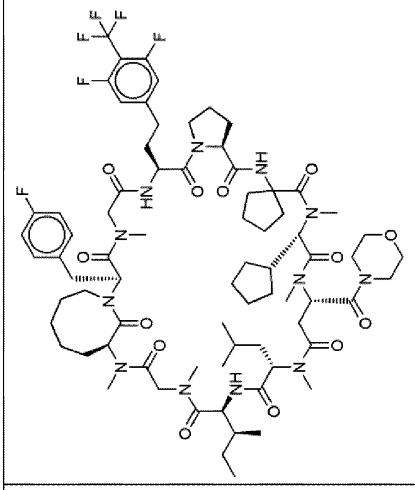
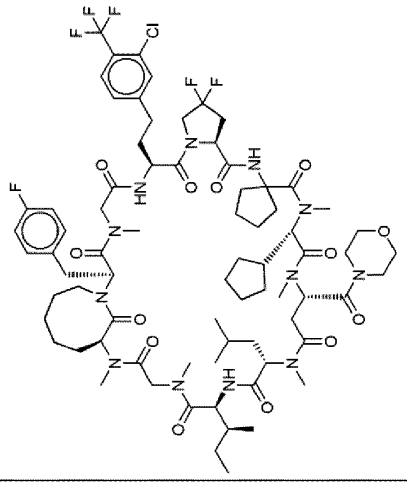
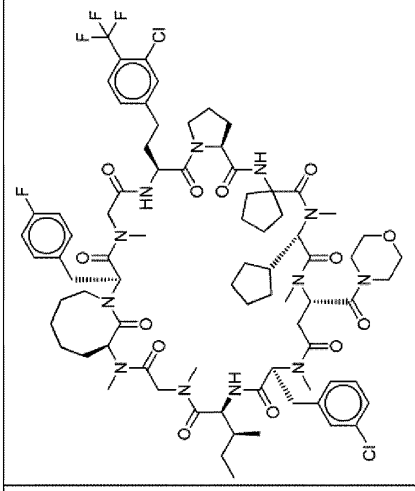
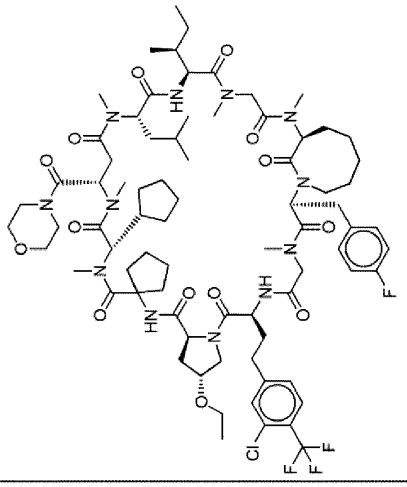
	
PP0 943	PP0 945
	
PP0 942	PP0 944

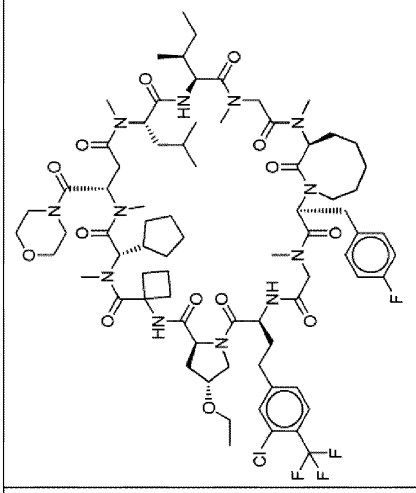
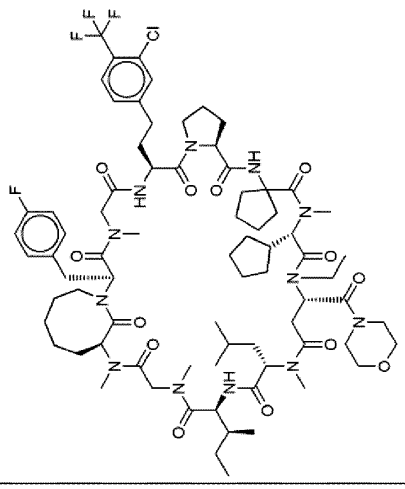
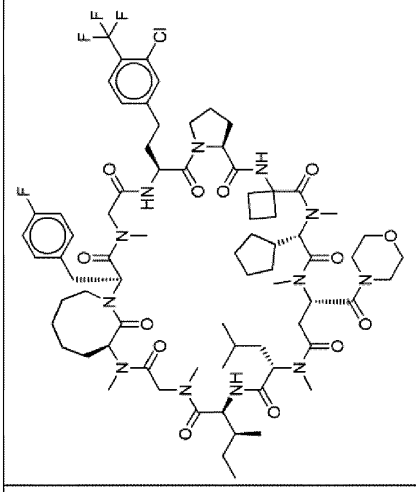
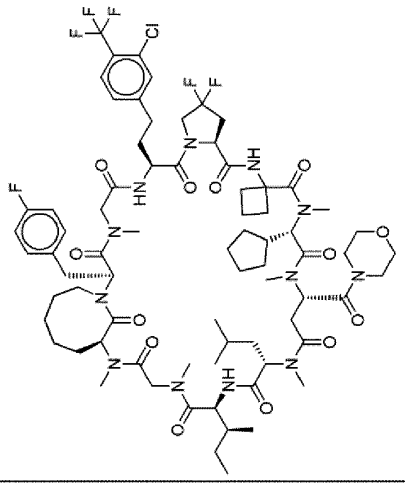
	
PP0 947	PP0 949
	
PP0 946	PP0 948

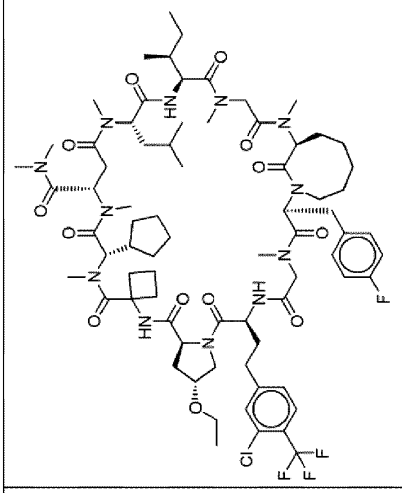
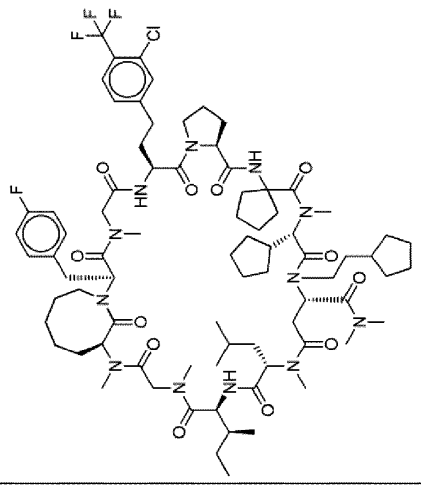
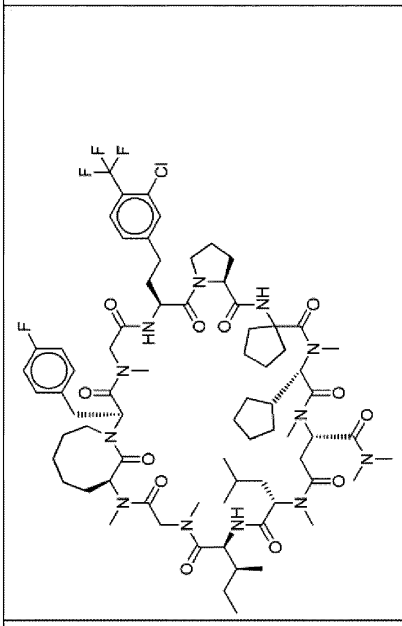
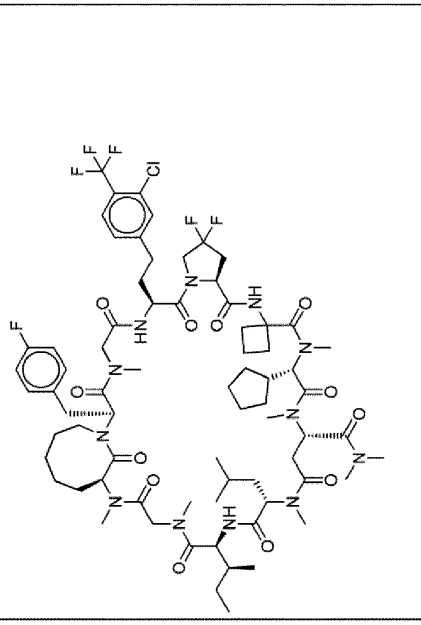
	
PP0 951	PP0 953
	
PP0 950	PP0 952

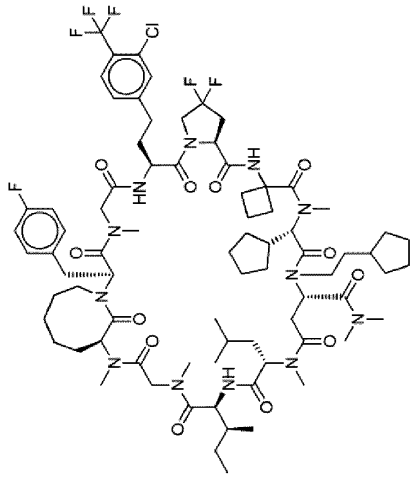
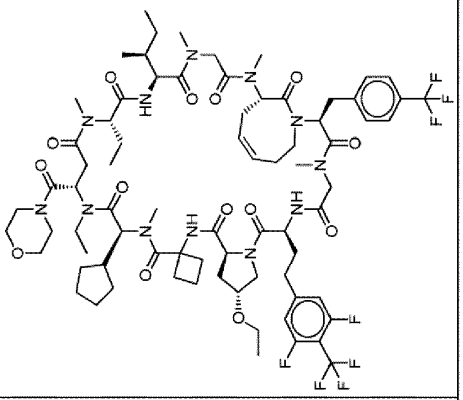
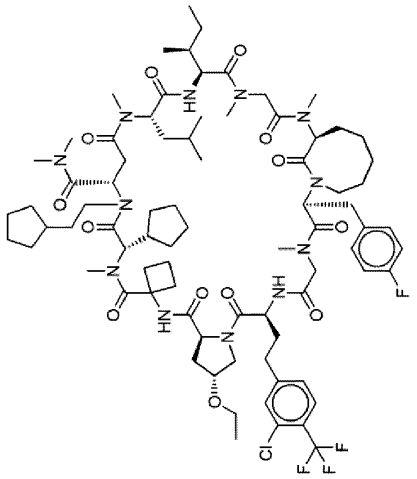
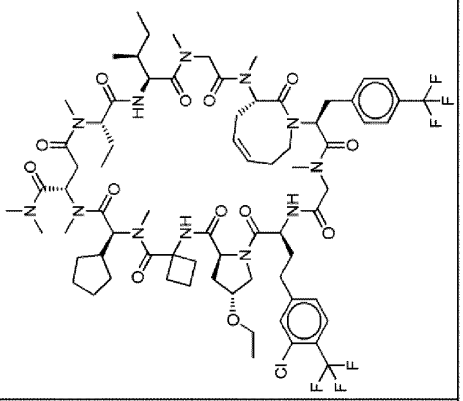
 PP0 955	 PP0 958
 PP0 954	 PP0 956

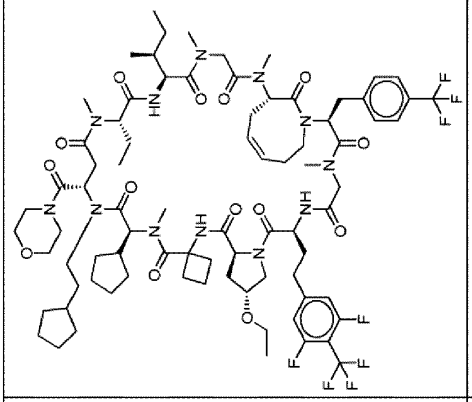
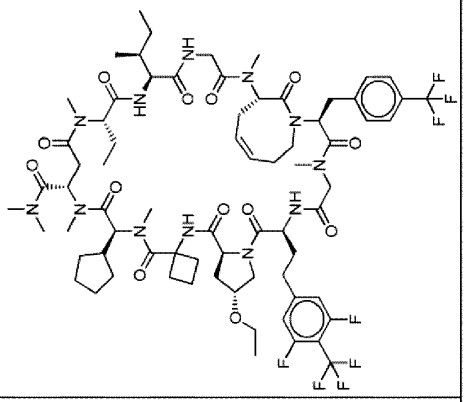
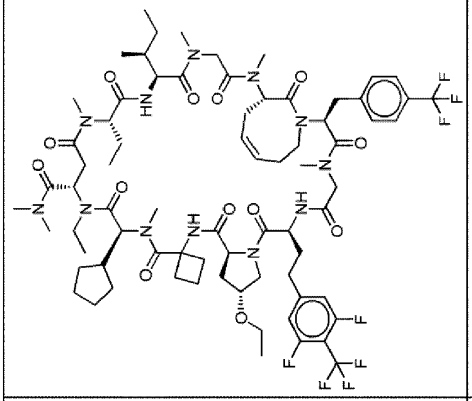
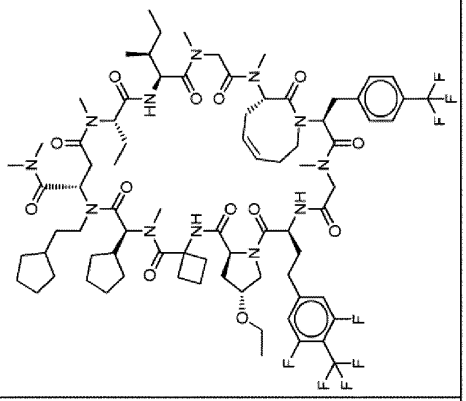
	
PP0 960	PP0 962
	
PP0 959	PP0 961

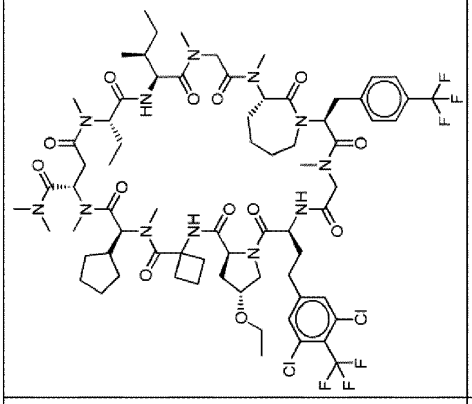
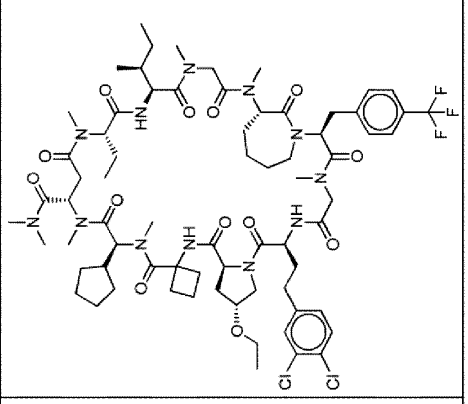
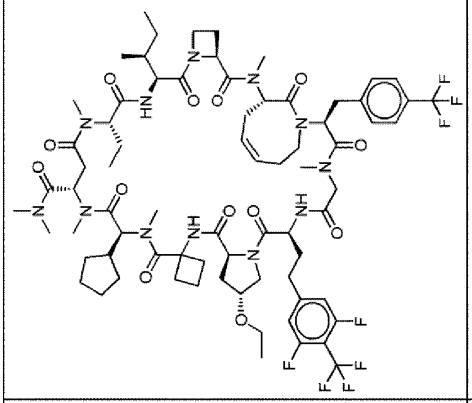
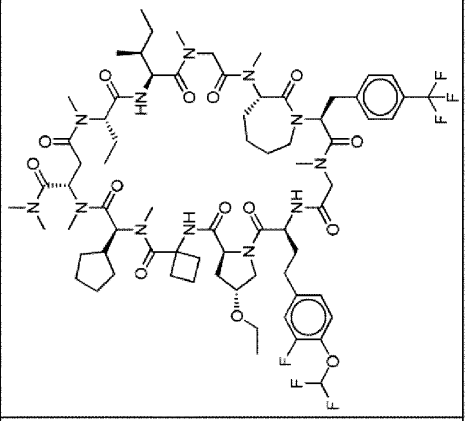
	
PP0 964	PP0 966
	
PP0 963	PP0 965

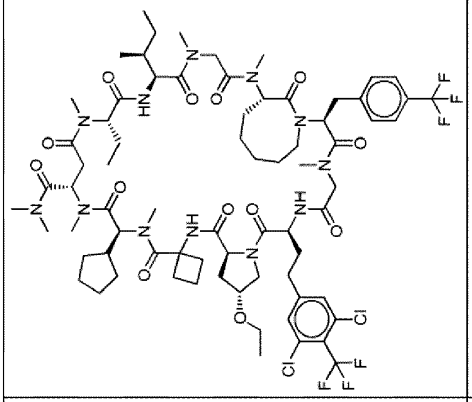
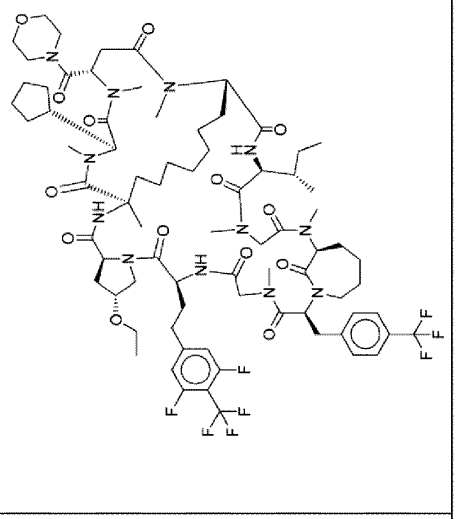
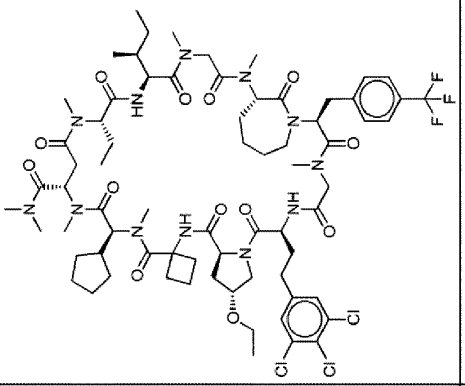
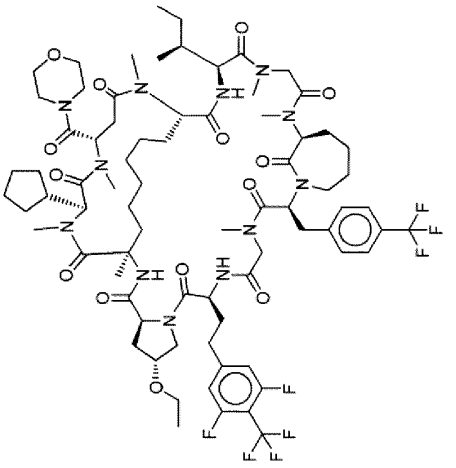
	
PP0 968	PP0 970
	
PP0 967	PP0 969

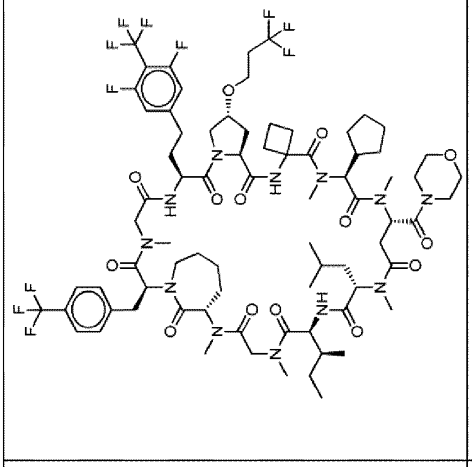
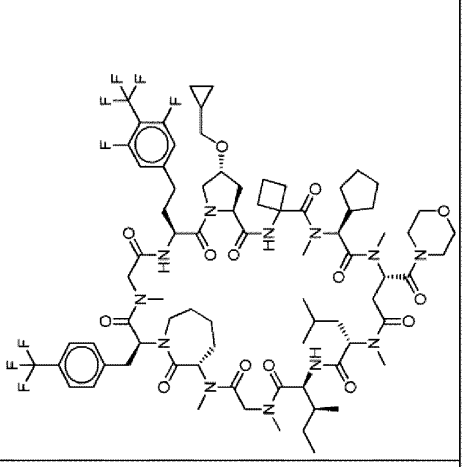
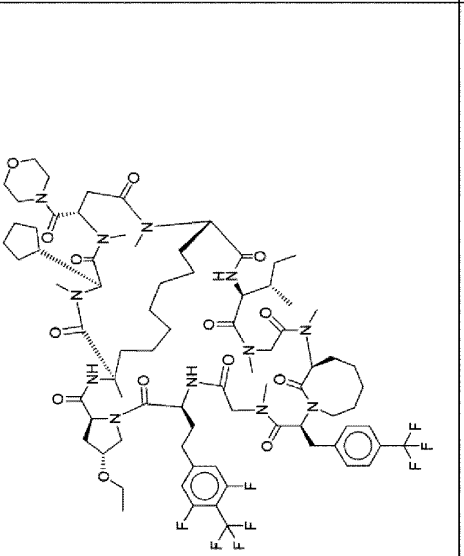
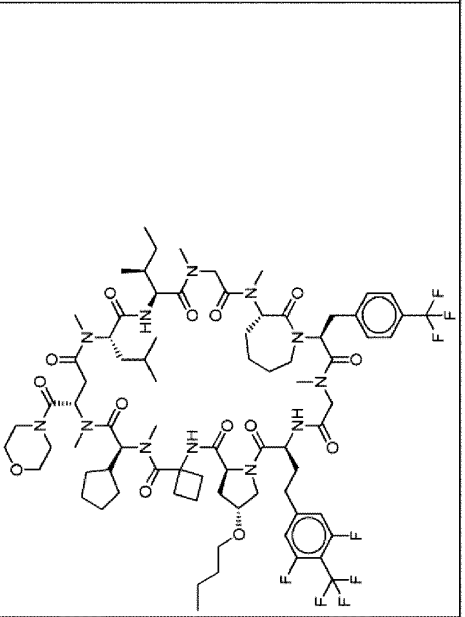
	
PP0 972	PP0 975
	
PP0 971	PP0 973

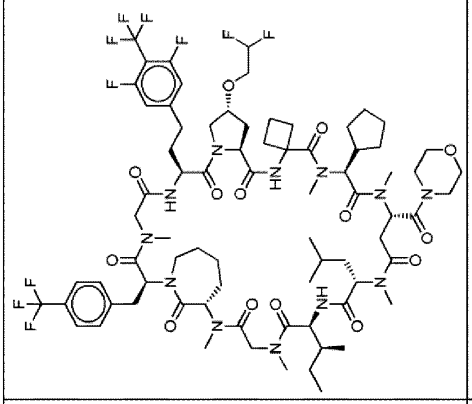
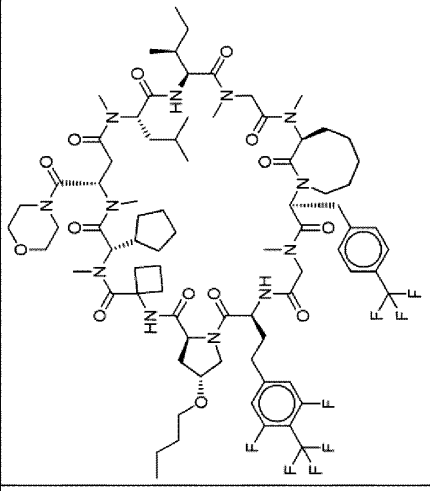
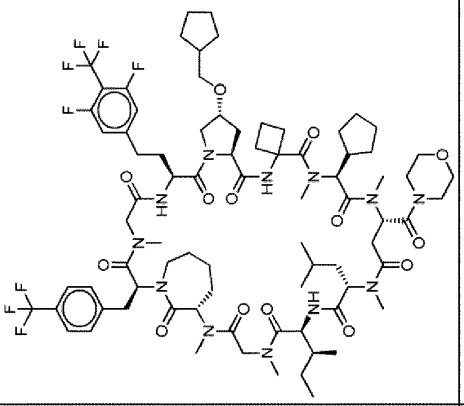
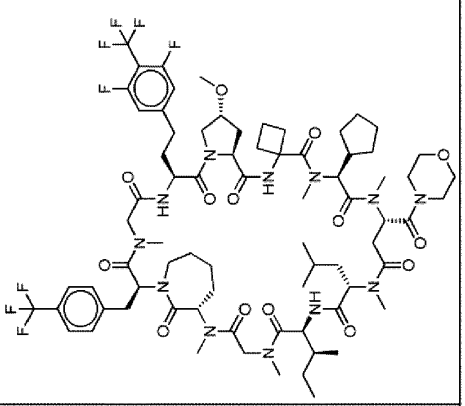
	
PP0 977	PP0 979
	
PP0 976	PP0 978

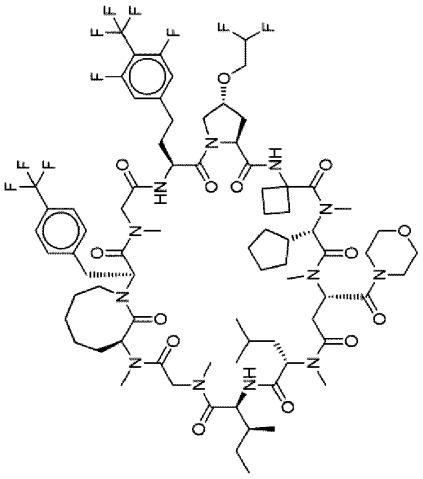
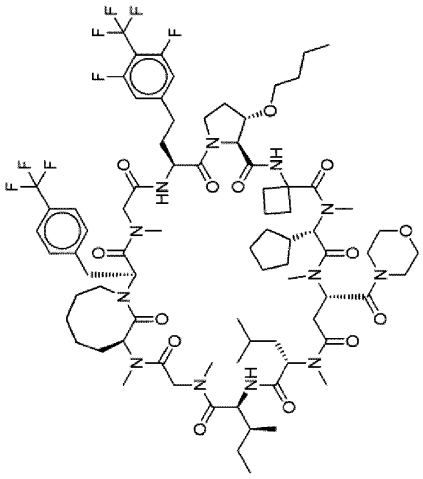
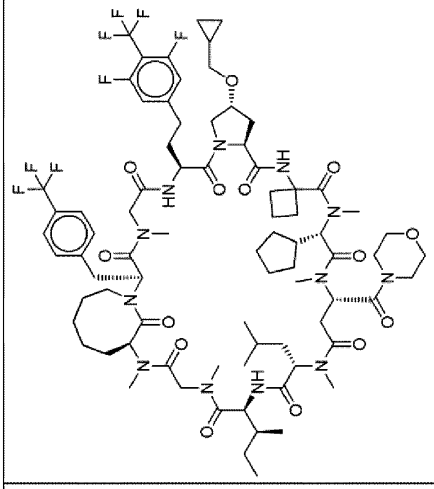
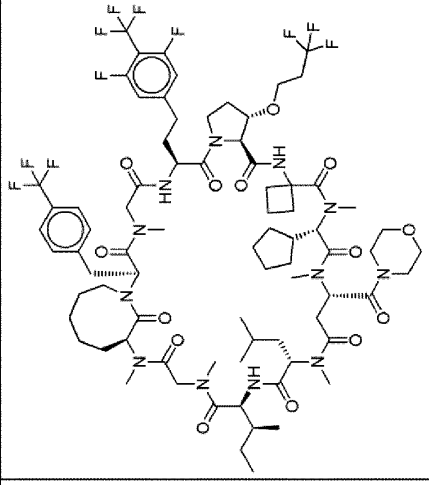
	
PP0 981	PP0 983
	
PP0 980	PP0 982

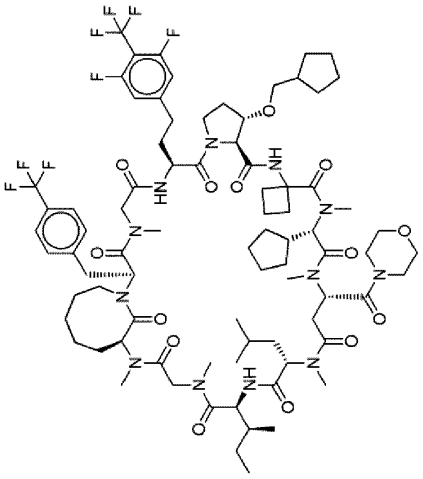
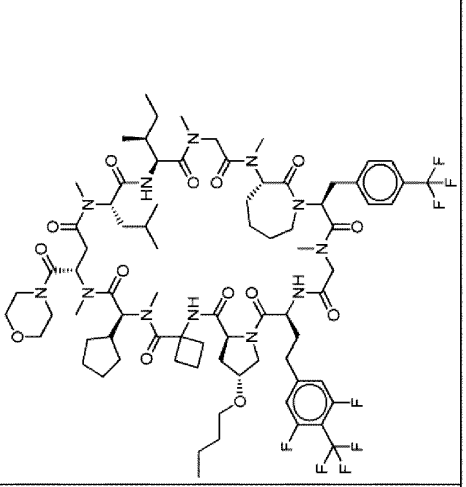
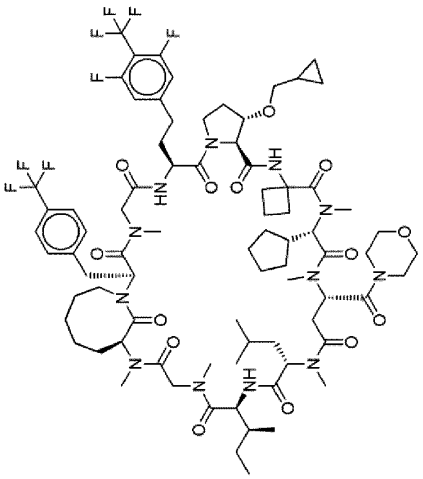
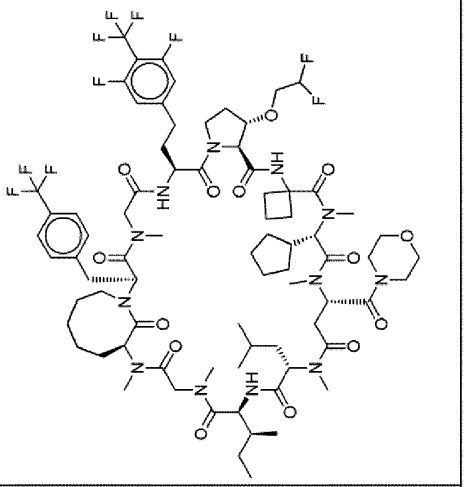
	
PP0 985	PP0 987
	
PP0 984	PP0 986

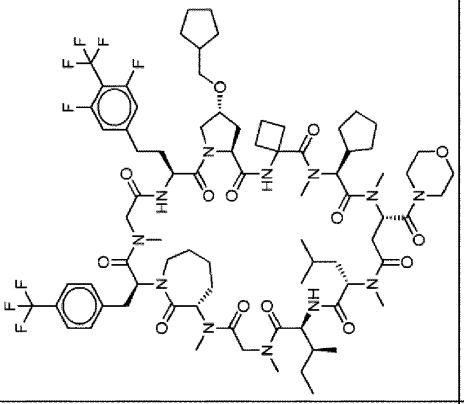
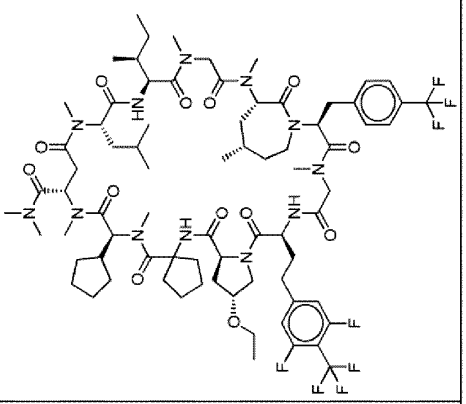
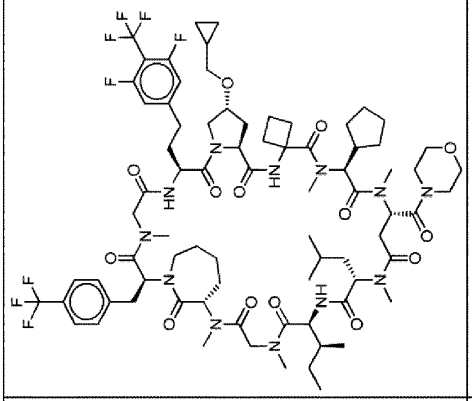
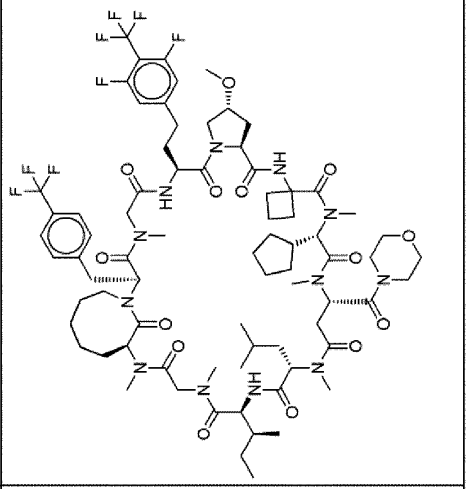
	
PP0 989	PP0 993
	
PP0 988	PP0 992

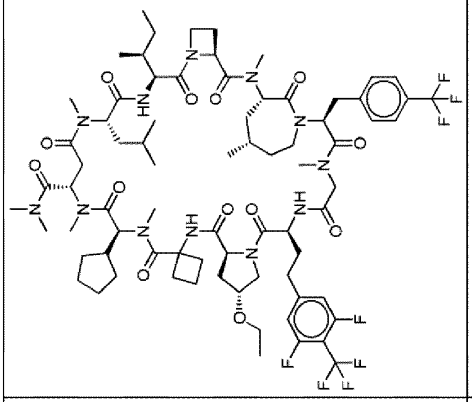
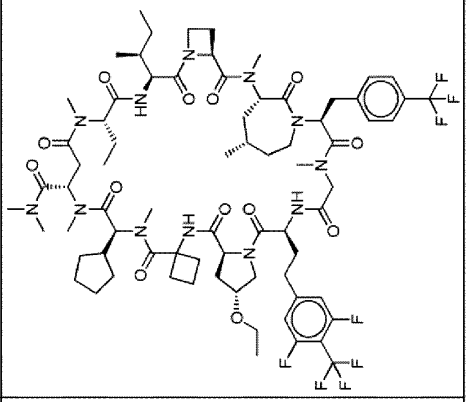
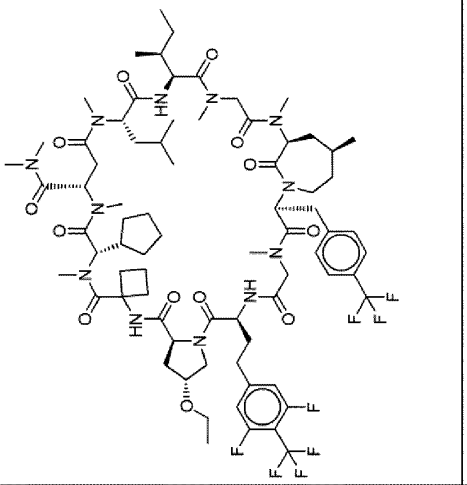
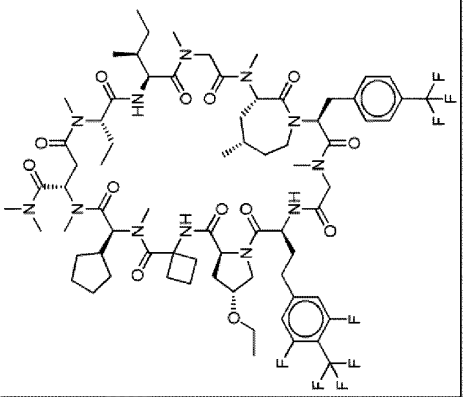
	
PP0 998	PP1 000
	
PP0 997	PP0 999

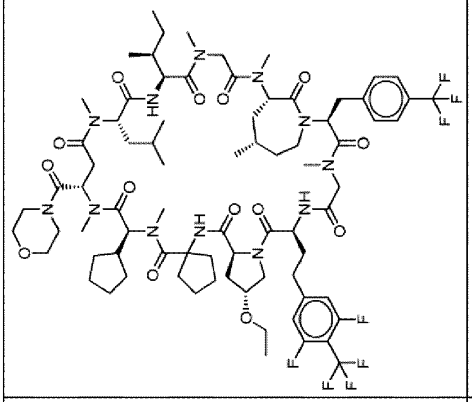
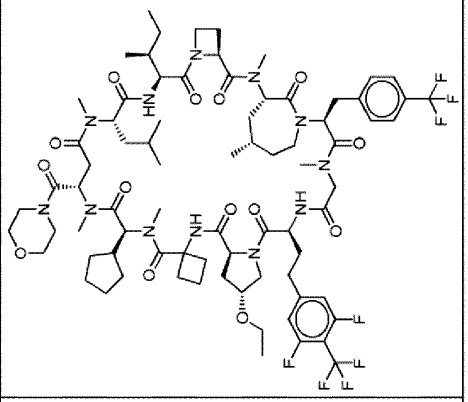
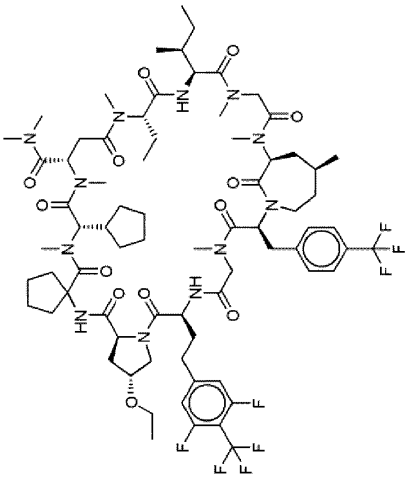
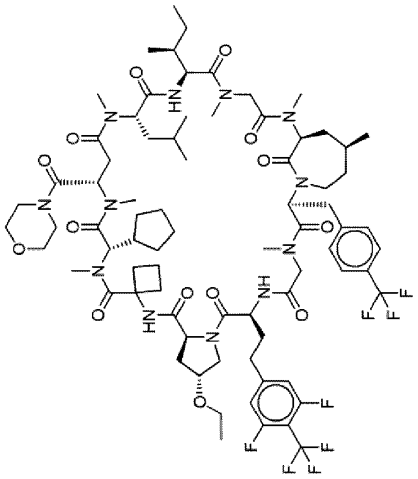
	
PP1 002	PP1 004
	
PP1 001	PP1 003

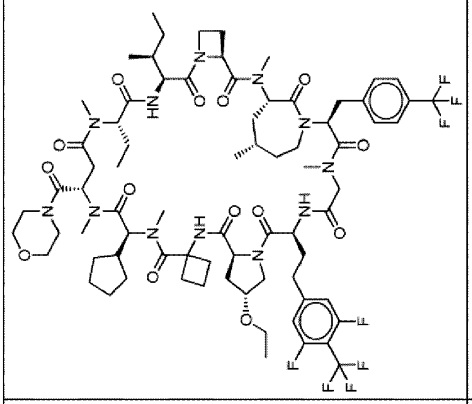
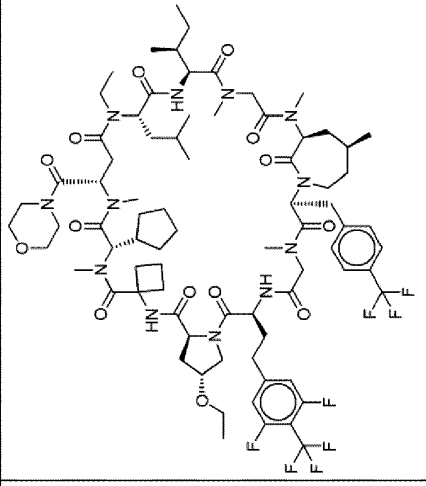
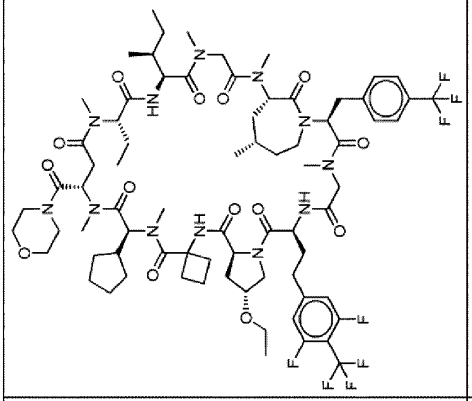
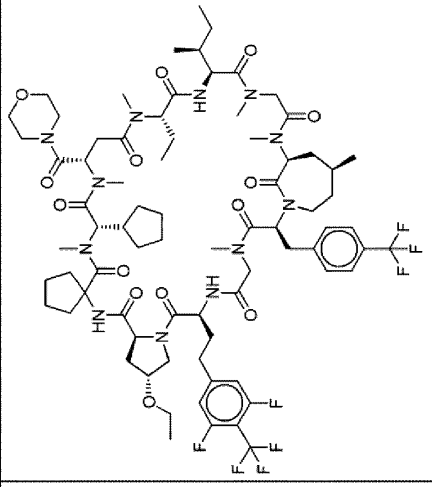
	
PP1 006	PP1 009
	
PP1 005	PP1 008

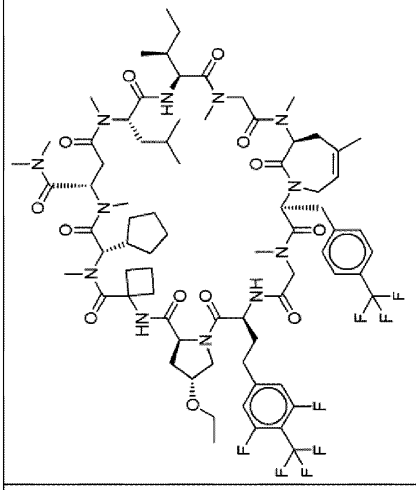
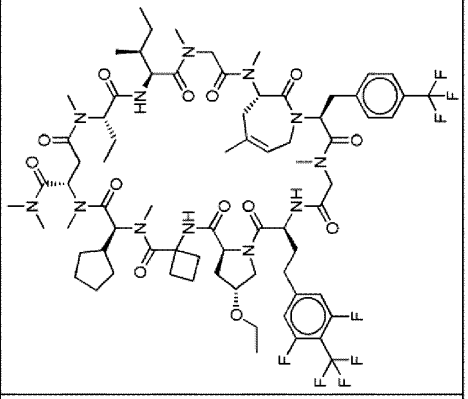
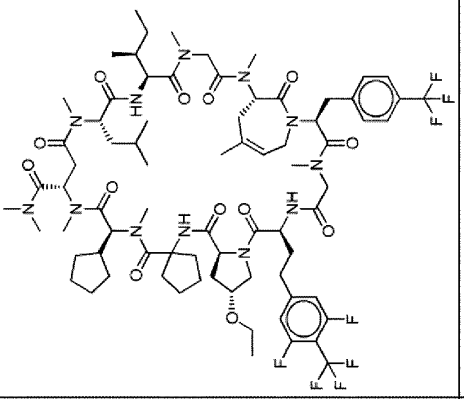
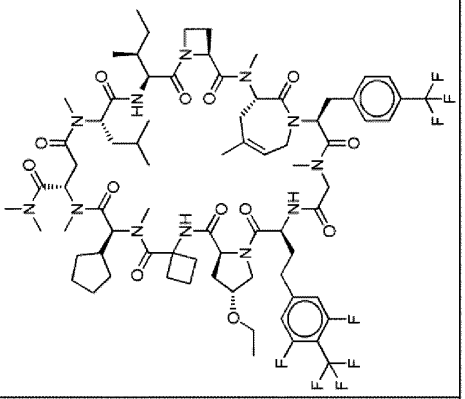
	
PP1 011	PP1 013
	
PP1 010	PP1 012

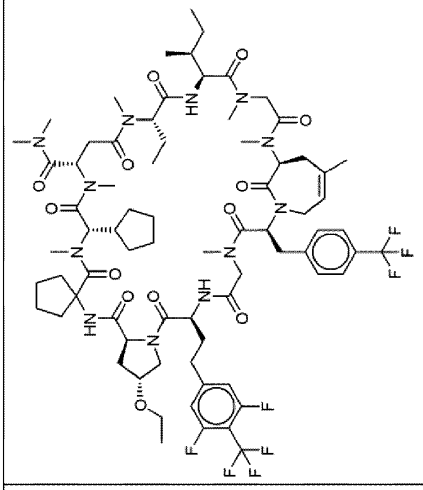
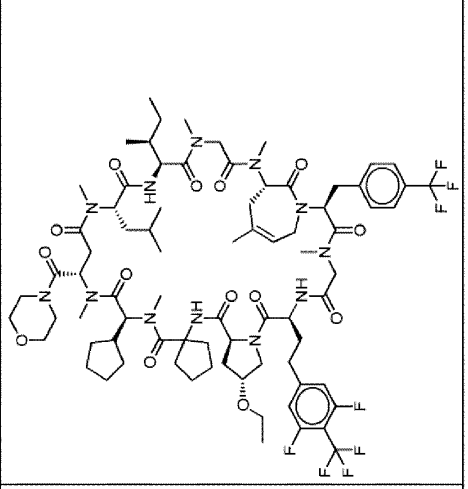
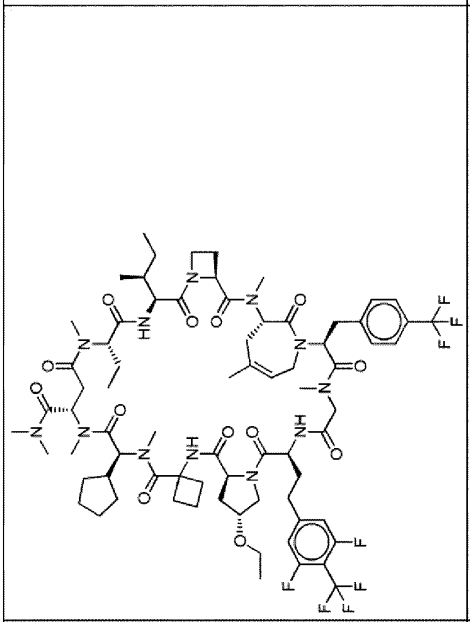
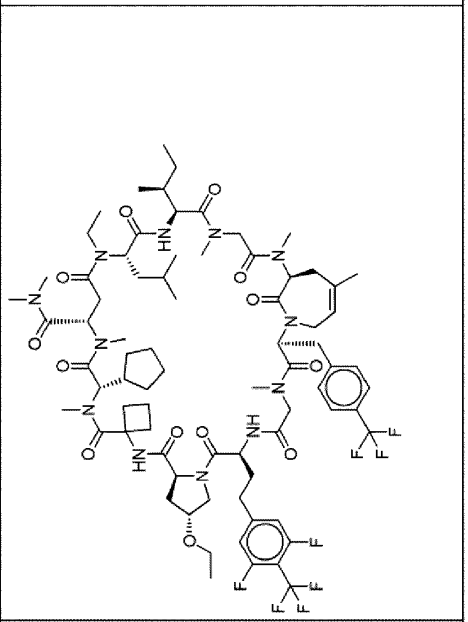
	
PP1 015	PP1 017
	
PP1 014	PP1 016

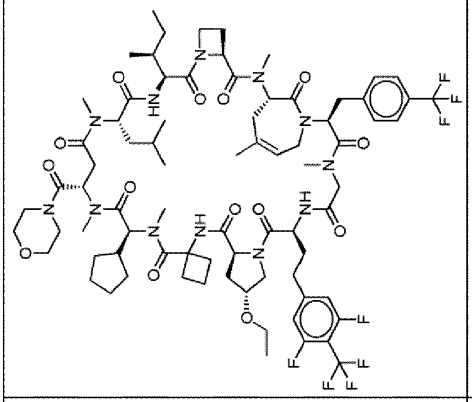
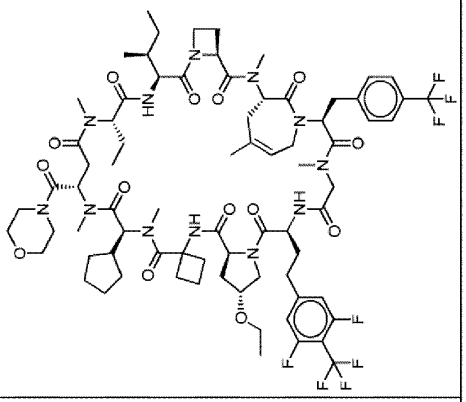
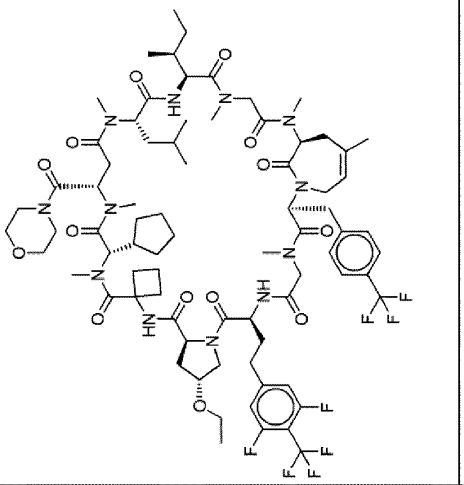
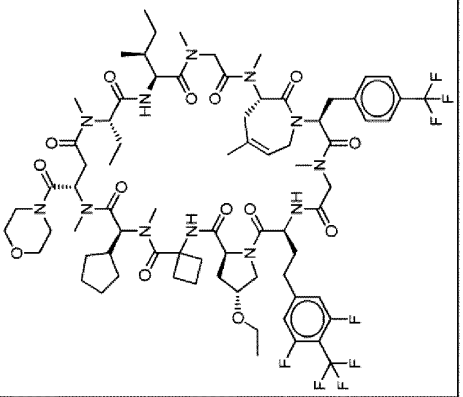
	
PP1 019	PP1 021
	
PP1 018	PP1 020

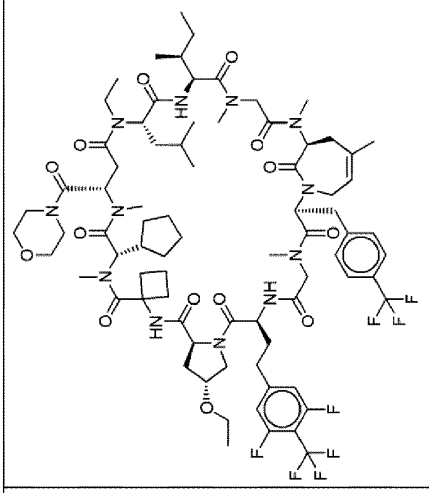
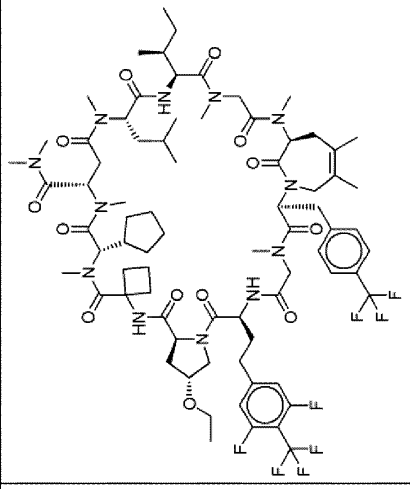
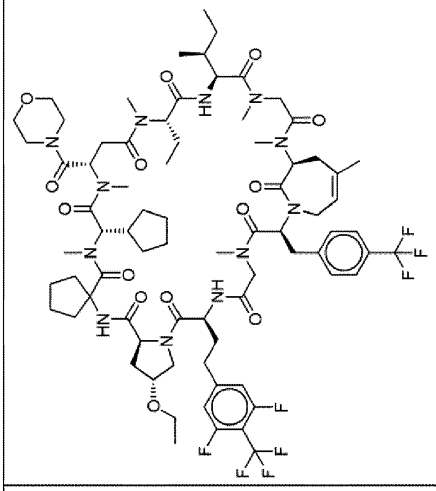
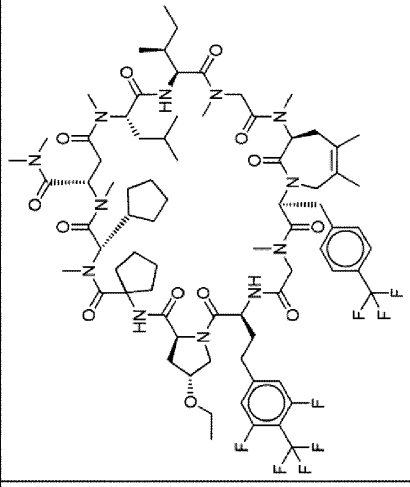
	
PP1 024	PP1 026
	
PP1 022	PP1 025

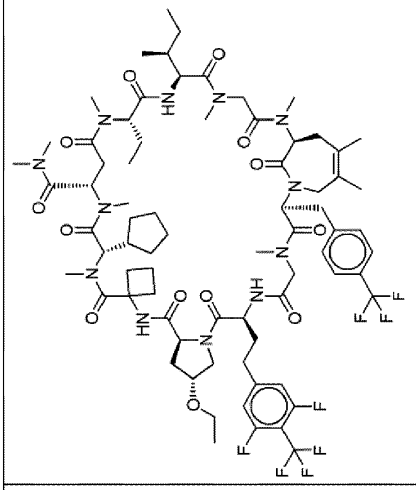
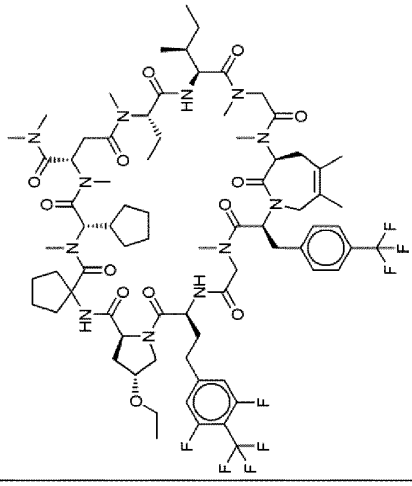
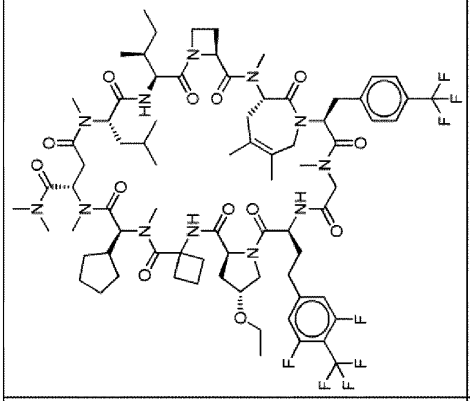
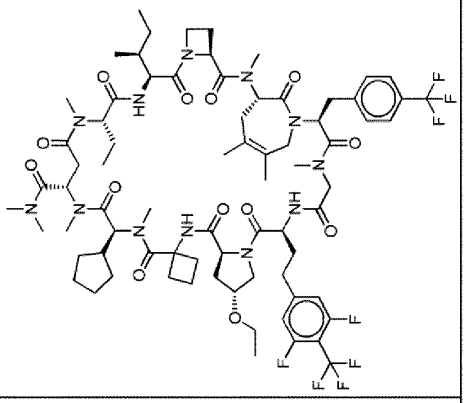
	
PP1 028	PP1 030
	
PP1 027	PP1 029

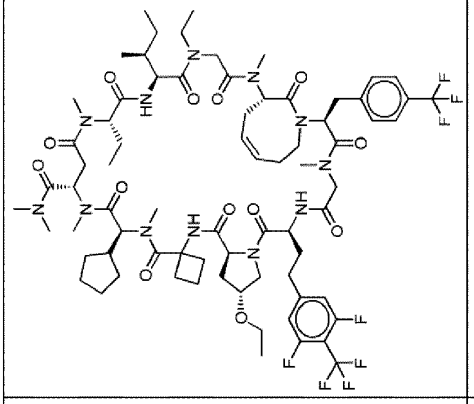
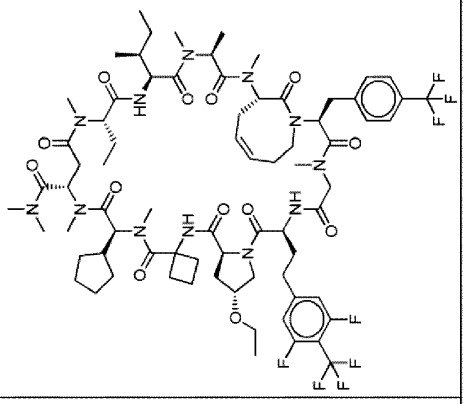
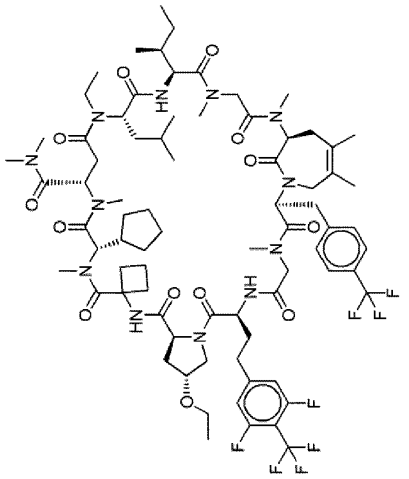
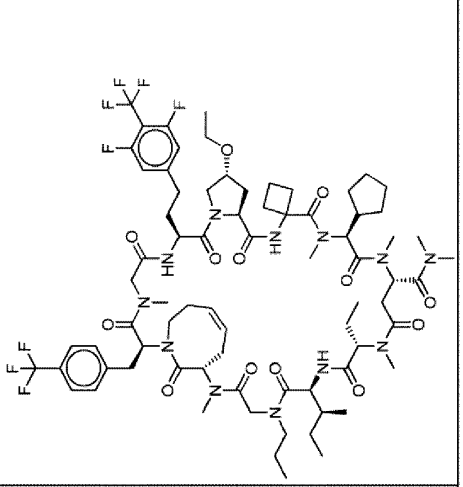
	
PP1 032	PP1 034
	
PP1 031	PP1 033

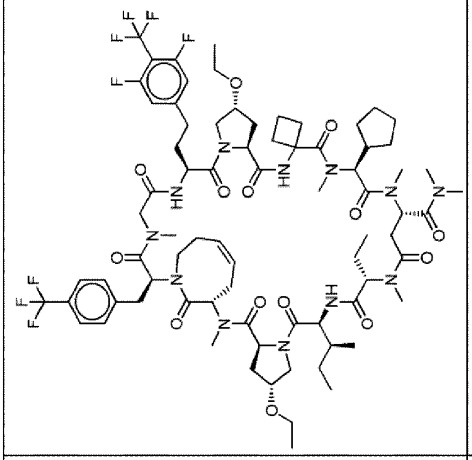
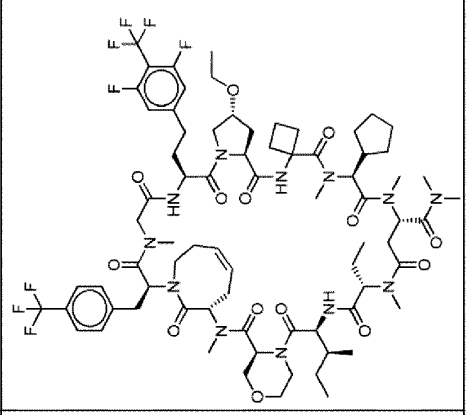
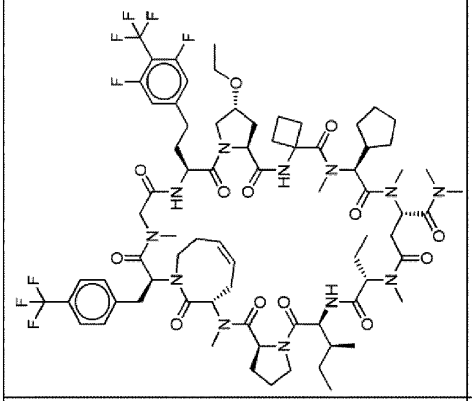
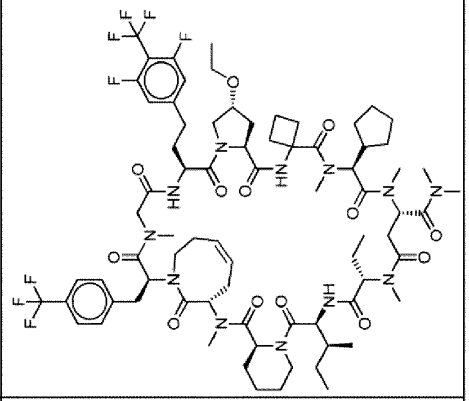
	
PP1 036	PP1 038
	
PP1 035	PP1 037

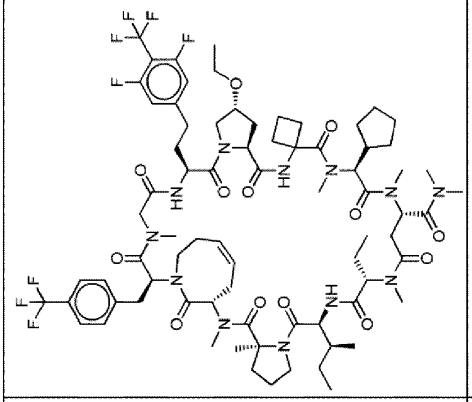
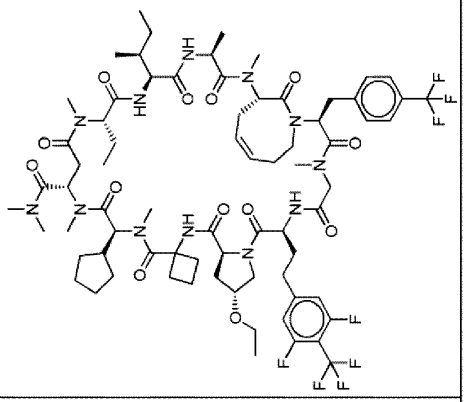
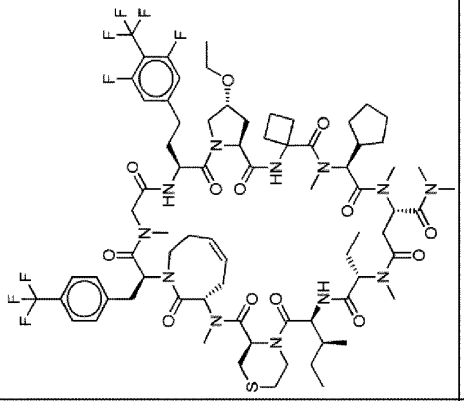
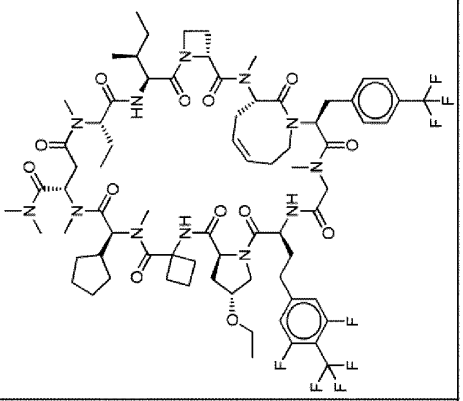
	
PP1 040	PP1 042
	
PP1 039	PP1 041

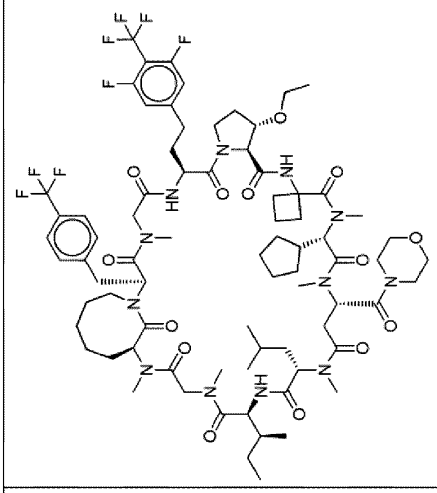
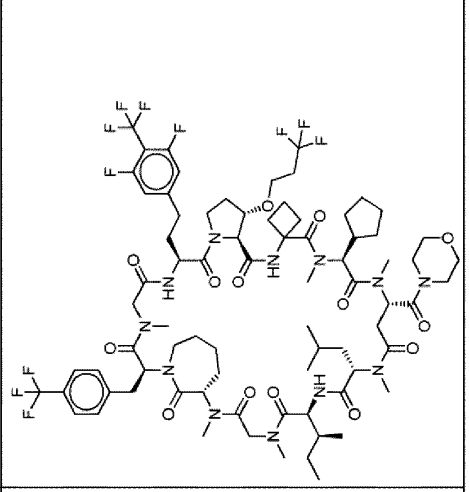
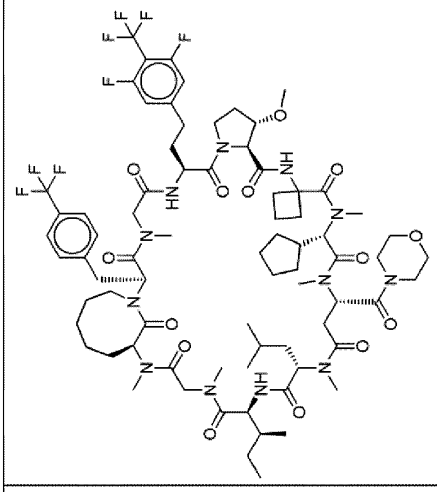
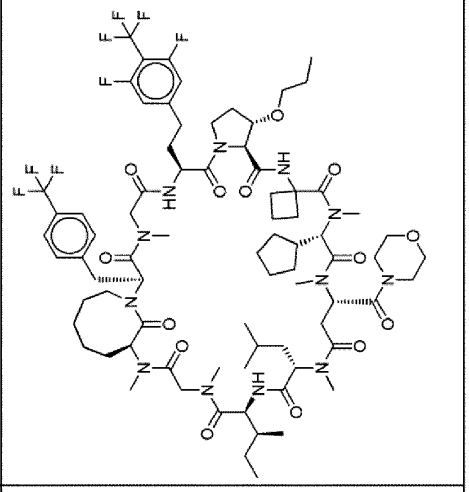
	
PP1 044	PP1 046
	
PP1 043	PP1 045

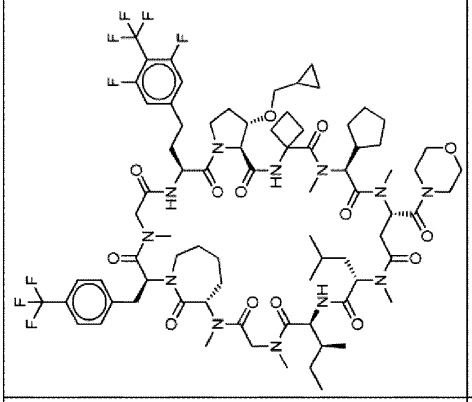
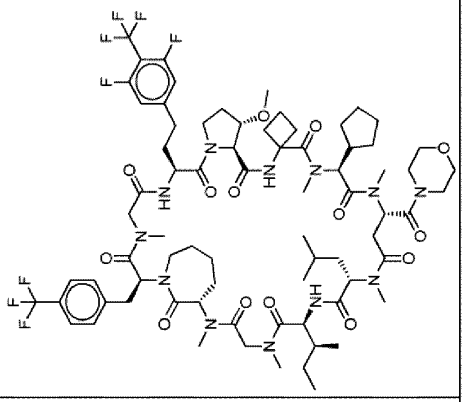
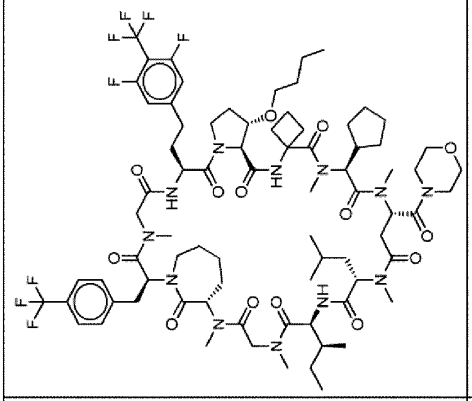
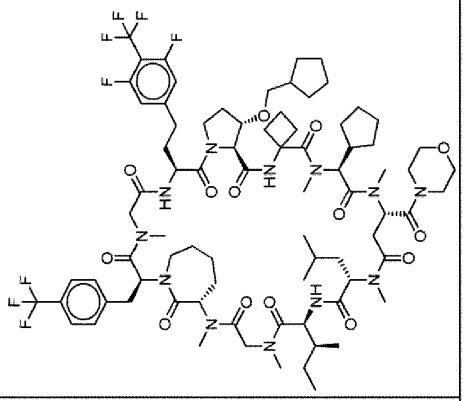
	
PP1 048	PP1 050
	
PP1 047	PP1 049

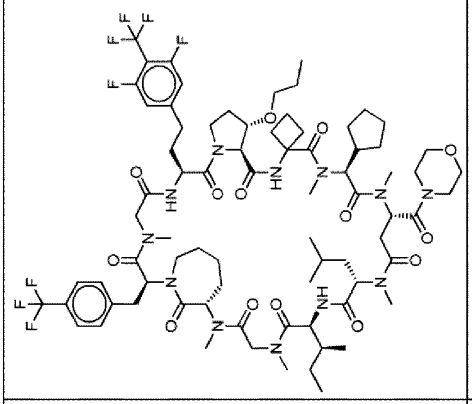
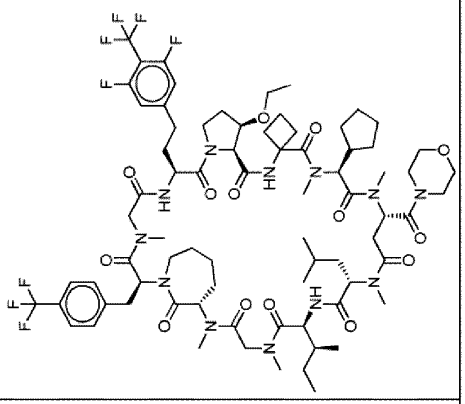
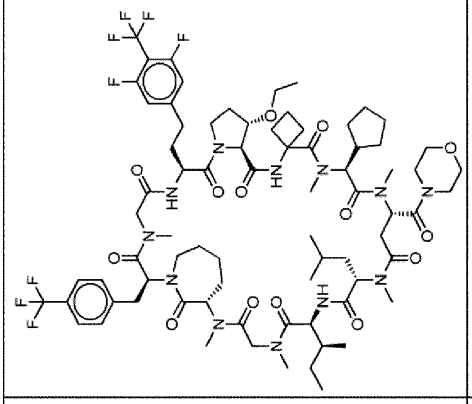
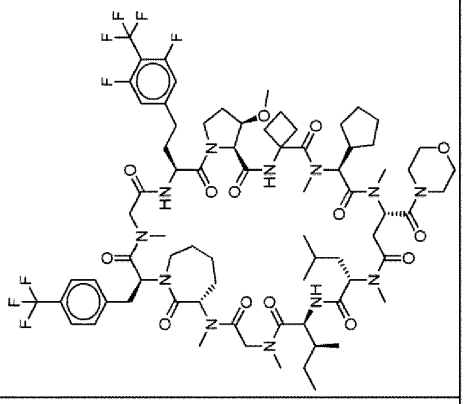
	
PP1 052	PP1 054
	
PP1 051	PP1 053

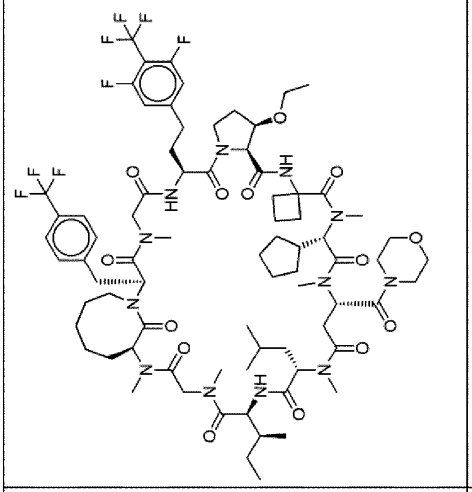
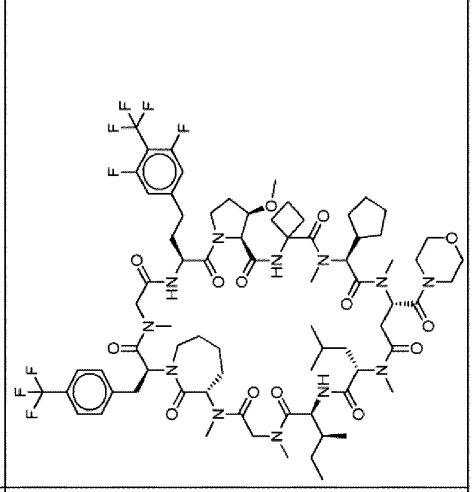
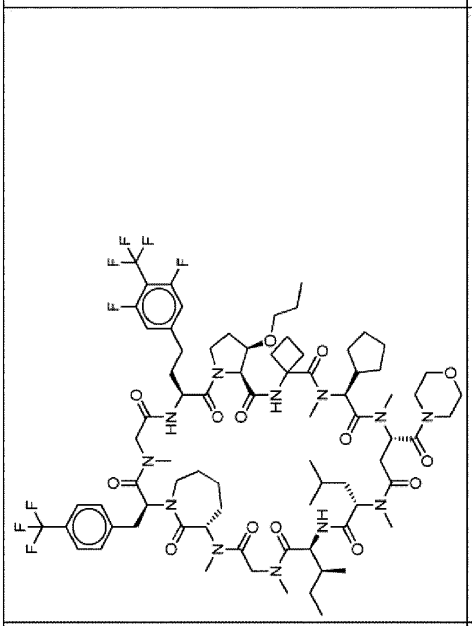
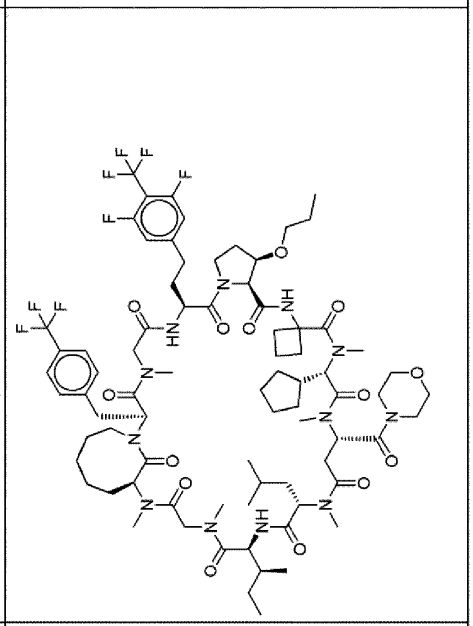
	
PP1 057	PP1 059
	
PP1 056	PP1 058

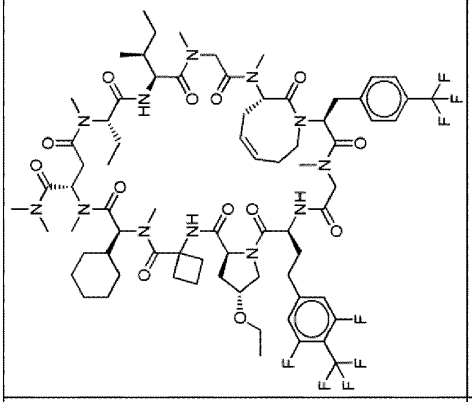
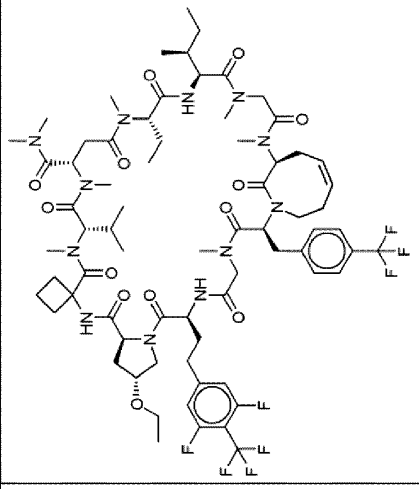
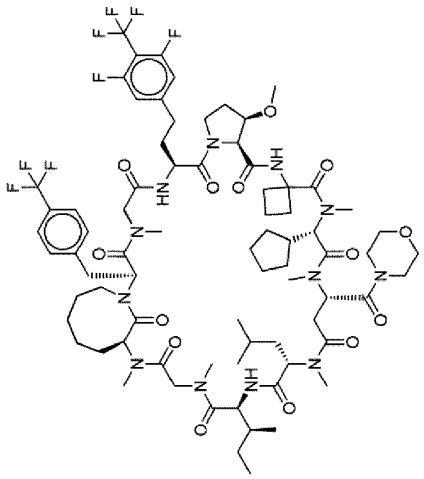
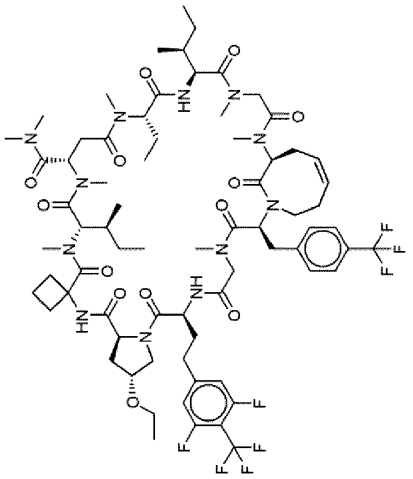
	
PP1 063	PP1 065
	
PP1 060	PP1 064

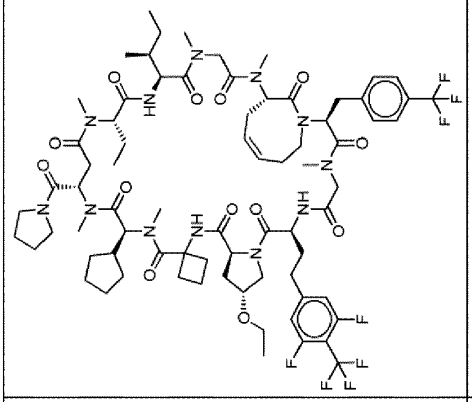
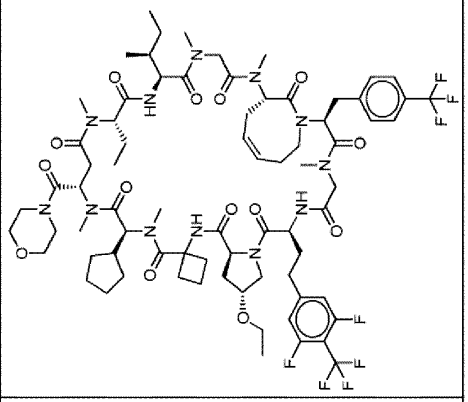
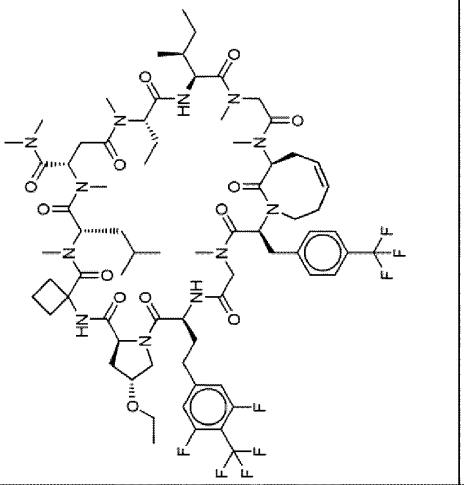
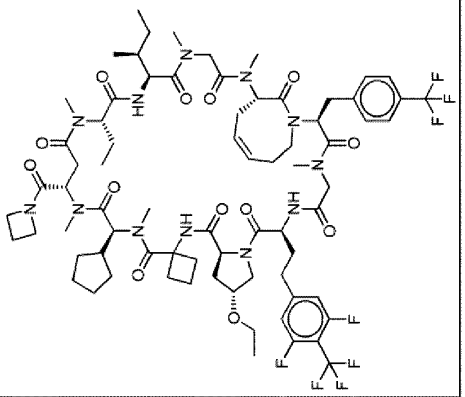
	
PP1 068	PP1 070
	
PP1 067	PP1 069

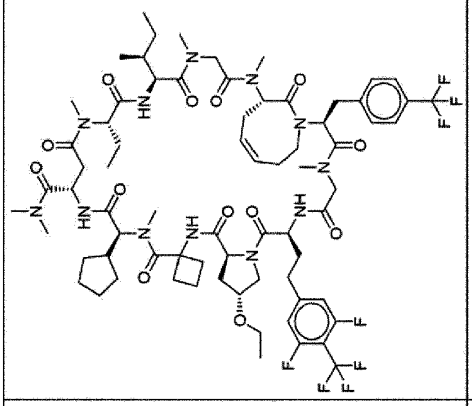
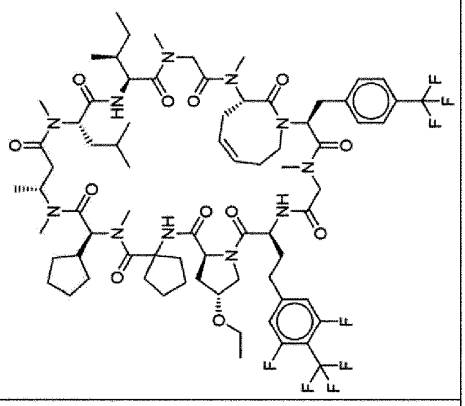
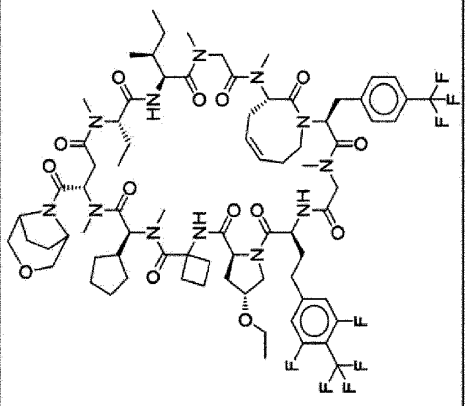
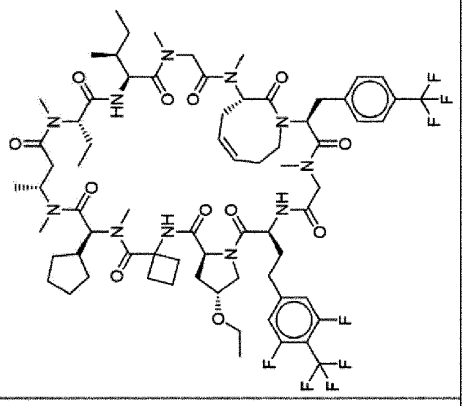
	
PP1 072	PP1 075
	
PP1 071	PP1 073

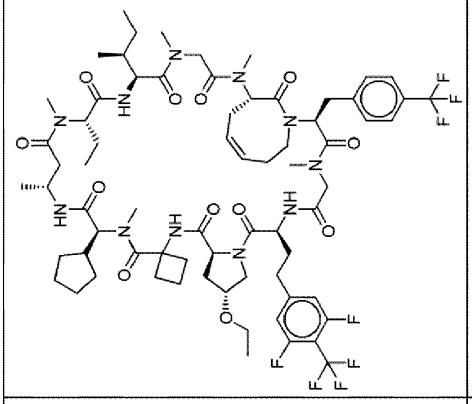
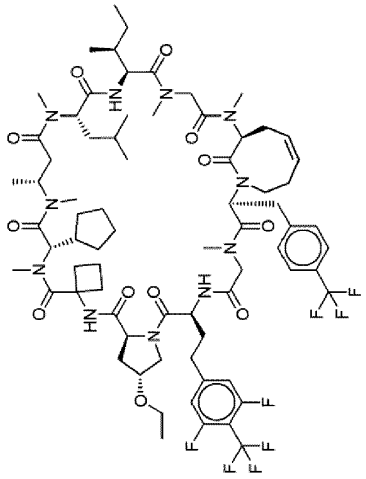
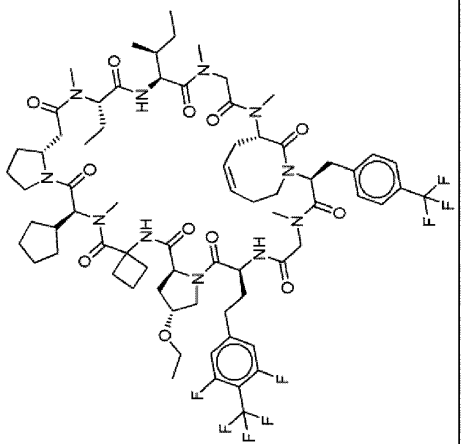
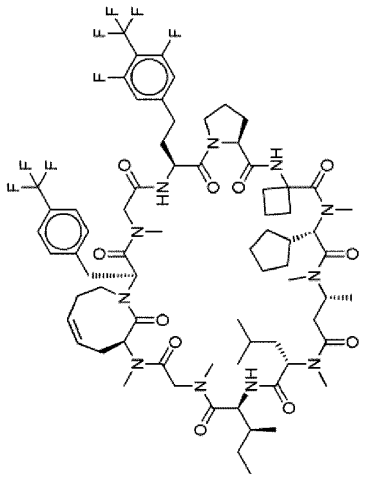
	
PP1 077	PP1 079
	
PP1 076	PP1 078

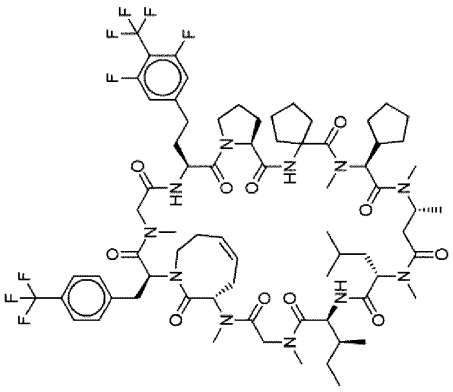
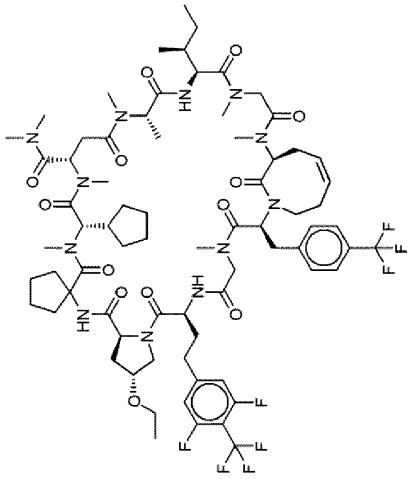
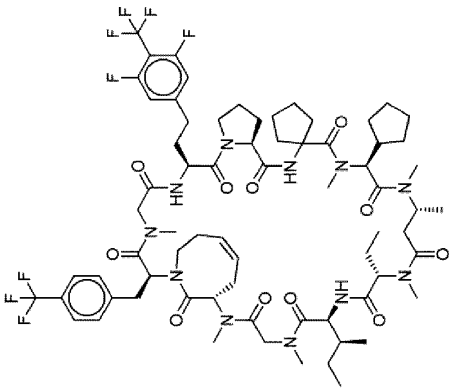
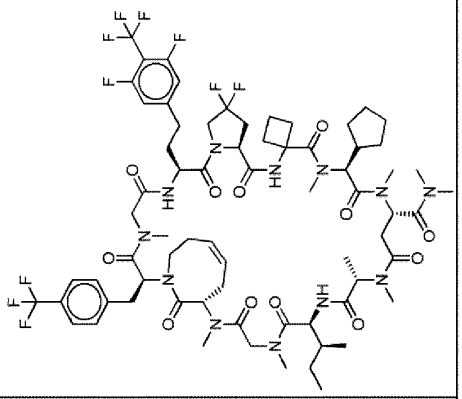
	
PP1 082	PP1 084
	
PP1 080	PP1 083

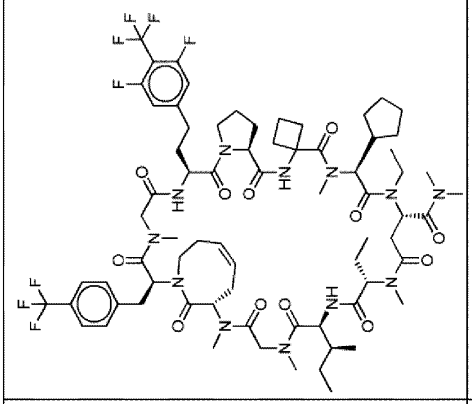
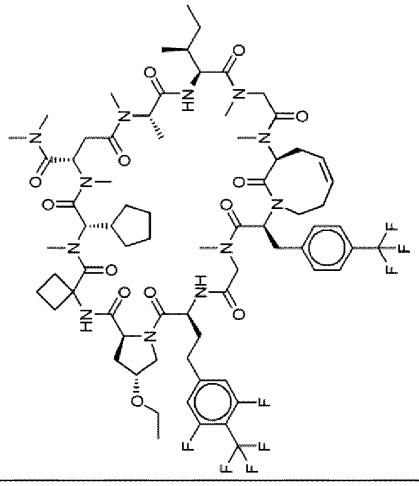
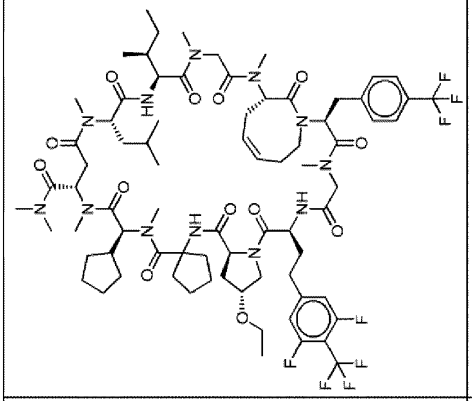
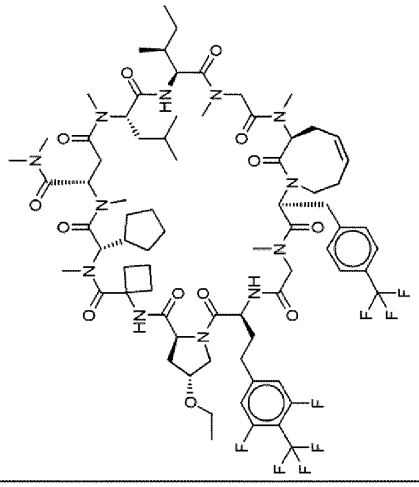
	
PP1 086	PP1 088
	
PP1 085	PP1 087

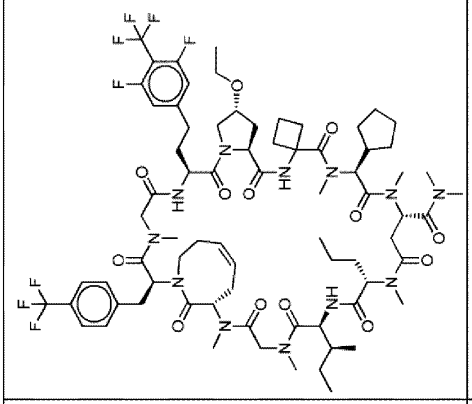
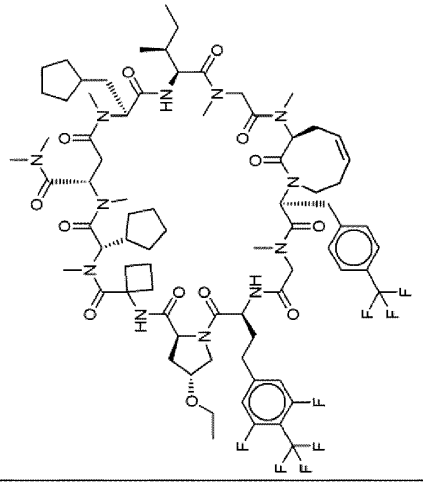
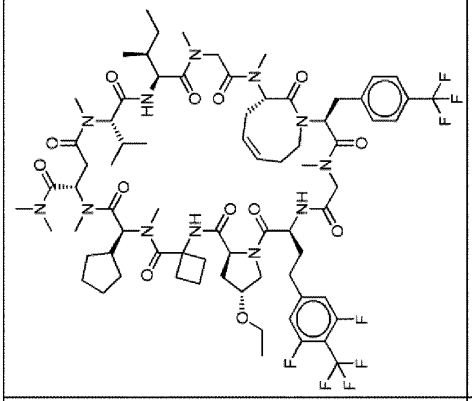
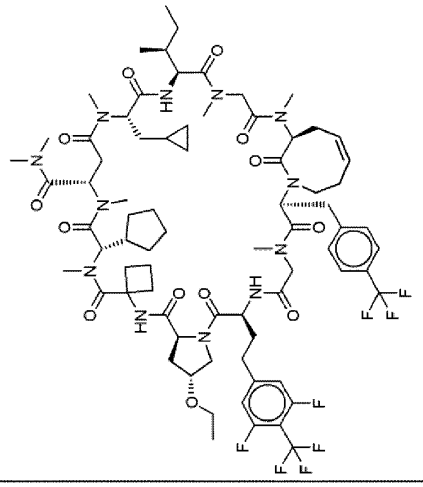
	
PP1 090	PP1 092
	
PP1 089	PP1 091

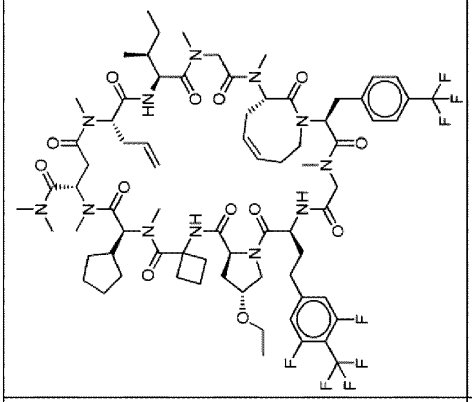
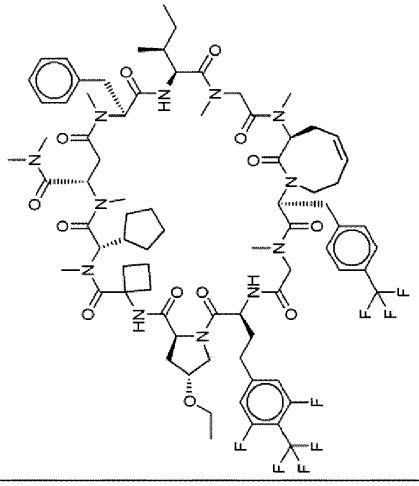
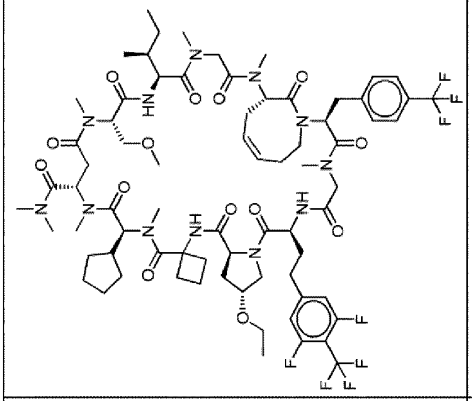
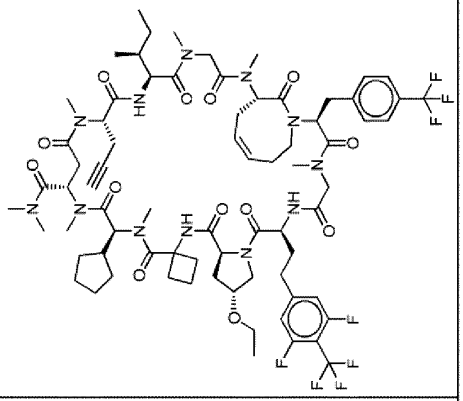
	
PP1 094	PP1 096
	
PP1 093	PP1 095

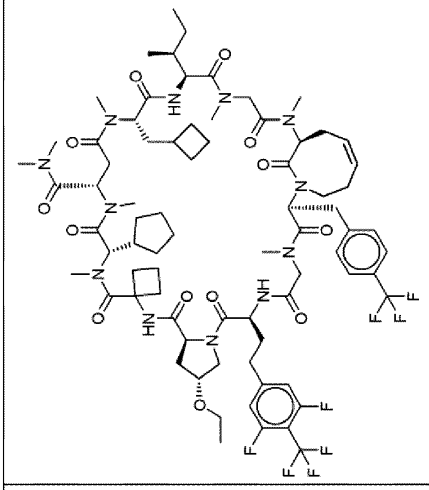
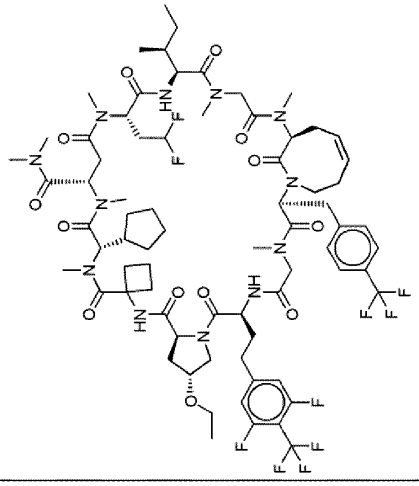
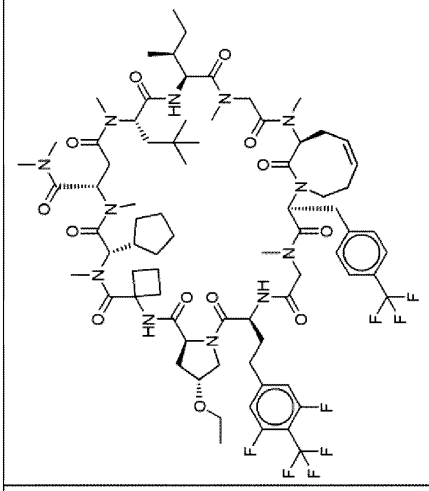
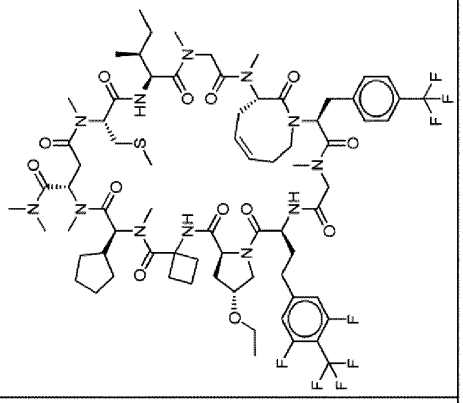
	
PP1 098	PP1 100
	
PP1 097	PP1 099

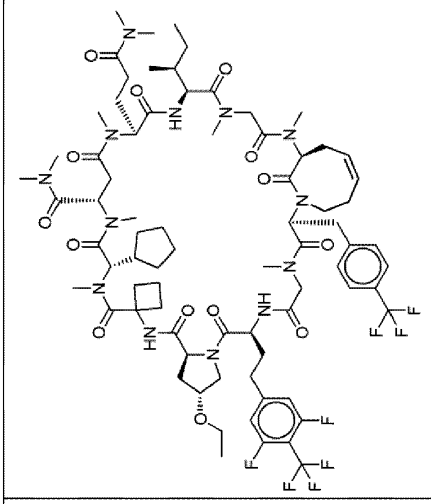
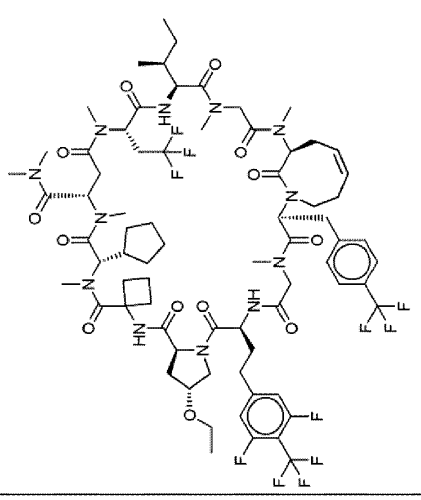
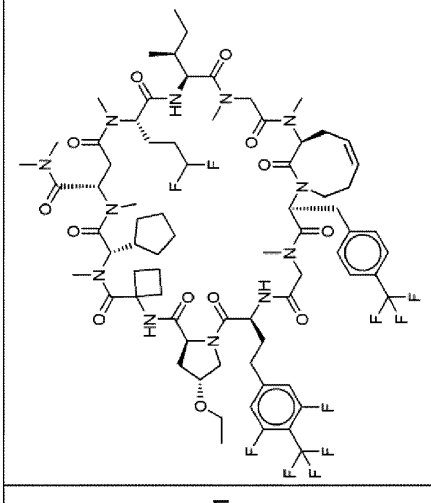
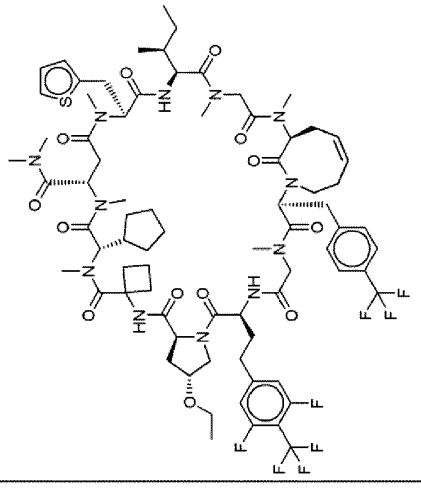
	
PP1 102	PP1 104
	
PP1 101	PP1 103

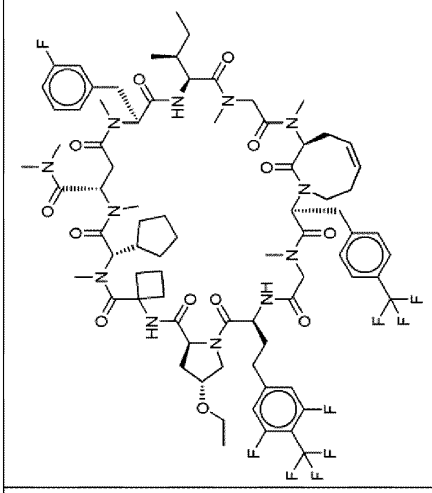
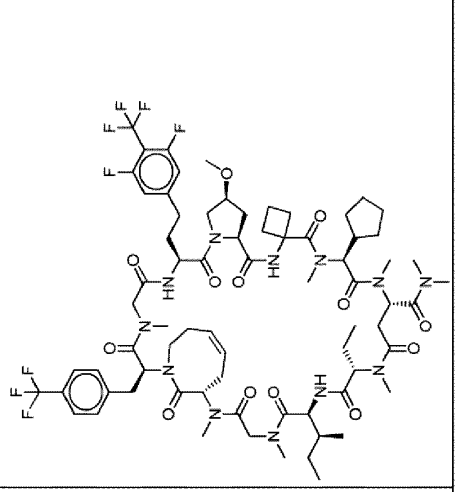
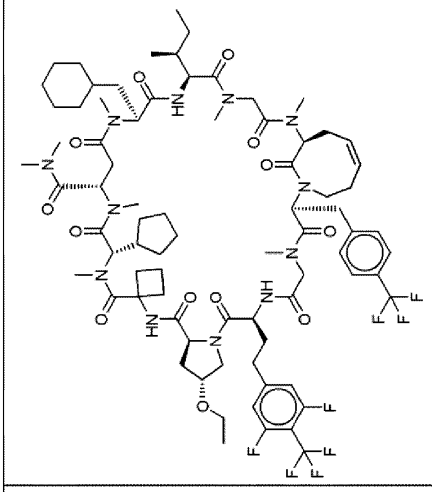
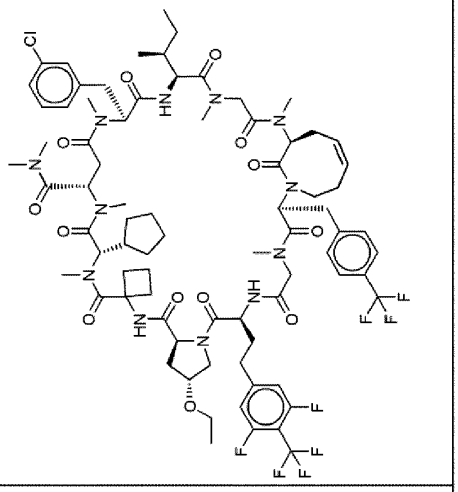
	
PP1 106	PP1 108
	
PP1 105	PP1 107

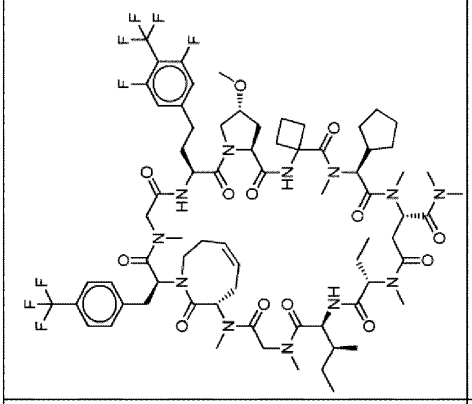
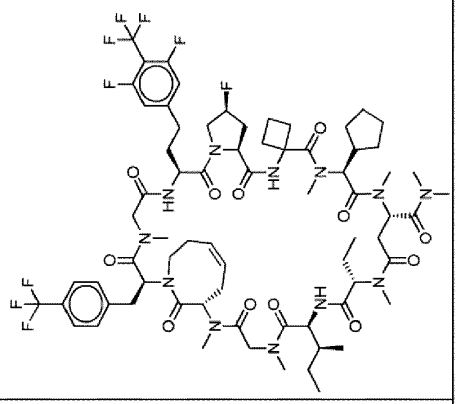
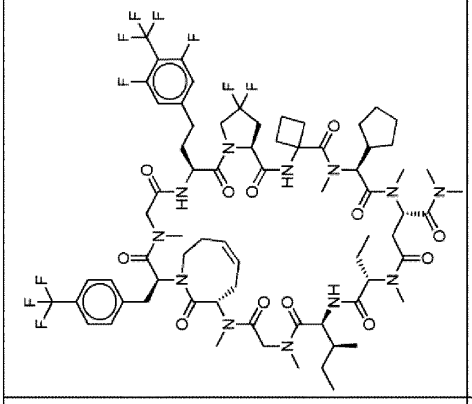
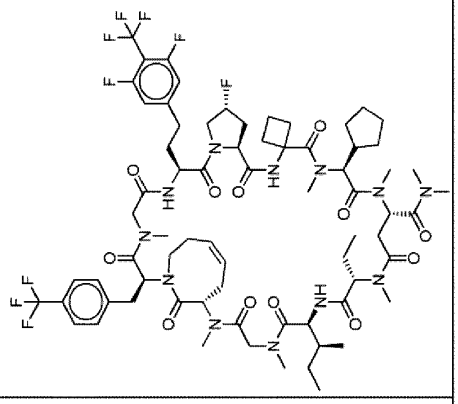
	
PP1 110	PP1 112
	
PP1 109	PP1 111

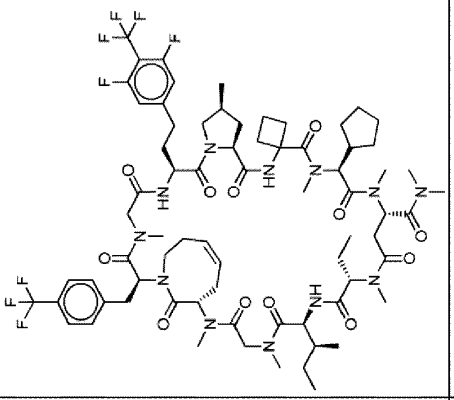
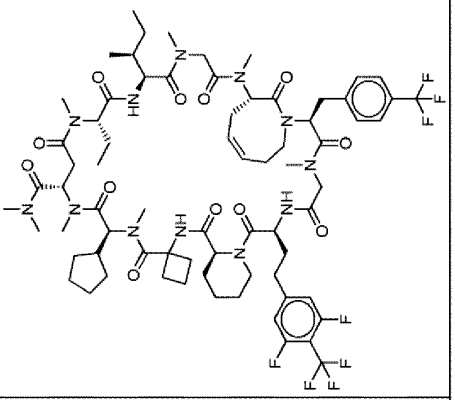
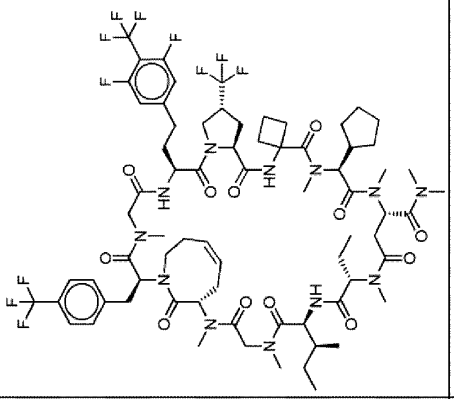
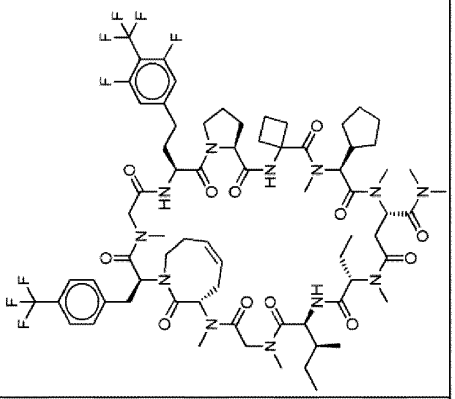
	
PP1 114	PP1 116
	
PP1 113	PP1 115

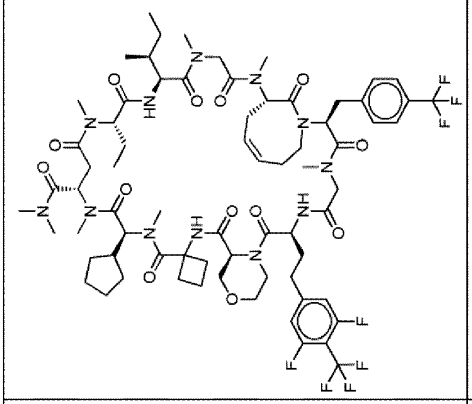
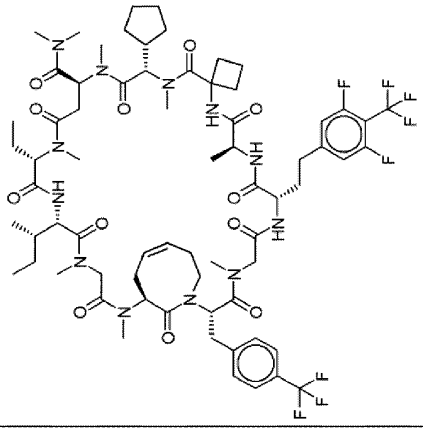
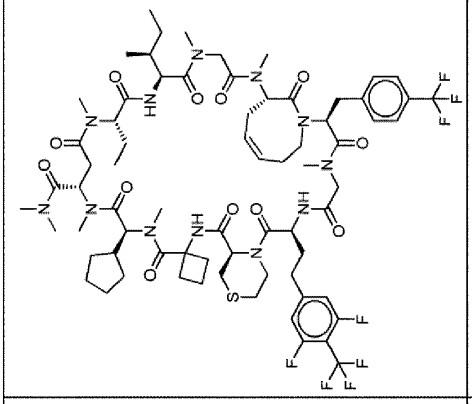
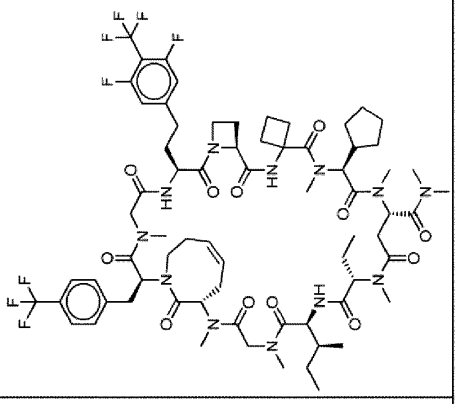
	
PP1 118	PP1 120
	
PP1 117	PP1 119

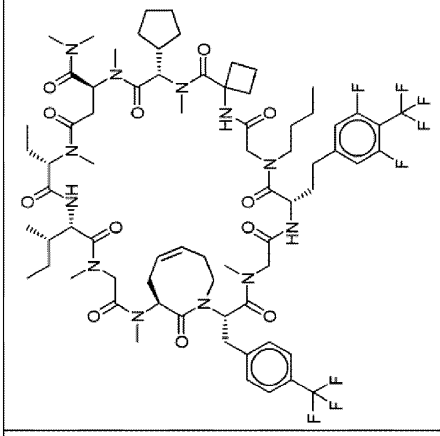
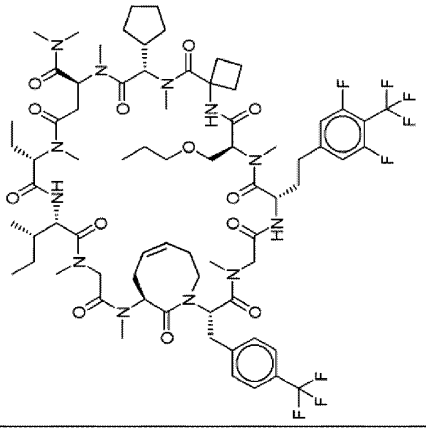
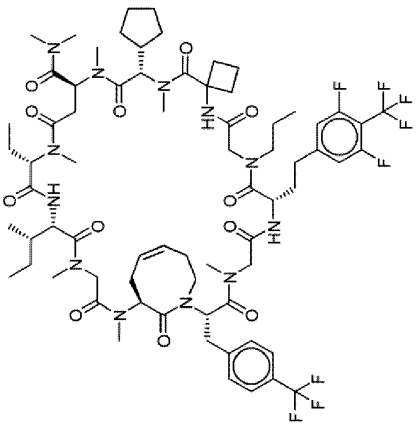
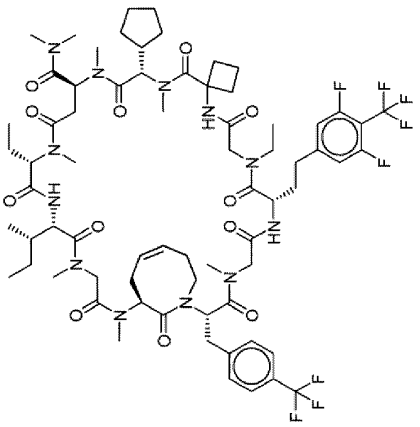
	
PP1 122	PP1 124
	
PP1 121	PP1 123

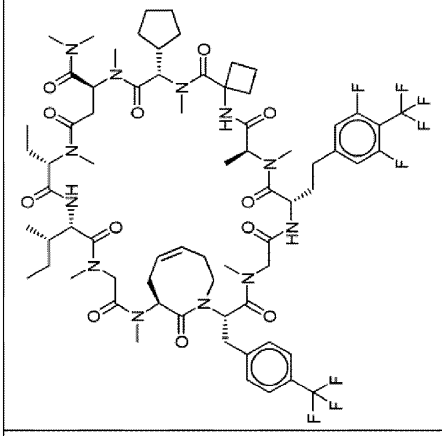
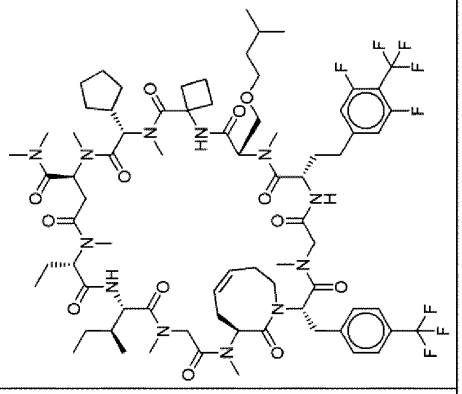
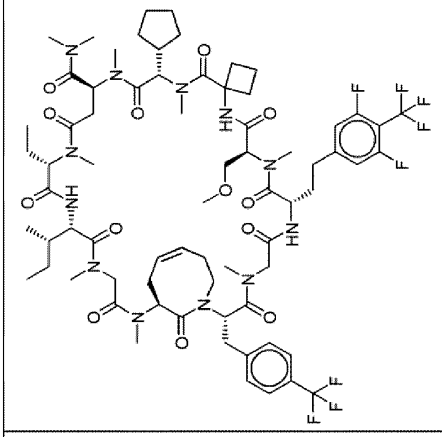
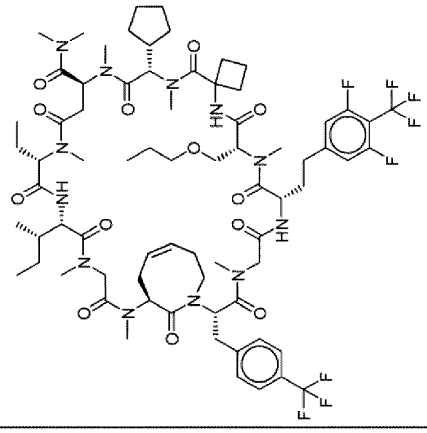
	
PP1 126	PP1 128
	
PP1 125	PP1 127

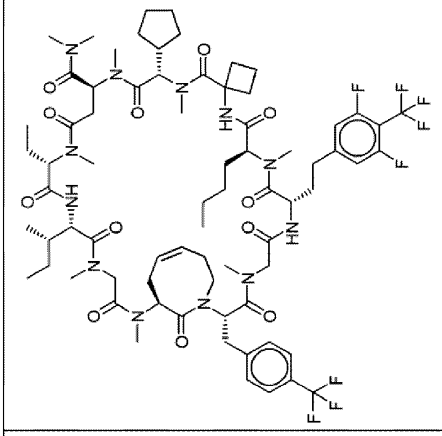
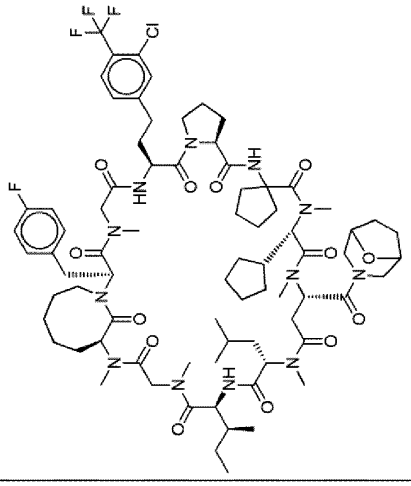
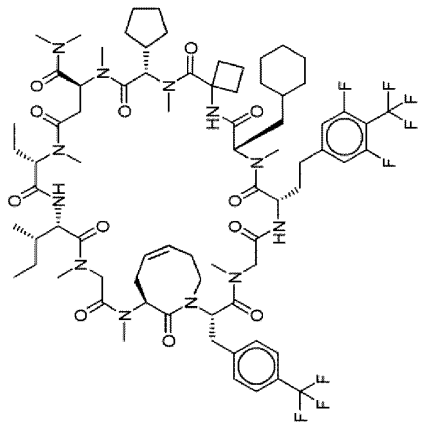
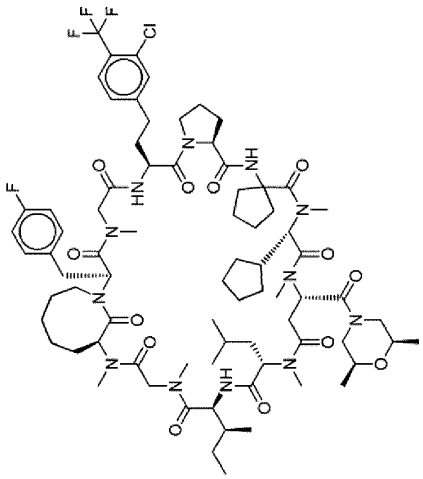
	
PP1 130	PP1 132
	
PP1 129	PP1 131

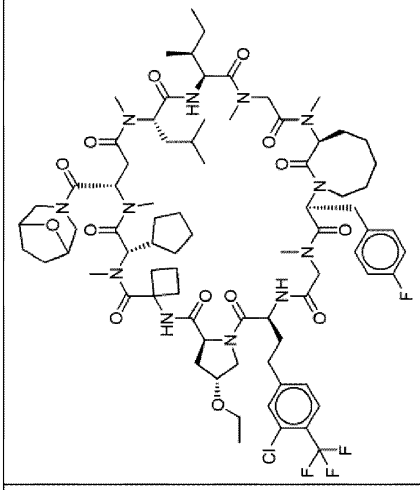
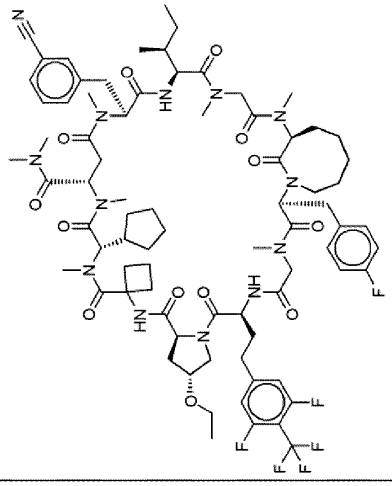
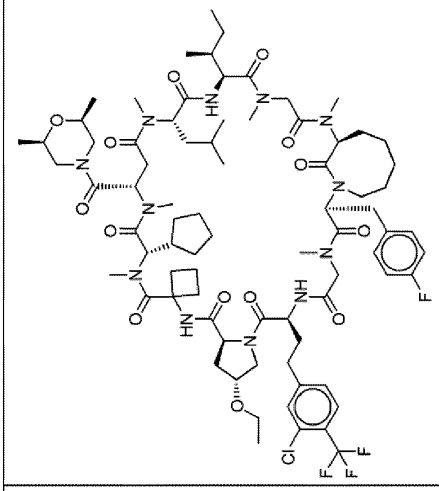
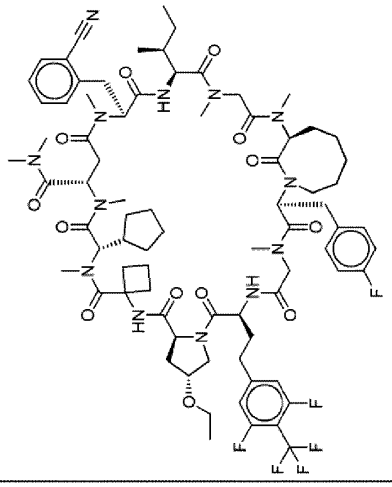
	
PP1 134	PP1 136
	
PP1 133	PP1 135

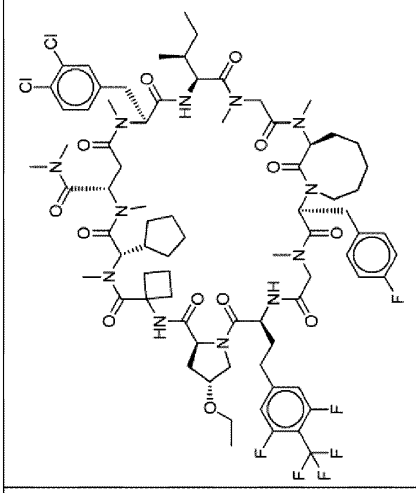
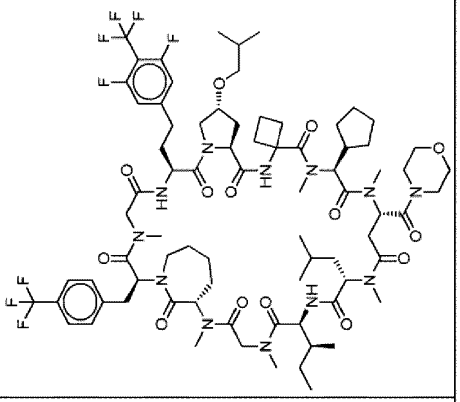
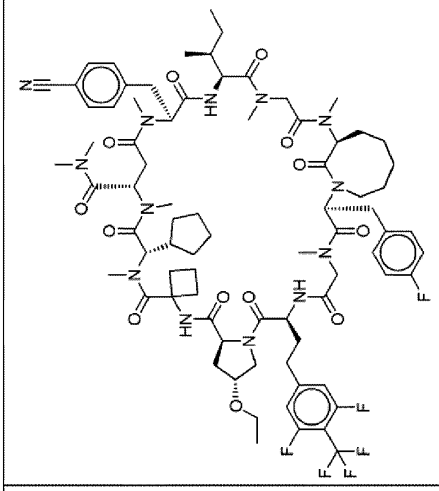
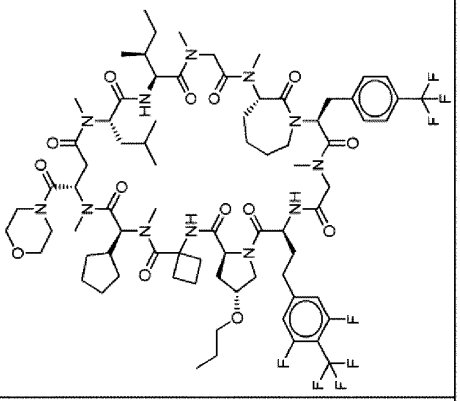
	
PP1 138	PP1 140
	
PP1 137	PP1 139

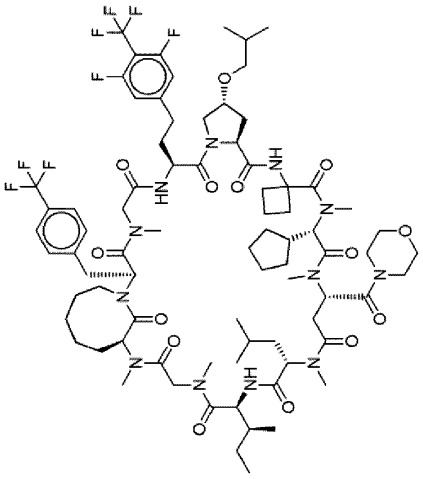
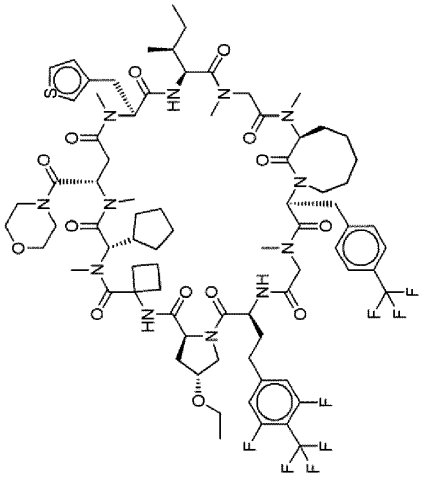
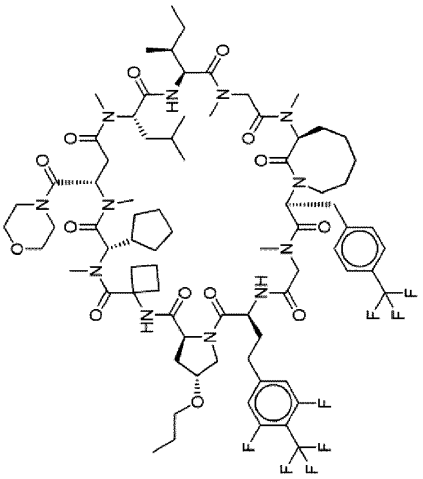
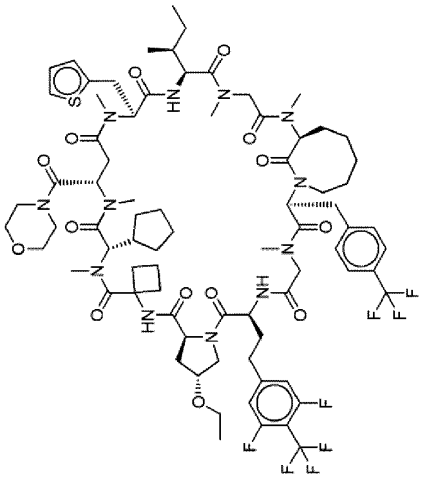
	
PP1 142	PP1 144
	
PP1 141	PP1 143

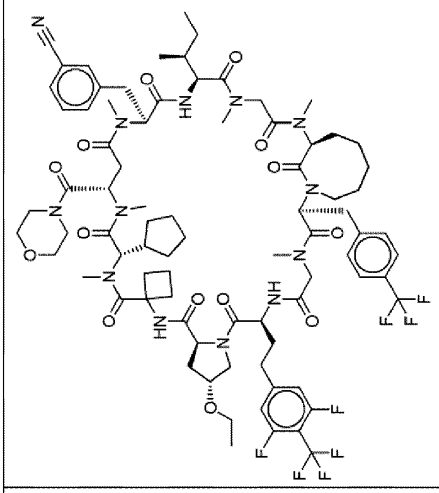
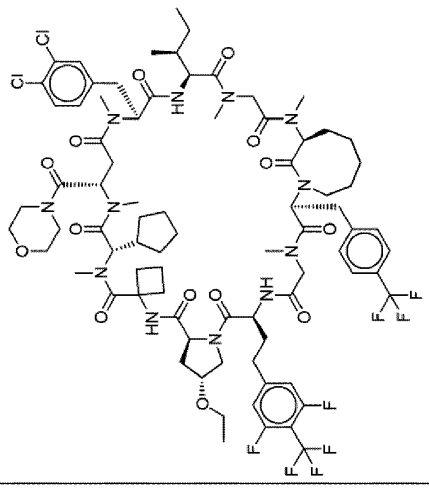
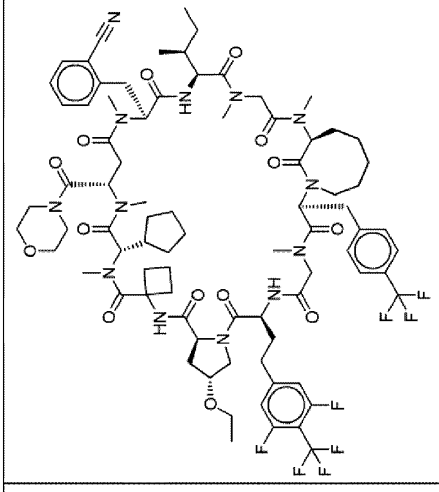
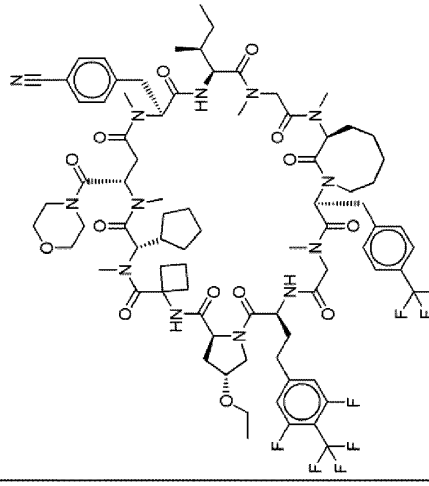
	
PP1 146	PP1 148
	
PP1 145	PP1 147

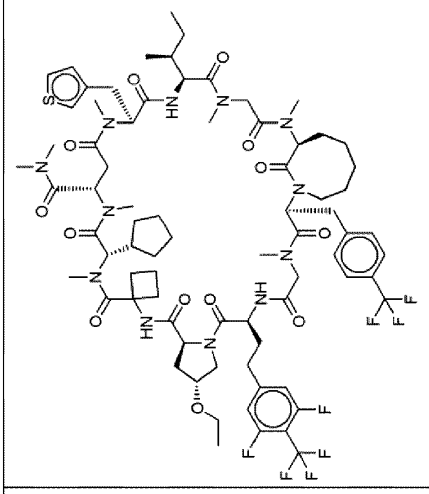
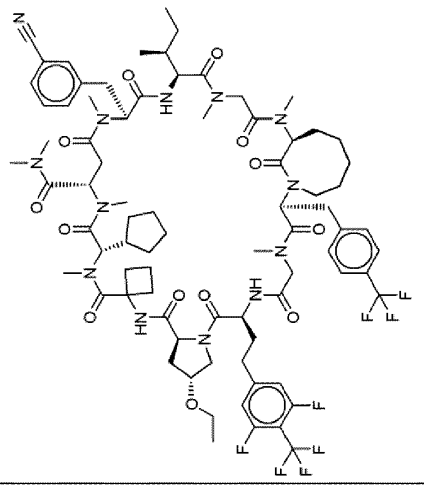
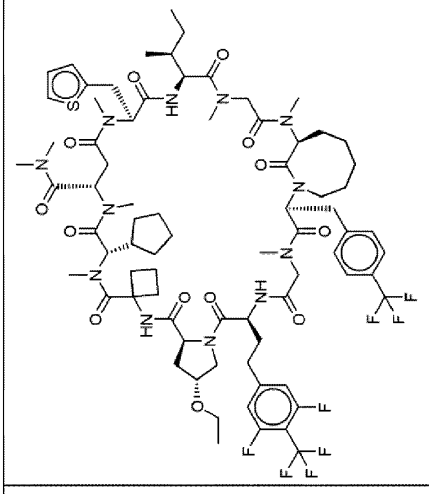
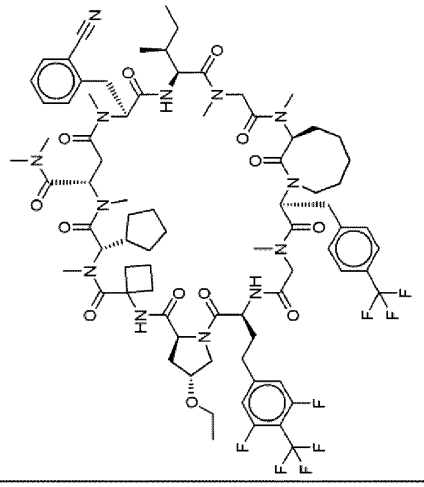
	
PP1 150	PP1 152
	
PP1 149	PP1 151

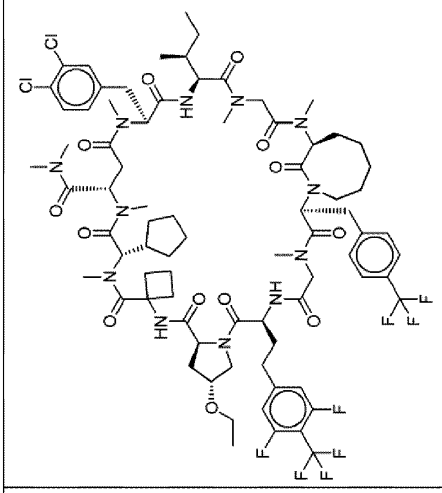
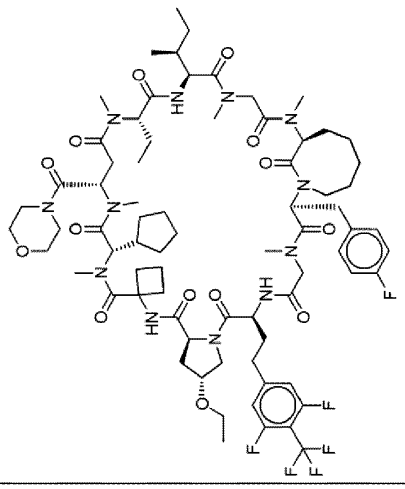
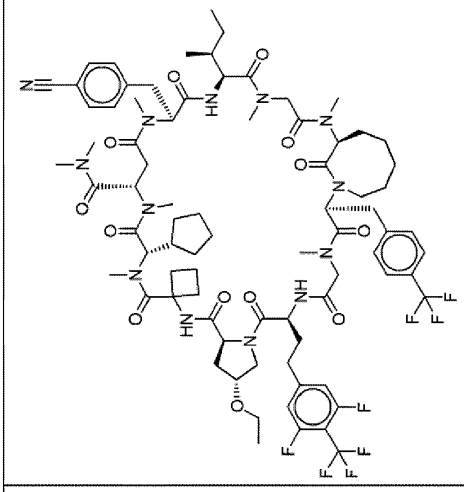
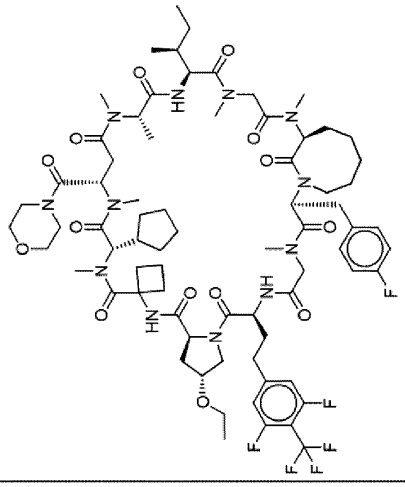
	
PP1 154	PP1 156
	
PP1 153	PP1 155

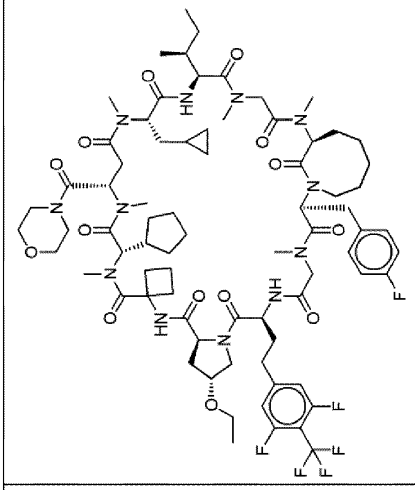
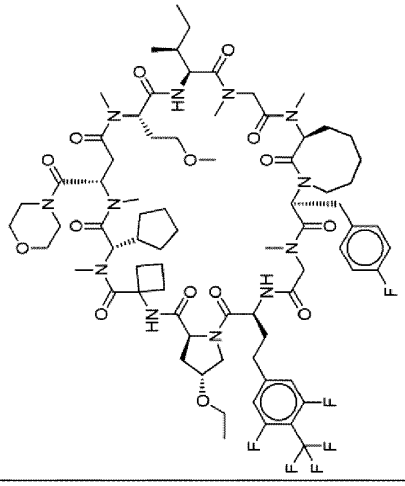
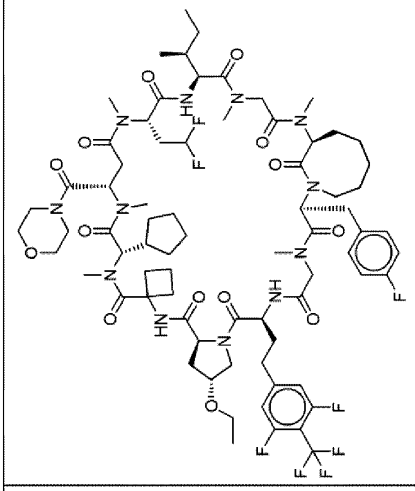
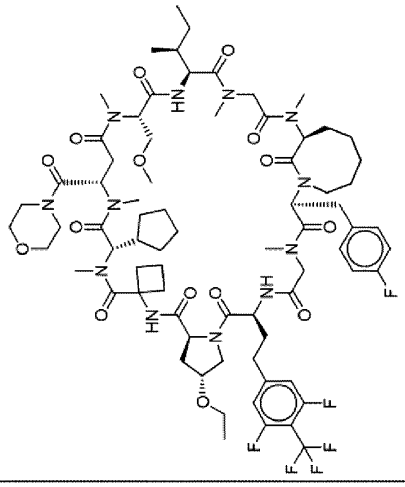
	
PP1 158	PP1 160
	
PP1 157	PP1 159

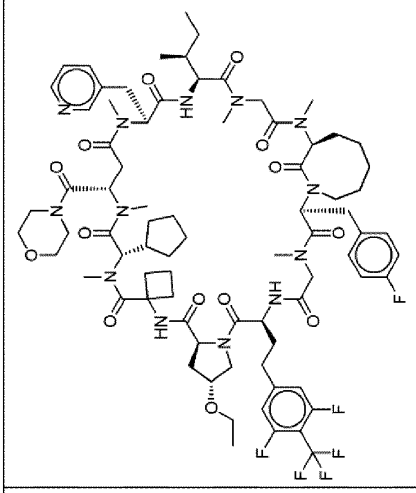
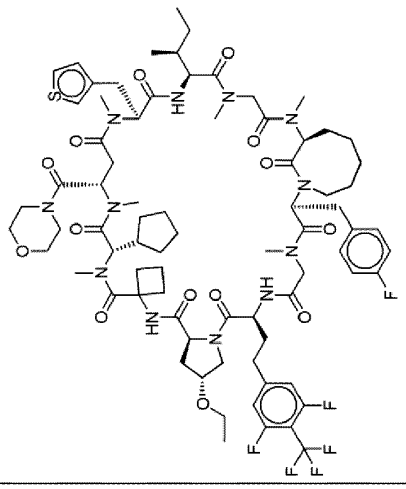
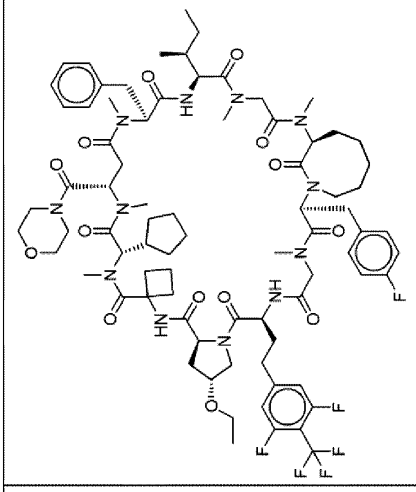
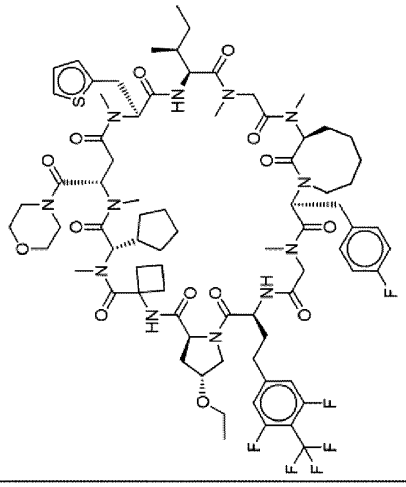
	
PP1 162	PP1 164
	
PP1 161	PP1 163

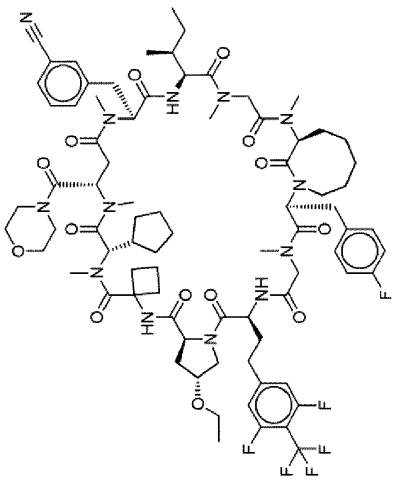
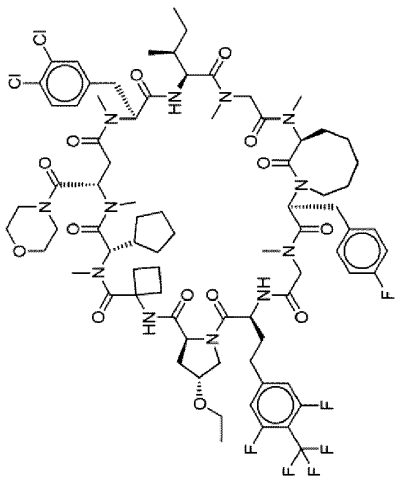
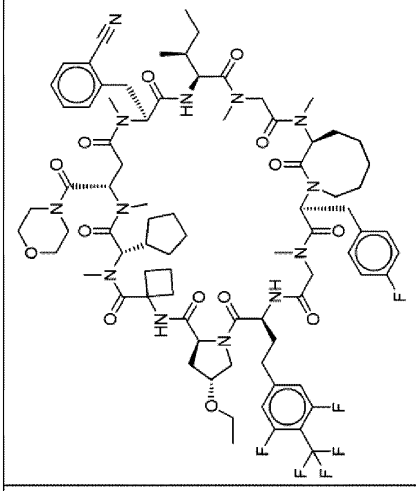
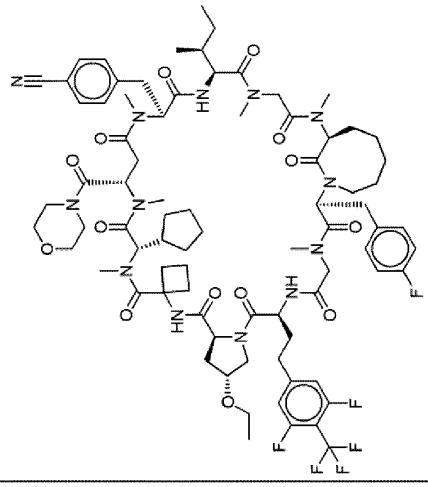
	
PP1 166	PP1 168
	
PP1 165	PP1 167

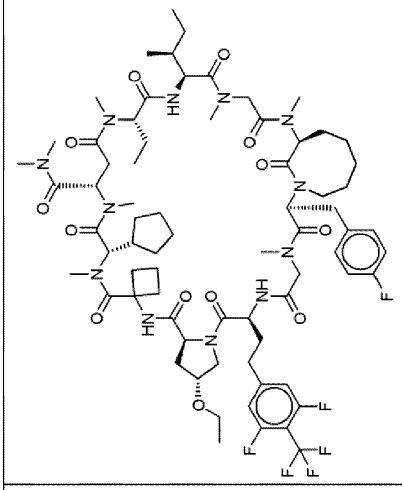
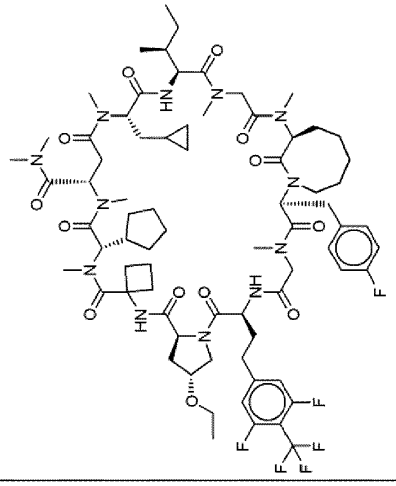
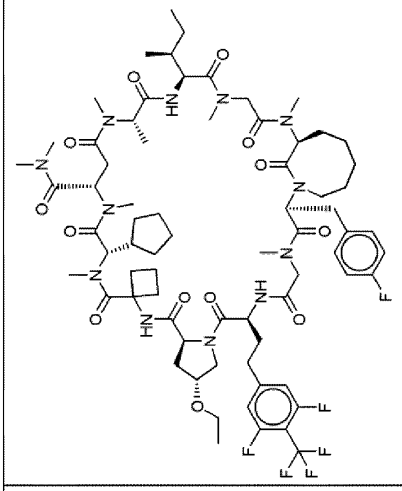
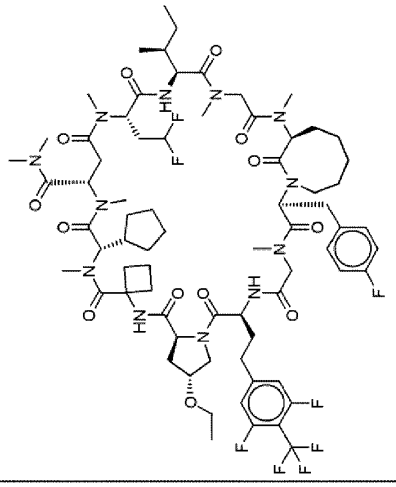
	
PP1 170	PP1 172
	
PP1 169	PP1 171

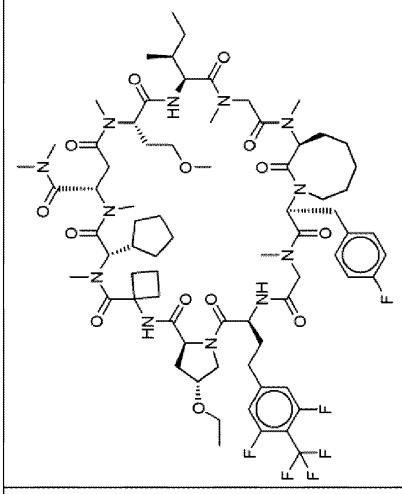
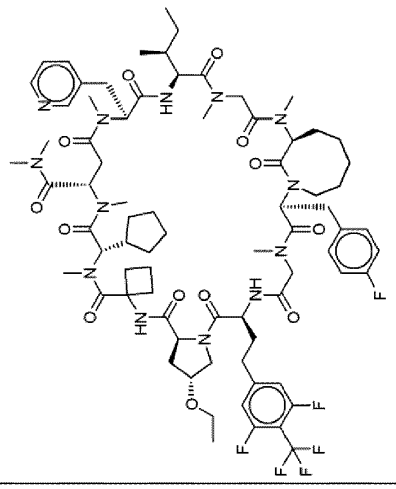
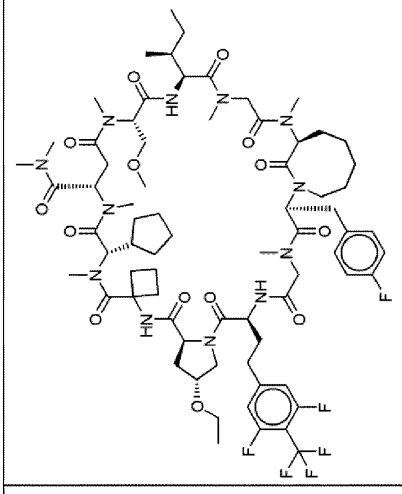
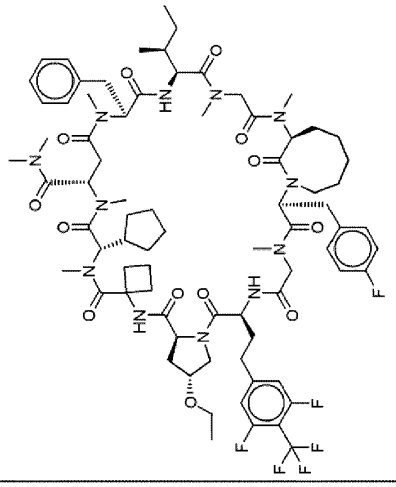
	
PP1 174	PP1 176
	
PP1 173	PP1 175

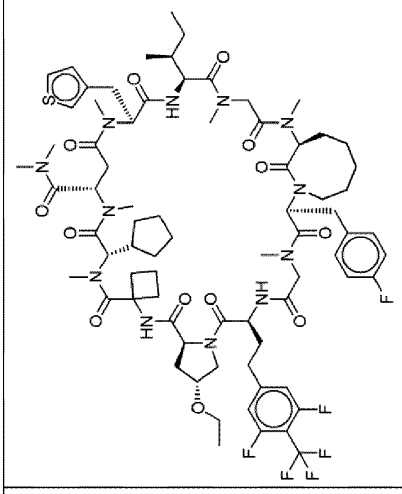
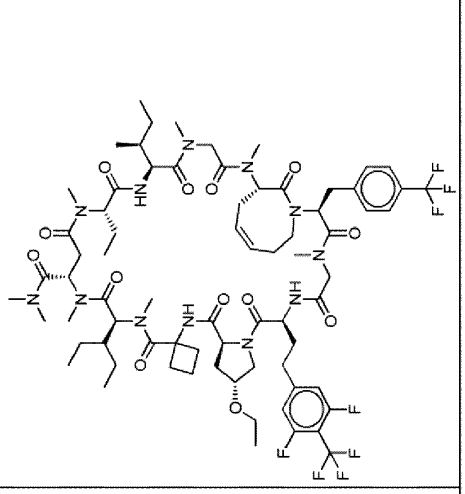
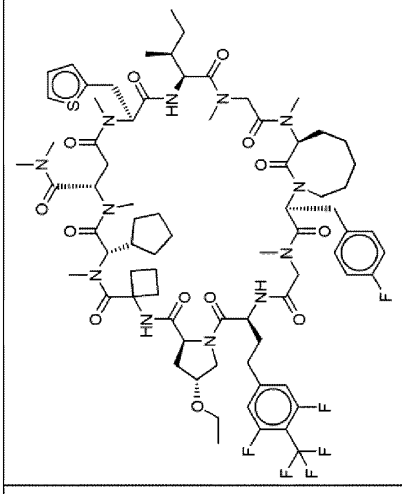
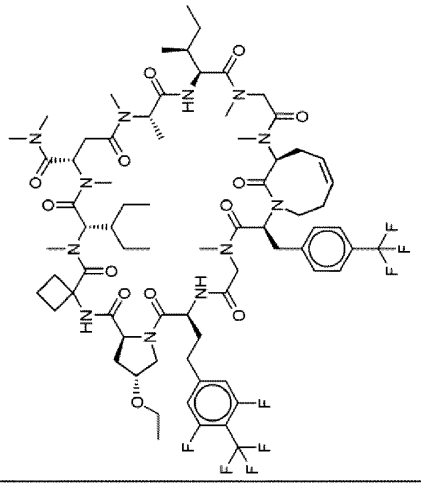
	
PP1 178	PP1 180
	
PP1 177	PP1 179

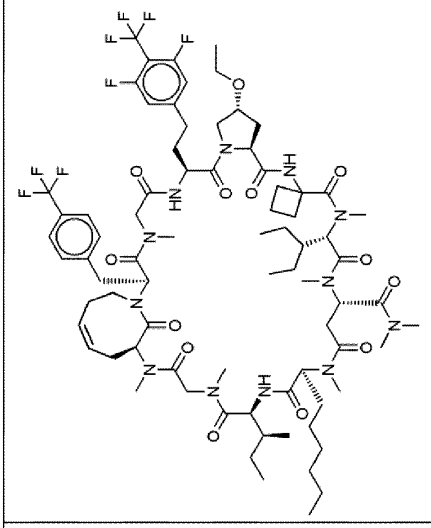
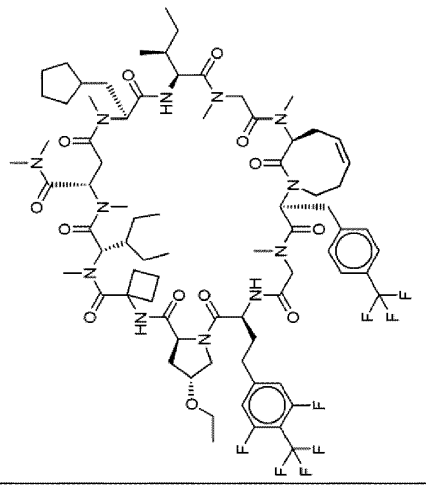
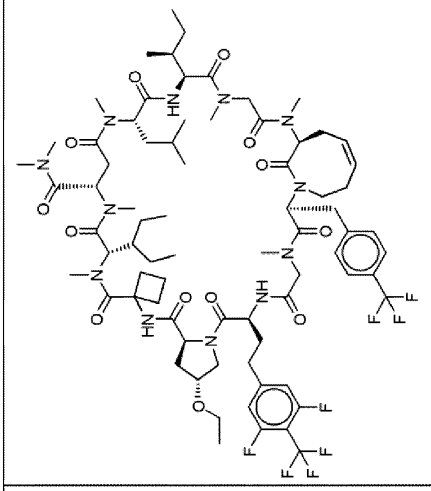
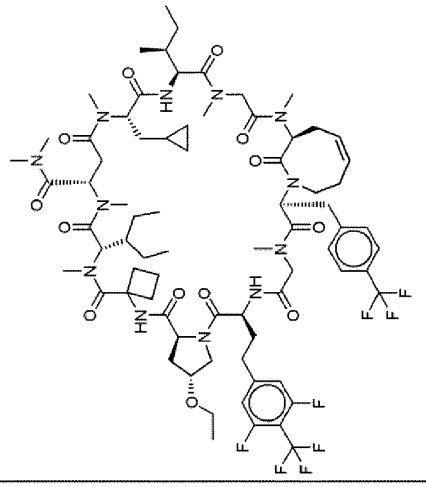
	
PP1 182	PP1 184
	
PP1 181	PP1 183

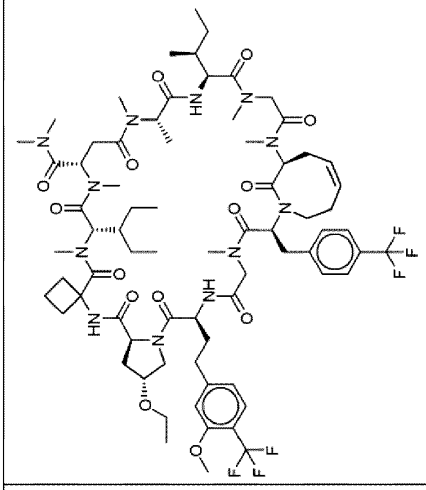
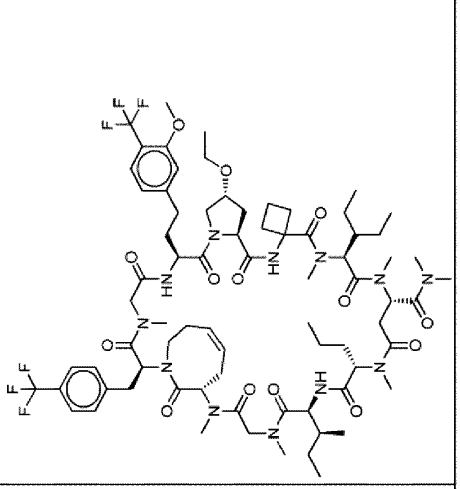
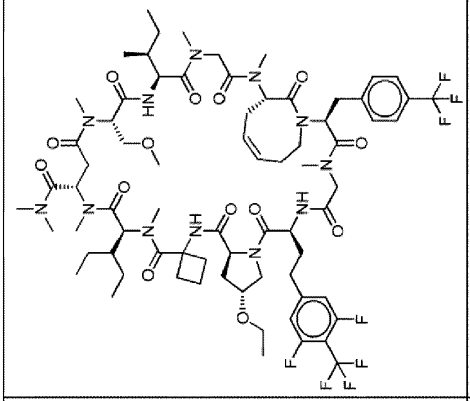
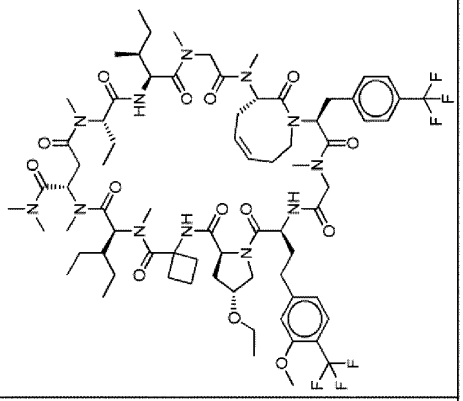
	
PP1 186	PP1 188
	
PP1 185	PP1 187

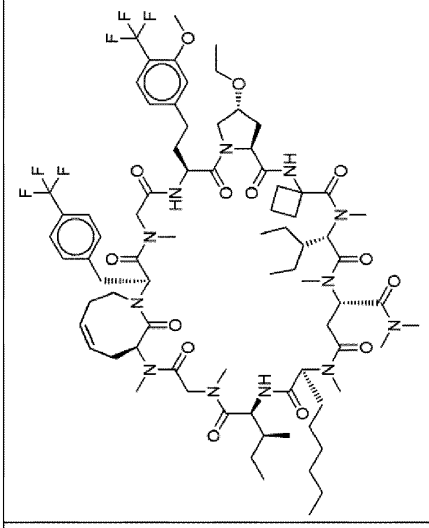
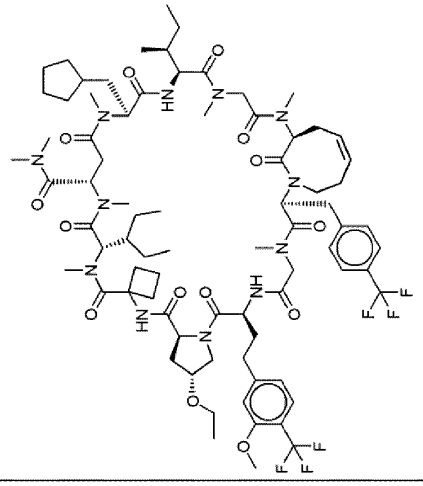
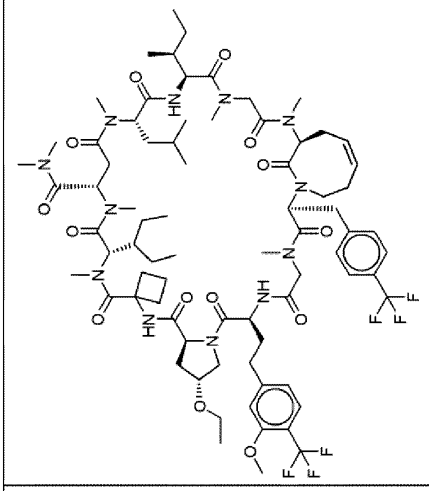
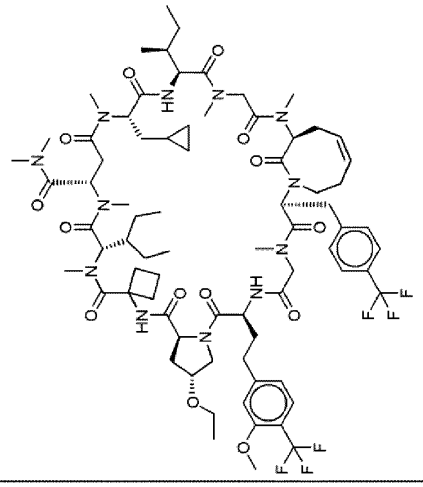
	
PP1 190	PP1 192
	
PP1 189	PP1 191

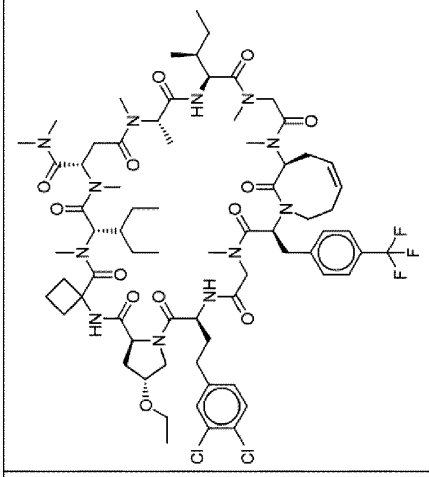
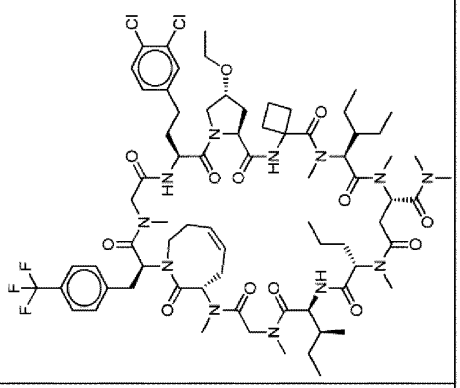
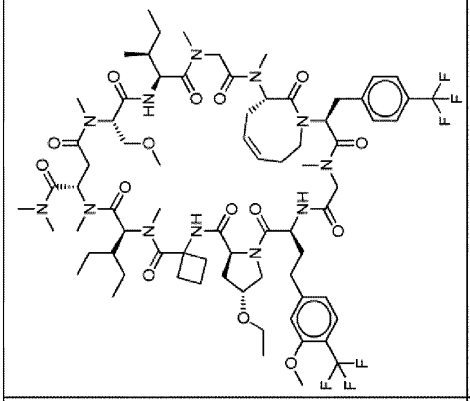
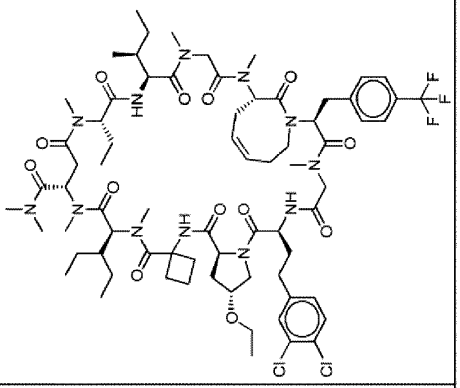
	
PP1 194	PP1 196
	
PP1 193	PP1 195

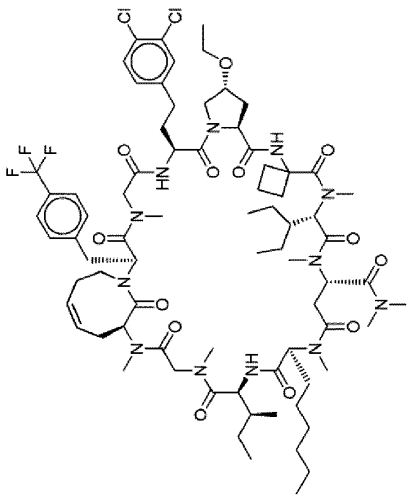
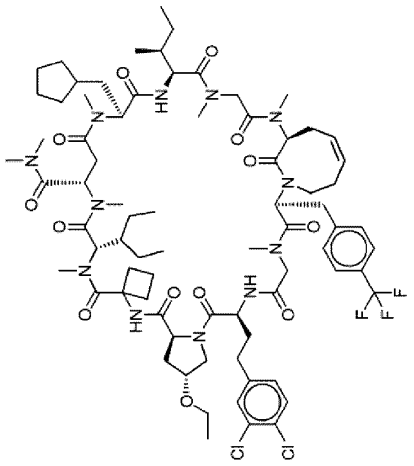
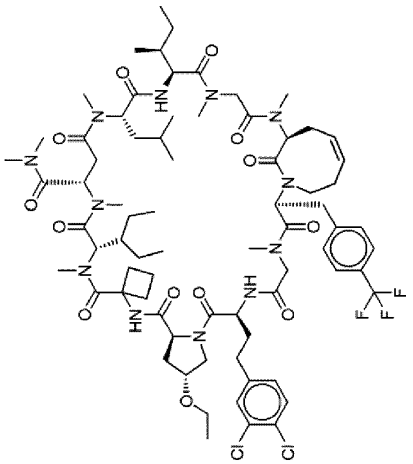
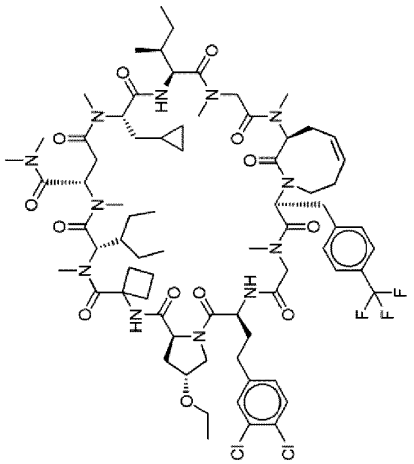
	
PP1 198	PP1 200
	
PP1 197	PP1 199

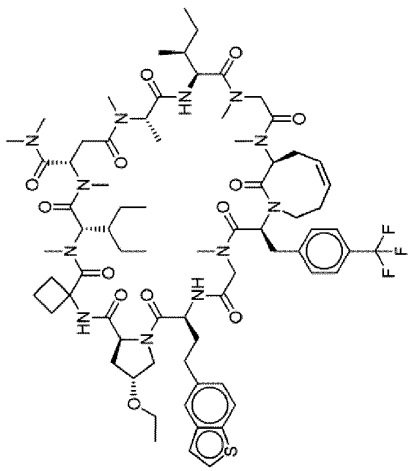
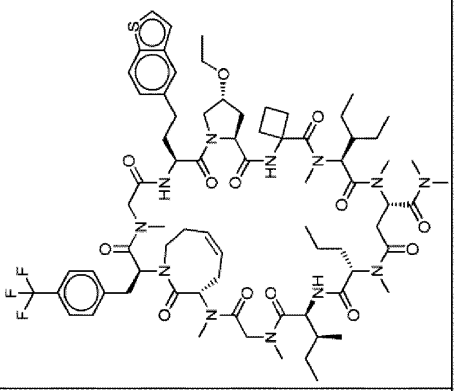
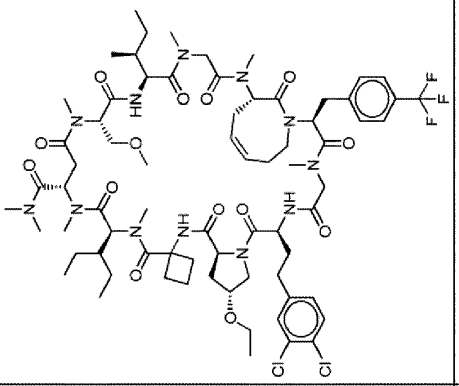
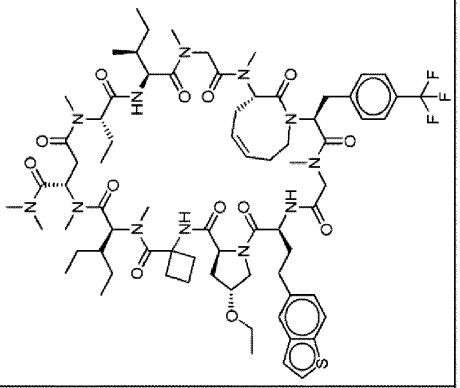
	
PP1 202	PP1 204
	
PP1 201	PP1 203

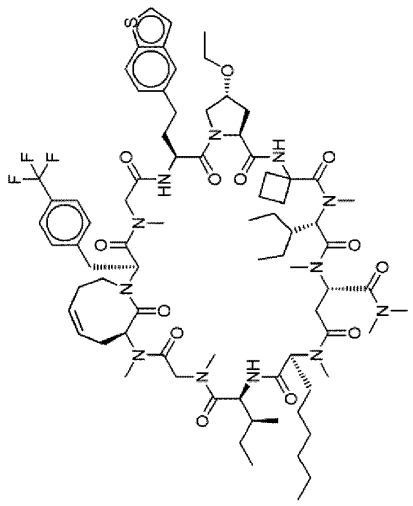
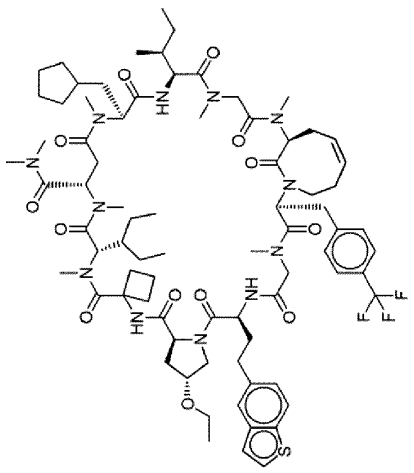
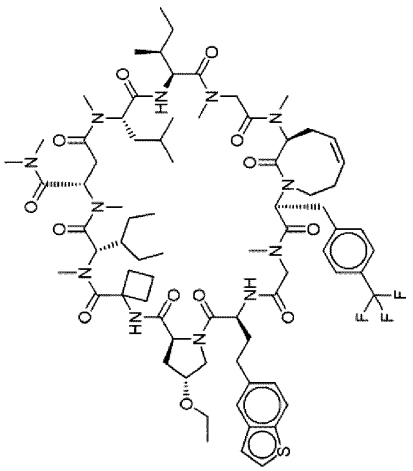
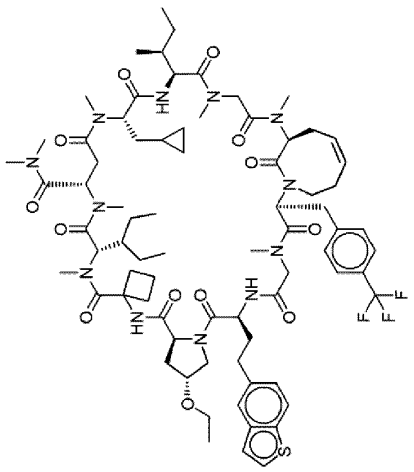
	
PP1 206	PP1 208
	
PP1 205	PP1 207

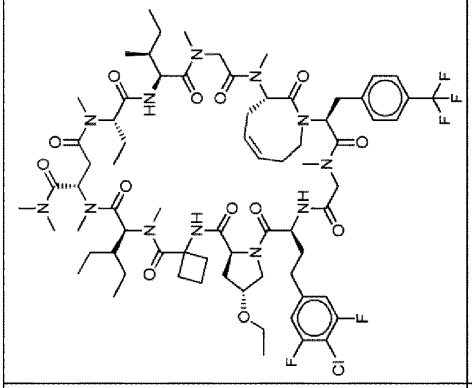
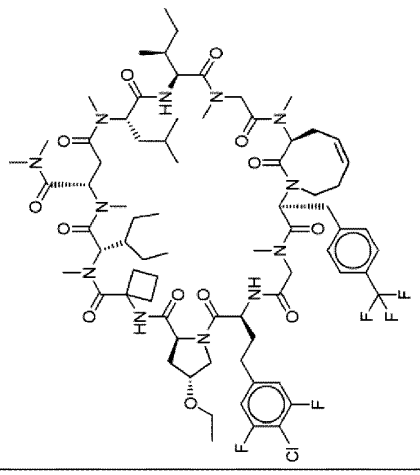
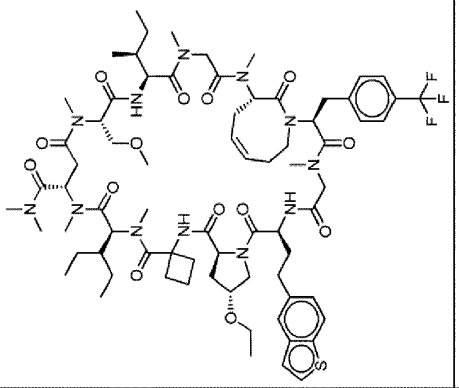
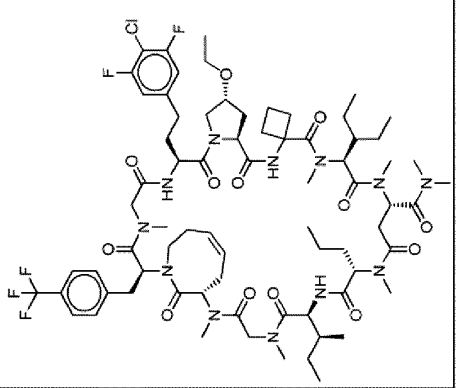
	
PP1 210	PP1 212
	
PP1 209	PP1 211

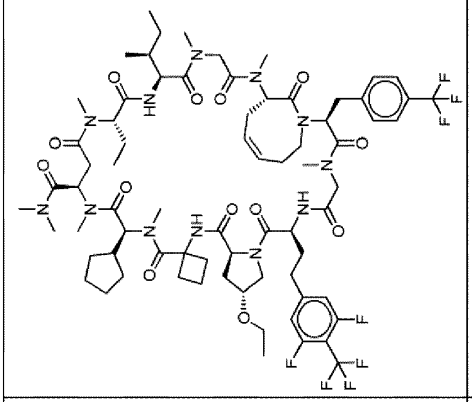
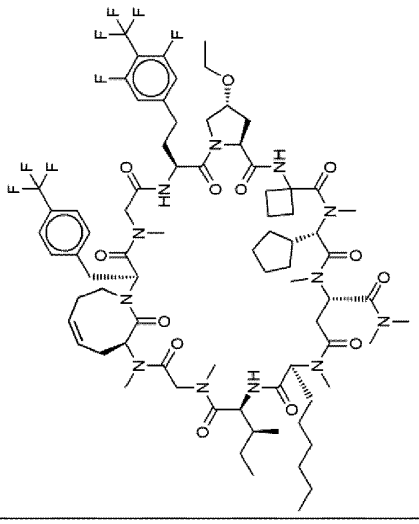
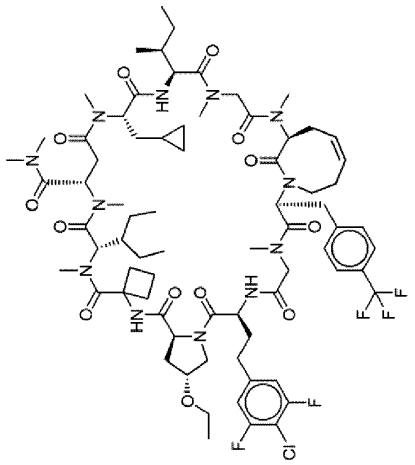
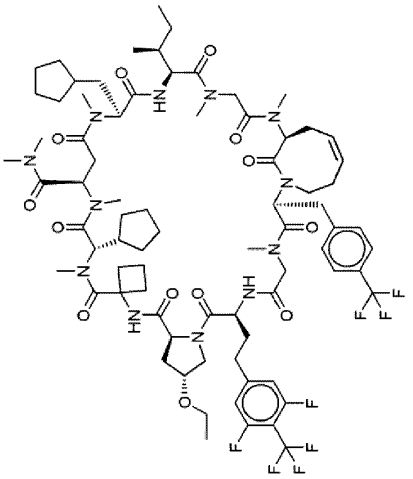
	
PP1 214	PP1 216
	
PP1 213	PP1 215

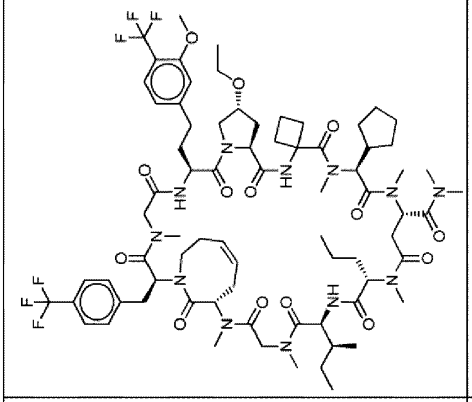
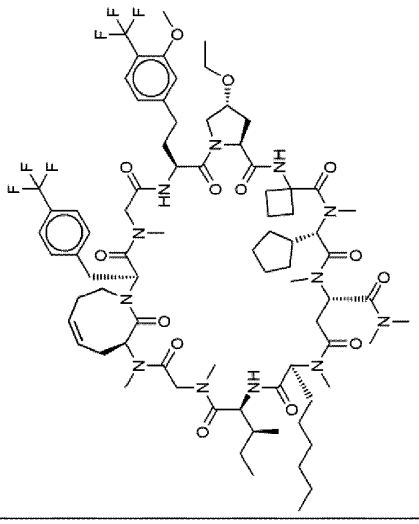
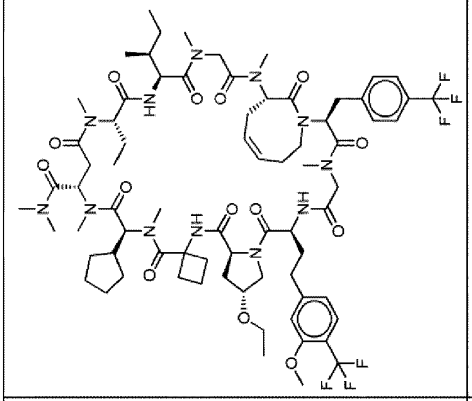
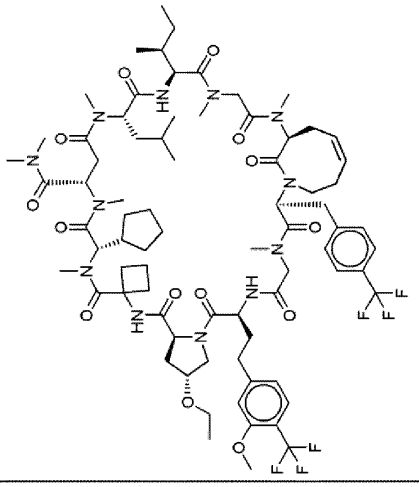
	
PP1 218	PP1 220
	
PP1 217	PP1 219

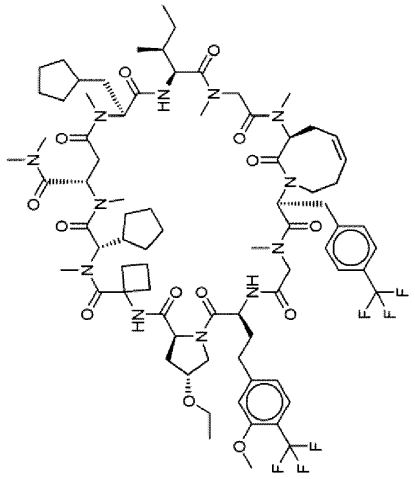
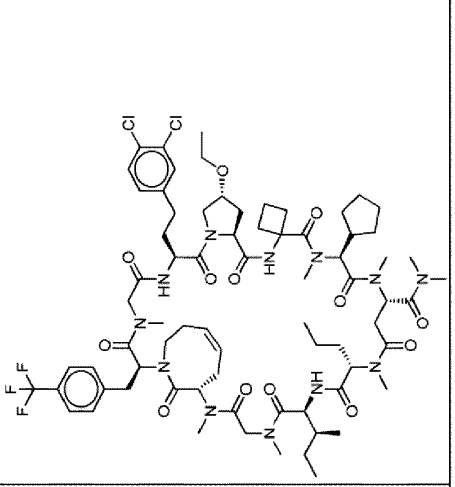
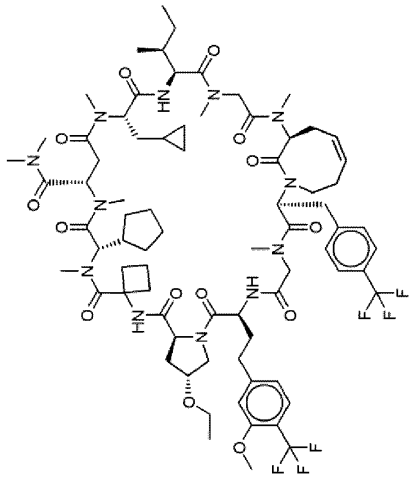
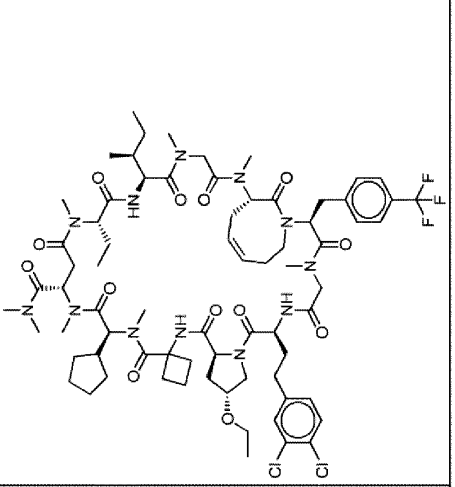
	
PP1 222	PP1 224
	
PP1 221	PP1 223

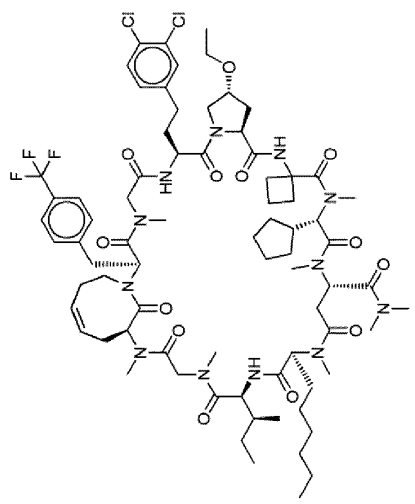
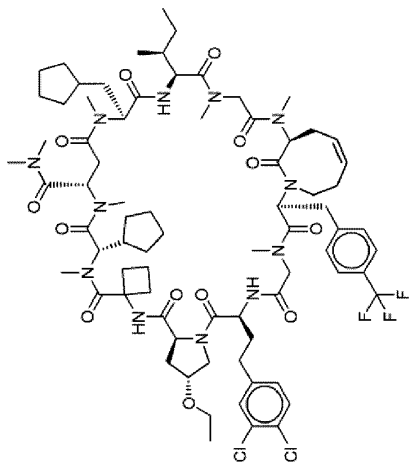
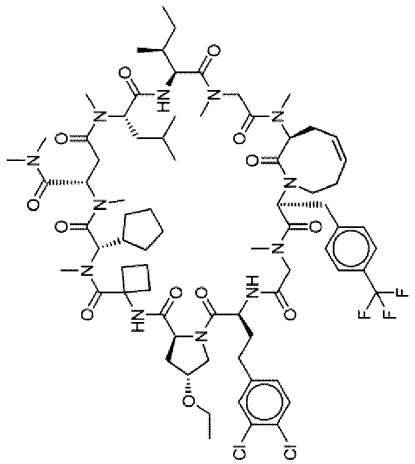
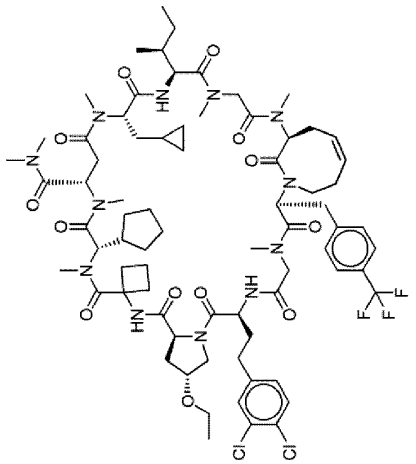
	
PP1 226	PP1 228
	
PP1 225	PP1 227

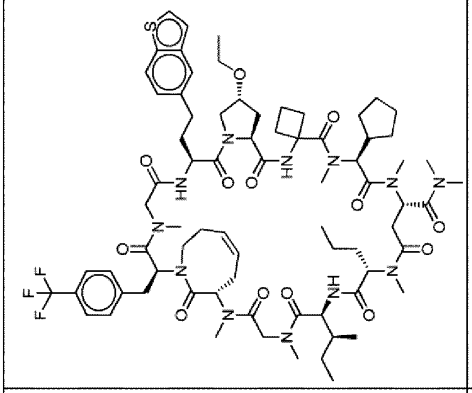
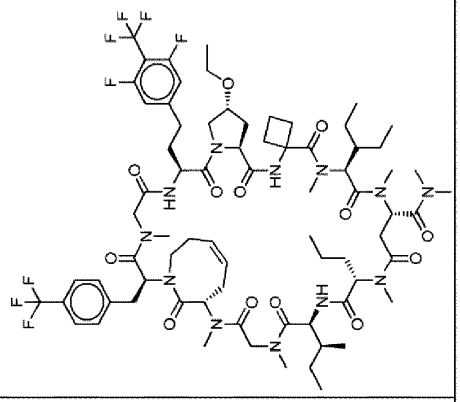
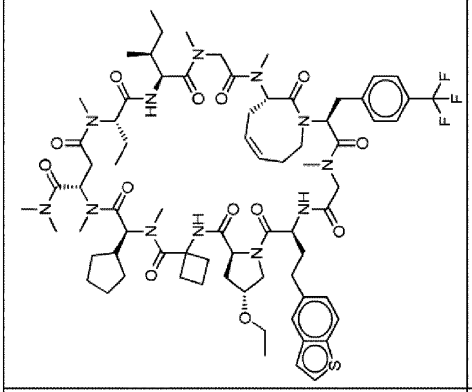
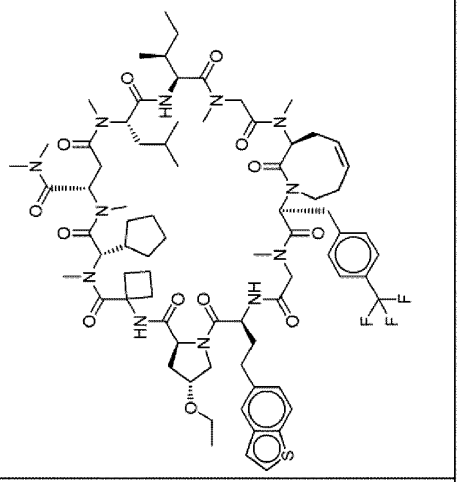
	
PP1 230	PP1 232
	
PP1 229	PP1 231

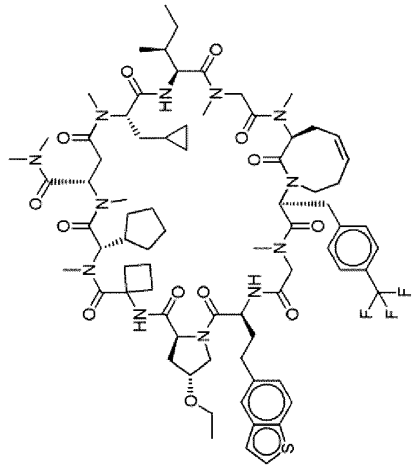
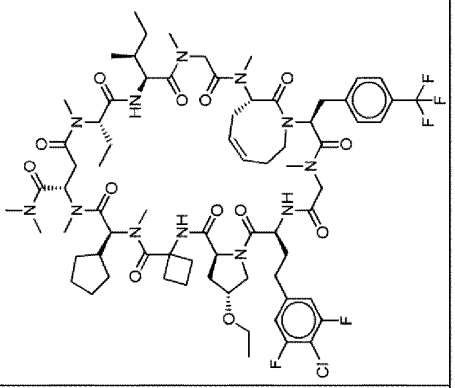
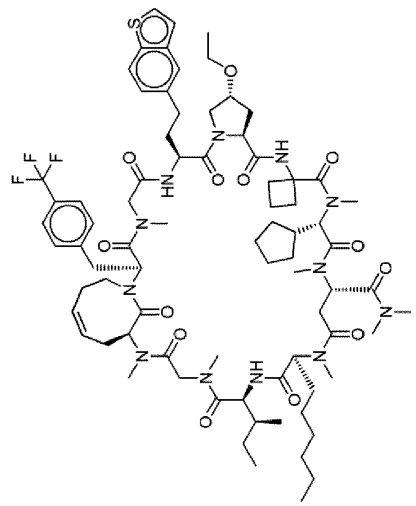
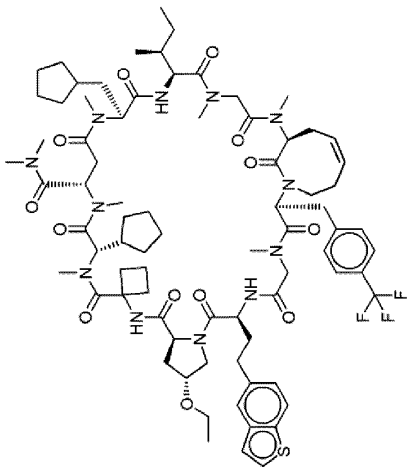
	
PP1 234	PP1 242
	
PP1 233	PP1 235

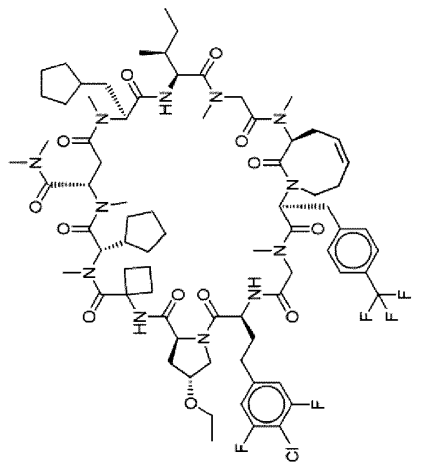
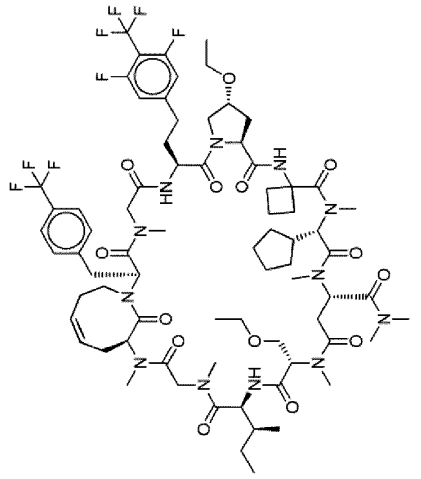
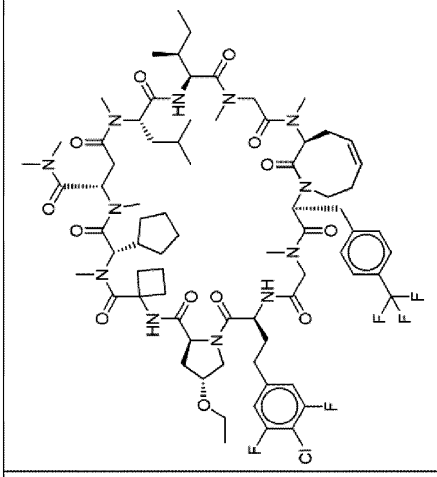
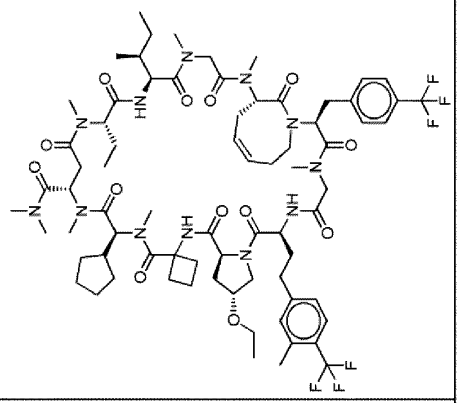
	
PP1 244	PP1 246
	
PP1 243	PP1 245

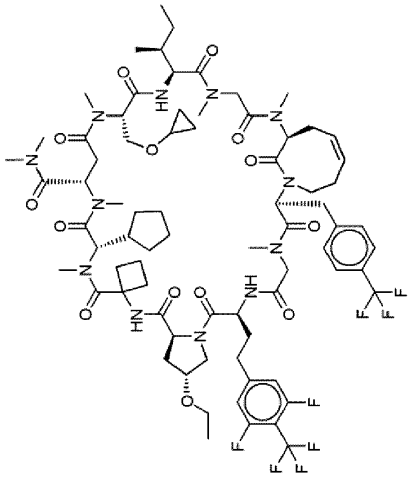
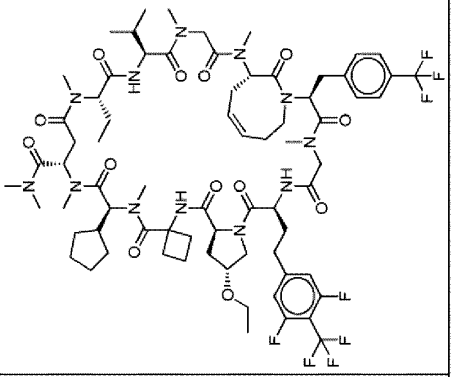
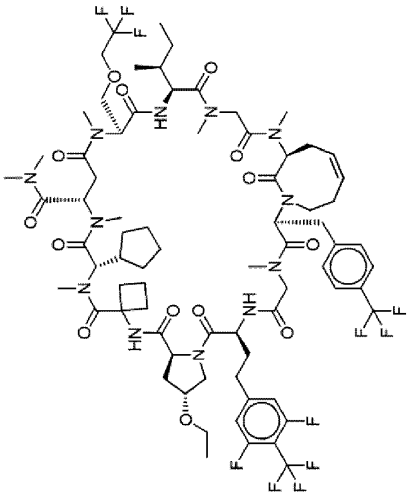
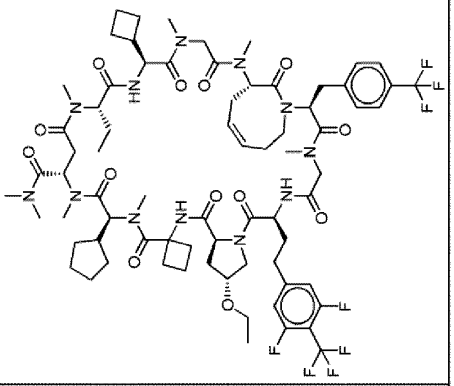
	
PP1 248	PP1 250
	
PP1 247	PP1 249

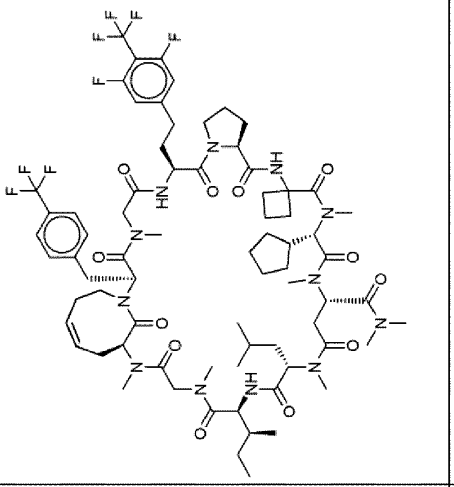
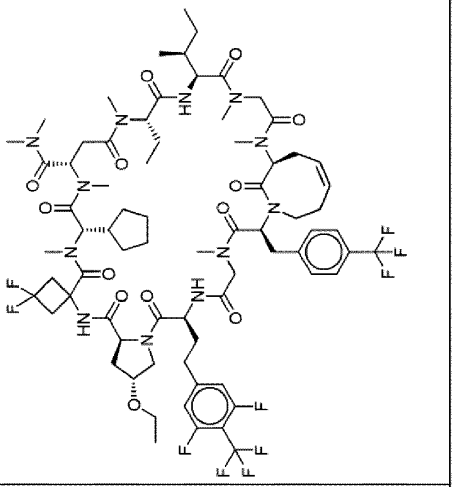
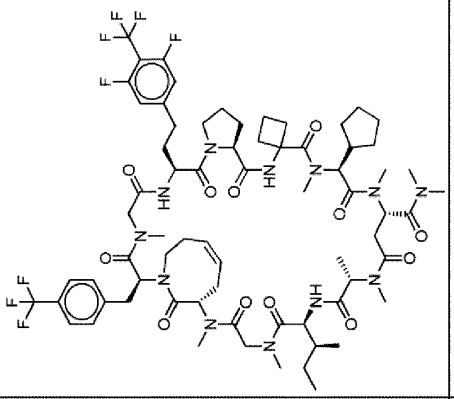
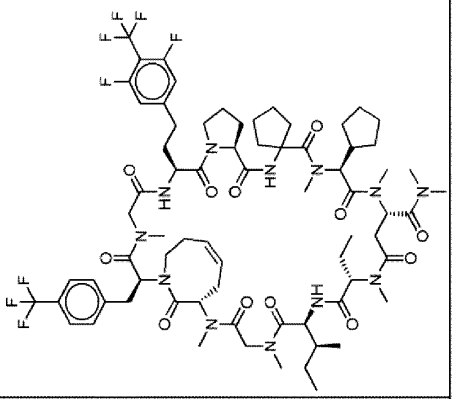
	
PP1 252	PP1 254
	
PP1 251	PP1 253

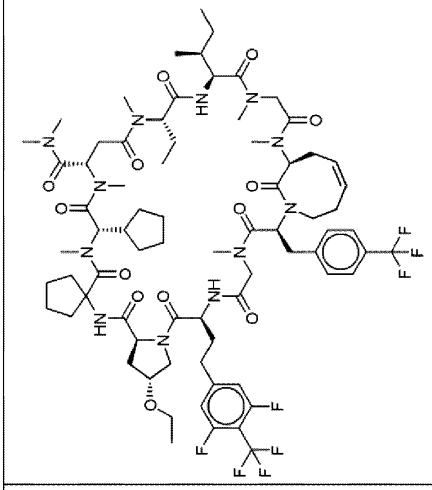
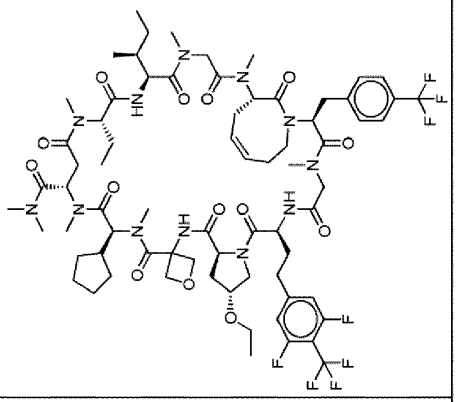
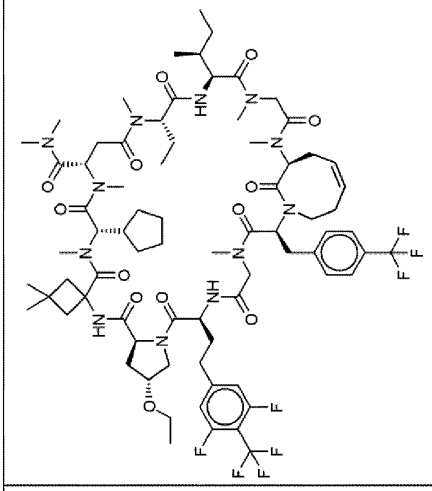
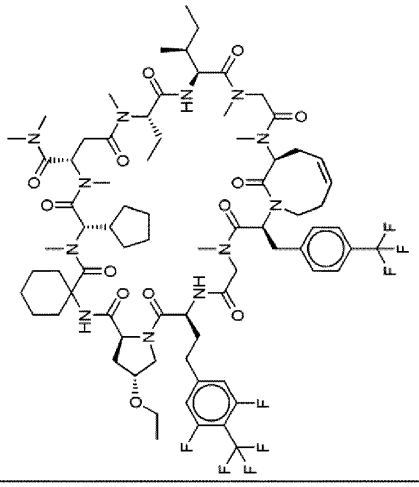
	
PP1 256	PP1 258
	
PP1 255	PP1 257

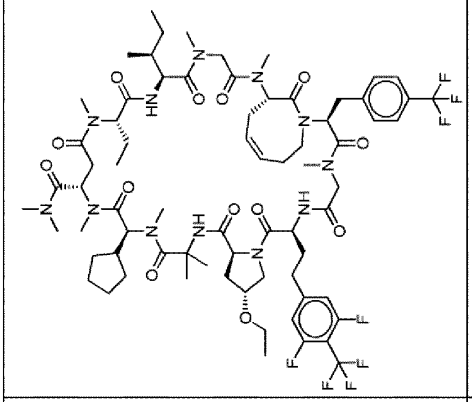
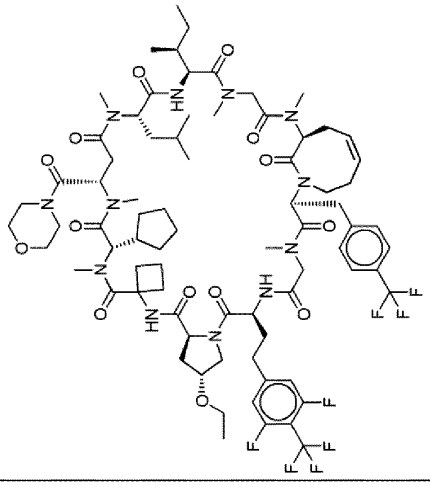
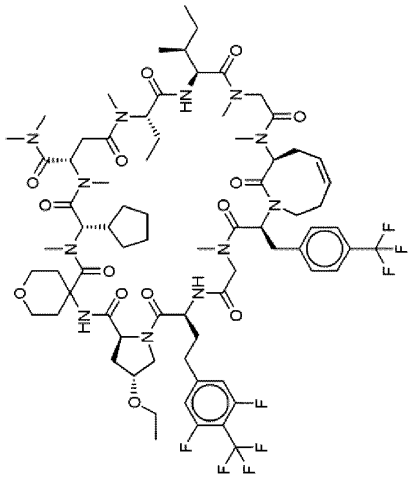
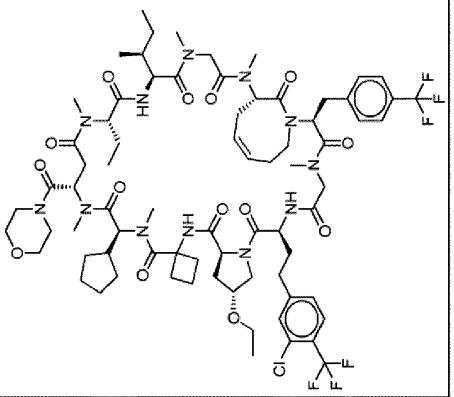
	
PP1 260	PP1 262
	
PP1 259	PP1 261

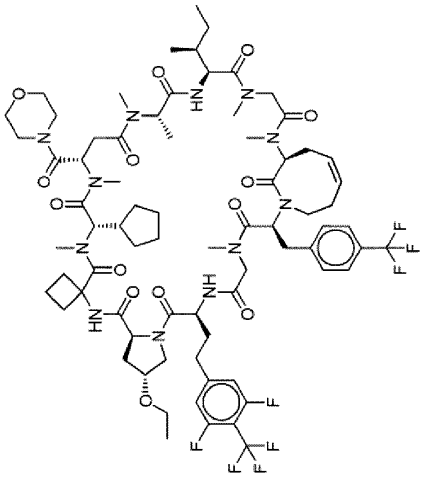
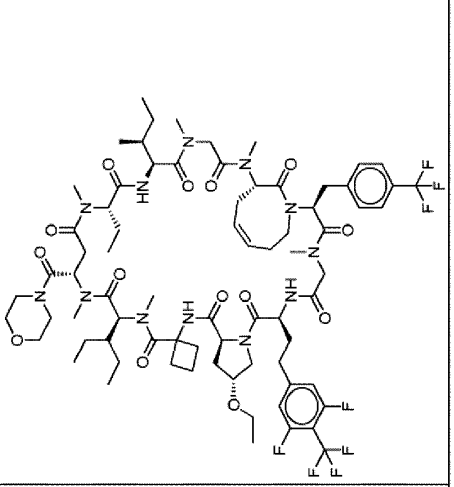
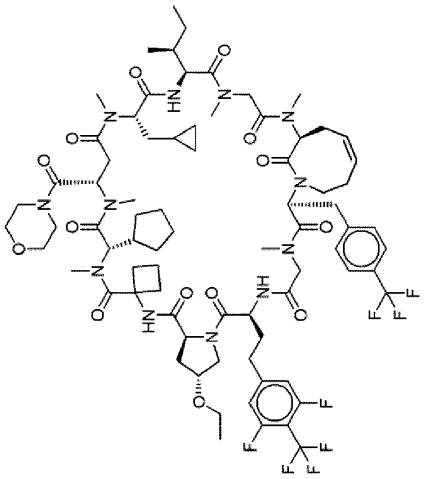
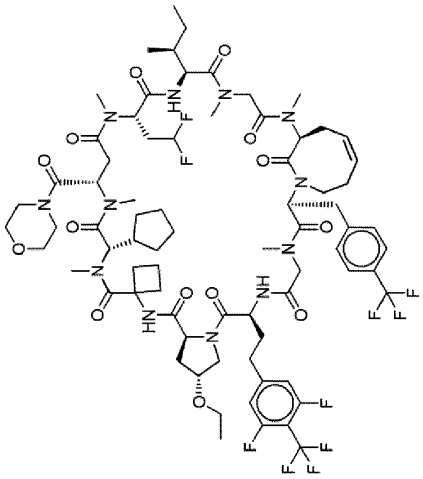
	
PP1 264	PP1 266
	
PP1 263	PP1 265

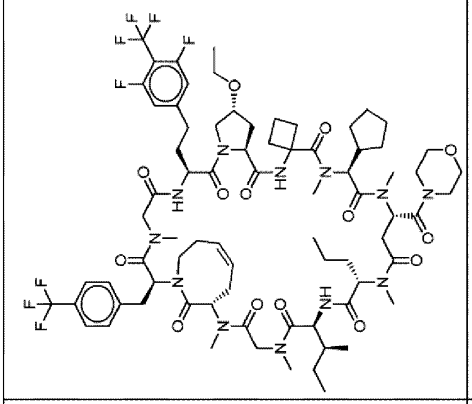
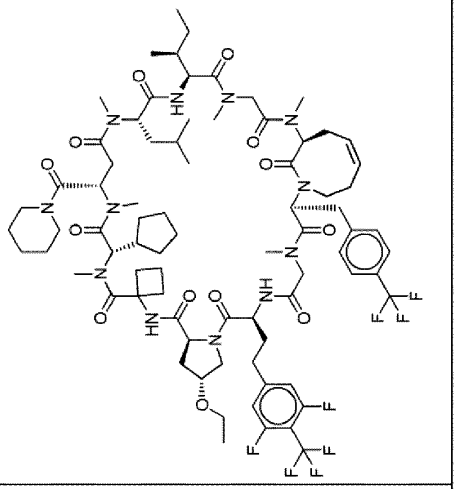
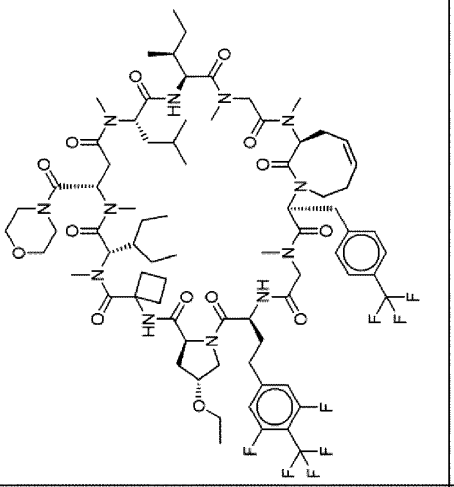
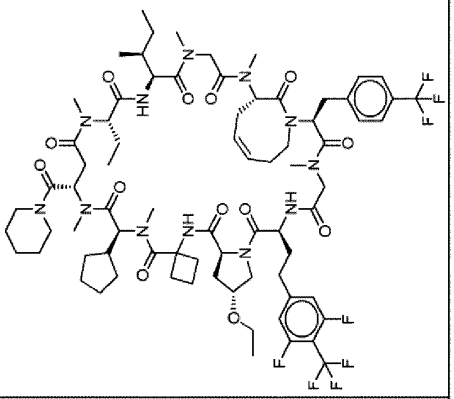
	
PP1 268	PP1 270
	
PP1 267	PP1 269

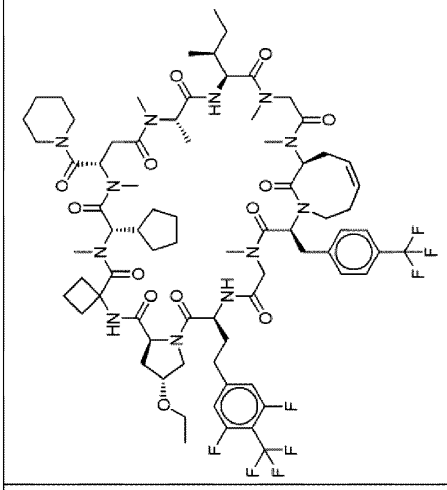
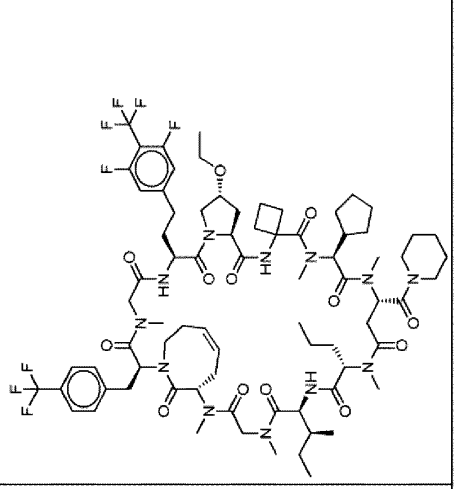
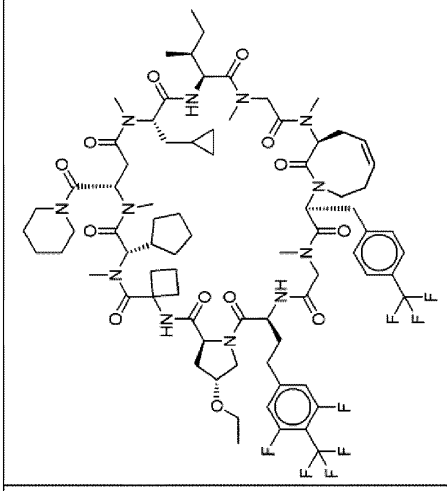
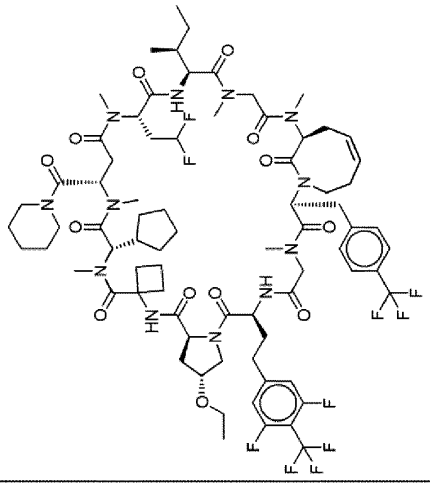
	
PP1 272	PP1 274
	
PP1 271	PP1 273

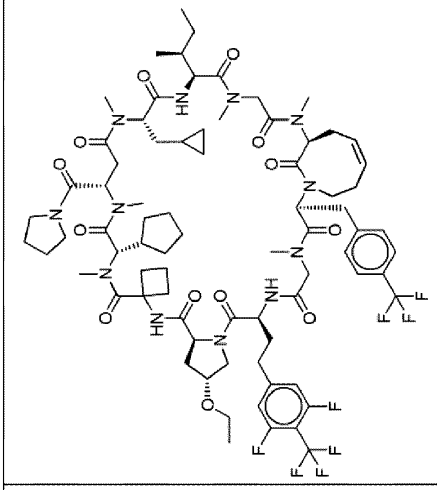
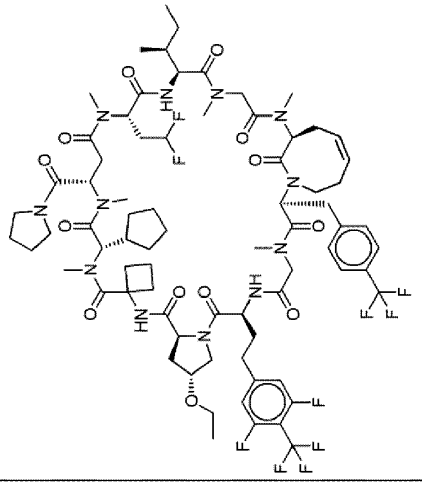
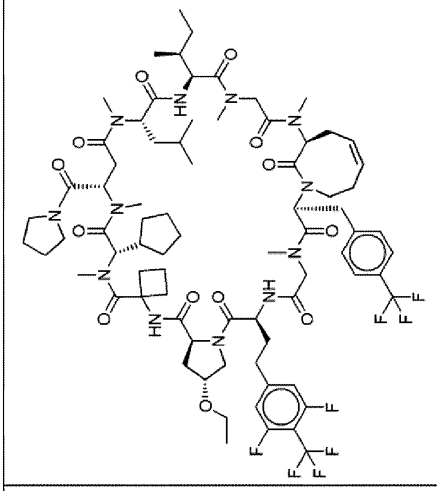
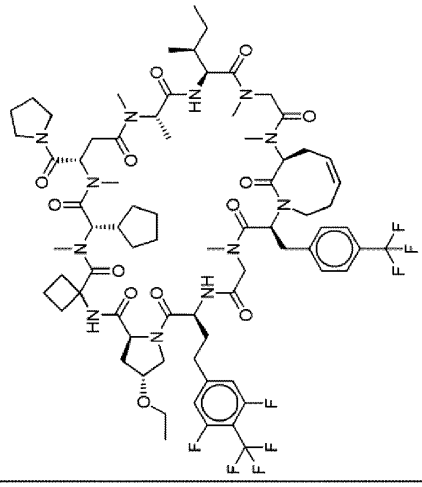
	
PP1 276	PP1 278
	
PP1 275	PP1 277

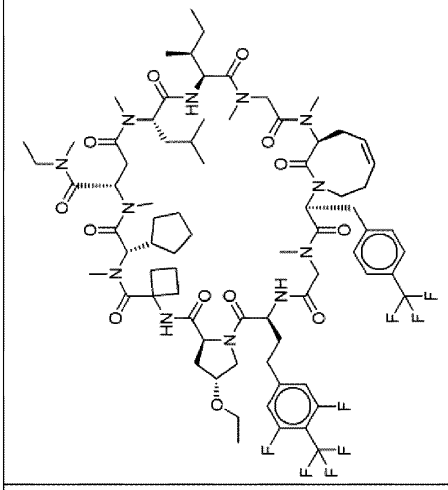
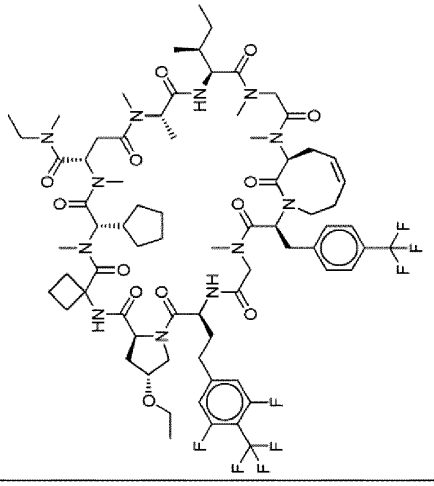
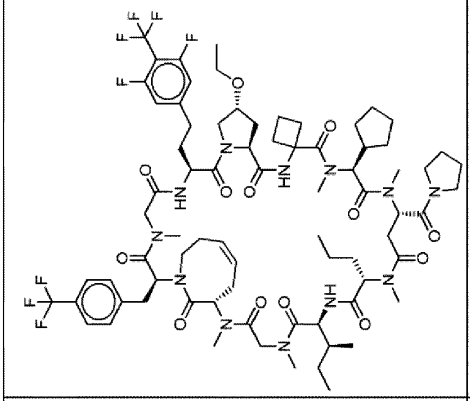
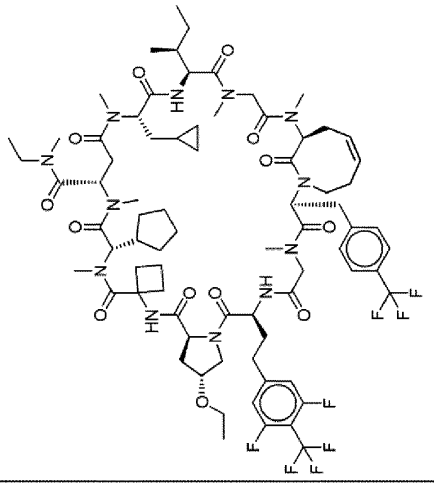
	
PP1 280	PP1 282
	
PP1 279	PP1 281

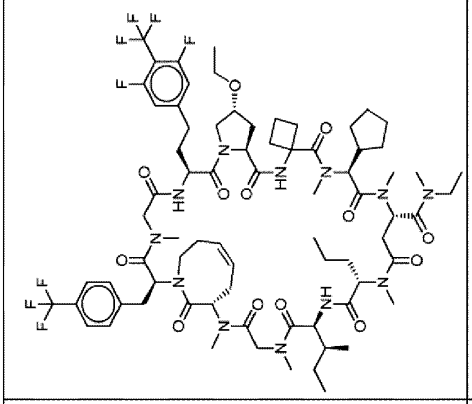
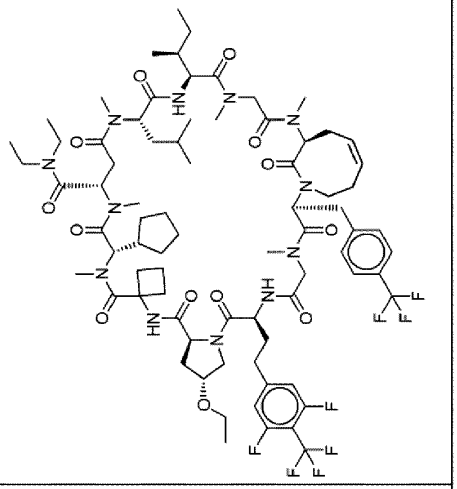
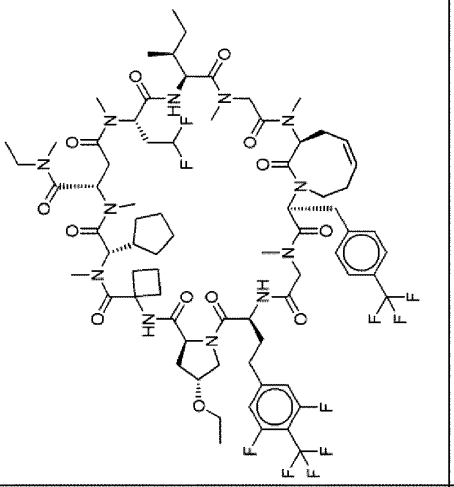
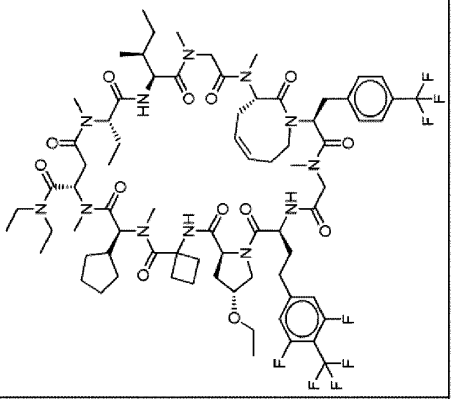
	
PP1 284	PP1 286
	
PP1 283	PP1 285

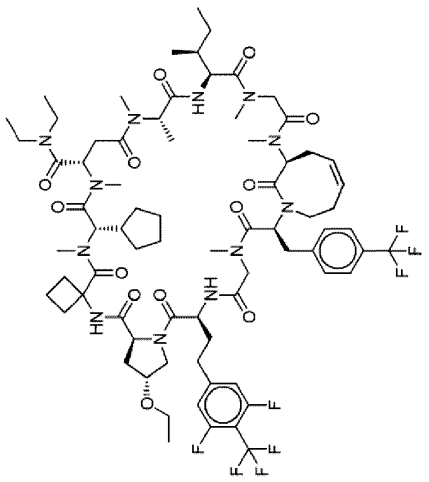
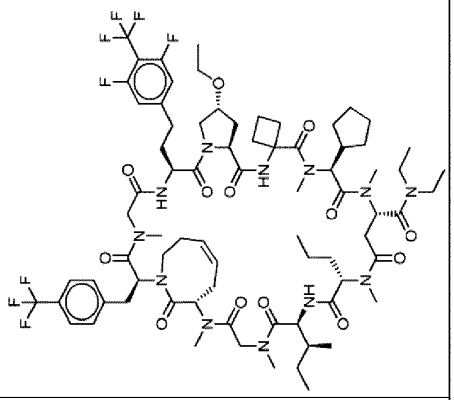
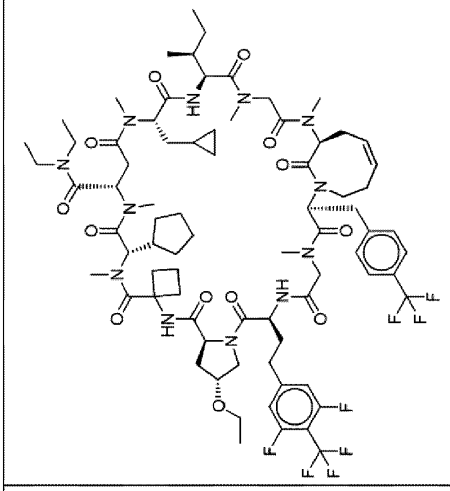
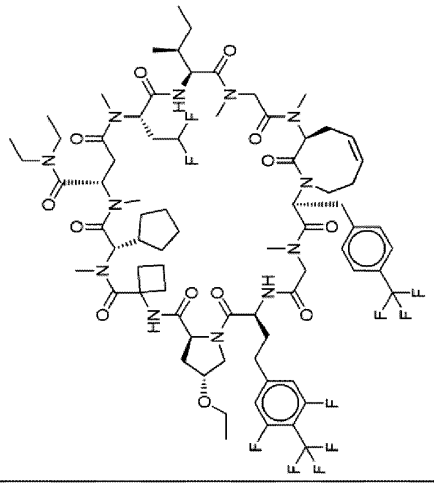
	
PP1 288	PP1 290
	
PP1 287	PP1 289

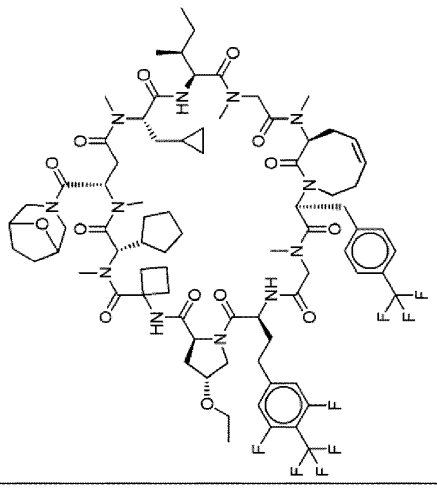
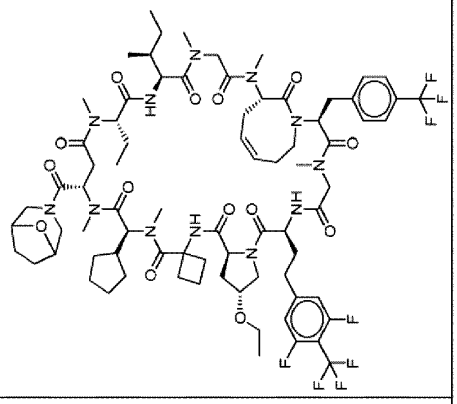
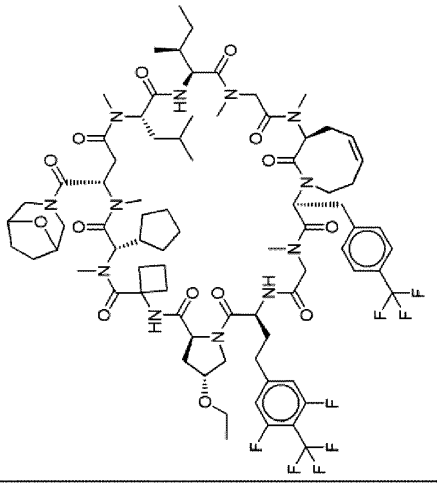
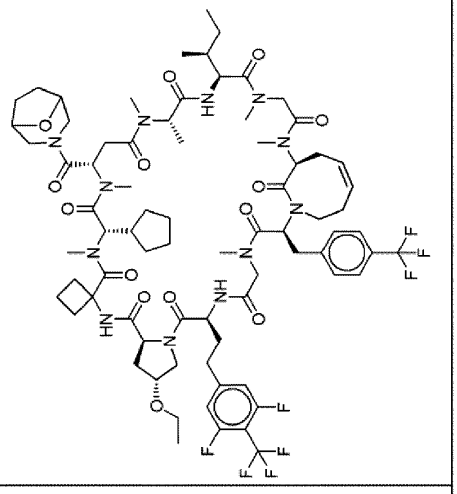
	
PP1 292	PP1 294
	
PP1 291	PP1 293

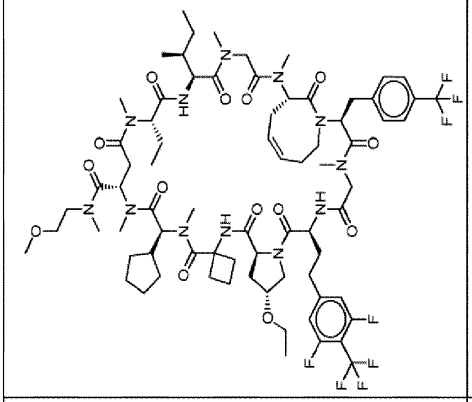
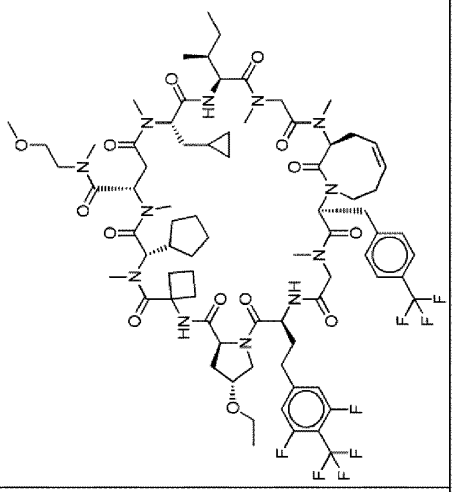
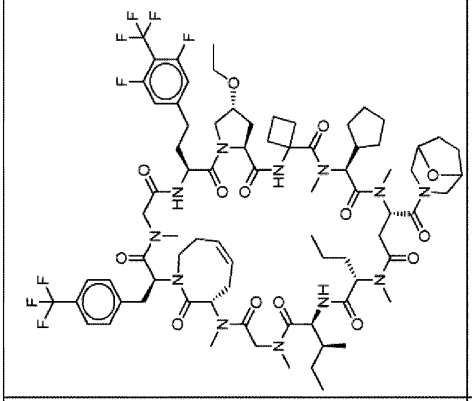
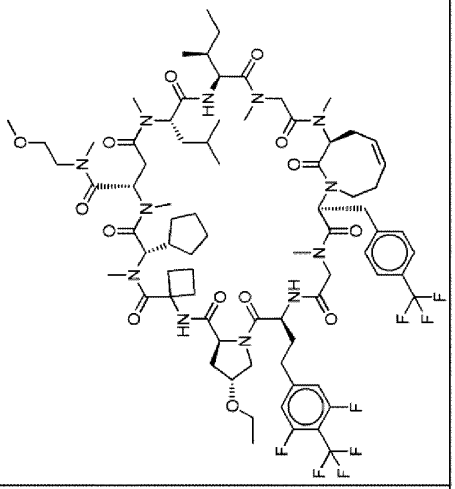
	
PP1 296	PP1 298
	
PP1 295	PP1 297

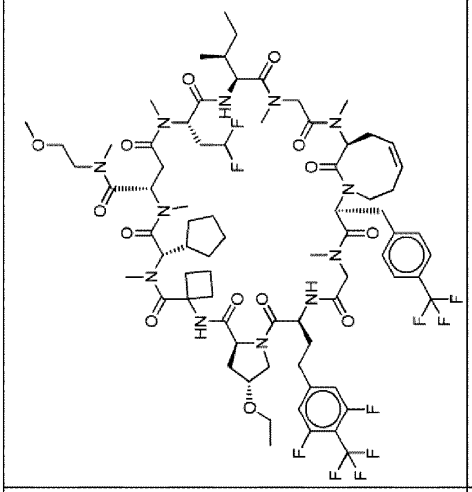
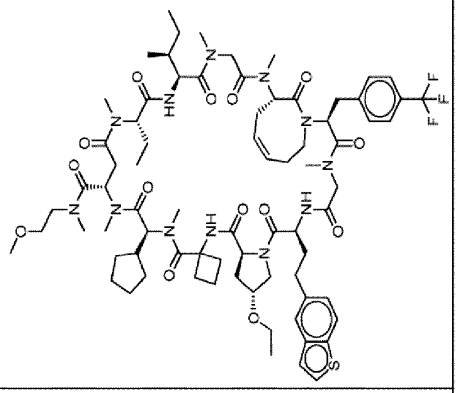
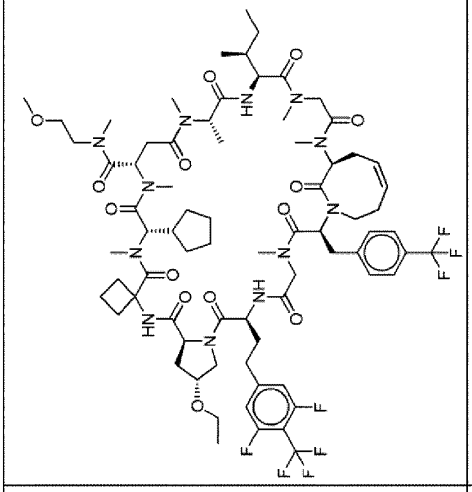
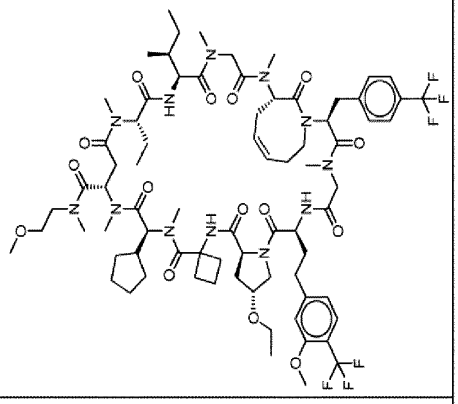
	
PP1 300	PP1 302
	
PP1 299	PP1 301

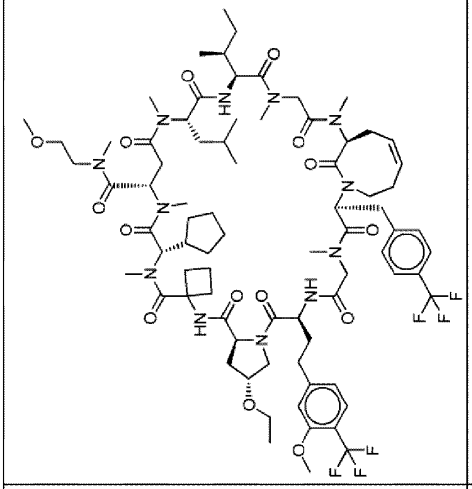
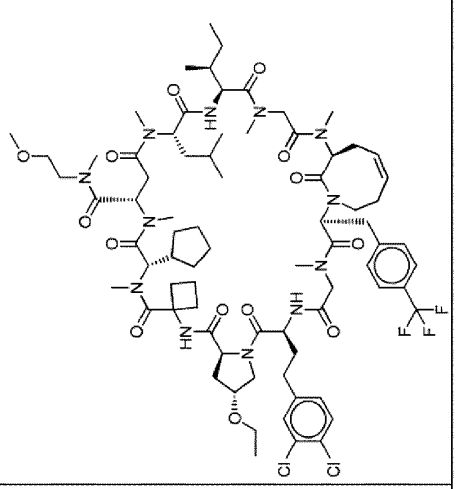
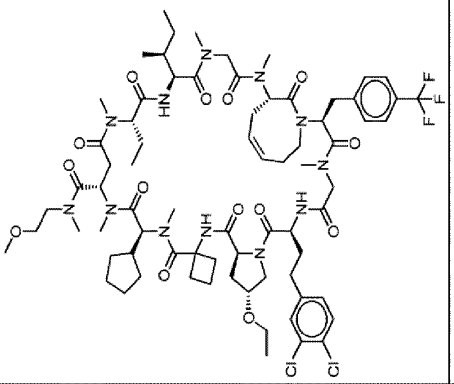
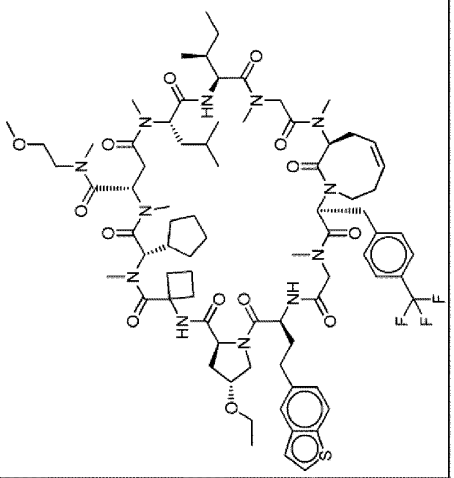
	
PP1 304	PP1 306
	
PP1 303	PP1 305

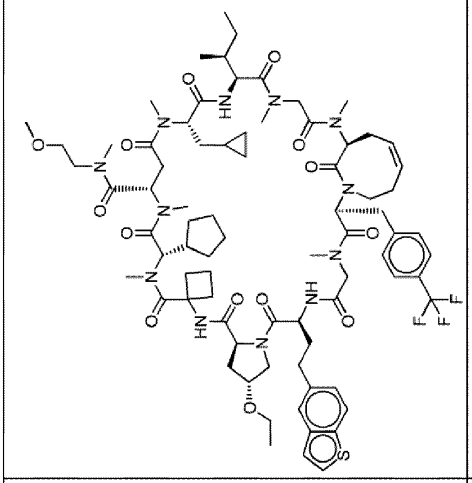
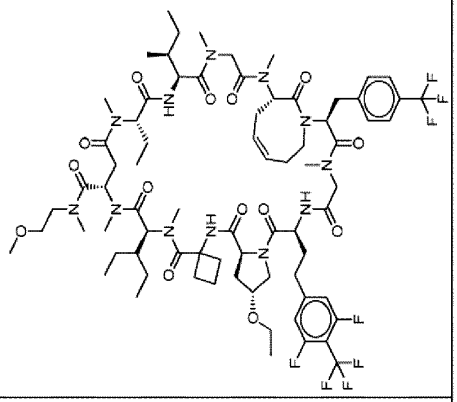
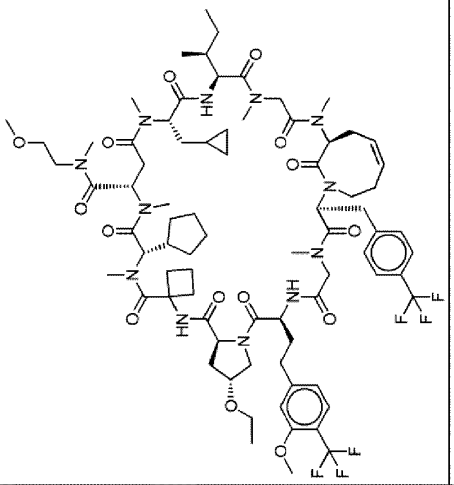
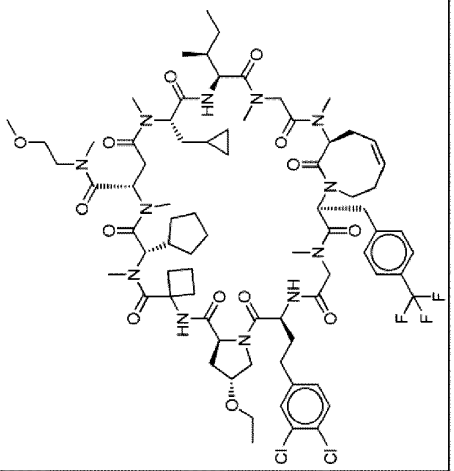
	
PP1 308	PP1 310
	
PP1 307	PP1 309

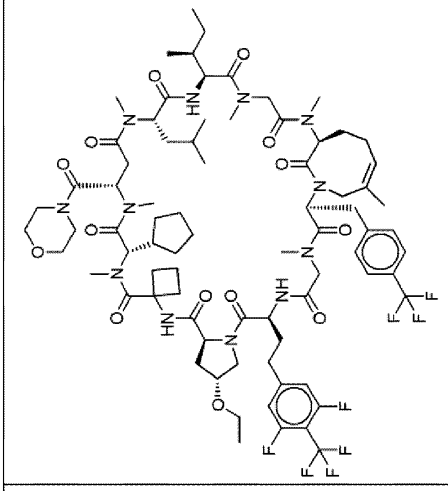
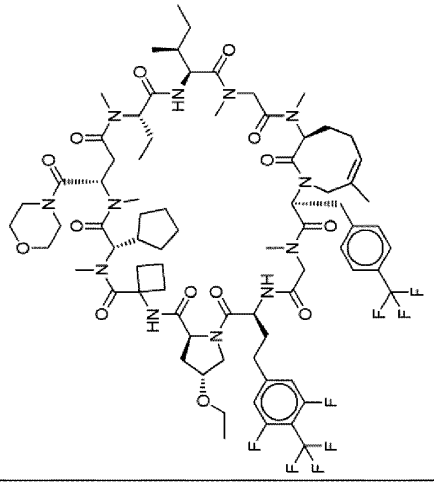
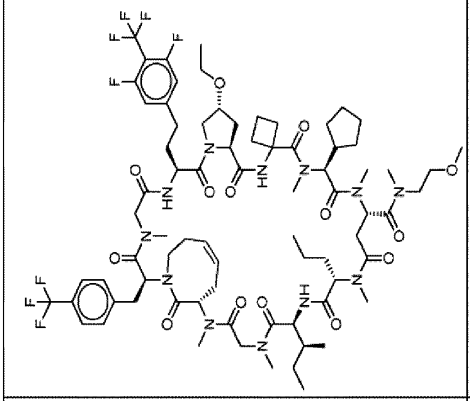
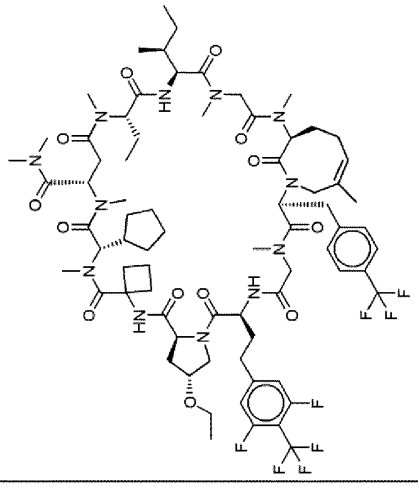
	
PP1 312	PP1 314
	
PP1 311	PP1 313

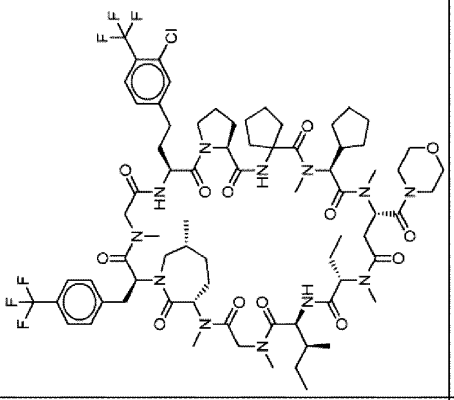
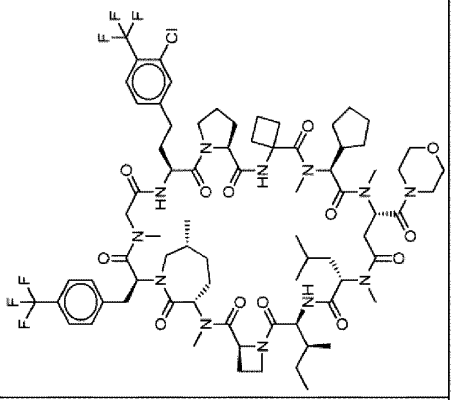
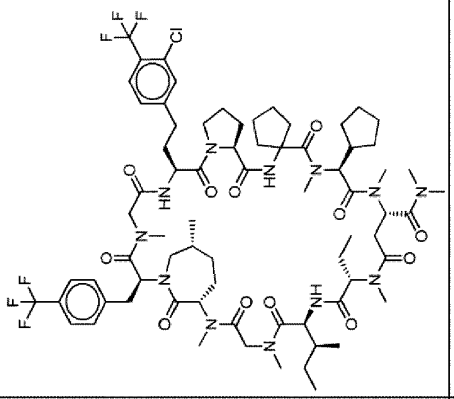
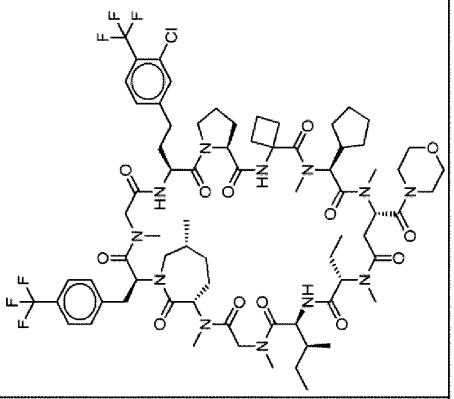
	
PP1 316	PP1 318
	
PP1 315	PP1 317

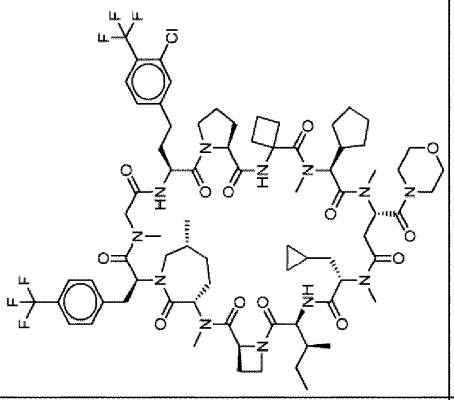
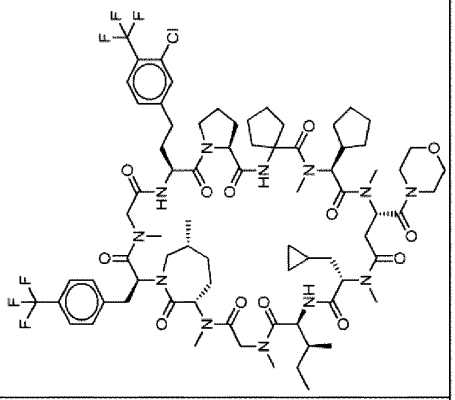
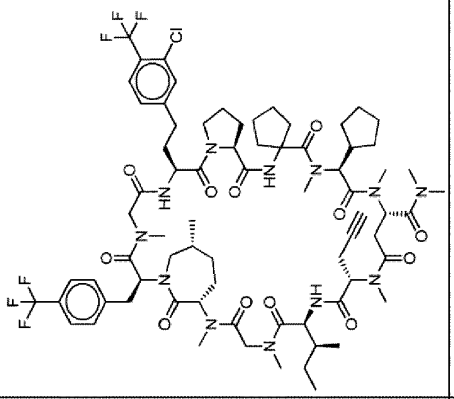
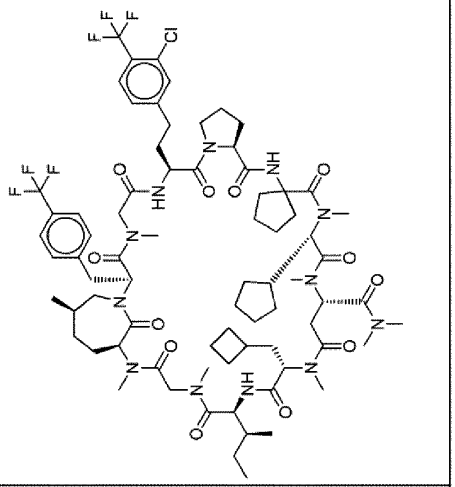
	
PP1 320	PP1 322
	
PP1 319	PP1 321

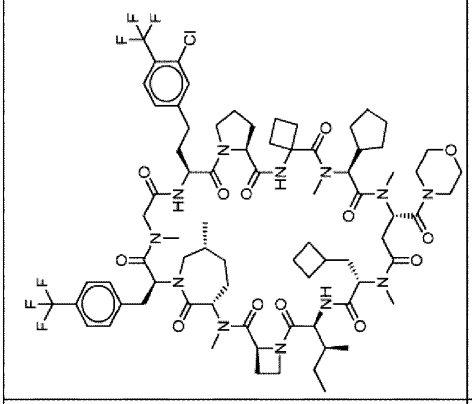
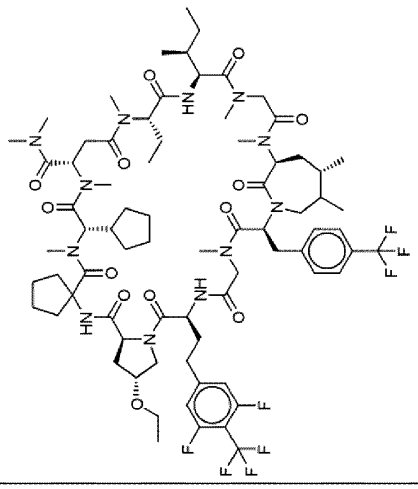
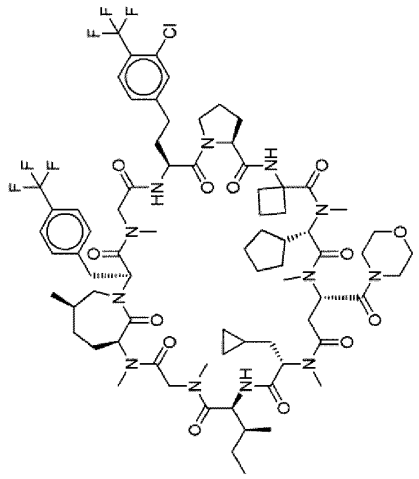
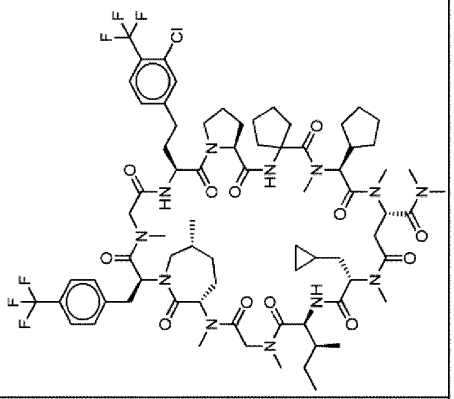
	
PP1 324	PP1 326
	
PP1 323	PP1 325

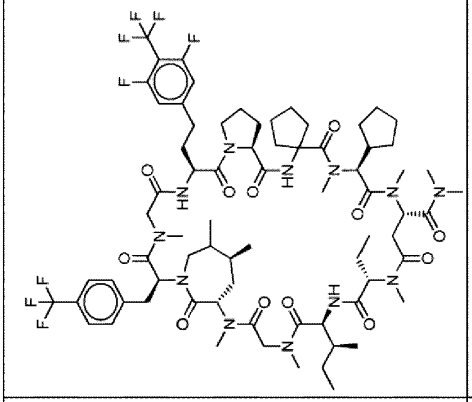
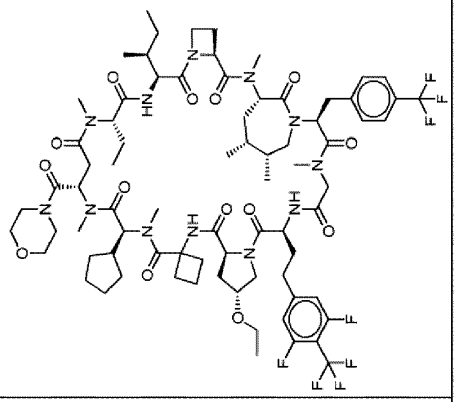
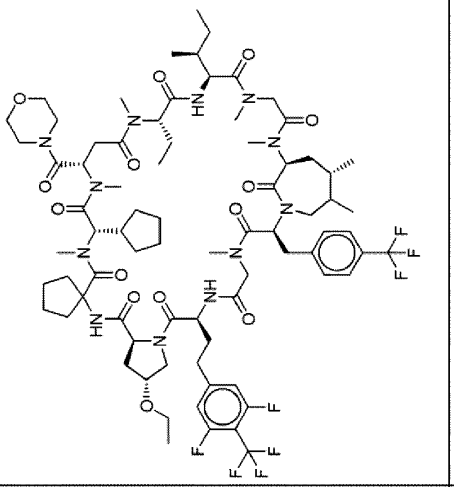
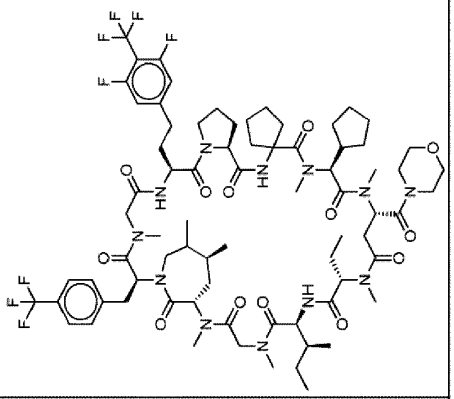
	
PP1 328	PP1 330
	
PP1 327	PP1 329

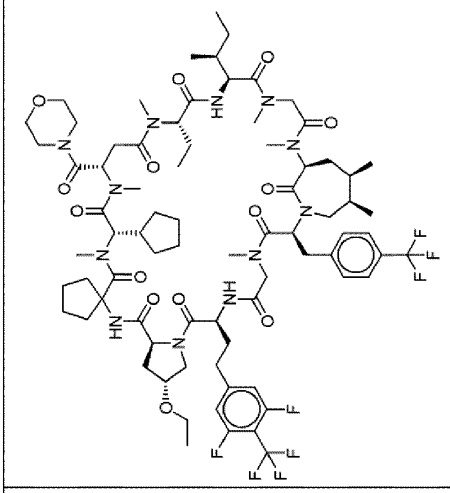
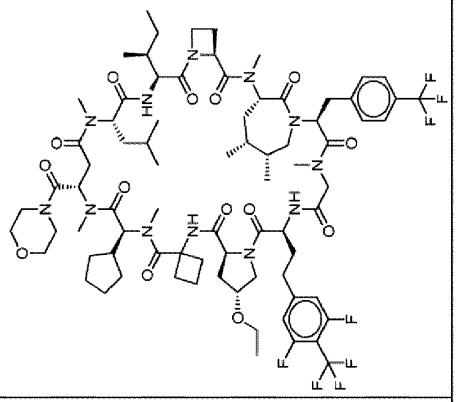
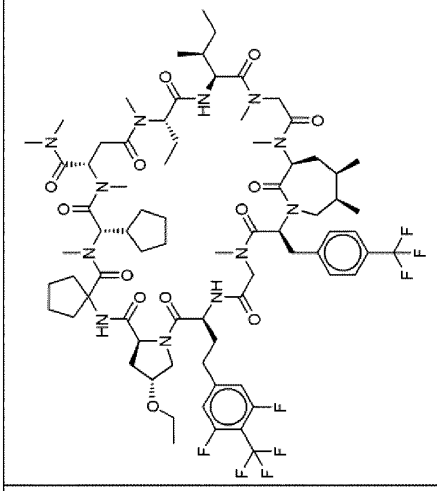
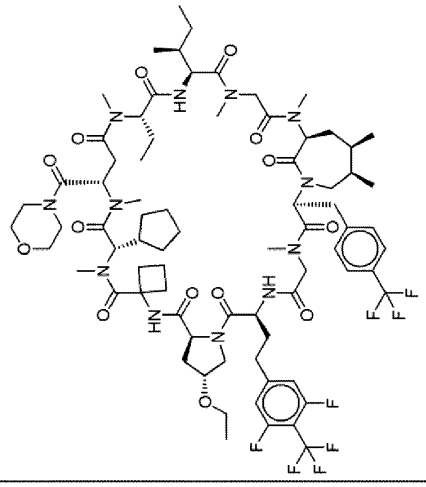
	
PP1 333	PP1 335
	
PP1 331	PP1 334

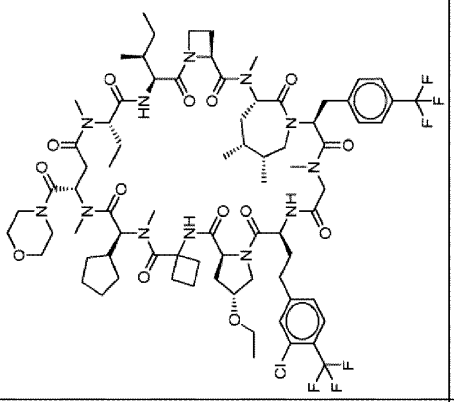
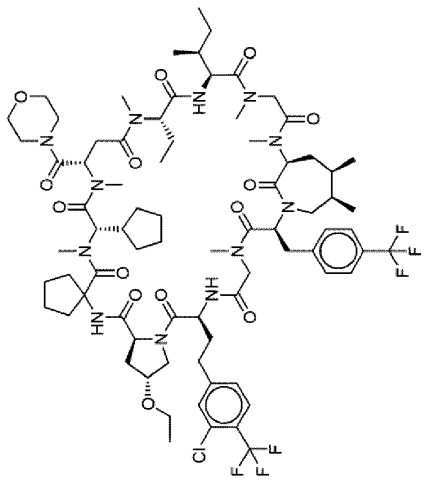
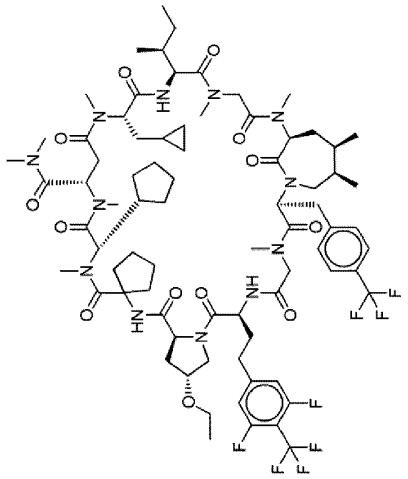
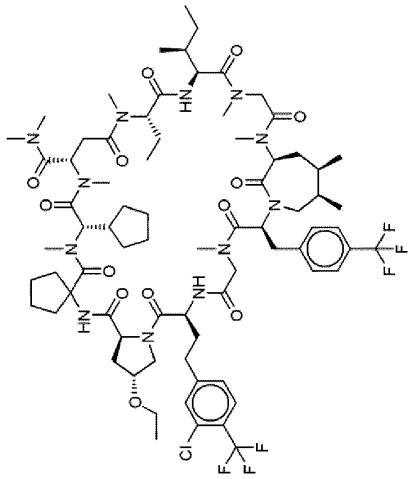
	
PP1 337	PP1 339
	
PP1 336	PP1 338

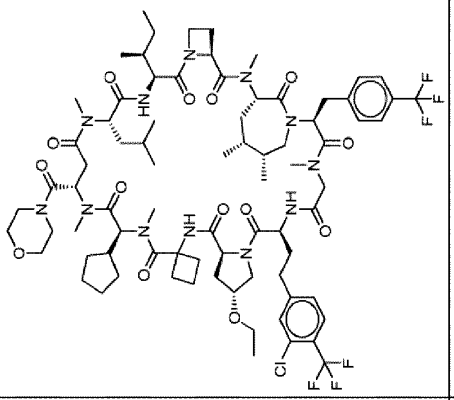
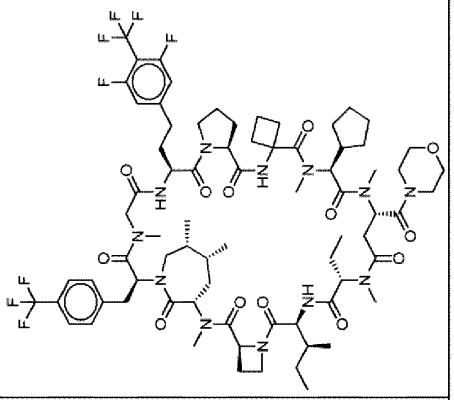
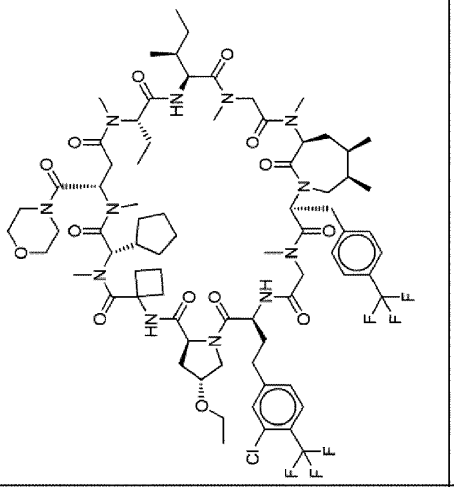
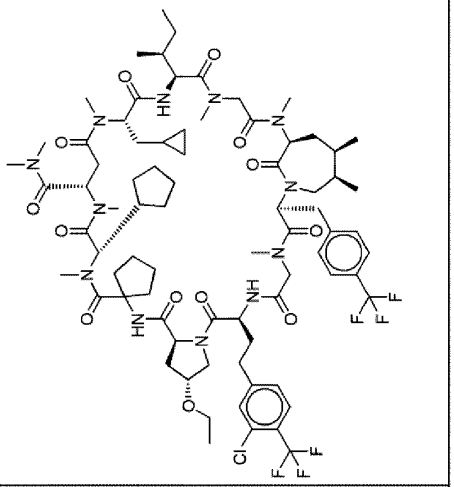
	
PP1 341	PP1 343
	
PP1 340	PP1 342

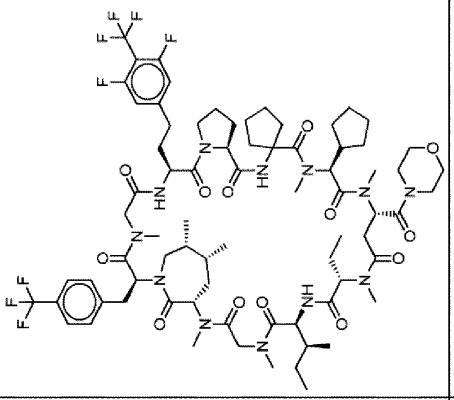
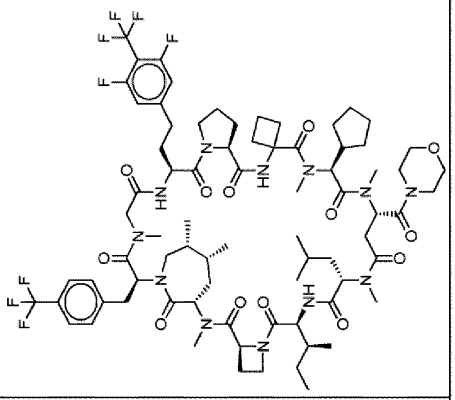
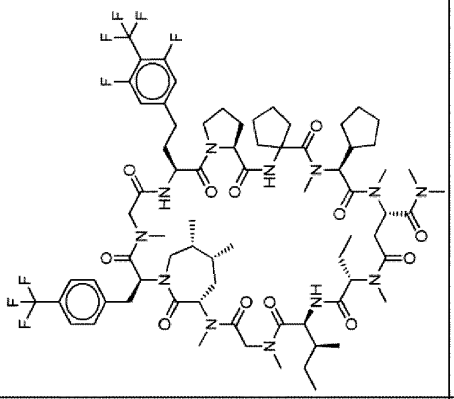
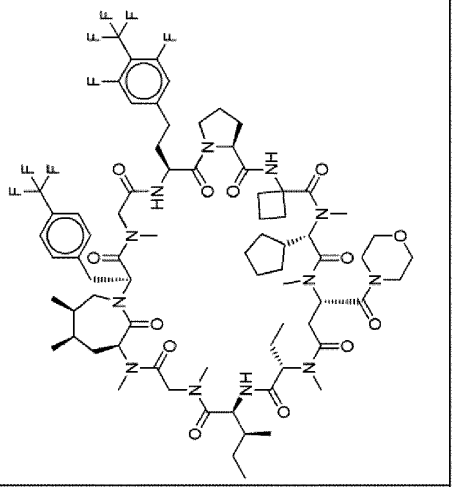
	
PP1 345	PP1 347
	
PP1 344	PP1 346

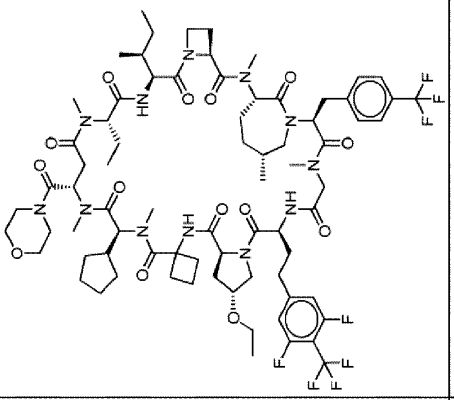
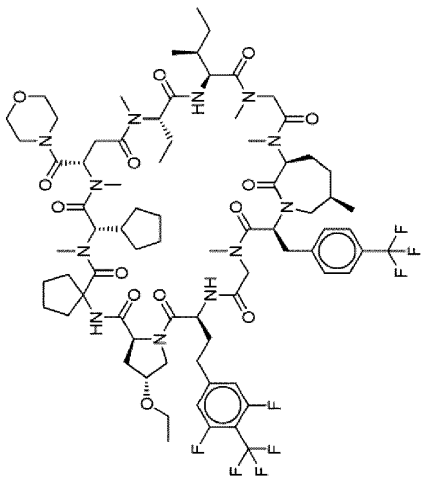
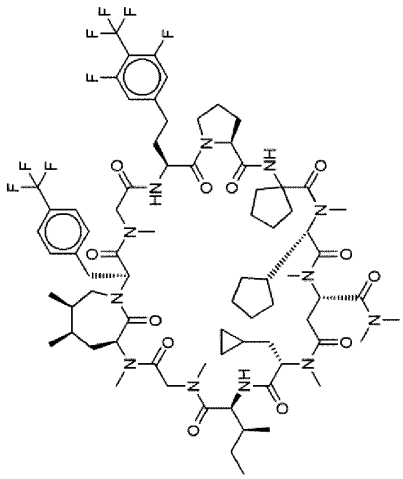
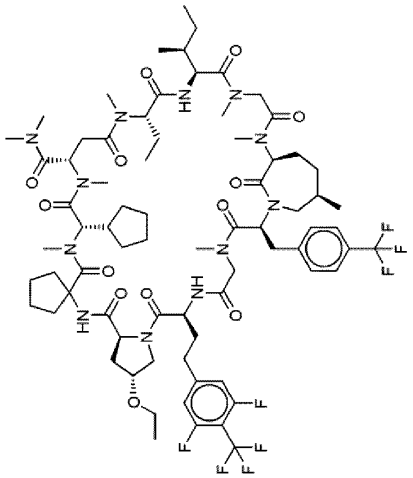
	
PP1 349	PP1 351
	
PP1 348	PP1 350

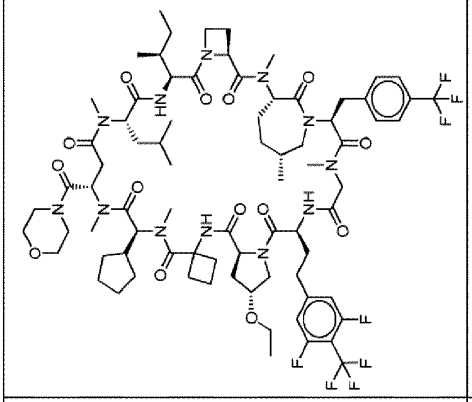
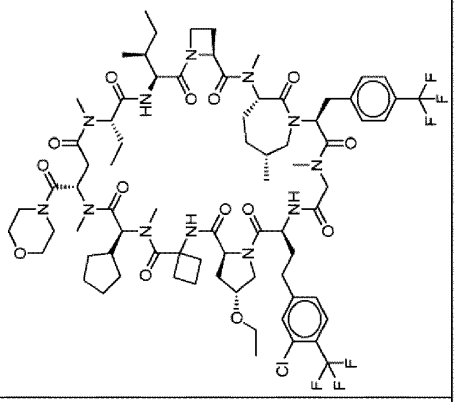
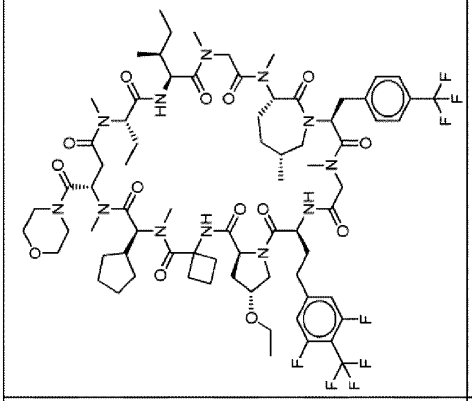
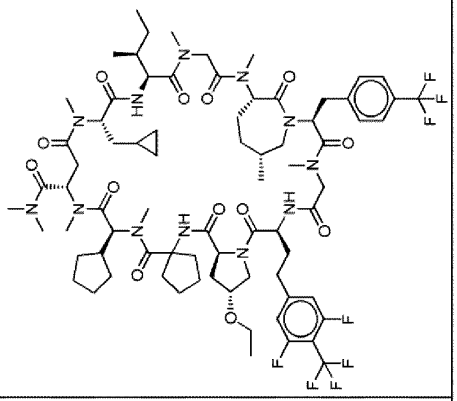
	
PP1 353	PP1 355
	
PP1 352	PP1 354

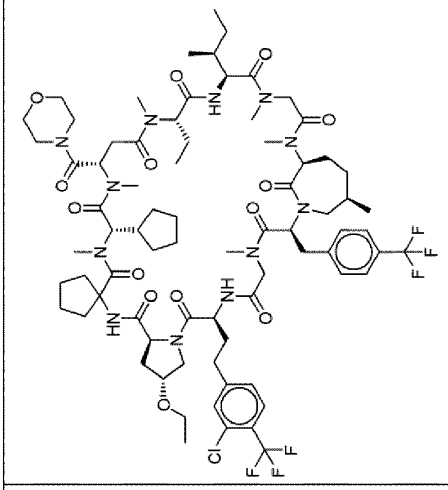
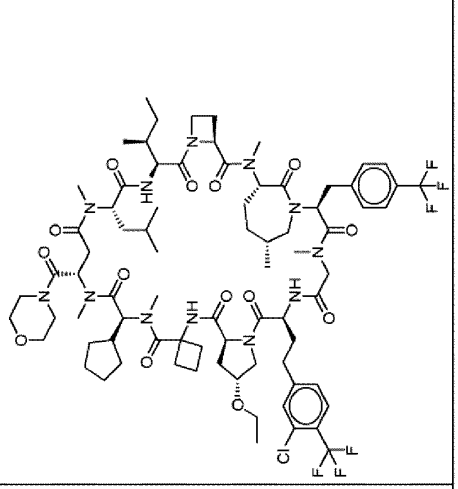
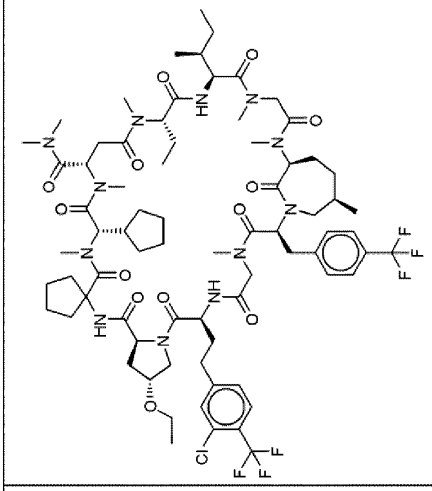
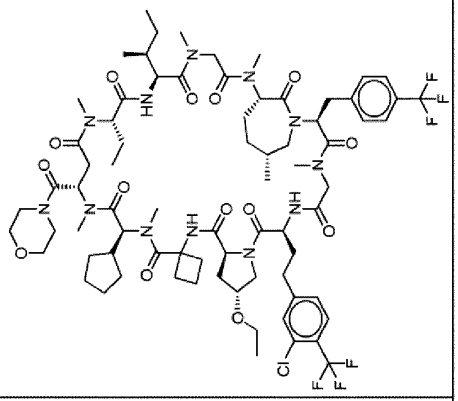
	
PP1 357	PP1 359
	
PP1 356	PP1 358

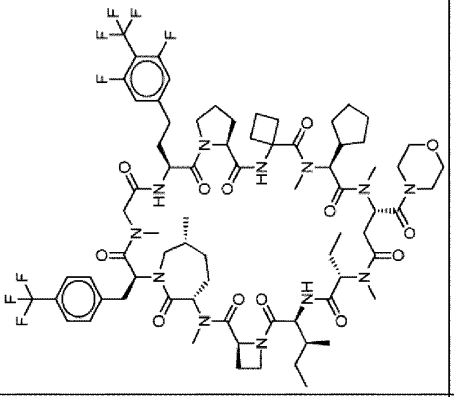
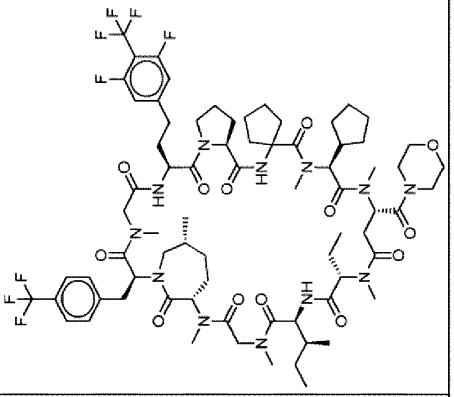
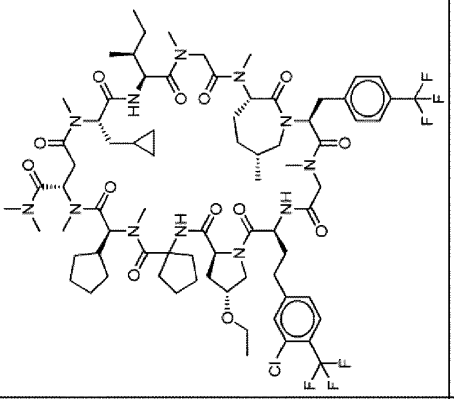
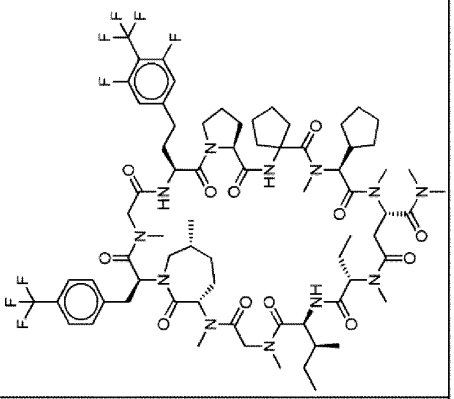
	
PP1 361	PP1 363
	
PP1 360	PP1 362

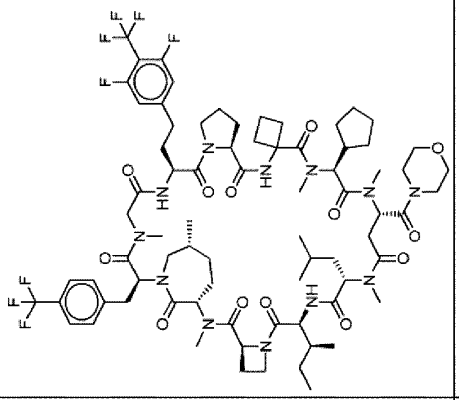
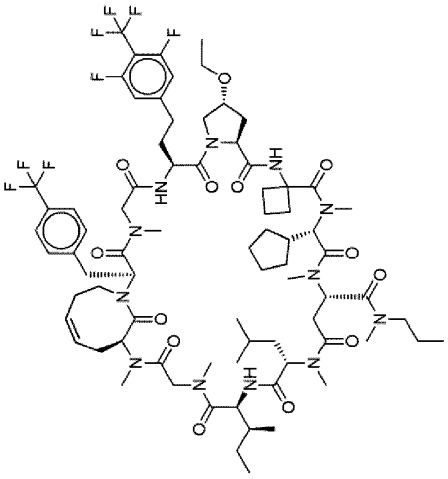
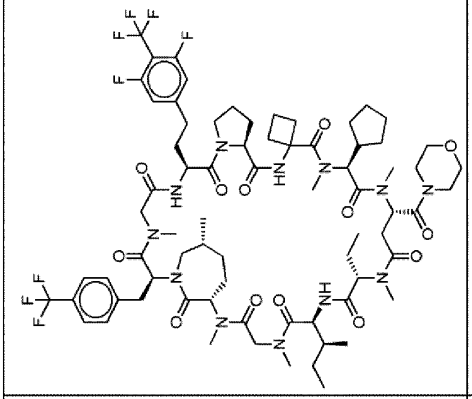
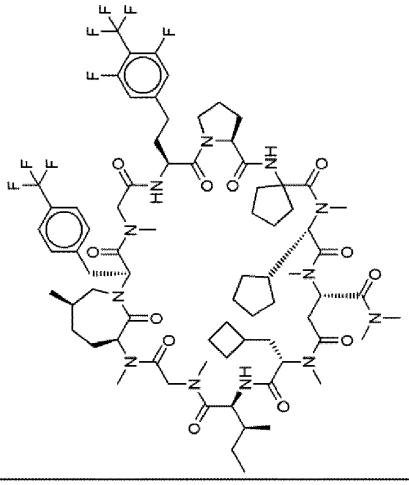
	
PP1 365	PP1 367
	
PP1 364	PP1 366

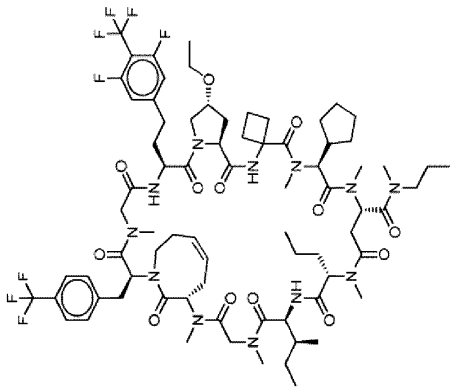
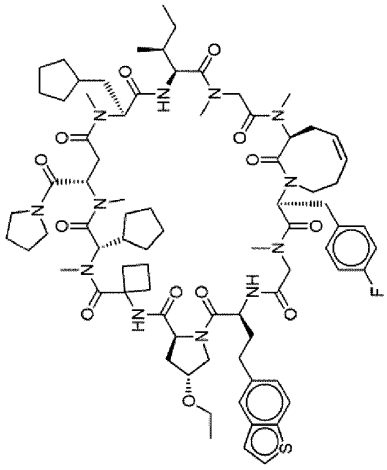
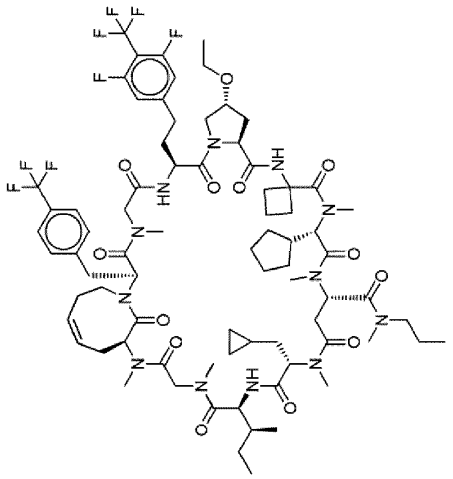
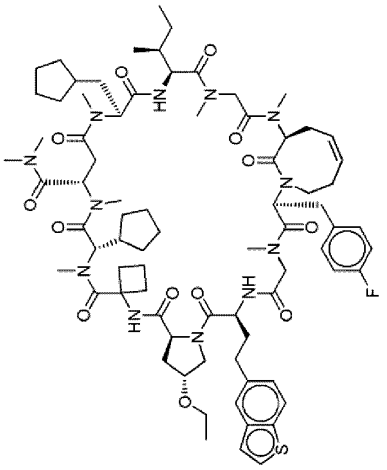
	
PP1 369	PP1 371
	
PP1 368	PP1 370

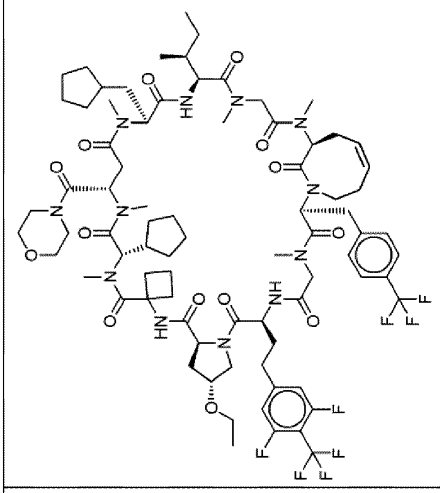
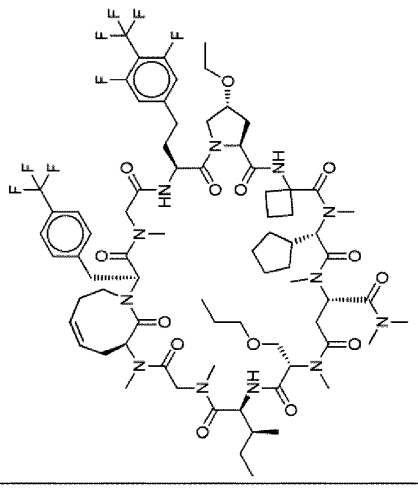
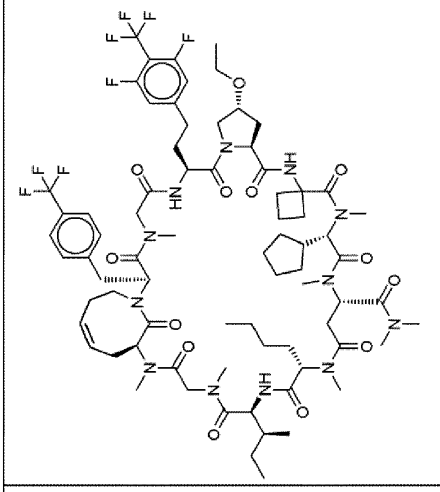
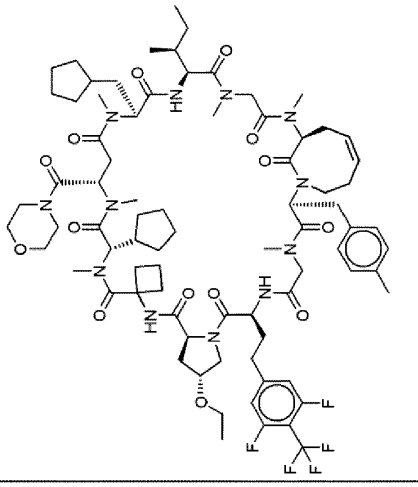
	
PP1 373	PP1 375
	
PP1 372	PP1 374

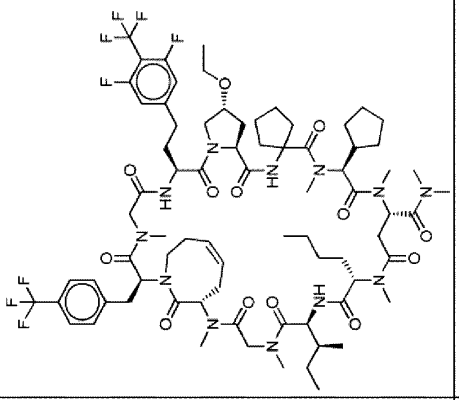
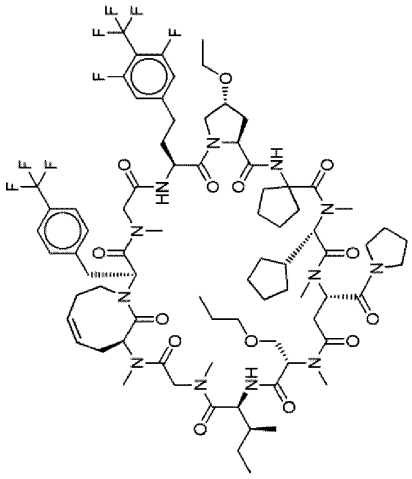
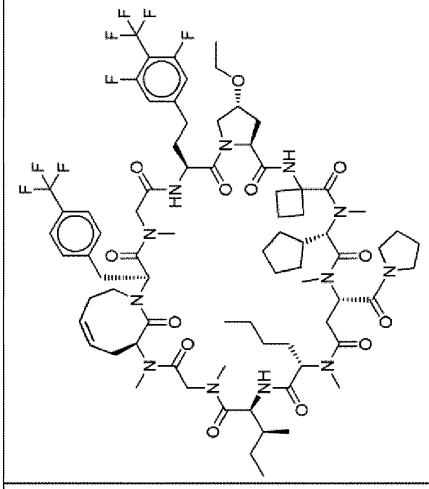
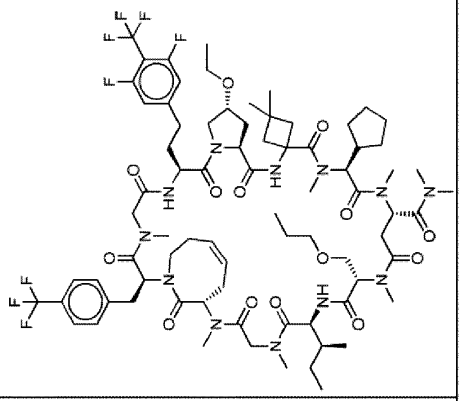
	
PP1 377	PP1 379
	
PP1 376	PP1 378

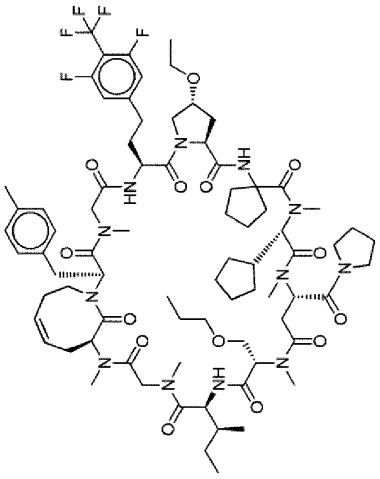
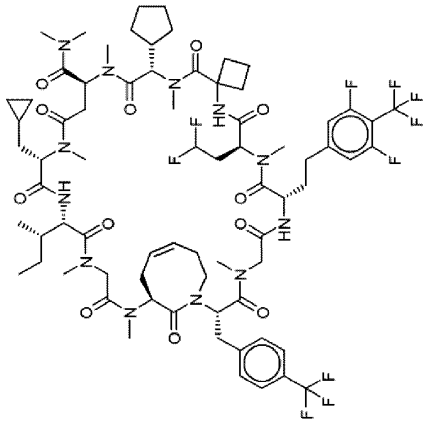
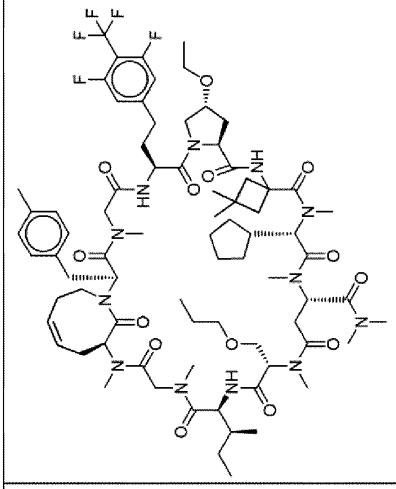
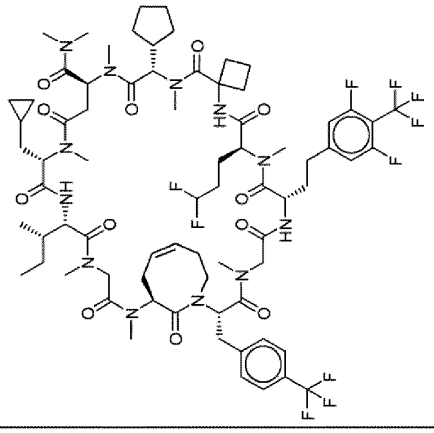
	
PP1 381	PP1 383
	
PP1 380	PP1 382

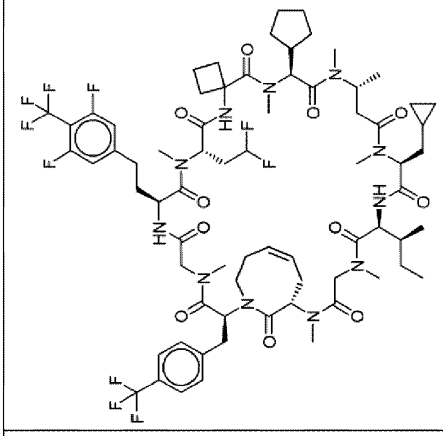
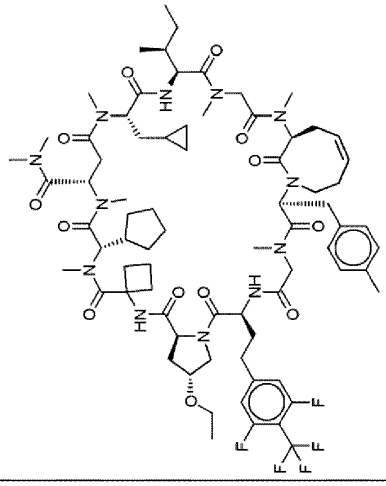
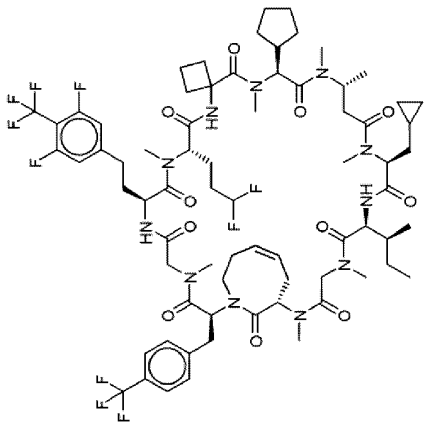
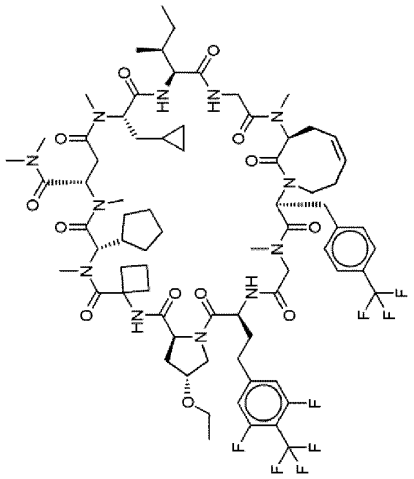
	
PP1 385	PP1 387
	
PP1 384	PP1 386

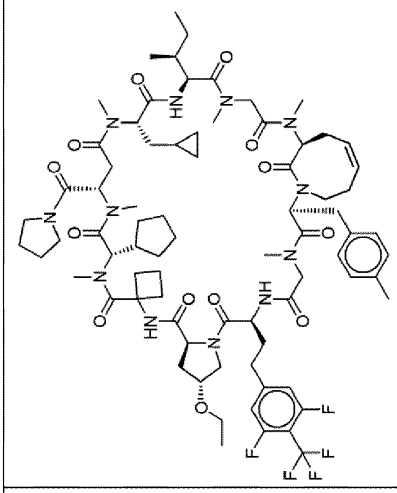
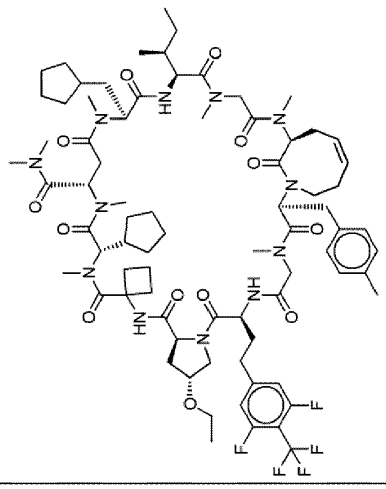
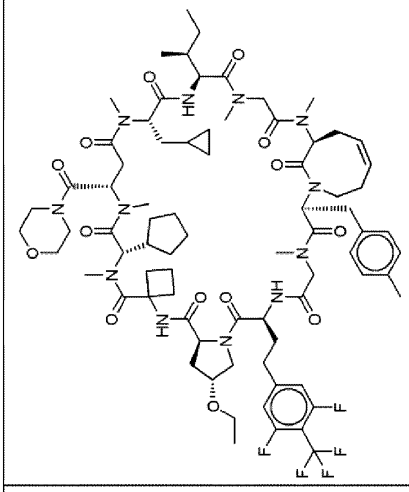
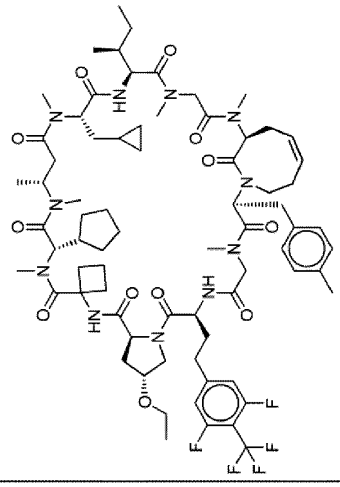
	
PP1 389	PP1 391
	
PP1 388	PP1 390

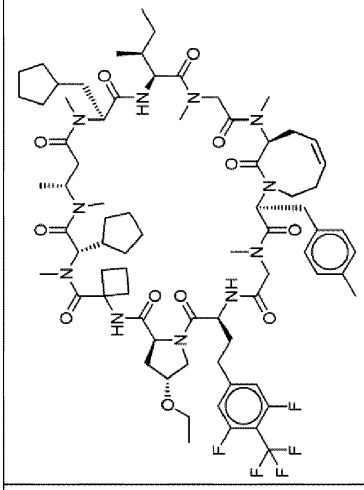
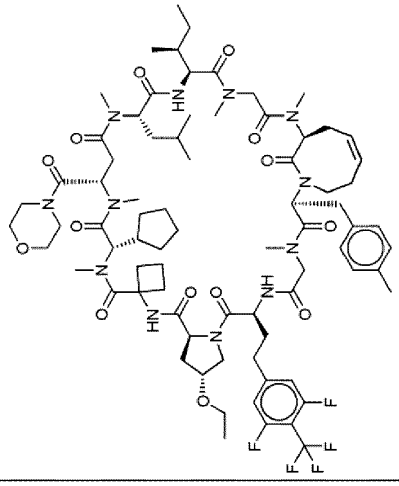
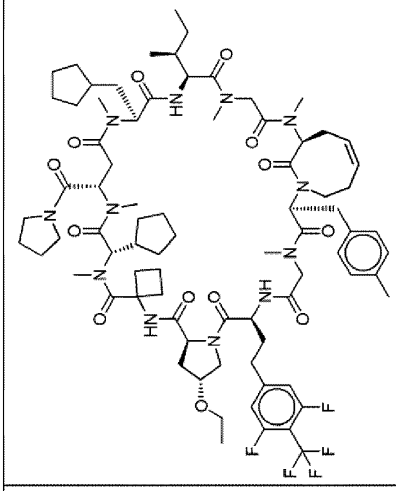
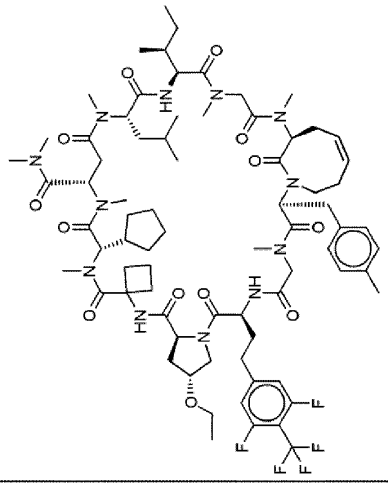
	
PP1 393	PP1 395
	
PP1 392	PP1 394

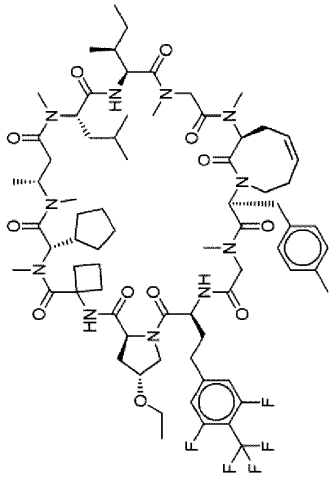
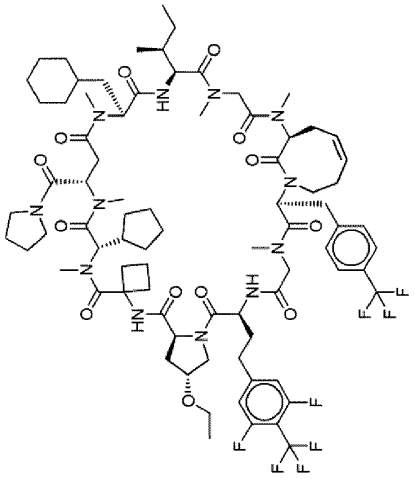
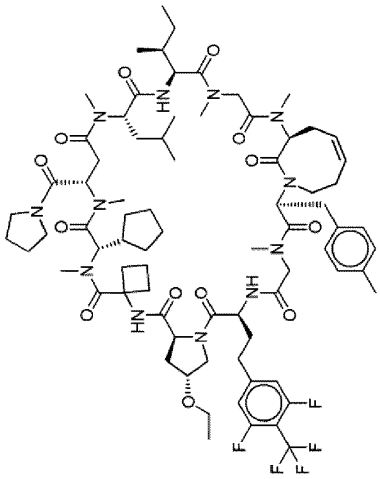
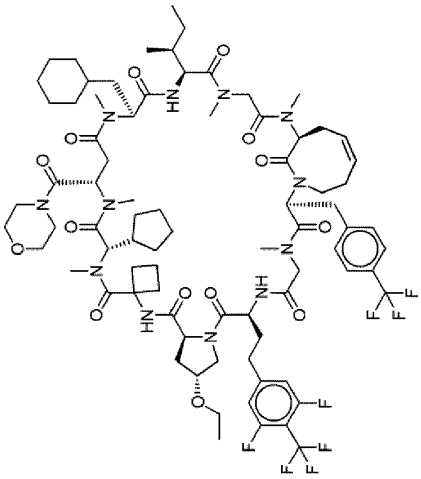
	
PP1 397	PP1 399
	
PP1 396	PP1 398

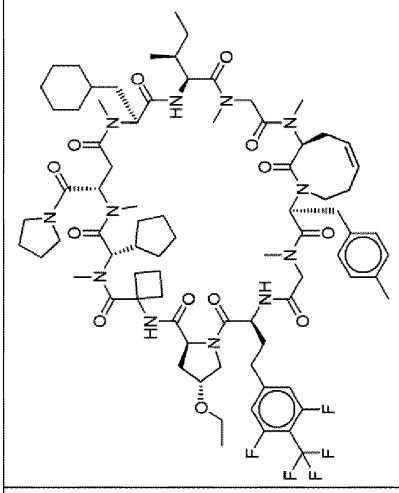
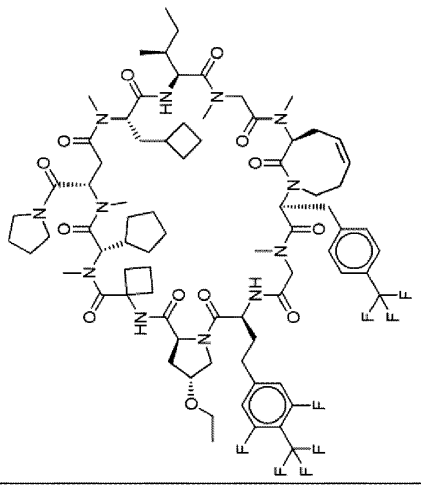
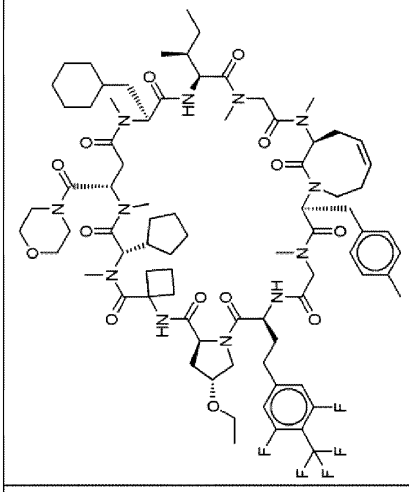
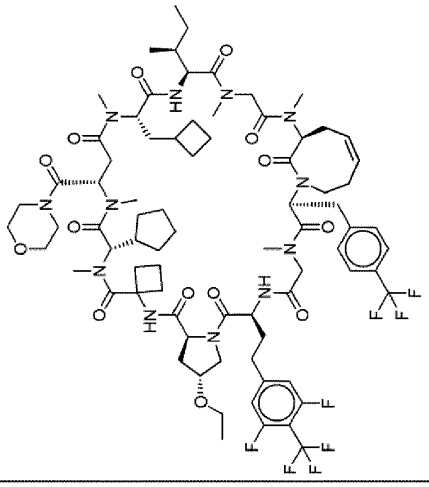
	
PP1 401	PP1 403
	
PP1 400	PP1 402

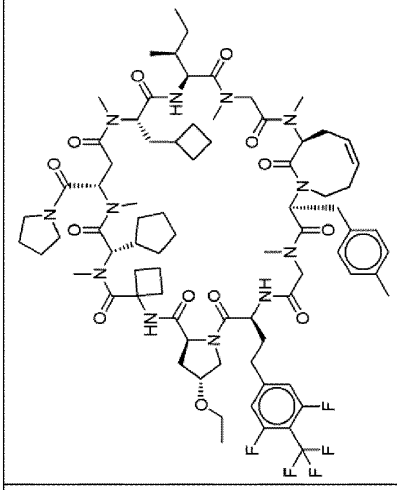
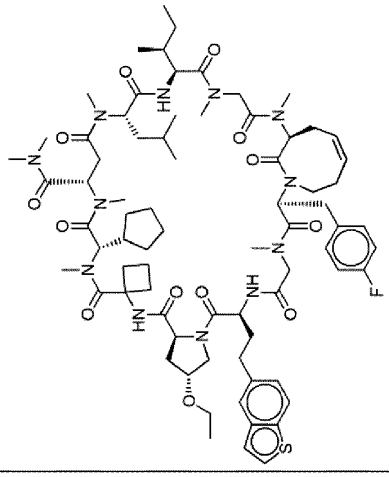
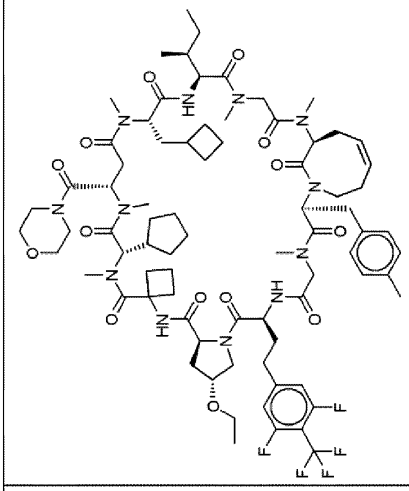
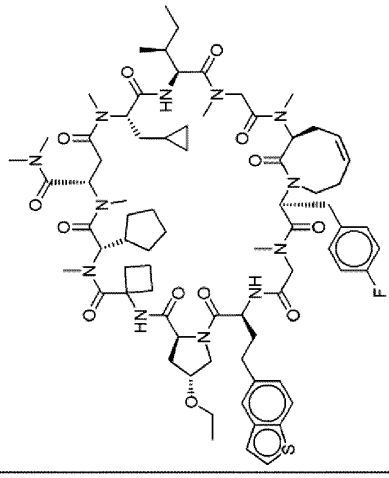
	
PP1 405	PP1 407
	
PP1 404	PP1 406

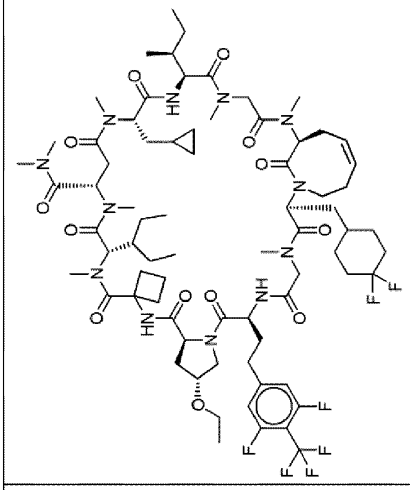
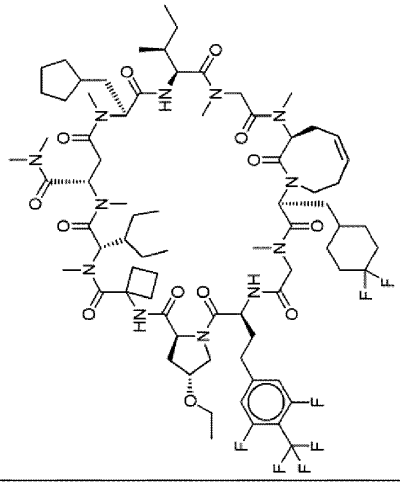
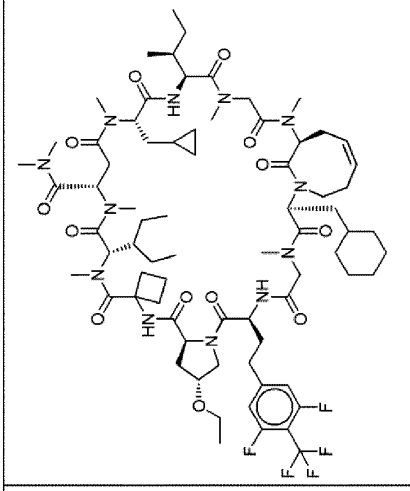
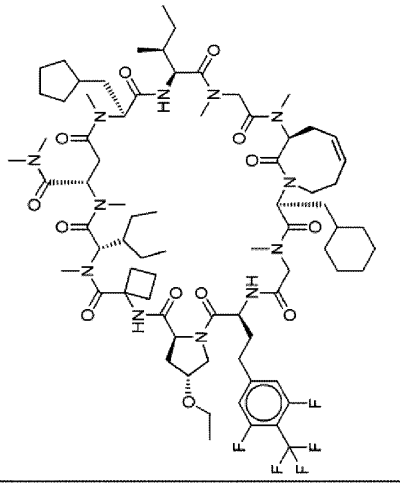
	
PP1 409	PP1 411
	
PP1 408	PP1 410

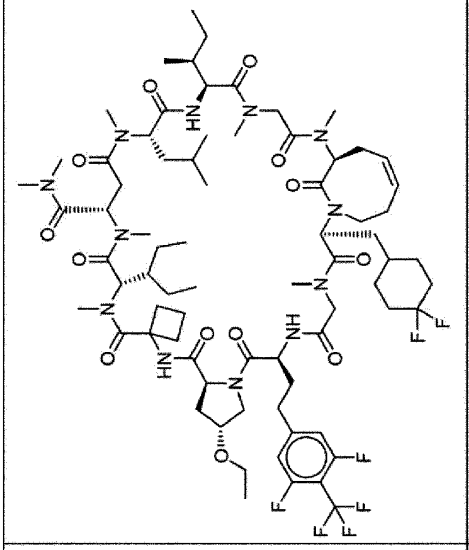
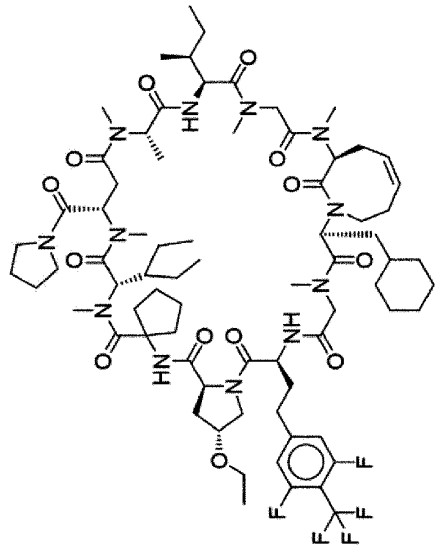
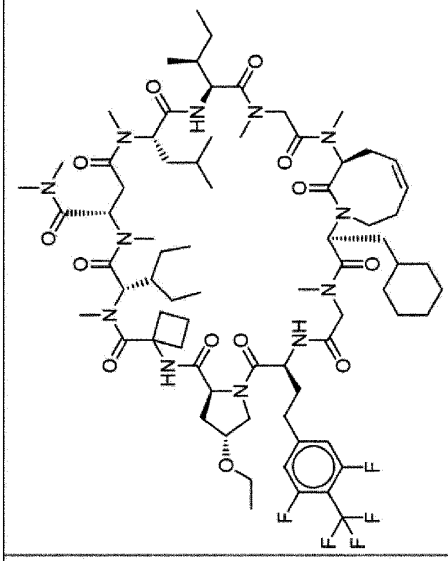
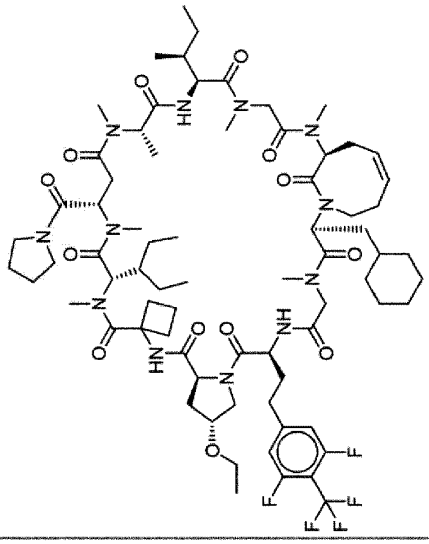
	
PP1 413	PP1 415
	
PP1 412	PP1 414

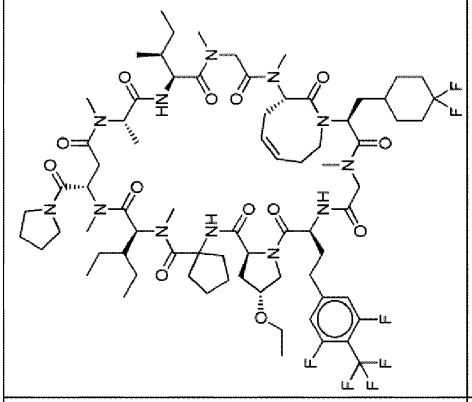
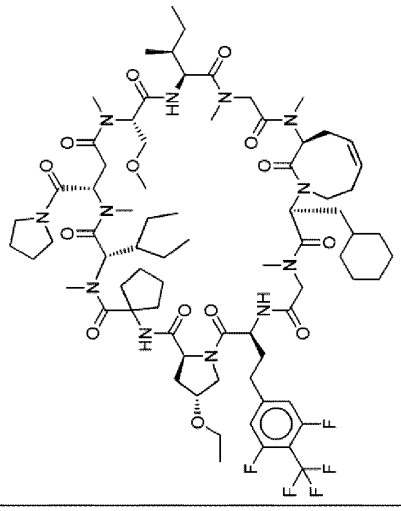
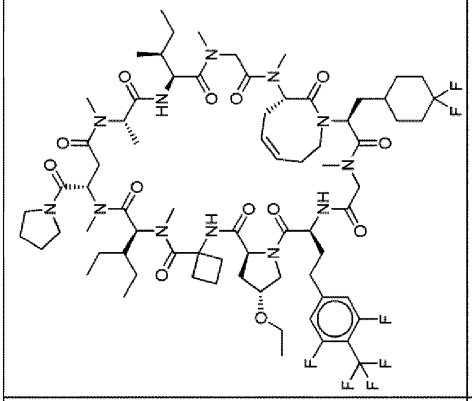
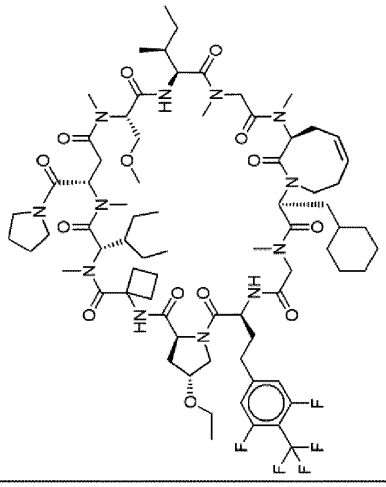
	
PP1 417	PP1 419
	
PP1 416	PP1 418

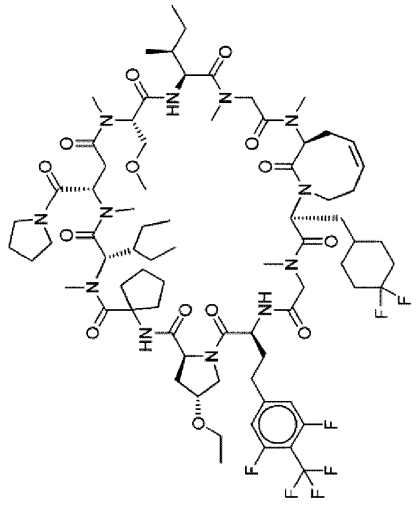
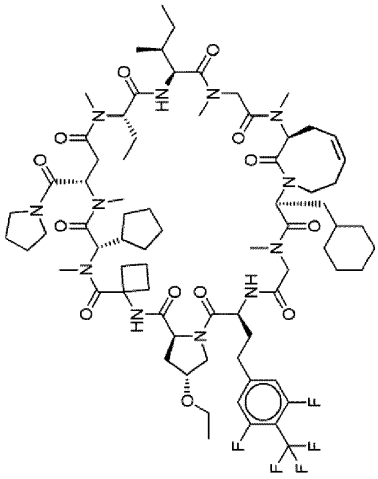
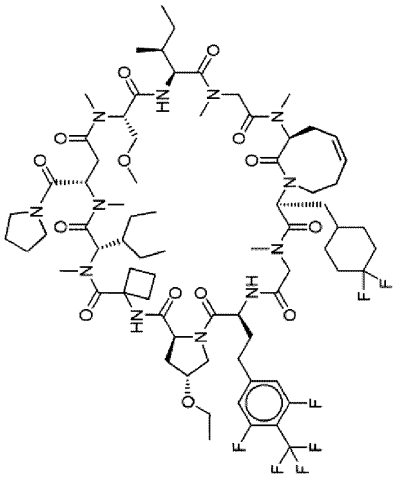
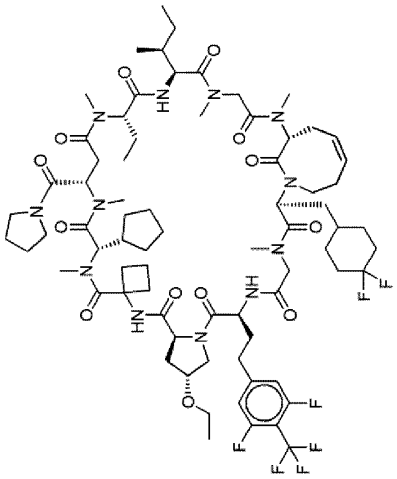
	
PP1 421	PP1 423
	
PP1 420	PP1 422

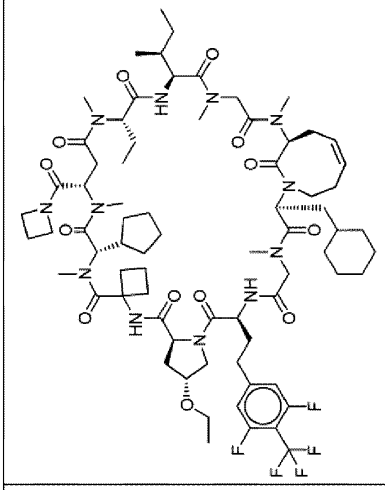
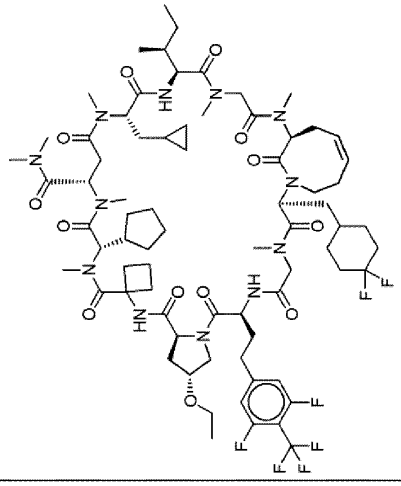
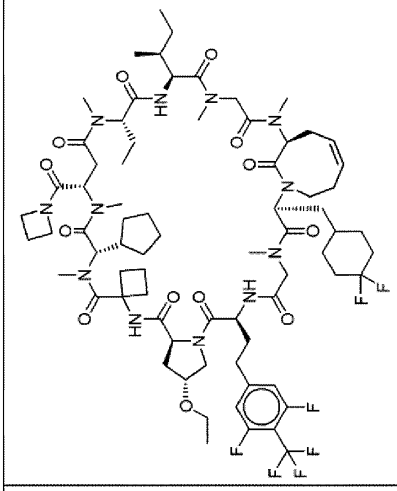
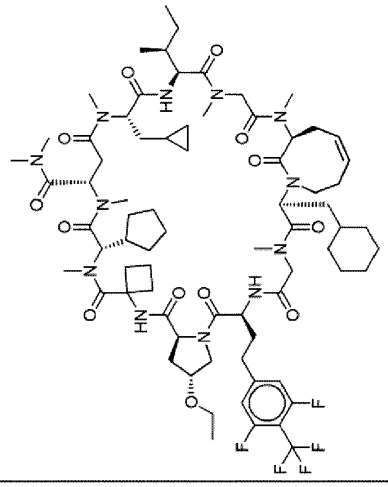
	
PP1 425	PP1 427
	
PP1 424	PP1 426

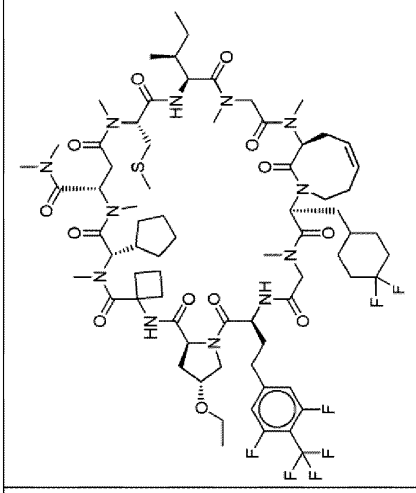
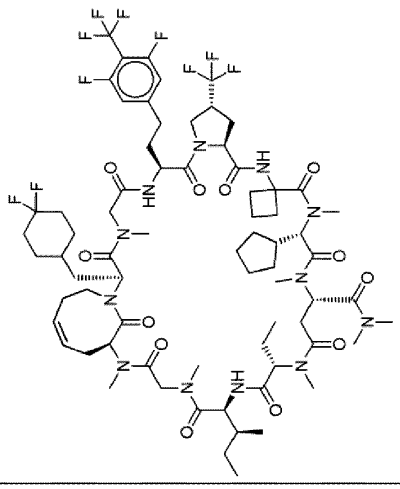
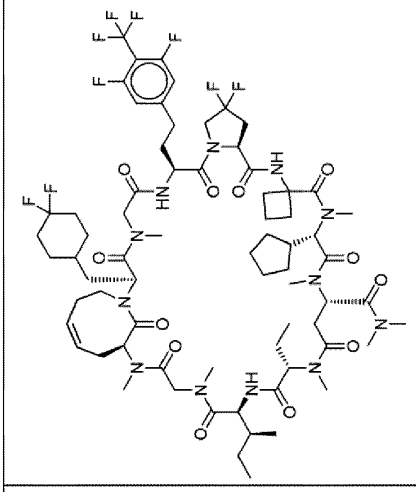
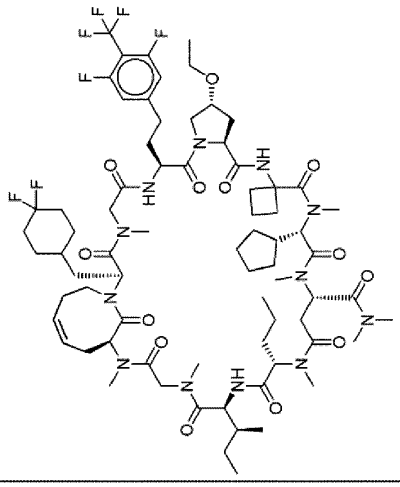
	
PP1 429	PP1 431
	
PP1 428	PP1 430

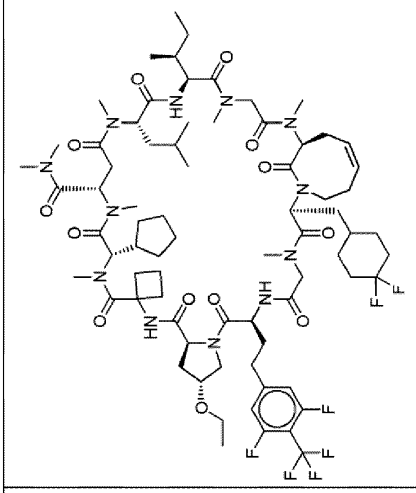
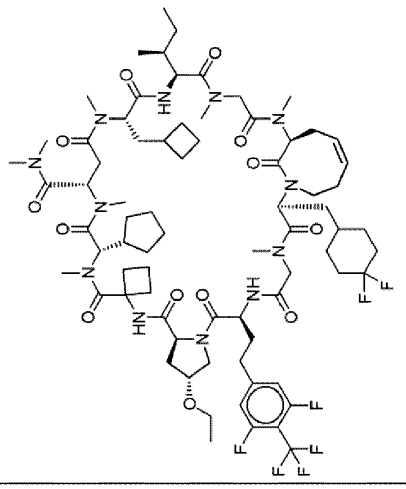
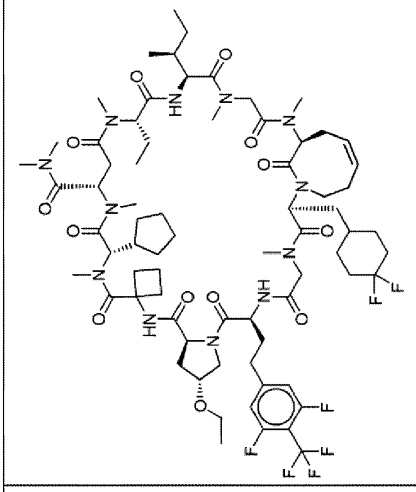
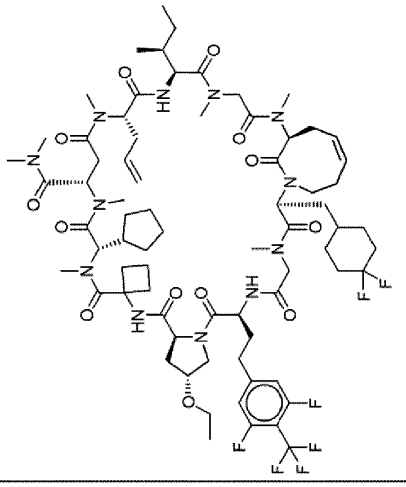
	
PP1 433	PP1 435
	
PP1 432	PP1 434

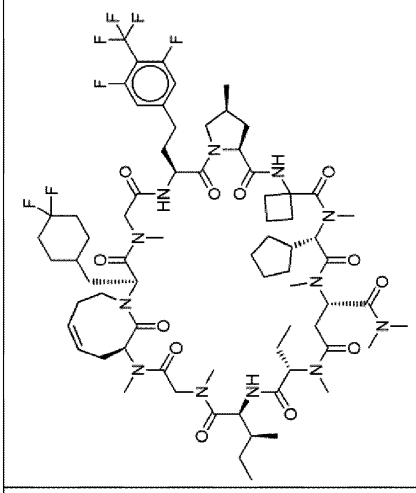
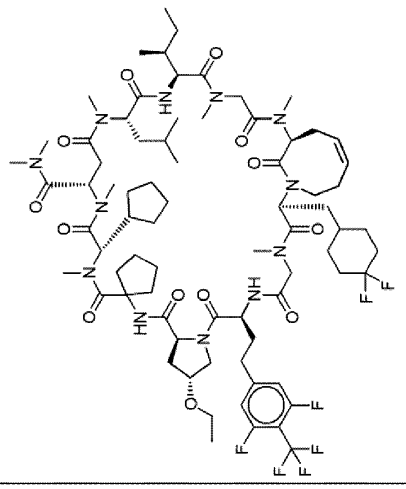
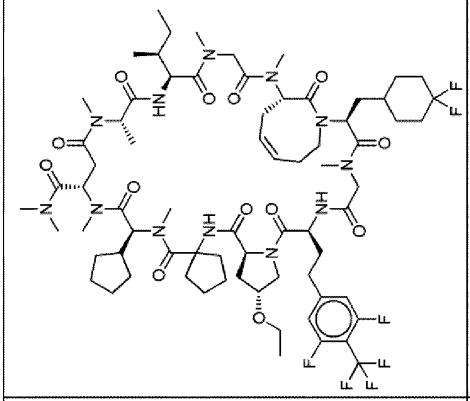
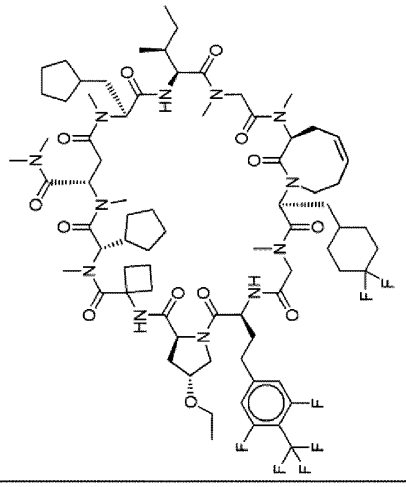
	
PP1 437	PP1 439
	
PP1 436	PP1 438

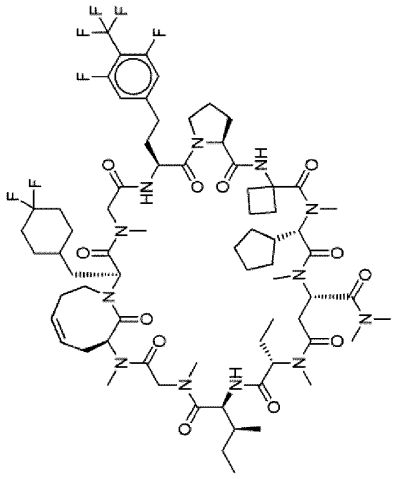
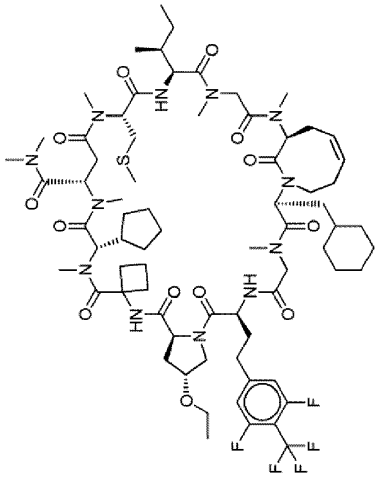
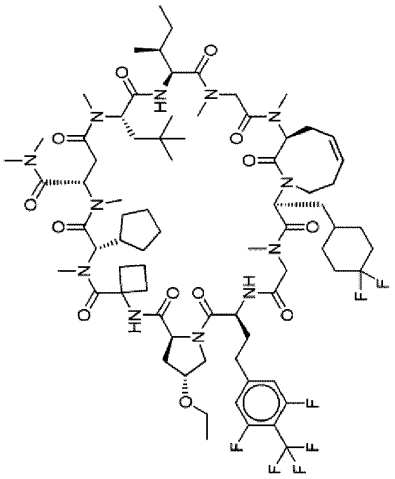
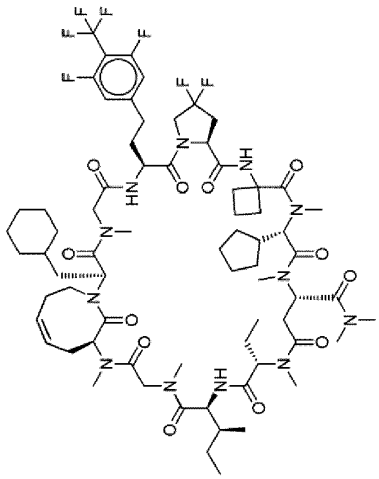
	
PP1 441	PP1 443
	
PP1 440	PP1 442

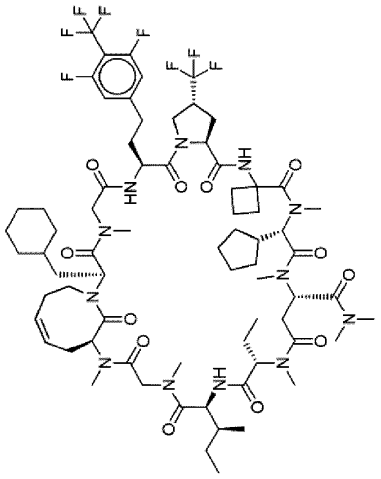
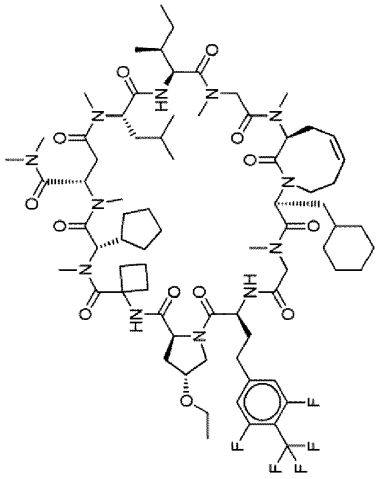
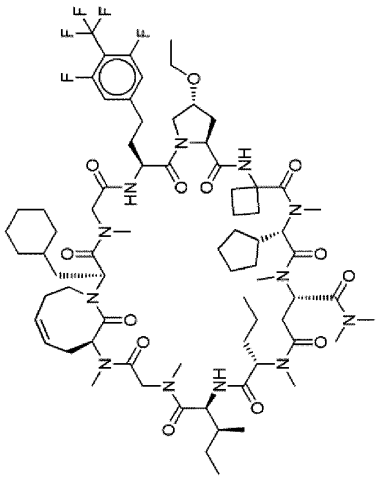
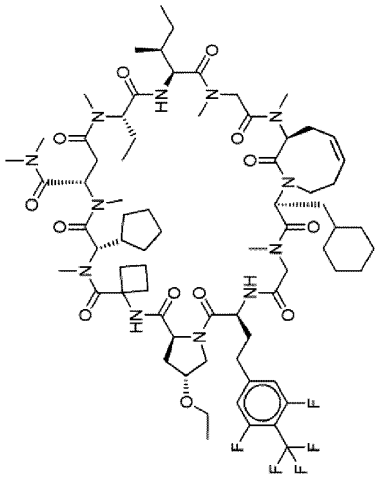
	
PP1 445	PP1 447
	
PP1 444	PP1 446

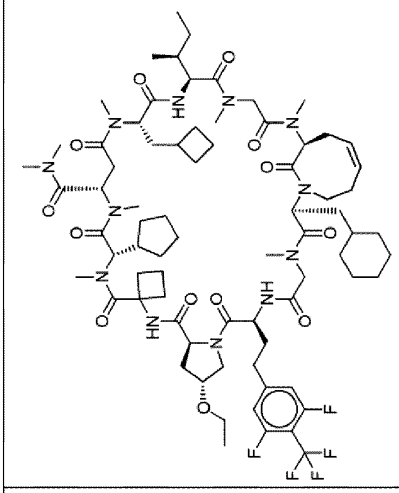
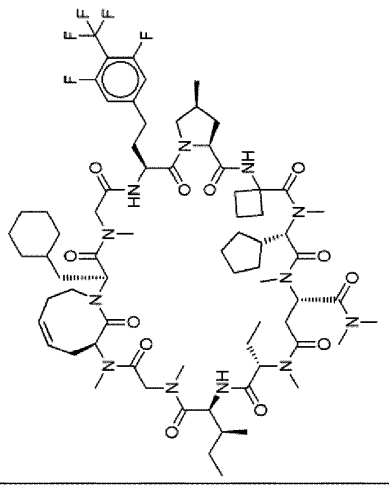
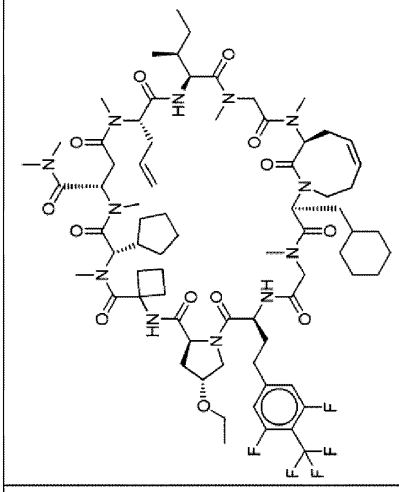
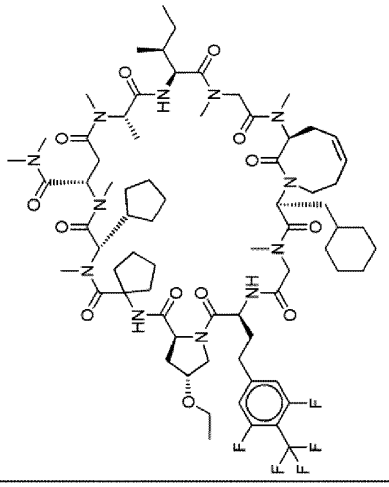
	
PP1 449	PP1 451
	
PP1 448	PP1 450

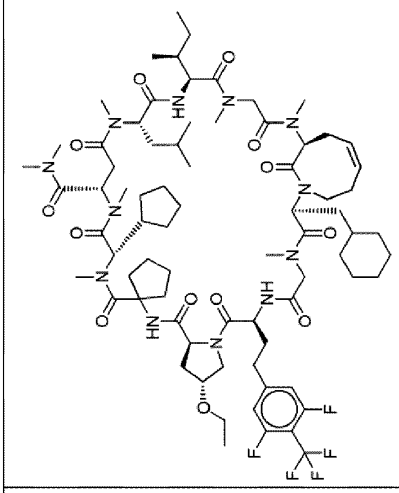
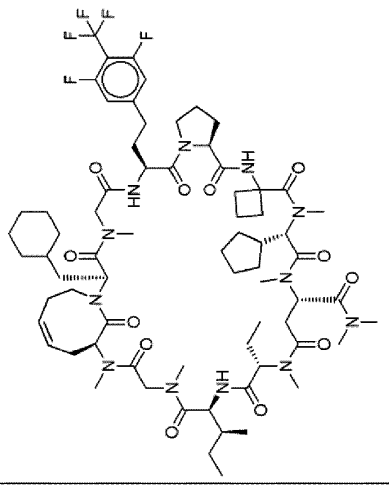
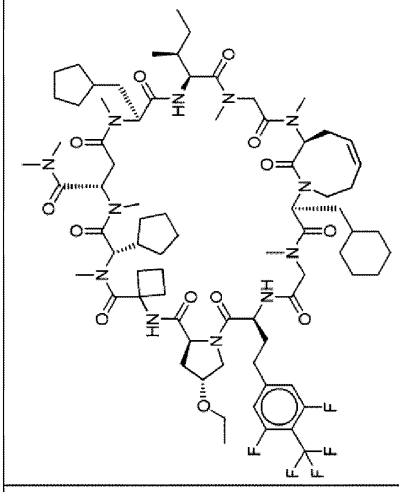
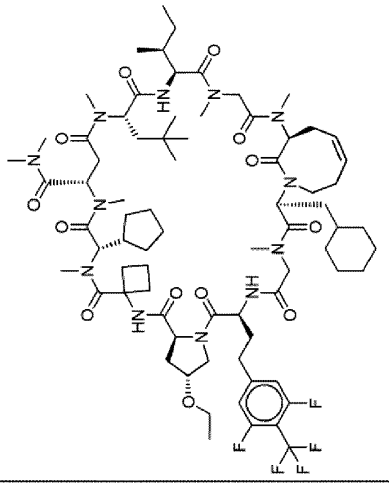
	
PP1 453	PP1 455
	
PP1 452	PP1 454

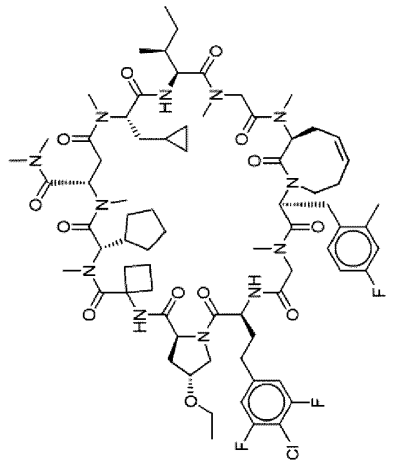
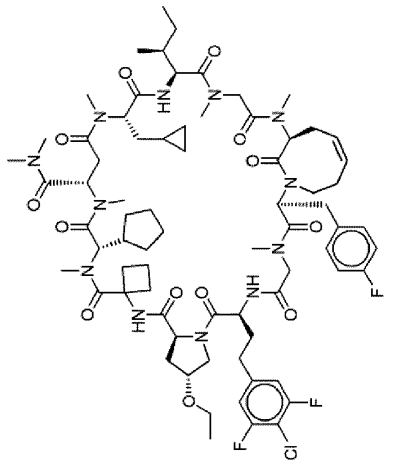
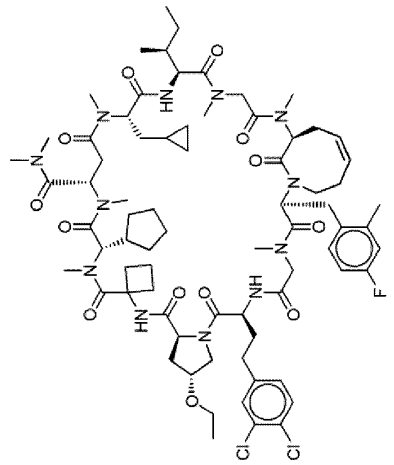
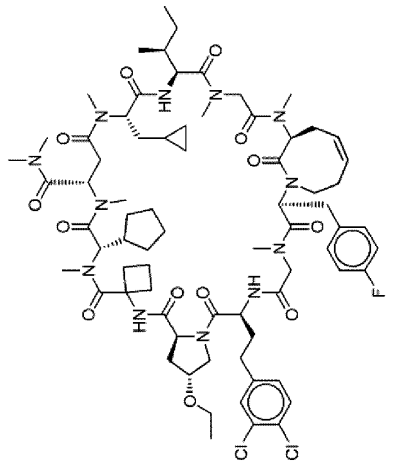
	
PP1 457	PP1 459
	
PP1 456	PP1 458

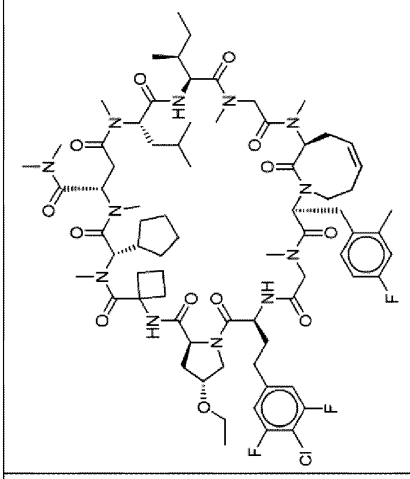
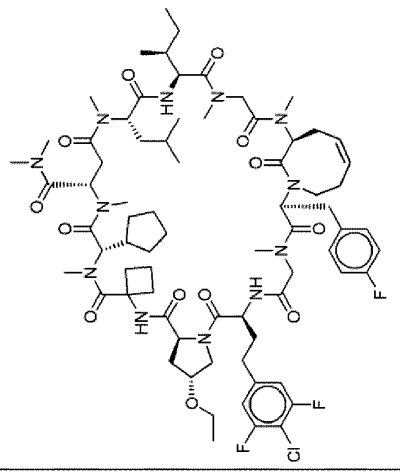
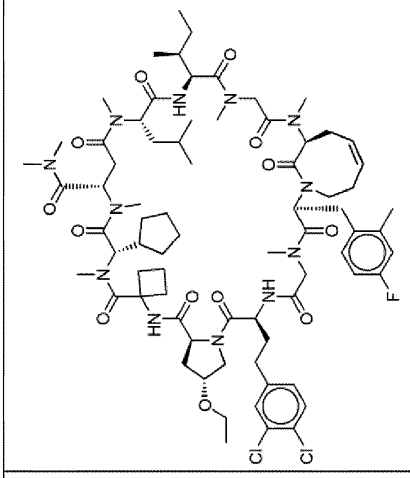
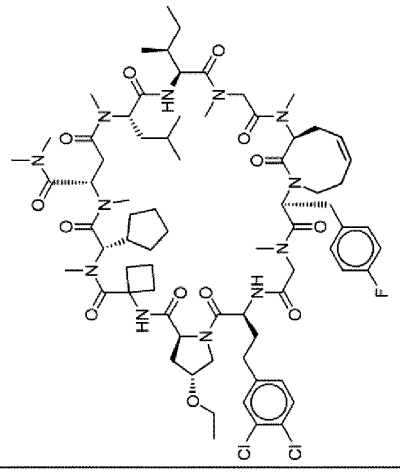
	
PP1 461	PP1 463
	
PP1 460	PP1 462

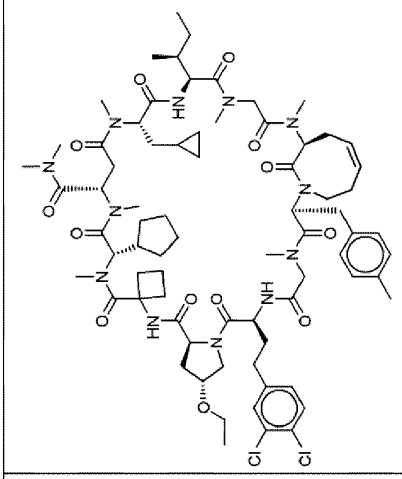
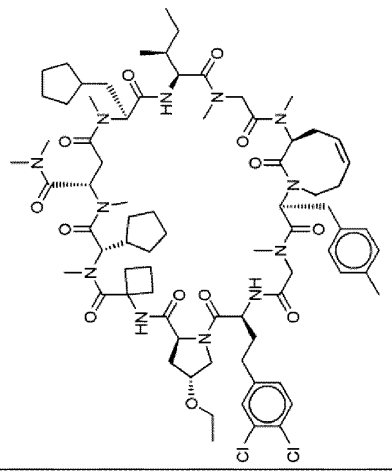
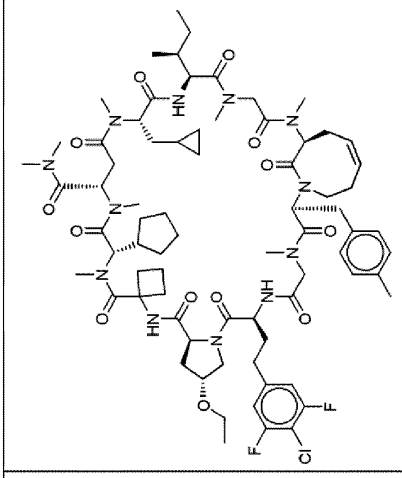
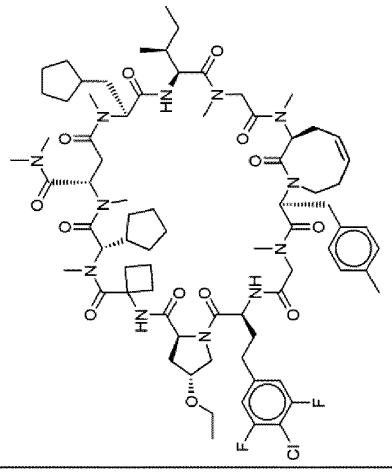
	
PP1 465	PP1 467
	
PP1 464	PP1 466

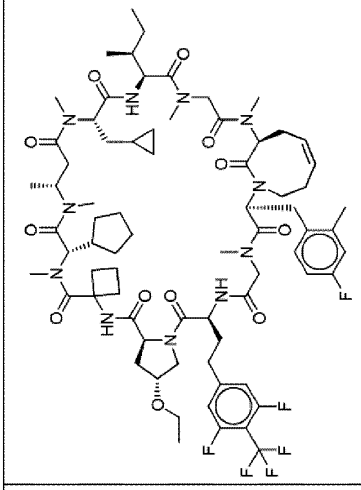
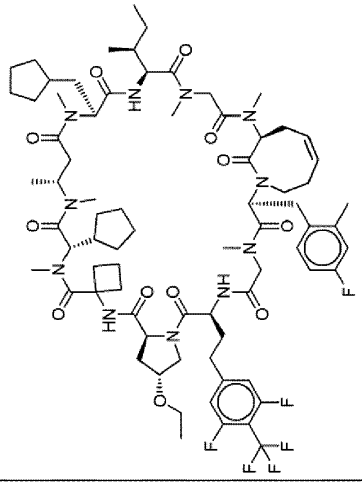
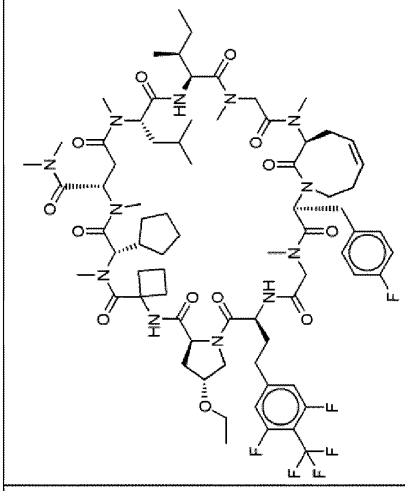
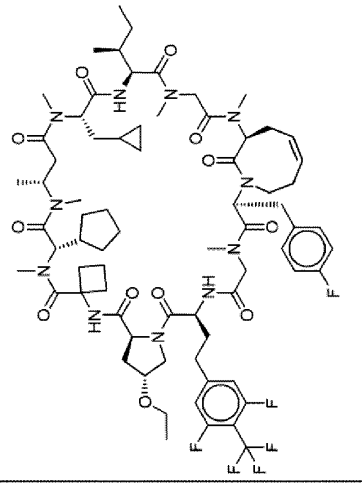
	
PP1 469	PP1 471
	
PP1 468	PP1 470

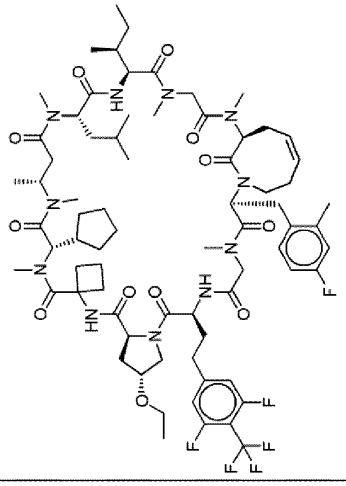
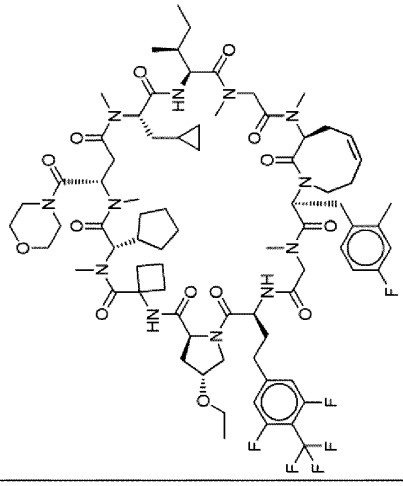
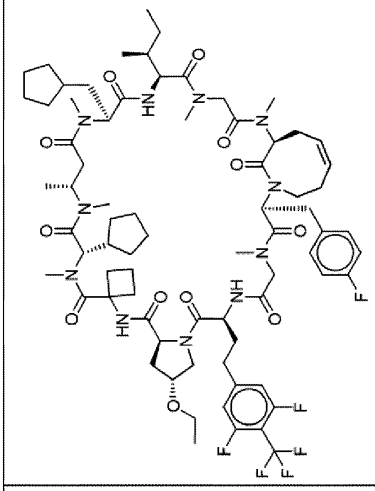
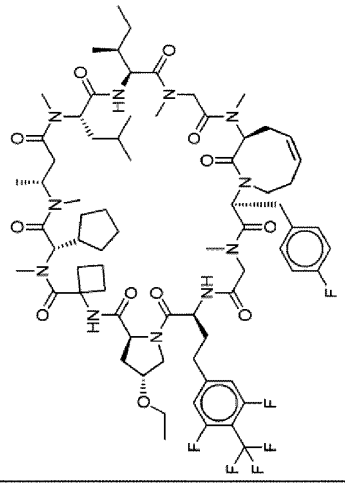
	
PP1 473	PP1 475
	
PP1 472	PP1 474

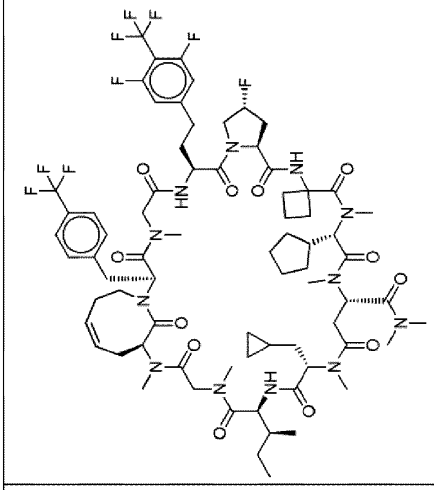
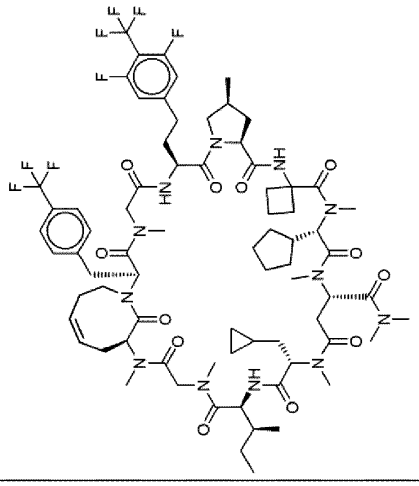
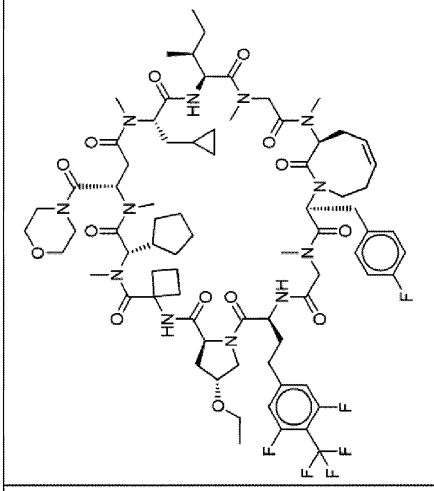
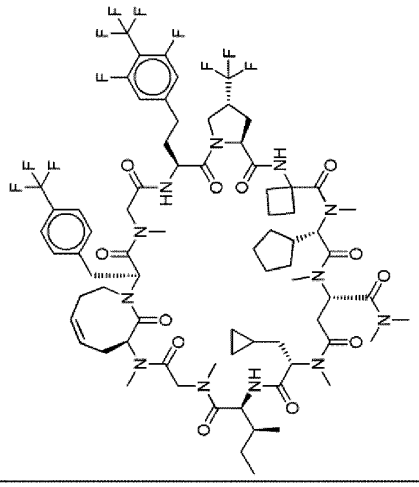
	
PP1 477	PP1 479
	
PP1 476	PP1 478

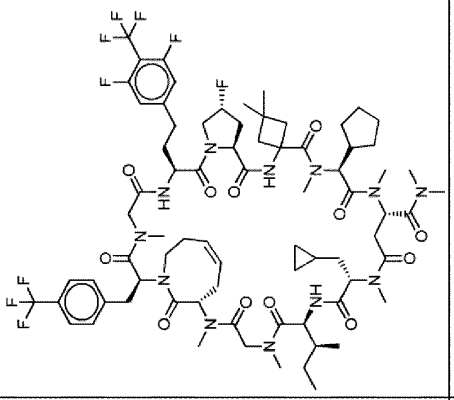
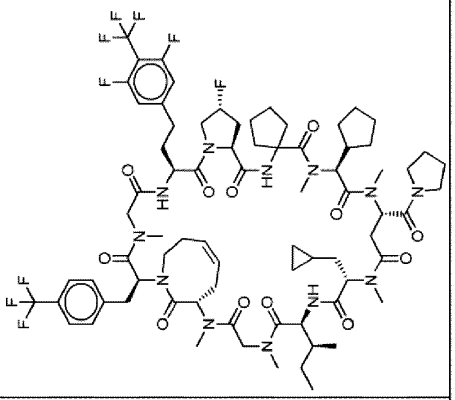
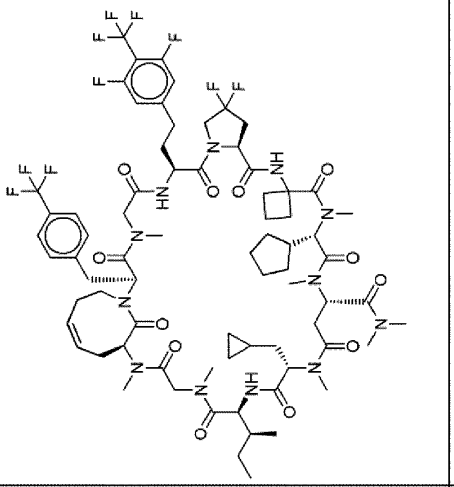
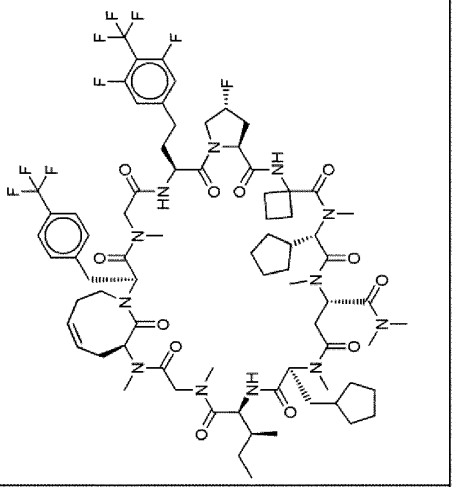
	
PP1 481	PP1 483
	
PP1 480	PP1 482

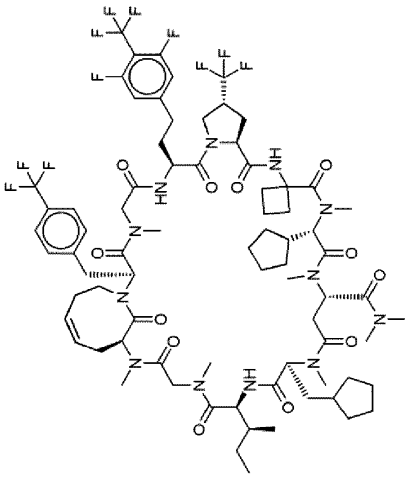
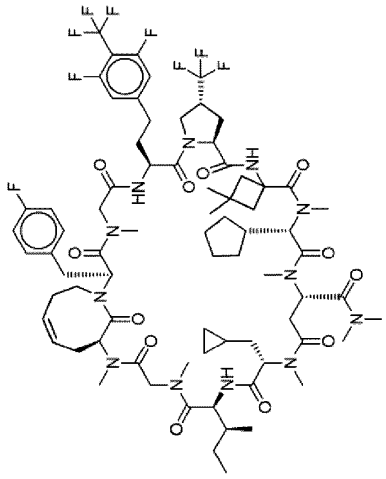
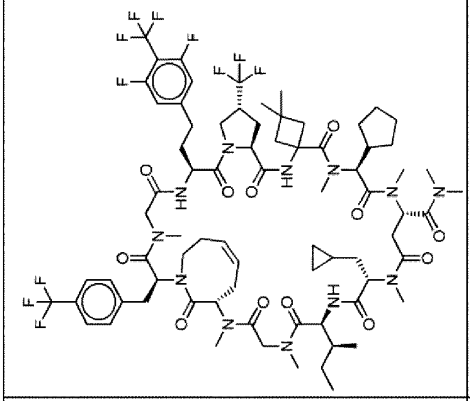
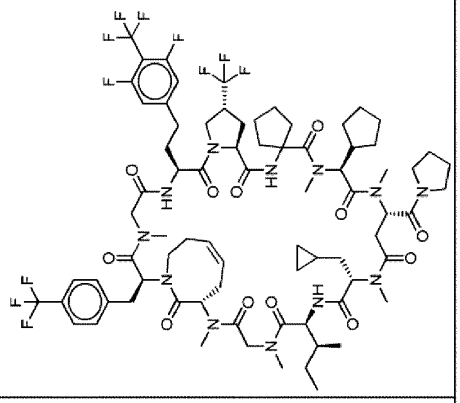
	
PP1 485	PP1 487
	
PP1 484	PP1 486

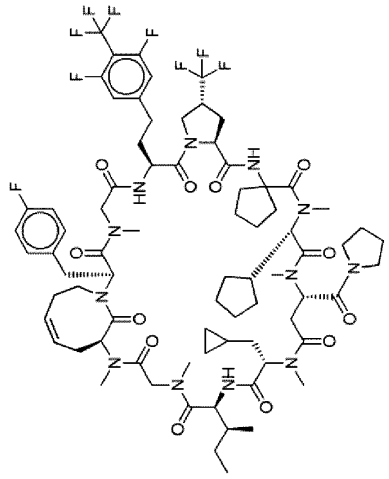
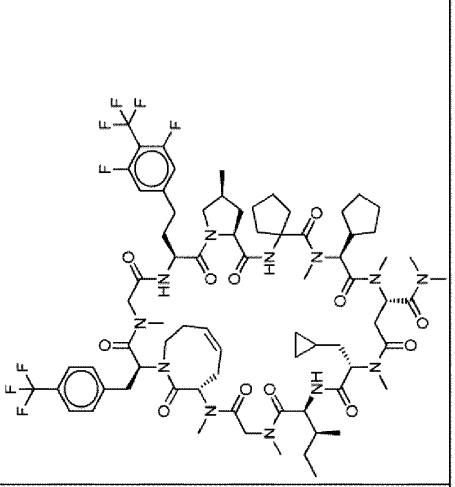
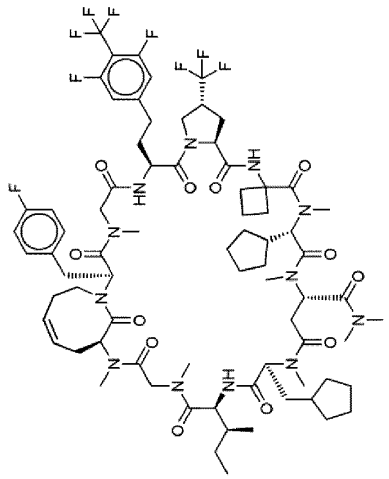
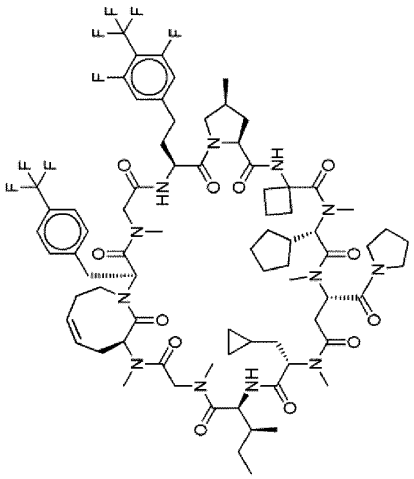
	
PP1 489	PP1 491
	
PP1 488	PP1 490

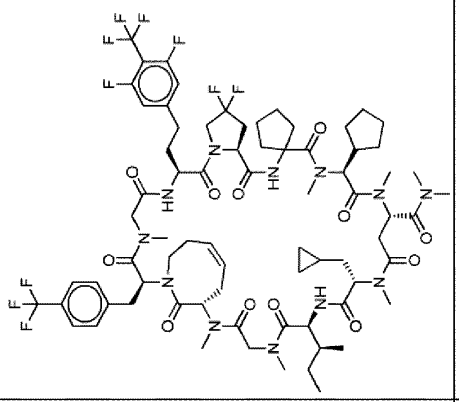
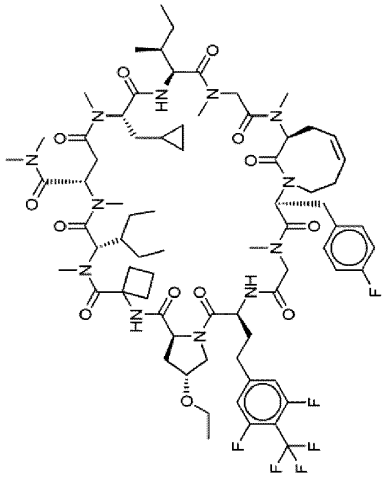
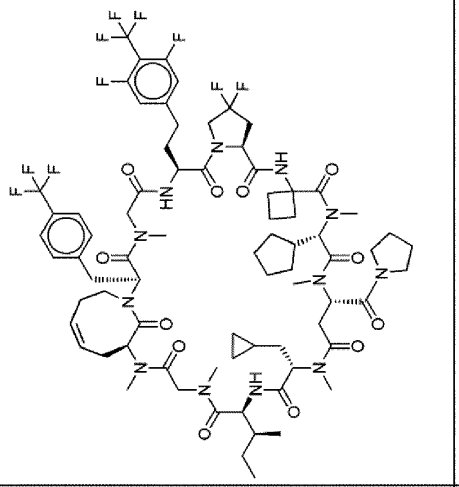
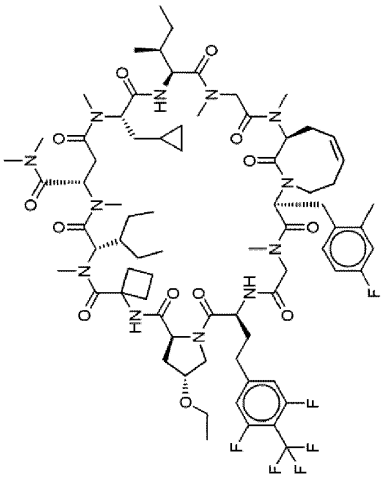
	
PP1 493	PP1 495
	
PP1 492	PP1 494

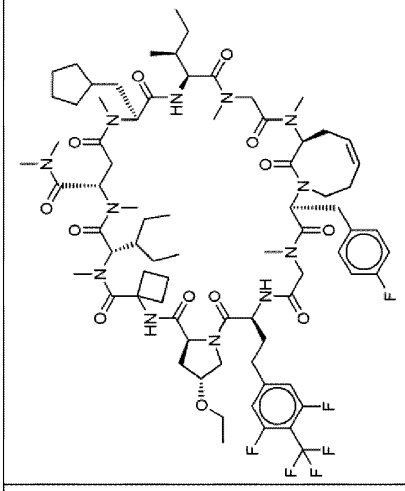
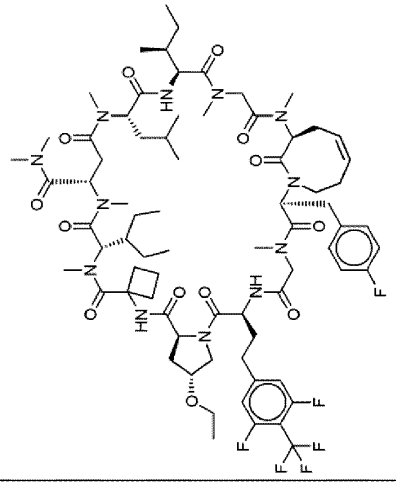
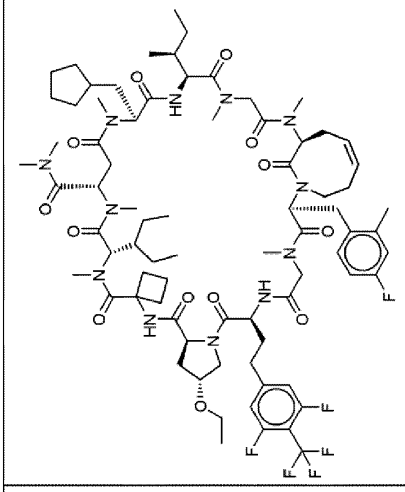
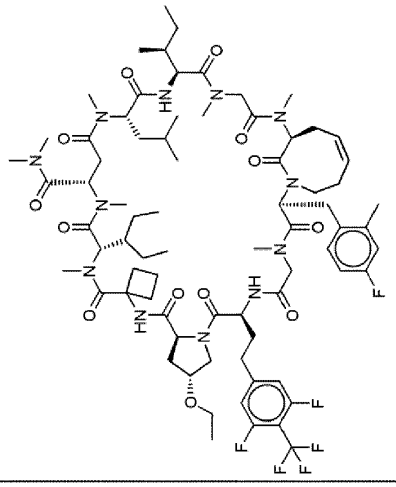
	
PP1 497	PP1 499
	
PP1 496	PP1 498

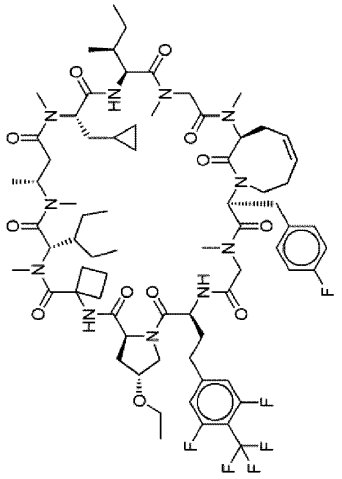
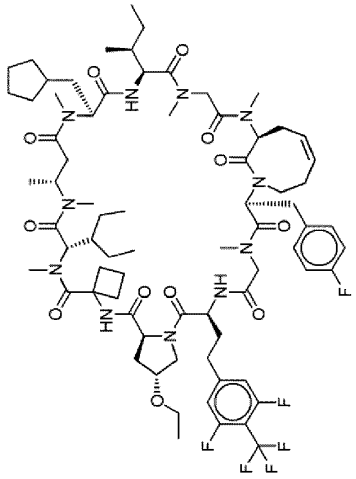
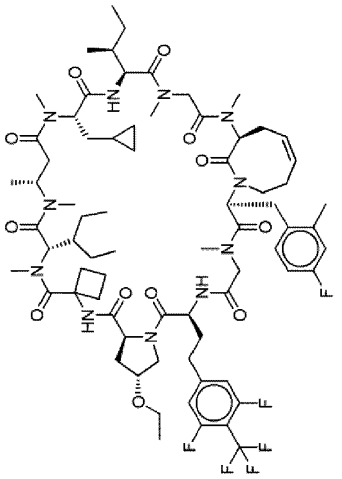
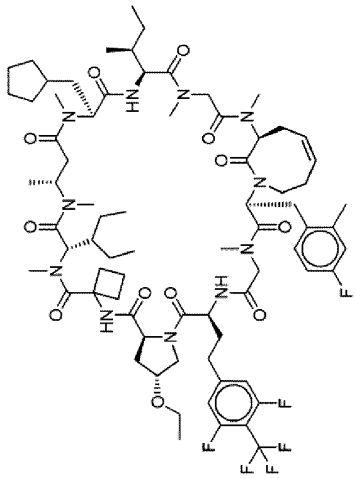
	
PP1 501	PP1 503
	
PP1 500	PP1 502

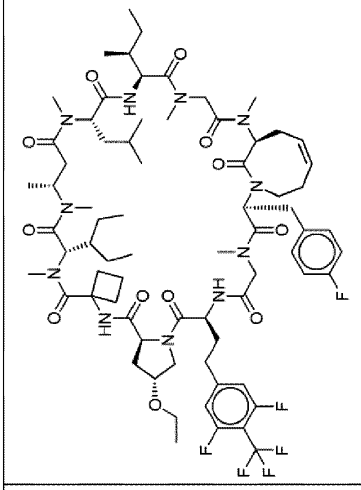
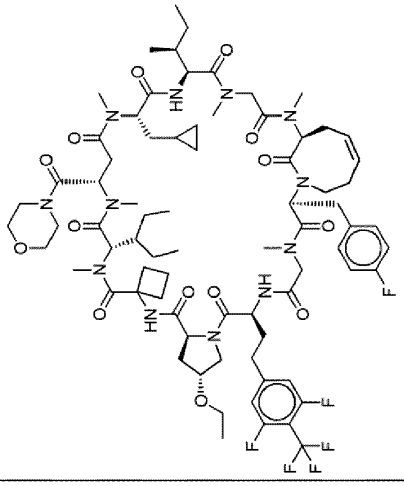
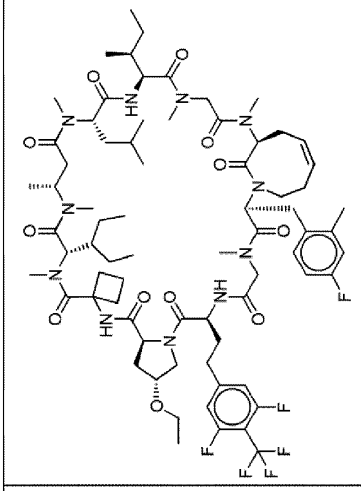
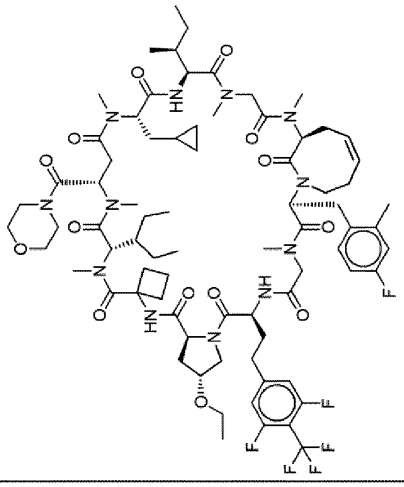
	
PP1 505	PP1 507
	
PP1 504	PP1 506

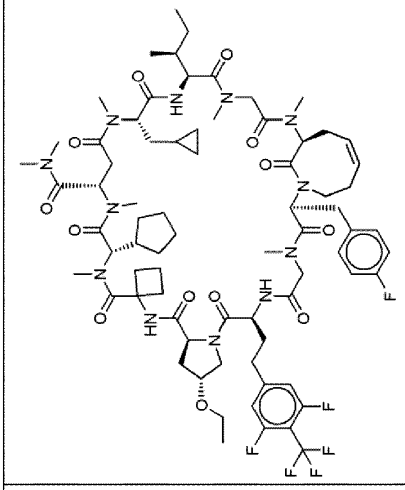
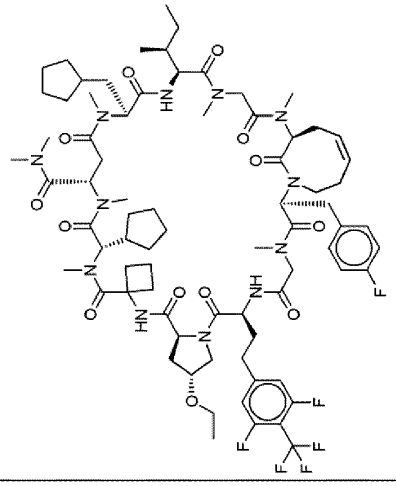
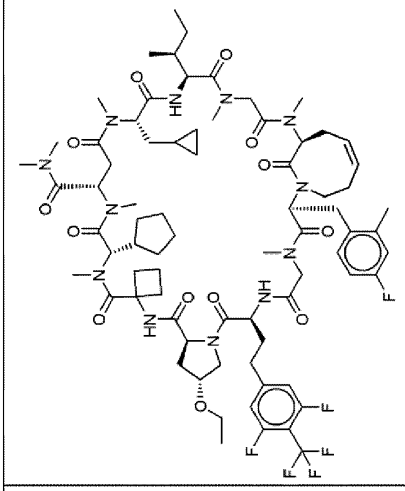
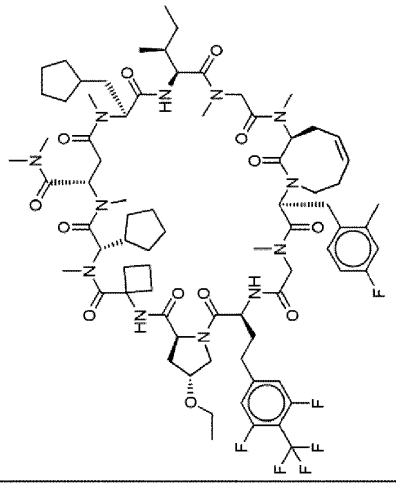
	
PP1 509	PP1 511
	
PP1 508	PP1 510

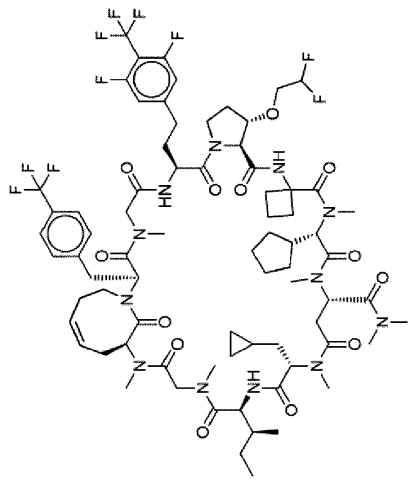
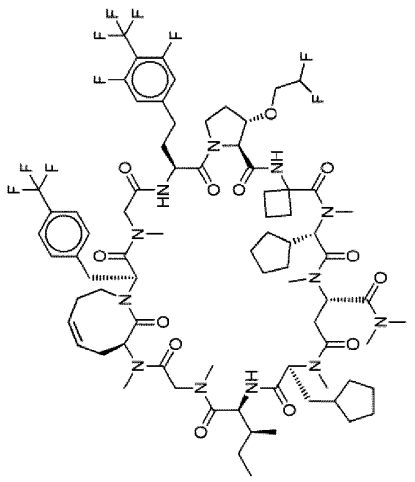
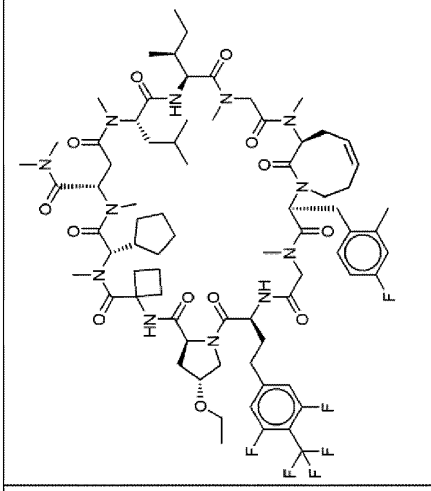
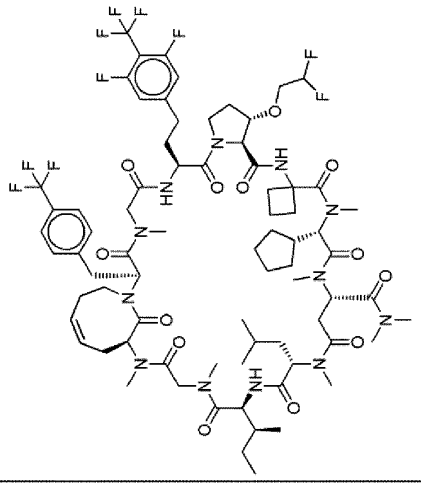
	
PP1 513	PP1 515
	
PP1 512	PP1 514

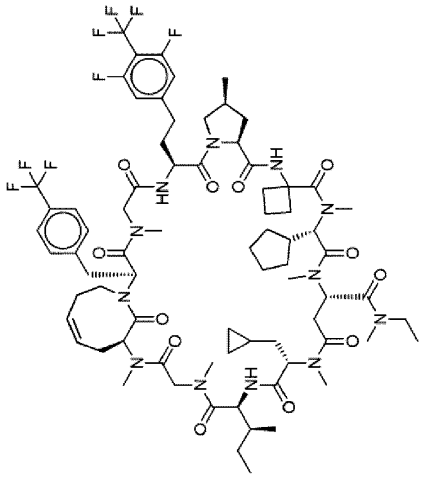
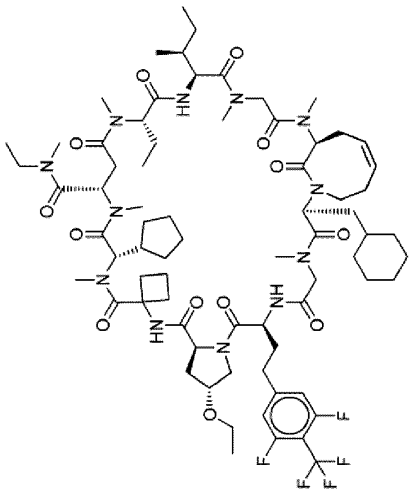
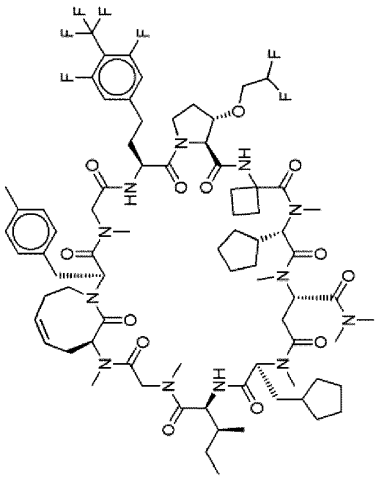
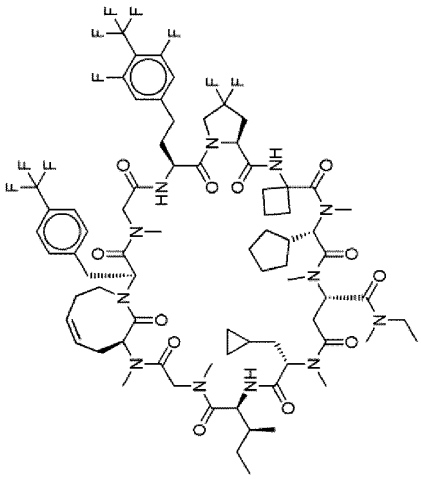
	
PP1 517	PP1 519
	
PP1 516	PP1 518

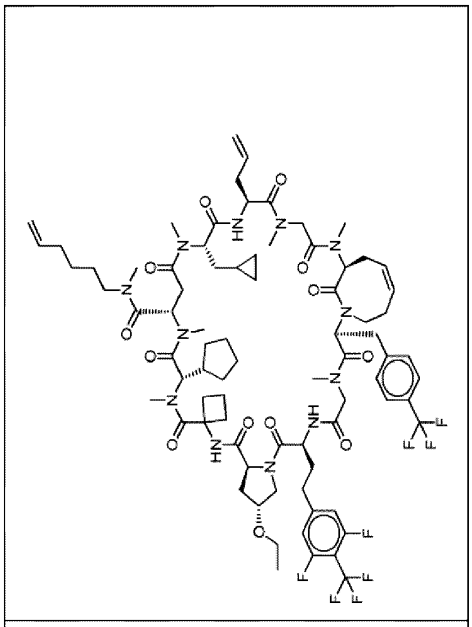
	
PP1 521	PP1 523
	
PP1 520	PP1 522

	
PP1 525	PP1 527
	
PP1 524	PP1 526

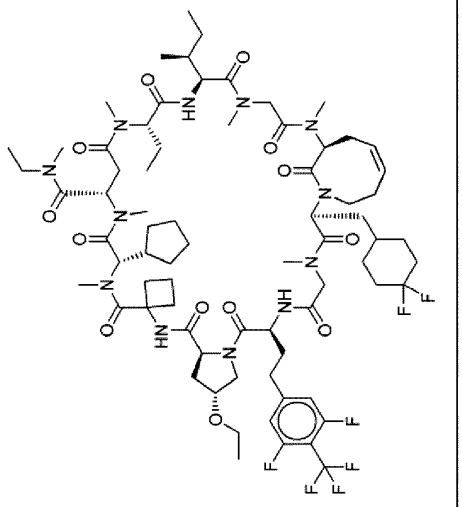
	
PP1 529	PP1 531
	
PP1 528	PP1 530

	
PP1 533	PP1 535
	
PP1 532	PP1 534

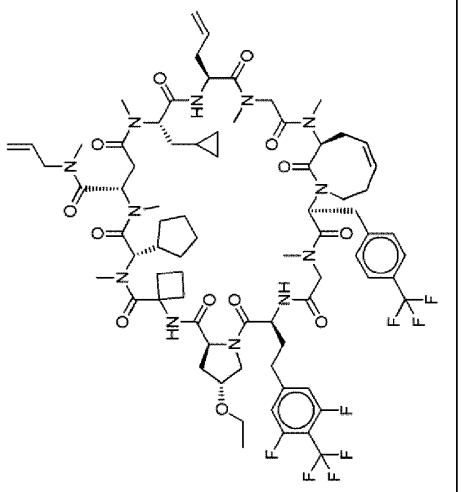
	
PP1 537	PP1 552
	
PP1 536	PP1 538



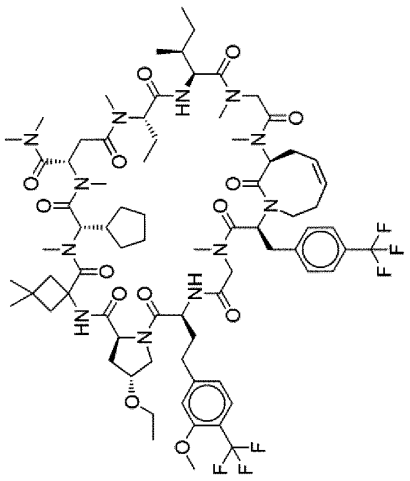
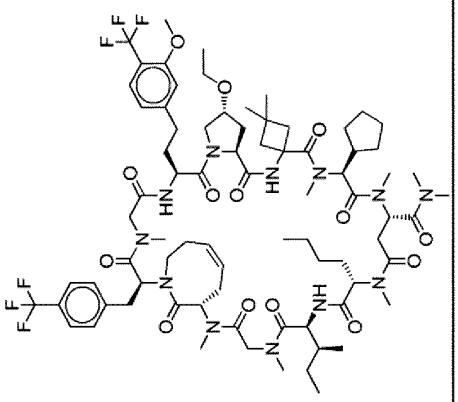
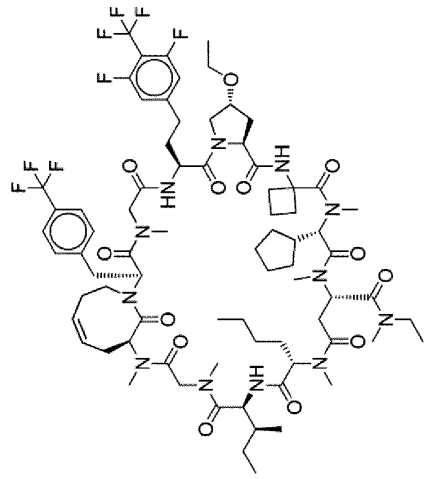
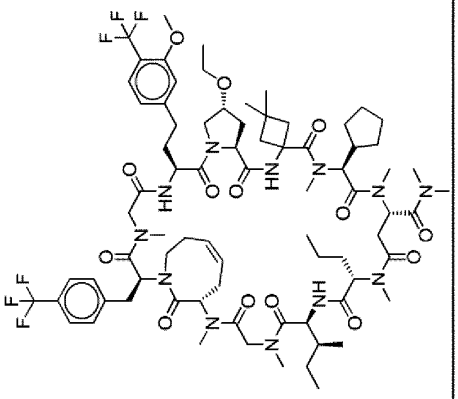
PP1
554

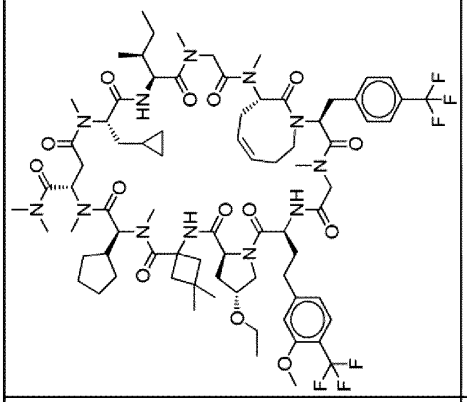
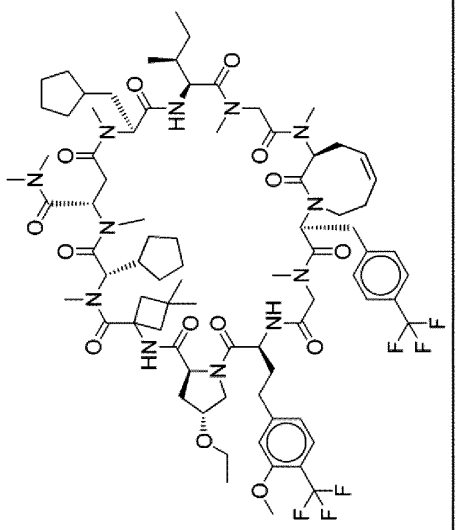
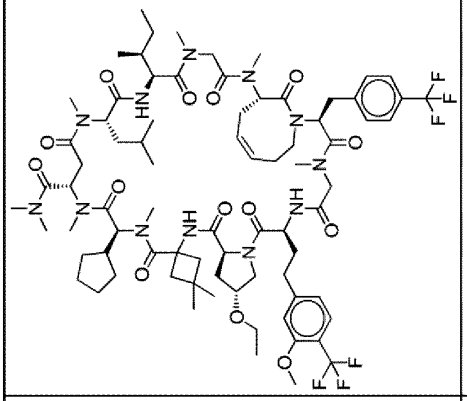
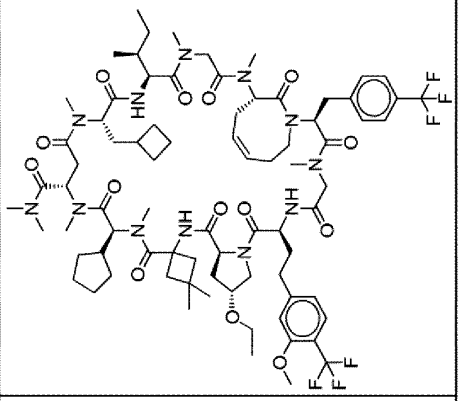


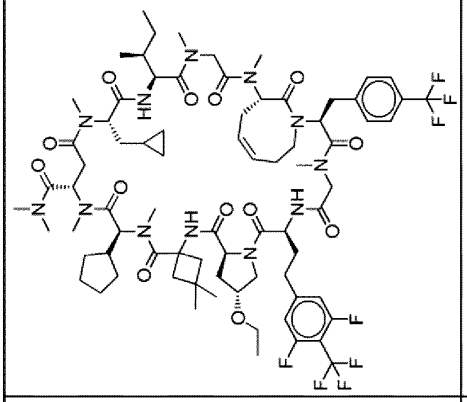
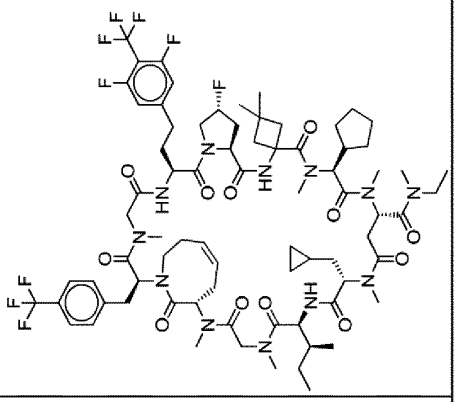
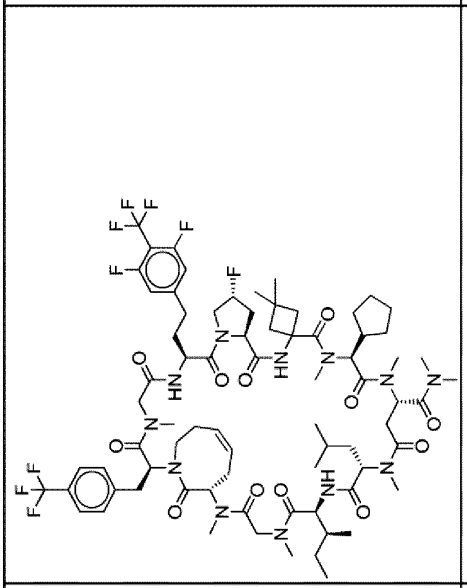
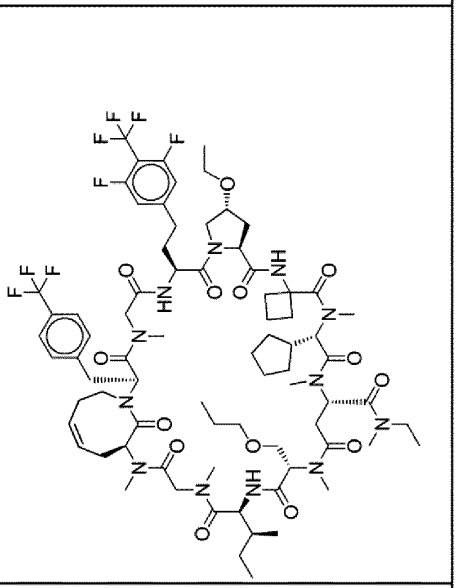
PP1
553

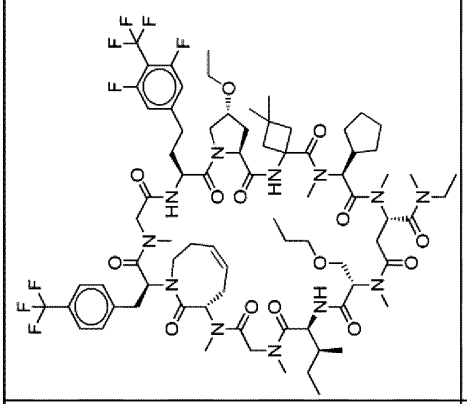
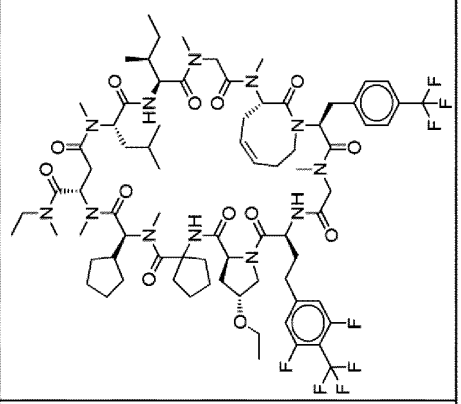
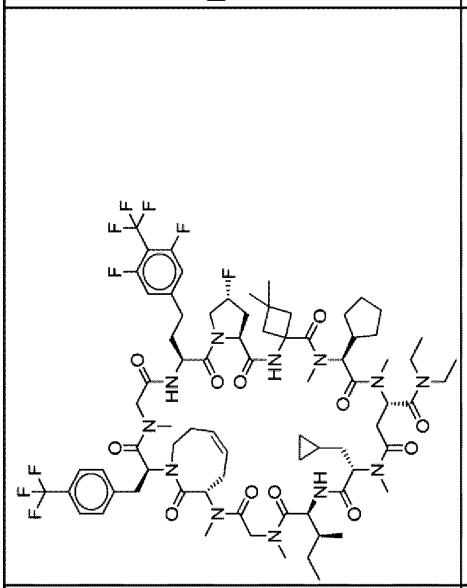
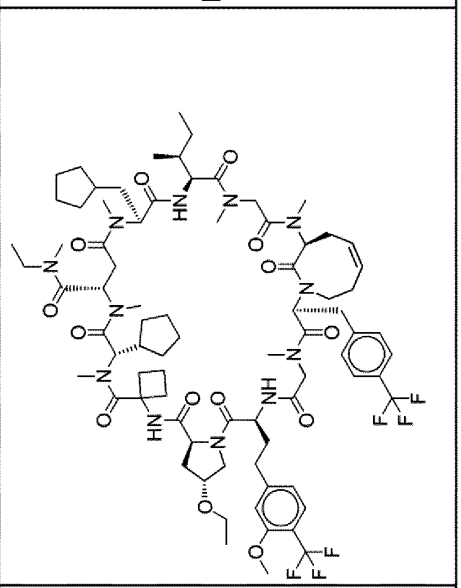


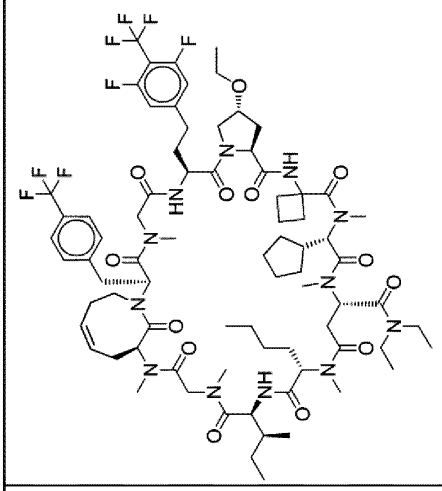
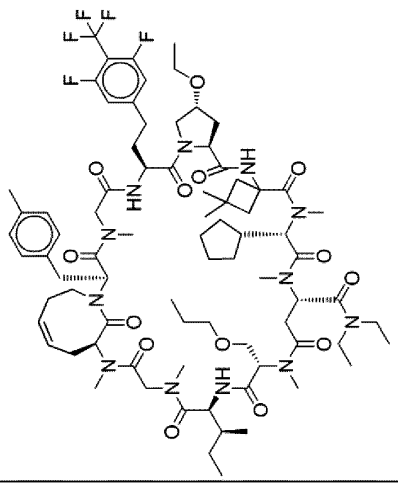
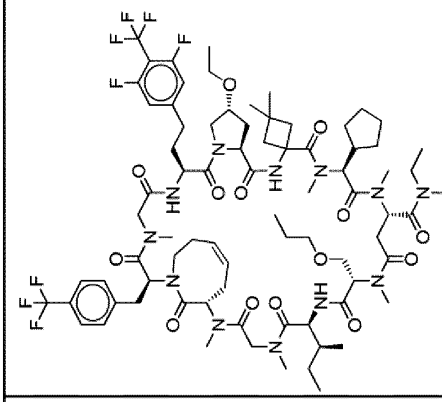
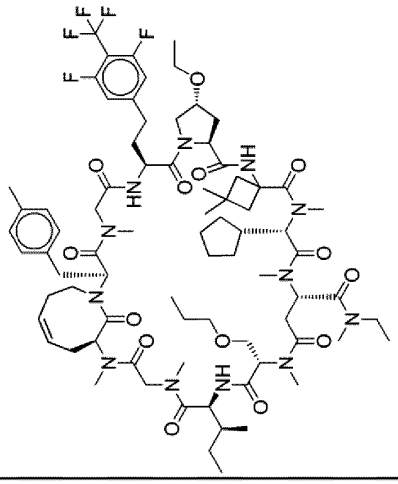
PP1
557

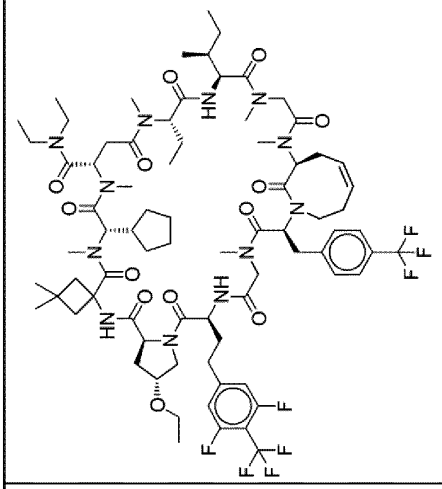
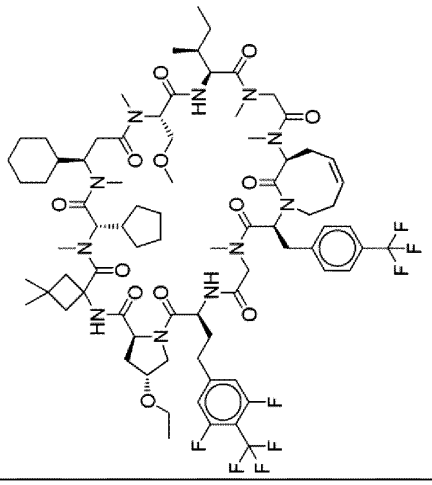
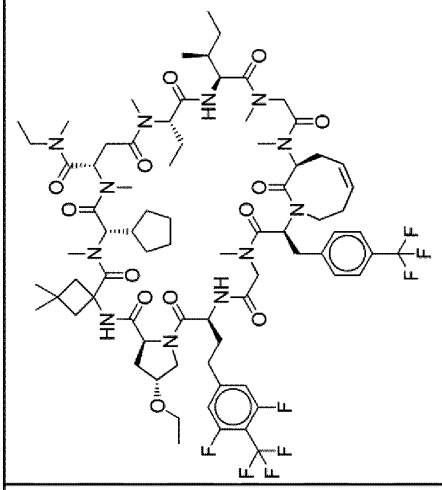
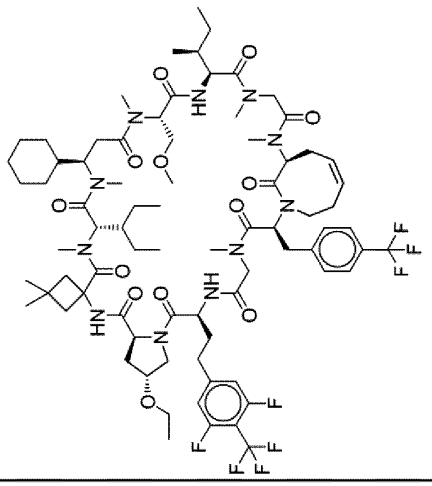
	
PP1559	PP1561
	
PP1558	PP1560

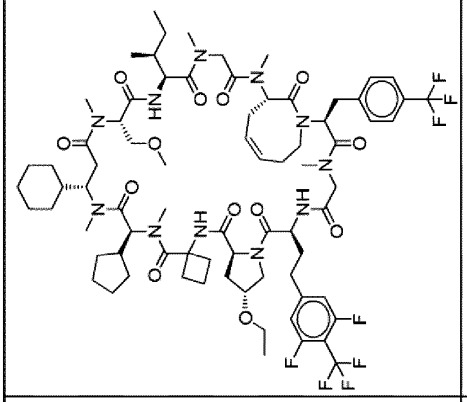
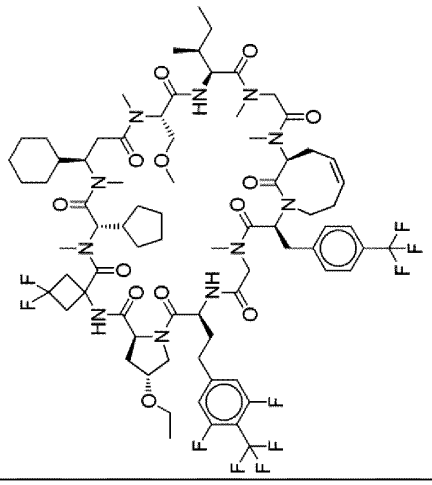
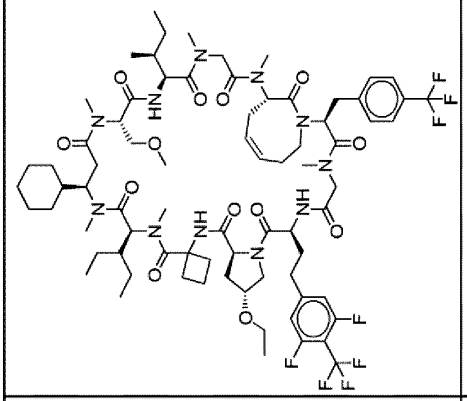
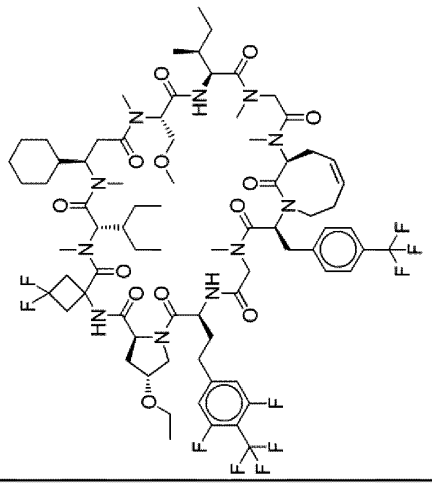
	
PP156 3	PP156 5
	
PP156 2	PP156 4

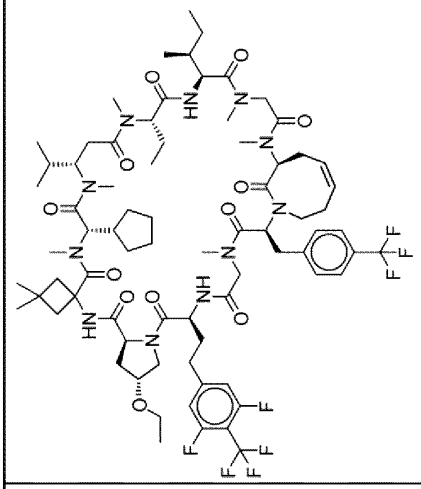
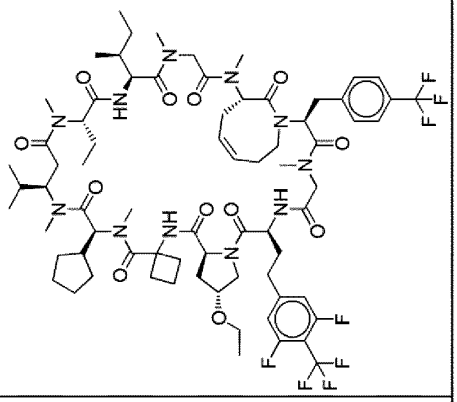
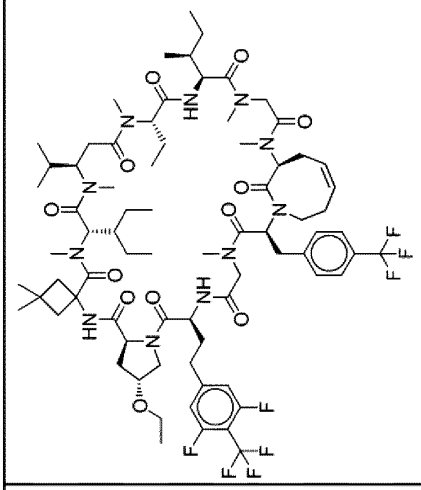
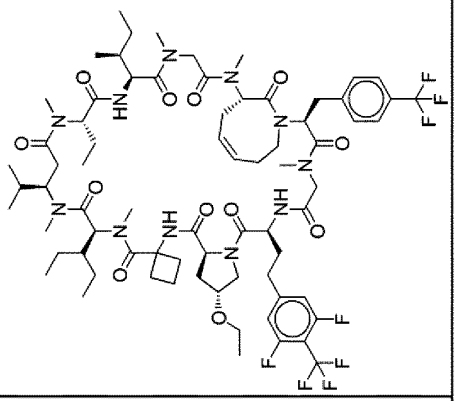
	
PP1568	PP1570
	
PP1566	PP1569

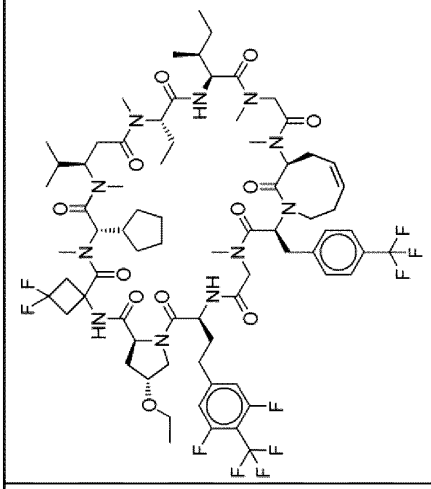
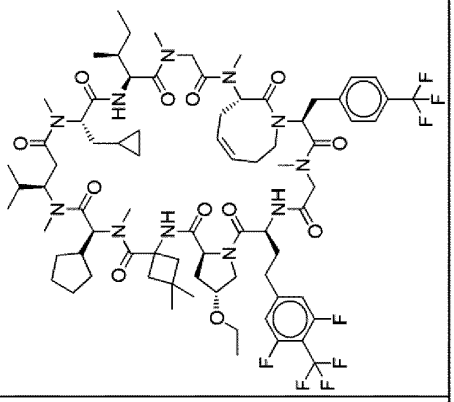
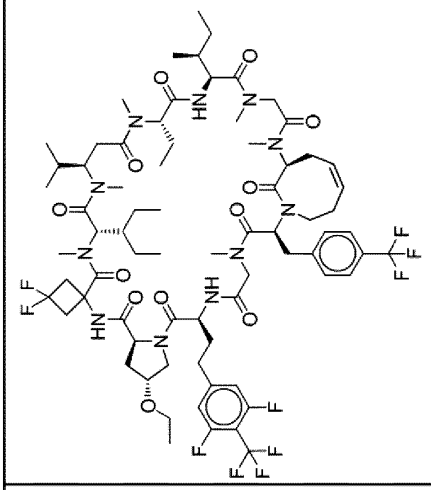
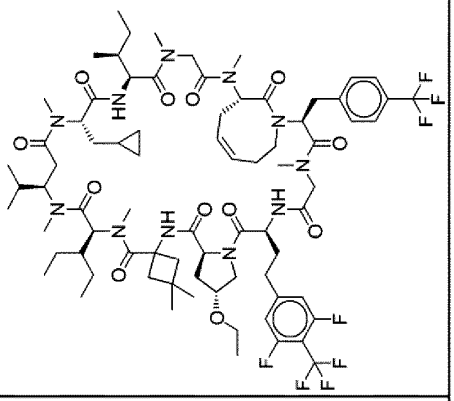
	
PP157 2	PP157 4
	
PP157 1	PP157 3

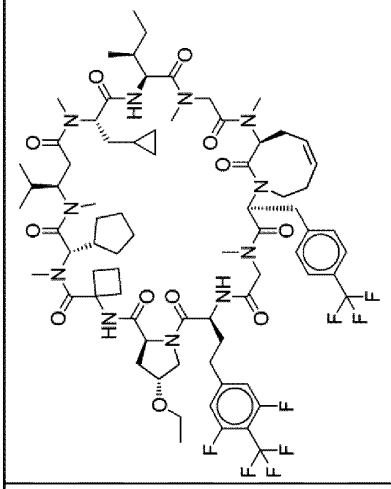
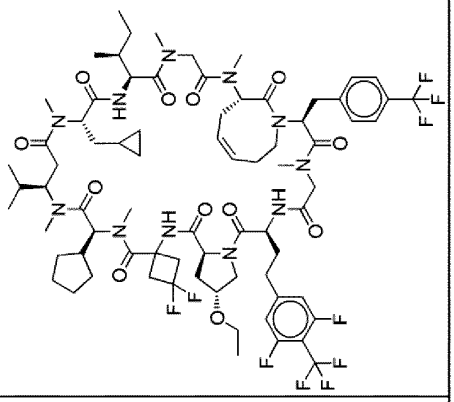
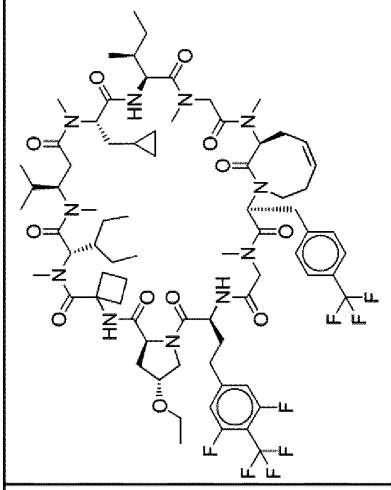
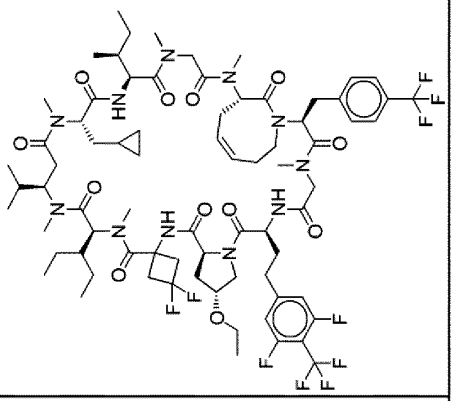
	
PP157 6	PP157 8
	
PP157 5	PP157 7

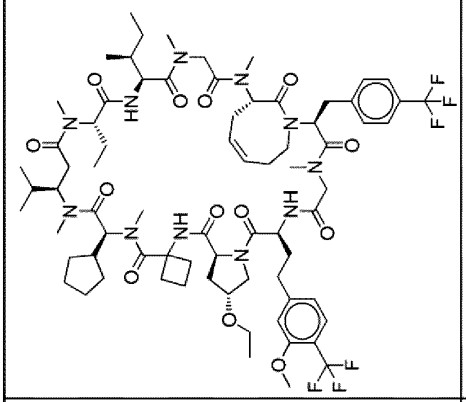
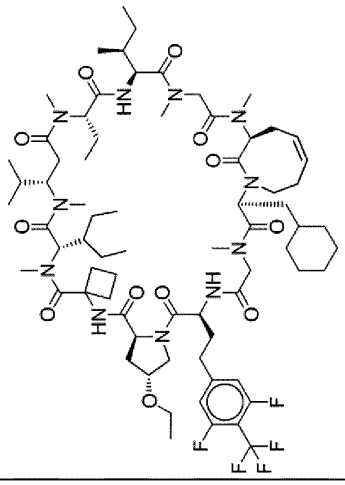
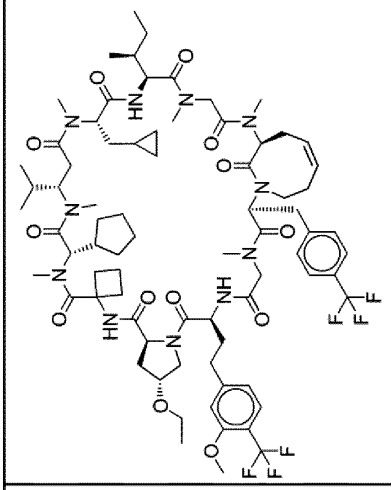
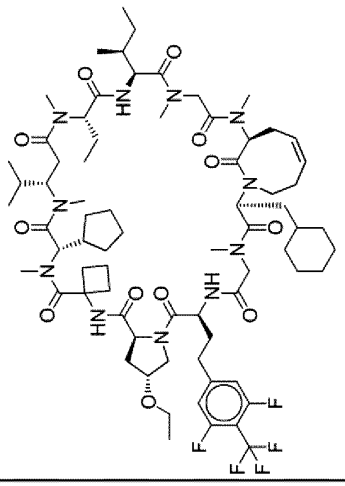
	
PP1580	PP1582
	
PP1579	PP1581

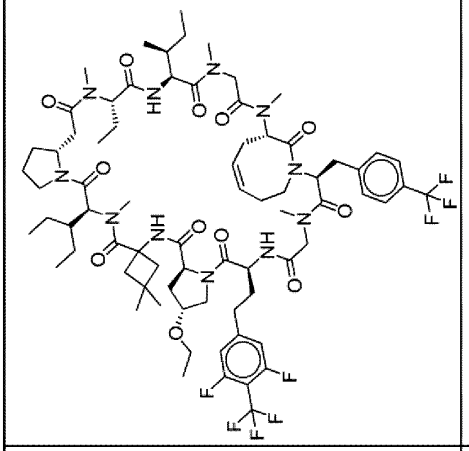
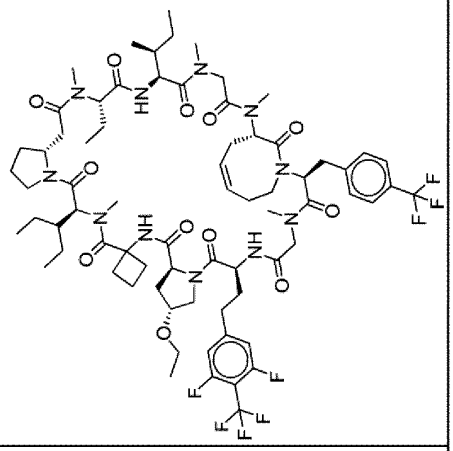
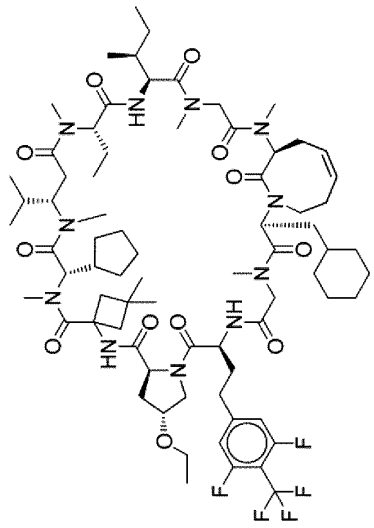
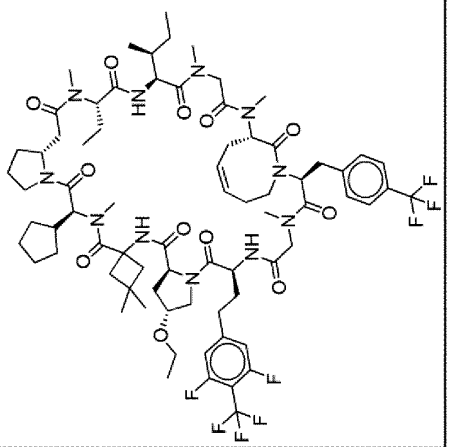
	
PP158 4	PP158 6
	
PP158 3	PP158 5

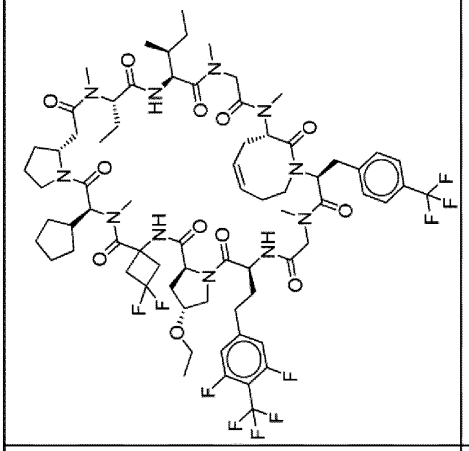
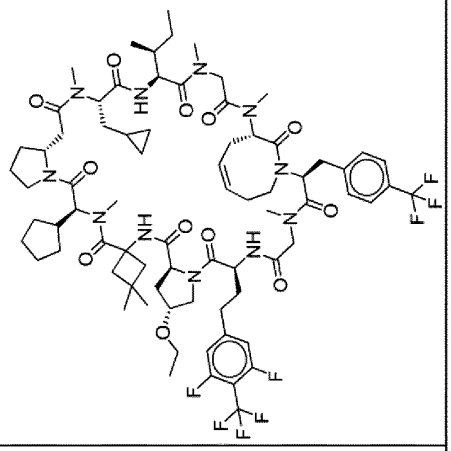
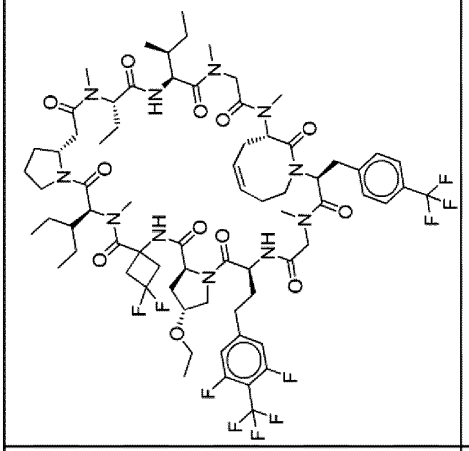
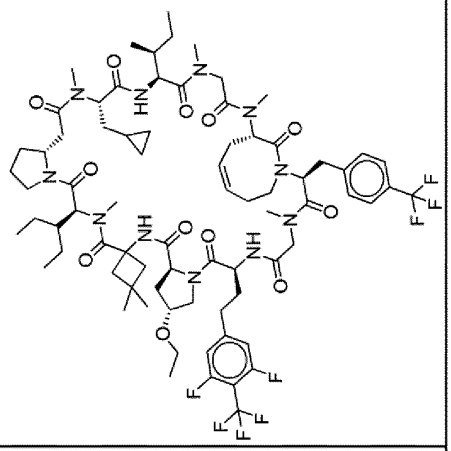
	
PP1588	PP1590
	
PP1587	PP1589

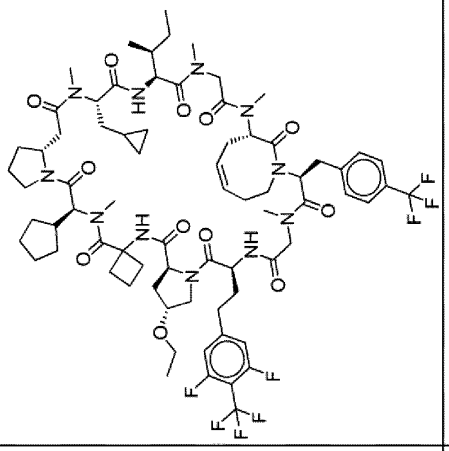
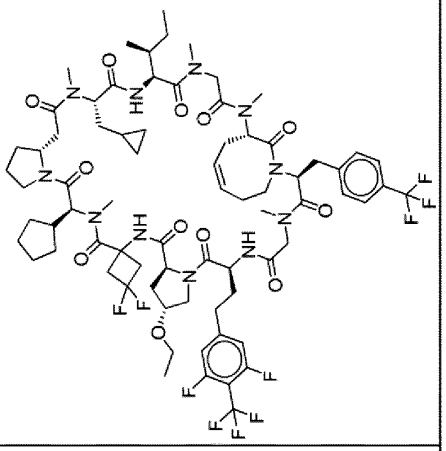
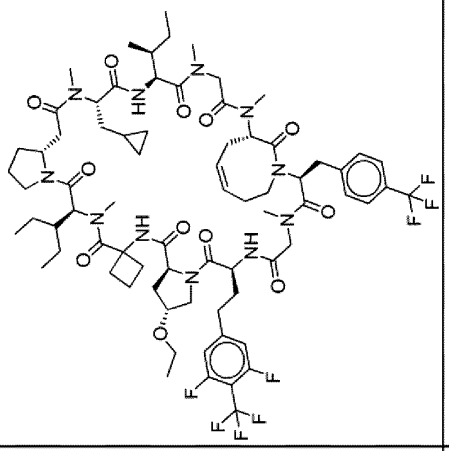
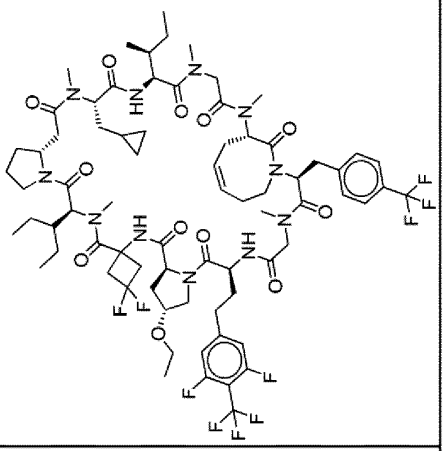
	
PP159 2	PP159 4
	
PP159 1	PP159 3

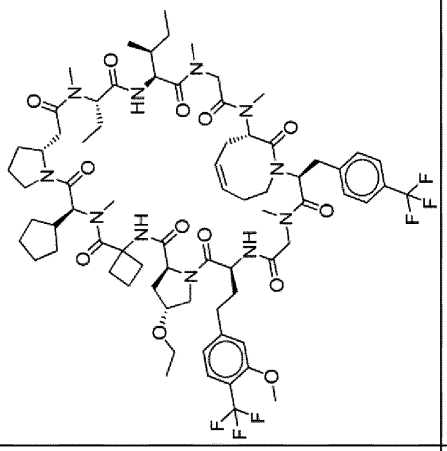
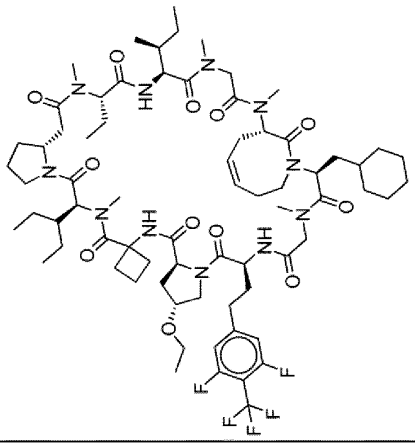
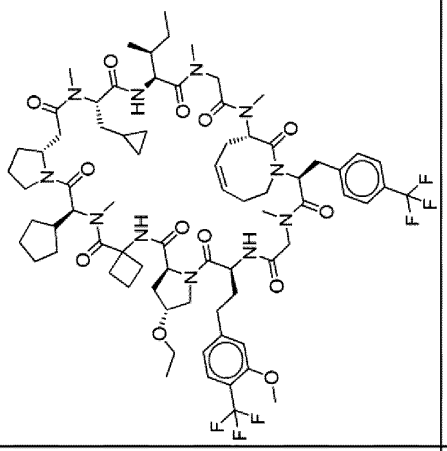
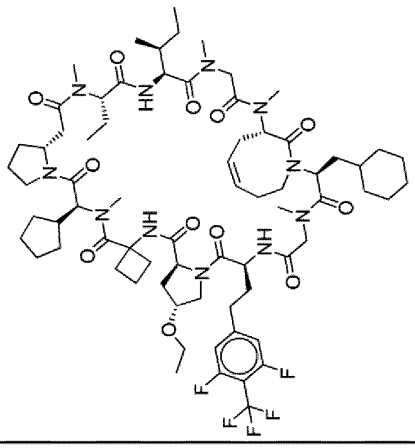
	
PP159 6	PP159 8
	
PP159 5	PP159 7

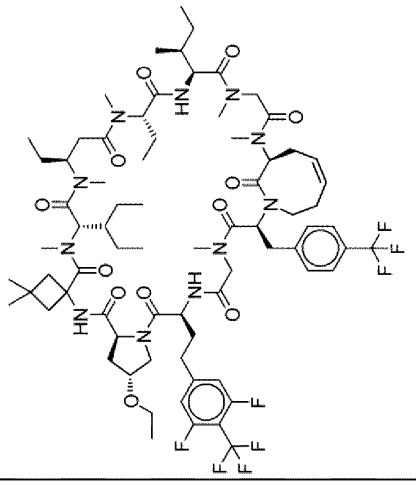
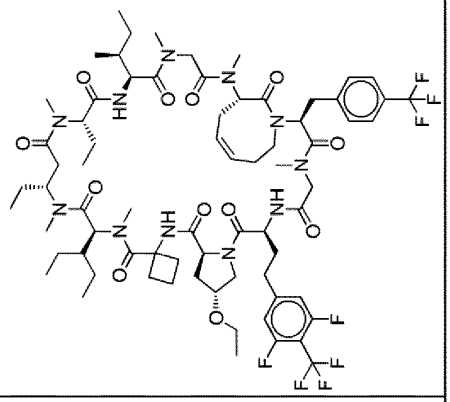
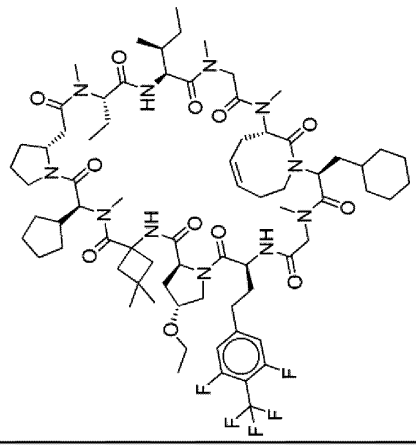
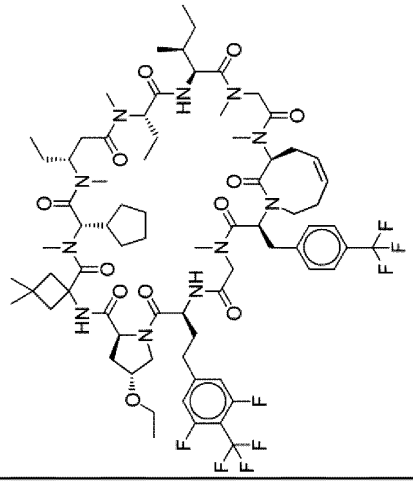
	
PP1600	PP1602
	
PP1599	PP1601

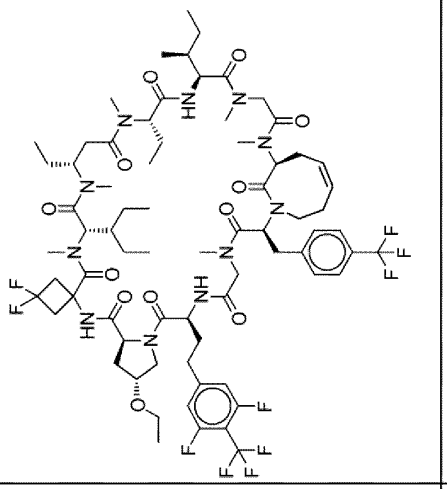
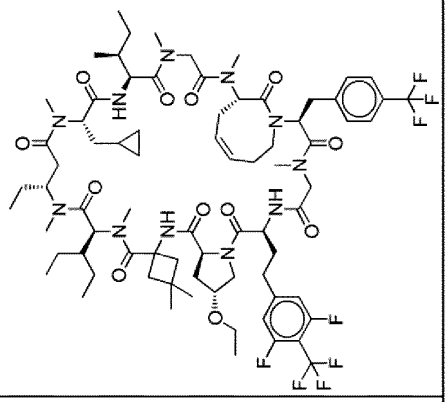
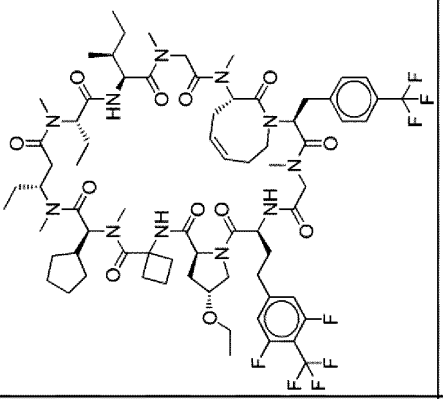
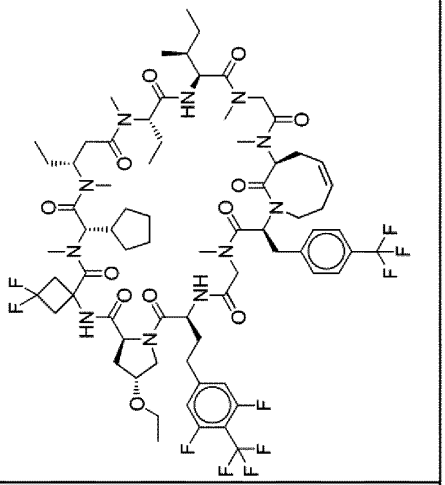
	
PP160 5	PP160 7
	
PP160 3	PP160 6

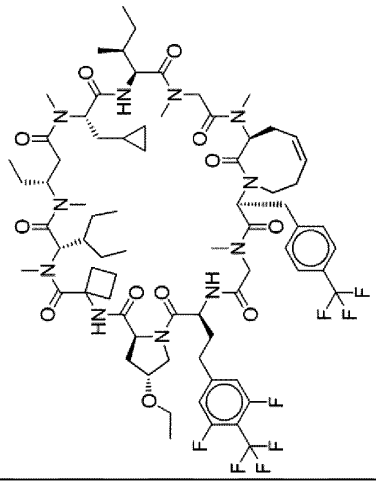
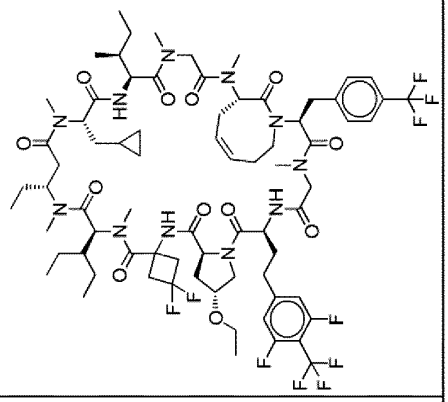
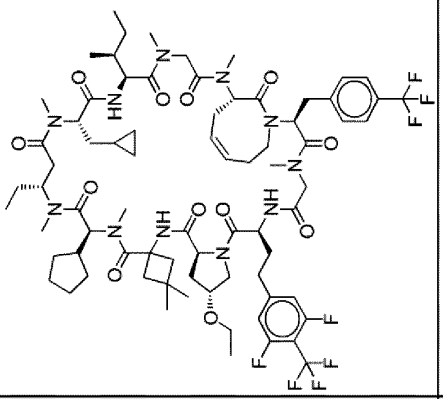
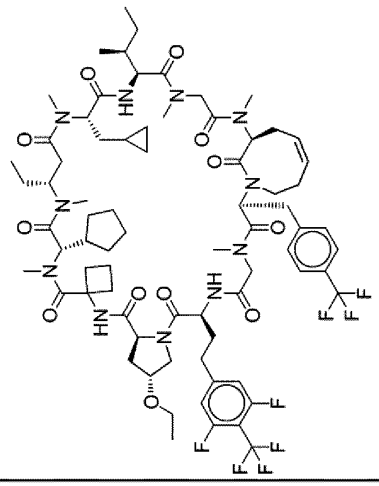
	
PP1609	PP1611
	
PP1608	PP1610

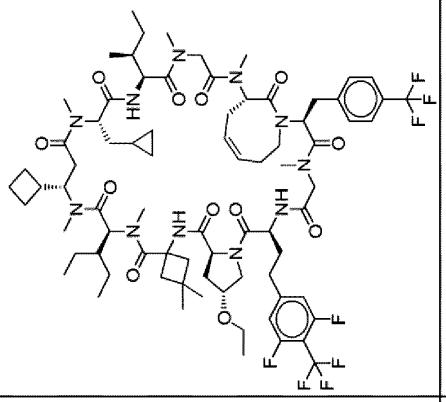
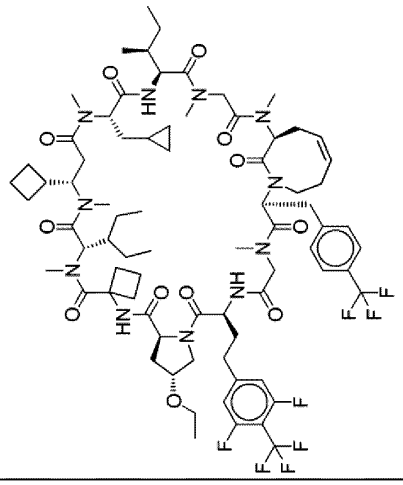
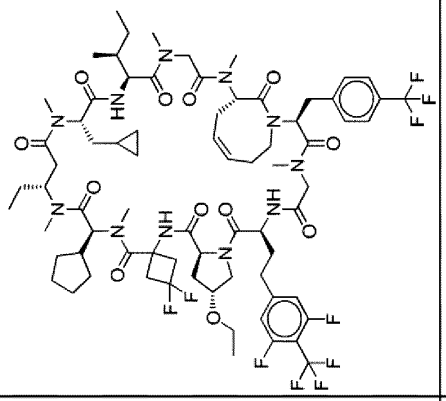
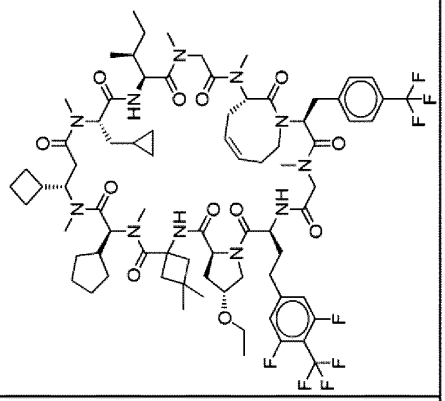
	
PP161 3	PP161 5
	
PP161 2	PP161 4

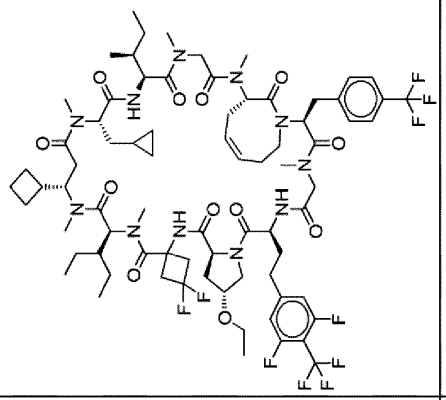
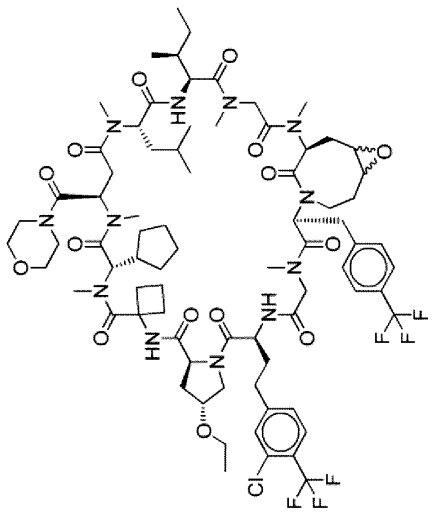
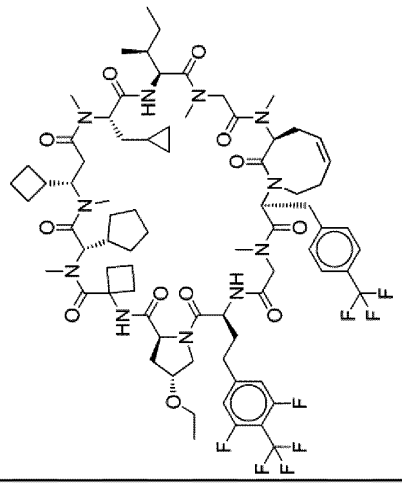
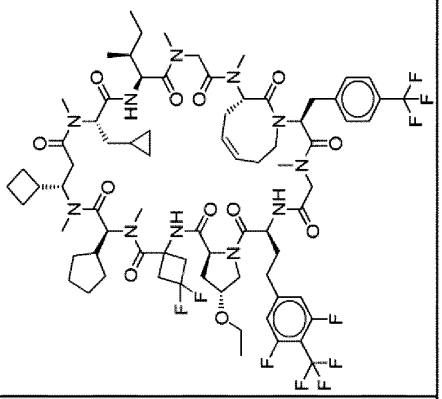
	
PP161 7	PP161 9
	
PP161 6	PP161 8

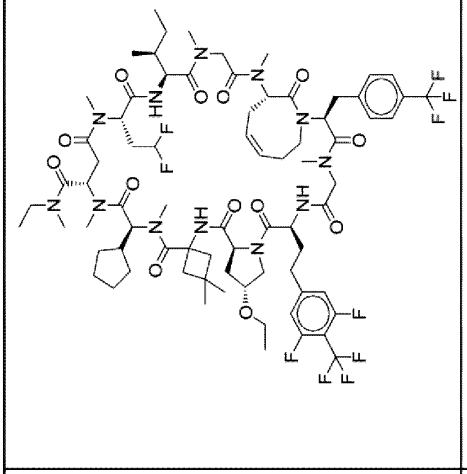
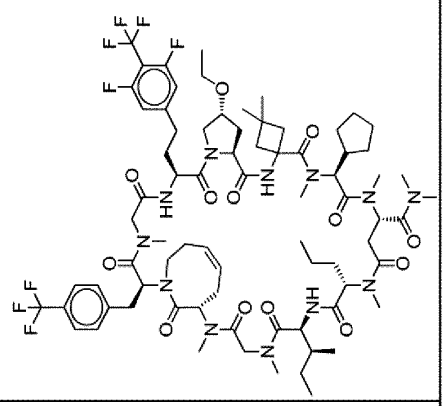
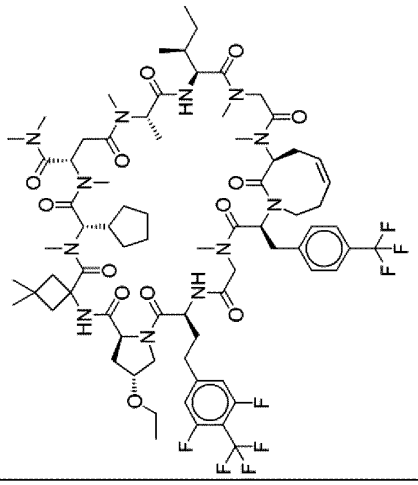
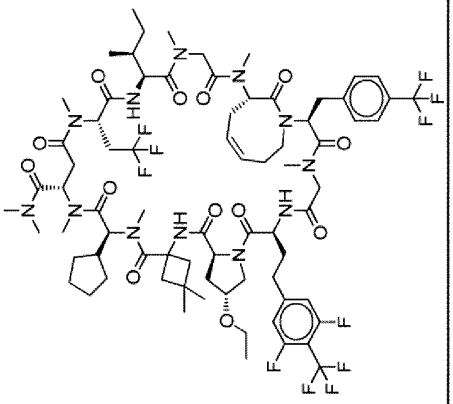
	
PP1622	PP1624
	
PP1620	PP1623

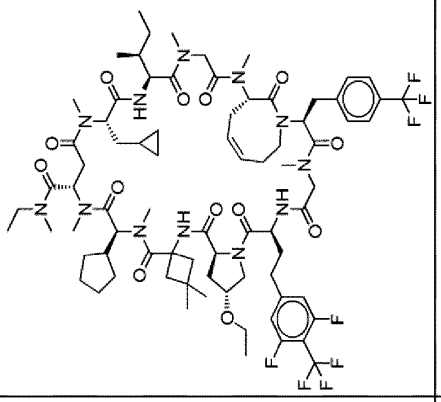
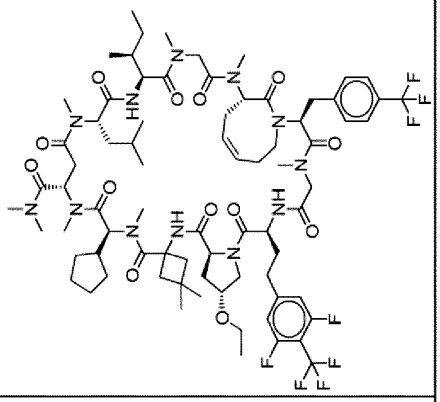
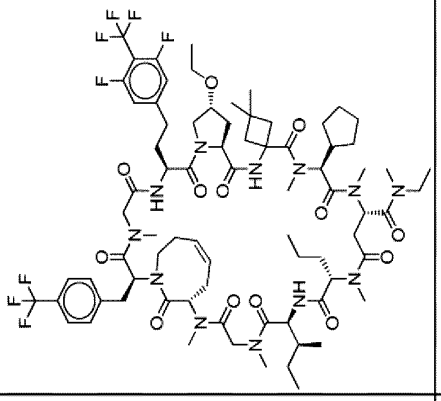
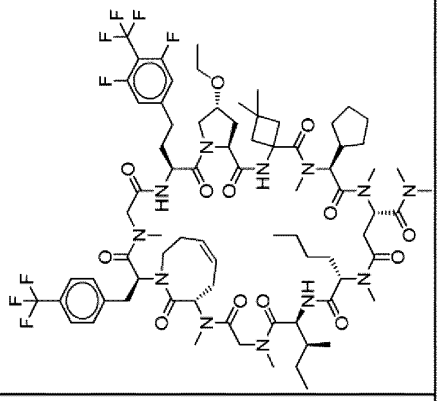
	
PP162 6	PP162 8
	
PP162 5	PP162 7

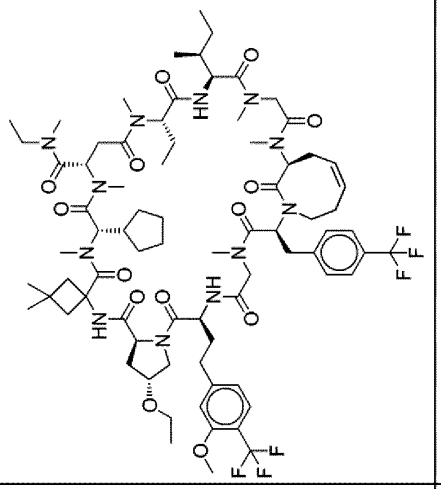
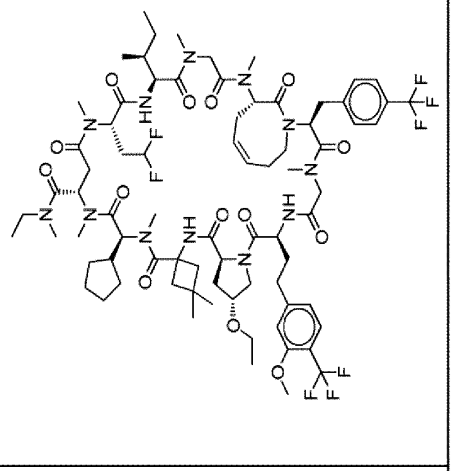
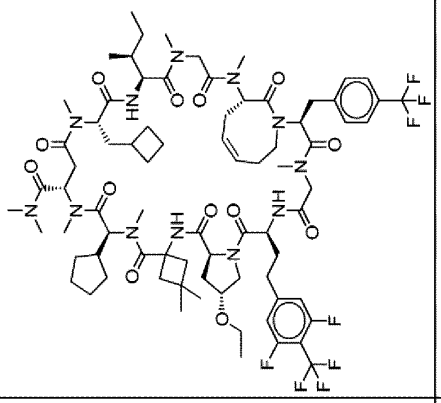
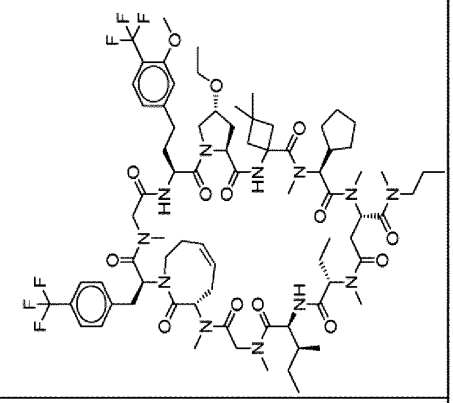
	
PP1630	PP1632
	
PP1629	PP1631

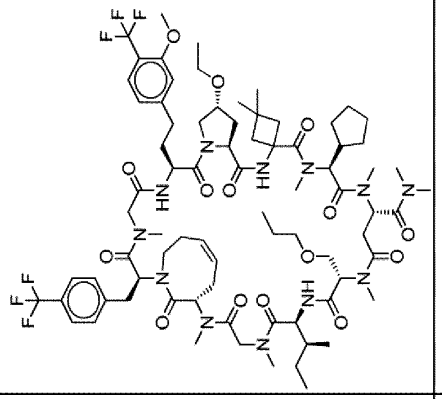
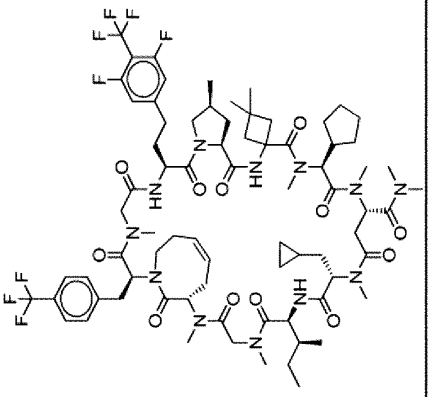
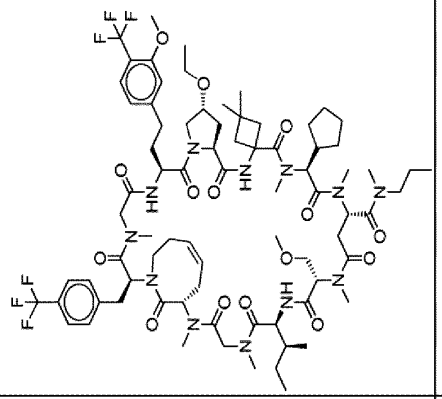
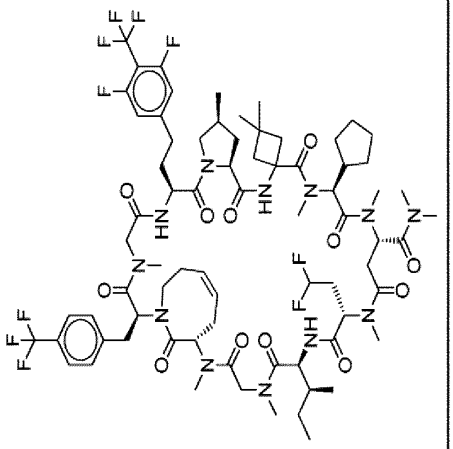
	
PP163 4	PP163 6
	
PP163 3	PP163 5

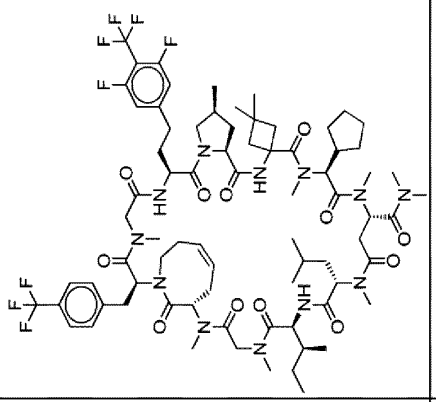
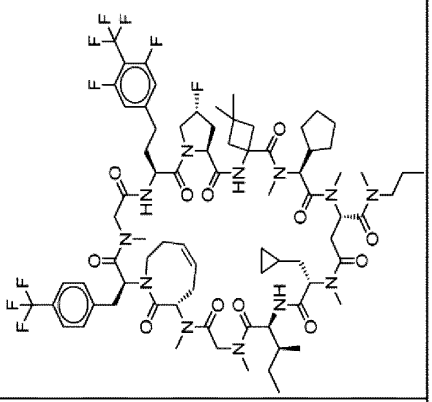
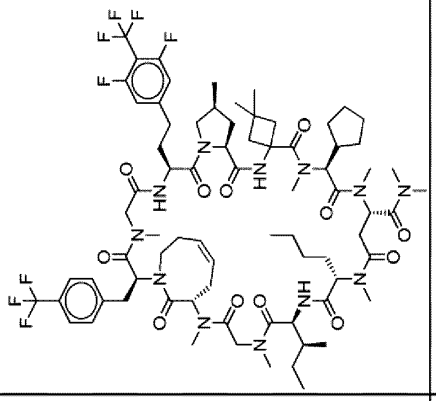
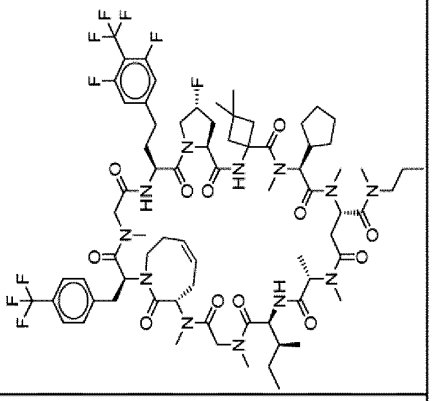
	
PP1638	PP1640
	
PP1637	PP1639

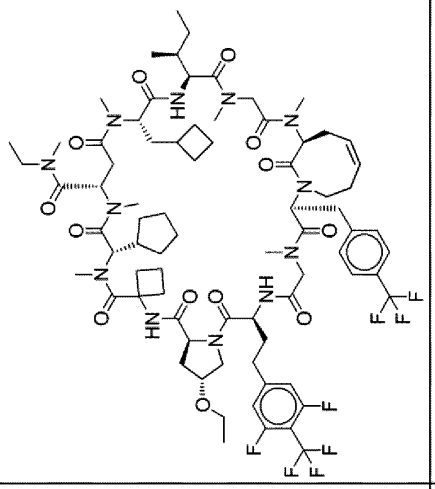
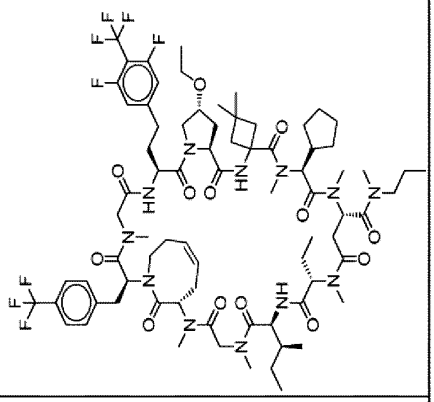
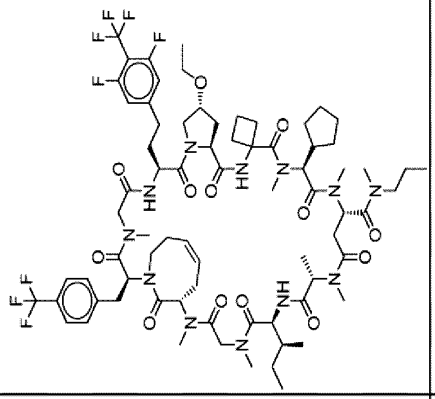
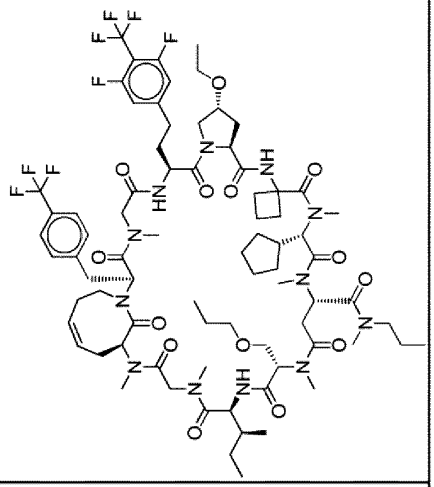
	
PP164 3	PP164 5
	
PP164 1	PP164 4

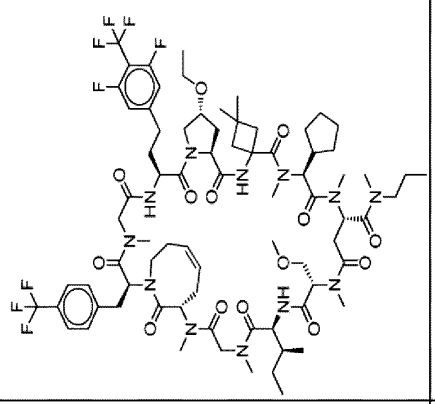
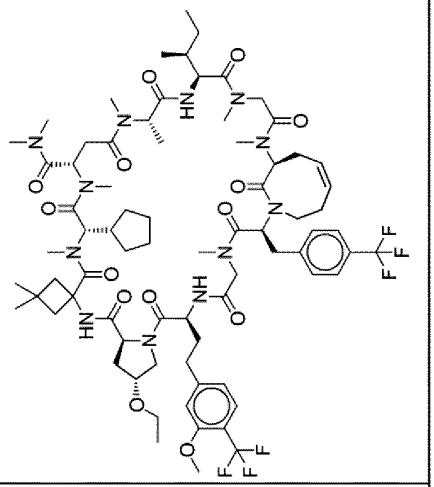
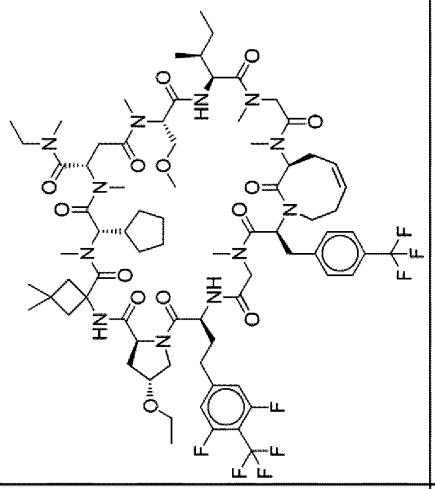
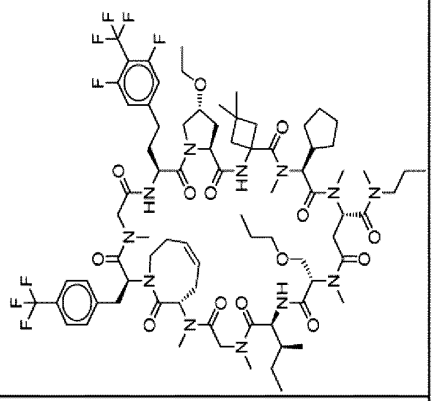
	
PP1648	PP1650
	
PP1646	PP1649

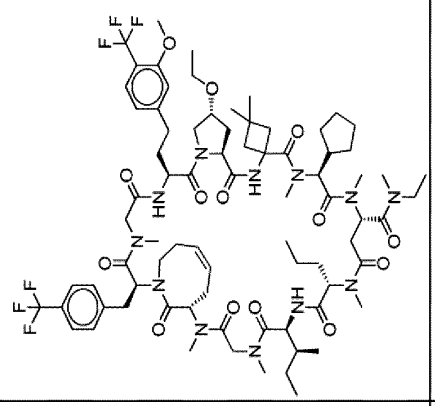
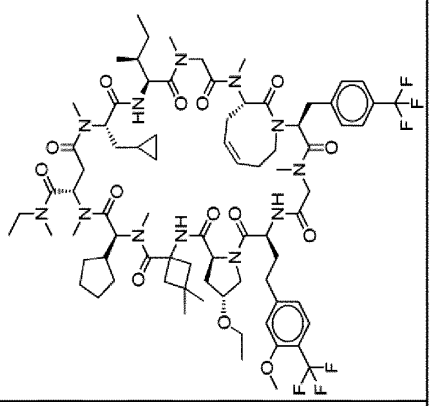
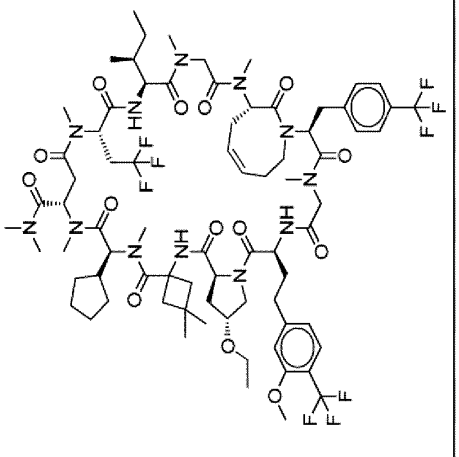
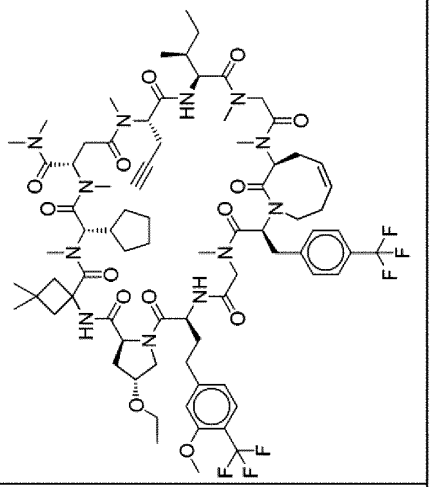
	
PP165 3	PP165 5
	
PP165 1	PP165 4

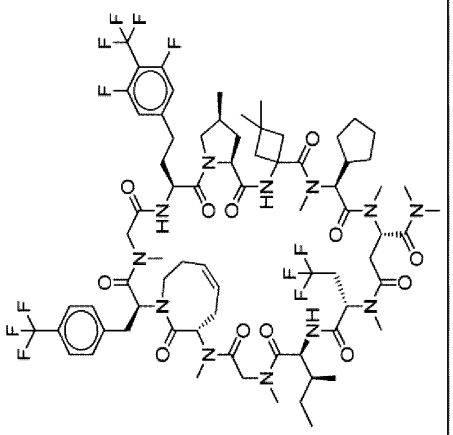
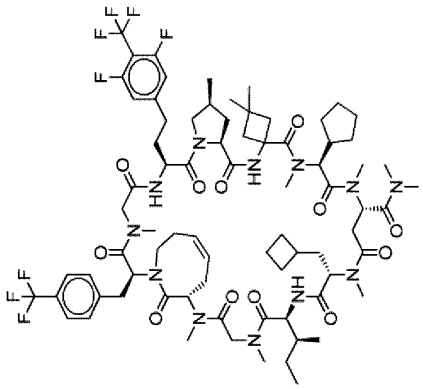
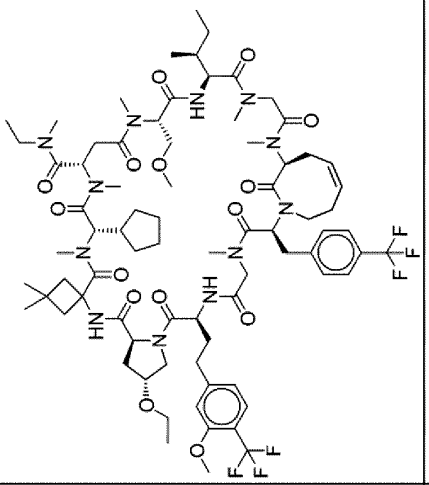
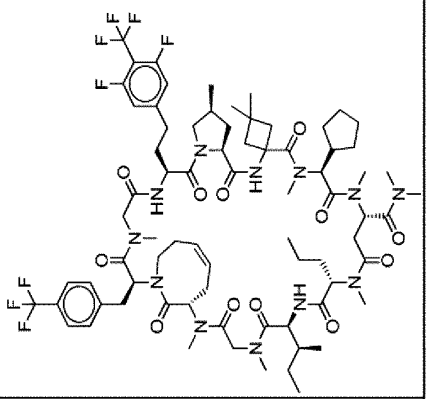
	
PP1657	PP1660
	
PP1656	PP1658

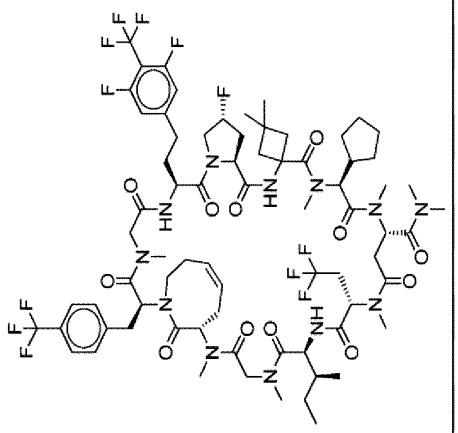
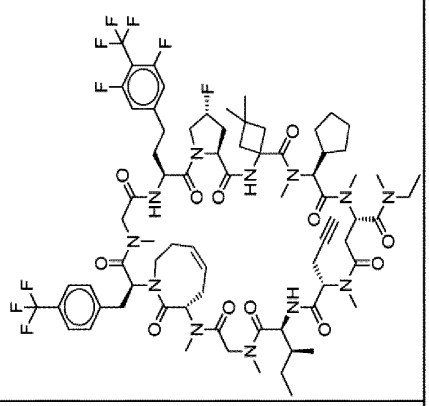
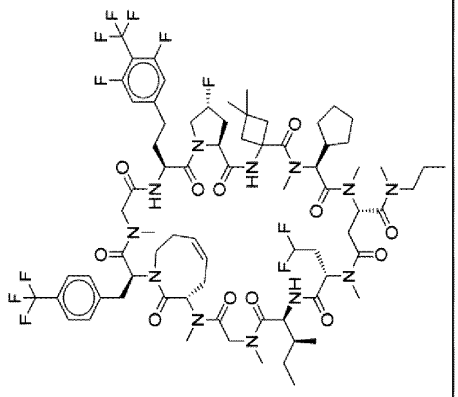
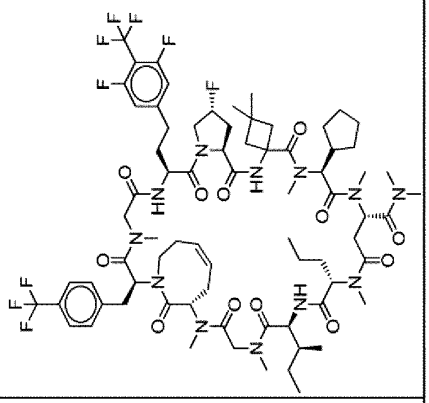
	
PP166 2	PP166 5
	
PP166 1	PP166 3

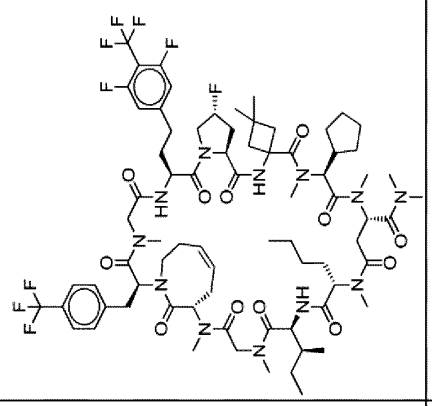
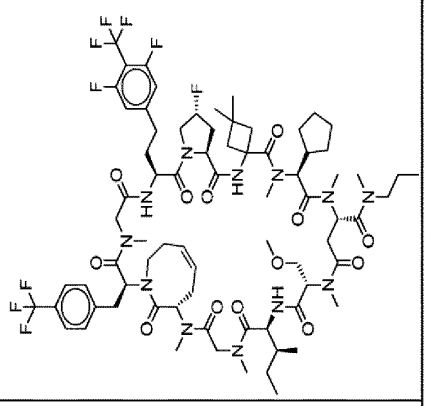
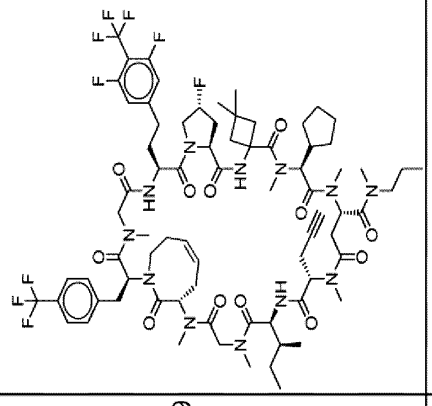
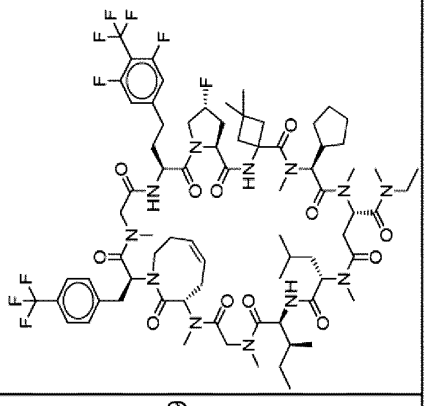
	
PP1667	PP1670
	
PP1666	PP1668

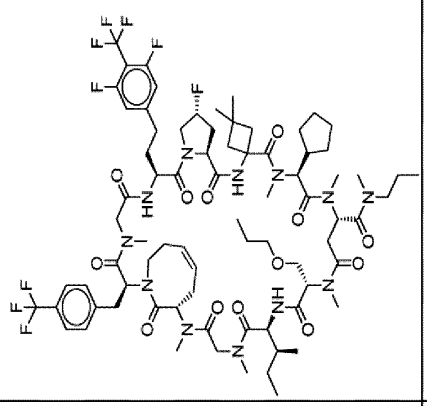
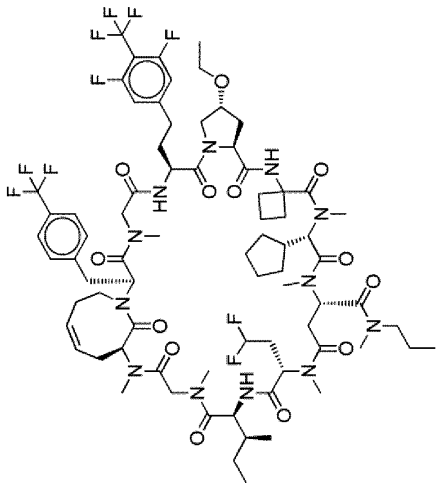
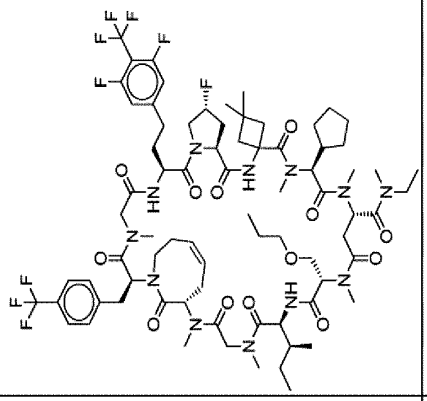
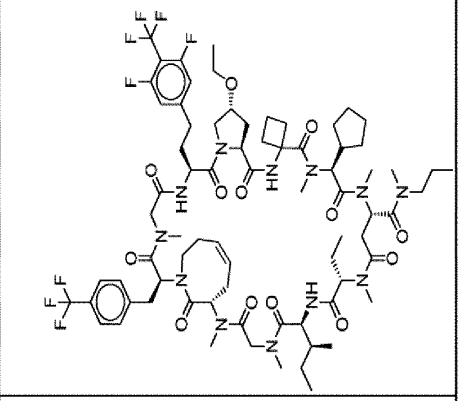
	
PP167 2	PP167 4
	
PP167 1	PP167 3

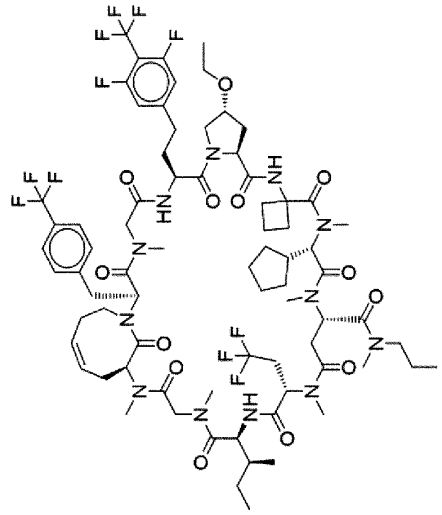
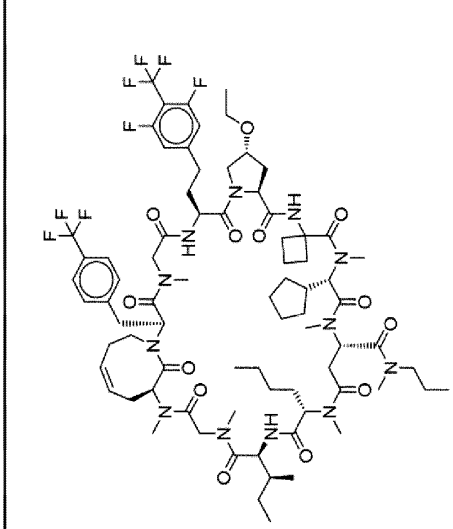
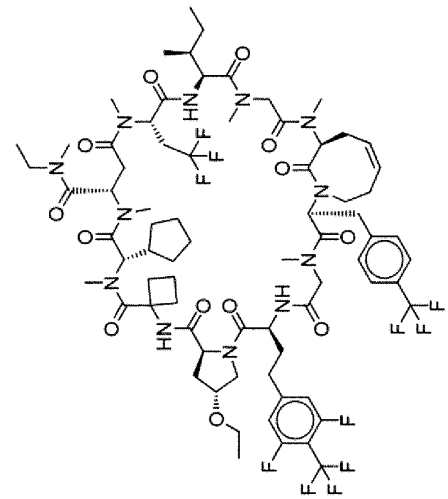
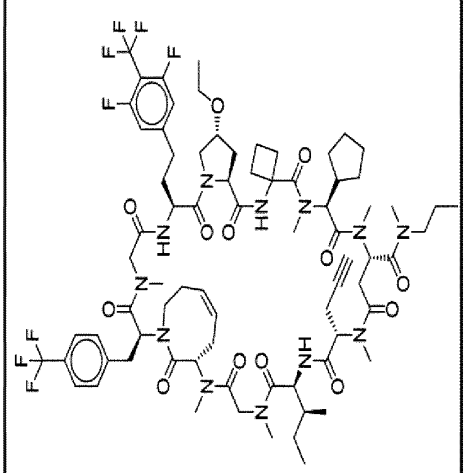
	
PP167 6	PP167 8
	
PP167 5	PP167 7

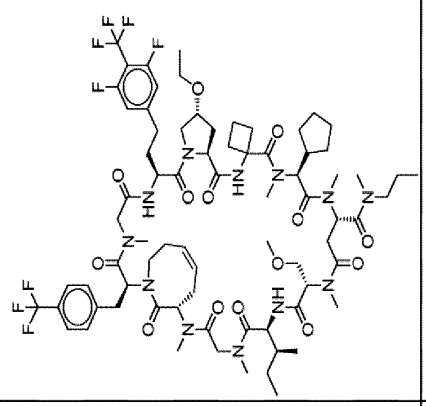
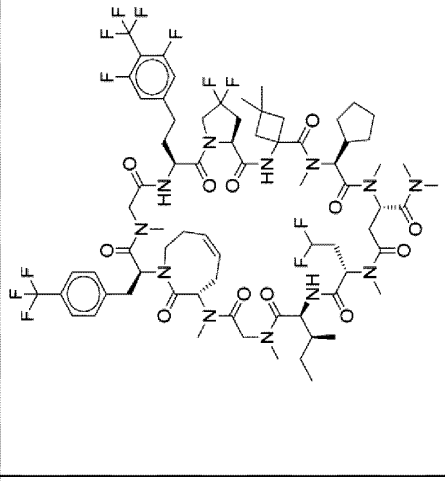
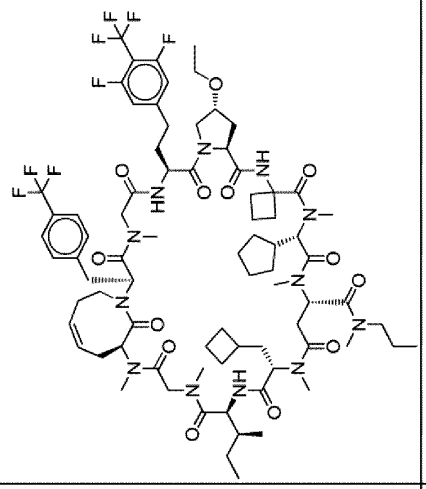
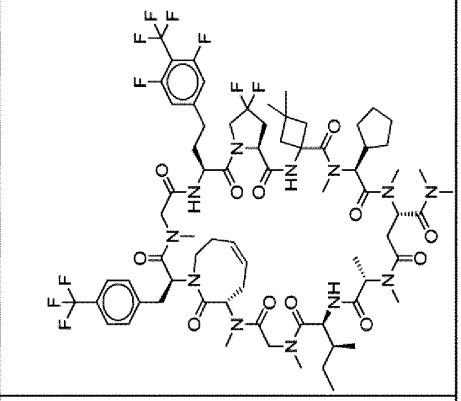
	
PP168 2	PP168 4
	
PP167 9	PP168 3

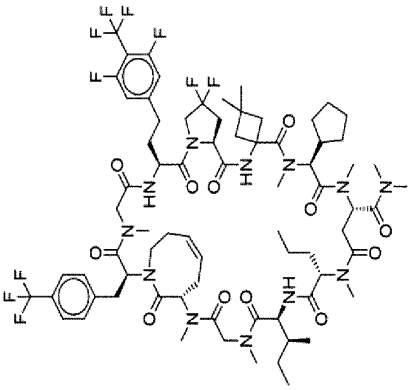
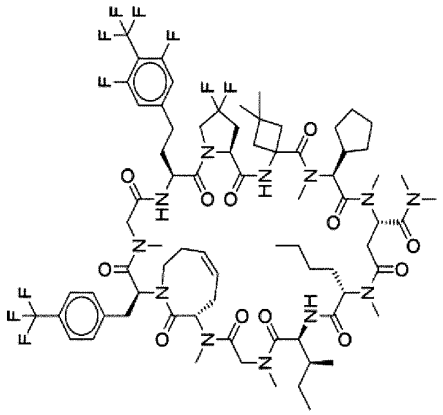
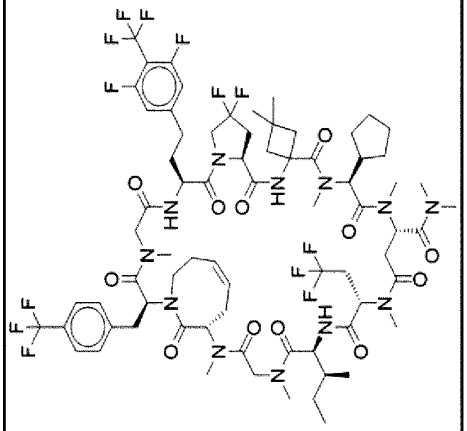
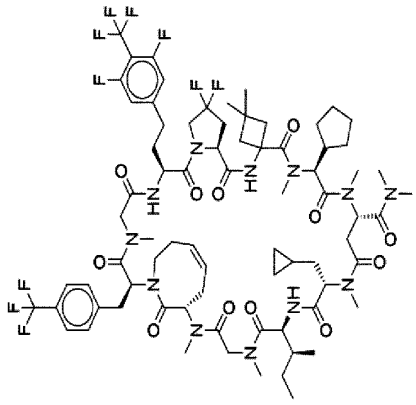
	
PP168 8	PP169 1
	
PP168 7	PP168 9

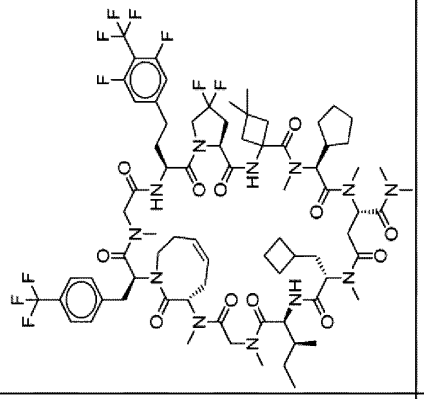
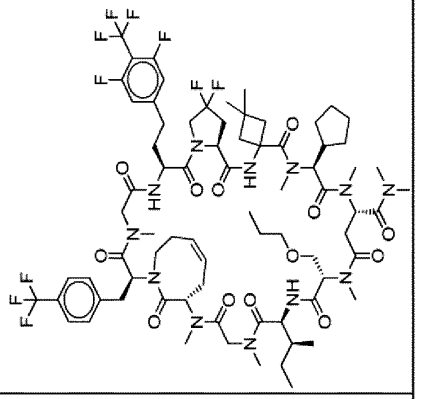
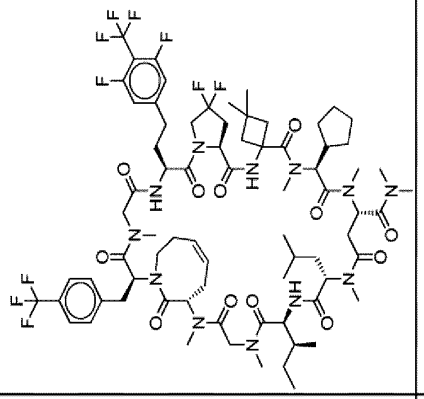
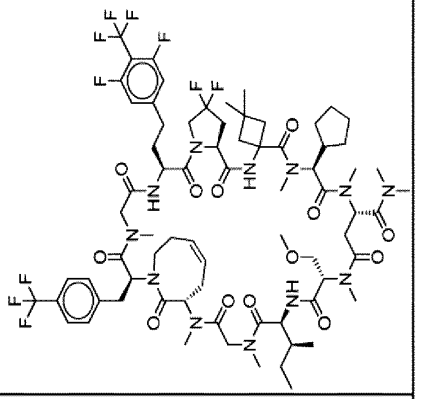
	
PP169 3	PP169 6
	
PP169 2	PP169 4

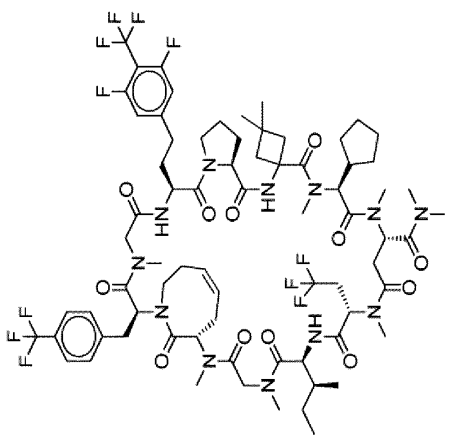
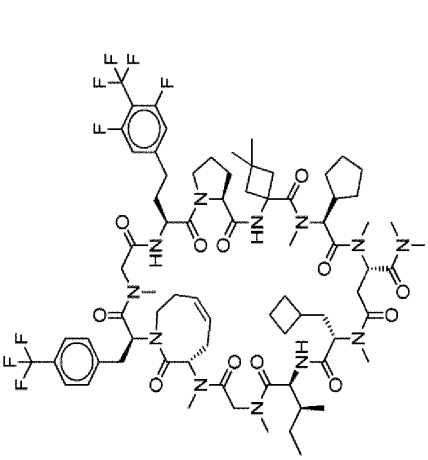
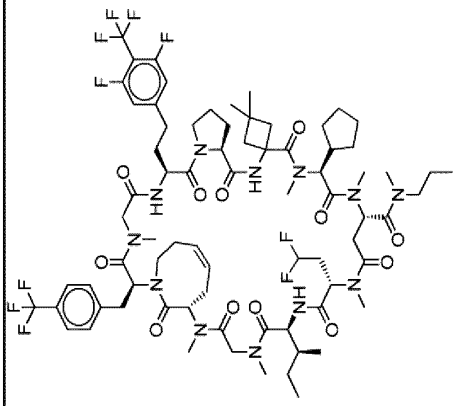
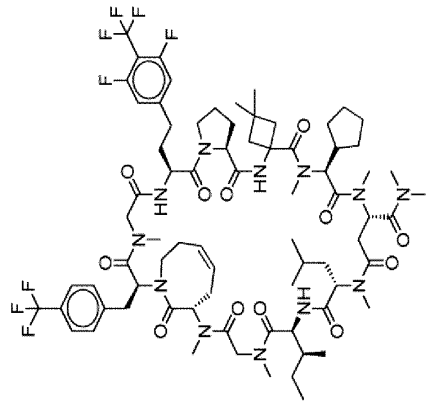
	
PP1698	PP1700
	
PP1697	PP1699

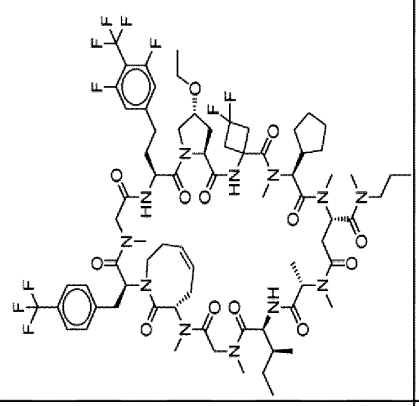
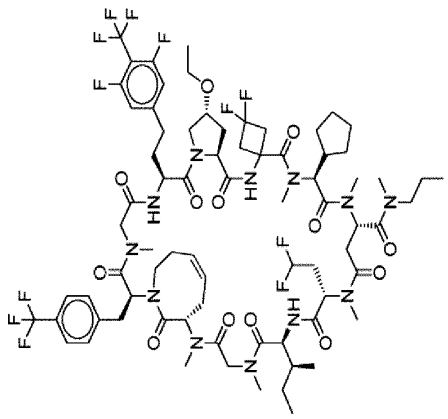
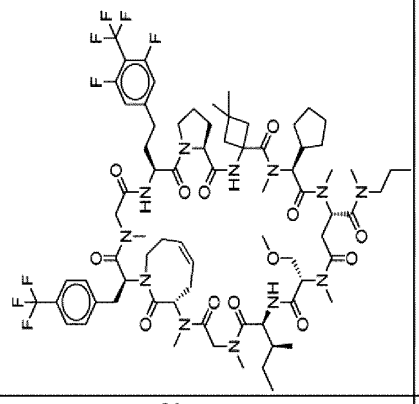
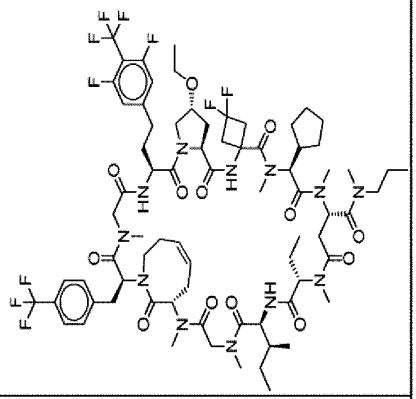
	
PP170 2	PP170 4
	
PP170 1	PP170 3

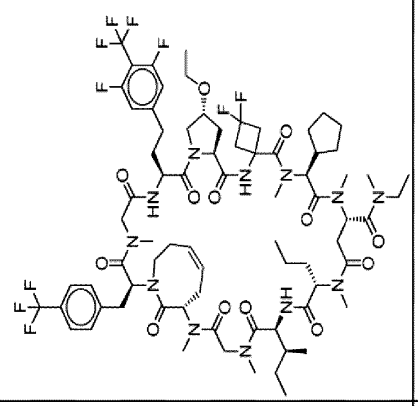
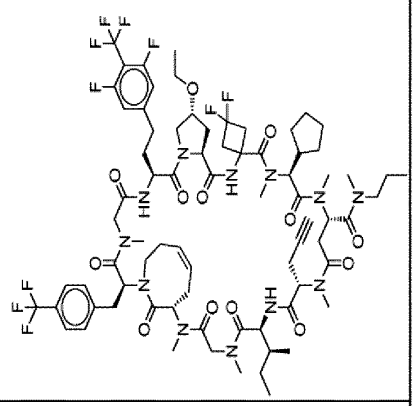
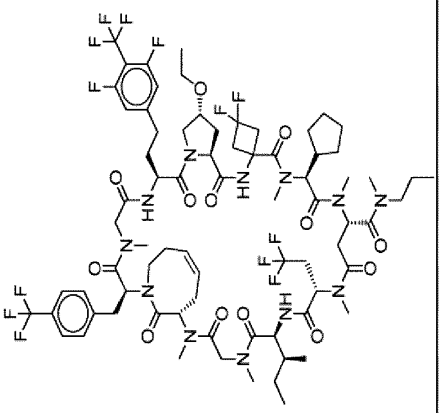
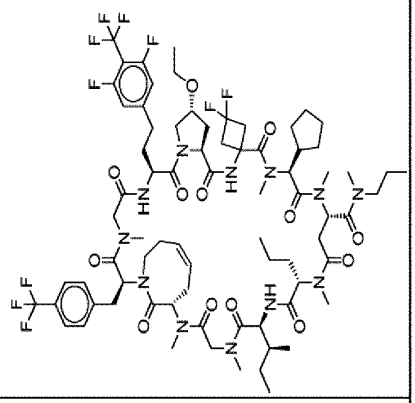
	
PP170 6	PP170 9
	
PP170 5	PP170 7

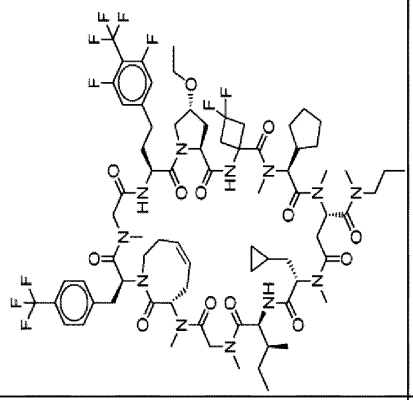
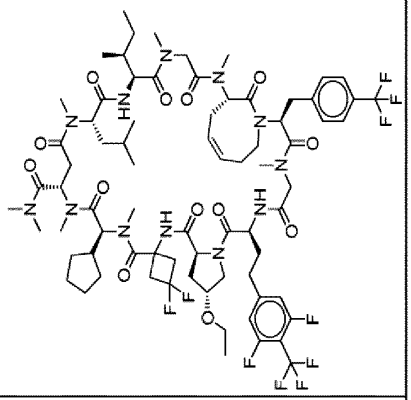
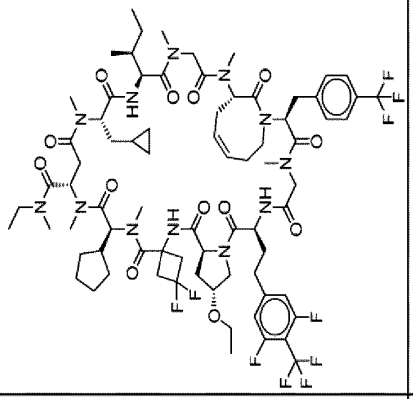
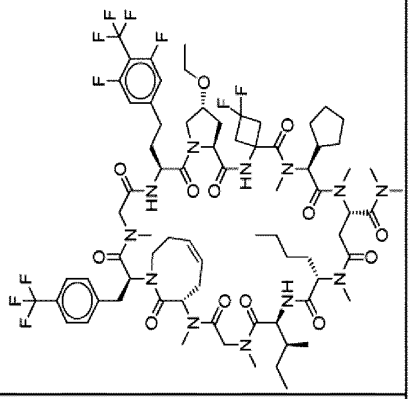
	
PP1711	PP1714
	
PP1710	PP1713

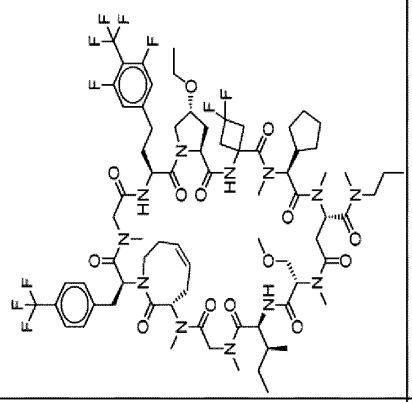
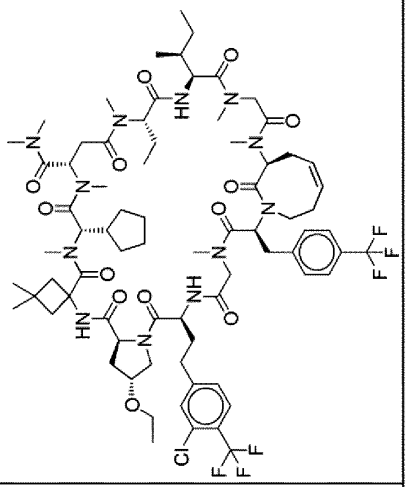
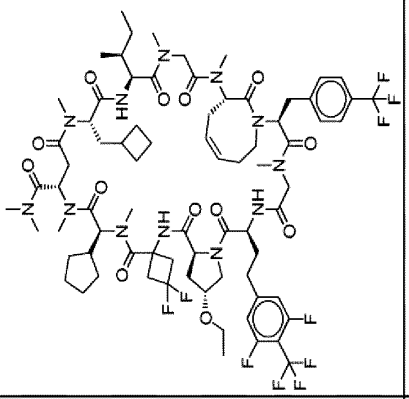
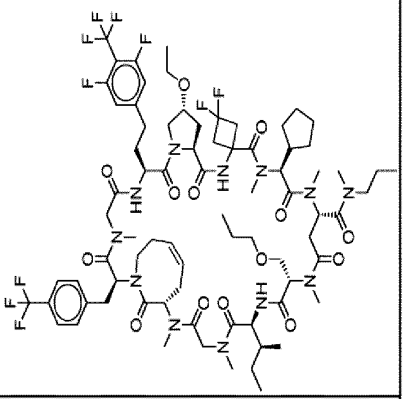
	
PP171 6	PP171 8
	
PP171 5	PP171 7

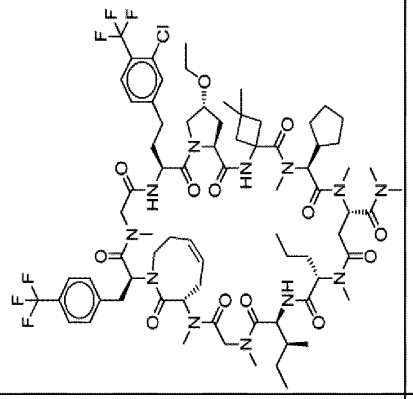
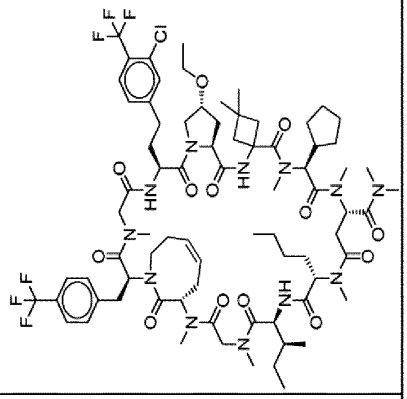
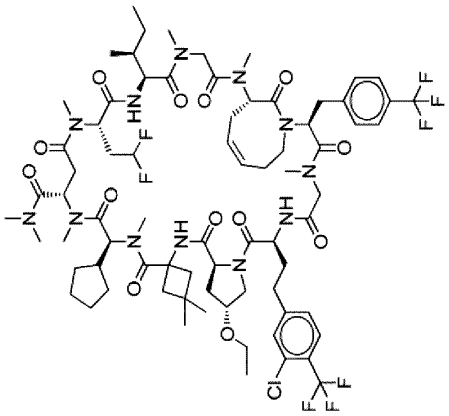
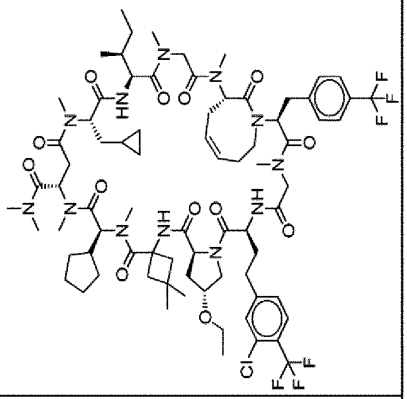
	
PP172 2	PP172 8
	
PP172 1	PP172 7

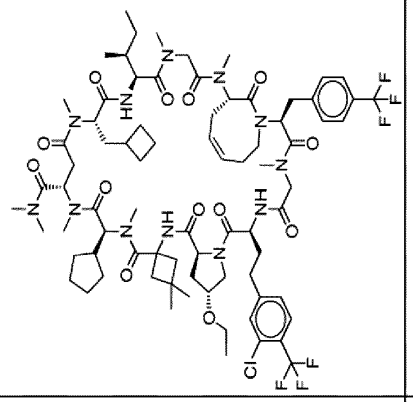
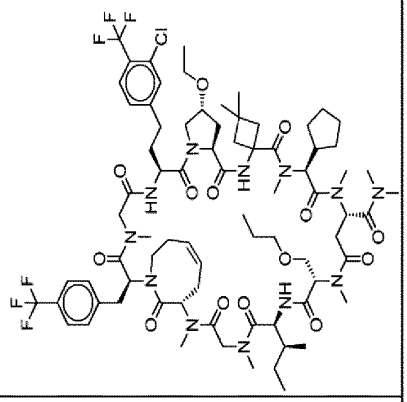
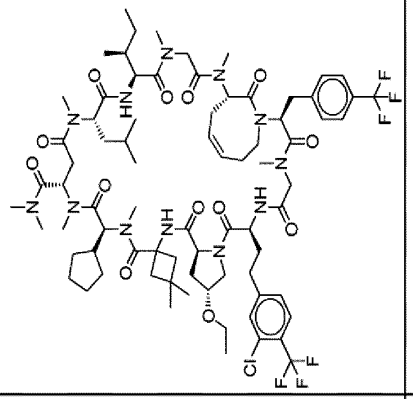
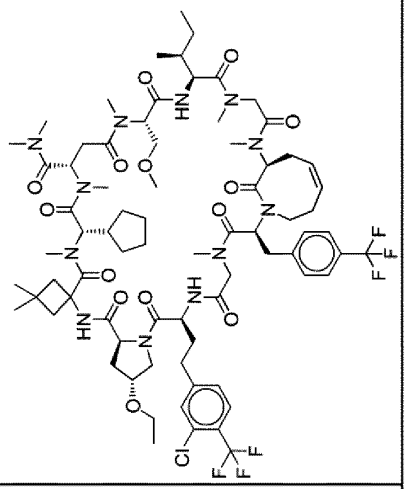
	
PP173 1	PP173 3
	
PP172 9	PP173 2

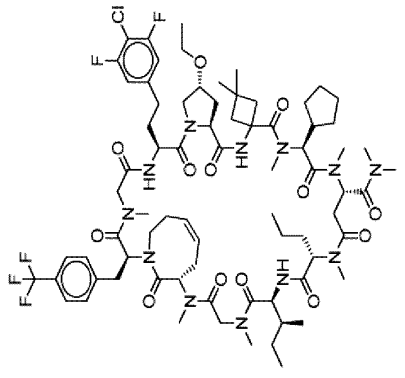
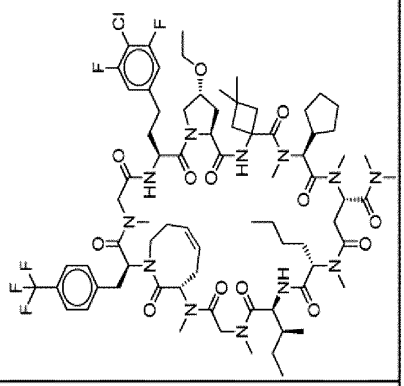
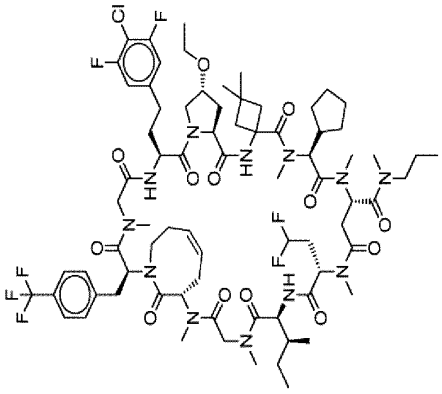
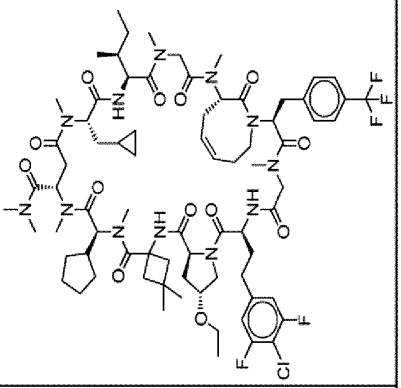
	
PP173 5	PP173 7
	
PP173 4	PP173 6

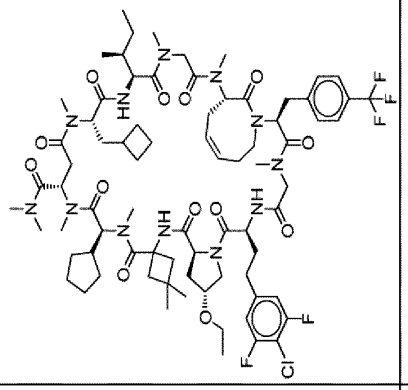
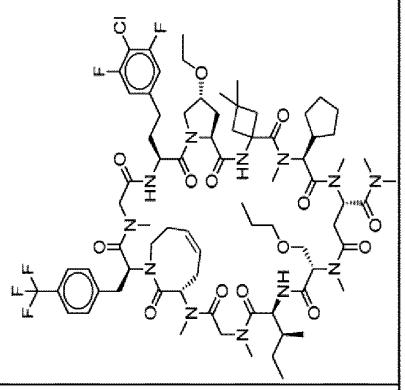
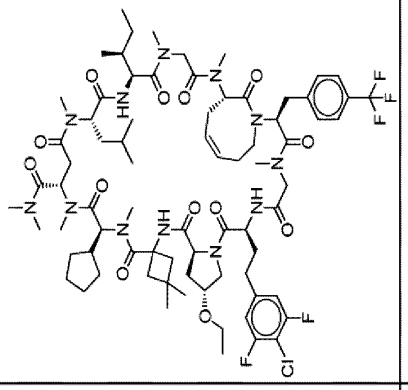
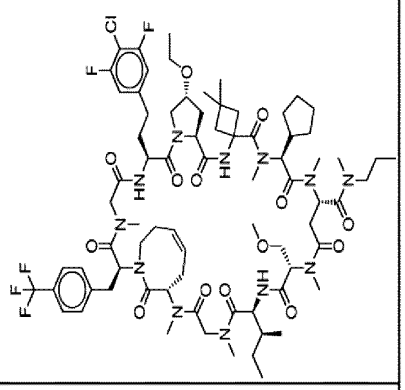
	
PP1739	PP1741
	
PP1738	PP1740

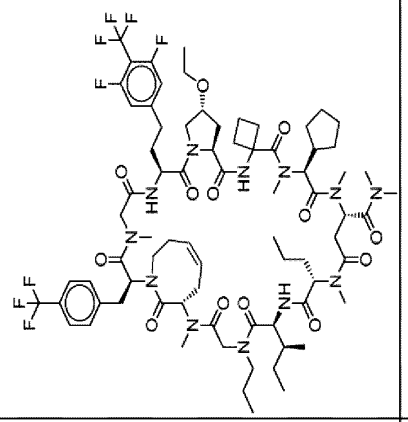
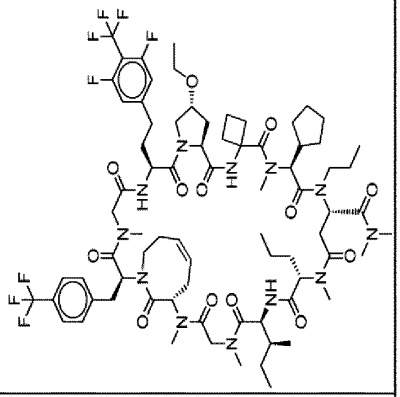
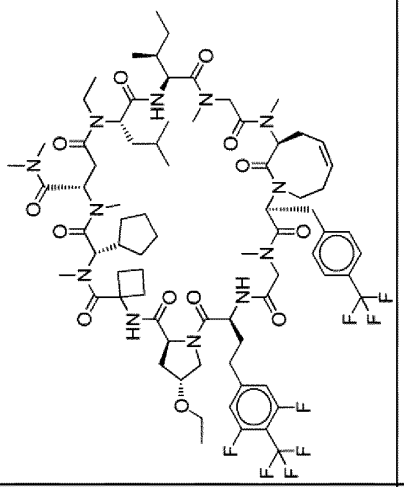
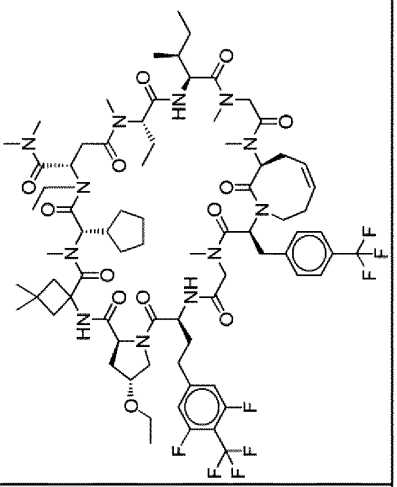
	
PP174 3	PP174 6
	
PP174 2	PP174 4

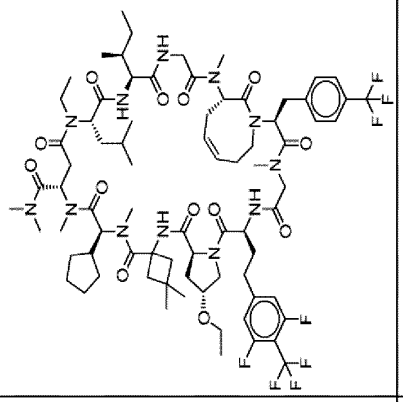
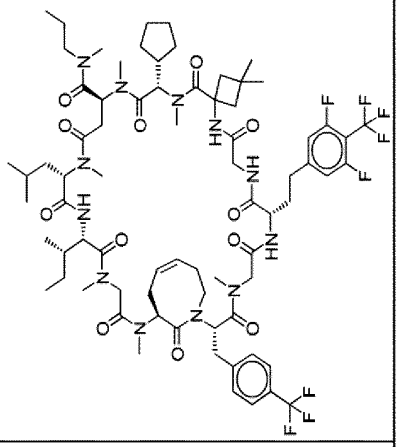
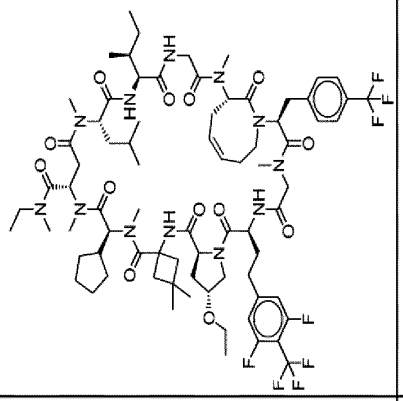
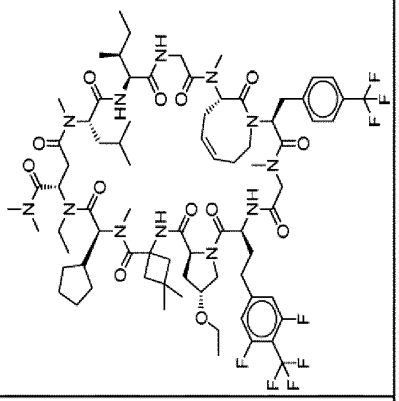
	
PP1748	PP1750
	
PP1747	PP1749

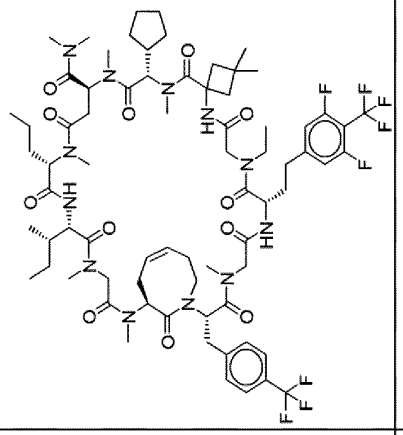
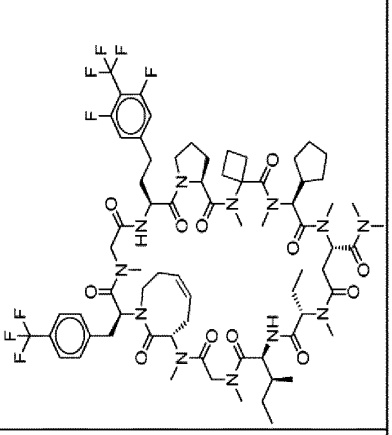
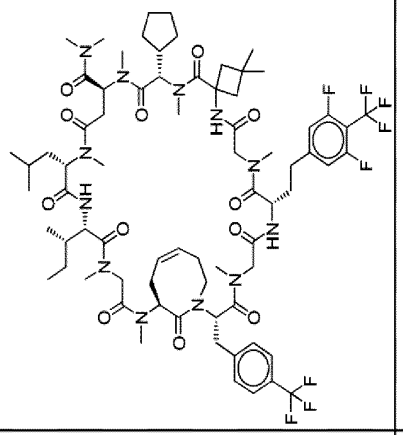
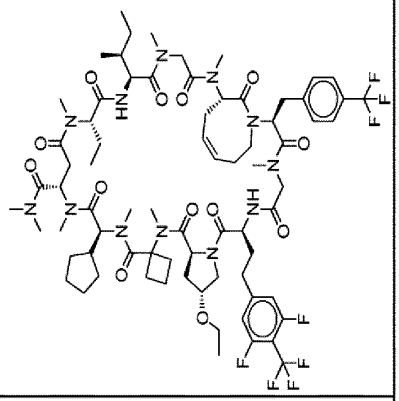
	
PP175 2	PP175 4
	
PP175 1	PP175 3

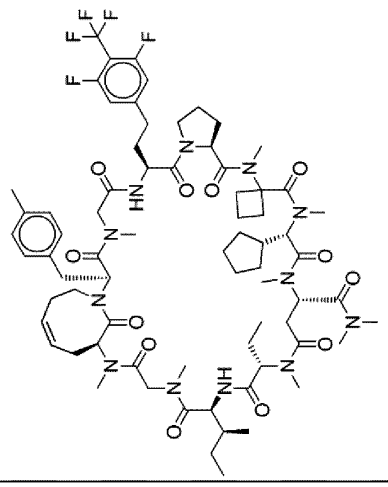
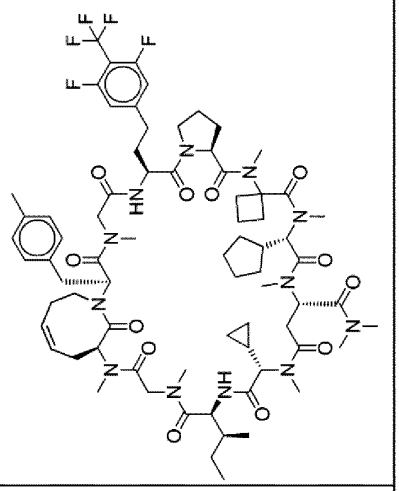
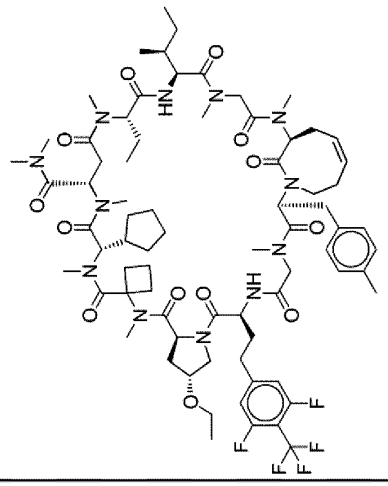
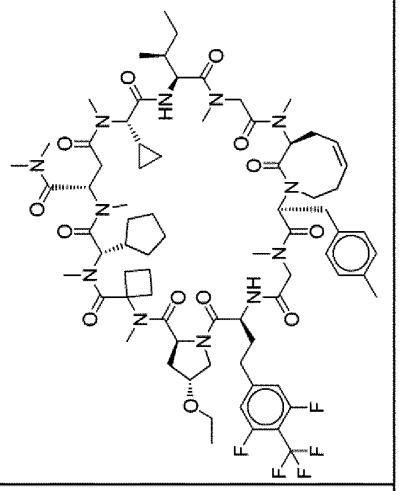
	
PP1758	PP1760
	
PP1757	PP1759

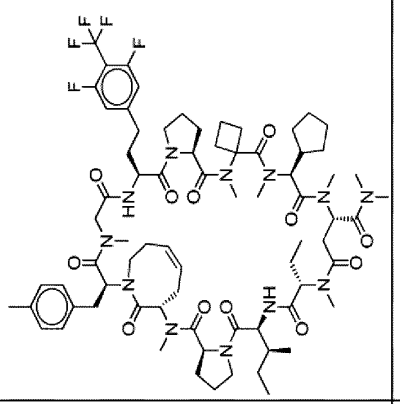
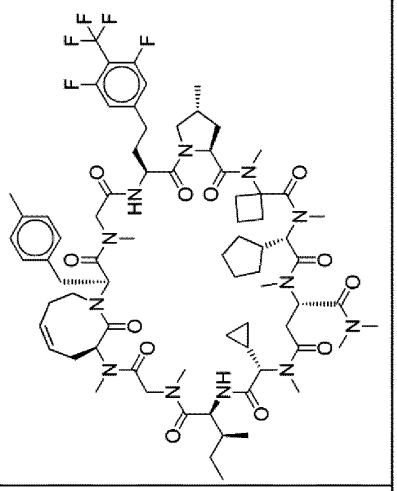
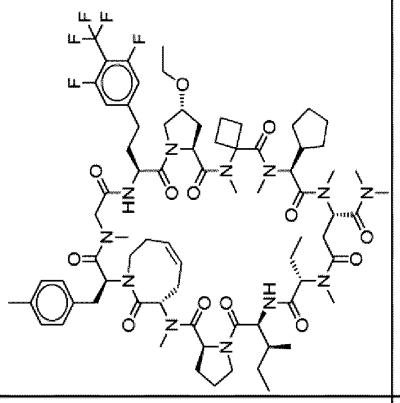
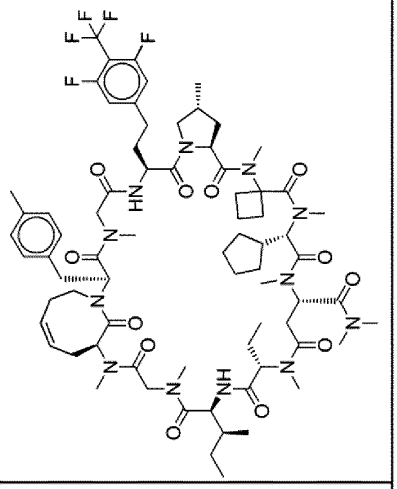
	
PP1762	PP1764
	
PP1761	PP1763

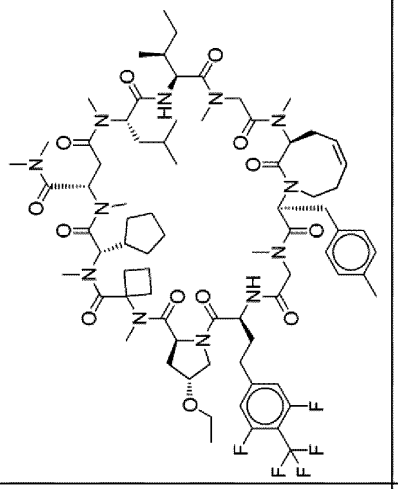
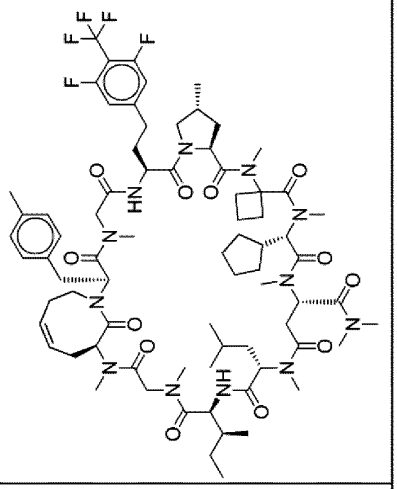
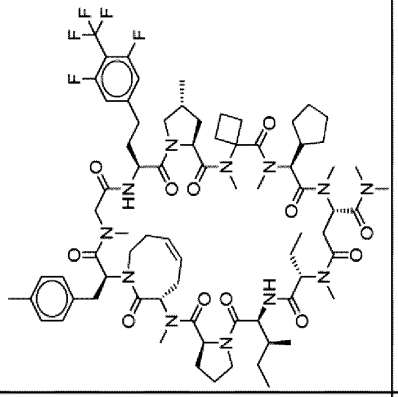
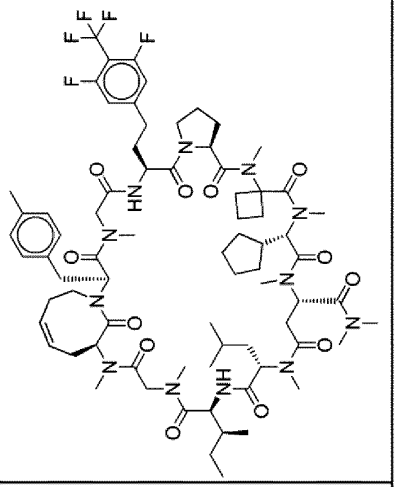
	
PP176 7	PP176 9
	
PP176 5	PP176 8

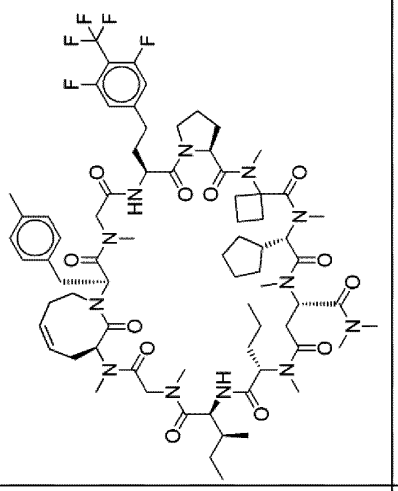
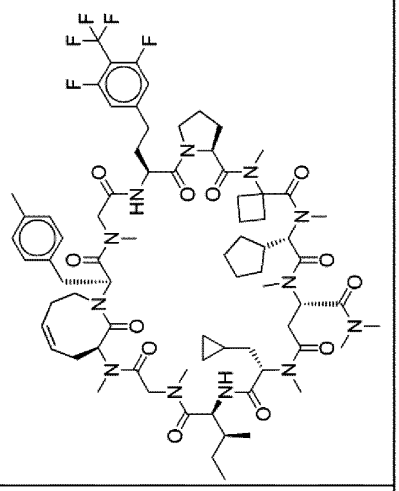
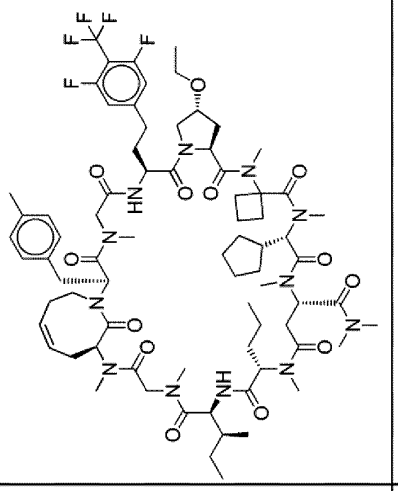
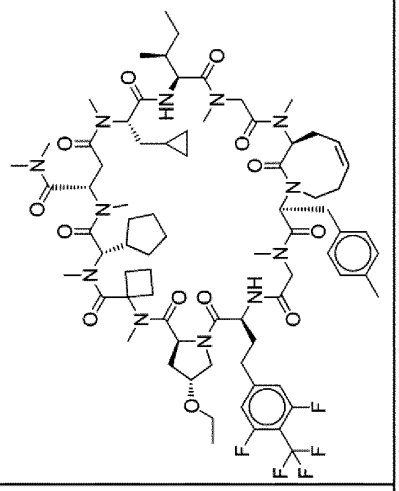
	
PP177 2	PP177 5
	
PP177 1	PP177 3

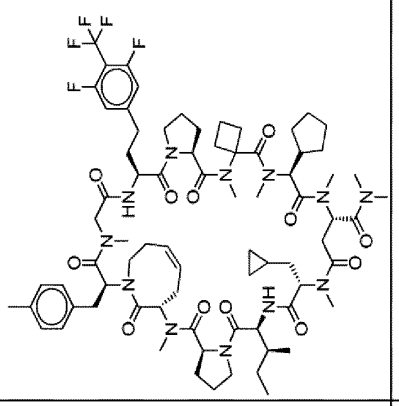
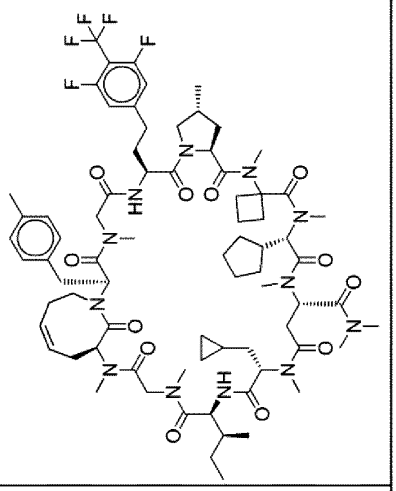
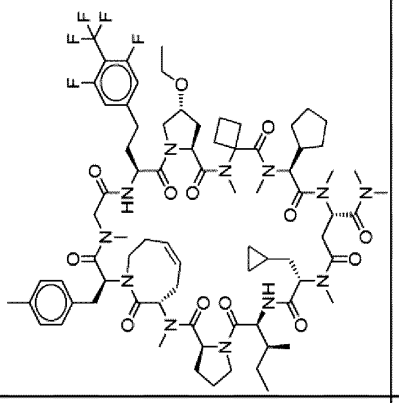
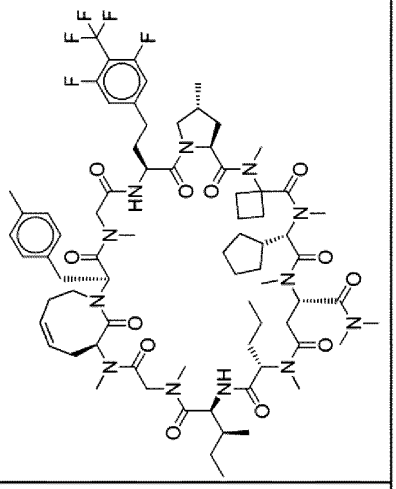
	
PP1777	PP1780
	
PP1776	PP1779

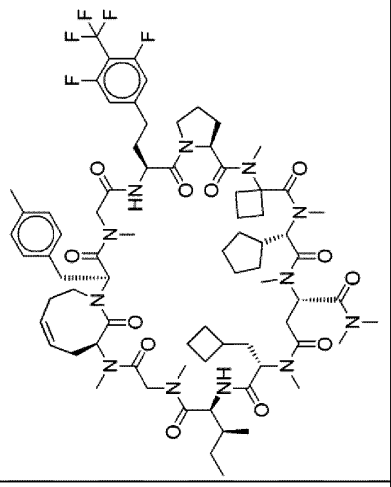
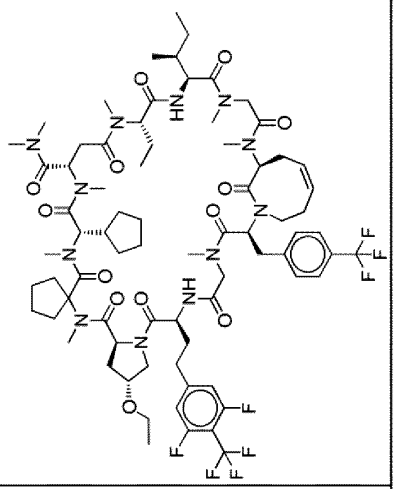
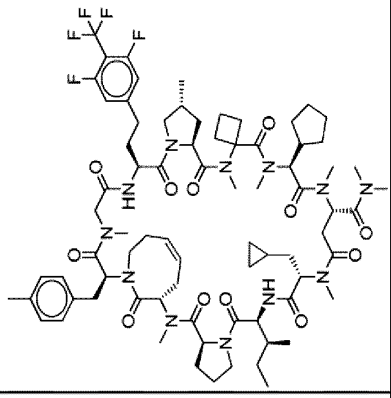
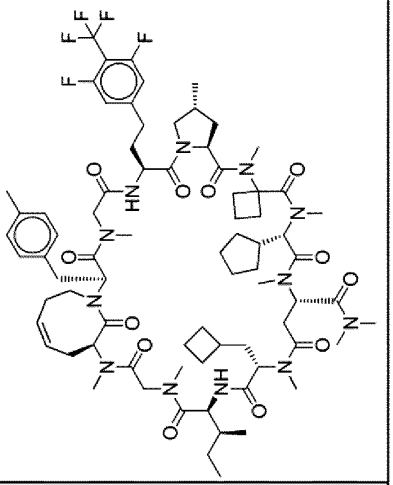
	
PP178 2	PP178 4
	
PP178 1	PP178 3

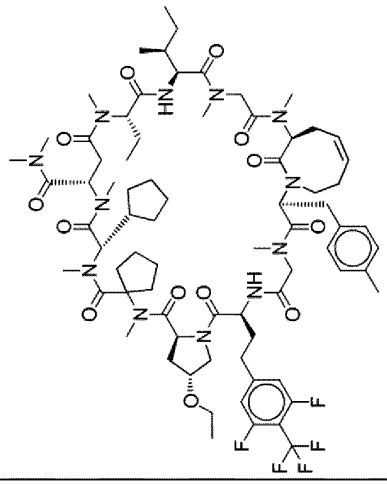
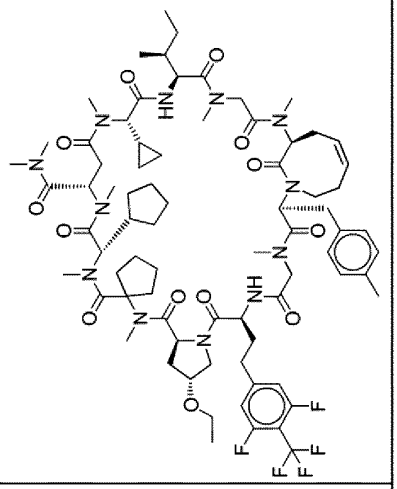
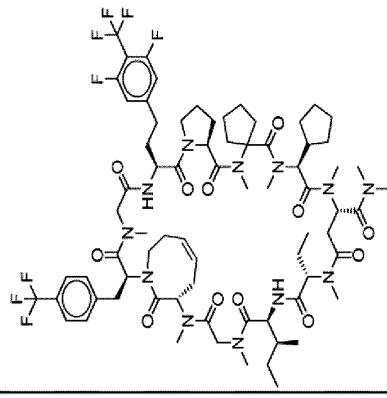
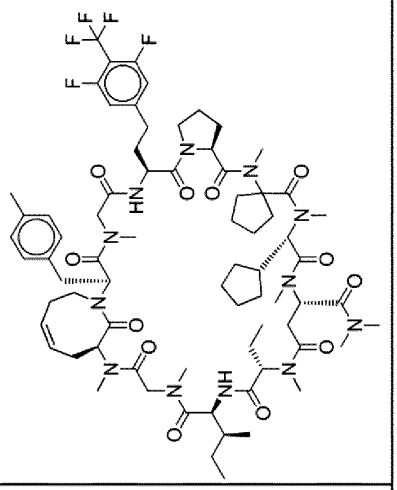
	
PP178 6	PP178 8
	
PP178 5	PP178 7

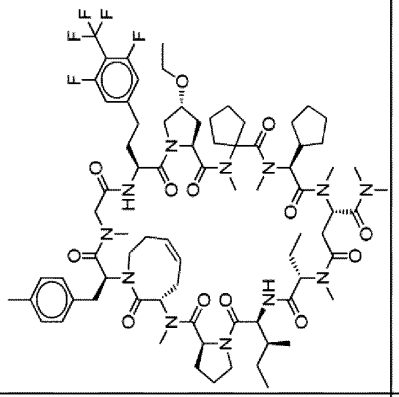
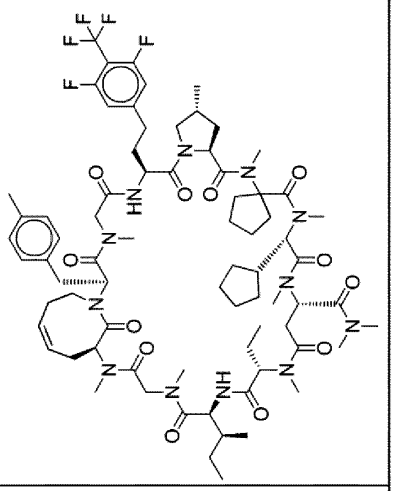
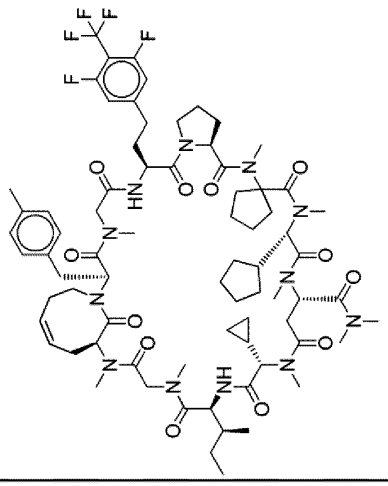
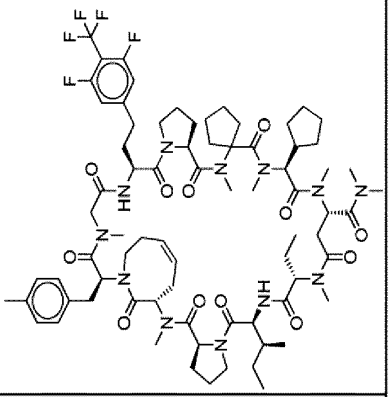
	
PP1790	PP1792
	
PP1789	PP1791

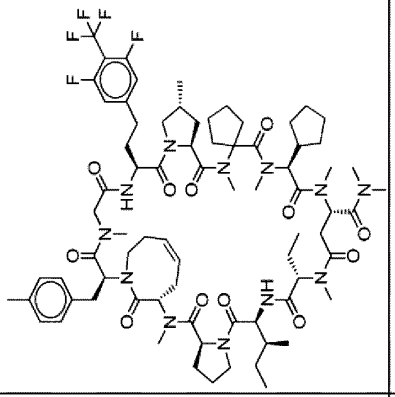
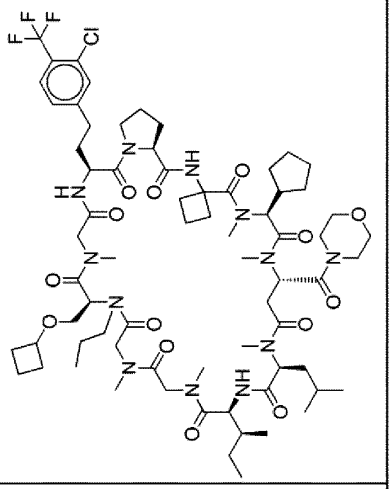
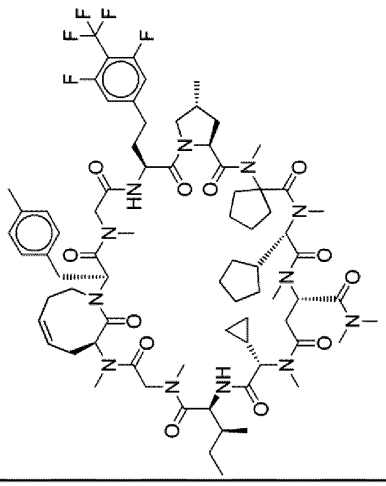
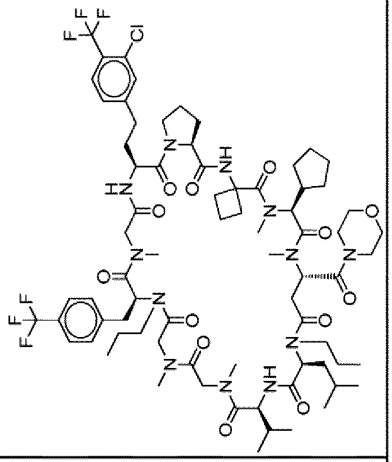
	
PP179 4	PP179 6
	
PP179 3	PP179 5

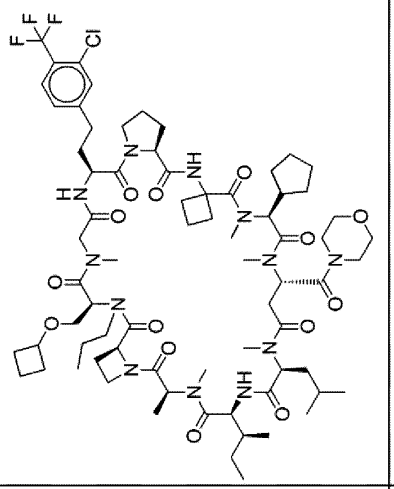
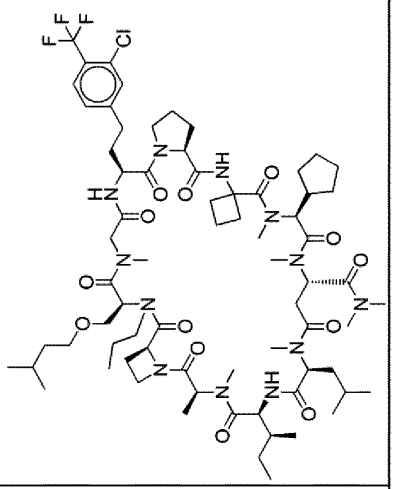
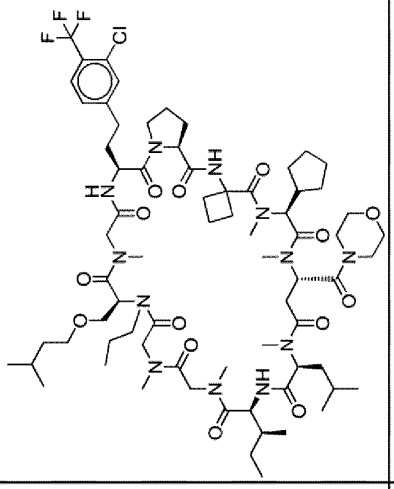
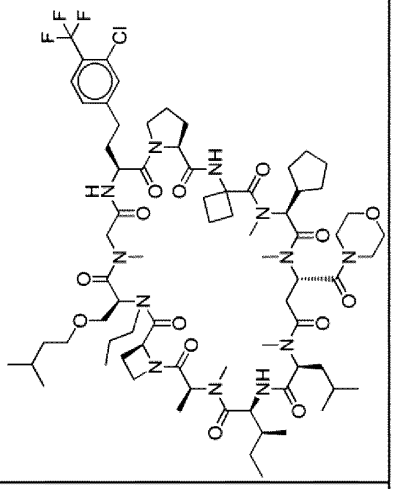
	
PP1798	PP1800
	
PP1797	PP1799

	
PP180 2	PP180 4
	
PP180 1	PP180 3

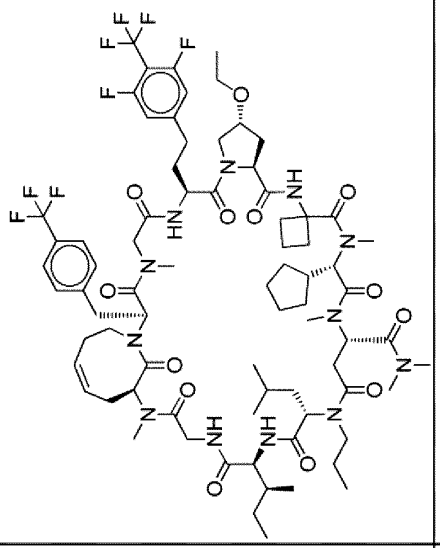
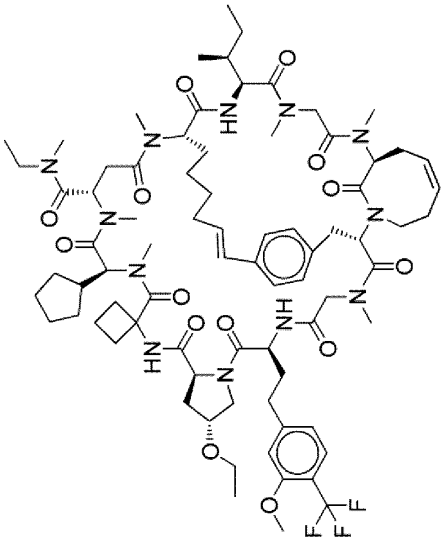
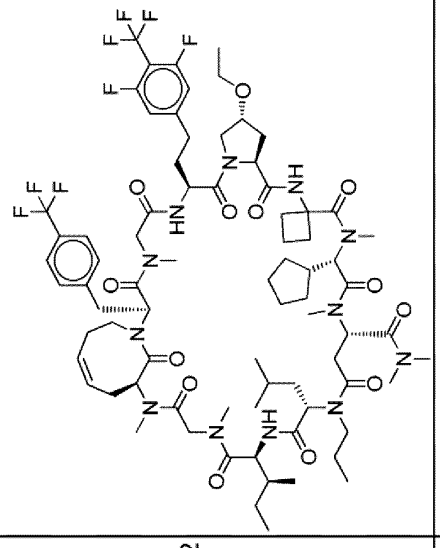
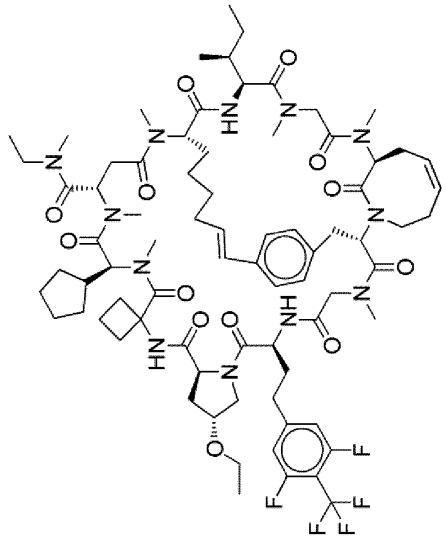
	
PP180 6	PP180 8
	
PP180 5	PP180 7

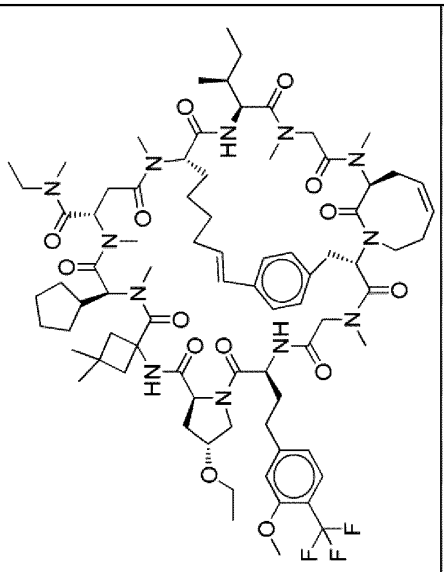
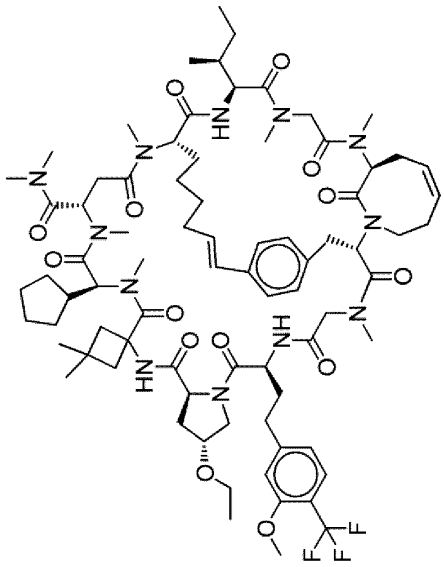
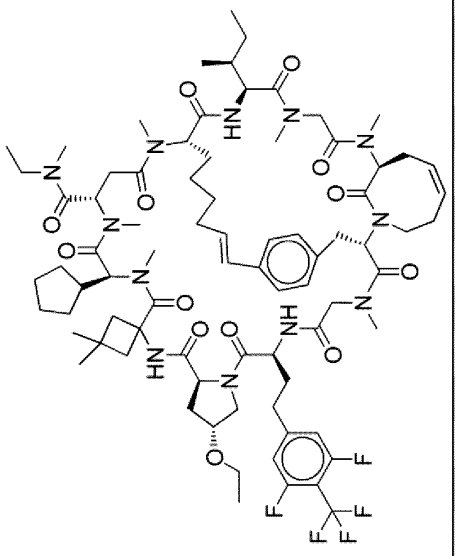
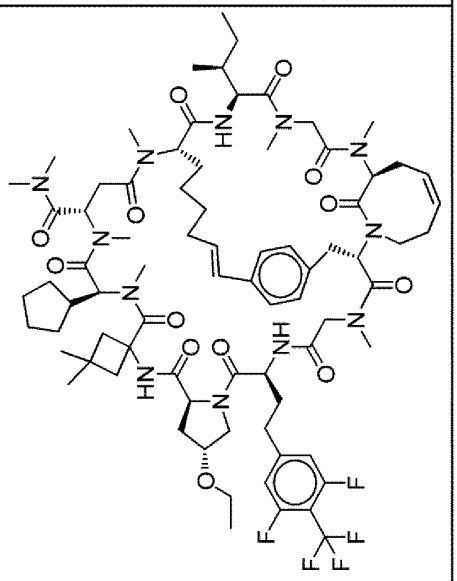
	
PP1810	PP1812
	
PP1809	PP1811

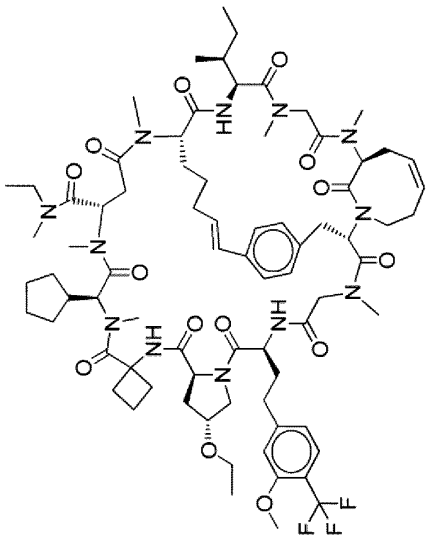
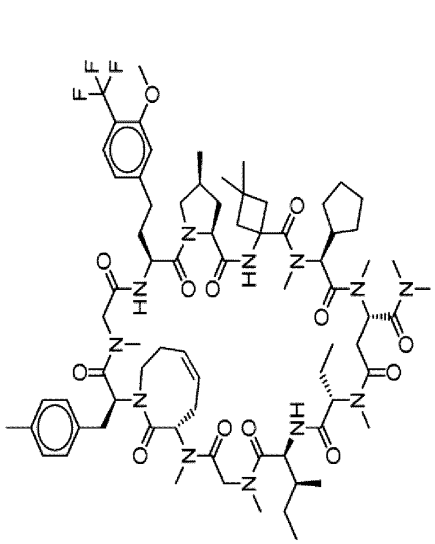
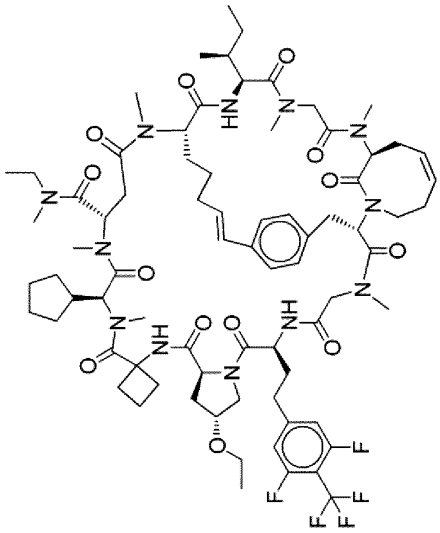
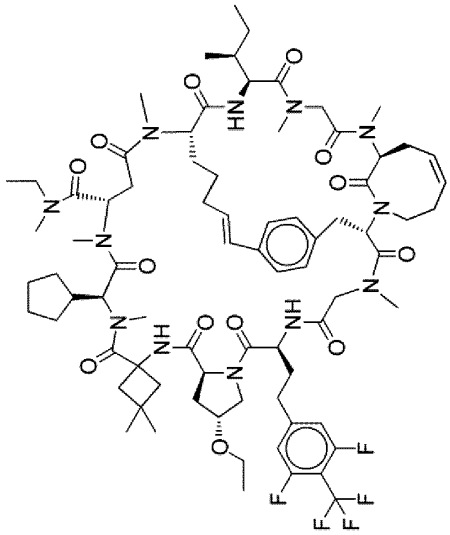
	
PP181 4	PP181 6
	
PP181 3	PP181 5

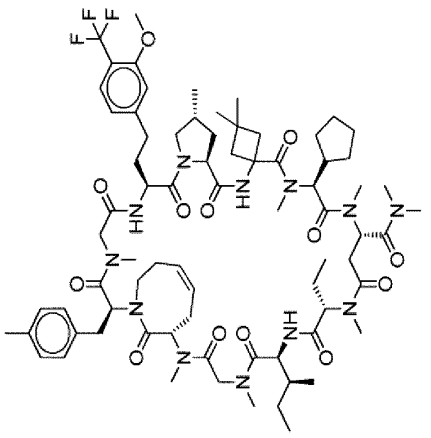
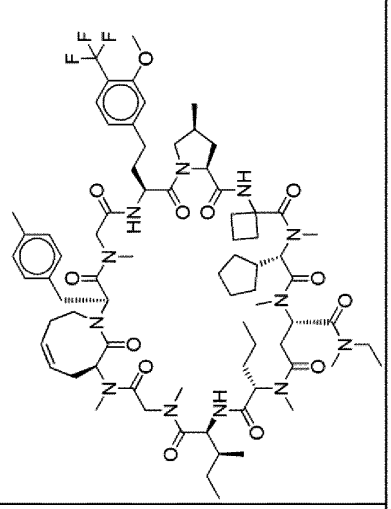
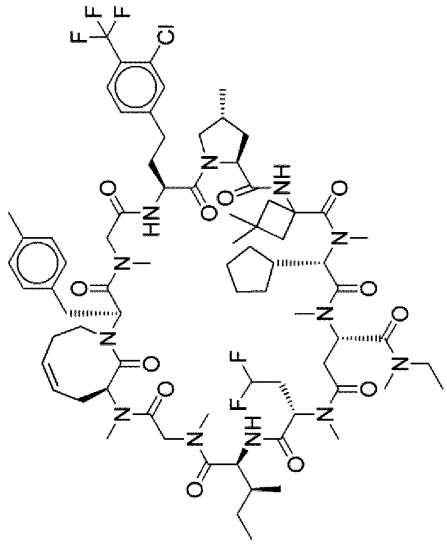
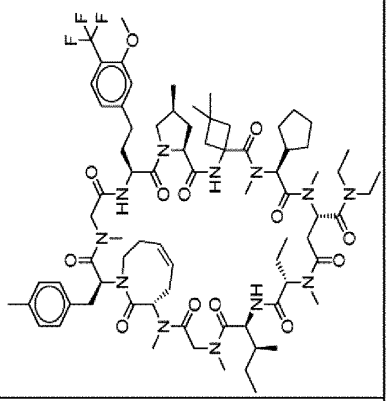
	
PP1818	PP1820
	
PP1817	PP1819

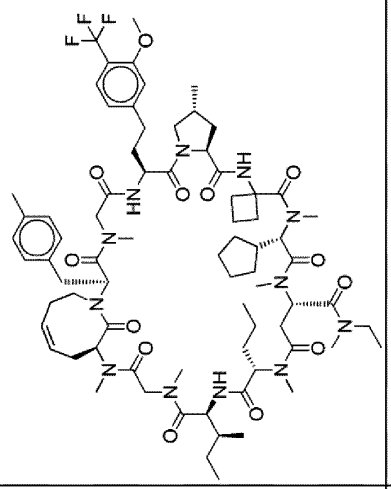
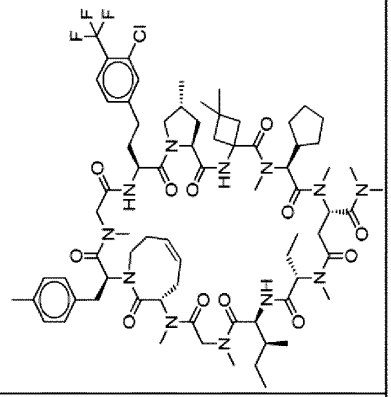
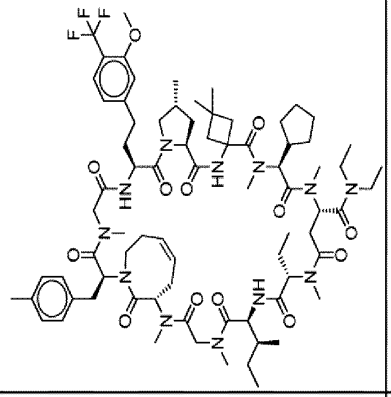
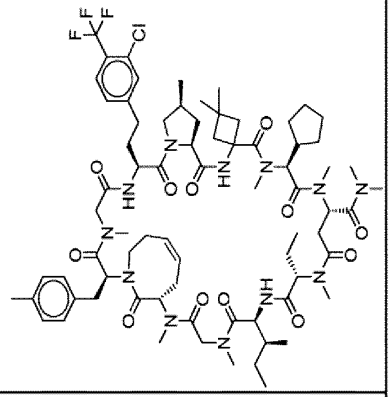
PP182 2	PP182 4
PP182 1	PP182 3

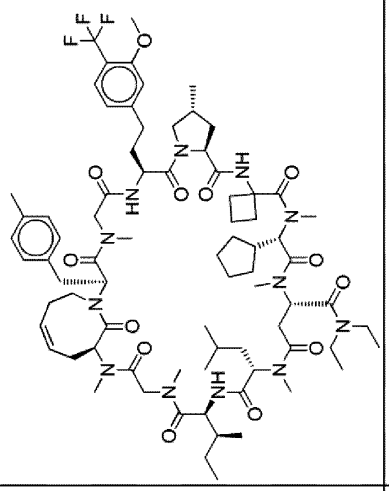
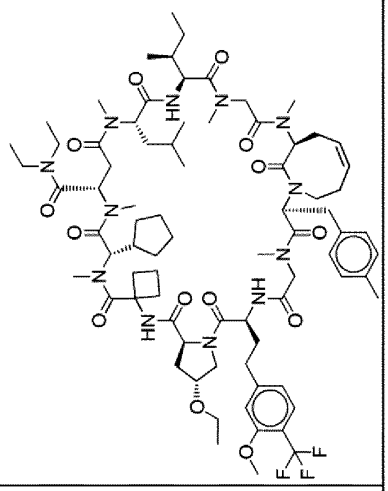
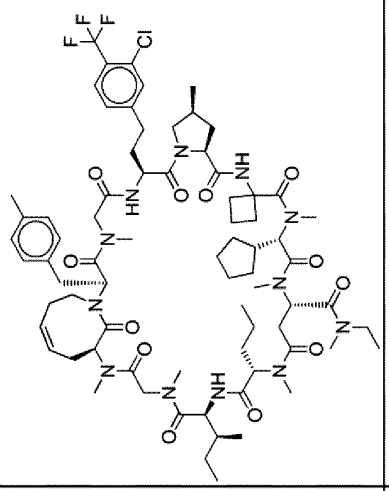
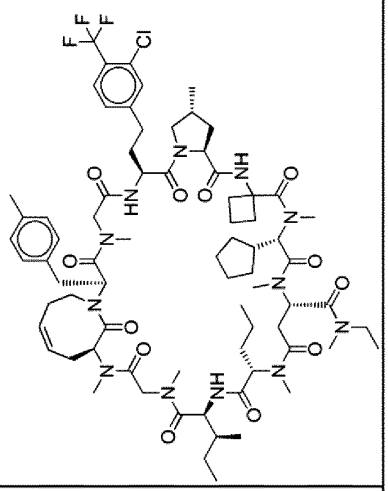
	
PP182 6	PP182 8
	
PP182 5	PP182 7

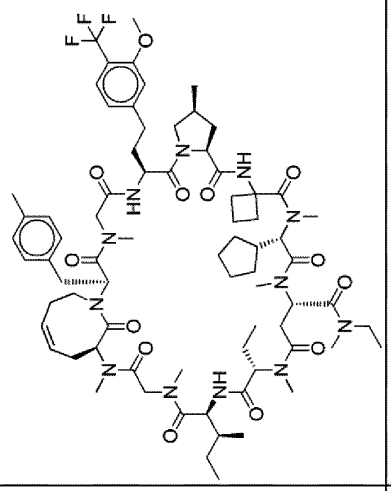
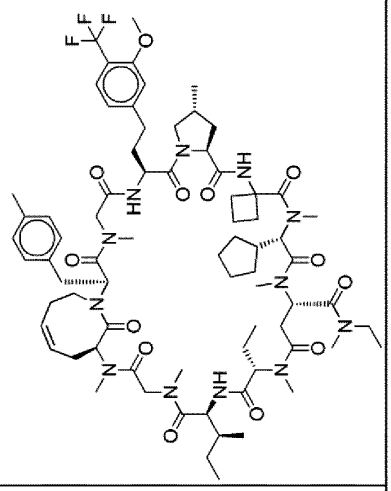
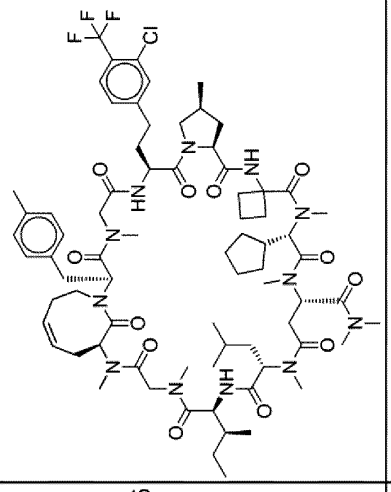
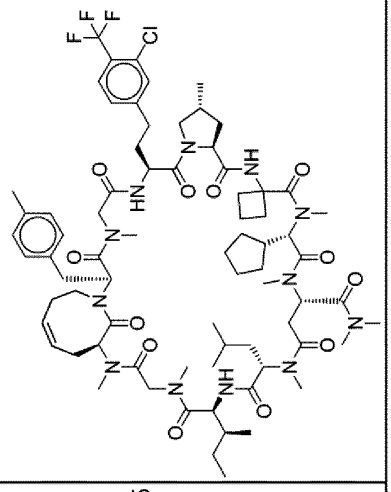
	
PP1830	PP1832
	
PP1829	PP1831

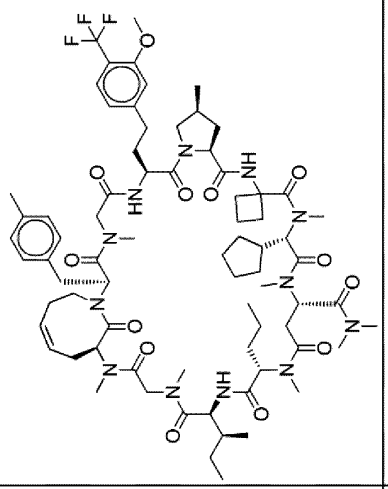
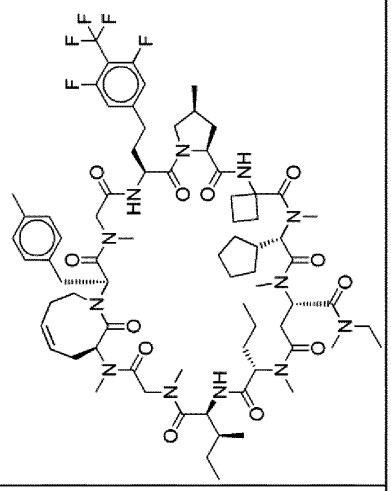
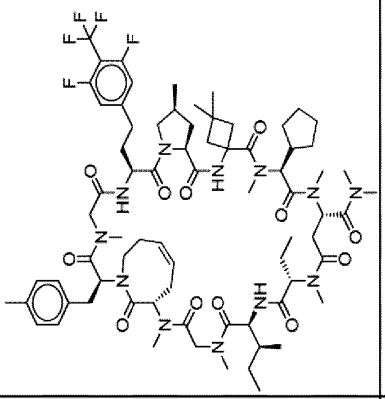
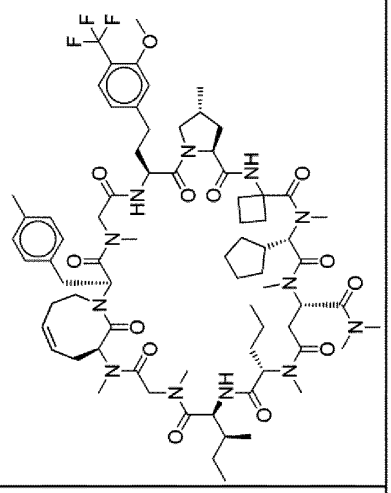
	
PP183 4	PP183 6
	
PP183 3	PP183 5

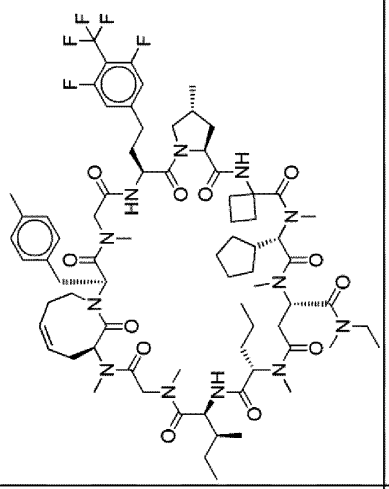
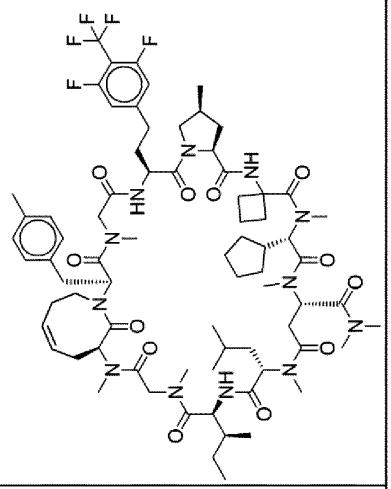
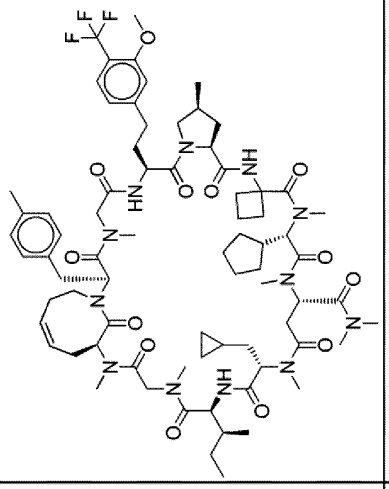
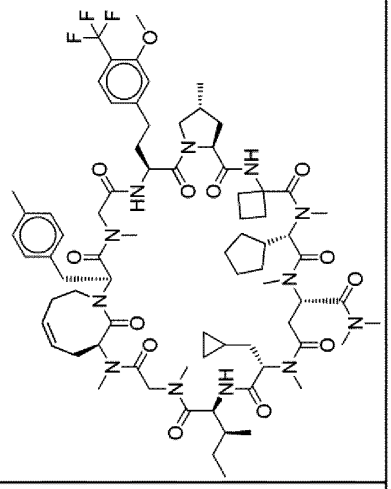
	
PP1838	PP1840
	
PP1837	PP1839

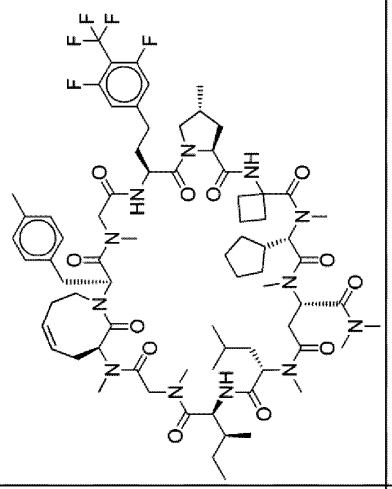
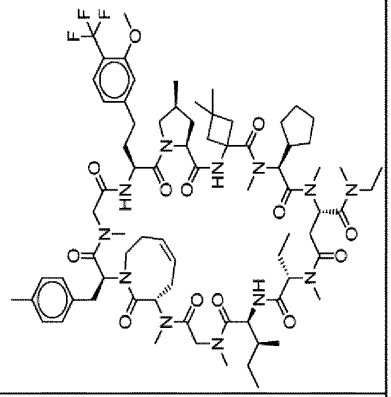
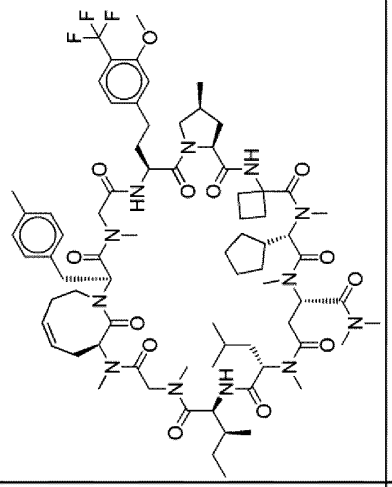
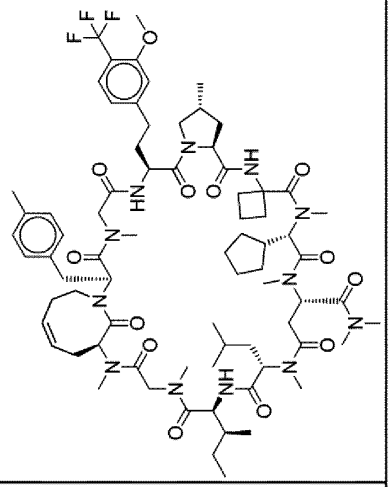
	
PP184 2	PP184 6
	
PP184 1	PP184 4

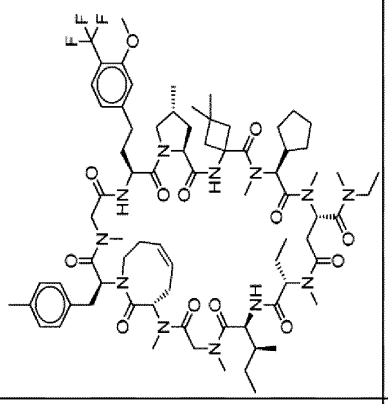
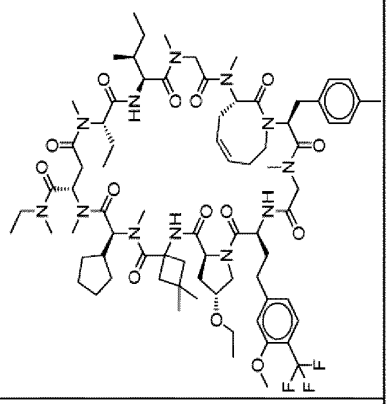
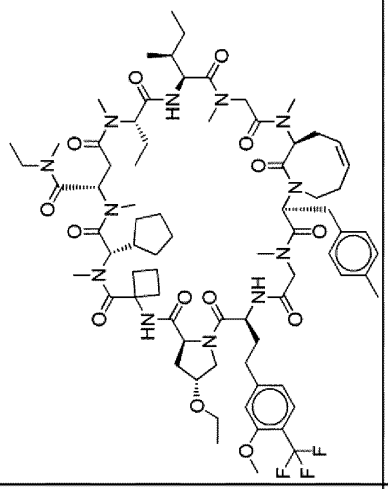
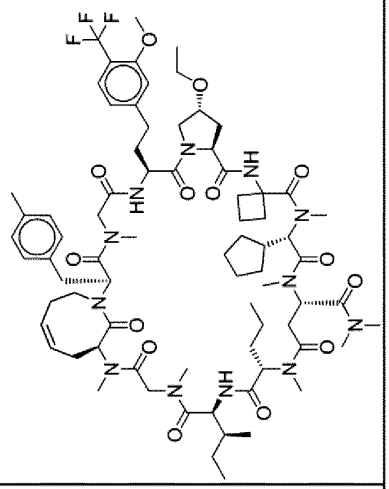
	
PP1849	PP1851
	
PP1848	PP1850

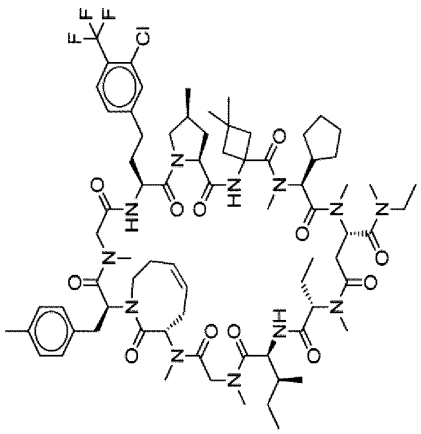
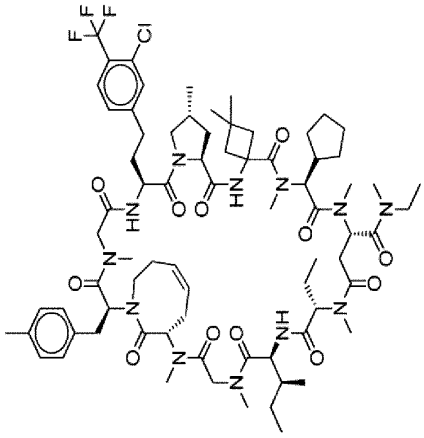
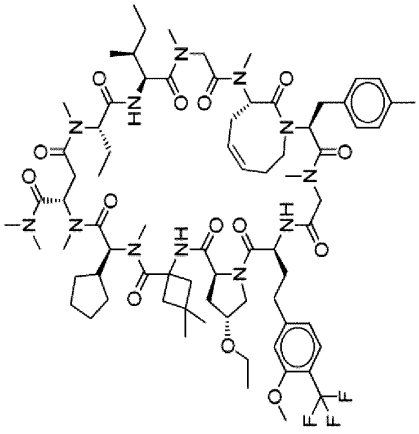
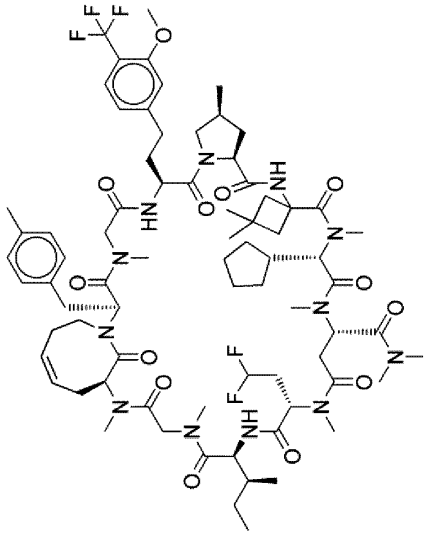
	
PP185 3	PP185 5
	
PP185 2	PP185 4

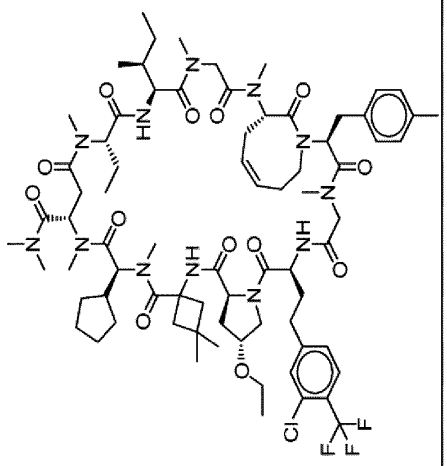
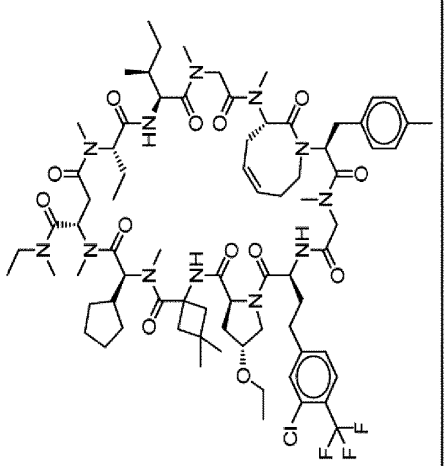
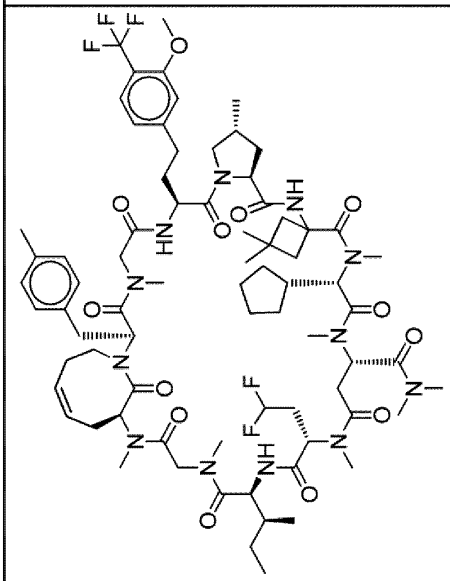
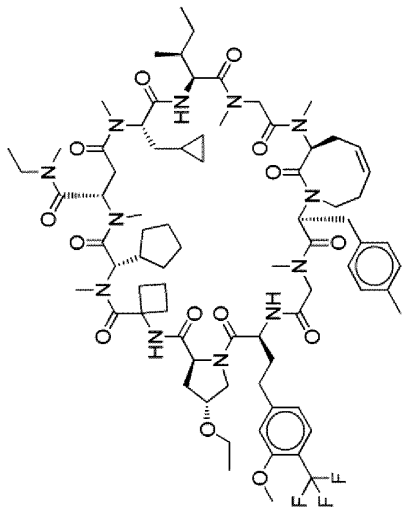
	
PP1857	PP1860
	
PP1856	PP1859

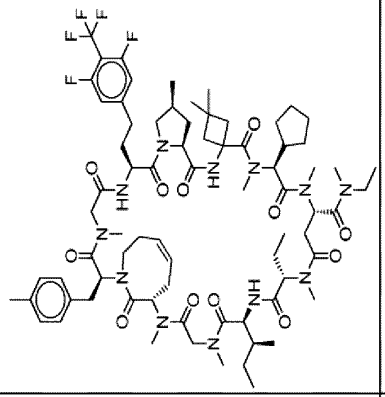
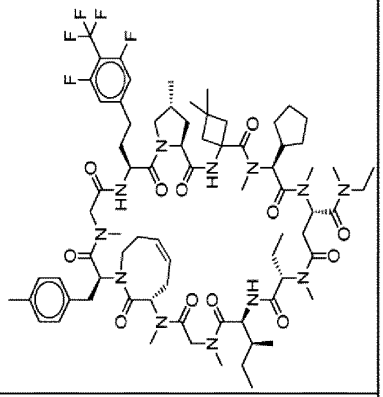
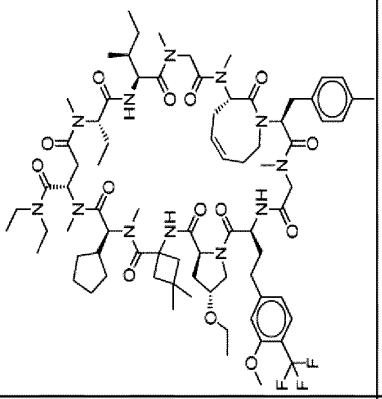
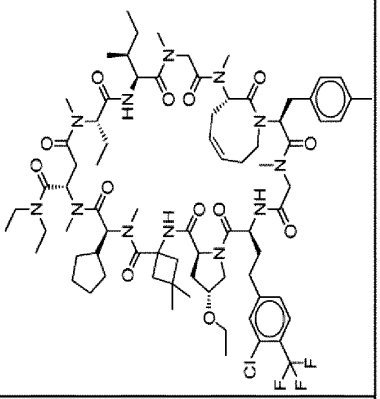
	
PP186 2	PP186 4
	
PP186 1	PP186 3

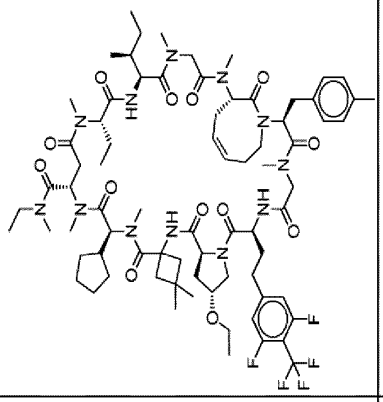
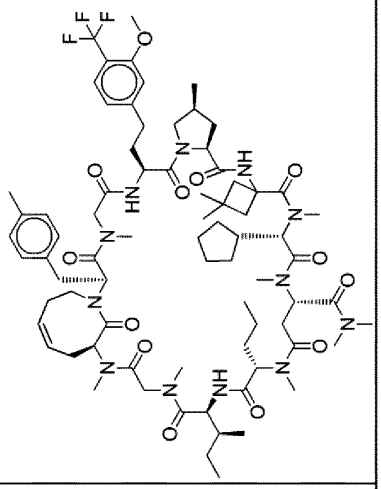
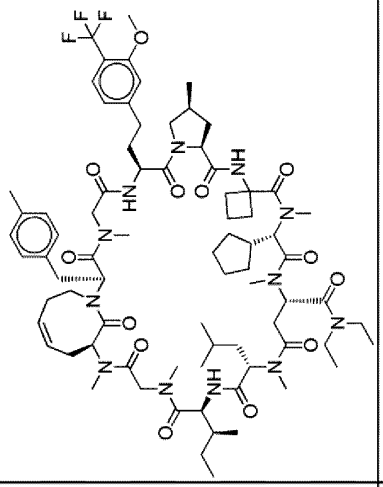
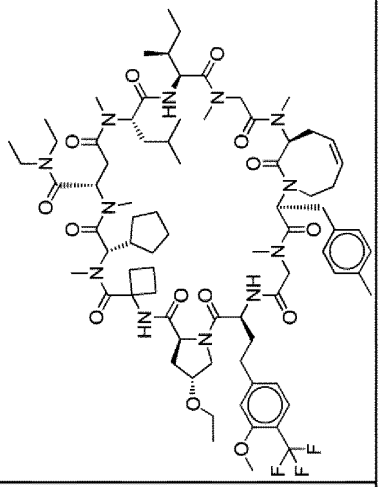
	
PP186 6	PP186 8
	
PP186 5	PP186 7

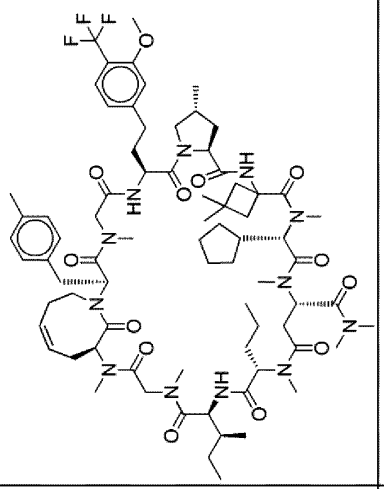
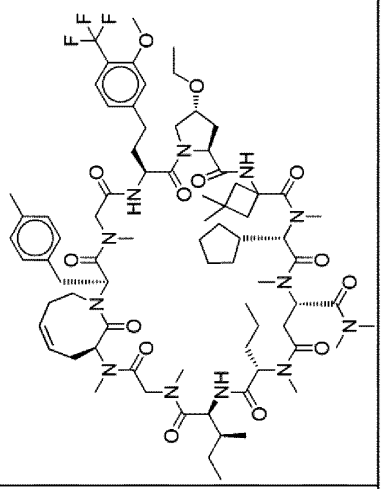
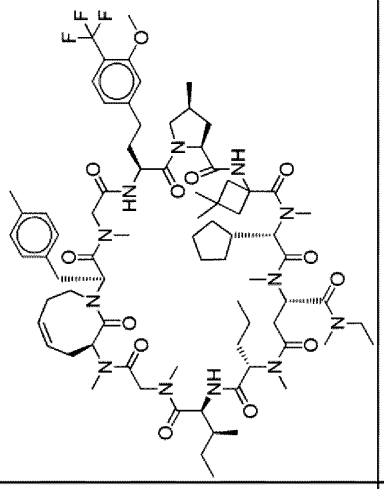
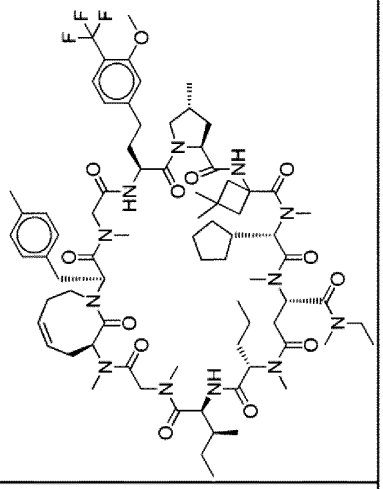
	
PP1870	PP1872
	
PP1869	PP1871

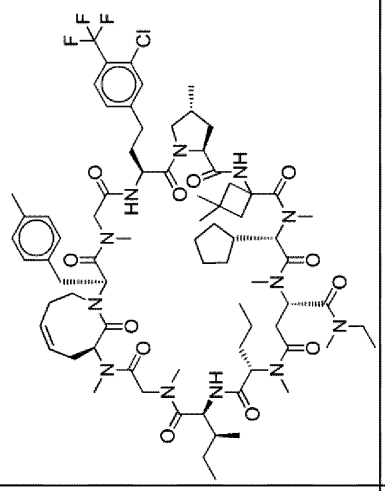
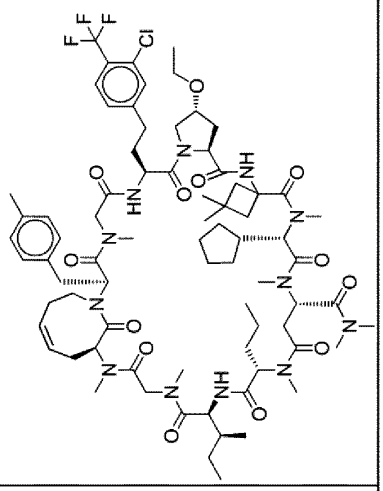
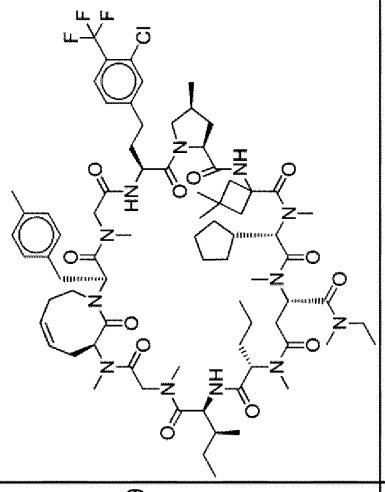
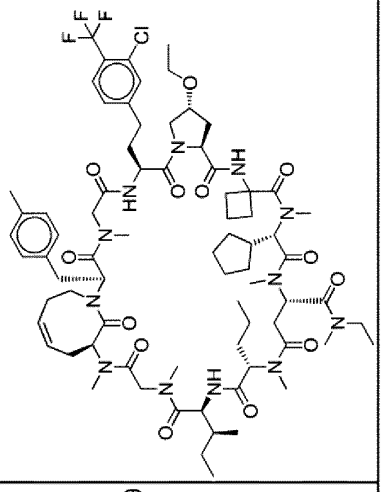
	
PP187 4	PP187 6
	
PP187 3	PP187 5

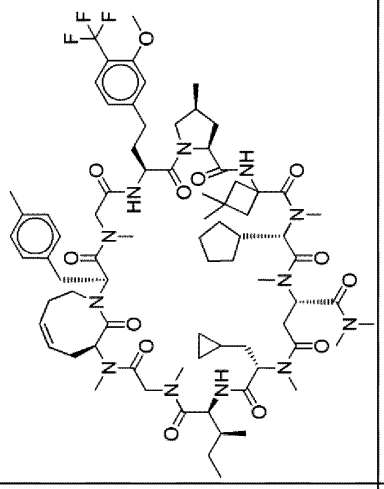
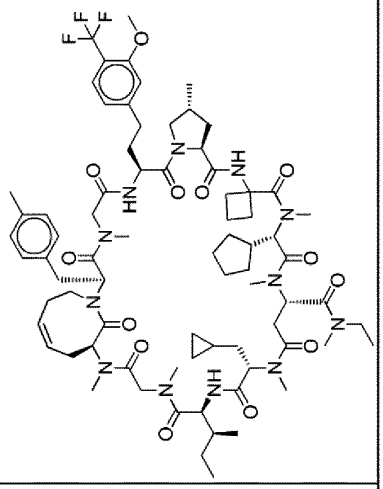
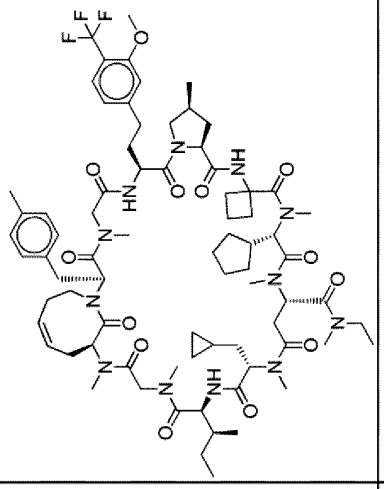
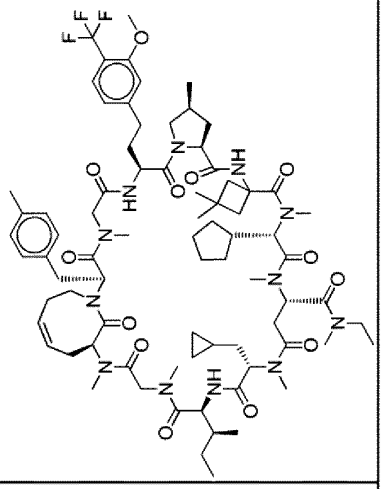
	
PP1878	PP1880
	
PP1877	PP1879

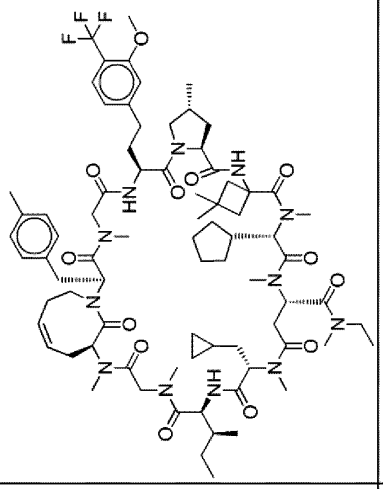
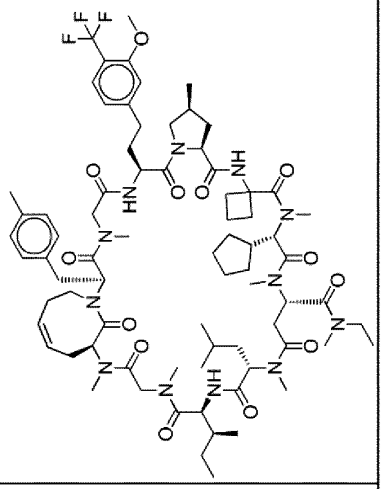
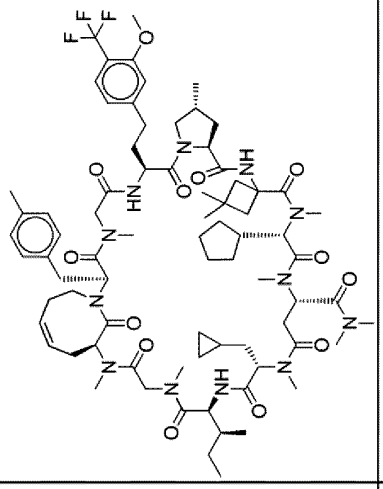
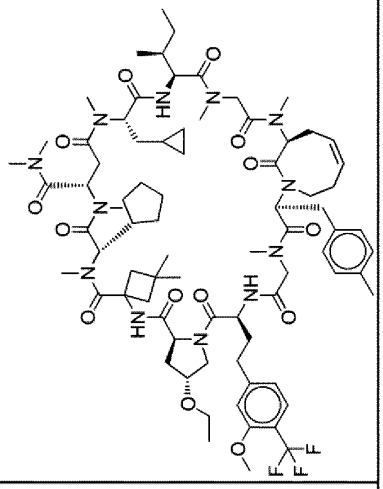
	
PP188 2	PP188 4
	
PP188 1	PP188 3

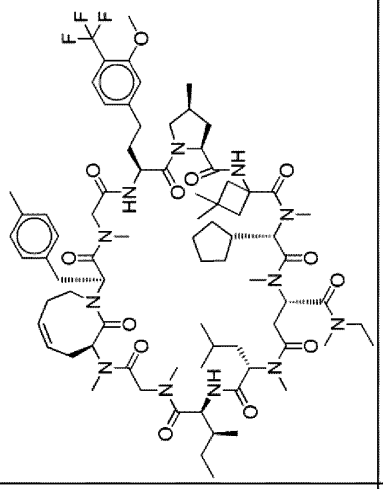
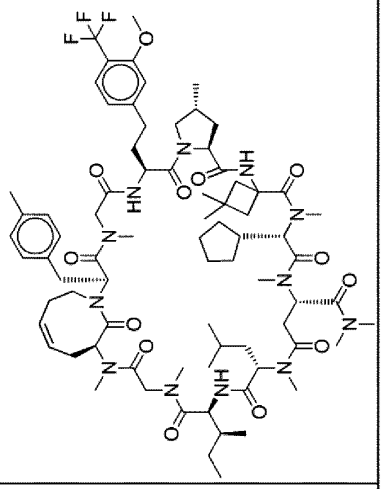
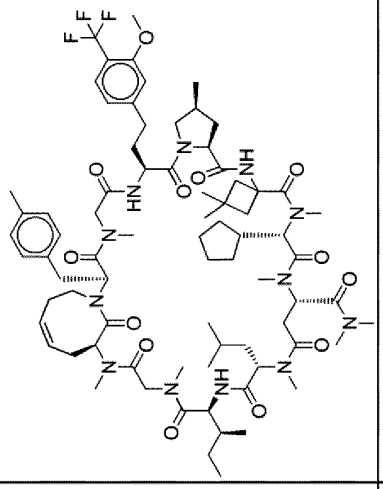
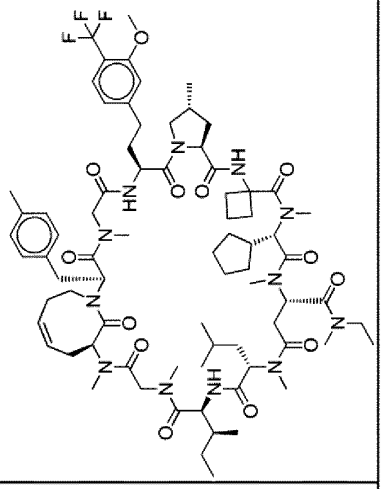
	
PP188 6	PP188 8
	
PP188 5	PP188 7

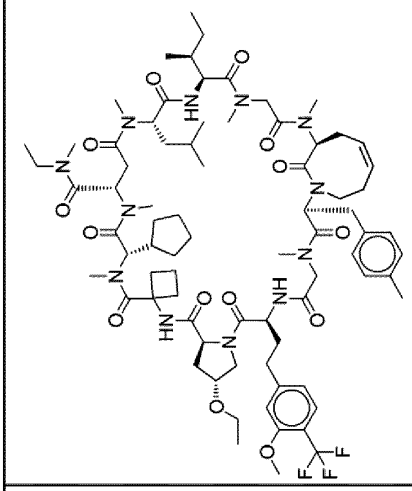
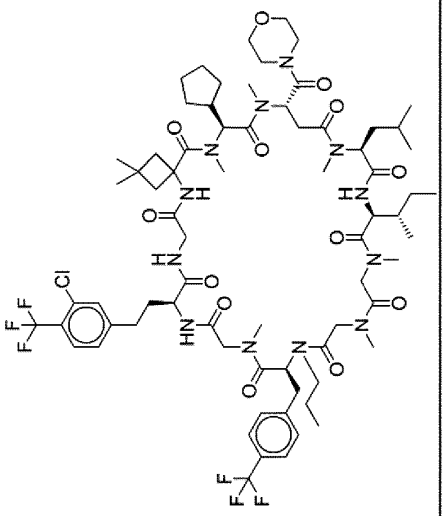
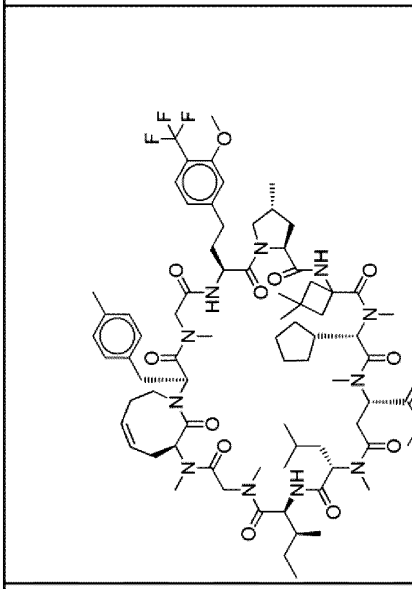
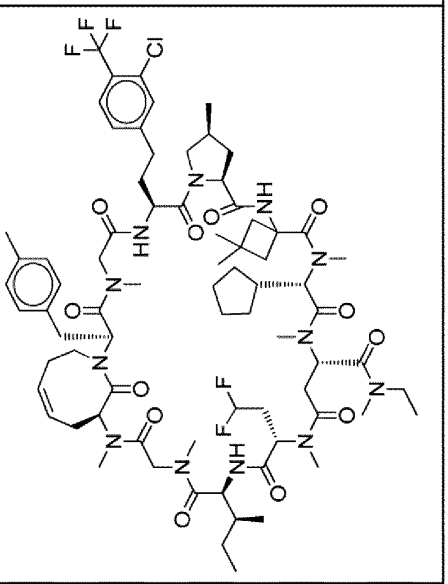
	
PP1890	PP1892
	
PP1889	PP1891

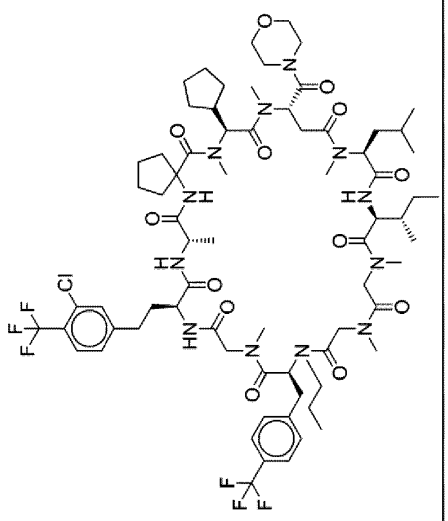
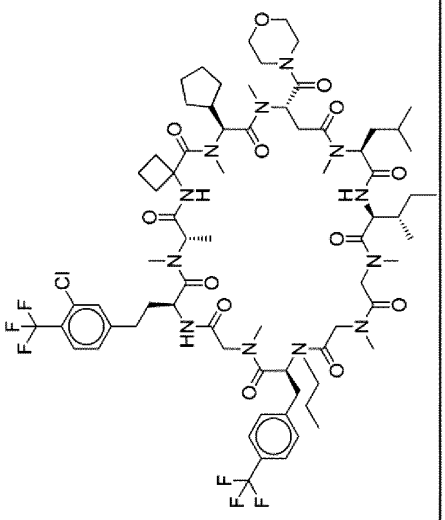
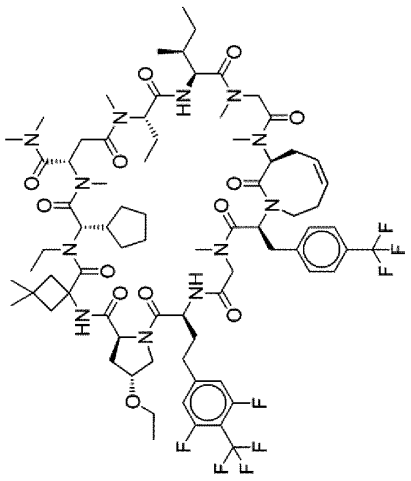
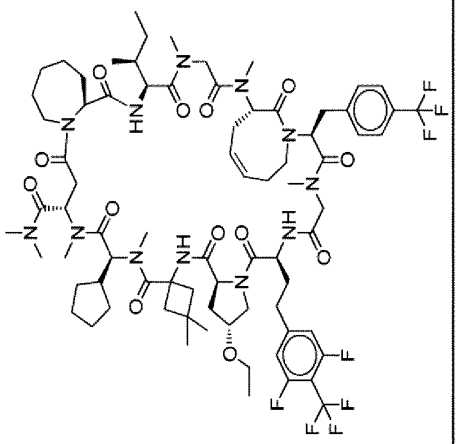
	
PP189 4	PP189 6
	
PP189 3	PP189 5

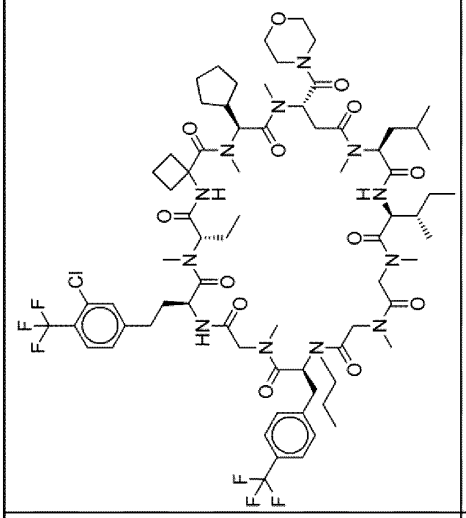
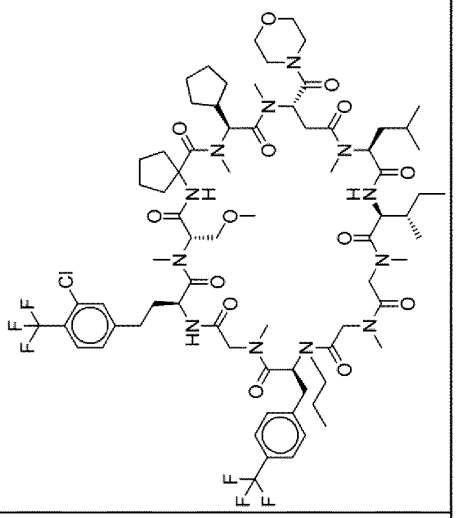
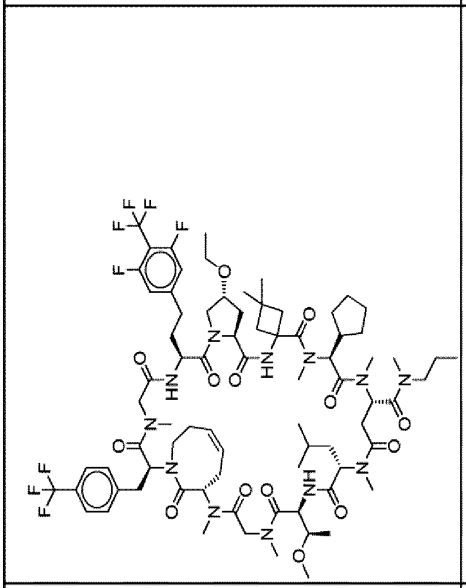
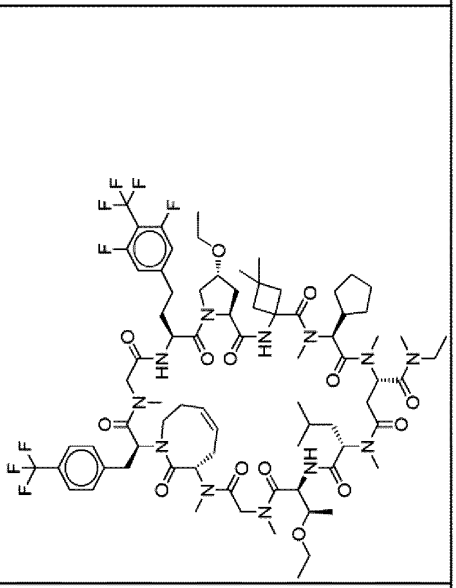
	
PP1898	PP1900
	
PP1897	PP1899

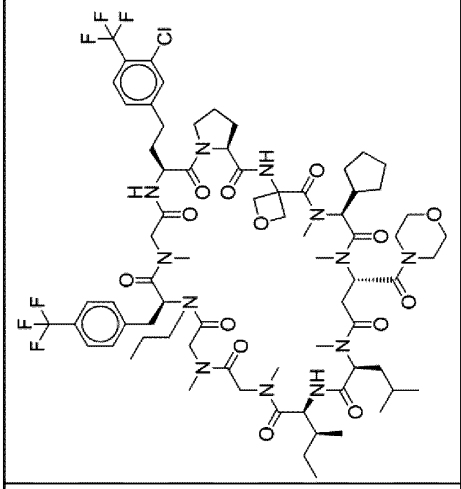
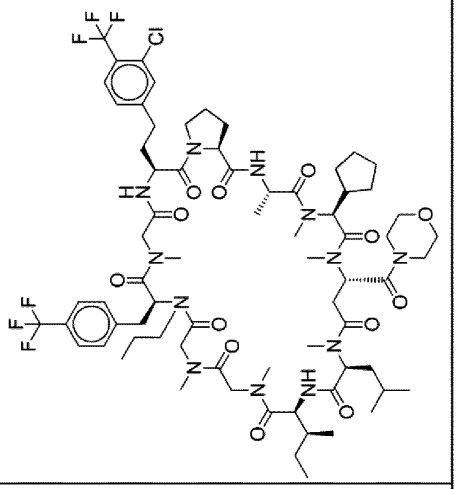
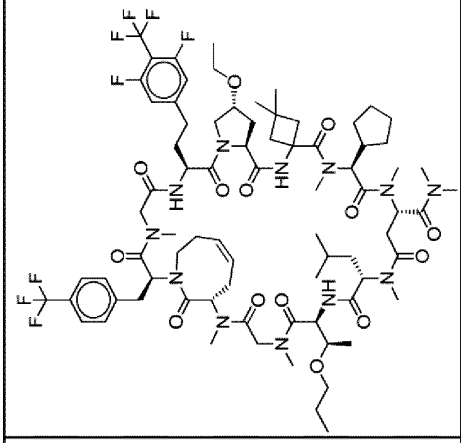
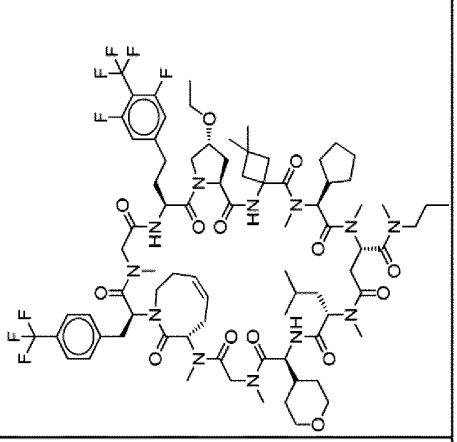
	
PP190 2	PP190 4
	
PP190 1	PP190 3

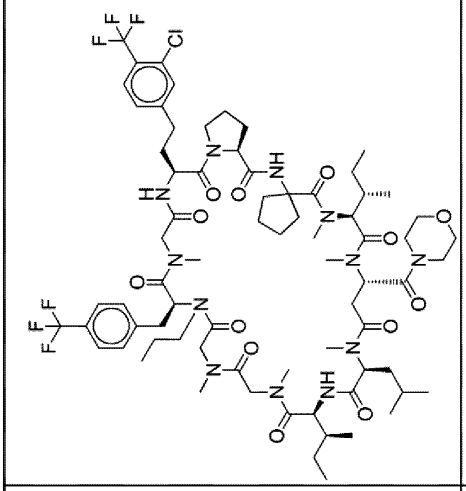
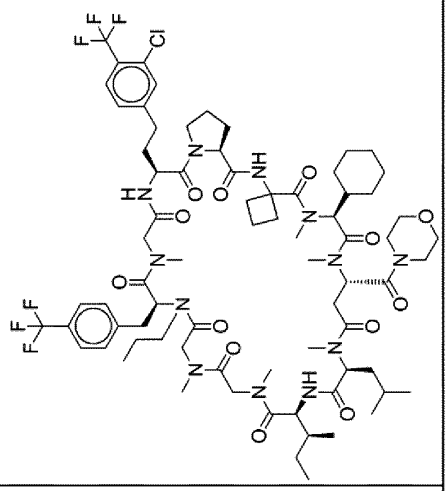
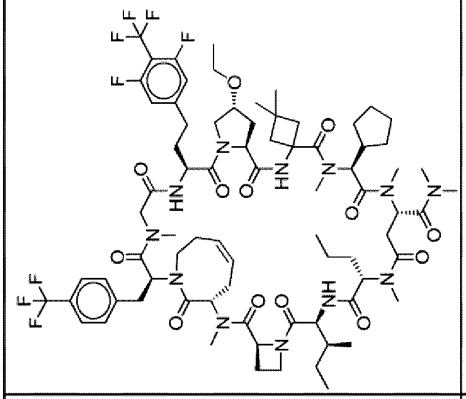
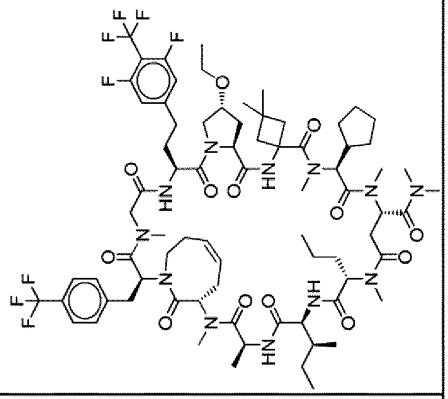
	
PP190 6	PP190 8
	
PP190 5	PP190 7

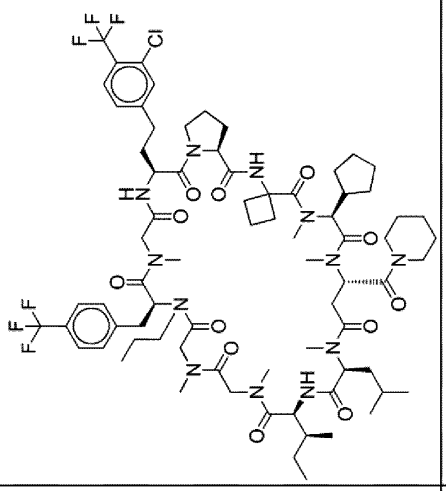
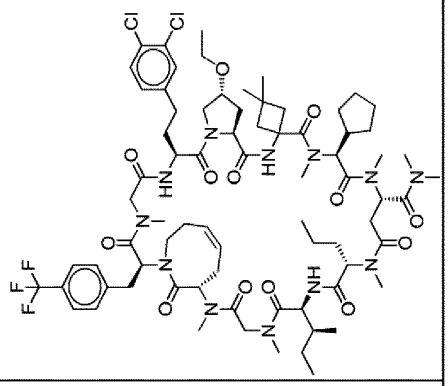
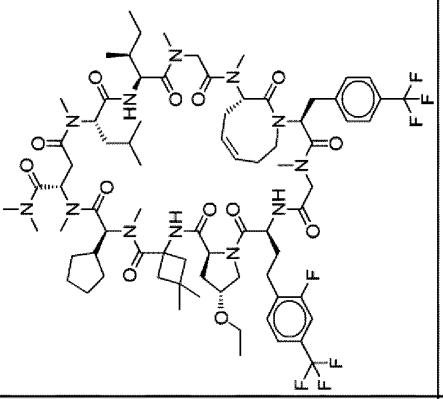
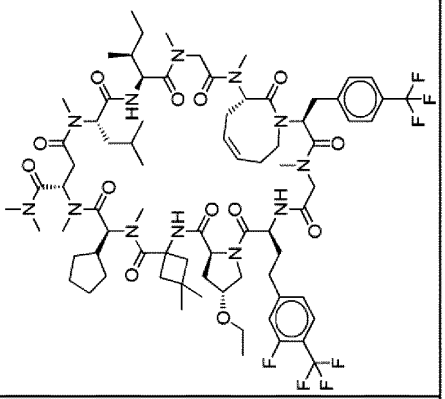
	
PP1910	PP1912
	
PP1909	PP1911

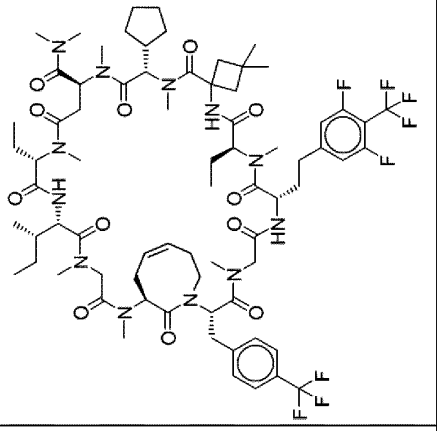
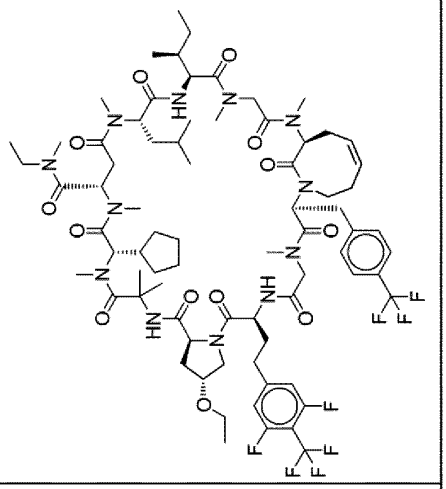
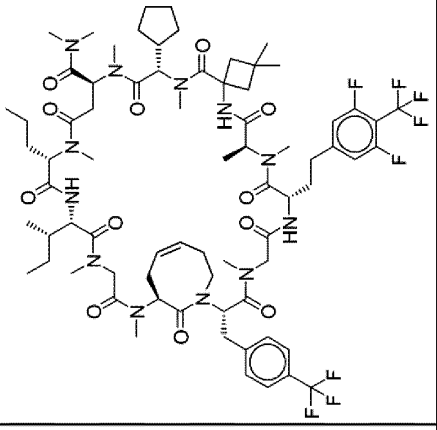
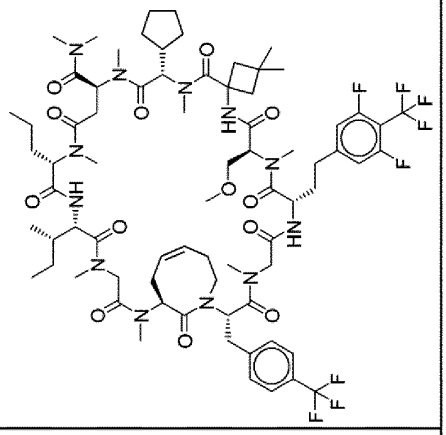
	
PP191 4	PP191 6
	
PP191 3	PP191 5

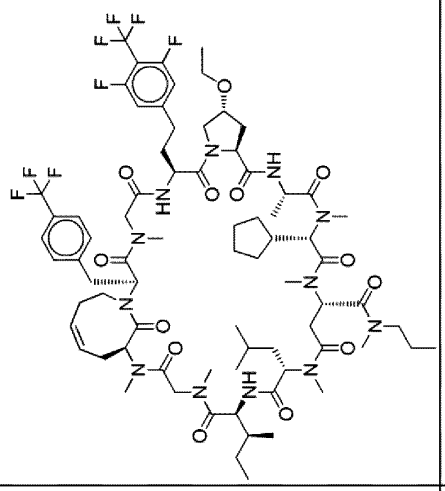
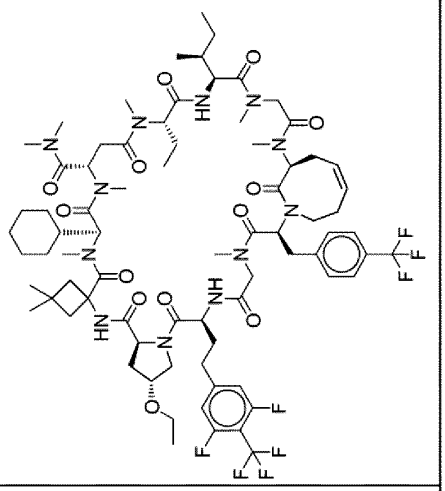
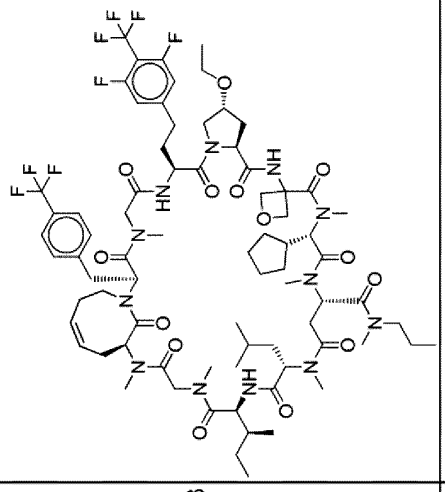
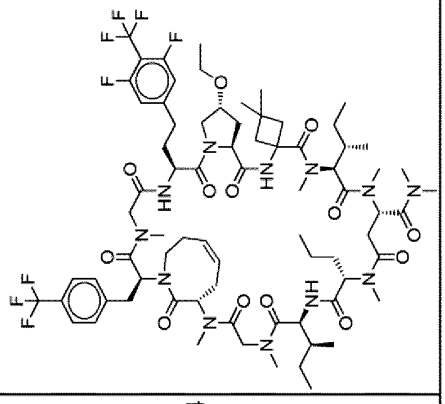
	
PP1918	PP1920
	
PP1917	PP1919

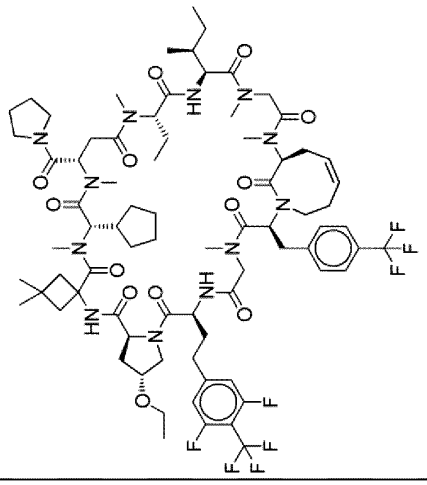
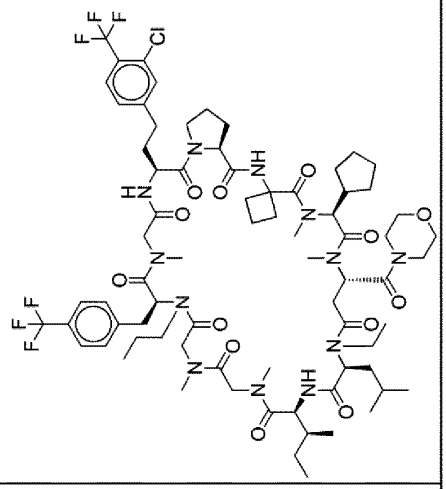
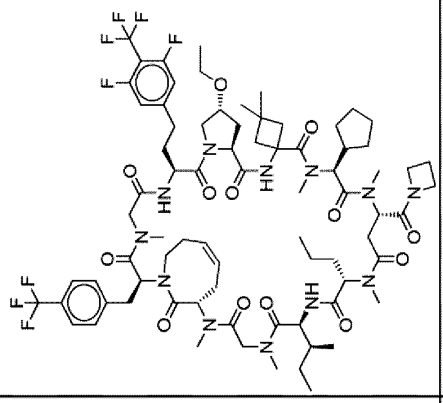
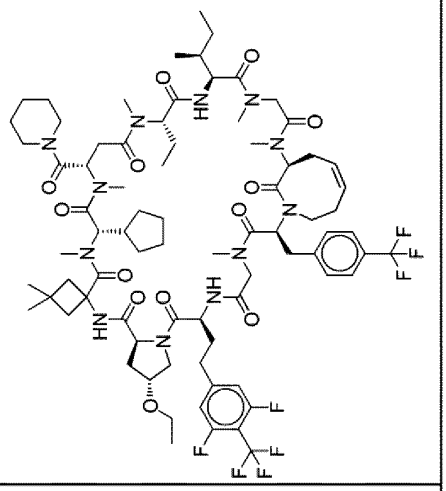
	
PP192 2	PP192 4
	
PP192 1	PP192 3

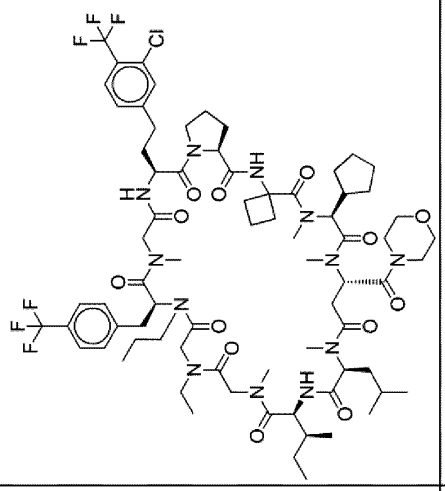
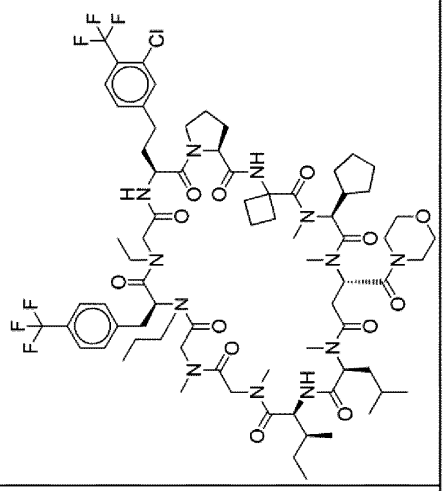
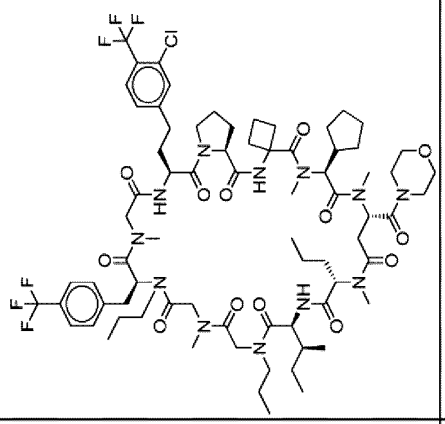
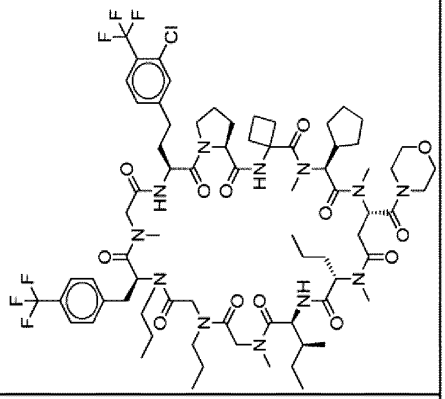
	
PP1926	PP1928
	
PP1925	PP1927

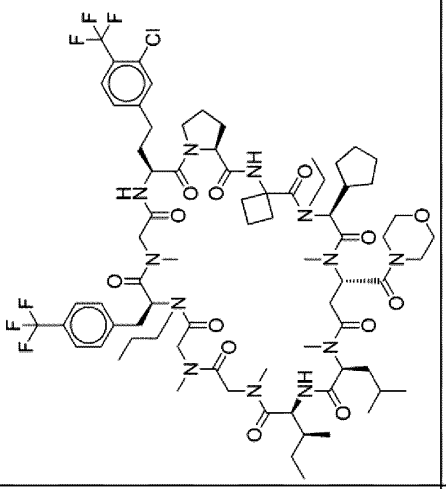
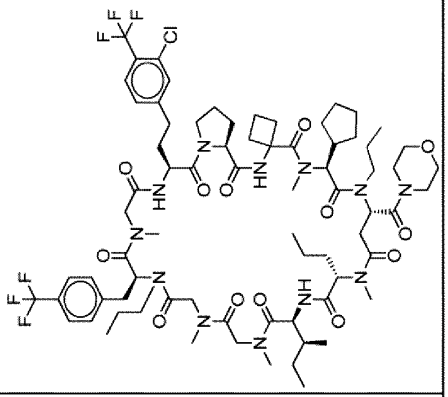
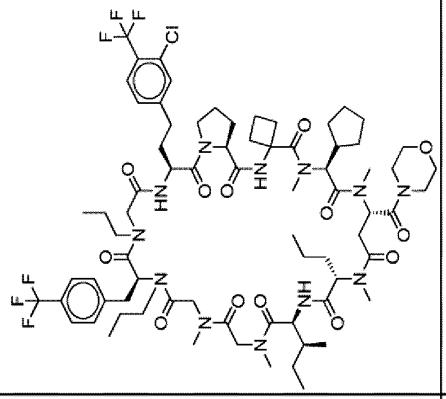
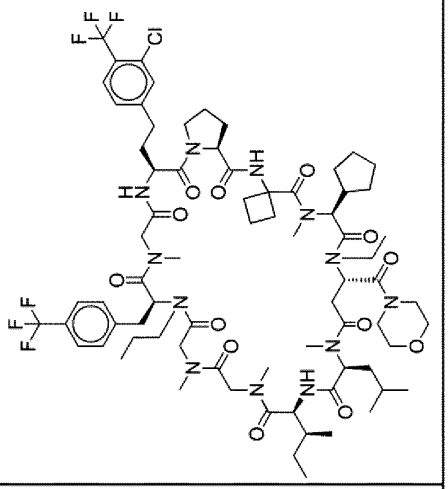
	
PP1930	PP1932
	
PP1929	PP1931

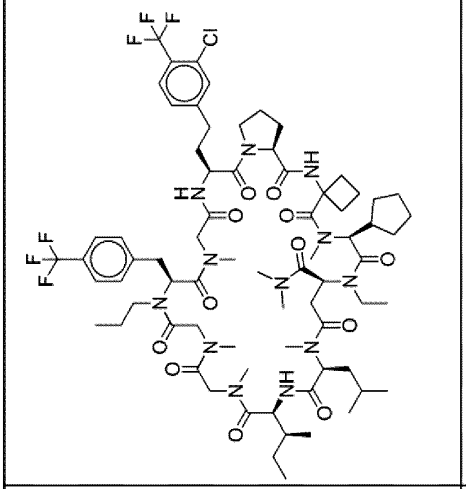
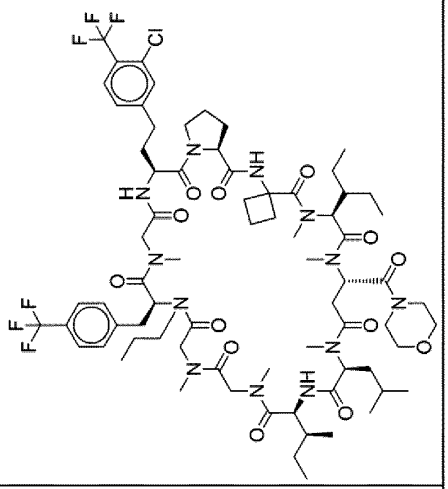
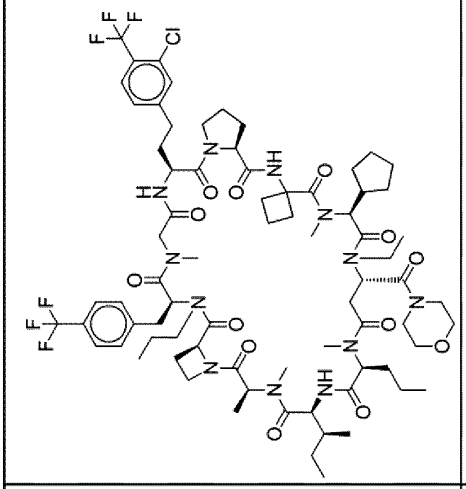
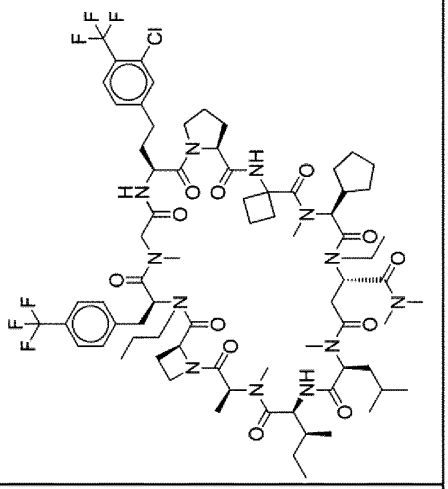
	
PP193 5	PP193 7
	
PP193 4	PP193 6

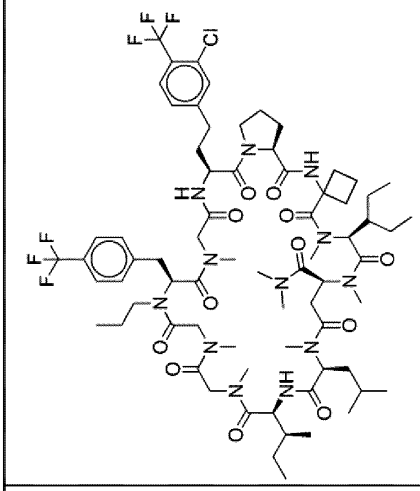
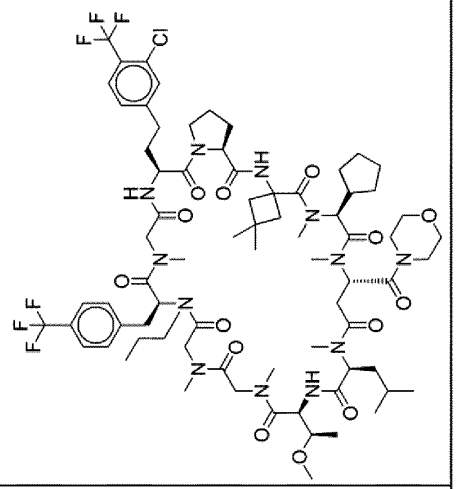
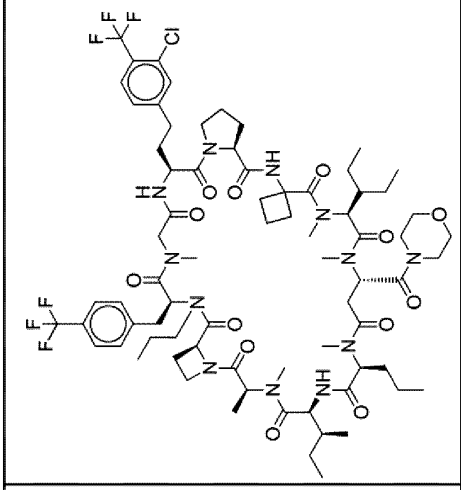
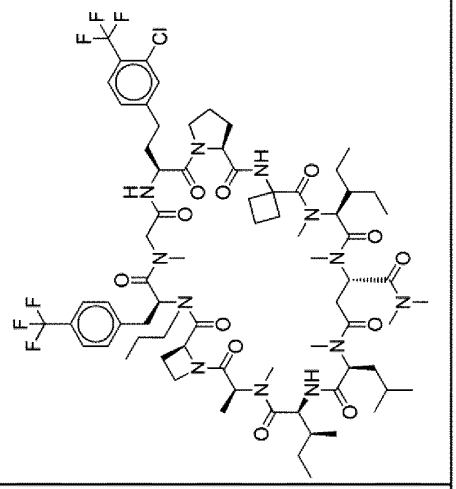
	
PP193 9	PP194 2
	
PP193 8	PP194 1

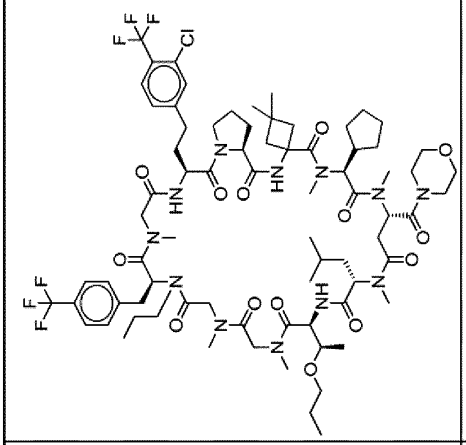
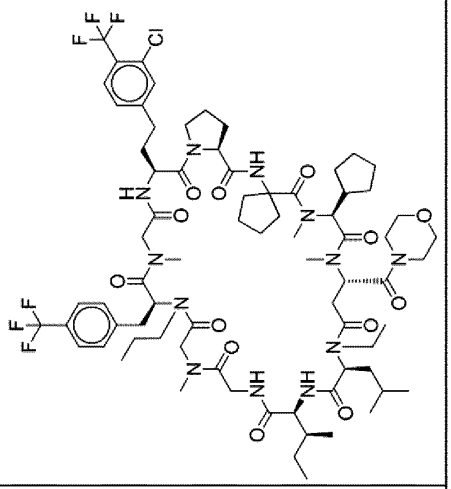
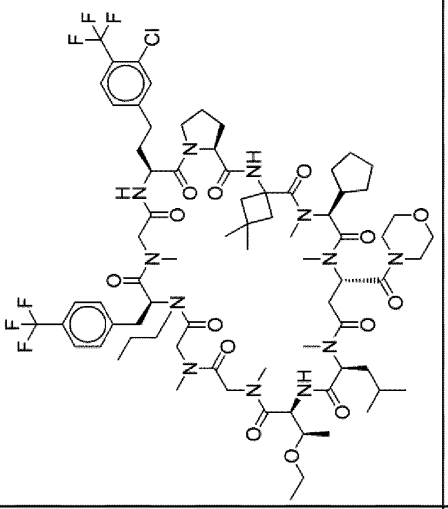
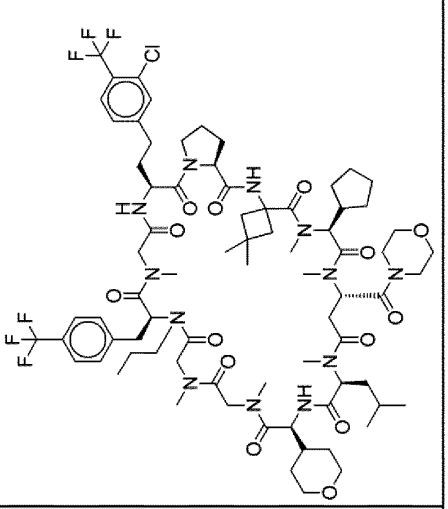
	
PP194 4	PP194 6
	
PP194 3	PP194 5

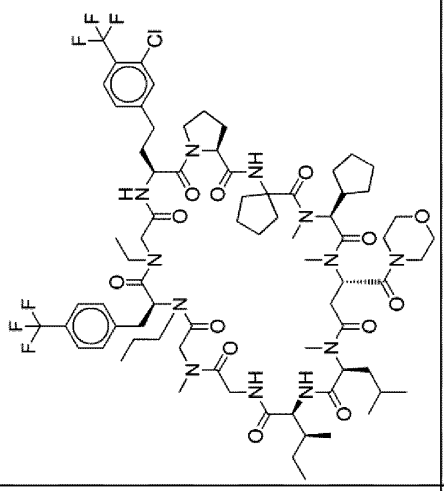
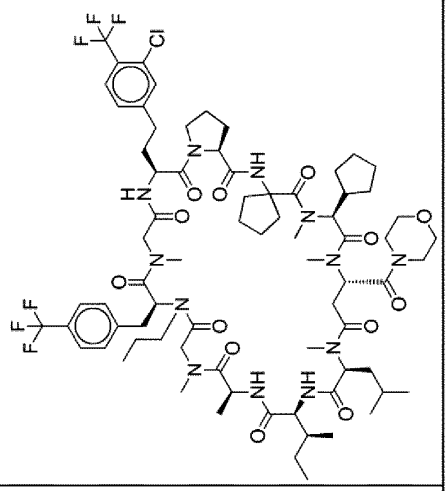
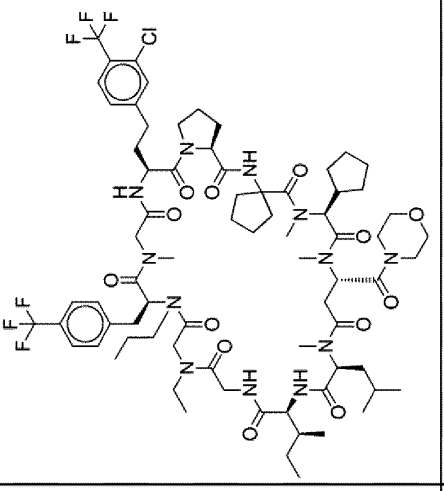
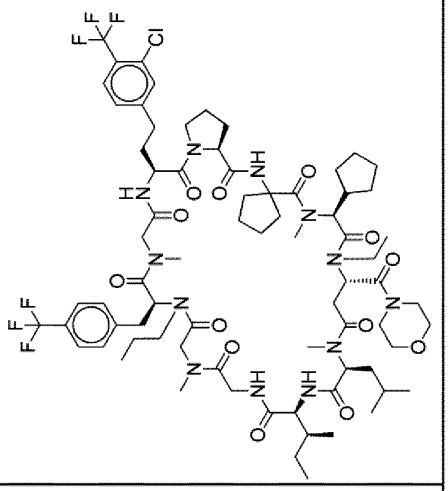
	
PP1948	PP1950
	
PP1947	PP1949

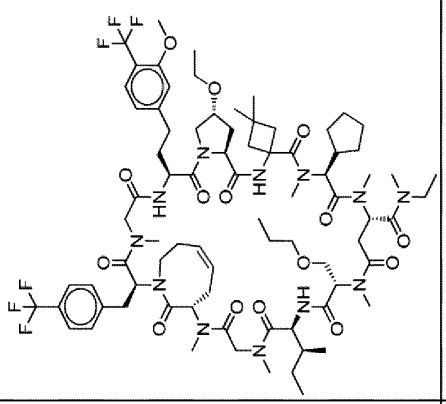
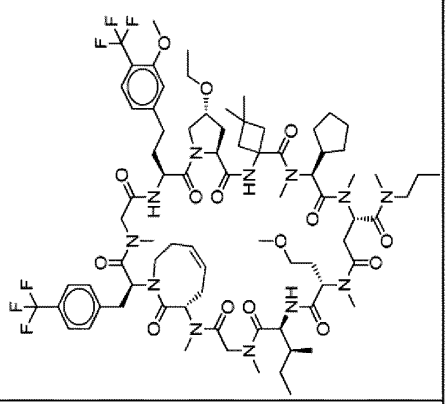
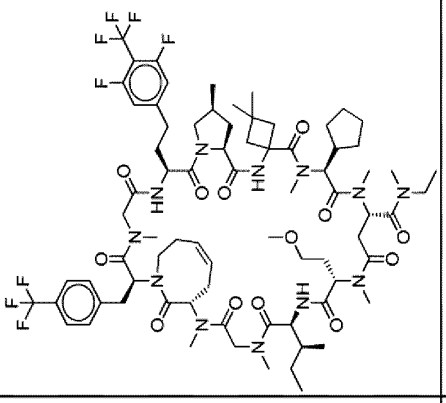
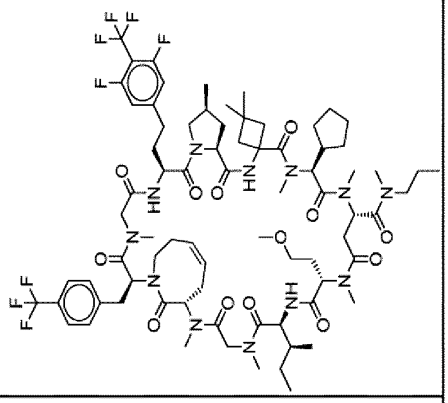
	
PP195 2	PP195 4
	
PP195 1	PP195 3

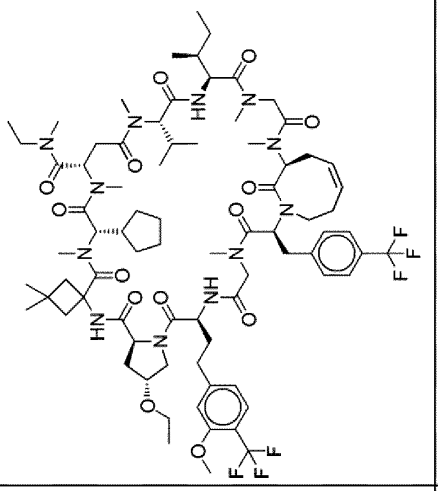
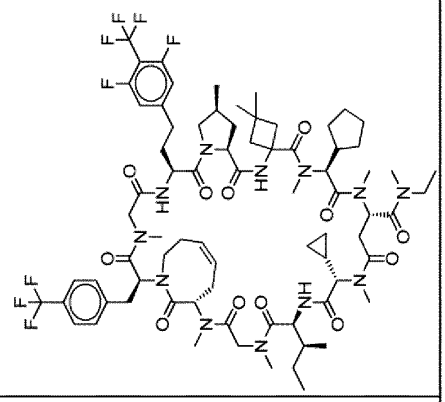
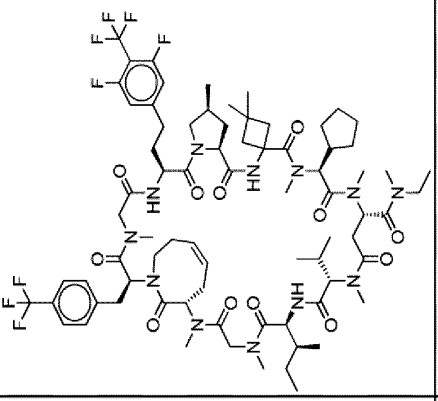
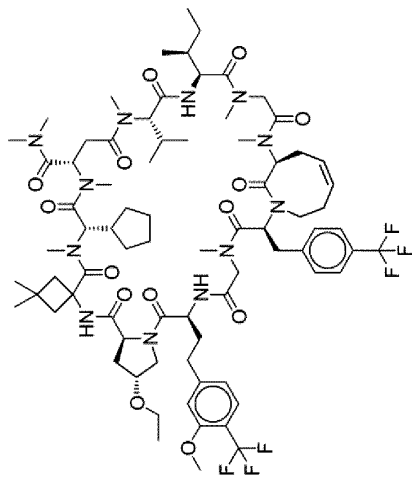
	
PP1956	PP1958
	
PP1955	PP1957

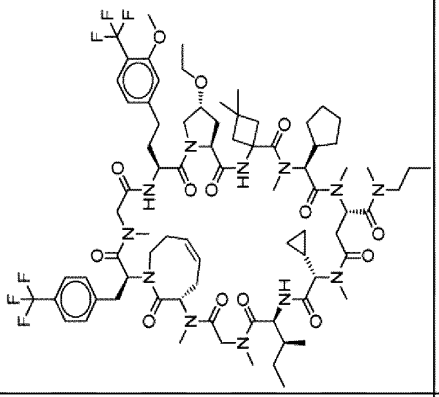
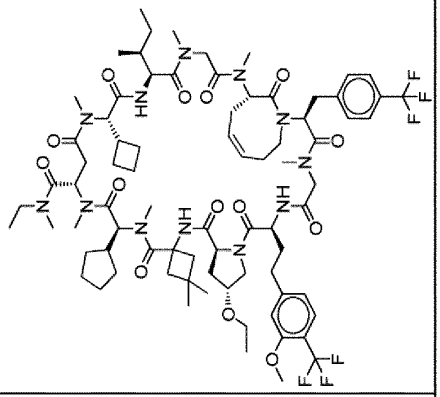
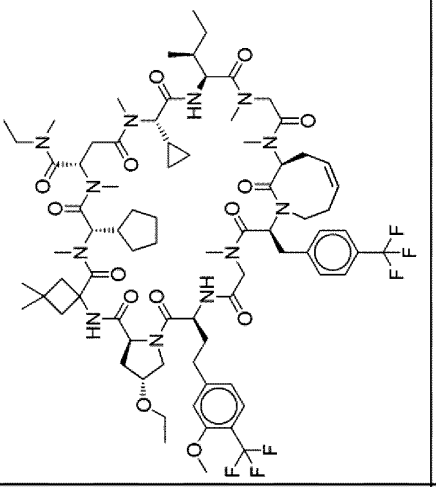
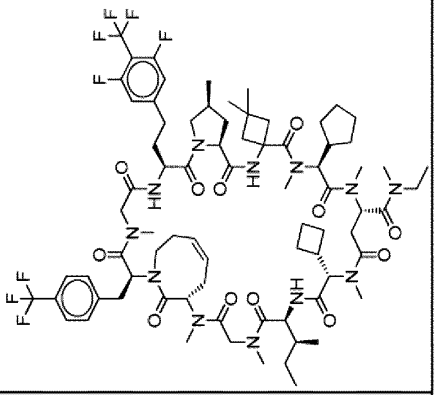
	
PP1960	PP1963
	
PP1959	PP1961

	
PP1965	PP1967
	
PP1964	PP1966

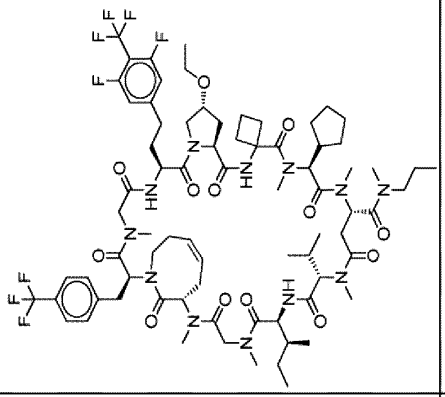
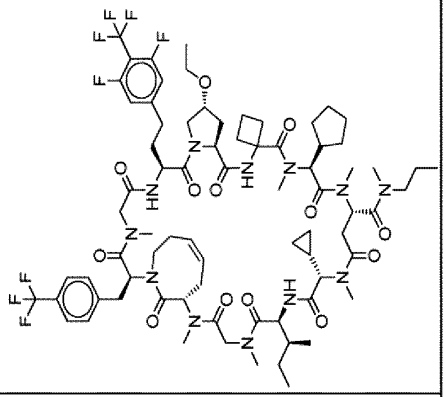
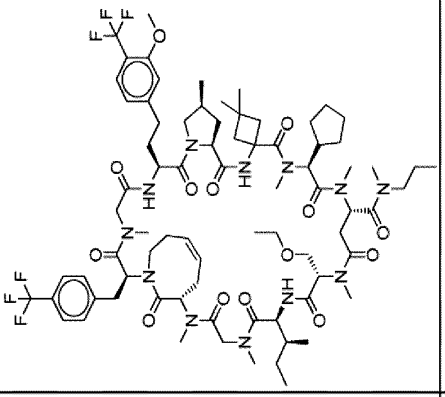
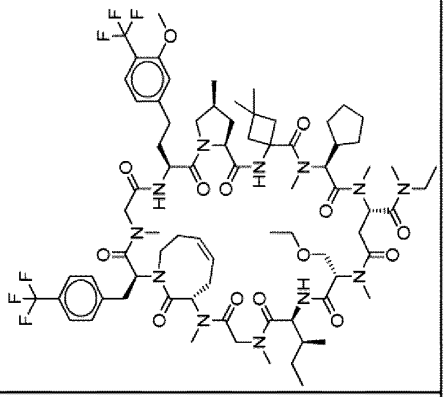
	
PP1969	PP1971
	
PP1968	PP1970

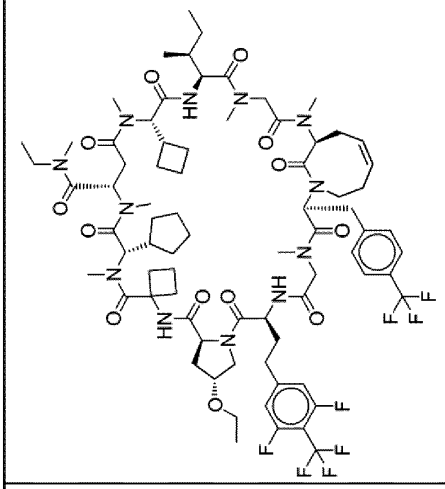
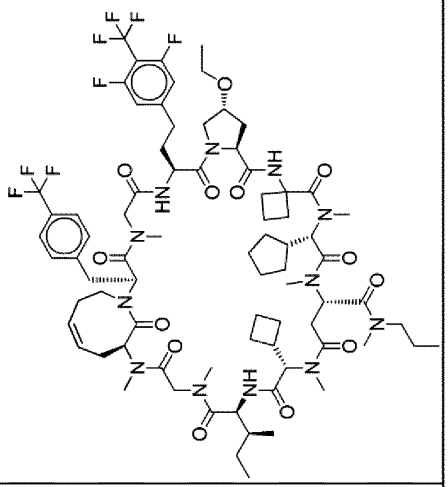
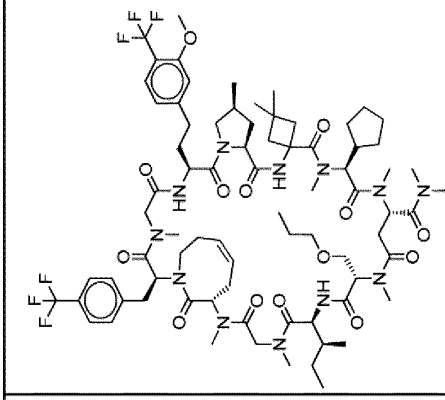
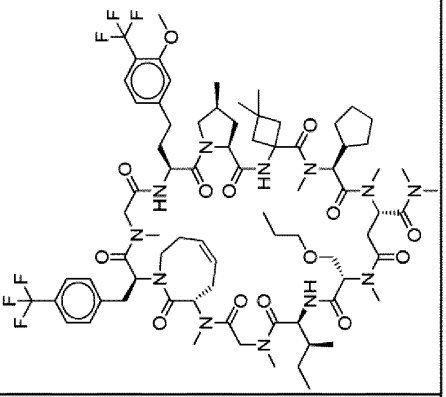
	
PP197 3	PP197 5
	
PP197 2	PP197 4

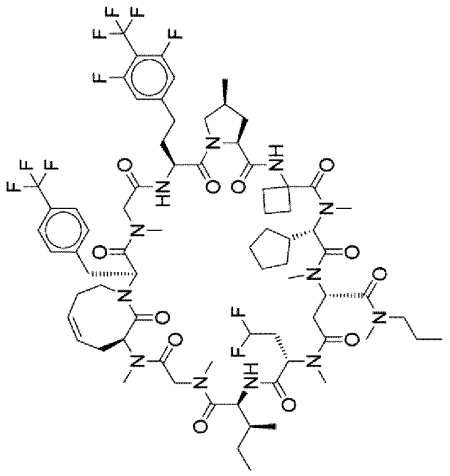
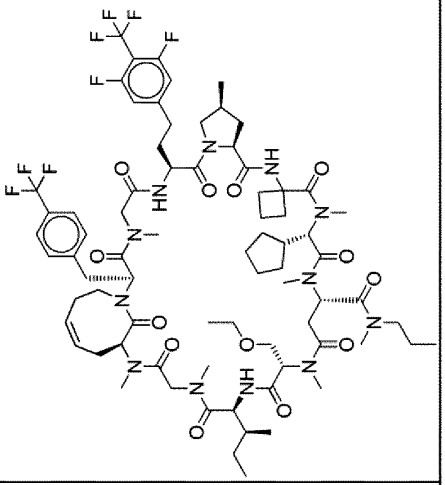
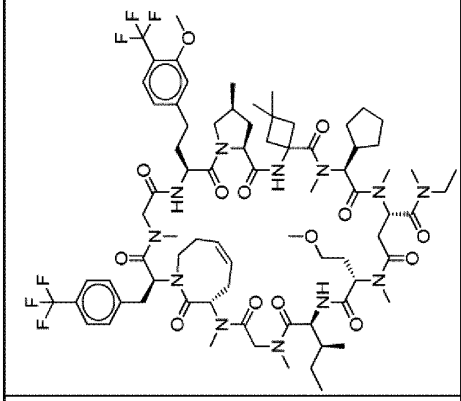
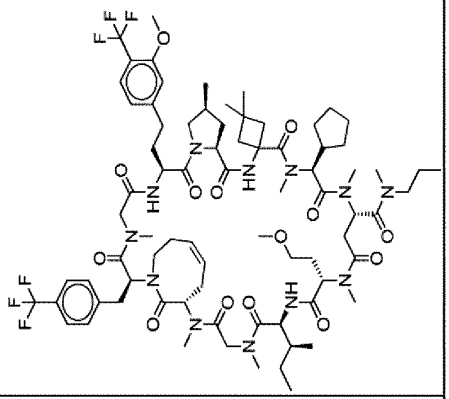
	
PP1977	PP1980
	
PP1976	PP1979

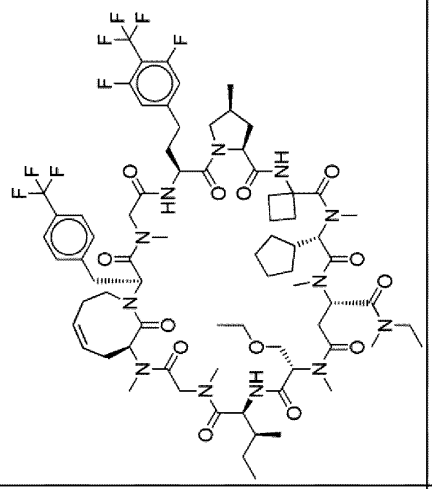
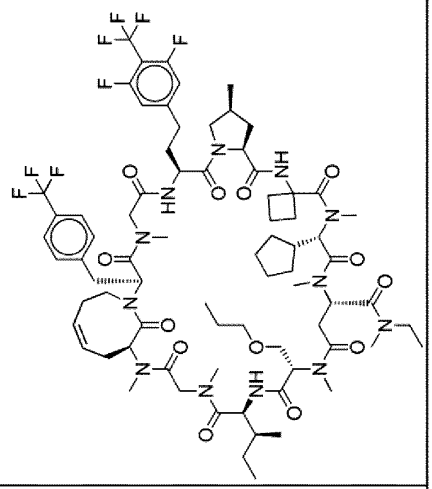
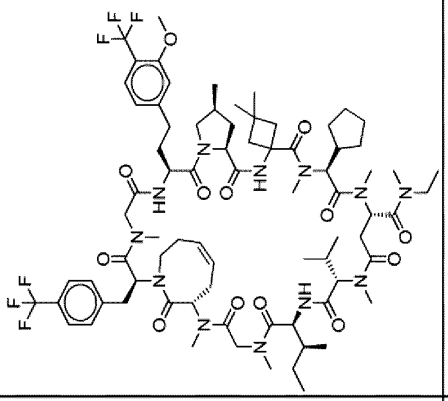
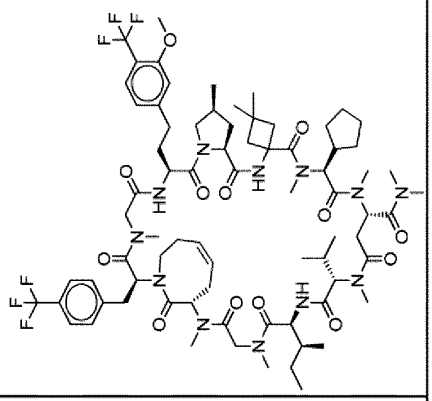
	
PP198 3	PP198 5
	
PP198 1	PP198 4

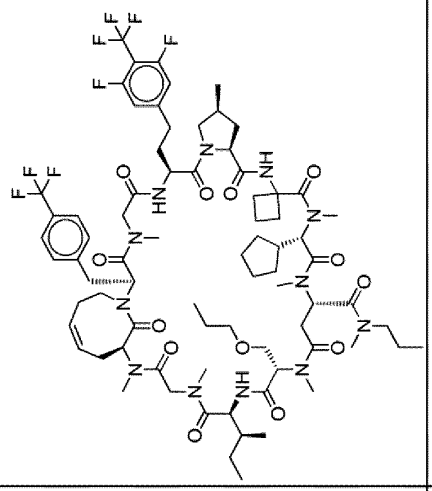
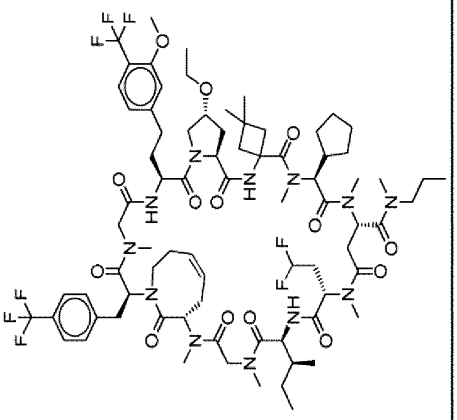
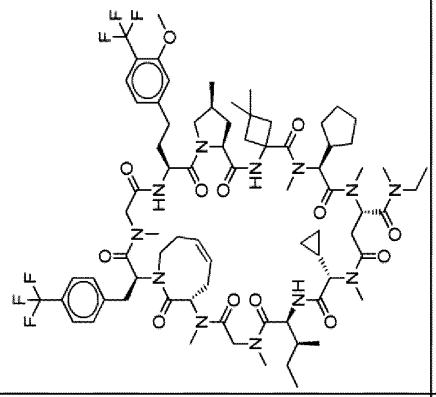
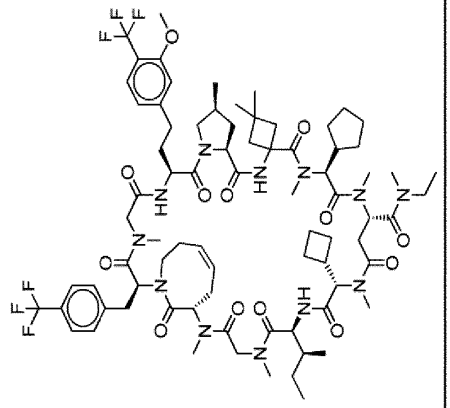
PP1988	PP1990
PP1987	PP1989

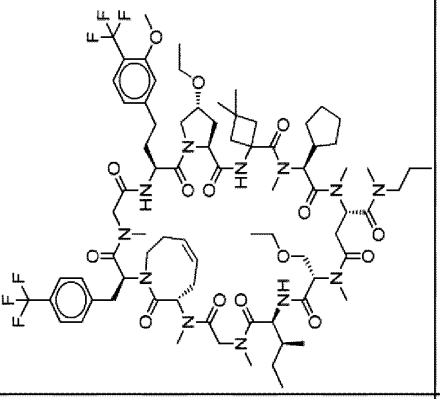
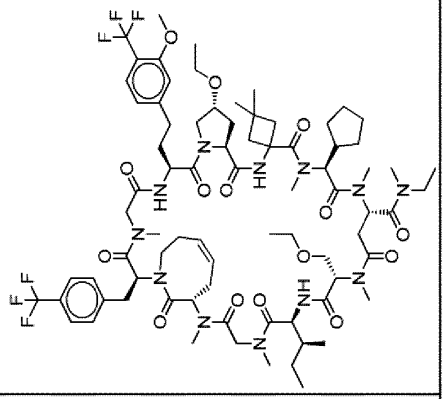
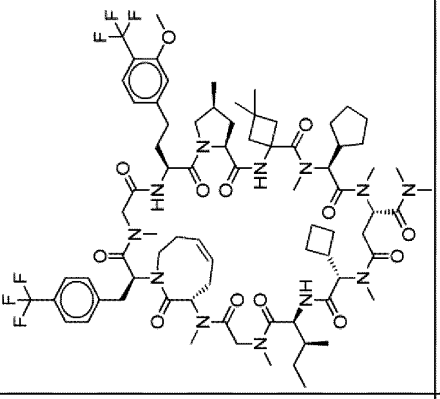
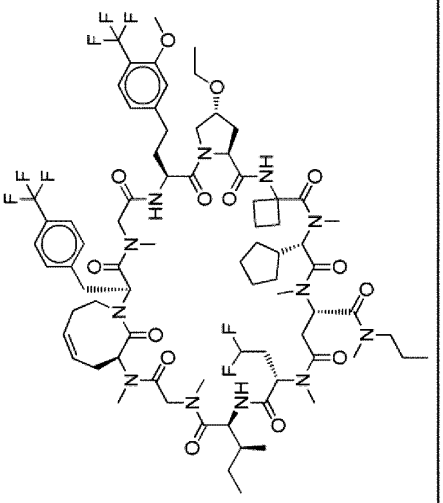
	
PP199 2	PP199 4
	
PP199 1	PP199 3

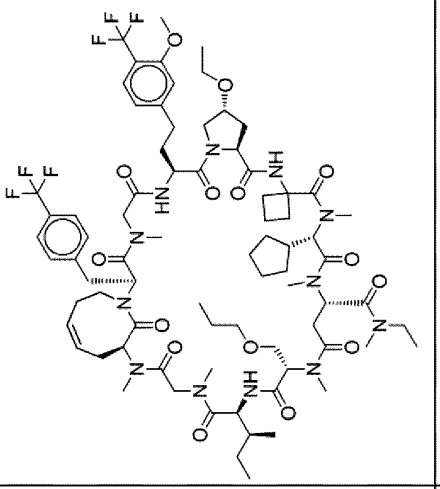
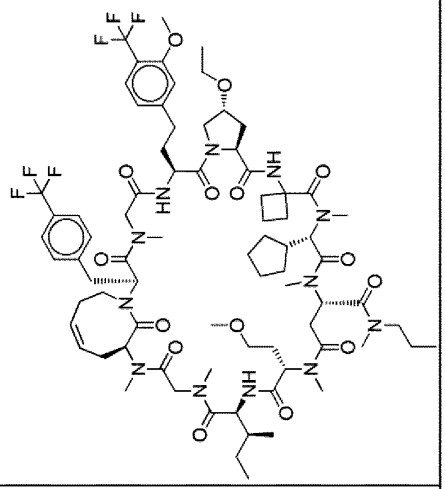
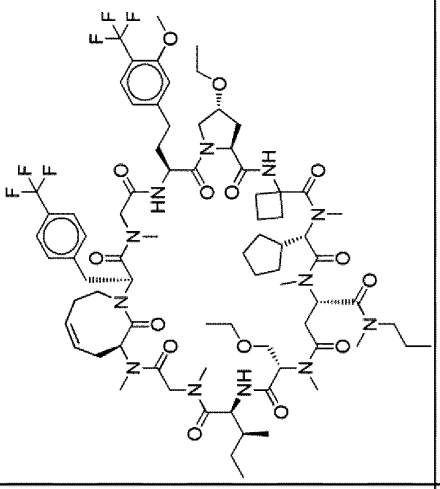
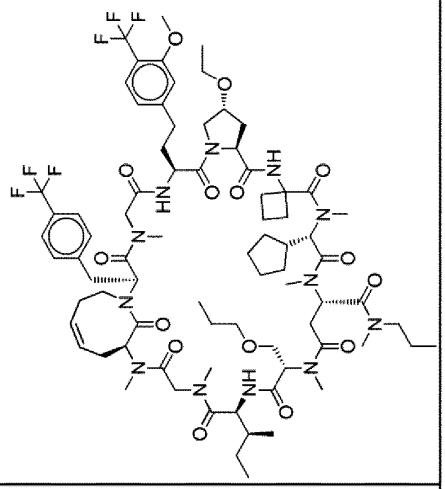
	
PP199 6	PP199 8
	
PP199 5	PP199 7

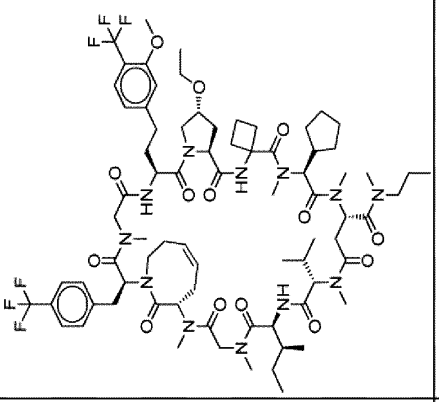
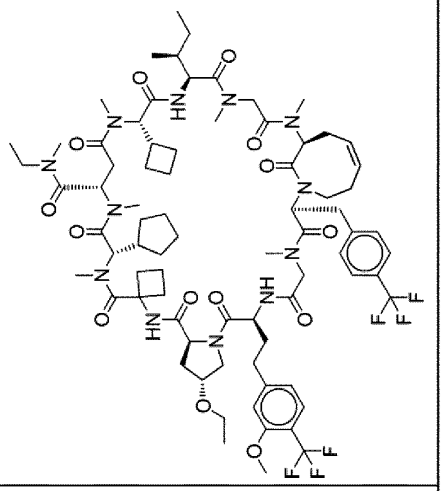
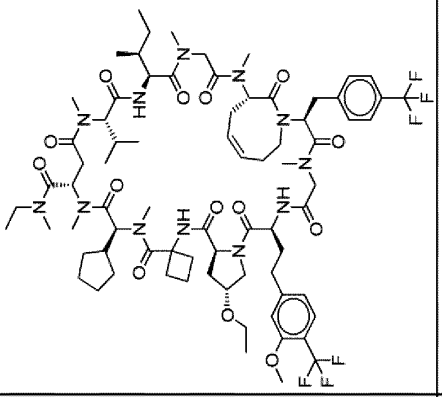
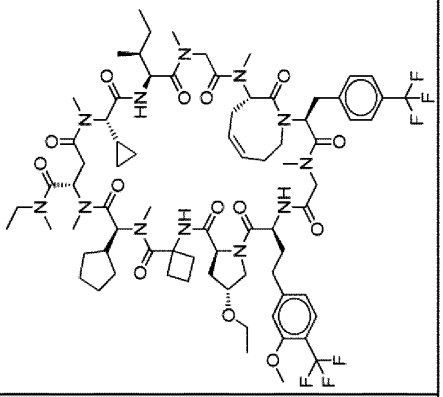
	
PP2000	PP2002
	
PP1999	PP2001

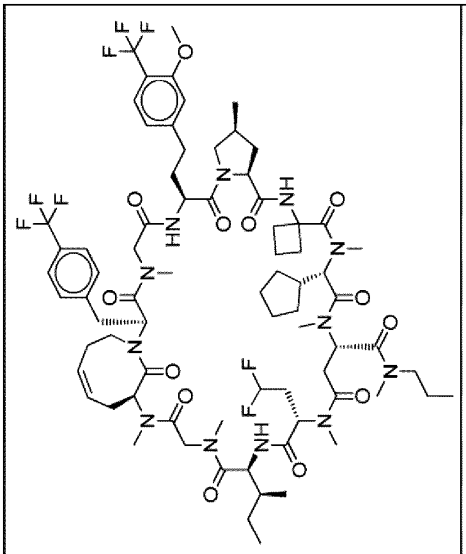
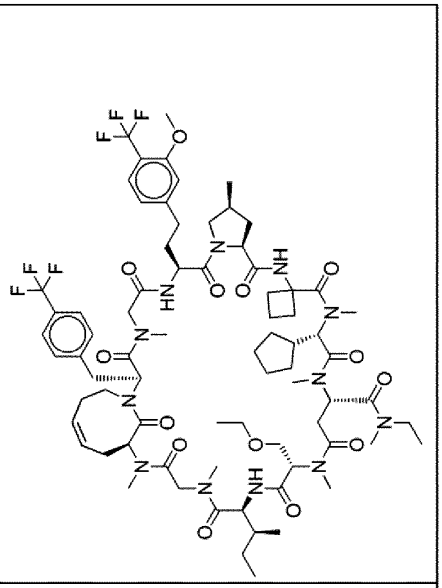
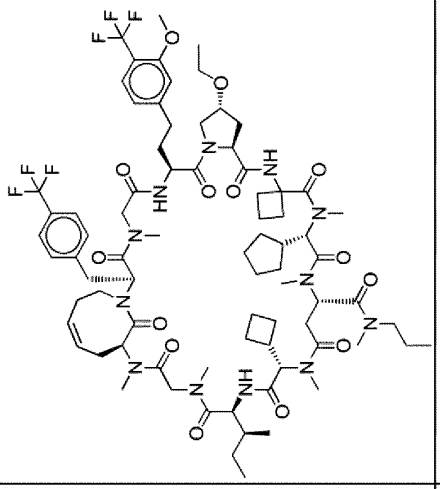
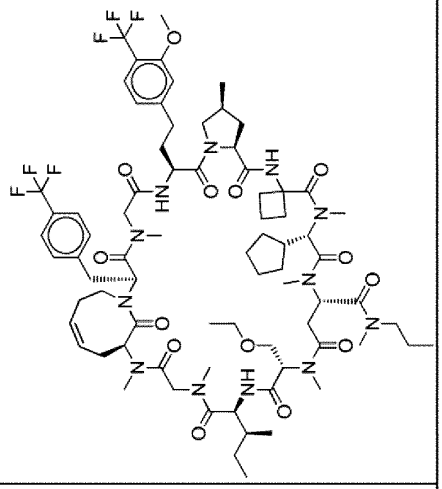
	
PP2004	PP2006
	
PP2003	PP2005

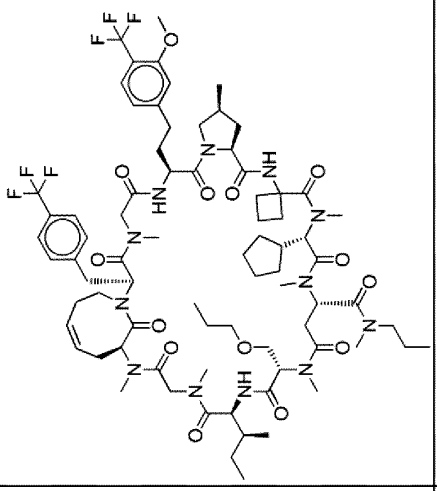
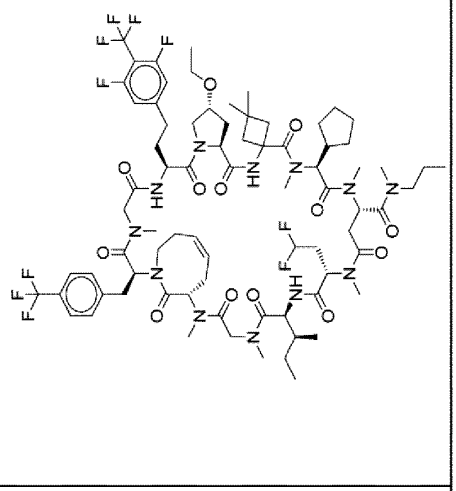
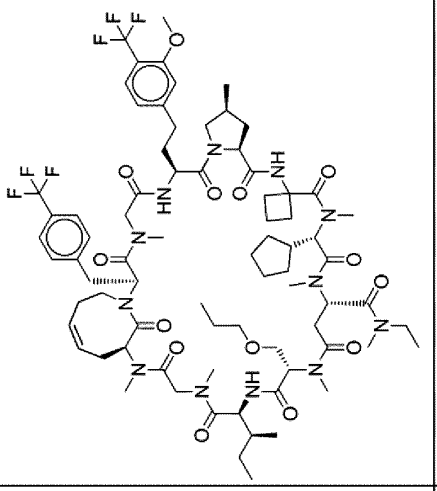
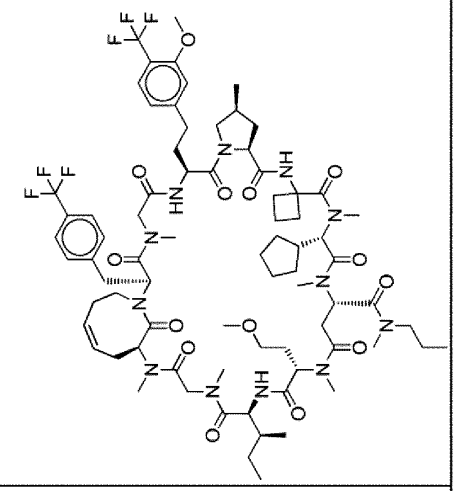
	
PP2008	PP2010
	
PP2007	PP2009

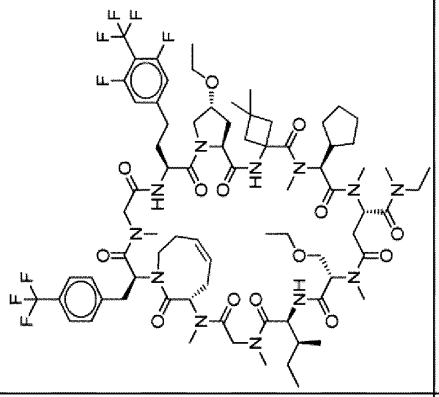
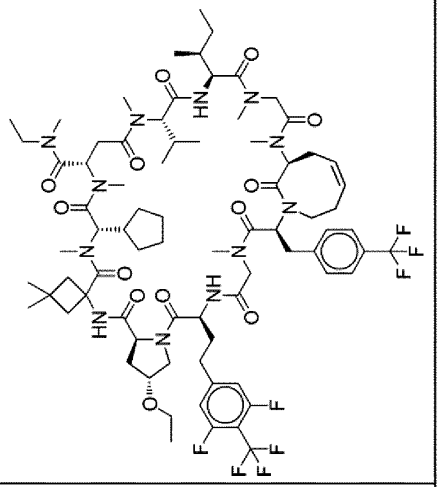
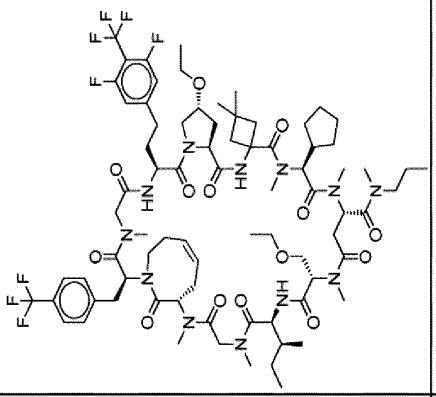
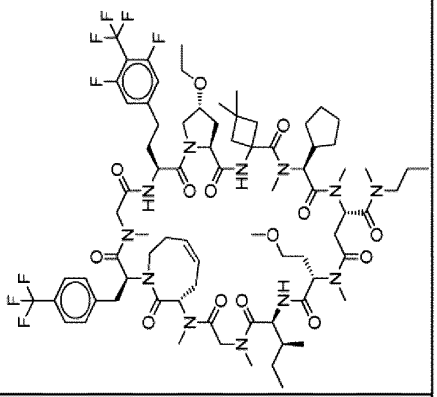
	
PP2012	PP2014
	
PP2011	PP2013

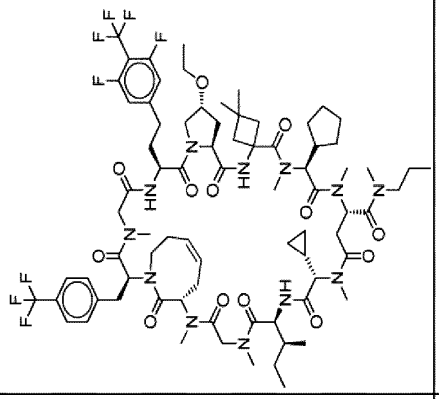
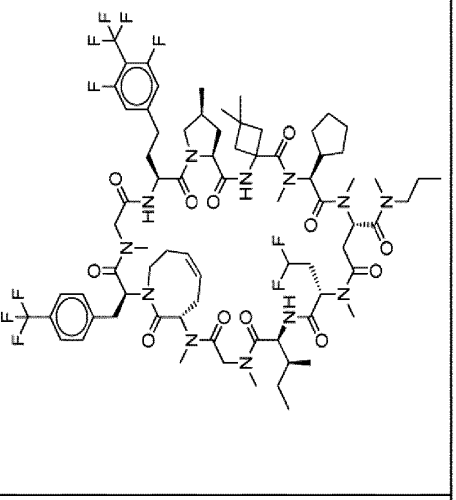
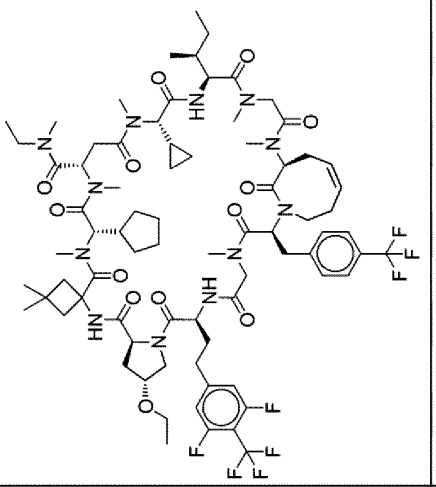
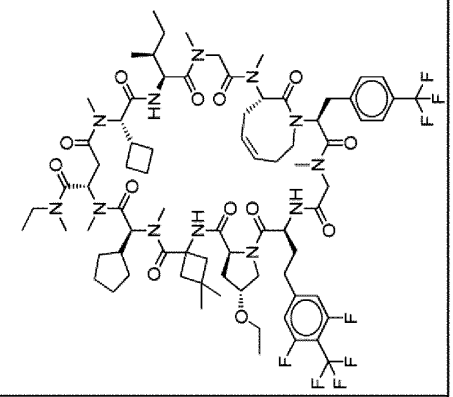
	
PP2016	PP2018
	
PP2015	PP2017

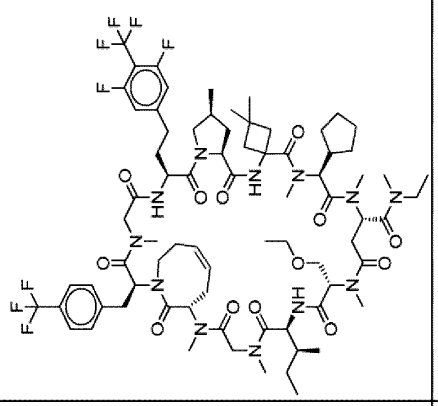
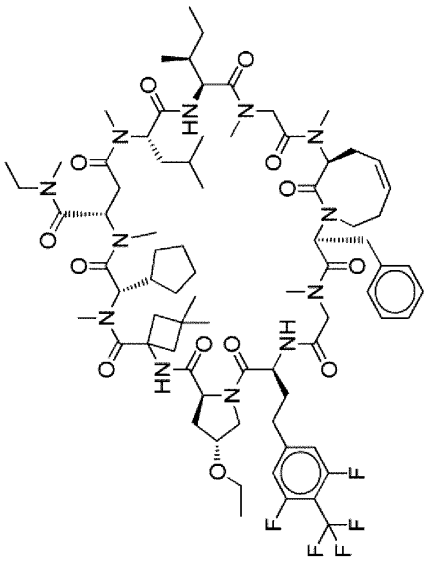
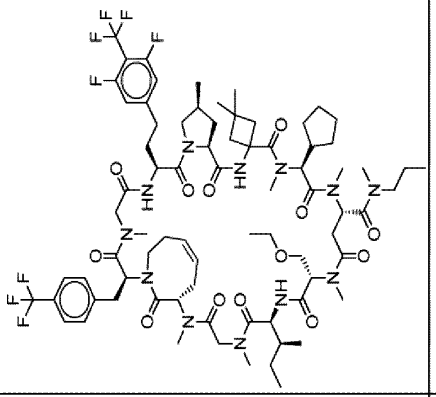
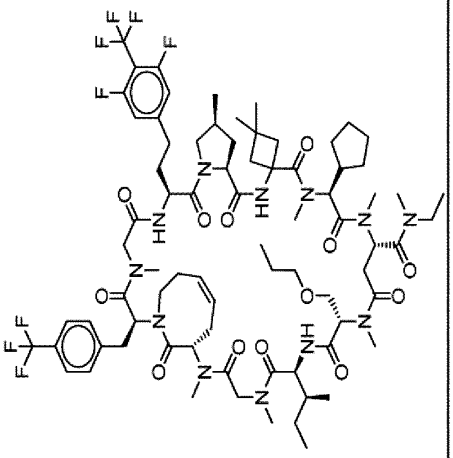
	
PP2020	PP2022
	
PP2019	PP2021

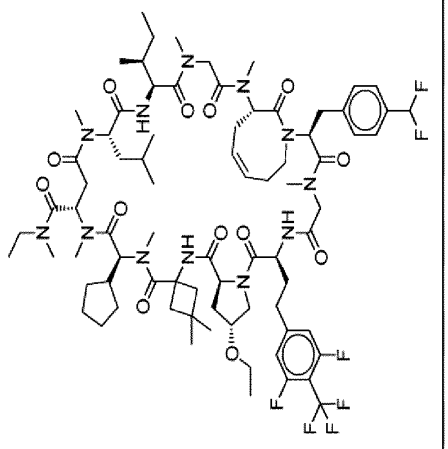
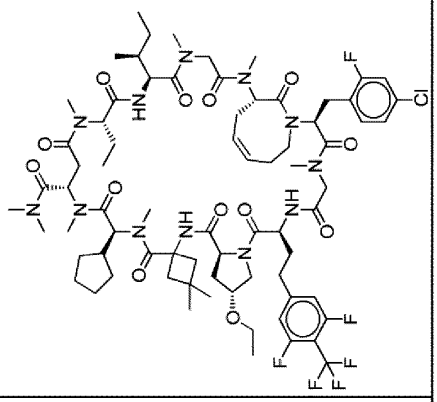
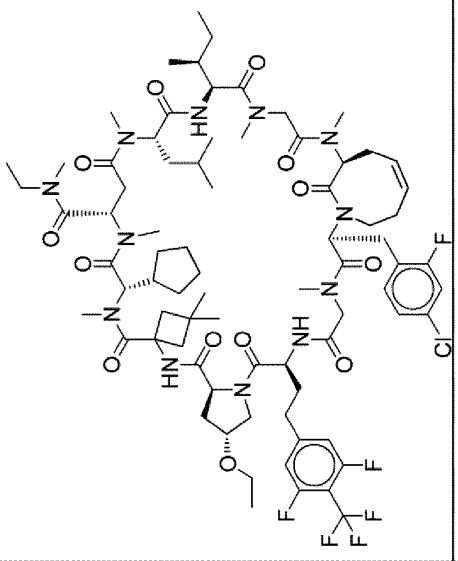
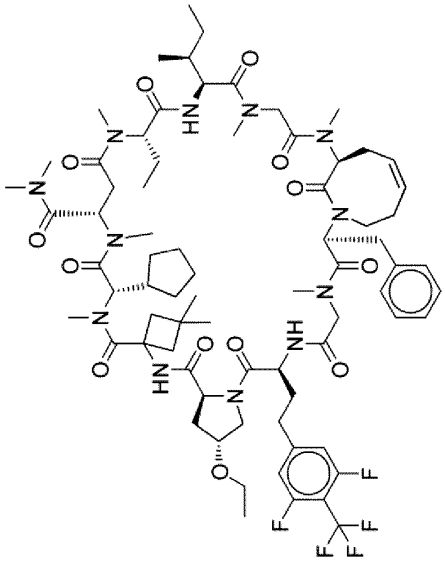
	
PP202 4	PP202 6
	
PP202 3	PP202 5

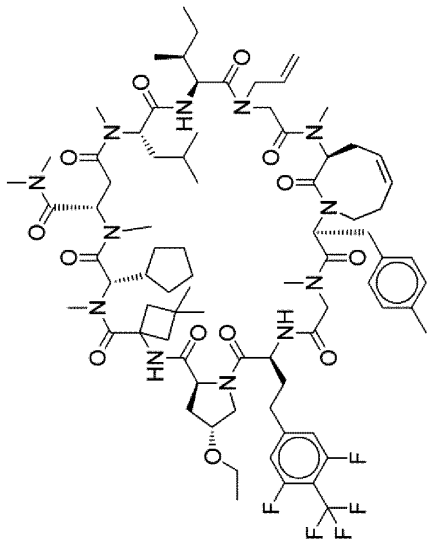
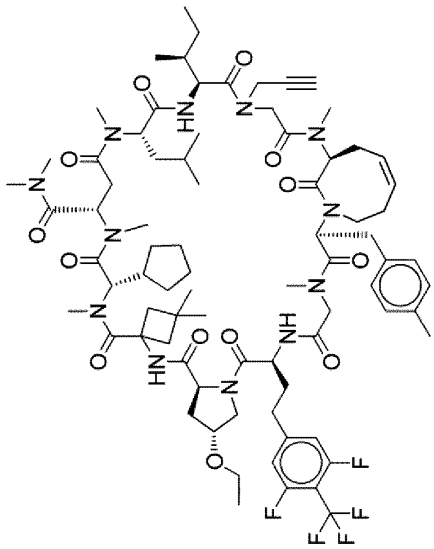
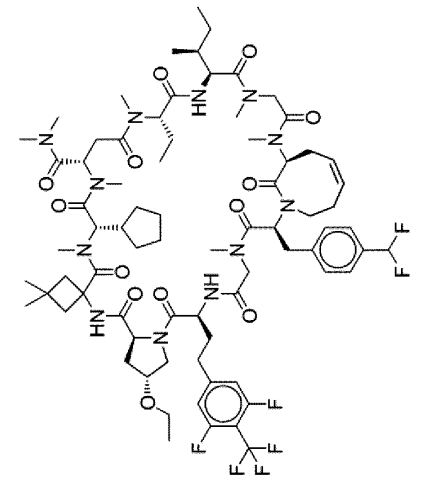
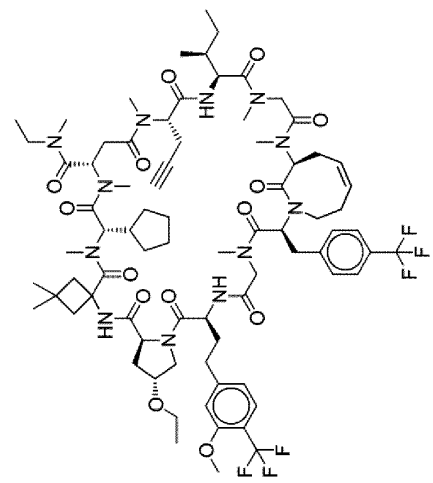
	
PP2028	PP2030
	
PP2027	PP2029

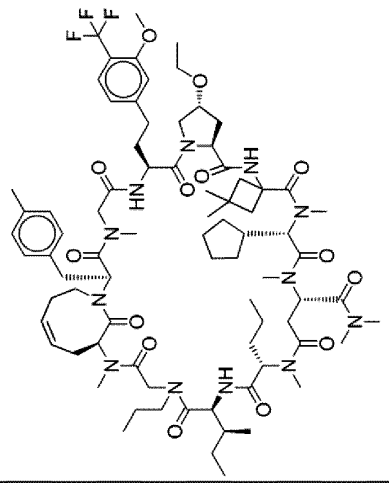
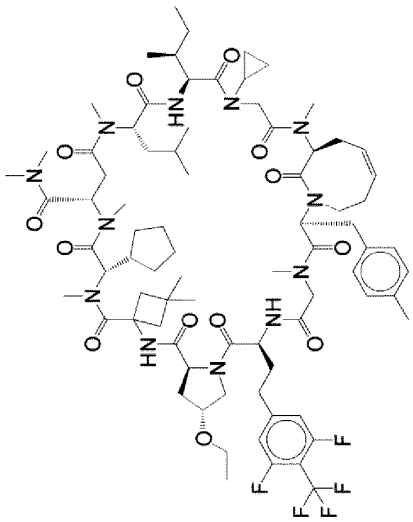
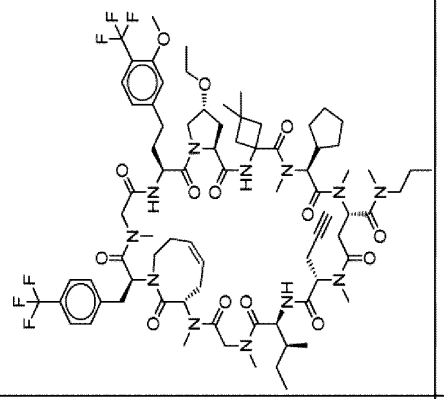
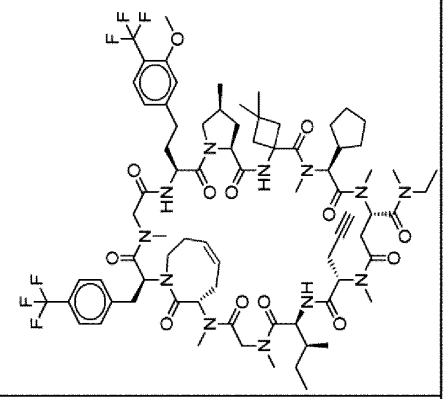
	
PP2032	PP2034
	
PP2031	PP2033

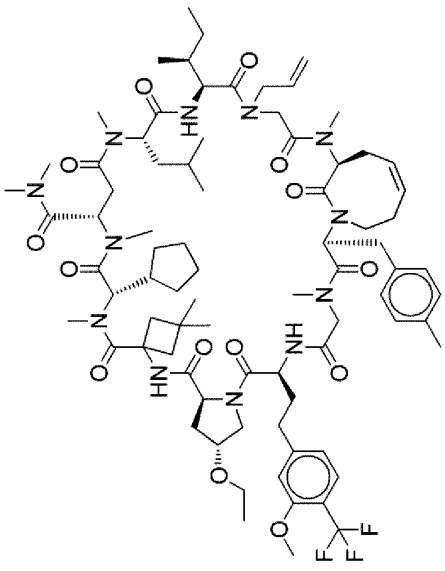
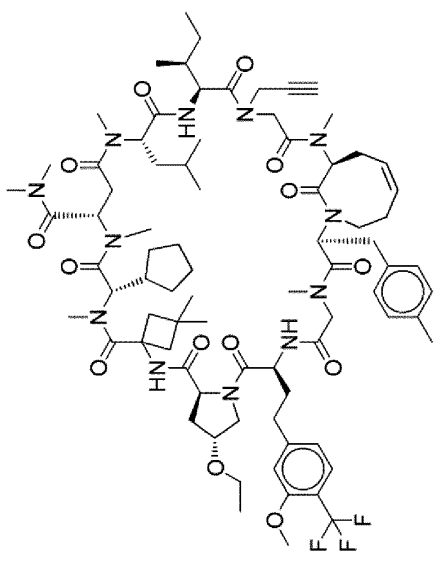
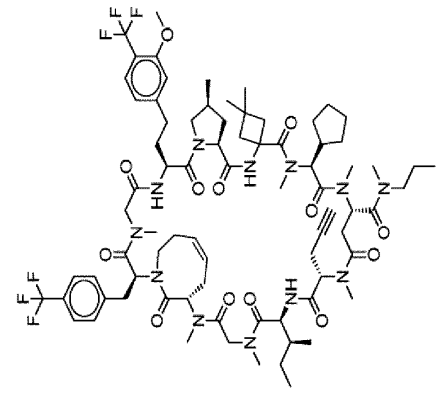
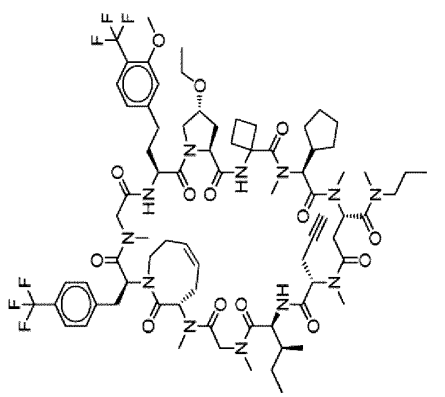
	
PP2037	PP2040
	
PP2036	PP2038

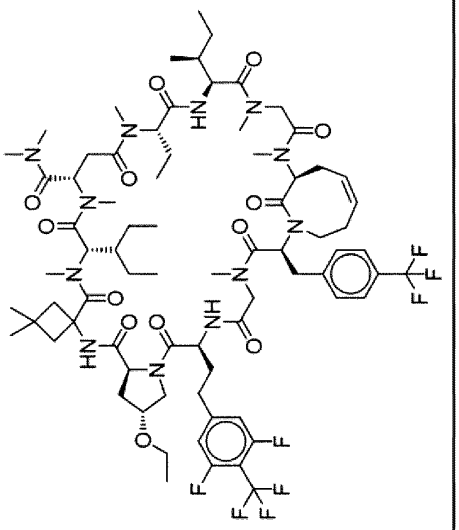
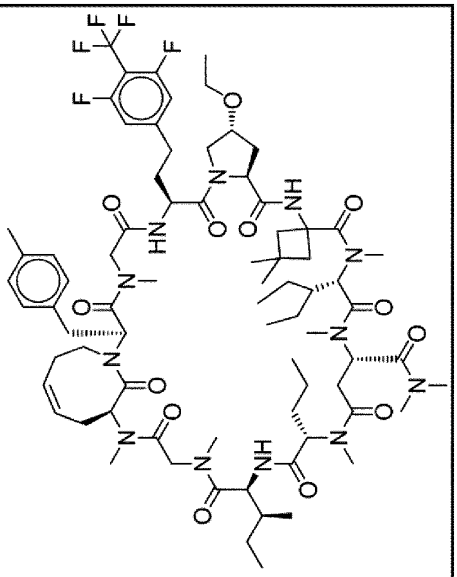
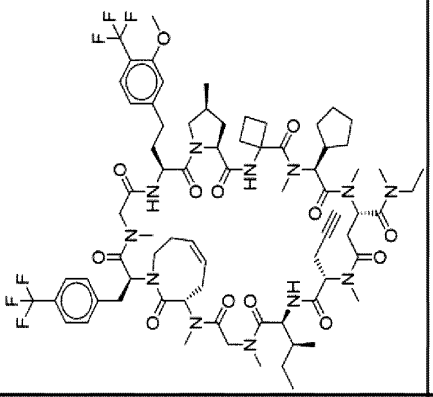
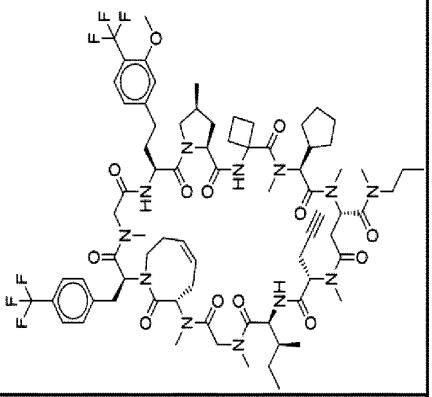
	
PP204 2	PP204 4
	
PP204 1	PP204 3

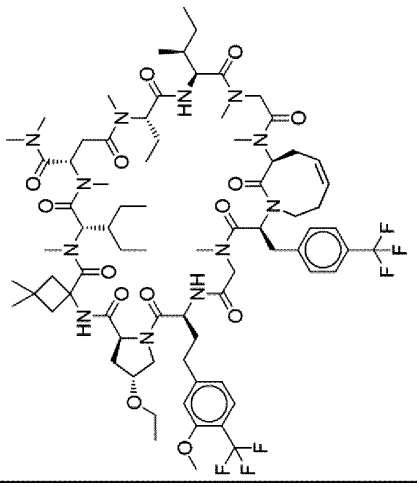
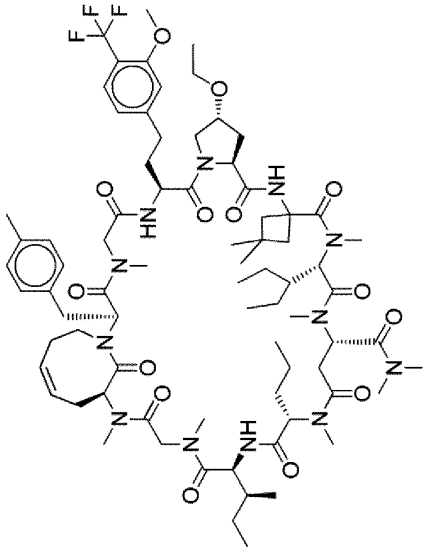
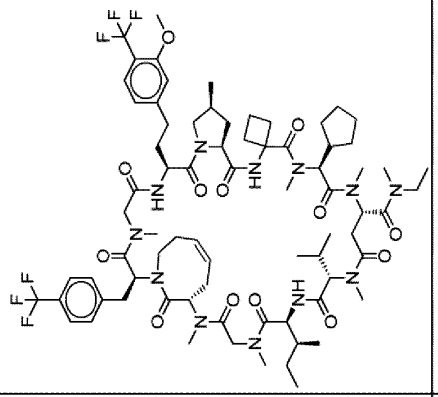
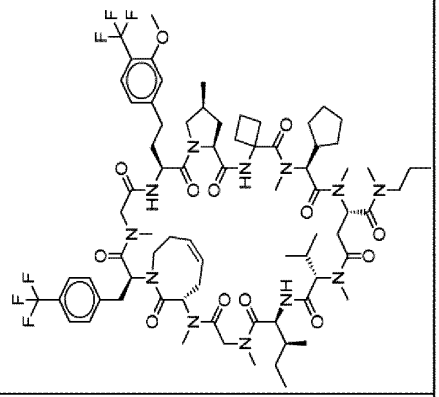
	
PP204 6	PP204 8
	
PP204 5	PP204 7

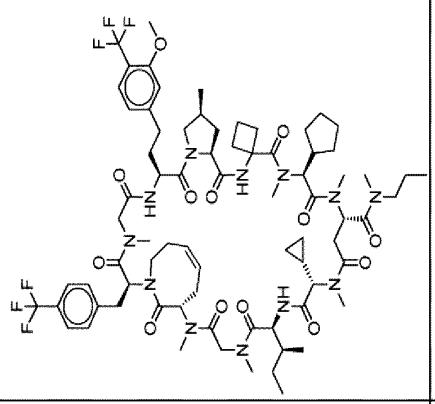
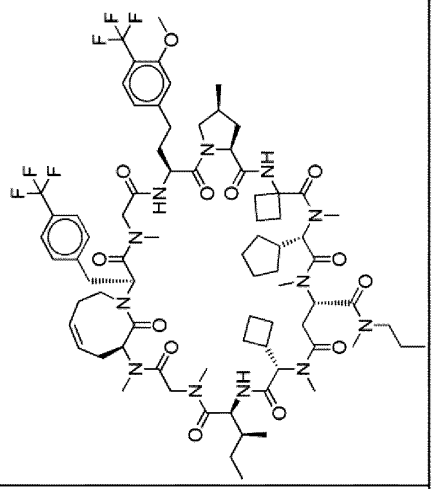
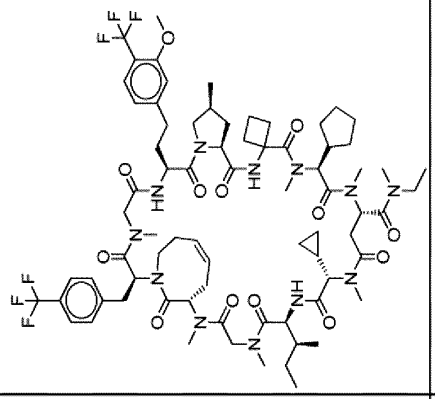
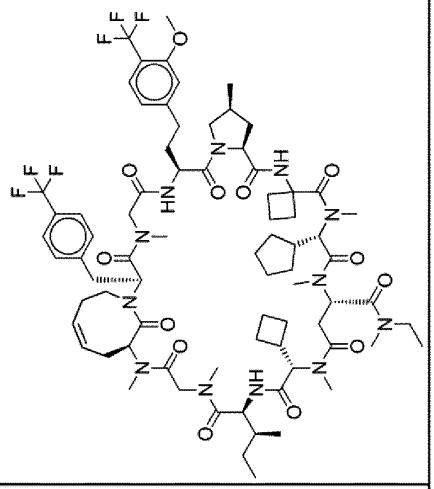
	
PP2050	PP2052
	
PP2049	PP2051

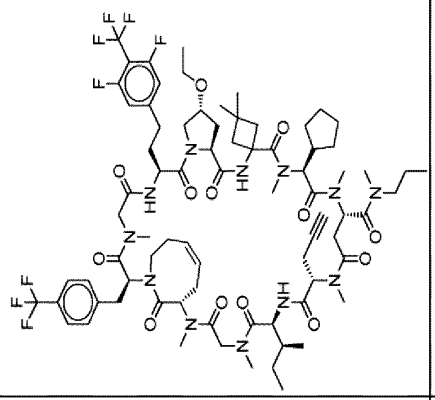
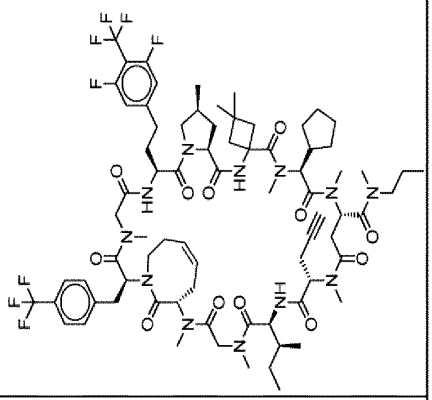
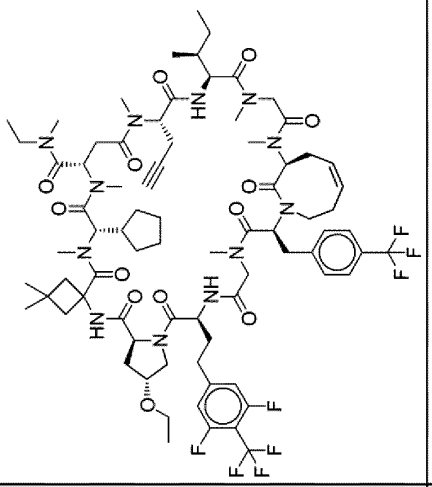
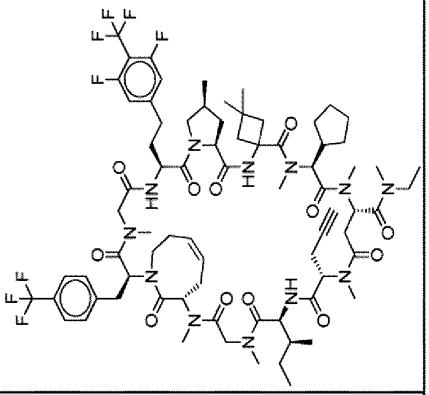
	
PP205 4	PP205 6
	
PP205 3	PP205 5

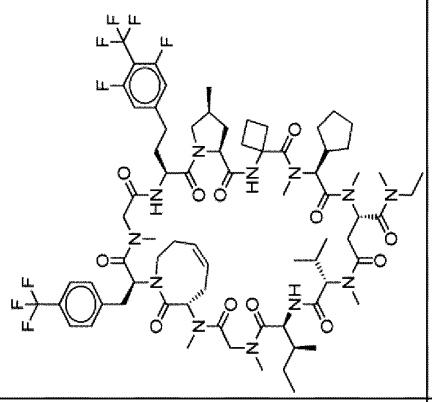
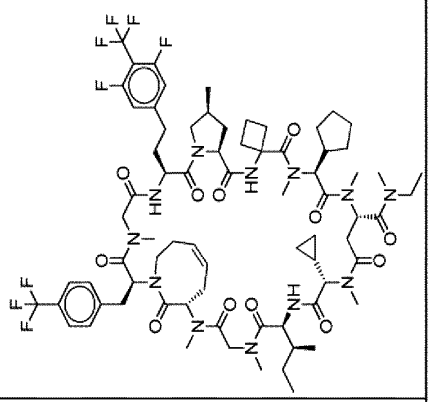
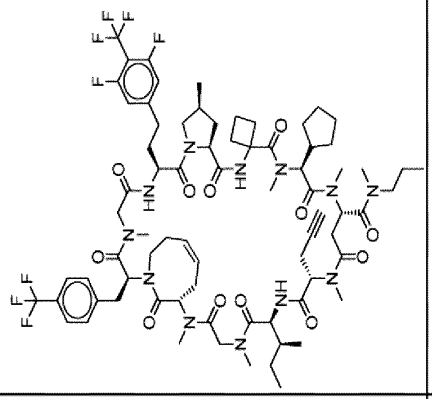
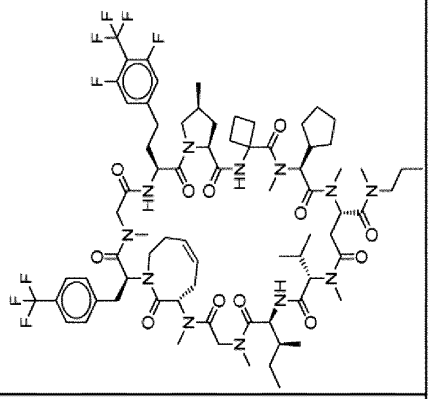
	
PP2058	PP2060
	
PP2057	PP2059

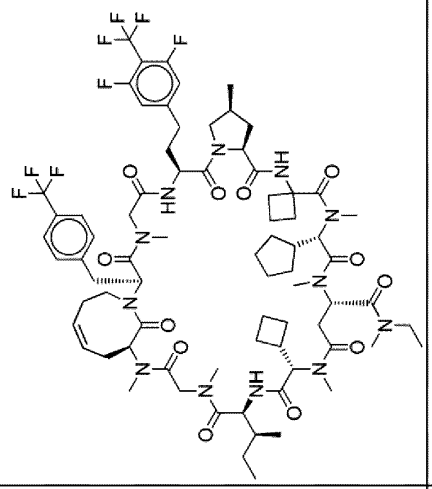
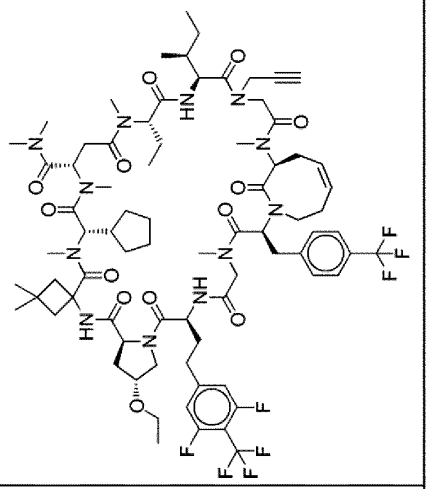
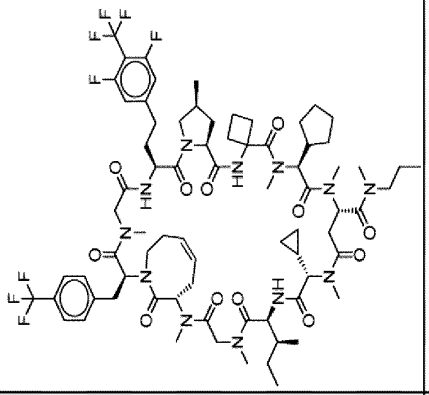
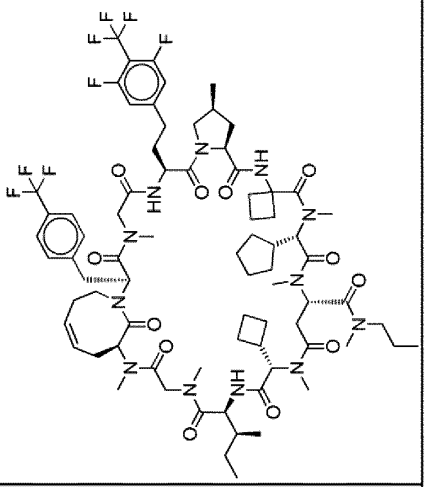
	
PP206 2	PP206 4
	
PP206 1	PP206 3

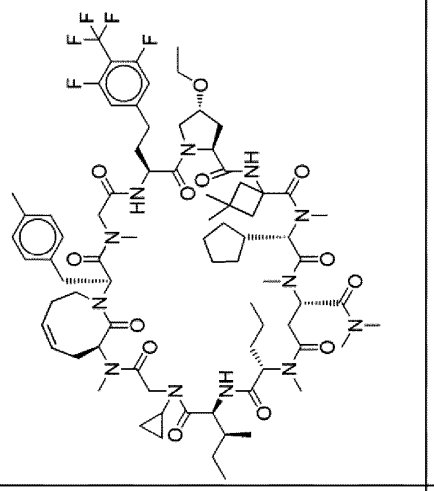
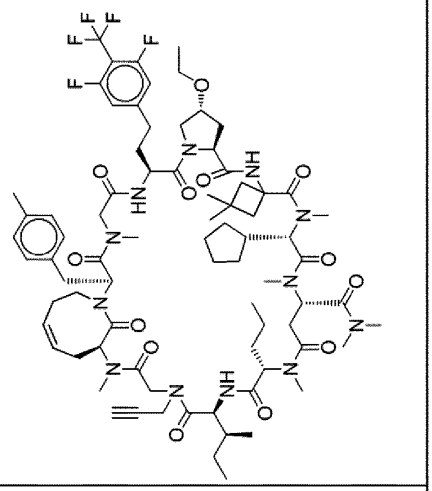
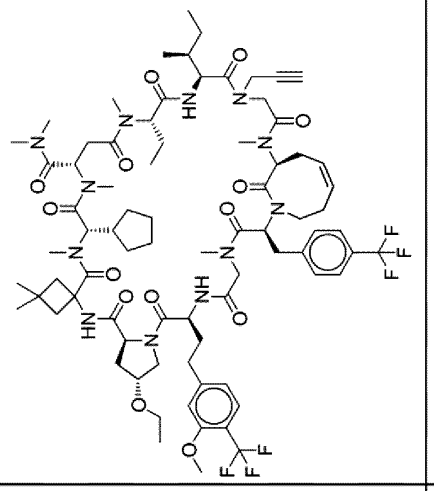
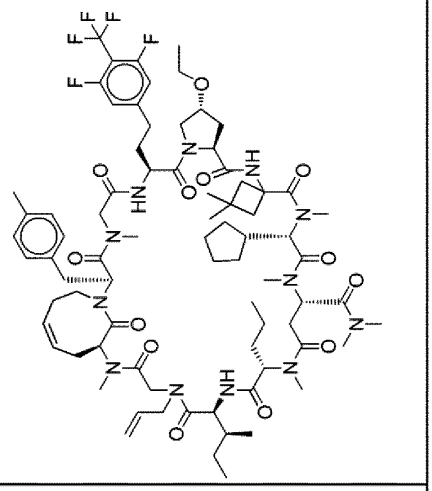
	
PP206 6	PP206 8
	
PP206 5	PP206 7

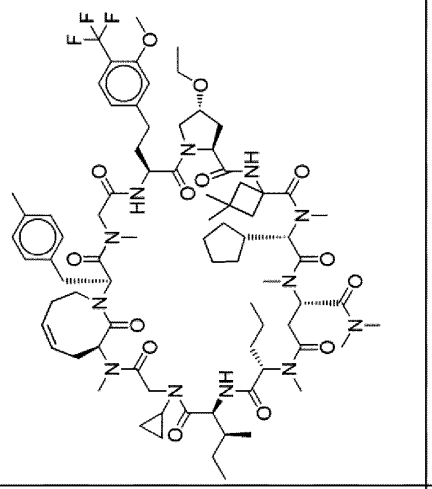
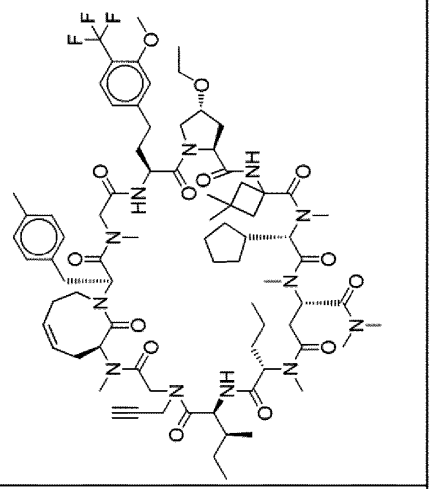
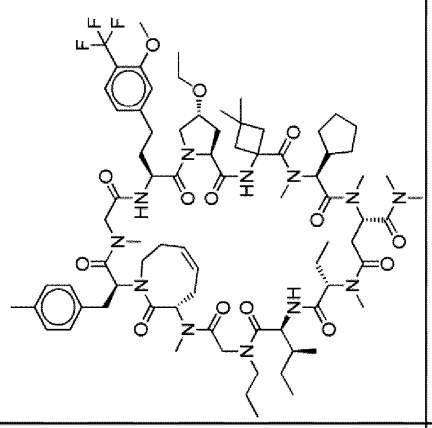
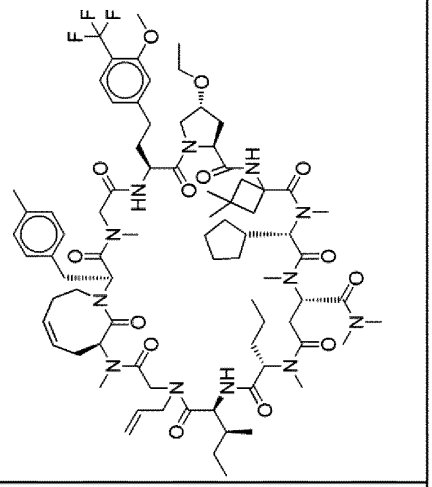
	
PP2070	PP2072
	
PP2069	PP2071

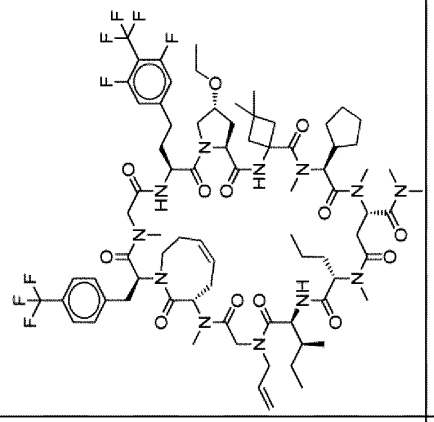
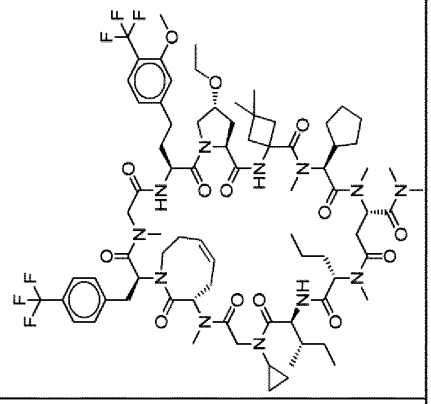
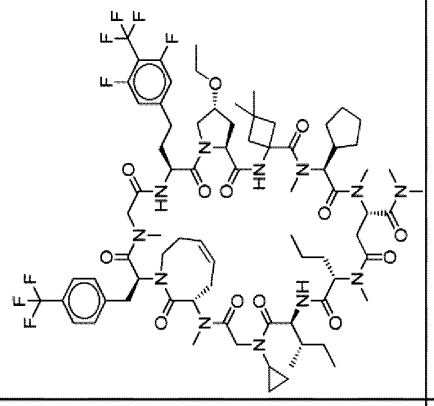
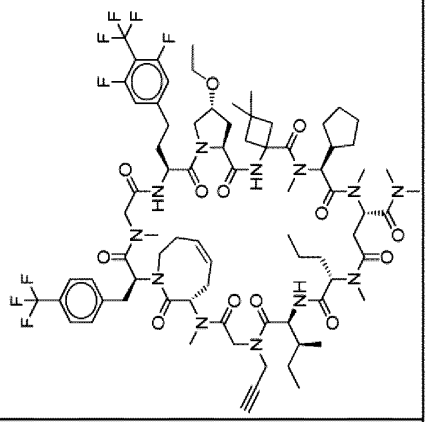
	
PP207 4	PP207 6
	
PP207 3	PP207 5

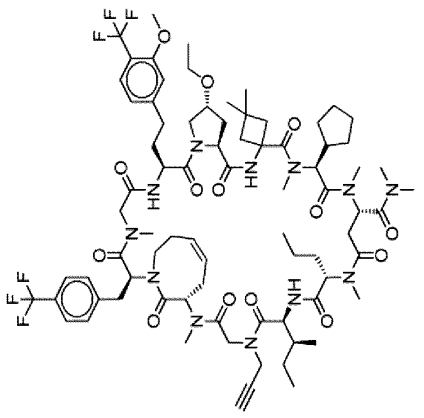
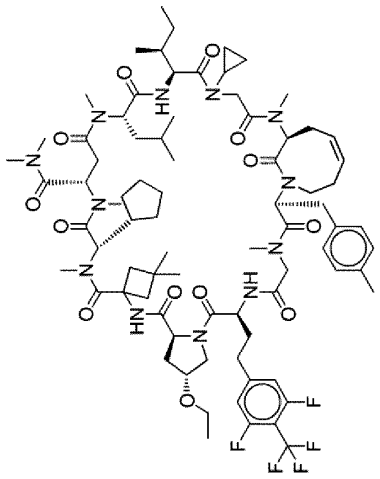
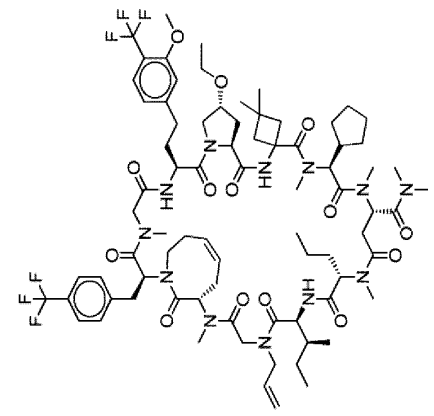
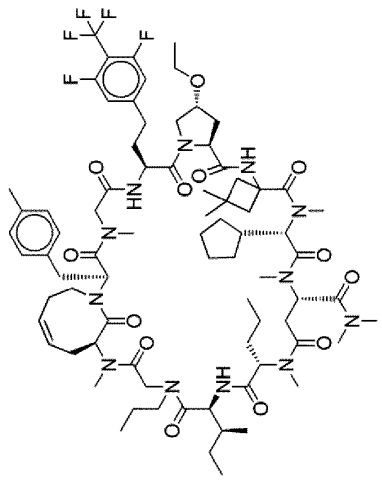
	
PP2078	PP2080
	
PP2077	PP2079

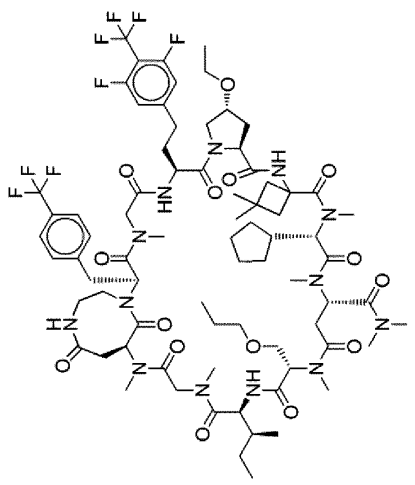
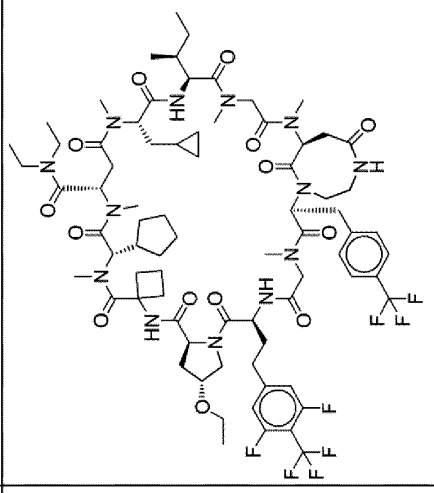
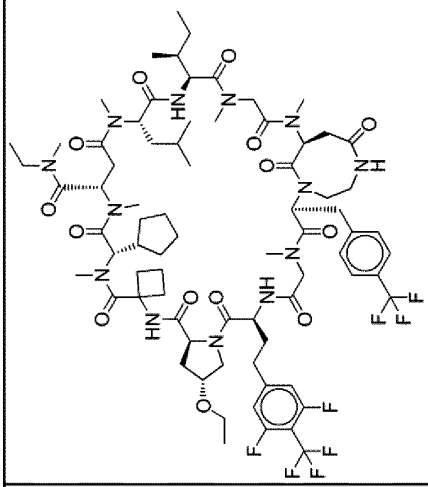
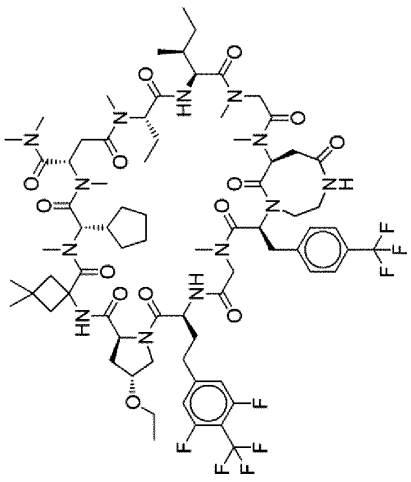
	
PP208 2	PP208 7
	
PP208 1	PP208 3

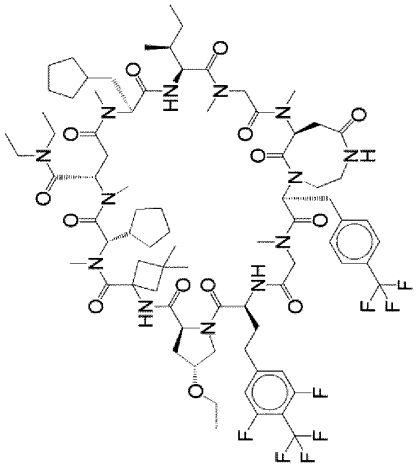
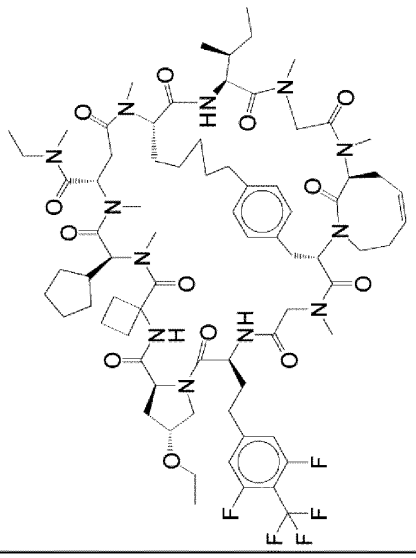
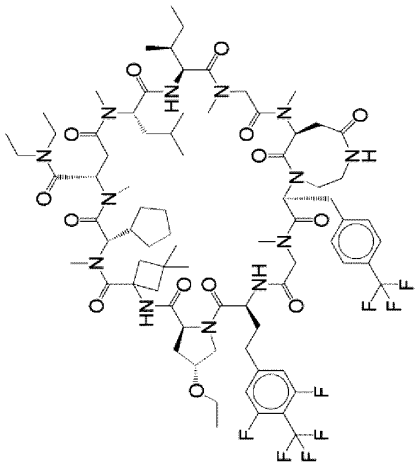
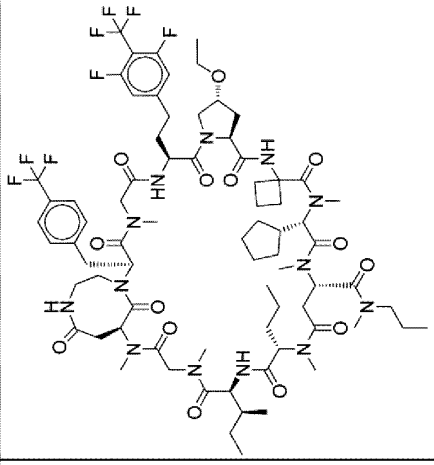
	
PP209 3	PP209 5
	
PP209 1	PP209 4

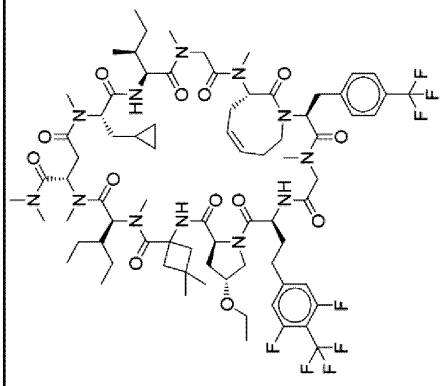
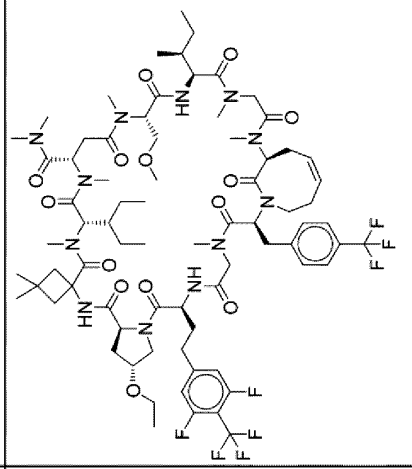
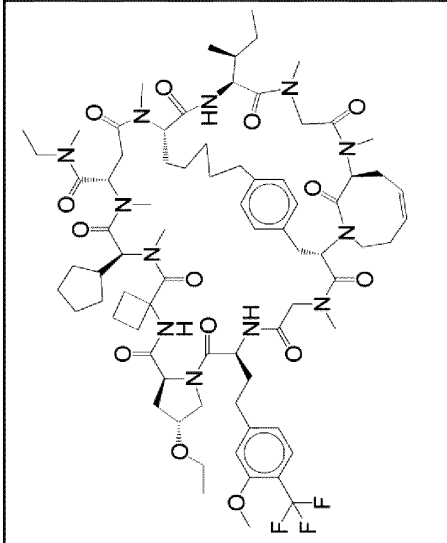
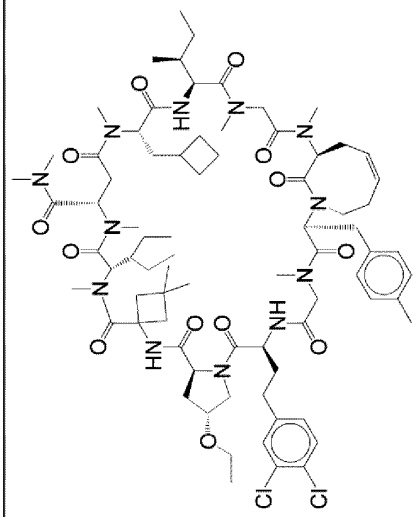
	
PP209 7	PP209 9
	
PP209 6	PP209 8

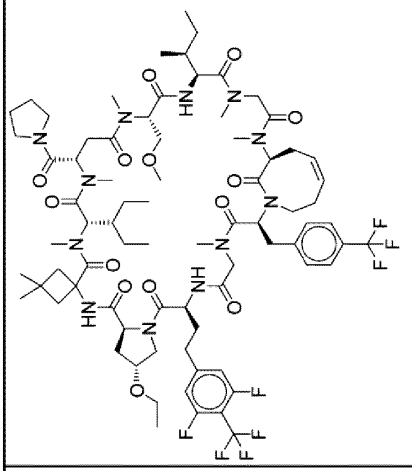
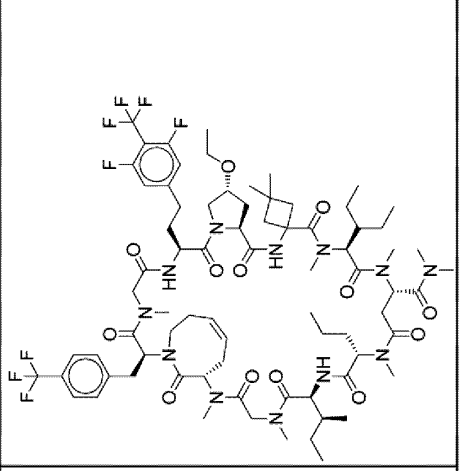
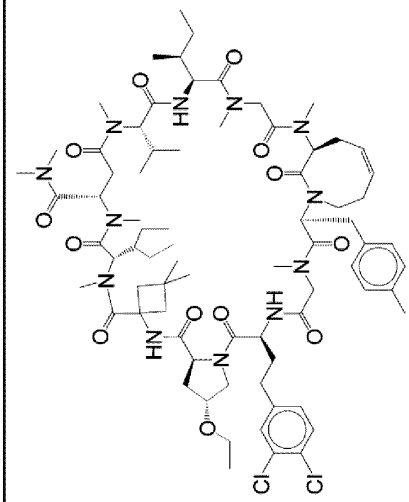
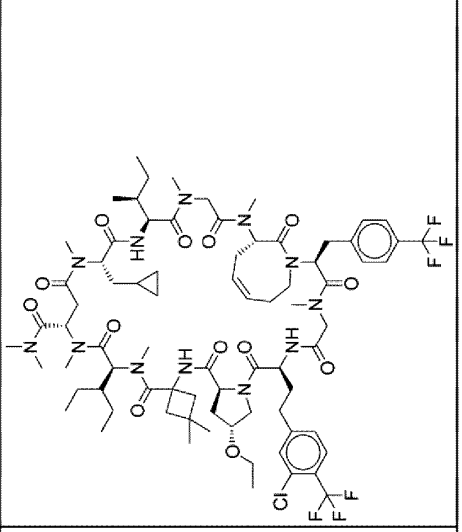
	
PP210 2	PP210 5
	
PP210 1	PP210 3

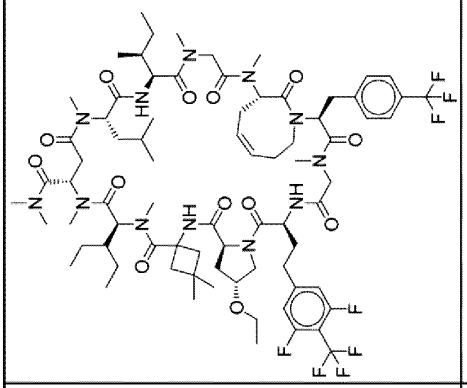
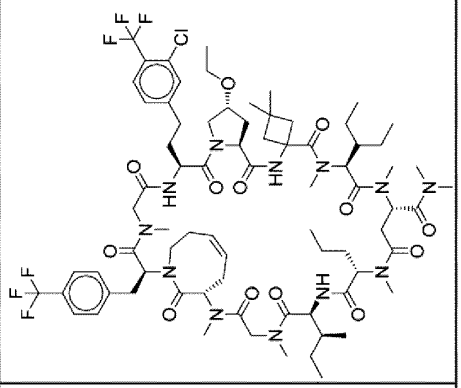
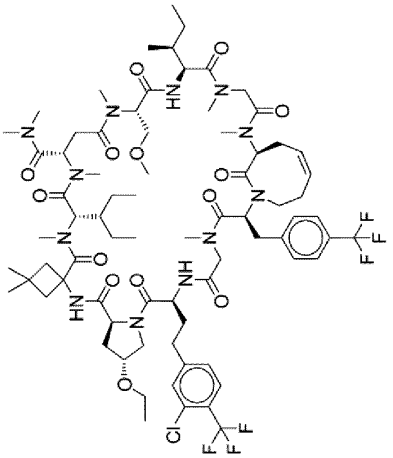
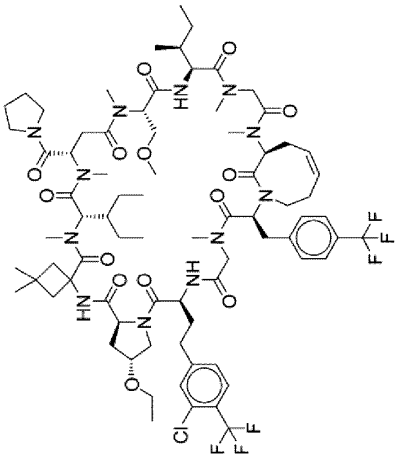
	
PP2107	PP2109
	
PP2106	PP2108

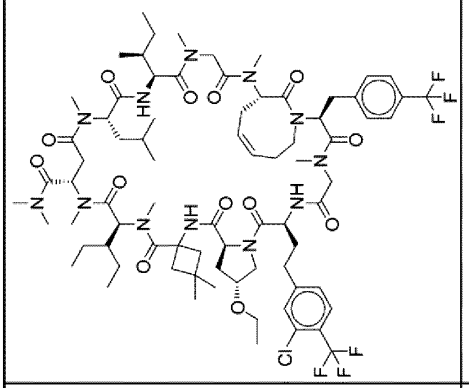
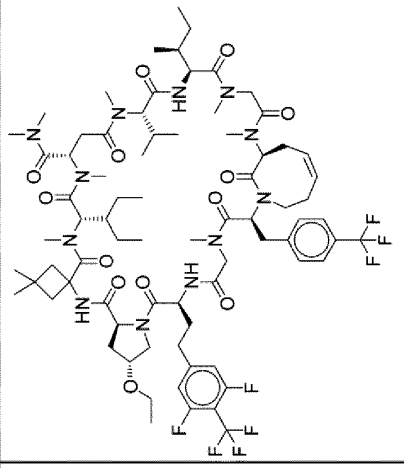
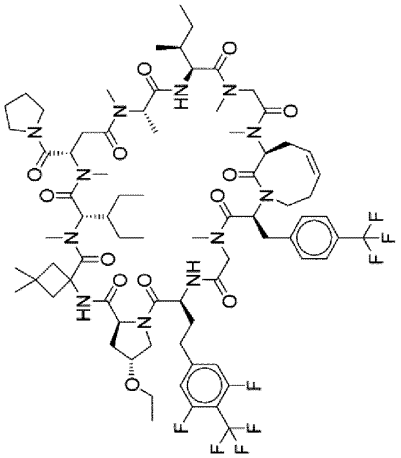
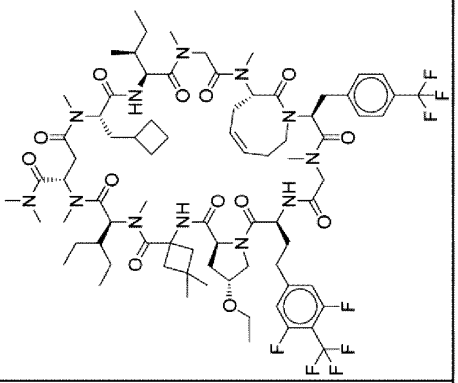
	
PP2111	PP2113
	
PP2110	PP2112

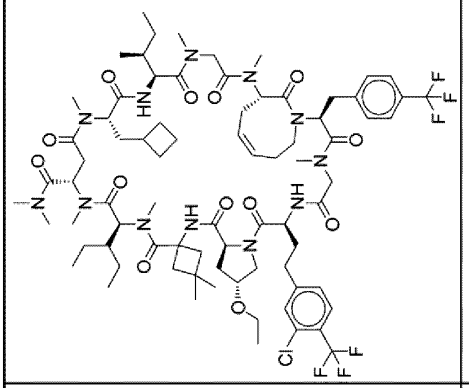
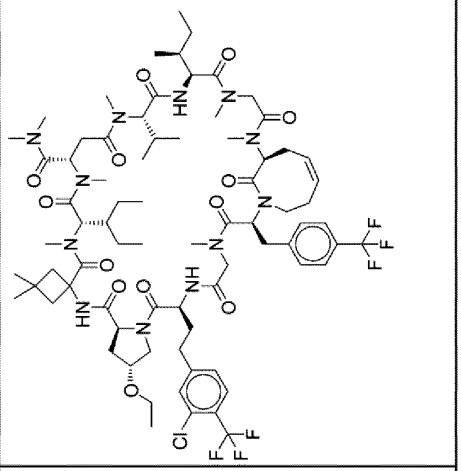
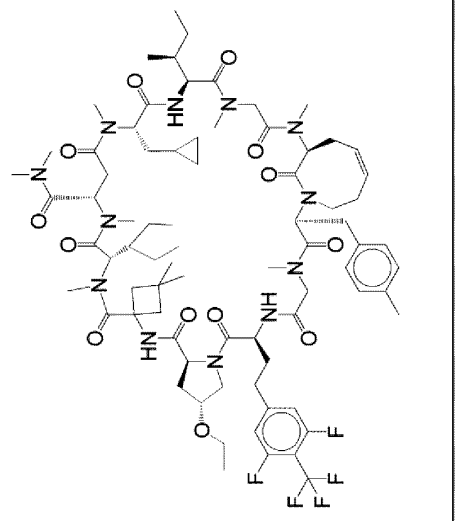
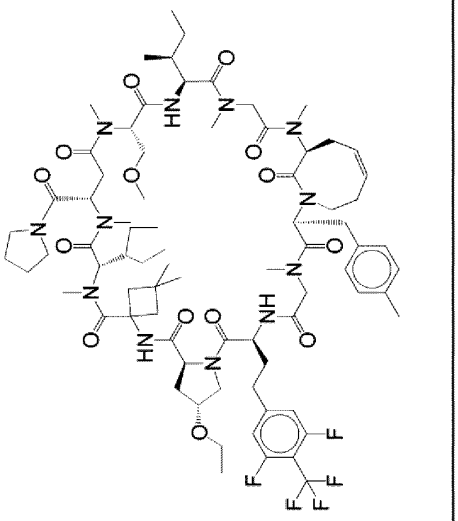
	
PP211 5	PP211 7
	
PP211 4	PP211 6

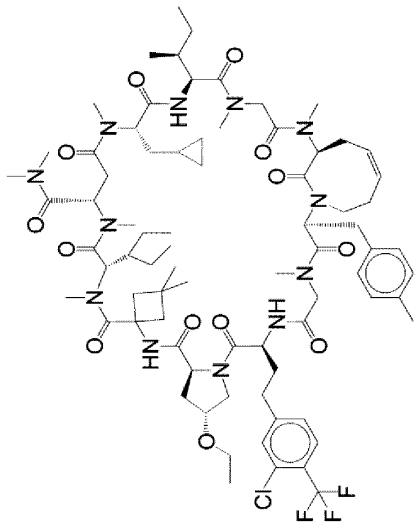
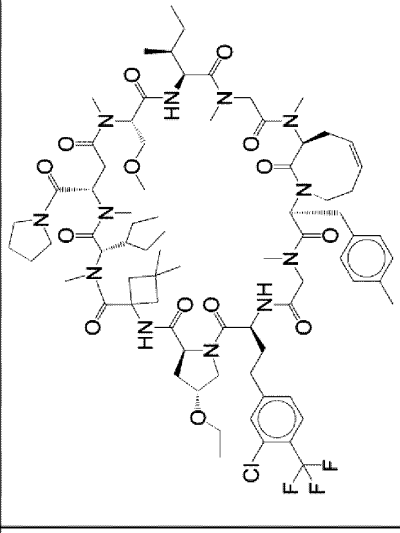
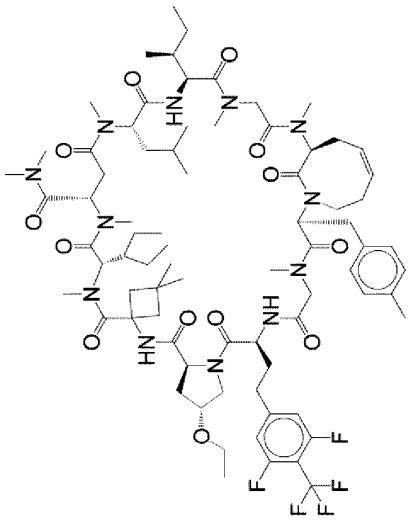
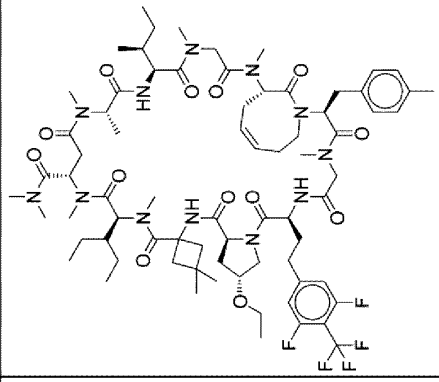
	
PP2119	PP2121
	
PP2118	PP2120

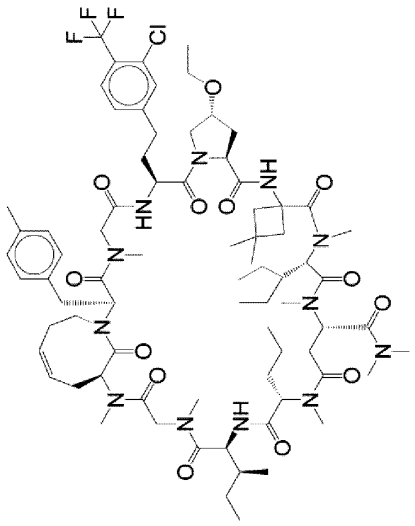
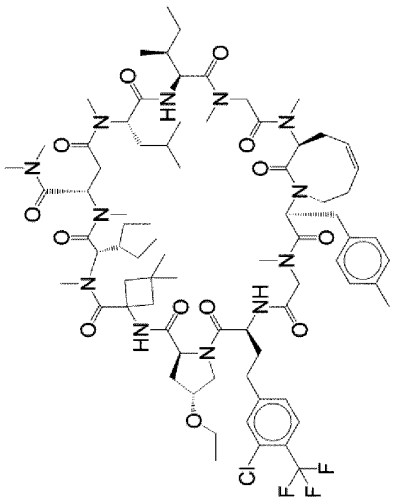
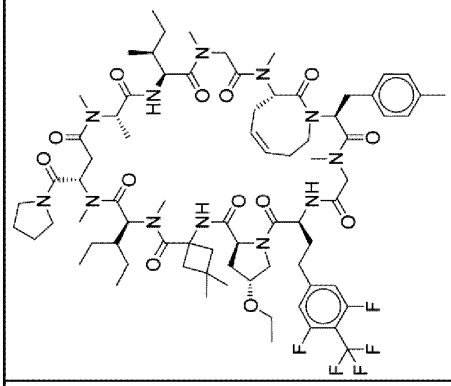
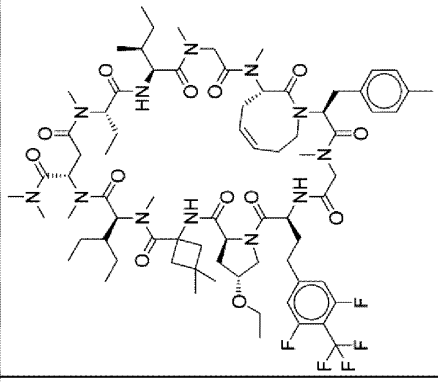
	
PP212 3	PP212 5
	
PP212 2	PP212 4

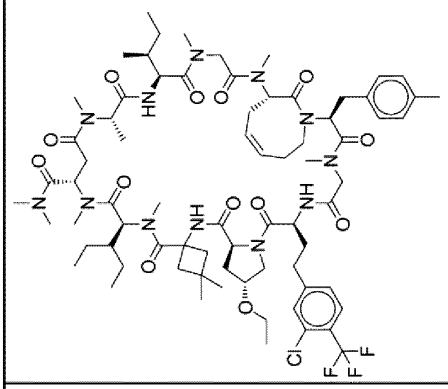
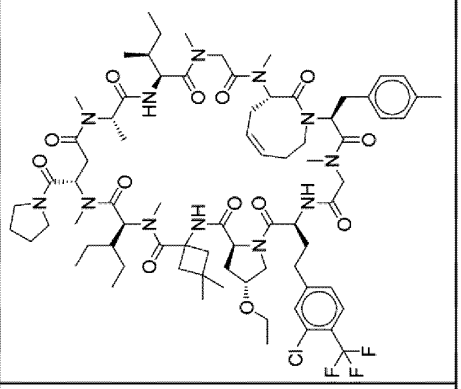
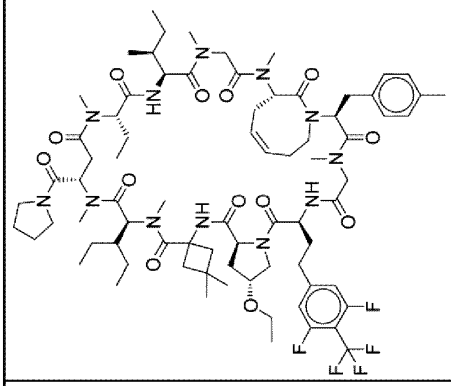
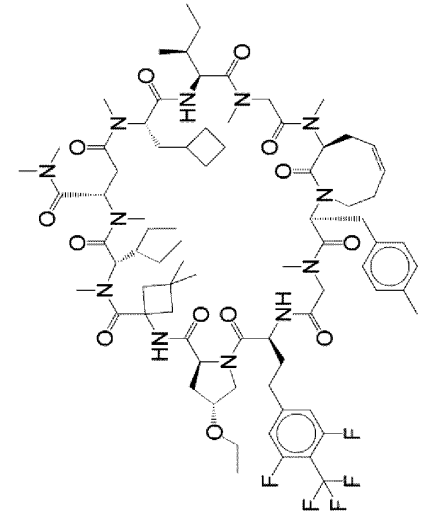
	
PP2127	PP2130
	
PP2126	PP2128

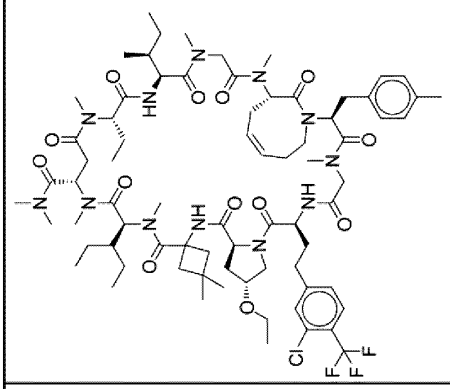
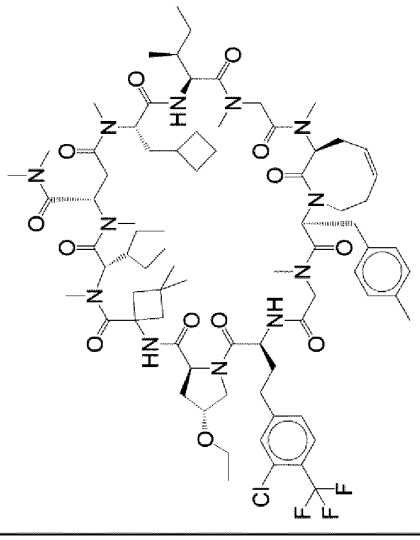
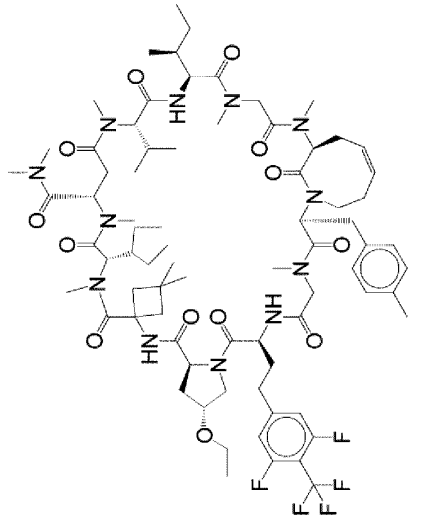
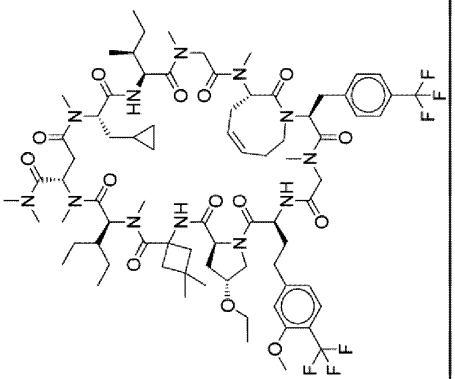
	
PP213 2	PP213 5
	
PP213 1	PP213 3

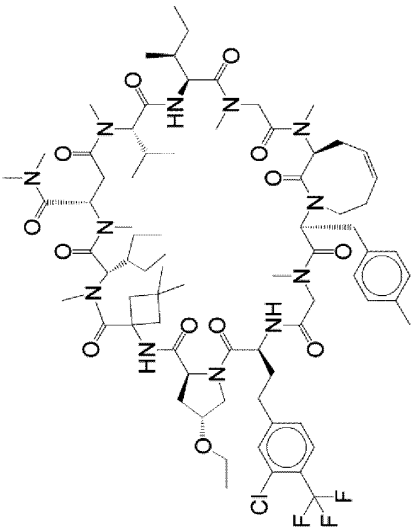
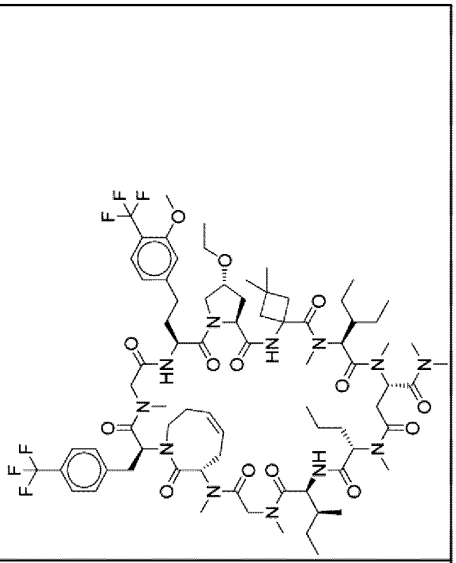
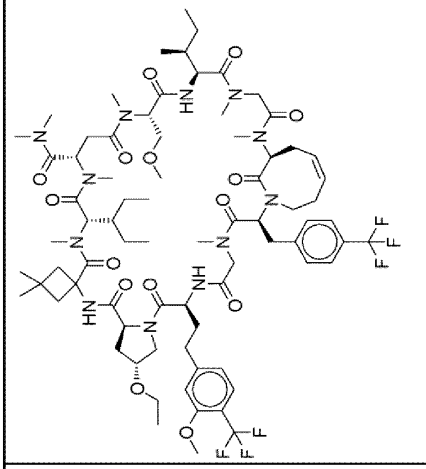
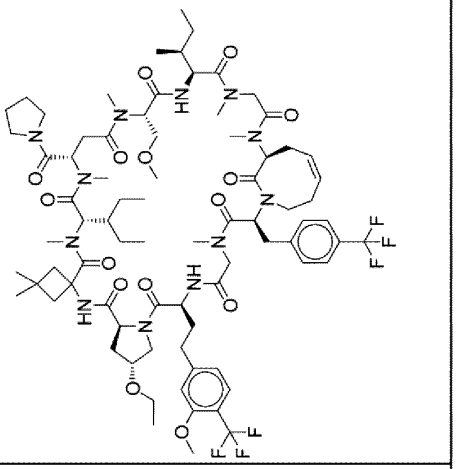
	
PP2138	PP2140
	
PP2137	PP2139

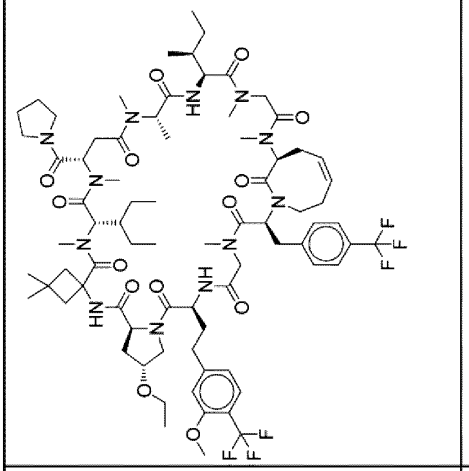
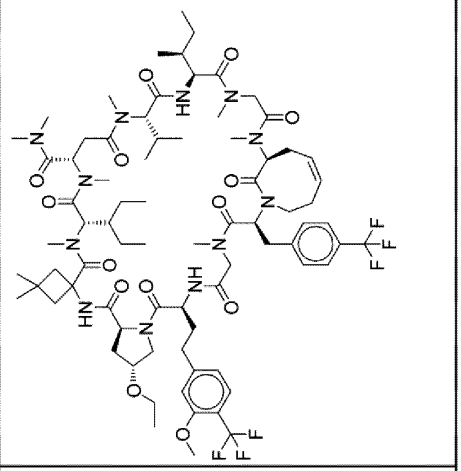
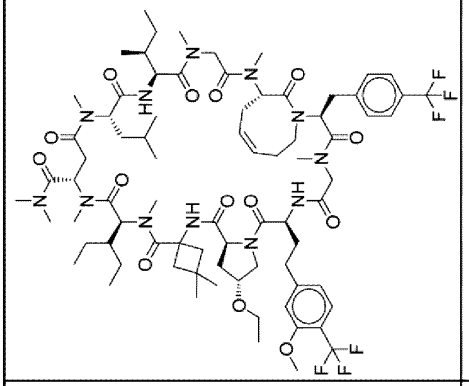
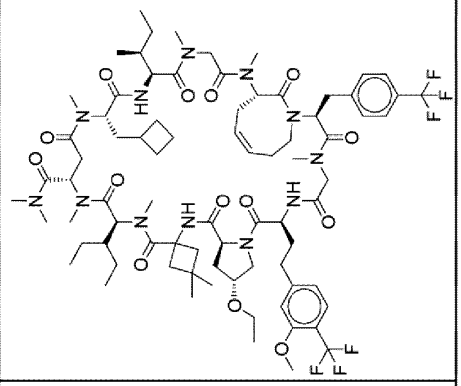
	
PP214 2	PP214 4
	
PP214 1	PP214 3

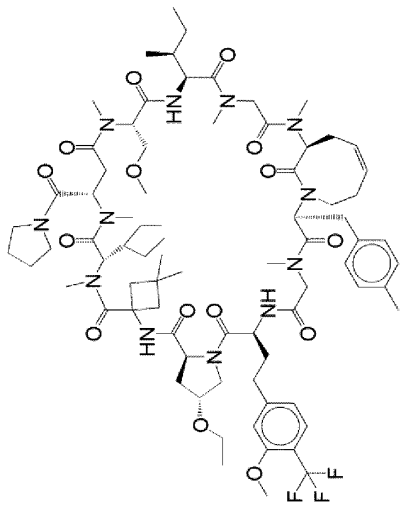
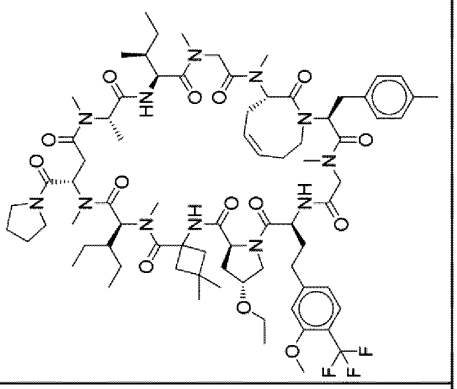
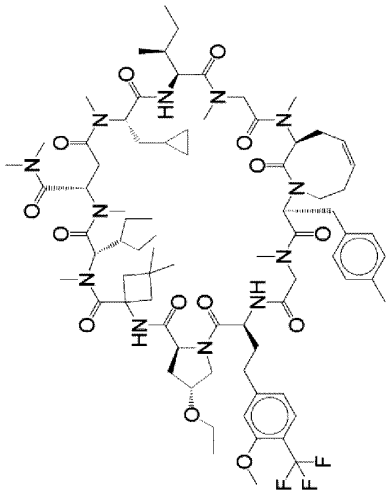
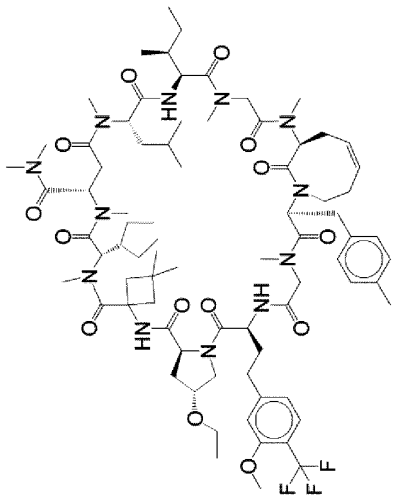
	
PP2146	PP2148
	
PP2145	PP2147

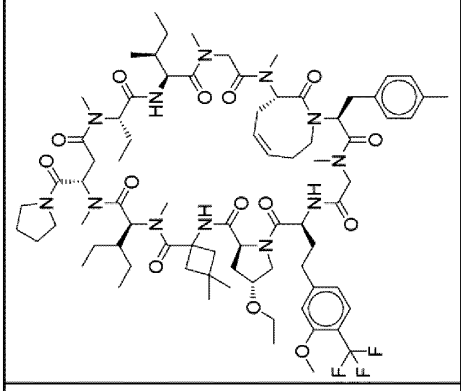
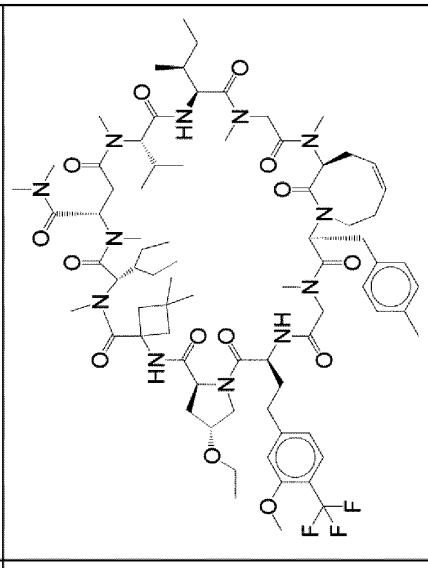
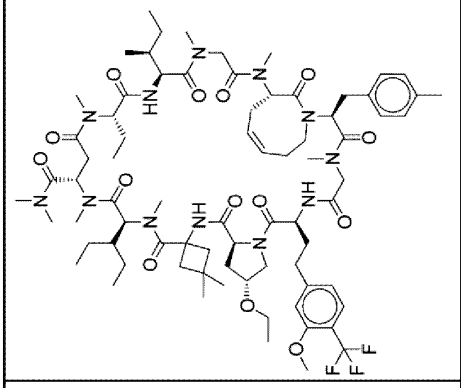
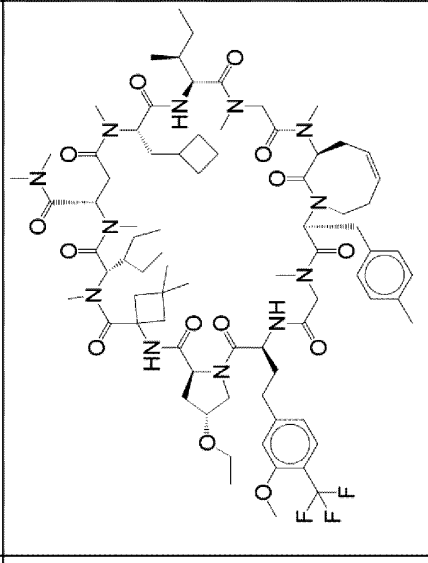
	
PP2150	PP2152
	
PP2149	PP2151

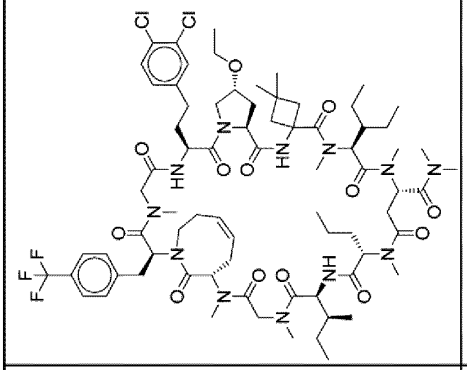
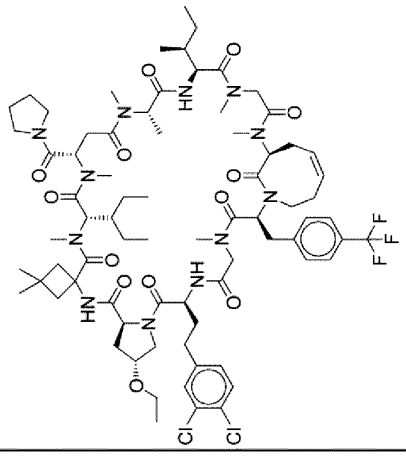
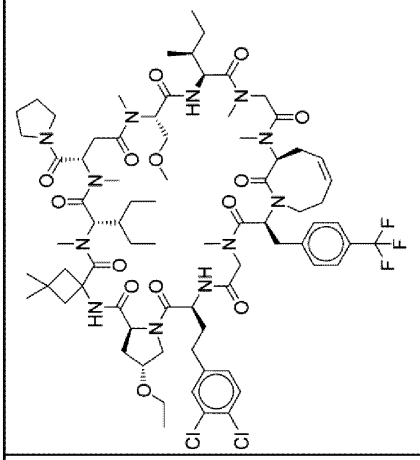
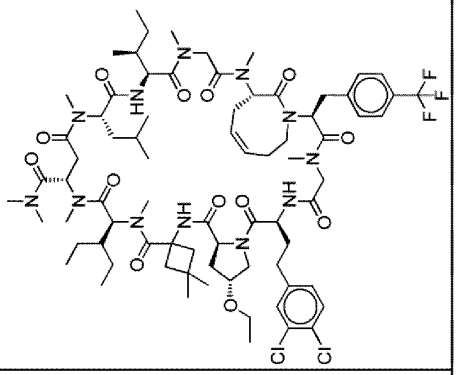
	
PP215 4	PP215 6
	
PP215 3	PP215 5

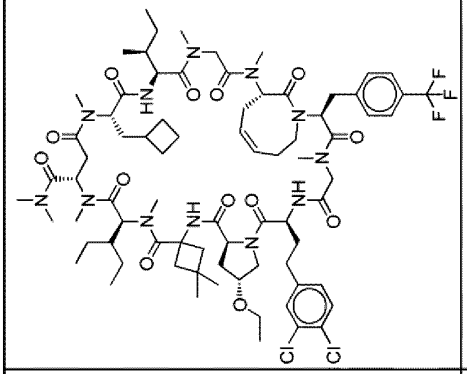
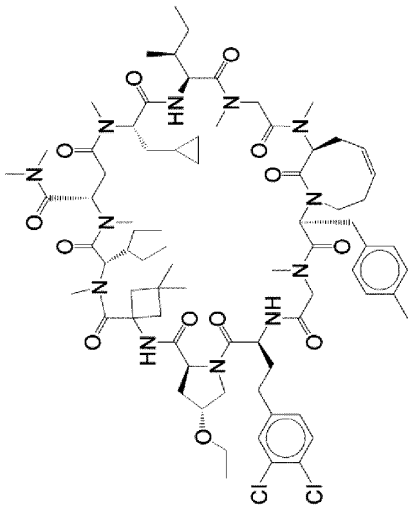
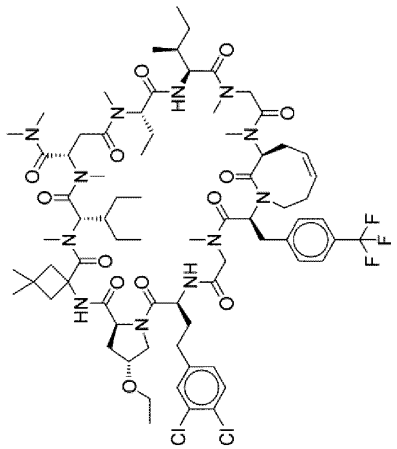
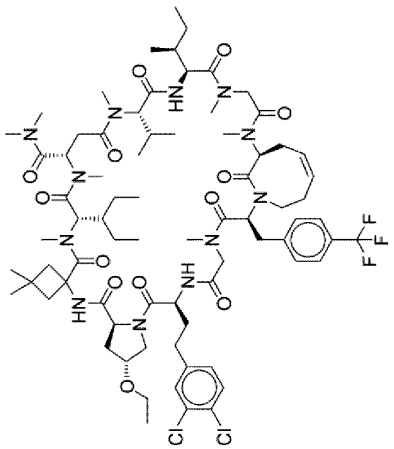
	
PP2158	PP2160
	
PP2157	PP2159

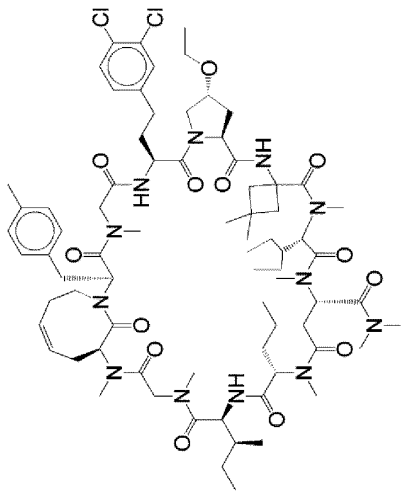
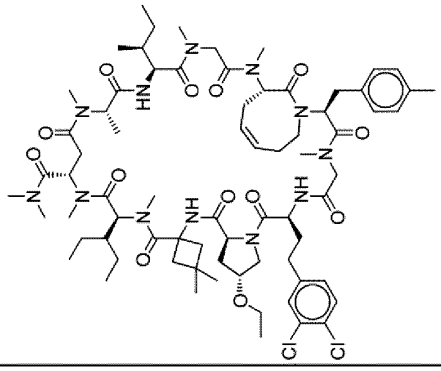
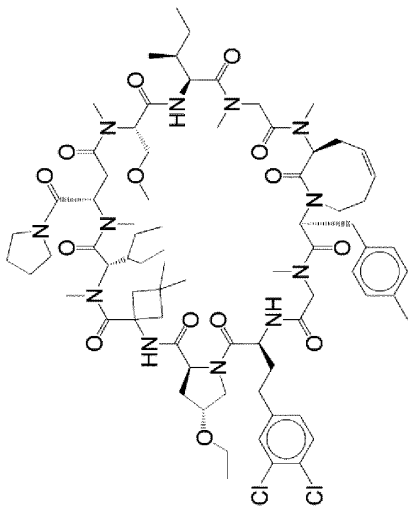
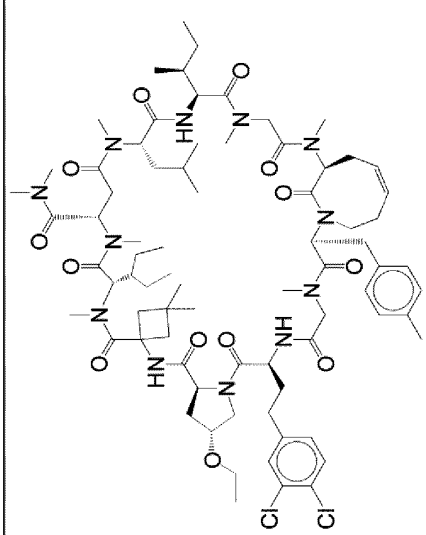
	
PP216 3	PP216 5
	
PP216 1	PP216 4

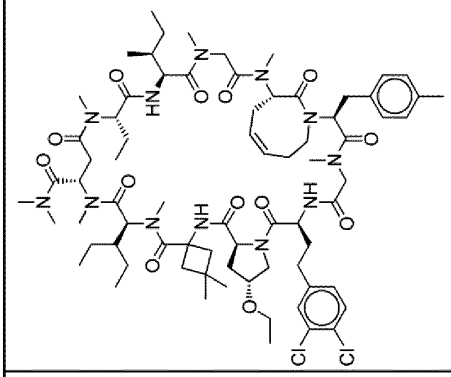
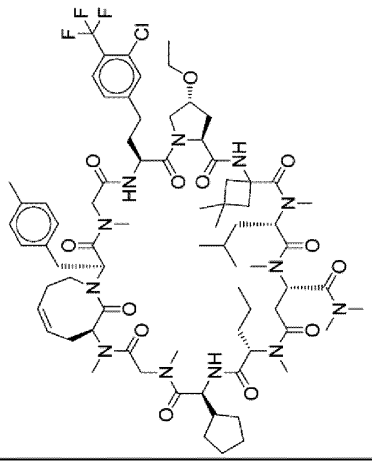
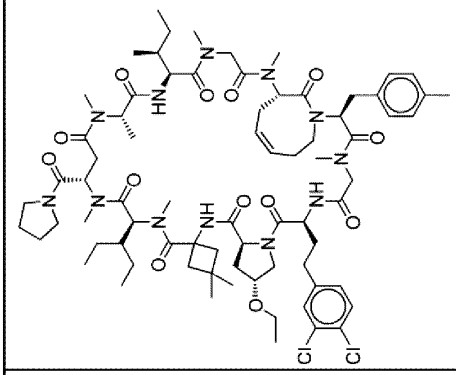
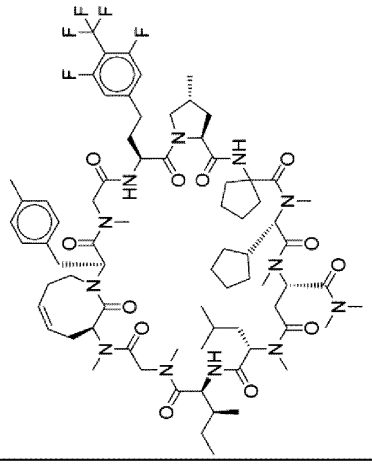
	
PP2167	PP2169
	
PP2166	PP2168

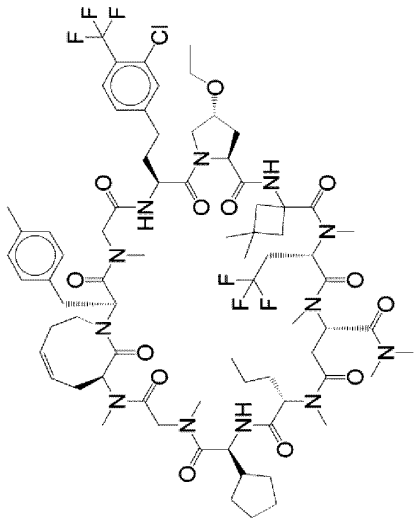
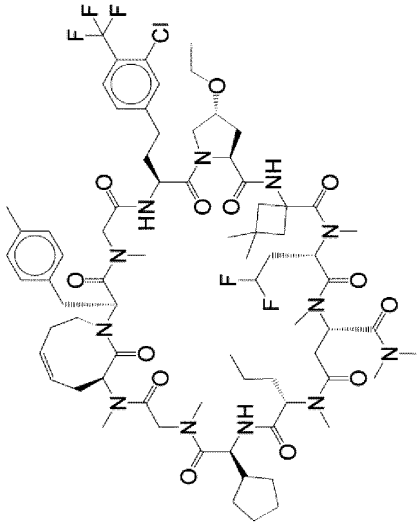
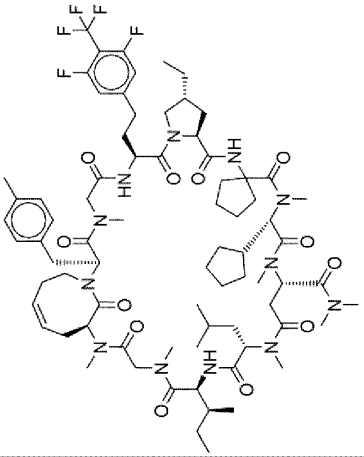
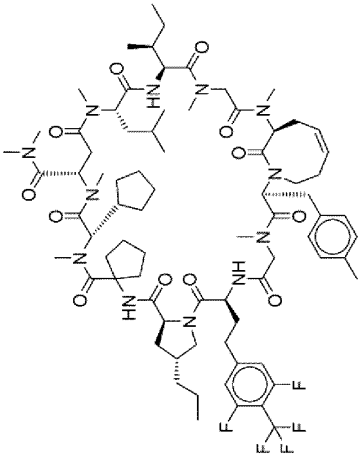
	
PP2171	PP2173
	
PP2170	PP2172

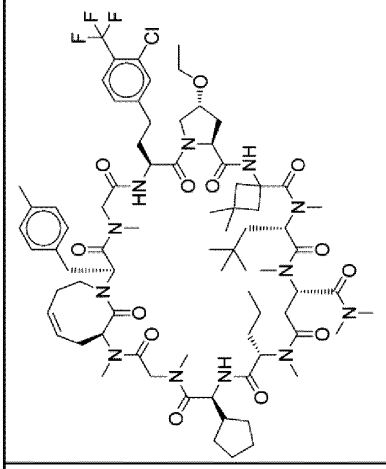
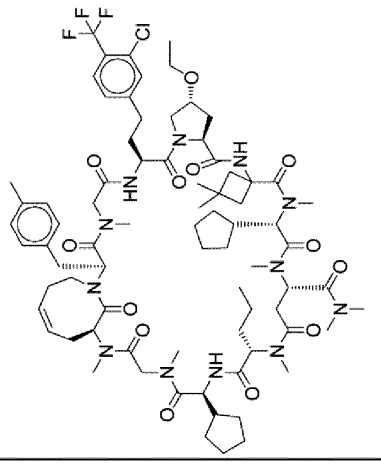
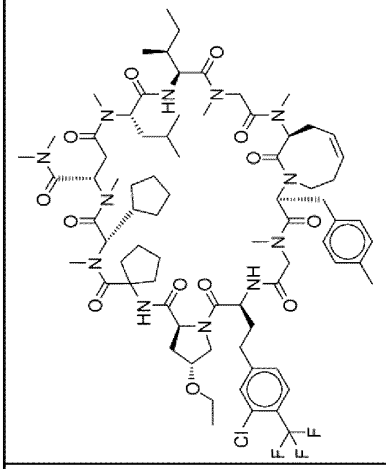
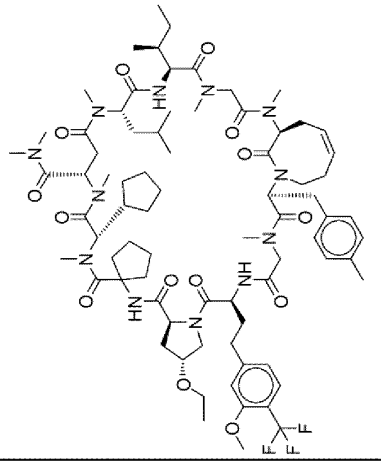
	
PP217 5	PP217 8
	
PP217 4	PP217 6

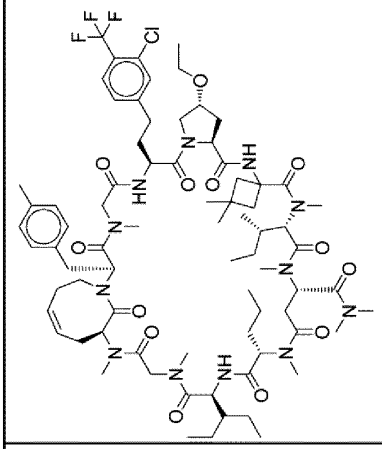
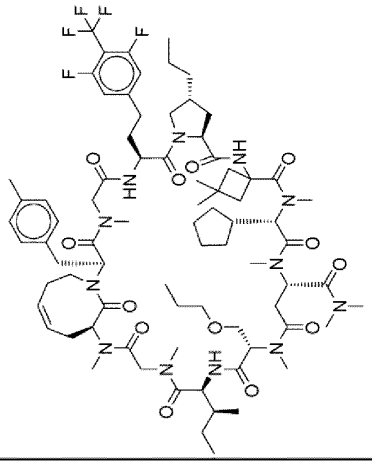
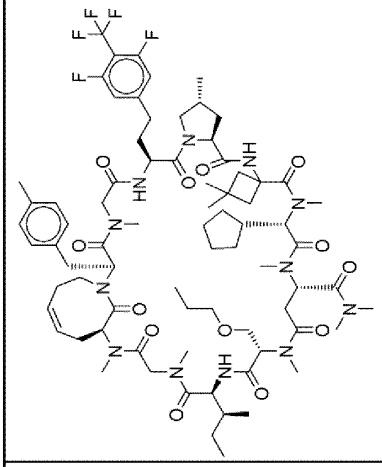
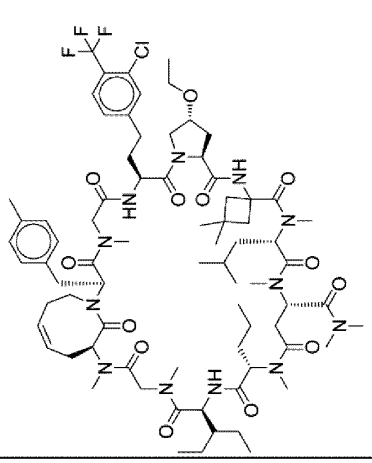
	
PP2180	PP2182
	
PP2179	PP2181

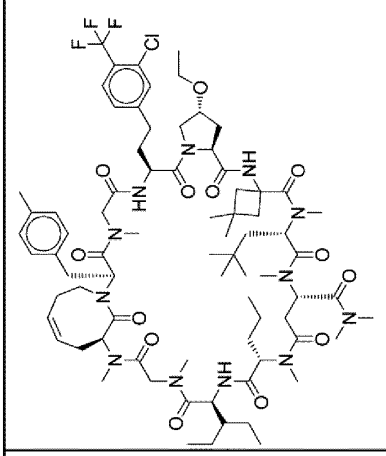
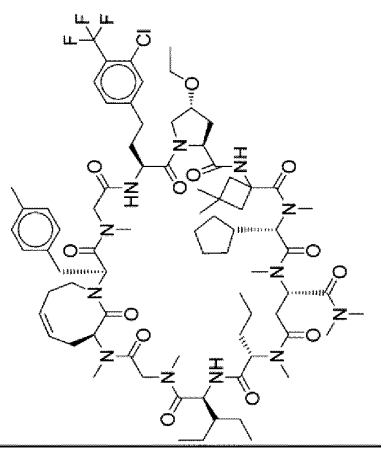
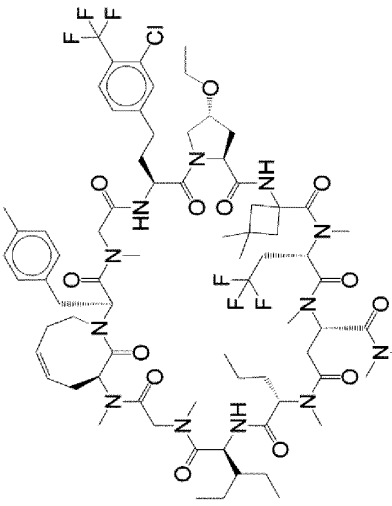
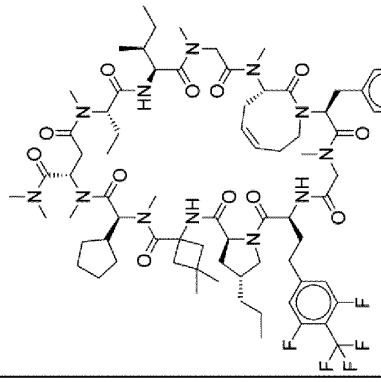
	
PP218 4	PP218 6
	
PP218 3	PP218 5

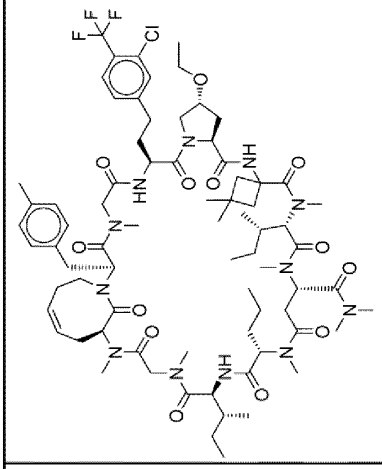
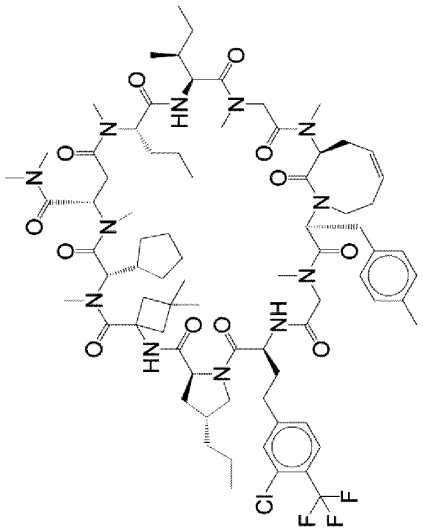
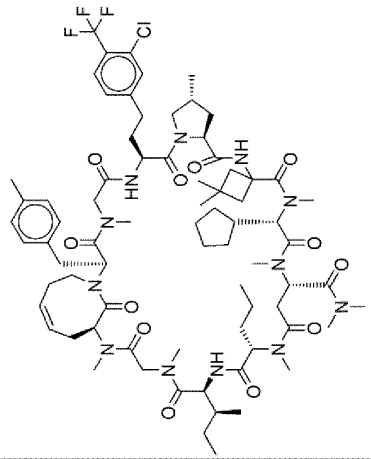
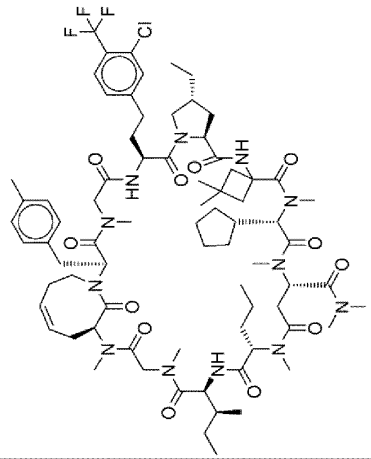
	
PP2187	PP2190
	
PP2177	PP2189

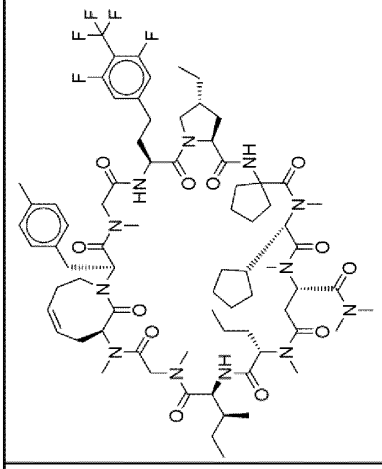
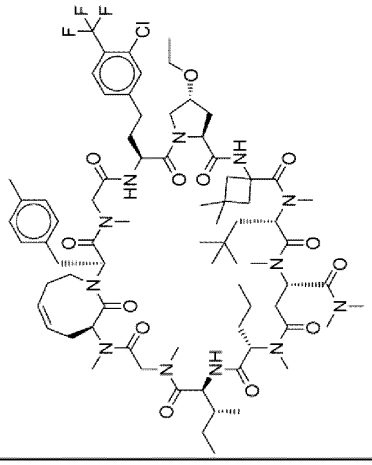
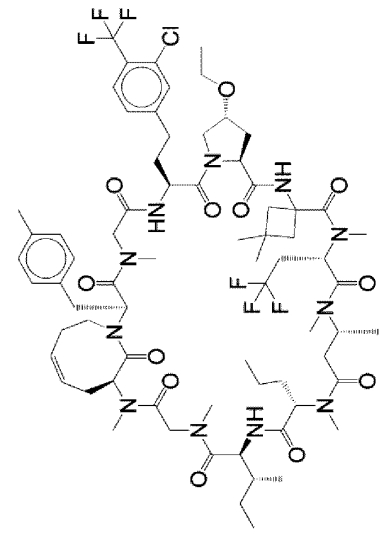
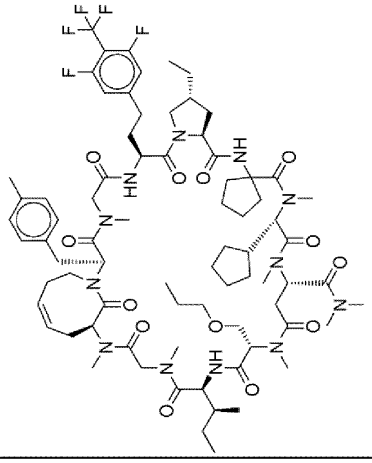
	
PP219 2	PP219 4
	
PP219 1	PP219 3

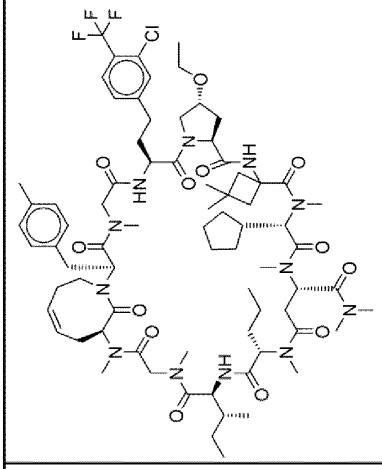
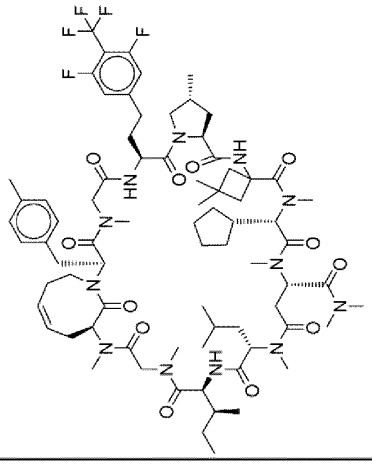
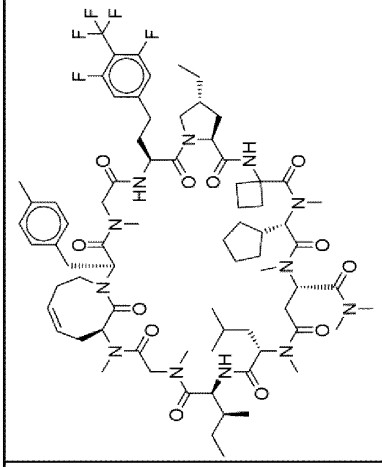
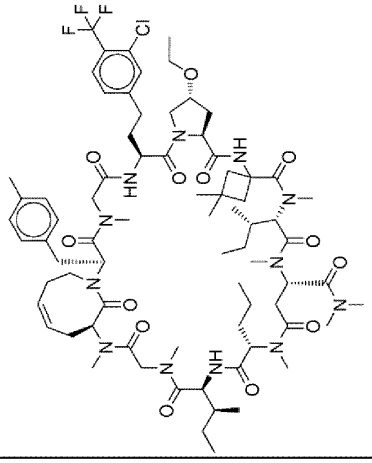
	
PP219 6	PP219 8
	
PP219 5	PP219 7

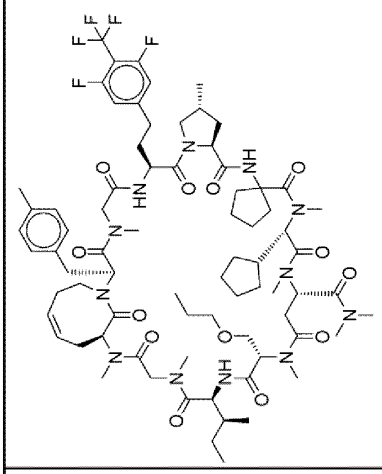
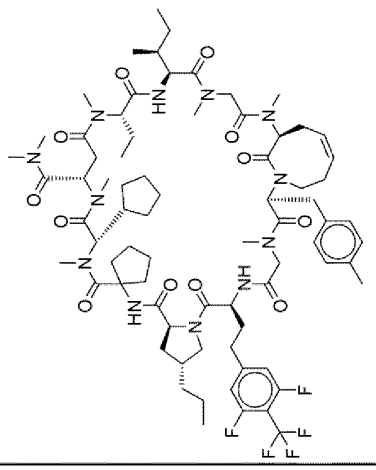
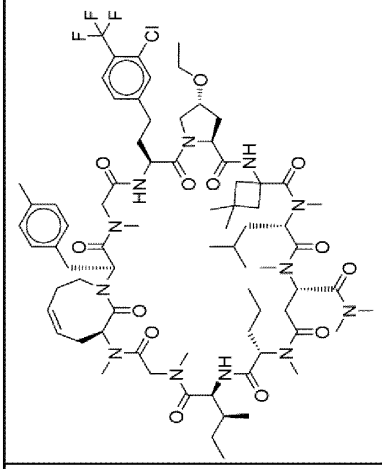
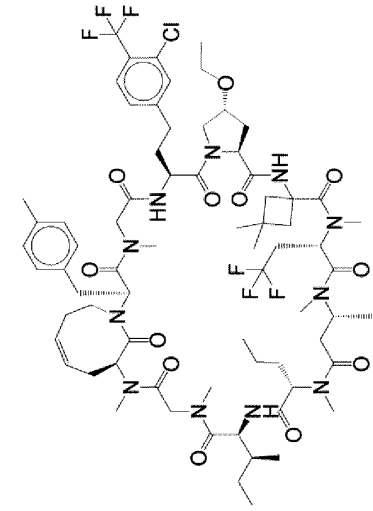
	
PP2200	PP2203
	
PP2199	PP2202

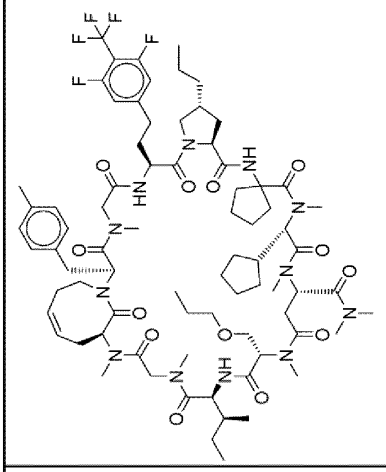
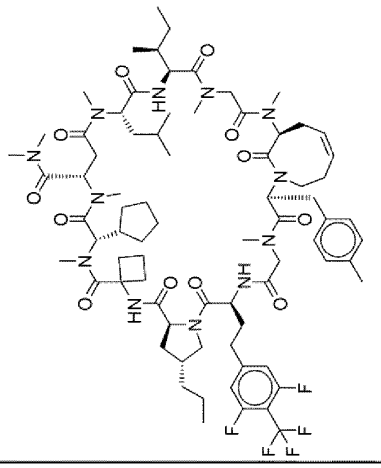
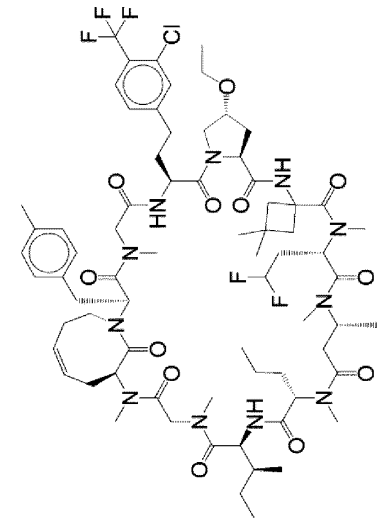
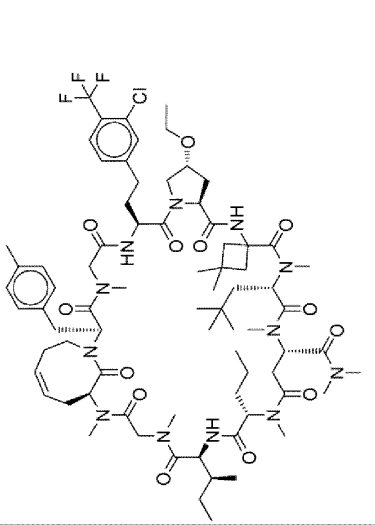
	
PP220 7	PP220 9
	
PP220 4	PP220 8

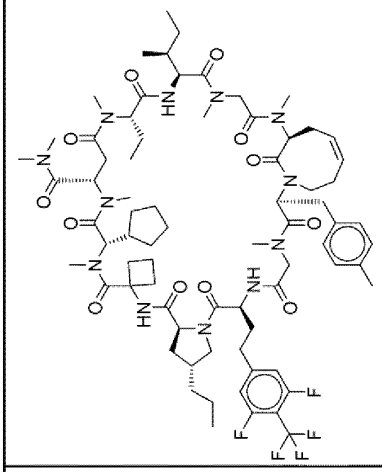
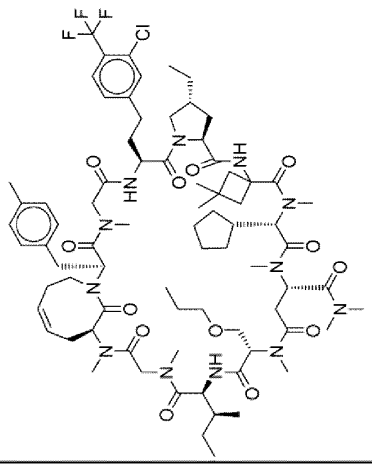
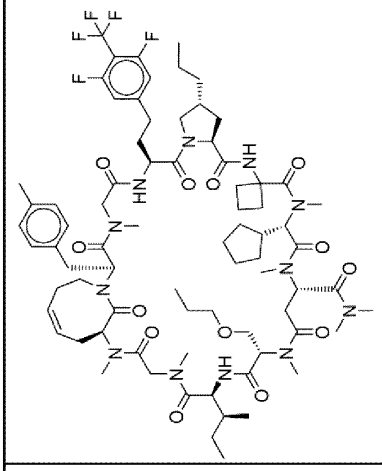
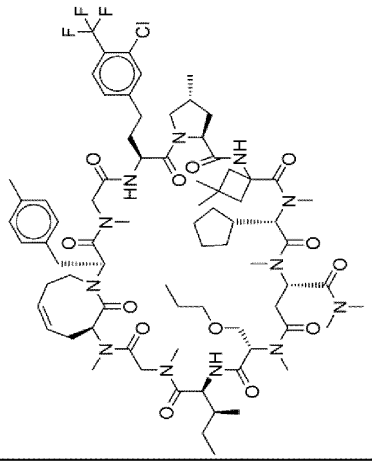
	
PP2211	PP2214
	
PP2210	PP2212

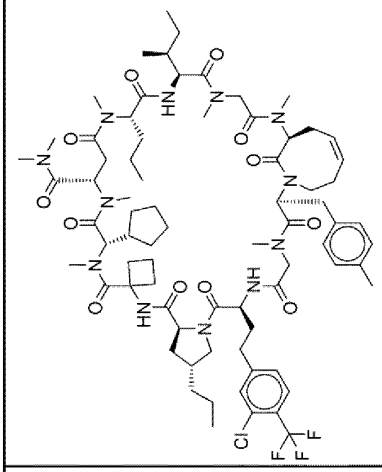
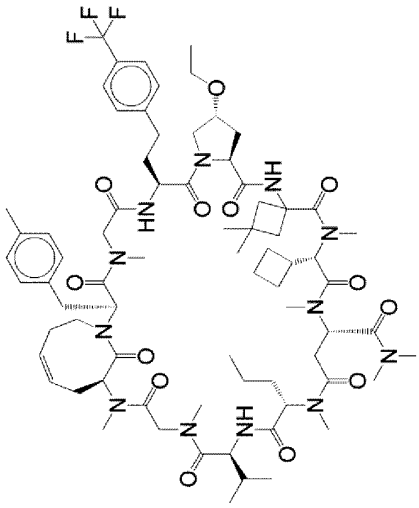
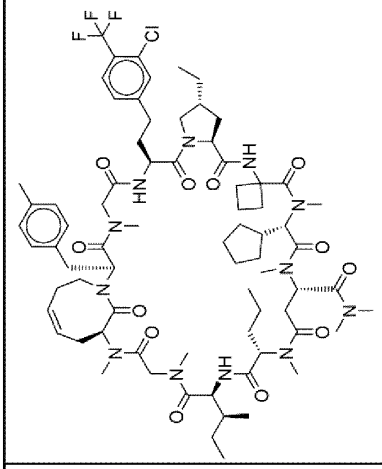
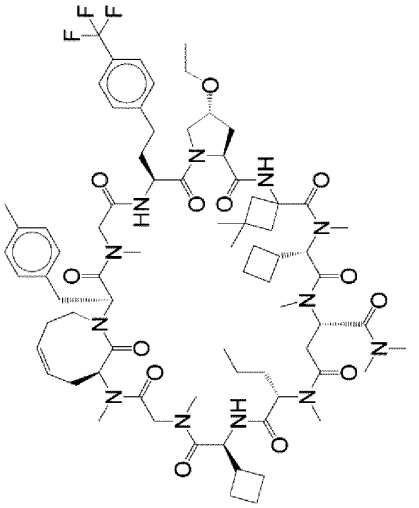
	
PP2216	PP2219
	
PP2215	PP2218

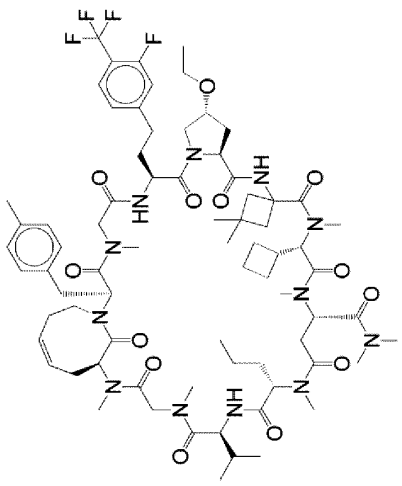
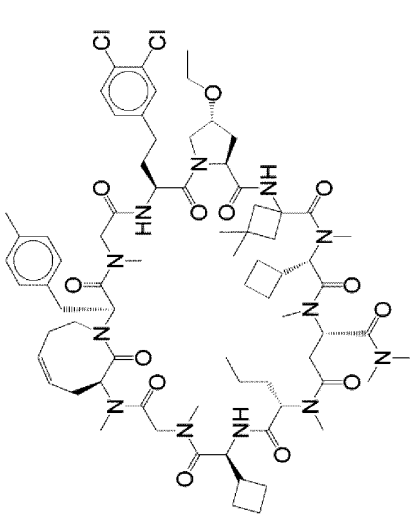
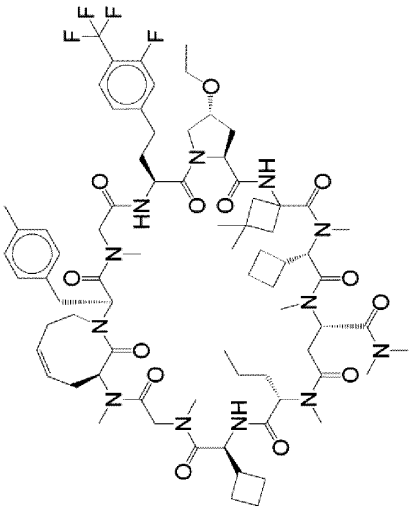
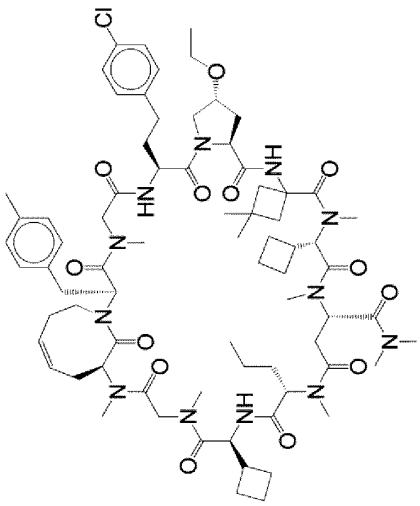
	
PP222 1	PP222 3
	
PP222 0	PP222 2

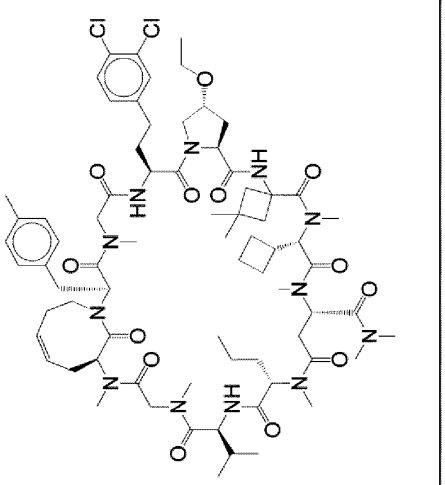
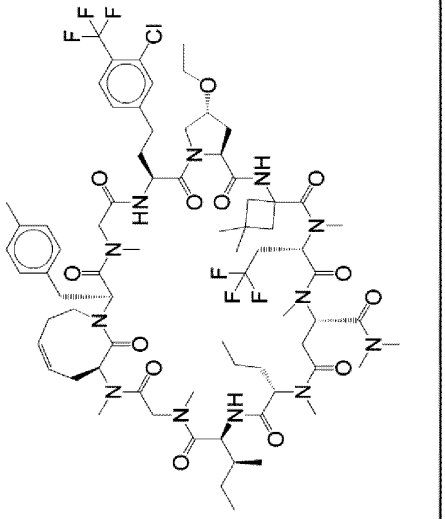
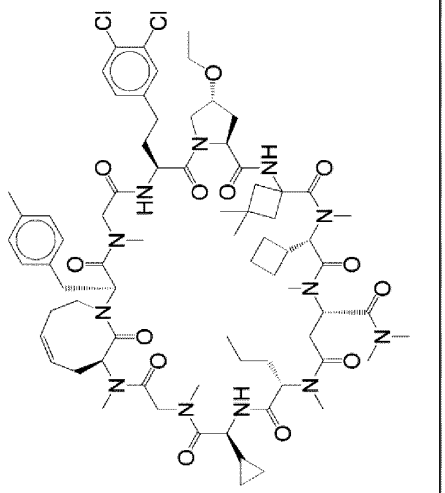
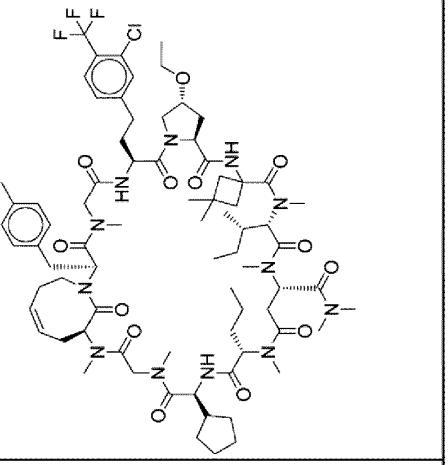
	
PP222 5	PP222 7
	
PP222 4	PP222 6

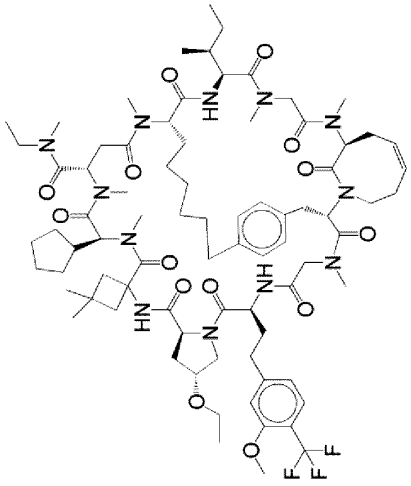
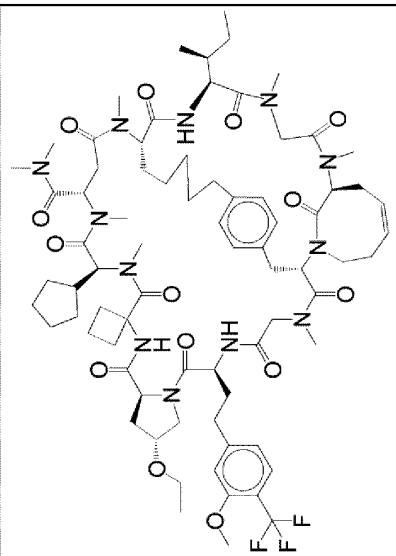
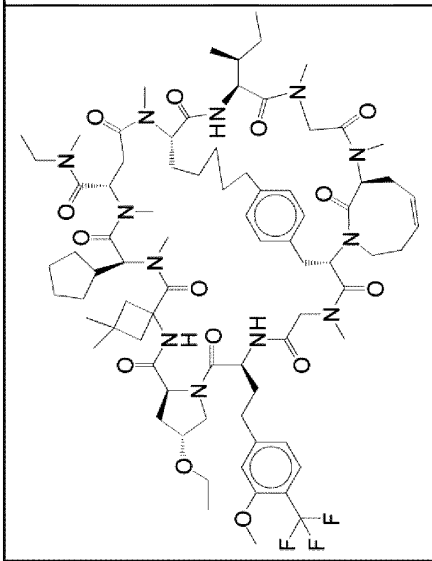
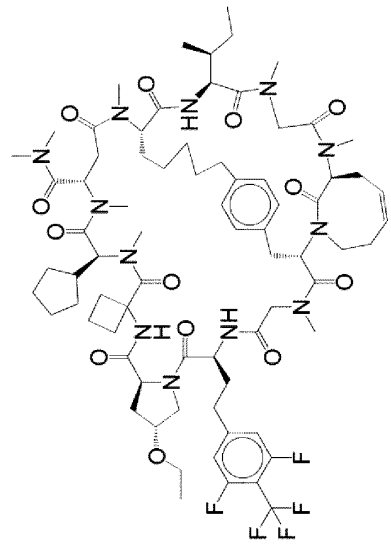
	
PP2229	PP2231
	
PP2228	PP2230

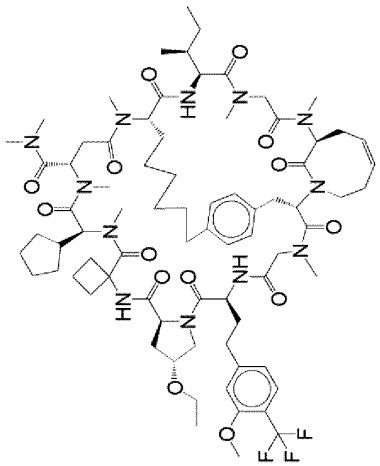
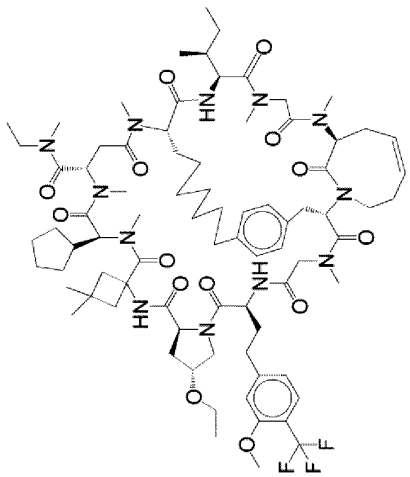
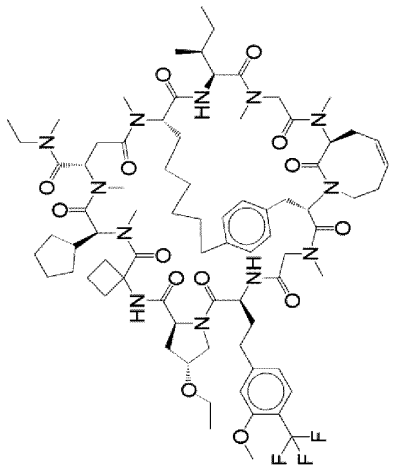
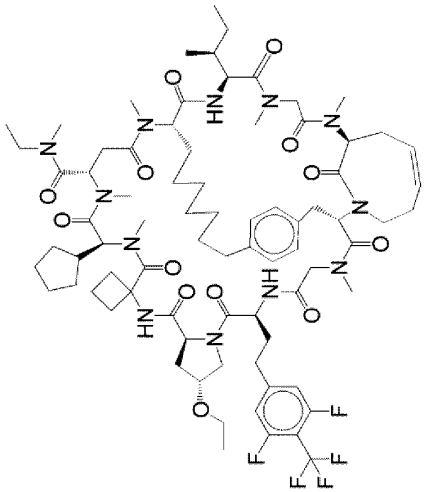
	
PP223 3	PP223 5
	
PP223 2	PP223 4

	
PP223 8	PP224 1
	
PP223 7	PP223 9

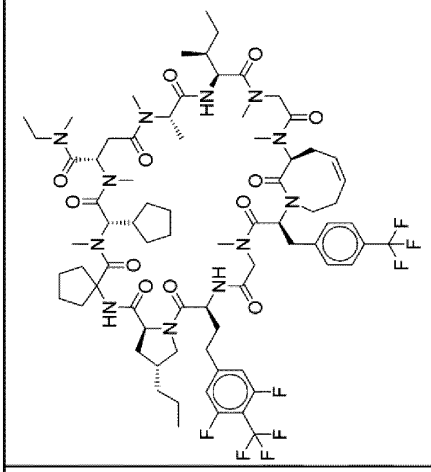
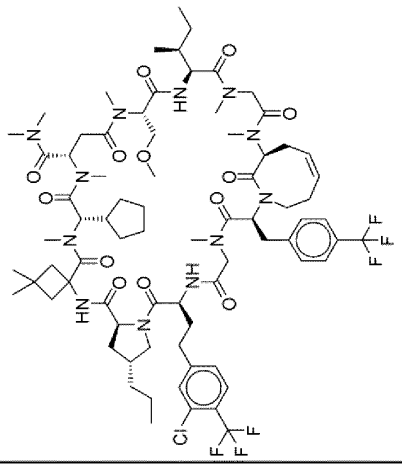
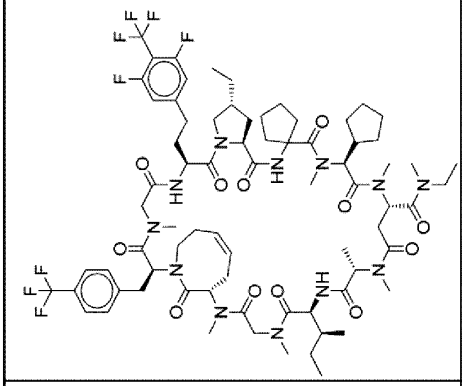
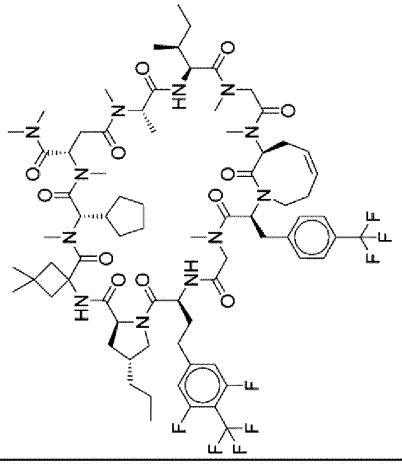
	
PP224 4	PP224 8
	
PP224 2	PP224 5

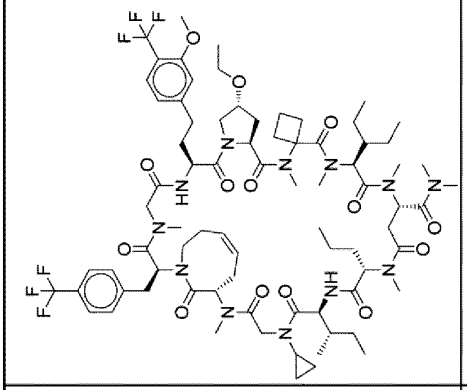
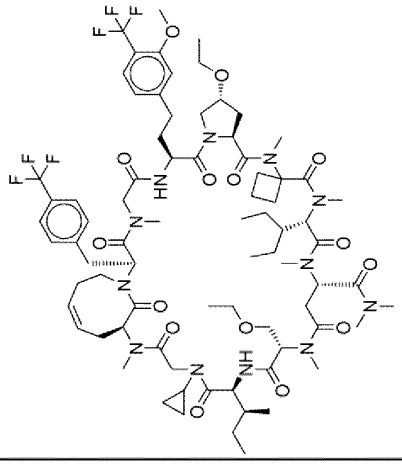
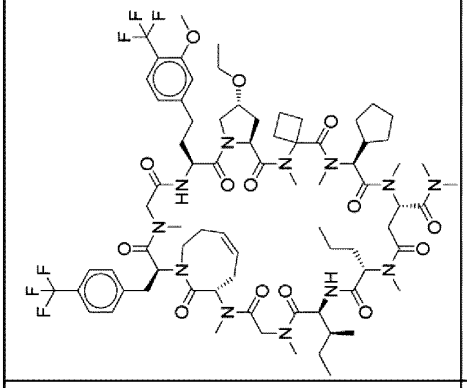
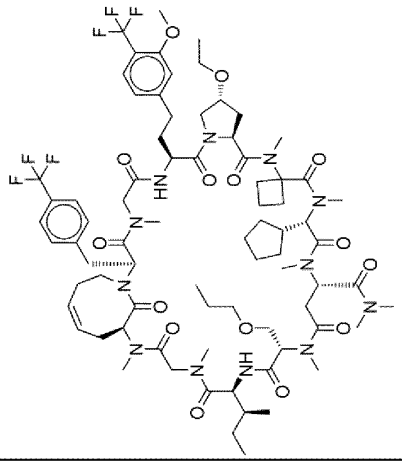
	
PP2250	PP2258
	
PP2249	PP2257

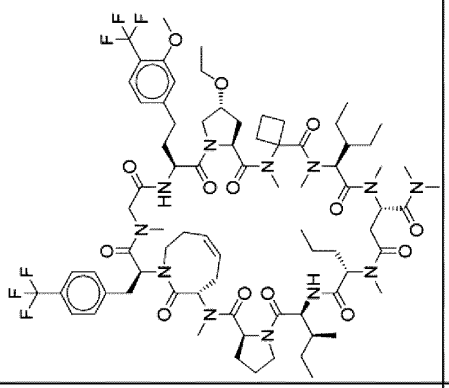
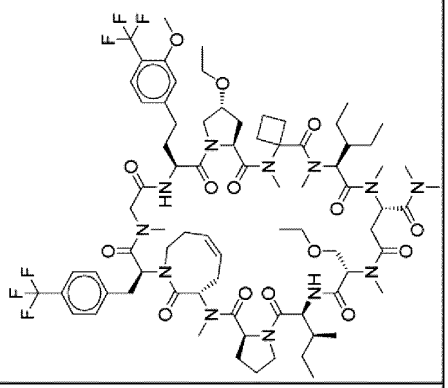
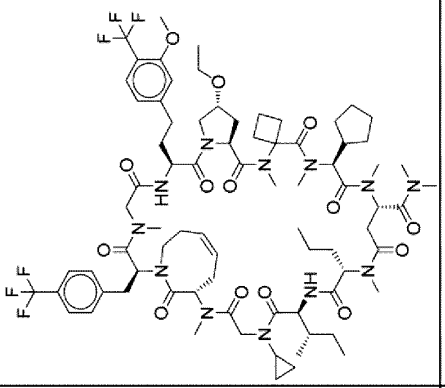
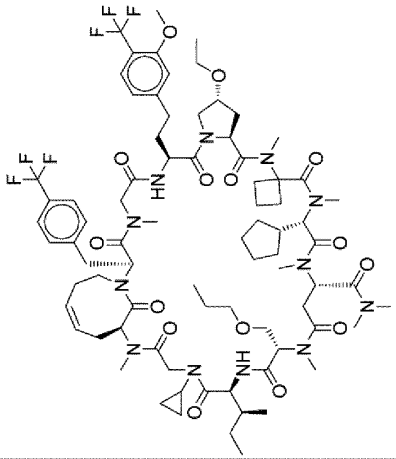
	
PP2260	PP2262
	
PP2259	PP2261

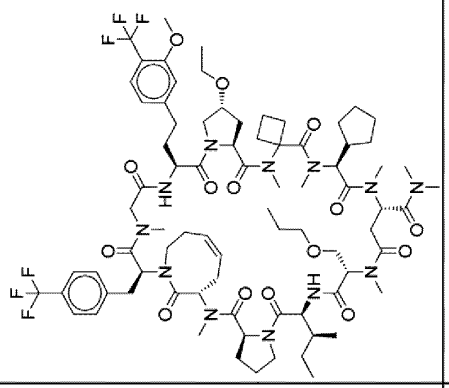
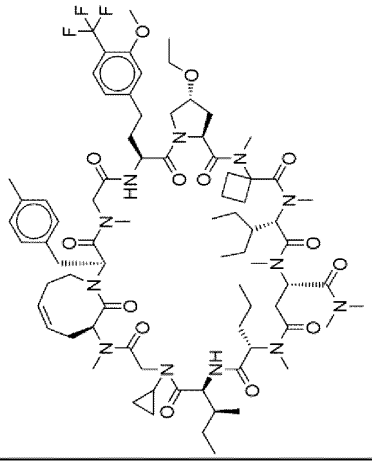
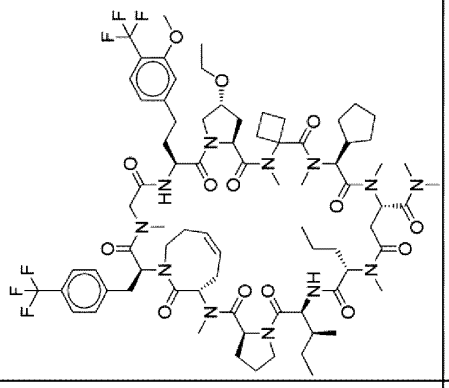
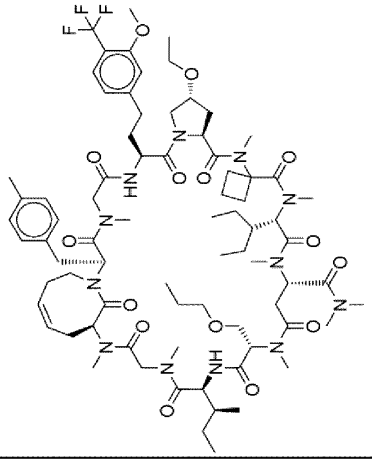
	
PP226 4	PP226 6
	
PP226 3	PP226 5

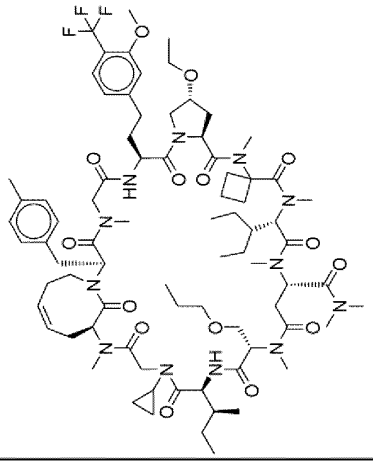
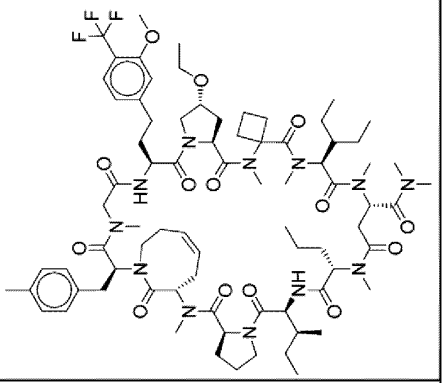
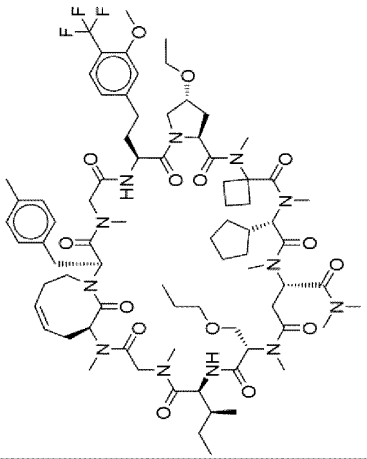
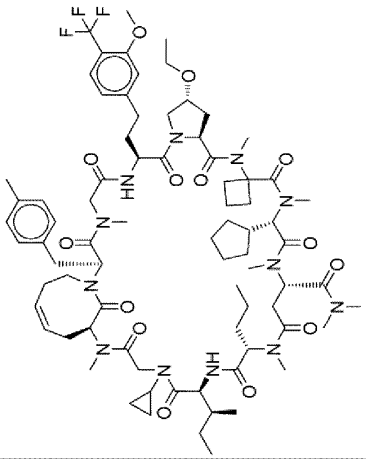
PP2268	PP2270
PP2267	PP2269

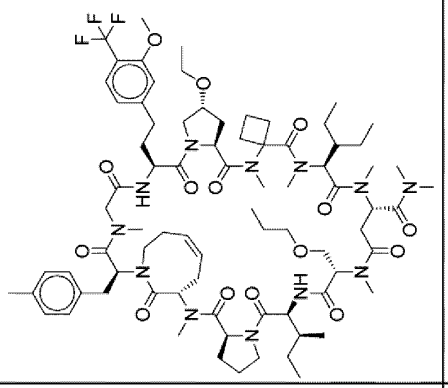
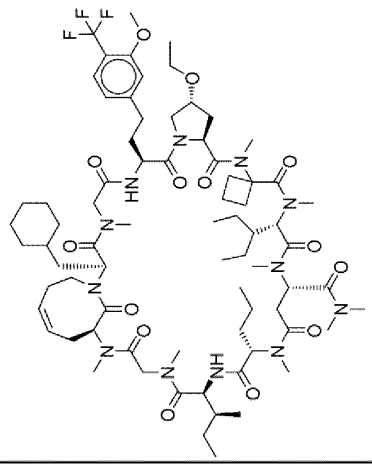
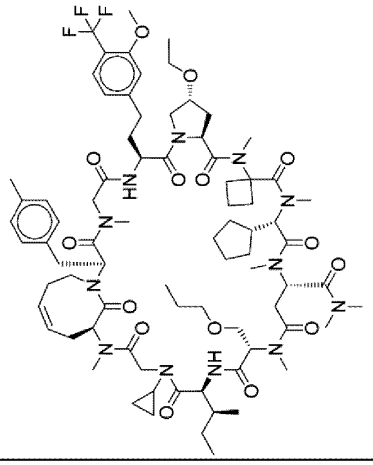
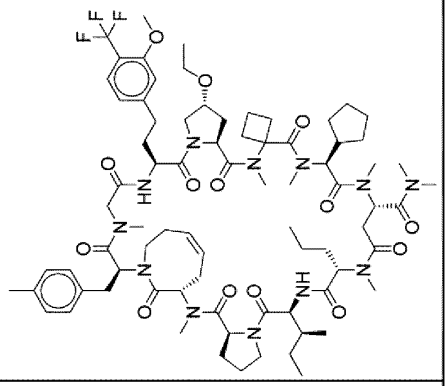
	
PP227 2	PP227 5
	
PP227 1	PP227 3

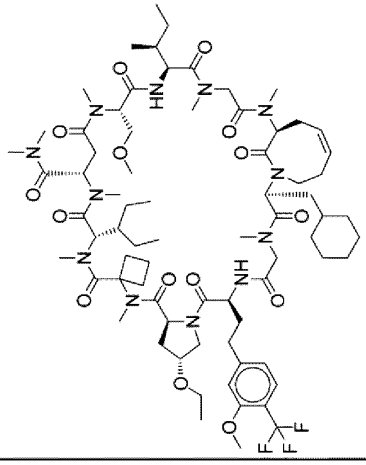
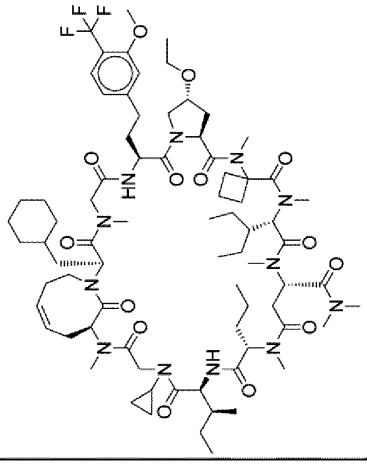
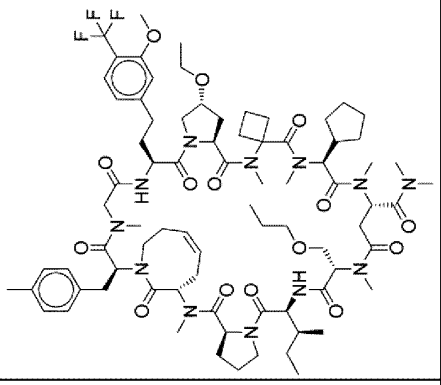
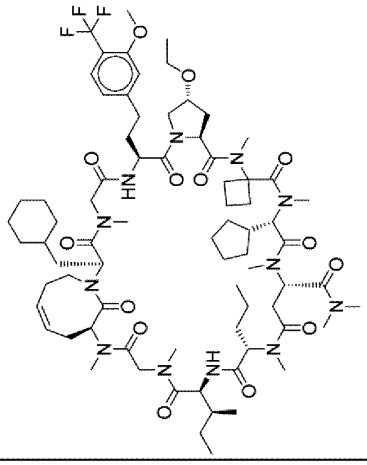
	
PP231 3	PP231 5
	
PP231 2	PP231 4

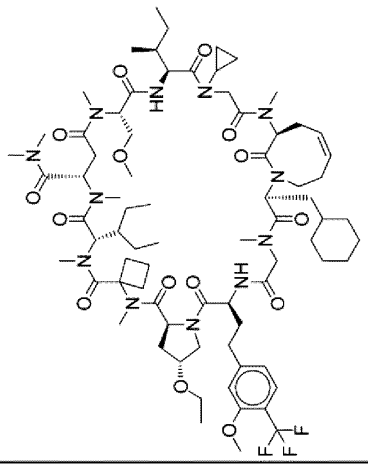
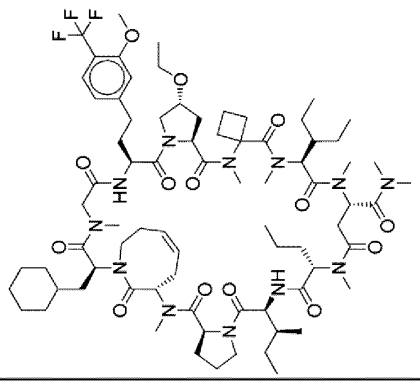
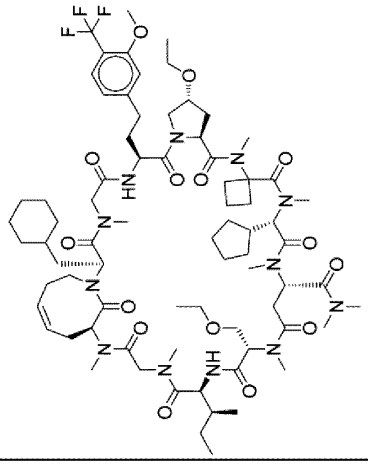
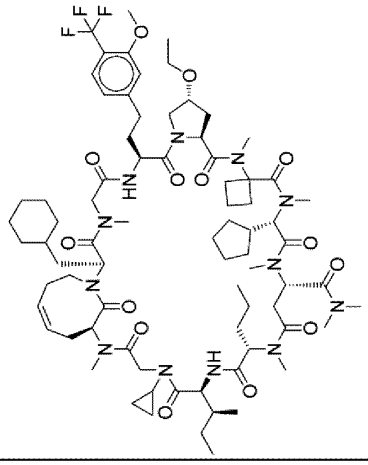
	
PP2317	PP2319
	
PP2316	PP2318

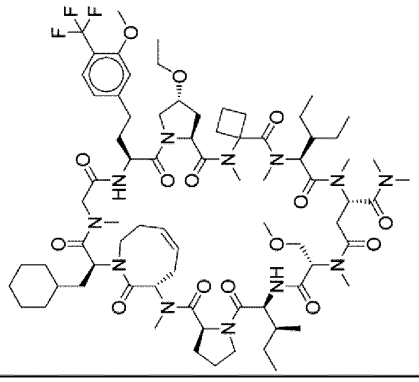
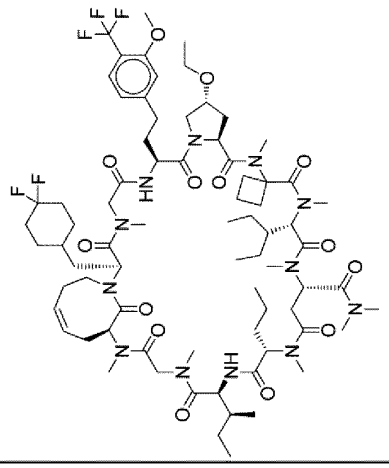
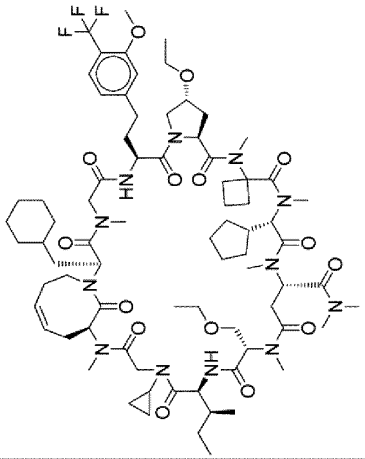
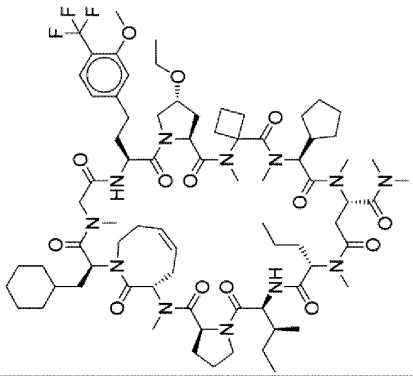
	
PP232 2	PP232 5
	
PP232 0	PP232 3

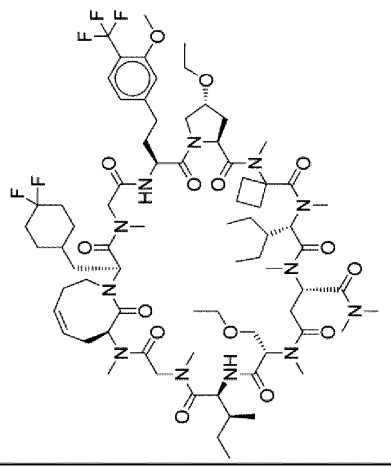
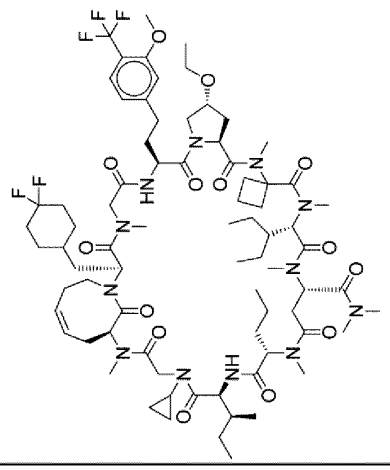
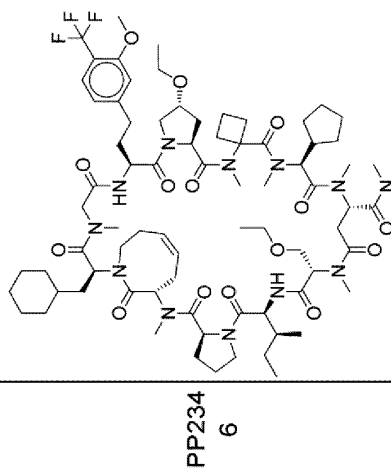
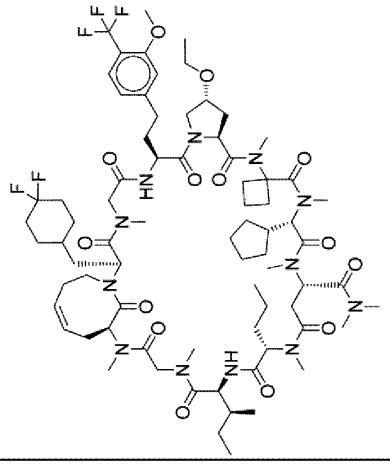
	
PP232 7	PP232 9
	
PP232 6	PP232 8

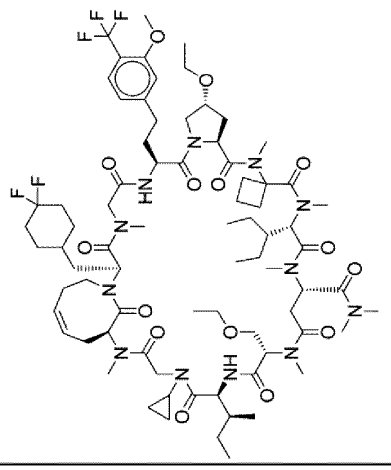
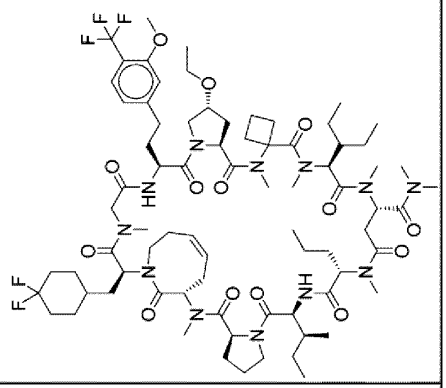
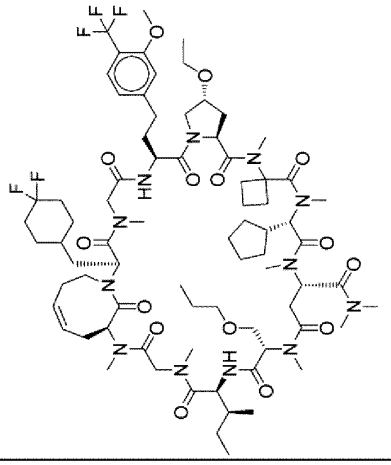
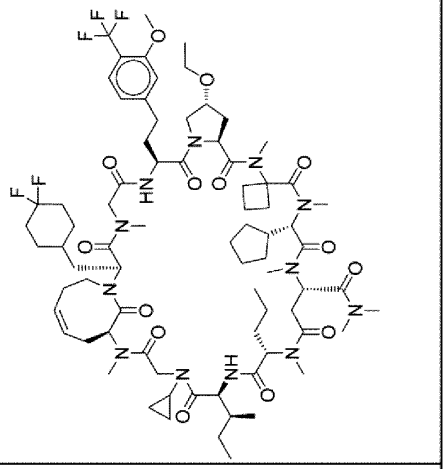
	
PP2330	PP2331
	
PP2332	PP2333

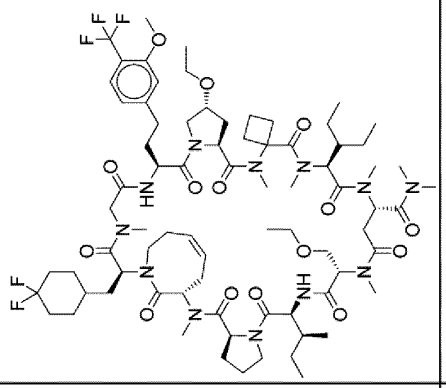
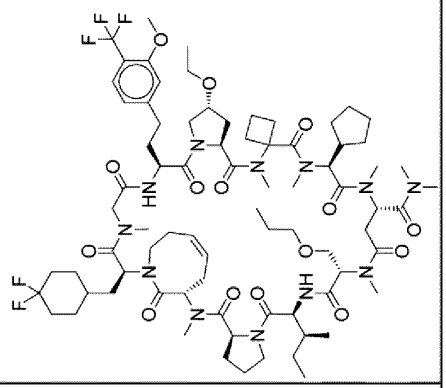
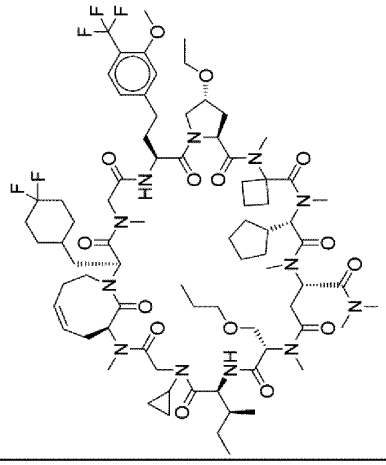
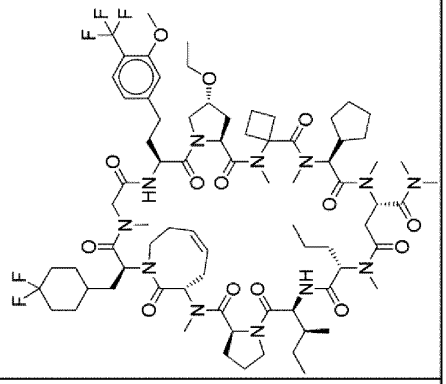
	
PP233 5	PP233 7
	
PP233 4	PP233 6

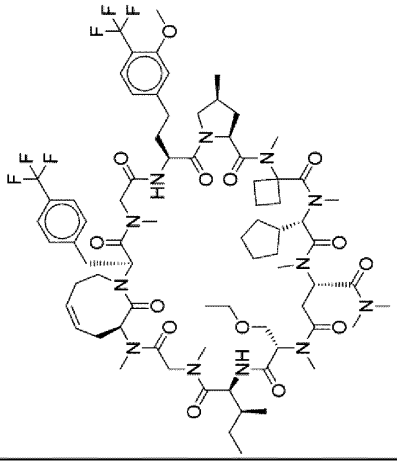
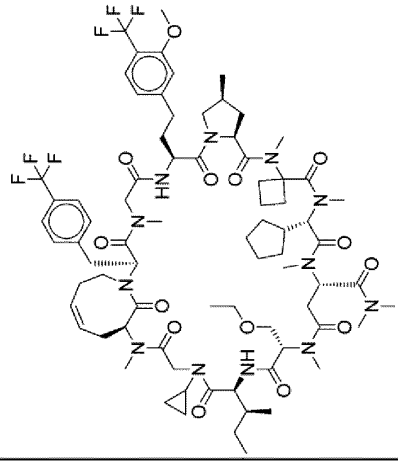
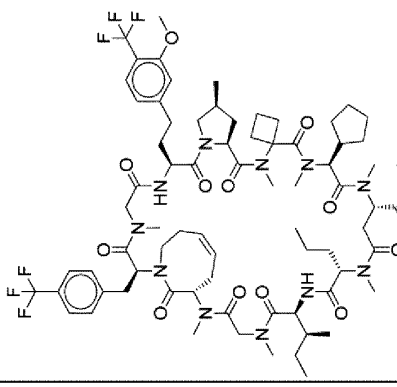
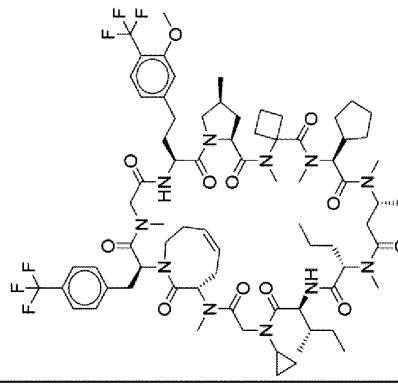
	
PP2339	PP2341
	
PP2338	PP2340

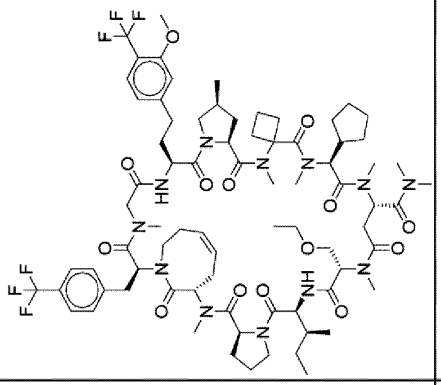
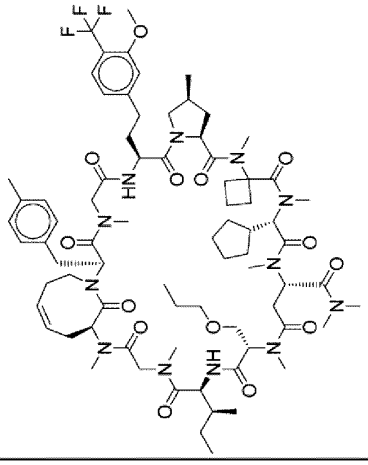
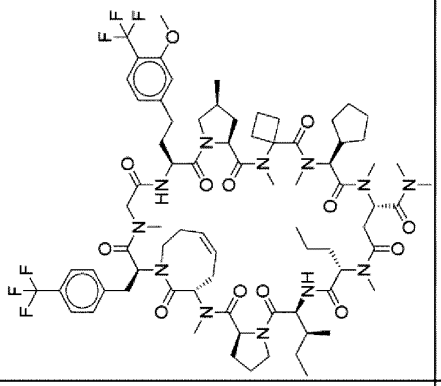
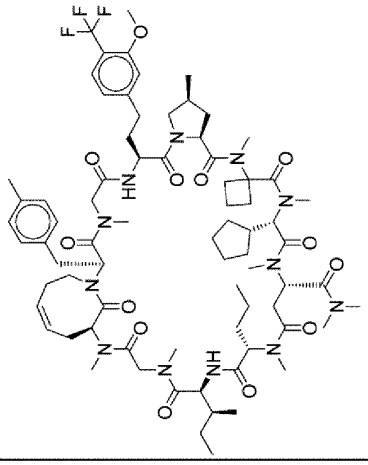
	
PP234 3	PP234 5
	
PP234 2	PP234 4

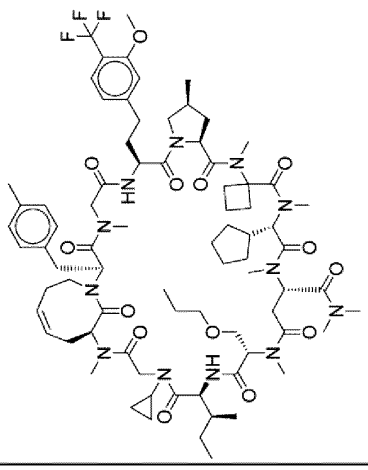
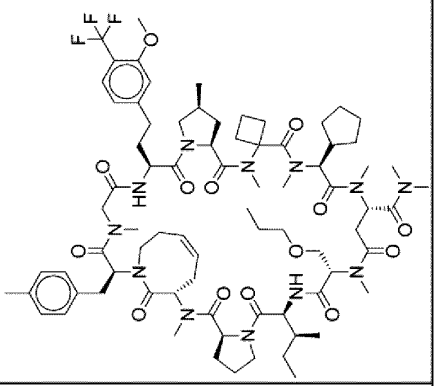
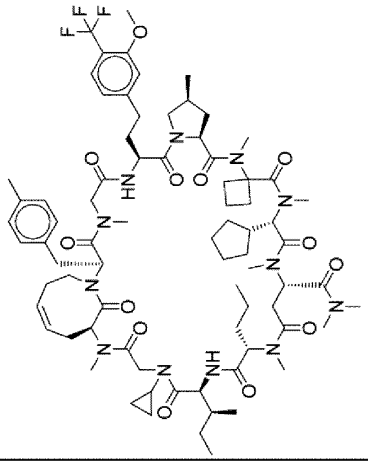
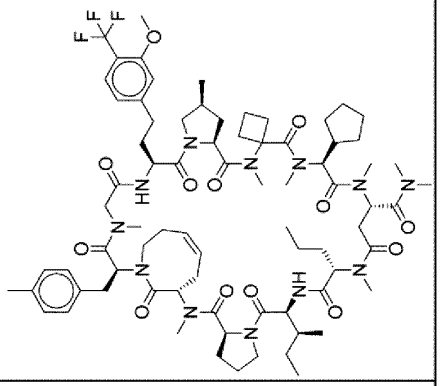
	
PP234 7	PP234 9
	
PP234 6	PP234 8

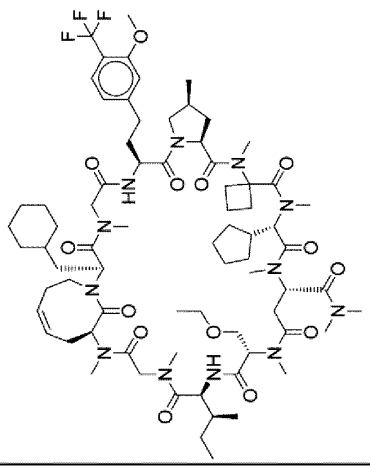
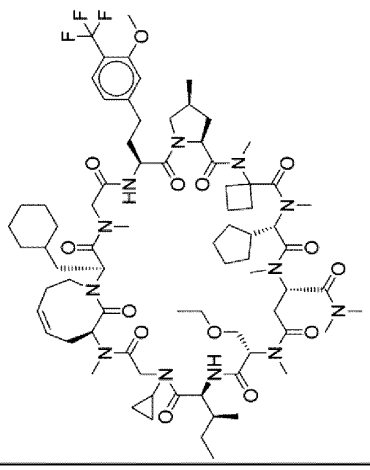
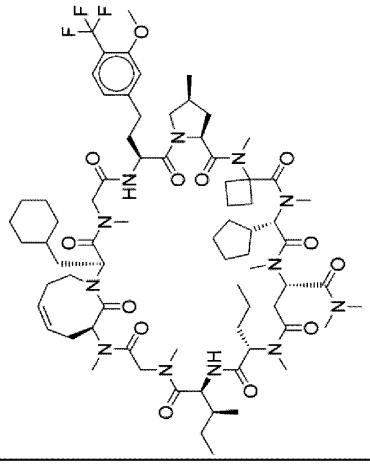
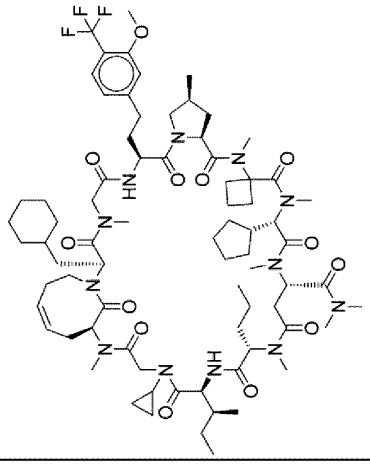
 PP2351	 PP2353
 PP2350	 PP2352

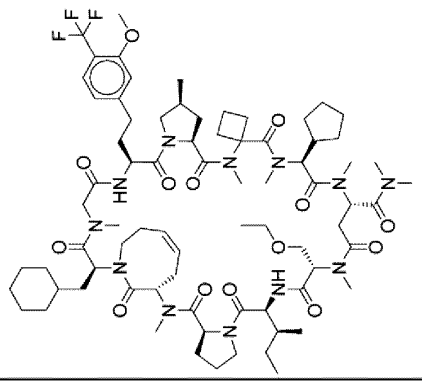
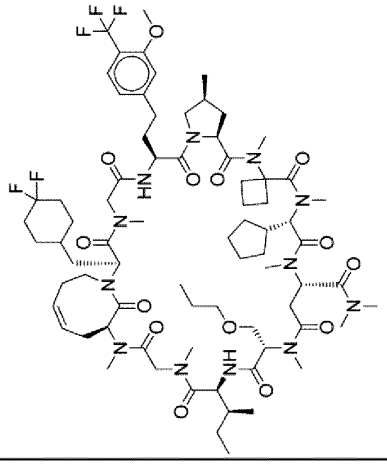
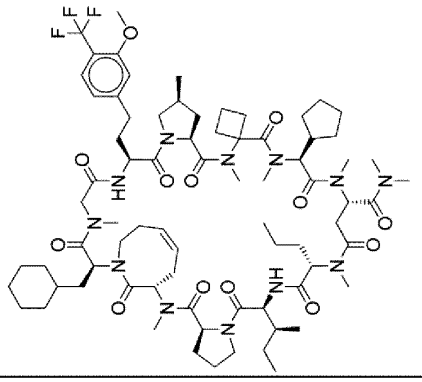
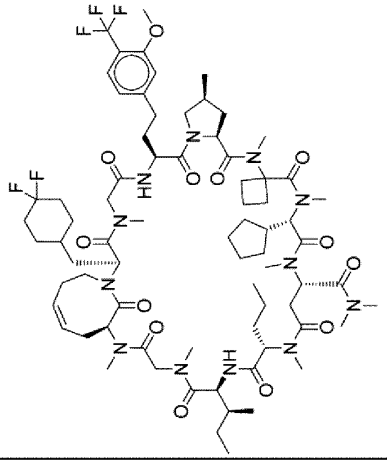
	
PP235 5	PP235 7
	
PP235 4	PP235 6

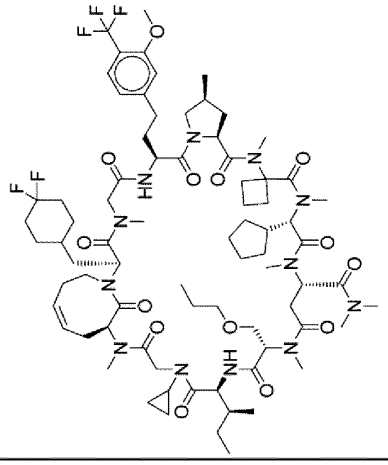
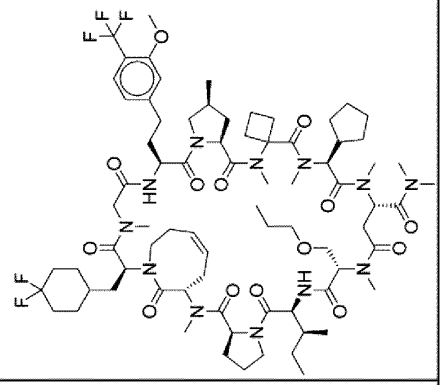
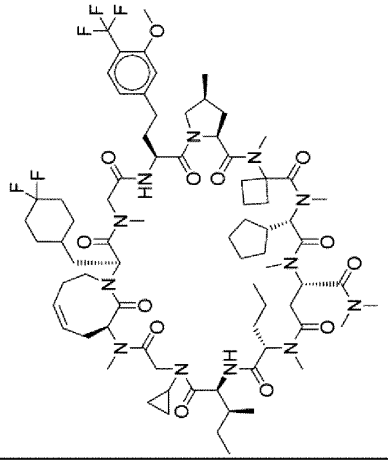
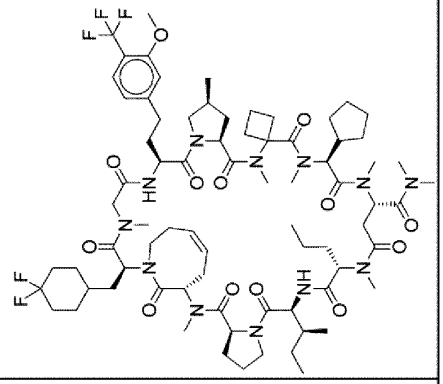
	
PP2359	PP2361
	
PP2358	PP2360

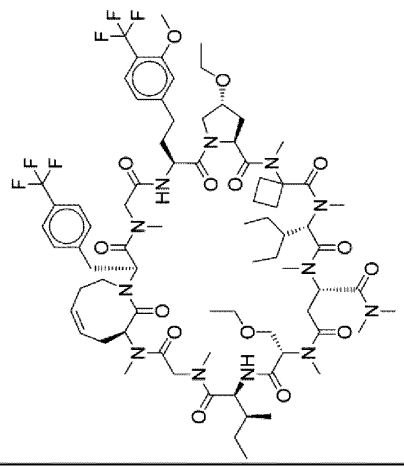
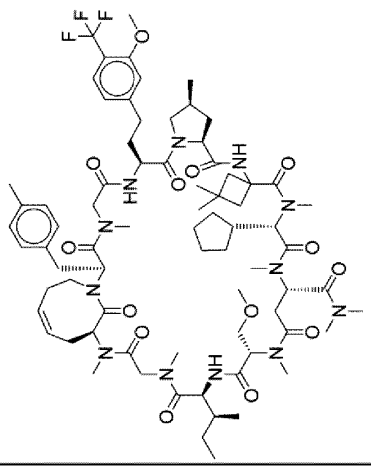
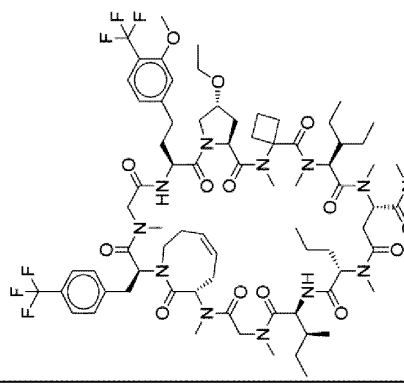
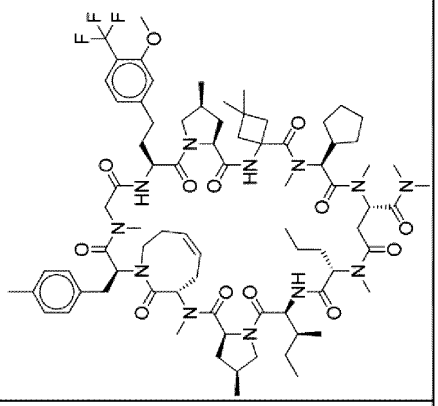
	
PP2363	PP2365
	
PP2362	PP2364

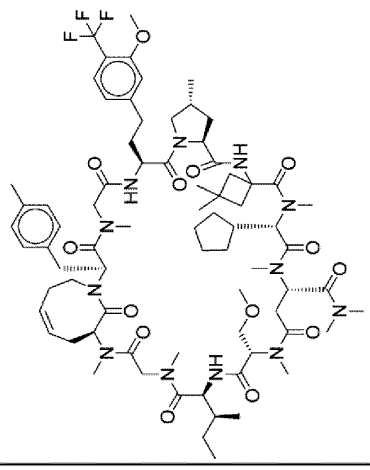
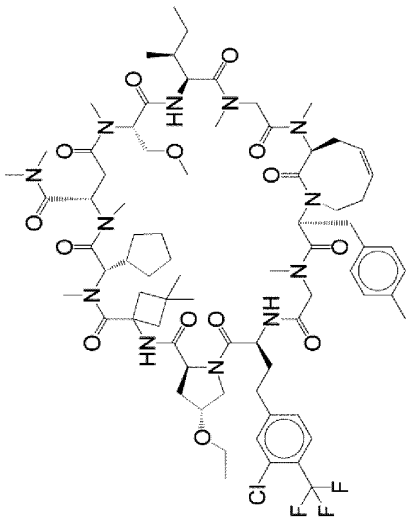
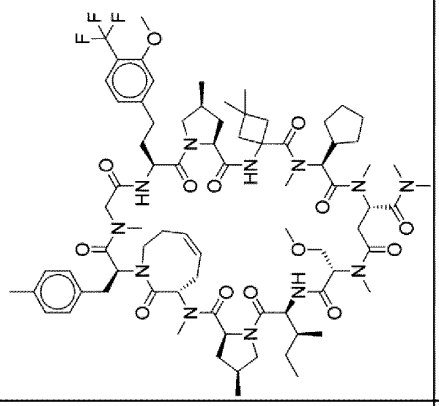
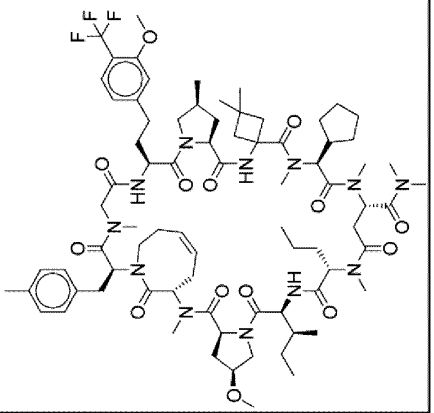
	
PP2367	PP2369
	
PP2366	PP2368

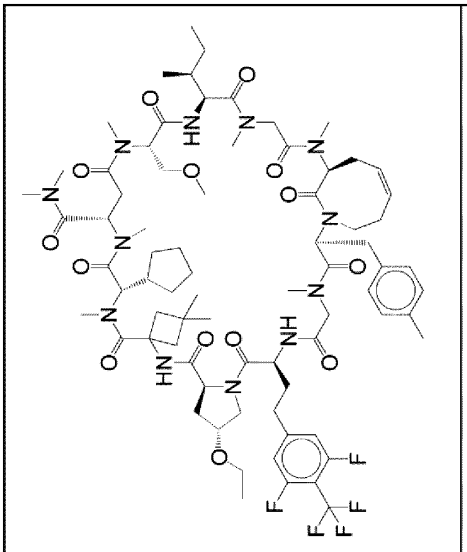
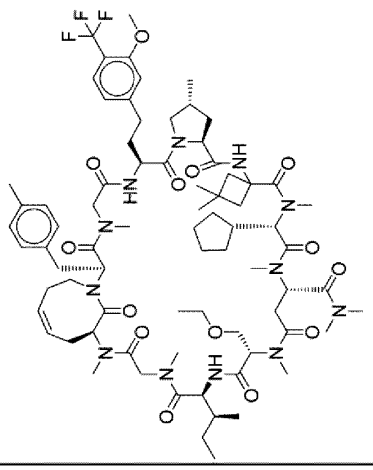
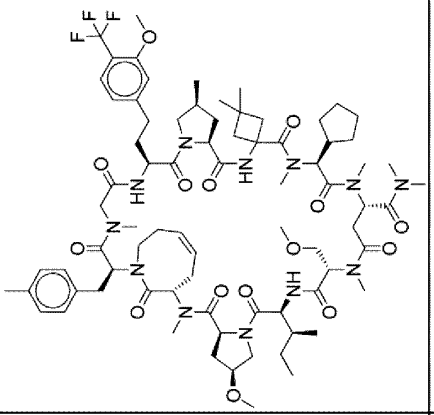
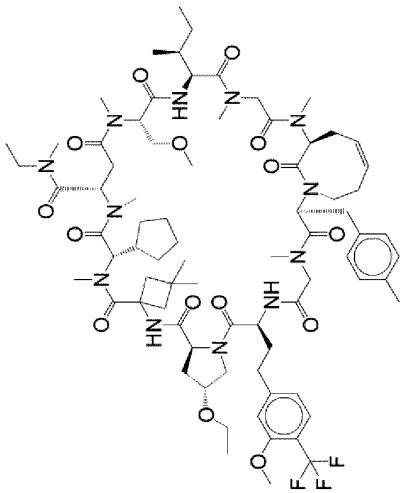
	
PP2371	PP2373
	
PP2370	PP2372

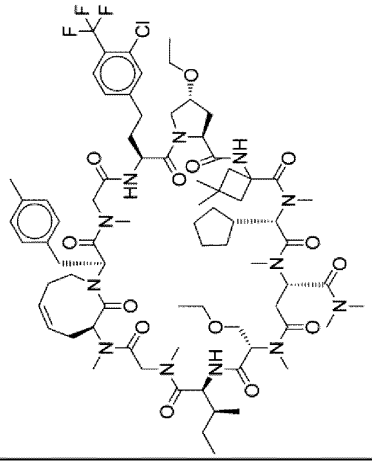
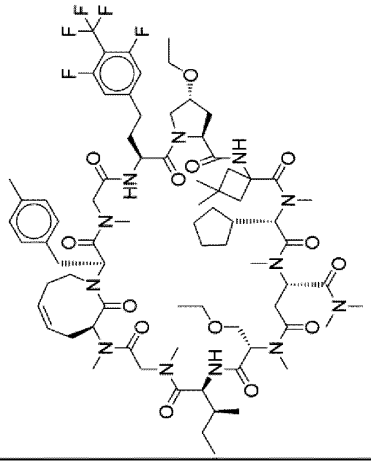
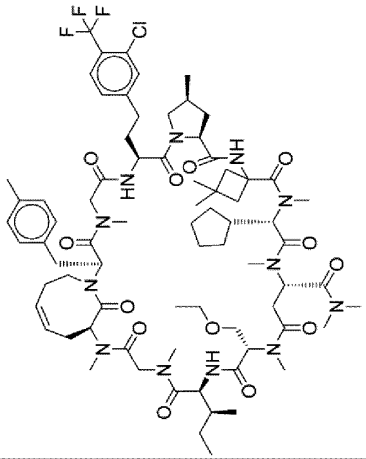
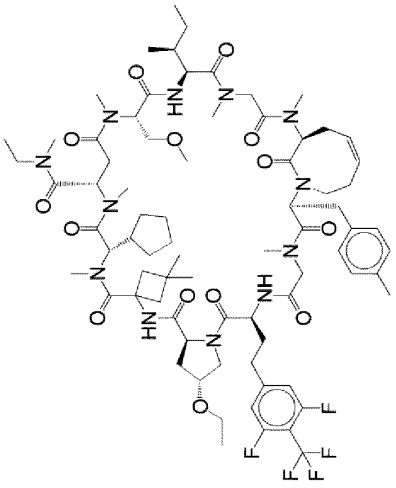
	
PP237 5	PP237 7
	
PP237 4	PP237 6

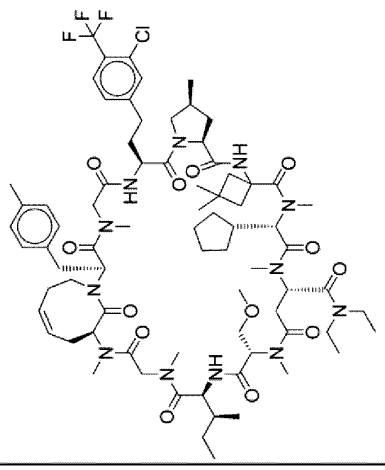
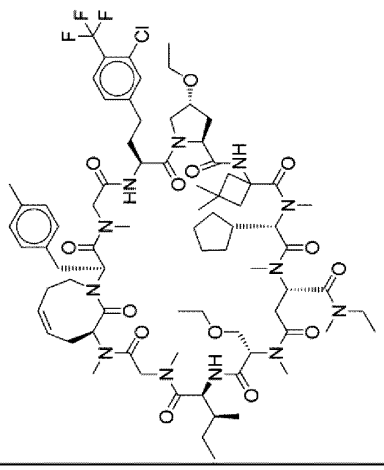
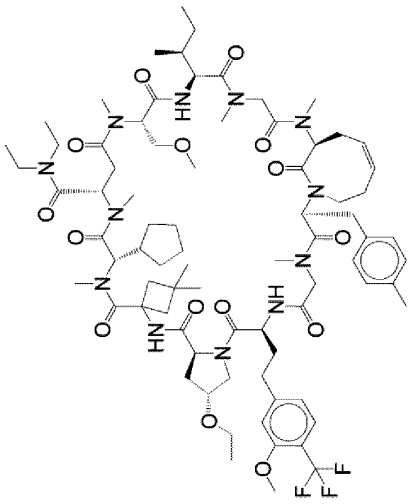
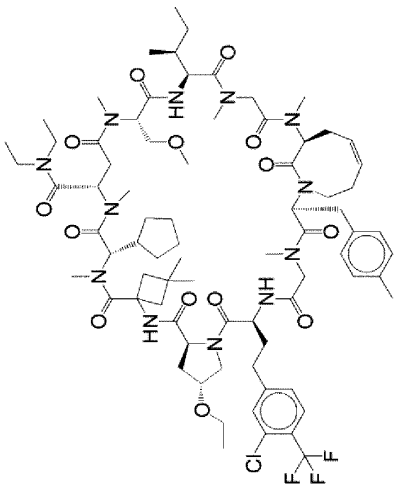
	
PP2379	PP2381
	
PP2378	PP2380

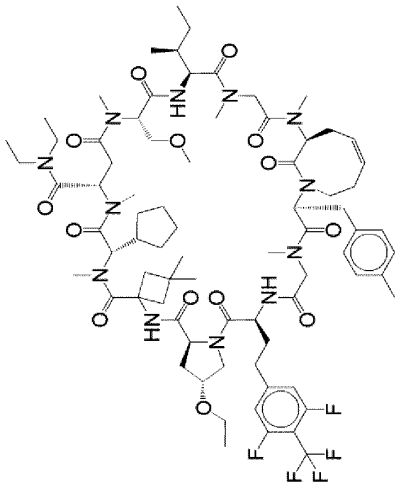
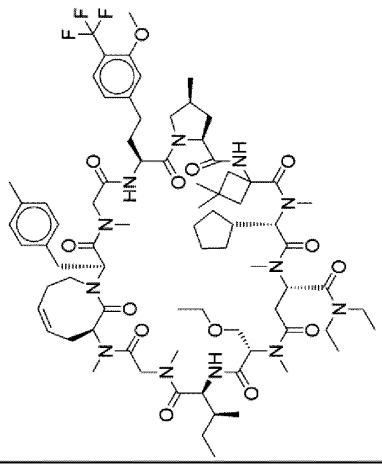
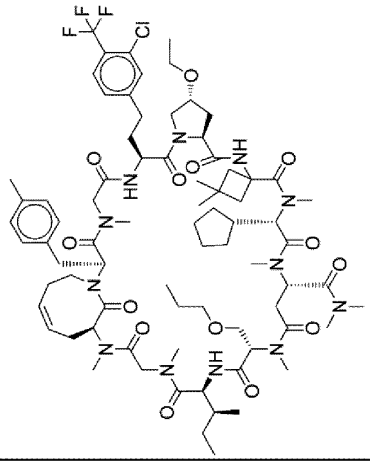
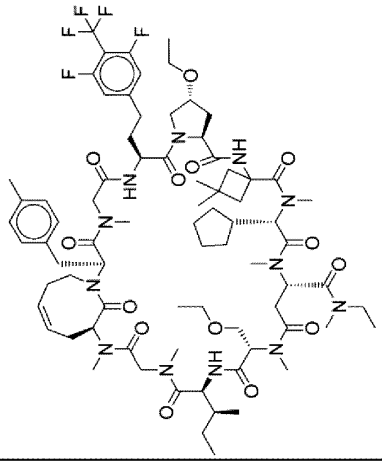
	
PP238 3	PP238 5
	
PP238 2	PP238 4

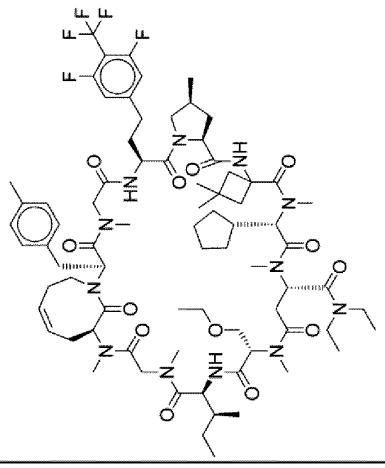
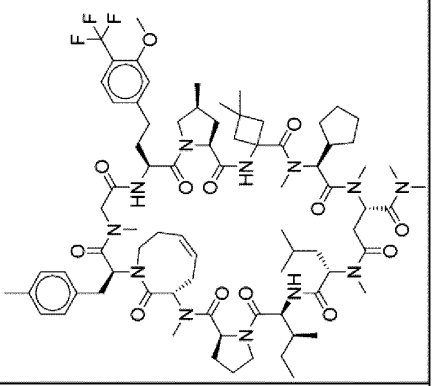
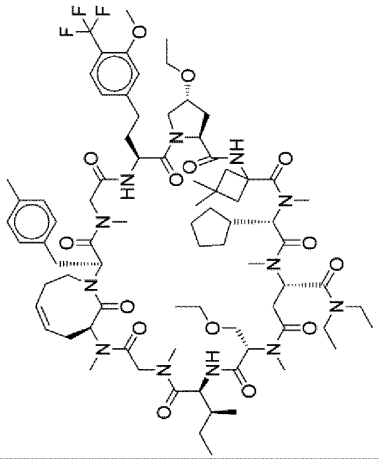
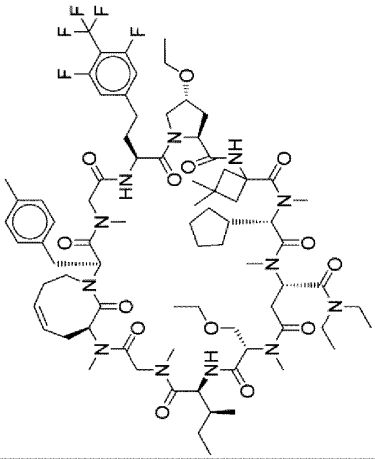
	
PP2387	PP2389
	
PP2386	PP2388

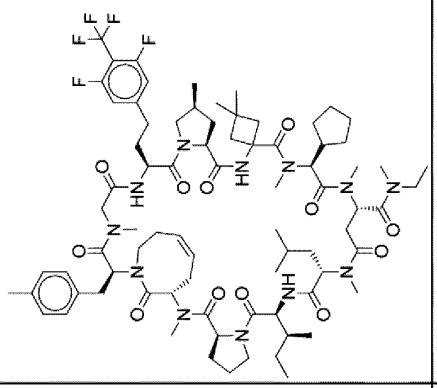
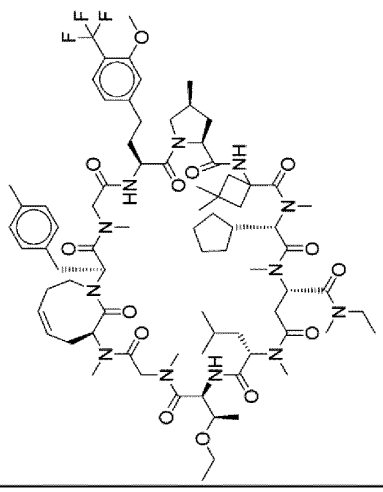
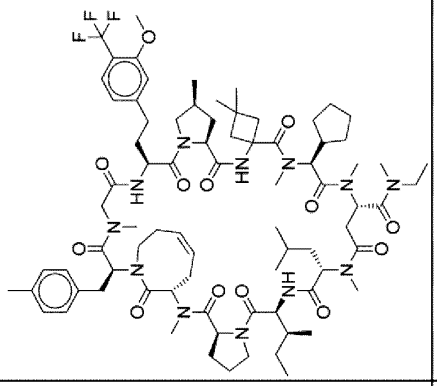
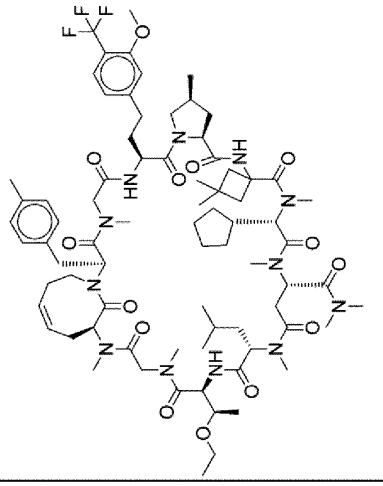
	
PP2391	PP2393
	
PP2390	PP2392

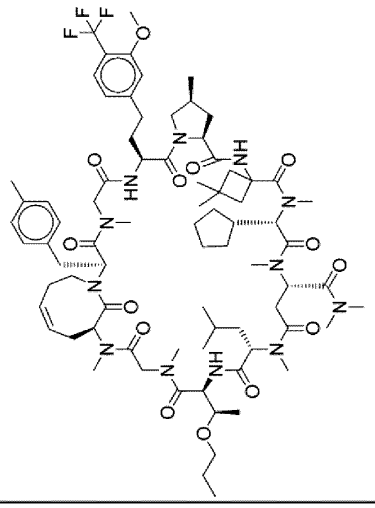
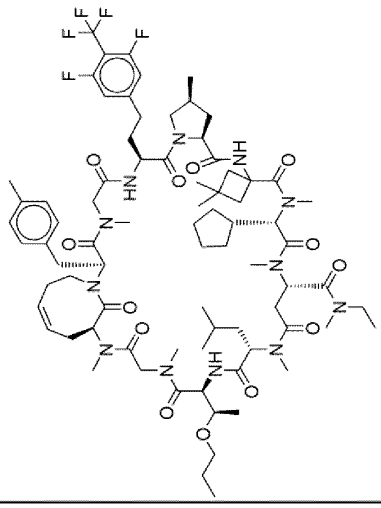
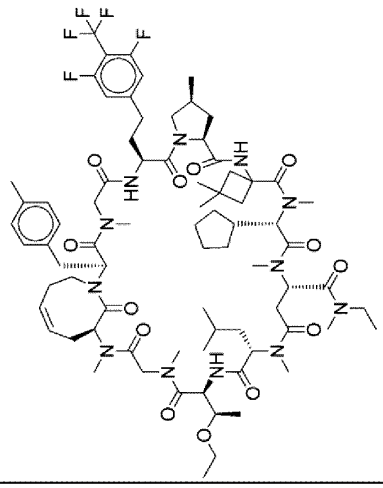
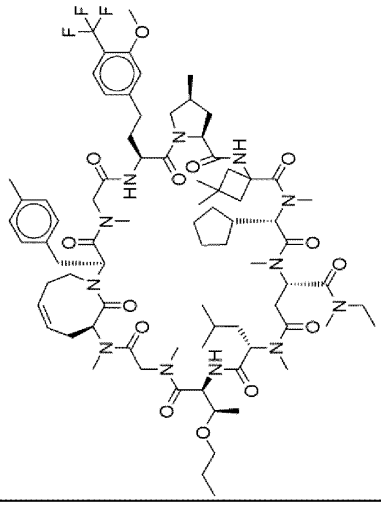
	
PP239 5	PP239 7
	
PP239 4	PP239 6

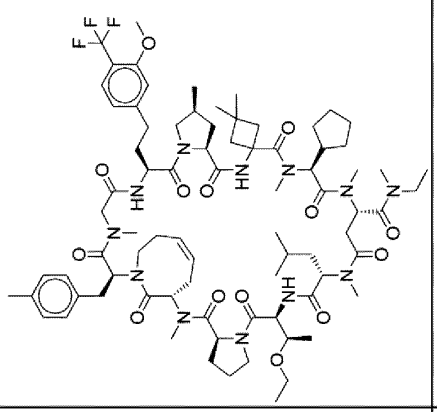
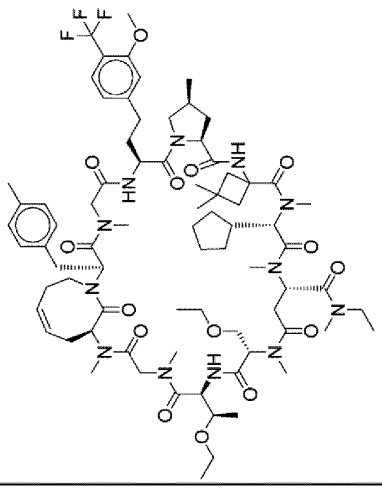
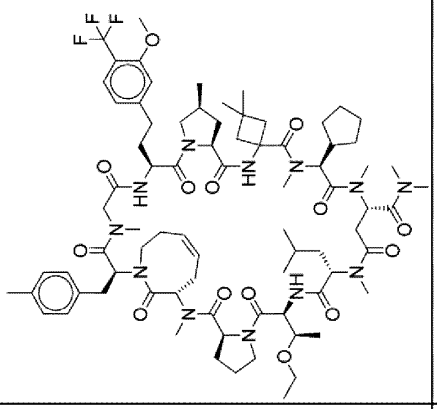
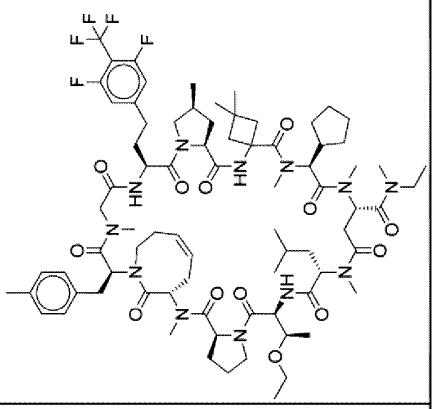
	
PP2399	PP2401
	
PP2398	PP2400

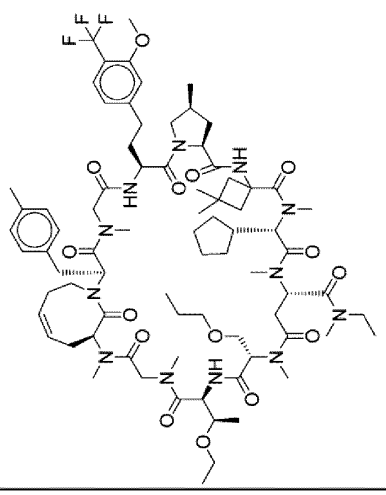
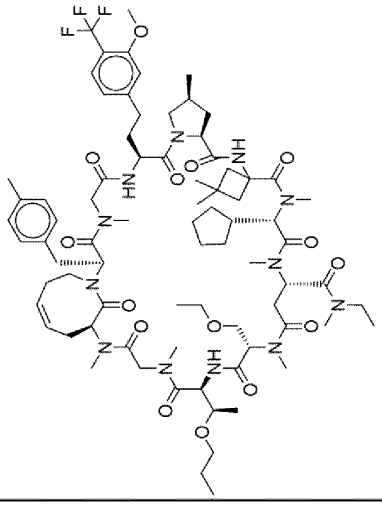
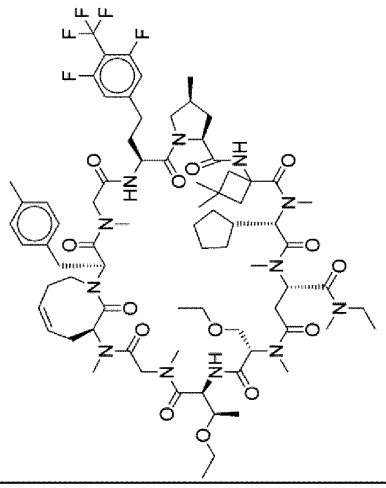
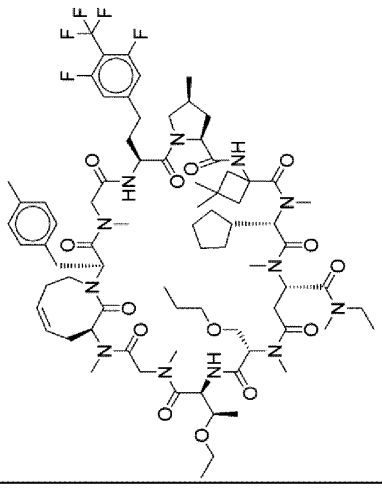
	
PP2403	PP2405
	
PP2402	PP2404

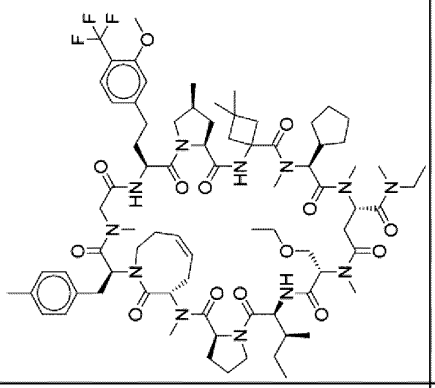
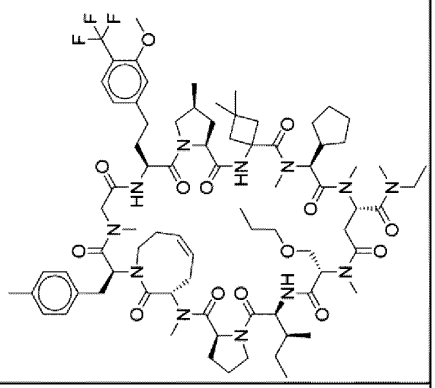
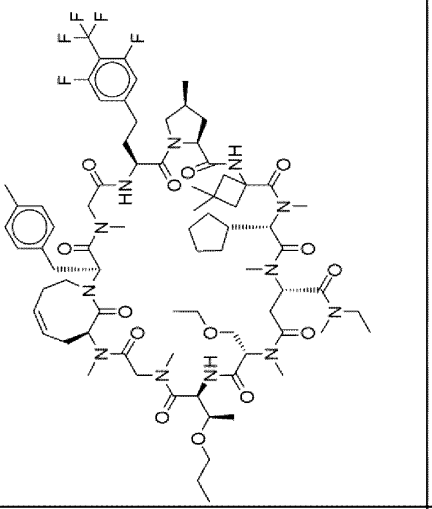
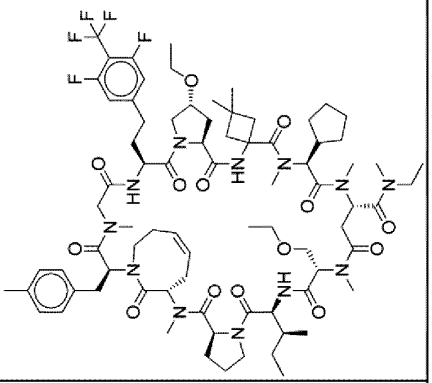
	
PP2407	PP2409
	
PP2406	PP2408

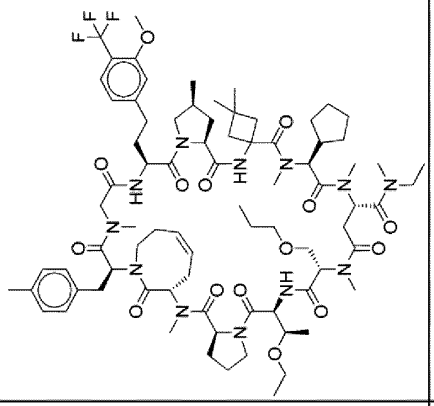
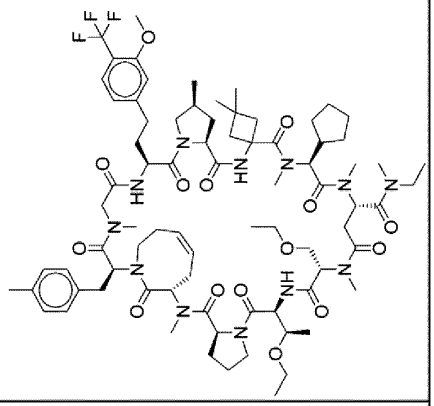
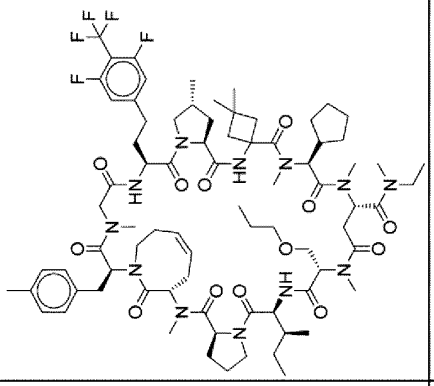
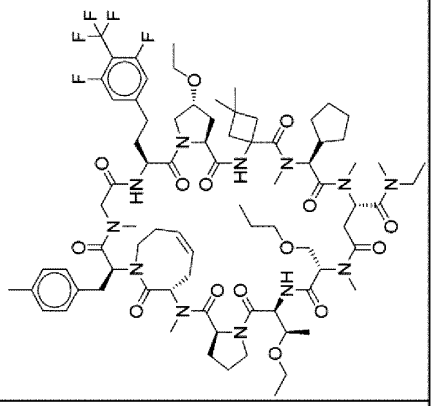
	
PP2411	PP2413
	
PP2410	PP2412

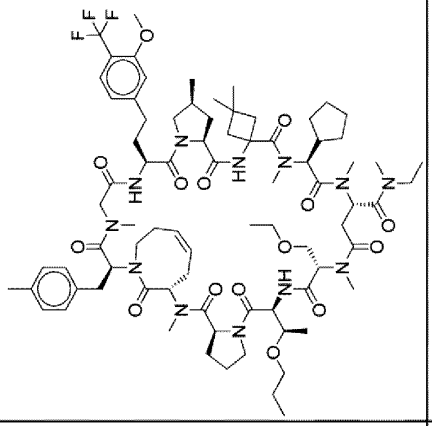
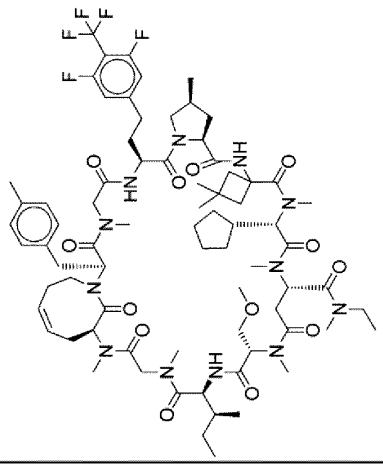
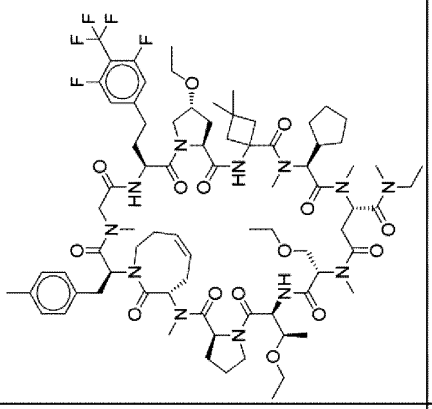
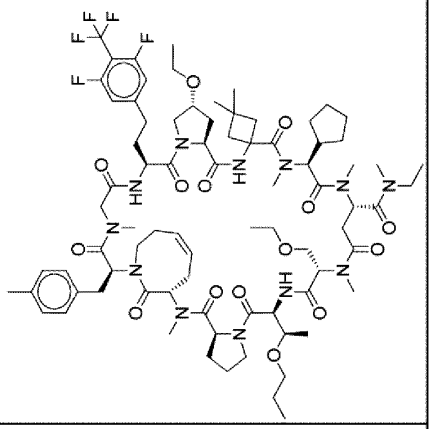
	
PP241 5	PP241 7
	
PP241 4	PP241 6

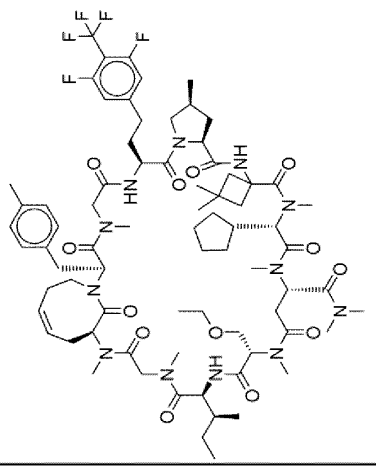
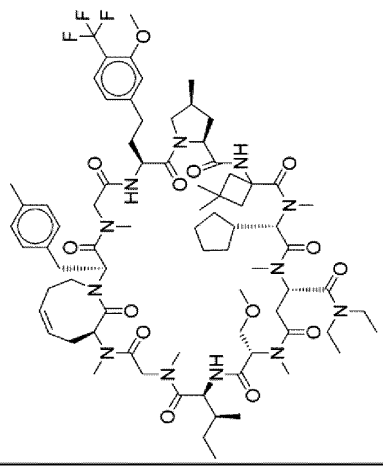
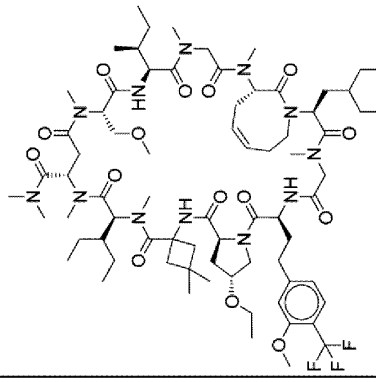
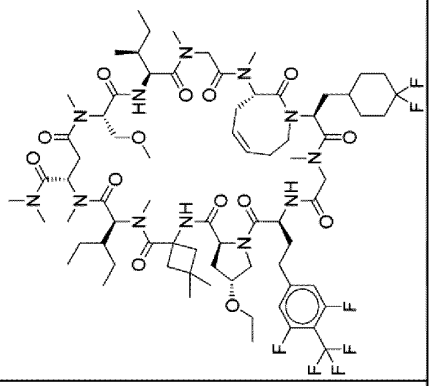
	
PP2419	PP2421
	
PP2418	PP2420

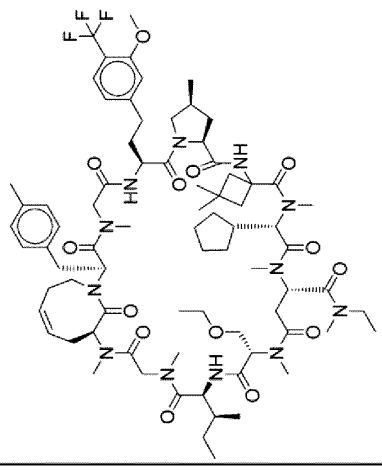
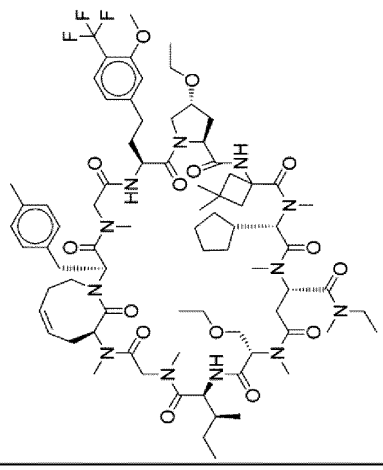
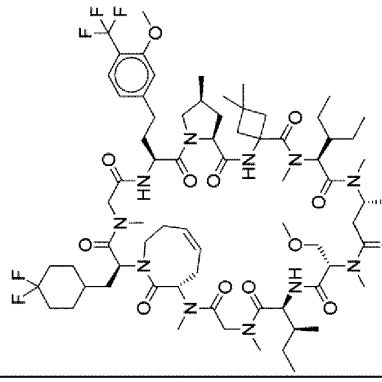
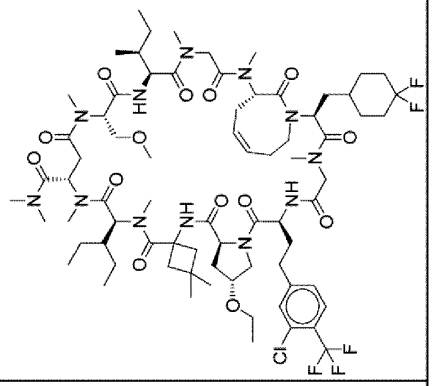
	
PP242 3	PP242 5
	
PP242 2	PP242 4

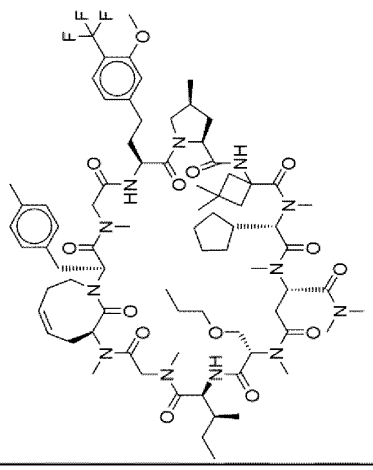
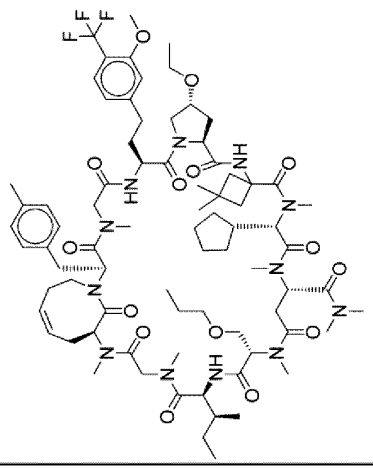
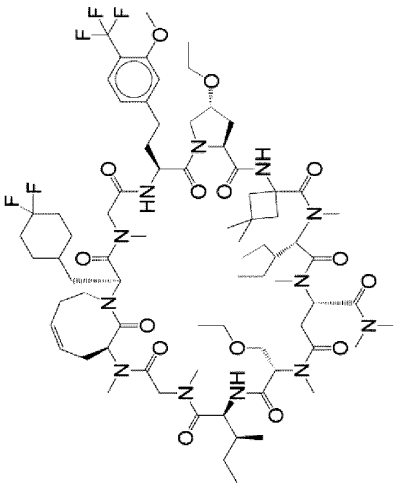
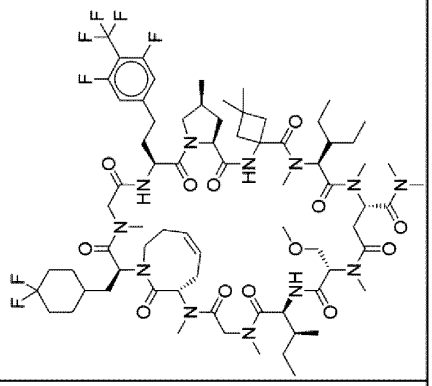
	
PP242 7	PP242 9
	
PP242 6	PP242 8

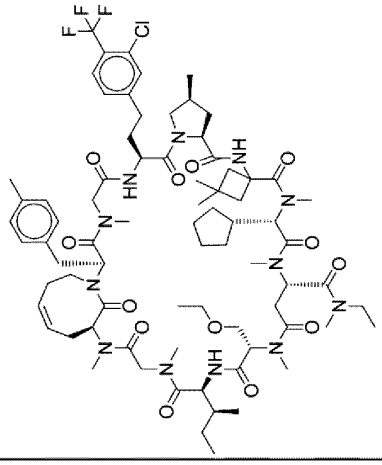
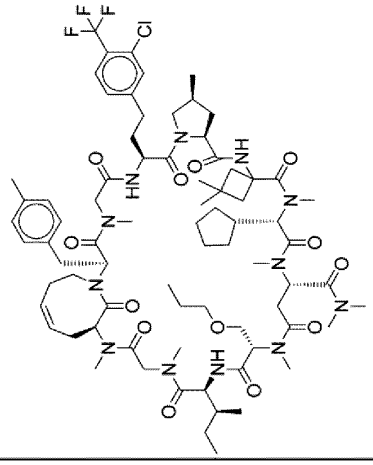
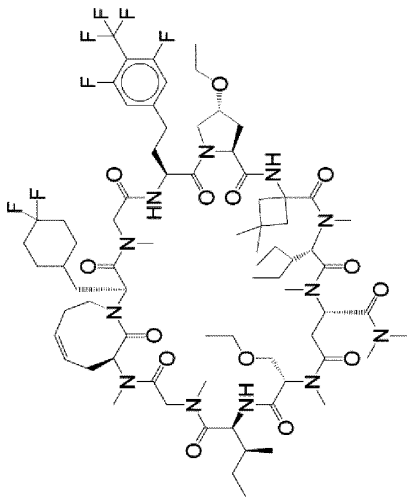
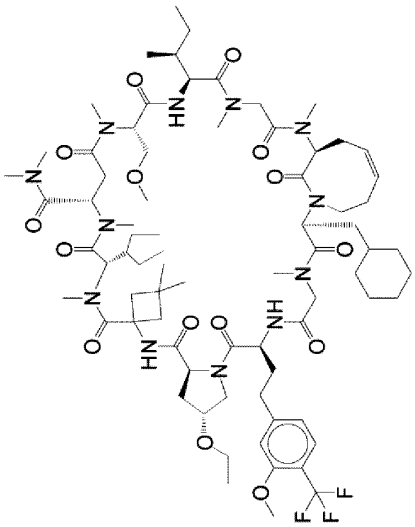
	
PP243 1	PP243 3
	
PP243 0	PP243 2

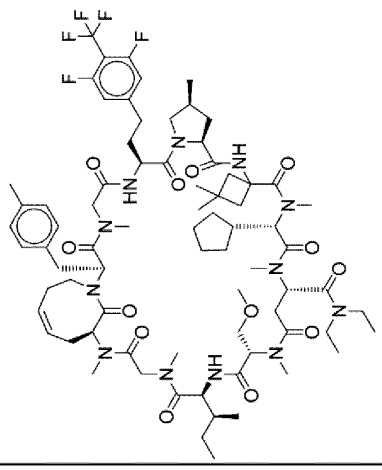
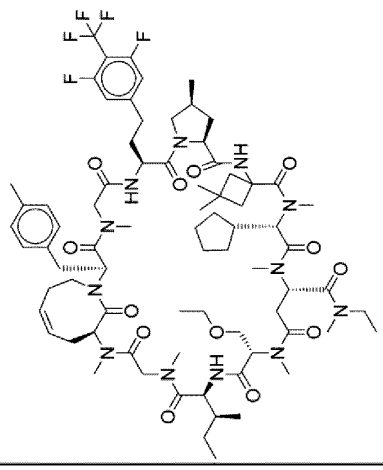
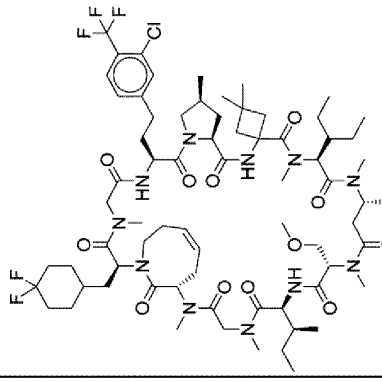
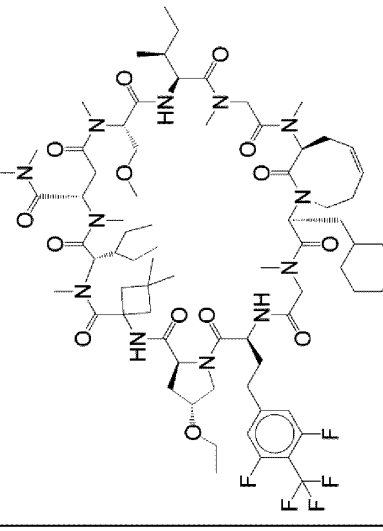
	
PP243 5	PP243 7
	
PP243 4	PP243 6

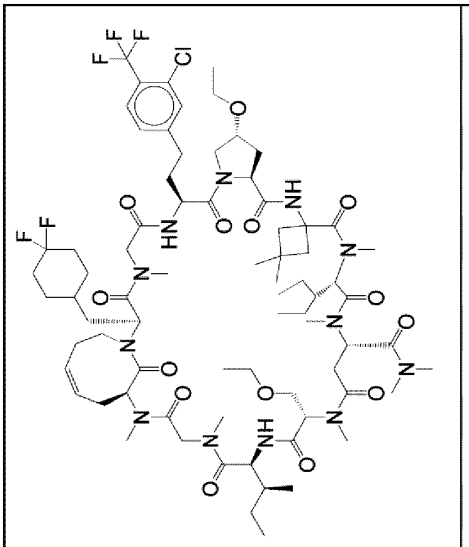
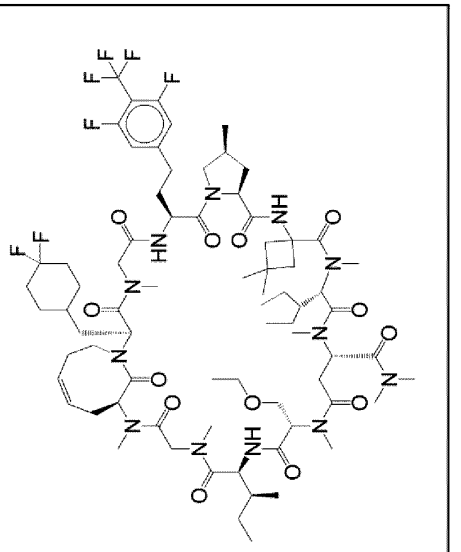
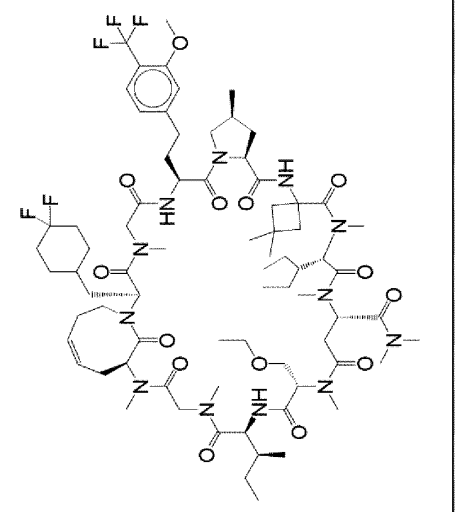
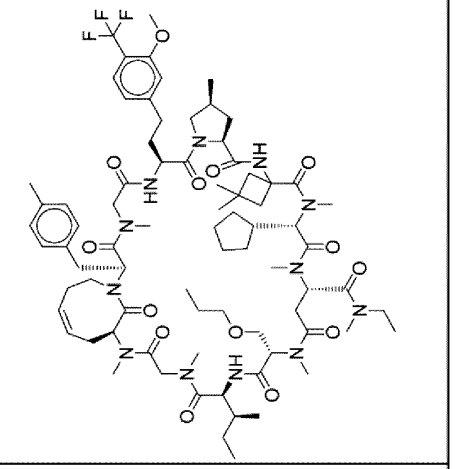
	
PP2439	PP2441
	
PP2438	PP2440

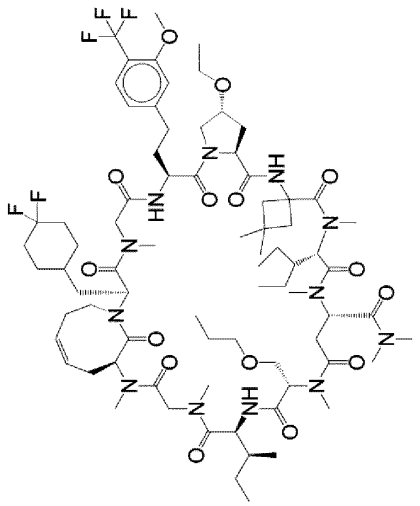
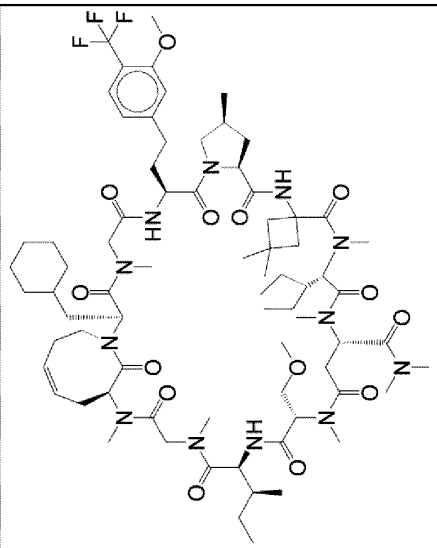
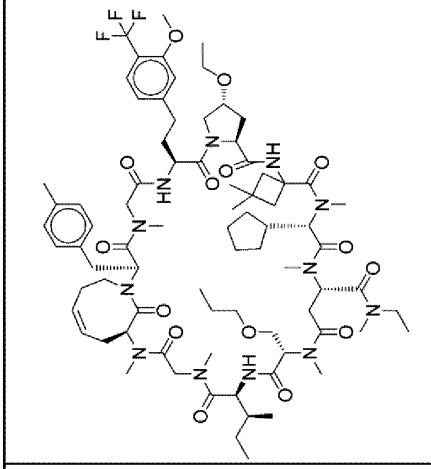
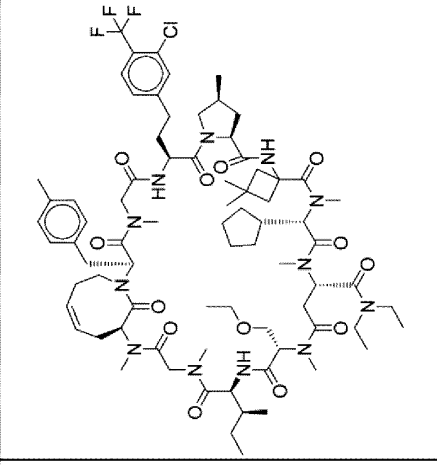
	
PP244 3	PP244 5
	
PP244 2	PP244 4

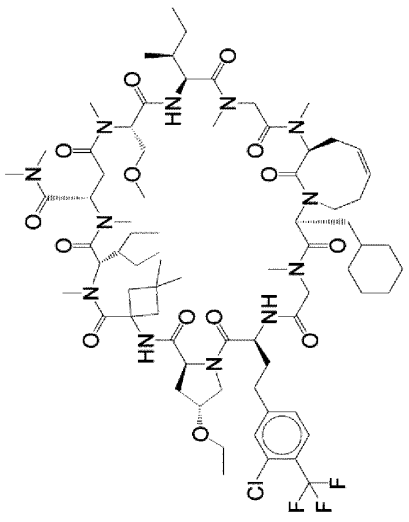
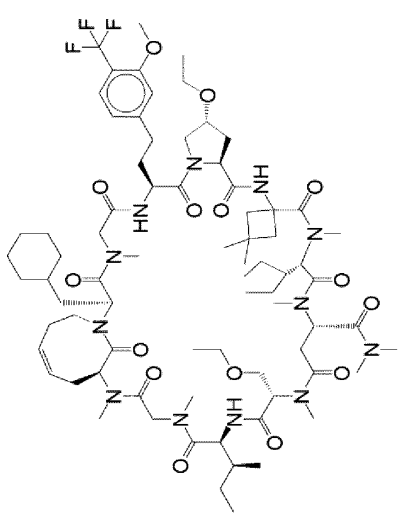
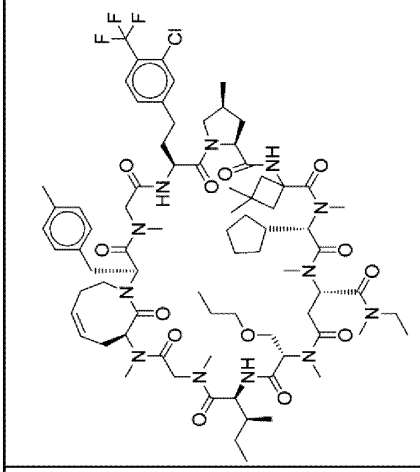
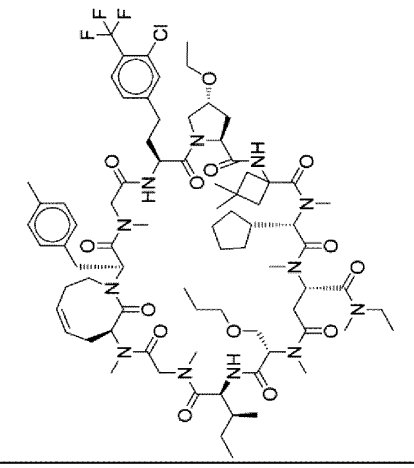
	
PP244 7	PP244 9
	
PP244 6	PP244 8

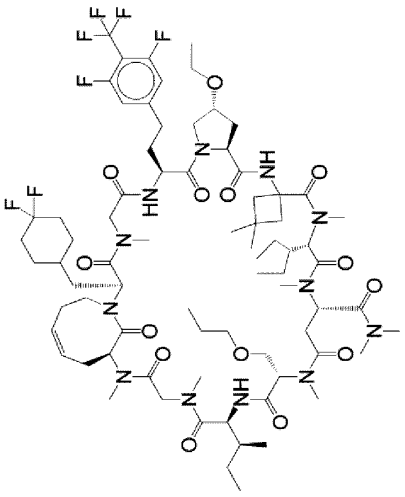
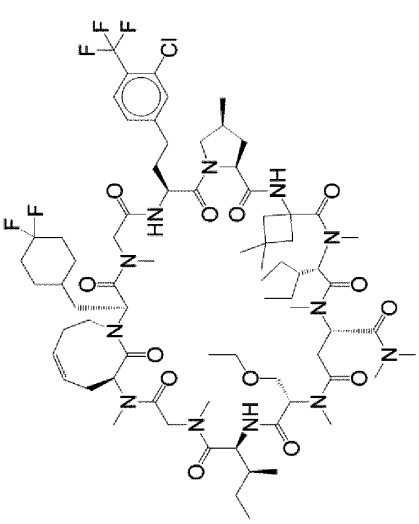
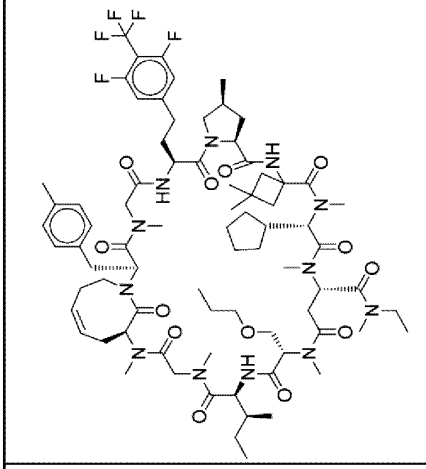
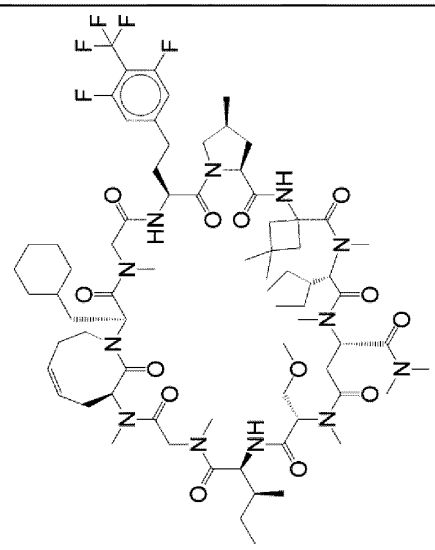
	
PP2451	PP2453
	
PP2450	PP2452

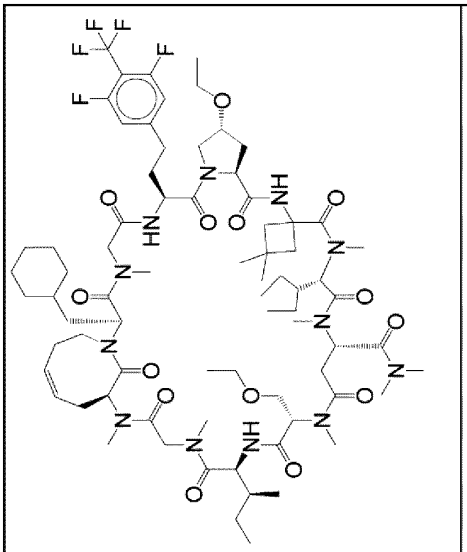
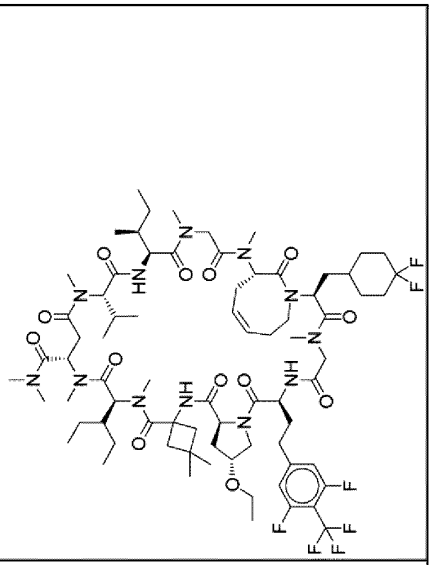
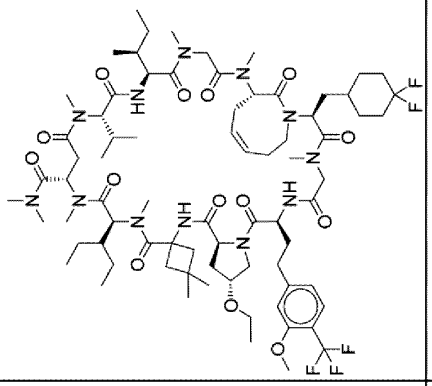
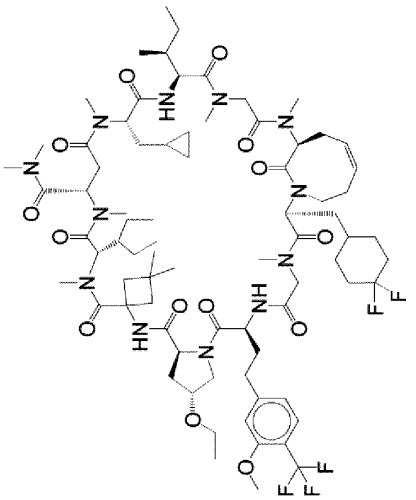
	
PP245 5	PP245 7
	
PP245 4	PP245 6

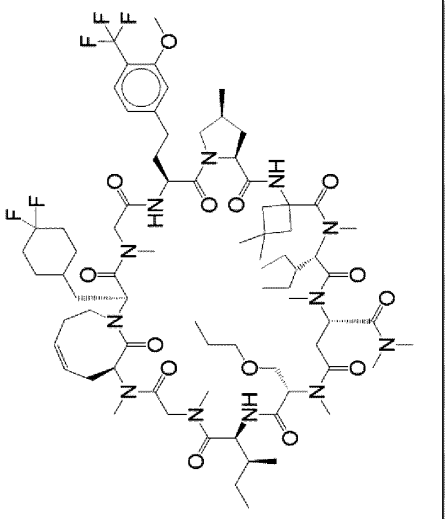
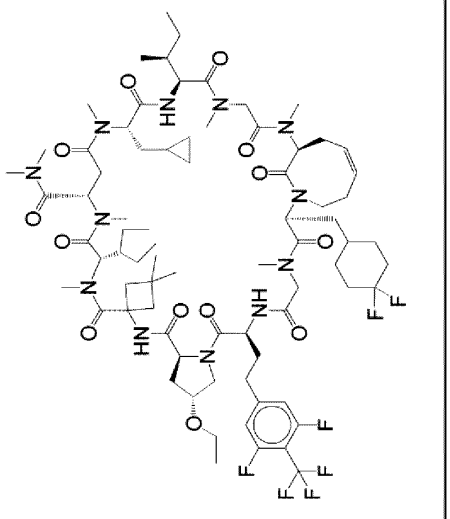
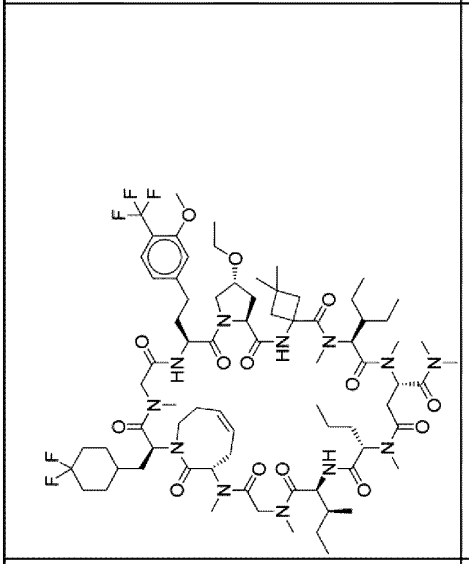
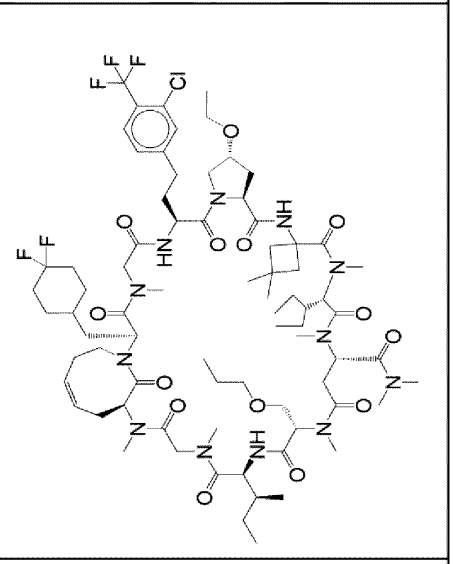
	
PP2460	PP2462
	
PP2458	PP2461

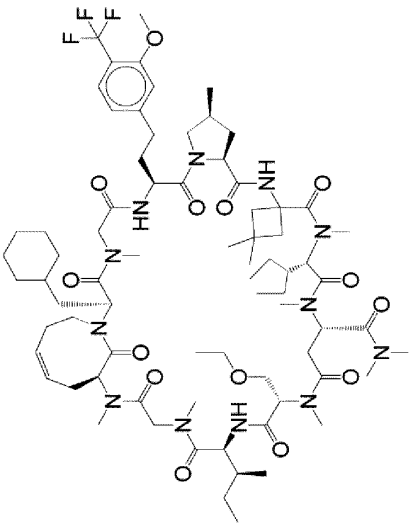
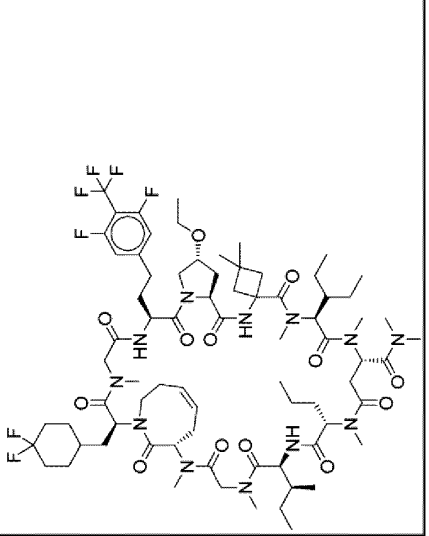
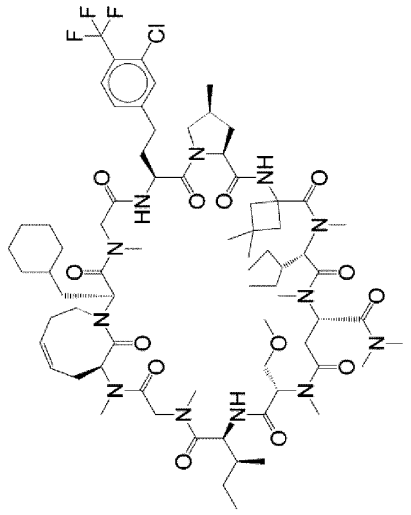
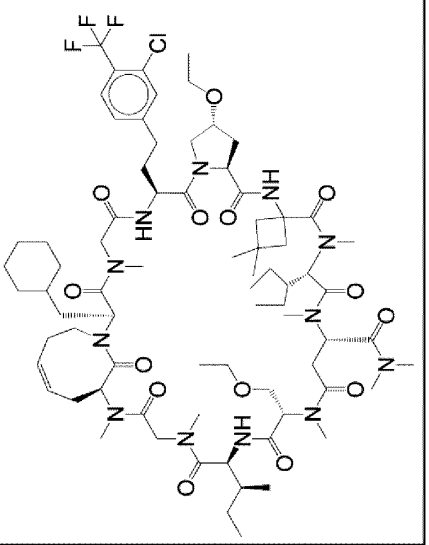
	
PP246 4	PP246 6
	
PP246 3	PP246 5

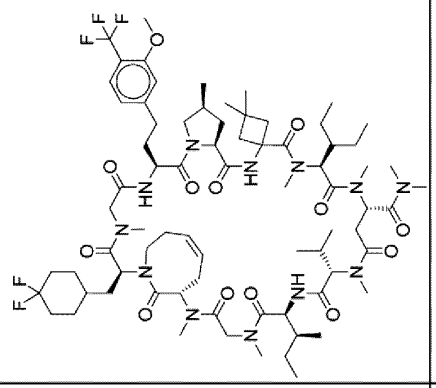
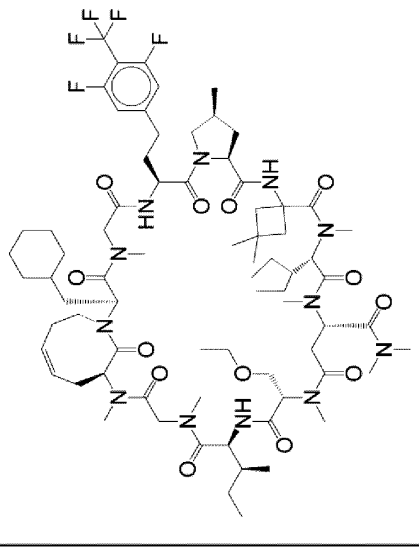
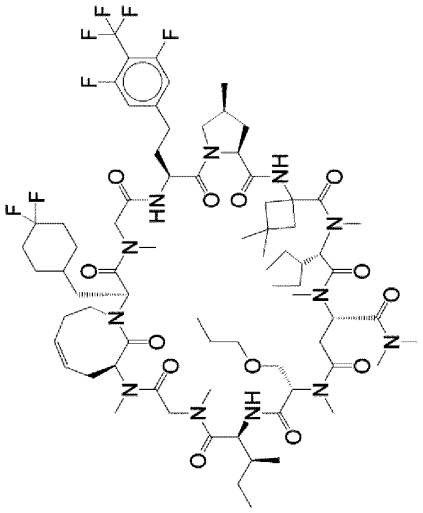
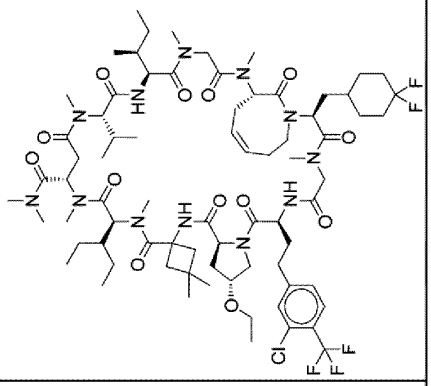
	
PP2468	PP2470
	
PP2467	PP2469

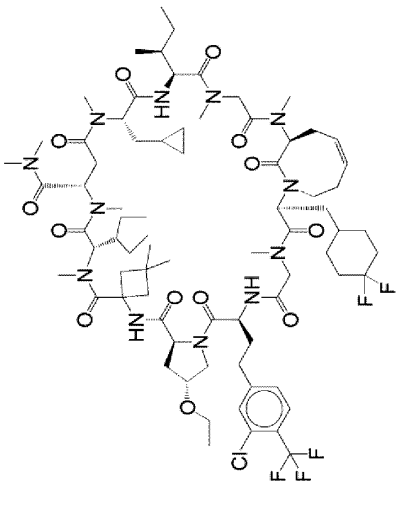
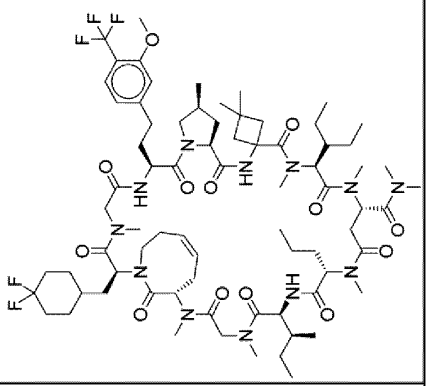
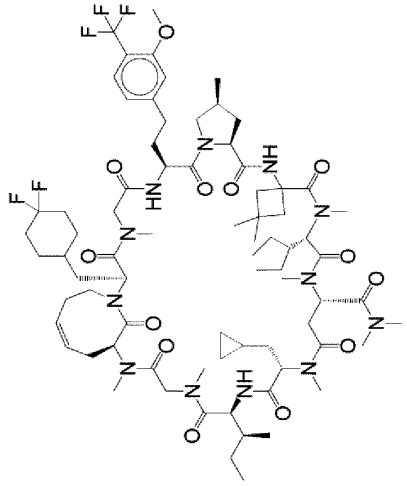
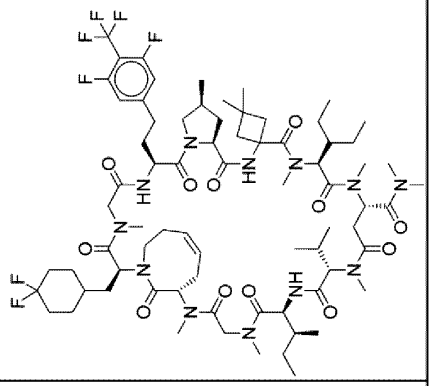
	
PP247 2	PP247 5
	
PP247 1	PP247 3

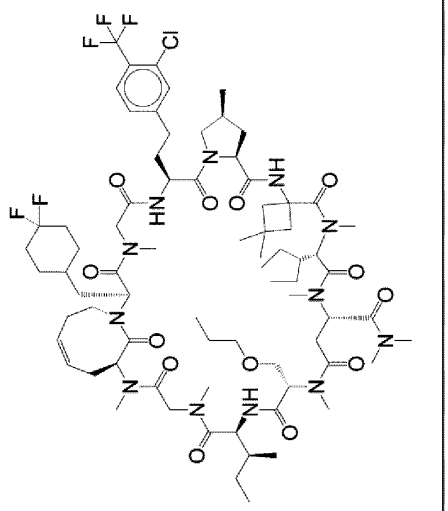
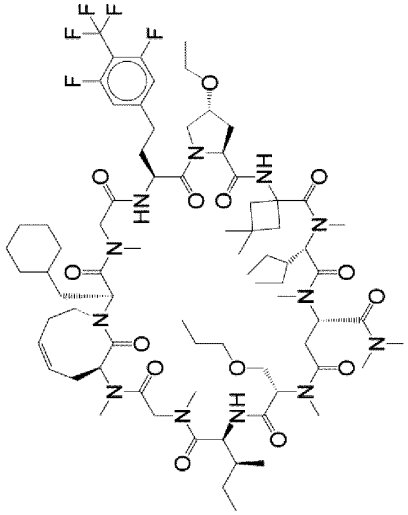
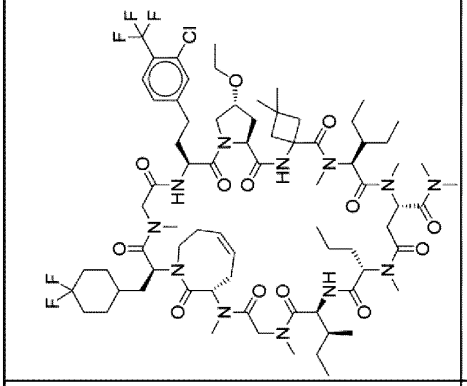
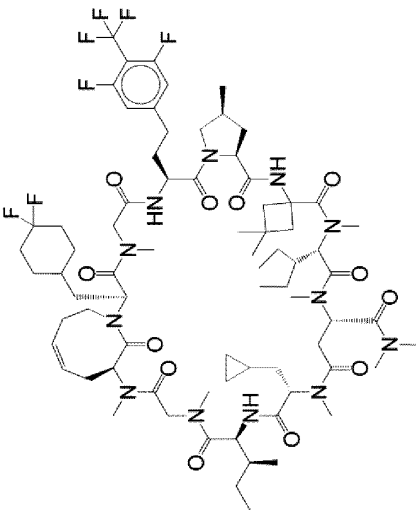
	
PP2479	PP2481
	
PP2477	PP2480

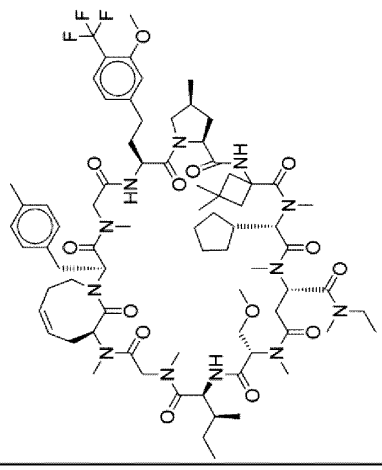
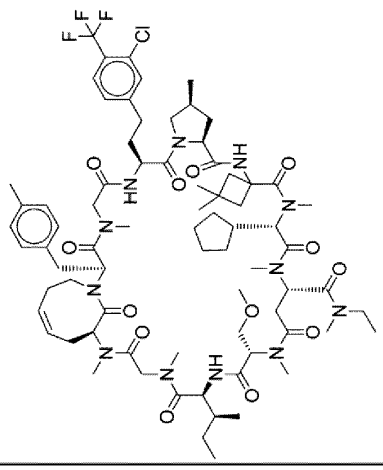
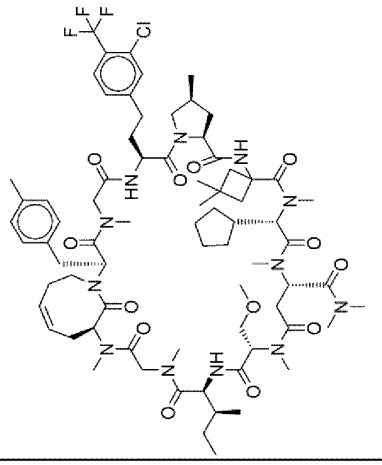
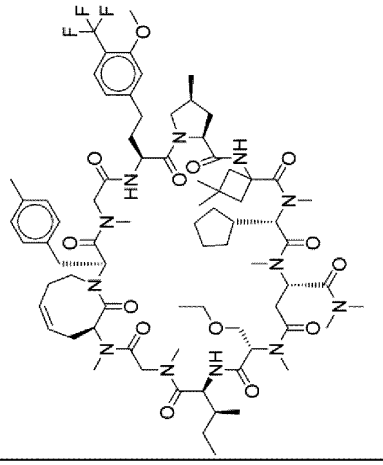
	
PP248 3	PP248 5
	
PP248 2	PP248 4

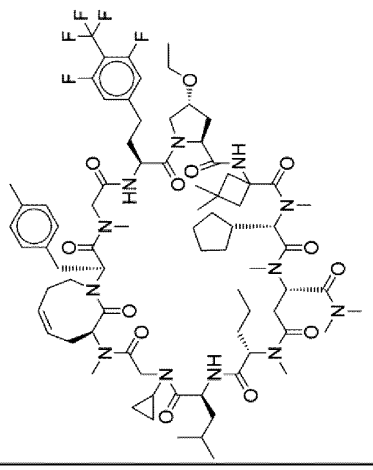
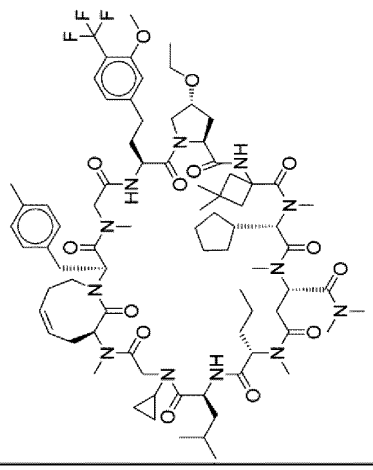
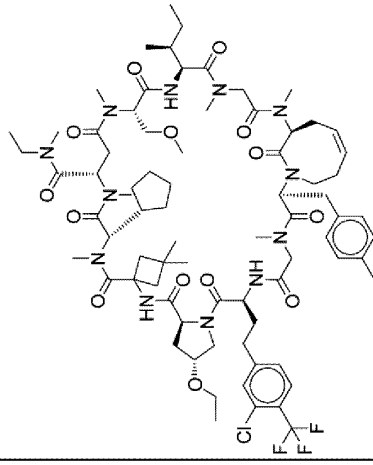
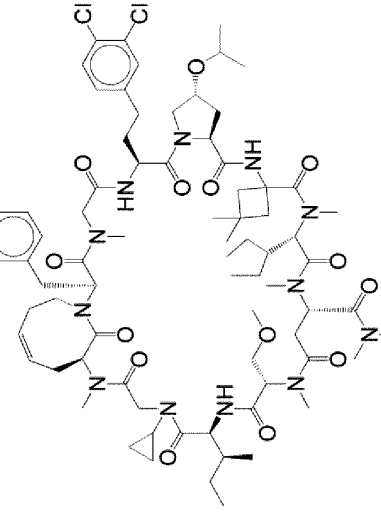
	
PP248 7	PP248 9
	
PP248 6	PP248 8

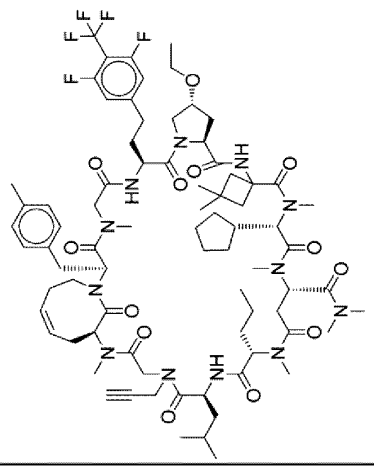
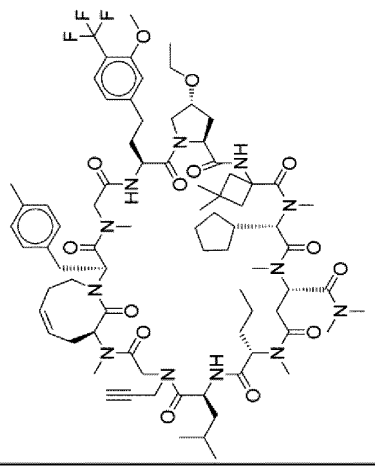
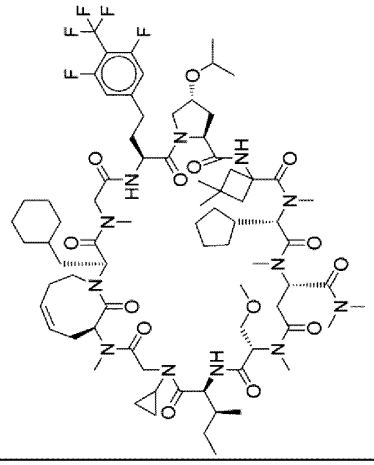
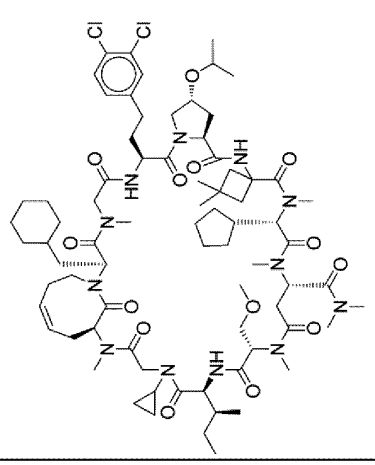
	
PP2491	PP2493
	
PP2490	PP2492

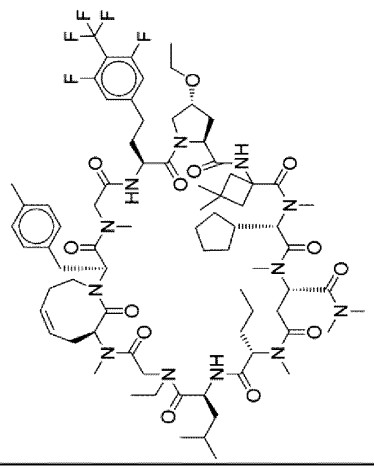
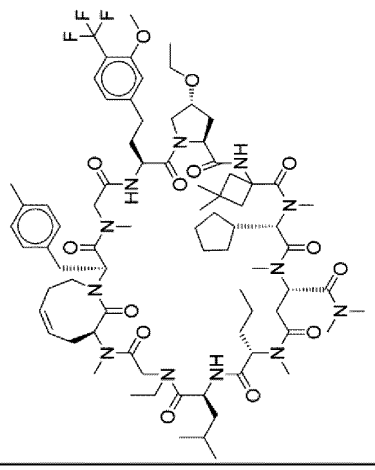
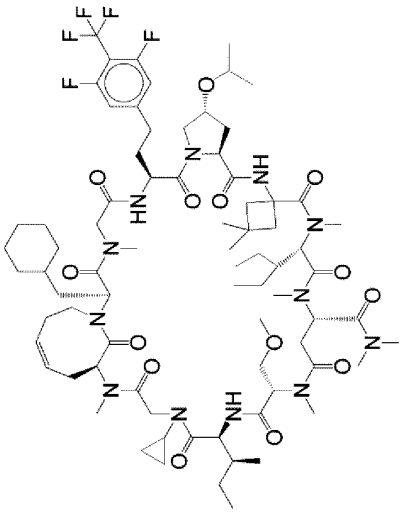
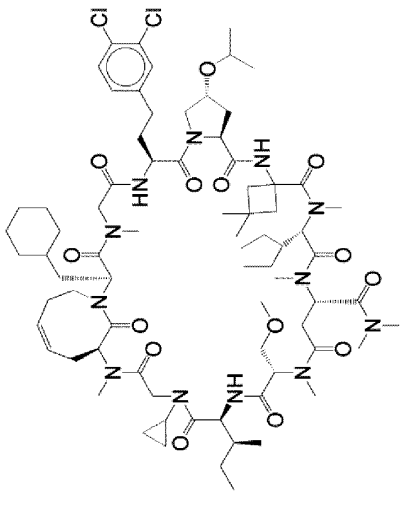
	
PP249 5	PP249 7
	
PP249 4	PP249 6

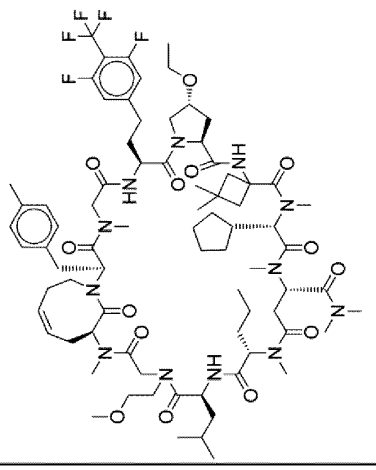
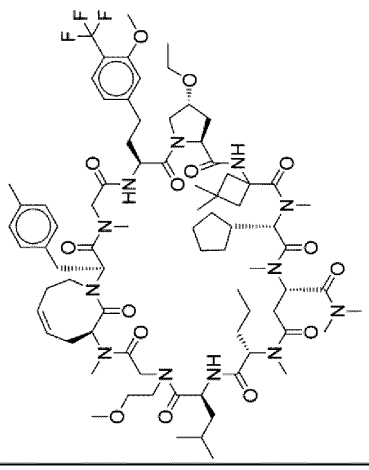
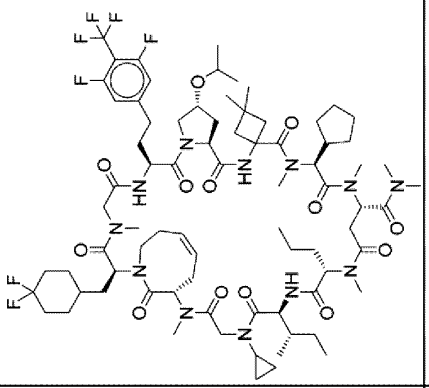
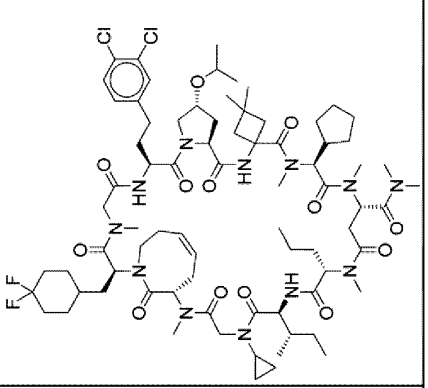
	
PP2499	PP2501
	
PP2498	PP2500

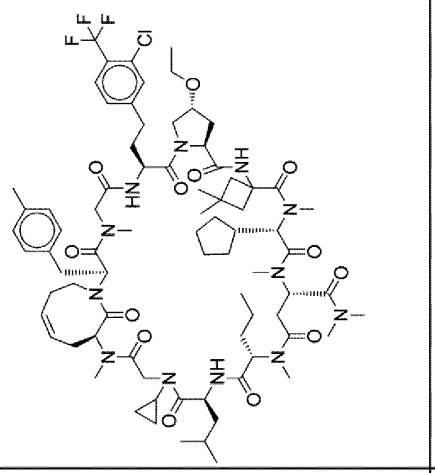
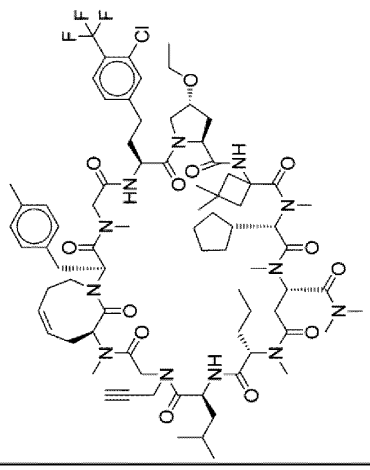
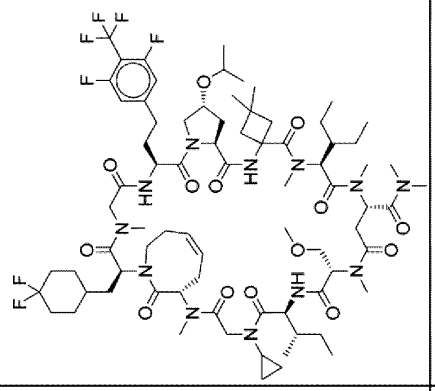
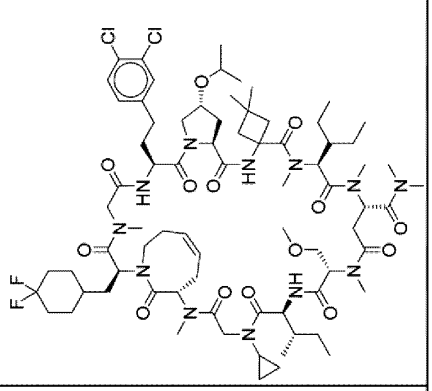
	
PP250 4	PP250 6
	
PP250 2	PP250 5

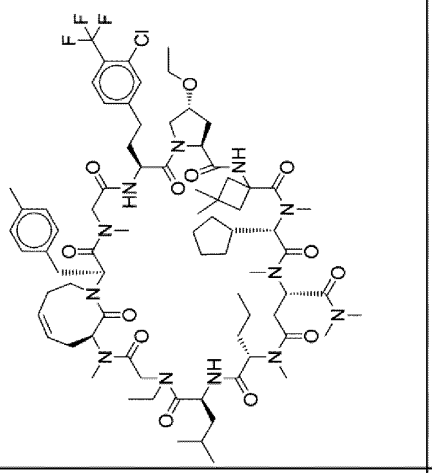
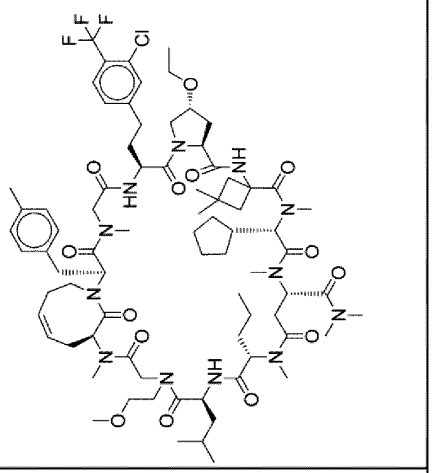
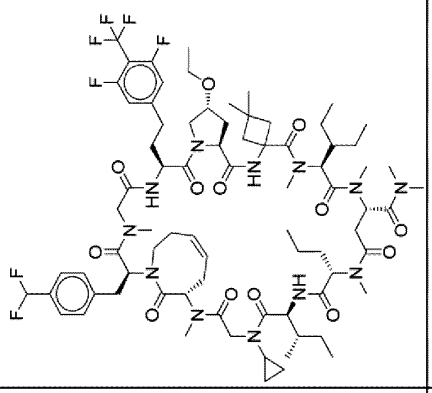
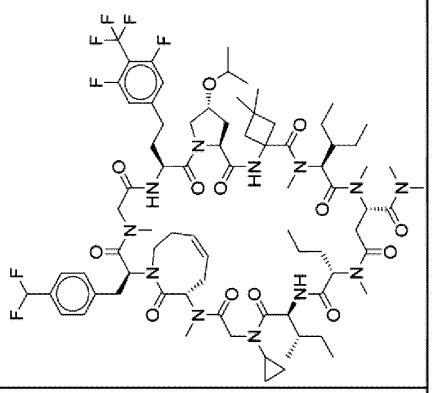
	
PP2508	PP2510
	
PP2507	PP2509

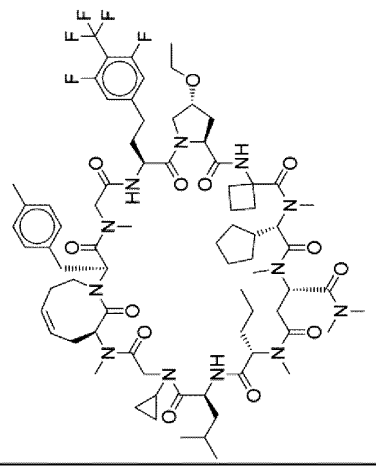
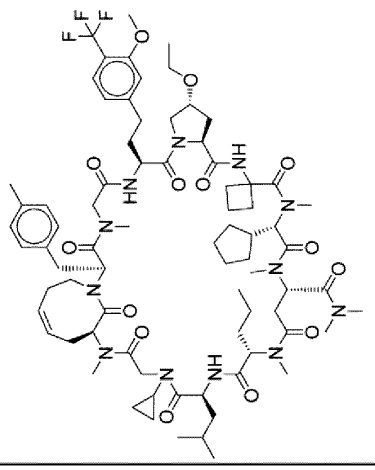
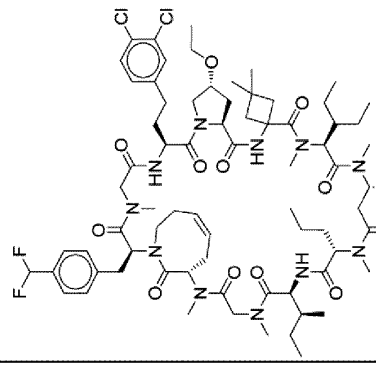
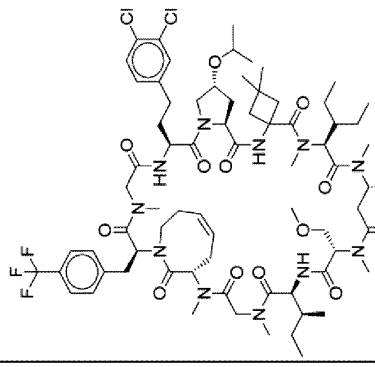
	
PP251 2	PP251 4
	
PP251 1	PP251 3

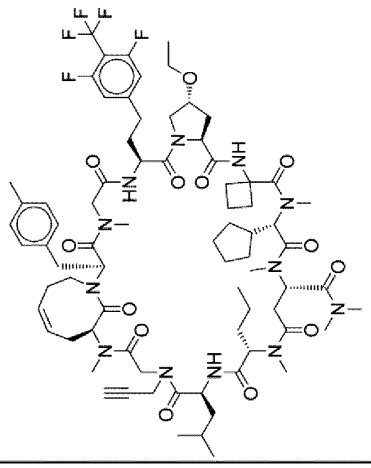
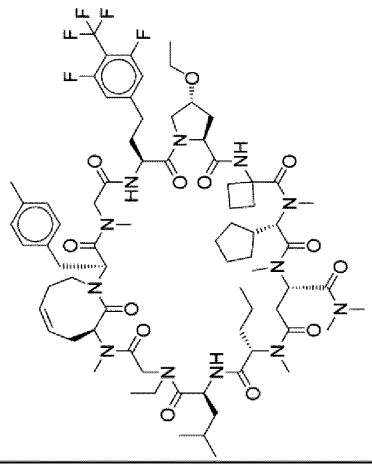
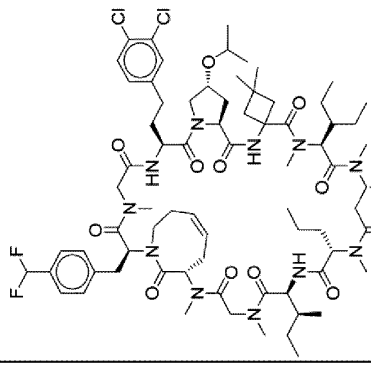
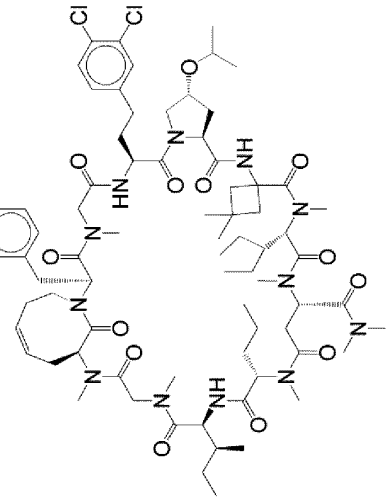
	
PP251 6	PP251 8
	
PP251 5	PP251 7

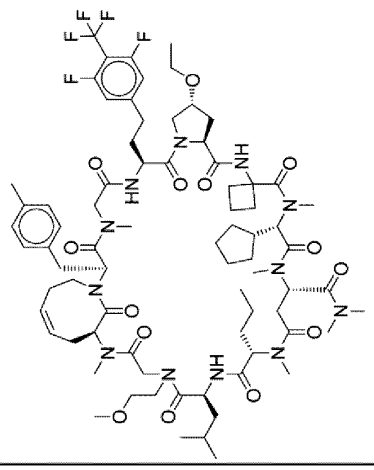
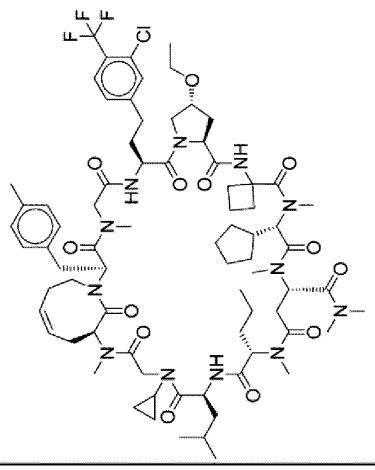
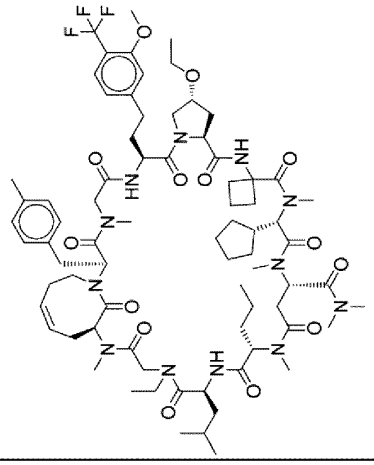
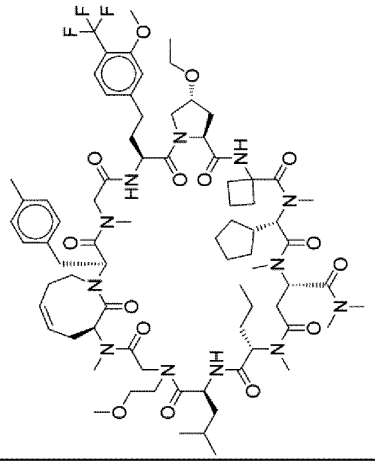
	
PP2520	PP2522
	
PP2519	PP2521

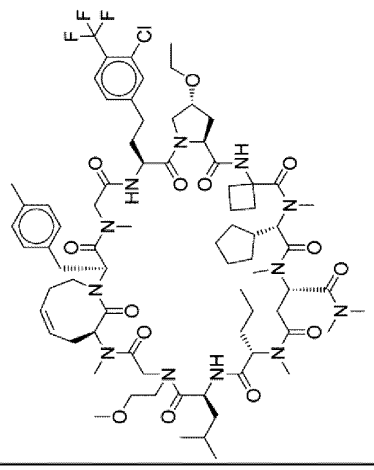
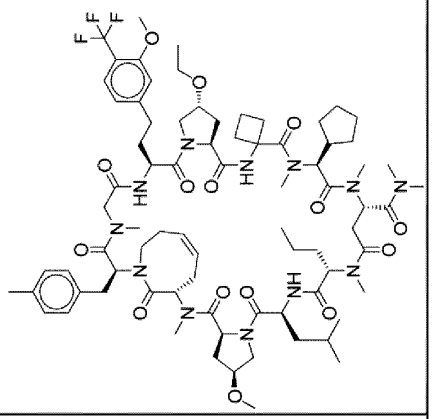
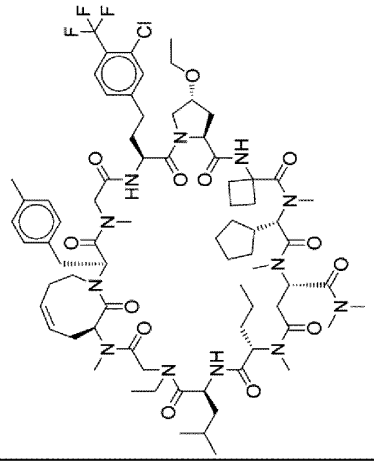
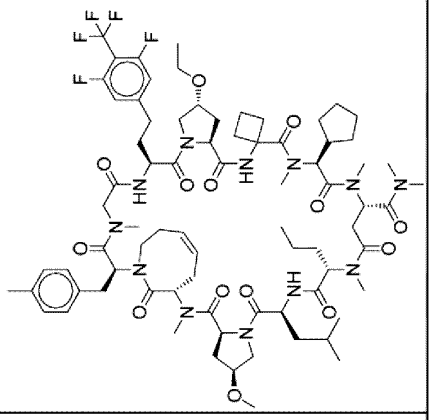
	
PP252 4	PP252 6
	
PP252 3	PP252 5

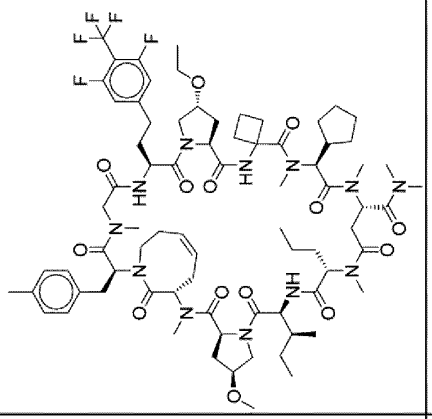
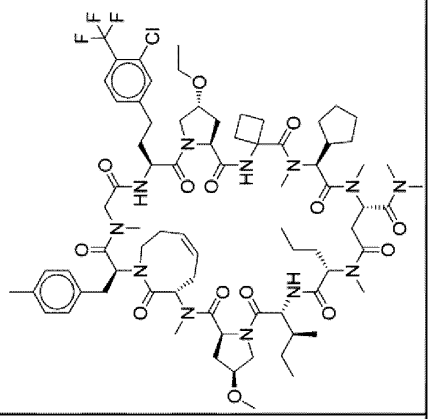
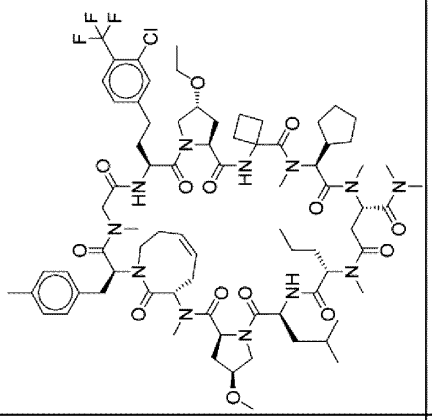
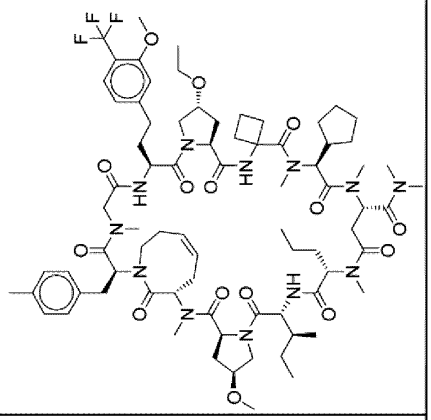
	
PP2528	PP2530
	
PP2527	PP2529

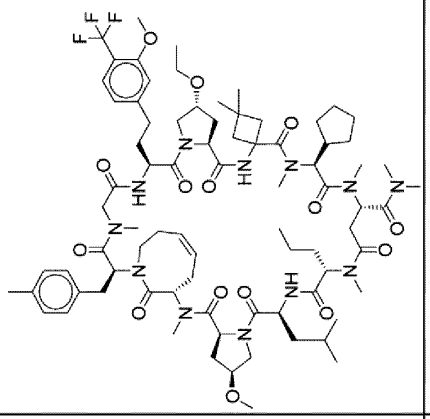
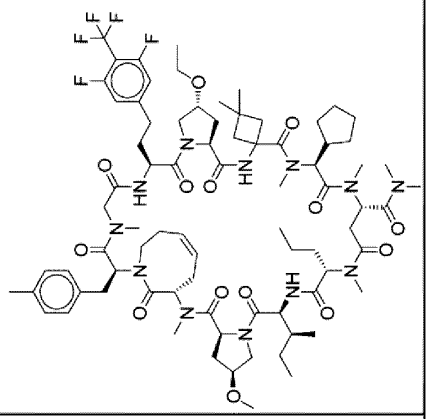
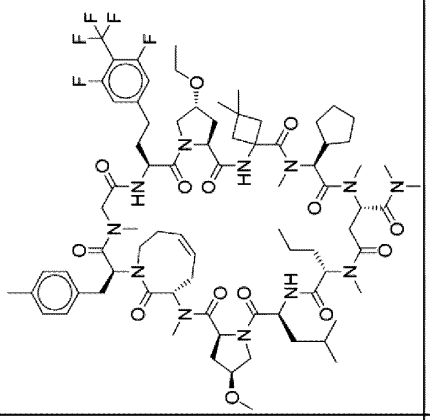
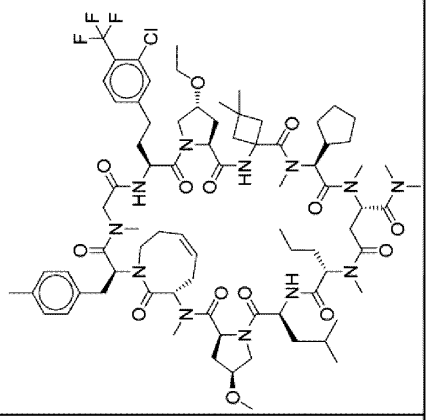
	
PP253 2	PP253 4
	
PP253 1	PP253 3

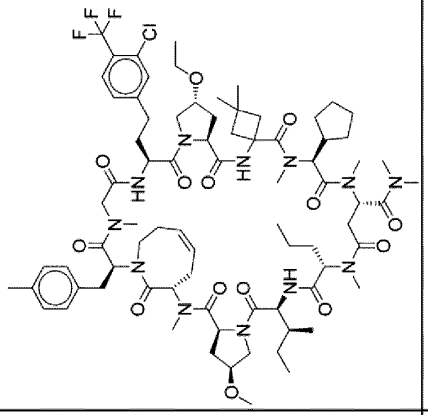
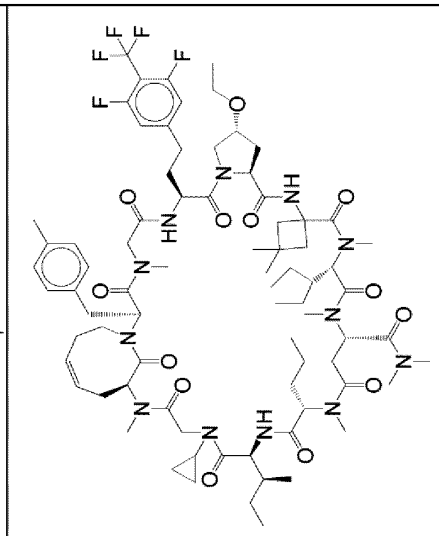
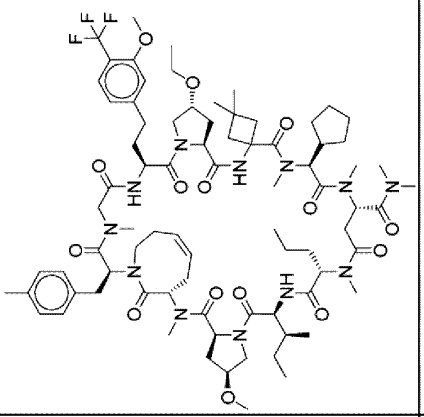
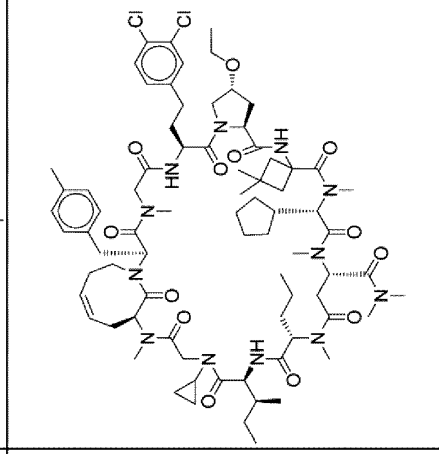
	
PP253 6	PP253 9
	
PP253 5	PP253 7

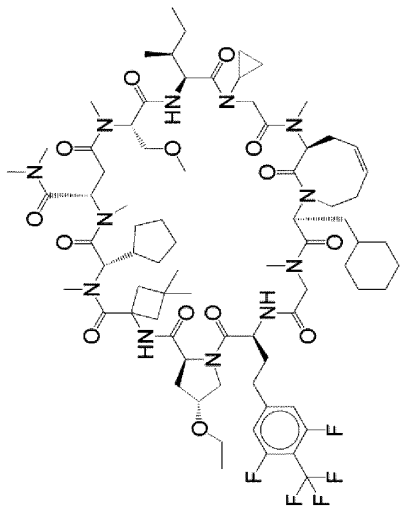
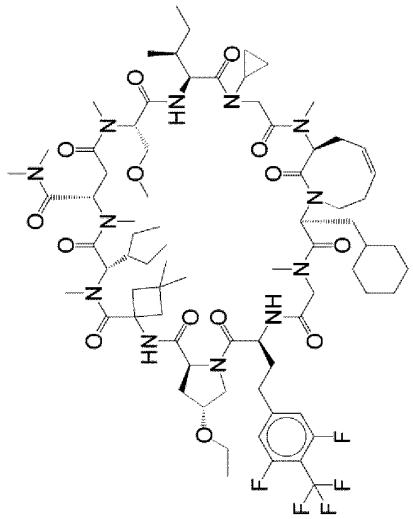
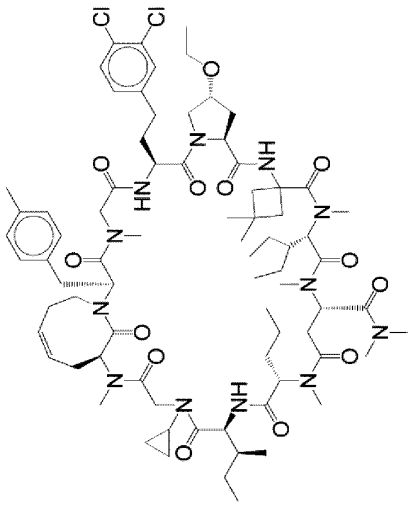
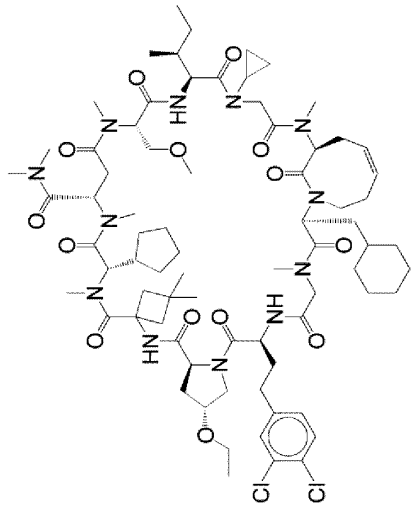
	
PP254 1	PP254 3
	
PP254 0	PP254 2

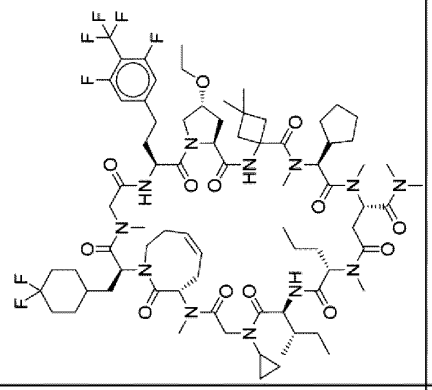
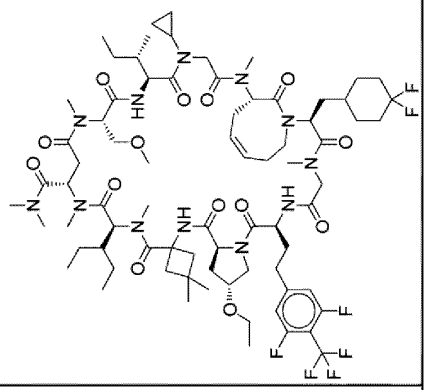
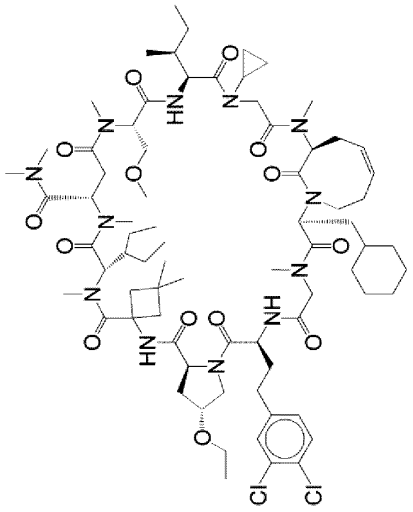
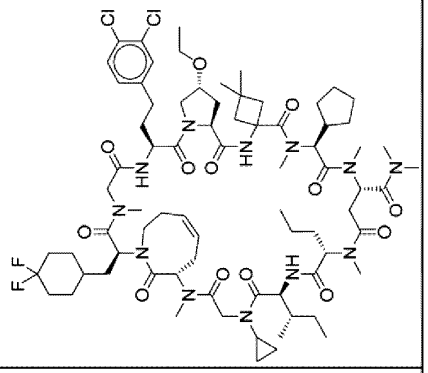
	
PP254 6	PP254 8
	
PP254 5	PP254 7

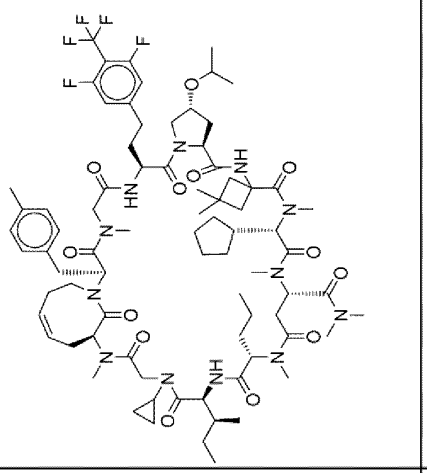
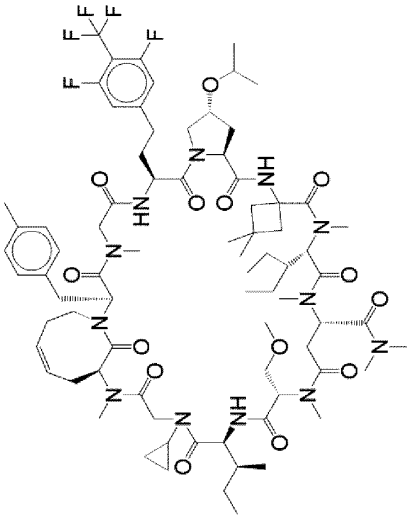
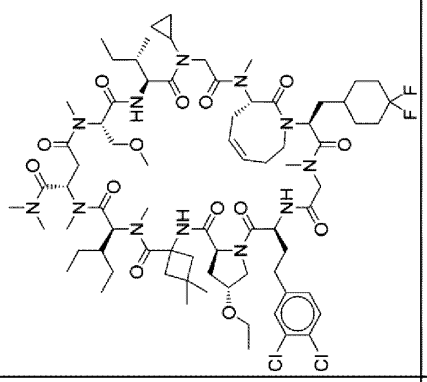
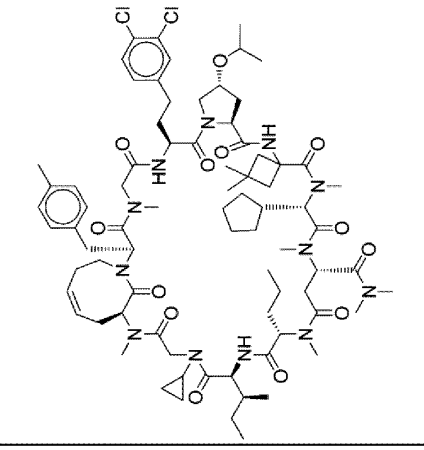
	
PP2550	PP2552
	
PP2549	PP2551

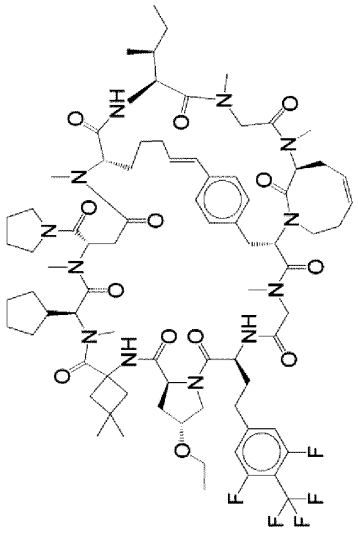
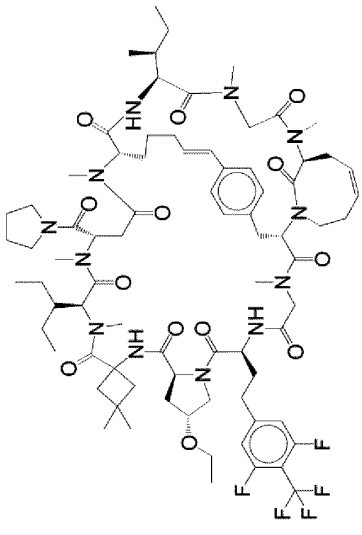
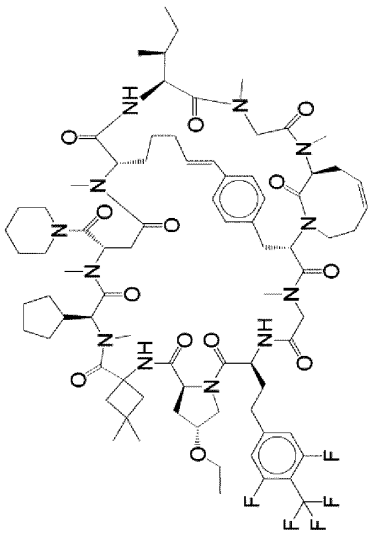
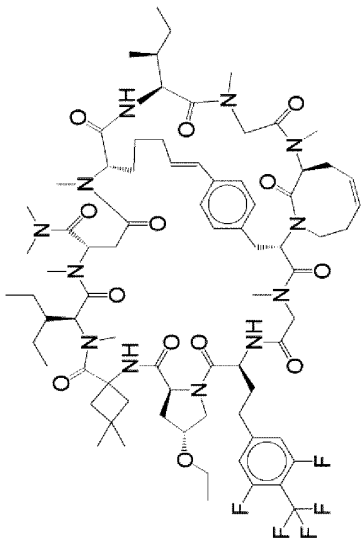
	
PP255 4	PP255 6
	
PP255 3	PP255 5

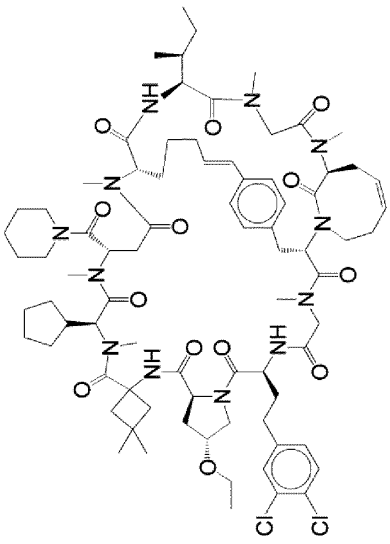
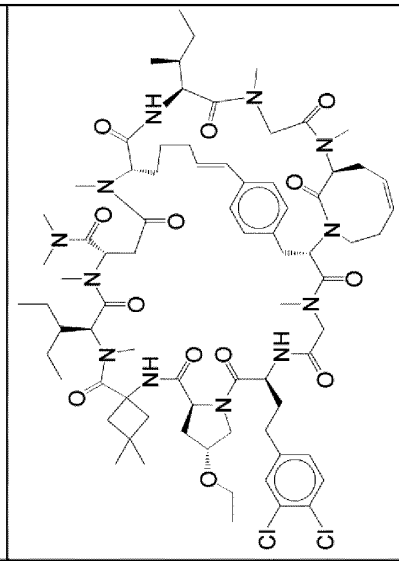
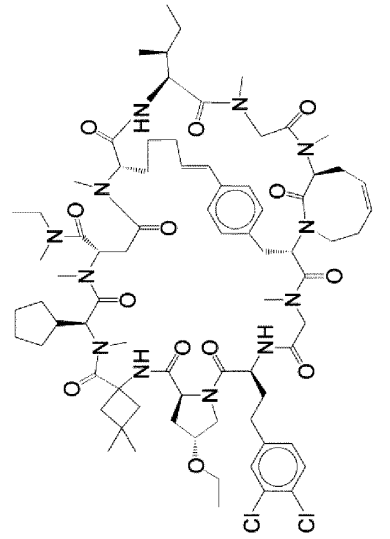
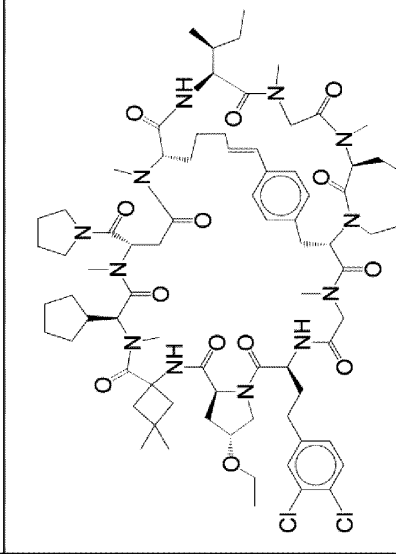
	
PP2558	PP2560
	
PP2557	PP2559

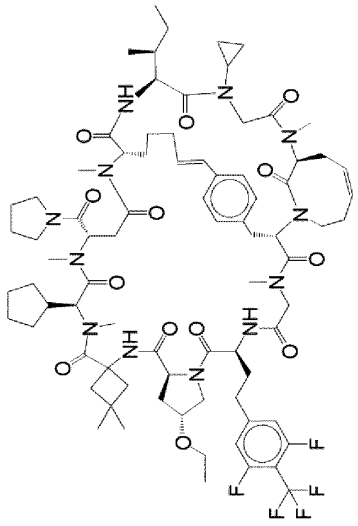
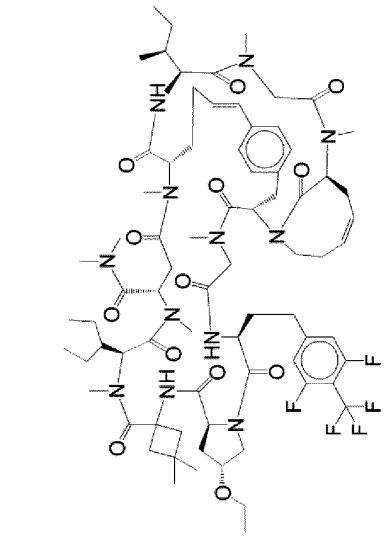
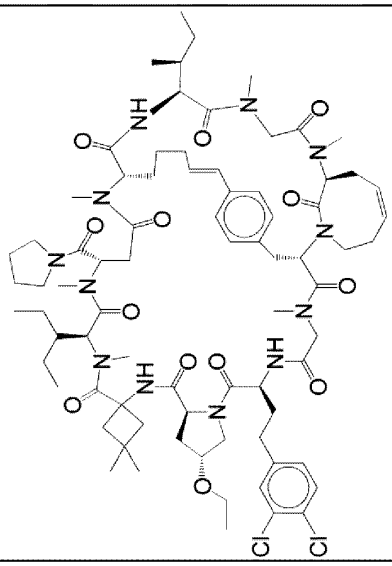
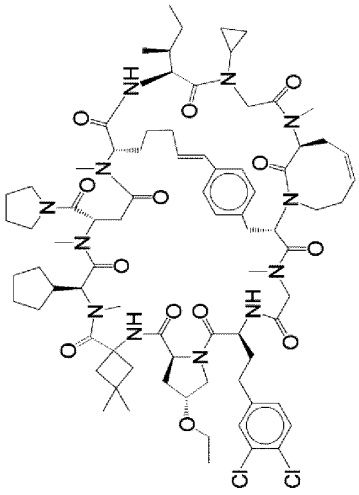
	
PP256 2	PP256 4
	
PP256 1	PP256 3

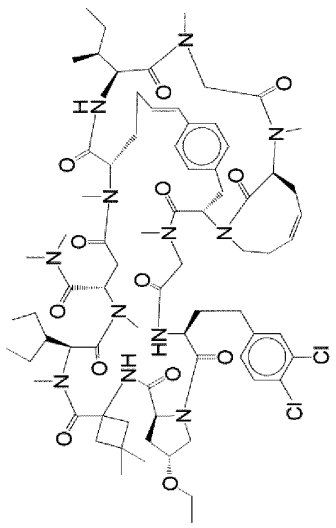
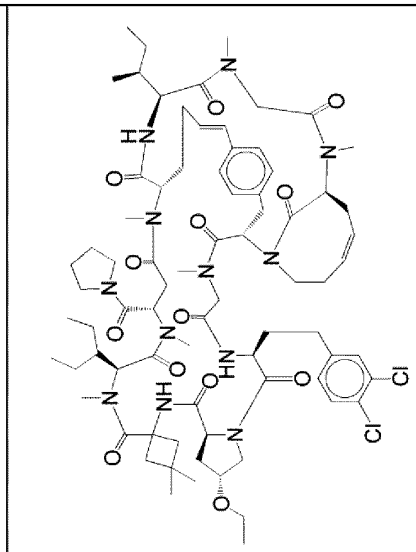
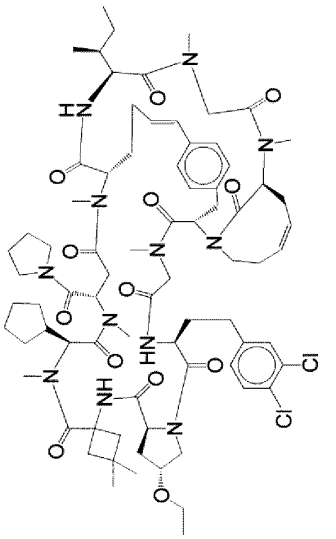
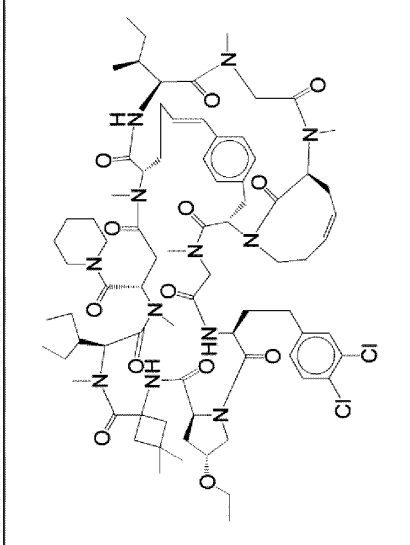
	
PP256 6	PP256 8
	
PP256 5	PP256 7

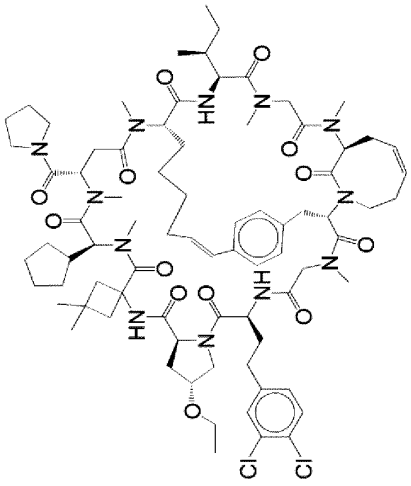
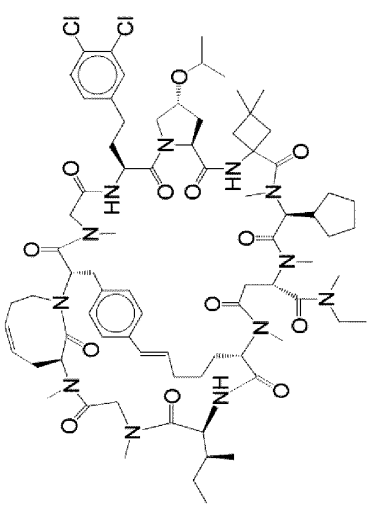
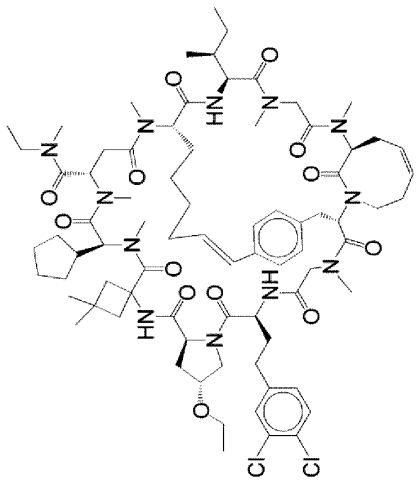
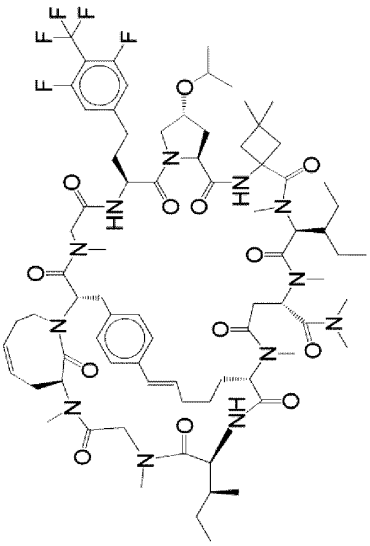
	
PP2570	PP2572
	
PP2569	PP2571

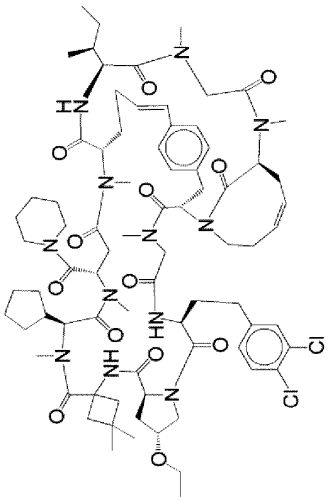
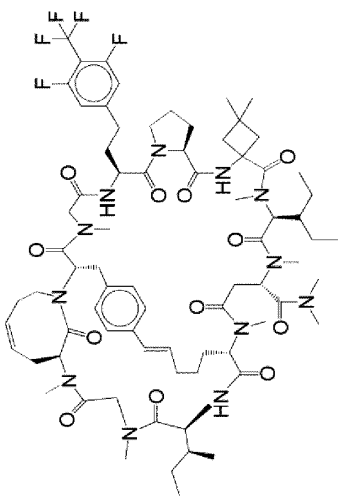
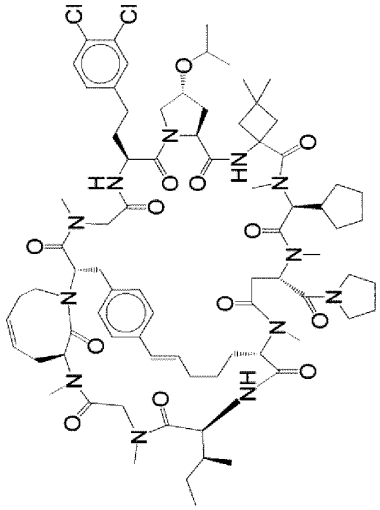
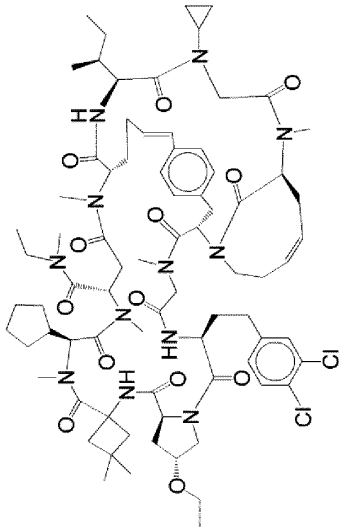
	
PP257 4	PP257 6
	
PP257 3	PP257 5

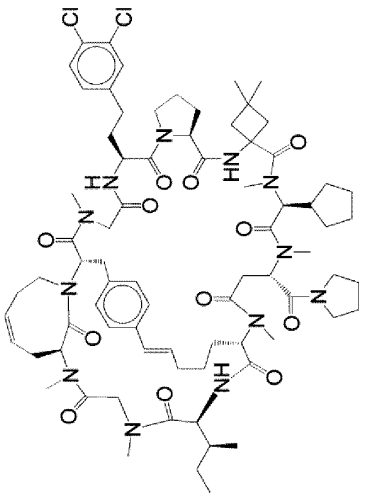
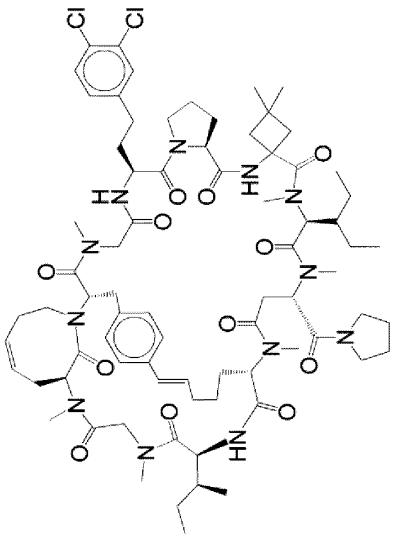
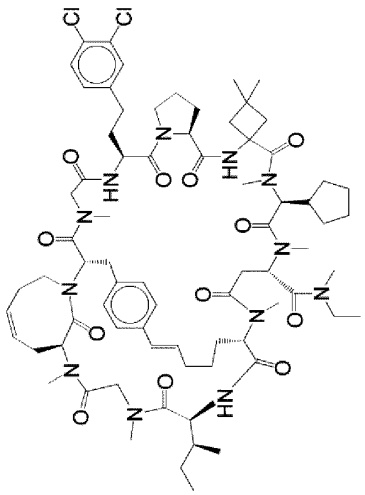
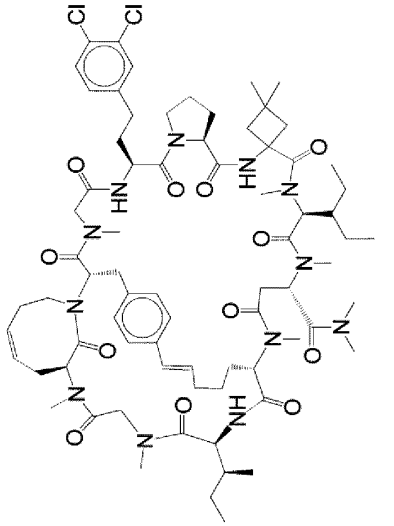
	
PP2578	PP2580
	
PP2577	PP2579

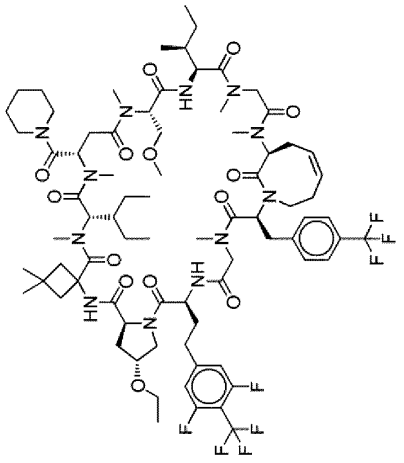
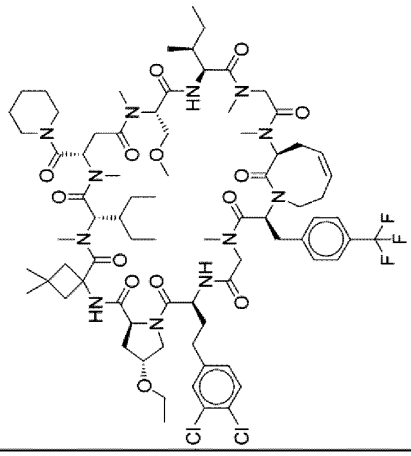
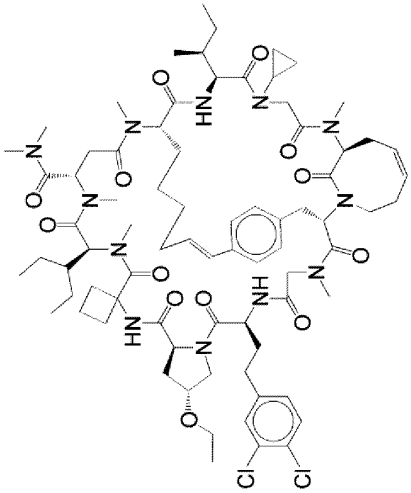
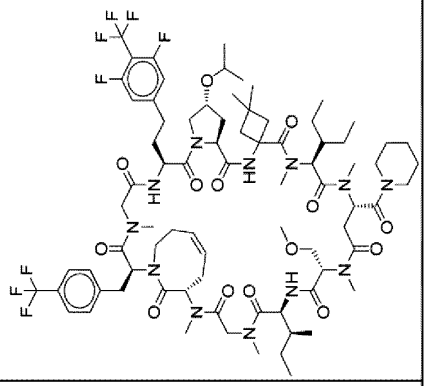
	
PP258 3	PP258 6
	
PP258 1	PP258 5

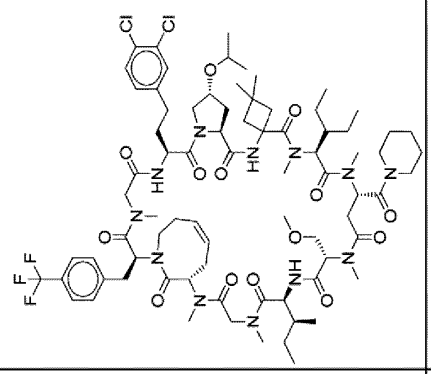
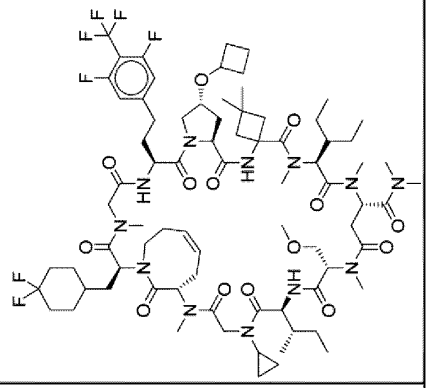
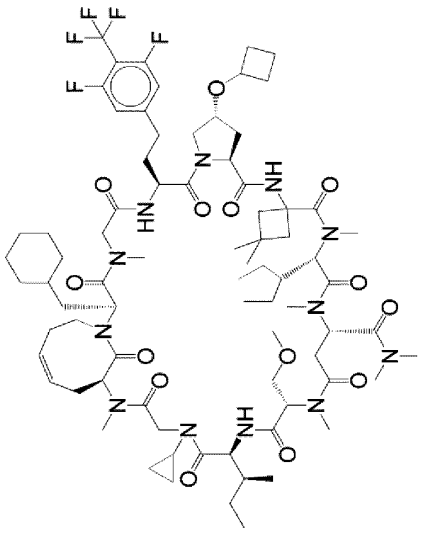
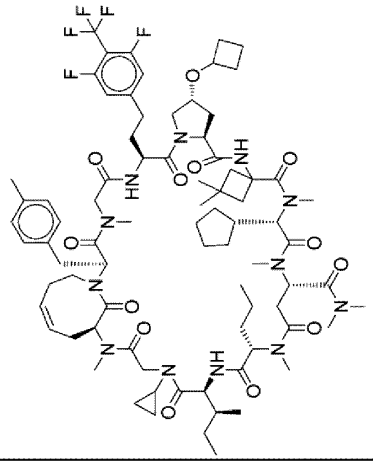
	
PP2589	PP2591
	
PP2588	PP2590

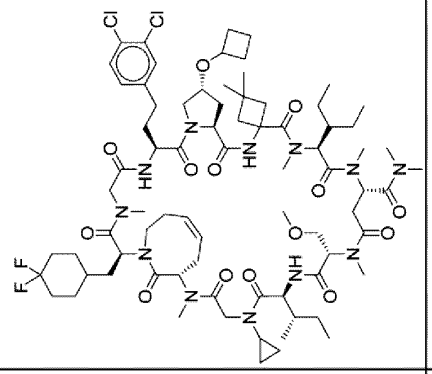
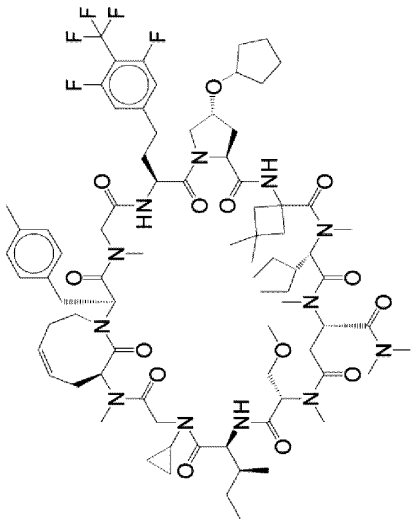
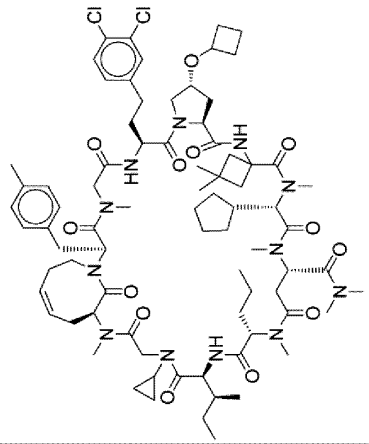
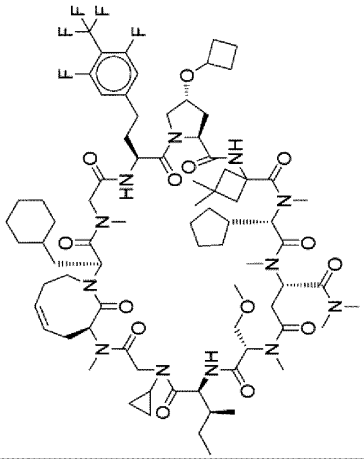
	
PP259 3	PP259 5
	
PP259 2	PP259 4

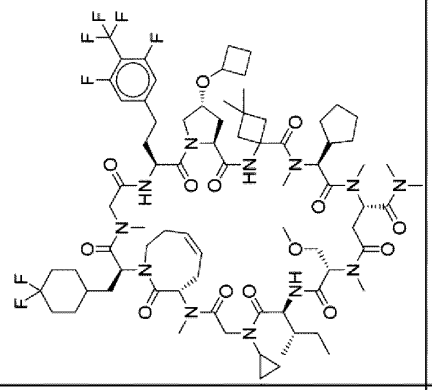
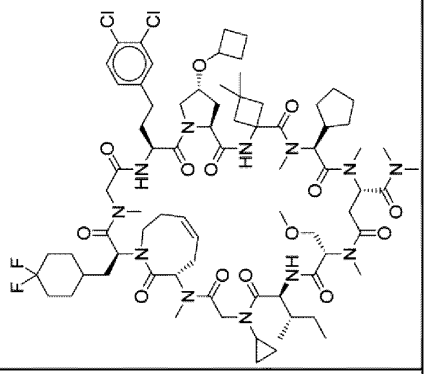
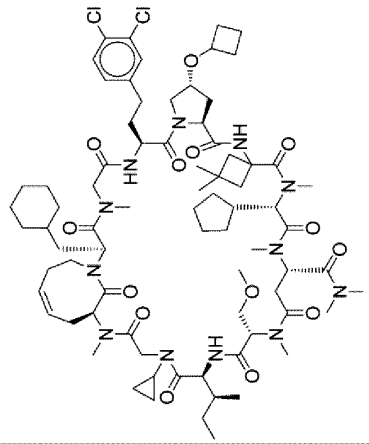
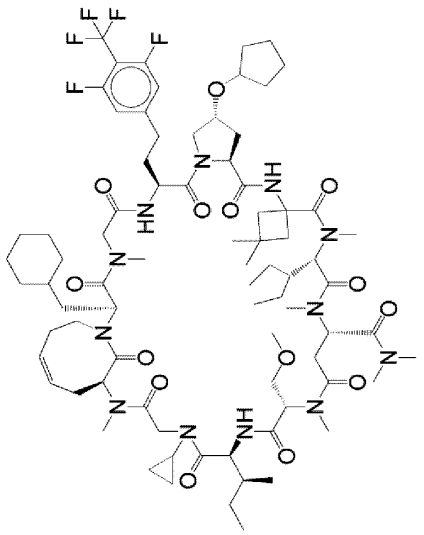
	
PP2597	PP2600
	
PP2596	PP2598

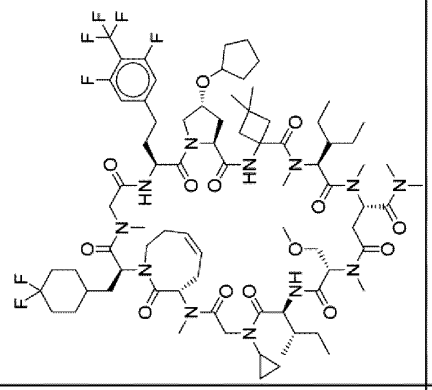
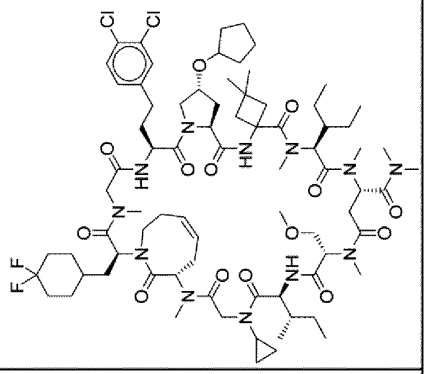
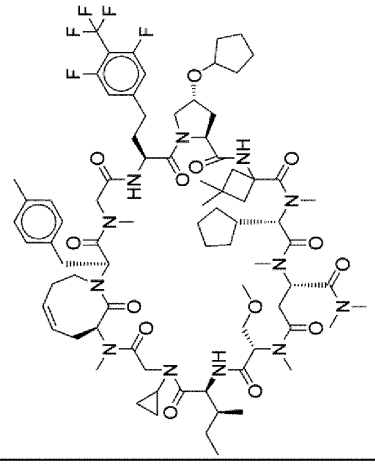
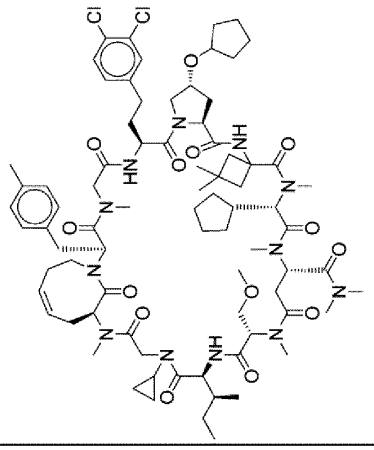
	
PP260 2	PP260 4
	
PP260 1	PP260 3

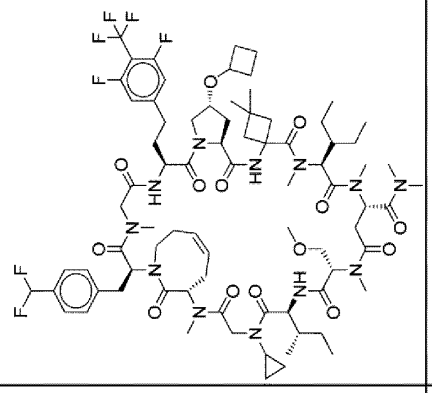
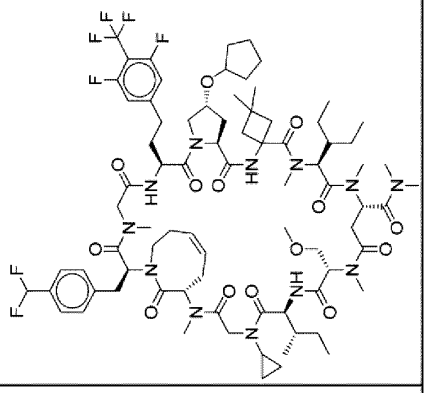
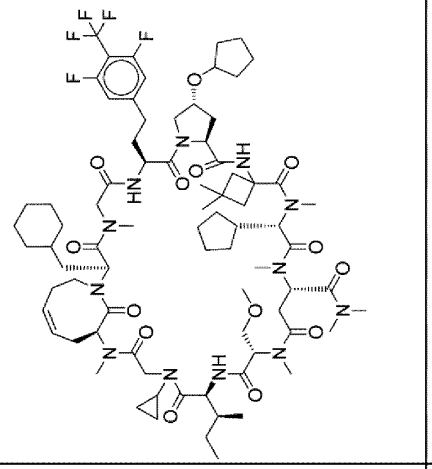
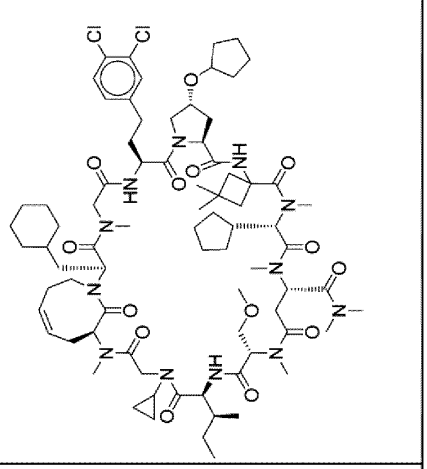
	
PP2606	PP2610
	
PP2605	PP2608

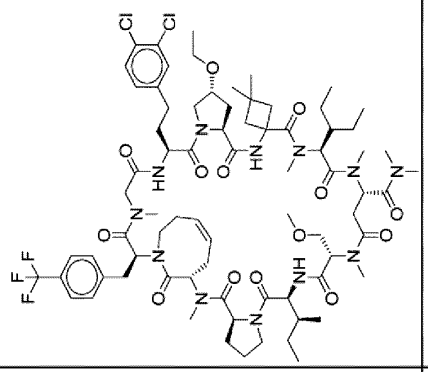
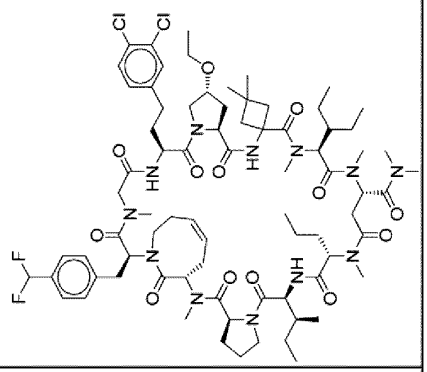
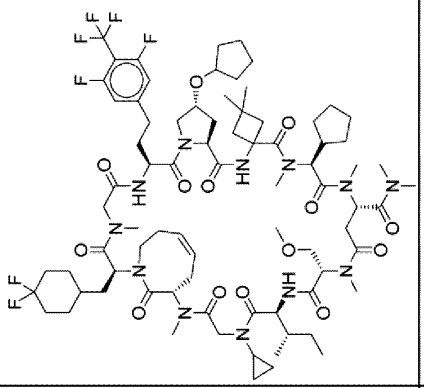
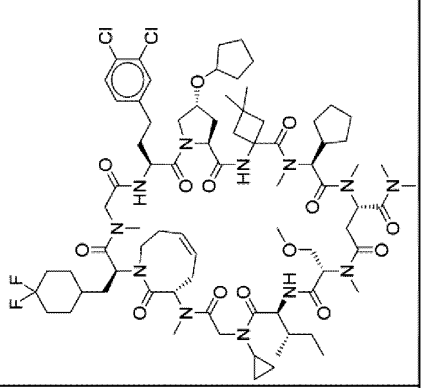
	
PP261 2	PP261 5
	
PP261 1	PP261 4

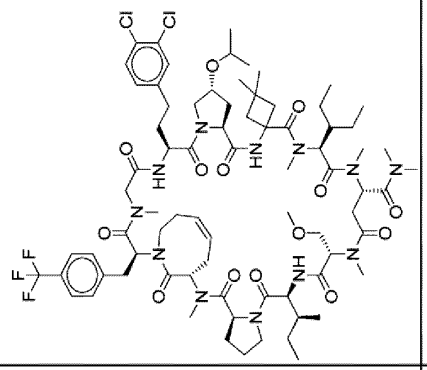
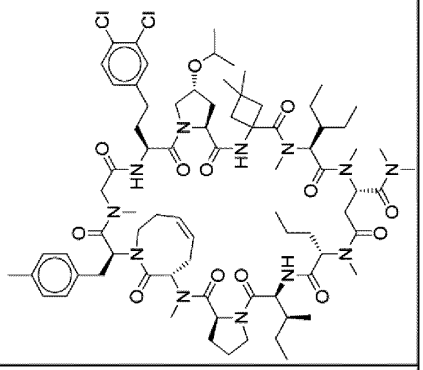
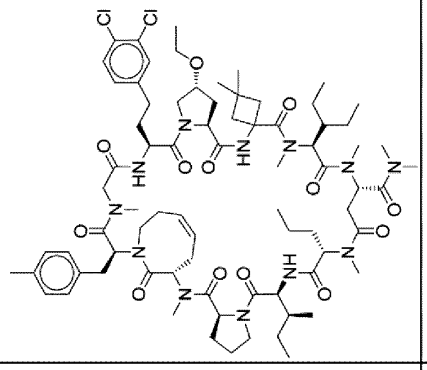
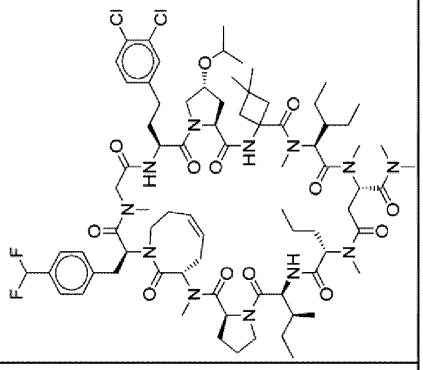
	
PP2617	PP2619
	
PP2616	PP2618

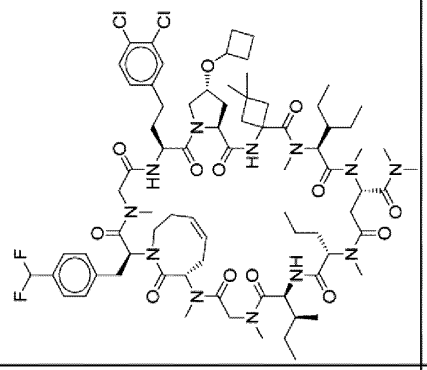
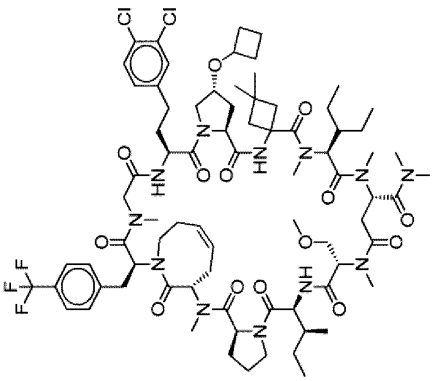
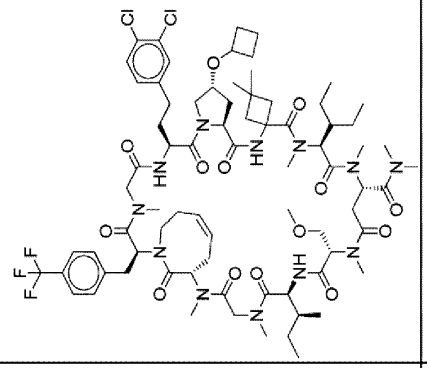
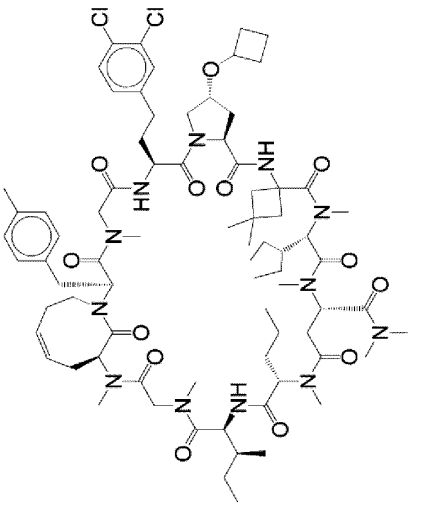
	
PP262 2	PP262 4
	
PP262 0	PP262 3

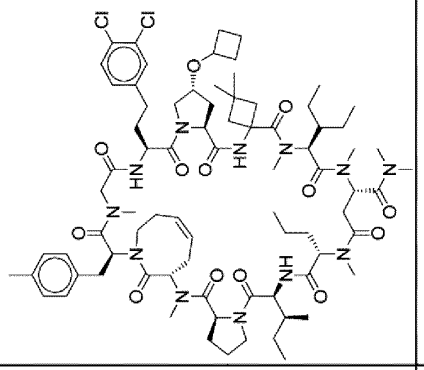
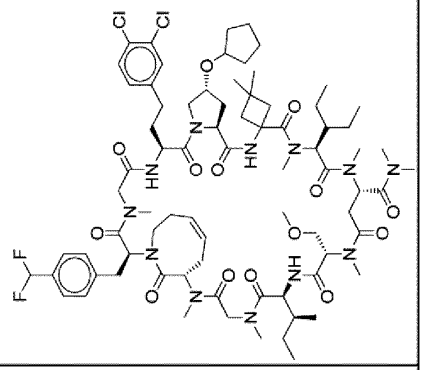
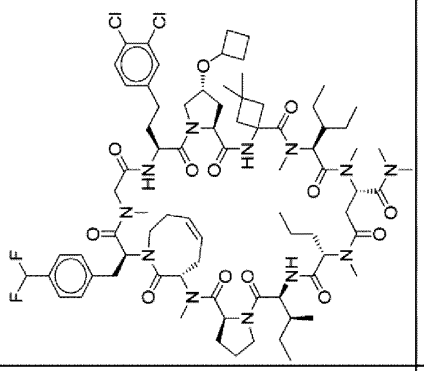
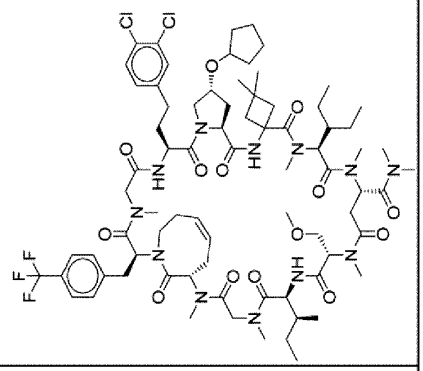
	
PP262 7	PP262 9
	
PP262 6	PP262 8

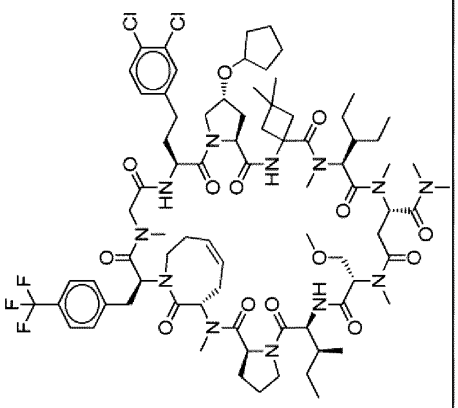
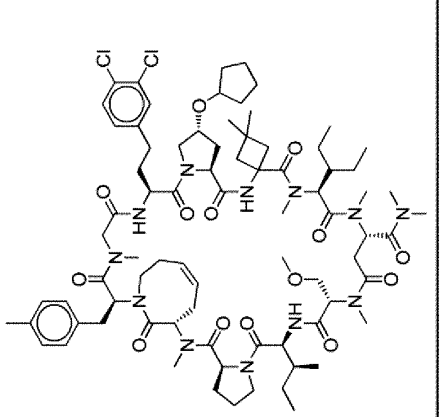
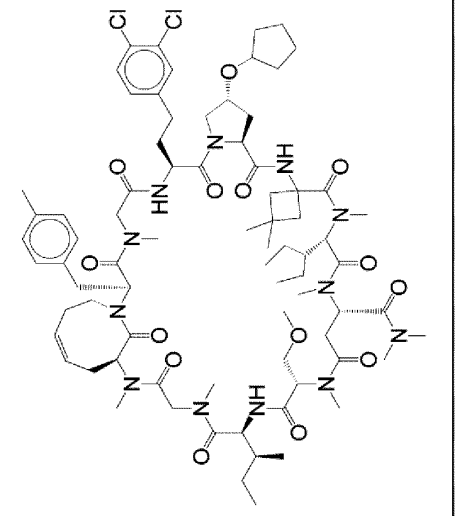
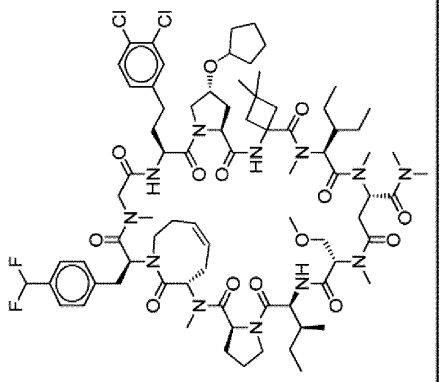
	
PP263 1	PP263 3
	
PP263 0	PP263 2

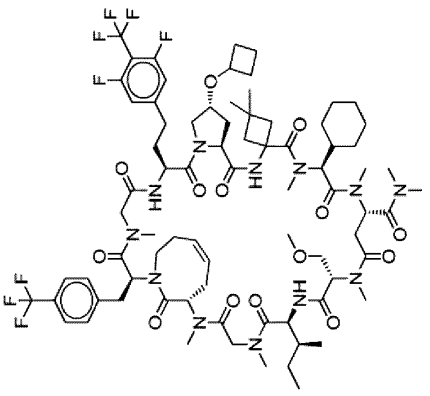
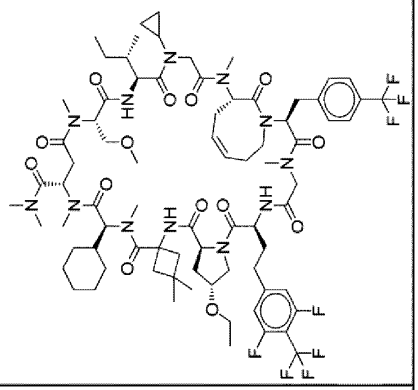
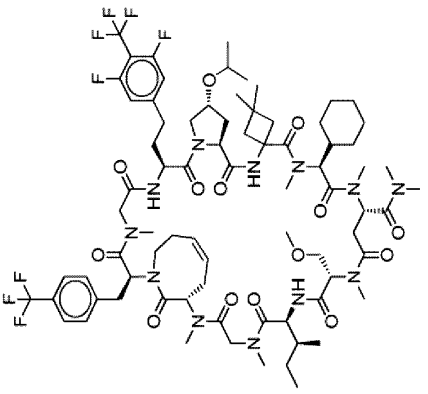
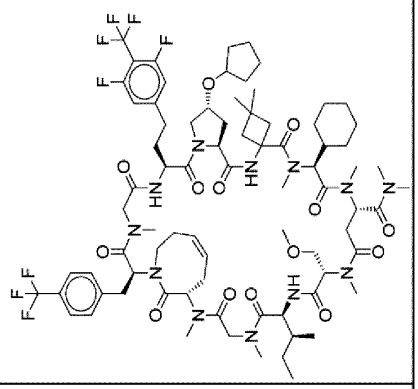
	
PP263 5	PP263 7
	
PP263 4	PP263 6

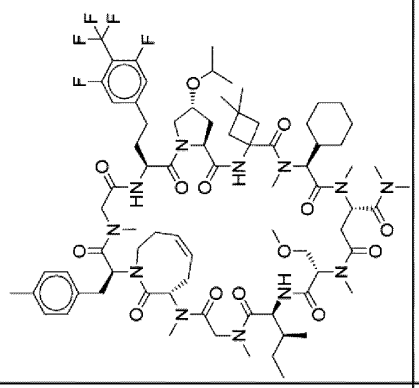
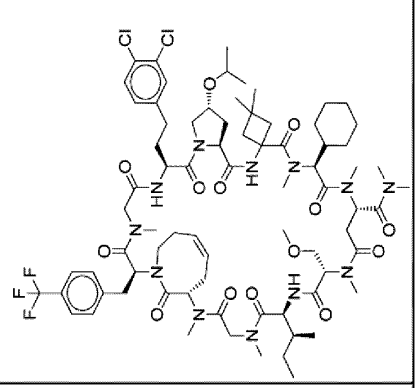
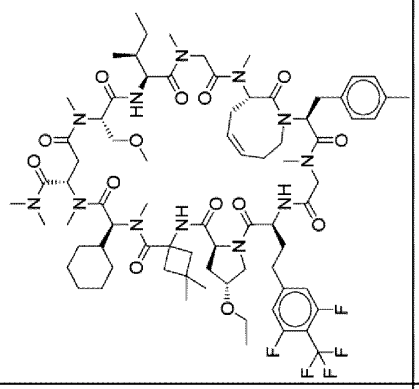
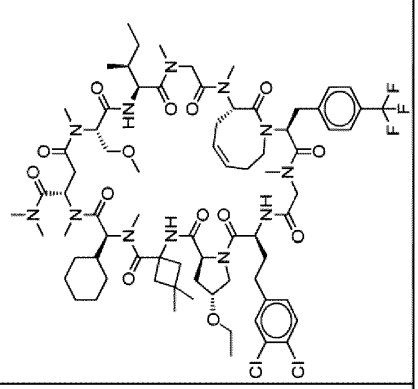
	
PP2639	PP2641
	
PP2638	PP2640

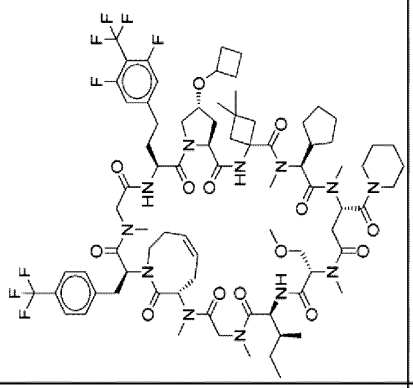
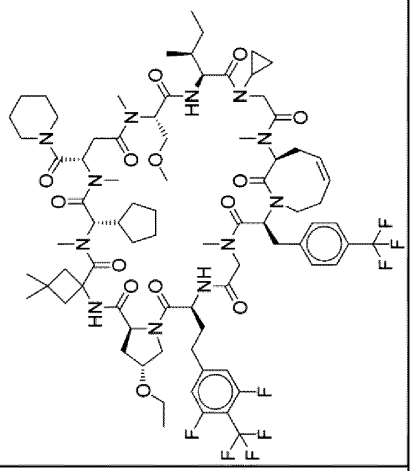
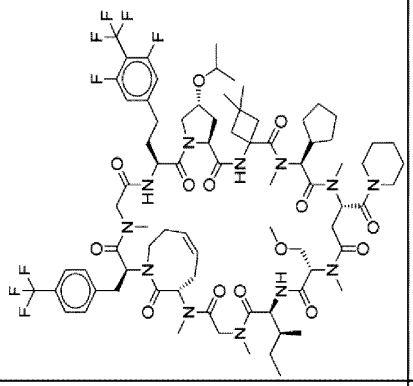
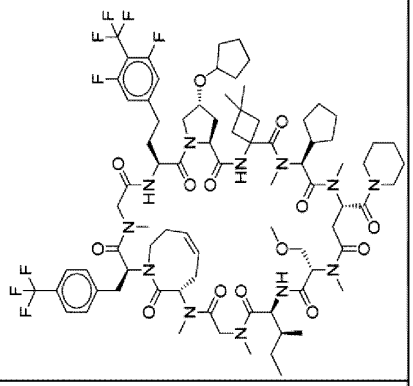
	
PP264 3	PP264 5
	
PP264 2	PP264 4

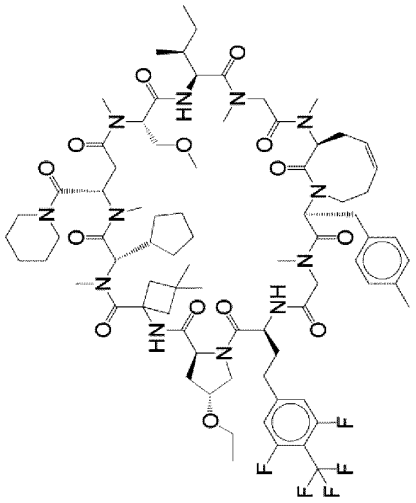
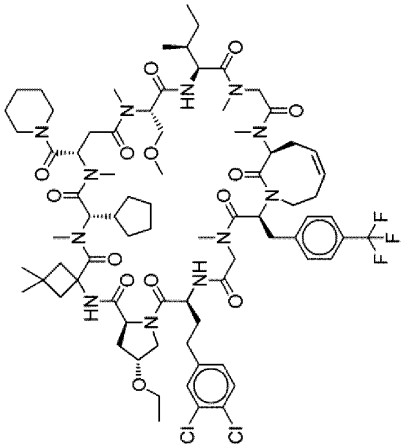
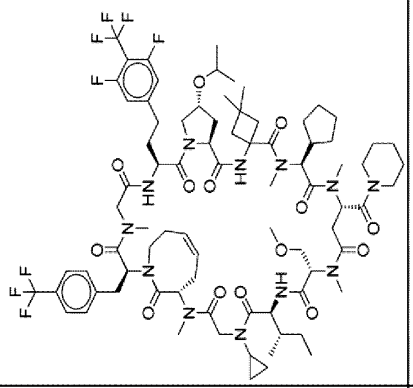
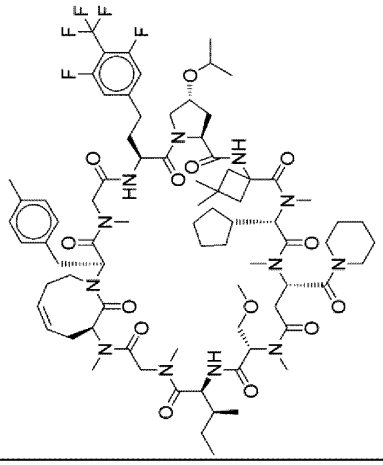
	
PP264 7	PP264 9
	
PP264 6	PP264 8

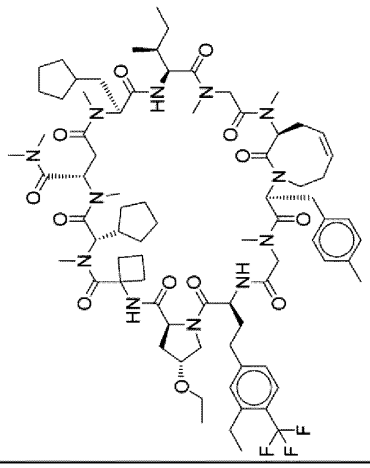
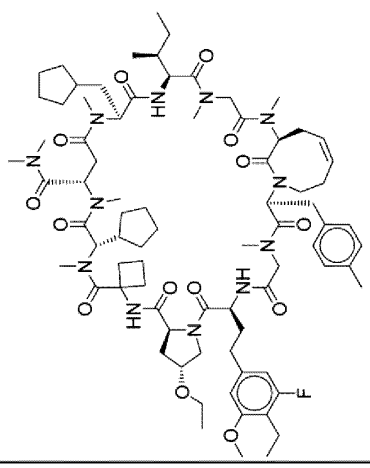
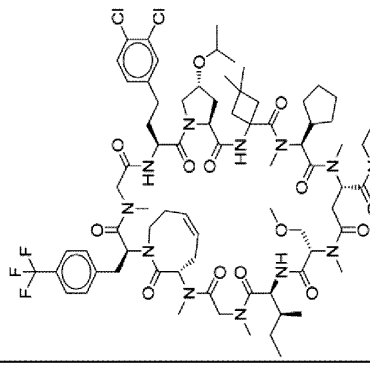
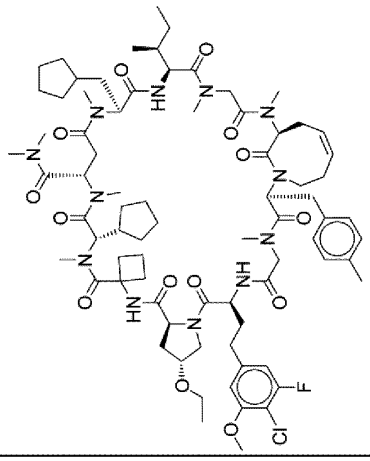
	
PP2651	PP2653
	
PP2650	PP2652

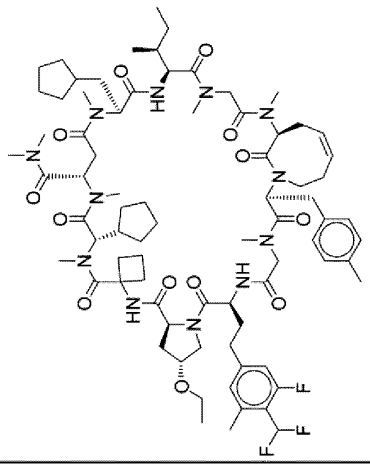
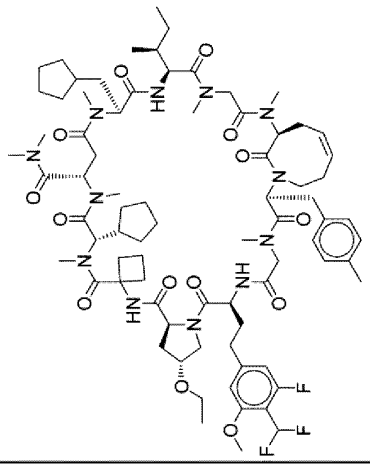
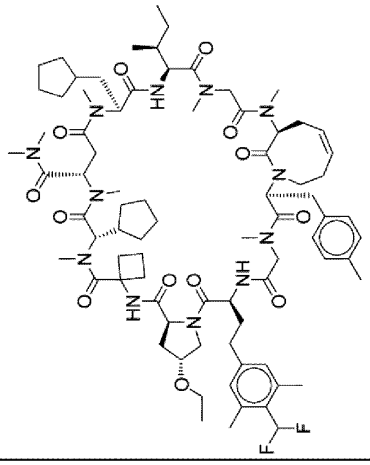
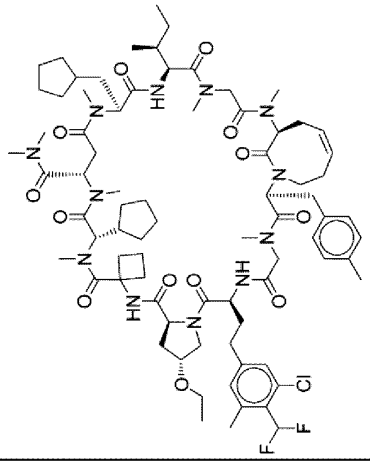
	
PP265 5	PP265 7
	
PP265 4	PP265 6

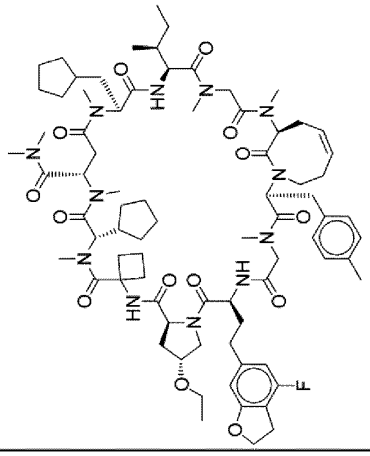
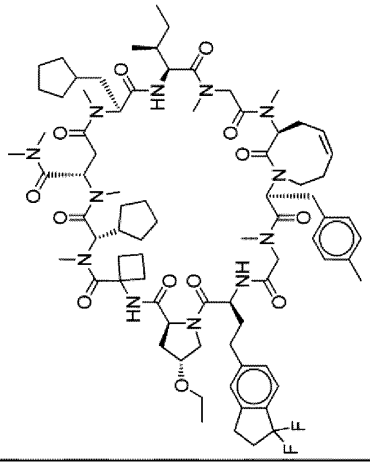
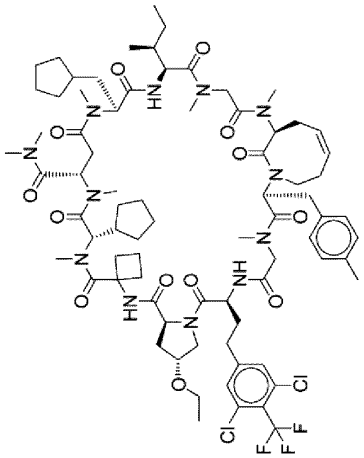
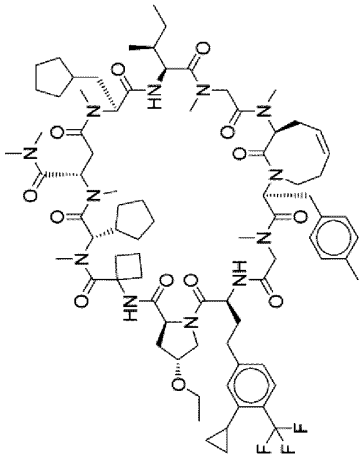
	
PP2660	PP2662
	
PP2659	PP2661

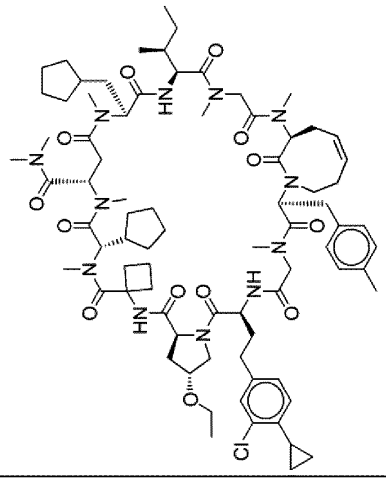
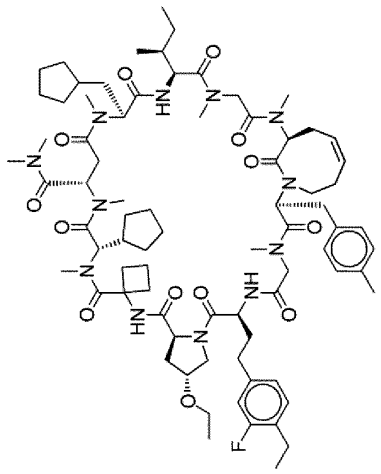
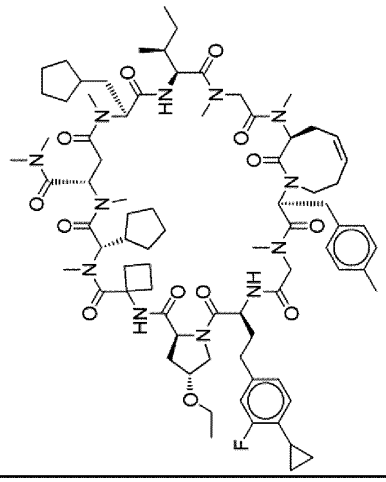
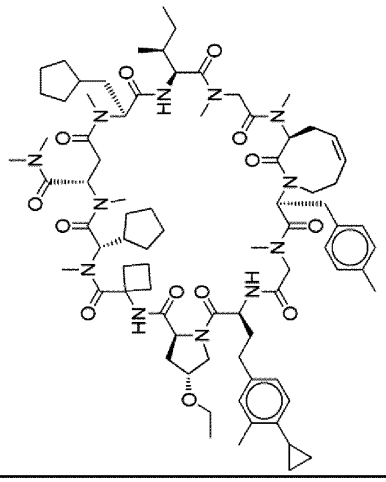
	
PP266 4	PP266 6
	
PP266 3	PP266 5

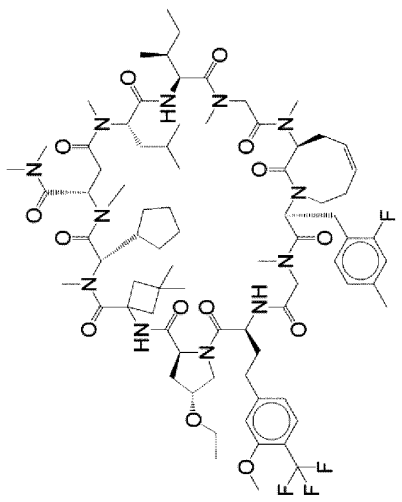
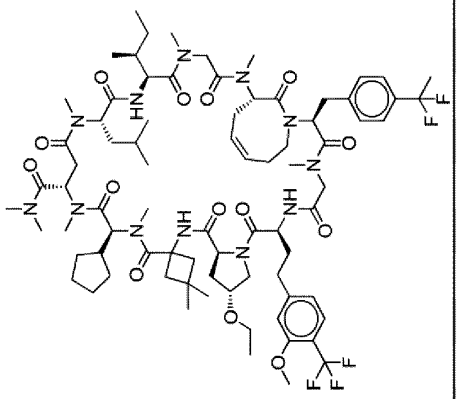
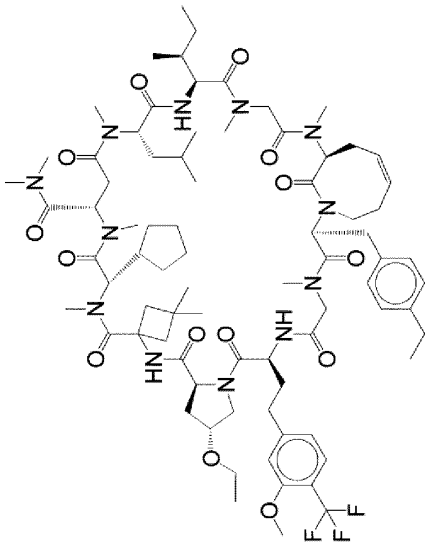
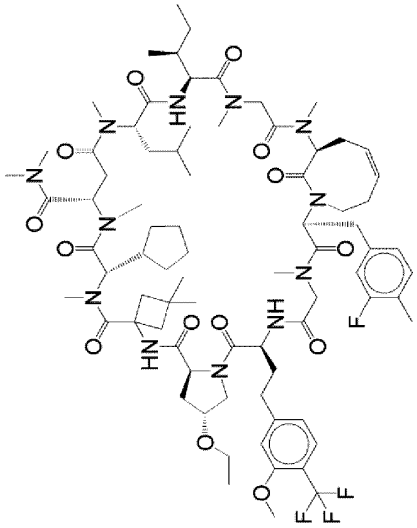
	
PP2668	PP2670
	
PP2667	PP2669

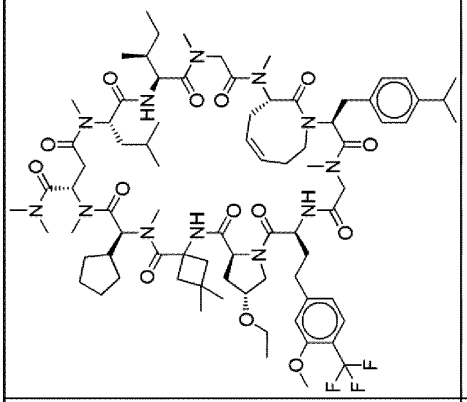
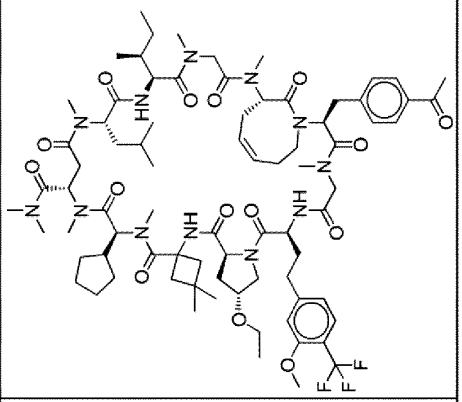
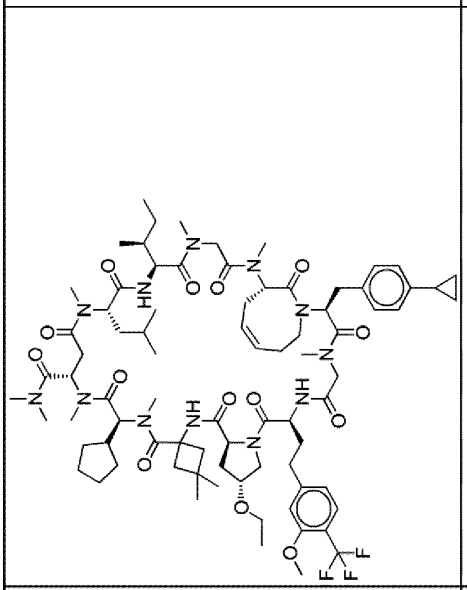
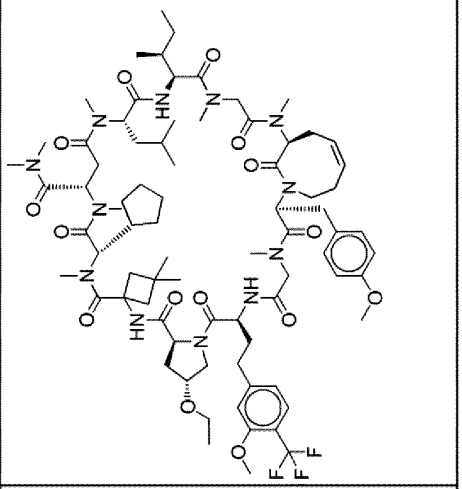
	
PP267 2	PP267 4
	
PP267 1	PP267 3

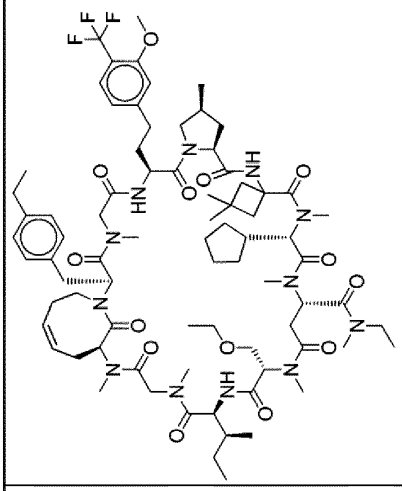
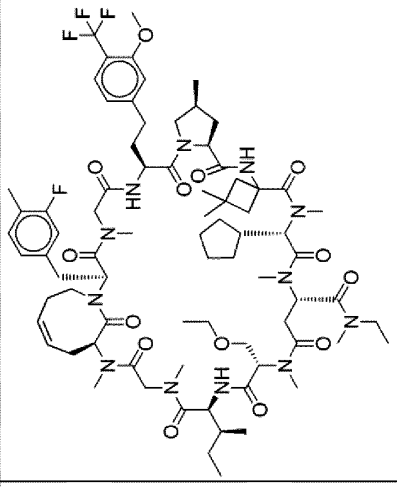
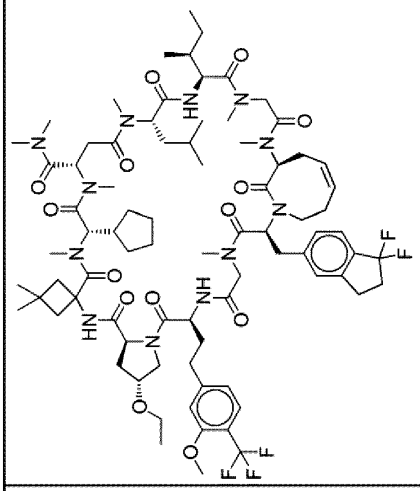
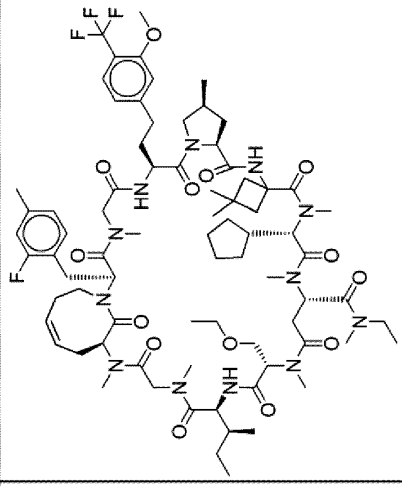
	
PP267 6	PP267 8
	
PP267 5	PP267 7

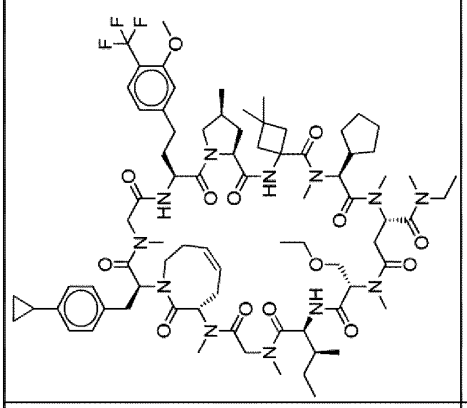
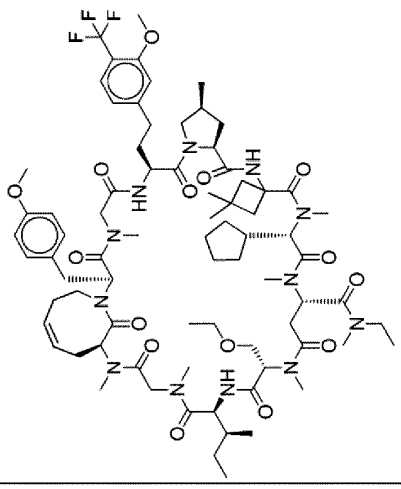
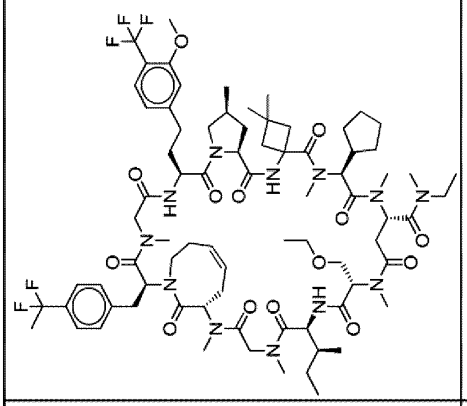
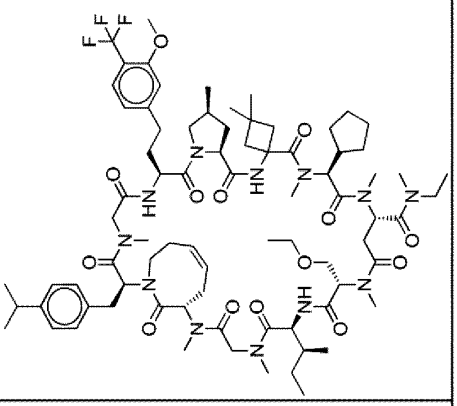
	
PP2680	PP2682
	
PP2679	PP2681

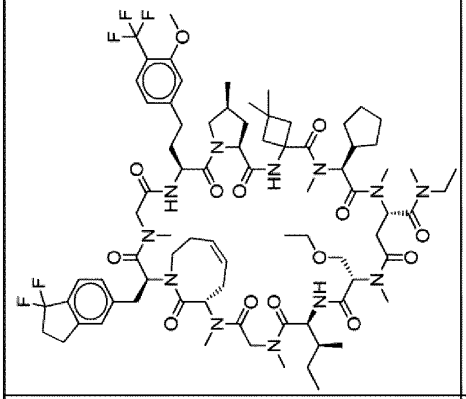
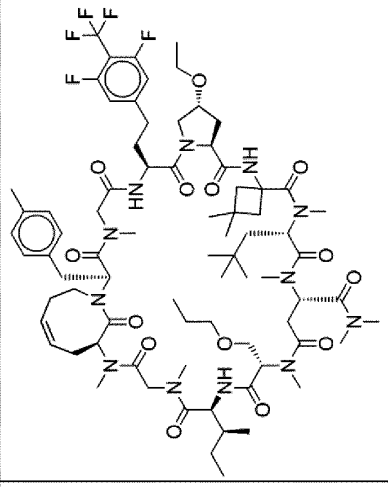
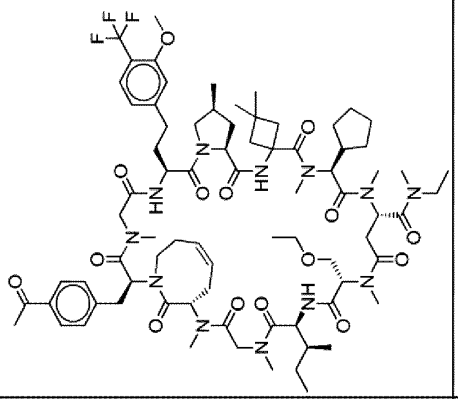
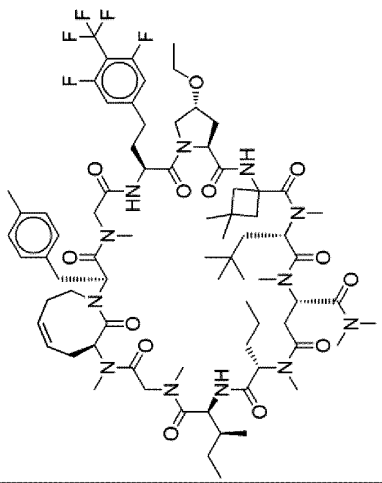
	
PP268 4	PP268 6
	
PP268 3	PP268 5

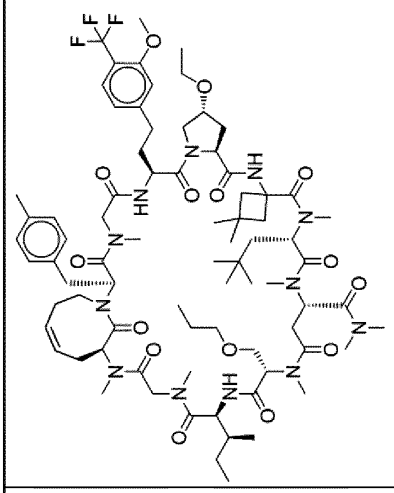
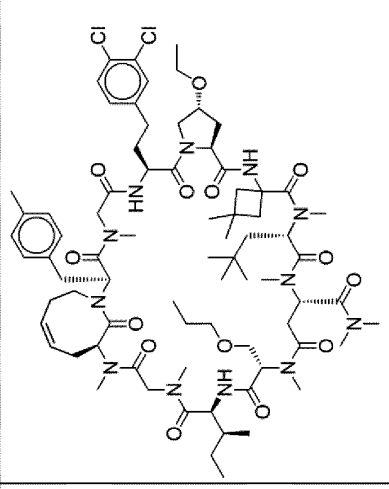
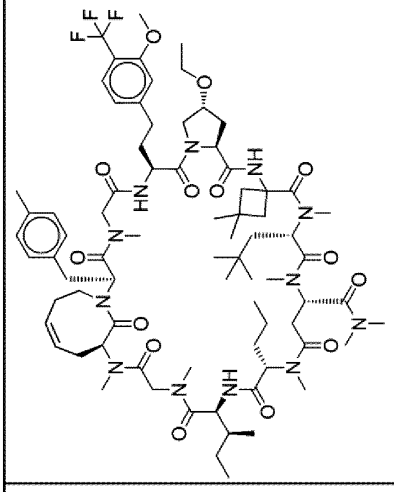
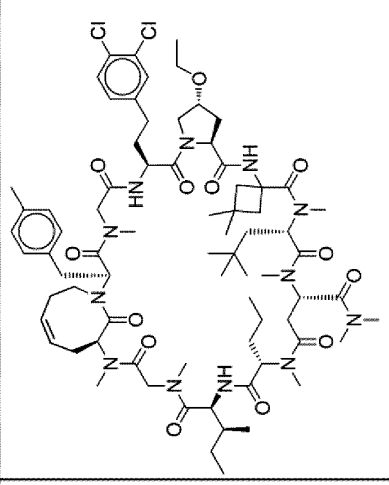
	
PP2688	PP2690
	
PP2687	PP2689

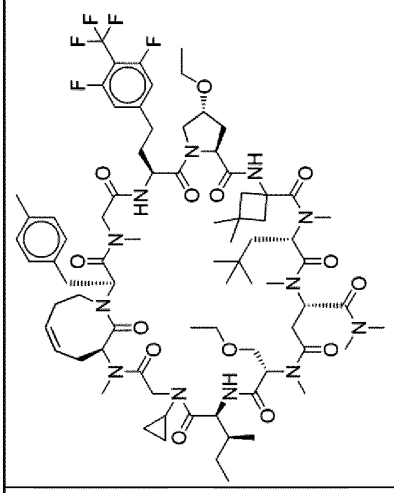
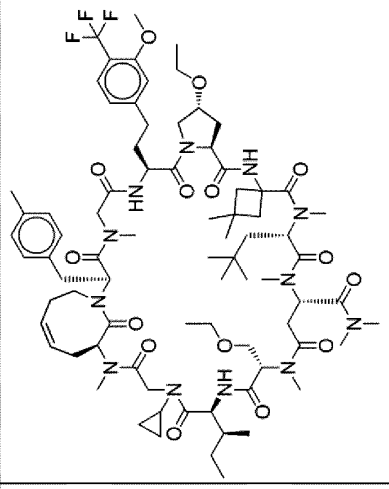
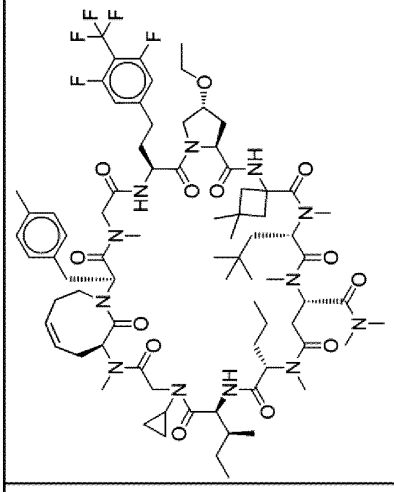
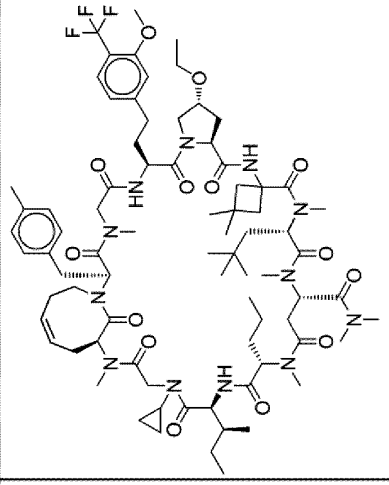
	
PP269 2	PP269 4
	
PP269 1	PP269 3

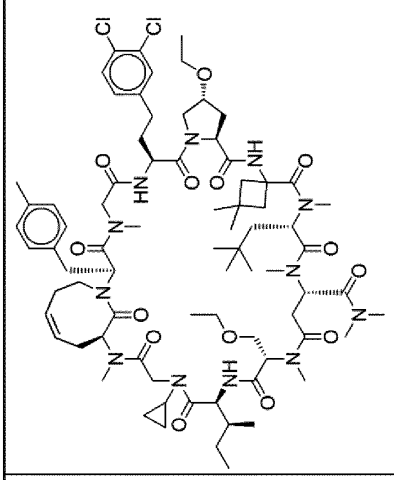
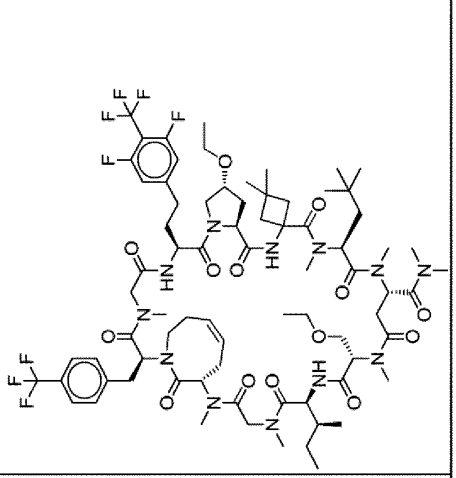
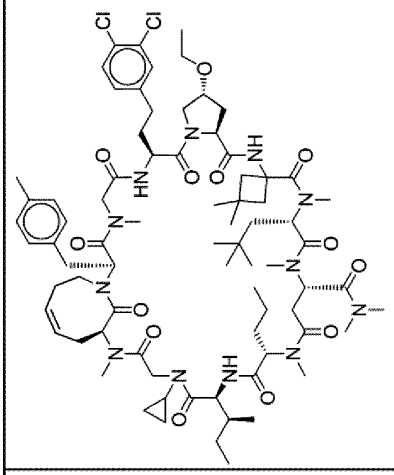
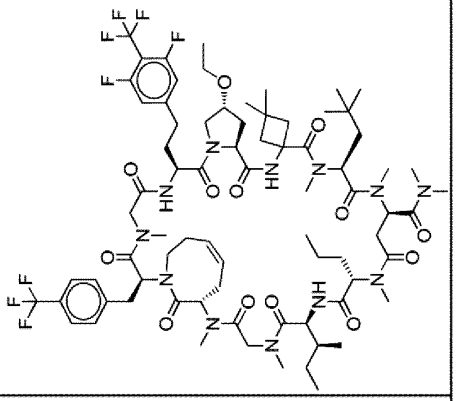
	
PP269 6	PP269 8
	
PP269 5	PP269 7

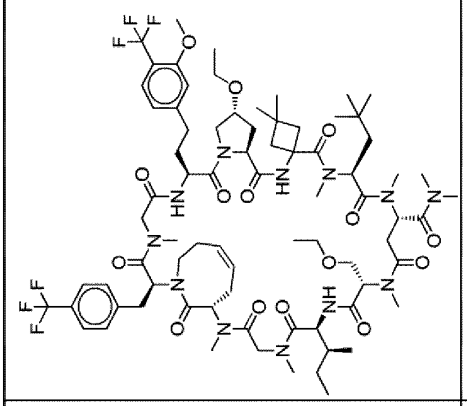
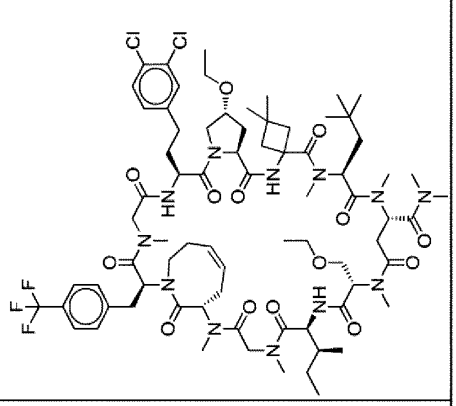
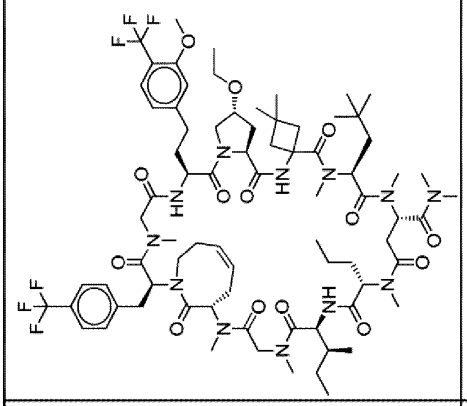
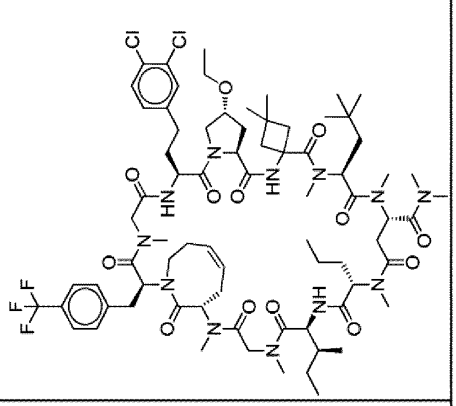
 PP2700	 PP2702
 PP2699	 PP2701

 PP270 4	 PP270 8
 PP270 3	 PP270 6

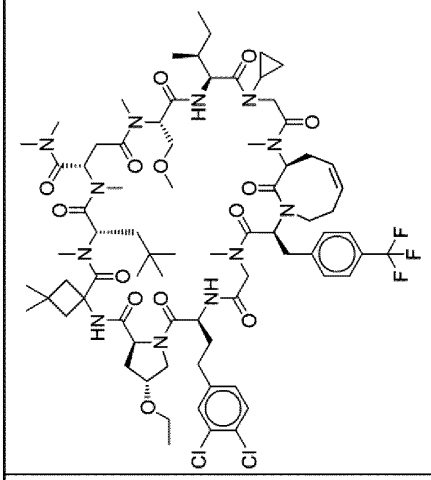
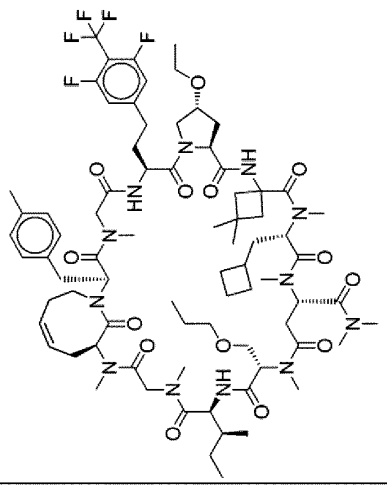
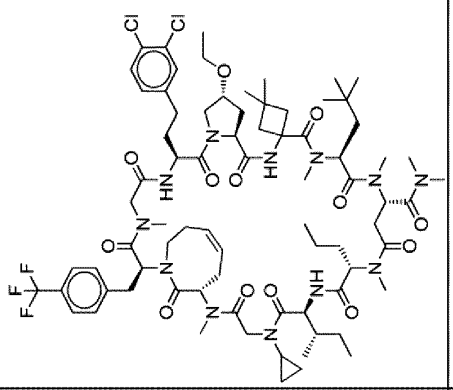
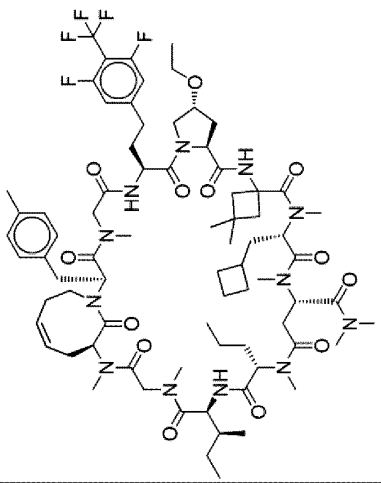
 PP2712	 PP2716
 PP2710	 PP2714

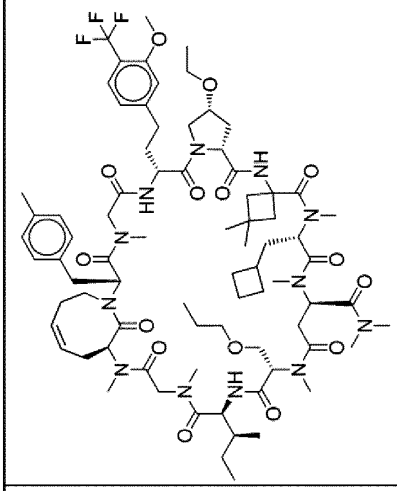
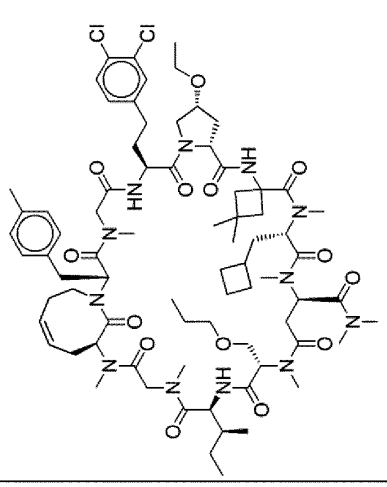
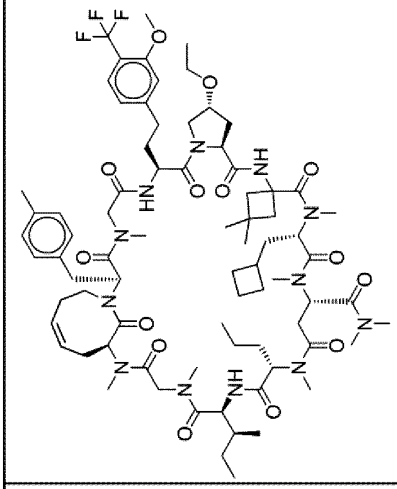
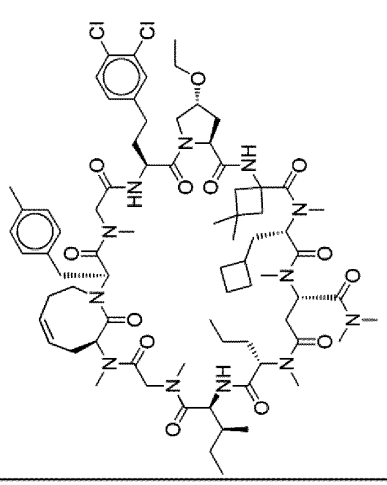
 PP2720	 PP2724
 PP2718	 PP2722

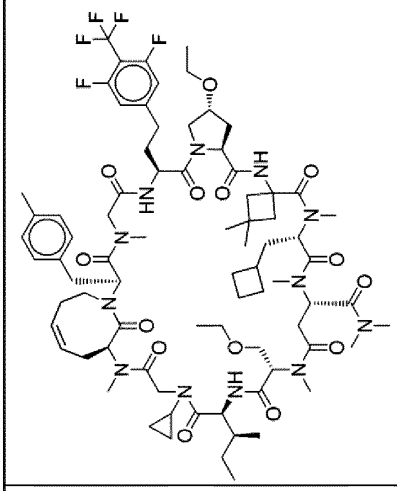
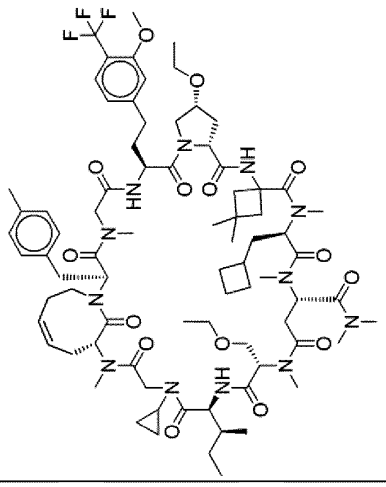
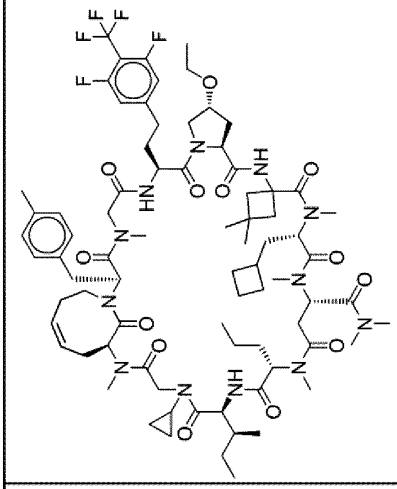
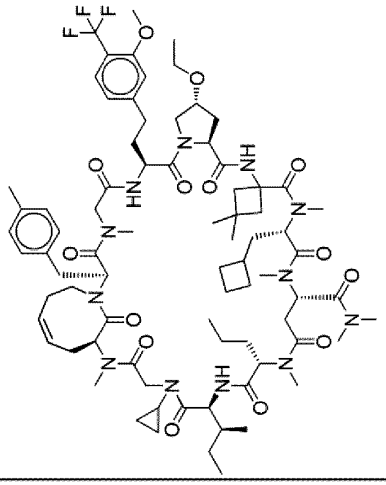
	
PP2728	PP2732
	
PP2726	PP2730

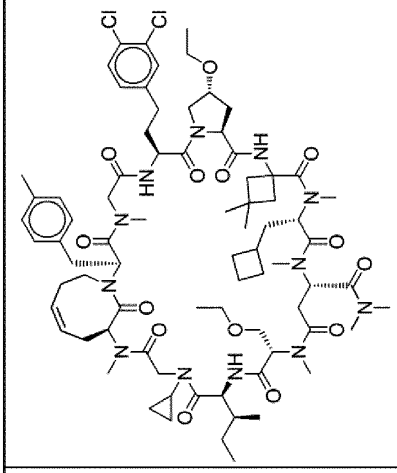
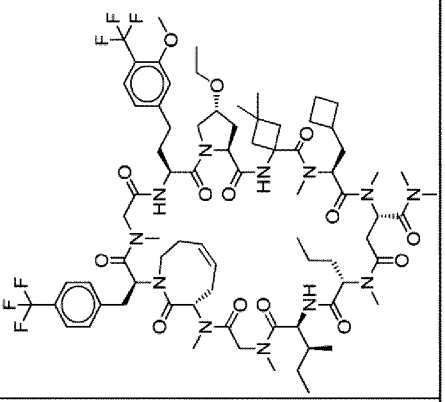
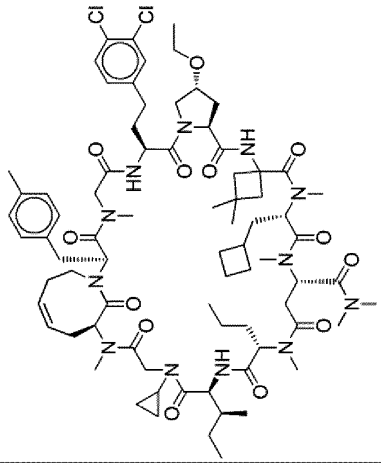
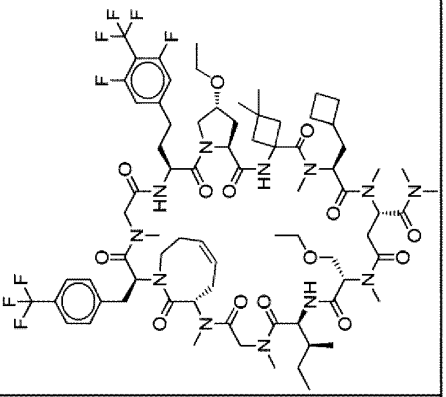
	
PP2736	PP2740
	
PP2734	PP2738

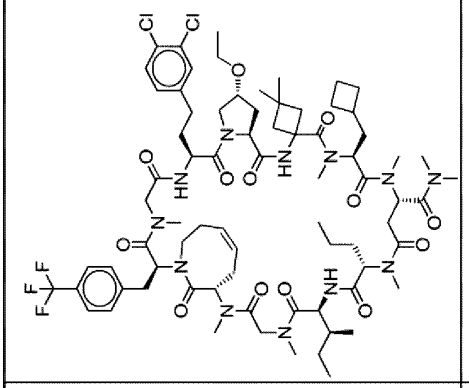
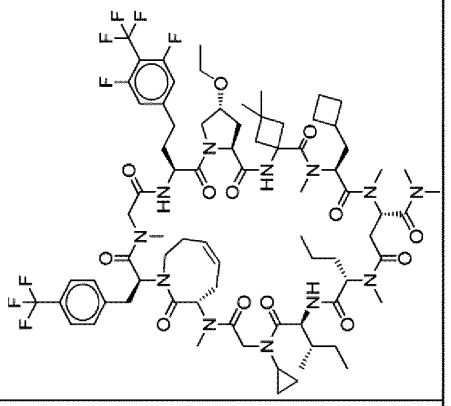
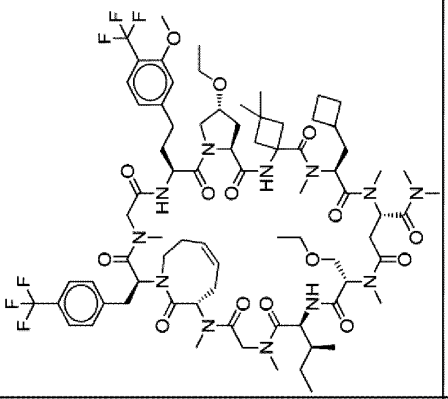
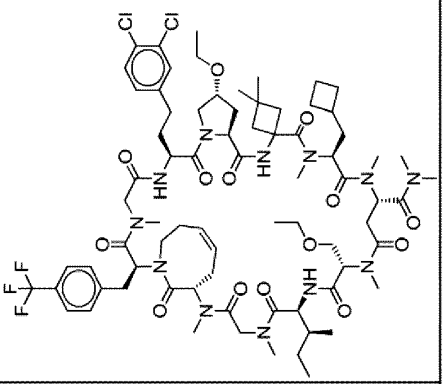
PP274 4	PP274 8
PP274 2	PP274 6

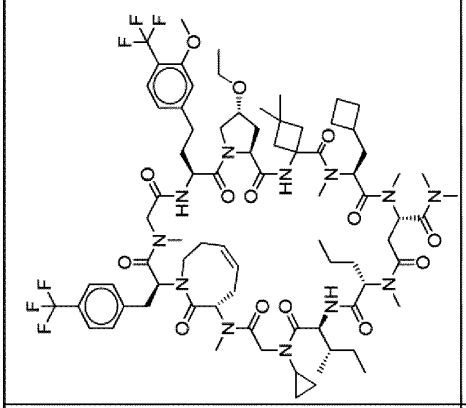
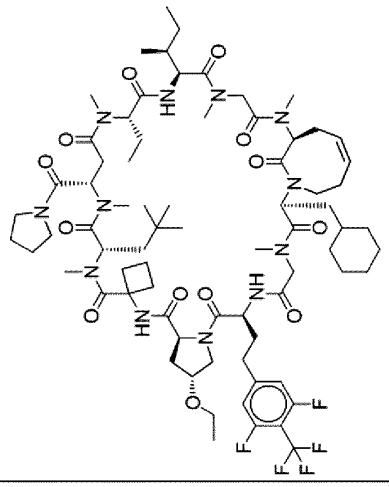
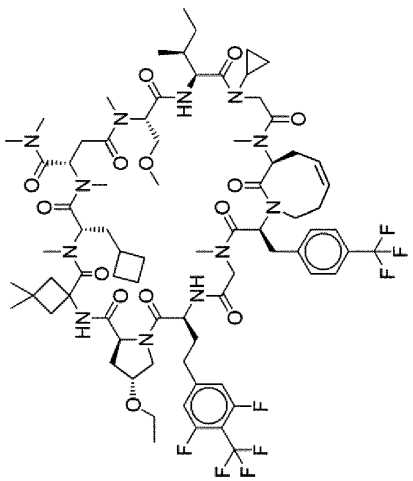
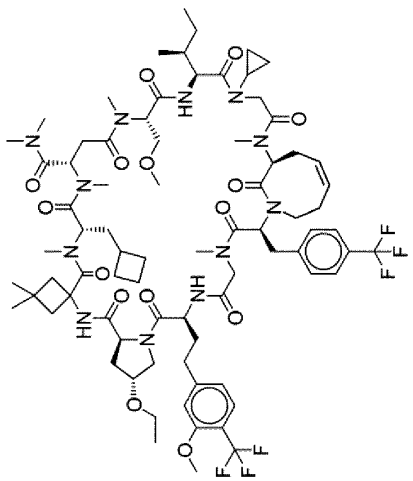
	
PP2750	PP2752
	
PP2749	PP2751

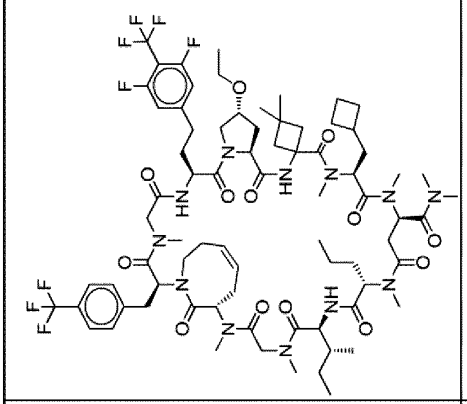
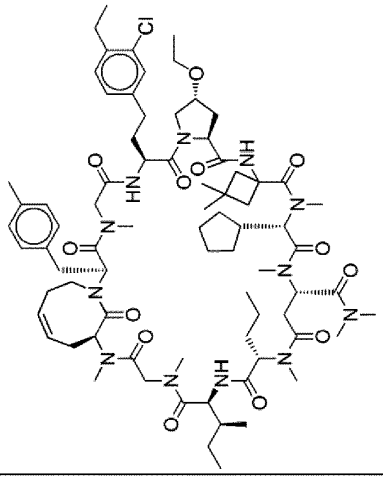
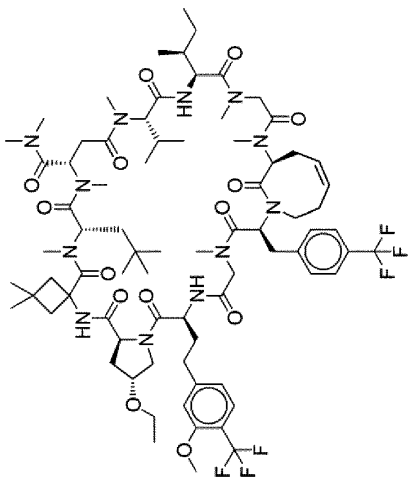
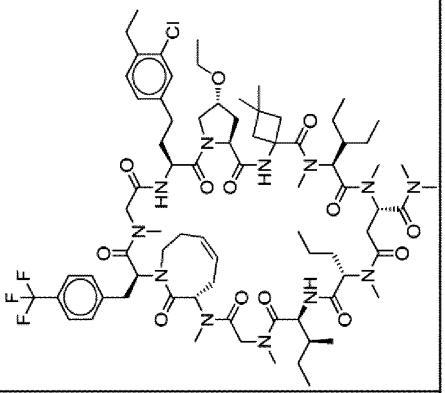
	
PP275 4	PP275 6
	
PP275 3	PP275 5

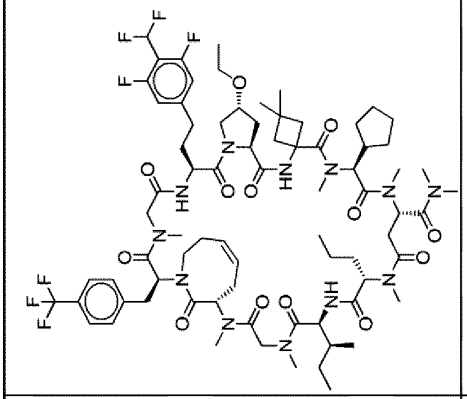
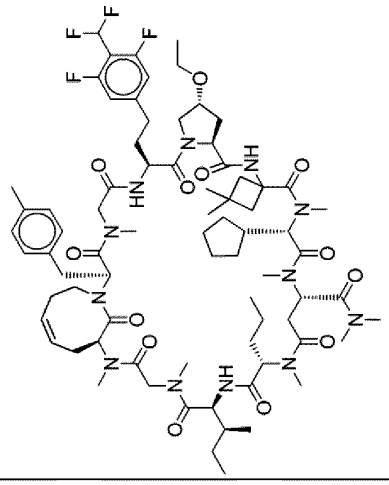
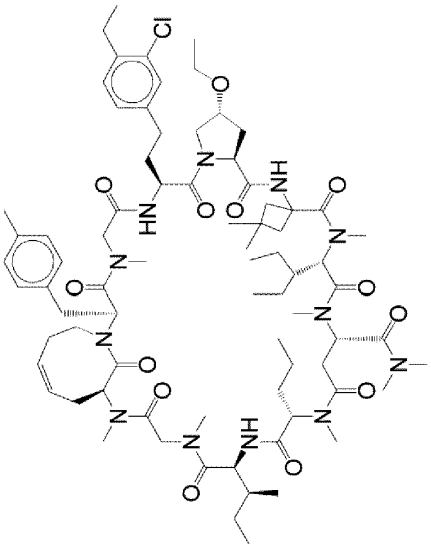
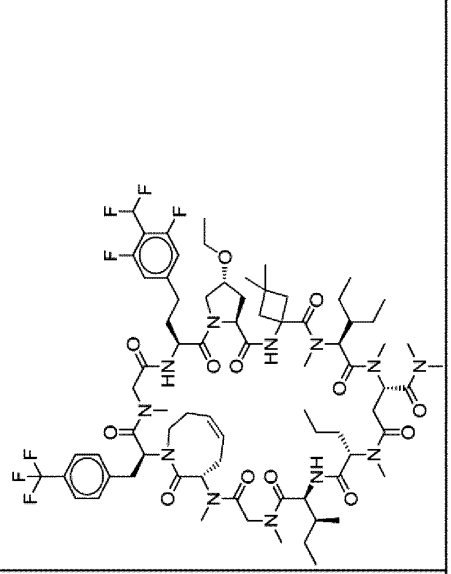
 PP2758	 PP2760
 PP2757	 PP2759

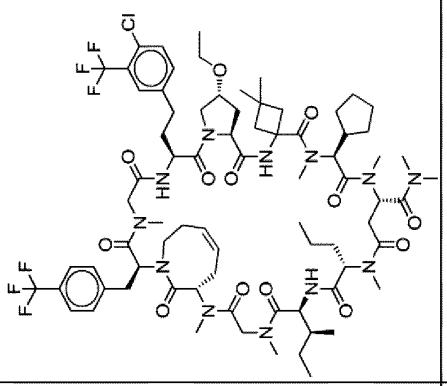
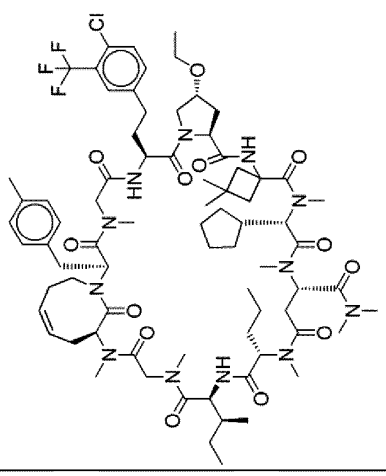
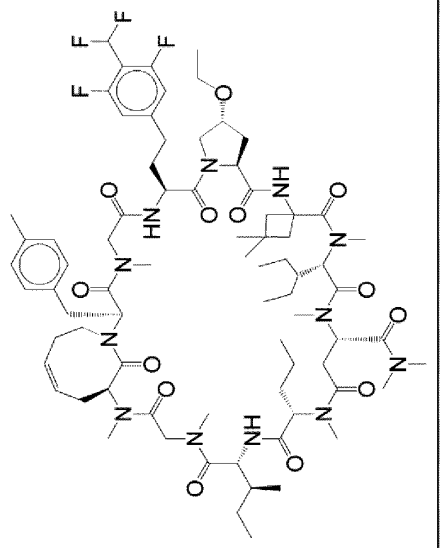
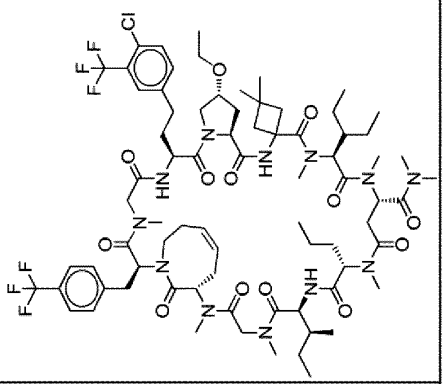
 PP276 2	 PP276 4
 PP276 1	 PP276 3

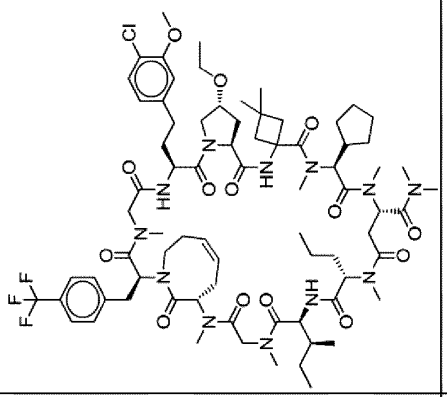
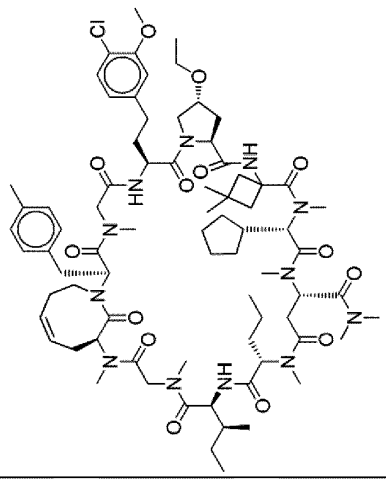
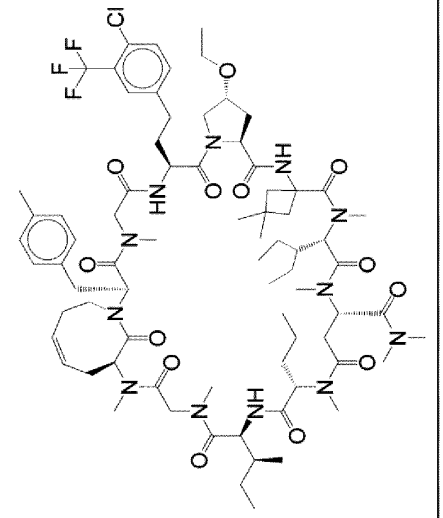
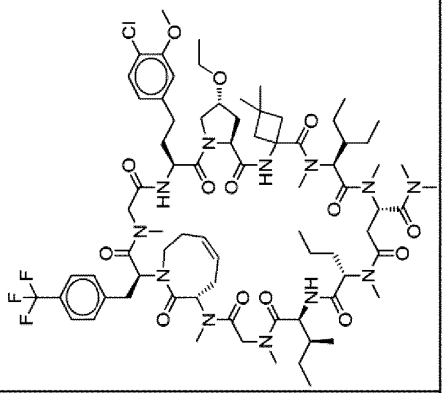
	
PP276 6	PP276 8
	
PP276 5	PP276 7

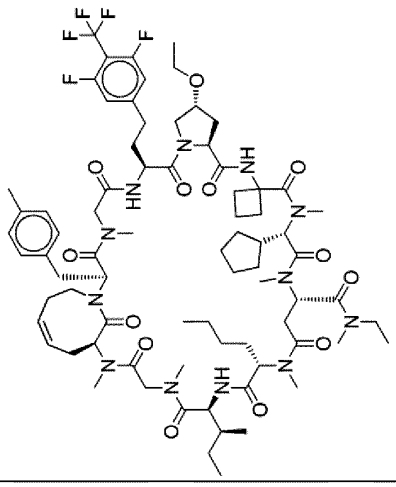
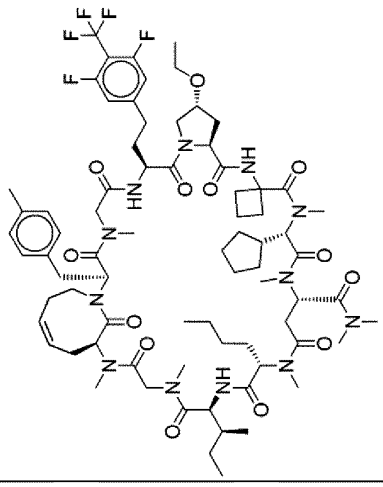
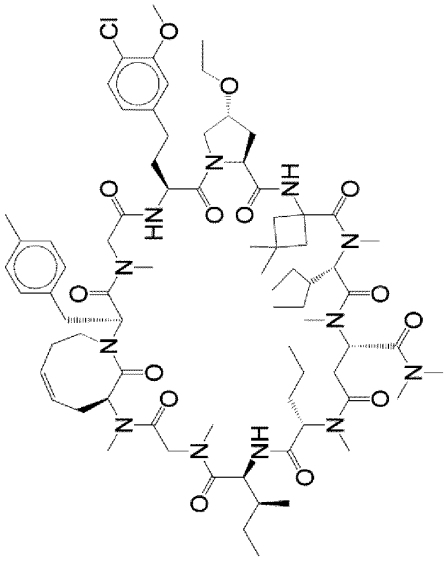
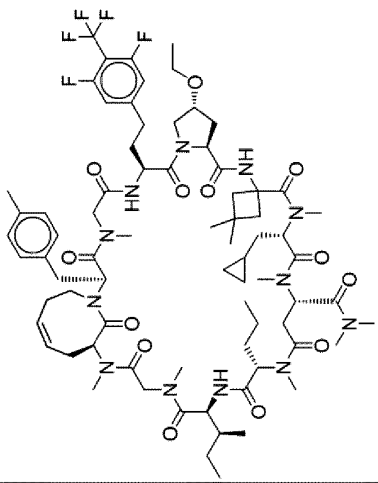
	
PP2770	PP2772
	
PP2769	PP2771

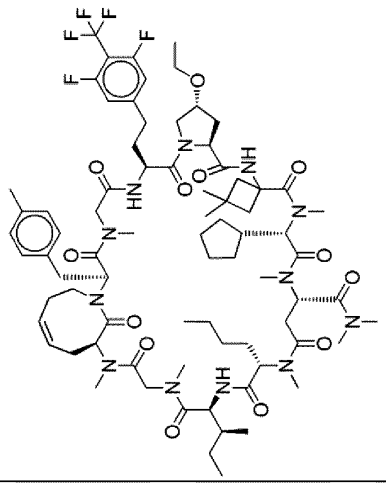
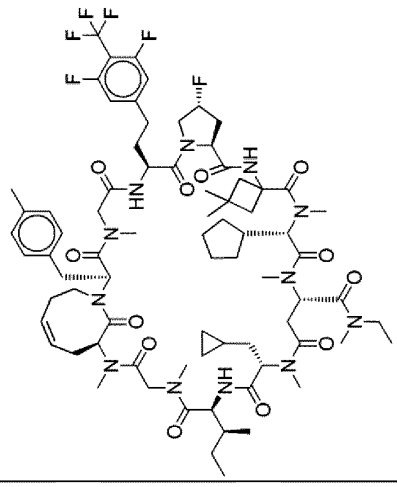
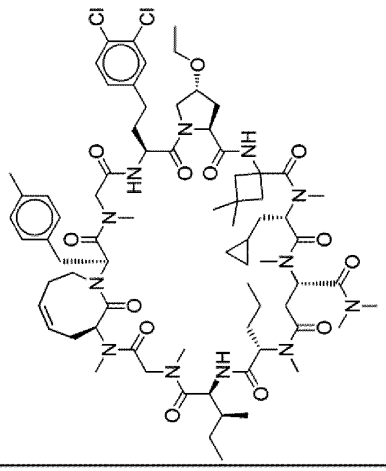
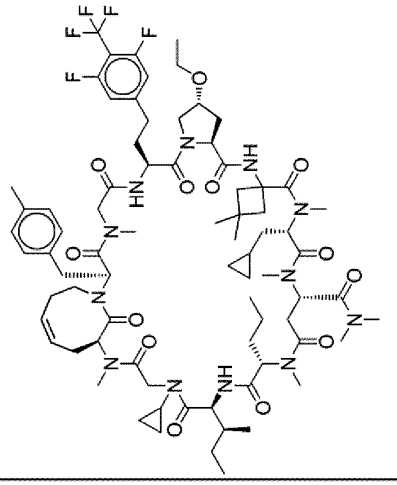
	
PP277 6	PP277 8
	
PP277 3	PP277 7

	
PP2780	PP2782
	
PP2779	PP2781

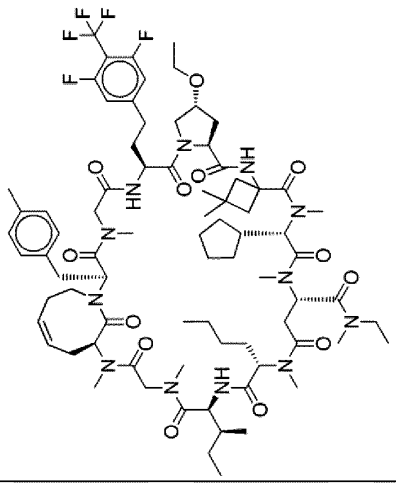
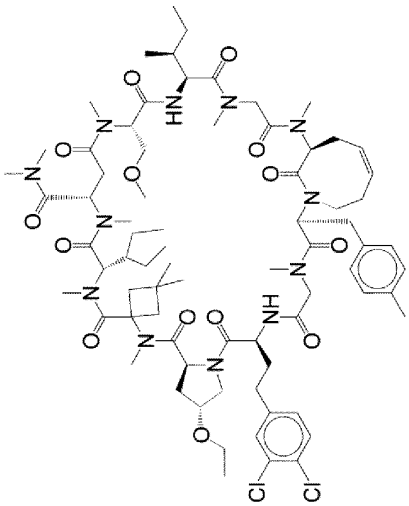
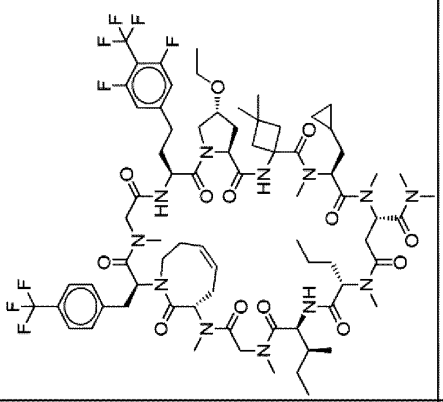
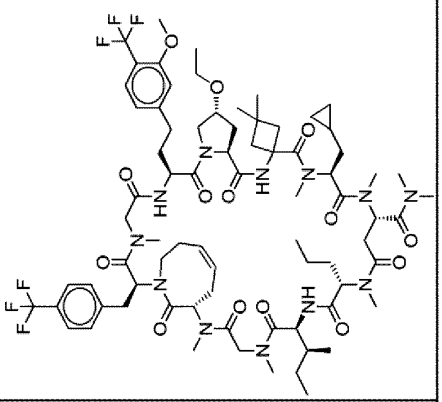
	
PP278 4	PP278 6
	
PP278 3	PP278 5

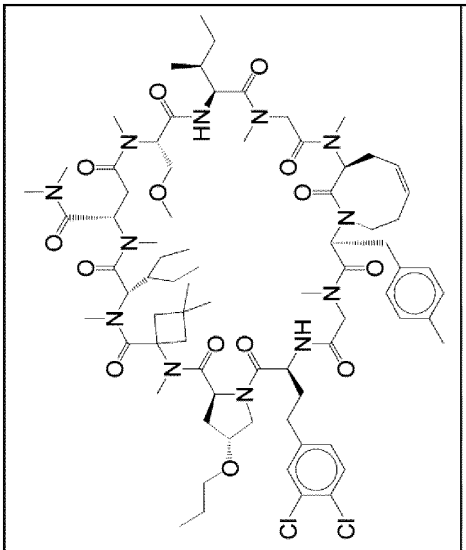
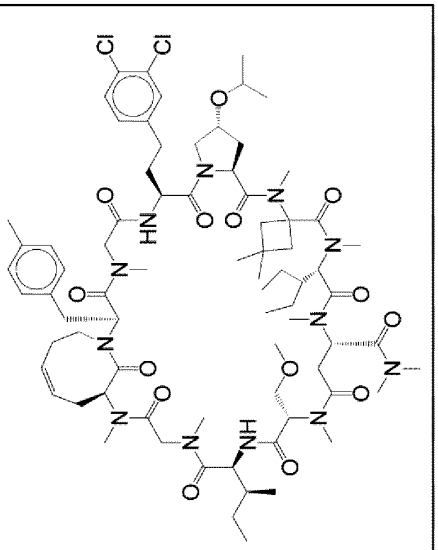
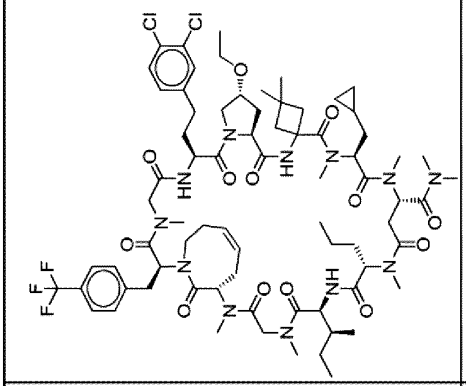
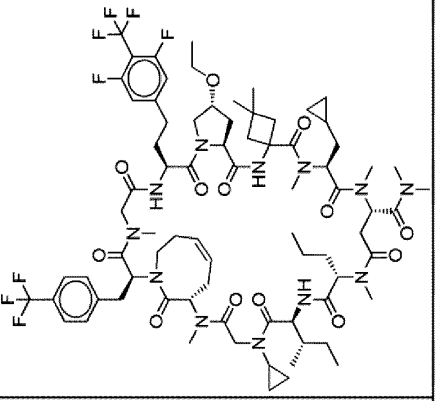
	
PP2788	PP2790
	
PP2787	PP2789

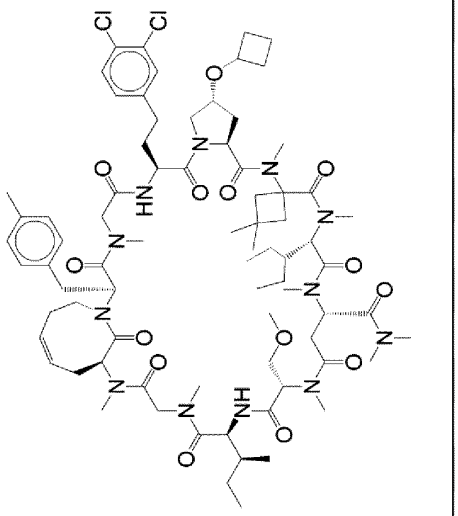
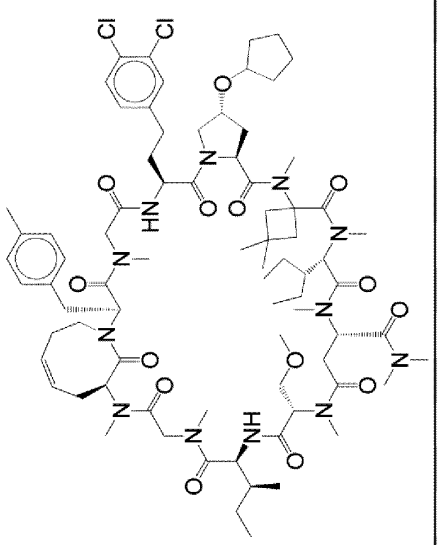
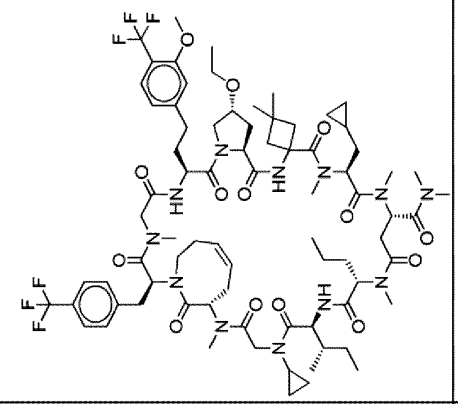
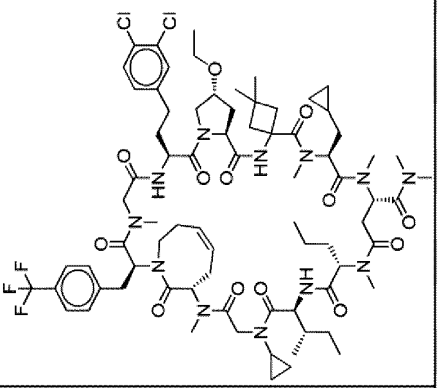
	
PP279 6	PP279 8
	
PP279 1	PP279 7

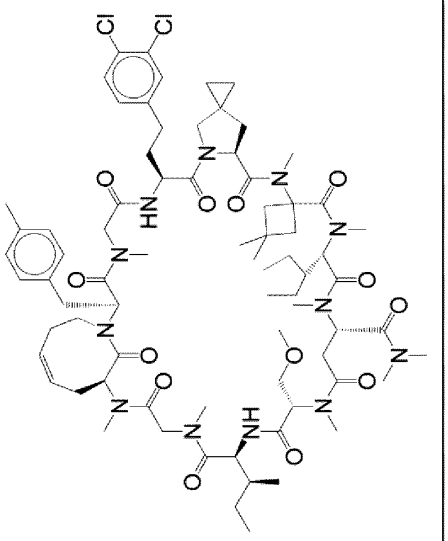
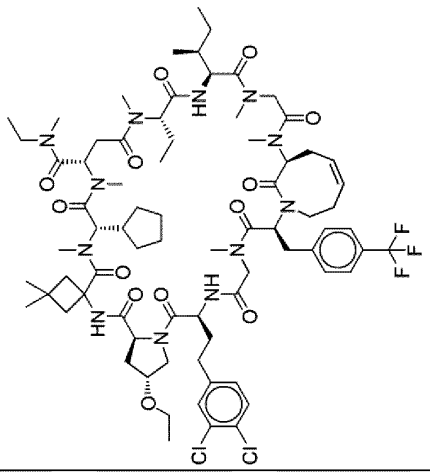
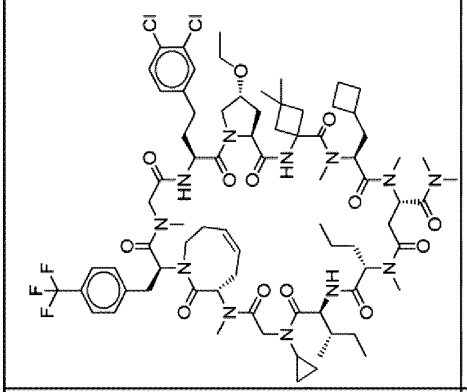
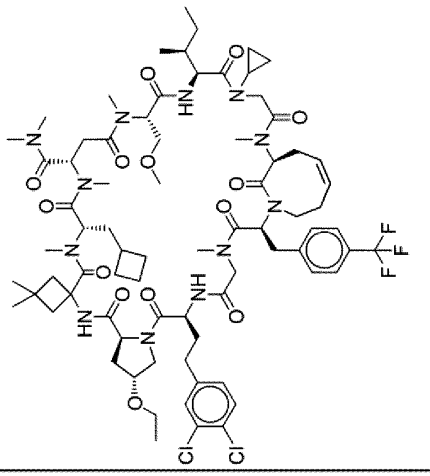
	
PP2800	PP2802
	
PP2799	PP2801

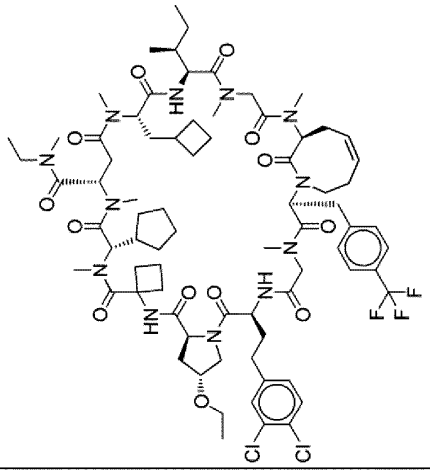
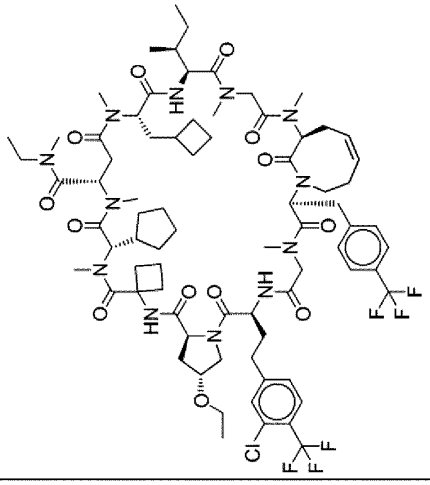
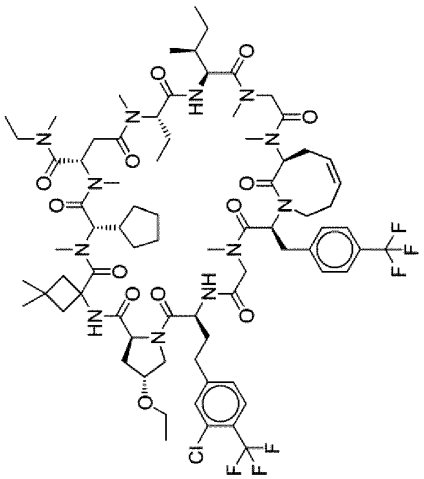
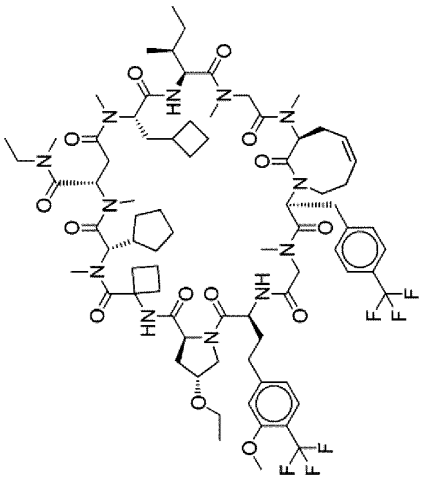
PP280 4	PP280 6
PP280 3	PP280 5

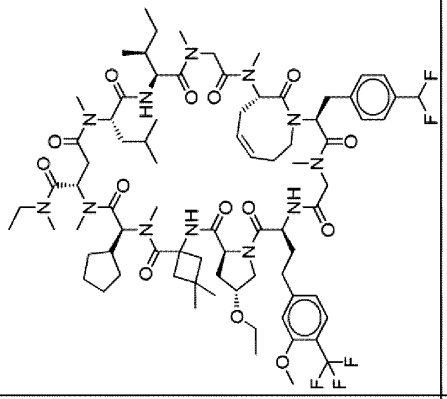
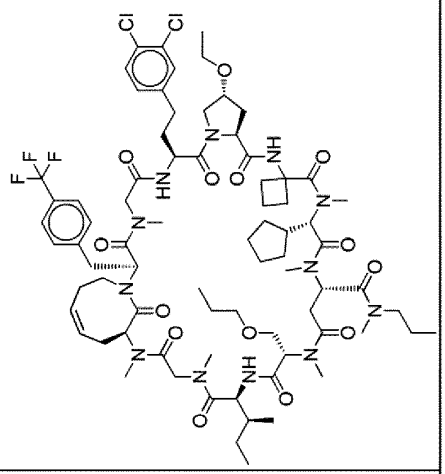
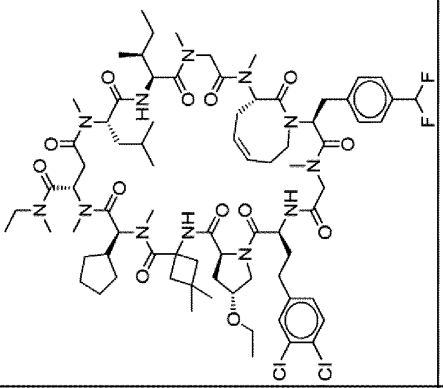
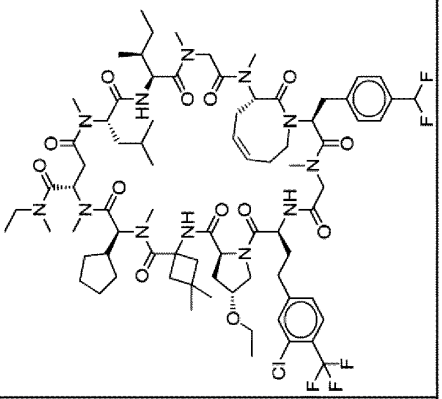
	
PP2808	PP2810
	
PP2807	PP2809

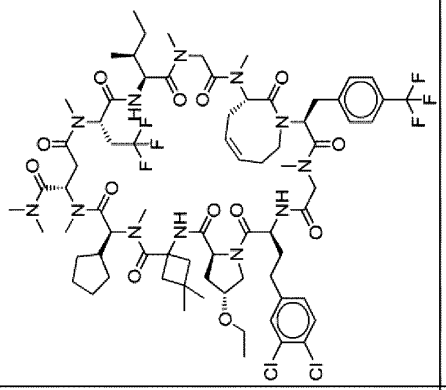
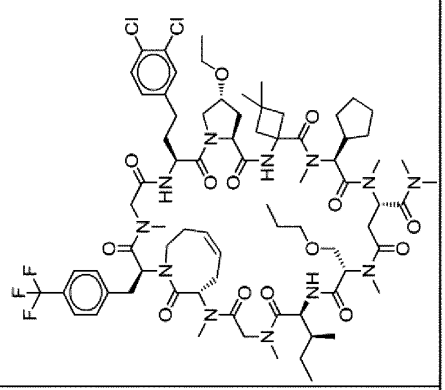
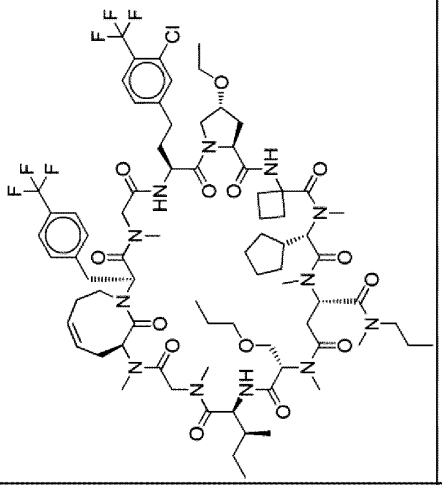
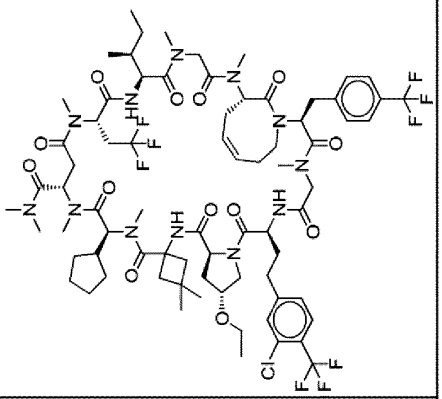
	
PP281 2	PP281 4
	
PP281 1	PP281 3

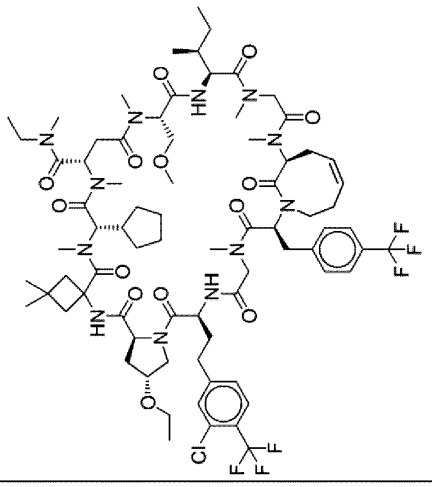
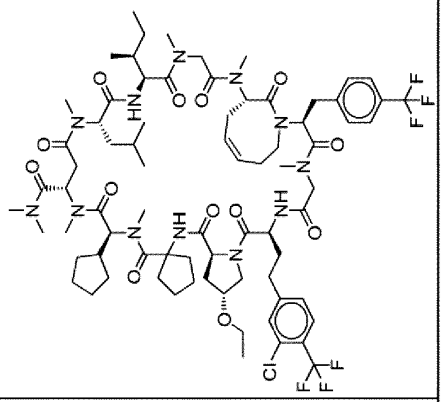
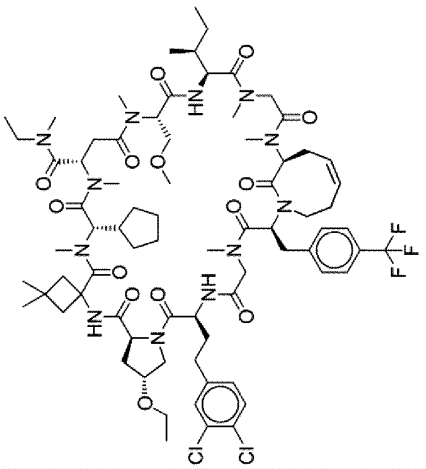
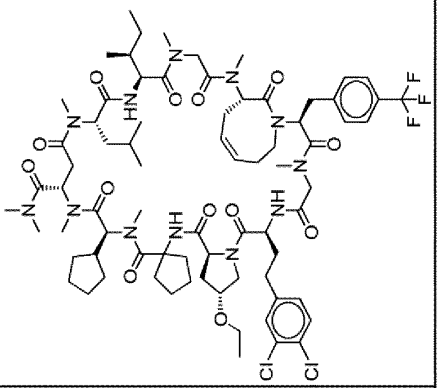
	
PP281 6	PP281 8
	
PP281 5	PP281 7

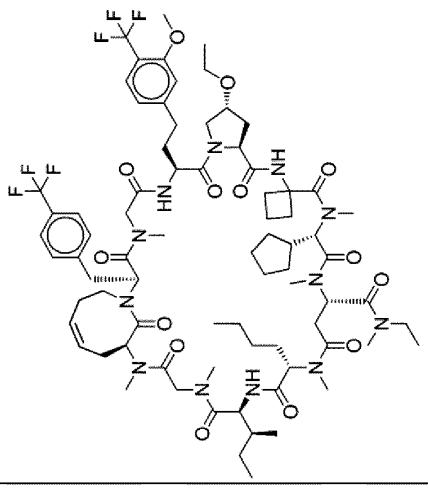
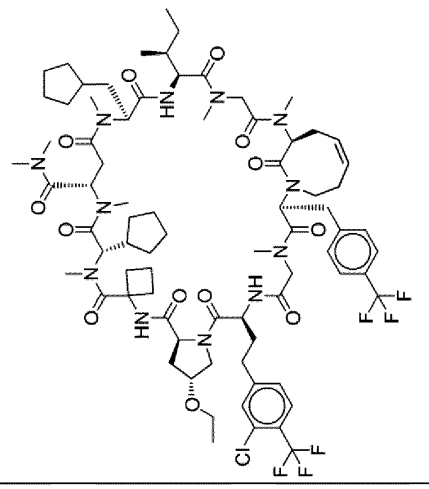
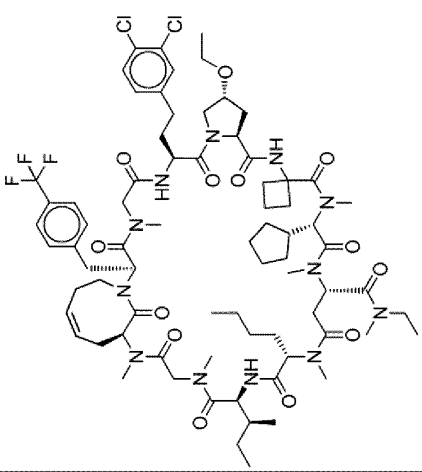
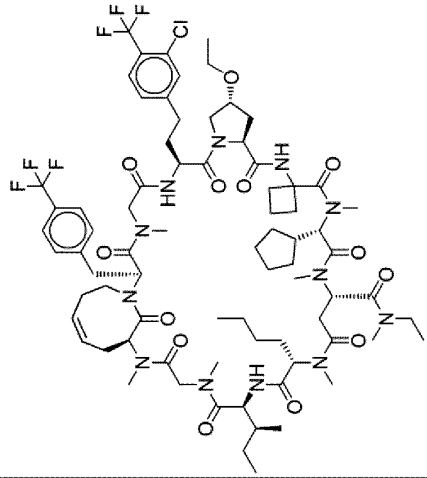
	
PP2820	PP2822
	
PP2819	PP2821

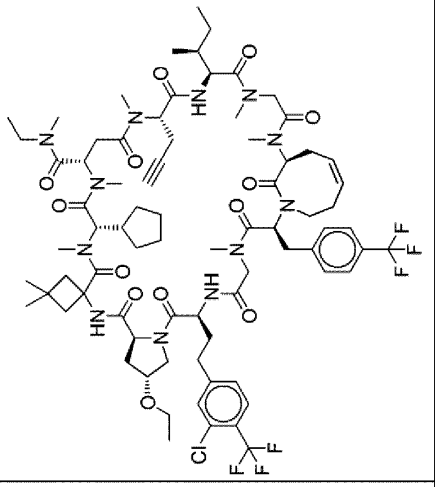
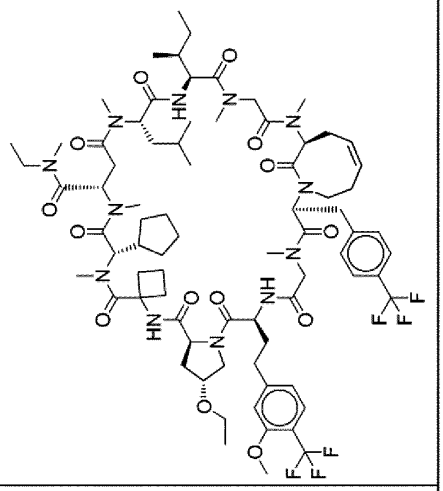
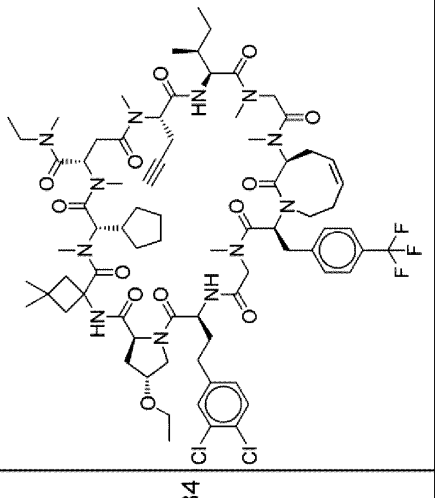
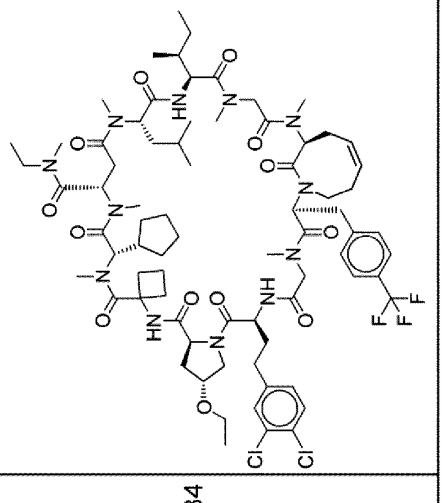
	
PP282 4	PP282 6
	
PP282 3	PP282 5

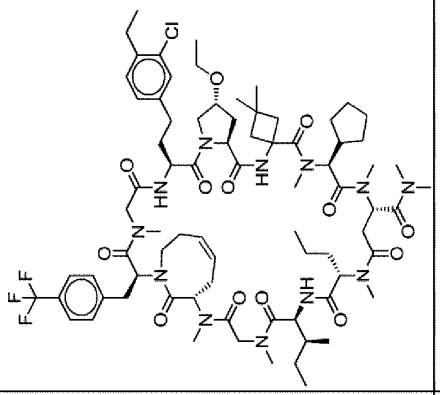
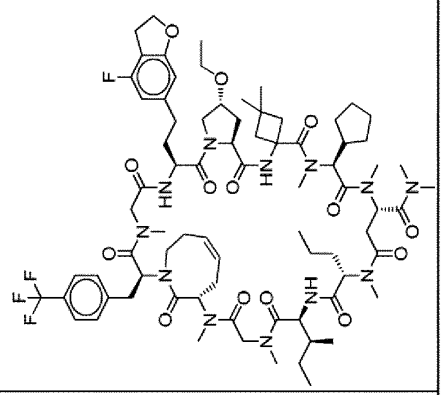
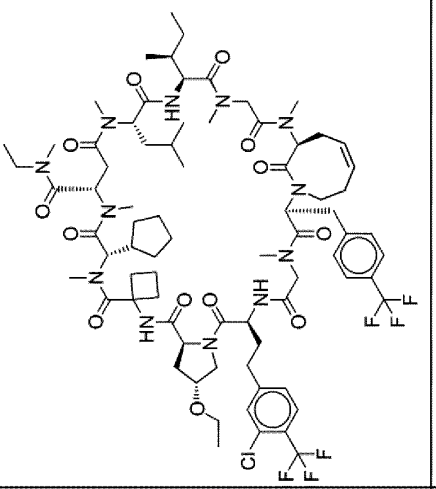
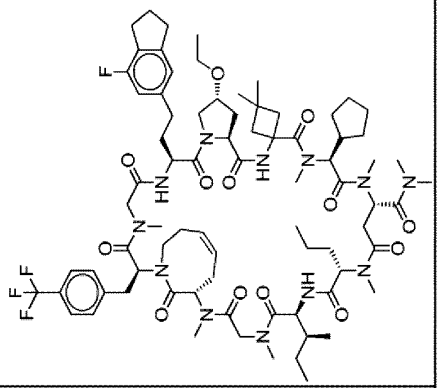
	
PP2828	PP2830
	
PP2827	PP2829

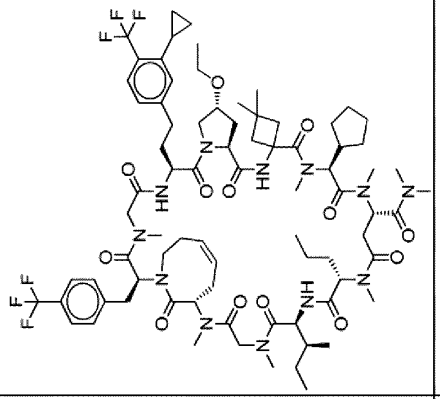
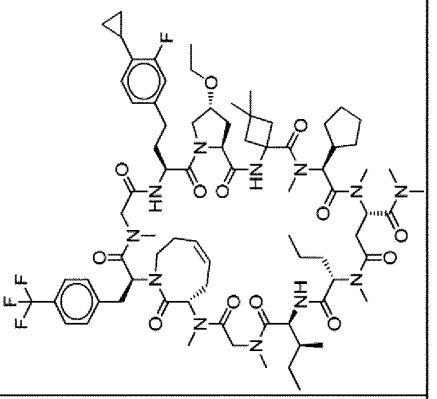
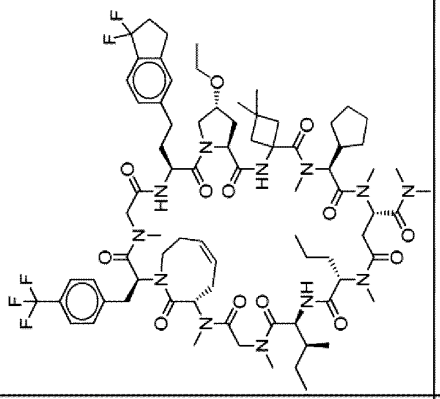
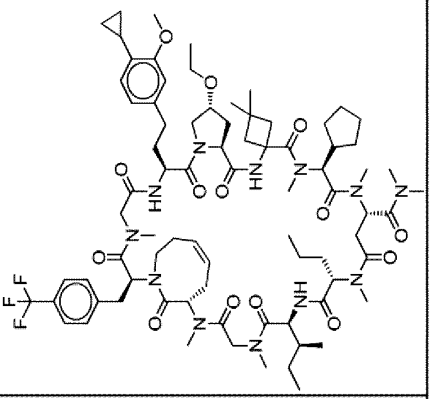
	
PP283 2	PP283 4
	
PP283 1	PP283 3

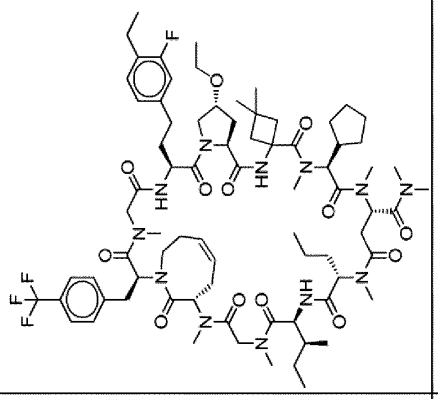
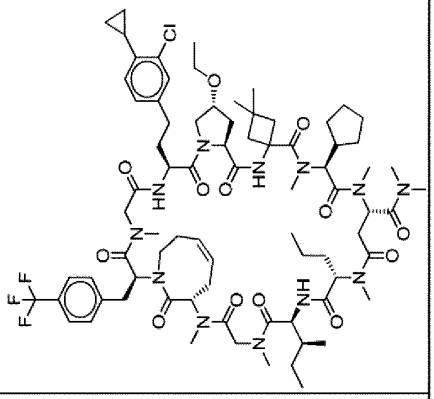
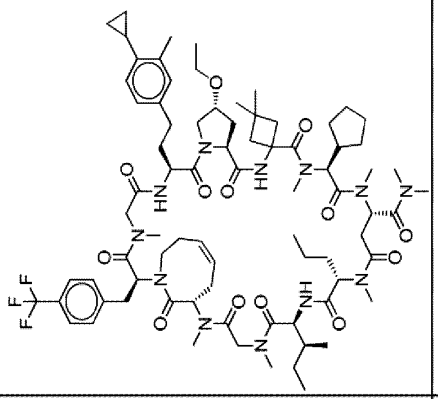
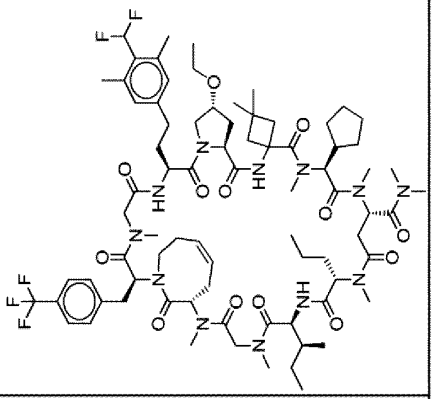
PP283 6	
PP283 8	
PP283 5	
PP283 7	

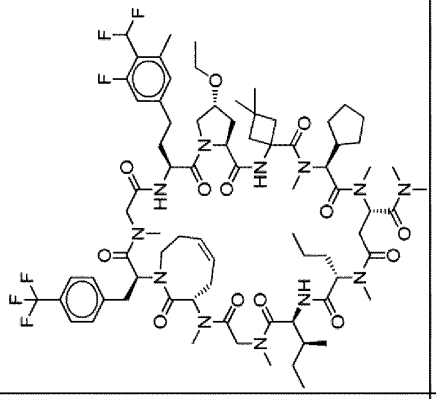
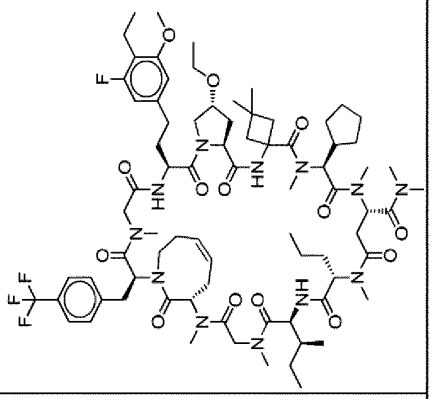
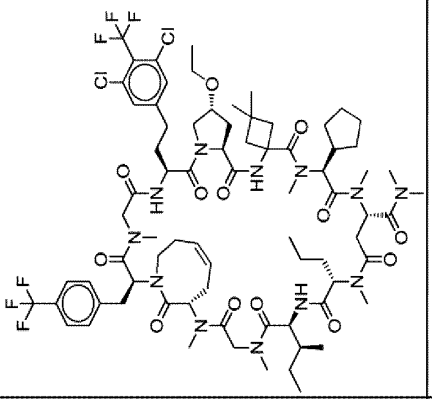
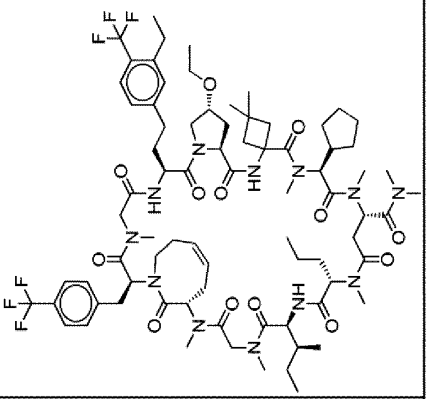
	
PP2840	PP2842
	
PP2839	PP2841

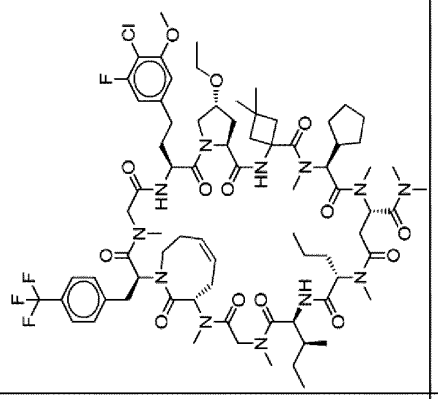
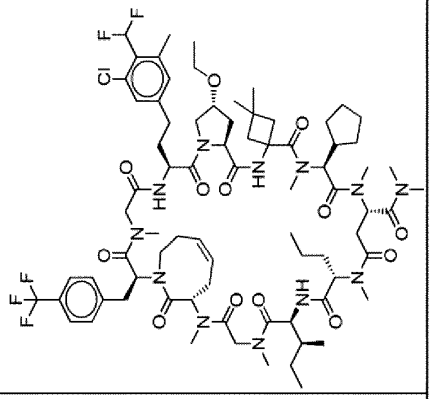
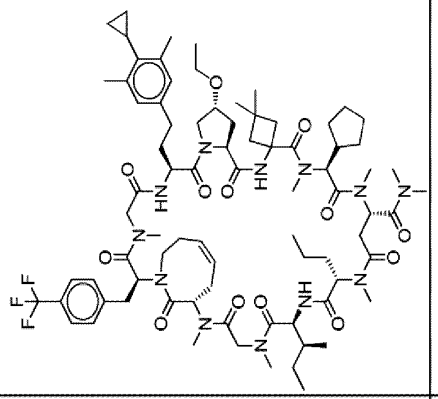
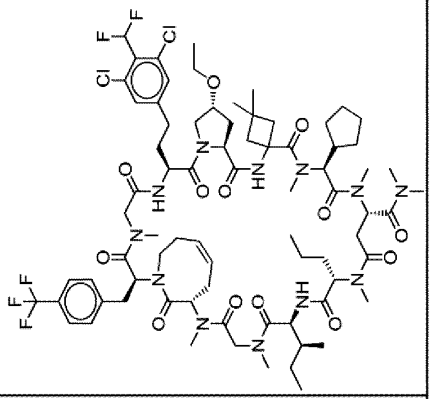
	
PP284 4	PP284 6
	
PP284 3	PP284 5

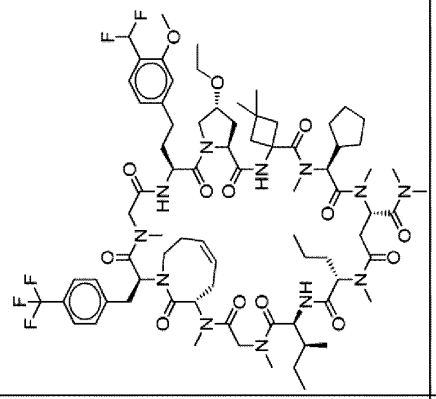
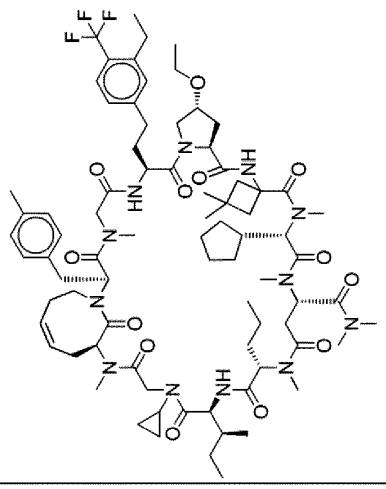
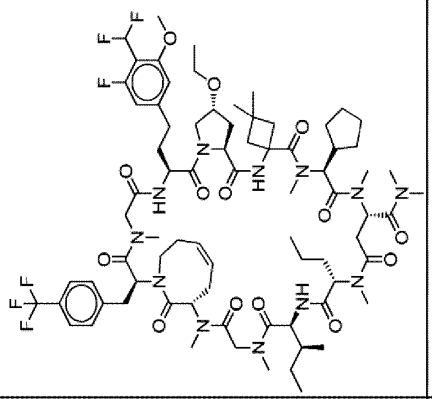
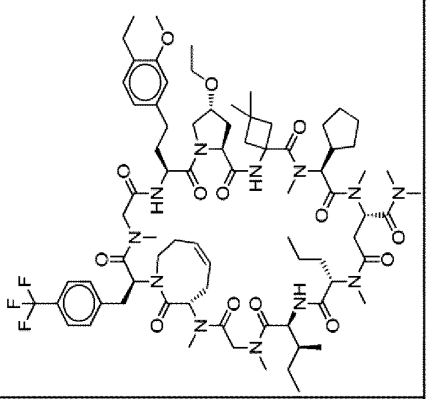
	
PP2848	PP2850
	
PP2847	PP2849

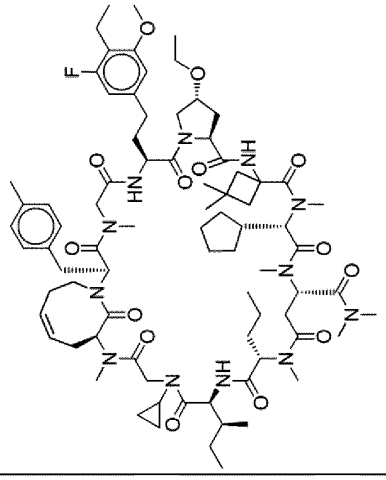
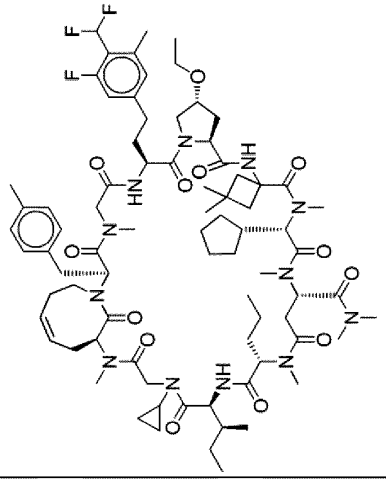
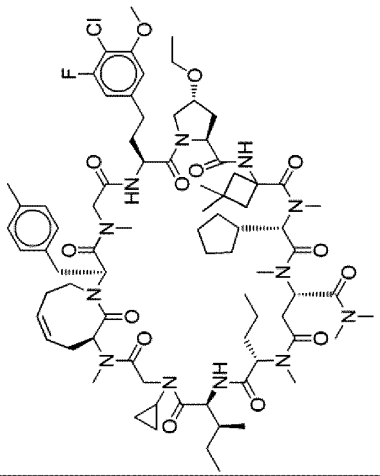
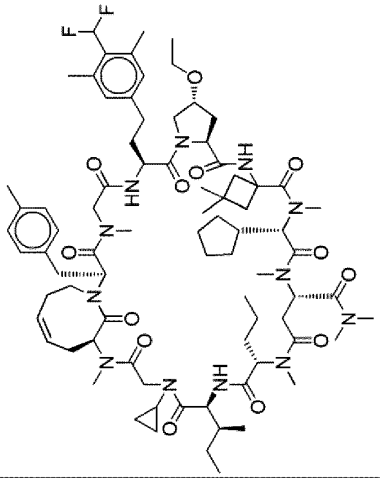
	
PP285 2	PP285 4
	
PP285 1	PP285 3

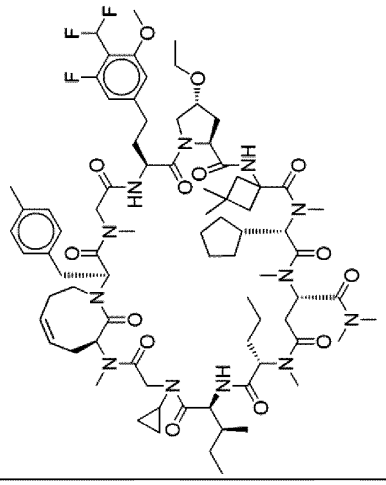
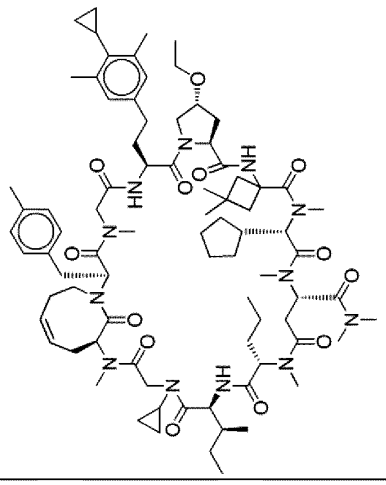
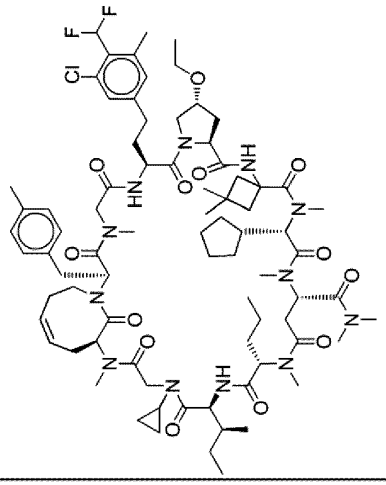
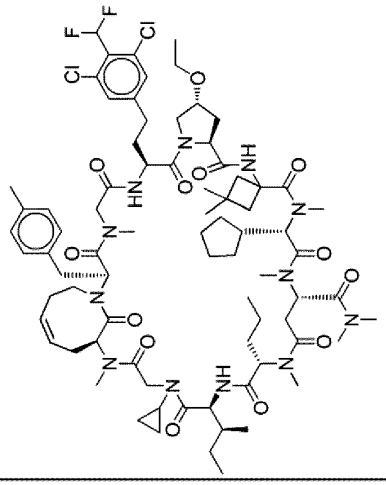
	
PP285 6	PP285 8
	
PP285 5	PP285 7

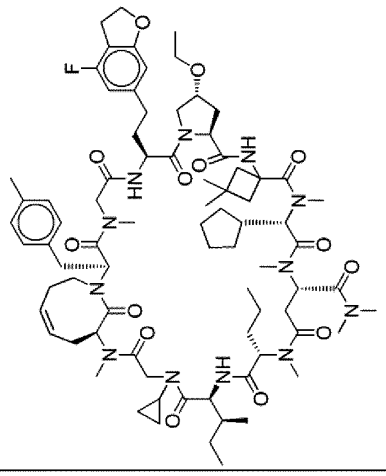
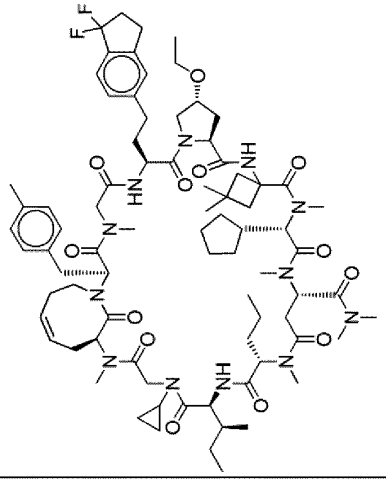
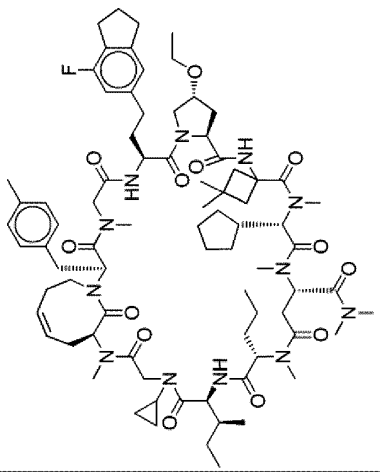
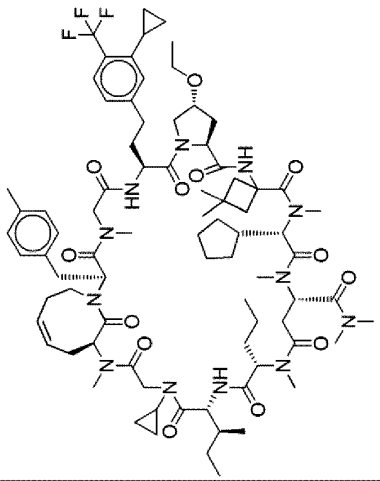
	
PP2860	PP2862
	
PP2859	PP2861

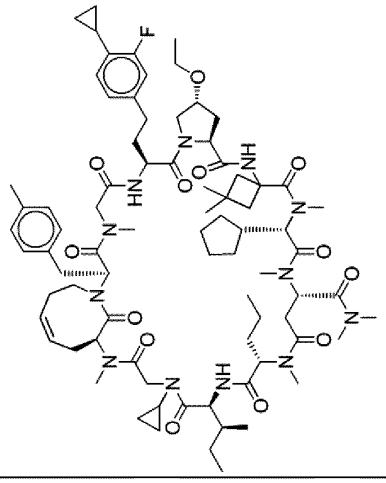
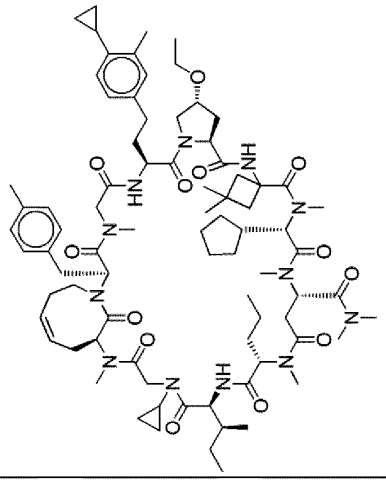
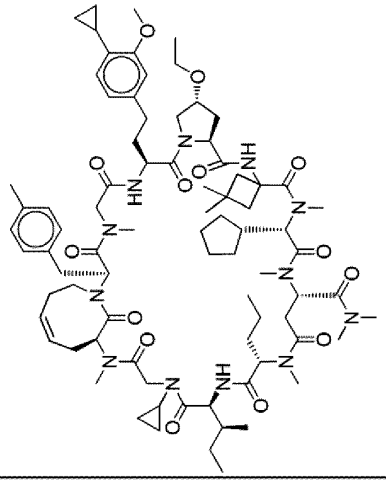
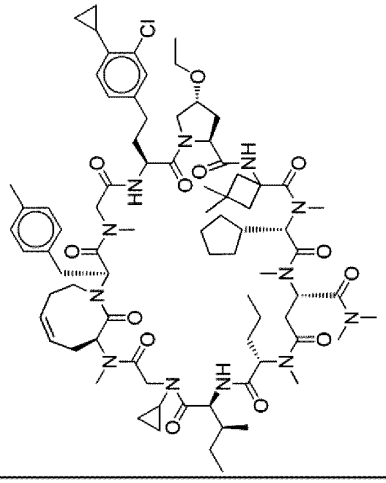
	
PP286 4	PP286 6
	
PP286 3	PP286 5

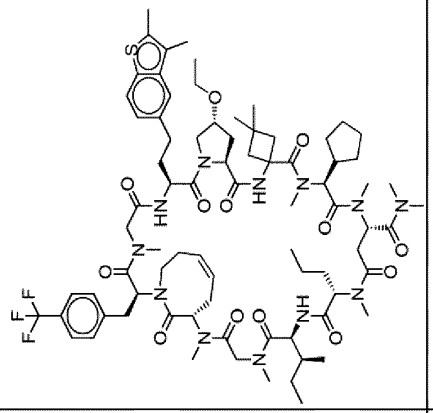
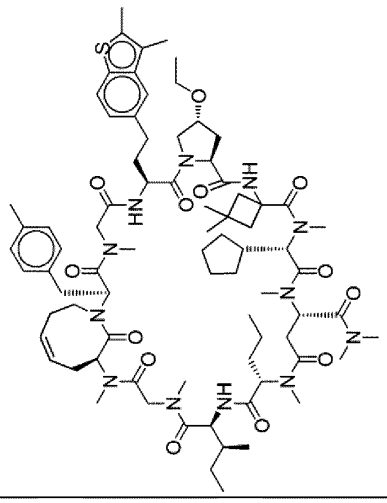
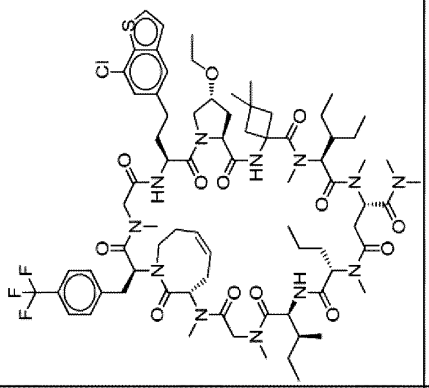
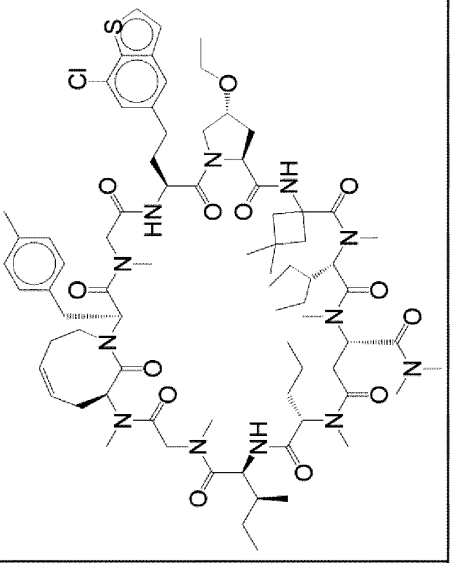
	
PP2868	PP2870
	
PP2867	PP2869

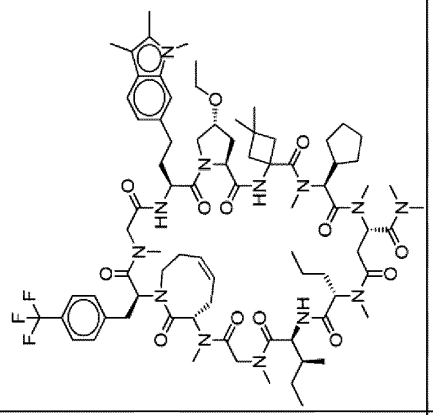
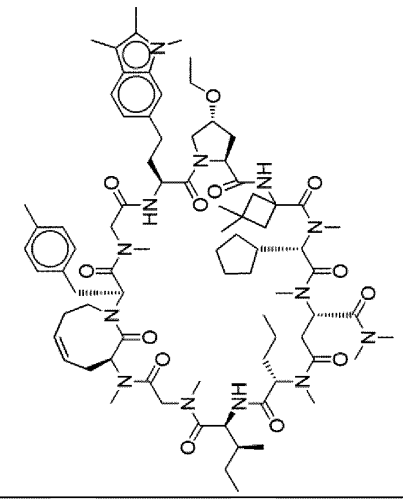
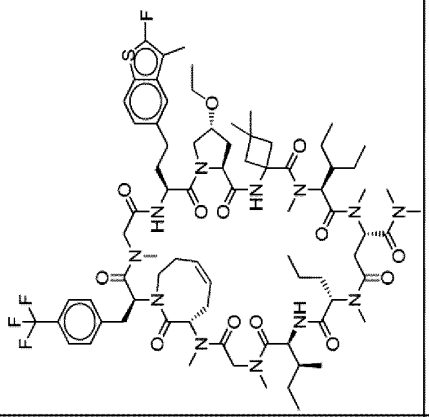
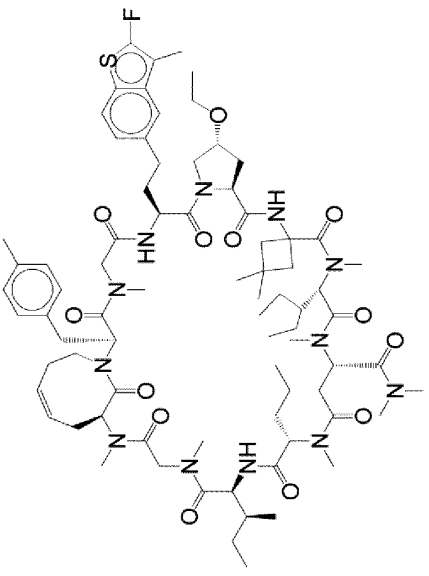
	
PP287 2	PP287 4
	
PP287 1	PP287 3

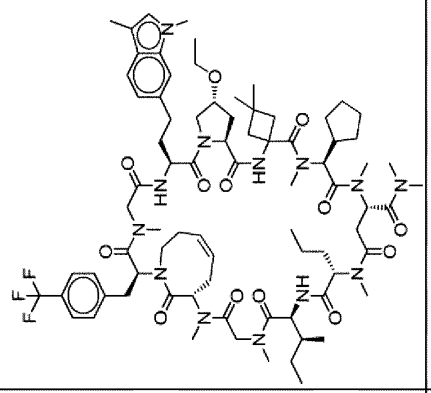
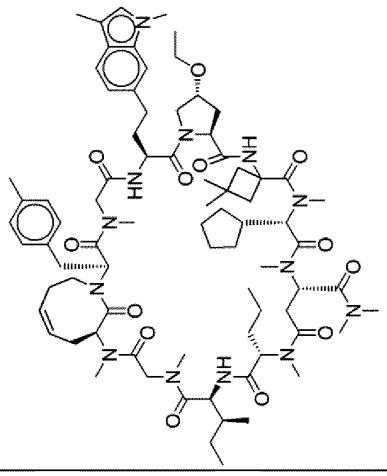
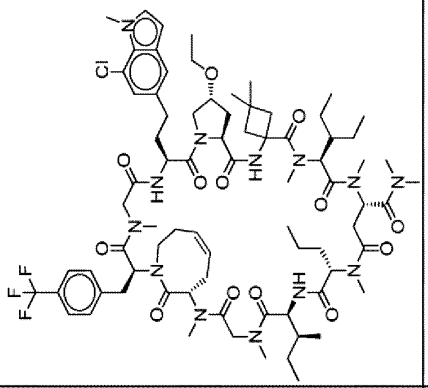
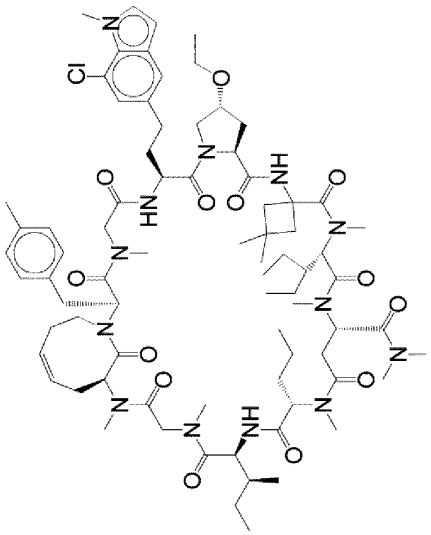
	
PP287 6	PP287 8
	
PP287 5	PP287 7

 PP2880	 PP2882
 PP2879	 PP2881

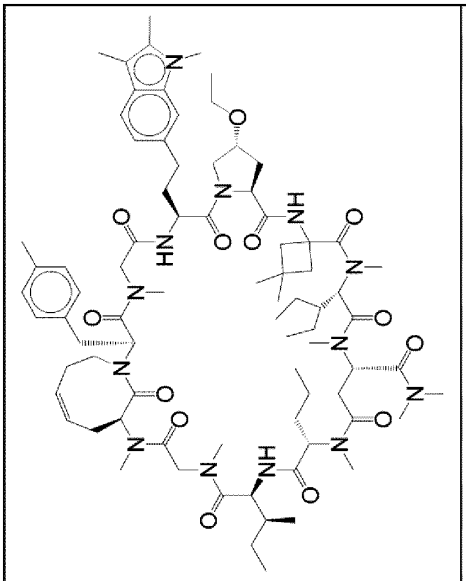
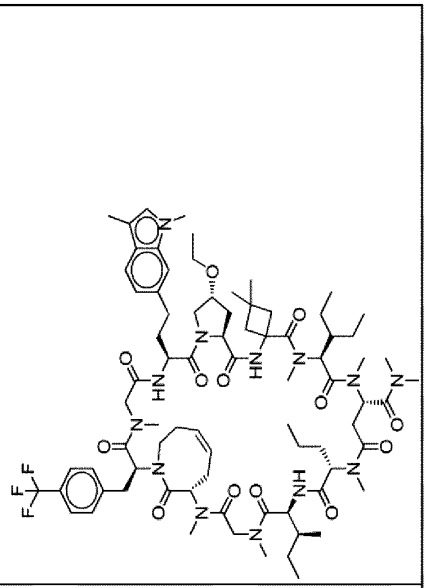
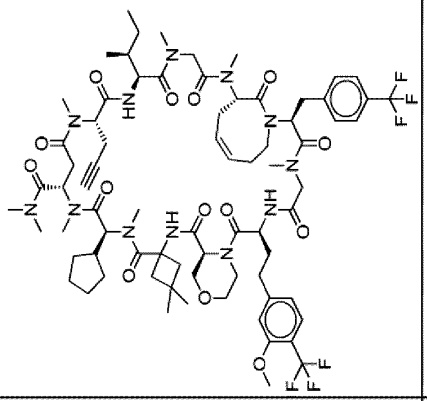
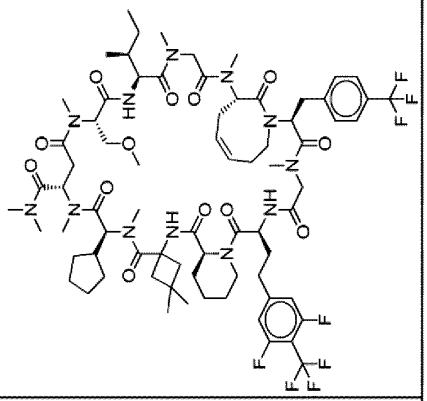
	
PP288 4	PP288 6
	
PP288 3	PP288 5

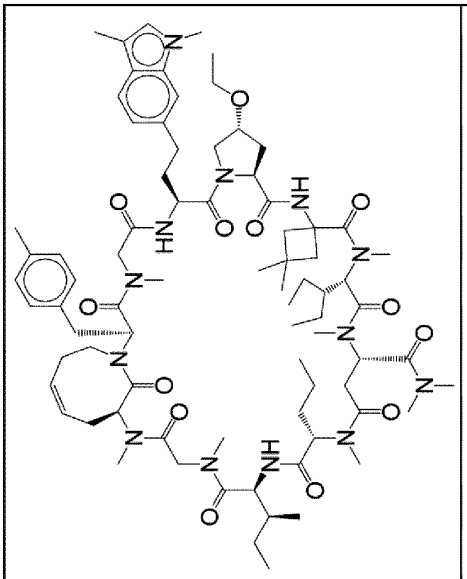
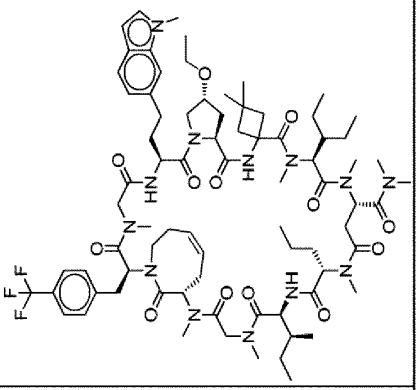
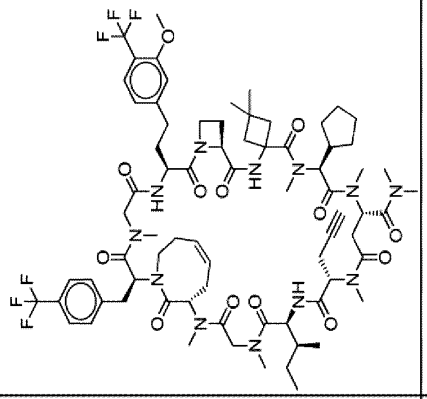
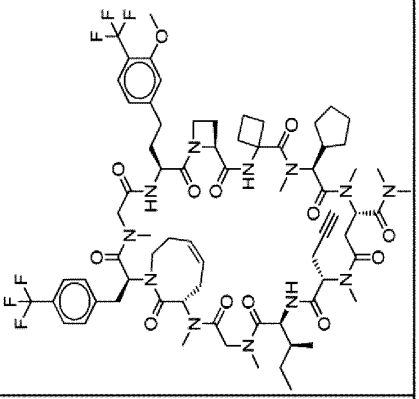
	
PP2889	PP2891
	
PP2888	PP2890

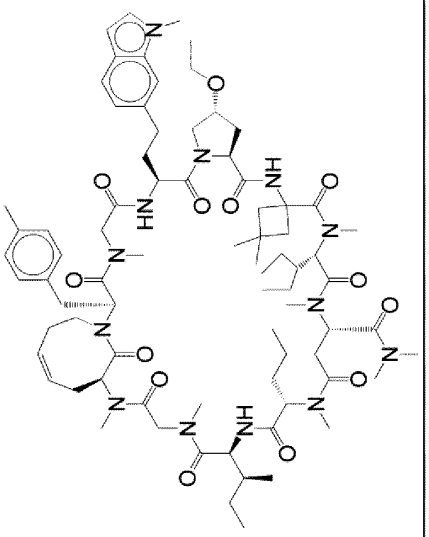
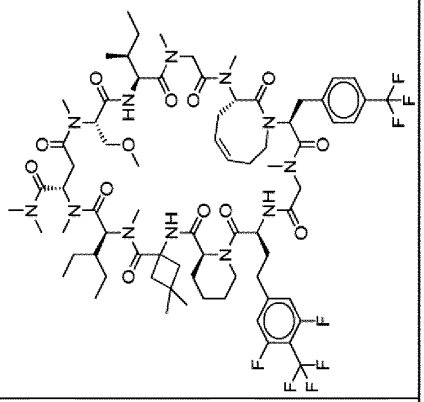
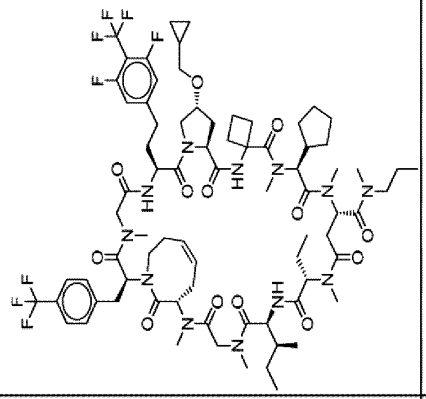
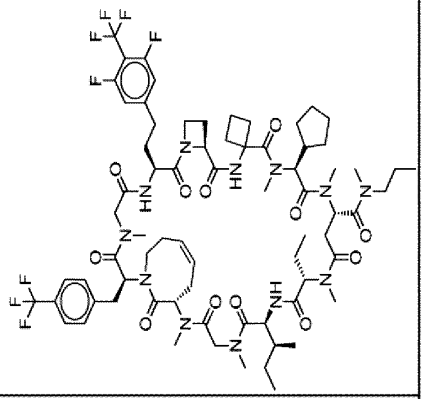
	
PP289 3	PP289 5
	
PP289 2	PP289 4

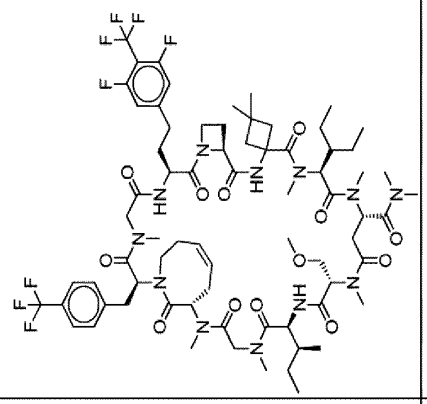
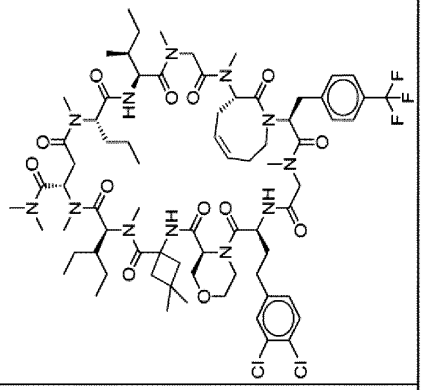
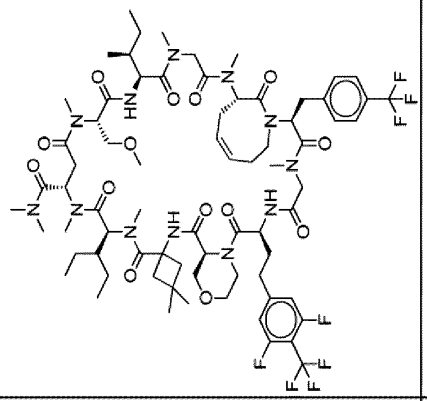
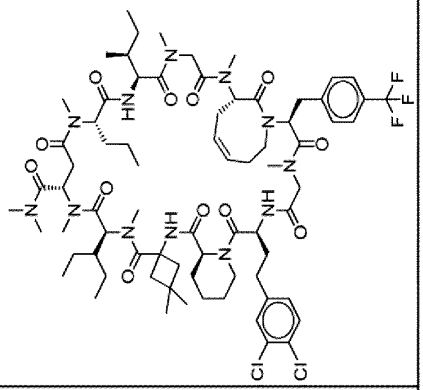
	
PP2897	PP2899
	
PP2896	PP2898

PP2901	PP2904
PP2900	PP2902

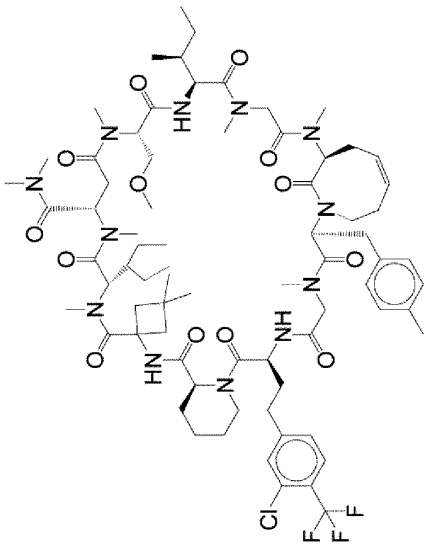
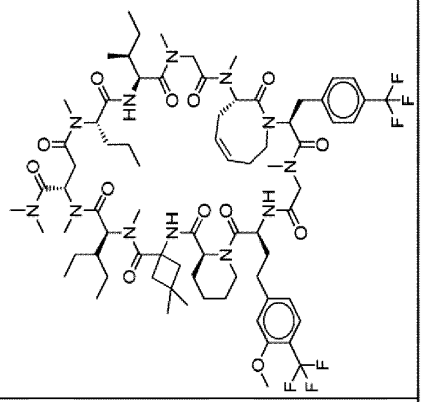
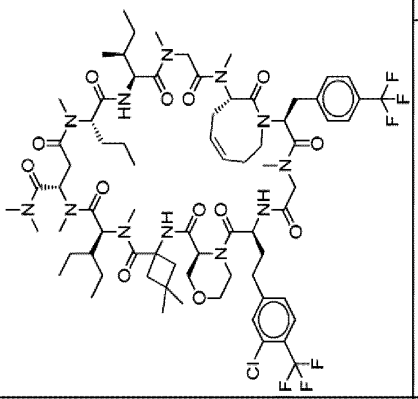
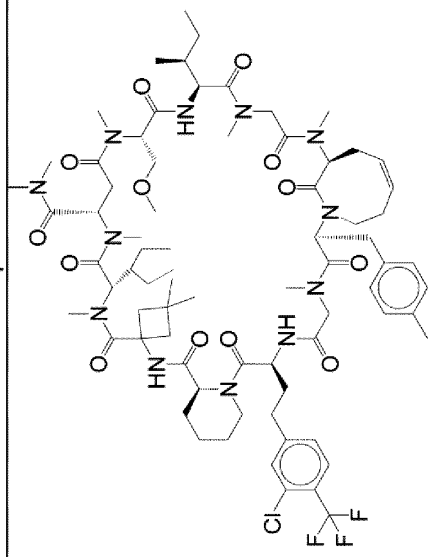
	
PP290 6	PP290 8
	
PP290 5	PP290 7

	
PP2910	PP2912
	
PP2909	PP2911

	
PP2914	PP2916
	
PP2913	PP2915

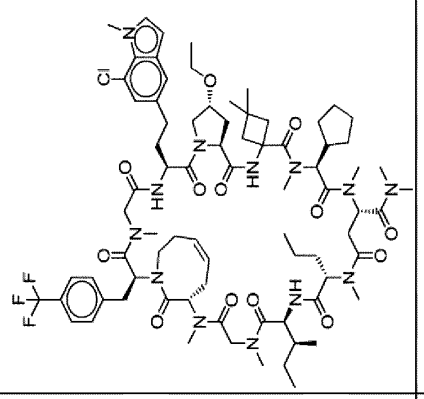
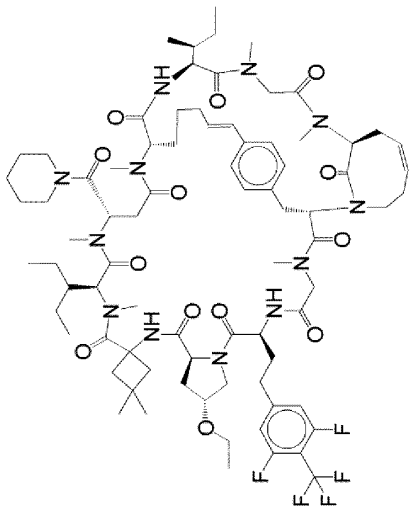
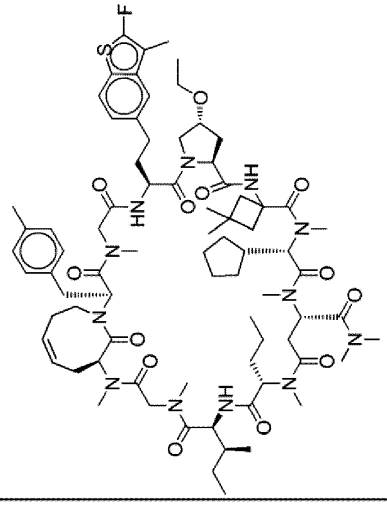
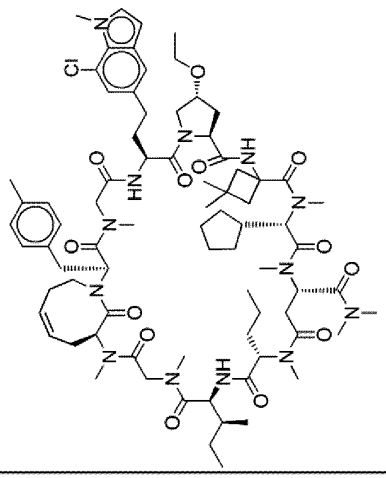
	
PP2918	PP2920
	
PP2917	PP2919

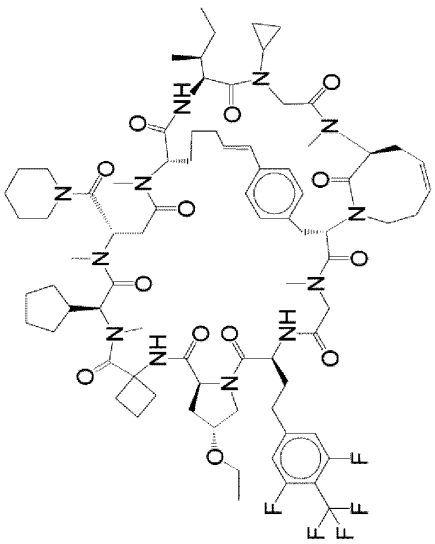
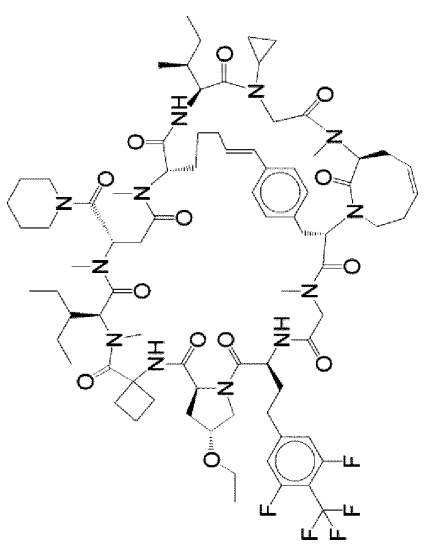
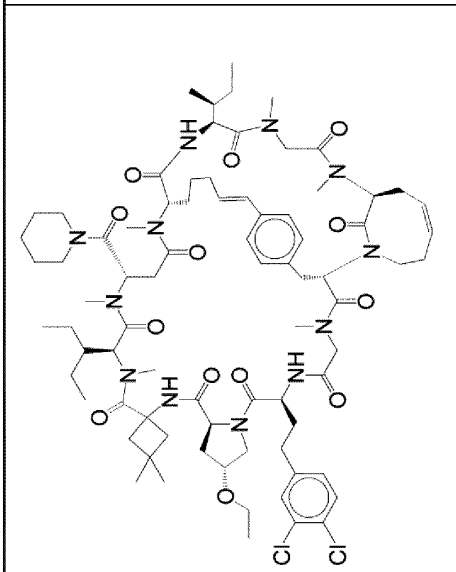
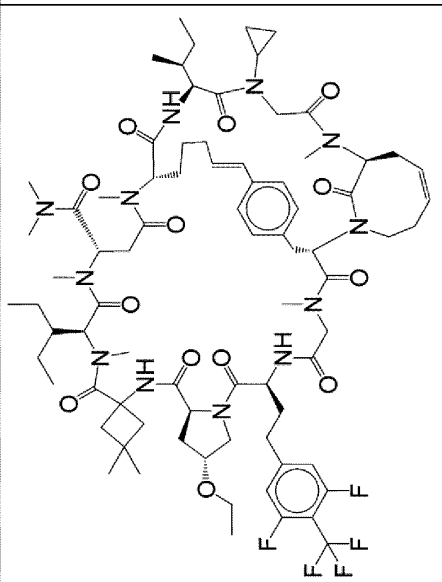
PP292 2	PP292 8
PP292 1	PP292 3

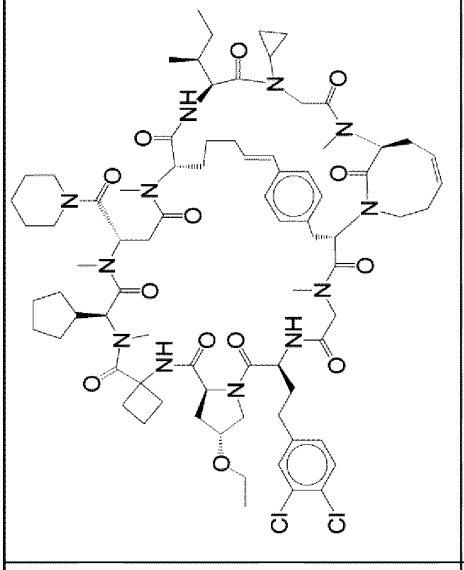
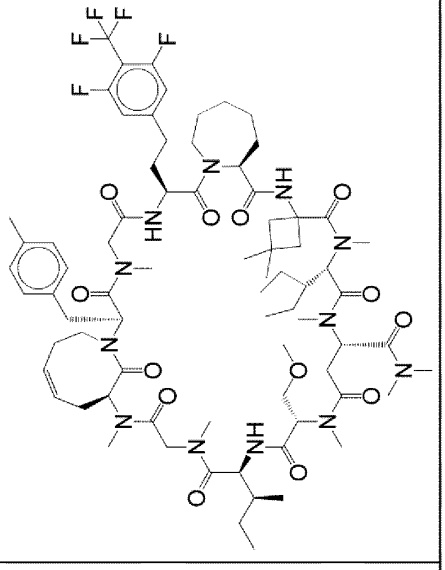
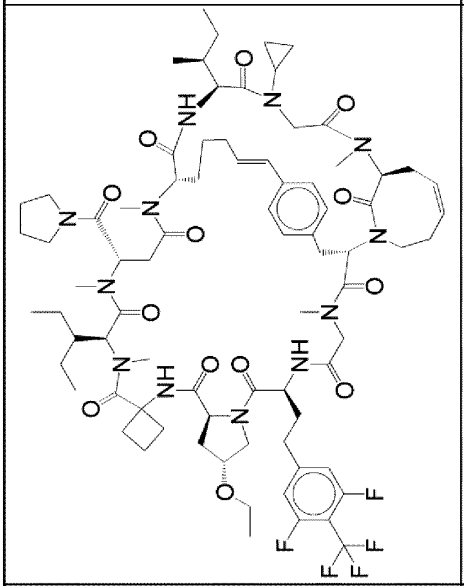
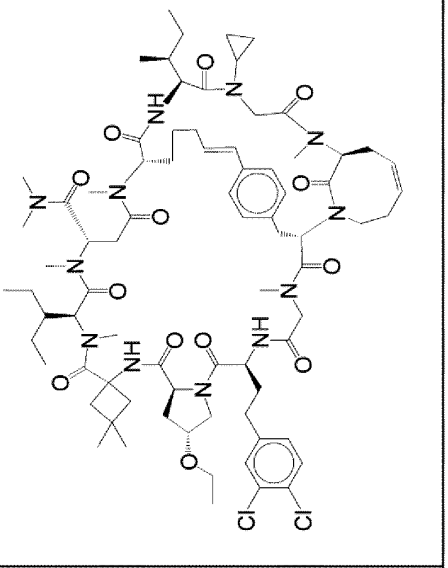
	
PP293 1	PP293 4
	
PP292 9	PP293 2

PP293 6	PP293 8
PP293 5	PP293 7

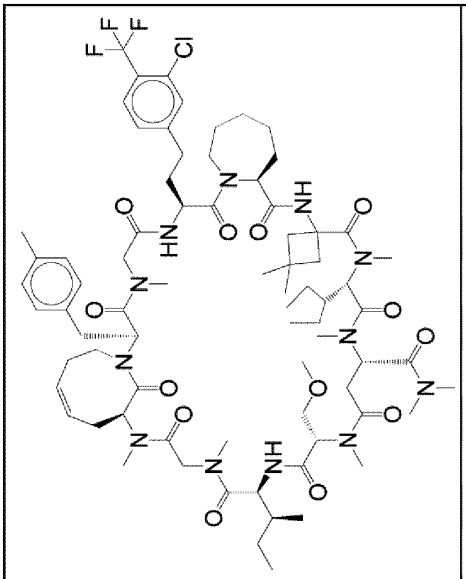
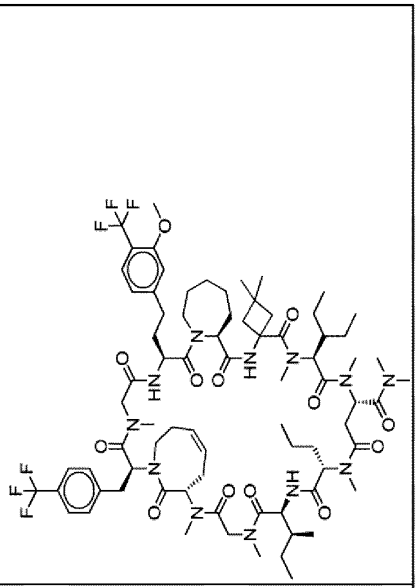
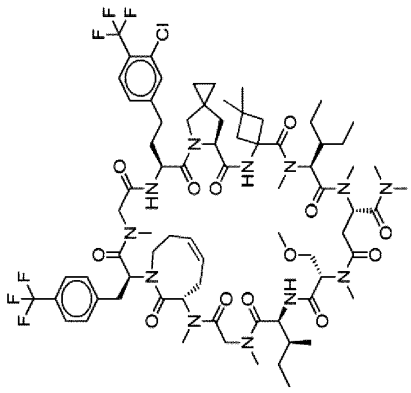
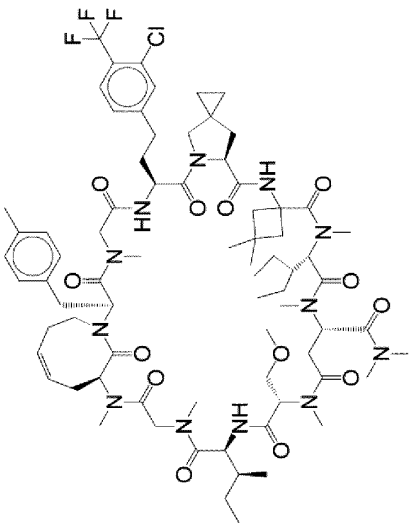
PP294 6	PP294 8
PP294 1	PP294 7

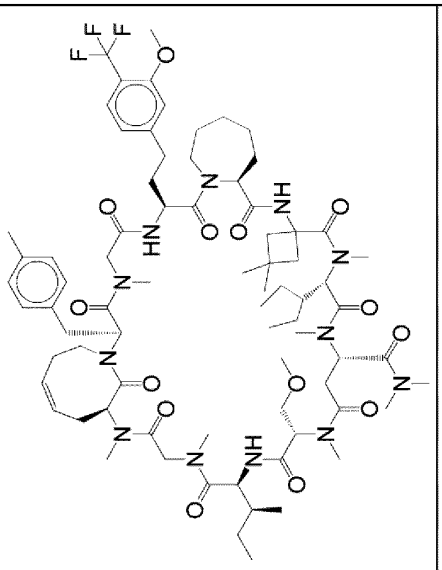
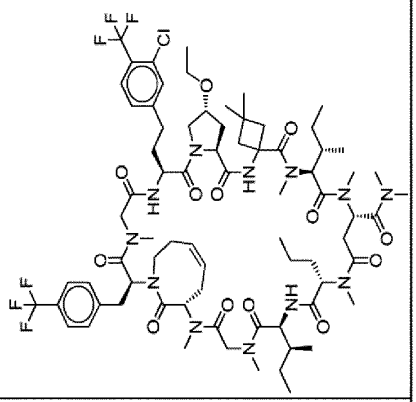
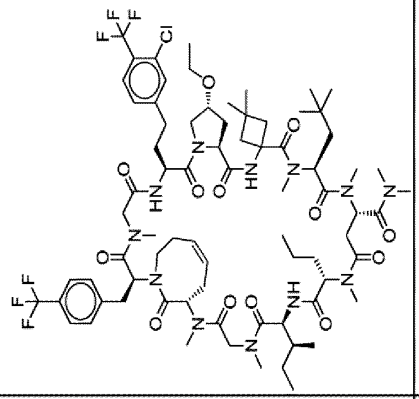
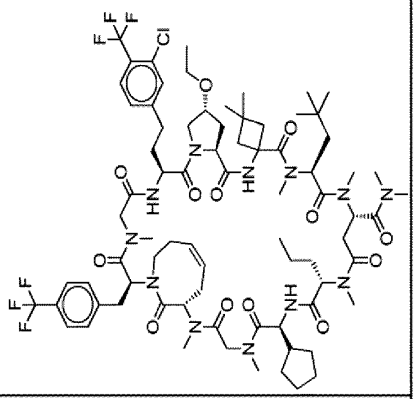
	
PP2950	PP2952
	
PP2949	PP2951

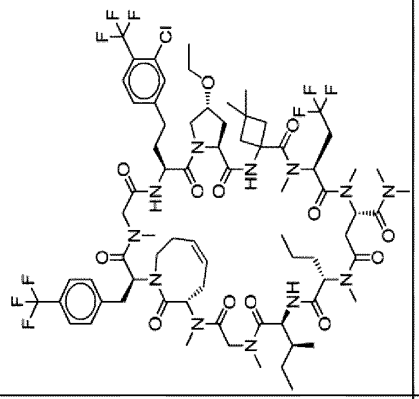
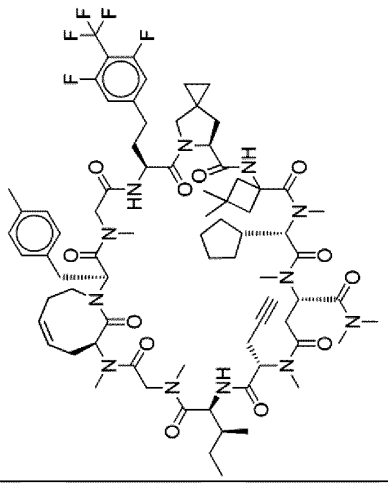
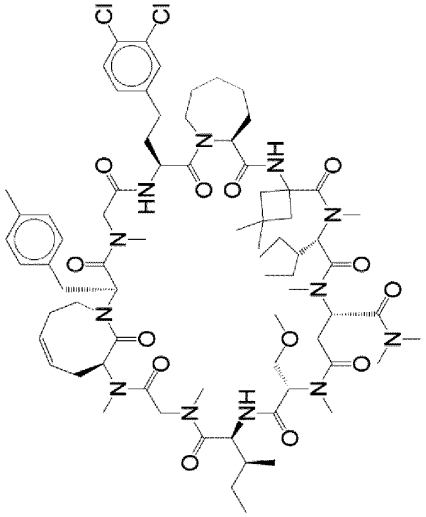
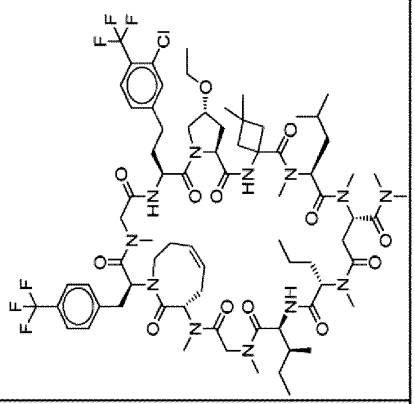
	
PP295 4	PP295 6
	
PP295 3	PP295 5

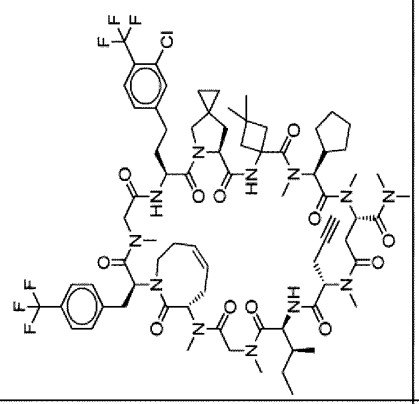
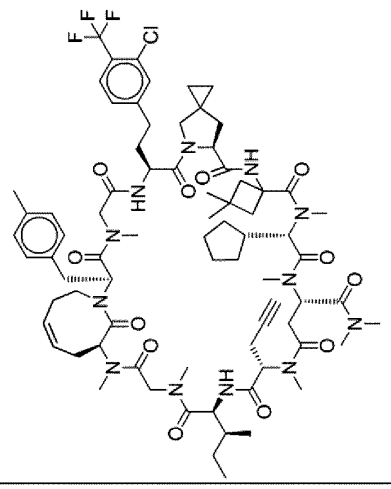
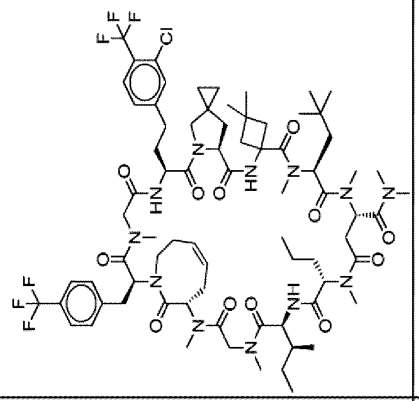
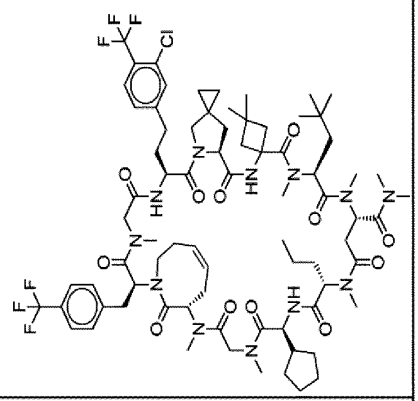
	
PP2958	PP2960
	
PP2957	PP2959

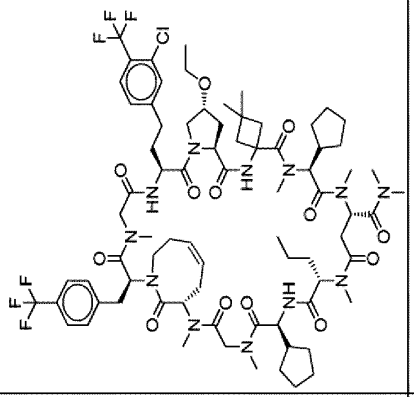
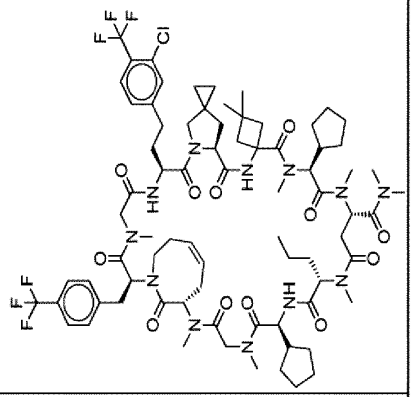
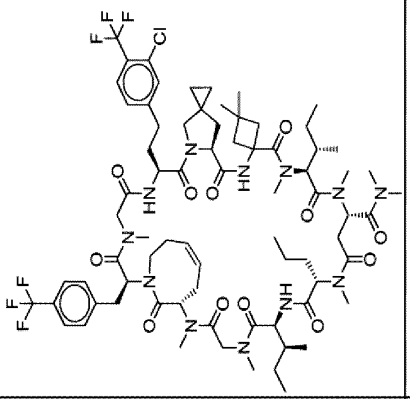
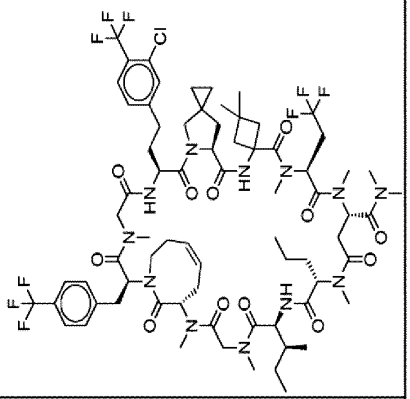
PP296 2	PP296 4
PP296 1	PP296 3

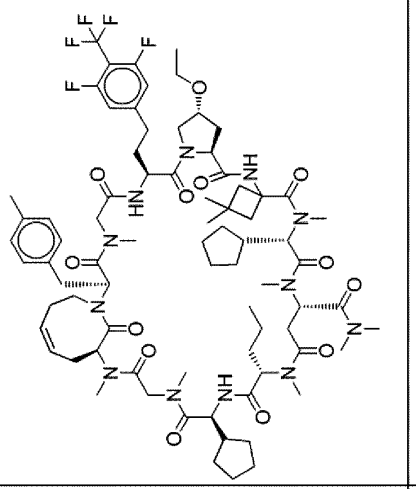
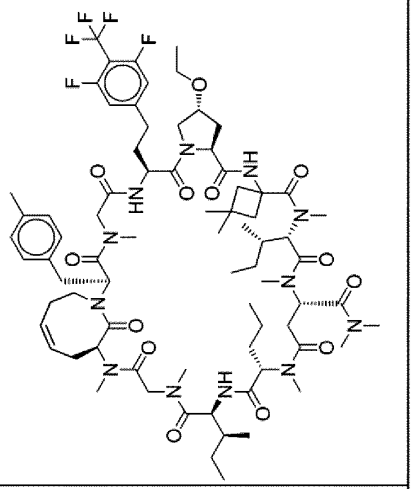
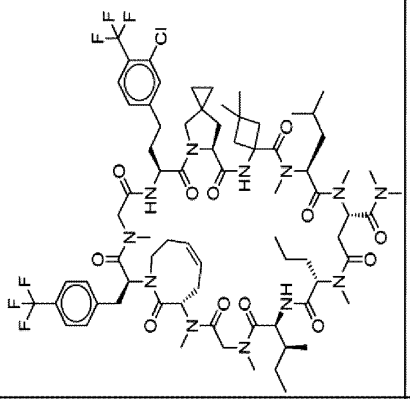
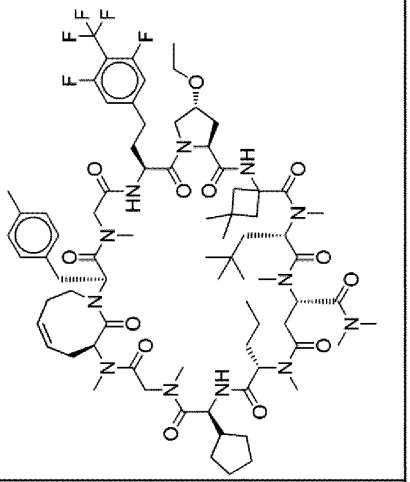
	
PP296 6	PP296 8
	
PP296 5	PP296 7

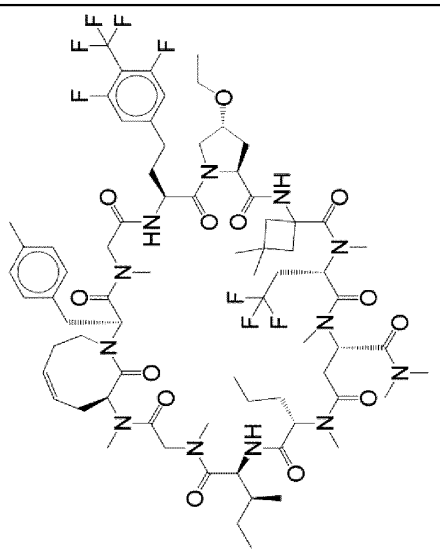
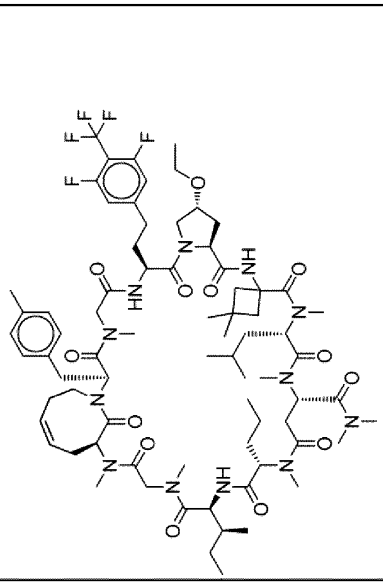
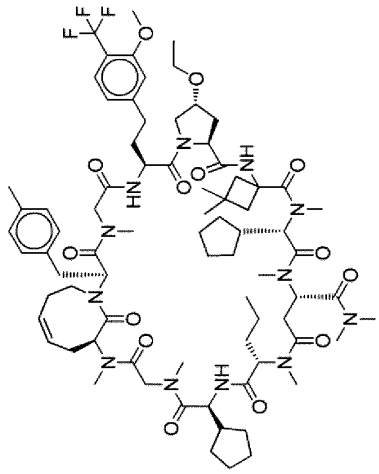
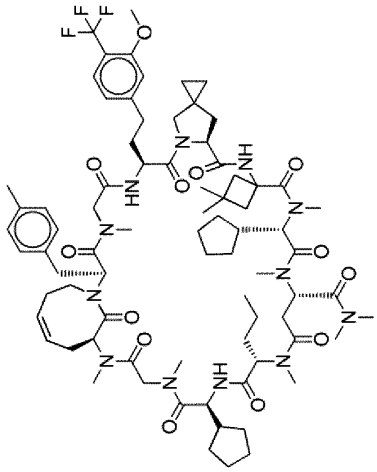
	
PP2970	PP2973
	
PP2969	PP2971

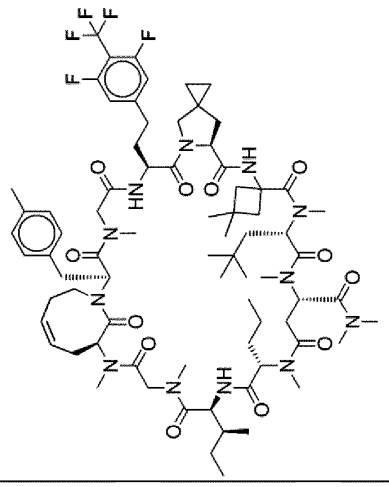
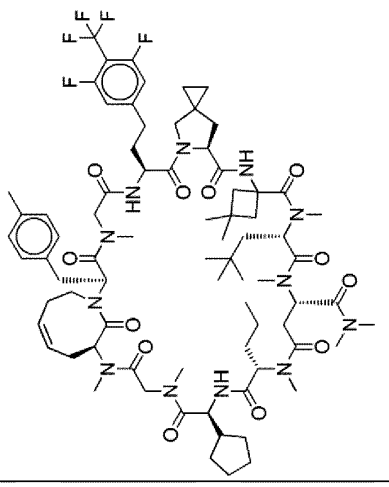
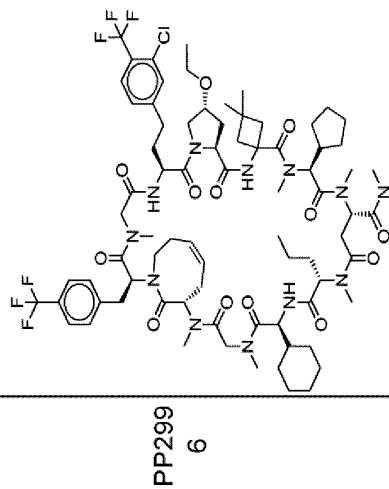
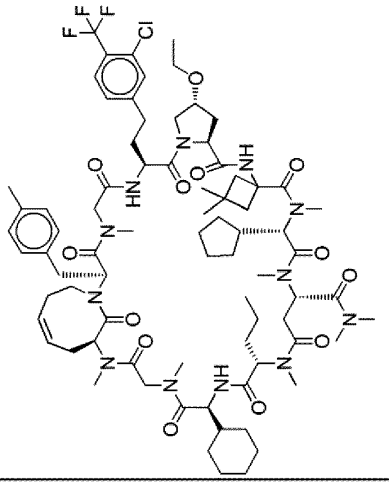
	
PP297 5	PP297 8
	
PP297 4	PP297 7

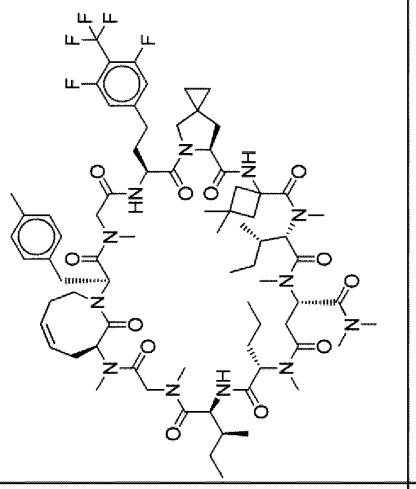
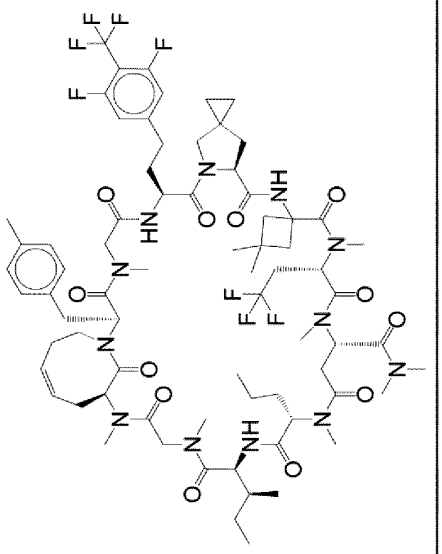
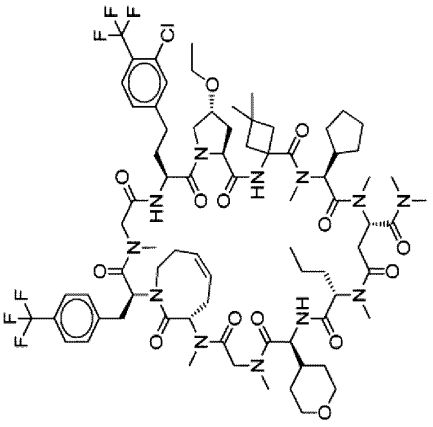
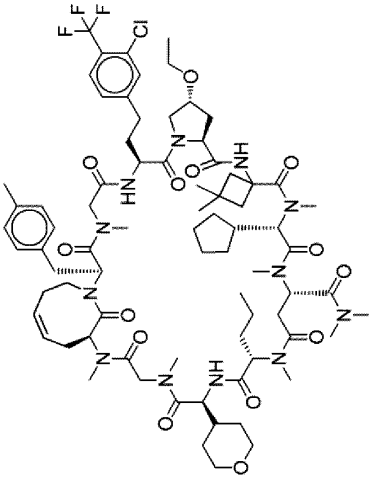
	
PP2980	PP2982
	
PP2979	PP2981

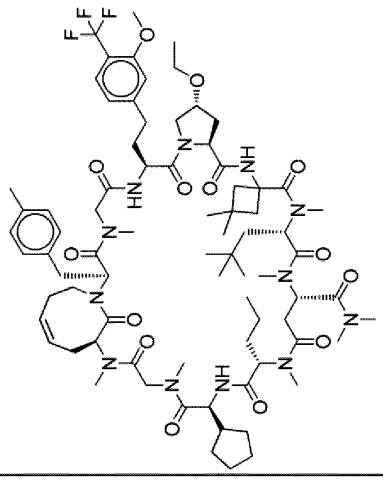
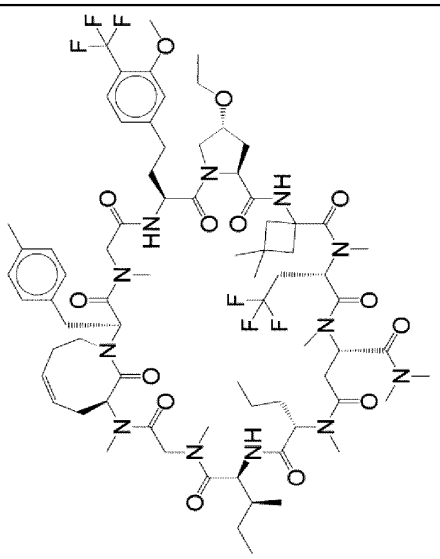
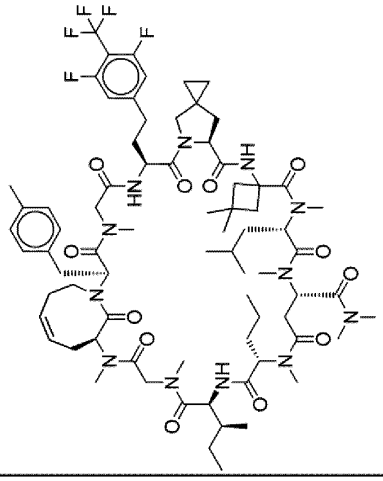
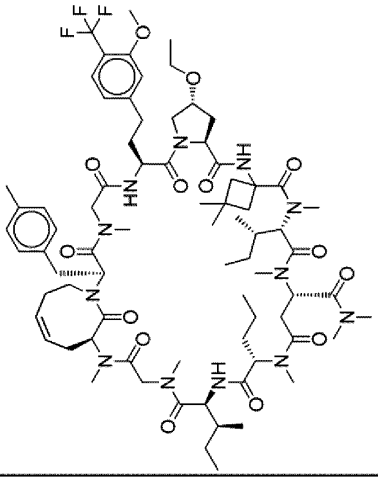
	
PP298 4	PP298 6
	
PP298 3	PP298 5

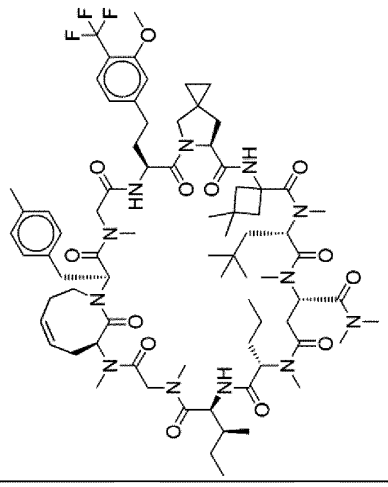
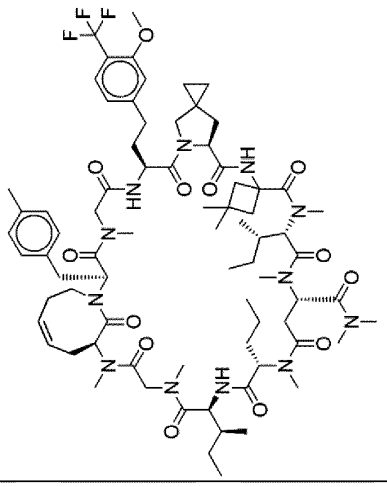
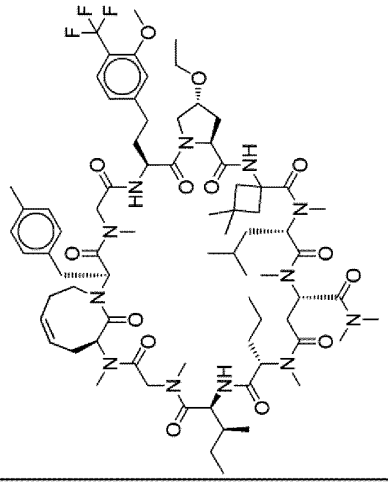
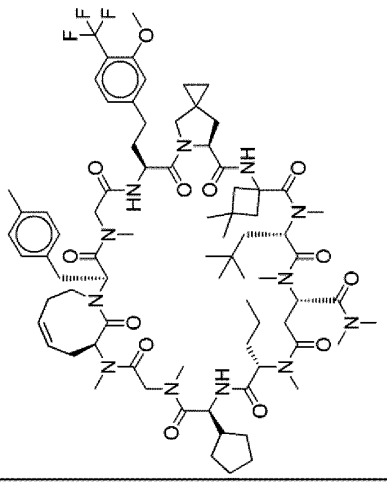
	
PP298 8	PP299 1
	
PP298 7	PP298 9

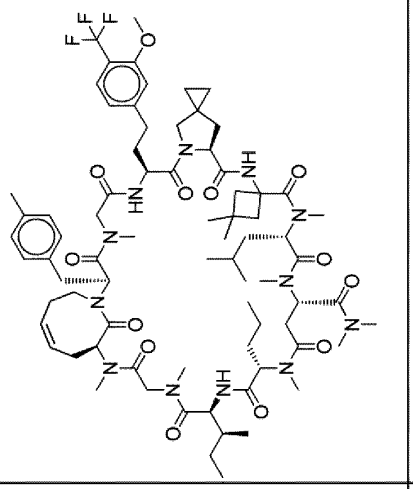
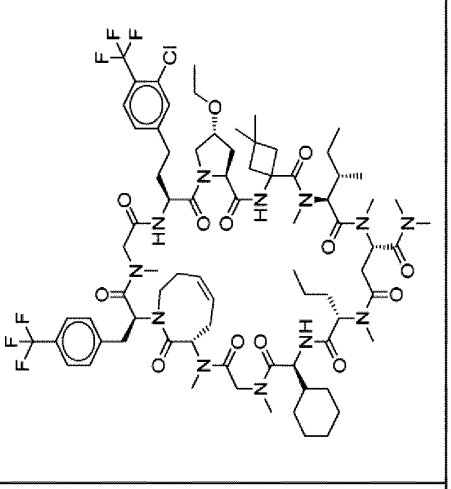
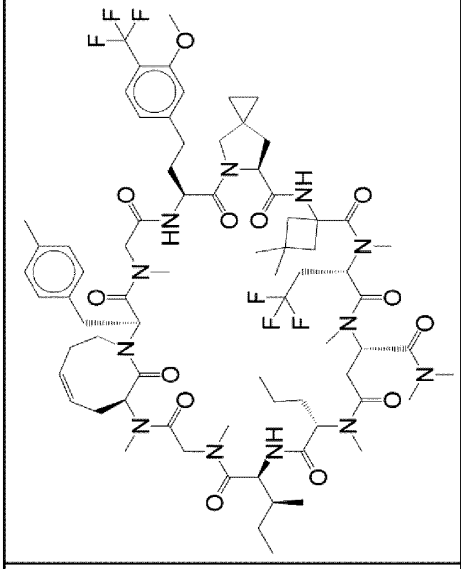
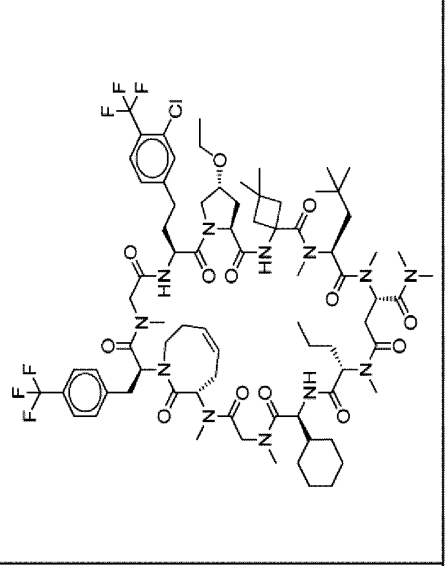
	
PP299 3	PP299 5
	
PP299 2	PP299 4

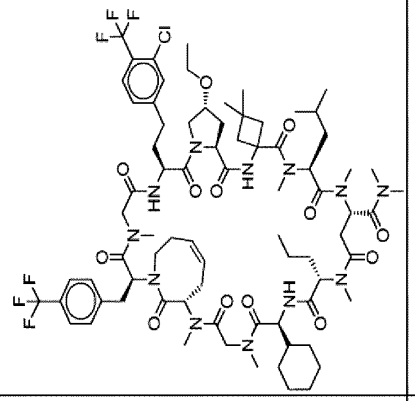
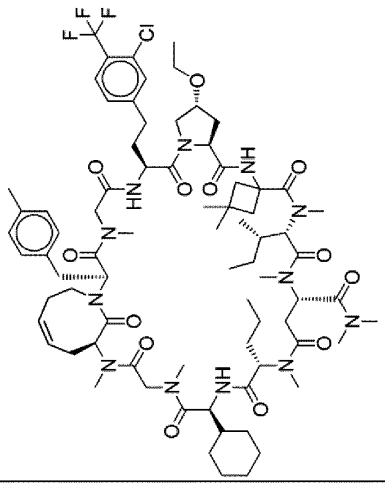
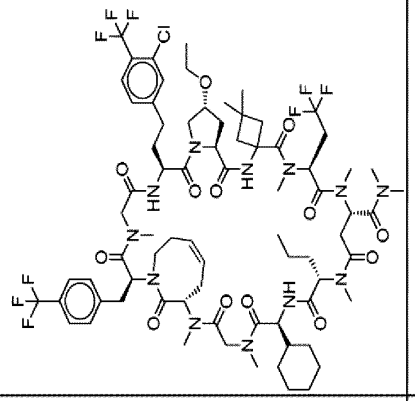
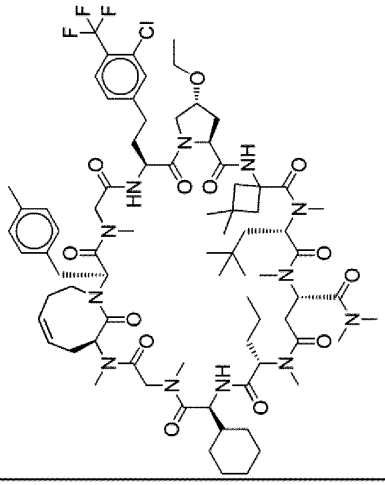
	
PP299 7	PP299 9
	
PP299 6	PP299 8

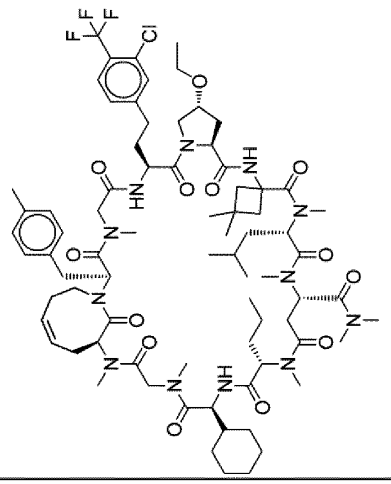
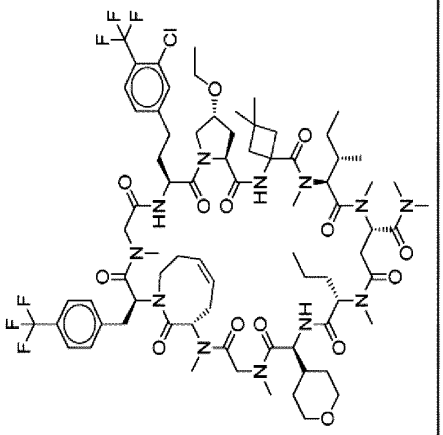
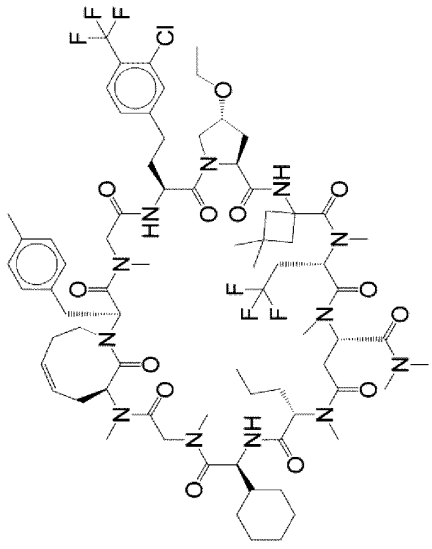
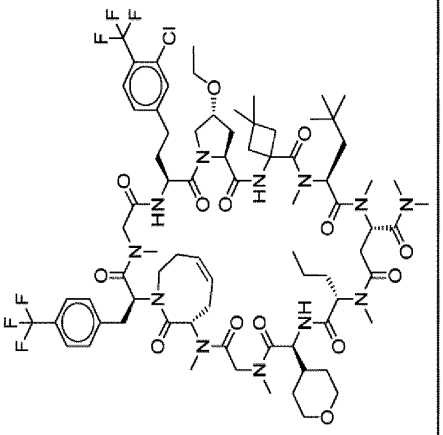
	
PP3001	PP3003
	
PP3000	PP3002

	
PP300 5	PP300 7
	
PP300 4	PP300 6

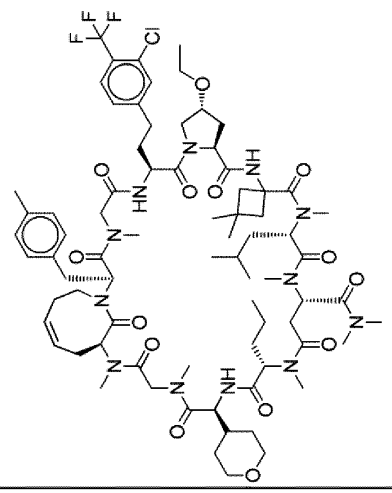
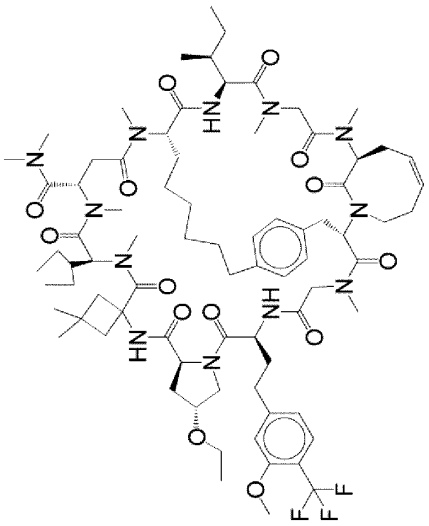
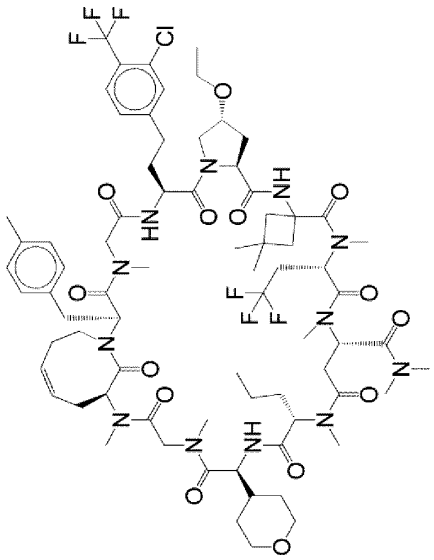
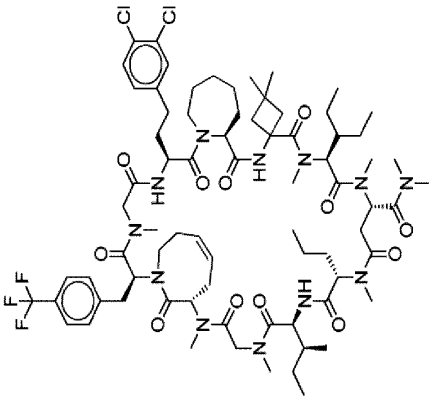
	
PP3009	PP3011
	
PP3008	PP3010

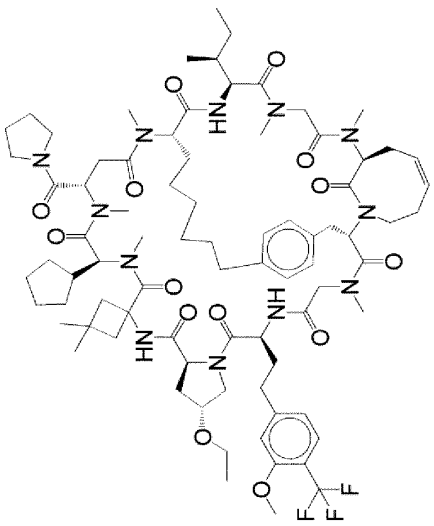
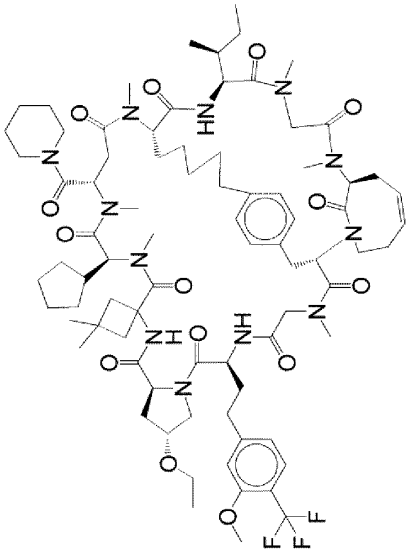
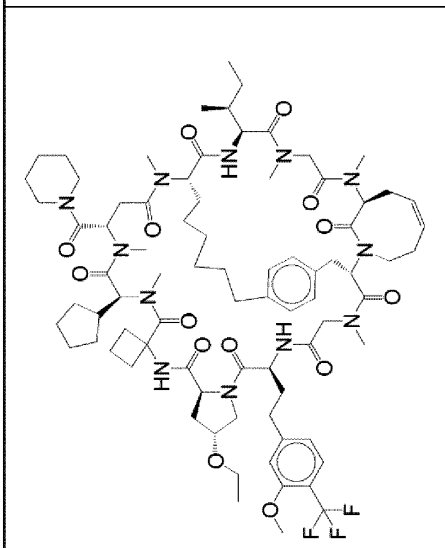
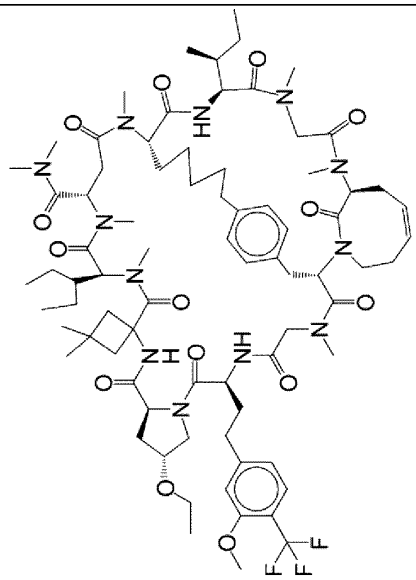
	
PP301 3	PP301 5
	
PP301 2	PP301 4

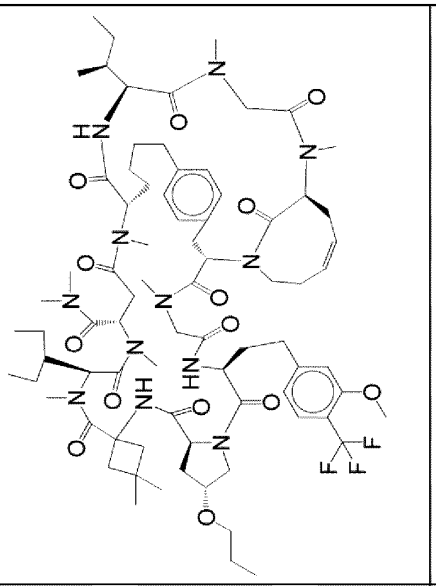
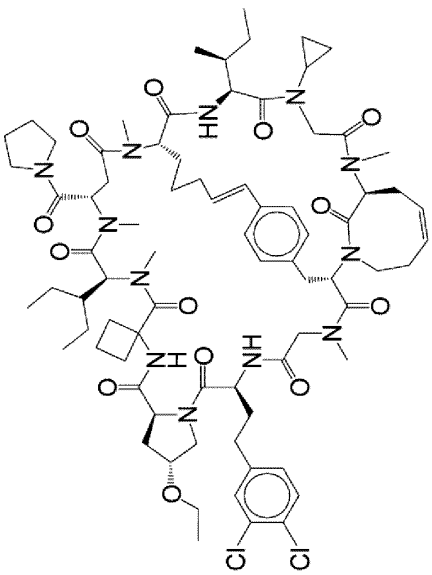
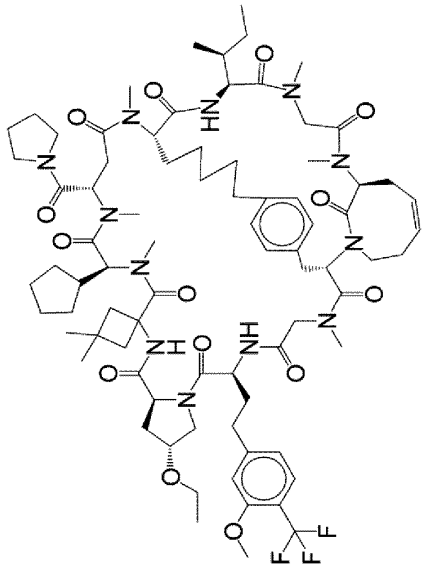
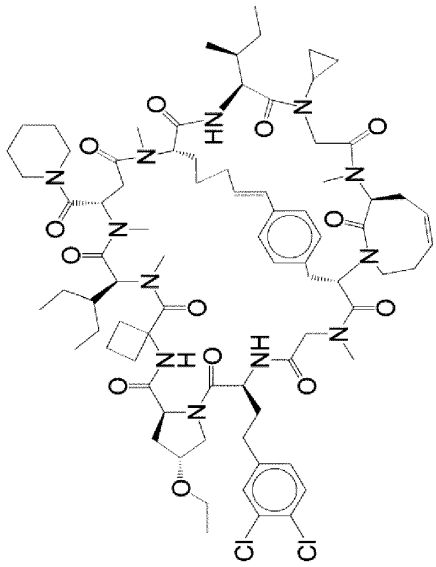
	
PP301 7	PP301 9
	
PP301 6	PP301 8

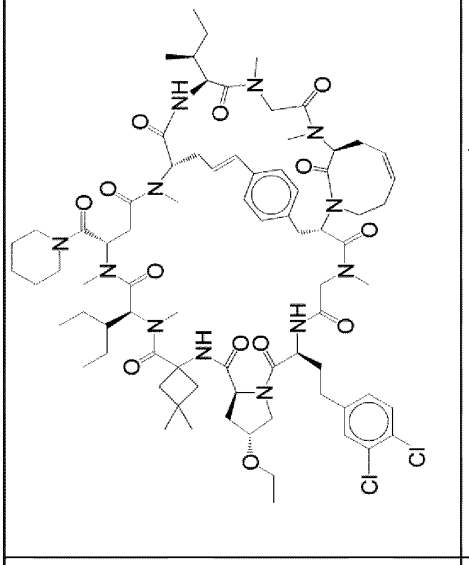
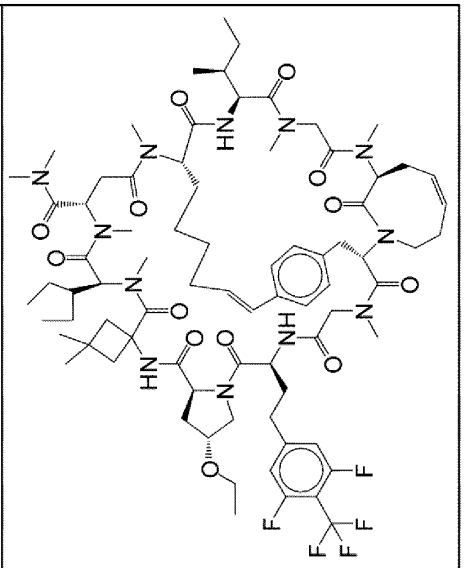
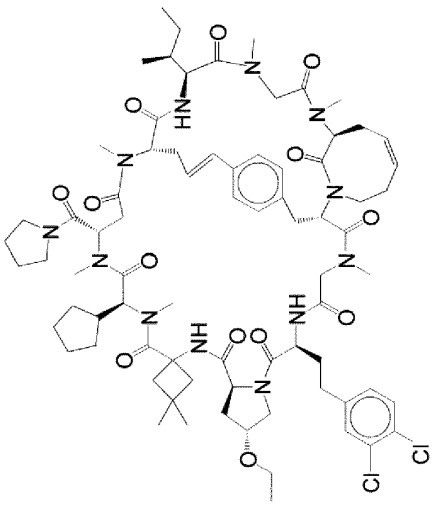
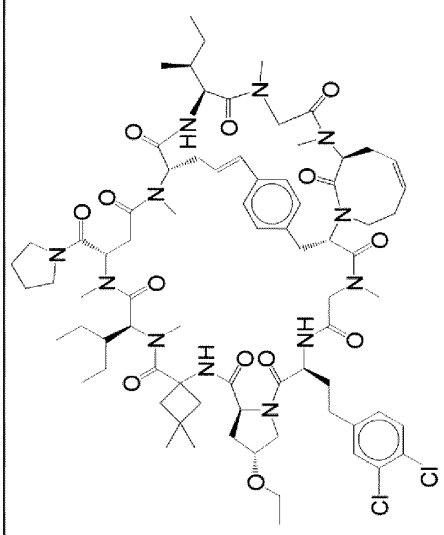
	
PP302 1	PP302 3
	
PP302 0	PP302 2

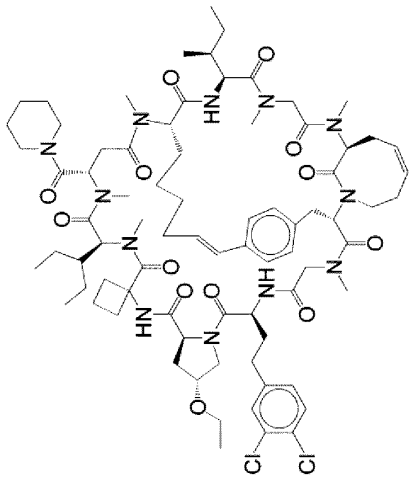
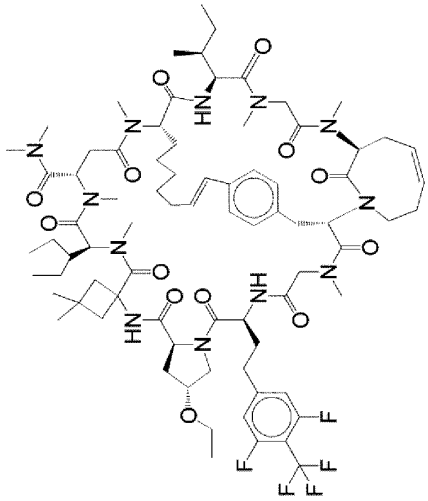
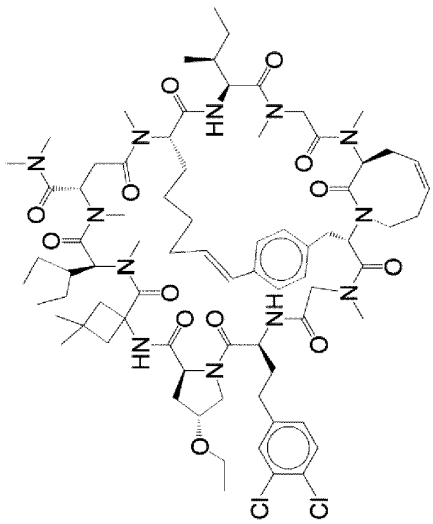
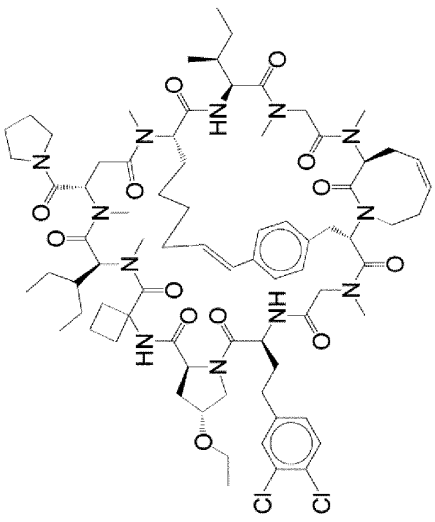
PP302 5	PP302 7
PP302 4	PP302 6

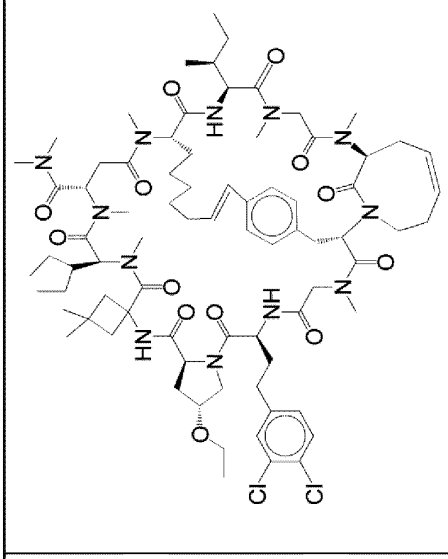
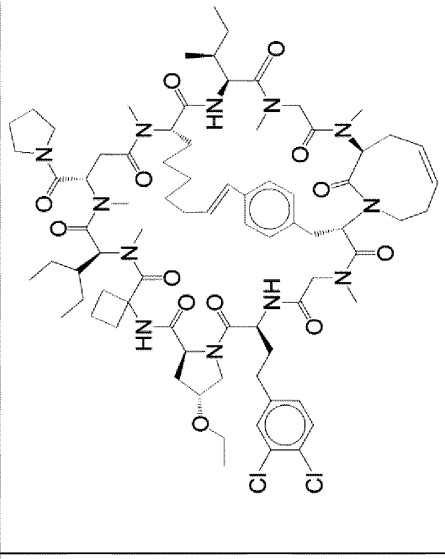
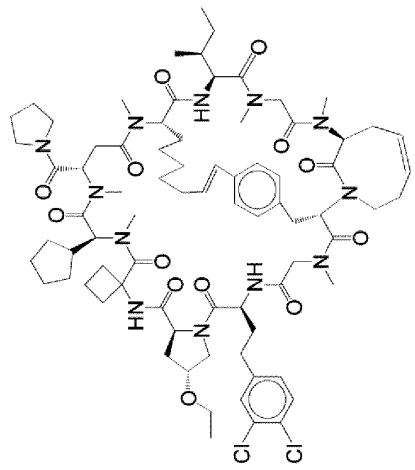
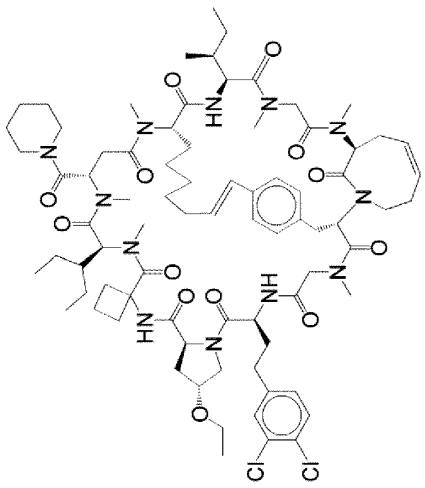
	
PP302 9	PP303 2
	
PP302 8	PP303 1

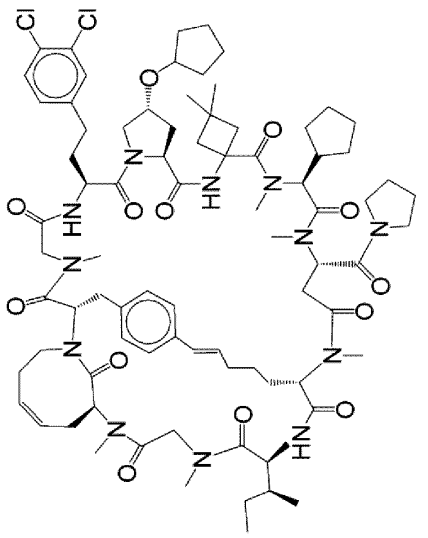
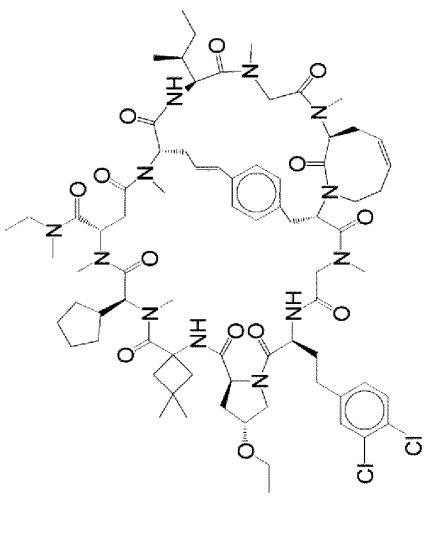
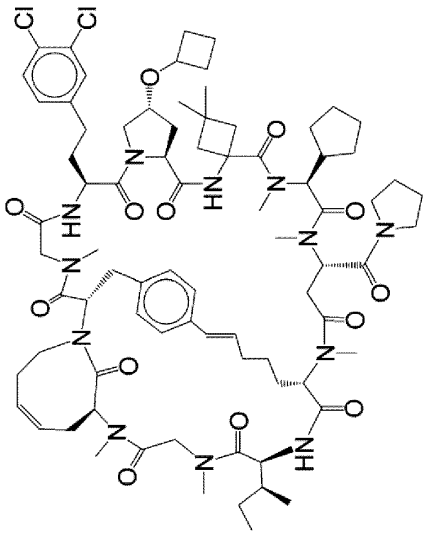
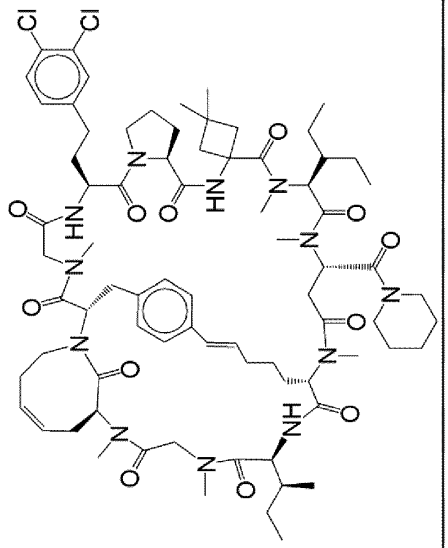
	
PP303 4	PP303 6
	
PP303 3	PP303 5

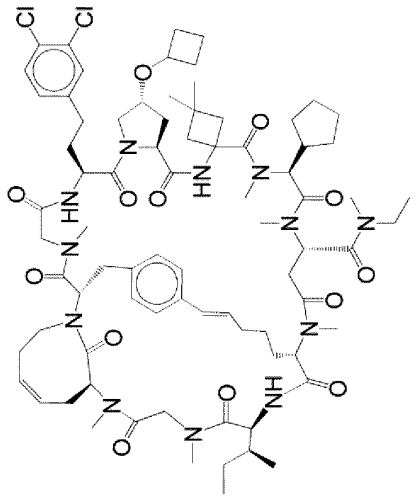
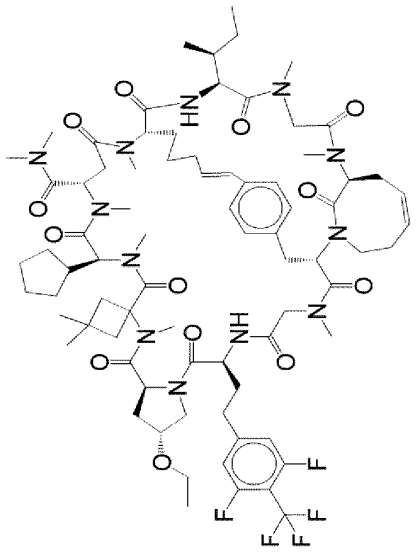
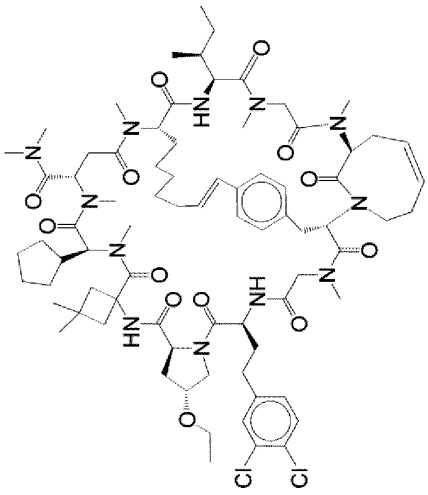
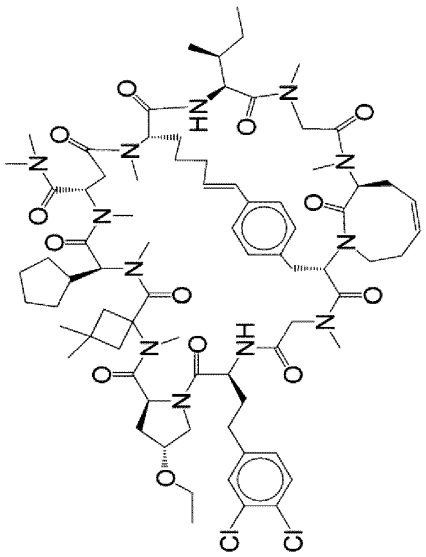
	
PP3038	PP3040
	
PP3037	PP3039

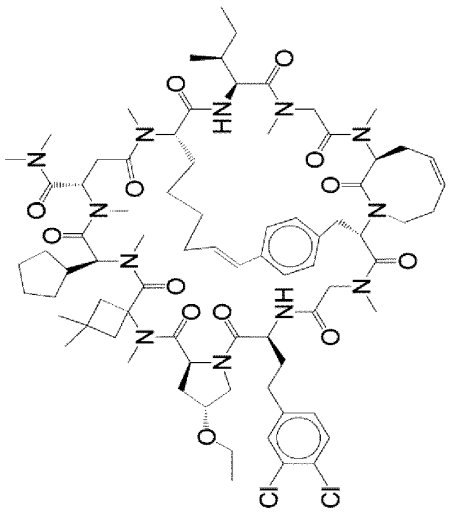
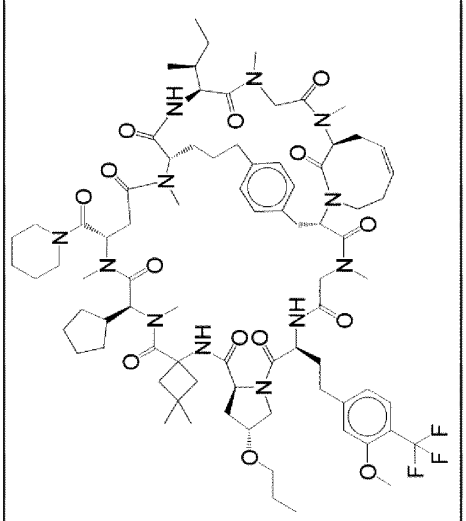
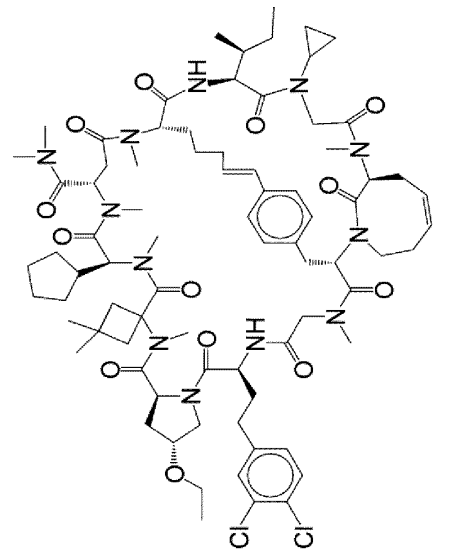
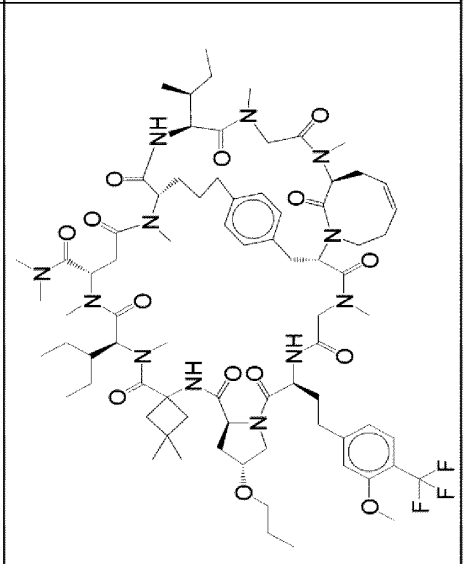
	
PP304 2	PP304 4
	
PP304 1	PP304 3

	
PP304 6	PP304 8
	
PP304 5	PP304 7

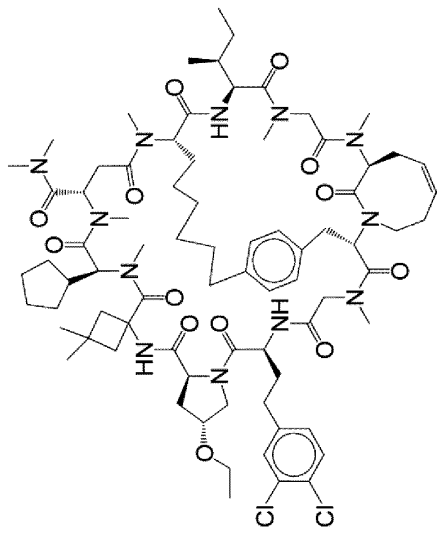
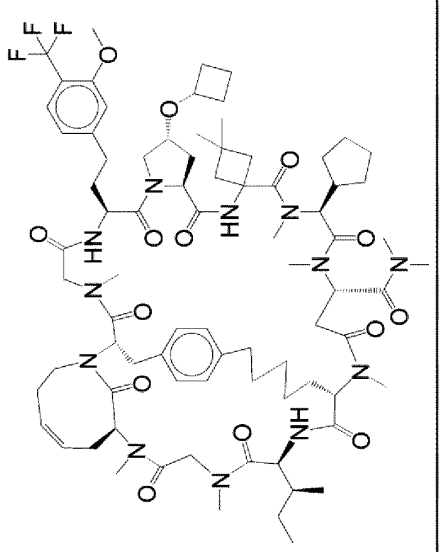
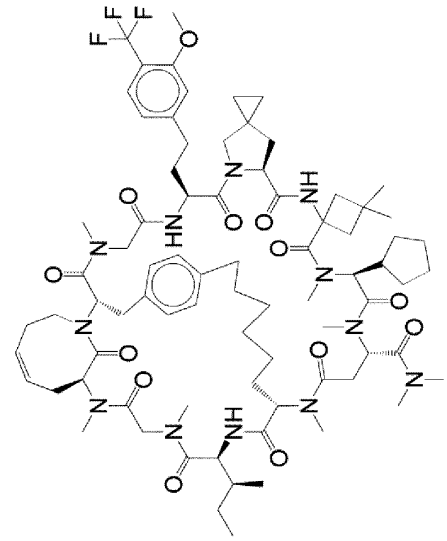
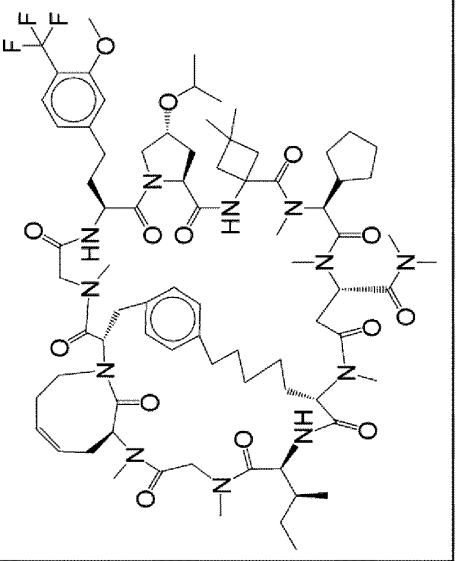
	
PP3050	PP3052
	
PP3049	PP3051

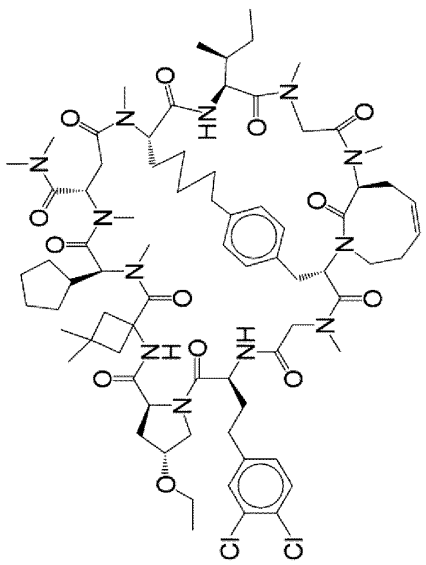
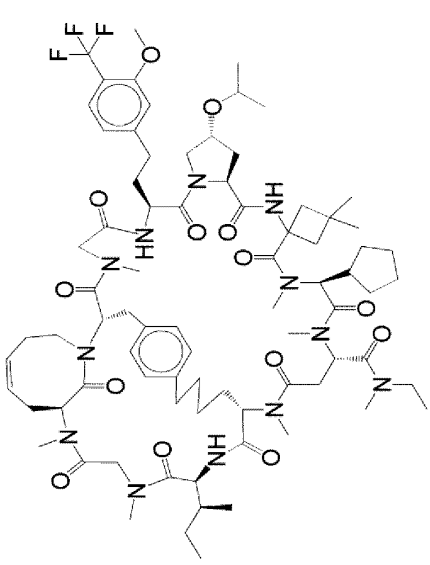
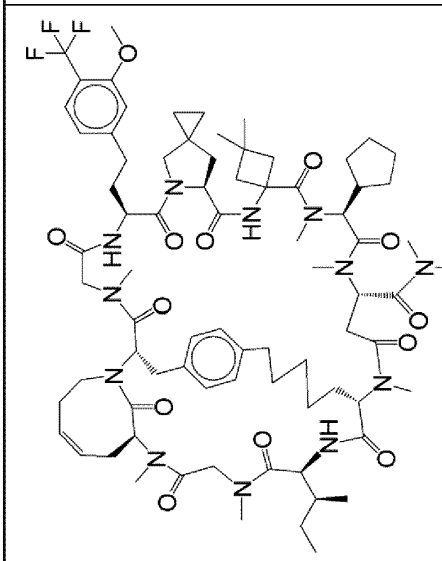
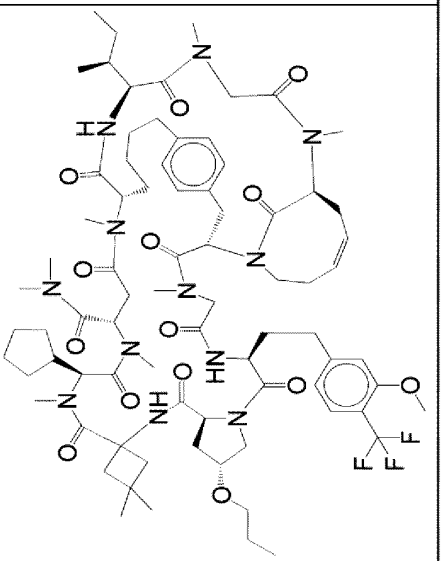
	
PP305 4	PP305 6
	
PP305 3	PP305 5

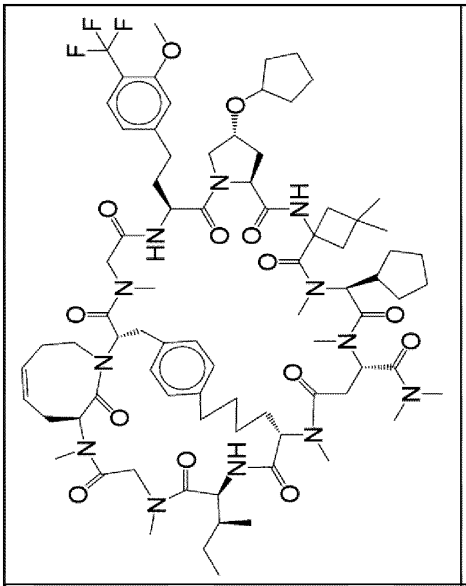
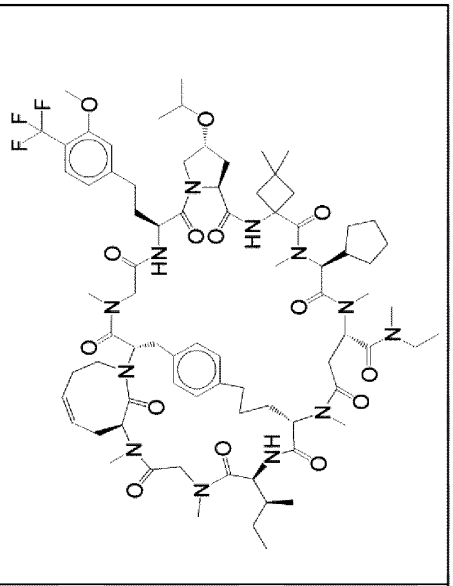
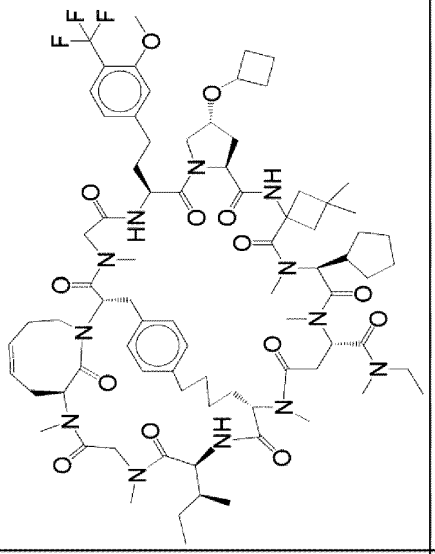
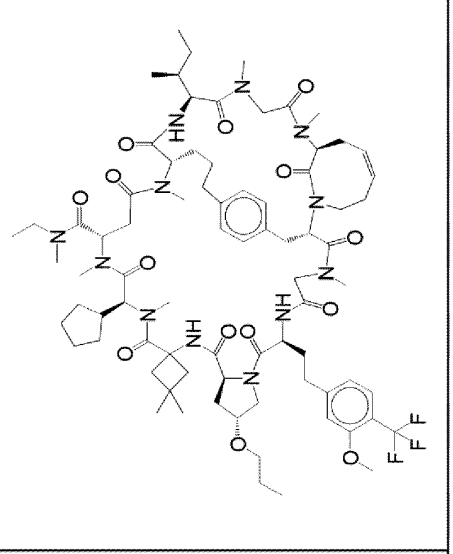
	
PP3058	PP3060
	
PP3057	PP3059

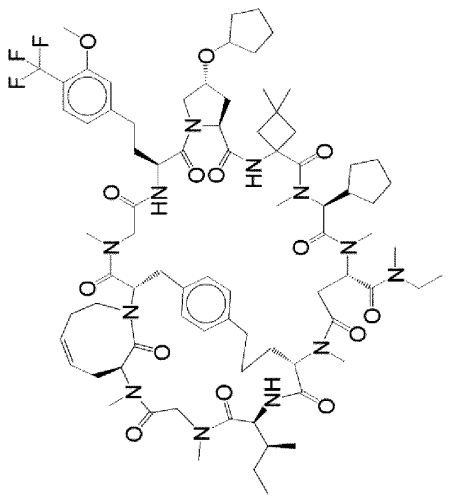
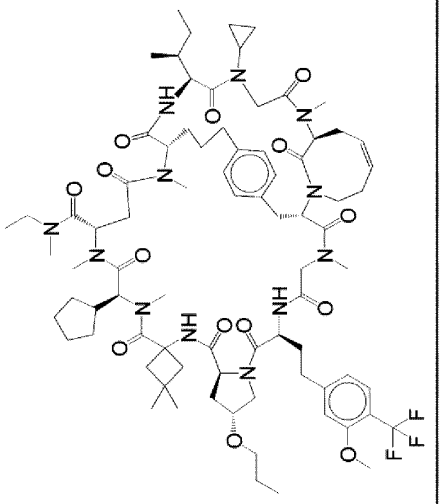
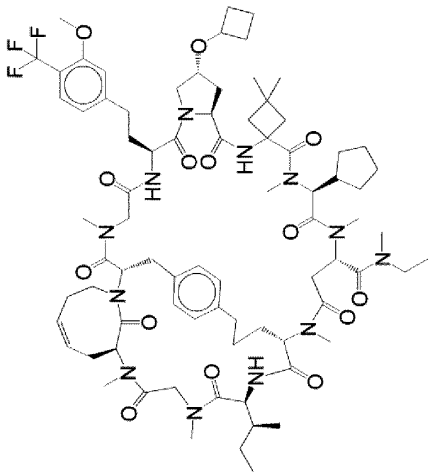
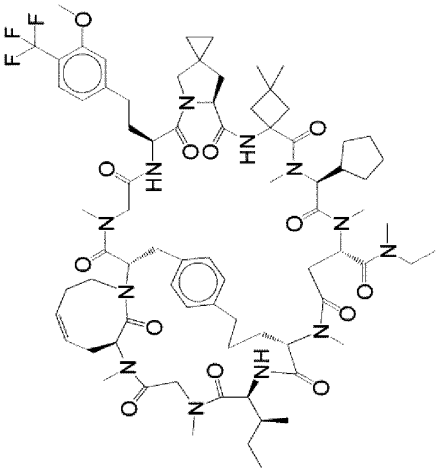
	
PP306 2	PP306 4
	
PP306 1	PP306 3

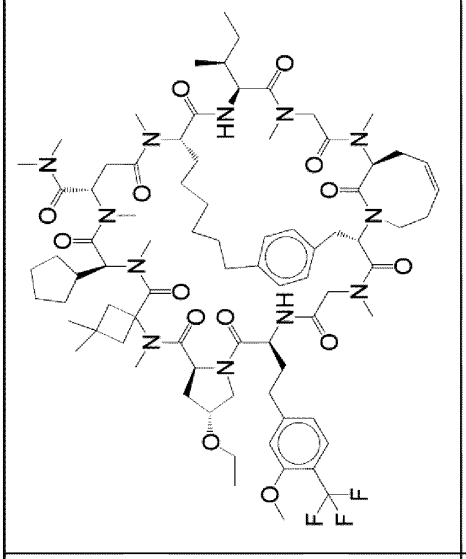
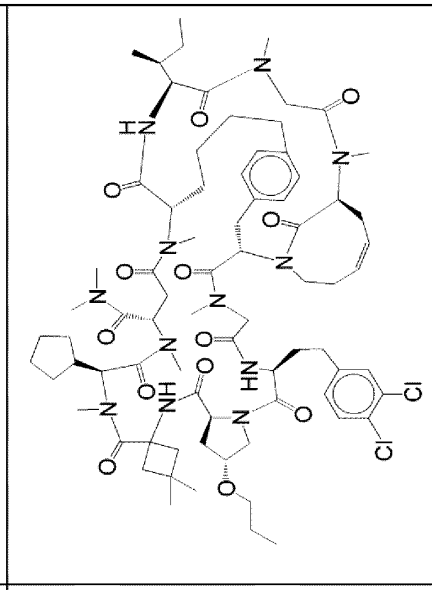
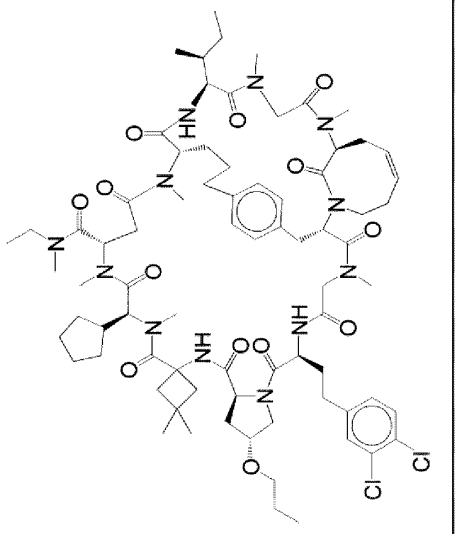
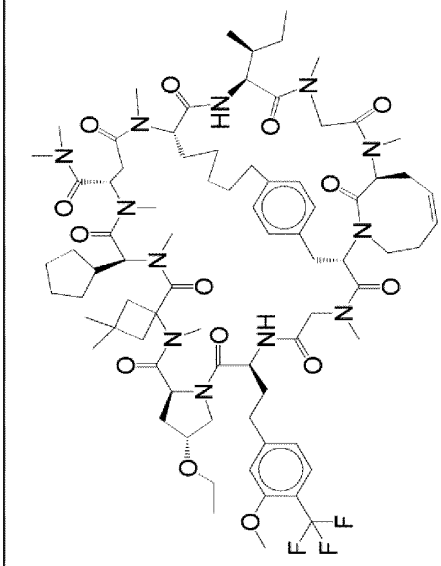
PP306 6	PP306 8
PP306 5	PP306 7

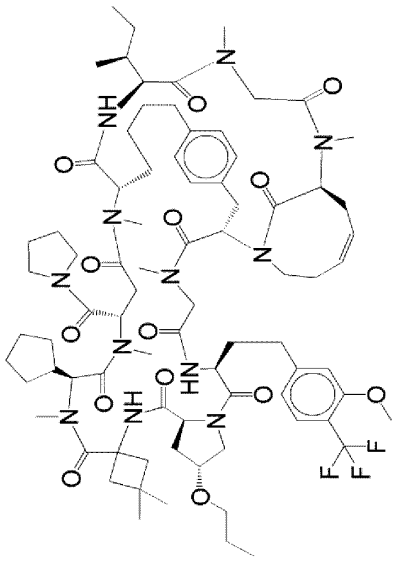
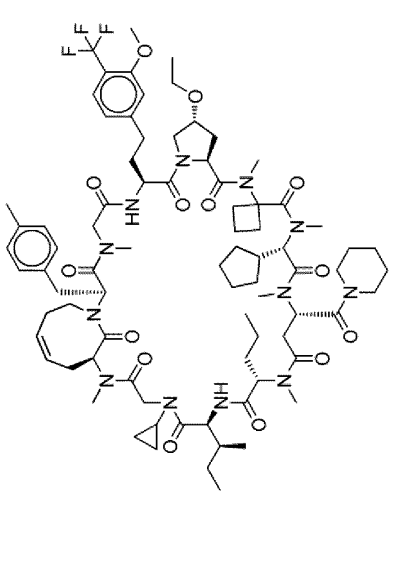
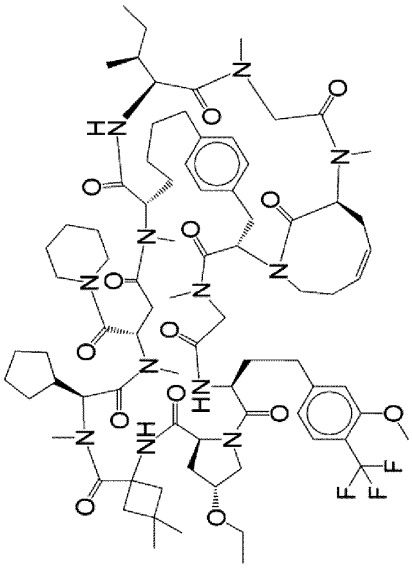
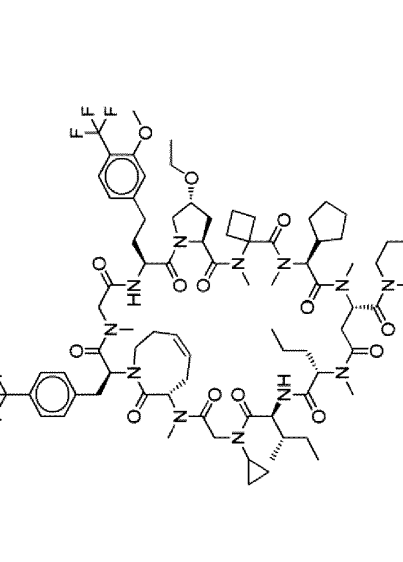
	
PP307 1	PP307 3
	
PP306 9	PP307 2

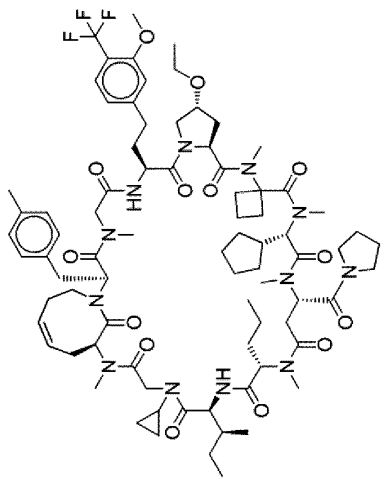
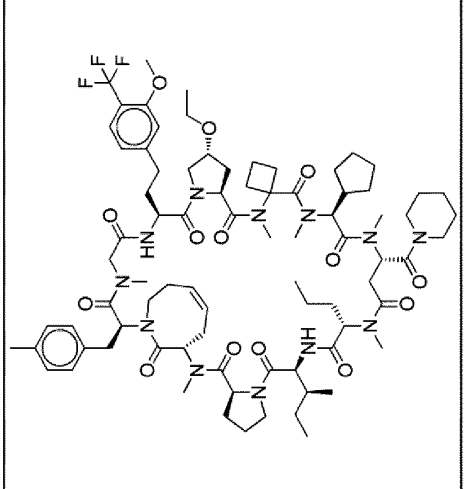
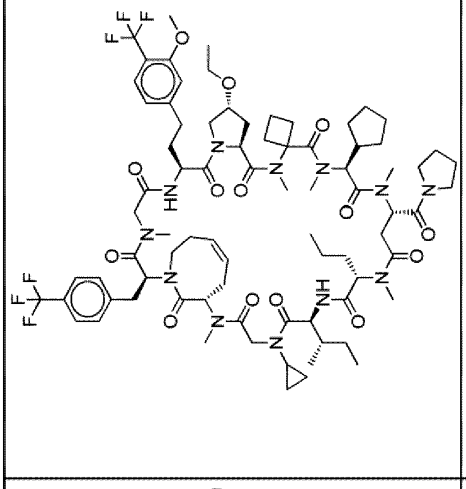
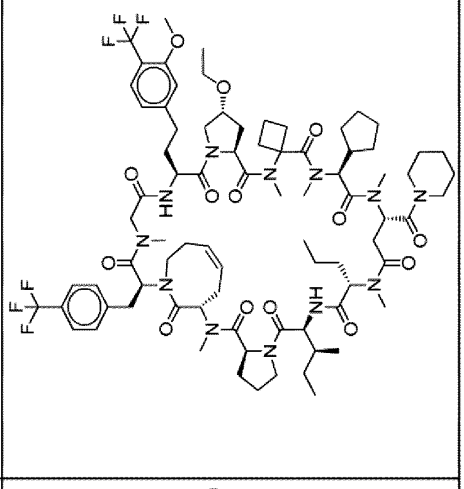
	
PP307 6	PP307 8
	
PP307 4	PP307 7

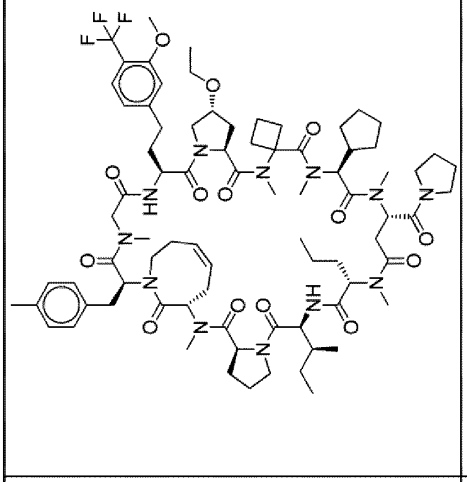
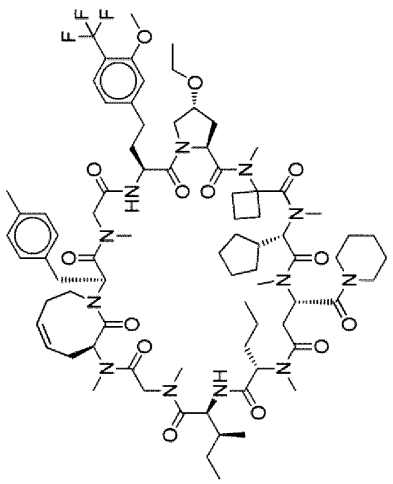
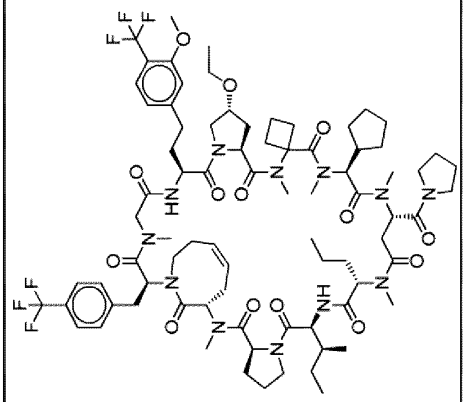
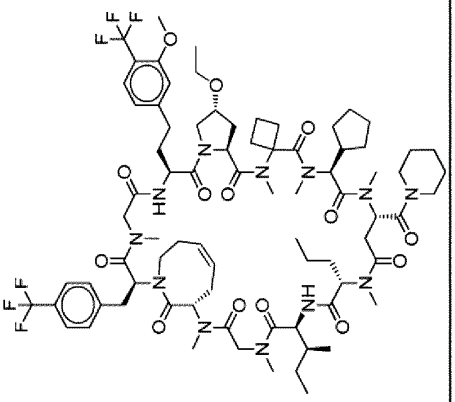
 PP3080	 PP3084
 PP3079	 PP3083

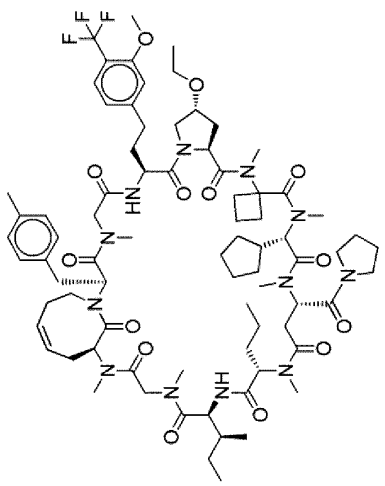
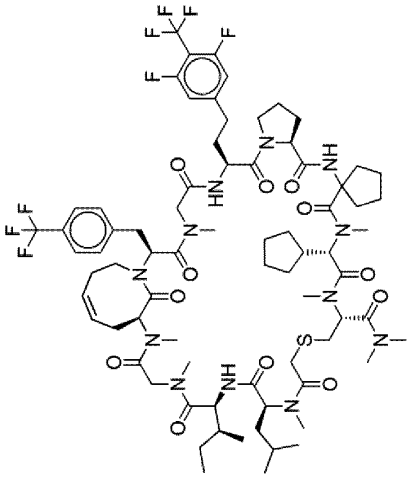
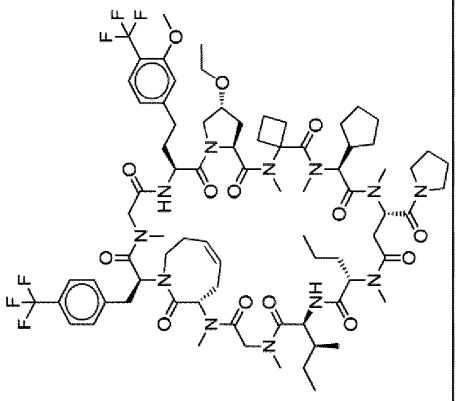
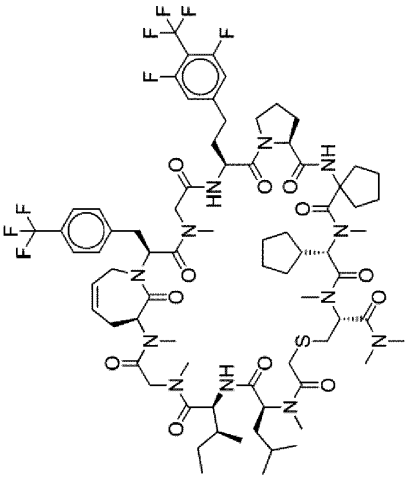
	
PP308 6	PP308 8
	
PP308 5	PP308 7

	
PP3090	PP3092
	
PP3089	PP3091

	
PP309 4	PP309 6
	
PP309 3	PP309 5

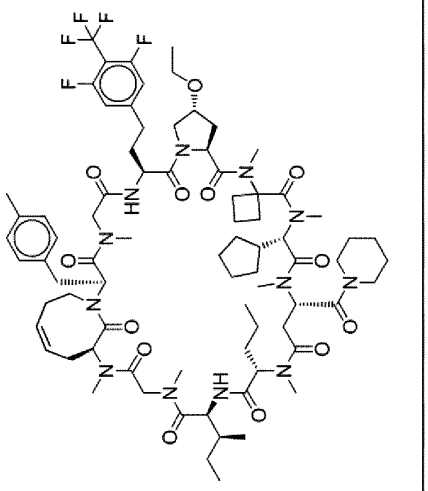
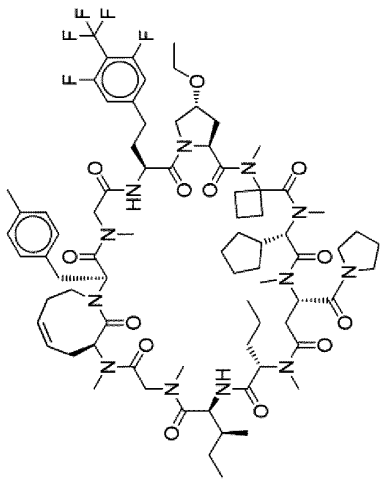
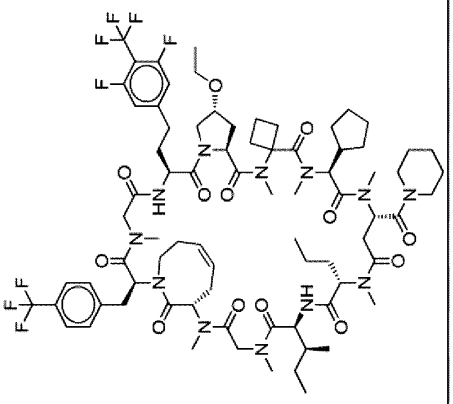
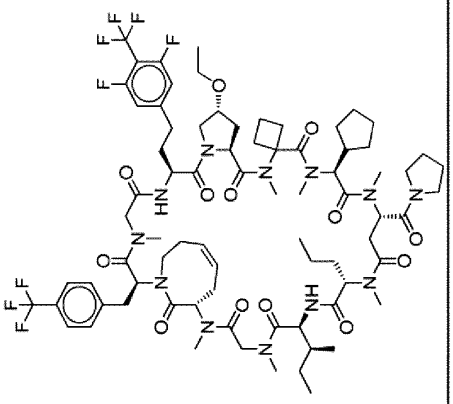
	
PP3098	PP3100
	
PP3097	PP3099

	
PP310 2	PP310 4
	
PP310 1	PP310 3

	
PP3106	PP3109
	
PP3105	PP3108

PP3110	PP3111
PP3112	PP3113

PP311 5	PP311 7
PP311 4	PP311 6

	
PP3119	PP3121
	
PP3118	PP3120

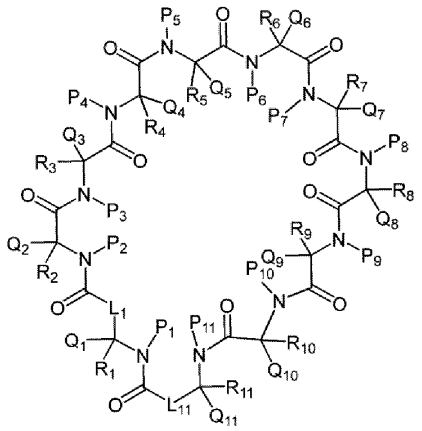
産業上の利用可能性

[1168] 本発明により、KRASを選択的に阻害する環状化合物が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化1]



（１）

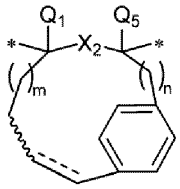
によって表される環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物であって、

式中、

L_1は、単結合であり；

R_1は、C_1～C_7アルキルであるか、またはR_1は、R_5と一緒になって二価の基を形成し、この場合、式（１）で表される環状化合物中の部分構造：＊－CR_1Q_1－L_1－CO－NP_2－CR_2Q_2－CO－NP_3－CR_3Q_3－CO－NP_4－CR_4Q_4－CO－NP_5－CR_5Q_5－＊は、下記式：

[化2]



で表され、式中：

X_2は、－L_1－CO－NP_2－CR_2Q_2－CO－NP_3－CR_3Q_3－CO－NP_4－CR_4Q_4－CO－NP_5－であり、

[化3]

は、単結合または二重結合であり、

[化4]

〰〰

は、

[化5]

が二重結合である場合に、ＥまたはＺのいずれの立体化学であってもよいことを意味し、

ｎは、０、１、または２であり、

ｍは、０、１、２、３、または４であり、

＊は、隣接する原子との結合点を意味し；

P_1は、C_1～C_6アルキルであり；

Q_1は、水素であり；

R_2は、C_1～C_6アルキルであり；

P_2は、水素であり；

Q_2は、水素であり；

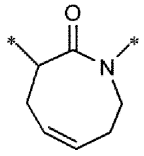
R_3は、水素であるか、またはR_3は、P_3、R_3が結合している炭素原子、およびP_3が結合している窒素原子と一緒になって４～７員飽和複素環を形成し；

R_3およびP_3が４～７員飽和複素環を形成する場合を除き、P_3は、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_8シクロアルキルであり；

Q_3は、水素であり；

R_4は、P_5と一緒になって二価の基を形成し、この場合、式（１）で表される環状化合物中の部分構造 ＊－CR_4Q_4－ＣＯ－NP_5－＊が下記式：

[化6]



で表され；

P_4は、C_1～C_6アルキルであり；

Q_4は、水素であり、

R_5は、R_1およびR_5が二価の基を形成する場合を除き、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_3～C_8シクロアルキルからなる群より選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいベンジルであり；

Q_5は、水素であり、

R_6は、水素であり；

P_6は、C_1～C_6アルキルであり、

Q_6は、水素であり、

R_7は、ハロゲン、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_1～C_6アルコキシからなる群より独立して選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいフェネチルであり；

P_7は、水素であり、

Q_7は、水素であり、

R_8は、P_8、R_8が結合している炭素原子、およびP_8が結合している窒素原子と一緒になって４～７員飽和複素環を形成し、該４～７員飽和複素環はC_1～C_6アルコキシによって置換されていてもよく；

Q_8は、水素であり、

R_9は、Q_9、並びにR_9およびQ_9が結合している炭素原子と一緒になって３～８員脂環式環を形成し、該３～８員脂環式環は、１つまたは複数のC_1～C_6アルキルによって置換されていてもよく；

P_9は、水素またはC_1～C_6アルキルであり、

R_{10}は、C_1～C_6アルキル、またはC_3～C_8シクロアルキルであり；

P_{10}は、C_1～C_6アルキルであり、

Q_{10}は、水素であり、かつ

L_{11}は、－CH_2－であり、

R_{11}は、ジC_1～C_6アルキルアミノカルボニル、または４～８員環状アミノカルボニルであり；

P_{11}は、C_1～C_6アルキルであり、

Q_{11}は、水素であり、

該式（１）で表される環状化合物は、

PP1574: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N-エチル-27-イソブチル-N,4,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロペンタン]-23-カルボキサミド、

PP1650: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP1827: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロ

ペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP1830: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2093: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N,N,3',3',4,19,22,26,35-ノナメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2260: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペン

チル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,2,14,18,21,24,36-オクタメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオキソ-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-17-カルボキサミド、

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2574: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-1

6,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2687:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-2-[(4-エチルフェニル)メチル]-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2691:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-2-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]

-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2957: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3033: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3034: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3036: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニ

ル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3037: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3047: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3093: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3094: (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3

,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-11-プロポキシ-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3097: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3098：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3099：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3100：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3101：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラ

コンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3102: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3103: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3104: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリ

フルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3111: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3112: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメ

チル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3113: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3114: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3116：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3117：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3118：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3119：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリ

シクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-

スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-

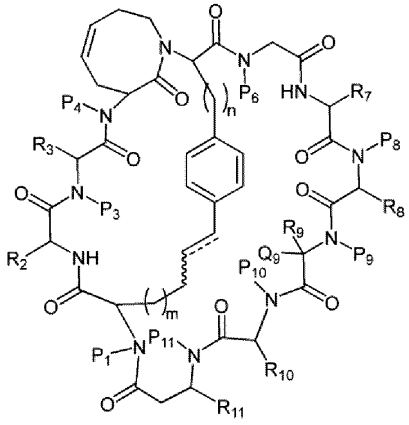
[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、および

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン

からなる群より選択される、環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] 前記式（１）が、式（２）：

[化7]



（２）

（式中、

[化8]

----、〰、

n、m、P_1、R_2、R_3、P_3、P_4、P_6、R_7、R_8、P_8、R_9、P

$_9$、Q_9、R_{10}、P_{10}、R_{11}、およびP_{11}は、請求項１と同意義を表す）によって表され、

該式（２）によって表される環状化合物が、

PP1827：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP1830：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2260：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

PP2574：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,

15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP2957:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3033：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3034：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3036：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3037：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

PP3047：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン、

PP3093：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

PP3094：(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-11-プロポキシ-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]トリペンタコンタ-37,43(52),44,46(51)-テトラエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-N-エチル-N,3,18,21,25,31,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-11-エトキシ-N-エチル-7-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,3,3',3',18,21,25,31,34-ノナメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオキソ-スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-22-カルボキサミド、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,3',3',18,21,25,31,34-オクタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-シクロペンチル-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-3,3',3',18,21,25,34-ヘプタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデ

カオン、

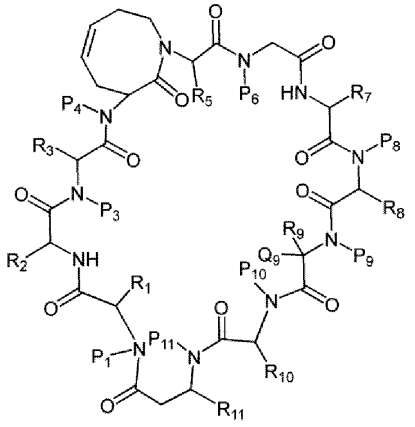
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-シクロプロピル-7-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,34-ペンタメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]テトラペンタコンタ-37,43(53),44,46(52),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-ウンデカオン、および

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-11-エトキシ-19-(1-エチルプロピル)-3,18,21,25,31,34-ヘキサメチル-29-[(1S)-1-メチルプロピル]-22-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-ウンデカザペンタシクロ[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]ペンタペンタコンタ-37,43(54),44,46(53),47-ペンタエン-16,1'-シクロブタン]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-ウンデカオン

からなる群より選択される、請求項１に記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] 前記式（１）が、式（３）：

[化9]



（３）

（式中、

R_1は、C_1～C_7アルキルであり；

R_5は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、およびC_3～C_8シクロアルキルからなる群より選択される１つまたは複数の基によって置換されていてもよいベンジルであり；

[化10]

----、〰、

n、m、P_1、R_2、R_3、P_3、P_4、P_6、R_7、R_8、P_8、R_9、P_9、Q_9、R_{10}、P_{10}、R_{11}、およびP_{11}は、請求項１と同意義を表す）によって表され、

該式（３）によって表される環状化合物が、

PP1574：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N-エチル-27-イソブチル-N,4,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロペンタン]-23-カルボキサミド、

PP1650：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2093：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペン

チル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-N,N,3',3',4,19,22,26,35-ノナメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2316: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2320: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,2,14,18,21,24,36-オクタメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオキソ-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-17-カルボキサミド、

PP2328: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,4,16,19,22,26,35-オクタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコ

ンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2687: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-2-[(4-エチルフェニル)メチル]-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP2691: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-2-[(4-シクロプロピルフェニル)メチル]-12-エトキシ-27-イソブチル-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-N,N,3',3',4,19,22,26,32,35-デカメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-23-カルボキサミド、

PP3095: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3096: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウ

ンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチ

ルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3101: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3102: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-28-エトキシ-32-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3103: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3104: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペン

チル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3105: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3106: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-12-エトキシ-8-[2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3110: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,

31,34,42-ウンデカオン、

PP3111：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3112：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3113：(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-32-シクロプロピル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,35-ヘキサメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.$0^{10,14}$]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3114：(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,2

4,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3115: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-17-(ピペリジン-1-カルボニル)-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3116: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-17-(ピロリジン-1-カルボニル)-38-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3117: (1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-シクロペンチル-32-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-28-エトキシ-2,14,18,21,24,36-ヘキサメチル-10-[(1S)-1-メチルプロピル]-13-プロピル-38-(p-トリルメチル)-17-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-ウンデカザテトラシクロ[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]ペンタテトラコンタ-42-エン-23,1'-シクロブタン]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-ウンデカオン、

PP3118: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メ

チルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3119: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-23-(ピペリジン-1-カルボニル)-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、

PP3120: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-23-(ピロリジン-1-カルボニル)-2-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン、および

PP3121: (2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-シクロペンチル-8-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-12-エトキシ-4,16,19,22,26,32,35-ヘプタメチル-30-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-プロピル-2-(p-トリルメチル)-23-(ピロリジン-1-カルボニル)スピロ[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-ウンデカザトリシクロ[34.5.1.0^{10,14}]ドテトラコンタ-38-エン-17,1'-シクロブタン]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-ウンデカオン

からなる群より選択される、請求項１に記載の環状化合物、もしくは

その塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4] PP1574、PP1650、PP1827、PP1830、PP2093、PP2260、PP2316、PP2320、PP2328、PP2574、PP2576、PP2583、PP2687、PP2691、PP2957、PP3033、PP3034、PP3036、PP3037、PP3047、PP3093、PP3094、PP3095、PP3096、PP3097、PP3098、PP3099、PP3100、PP3101、PP3102、PP3103、PP3104、PP3105、PP3106、PP3110、PP3111、PP3112、PP3113、PP3114、PP3115、PP3116、PP3117、PP3118、PP3119、PP3120、およびPP3121からなる群より選択される環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5] 請求項４に記載の環状化合物、またはその塩。

[請求項6] 請求項４に記載の環状化合物、またはその溶媒和物。

[請求項7] 請求項４に記載の環状化合物、またはその塩の溶媒和物。

[請求項8] 請求項４に記載の環状化合物。

[請求項9] KRASに結合する、請求項１～８のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項10] KRASを阻害する、請求項１～８のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項11] ＫＲＡＳ結合活性が、ＮＲＡＳ結合活性およびＨＲＡＳ結合活性に対して３倍以上である、請求項１～８のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項12] ＫＲＡＳ阻害活性が、ＮＲＡＳ阻害活性およびＨＲＡＳ阻害活性に対して３倍以上である、請求項１～８のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項13] 請求項１～８のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む、医薬組成物。

[請求項14] 請求項１～８のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む、対象におけるＫＲＡＳを選択的に阻害するための医薬組成物。

[請求項15] 請求項１～８のいずれかに記載の環状化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の有効量を含む、対象におけるがんを処置または予防するための医薬組成物。

[請求項16] がんが肺がんである、請求項１５に記載の医薬組成物。