(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119731195 A
(43)申请公布日 2025.03.28

(21)申请号 202380038438.6
(22)申请日 2023.05.02
(30)优先权数据
2022-076449 2022.05.06 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/017112 2023.05.02
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/214576 JA 2023.11.09
(71)申请人 中外制药株式会社
地址 日本
(72)发明人 河田发夫 鹰野宏治 小竹智也 阴未来 桥本哲 田宫实 若宫佑真 林龙儿 森田雄也
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 张国梁 张莹
(51)Int.Cl.
C07K 7/64(2006.01)
A61K 38/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 7/06(2006.01)

权利要求书18页 说明书1111页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

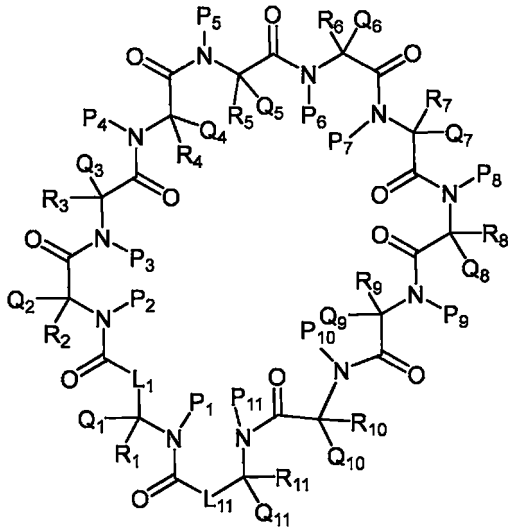
相对于HRAS和NRAS对KRAS具有选择性抑制作用的环状化合物

(57)摘要

本发明人发现了一种选择性抑制KRAS的环状化合物。本发明人还发现所述环状化合物与KRAS特异性氨基酸残基相互作用。

CN 119731195 A

1.一种由式(1)表示的环状化合物:

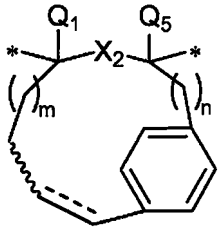


(1)

其中

L_1为单键;

R_1为C_1至C_7烷基,或R_1与R_5连接在一起以形成二价基团,其中由式(1)表示的所述环状化合物中的部分结构:*-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-*由下式表示:



其中:

X_2为-L_1-CO-NP_2-CR_2Q_2-CO-NP_3-CR_3Q_3-CO-NP_4-CR_4Q_4-CO-NP_5-,

为单键或双键,

可以采用E或Z构型,如果

为双键的话,

n为0、1或2,

m为0、1、2、3或4,

*代表与相邻原子的连接点;

P_1为C_1至C_6烷基;

Q_1为氢原子;

R_2为C_1至C_6烷基;

P_2为氢原子;

Q_2为氢原子;

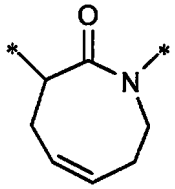
R_3为氢原子或者R_3与P_3和R_3所连接的碳原子以及P_3所连接的氮原子连接在一起以形成4

元至7元饱和杂环;

P_3为C_1至C_6烷基或C_3至C_8环烷基,但R_3和P_3形成4元至7元饱和杂环的情况除外;

Q_3为氢原子;

R_4与P_5连接在一起以形成二价基团,其中由式(1)表示的所述环状化合物中的部分结构*-CR_4Q_4-CO-NP_5-*由下式表示:



P_4为C_1至C_6烷基;

Q_4为氢原子,

R_5为任选地经一个或多个选自由以下项组成的组的基团取代的苄基:C_1至C_6烷基、C_1至C_6卤代烷基和C_3至C_8环烷基,但R_1和R_5形成二价基团的情况除外;

Q_5为氢原子,

R_6为氢原子;

P_6为C_1至C_6烷基,

Q_6为氢原子,

R_7为任选地经一个或多个选自由以下项组成的组的基团取代的苯乙基:卤素原子、C_1至C_6卤代烷基和C_1至C_6烷氧基;

P_7为氢原子,

Q_7为氢原子,

R_8与P_8和R_8所连接的碳原子以及P_8所连接的氮原子连接在一起以形成4元至7元饱和杂环,其中所述4元至7元饱和杂环任选地经C_1至C_6烷氧基取代;

Q_8为氢原子,

R_9与Q_9以及R_9和Q_9所连接的碳原子连接在一起以形成3元至8元脂环族环,其中所述3元至8元脂环族环任选地经一个或多个C_1至C_6烷基取代;

P_9为氢原子或C_1至C_6烷基,

R_{10}为C_1至C_6烷基或C_3至C_8环烷基;

P_{10}为C_1至C_6烷基,

Q_{10}为氢原子,以及

L_{11}为-CH_2-,

R_{11}为二-C_1至C_6烷基氨基羰基或4元至8元环状氨基羰基;

P_{11}为C_1至C_6烷基,以及

Q_{11}为氢原子,

或其盐,或它们的溶剂化物,其中

由式(1)表示的所述环状化合物选自由以下项组成的组:

PP1574:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N-乙基-27-异丁基-N,4,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)

苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环戊烷]-23-甲酰胺,

PP1650:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-异丁基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP1827:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

PP1830:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

PP2093:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-九甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2260:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

PP2316:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2320:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-17-甲酰胺,

PP2328:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-

[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2574:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP2687:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-2-[(4-乙基苯基)甲基]-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2691:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-2-[(4-环丙基苯基)甲基]-12-乙氧基-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2957:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP3033:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

PP3034:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-

[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

PP3036:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP3037:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP3047:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

PP3093:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

PP3094:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-11-丙氧基-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

PP3095:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3096:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,

28,31,34,42-十一酮,

PP3105:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3106:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3110:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3111:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3112:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3113:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3114:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3115:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,

36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3119:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3120:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3121:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-

1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

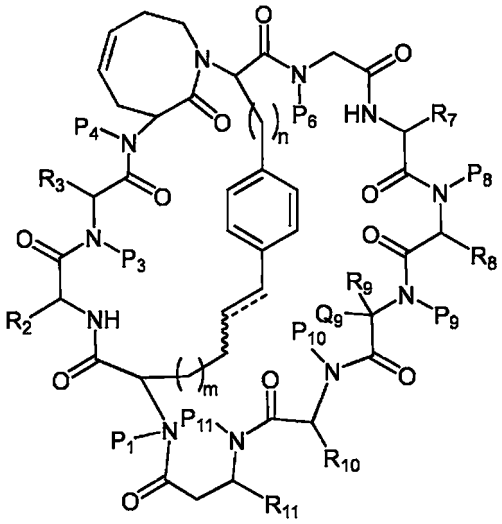
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,以及

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮。

2.根据权利要求1所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物,其中所述式(1)由式(2)表示:



（2）

其中

----、wwww、

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}和P_{11}与权利要求1中的定义相同，

由式(2)表示的所述环状化合物选自由以下项组成的组：

PP1827:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺，

PP1830:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺，

PP2260:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺，

PP2574:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮，

PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁

烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP2957:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP3033:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

PP3034:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

PP3036:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP3037:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

PP3047:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

PP3093:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环

[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

PP3094:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-11-丙氧基-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

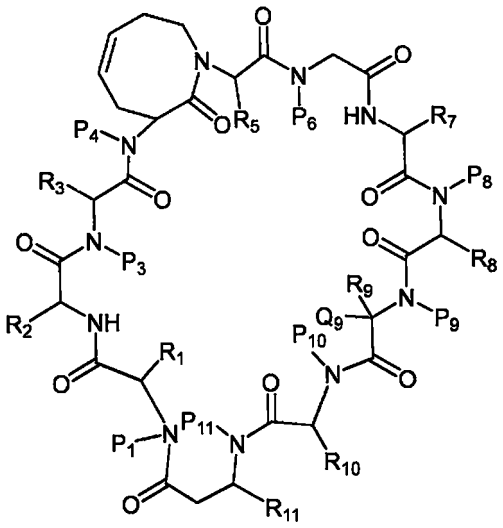
(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,以及

(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯

烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮。

3.根据权利要求1所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物,其中所述式(1)由式(3)表示:

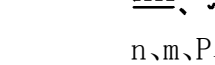


(3)

其中,

R_1为C_1至C_7烷基;

R_5为任选地经一个或多个选自由以下项组成的组的基团取代的苄基:C_1至C_6烷基、C_1至C_6卤代烷基和C_3至C_8环烷基;



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}和P_{11}与权利要求1中的定义相同,其中

由式(3)表示的所述环状化合物选自由以下项组成的组:

PP1574:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N-乙基-27-异丁基-N,4,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环戊烷]-23-甲酰胺,

PP1650:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-异丁基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2093:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-九甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2316:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2320:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-17-甲酰胺,

PP2328:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2687:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-2-[(4-乙基苯基)甲基]-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP2691:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-2-[(4-环丙基苯基)甲基]-12-乙氧基-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

PP3095:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3096:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,

6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3105:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,

22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3106:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3110:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3111:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3112:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP31]3:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3114:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3115:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基

丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3119:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

PP3120:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,以及

PP3121:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮。

4.一种环状化合物或其盐或它们的溶剂化物,其中所述化合物选自由以下项组成的组: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和PP3121。

5.根据权利要求4所述的环状化合物或其盐。

6.根据权利要求4所述的环状化合物或其溶剂化物。

7.一种根据权利要求4所述的环状化合物或其盐的溶剂化物。

8.根据权利要求4所述的环状化合物。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物,其与KRAS

结合。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物,其抑制KRAS。

11.根据权利要求1至8中任一项所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物,其具有是NRAS结合活性和HRAS结合活性的3倍或更多倍的KRAS结合活性。

12.根据权利要求1至8中任一项所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物,其具有是NRAS抑制活性和HRAS抑制活性的3倍或更多倍的KRAS抑制活性。

13.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至8中任一项所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物。

14.一种用于选择性地抑制受试者中的KRAS的药物组合物,所述组合物包含根据权利要求1至8中任一项所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物。

15.一种用于治疗或预防受试者中的癌症的药物组合物,所述组合物包含有效量的根据权利要求1至8中任一项所述的环状化合物或其盐或它们的溶剂化物。

16.根据权利要求15所述的药物组合物,其中所述癌症为肺癌。

相对于HRAS和NRAS对KRAS具有选择性抑制作用的环状化合物

技术领域

[0001] 本发明在一方面涉及环状化合物。

背景技术

[0002] RAS是属于小GTP酶家族的蛋白质,并且KRAS、NRAS和HRAS是已知的。RAS根据其与GTP还是GDP结合而处于活化状态或失活状态。它由GEF(鸟嘌呤核苷酸交换因子)进行的从GDP到GTP的交换反应而活化,并由GAP(GTP酶活化蛋白)进行的GTP的水解反应而失活(NPL 1)。活化的RAS通过活化MAPK通路、PI3K/Akt通路、RAL通路等中的多种下游信号来诱导细胞增殖、存活和分化,并且RAS的组成性活化在癌症的发展和进展中发挥着重要作用。在癌症中,已知RAS-RAF-MEK-ERK通路由RAS上游信号的活化、RAS的组成性活化和/或RAS的活化突变而活化(NPL 2)。这些RAS的活化突变已在多种癌症类型中发现。G12、G13和Q61被认为是RAS突变的热点,并且G12在KRAS中经常发现突变,且Q61在NRAS中经常发现突变。还已知这些突变与患者的预后相关联(NPL 3)。

[0003] 同时,当涉及到接近以抑制蛋白质-蛋白质相互作用为代表的棘手靶标时,中等大小的分子(分子量为500至2000g/mol)可能优于低分子量化合物。此外,中等大小的分子可能优于抗体,因为它们可以迁移到细胞中。在具有生物活性的中等大小的分子中,肽药物是非常有价值的分子物种,已经有超过40种肽药物商业可得(NPL 4)。此类肽药物的代表性实例包括环孢菌素A和多粘菌素B,它们是含有一些非天然氨基酸的肽。非天然氨基酸是指不是在mRNA上天然编码的氨基酸。非常有趣的是,天然存在的环孢菌素A和多粘菌素B中含有非天然氨基酸。

[0004] 自从发现天然存在的肽的药物用途以来,具有药理活性和生物可吸收性的肽已引起关注,并且已积极研究具有约500至2000g/mol的分子量的那些肽(NPL 5)。

[0005] 存在关于中等分子量肽具有增加的膜渗透性和代谢稳定性的条件的报告,该条件可能有助于改善其生物动力学(满足类药性所需的条件)(PTL 1)。

[0006] 此外,对于可能有助于改善中等分子量肽的生物动力学的条件,已经示出了环状肽满足类药性所需的条件(PTL 2)。

[0007] 已发现与RAS结合的肽,并且已通过X射线结构分析研究了环状肽与RAS之间的结合位点(NPL 6、NPL 7和NPL 8)。另外,还已发现明显抑制RAS与SOS之间的结合的环状肽(PTL 3)。此外,与RAS结合的竞争测定已表明一些环状肽抑制特定化合物与RAS之间的结合(PTL 4)。

[0008] [引文列表]

[0009] [专利文献]

[0010] [PTL 1]WO 2013/100132

[0011] [PTL 2]WO 2018/225864

[0012] [PTL 3]WO 2012/122059

[0013] [PTL 4]WO 2017/181061

[0014] [非专利文献]

[0015] [NPL 1]Nat.Rev.Drug Discov.2014年11月;13(11):828-851。

[0016] [NPL 2]Nat.Rev.Drug Discov.2014年12月;13(12):928-942。

[0017] [NPL 3]NM.Rev.Drug Discov.2016年11月;15(11):771-785。

[0018] [NPL 4]Future Med.Chem.2009,1,1289-1310。

[0019] [NPL 5]Current Topics in Medicinal Chemistry,2013,第13卷,第7期,821-836。

[0020] [NPL 6]Biochem.Biophys.Res.Commun.2017,484,605-611。

[0021] [NPL 7]Bioorg.Med.Chem.Lett.2017,27,2757-2761。

[0022] [NPL 8]ACS Med.Chem.Lett.2017,8,732-736。

发明内容

[0023] [技术问题]

[0024] 本发明涉及对RAS突变的癌症有效的环状化合物以及可用于其生产的非天然氨基酸和肽化合物。

[0025] PTL 1和PTL 2描述了药物样肽,但没有描述对包括RAS突变的癌症在内的癌症具有抗肿瘤作用的肽。

[0026] PTL 3描述了抑制RAS与SOS之间的结合,并且PTL 4描述了与和RAS结合的化合物竞争的肽。然而,这些文件均未显示任何药理作用,尤其是对肿瘤细胞的作用。这些文献也没有描述药物样肽。

[0027] NPL 1详细地示出了RAS与癌症之间的关系。该文件描述了与RAS结合的分子。尽管它们的功效已在临床前研究中示出,但没有示出作为专门针对RAS突变的癌症的药物有效的化合物。而且,没有公开药物样环状肽。

[0028] NPL 2提供了关于RAS和RAS下游的RAF-MEK-ERK通路的详细描述。尽管该文件提出了用RAF、MEK和ERK抑制剂治疗RAS突变的癌症的可能性,但它没有示出任何直接抑制RAS的化合物。

[0029] NPL 3描述了与RAS的GTP/GDP结合位点结合并抑制RAS的功能的化合物及其机制。该文件详细地描述了与GTP/GDP结合位点的相互作用,但没有示出药理作用,尤其是对肿瘤细胞的药理作用。

[0030] NPL 4描述了用作药物的肽,但没有描述可用于RAS突变的癌症的药物样肽或肽。

[0031] NPL 5描述了环状肽的分子形式和药代动力学,但没有描述可用于RAS突变的癌症的化合物。

[0032] NPL 6至8描述了与RAS结合的肽,但它们对肿瘤细胞的作用有限,并且另外没有描述药物样肽。

[0033] 此外,据本发明人所知,没有关于相对于HRAS和NRAS对KRAS具有足够选择性抑制作用的化合物的报道。

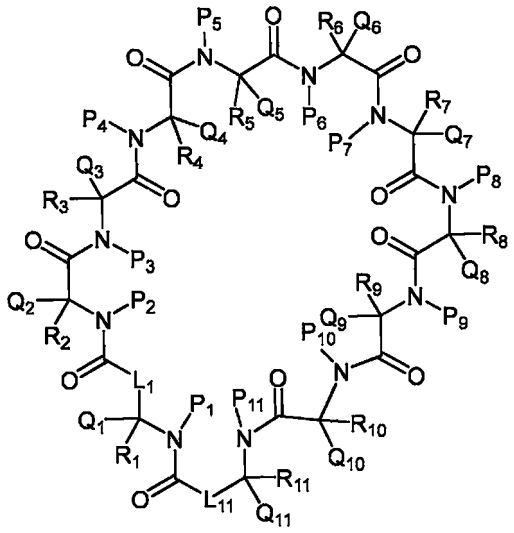
[0034] [问题的解决方案]

[0035] 作为寻找相对于HRAS和NRAS对KRAS具有选择性抑制作用的环状化合物的专门研究的结果,本发明人发现了与HRAS和NRAS相比选择性地与KRAS相互作用的环状化合物。此

外,本发明人发现环状化合物具有抑制具有RAS突变的肿瘤细胞生长的药理作用。

[0036] 在一个具体的非限制性实施例中,本发明涵盖以下内容:

[0037] [1]一种由式(1)表示的环状化合物:

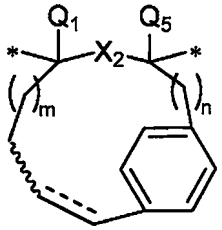
[0038] 

(1)

[0039] 其中

[0040] L_1为单键;

[0041] R_1为C_1至C_7烷基,或R_1与R_5连接在一起以形成二价基团,其中由式(1)表示的所述环状化合物中的部分结构:*-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-*由下式表示:

[0042] 

[0043] 其中:

[0044] X_2为-L_1-CO-NP_2-CR_2Q_2-CO-NP_3-CR_3Q_3-CO-NP_4-CR_4Q_4-CO-NP_5-,

[0045]

[0046] 为单键或双键,

[0047]

[0048] 可以采用E或Z构型,如果

[0049]

[0050] 为双键的话,

[0051] n为0、1或2,

[0052] m为0、1、2、3或4,

[0053] *代表与相邻原子的连接点;

[0054] P_1为C_1至C_6烷基;

[0055] Q_1为氢原子;

[0056] R_2为C_1至C_6烷基;

[0057] P_2为氢原子;

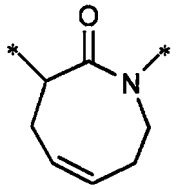
[0058] Q_2为氢原子;

[0059] R_3为氢原子或者R_3与P_3和R_3所连接的碳原子以及P_3所连接的氮原子连接在一起以形成4元至7元饱和杂环;

[0060] P_3为C_1至C_6烷基或C_3至C_8环烷基,但R_3和P_3形成4元至7元饱和杂环的情况除外;

[0061] Q_3为氢原子;

[0062] R_4与P_5连接在一起以形成二价基团,其中由式(1)表示的所述环状化合物中的部分结构*-CR_4Q_4-CO-NP_5-*由下式表示:

[0063] 

[0064] P_4为C_1至C_6烷基;

[0065] Q_4为氢原子,

[0066] R_5为任选地经一个或多个选自由以下项组成的组的基团取代的苄基:C_1至C_6烷基、C_1至C_6卤代烷基和C_3至C_8环烷基,但R_1和R_5形成二价基团的情况除外;

[0067] Q_5为氢原子,

[0068] R_6为氢原子;

[0069] P_6为C_1至C_6烷基,

[0070] Q_6为氢原子,

[0071] R_7为任选地经一个或多个选自由以下项组成的组的基团取代的苯乙基:卤素原子、C_1至C_6卤代烷基和C_1至C_6烷氧基;

[0072] P_7为氢原子,

[0073] Q_7为氢原子,

[0074] R_8与P_8和R_8所连接的碳原子以及P_8所连接的氮原子连接在一起以形成4元至7元饱和杂环,其中所述4元至7元饱和杂环任选地经C_1至C_6烷氧基取代;

[0075] Q_8为氢原子,

[0076] R_9与Q_9以及R_9和Q_9所连接的碳原子连接在一起以形成3元至8元脂环族环,其中所述3元至8元脂环族环任选地经一个或多个C_1至C_6烷基取代;

[0077] P_9为氢原子或C_1至C_6烷基,

[0078] R_{10}为C_1至C_6烷基或C_3至C_8环烷基;

[0079] P_{10}为C_1至C_6烷基,

[0080] Q_{10}为氢原子,以及

[0081] L_{11}为-CH_2-,

[0082] R_{11}为二-C_1至C_6烷基氨基羰基或4元至8元环状氨基羰基;

[0083] P_{11}为C_1至C_6烷基,以及

[0084] Q_{11}为氢原子,

[0085] 或其盐,或它们的溶剂化物,其中

[0086] 由式(1)表示的所述环状化合物选自由以下项组成的组:

[0087] PP1574:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二

氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N-乙基-27-异丁基-N,4,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环戊烷]-23-甲酰胺,

[0088] PP1650:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-异丁基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0089] PP1827:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0090] PP1830:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0091] PP2093:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-九甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0092] PP2260:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0093] PP2316:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0094] PP2320:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-17-甲酰胺,

[0095] PP2328:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0096] PP2574:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0097] PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0098] PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0099] PP2687:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-2-[(4-乙基苯基)甲基]-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0100] PP2691:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-2-[(4-环丙基苯基)甲基]-12-乙氧基-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0101] PP2957:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0102] PP3033:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,

8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0103] PP3034:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0104] PP3036:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0105] PP3037:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0106] PP3047:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0107] PP3093:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

[0108] PP3094:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-11-丙氧基-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

[0109] PP3095:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0110] PP3096:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,

22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0111] PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0112] PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0113] PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0114] PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0115] PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0116] PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0117] PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0118] PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲

基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0119] PP3105:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0120] PP3106:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0121] PP3110:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0122] PP3111:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0123] PP3112:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0124] PP3113:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0125] PP3114:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0126] PP3115:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-

[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0127] PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0128] PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0129] PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0130] PP3119:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0131] PP3120:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0132] PP3121:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0133] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0134] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0135] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0136] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

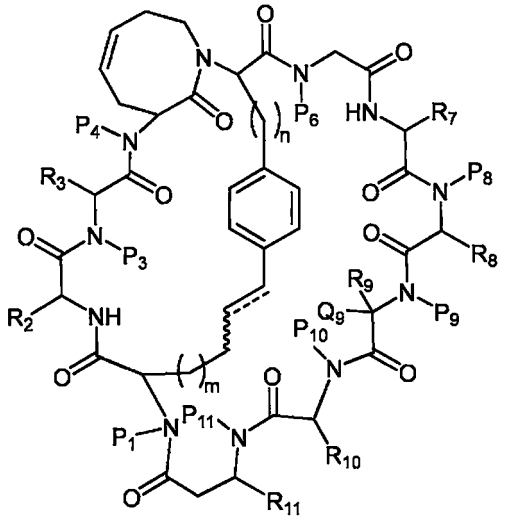
[0137] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0138] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,以及

[0139] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮。

[0140] [2]根据[1]所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其中

[0141] 所述式(1)由式(2)表示:

[0142] 

(2)

[0143] 其中

[0144] ═══、⁓⁓⁓、

[0145] 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}和P_{11}与[1]中的定义相同,

[0146] 由式(2)表示的所述环状化合物选自由以下项组成的组:

[0147] PP1827:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0148] PP1830:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0149] PP2260:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0150] PP2574:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0151] PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-

环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0152] PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0153] PP2957:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0154] PP3033:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0155] PP3034:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0156] PP3036:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0157] PP3037:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0158] PP3047:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0159] PP3093:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环

[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

[0160] PP3094:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-11-丙氧基-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

[0161] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0162] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0163] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0164] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0165] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

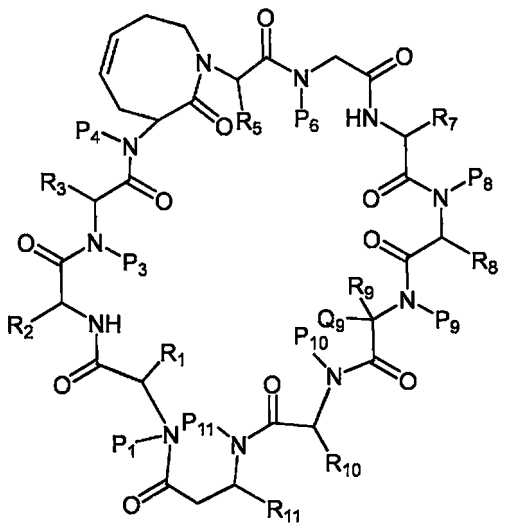
[0166] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,以及

[0167] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡

咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮。

[0168] [3]根据[1]所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其中

[0169] 所述式(1)由式(3)表示:

[0170] 

(3)

[0171] 其中,

[0172] R_1为C_1至C_7烷基;

[0173] R_5为任选地经一个或多个选自由以下项组成的组的基团取代的苄基:C_1至C_6烷基、C_1至C_6卤代烷基和C_3至C_8环烷基;

[0174] ----、~~~、

[0175] 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}和P_{11}与[1]中的定义相同,其中

[0176] 由式(3)表示的所述环状化合物选自由以下项组成的组:

[0177] PP1574:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N-乙基-27-异丁基-N,4,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环戊烷]-23-甲酰胺,

[0178] PP1650:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-异丁基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0179] PP2093:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-九甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0180] PP2316:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0181] PP2320:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-17-甲酰胺,

[0182] PP2328:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0183] PP2687:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-2-[(4-乙基苯基)甲基]-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0184] PP2691:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-2-[(4-环丙基苯基)甲基]-12-乙氧基-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0185] PP3095:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0186] PP3096:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0187] PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环

丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0188] PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0189] PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0190] PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0191] PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0192] PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0193] PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0194] PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0195] PP3105:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,

19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0196] PP3106:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0197] PP3110:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0198] PP3111:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0199] PP3112:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0200] PP3113:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0201] PP3114:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0202] PP3115:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0203] PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-

1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0204] PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0205] PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0206] PP3119:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0207] PP3120:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,以及

[0208] PP3121:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮。

[0209] [4-1]一种环状化合物,其为PP1574:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N-乙基-27-异丁基-N,4,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环戊烷]-23-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0210] [4-2]一种环状化合物,其为PP1650:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-异丁基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,或其盐,或它们的

溶剂化物。

[0211] [4-3]一种环状化合物,其为PP1827:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0212] [4-4]一种环状化合物,其为PP1830:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0213] [4-5]一种环状化合物,其为PP2093:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-九甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0214] [4-6]一种环状化合物,其为PP2260:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0215] [4-7]一种环状化合物,其为PP2316:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0216] [4-8]一种环状化合物,其为PP2320:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-17-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0217] [4-9]一种环状化合物,其为PP2328:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,

4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0218] [4-10]一种环状化合物,其为PP2574:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0219] [4-11]一种环状化合物,其为PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0220] [4-12]一种环状化合物,其为PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0221] [4-13]一种环状化合物,其为PP2687:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-2-[(4-乙基苯基)甲基]-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0222] [4-14]一种环状化合物,其为PP2691:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-2-[(4-环丙基苯基)甲基]-12-乙氧基-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0223] [4-15]一种环状化合物,其为PP2957:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0224] [4-16]一种环状化合物,其为PP3033:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0225] [4-17]一种环状化合物,其为PP3034:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0226] [4-18]一种环状化合物,其为PP3036:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0227] [4-19]一种环状化合物,其为PP3037:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0228] [4-20]一种环状化合物,其为PP3047:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0229] [4-21]一种环状化合物,其为PP3093:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0230] [4-22]一种环状化合物,其为PP3094:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-11-丙氧基-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化

物。

[0231] [4-23]一种环状化合物,其为PP3095:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0232] [4-24]一种环状化合物,其为PP3096:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0233] [4-25]一种环状化合物,其为PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0234] [4-26]一种环状化合物,其为PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0235] [4-27]一种环状化合物,其为PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0236] [4-28]一种环状化合物,其为PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0237] [4-29]一种环状化合物,其为PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,

21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0238] [4-30]一种环状化合物,其为PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0239] [4-31]一种环状化合物,其为PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0240] [4-32]一种环状化合物,其为PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0241] [4-33]一种环状化合物,其为PP3105:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0242] [4-34]一种环状化合物,其为PP3106:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0243] [4-35]一种环状化合物,其为PP3110:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0244] [4-36]一种环状化合物,其为PP3111:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,

38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0245] [4-37]一种环状化合物,其为PP3112:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0246] [4-38]一种环状化合物,其为PP3113:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0247] [4-39]一种环状化合物,其为PP3114:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0248] [4-40]一种环状化合物,其为PP3115:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0249] [4-41]一种环状化合物,其为PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0250] [4-42]一种环状化合物,其为PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-

42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0251] [4-43]一种环状化合物,其为PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0252] [4-44]一种环状化合物,其为PP3119:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0253] [4-45]一种环状化合物,其为PP3120:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0254] [4-46]一种环状化合物,其为PP3121:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0255] [4-47]一种环状化合物,其为(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0256] [4-48]一种环状化合物,其为(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0257] [4-49]一种环状化合物,其为(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,

31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0258] [4-50]一种环状化合物,其为(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0259] [4-51]一种环状化合物,其为(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0260] [4-52]一种环状化合物,其为(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,或其盐,或它们的溶剂化物。

[0261] [4-53]一种环状化合物,其为(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮

[0262] [5]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐。

[0263] [6]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其溶剂化物。

[0264] [7]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐的溶剂化物。

[0265] [8]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物。

[0266] [9]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其与KRAS结合。

[0267] [10]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其抑制KRAS。

[0268] [11]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其对KRAS具有高选择性。

[0269] [12]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其具有高于PP1820:((3S,9S,12S,17S,20S,23S,27S,30S,36S)-3-[2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基]30-环戊基-23-异丁基-9-(异戊氧基甲基)-N,N,7,17,18,24,28,31-八甲基-20-

[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-十一氧代-10-丙基-螺[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-十一氮杂三环[34.3.0.012,15]三十九烷-33,1′-环丁烷]-27-甲酰胺)的KRAS选择性(针对NRAS的KRAS选择性和/或针对HRAS的KRAS选择性)。

[0270] [13]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其选择性地与KRAS结合。

[0271] [14]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其选择性地抑制KRAS。

[0272] [15]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其具有是NRAS结合活性和HRAS结合活性的3倍或更多倍的KRAS结合活性。

[0273] [16]根据[15]所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其具有是NRAS结合活性和HRAS结合活性的5倍、7倍、10倍、15倍或20倍或更多倍的KRAS结合活性。

[0274] [17]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其具有是NRAS抑制活性和HRAS抑制活性的3倍或更多倍的KRAS抑制活性。

[0275] [18]根据[17]所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其具有是NRAS抑制活性和HRAS抑制活性的5倍、7倍、10倍、15倍或20倍或更多倍的KRAS抑制活性。

[0276] [19]一种药物组合物,其包含根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物。

[0277] [20]一种用于选择性地抑制受试者中的KRAS的药物组合物,所述组合物包含根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物。

[0278] [21]根据[20]所述的药物组合物,其中所述化合物的KRAS抑制活性是所述化合物的NRAS抑制活性和HRAS抑制活性的3倍或更多倍。

[0279] [22]根据[21]所述的药物组合物,其中所述化合物的KRAS抑制活性是所述化合物的NRAS抑制活性和HRAS抑制活性的5倍、7倍、10倍、15倍或20倍或更多倍。

[0280] [23]一种用于治疗或预防受试者中的癌症的药物组合物,所述组合物包含有效量的根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物。

[0281] [24]根据[23]所述的药物组合物,其中所述癌症为肺癌。

[0282] [25]根据[20]至[24]中任一项所述的药物组合物,其中所述受试者为人。

[0283] [26]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其用于在治疗或预防受试者中的癌症中使用。

[0284] [27]根据[26]所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其中所述癌症为肺癌。

[0285] [28]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其用于在选择性地抑制受试者中的KRAS中使用。

[0286] [29]根据[26]至[28]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物,其中所述受试者为人。

[0287] [30]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物在制造药物中的用途,所述药物用于治疗或预防受试者中的癌症。

[0288] [31]根据[30]所述的用途,其中所述癌症为肺癌。

[0289] [32]根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物在

制造药物中的用途,所述药物用于选择性地抑制受试者中的KRAS。

[0290] [33]根据[30]至[32]中任一项所述的用途,其中所述受试者为人。

[0291] [34]一种用于治疗或预防受试者中的癌症的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物。

[0292] [35]根据[34]所述的方法,其中所述癌症为肺癌。

[0293] [36]一种用于选择性地抑制受试者中的KRAS的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的根据[1]至[4-53]中任一项所述的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物。

[0294] [37]根据[34]至[36]中任一项所述的方法,其中所述受试者为人。

[0295] [发明效果]

[0296] 本发明可以提供具有选择性KRAS抑制作用的新环状化合物。

具体实施方式

[0297] (缩写)

[0298] 本文使用的缩写如下。

[0299] AA:乙酸铵

[0300] Boc:叔丁氧基羰基

[0301] CSA:(+)-10-樟脑磺酸

[0302] CPME:环戊基甲醚

[0303] DAST:(二乙基氨基)三氟化硫

[0304] DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯

[0305] DCM:二氯甲烷

[0306] DCE:1,2-二氯乙烷

[0307] DEAD:偶氮二甲酸二乙酯

[0308] DEPBT:3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮

[0309] DIAD:偶氮二甲酸二异丙酯

[0310] DIC:N,N′-二异丙基碳二亚胺

[0311] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0312] DHP:3,4-二氢-2H-吡喃

[0313] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[0314] DMAP:N,N-二甲基-4-氨基吡啶

[0315] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0316] dtbbpy:4,4′-二-叔丁基-2,2′-联吡啶

[0317] EDTA:乙二胺四乙酸

[0318] FA:甲酸

[0319] Fmoc:9-芴基甲基氧羰基

[0320] NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮

[0321] TBME:叔丁基甲基醚

[0322] TES:三乙基硅烷

[0323] TFA:三氟乙酸

[0324] TFE:2,2,2-三氟乙醇

[0325] THF:四氢呋喃

[0326] THP:四氢吡喃基

[0327] TMSCl:三甲基氯硅烷

[0328] HFIP:1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇

[0329] HOAt:1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[0330] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0331] HOOBt:3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪

[0332] IPAC:乙酸异丙酯

[0333] oxyma:氰基(肟基)乙酸乙酯

[0334] PPTS:吡啶鎓对甲苯磺酸盐

[0335] Pis:2-苯基异丙基

[0336] WSCI·HCl,WSCDI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0337] TIPS:三异丙基硅烷

[0338] TfOH:三氟甲磺酸

[0339] HATU:O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0340] DMSO:二甲基亚砜

[0341] Fmoc-Cl:氯甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

[0342] Fmoc-OSu:N-琥珀酰亚氨基碳酸9-芴基甲酯

[0343] Ns:邻硝基苯磺酰基

[0344] Trt:三苯甲基

[0345] 9-BBN:9-硼杂双环[3.3.1]壬烷

[0346] HMDS:1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷

[0347] LDA:二异丙基氨基锂

[0348] TMSOTf:三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯

[0349] PPA:多磷酸

[0350] 在本文中,当与数值组合使用时,术语“约”意指该数值的+10%和-10%的数值范围。

[0351] 在本文中,表示范围的“-”包括该范围两端的值。例如,“A-B”意指A或更多且B或更少的范围。

[0352] 在本文中,分子量单位是“g/mol”(在下文中,可以省略分子量的单位)。

[0353] 说明书和权利要求书二者中使用的冠词“一”、“一个”和“该”应被解释是涵盖单数和复数二者,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。(官能团等的定义)

[0354] 在本文中,“卤素原子”的实例包括F、Cl、Br和I。

[0355] 在本文中,“烷基”意指通过从脂族烃中去除任何一个氢原子而衍生的一价基团,并且具有在其骨架中不含杂原子(指碳和氢原子以外的原子)或不饱和碳-碳键、但含有氢和碳原子的烃基或烃基团结构的子集。烷基包括直链和支链烷基。具体地,烷基具有1至20

个碳原子(C_1-C_{20},下文"C_p-C_q"意指碳原子数是p至q),并且优选是C_1-C_{10}烷基,并且更优选是C_1-C_6烷基。烷基的具体实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基(2-甲基丙基)、正戊基、仲戊基(1-甲基丁基)、叔戊基(1,1-二甲基丙基)、新戊基(2,2-二甲基丙基)、异戊基(3-甲基丁基)、3-戊基(1-乙基丙基)、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、正己基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2,2-四甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基和2-乙基丁基。

[0356] 在本文中,"烯基"意指具有至少一个双键(两个相邻的SP^2碳原子)的一价基团。根据双键和取代基(如果存在)的构型,双键的几何形式可以是异侧(entgegen,E)或同侧(Zusammen,Z)以及顺式或反式构型。烯基包括直链和支链烯基。烯基优选是C_2-C_{10}烯基,且更优选是C_2-C_7烯基或C_2-C_6烯基,并且具体实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基(包括顺式和反式形式)、3-丁烯基、戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、己烯基和6-庚烯基。

[0357] 在本文中,"炔基"意指具有至少一个三键(两个相邻的SP碳原子)的一价基团。炔基包括直链和支链炔基。炔基优选是C_2-C_{10}炔基,且更优选是C_2-C_6炔基,并且具体实例包括乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、3-苯基-2-丙炔基、3-(2′-氟苯基)-2-丙炔基、2-羟基-2-丙炔基、3-(3-氟苯基)-2-丙炔基和3-甲基-(5-苯基)-4-戊炔基。

[0358] 在本文中,"环烷基"意指饱和或部分饱和的环状一价脂族烃基团并且包括单环、双环和螺环。环烷基优选是C_3-C_8环烷基,并且具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基和螺[3.3]庚基。

[0359] 在本文中,"芳基"意指一价芳族烃环,并且优选是C_6-C_{10}芳基。芳基的具体实例包括苯基和萘基(例如,1-萘基和2-萘基)。在本文中,芳基包括其中芳族烃环与另一饱和环或不饱和环稠合的双环芳基,并且例如包括具有稠环结构的芳基,其中芳族烃环是苯环并且饱和环是5元、6元或7元饱和烃环或饱和杂环。具体实例包括茚满基、1,2,3,4-四氢萘基和2,3-二氢苯并呋喃。

[0360] 在本文中,"杂环基"意指除碳原子外还含有1至5个杂原子的非芳族环状一价基团。杂环基可以在环内具有双键和/或三键,环内的碳原子可以被氧化形成羰基,并且杂环基可以是单环或稠环。构成环的原子数优选是3至10(3元至10元杂环基)或4至10(4元至10元杂环基),且更优选是3至7(3元至7元杂环基)或4至7(4元至7元杂环基)。杂环基的具体实例包括氮杂环丁烷基、氧杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪烷、噻二唑烷基、氮杂环丁烷基、噁唑烷酮、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、二氧杂环戊烷基、二噁烷基、四氢吡咯并[1,2-c]咪唑、硫杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、磺内酰胺和2-氧杂螺[3.3]庚基。

[0361] 在本文中,"经保护的杂环基"意指其中上述定义的"杂环基"中所含的一个或多个官能团(诸如氨基基团)经保护基团保护的基团,并且优选是4元至7元经保护的杂环基。保护基团的具体实例包括Boc、Fmoc、Cbz、Troc和Alloc,并且经保护的杂环基的具体实例包括

Boc保护的氮杂环丁烷。

[0362] 在本文中,“亚杂环烷基”意指通过从上述定义的“杂环基”的一个碳原子去除两个氢原子而获得的二价基团,其中自由价形成双键的一部分。亚杂环烷基优选是4元至7元亚杂环烷基,并且具体实例包括四氢吡喃-4-亚基和氮杂环丁烷-3-亚基。

[0363] 在本文中,“经保护的亚杂环烷基”意指其中上述定义的“亚杂环烷基”中所含的一个或多个官能团(诸如氨基基团)经保护基团保护的基团,并且优选是4元至7元经保护的亚杂环烷基。保护基团的具体实例包括Boc、Fmoc、Cbz、Troc和Alloc,并且经保护的亚杂环烷基的具体实例包括Boc保护的氮杂环丁烷-3-亚基。

[0364] 在本文中,“杂芳基”意指除碳原子外还含有1至5个杂原子的芳族环状一价基团。环可以是单环,可以是与其他环形成的稠环,或者可以是部分饱和的。构成环的原子数优选是5至10(5元至10元杂芳基),且更优选是5至7(5元至7元杂芳基)。杂芳基的具体实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并二氧杂环戊烯基、吲嗪基和咪唑并吡啶基。

[0365] 在本文中,“烷氧基”意指与上述定义的“烷基”键合的氧基基团,并且优选是C_1-C_6烷氧基。烷氧基的具体实例包括甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和3-甲基丁氧基。

[0366] 在本文中,“烷硫基”意指与上述定义的“烷基”键合的硫醇基团,并且优选是C_1-C_6烷硫基。烷硫基的具体实例包括甲硫基、乙硫基、1-丙硫基、2-丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基和叔丁硫基。

[0367] 在本文中,“烯氧基”意指与上述定义的“烯基”键合的氧基基团,并且优选是C_2-C_6烯氧基。烯氧基的具体实例包括乙烯基氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基(包括顺式和反式形式)、3-丁烯氧基、戊烯氧基和己烯氧基。

[0368] 在本文中,“环烷氧基”意指与上述定义的“环烷基”键合的氧基基团,并且优选是C_3-C_8环烷氧基。环烷氧基的具体实例包括环丙氧基、环丁氧基和环戊基氧基。

[0369] 在本文中,“芳氧基”意指与上述定义的“芳基”键合的氧基基团,并且优选是C_6-C_{10}芳氧基。芳氧基的具体实例包括苯氧基、1-萘氧基和2-萘氧基。

[0370] 在本文中,“氨基”意指狭义的-NH_2和广义的-NRR′,其中R和R′独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,或者R和R′与它们所连接的氮原子一起形成环。氨基优选是-NH_2、单-C_1-C_6烷基氨基、二-C_1-C_6烷基氨基、4元至8元环状氨基等。

[0371] 在本文中,“单烷基氨基”意指对应于上述定义的“氨基”的基团,其中R是氢并且R′是上述定义的“烷基”,并且优选是单-C_1-C_6烷基氨基。单烷基氨基的具体实例包括甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基和叔丁基氨基。

[0372] 在本文中,“二烷基氨基”意指对应于上述定义的“氨基”的基团,其中R和R′独立地是上述定义的“烷基”,并且优选是二-C_1-C_6烷基氨基。二烷基氨基的具体实例包括二甲基氨基和二乙基氨基。

[0373] 在本文中,“环状氨基”意指对应于上述定义的“氨基”的基团,其中R和R′与它们所

连接的氮原子一起形成环,并且优选是4元至8元环状氨基。环状氨基的具体实例包括1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-吗啉基、3-噁唑烷基、1,1-二氧化硫代吗啉基-4-基和3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基。

[0374] 在本文中,“经保护的氨基”意指经任何保护基团保护的氨基基团。经保护的氨基的具体实例包括经诸如Boc、Fmoc、Cbz、Troc或Alloc的保护基团保护的氨基。

[0375] 在本文中,“烷基羰基”意指与上述定义的“烷基”键合的羰基基团,并且优选是C_1-C_6烷基羰基。烷基羰基的具体实例包括乙酰基、丙酰基和丁酰基。上述定义中列出的碳原子数指示烷基部分中的碳原子数。例如,“C_1-C_6烷基羰基”中的“C_1-C_6”指示烷基部分具有1至6个碳原子。

[0376] 在本文中,“氨基羰基”意指与上述定义的“氨基”键合的羰基基团,并且优选是-$CONH_2$、单-C_1-C_6烷基氨基羰基、二-C_1-C_6烷基氨基羰基和4元至8元环状氨基羰基。氨基羰基的具体实例包括-$CONH_2$、二甲基氨基羰基、1-氮杂环丁烷基羰基、1-吡咯烷基羰基、1-哌啶基羰基、1-哌嗪基羰基、4-吗啉基羰基、3-噁唑烷基羰基、1,1-二氧化硫代吗啉基-4-基羰基和3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基羰基。

[0377] 在本文中,“烯氧基羰基”意指与上述定义的“烯氧基”键合的羰基基团,并且优选是C_2-C_6烯氧基羰基。烯氧基羰基的具体实例包括乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-丙烯氧基羰基、2-丙烯氧基羰基、1-丁烯氧基羰基、2-丁烯氧基羰基(包括顺式和反式形式)、3-丁烯氧基羰基、戊烯氧基羰基和己烯氧基羰基。

[0378] 在本文中,“烷基磺酰基”意指与上述定义的“烷基”键合的磺酰基基团,并且优选是C_1-C_6烷基磺酰基。烷基磺酰基的具体实例包括甲基磺酰基。

[0379] 在本文中,“羟基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被羟基基团替换的基团,并且优选是C_1-C_6羟基烷基。羟基烷基的具体实例包括羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、2-羟基-2-甲基丙基和5-羟基戊基。

[0380] 在本文中,“卤代烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被卤素替换的基团,并且优选是C_1-C_6卤代烷基,并且更优选是C_1-C_6氟烷基。卤代烷基的具体实例包括二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3-二氟丙基、4,4-二氟丁基、5,5-二氟戊基和1,1-二氟乙基。

[0381] 在本文中,“氰基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被氰基替换的基团,并且优选是C_1-C_6氰基烷基。氰基烷基的具体实例包括氰基甲基和2-氰基乙基。

[0382] 在本文中,“氨基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“氨基”替换的基团,并且优选是C_1-C_6氨基烷基。氨基烷基的具体实例包括1-吡啶基甲基、2-(1-哌啶基)乙基、3-(1-哌啶基)丙基、4-氨基丁基和2-氨基乙基。

[0383] 在本文中,“羧基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被羧基替换的基团,并且优选是C_1-C_6羧基烷基或C_2-C_6羧基烷基。羧基烷基的具体实例包括羧基甲基。上述定义中列出的碳原子数指示烷基部分中的碳原子数。例如,“C_1-C_6羧基烷基”中的“C_1-C_6”指示烷基部分具有1个至6个碳原子。

[0384] 在本文中,“烯氧基羰基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“烯氧基羰基”替换的基团,并且优选是C_2-C_6烯氧基羰基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_2-C_6烯氧基羰基C_1-C_2烷基。烯氧基羰基烷基的具体实例包括烯丙氧基羰基甲基和2-(烯丙氧

基羰基)乙基。

[0385] 在本文中,“烷氧基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“烷氧基”替换的基团,并且优选是C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_1-C_6烷氧基C_1-C_2烷基。烷氧基烷基的具体实例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-丙氧基甲基、2-丙氧基甲基、正丁氧基甲基、异丁氧基甲基、仲丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、戊氧基甲基、3-甲基丁氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、1-乙氧基乙基和1-正丙氧基乙基。

[0386] 在本文中,“烷硫基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“烷硫基”替换的基团,并且优选是C_1-C_6烷硫基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_1-C_6烷硫基C_1-C_2烷基。烷硫基烷基的具体实例包括甲硫基甲基、乙硫基甲基、1-丙硫基甲基、2-丙硫基甲基、正丁硫基甲基、异丁硫基甲基、仲丁硫基甲基和叔丁硫基甲基。

[0387] 在本文中,“烯氧基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“烯氧基”替换的基团,并且优选是C_2-C_6烯氧基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_1-C_6烯氧基C_1-C_2烷基。烯氧基烷基的具体实例包括乙烯氧基甲基和烯丙氧基甲基。

[0388] 在本文中,“环烷基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“环烷基”替换的基团,并且优选是C_3-C_8环烷基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_3-C_6环烷基C_1-C_2烷基。环烷基烷基的具体实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基。

[0389] 在本文中,“环烷氧基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“环烷氧基”替换的基团,并且优选是C_3-C_8环烷氧基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_3-C_6环烷氧基C_1-C_2烷基。环烷氧基烷基的具体实例包括环丙氧基甲基和环丁氧基甲基。

[0390] 在本文中,“杂环基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“杂环基”替换的基团,并且优选是4元至7元杂环基C_1-C_6烷基,并且更优选是4元至7元杂环基C_1-C_2烷基。杂环基烷基的具体实例包括2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基和2-(氮杂环丁烷-3-基)乙基。

[0391] 在本文中,“烷基磺酰基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“烷基磺酰基”替换的基团,并且优选是C_1-C_6烷基磺酰基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_1-C_6烷基磺酰基C_1-C_2烷基。烷基磺酰基烷基的具体实例包括甲基磺酰基甲基和2-(甲基磺酰基)乙基。

[0392] 在本文中,“氨基羰基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“氨基羰基”替换的基团,并且优选是氨基羰基C_1-C_6烷基,并且更优选是氨基羰基C_1-C_4烷基。氨基羰基烷基的具体实例包括甲基氨基羰基甲基、二甲基氨基羰基甲基、叔丁基氨基羰基甲基、1-氮杂环丁烷基羰基甲基、1-吡咯烷基羰基甲基、1-哌啶基羰基甲基、4-吗啉基羰基甲基、2-(甲基氨基羰基)乙基、2-(二甲基氨基羰基)乙基、2-(1-氮杂环丁烷基羰基)乙基、2-(1-吡咯烷基羰基)乙基、2-(4-吗啉基羰基)乙基、3-(二甲基氨基羰基)丙基和4-(二甲基氨基羰基)丁基。

[0393] 在本文中,“芳氧基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“芳氧基”替换的基团,并且优选是C_6-C_{10}芳氧基C_1-C_6烷基,并且更优选是C_6-C_{10}芳氧基C_1-C_2烷基。芳氧基烷基的具体实例包括苯氧基甲基和2-苯氧基乙基。

[0394] 在本文中,“芳烷基(芳基烷基)”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢原子被上述定义的“芳基”替换的基团,并且优选是C_7-C_{14}芳烷基,并且更优选是C_7-C_{10}芳烷基。芳

烷基的具体实例包括苄基、苯乙基和3-苯基丙基。

[0395] 在本文中，“芳烷氧基”意指与上述定义的“芳烷基”键合的氧基基团，并且优选是C_7-C_{14}芳烷氧基，并且更优选是C_7-C_{10}芳烷氧基。芳烷氧基的具体实例包括苄氧基、苯乙氧基和3-苯基丙氧基。

[0396] 在本文中，“芳烷氧基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“芳烷氧基”替换的基团，并且优选是C_7-C_{14}芳烷氧基C_1-C_6烷基，并且更优选是C_7-C_{14}芳烷氧基C_1-C_2烷基。芳烷氧基烷基的具体实例包括苄氧基甲基和1-(苄氧基)乙基。

[0397] 在本文中，“杂芳基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢原子被上述定义的“杂芳基”替换的基团，并且优选是5元至10元杂芳基C_1-C_6烷基，并且更优选是5元至10元杂芳基C_1-C_2烷基。杂芳基烷基的具体实例包括3-噻吩基甲基、4-噻唑基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(3-吡啶基)乙基、2-(4-吡啶基)乙基、2-(6-喹啉基)乙基、2-(7-喹啉基)乙基、2-(6-吲哚基)乙基、2-(5-吲哚基)乙基和2-(5-苯并呋喃基)乙基。

[0398] 在本文中，“杂芳基烷氧基”意指与上述定义的“杂芳基烷基”键合的氧基基团，并且优选是5元至10元杂芳基C_1-C_6烷氧基，并且更优选是5元至10元杂芳基C_1-C_2烷氧基。杂芳基烷氧基的具体实例包括3-噻吩基甲氧基和3-吡啶基甲氧基。

[0399] 在本文中，“杂芳基烷氧基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“杂芳基烷氧基”替换的基团，并且优选是5元至10元杂芳基C_1-C_6烷氧基C_1-C_6烷基，并且更优选是5元至10元杂芳基C_1-C_2烷氧基C_1-C_2烷基。杂芳基烷氧基烷基的具体实例包括3-吡啶基甲氧基甲基。

[0400] 在本文中，“亚杂环烷基烷基”意指其中上述定义的“烷基”的一个或多个氢被上述定义的“亚杂环烷基”替换的基团，并且优选是4元至7元亚杂环烷基C_1-C_6烷基，并且更优选是4元至7元亚杂环烷基C_1-C_2烷基。亚杂环烷基烷基的具体实例包括四氢-4H-吡喃-4-亚基甲基和氮杂环丁烷-3-亚基甲基。

[0401] 在本文中，“烷氧基烯基”意指其中上述定义的“烯基”的一个或多个氢被上述定义的“烷氧基”替换的基团，并且优选是C_1-C_6烷氧基C_2-C_6烯基。烷氧基烯基的具体实例包括(E)-4-甲氧基丁-2-烯-1-基。

[0402] 在本文中，“氨基羰基烯基”意指其中上述定义的“烯基”的一个或多个氢被上述定义的“氨基羰基”替换的基团，并且优选是氨基羰基C_2-C_6烯基。氨基羰基烯基的具体实例包括(E)-3-(二甲基氨基羰基羰基)-丙-2-烯-1-基。

[0403] 在本文中，“卤代烷氧基”意指其中上述定义的“烷氧基”的一个或多个氢被卤素替换的基团，并且优选是C_1-C_6卤代烷氧基。卤代烷氧基的具体实例包括二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0404] 在本文中，“亚烷基”意指通过从上述“烷基”中进一步去除任一氢原子而衍生的二价基团，并且优选是C_4-C_8亚烷基。亚烷基的具体实例包括-CH_2-、-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_3$-、-$CH(CH_3)CH_2$-、-$C(CH_3)_2$-、-$(CH_2)_4$-、-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_7$-和-$(CH_2)_8$-。

[0405] 在本文中，“亚环烷基”意指通过从上述“环烷基”中进一步去除任一氢原子而衍生的二价基团，并且优选是C_3-C_8亚环烷基。亚环烷基的具体实例包括环丙烷-1,2-二基、环丁

烷-1,2-二基、环戊烷-1,2-二基和环己烷-1,2-二基。

[0406] 在本文中,“亚杂环基”意指通过从上述“杂环基”中去除任一氢原子而衍生的二价基团,并且优选是3元至7元亚杂环基。亚杂环基的具体实例包括氧杂环戊烷-2,3-二基、氧杂环丁烷-2,3-二基、四氢呋喃-2,5-二基和四氢吡喃-2,6-二基。

[0407] 在本文中,“亚烯基”意指通过从上述“烯基”中进一步去除任一氢原子而衍生的二价基团。根据双键和取代基(如果存在)的构型,双键的几何形式可以是异侧(E)或同侧(Z)以及顺式或反式构型。亚烯基可以是直链或支链的,并且优选是C_2-C_{10}亚烯基,并且更优选是C_2-C_6亚烯基。

[0408] 在本文中,“亚炔基”意指通过从上述“炔基”中进一步去除任一氢原子而衍生的二价基团。亚炔基可以是直链或支链的,并且优选是C_2-C_{10}亚炔基,并且更优选是C_2-C_6亚炔基。

[0409] 在本文中,“亚芳基”意指通过从上述“芳基”中进一步去除任一氢原子而衍生的二价基团。亚芳基可以是单环或稠环。构成环的原子数没有特别限制,并且优选是6至10(C_{6-10}亚芳基)。亚芳基的具体实例包括1,2-亚苯基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基、1,2-亚萘基、1,3-亚萘基和1,4-亚萘基。

[0410] 在本文中,“螺环烷基”意指构成环烷环的一个碳原子与键合基团中存在的碳原子共用而形成的基团。螺环烷基优选是C_3-C_8螺环烷基,并且具体实例包括螺环丙基、螺环丁基、螺环戊基、螺环己基、螺环庚基和螺环辛基。

[0411] 在本文中,“螺杂环基”意指通过用杂原子替换上述“螺环烷基”中的一个或多个碳原子而获得的基团。螺杂环基优选是4元至10元螺杂环基。

[0412] 在本文中,“脂环族环”意指非芳族烃环。脂环族环可以在环内具有不饱和键,并且可以是具有两个或更多个环的多环。构成环的碳原子可以被氧化形成羰基。脂环族环优选是3元至8元脂环族环,并且具体实例包括环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、环庚烷环、环辛烷环和双环[2.2.1]庚烷环。

[0413] 在本文中,“饱和杂环”意指除碳原子外还含有1至5个杂原子并且环内不含双键和/或三键的非芳族杂环。饱和杂环可以是单环,或者可以与另一环(例如,芳族环,诸如苯环)形成稠环。饱和杂环优选是4元至7元饱和杂环,并且具体实例包括氮杂环丁烷环、氧杂环丁烷环、四氢呋喃环、四氢吡喃环、吗啉环、硫代吗啉环、吡咯烷环、4-氧代吡咯烷环、哌啶环、4-氧代哌啶环、哌嗪环、吡唑烷环、咪唑烷环、噁唑烷环、异噁唑烷环、噻唑烷环、异噻唑烷环、噻二唑烷环、噁唑烷酮环、二氧杂环戊烷环、二噁烷环、硫杂环丁烷环、八氢吲哚环、二氢吲哚环和氮杂环庚烷环。

[0414] 在本文中,“肽链”是指其中1、2、3、4或更多个天然氨基酸和/或非天然氨基酸通过酰胺键和/或酯键连接的肽链。肽链优选是包含1至4个氨基酸残基的肽链,并且更优选是由1至4个氨基酸残基组成的肽链。

[0415] 在本文中,“任选地取代”意指基团可以被任何取代基取代。

[0416] 在本文中,“任选地经保护”意指基团可以经任何保护基团保护。

[0417] 在本文中,“一个或多个”意指一个或两个或更多个。当在涉及基团的取代基的上下文中使用“一个或多个”时,该短语意指涵盖一至该基团允许的取代基的最大数量的数字。“一个或多个”的具体实例包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10和/或更多数量。

[0418] 本文结构式中的波浪线可以意指允许任何立体化学。例如,当不对称中心提供有

波浪线时,不对称中心的立体化学可以呈S构型或R构型。当双键提供有波浪线时,双键的立体化学可以呈E构型或Z构型。

[0419] 如本文所用,由“PPn^{1}n^{2}n^{3}n^4,其中n^1、n^2、n^{3}和n^{4}各自独立地表示0至9的整数”表示的符号,例如PP1574和PP1640,表示化合物的编号。

[0420] 本发明的化合物可以是其盐,并且优选是其化学或药用盐。另外,本发明的化合物或其盐可以是其溶剂化物,并且优选是其化学或药用溶剂化物。本发明化合物的盐的实例包括盐酸盐;氢溴酸盐;氢碘酸盐;磷酸盐;膦酸盐;硫酸盐;磺酸盐,诸如甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐;羧酸盐,诸如乙酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐和水杨酸盐;碱金属盐,诸如钠盐和钾盐;碱金属盐,诸如镁盐和钙盐;以及铵盐,诸如铵盐、烷基铵盐、二烷基铵盐、三烷基铵盐和四烷基铵盐。这些盐例如通过使化合物与可用于生产药品的酸或碱接触来制备。在本发明中,化合物的溶剂化物是指该化合物与溶剂一起形成的一种分子团,并且当溶剂是水时,称为水合物。本发明化合物的溶剂化物优选是水合物,并且此类水合物的具体实例包括一水合物至十水合物,优选一水合物至五水合物,并且更优选一水合物至三水合物。本发明化合物的溶剂化物不仅包括由单一溶剂(诸如水、醇(例如,甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇)或二甲基甲酰胺)形成的溶剂化物,而且还包括由多种溶剂形成的溶剂化物。

[0421] 如本文所用,术语“氨基酸”包括天然和非天然氨基酸。如本文所用,术语“天然氨基酸”是指Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、His、Glu、Asp、Gln、Asn、Cys、Met、Lys、Arg或Pro。非天然氨基酸的实例包括但不特别限于β-氨基酸、γ-氨基酸、D-氨基酸、N-取代氨基酸、α,α-二取代氨基酸、侧链与天然氨基酸的那些不同的氨基酸和羟基羧酸。在本文中的氨基酸可以具有任何构象。氨基酸侧链的选择没有特别限制,除了氢原子之外,还可以自由地选自例如烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、杂芳基基团、芳烷基基团和环烷基基团。此类基团中的一个或两个不相邻的亚甲基基团任选地经氧原子、羰基基团(-CO-)或磺酰基基团(-SO$_2$-)取代。各基团可以具有取代基,并且对取代基没有限制。例如,一个或多个取代基可以自由且独立地选自包括卤素原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子或P原子在内的任何取代基。实例包括任选取代的烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、杂芳基基团、芳烷基基团和环烷基基团。在一个非限制性实施例中,在本文中的氨基酸可以是在同一分子中具有羧基基团和氨基基团的化合物(甚至在这种情况下,亚氨基酸诸如脯氨酸和羟基脯氨酸也包括在氨基酸中)。

[0422] 氨基酸的主链氨基基团可以是未经取代的(NH$_2$基团)或经取代的(即-NHR基团,其中R表示可以具有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基或环烷基,此类基团中的一个或两个不相邻的亚甲基基团可以被氧原子、羰基基团(-CO-)或磺酰基基团(-SO$_2$-)取代,并且与N原子键合的碳链和α位的碳原子可以形成环,如脯氨酸)。R取代基与选择上述氨基酸侧链中的取代基同样地选择。当主链氨基基团经取代时,R包括在如本文所用的“氨基酸侧链”中。其中主链氨基基团经取代的此类氨基酸在本文中称为“N-取代的氨基酸”。如本文所用,“N-取代的氨基酸”的优选实例包括但不限于N-烷基氨基酸、N-C$_1$-C$_6$烷基氨基酸、N-C$_1$-C$_4$烷基氨基酸和N-甲基氨基酸。

[0423] 如本文所用,构成肽化合物的“氨基酸”包括对应于各氨基酸的所有同位素。“氨基酸”的同位素是指至少一个原子被原子序数(质子数)相同且质量数(质子数和中子数的总数)不同的原子替换的情况。构成本发明的肽化合物的“氨基酸”中所含的同位素的实例包

括氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子和氯原子，其分别包括^{2}H和^{3}H；^{13}C和^{14}C；^{15}N；^{17}O和^{18}O；^{31}P和^{32}P；^{35}S；^{18}F；和^{36}Cl。

[0424] 如本文所用，含有卤素原子的取代基包括卤素取代的烷基基团、环烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、杂芳基基团或芳烷基基团。更具体的实例包括氟烷基、二氟烷基和三氟烷基。

[0425] 含有O原子的取代基包括基团，诸如羟基(-OH)、氧基(-OR)、羰基(-C(=O)-R)、羧基(-CO_2H)、氧基羰基(-C(=O)-OR)、羰氧基(-O-C(=O)-R)、硫羰基(-C(=O)-SR)、羰硫基(-S-C(=O)-R)、氨基羰基(-C(=O)-NHR)、羰基氨基(-NH-C(=O)-R)、氧基羰基氨基(-NH-C(=O)-OR)、磺酰基氨基(-NH-SO_2-R)、氨基磺酰基(-SO_2-NHR)、氨磺酰基氨基(-NH-SO_2-NHR)、硫羧基(-C(=O)-SH)和羧基羰基(-C(=O)-CO_2H)。

[0426] 氧基(-OR)的实例包括烷氧基、环烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、杂芳氧基和芳烷氧基。烷氧基优选是C_1-C_4烷氧基或C_1-C_2烷氧基，并且特别优选是甲氧基或乙氧基。

[0427] 羰基(-C(=O)-R)的实例包括甲酰基(-C(=O)-H)、烷基羰基、环烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基和芳烷基羰基。

[0428] 氧基羰基(-C(=O)-OR)的实例包括烷氧基羰基、环烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基和芳烷氧基羰基。

[0429] 羰氧基(-O-C(=O)-R)的实例包括烷基羰氧基、环烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、芳基羰氧基、杂芳基羰氧基和芳烷基羰氧基。

[0430] 硫羰基(-C(=O)-SR)的实例包括烷基硫羰基、环烷基硫羰基、烯基硫羰基、炔基硫羰基、芳基硫羰基、杂芳基硫羰基和芳烷基硫羰基。

[0431] 羰硫基(-S-C(=O)-R)的实例包括烷基羰硫基、环烷基羰硫基、烯基羰硫基、炔基羰硫基、芳基羰硫基、杂芳基羰硫基和芳烷基羰硫基。

[0432] 氨基羰基(-C(=O)-NHR)的实例包括烷基氨基羰基(诸如C_1-C_6或C_1-C_4烷基氨基羰基，并且特别是乙基氨基羰基和甲基氨基羰基)、环烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂芳基氨基羰基和芳烷基氨基羰基。另外，实例进一步包括通过用烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基替换-C(=O)-NHR中的N原子所键合的H原子而获得的化合物。

[0433] 羰基氨基(-NH-C(=O)-R)的实例包括烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基和芳烷基羰基氨基。另外，实例进一步包括通过用烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基替换-NH-C(=O)-R中的N原子所键合的H原子而获得的化合物。

[0434] 氧基羰基氨基(-NH-C(=O)-OR)的实例包括烷氧基羰基氨基、环烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、杂芳氧基羰基氨基和芳烷氧基羰基氨基。另外，实例进一步包括通过用烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基替换-NH-C(=O)-OR中的N原子所键合的H原子而获得的化合物。

[0435] 磺酰基氨基(-NH-SO_2-R)的实例包括烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基和芳烷基磺酰基氨基。此外，实例进一步包括通过用烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基替换-NH-SO_2-R中的N原子所键合的H原子而获得的化合物。

[0436] 氨基磺酰基(-SO_2-NHR)的实例包括烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、烯基氨基磺酰基、炔基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基和芳烷基氨基磺酰基。此外,实例进一步包括通过用烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基替换-SO_2-NHR中的N原子所键合的H原子而获得的化合物。

[0437] 氨磺酰基氨基(-NH-SO_2-NHR)的实例包括烷基氨磺酰基氨基、环烷基氨磺酰基氨基、烯基氨磺酰基氨基、炔基氨磺酰基氨基、芳基氨磺酰基氨基、杂芳基氨磺酰基氨基和芳烷基氨磺酰基氨基。此外,与-NH-SO_2-NHR中的N原子键合的两个H原子可以经独立地选自由烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基组成的组的取代基替换,并且这两个取代基可以形成环。

[0438] 含有S原子的取代基包括基团,诸如硫醇(-SH)、硫基(-S-R)、亚磺酰基(-S(=O)-R)、磺酰基(-SO_2-R)和磺基(-SO_3H)。

[0439] 硫基(-S-R)的实例选自烷硫基、环烷硫基、烯硫基、炔硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基等。

[0440] 磺酰基(-SO_2-R)的实例包括烷基磺酰基、环烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和芳烷基磺酰基。

[0441] 含有N原子的取代基包括基团,诸如叠氮化物(-N_3,也称为“叠氮基基团”)、氰基(-CN)、伯氨基(-NH_2)、仲氨基(-NH-R;也称为单取代氨基)、叔氨基(-NR(R′);也称为二取代氨基)、脒基(-C(=NH)-NH_2)、经取代的脒基(-C(=NR)-NR′R″)、胍基(-NH-C(=NH)-NH_2)、经取代的胍基(-NR-C(=NR″′)-NR′R″)、氨基羰基氨基(-NR-CO-NR′R″)、吡啶基、哌啶子基、吗啉代和氮杂环丁烷基。

[0442] 仲氨基(-NH-R;单取代氨基)的实例包括烷基氨基、环烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基和芳烷基氨基。

[0443] 叔氨基(-NR(R′);二取代氨基)的实例包括具有任两个取代基的氨基基团,该取代基各自独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基,诸如烷基(芳烷基)氨基,并且这两个取代基可以形成环。具体实例包括二烷基氨基,特别是C_1-C_6二烷基氨基、C_1-C_4二烷基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。在本文中,“C_p-C_q二烷基氨基基团”是指经两个C_p-C_q烷基基团取代的氨基基团,并且C_p-C_q烷基基团可以相同或不同。

[0444] 经取代的脒基(-C(=NR)-NR′R″)的实例包括其中N原子上的三个取代基R、R′和R″各自独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基的基团,诸如烷基(芳烷基)(芳基)脒基。

[0445] 经取代的胍基(-NR-C(=NR″′)-NR′R″)的实例包括其中R、R′、R″和R″′各自独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基的基团,以及其中这些取代基形成环的基团。

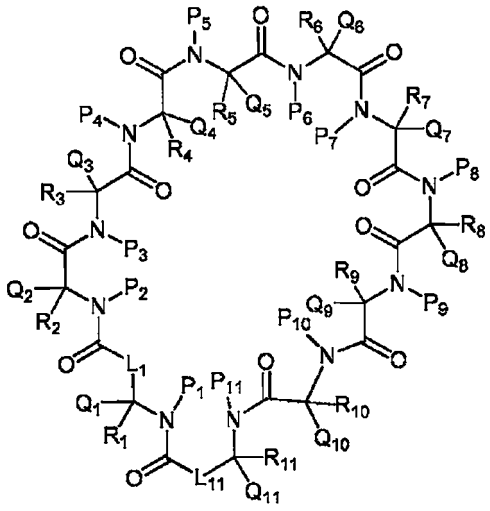
[0446] 氨基羰基氨基(-NR-CO-NR′R″)的实例包括其中R、R′和R″各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基的基团,或其中这些取代基形成环的基团。

[0447] 此处,可以将构成肽化合物的“肽残基”或“氨基酸残基”分别简称为“肽”或“氨基酸”。

[0448] 在本发明中,术语“和/或”的含义包括通过适当组合“和”和“或”而获得的任何组合。具体地,例如“A、B和/或C”包括以下7种变化:

[0449] (i)A,(ii)B,(iii)C,(iv)A和B,(v)A和C,(vi)B和C,(vii)A、B和C。

[0450] 在一个实施例中,本发明涉及由下式(1)表示的环状化合物或其盐,或它们的溶剂化物。

[0451] 

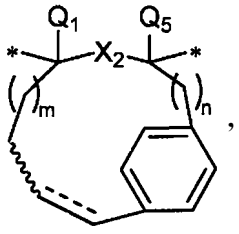
(1)

[0452] 在式(1)的环状化合物中,环由11个氨基酸残基构成。在本文中,式中具有P_1、Q_1、R_1和L_1的氨基酸残基可称为核心1,具有P_2、Q_2和R_2的氨基酸残基可称为核心2,具有P_3、Q_3和R_3的氨基酸残基可称为核心3,具有P_4、Q_4和R_4的氨基酸残基可称为核心4,具有P_5、Q_5和R_5的氨基酸残基可称为核心5,具有P_6、Q_6和R_6的氨基酸残基可称为核心6、具有P_7、Q_7和R_7的氨基酸残基可称为核心7、具有P_8、Q_8和R_8的氨基酸残基可称为核心8、具有P_9、Q_9和R_9的氨基酸残基可称为核心9、具有P_{10}、Q_{10}和R_{10}的氨基酸残基可称为核心10,并且具有P_{11}、Q_{11}、R_{11}和L_{11}的氨基酸残基可称为核心11。

[0453] 在一个实施例中,在式(1)中,L_1为单键。

[0454] 在一个实施例中,在式(1)中,R_1为C_1至C_7烷基,并且优选为2-甲基丙基或正丙基。

[0455] 在一个实施例中,R_1与R_5连接在一起以形成二价基团,其中由式(1)表示的所述环状化合物中的部分结构:*-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-*由下式表示:

[0456]  ,

[0457] 其中:

[0458] X_2为-L_1-CO-NP_2-CR_2Q_2-CO-NP_3-CR_3Q_3-CO-NP_4-CR_4Q_4-CO-NP_5-,

[0459] ----

[0460] 为单键或双键,

[0461] n为0、1或2,

[0462] m为0、1、2、3或4,

[0463] *代表与相邻原子的连接点;

[0464] 其中

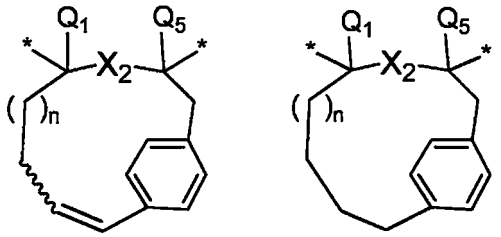
[0465] ～～

[0466] 可以采用E或Z构型,如果

[0467] ====

[0468] 为双键的话。

[0469] 该式优选为下式:

[0470] 

[0471] 在一个实施例中,R_1为C_1至C_6烷基,并且优选为甲基。

[0472] 在一个实施例中,Q_1为氢原子。

[0473] 除了核心1的侧链(R_1)和核心5的侧链(R_5)连接在一起以形成二价基团的情况之外,核心1的氨基酸残基为例如MeLeu或MeNva。

[0474] 如果核心1的侧链(R_1)和核心5的侧链(R_5)连接在一起以形成二价基团,则在对应MeAhpe(2)、MeAocte(2)或MeAhxe(2)的R_1的位置处的基团以及在对应于核心5的侧链(R_5)的位置处的基团可以通过使用例如在稍后描述的"通用方法"中描述的方法来连接。

[0475] 在一个实施例中,在式(1)中,R_2为C_1至C_6烷基,并且优选为1-甲基丙基。

[0476] 在一个实施例中,P_2为氢原子。

[0477] 在一个实施例中,Q_2为氢原子。

[0478] 核心2的氨基酸残基为例如Ile。

[0479] 在一个实施例中,在式(1)中,R_3为氢原子。

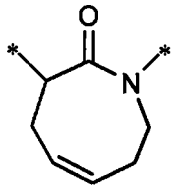
[0480] 在一个实施例中,R_3与P_3和R_3所连接的碳原子以及P_3所连接的氮原子连接在一起以形成4元至7元饱和杂环。4元至7元饱和杂环为例如吡咯烷环。

[0481] 在一个实施例中,P_3为C_1至C_6烷基或C_3至C_8环烷基,并且优选为甲基或环丙基。

[0482] 在一个实施例中,Q_3为氢原子。

[0483] 核心3的氨基酸残基为例如MeGly、Pro或cPrGly。

[0484] 在一个实施例中,R_4与P_5连接在一起以形成二价基团,其中由式(1)表示的环状化合物的部分结构:*-CR_4Q_4-CO-NP_5-*由下式表示:

[0485] 

[0486] 在一个实施例中,R_4为C_1至C_6烷基,并且优选为甲基。

[0487] 在一个实施例中,Q_4为氢原子。

[0488] 如果核心4的侧链(R_4)和核心5的N取代基(P_5)连接在一起以形成二价基团,则优选地,在对应于MeAlgly的R_4的位置处的基团和在对应于核心5的N取代基(P_5)的位置处的基团可以通过使用例如在稍后描述的"通用方法"中描述的方法来连接。

[0489] 在一个实施例中,在式(1)中,R_5为任选地经一个或多个独立地选自以下项组成的

组的基团取代的苄基:C_1至C_6烷基、C_1至C_6卤代烷基和C_3至C_8环烷基,并且优选为4-环丙基苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-甲基苄基或4-乙基苄基。

[0490] 在一个实施例中,在式(1)中,R_5与R_1连接在一起以形成二价基团。该基团的详细信息与上面定义的相同。

[0491] 在一个实施例中,P_5与R_4连接在一起以形成二价基团。该基团的详细信息与上面定义的相同。

[0492] 在一个实施例中,Q_5为氢原子。

[0493] 如果核心5的侧链(R_5)和核心1的侧链(R_1)连接在一起以形成二价基团,并且核心5的N取代基(P_5)和核心4的侧链(R_4)连接在一起以形成二价基团,则更具体地,丁烯基Phe(4-CH=CH2)的R_5和在对应于P_5的位置处的基团,以及核心1的侧链(R_1)和在对应于核心4的侧链(R_4)的位置处的基团可以通过使用例如在稍后描述的"通用方法"中描述的方法来分别连接。

[0494] 在核心5的侧链(R_5)和核心1的侧链(R_1)不形成二价基团且核心5的N取代基(P_5)和核心4的侧链(R_4)形成二价基团的情况下,更具体地,在对应于丁烯基Phe(4-Et)、丁烯基Phe(4-cPr)或烯丙基Phe(4-CF3)的P_5的位置处的基团和在对应于核心4的侧链(R_4)的位置处的基团可以通过使用例如在稍后描述的"通用方法"中描述的方法来连接。

[0495] 在一个实施例中,在式(1)中,R_6为氢原子。

[0496] 在一个实施例中,R_6为C_1至C_6烷基,并且优选为甲基。

[0497] 在一个实施例中,Q_6为氢原子。

[0498] 核心6的氨基酸残基为例如MeGly。

[0499] 在一个实施例中,在式(1)中,任选地经一个或多个基团取代的苯乙基优选为3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基、3,4-二氟苯乙基或3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基,该基团独立地选自由以下项组成的组:卤素、C_1至C_6卤代烷基和C_1至C_6烷氧基。

[0500] 在一个实施例中,P_7为氢原子。

[0501] 在一个实施例中,Q_7为氢原子。

[0502] 核心7的氨基酸残基为例如Hph(4-CF3-35-F2)、Hph(34-Cl2)或Hph(4-CF3-3-OMe)。

[0503] 在一个实施例中,在式(1)中,R_8与P_8和R_8所连接的碳原子以及P_8所连接的氮原子连接在一起以形成4元至7元饱和杂环。4元至7元饱和杂环任选地经C_1至C_6烷氧基且优选为乙氧基或正丙氧基取代。4元至7元饱和杂环为例如吡咯烷环。

[0504] 在一个实施例中,Q_8为氢原子。

[0505] 核心8的氨基酸残基为例如Hyp(Et)或Hyp(nPr)。

[0506] 在一个实施例中,在式(1)中,R_9与Q_9以及R_9和Q_9所连接的碳原子连接在一起以形成3元至8元脂环族环。3元至8元脂环族环任选地经一个或多个C_1至C_6烷基例如两个甲基基团取代。3元至8元脂环族环为例如环丁烷环或环戊烷环。

[0507] 在一个实施例中,P_9为氢原子或C_1至C_6烷基,并且优选为氢原子或甲基。

[0508] 核心9的氨基酸残基为例如cLeu、cVal、cVal(3-Me2)或MecVal。

[0509] 在一个实施例中,在式(1)中,R_{10}为C_1至C_6烷基或C_3至C_8环烷基,并且优选为戊烷-3-基或环戊基。

[0510] 在一个实施例中,R_{10}为C_1至C_6烷基,并且优选为甲基。

[0511] 在一个实施例中,Q_{10}为氢原子。

[0512] 核心10的氨基酸残基为例如MeGly(cPent)或MeNva(3-Et)。

[0513] 在一个实施例中,在式(1)中,L_{11}为-CH_2-。

[0514] 在一个实施例中,在式(1)中,R_{11}为二-C_1至C_6烷基氨基羰基或4元至8元环状氨基羰基,并且优选为二甲基氨基羰基、N-乙基-N-甲基氨基羰基、吡咯烷基羰基或哌啶基羰基。

[0515] 在一个实施例中,P_{11}为C_1至C_6烷基,并且优选为甲基。

[0516] 在一个实施例中,Q_{11}为氢原子。

[0517] 在一个实施例中,本发明的化合物可以为选自以下项的一种或多种化合物:

[0518] PP1574:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N-乙基-27-异丁基-N,4,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环戊烷]-23-甲酰胺,

[0519] PP1650:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-27-异丁基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0520] PP1827:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0521] PP1830:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0522] PP2093:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-N,N,3′,3′,4,19,22,26,35-九甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0523] PP2260:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0524] PP2316:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0525] PP2320:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,2,14,18,21,24,36-八甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一氧代-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-17-甲酰胺,

[0526] PP2328:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,4,16,19,22,26,35-八甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0527] PP2574:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0528] PP2576:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0529] PP2583:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0530] PP2687:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-2-[(4-乙基苯基)甲基]-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0531] PP2691:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-2-[(4-环丙基苯基)甲基]-12-乙氧基-27-异丁基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,N,3′,3′,4,19,22,26,32,35-十甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一氧代-螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二

碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-23-甲酰胺,

[0532] PP2957:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0533] PP3033:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0534] PP3034:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0535] PP3036:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0536] PP3037:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0537] PP3047:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47E)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮,

[0538] PP3093:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-11-乙氧基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(哌啶-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.9.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

[0539] PP3094:(1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z)-19-环戊基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-11-丙氧基-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环

[24.15.9.2^{43,46}.1^{35,41}.0^{9,13}]五十三碳-37,43(52),44,46(51)-四烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,53-十一酮,

[0540] PP3095:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0541] PP3096:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0542] PP3097:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0543] PP3098:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0544] PP3099:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0545] PP3100:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0546] PP3101:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0547] PP3102:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-28-乙氧基-32-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-

甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.0^{4,8}.0^{26,30}]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0548] PP3103:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0549] PP3104:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0550] PP3105:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0551] PP3106:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-12-乙氧基-8-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0552] PP3110:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0553] PP3111:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0554] PP3112:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.0^{10,14}]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0555] PP3113:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-32-环丙基-8-

[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,35-六甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0556] PP3114:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0557] PP3115:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-17-(哌啶-1-羰基)-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0558] PP3116:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-17-(吡咯烷-1-羰基)-38-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0559] PP3117:(1S,4S,10S,13S,17S,20S,26S,28R,32S,38S,42Z)-20-环戊基-32-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-28-乙氧基-2,14,18,21,24,36-六甲基-10-[(1S)-1-甲基丙基]-13-丙基-38-(对甲苯基甲基)-17-(吡咯烷-1-羰基)螺[2,8,11,14,18,21,24,30,33,36,39-十一氮杂四环[37.5.1.$0^{4,8}$.$0^{26,30}$]四十五碳-42-烯-23,1′-环丁烷]-3,9,12,15,19,22,25,31,34,37,45-十一酮,

[0560] PP3118:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0561] PP3119:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-23-(哌啶-1-羰基)-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0562] PP3120:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-23-(吡咯烷-1-羰基)-2-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0563] PP3121:(2S,8S,12R,14S,20S,23S,27S,30S,36S,38Z)-20-环戊基-8-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-12-乙氧基-4,16,19,22,26,32,35-七甲基-30-[(1S)-1-甲基丙基]-27-丙基-2-(对甲苯基甲基)-23-(吡咯烷-1-羰基)螺[1,4,7,10,16,19,22,26,29,32,35-十一氮杂三环[34.5.1.$0^{10,14}$]四十二碳-38-烯-17,1′-环丁烷]-3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,42-十一酮,

[0564] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0565] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0566] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0567] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

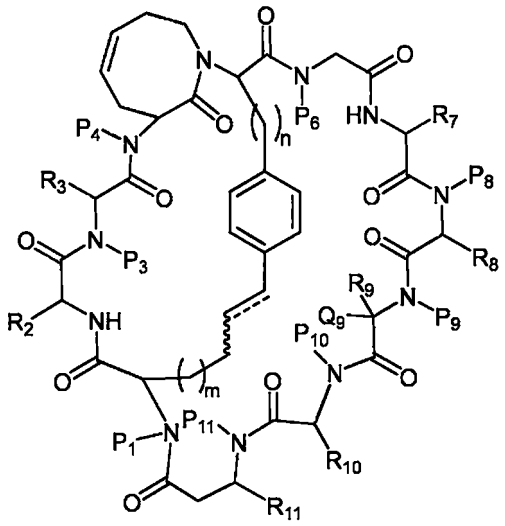
[0568] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0569] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,以及

[0570] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,

27,30,33,55-十一酮或其盐,或它们的溶剂化物。这些化合物包括在由式(1)表示的式中。

[0571] 在一个实施例中,本发明的化合物优选为由式(2)表示的化合物:

[0572] 

(2)

[0573] 其中

[0574] ----、wwww、

[0575] 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}和P_{11}与式(1)中的定义相同。

[0576] 例如,化合物PP1827、PP1830、PP2260、PP2574、PP2576、PP2583、PP2957、PP3033、PP3034、PP3036、PP3037、PP3047、PP3093和PP3094以及以下化合物可以包括在式(2)中。

[0577] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-N-乙基-N,3,18,21,25,31,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0578] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-11-乙氧基-N-乙基-7-[2-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-N,3,3′,3′,18,21,25,31,34-九甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一氧代-螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-22-甲酰胺,

[0579] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0580] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,3′,3′,18,21,25,31,34-八甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

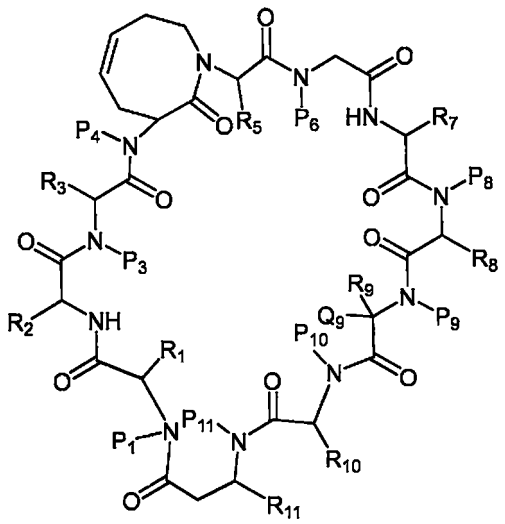
[0581] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-19-环戊基-31-环丙基-7-[2-

[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-3,3′,3′,18,21,25,34-七甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,

[0582] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-31-环丙基-7-[2-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,34-五甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.10.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十四碳-37,43(53),44,46(52),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,54-十一酮,以及

[0583] (1S,7S,11R,13S,19S,22S,26S,29S,35S,37Z,47Z)-7-[2-(3,4-二氯苯基)乙基]-11-乙氧基-19-(1-乙基丙基)-3,18,21,25,31,34-六甲基-29-[(1S)-1-甲基丙基]-22-(吡咯烷-1-羰基)螺[3,6,9,15,18,21,25,28,31,34,41-十一氮杂五环[24.15.11.$2^{43,46}$.$1^{35,41}$.$0^{9,13}$]五十五碳-37,43(54),44,46(53),47-五烯-16,1′-环丁烷]-2,5,8,14,17,20,24,27,30,33,55-十一酮。

[0584] 在一个实施例中,本发明的化合物优选为由式(3)表示的化合物:

[0585] 

(3)

[0586] 在式(3)中,R_1为C_1至C_7烷基;

[0587] R_5为任选地经一个或多个选自由以下项组成的组的基团取代的苄基:

[0588] C_1至C_6烷基、C_1至C_6卤代烷基和C_3至C_8环烷基;

[0589] ----、~~~、

[0590] 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}和P_{11}与式(1)中的定义相同。

[0591] 例如,化合物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和PP3121可以包括在式(3)中。

[0592] 在一个实施例中,本发明的环状化合物对KRAS具有高选择性。在一个实施例中,本发明的环状化合物选择性地抑制KRAS。不希望受特定理论的束缚,R_4和P_5一起形成的二价基团与KRAS的His95相互作用,并且由此可以实现对KRAS的高选择性。虽然已知存在RAS蛋白的三种同种型,即HRAS、KRAS和NRAS,但His95仅存在于KRAS中。因此,与KRAS的His95特异性

相互作用的化合物可以相对于NRAS和/或HRAS以高选择性抑制KRAS。

[0593] 在本发明中,NRAS、HRAS和KRAS的来源没有特别限制,并且可以涵盖源自各种动物的那些,诸如人、小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、马、猪、山羊、恒河猴、食蟹猴、黑猩猩和鸡,但优选人来源的HRAS、KRAS和NRAS。人来源的NRAS的氨基酸序列如SEQ ID NO:1中所示,人来源的HRAS的氨基酸序列如SEQ ID NO:2中所示,并且人来源的KRAS的氨基酸序列如SEQ ID NO:3中所示。

[0594] 在一个实施例中,本发明的环状化合物具有为NRAS抑制活性和/或HRAS抑制活性3倍或更多倍的KRAS抑制活性。在一个实施例中,本发明的环状化合物具有为NRAS结合活性和/或HRAS结合活性3倍或更多倍的KRAS结合活性。

[0595] 在一个实施例中,本发明的环状化合物具有为NRAS抑制活性和/或HRAS抑制活性5倍、7倍、10倍、15倍或20倍或更多倍的KRAS抑制活性。在一个实施例中,本发明的环状化合物具有为NRAS结合活性和/或HRAS结合活性5倍、7倍、10倍、15倍或20倍或更多倍的KRAS结合活性。

[0596] 在本发明中,相对于NRAS抑制活性和/或HRAS抑制活性的KRAS抑制活性可以由本发明的环状化合物的KRAS抑制活性与本发明的环状化合物的NRAS抑制活性和/或HRAS抑制活性的比率来确定。例如,当该比率被定义为[本发明的环状化合物相对于NRAS和/或HRAS的IC_{50}值]除以[本发明的环状化合物相对于KRAS的IC_{50}值]时,该比率的较大值意指KRAS抑制活性高于NRAS抑制活性和/或HRAS抑制活性,或者换句话说,本发明的环状化合物的KRAS选择性抑制活性高。另一方面,该比率的较小值意指KRAS抑制活性低于NRAS抑制活性和/或HRAS抑制活性,或者换句话说,本发明的环状化合物的KRAS选择性抑制活性低。

[0597] 在本发明中,相对于NRAS结合活性和/或HRAS结合活性的KRAS结合活性可以由本发明的环状化合物的KRAS结合活性与本发明的环状化合物的NRAS结合活性和/或HRAS结合活性的比率来确定。例如,当该比率被定义为[相对于NRAS和HRAS的KD值]除以[相对于KRAS的KD]时,较大的值意指KRAS结合活性高于NRAS结合活性和/或HRAS结合活性,或者换句话说,对KRAS的结合选择性高于NRAS和/或HRAS。另一方面,较小的值意指KRAS结合活性低于NRAS结合活性和/或HRAS结合活性,或者换句话说,对KRAS的结合选择性低于NRAS和/或HRAS。

[0598] 在本发明中,“相互作用”意指非共价相互作用,例如静电相互作用(包括离子键、氢键和偶极相互作用)、范德华相互作用(包括疏水性相互作用)等。例如,它意指CH-π相互作用、NH-π相互作用、S-π相互作用、阳离子-π相互作用或卤素-π相互作用。本发明中的相互作用可以由或可以不由另一分子诸如水分子介导,但优选不由另一分子诸如水分子介导。

[0599] 在本发明中,人KRAS野生型蛋白中的第95个氨基酸残基组氨酸(表示为His95或H95)是否与环状化合物相互作用可以通过其非氢原子的原子间距离来确定(在经由另一分子(诸如水分子)键合的情况下,它们的非氢原子之间的原子间距离不考虑此类另一分子)。当原子间距离为5.1埃(Å)或更小时,可以确定它们的非氢原子彼此相互作用。在一些实施例中,两个相互作用的非氢原子之间的原子间距离可以为例如5.1 Å或更小、4.8 Å或更小、4.5 Å或更小、4.3 Å或更小、4.2 Å或更小、4.1 Å或更小、4.0 Å或更小、3.9 Å或更小、或者3.7 Å或更小。另外,原子间距离可以为2.0 Å或更大、2.1 Å或更大、或者2.5 Å

或更大。

[0600] 在本发明中,原子间距离可以例如通过分析人KRAS野生型蛋白和本发明的环状化合物的复合物的三维结构来测量。具体地,制备人KRAS野生型蛋白和本发明的环状化合物的复合物的晶体。对晶体进行X射线衍射测量,以获得空间群、晶胞等的X射线衍射强度数据。将获得的X射线衍射强度数据应用于本领域技术人员熟知的用于初始结构或精细结构确定的程序,诸如Coot(Emsley,P.等人,2010)、Phenix(Adams,P.D.等人,2010)、Phaser(J.Appl.Cryst.40:658-674(2007))、Refmac5(Acta Cryst.D67:355-467(2011))和ARP/wARP(Cohen,S.X.等人,2008),并且从而可以确定人KRAS野生型蛋白和本发明的环状化合物的复合物的三维结构。

[0601] 一旦确定了人KRAS野生型蛋白和本发明的环状化合物的复合物的三维结构,就可以通过本领域技术人员熟知的方法测量原子间距离。例如,可以通过允许用于在分子建模或分子模拟中使用的软件程序(诸如Discovery Studio 2020 Client、MOE(分子操作环境)或Maestro)读取本发明的环状化合物与人KRAS野生型蛋白的复合物的结构信息,并使用掺入软件程序中的功能(诸如在Discovery Studio 2020客户端的情况下的距离监视器功能)来测量原子间距离。软件用来确定存在或不存在相互作用的条件和标准的详细信息可以在软件附加的手册、规范等中查看(例如,在Discovery Studio 2020客户端的情况下,用于确定存在或不存在相互作用的条件和标准的详细信息可以通过从帮助按钮打开说明书的网页,选择“受体-配体相互作用工具”,然后选择“理论-受体-配体相互作用”,并进一步选择“非键相互作用”来查看)。

[0602] 人KRAS野生型蛋白与本发明的环状化合物的复合物的晶体也可以通过本领域技术人员熟知的方法获得。例如,将含有本发明的环状化合物的溶液与含有人KRAS野生型蛋白的溶液混合以获得人KRAS野生型蛋白和本发明的环状化合物的复合物。通过对所得复合物进行本领域技术人员熟知的结晶方法(诸如气相扩散法、分批法(批量法或微批量法)、透析法或逆扩散法),可以制备人KRAS野生型蛋白与本发明的环状化合物的复合物的晶体。已知的蒸气扩散法为坐滴法、悬滴法和夹心滴法。

[0603] 人KRAS野生型蛋白也可以通过本领域技术人员已知的方法获得。例如,人KRAS野生型蛋白可以通过使用细胞的重组多肽表达方法来制备,但该方法不限于此。在一个实施例中,将编码本发明的人KRAS野生型蛋白的核酸插入合适的表达载体中,将载体引入合适的细胞中,培养经转化的细胞,并且分离并纯化经表达的蛋白。此类蛋白还可以表达为与另一蛋白的融合蛋白以促进纯化。例如,可以使用用大肠杆菌(Escherichia coli)作为宿主制备与麦芽糖结合蛋白的融合蛋白(由New England BioLabs,USA销售的载体pMAL系列)的方法、制备与谷胱甘肽-S-转移酶(GST)的融合蛋白(由Amersham Pharmacia Biotech销售的载体pGEX系列)的方法、制备添加组氨酸标签的蛋白质(Novagen的pET系列)的方法,以及制备添加HAT标签的蛋白质的方法。宿主细胞只要是适合表达重组蛋白的细胞,就没有特别限制,并且除了上述的大肠杆菌(E.coli)以外,还可以使用例如酵母、各种动物和植物细胞、昆虫细胞等。可以使用本领域技术人员已知的各种方法将载体引入宿主细胞。例如,对于引入大肠杆菌,可以使用涉及钙离子的引入方法(Mandel,M.,Higa,A.(1970)Journal of Molecular Biology,53,158-162和Hanahan,D.(1983)Journal of Molecular Biology,166,557-580)。宿主细胞中表达的蛋白质可以通过本领域技术人员已知的方法从宿主细胞

或其细胞培养物或培养上清液中纯化和回收。当蛋白质与上述麦芽糖结合蛋白、HAT标签等一起表达为融合蛋白时,可以容易地进行亲和纯化和凝胶过滤色谱法(尺寸排阻色谱法,SEC)纯化。在亲和色谱法纯化和SEC纯化中,可以使用AKTAxpress™设备(GE Healthcare)、NGC™色谱法系统(Bio-Rad)、BioLogic DuoFlow™色谱法系统(Bio-Rad)等。

[0604] 原子间能量也可以通过本领域技术人员熟知的方法来测量。例如,可以通过允许本领域技术人员熟知的分子模拟程序(诸如Discovery Studio 2020客户端、MOE(分子操作环境)或Maestro)读取待测量物质的三维结构并根据程序的指令选择待用于计算的力场(诸如Amber或CHARM)以及进行能量计算的原子来容易地计算原子间能量。例如,在Discovery Studio 2020客户端的情况下,可以使用计算相互作用能量函数来计算原子间能量。

[0605] 在一个非限制性实施例中,在本发明的环状化合物与人KRAS野生型蛋白的复合物中,本发明的环状化合物与人KRAS野生型蛋白中的His95相互作用。

[0606] 不希望受特定理论的束缚,认为本发明的环状化合物与人KRAS野生型蛋白以这种方式形成复合物与对环状化合物与人KRAS野生型蛋白的高结合活性的贡献相关联,并且此外,相对于HRAS和NRAS具有结合选择性。

[0607] 本发明还涉及用于在生产本发明的环状化合物中使用的非天然氨基酸。在一个实施例中,本发明的非天然氨基酸是N-保护的非天然氨基酸,其用于在使用固相合成方法生产肽化合物中使用,并且在另一个实施例中,本发明的非天然氨基酸是具有通过从N-保护的非天然氨基酸去除保护基团获得的游离氨基基团的非天然氨基酸。N-保护的非天然氨基酸的保护基团的实例包括Fmoc基团、Boc基团、Cbz基团、Alloc基团、对硝基苯磺酰基基团、二硝基对硝基苯磺酰基基团、t-Bu基团、三苯甲基基团和枯基基团。其中,优选Fmoc基、Boc基团、Cbz基团和Alloc基团,并且更优选Fmoc基团。

[0608] 在一个实施例中,本发明中具有Fmoc基团作为保护基团的N-保护的非天然氨基酸的实例包括表4中列出的下列氨基酸或其盐,或它们的溶剂化物。

[0609] aa004:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]辛酸,

[0610] aa013:(2R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-甲基硫基-丙酸,

[0611] aa019:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4,4-二氟-丁酸,

[0612] aa023:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(3-噻吩基)丙酸,

[0613] aa028:(2S)-3-(3,4-二氯苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸,

[0614] aa043:(2S)-5,5-二氯-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊酸,

[0615] aa056:(2R)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-2-甲基-丙酸,

[0616] aa098:(2S,3S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-甲基-氮杂环丁烷-2-甲酸,

[0617] aa099:(2S,3R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-甲基-氮杂环丁烷-2-甲酸,

[0618] aa100:(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3,3-二甲基-氮杂环丁烷-2-甲酸,

[0619] aa111:(2R)-3-烯丙氧基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸,

[0620] aa136:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸,

[0621] aa174:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酸,

[0622] aa210:(2S)-2-环戊基-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸,

[0623] aa220:(2S)-4-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0624] aa229:(2S)-4-(苯并噻吩-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0625] aa233:(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]丁酸,

[0626] aa235:(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]丁酸,

[0627] aa239:(2S,4S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-甲基-吡咯烷-2-甲酸,

[0628] aa244:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-5,5-二氟-戊酸,

[0629] aa246:(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-丙氧基-吡咯烷-2-甲酸,

[0630] aa250:(2R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-丙氧基-丙酸,

[0631] aa264:(2S,3R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-甲酸,

[0632] aa265:(2S,3S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-甲酸,

[0633] aa268:(1S,2S,5R)-3-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸,

[0634] aa279:(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-甲酸,

[0635] aa281:(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-甲氧基-吡咯烷-2-甲酸,

[0636] aa331:(2S)-3-乙基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊酸,

[0637] aa389:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-4-甲基-戊酸,

[0638] aa391:(2S,3R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-丙氧基-丁酸,

[0639] aa397:(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-3-异戊氧基-丙酸,

[0640] aa398:(2S)-3-(环丁氧基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]丙酸,

[0641] aa399:(2S)-4-(7-氯-1-甲基-吲哚-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0642] aa400:(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-(2-氟-3-甲基-苯并噻吩-5-基)丁酸,

[0643] aa401:(2S)-4-(7-氯苯并噻吩-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0644] aa402:(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-(1-甲基吲哚-6-基)丁酸,

[0645] aa403:(2S)-4-(1,3-二甲基吲哚-6-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0646] aa404:(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-(1,2,3-三甲基吲哚-6-基)丁酸,

[0647] aa405:(2S)-4-(2,3-二甲基苯并噻吩-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0648] aa406:(2S)-4-(3-氯-4-乙基-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0649] aa407:(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-[4-(甲氧基甲基)-3,5-二甲基-苯基]丁酸,

[0650] aa408:(2S)-4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0651] aa409:(2S)-4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0652] aa410:(2S)-4-[4-(二氟甲基)-3,5-二氟-苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0653] aa411:(2S)-4-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸,

[0654] aa414:(2S,4R)-4-(环戊氧基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸,

[0655] aa415:(2S,4R)-4-(环丁氧基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸,

[0656] aa423:(3S)-3-环丁基-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸,

[0657] aa424:(3R)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊酸,

[0658] aa425:(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊酸,

[0659] aa426:(3S)-3-环己基-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸,和

[0660] aa443:(2S)-2-[丁-3-烯基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酸。

[0661] (一般生产方法)

[0662] 下面将描述用于本发明的环状化合物以及用于在生产这些化合物中使用的寡肽化合物和非天然氨基酸的一般生产方法。在本文中,环状化合物有时可以被称为“环状肽化合物”。在本文中,肽化合物的“环状部分”意指通过连接两个或更多个氨基酸残基形成的环状部分。

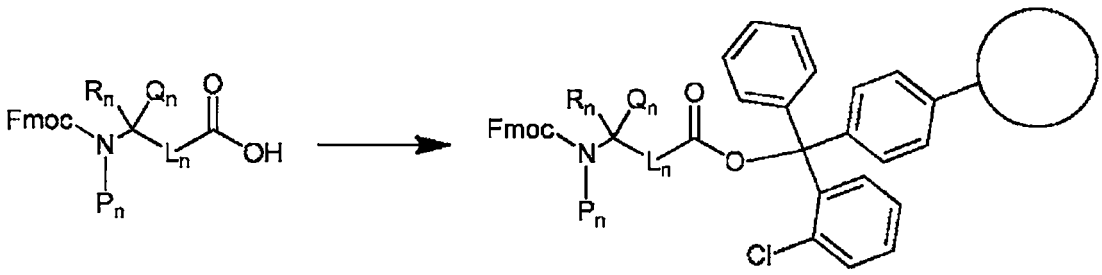
[0663] 用于肽化合物的化学合成方法

[0664] 在本文中,用于肽化合物或环状化合物的化学合成方法的实例包括液相合成方法、使用Fmoc合成、Boc合成等的固相合成方法及其组合。在Fmoc合成中,基本单元是用Fmoc基团保护主链氨基基团的氨基酸,并且根据需要用不被哌啶或此类碱裂解的保护基团(诸如t-Bu基团、THP基团或Trt基团)保护侧链官能团,并且主链羧酸未被保护的氨基酸。基本单元只要是具有Fmoc保护的氨基基团和羧基基团的组合,就没有特别限制。例如,二肽或三肽可以是基本单元,并且可以在二肽或三肽中所含的氮原子和/或侧链上的取代基之间形成环状结构。设置在N末端处的基本单元可以是Fmoc氨基酸以外的单元。例如,它可以是Boc氨基酸或Tfa基团或Ns基团,或不具有氨基基团的羧酸类似物。主链羧基基团或侧链具有羧基基团并且其中主链羧基基团用合适的保护基团保护的氨基酸的侧链羧基基团通过与固相载体的官能团发生化学反应而负载在固相上。随后,Fmoc基团通过碱(诸如哌啶或DBU)脱保护,并且对新生产的氨基基团和随后添加的具有羧基基团的基本单元保护的氨基酸进行缩合反应以生产肽键。在缩合反应中,各种组合(诸如DIC与HOBt的组合、DIC与HOAt的组合以及HATU与DIPEA的组合)可以作为羧基基团的活化剂。通过重复Fmoc基团脱保护和随后的肽键形成反应可以生产所需的肽序列。获得所需序列后,进行从固相的裂解和任选引入的侧链官能团的保护基团的脱保护。此外,可以在从固相裂解之前进行肽的构象转化和环化。从固相的裂解和脱保护可以在相同的条件下进行,例如在90:10 TFA/H_2O中进行,或者根据需要可以在不同的条件下进行脱保护。在一些情况下,可以使用弱酸(诸如1%TFA)来实现从固相的裂解,并且可以使用可以用含Pd的催化剂等脱保护的保护基团来利用两个化学反应的正交性。在这些步骤期间或结束时,还可以进行步骤(诸如环化)。例如,可以使侧链羧酸与N末端主链氨基基团缩合,并且可以使侧链氨基基团与C末端主链羧酸缩合。另外,可以将烯烃引入侧链和/或氮原子取代基的两个或更多个位点,并通过复分解反应环化。此外,

通过环化生产的双键可以还原为单键。另外,通过环化生产的双键可以在涉及二碘甲烷-二乙基锌等的条件下转化为环丙烷环。这些环化、还原、转化成环丙烷环等的步骤可以在合成基本单元(诸如二肽或三肽)期间进行。同时,在C末端侧上的羧酸与待环化的侧链羧酸之间,N末端侧上的主链氨基基团或羟基基团与待环化的侧链氨基基团之间,或侧链的烯烃和/或氮原子的取代基与待环化的烯烃之间要求反应正交性。如上所述,考虑保护基团的正交性来选择保护基团。另外,通过在N末端放置氯乙酰基基团,也可以在半胱氨酸残基侧链的硫醇基团之间进行环化。由此获得的反应产物可以通过反相柱、分子筛柱等纯化。这些程序的细节描述于例如Merck于2002年5月1日出版的Solid-Phase Synthesis Handbook中。用于固相合成的商业可得树脂是适用的,并且实例包括CTC树脂、Wang树脂和SASRIN树脂。

[0665] 下面将描述用于通过肽合成仪合成用于在肽合成中使用的氨基酸负载树脂的一般方法。

[0666] Fmoc氨基酸可以通过WO2013/100132或WO2018/225864中描述的方法负载在树脂上。具体地,例如,将2-氯三苯甲基氯树脂和溶剂(例如,脱水二氯甲烷)引入配备有过滤器的反应容器中以使树脂溶胀。接下来,将溶剂和树脂分离,并且然后将树脂、溶解于溶剂(例如,脱水二氯甲烷)中的C末端游离Fmoc氨基酸、溶剂(例如,脱水甲醇)和碱(例如,二异丙基乙胺)的混合物添加至反应容器中并混合以将Fmoc氨基酸负载在树脂上。分离树脂和反应溶液后,将树脂与一种或多种溶剂和碱的混合物(例如,脱水二氯甲烷、脱水甲醇和二异丙基乙胺的混合物)混合以洗涤树脂。根据需要用溶剂(例如,二氯甲烷)多次洗涤树脂后,分离树脂和反应溶液。通过将所得树脂在减压下干燥过夜,可以获得Fmoc氨基酸负载的树脂。

[0667] 

[0668] (其中n表示1至11的整数;P_1至P_{11}、Q_1至Q_{11}和R_1至R_{11}意指分别如本文所定义的P_1至P_{11}、Q_1至Q_{11}和R_1至R_{11};L_1和L_{11}意指分别如本文所述的L_1和L_{11};L_2至L_{10}为单键;并且o(圆圈)意指树脂部分。)

[0669] 上述结构显示在Fmoc-氨基酸中,树脂上的2-氯三苯甲基基团经由酯键与Fmoc氨基酸的羧酸键合。

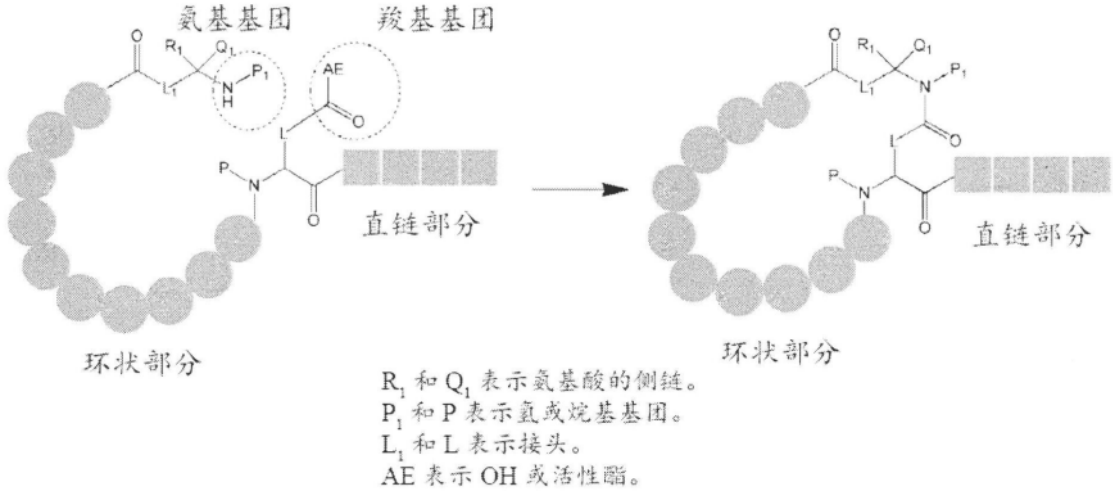
[0670] 在本文描述的化合物的生产中,当所定义的基团在所进行的方法的条件下经历不期望的化学转化时,可以通过例如官能团的保护和脱保护来生产该化合物。保护基团的选择和引入/去除程序可以根据例如Greene的"Protective Groups in Organic Synthesis"(第5版,John Wiley&Sons,2014)中描述的方法进行,该方法可以根据反应条件适当地使用。另外,诸如取代基的引入的反应步骤的顺序可以根据需要进行变化。例如,用于氨基基团的保护基团是Fmoc、Boc、Cbz或Alloc基团。这些氨基甲酸酯基团可以通过使氨基基团与氨基甲酸酯化剂在碱性催化剂存在下反应来引入。氨基甲酸酯化剂的实例包括Boc_2O、BocOPh、FmocOSu、FmocCl、CbzCl和AllocCl。碱性催化剂的实例包括碳酸锂、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸铯、碳酸氢铯、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、磷酸

钠、磷酸钾、N-甲基吗啉、三乙胺、二异丙基乙胺和N,N-二甲基氨基吡啶。作为氨基基团的保护基团的氨基甲酸酯基团可以在碱性条件、酸性条件、氢解反应条件等下去除。

[0671] (通过肽化合物的环化用于合成环状化合物的方法)

[0672] 用于将直链肽化合物转化为环状肽化合物的方法可以通过根据例如Compositional Organic Transformations,A Guide to Function Group Preparations,第3版,R.C.Larock,或者March的Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第7版,M.B.March中描述的方法,在分子内进行成键反应来进行。在成键反应后,还可以进行进一步的官能团转化反应。成键反应的实例包括由羧酸和胺形成的C(O)-N键;使用氧原子的C-O-C键、C(O)-O键和C(S)-O键;使用硫原子的C(O)-S键、C(S)-S键、C-S-S-C键、C-S-C键、C-S(O)-C键和C-S(O_2)-C;以及使用氮原子的C-N-C键、C=N-C键、N-C(O)-N键、N-C(S)N键和C(S)-N键。此外,实例包括由过渡金属催化的C-C成键反应,诸如Suzuki反应、Heck反应、Sonogashira反应和复分解反应。在成键反应之后进一步进行的官能团转化反应的实例包括氧化反应和还原反应。具体实例是用于将硫原子氧化以将其转化为亚砜基团或砜基团的反应。另一实例是用于将碳-碳键中的三键或双键还原为双键或单键的还原反应。虽然当两个氨基酸与氨基酸主链键合时通过肽键形成闭环结构,但是两个氨基酸之间的共价键可以通过两个氨基酸的侧链之间的键合、侧链与主链之间的键合等形成。下面的黑色圆圈或黑色方块指示氨基酸残基,并且相连的黑色圆圈或黑色方块表示通过酰胺键连接的肽链。构成肽链的氨基酸残基的数量没有特别限制,并且氨基酸残基的数量不限于以下例示的黑色圆圈或黑色方块的数量。

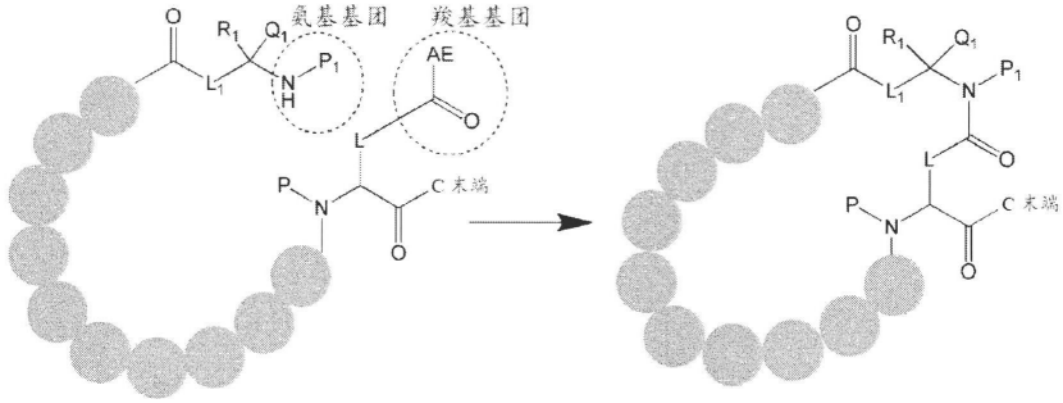
[0673] (用于环状化合物的一般制备方法1)

[0674] 

[0675] 具有直链部分的环状化合物的环状部分可以通过用活化试剂活化N末端氨基基团和C末端侧链羧基基团来环化(例如,在天冬氨酸或其衍生物的情况下,L=-CH_2-,并且在谷氨酸或其衍生物的情况下,L=-CH_2CH_2-)或将其转化为活性酯且然后在分子中缩合以形成C(O)-N键来环化。

[0676] (用于环状化合物的一般制备方法2)

[0677]

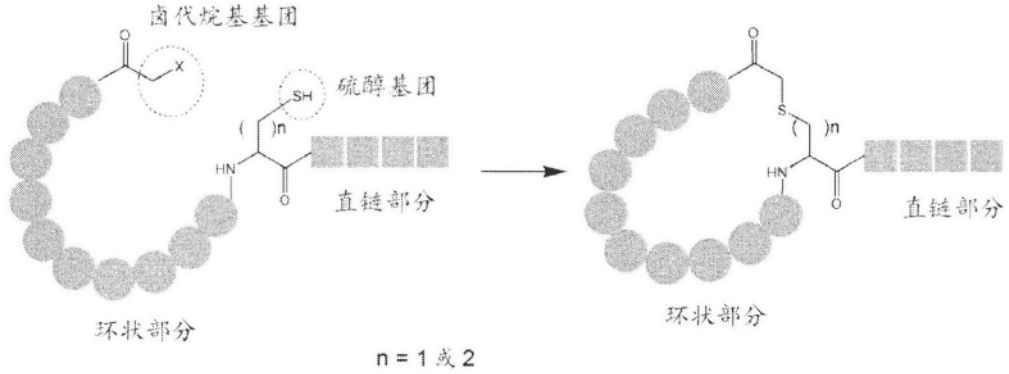


R_1 和 Q_1 表示氨基酸的侧链。
P_1 和 P 表示氨或烷基基团。
L_1 和 L 表示接头。
AE 表示 OH 或活性酯。
C 末端表示 OH、烷氧基基团或经任选地取代的氨基基团。

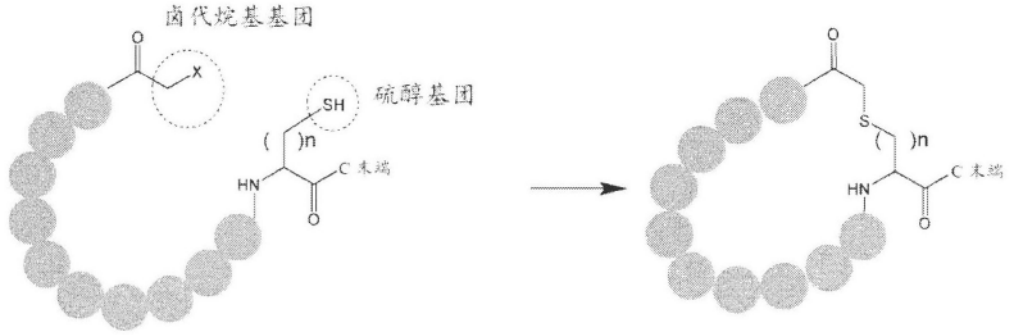
[0678] “用于环状化合物的一般制备方法1”中描述的其中直链部分为C末端的环状化合物可以通过用活化试剂活化N末端氨基基团和C末端侧链羧基基团来环化(例如,在天冬氨酸或其衍生物的情况下,L＝-CH_2-,并且在谷氨酸或其衍生物的情况下,L＝-CH_2CH_2-)或将其转化为活性酯且然后在分子中缩合以形成C(O)-N键来环化。

[0679] (用于环状化合物的一般制备方法3)

[0680] (用卤代烷基和SH基团进行环化的方法)



[0681]

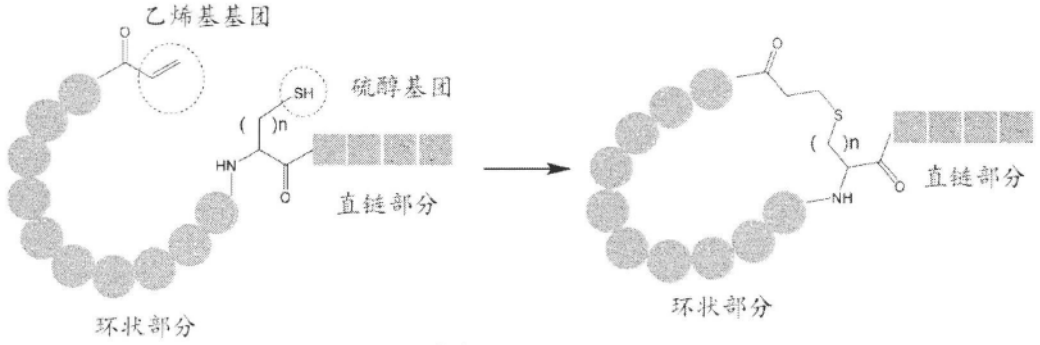


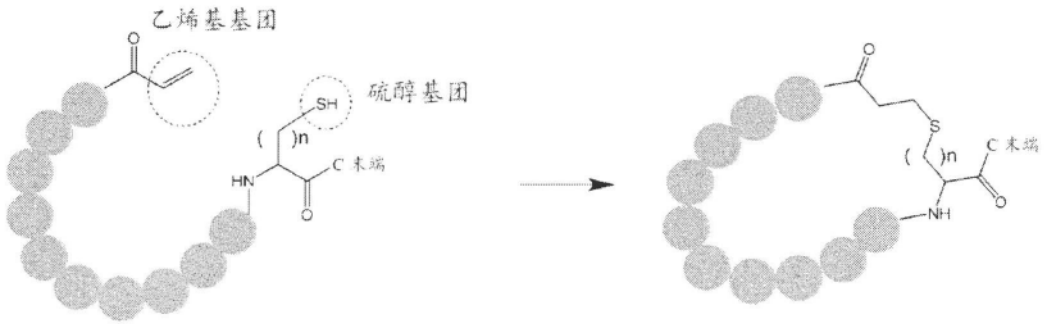
n = 1 或 2
C 末端表示 OH、烷氧基基团或经任选地取代的氨基基团。

[0682] 具有直链部分的环状化合物的环状部分可以通过使分子中氨基酸残基的卤代烷基基团与氨基酸残基的硫醇基团反应以形成C-S-C键来环化。“用于环状化合物的一般制备

方法1”中描述的其中直链部分为C末端的环状化合物也可以类似地通过使分子中的氨基酸残基的卤代烷基基团与氨基酸残基的硫醇基团反应以形成C-S-C键来环化。此外,C-S(O)-C或C-S(O_2)-C键也可以通过将硫原子氧化并转化为亚砜或砜而形成。

[0683] (用乙烯基和SH基团进行环化的方法)



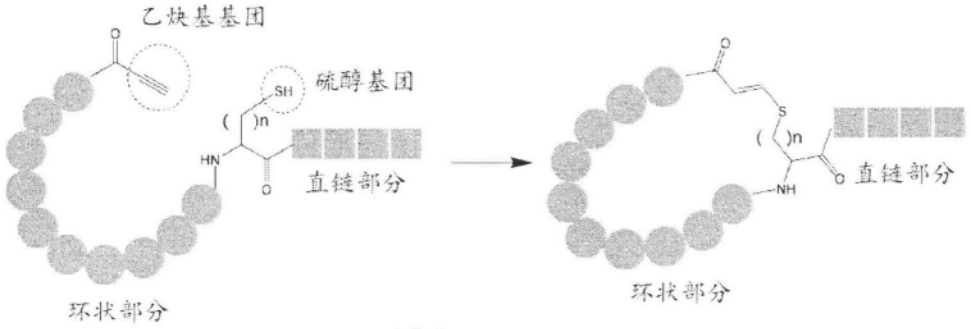


n = 1 或 2

C 末端表示 OH、烷氧基基团或经任选地取代的氨基基团。

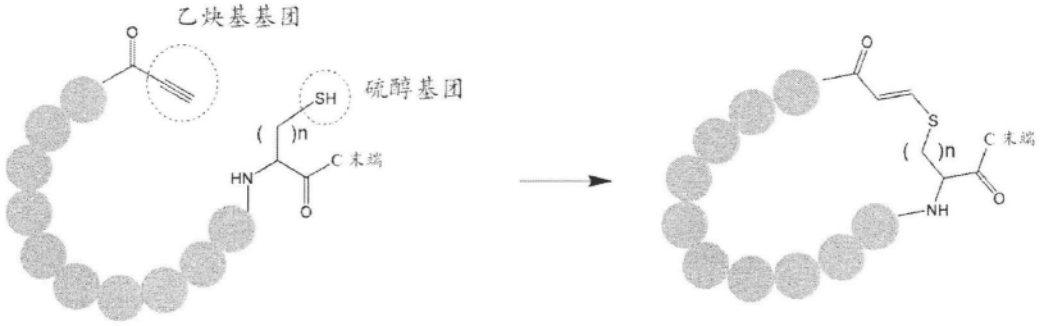
具有直链部分的环状化合物的环状部分可以通过使分子中氨基酸残基的乙烯基基团与氨基酸残基的硫醇基团反应以形成C-S-C键来环化。“用于环状化合物的一般制备方法1”中描述的其中直链部分为C末端的环状化合物也可以类似地通过使分子中的氨基酸残基的乙烯基基团与氨基酸残基的硫醇基团反应以形成C-S-C键来环化。此外,C-S(O)-C或C-S(O_2)-C键也可以通过将硫原子氧化并转化为亚砜或砜而形成。

[0684] (用乙炔基和SH基团进行环化的方法)



n = 1 或 2

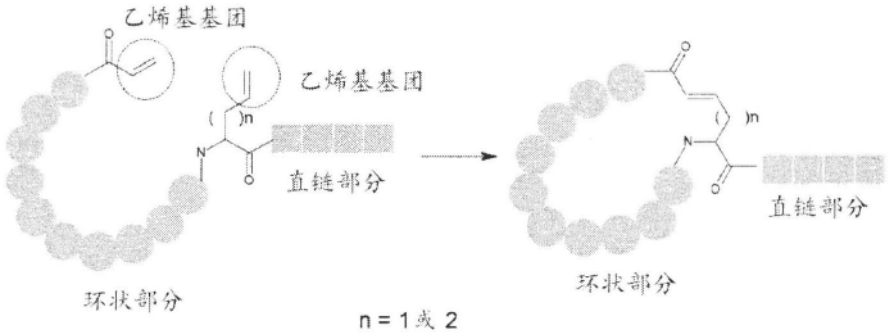
[0685]



n = 1 或 2
C 末端表示 OH、烷氧基基团或经任选地取代的氨基基团。

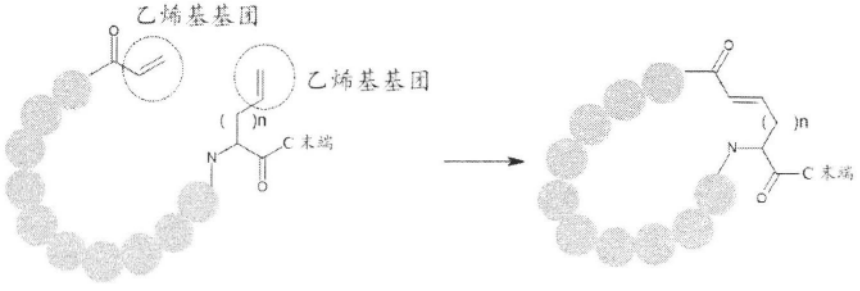
[0686] 具有直链部分的环状化合物的环状部分可以通过使分子中的氨基酸残基的乙炔基基团与氨基酸残基的硫醇基团反应以形成C-S-C键来环化。“用于环状化合物的一般制备方法1”中描述的其中直链部分为C末端的环状化合物也可以类似地通过使分子中的氨基酸残基的乙炔基基团与氨基酸残基的硫醇基团反应以形成C-S-C键来环化。此外,C-S(0)-C或C-S(0_2)-C键也可以通过将硫原子氧化并转化为亚砜或砜而形成。双键位点也可以被还原并转化为单键。

[0687] (用乙烯基与乙烯基基团进行环化的方法)



n = 1 或 2

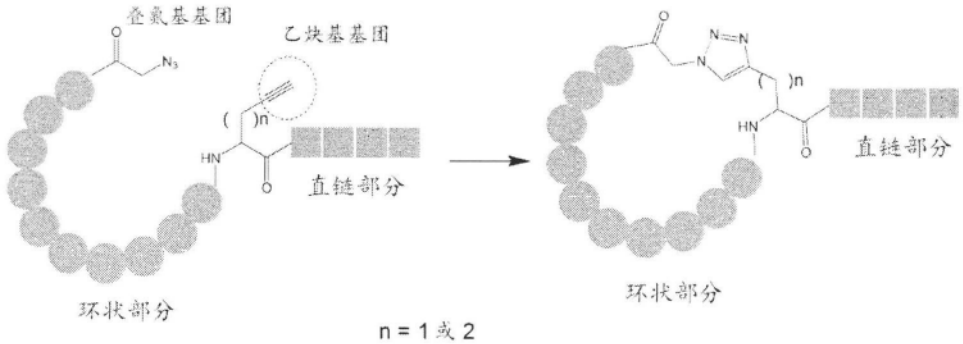
[0688]



n = 1 或 2
C 末端表示 OH、烷氧基基团或经任选地取代的氨基基团。

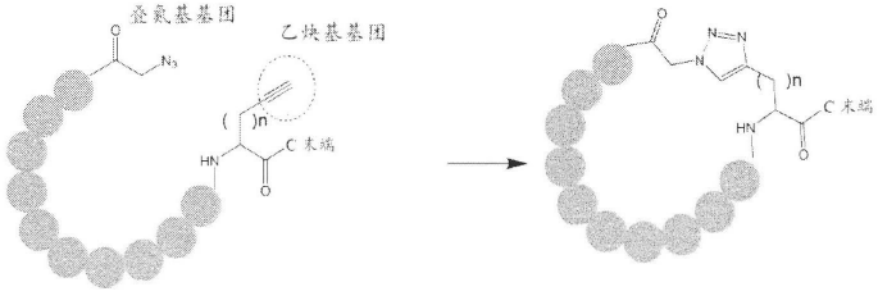
[0689] 具有直链部分的环状化合物的环状部分可以通过使分子中氨基酸残基的不同乙烯基基团彼此反应以形成C-C键来环化。“用于环状化合物的一般制备方法1”中描述的其中直链部分为C末端的环状化合物也可以类似地通过使分子中氨基酸残基的不同乙烯基基团彼此反应以形成C-C键来环化。

[0690] (通过用叠氮基和乙炔基基团形成三唑环进行环化的方法)



n = 1 或 2

[0691]



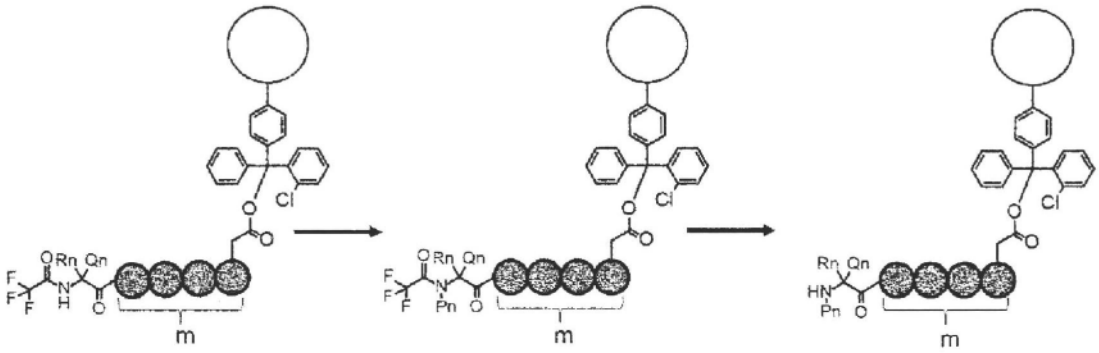
n = 1 或 2
C 末端表示 OH、烷氧基基团或经任选地取代的氨基基团。

[0692] 具有直链部分的环状化合物的环状部分可以通过使分子中氨基酸残基的叠氮基基团与氨基酸残基的乙炔基基团反应以形成三唑环来环化。“用于环状化合物的一般制备方法1”中描述的其中直链部分为C末端的环状化合物也可以类似地通过使分子中的氨基酸残基的叠氮基基团与氨基酸残基的乙炔基基团反应以形成三唑环来环化。

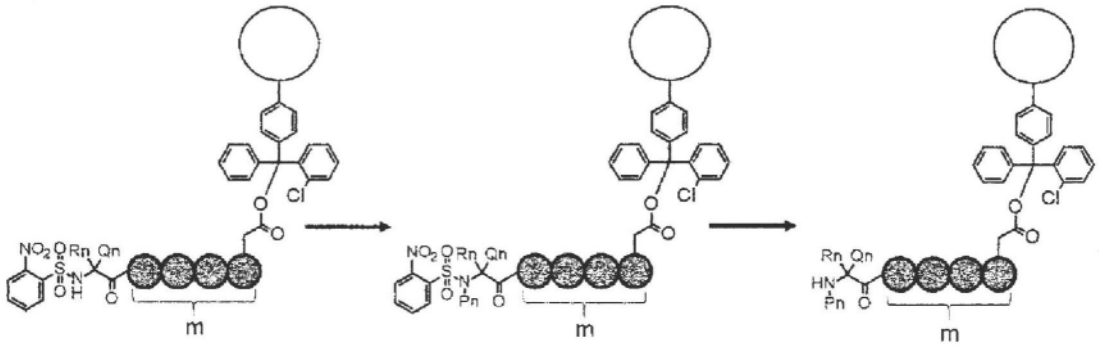
[0693] 通过肽修饰用于制备肽化合物的一般方法如下所示。在下面的方案中，P_n表示氮原子的取代基，R_n和Q_n各自表示氨基酸侧链，黑色圆圈表示氨基酸残基，连接的黑色圆圈表示通过酰胺键连接的肽链，并且m表示氨基酸残基的数量并且可以是1或更大的任何整数。

[0694] (制备含有N-烷基氨基酸的肽的方法)

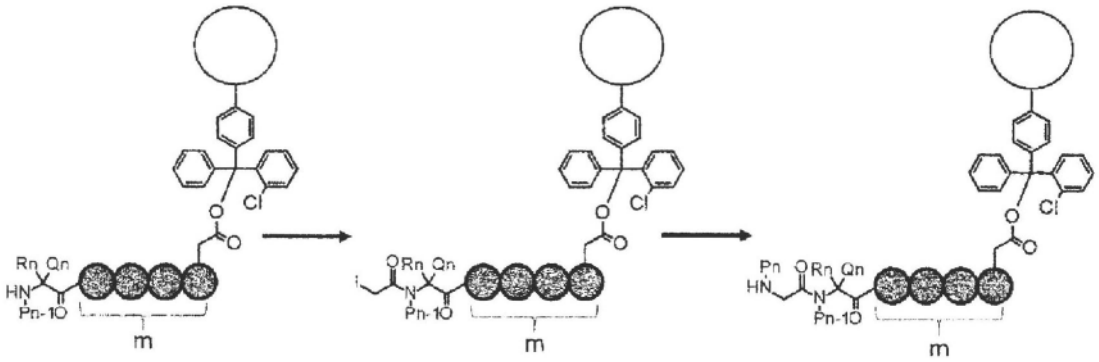
[0695] 含有N-烷基氨基酸的肽可以使用Fmoc保护的N-烷基氨基酸作为原料，根据本实例中描述的一般肽合成方法来合成，或者可替代地可以通过将树脂上的N末端氮烷基化来制备，如下所示。具体地，在N末端处具有N-烷基氨基酸的靶标肽可以通过利用参考Organic Letters,2008,10,4815-4818等使树脂负载的肽的N末端Tfa酰胺(三氟乙酰胺)的氮与烷基卤化物在碱性条件下反应，其然后用还原剂处理肽来制备。此外，环状化合物可以通过根据本实例中描述的一般肽合成方法对肽进行延伸、从树脂上裂解、环化、脱保护和纯化来制备。

[0696] 

[0697] 下文所示的Nature Protocols,2012,7,432-444中描述的方法也可以用作将P_n引入到N末端氮上的另一种方法。具体地,可以通过将树脂负载的肽的N末端胺转化为Ns取代形式,通过Mitsunobu反应引入P_n,且然后将Ns基团脱保护获得在N末端处具有P_n的靶标肽。此外,环状化合物可以通过根据本实例中描述的一般肽合成方法对肽进行延伸、从树脂上裂解、环化、脱保护和纯化来制备。

[0698] 

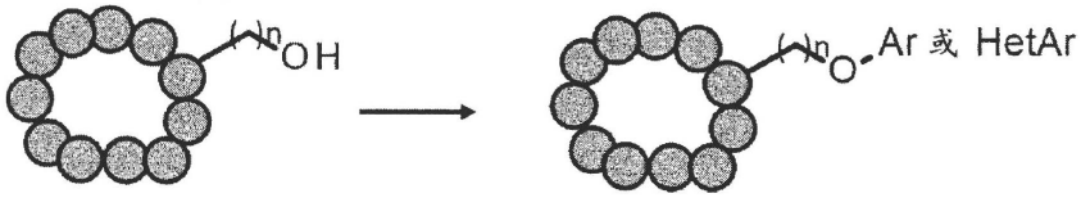
[0699] 含有具有引入到氮原子上的P_n的甘氨酸的肽可以使用具有引入到Fmoc保护的氮原子上的P_n的甘氨酸作为原料,根据本实例中描述的一般肽合成方法来合成,或者可替代可以通过N末端卤代碳与胺之间的取代反应来制备,如下所示。具体地,具有引入到氮原子上的P_n的N末端甘氨酸的靶标肽可以通过参考Organic Letters,2010,12,4928-4931等使N末端胺与碘乙酸反应且然后使其与任一伯胺反应来获得。此外,环状化合物可以通过根据本实例中描述的一般肽合成方法对肽进行延伸、从树脂上裂解、环化、脱保护和纯化来制备。

[0700] 

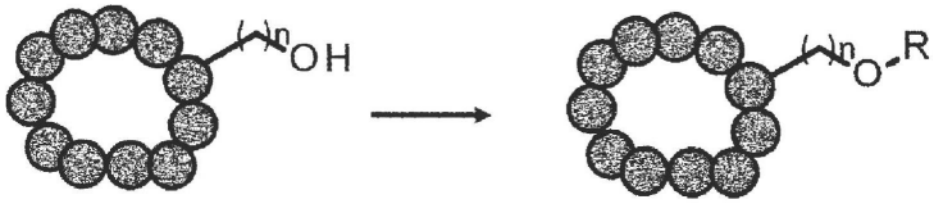
[0701] (制备在侧链上含有芳氧基或杂芳氧基基团的肽的方法)

[0702] 在侧链上含有芳氧基或杂芳氧基基团的肽可以使用侧链上具有靶标芳氧基或杂芳氧基基团的Fmoc氨基酸作为原料,根据本实例中描述的一般肽合成方法来制备,或者可替代地可以使用在侧链上具有醇的肽作为前体通过参考Organic Letters,2014,16,4944-

4947、Tetrahedron Letters,2003,44,3863-3865等来制备,如下所示。具体地,在侧链上具有芳氧基或杂芳氧基基团的肽可以通过使在侧链上具有醇的肽与三芳基硼杂环己烷-吡啶络合物在乙酸铜(II)存在下反应来制备。

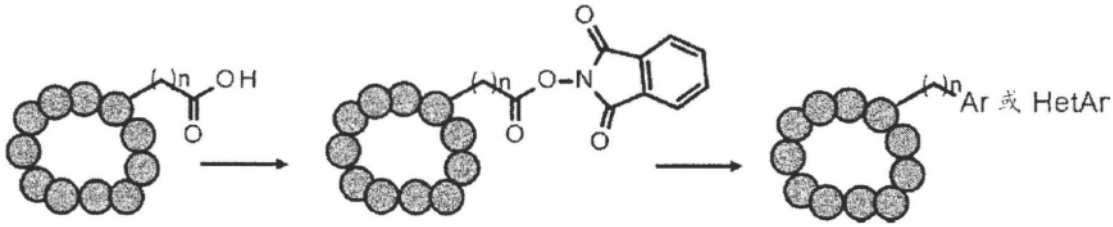
[0703] 

[0704] 侧链上具有不包括芳氧基或杂芳氧基基团的醚基团的肽可以使用侧链上具有靶标醚基团的Fmoc氨基酸作为原料,根据本实例中描述的一般肽合成方法来制备,或者可替代地可以使用在侧链上具有醇的肽作为前体通过参考Journal of Medicinal Chemistry,2011,54,4815-4830或Journal of Medicinal Chemistry,2014,57,159-170中描述的方法来制备,如下所示。具体地,在侧链上具有靶标醚基团的肽可以通过使具有醇的肽与烷基卤化物在氧化银(I)的存在下反应来制备,或者通过使具有醇的肽与烷基卤化物使用氢氧化钠水溶液作为碱在相转移催化剂诸如四烷基铵盐的存在下反应来制备。

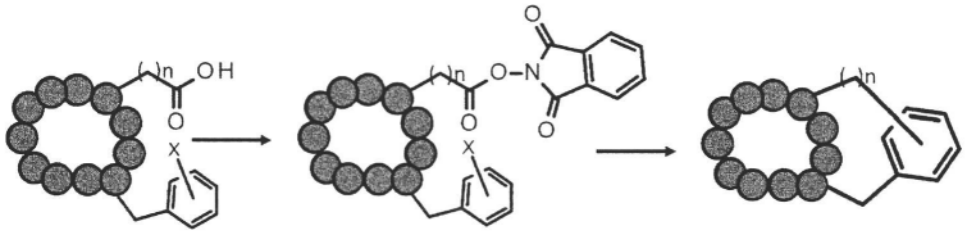
[0705] 

[0706] (制备在侧链上含有芳基或杂芳基基团的肽的方法)

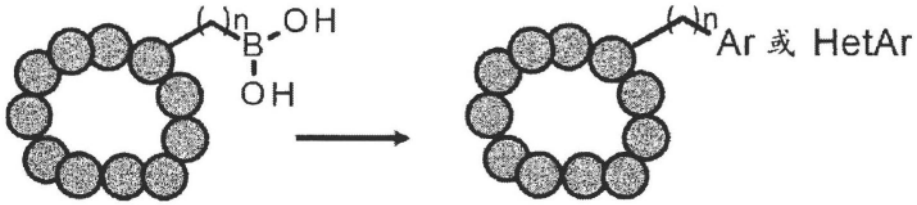
[0707] 在侧链上具有芳基或杂芳基基团的肽可以使用在侧链上具有目标芳基或杂芳基基团的Fmoc氨基酸作为原料,根据本实例中描述的一般肽合成方法来制备,或者可替代地可以使用在侧链上具有羧酸的肽作为前体通过参考J.Am.Chem.Soc.,2016,138,5016-5019等中描述的方法来制备,如下所示。具体地,在侧链上具有目标芳基或杂芳基的肽可以通过用N-羟基邻苯二甲酰亚胺活化在侧链上具有羧酸的肽,并使其与任何芳基卤化物或杂芳基卤化物反应来制备。

[0708] 

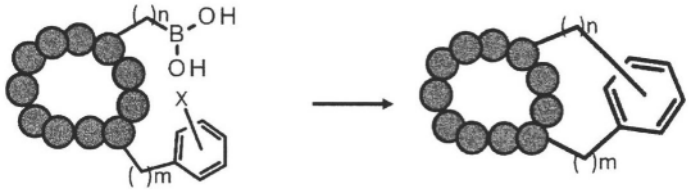
[0709] 可以使用在分子内的氮原子的取代基中和/或在侧链中具有羧酸并且在另一氮原子的取代基和/或在另一侧链中具有芳基卤化物或杂芳基卤化物的肽来生产其中肽主链交联的肽化合物。具体地,交联化合物可以通过用N-羟基邻苯二甲酰亚胺活化具有羧酸的肽,并通过与分子内的芳基卤化物或杂芳基卤化物反应而使其交联来生产。

[0710] 

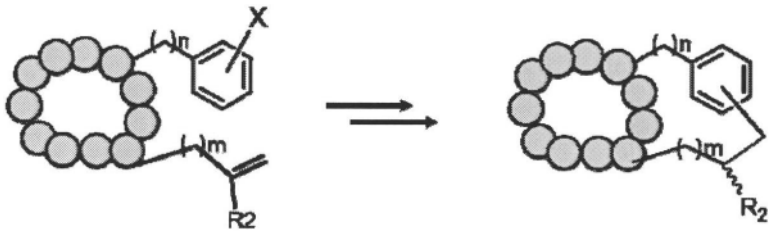
[0711] 可替代地,在侧链上具有芳基或杂芳基基团的肽也可以使用在侧链上具有硼酸的肽作为前体,通过Suzuki偶联来合成,如下所示。具体地,在侧链上具有芳族环的目标肽可以通过使用在侧链上具有硼酸的Fmoc氨基酸作为原料来合成前体肽,并使其与任一芳基卤化物在钯催化剂存在下反应来制备。

[0712] 

[0713] 可以使用在分子内的氮原子的取代基中和/或在侧链中具有硼酸并且在另一氮原子的取代基和/或在另一侧链中具有芳基卤化物的肽来生产其中肽主链交联的肽化合物。具体地,交联化合物可以通过使具有硼酸的肽与分子内的芳基卤化物在钯催化剂的存在下反应并由此交联来生产。

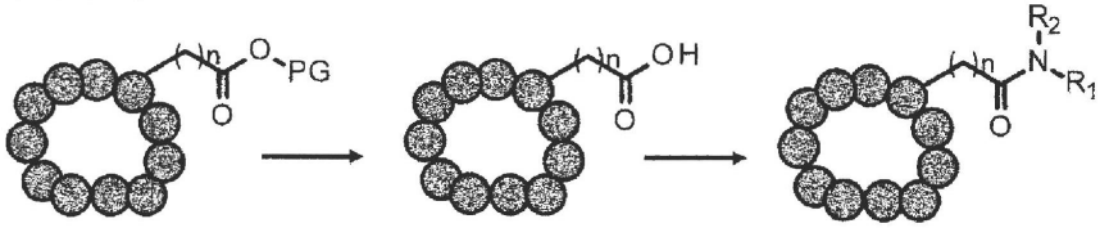
[0714] 

[0715] 可以使用在分子内的氮原子的取代基中和/或在侧链中具有烯烃并且在另一氮原子的取代基和/或在另一侧链中具有芳基卤化物的肽来生产与含亚芳基的亚烷基交联的肽化合物。具体地,交联化合物可以通过由烯烃上的硼氢化反应转化为硼化合物,其然后使硼化合物与分子内芳基卤化物在钯催化剂的存在下反应并由此交联来生产。

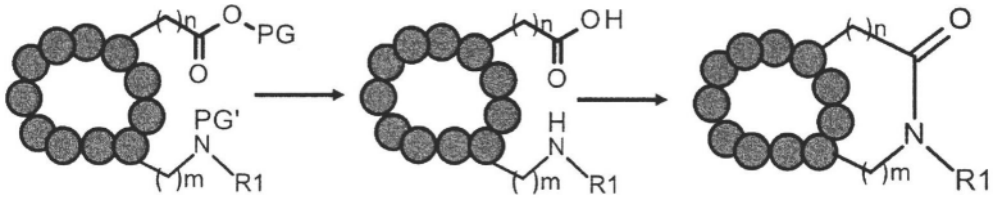
[0716] 

[0717] (制备在侧链上含有酰胺基团的肽的方法)

[0718] 在侧链上具有酰胺基团的肽可以使用在侧链上具有目标酰胺基团的Fmoc氨基酸作为原料来合成,或者可替代地可以通过将作为前体的在侧链上具有羧酸的肽酰胺化来合成,如下所示。具体地,在侧链上具有酰胺基团的目标肽可以通过将在侧链上具有经保护的羧酸的肽脱保护以合成在侧链上具有羧酸的前体肽,并使用缩合剂(诸如HATU)将其与任一胺缩合来获得。

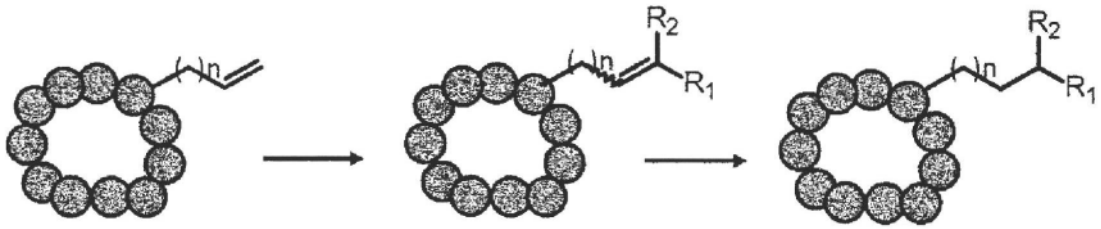
[0719] 

[0720] 可以使用在分子内的氮原子的取代基中和/或在侧链中具有羧酸且在另一氮原子的取代基中和/或在另一侧链中具有氨基基团的肽来生产其中肽主链交联的肽化合物。具体地,交联化合物可以通过由脱保护合成具有羧酸和氨基基团的前体肽,并使用缩合剂(诸如HATU)将它们缩合以通过分子内酰胺化反应进行交联来生产。

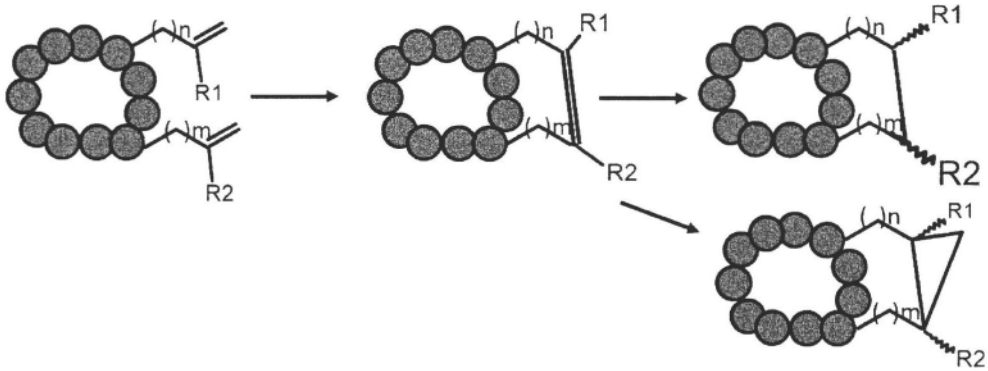
[0721] 

[0722] (含有高度取代的且在侧链上可能含有双键的结构的肽的合成)

[0723] 具有高度取代的且在侧链上可能含有双键的结构的肽可以使用在侧链上具有目标双键的Fmoc氨基酸作为原料来合成,或者可替代地可以通过末端烯烃的官能化来制备。具体地,在侧链上具有末端烯烃的肽可以根据本实例中描述的一般肽合成方法来合成,并且侧链可以通过由烯烃复分解反应与具有任一末端烯烃的底物偶联进一步转化为具有高度取代的烯烃的侧链。另外,侧链可以通过由氢化反应还原烯烃转化为对应的侧链。

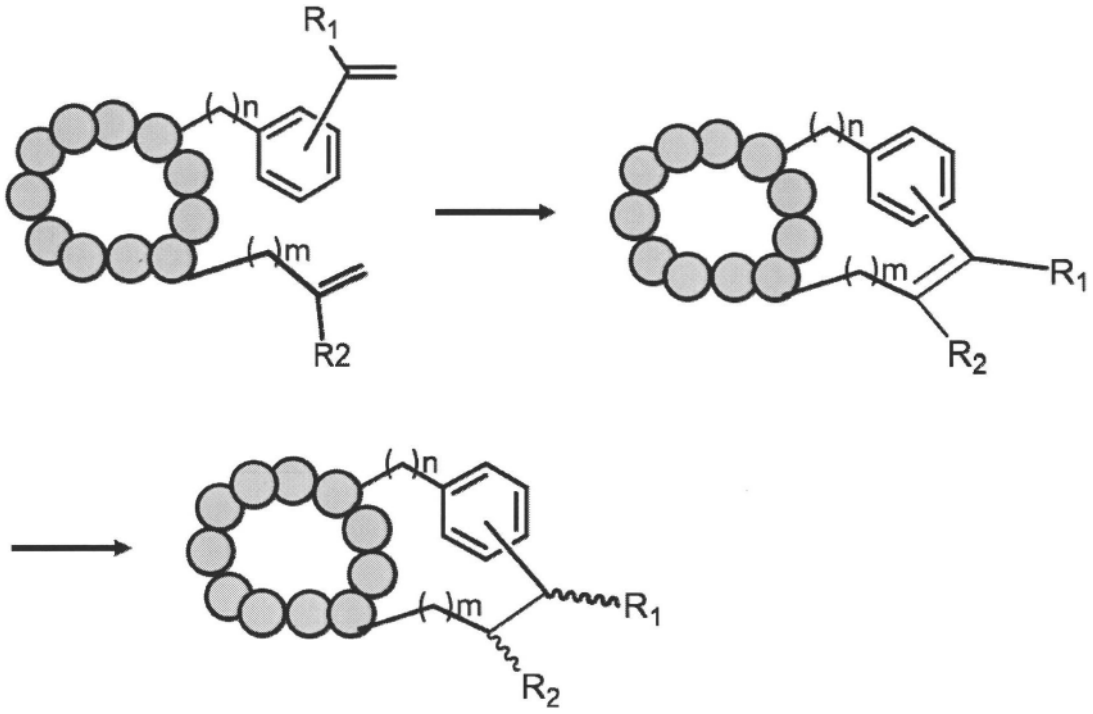
[0724] 

[0725] 具有交联的肽主链的肽化合物还可以使用在氮原子的取代基中和/或在侧链中具有多个双键的肽来制备。具体地,交联化合物可以通过根据本实例中描述的一般肽合成方法合成在氮原子的取代基和/或侧链的两个位点处具有烯烃的肽,并进一步通过参考Nature Protocols,2011,6,761-771由烯烃复分解反应交联两个烯烃来制备。此外,与饱和亚烷基交联的化合物可以通过由氢化反应还原烯烃来制备。

[0726] 

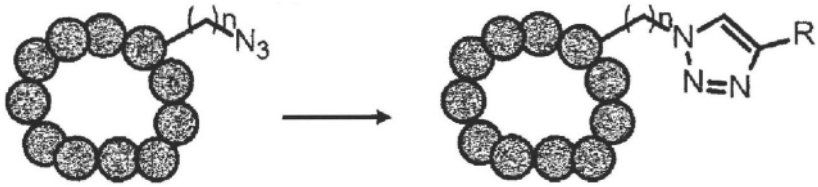
[0727] 可以使用含有在氮原子的取代基中和/或在侧链中具有含烯烃取代基的芳基的肽

来生产作为交联化合物的与亚芳基和含有双键的二价基团交联的肽化合物。具体地,交联化合物可以通过根据实例中描述的一般肽合成方法合成具有在分子内的氮原子的取代基中和/或在侧链中含有烯烃并且在另一氮原子的取代基中和/或在另一侧链中具有烯烃的芳基的肽,并由烯烃复分解反应交联两种烯烃来生产。另外,与含亚芳基的亚烷基交联的化合物可以通过由氢化反应还原烯烃来生产。

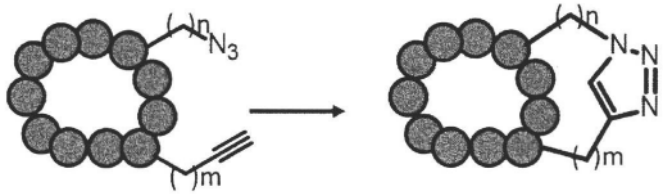
[0728] 

[0729] (在侧链上含有三唑的肽的合成)

[0730] 在侧链上具有三唑的肽可以通过与叠氮基基团的点击反应来制备。具体地,在侧链上具有叠氮基基团的肽化合物可以通过根据本实例中描述的一般肽合成方法合成在侧链上具有叠氮基基团的肽,并通过参考Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2009,19,4130-4133等使肽与任一乙炔在碘化亚铜(I)的存在下偶联来制备。

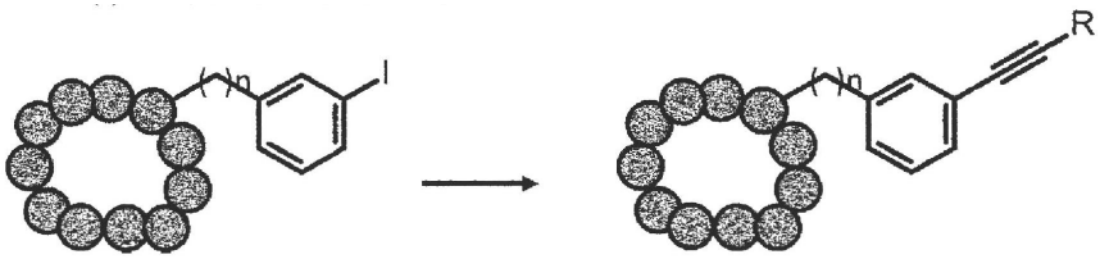
[0731] 

[0732] 可以使用在分子内的氮原子的取代基中和/或在侧链中具有叠氮化物基团并且在另一氮原子的取代基中和/或在另一侧链中具有乙炔的肽来生产其中肽主链交联的肽化合物。具体地,交联化合物可以通过使具有叠氮化物基团的肽与分子内的乙炔在钯催化剂的存在下反应并由此交联来生产。

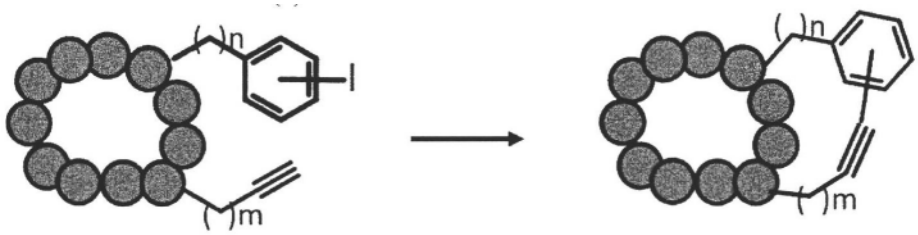
[0733] 

[0734] (在侧链上含有经炔基基团取代的芳基基团的肽的合成)

[0735] 在侧链上含有经炔基基团取代的芳基基团的肽可以通过与芳基卤化物基团的Sonogashira偶联反应来合成。具体地,转化为在侧链上具有经炔基基团取代的芳基基团的肽化合物可以通过根据本实例中描述的一般肽合成方法合成在侧链上具有芳基碘化物基团的肽,并且使肽与任一乙炔在碘化亚铜(I)的存在下偶联来进行。

[0736] 

[0737] 可以使用在分子内的氮原子的取代基中和/或在侧链中具有芳基卤化物并且在另一氮原子的取代基中和/或在另一侧链中具有乙炔的肽来生产其中肽主链交联的肽化合物。具体地,交联化合物可以通过使具有芳基碘化物的肽在碘化亚铜(I)的存在下与分子内的乙炔偶联并由此交联来生产。

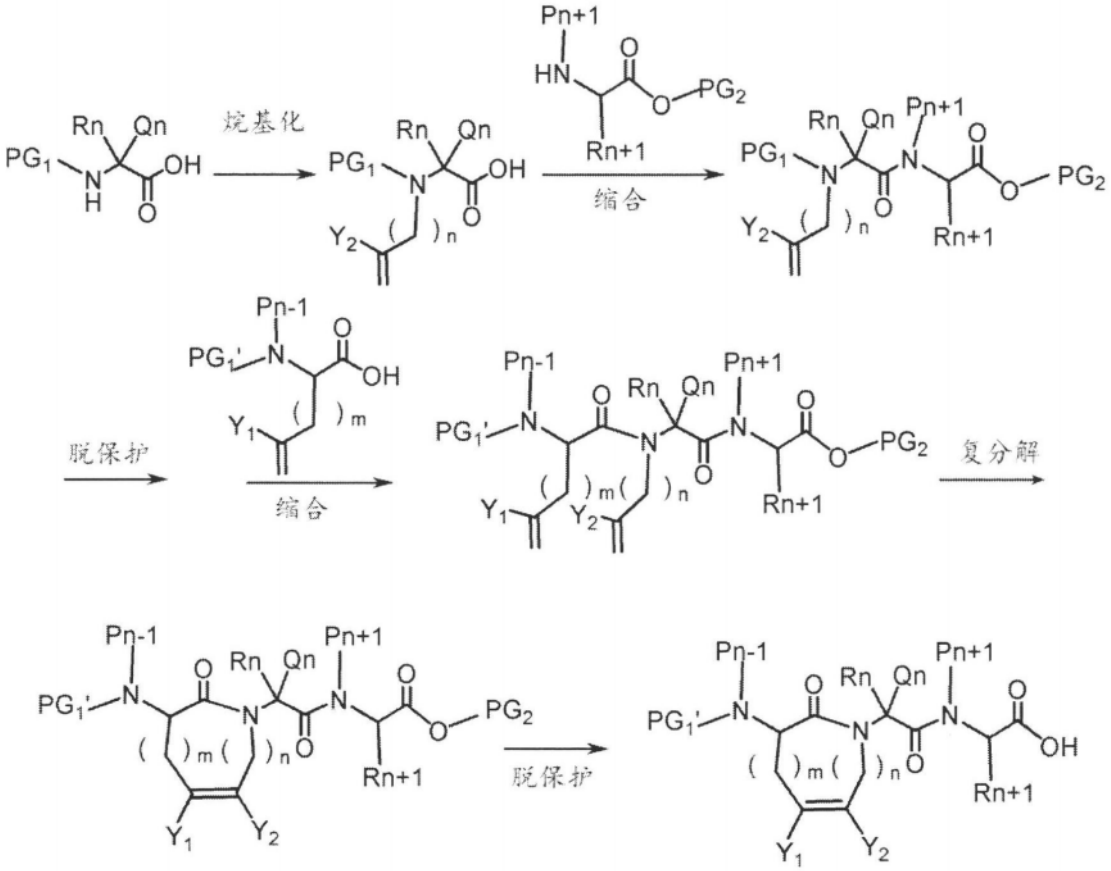
[0738] 

[0739] (用于生产寡肽化合物的一般方法)

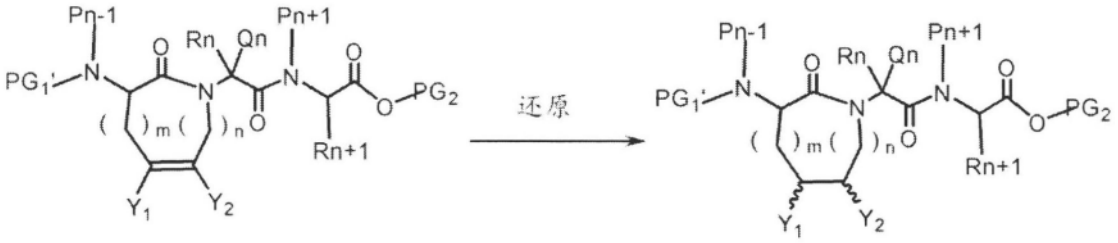
[0740] 下面提供用于生产具有在氮原子的取代基与侧链之间形成的环状结构的寡肽的一般方法。在下面的方案中,PG_1和PG_1'表示氮原子的保护基团,PG_2和PG_2'表示氧原子的保护基团,R_{n-1}、R_n、R_{n+1}和Q_n表示氨基酸的侧链,P_{n-1}、P_n和P_{n+1}表示氮原子的取代基,并且Y_1和Y_2各自表示氢、卤素或烷基。在以下提供的用于生产氨基酸的方法中,预期官能团以外的基团可以进行化学反应。在此类情况下,向非预期的官能团引入保护基团仅使得期望的反应能够进行。用于连接和脱离此类保护基团的反应可以例如通过Greene的"Protective Groups in Organic Synthesis"(第5版,John Wiley&Sons 2014)中描述的方法进行。对于化合物官能团的转化反应,可以参考Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations(第5版),Larock或March的Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure(第8版),Smith。

[0741] 具有在氨基酸的氮原子的取代基与另一氨基酸的侧链之间形成的环状结构的寡肽化合物可以使用以下方法合成。可以使经保护的氨基酸与具有烯烃的烷基化剂在碱的存在下反应以引入具有烯烃的烷基基团。然后,C末端可以通过与C末端保护的氨基酸缩合来用氨基酸延长。缩合反应可以使用羧基活化剂的各种组合进行,诸如DIC和HOBt的组合,DIC和HOAt的组合,以及HATU和DIPEA的组合。随后,可以将经保护的氮原子脱保护,且然后用侧链中具有烯烃的经保护的氨基酸延长。然后,分子内的烯烃可以通过复分解反应环化。然后,可以将C末端保护基团脱保护以生产具有游离C末端和在氮原子的取代基与侧链之间形成的含双键的环状结构的寡肽化合物。

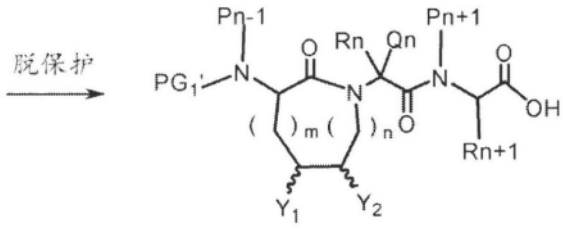
[0742]



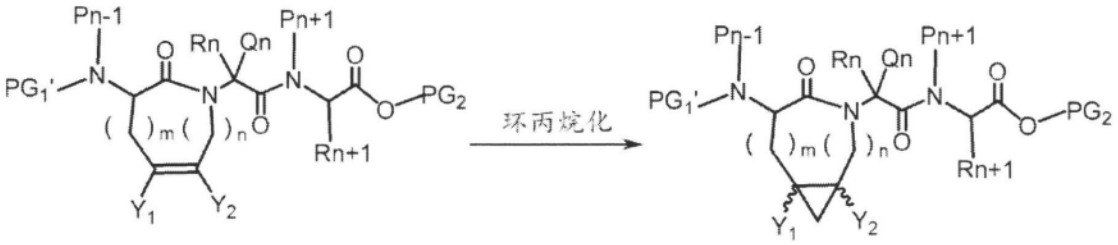
[0743] 另外,可以使用具有含有双键的环状结构的寡肽化合物来生产具有双键转化为单键的环状结构的寡肽化合物。具体地,通过氢化反应将具有含双键的环状结构的C末端保护的化合物还原,且然后将C末端保护基团脱保护,由此可以生产具有游离C末端和用在氮原子的取代基与侧链之间的亚烷基形成的环状结构的寡肽化合物。



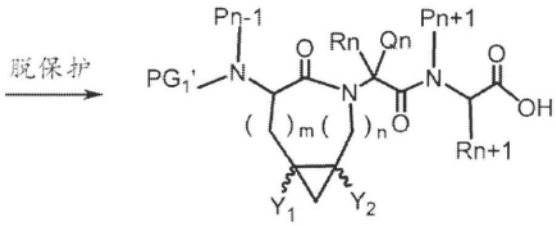
[0744]



[0745] 另外,可以使用具有含双键的环状结构的寡肽化合物来生产具有其中双键转化为环丙烷环的交联结构的寡肽化合物。具体地,可以将具有含双键的环状结构的C末端保护的化合物置于诸如二碘甲烷-二乙基锌的条件下以将双键转化成环丙烷环。然后,将C末端保护基团脱保护,由此可以生产具有其中双键转化为环丙烷环的交联结构的寡肽化合物。

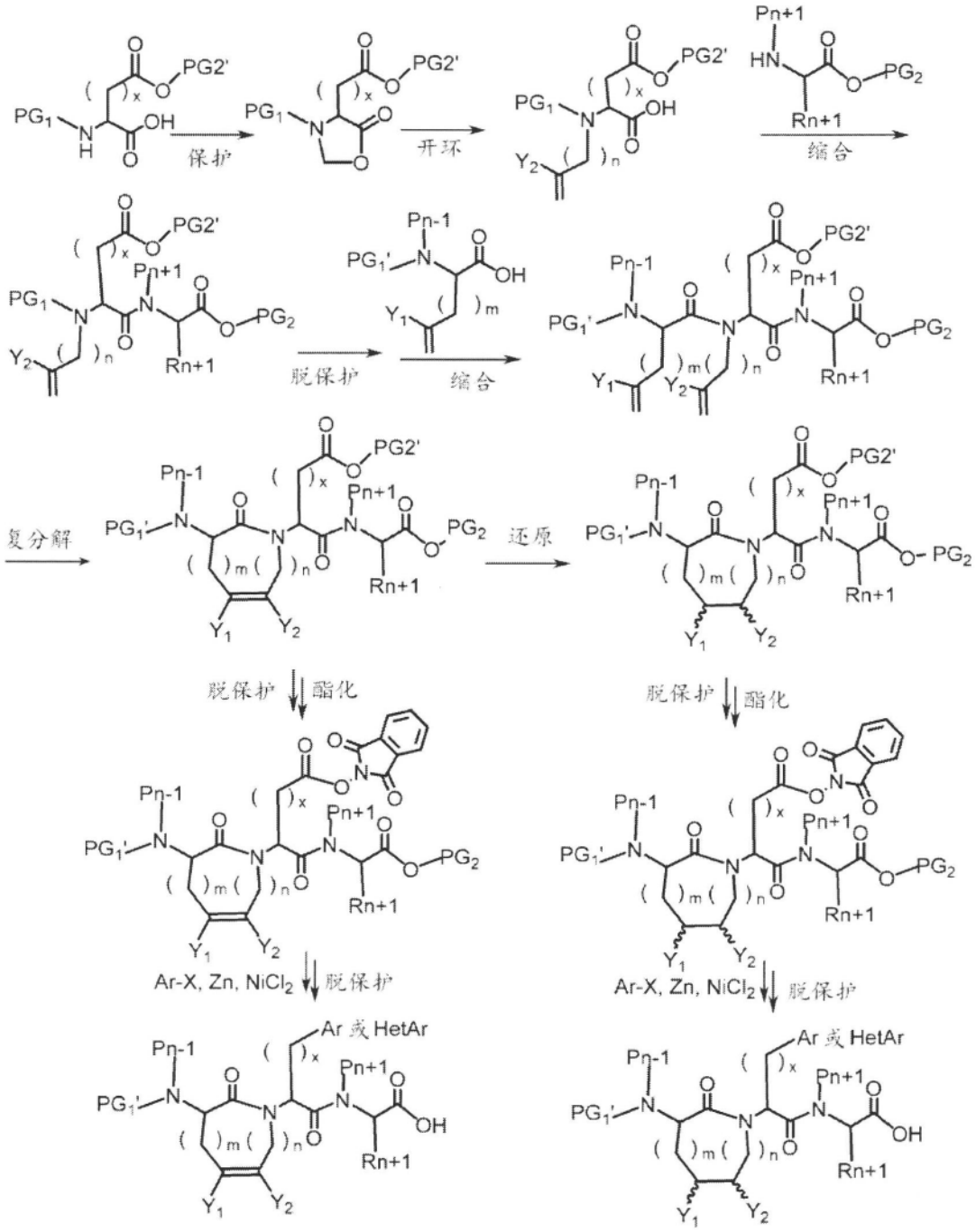


[0746]



[0747] 具有在氨基酸的氮原子的取代基与另一氨基酸的侧链之间形成的环状结构的寡肽化合物也可以通过以下方法合成。根据Freidinger等人(J.Org.Chem.,1983,48(1),77-81)的方法,通过使醛作用于经保护的氨基酸,可以获得引入环状保护基团的噁唑烷酮化合物。然后,根据Nguyen等人(Synthesis,2009,12,1991)的方法,通过使用具有烯烃的硅化合物进行开环反应可以将具有烯烃的烷基基团引入氮原子。然后,C末端可以通过与C末端经保护的氨基酸缩合来用氨基酸延长。随后,可以将经保护的氮原子脱保护,且然后用侧链中具有烯烃的经保护的氨基酸延长。然后,分子内的烯烃可以通过复分解反应环化。然后,将C末端保护基团脱保护,由此可以生产具有游离C末端和含有在氮原子的取代基与侧链之间的双键的环状结构的寡肽化合物。

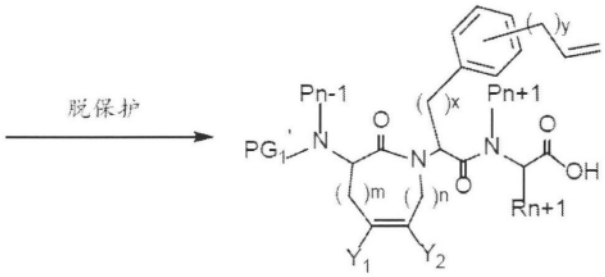
[0748]



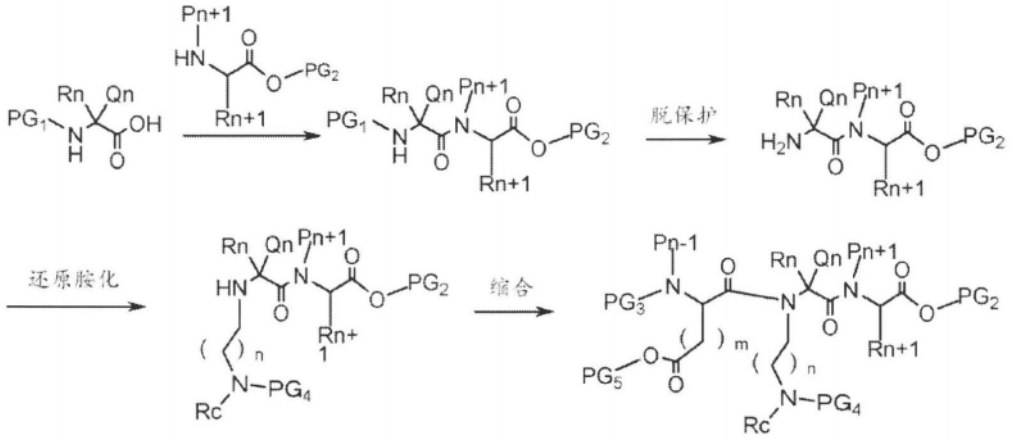
[0749] 在侧链中含有经烯基基团取代的芳基基团(y＝0至2)的寡肽可以通过芳基卤化物基团与具有烯基基团的硼化合物之间的Suzuki偶联反应来生产。具体地,在侧链中具有芳基碘化物基团的肽可以根据实例中描述的一般寡肽合成方法合成,且然后与具有烯基基团的硼化合物在钯催化剂的存在下偶联,以转化为在侧链中具有经烯基基团取代的芳基基团(y＝0至2)的寡肽化合物。



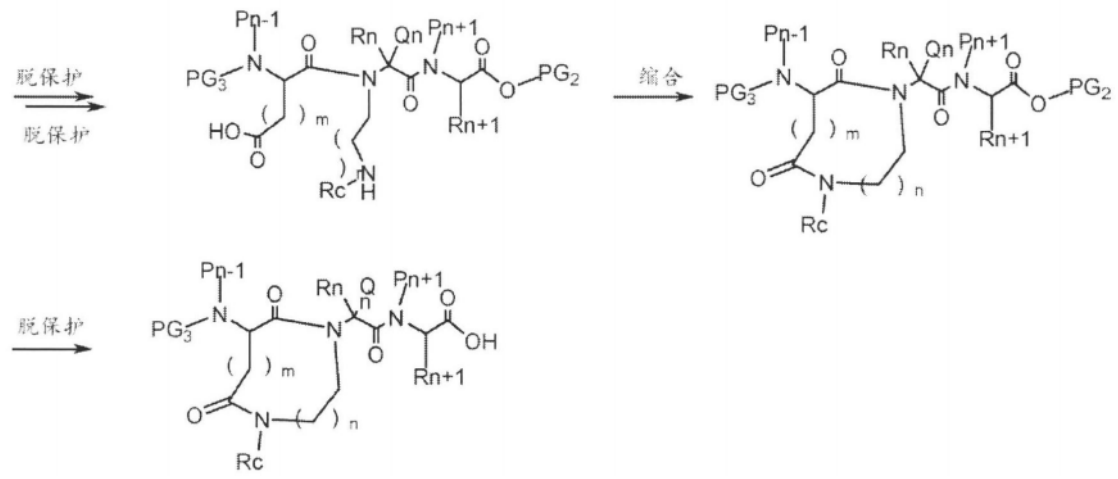
[0750]



[0751] 其中氨基酸的氮原子的取代基与另一氨基酸的侧链通过酰胺键形成环状结构的寡肽化合物可以使用以下方法来合成。具体地,C末端保护的肽根据实例中描述的一般合成方法合成,然后在N末端处脱保护,并与含有具有保护基团的氨基基团的醛化合物进行还原胺化反应以引入在N-取代基中具有保护基团的氨基基团。然后将其与含有在侧链中具有保护基团的羧基基团的经保护的氨基酸缩合。去除羧基基团和氨基基团的保护基团后,将分子执行分子内缩合并在C末端处脱保护,由此实现转化为其中氨基酸氮原子的取代基与另一氨基酸的侧链通过酰胺键形成环状结构的寡肽化合物。

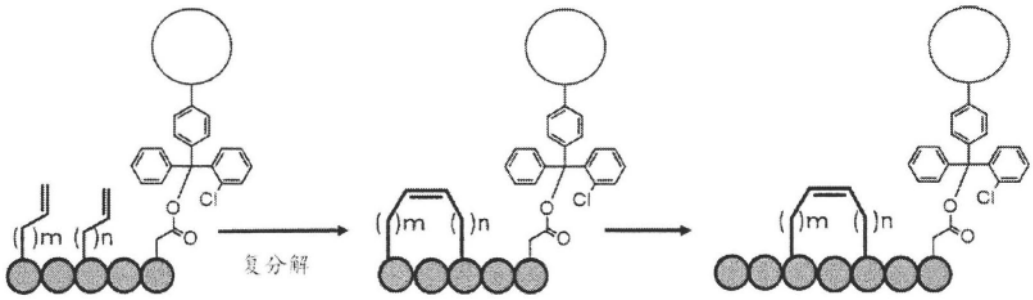


[0752]



[0753] (用于在树脂上环化肽化合物的方法)

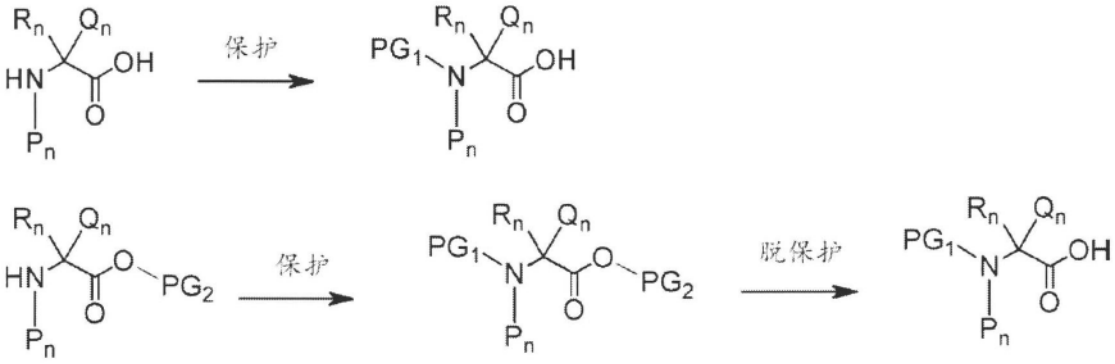
[0754] 环状化合物和具有环状结构的寡肽化合物除了根据本实例中描述的方法进行环化以外,还可以通过以下方法所示的树脂上的复分解反应来进行环化。具体地,作为树脂负载的肽,根据本实例中描述的一般肽合成方法合成在氮原子的取代基和/或侧链的两个位点处具有烯烃的肽,然后可以将这两个烯烃通过复分解反应环化以生产具有环状结构的化合物。另外,可以根据本实例中描述的一般肽合成方法进行肽的延伸、从树脂上裂解、环化、脱保护和纯化,以生产环状化合物和具有环状结构的寡肽化合物。

[0755] 

[0756] (用于非天然氨基酸的一般制备方法)

[0757] 其中氨基酸的氮原子经保护的无C末端的非天然氨基酸的一般制备方法如下所示。在下面的方案中,PG_1和PG_1'各自表示氮原子的保护基团,PG_2和PG_2'各自表示氧原子的保护基团,PG_3和PG_4各自表示氨基酸侧链的保护基团,Rn和Q_n各自表示氨基酸侧链,P_n表示氮原子的取代基,P′表示C_1-C_5烷基,并且R、R′、R″和R‴各自表示氢或氨基基团的取代基。在如下所示的制备氨基酸的方法中,除目标官能团之外的官能团可能引起化学反应。在此类情况下,通过将保护基团引入到非目标官能团上,可以仅允许期望的反应进行。此类保护基团引入和去除反应的实例包括Greene的“Protective Groups in Organic Synthesis”(第5版,John Wiley&Sons 2014)中描述的方法。对于化合物官能团的转化反应,可以参考Larock的″Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations″(第5版)或Smith的″March′s Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure″(第8版)。

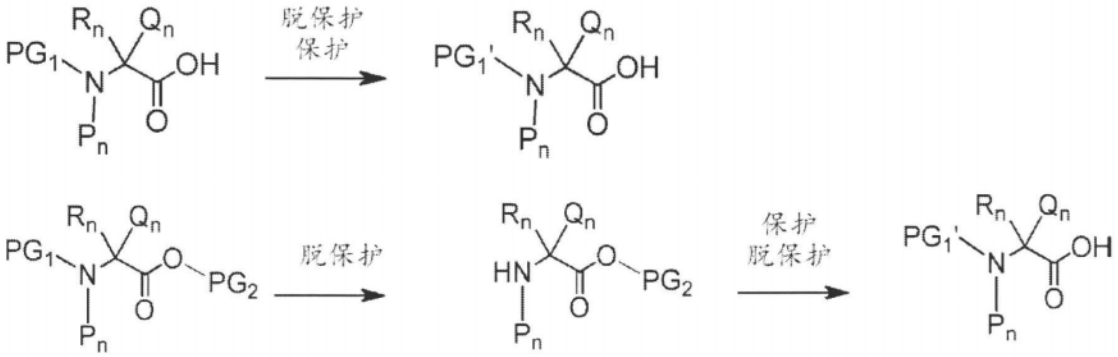
[0758] 具有引入到氨基酸氮原子上的保护基团(PG_1)的非天然氨基酸可以使用以下方法制备。目标无C末端的非天然氨基酸可以通过将保护基团引入可从商业供应商获得的无N末端的氨基酸上并根据需要根据常规方法将其脱保护来制备。

[0759] 

[0760] 具有引入到氨基酸氮原子上的保护基团(PG_1')的非天然氨基酸可以使用以下方法制备。目标不含C末端的非天然氨基酸可以根据常规方法通过将可从商业供应商获得的

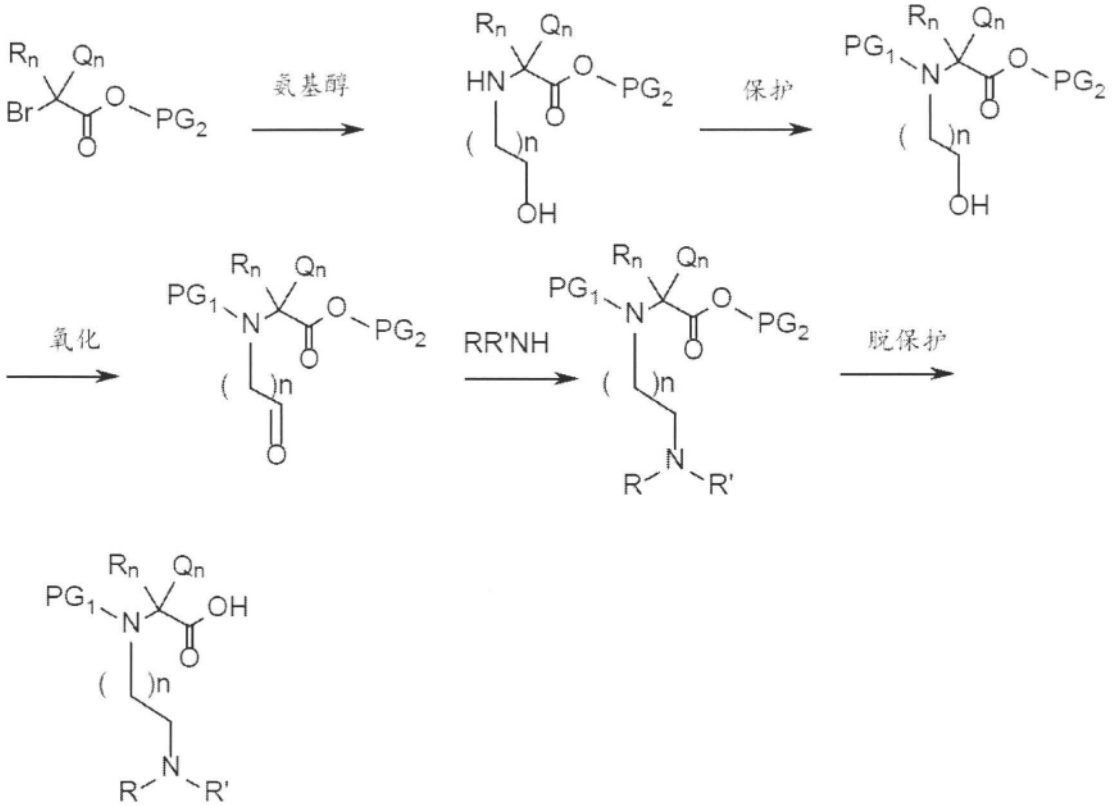
具有引入到N末端上的保护基团(PG_1)的氨基酸脱保护并引入保护基团来制备。

[0761]

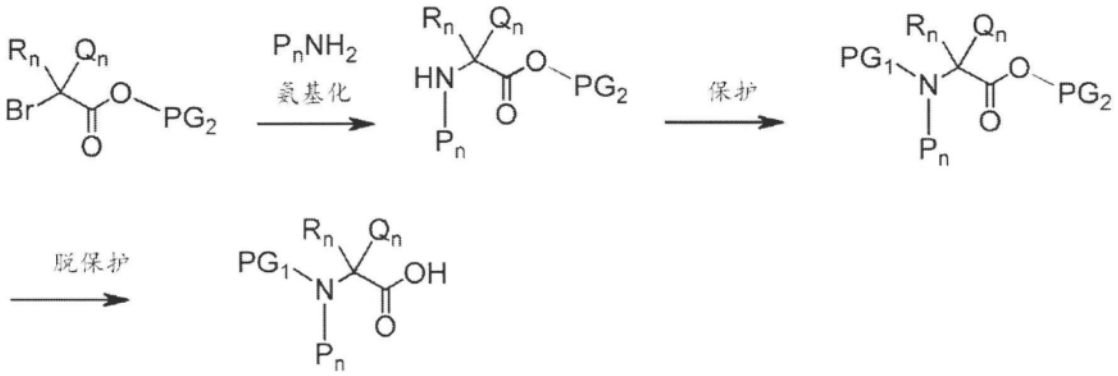


[0762] 具有引入到氨基酸氮原子的取代基(P_n)上的氨基烷基基团的非天然氨基酸可以使用以下方法制备。根据King等人(Tetrahedron Letters,2002,43(11),1987-1990)的方法,使可从商业供应商获得的溴乙酸酯衍生物与氨基醇反应,且然后将保护基团(PG_1)引入到氮原子上。接下来,根据Dess等人(J.Org.Chem.,1983,48(22),4155-4156)的方法氧化羟基基团,并且根据Borch等人(J.Org.Chem.1972,37(10),1673-1674)的方法将醛基团还原胺化以引入氨基基团。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过将氧原子的保护基团脱保护来制备。

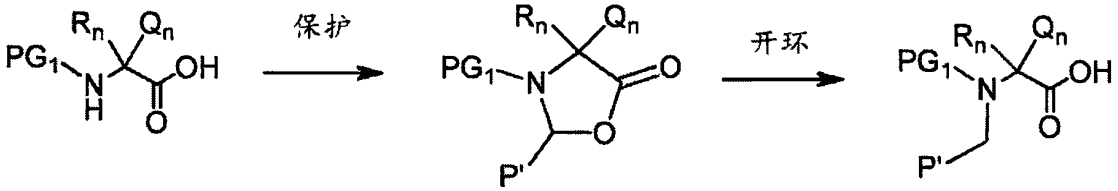
[0763]



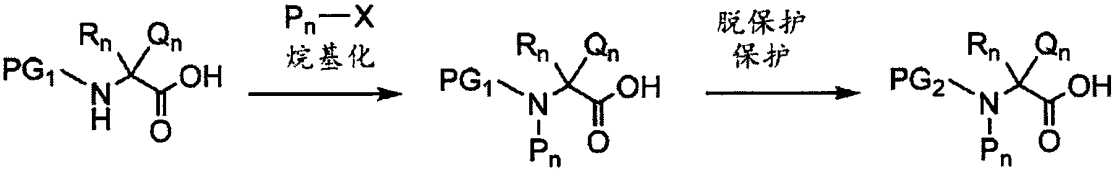
[0764] N-取代的氨基酸还可以通过以下在氨基酸氮原子上引入取代基(P_n)的方案来制备。将可从商业供应商获得的溴乙酸酯衍生物与胺(P_nNH_2)在碱的存在下反应,且然后将保护基团(PG_1)引入到氮原子上。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过将氧原子的保护基团脱保护来制备。

[0765] 

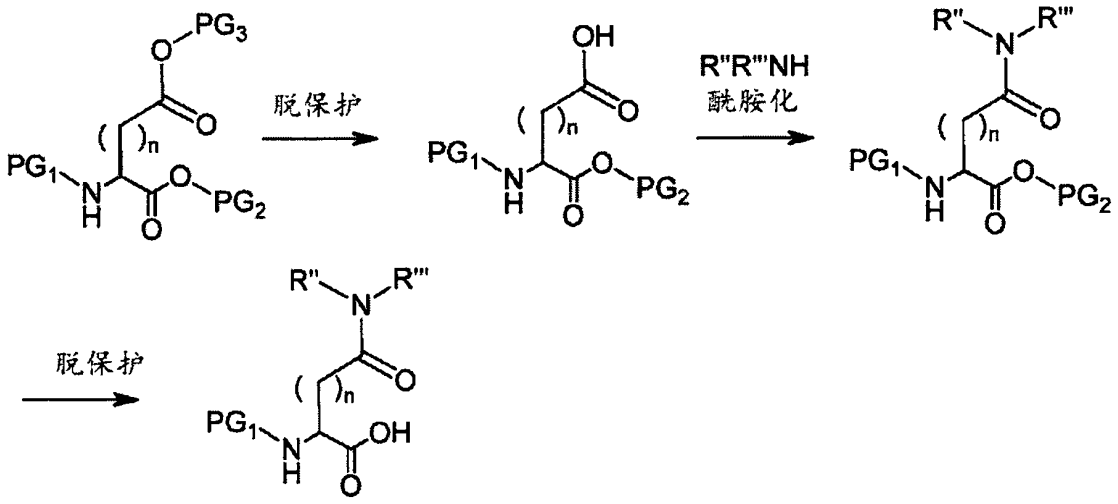
[0766] 具有引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。具有引入的环状保护基团的噁唑烷酮化合物可以根据Freidinger等人(J.Org.Chem.,1983,48(1),77-81)的方法,通过使醛作用于可从商业供应商获得的无C末端的氨基酸来获得。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过开环反应来制备。

[0767] 

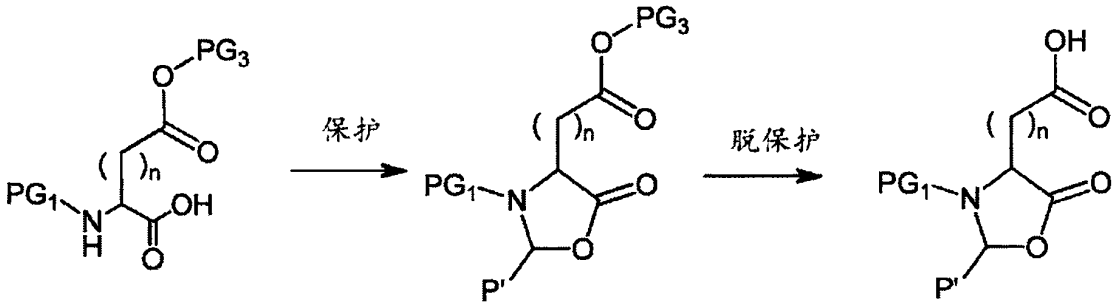
[0768] 具有引入到氨基酸氮原子上的P_n基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。P_n基团可以通过使烷基化剂(P_n-X)在碱的存在下作用于其上引入到商业可得的无C末端的氨基酸上。然后,无C末端的非天然氨基酸可以通过常规方法进行脱保护反应和保护基团引入反应来生产。

[0769] 

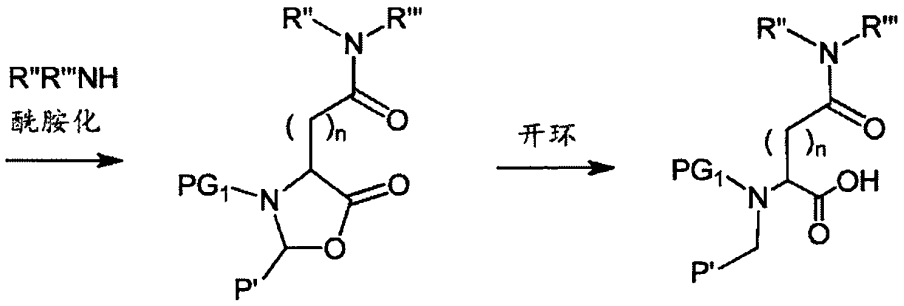
[0770] 具有引入到氨基酸侧链上的酰胺基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。酰胺基团可以通过将商业可得的经保护的氨基酸(n=1或2)脱保护并使胺(R″R‴NH)作用于所得羧酸来引入到侧链上。接下来,无C末端的非天然氨基酸可以通过对C末端保护基团进行脱保护来制备。

[0771] 

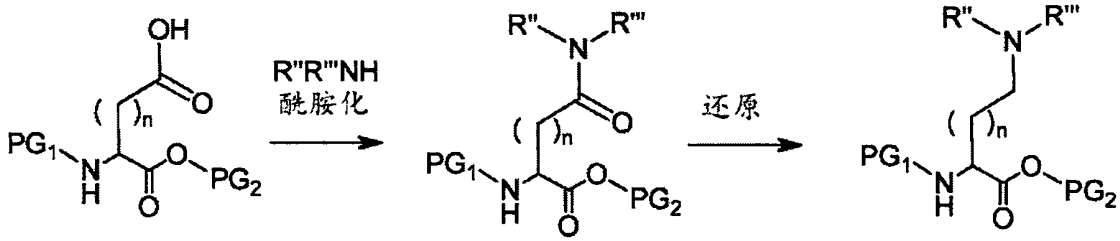
[0772] 具有引入到氨基酸侧链上的酰胺基团和引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。具有引入的环状保护基团的噁唑烷酮化合物可以根据Freidinger等人(J.Org.Chem.,1983,48(1),77-81)的方法,通过使醛作用于商业可得的经保护的氨基酸(n=1或2)来获得。接下来,酰胺化合物可以通过将侧链保护基团脱保护,且然后使胺(R″R‴NH)作用于其来获得。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过开环反应来制备。



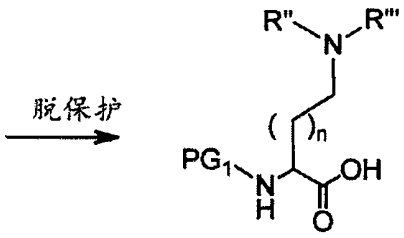
[0773]



[0774] 具有引入到氨基酸侧链上的氨基基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。酰胺基团可以通过使胺(R″R‴NH)作用于商业可得的经保护的氨基酸(n=1或2)的羧基基团引入到侧链上。接下来,无C末端的非天然氨基酸可以根据Reeves等人(Advanced Synthesis&Catalysis,2013,355(1),47-52)的方法通过进行还原反应且然后将C末端的保护基团脱保护来制备。



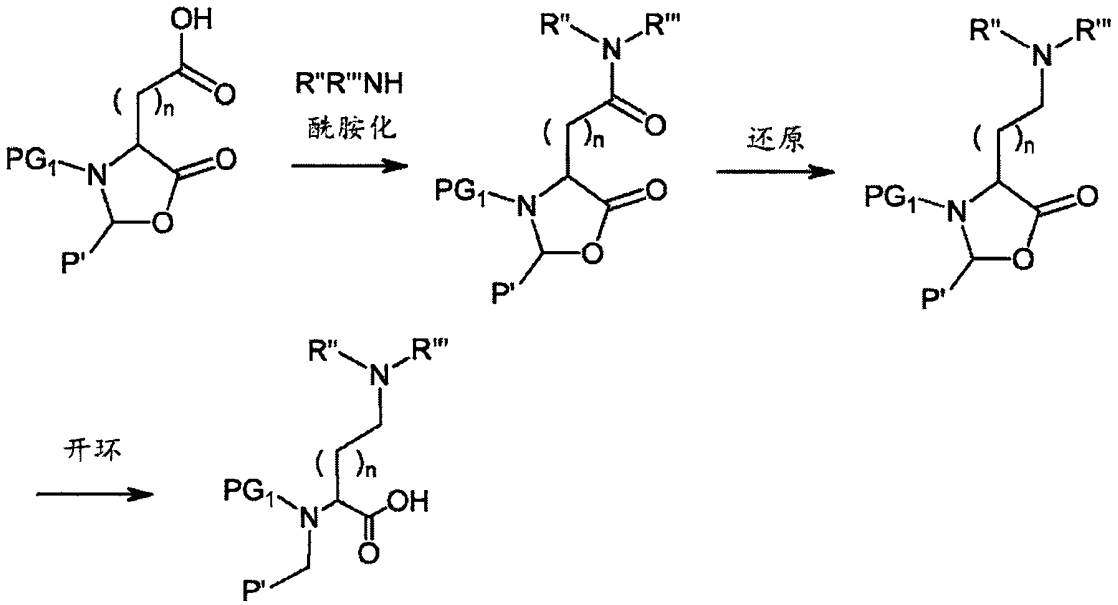
[0775]



[0776] 具有引入到氨基酸侧链上的氨基基团和引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。酰胺基团可以通过使胺(R″R‴NH)作用于经环状保护基团保护的氨基酸(n=1或2)的羧基基团引入到侧链上。接下来,目标无C末端的非天

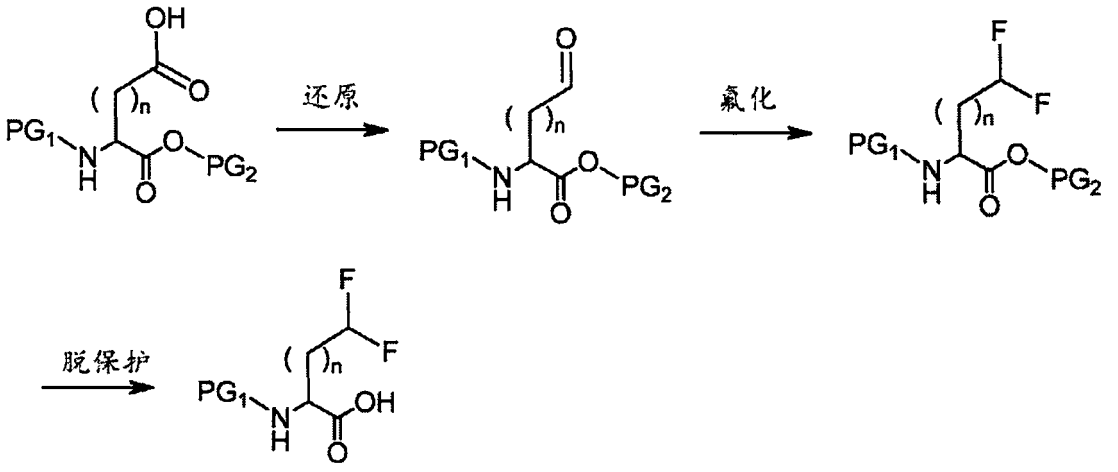
然氨基酸可以根据Reeves等人(Advanced Synthesis&Catalysis,2013,355(1),47-52)的方法通过进行还原反应且然后进行开环反应来制备。

[0777]

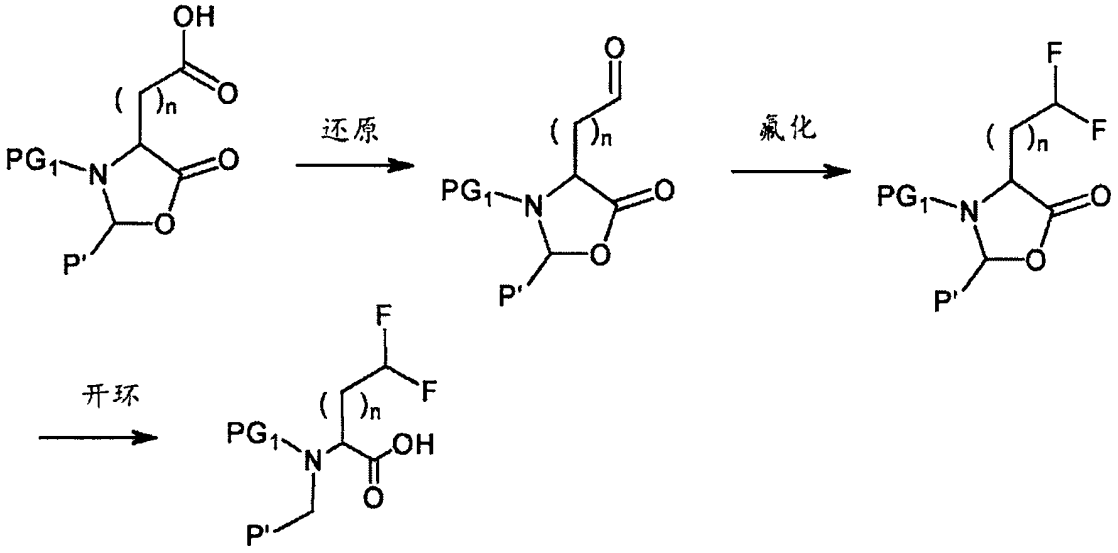


[0778] 具有引入到氨基酸侧链上的氟烷基基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。商业可得的经保护的氨基酸(n=1或2)的羧基基团可以根据常规方法还原并转化为醛基团,并且醛基团可以根据常规方法通过引入氟原子转化为二氟甲基基团。接下来,无C末端的非天然氨基酸可以通过对C末端保护基团进行脱保护来制备。

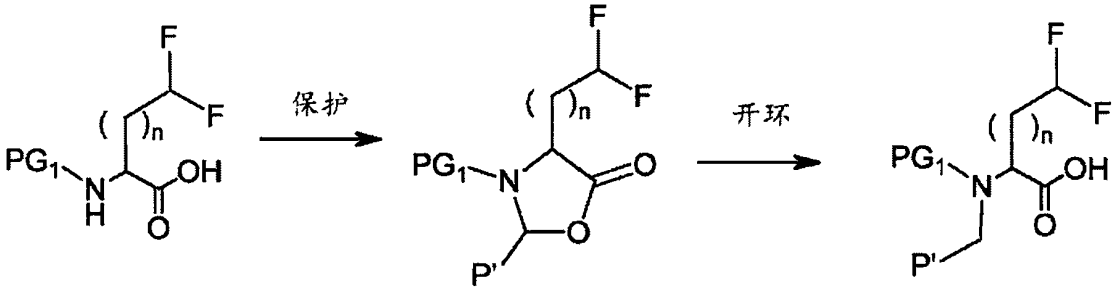
[0779]



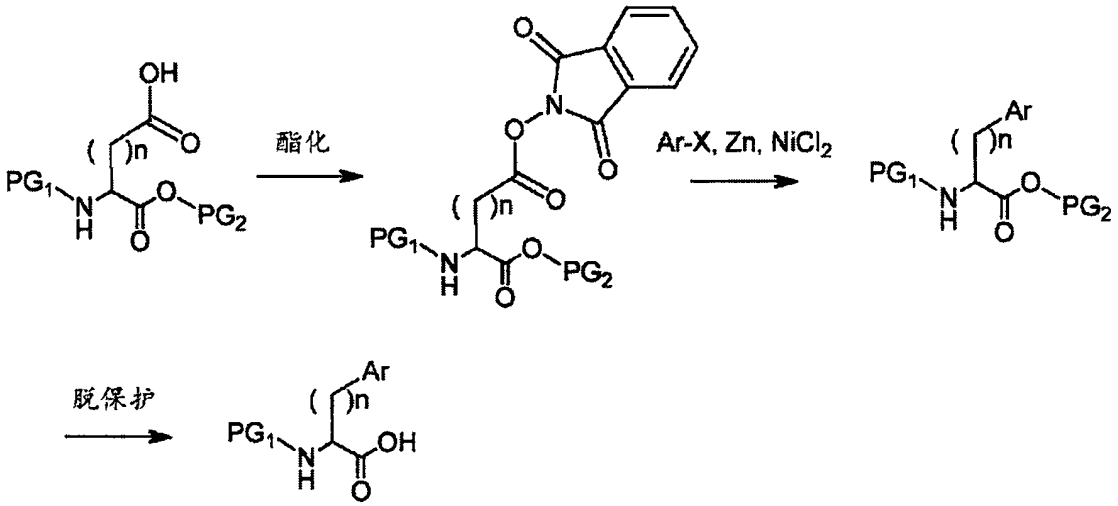
[0780] 具有引入到氨基酸侧链上的卤代烷基基团和引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。经环状保护基团保护的氨基酸(n=1或2)的羧基基团可以根据常规方法还原转化为醛基团,并且醛基团可以根据常规方法通过引入卤素原子转化为二卤代甲基基团。接下来,无C末端的非天然氨基酸可以通过C末端环状保护基团的开环来制备。

[0781] 

[0782] 具有引入到氨基酸侧链上的卤代烷基基团和引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的无C末端的非天然氨基酸也可以通过以下所示的方法来制备。

[0783] 

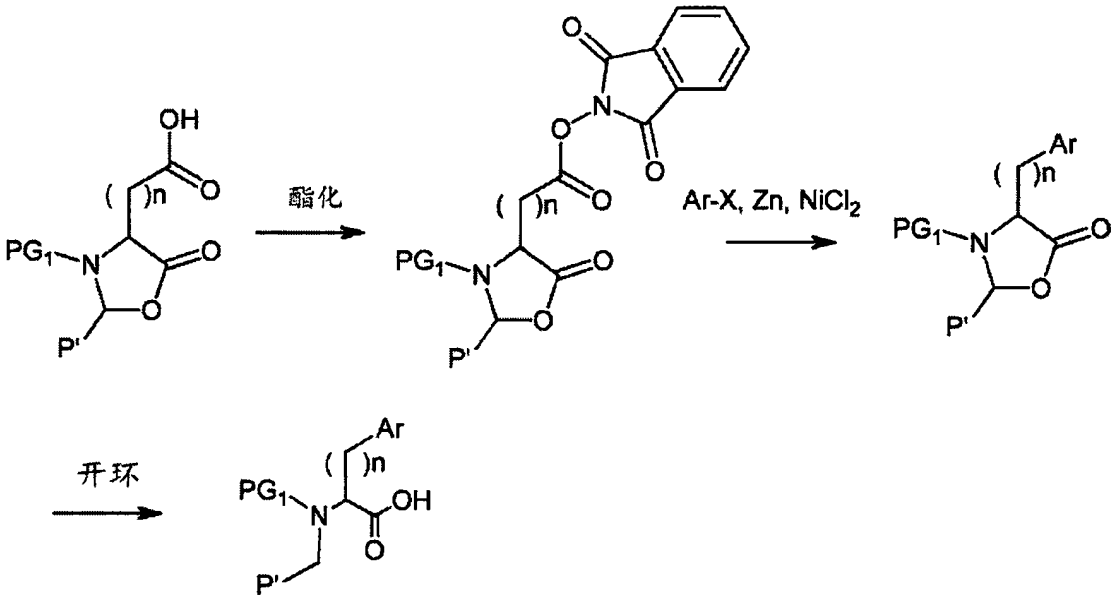
[0784] 具有引入到氨基酸侧链上的芳基或杂芳基基团(此类基团在该方案中称为“Ar”)的非天然氨基酸可以根据以下方案制备。N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)基团可以通过使NHPI作用于受保护氨基酸(n＝1或2)的羧基基团引入到侧链上。具有引入的芳基或杂芳基基团并在侧链上具有芳烷基或杂芳烷基基团的非天然氨基酸可以根据Huihui等人(J.Am.Chem.Soc.,2016,138(15),5016-5019)的方法通过使芳基卤化物或杂芳基卤化物反应来制备。接下来,无C末端的非天然氨基酸可以通过对C末端保护基团进行脱保护来制备。

[0785] 

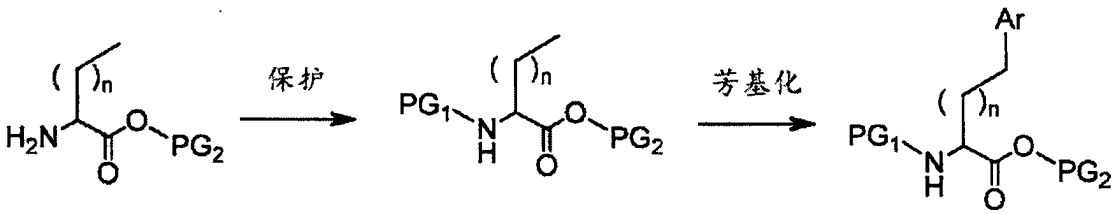
[0786] 具有引入到氨基酸侧链上的芳基或杂芳基基团(此类基团在该方案中称为“Ar”)并且具有引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制

备。N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)基团可以通过使NHPI作用于经环状保护基团保护的氨基酸(n＝1或2)的羧基基团引入到侧链上。具有引入的芳基或杂芳基基团且在侧链上具有芳烷基或杂芳烷基基团并经环状保护基团保护的非天然氨基酸可以根据Huihui等人(J.Am.Chem.Soc.,2016,138(15),5016-5019)的方法通过使芳基卤化物或杂芳基卤化物反应来制备。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过开环反应来制备。

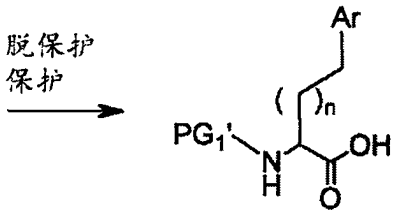
[0787]

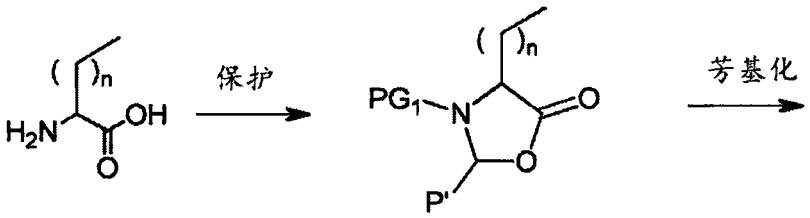


[0788] 具有引入到氨基酸侧链上的芳基或杂芳基基团(此类基团在该方案中称为“Ar”)的非天然氨基酸可以根据以下方案制备。具有引入的芳基或杂芳基基团且在侧链上具有芳烷基或杂芳烷基基团的非天然氨基酸可以通过将保护基团引入到商业可得的经保护的氨基基团(n＝0或1)上,且然后根据He等人(Org.Lett.2014,16(24),6488-6491)的方法通过使芳基卤化物或杂芳基卤化物反应来制备。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过脱保护反应和保护基团引入反应来制备。

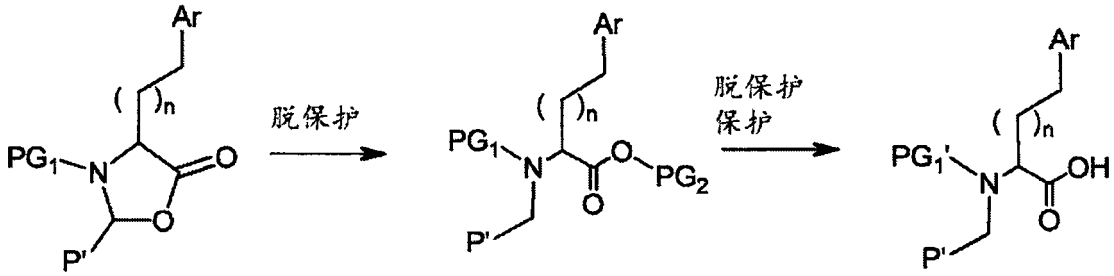


[0789]



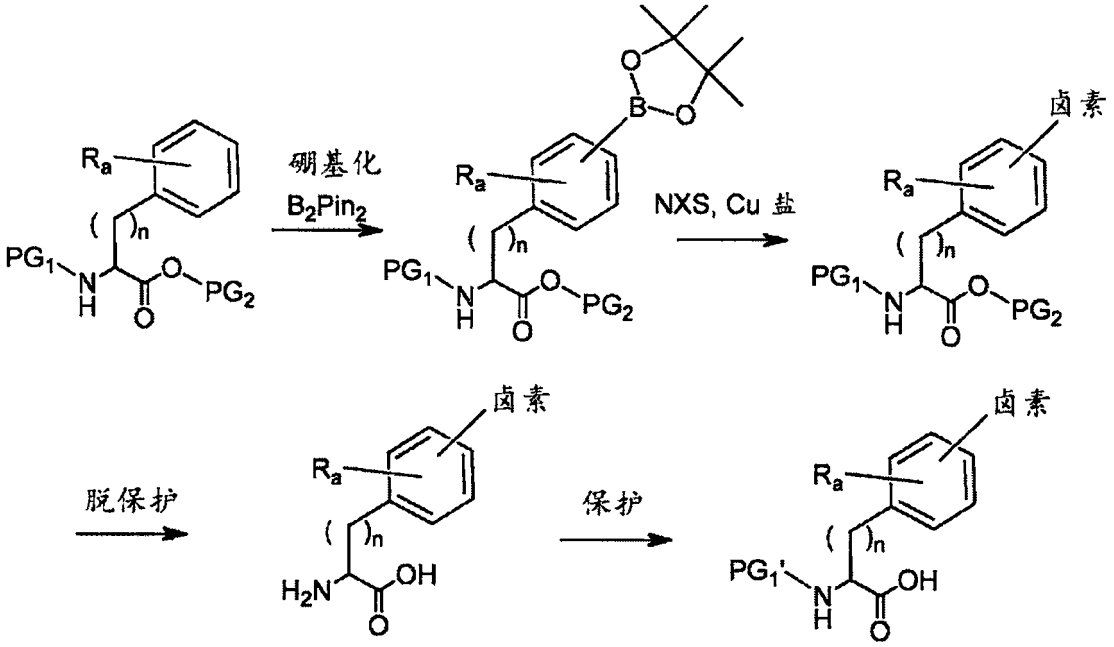


[0790]



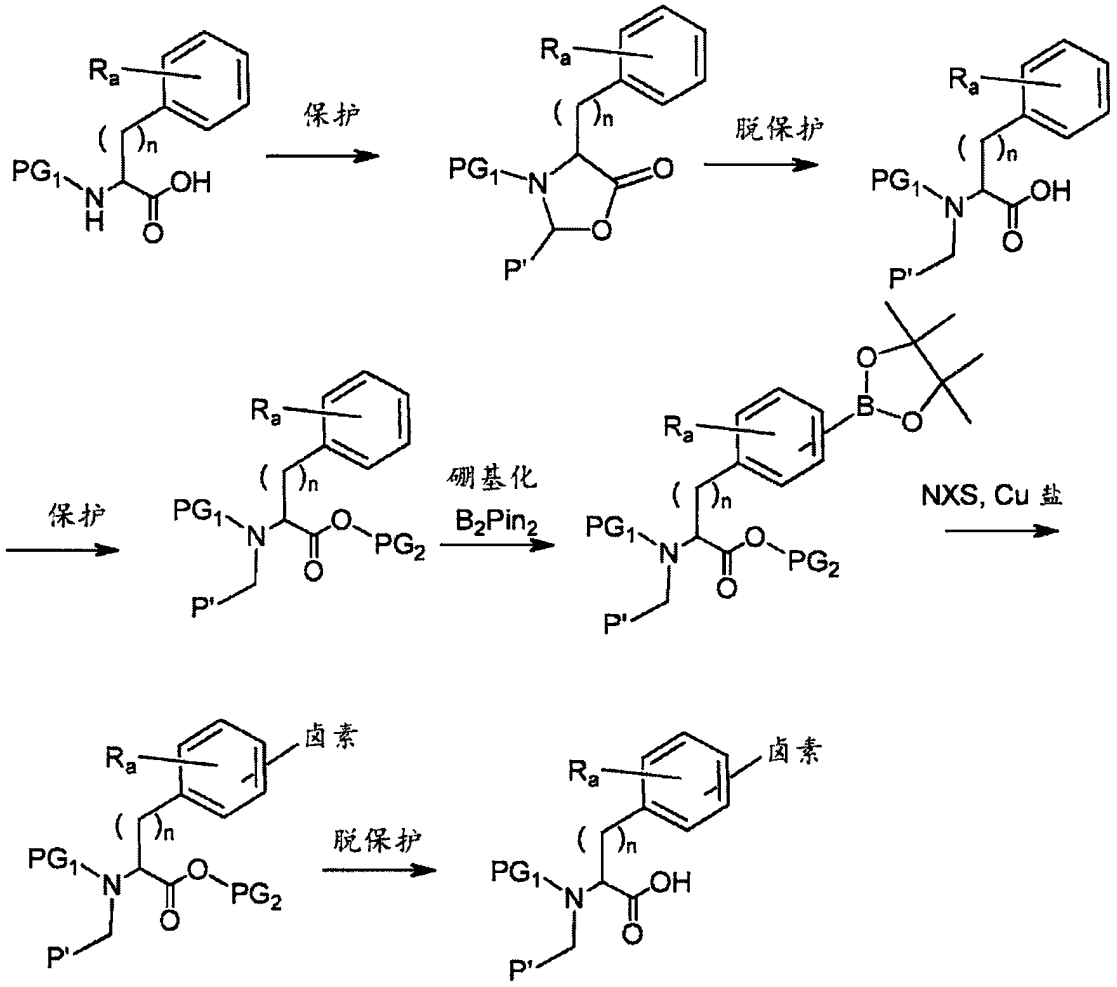
[0791] 具有引入到氨基酸侧链上的芳烷基基团上的卤素原子的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。硼酸酯可以根据Ishiyama等人(J.Am.Chem.Soc.2002,124(3),390-391)的方法引入到在氨基酸侧链上可以具有取代基(R_a)的芳烷基基团上。卤素原子可以根据Lindner等人(Chem.Eur.J.,2016,22,13218-13235)的方法使用N-卤代琥珀酰亚胺引入到所引入的硼基基团上。目标无C末端的非天然氨基酸可以通过根据需要适当地将保护基团引入到获得的非天然氨基酸上或从获得的非天然氨基酸上去除保护基团来制备。

[0792]



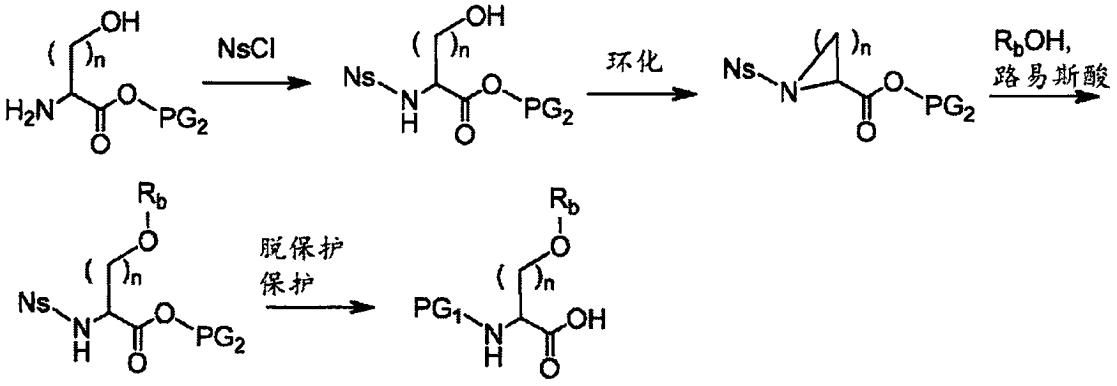
[0793] 具有引入到氨基酸侧链的芳烷基基团上的卤素原子和引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。硼酸酯可以根据Ishiyama等人(J.Am.Chem.Soc.2002,124(3),390-391)的方法引入到具有在氨基酸侧链上可以具有取代基(R_a)的芳烷基基团的氨基酸的芳基基团上。卤素原子可以根据Lindner等人(Chem.Eur.J.,2016,22,13218-13235)的方法使用N-卤代琥珀酰亚胺引入到所引入的硼基基团上。目标无C末端的非天然氨基酸可以通过根据需要适当地将保护基团引入到获得的非天然氨基酸上或从获得的非天然氨基酸上去除保护基团来制备。

[0794]



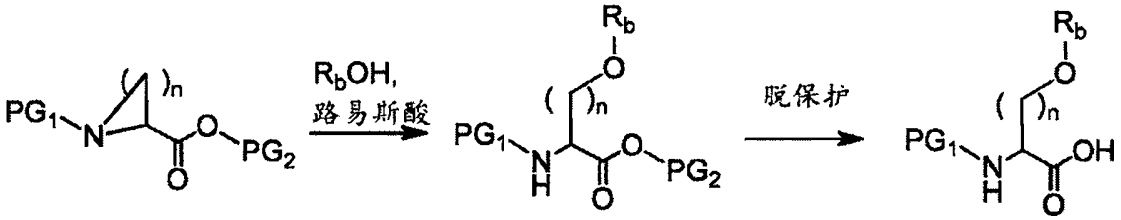
[0795] 在氨基酸侧链上具有任选地经取代的烷氧基或芳烷氧基(R_bO)基团的非天然氨基酸可以根据以下方案制备。环化化合物可以在根据常规方法将对硝基苯磺酰基(Ns)基团引入到商业可得的丝氨酸衍生物(n=1或2)上之后根据Mitsunobu等人(Synthesis,1981,1,1-28)的方法获得。丝氨酸醚化合物可以通过环化化合物与合适的醇(R_bOH)在路易斯酸(诸如$BF_3 \cdot OEt_2$)的存在下的开环来获得。目标无C末端的非天然氨基酸可以通过根据需要适当地将保护基团引入到获得的非天然氨基酸上或从获得的非天然氨基酸上去除保护基团来制备。

[0796]

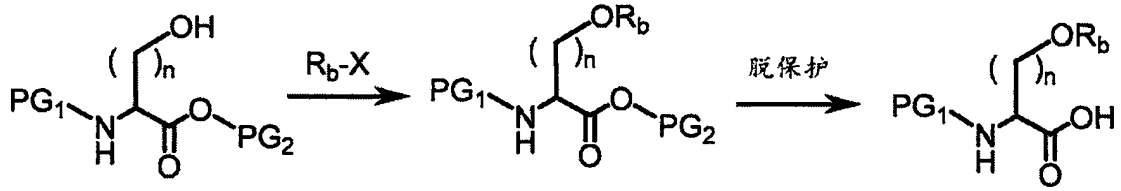


[0797] 在氨基酸侧链上具有任选地经取代的烷氧基或芳烷氧基(R_bO)基团的非天然氨基酸可以根据以下方案制备。丝氨酸醚化合物可以根据常规方法通过商业可得的环状化合物

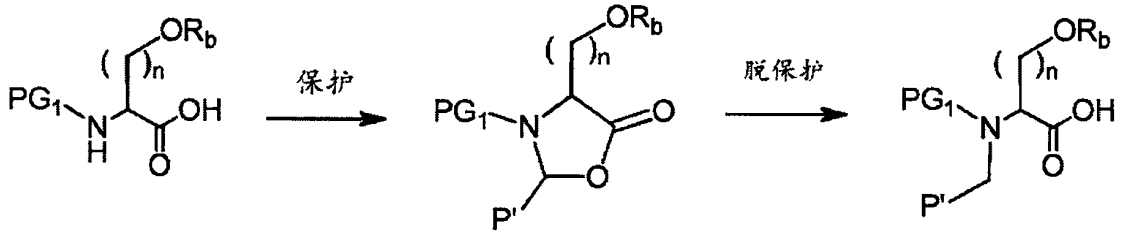
(n＝1或2)与合适的醇(R_bOH)在路易斯酸(诸如$BF_3 \cdot OEt_2$)的存在下的开环获得。目标无C末端的非天然氨基酸可以通过根据需要适当地将保护基团引入到获得的非天然氨基酸上或从获得的非天然氨基酸上去除保护基团来制备。

[0798] 

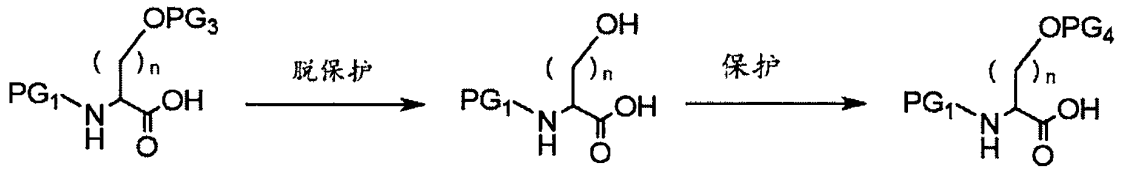
[0799] 在氨基酸侧链上具有任选地经取代的烷氧基或芳烷氧基(R_bO)基团的非天然氨基酸可以根据以下方案制备。丝氨酸醚化合物可以根据Williamson等人(Liebigs Anm.Chem.1851,77,37-49)的方法通过使烷基化剂(Rb-X)在合适的碱的存在下作用于商业可得的丝氨酸衍生物(n＝1或2)来获得。当R_b具有另外的可转化官能团时,R_b可以通过另外的官能团转化而转化为目标官能团。此类另外的官能团转化的实例包括多键还原反应。接下来,可以通过对获得的非天然氨基酸进行脱保护来制备目标无C末端的非天然氨基酸。

[0800] 

[0801] 在氨基酸侧链上具有任选地经取代的烷氧基或芳烷氧基(R_bO)基团并且具有引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。具有引入的环状保护基团的噁唑烷酮化合物可以根据Freidinger等人(J.Org.Chem.,1983,48(1),77-81)的方法,通过使醛作用于商业可得的丝氨酸衍生物或通过上述方法制备的丝氨酸衍生物(n＝1或2)来获得。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过开环反应来制备。

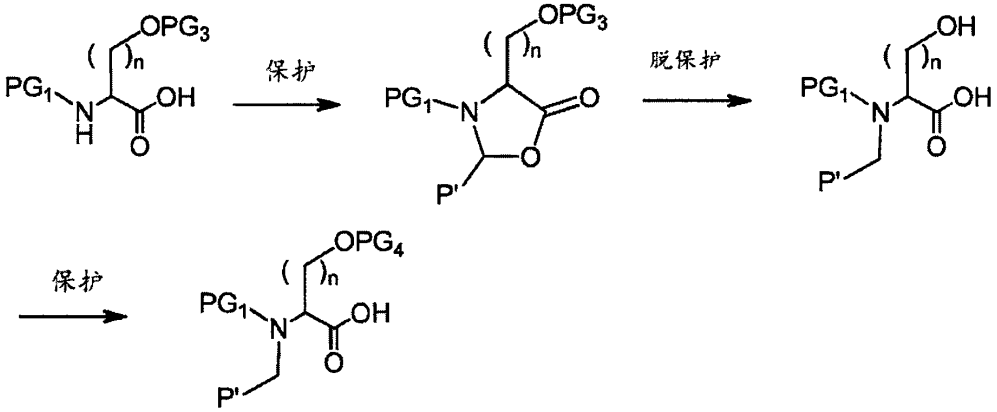
[0802] 

[0803] 在氨基酸侧链上具有经保护的羟基基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。目标无C末端的非天然氨基酸可以通过在商业可得的丝氨酸衍生物或通过上述方法制备的丝氨酸衍生物上适当引入保护基团/从该丝氨酸衍生物适当去除保护基团来制备(n＝1或2)。

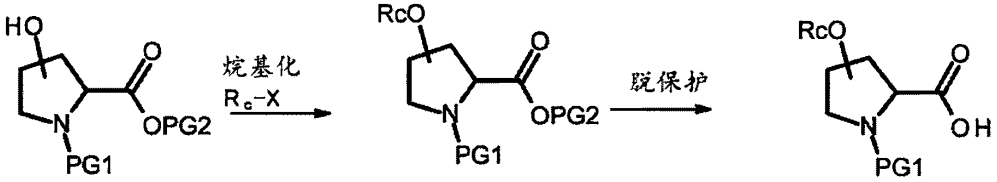
[0804] 

[0805] 具有在氨基酸侧链上的经保护的羟基基团和引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。具有引入的环状保护基团的噁唑烷酮化合物

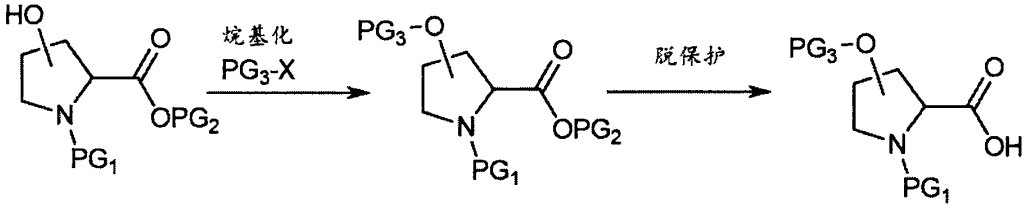
可以根据Freidinger等人(J.Org.Chem.,1983,48(1),77-81)的方法,通过使醛作用于商业可得的丝氨酸衍生物或通过上述方法制备的丝氨酸衍生物(n=1或2)来获得。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过开环反应和保护基团引入反应来制备。

[0806] 

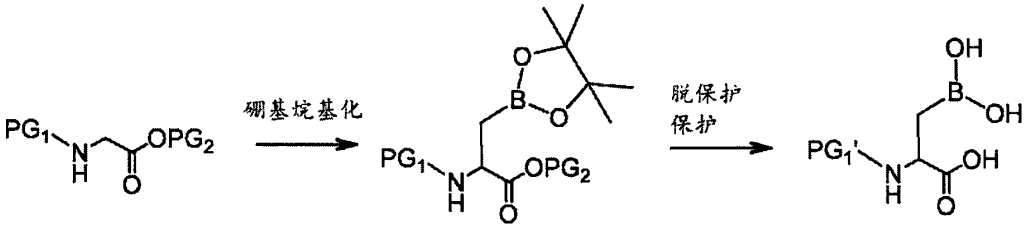
[0807] 具有引入到环状氨基酸的羟基基团上的取代基(R_c)的环状非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。商业可得的环状氨基酸的羟基基团可以通过适当引入官能团转化为目标-OR_c基团。作为转化官能团的反应,醚键可以根据Williamson等人(Liebigs Ann.Chem.1851,77,37-49)的方法通过使烷基化剂(R_c-X)在合适的碱的存在下反应来生产。当R_c具有另外的可转化官能团时,R_c可以通过另外的官能团转化而转化为目标官能团。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过脱保护反应来制备。

[0808] 

[0809] 具有引入到环状氨基酸的羟基基团上的保护基团(PG_3)的环状非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。目标无C末端的非天然氨基酸可以通过在商业可得的环状氨基酸上适当引入保护基团/从商业可得的环状氨基酸适当去除保护基团来制备。

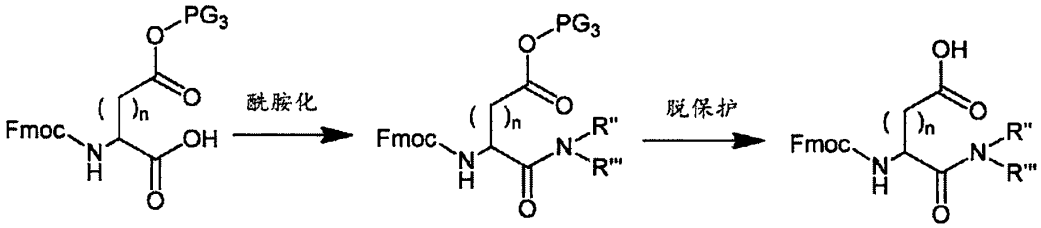
[0810] 

[0811] 具有引入到氨基酸侧链上的硼酸的非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。具有引入的硼酸酯的非天然氨基酸可以通过根据Lee等人(Bioorg.Med.Chem.Lett.,2009,19(17),4887-5274)的方法使醛作用于商业可得的甘氨酸衍生物来获得。接下来,目标无C末端的非天然氨基酸可以通过适当引入或去除保护基团来制备。

[0812] 

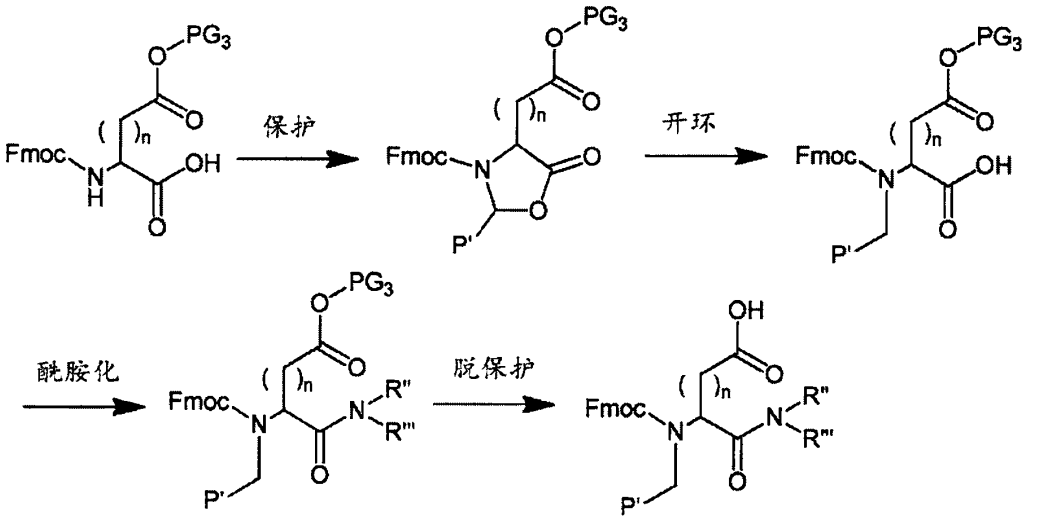
[0813] (在侧链上具有羧基基团的Fmoc非天然氨基酸的合成1)

[0814] 侧链上具有羧基基团的Fmoc非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。可从商业供应商获得并具有经PG_3保护的侧链羧基基团(n=1或2)的原料的主链羧基基团可以通过使其与胺(R″R‴NH)在缩合剂(诸如DIC)的存在下缩合而转化为酰胺基团。接下来,在侧链上具有羧基基团的目标Fmoc非天然氨基酸可以通过对PG_3进行脱保护来制备。

[0815] 

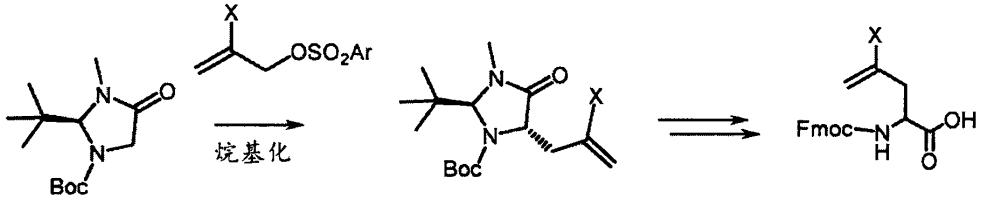
[0816] (在侧链上具有羧基基团的Fmoc非天然氨基酸的合成2)

[0817] 具有在侧链上的羧基基团和引入到氨基酸氮原子上的-CH_2-P′基团的Fmoc非天然氨基酸可以根据以下方案来制备。可从商业供应商获得并具有经PG_3保护的侧链羧基基团(n=1或2)的原料的主链羧基基团可以通过使其与胺(R″R‴NH)在缩合剂(诸如DIC)的存在下缩合而转化为酰胺基团。接下来,在侧链上具有羧基基团的目标Fmoc非天然氨基酸可以通过对PG_3进行脱保护来制备。

[0818] 

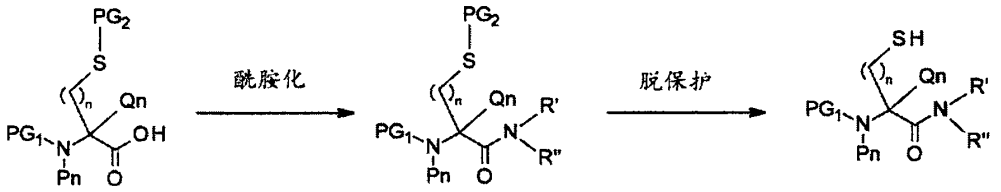
[0819] (在侧链上具有乙烯基卤化物的Fmoc非天然氨基酸的合成)

[0820] 在侧链上具有乙烯基卤化物的Fmoc非天然氨基酸可以根据Shendage等人的方法(Eur.J.Org.Chem.,2005,719-727)通过以下方案合成。使可从商业供应商获得的Boc-2-叔丁基-3-甲基咪唑烷-4-酮与在侧链中具有乙烯基卤化物的烷基化剂在碱的存在下反应,并且在侧链中具有乙烯基卤化物的预期的Fmoc非天然氨基酸可以通过文献描述的方法来生产。

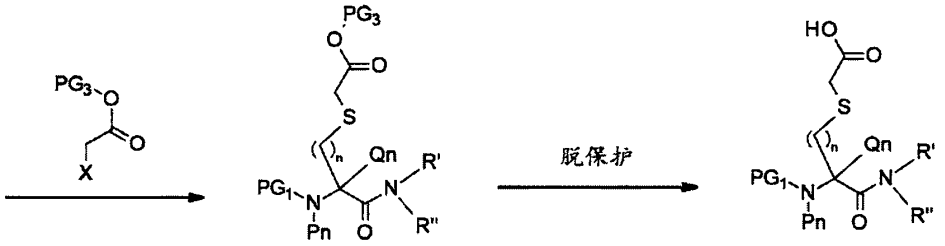
[0821] 

[0822] 在侧链上含有硫醚基团的非天然氨基酸(n=1或2)可以根据以下方案生产。对具有经保护的侧链硫醇基团的氨基酸进行羧酸酰胺化,并在硫醇基团脱保护后,使具有经保

护的羧酸的卤代乙酸反应以形成硫醚键。接下来,在侧链上具有硫醚基团的氨基酸可以通过将侧链羧酸脱保护来生产。



[0823]



[0824] 在肽主链上含有硫醚基团的肽可以通过使用上述在侧链上具有硫醚基团的氨基酸作为原料来生产,但是可替代地,它们也可以通过Roberts等人的方法来生产,其中使N-末端溴乙酰胺与半胱氨酸侧链反应(Tetrahedron Letters,1998,39,8357-8360),或通过Robey等人的方法来生产,其中使N末端氯乙酰胺与半胱氨酸侧链反应(Journal of Peptide Research,2000,56,115-120)。

[0825] 本发明化合物及其盐及它们的溶剂化物包括通过上述反应步骤获得的目标化合物的所有立体异构体(诸如对映体和非对映体(包括顺式和反式几何异构体)),以及外消旋体和此类异构体的其他混合物。例如,本发明的化合物可以具有一个或多个不对称点,并且本发明涵盖此类化合物的外消旋混合物、非对映体混合物和对映体。

[0826] 当根据本发明的化合物以游离形式获得时,可以根据常规方法将它们转化为可由此类化合物形成的盐、或其水合物或溶剂化物。

[0827] 当根据本发明的化合物以此类化合物的盐、水合物或溶剂化物形式获得时,可以根据常规方法将它们转化为此类化合物的游离形式。

[0828] <药物组合物>

[0829] 本发明提供含有本发明的环状化合物的药物组合物。

[0830] 本发明的药物组合物可以通过常规方法引入除了本发明的化合物、其盐、或它们的溶剂化物之外的药用载体来配制。常用的赋形剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、矫味剂以及根据需要的稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂等可用于配制,并将它们与通常用作药物制剂的原料的成分共混并通过常规方法配制。

[0831] 例如,口服制剂通过添加本发明的化合物或其盐和赋形剂以及根据需要的粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂等,且然后通过常规方法将它们配制成粉剂、细颗粒剂、颗粒剂、片剂、包衣片剂、胶囊剂等来制备。

[0832] 这些成分的实例包括动物油和植物油,诸如大豆油、牛油和合成甘油酯;烃,诸如液体石蜡、角鲨烷和固体石蜡;酯油,诸如肉豆蔻酸辛基十二酯和肉豆蔻酸异丙酯;高级醇,诸如鲸蜡硬脂醇和山萮醇;硅树脂;硅油;表面活性剂,诸如聚氧乙烯脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物;水溶性聚合物,诸如羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧乙烯基聚合

物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和甲基纤维素;低级醇,诸如乙醇和异丙醇;多元醇,诸如甘油、丙二醇、二丙二醇和山梨糖醇;糖,诸如葡萄糖和蔗糖;无机粉末,诸如硅酸酐、硅酸镁铝和硅酸铝;以及纯净水。

[0833] 赋形剂的实例包括乳糖、玉米淀粉、绵白糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、微晶纤维素和二氧化硅。

[0834] 粘合剂的实例包括聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段聚合物和葡甲胺。

[0835] 崩解剂的实例包括淀粉、琼脂、明胶粉末、微晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶和羧甲基纤维素钙。

[0836] 润滑剂的实例包括硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅和氢化植物油。

[0837] 对于着色剂,使用那些被批准作为药物添加剂的着色剂。对于矫味剂,使用可可粉、薄荷脑、empasm、薄荷油、冰片、肉桂皮粉等。

[0838] 显然,这些片剂和颗粒剂可以根据需要进行糖包衣或其他适当的包衣。当制备液体制剂(诸如糖浆剂和可注射制剂)时,它们使用常规方法通过向本发明的化合物或其药理学上可接受的盐中添加pH调节剂、增溶剂、张力调节剂等以及根据需要的加溶剂、稳定剂等来配制。

[0839] 例如,药物组合物可以以可注射的无菌溶液或与水或其他药用液体的混悬液的形式肠胃外使用。例如,它们通过与药理学上可接受的载体或介质,具体地无菌水、盐水、植物油、乳化剂、悬浮剂、表面活性剂、稳定剂、矫味剂、赋形剂、媒介物、防腐剂或粘合剂适当组合并以普遍批准的制剂所需的单位剂量形式共混来配制。具体地,载体可以包括轻质无水硅酸、乳糖、微晶纤维素、甘露醇、淀粉、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、中链脂肪酸甘油三酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油60、绵白糖、羧甲基纤维素、玉米淀粉和无机盐。此类制剂中活性成分的量被设计为提供指定范围内的合适剂量。

[0840] 用于注射的无菌组合物可以使用媒介物(诸如注射用蒸馏水)以常规配制方式配制。

[0841] 用于注射的水溶液包括例如含有盐水、葡萄糖和其他辅助剂(诸如D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露醇和氯化钠)的等渗溶液,并且可以与适当的增溶剂(例如醇,具体地乙醇,多元醇(例如,丙二醇或聚乙二醇))以及非离子表面活性剂(例如,聚山梨醇酯80(注册商标或HCO-50)组合使用。

[0842] 油状液体包括芝麻油和大豆油,并且可以与作为增溶剂的苯甲酸苄酯和苯甲醇组合使用。它们也可以与缓冲剂,诸如磷酸盐缓冲液和乙酸钠缓冲液);镇痛药,诸如盐酸普鲁卡因;稳定剂,诸如苯甲醇和苯酚;和抗氧化剂共混。经制备的注射剂通常包装在合适的安瓿中。

[0843] 施用方法优选是口服施用,但不限于此。肠胃外施用的具体实例包括注射、经鼻施用、经肺施用和经皮施用的剂型。注射剂型的实例包括通过静脉内注射、肌内注射、腹膜内注射、皮下注射等全身或局部施用。

[0844] 还可以根据患者的年龄和症状选择施用方法。含有通过本发明的方法制备的肽化合物的药物组合物的剂量可以在例如每剂量每kg体重0.0001mg至1000mg的范围内选择。可

替代地,剂量可以在例如每个患者0.001至100000mg/身体的范围内选择;然而,其不一定限于此类值。剂量和施用方法根据患者的体重、年龄、症状等而变化,但可以由本领域技术人员适当选择。

[0845] 在一个实施例中,本发明的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物;或含有本发明的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物的药物组合物可以与受试者中的KRAS结合或选择性地结合,并且可以用于选择性地抑制KRAS。

[0846] 在一个实施例中,本发明的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物可以与受试者中的KRAS结合或选择性地结合,并且可以用于生产选择性地抑制KRAS的药物。

[0847] 在一个实施例中,本发明涉及一种用于使本发明的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物与受试者中的KRAS结合或选择性地结合的方法,或一种用于选择性地抑制受试者中的KRAS的方法,该方法包括将有效量的本发明的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物施用于有此需要的受试者的步骤。

[0848] 如上所述的本发明的环状化合物或其盐、或它们的溶剂化物对受试者中的KRAS具有高选择性。例如,本发明的环状化合物具有比PP1820:((3S,9S,12S,17S,20S,23S,27S,30S,36S)-3-[2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]乙基]30-环戊基-23-异丁基-9-(异戊氧基甲基)-N,N,7,17,18,24,28,31-八甲基-20-[(1S)-1-甲基丙基]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-十一氧代-10-丙基-螺[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-十一氮杂三环[34.3.0.012,15]三十九烷-33,1′-环丁烷]-27-甲酰胺)更高的KRAS选择性(针对NRAS的KRAS选择性和/或针对HRAS的KRAS选择性)。

[0849] 在一个实施例中,本发明的药物组合物具有为NRAS抑制活性和HRAS抑制活性的3倍或更多倍的KRAS抑制活性。

[0850] 在一个实施例中,本发明的药物组合物具有为NRAS抑制活性和HRAS抑制活性的5倍、7倍、10倍、15倍或20倍或更多倍的KRAS抑制活性。

[0851] 在一个实施例中,本发明的环状化合物、或其盐、或它们的溶剂化物或者含有本发明的环状化合物、或其盐、或它们的溶剂化物的药物组合物可以用于治疗和/或预防受试者中的癌症。

[0852] 在一个实施例中,本发明的环状化合物、或其盐、或它们的溶剂化物可以用于制造用于治疗和/或预防受试者中的癌症的药物。

[0853] 在一个实施例中,本发明涉及一种用于治疗和/或预防受试者中的癌症的方法,该方法包括将有效量的本发明的环状化合物、或其盐、或它们的溶剂化物施用于有此需要的受试者的步骤。

[0854] 癌症的具体实例包括肺癌。

[0855] 在本文中,术语“受试者”包括哺乳动物,且哺乳动物优选为人。

[0856] 本说明书中引用的所有现有技术文献均通过引用并入本文。

[0857] [实例]

[0858] 现在将通过下面的实例和参考实例进一步描述本发明的范围,但本发明不限于此。当没有描述生产方法时,原料和试剂从商业供应商获得或使用已知方法合成。LC/MS的分析条件在表1中提供。

[0859] [表1]

[0860]

分析条件	设备	柱（I.D.x长度）(mm)	流动相	梯度 (A/B)	流速 (mL/Min)	柱温 (℃)	波长
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 Min) => 0/100(0.4 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
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 Min) => 0/100(0.7 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
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 Min) => 0/100(0.4 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
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 Min) => 0/100(0.4 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
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 Min) => 0/100(0.5 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
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 Min) => 0/100(0.5 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SQDAA05	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM AcONH$_4$,H_2O B)MeOH	95/5=> 0/100(1.0 Min) => 0/100(0.4 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SQDAA50	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM AcONH$_4$,H_2O B)MeOH	50/50=> 0/100(0.7 Min) => 0/100(0.7 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SQDAA50_2	Acquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM AcONH$_4$,H_2O B)MeOH	50/50=> 0/100(0.7 Min) => 0/100(0.7 Min)	0.9	35	210-400nm PDA 总计

[0861]

SMD 方法_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 Min)=> 5/95(0.7 Min)	1.2	40	190-400 PDA 总计
SMD 方法_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 Min) => 0/100(0.5 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min) => 0/100(0.5 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min) =>0/100(0.5 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SMD 方法_06	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	50/50=>0/100(1 Min) =>0/100(1 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min) =>0/100(1 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SMD 方法_08	Nexera/2020	Accucore C18 (2.1x50)	A) 10mM NH4HCO3,于 H2O 中 B) MeCN	95/5=>5/95(1.5 Min) =>5/95(0.5 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SMD 方法_10	Nexera/2020	Kinetex EVO C18 (2.1x50)	A) 10mM NH4HCO3,于 H2O 中 B) MeCN	95/5=>5/95(1.5 Min) =>5/95(0.5 Min)	1.0	35	210-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 5/95(0.7 Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 0/100(1 Min)	1.0	40	190-800nm PDA 总计

[0862]

SMD 方法_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 Min)=> 0/100(1 Min)	1.0	40	190-800nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 0/100(0.6 Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 5/95(0.8 Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 5/95(0.7 Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 0/100(0.5 Min) =>90/10(0.1 Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 0/100(1.0 Min) =>95/5(0.1 Min)	1.0	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 30/70(1.0 Min)	0.7	45	190-600nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 5/95(0.6 Min)=> 95/5(0.02 Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_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 Min)=> 70/30(3.0 Min) =>5/95(2.0 Min)	1.0	40	190-400nm PDA 总计
SSC-AA-02/03	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A)10mM AcONH4,H_2O B)MeOH	70/30=> 0/100(8.75 Min)=> 0/100(1.25 Min)	0.5	50	210-400nm PDA 总计
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 Min) => 0/100(0.01 Min) => 0/100(2.49 Min)	0.5	50	210-400nm PDA 总计

[0863]

SMD 方法_22	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7Min)=> 5/95(0.4Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_23	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	60/40=> 0/100(2.0Min)=> 0/100(0.7Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_24	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(1.1Min)=> 0/100(0.6Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_25	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(1.1Min)=> 0/100(0.6Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_26	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1Min)=> 5/95(0.6Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_27	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	50/50=> 0/100(2.0Min)=> 0/100(0.7Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_28	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7Min)=> 5/95(0.4Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_29	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1Min)=> 5/95(0.6Min)	1.3	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_30	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7Min)=> 0/100(0.4Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_31	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7Min)=> 5/95(0.4Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计

[0864]

SMD 方法_32	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	70/30=> 30/70(1.7Min)=> 0/100(0.6Min)=> 0/100(0.5Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_33	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7Min)=> 0/100(0.4Min)	1.3	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_34	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	60/40=> 0/100(2.0Min)=> 0/100(0.7Min)	1.3	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_35	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7Min)=> 0/100(0.4Min)	1.0	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_36	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7Min)=> 5/95(0.4Min)	1.0	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_37	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	60/40=> 5/95(2.3Min)=> 5/95(0.5Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_38	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1Min)=> 5/95(0.6Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_39	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 5/95(0.7Min)=> 5/95(0.4Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_40	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.1% FA,H_2O B)0.1% FA,MeCN	95/5=> 0/100(0.7Min)=> 0/100(0.4Min)	1.2	40	190-400nm PDA 总计
SMD 方法_41	Shimazu LCMS-2020	Halo C18 (3.0x30)	A)0.05% TFA,H_2O B)0.05% TFA,MeCN	95/5=> 5/95(1.1Min)=> 5/95(0.6Min)	1.5	40	190-400nm PDA 总计

[0865] 实例1肽化合物的固相合成

[0866] 根据WO2013/100132或WO2018/225864中描述的由Fmoc方法进行的肽合成方法,通过以下基本路线(也称为基本肽合成方法)进行肽延伸。也就是说,它包括以下五个步骤:

[0867] 1)通过Fmoc方法从其中将Asp侧链羧酸或肽主链羧酸负载于2-氯三苯甲基树脂上

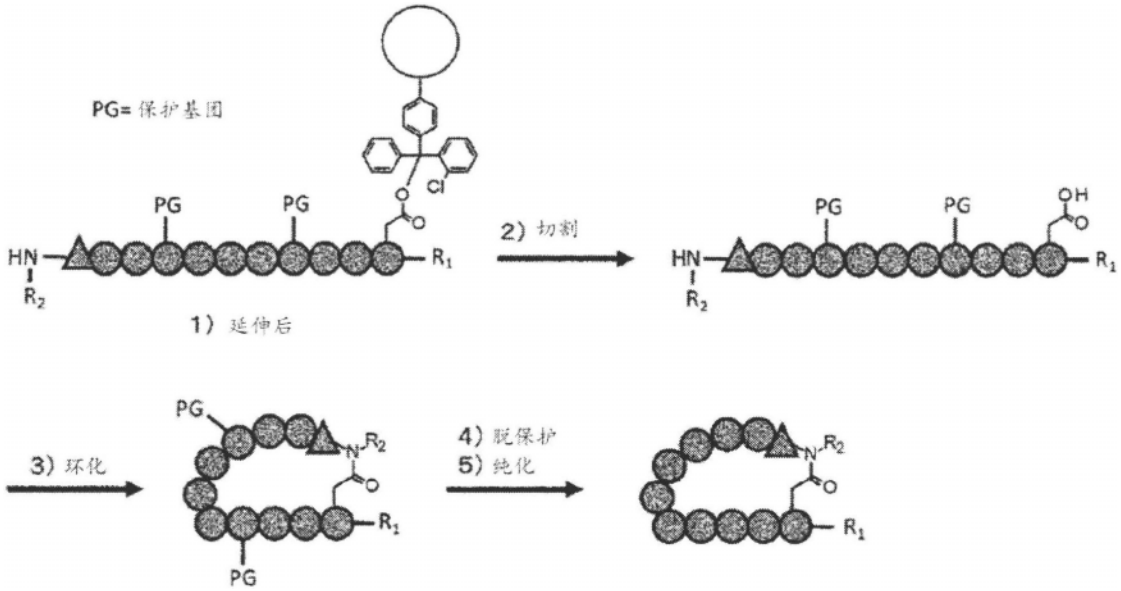
的氨基酸的N末端进行肽延伸反应，

[0868] 2)从2-氯三苯甲基树脂裂解肽的过程，

[0869] 3)通过由该裂解过程从2-氯三苯甲基树脂去除而产生的Asp侧链羧酸或肽主链羧酸与肽链N末端处的氨基基团(三角形单元)之间的缩合进行的酰胺环化，

[0870] 4)任选地对肽链中所含的侧链官能团的保护基团进行脱保护,以及

[0871] 5)通过制备型HPLC纯化化合物。在本实例中,除非另有说明,否则肽化合物都是通过该基本路线合成的。

[0872] 

[0873] 1-1.用于由肽合成仪合成肽的Fmoc-氨基酸

[0874] 在本文描述的肽合成中,表2至表4中列出的Fmoc-氨基酸用于由肽合成仪进行的合成。

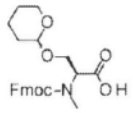
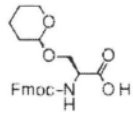
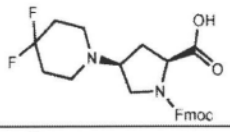
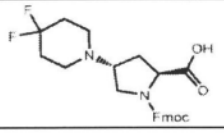
[0875] 表2中列出的Fmoc-氨基酸根据WO2018/225851或WO2018/225864中描述的方法合成。

[0876] 表3中列出的Fmoc-氨基酸购自商业供应商。

[0877] 表4中列出的Fmoc-氨基酸根据下面所示的方案合成。

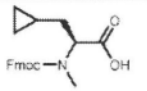
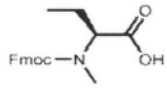
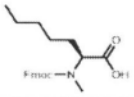
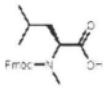
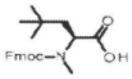
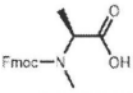
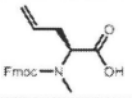
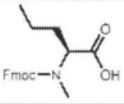
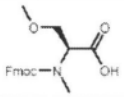
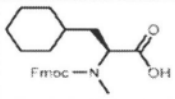
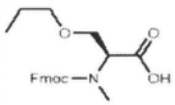
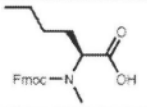
[0878] [表2]

[0879]

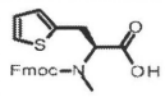
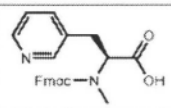
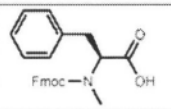
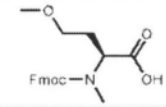
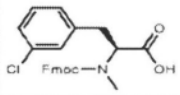
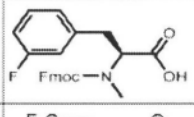
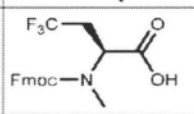
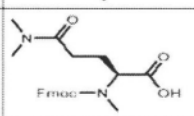
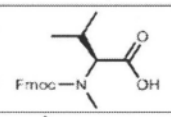
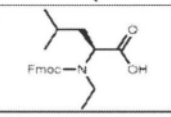
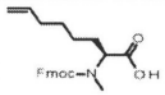
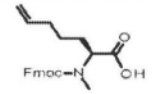
化合物编号	缩写	结构式	名称
aa044	Fmoc-MeSer(THP)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙酸
aa073	Fmoc-Ser(THP)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-2-基氧基-丙酸
aa270	Fmoc-cisPro(4-pip-4-F2)-OH		(2S,4S)-4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸
aa271	Fmoc-Pro(4-pip-4-F2)-OH		(2S,4R)-4-(4,4-二氟-1-哌啶基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸

[0880] [表3]

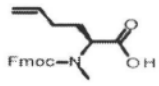
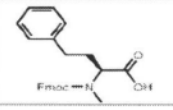
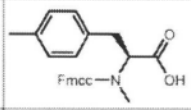
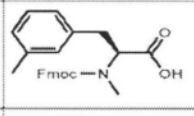
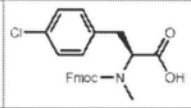
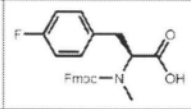
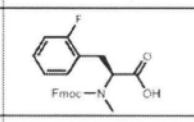
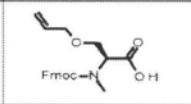
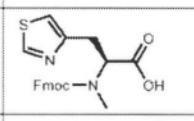
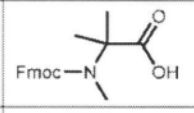
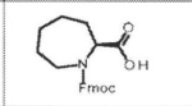
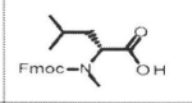
[0881]

化合物编号	缩写	结构式	名称	CAS 编号
aa001	Fmoc-MeAla(cPr)-OH		(2S)-3-环丙基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	2304413-31-6
aa002	Fmoc-MeAbu-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丁酸	1310575-53-1
aa003	Fmoc-MeHnl-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]庚酸	
aa007	Fmoc-MeLeu-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊酸	103478-62-2
aa008	Fmoc-MeAla(tBu)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4,4-二甲基-戊酸	1357308-53-2
aa009	Fmoc-MeAla-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	84000-07-7
aa011	Fmoc-MeAlgly-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊-4-烯酸	2606012-88-6
aa012	Fmoc-MeNva-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊酸	252049-05-1
aa014	Fmoc-MeSer(Me)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-甲氧基-丙酸	1569103-64-5
aa015	Fmoc-MeCha-OH		(2S)-3-环己基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	148983-03-3
aa016	Fmoc-MeSer(nPr)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-丙氧基-丙酸	2255321-10-7
aa017	Fmoc-MeNle-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]己酸	112883-42-8

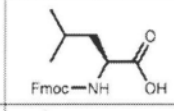
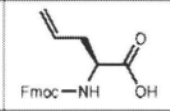
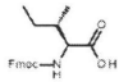
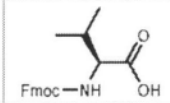
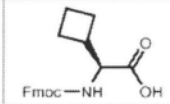
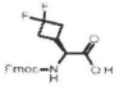
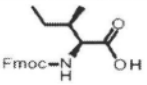
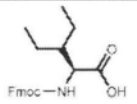
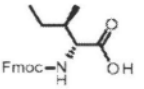
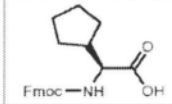
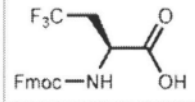
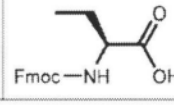
[0882]

aa024	Fmoc-MeAla(2-Thie)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(2-噻吩基)丙酸	1332600-71-1
aa025	Fmoc-MeAla(3-Pyr)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(3-吡啶基)丙酸	1979173-93-7
aa026	Fmoc-MePhe-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-苯基-丙酸	77128-73-5
aa027	Fmoc-MeHse(Me)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲氧基-丁酸	1979169-11-3
aa032	Fmoc-MePhe(3-Cl)-OH		(2S)-3-(3-氯苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	1446478-28-9
aa033	Fmoc-MePhe(3-F)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(3-氟苯基)丙酸	1820567-10-9
aa034	Fmoc-MeAbu(4-F3)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4,4,4-三氟-丁酸	
aa035	Fmoc-MeGln(Me2)-OH		(2S)-5-(二甲基氨基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-5-氧代-戊酸	2255321-26-5
aa037	Fmoc-MeVal-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-甲基-丁酸	84000-11-3
aa038	Fmoc-EtLeu-OH		(2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-4-甲基-戊酸	
aa039	Fmoc-MeAocte(2)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]辛-7-烯酸	1808268-11-2
aa040	Fmoc-MeAhpe(2)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]庚-6-烯酸	856412-24-3

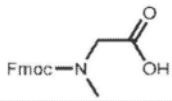
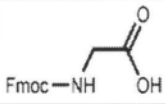
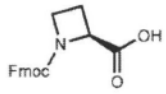
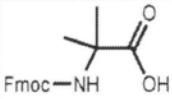
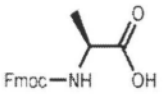
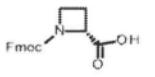
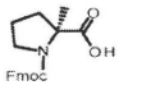
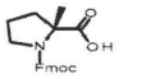
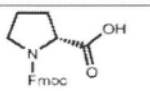
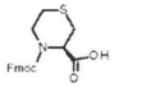
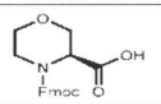
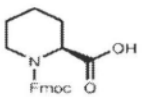
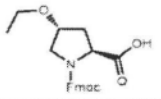
[0883]

aa041	Fmoc-MeAhxe(2)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]己-5-烯酸	856412-21-0
aa042	Fmoc-MeHph-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-苯基-丁酸	1065076-30-3
aa045	Fmoc-MePhe(4-Me)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酸	227616-20-8
aa046	Fmoc-MePhe(3-Me)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(间甲苯基)丙酸	
aa048	Fmoc-MePhe(4-Cl)-OH		(2S)-3-(4-氯苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	1217716-50-1
aa051	Fmoc-MePhe(4-F)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(4-氟苯基)丙酸	1979176-87-8
aa052	Fmoc-MePhe(2-F)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(2-氟苯基)丙酸	2109724-64-1
aa053	Fmoc-MeSer(Al)-OH		(2S)-3-烯丙基氧基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	
aa054	Fmoc-MeAla(4-Thz)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-噻唑-4-基-丙酸	1446478-22-3
aa055	Fmoc-MeAib-OH		2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-2-甲基-丙酸	400779-65-9
aa057	Fmoc-Azp(2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氮杂环庚烷-2-甲酸	2322925-11-9
aa058	Fmoc-D-MeLeu-OH		(2R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊酸	103478-63-3

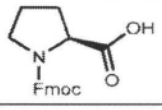
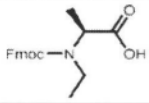
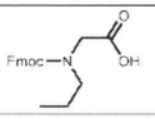
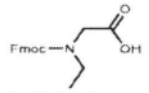
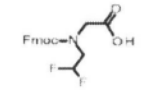
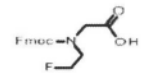
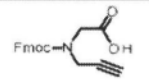
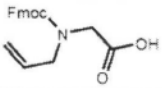
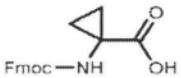
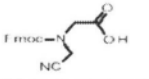
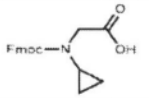
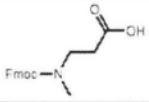
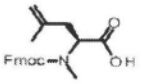
[0884]

aa059	Fmoc-Leu-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-甲基-戊酸	35661-60-0
aa061	Fmoc-Algly-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊-4-烯酸	146549-21-5
aa062	Fmoc-Ile-OH		(2S,3S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酸	71989-23-6
aa063	Fmoc-Val-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸	68858-20-8
aa064	Fmoc-Gly(cBu)-OH		(2S)-2-环丁基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)乙酸	1391630-31-1
aa065	Fmoc-Gly(cBu-3-F2)-OH		(2S)-2-(3,3-二氟环丁基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)乙酸	2349734-08-1
aa066	Fmoc-alle-OH		(2S,3R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酸	251316-98-0
aa067	Fmoc-Nva(3-Et)-OH		(2S)-3-乙基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊酸	1310680-47-7
aa068	Fmoc-D-Ile-OH		(2R,3R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酸	143688-83-9
aa069	Fmoc-Gly(cPent)-OH		(2S)-2-环戊基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)乙酸	220497-61-0
aa070	Fmoc-Abu(4-F3)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4,4,4-三氟-丁酸	181128-48-3
aa071	Fmoc-Abu-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸	135112-27-5

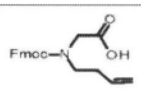
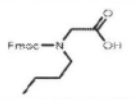
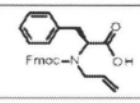
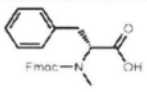
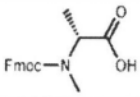
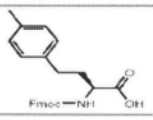
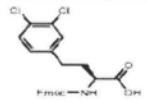
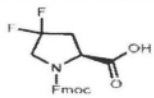
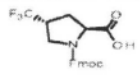
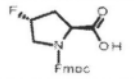
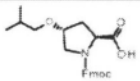
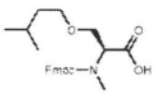
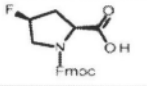
[0885]

aa074	Fmoc-MeGly-OH		2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸	77128-70-2
aa075	Fmoc-Gly-OH		2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)乙酸	29022-11-5
aa076	Fmoc-Aze(2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸	136552-06-2
aa077	Fmoc-Aib-OH		2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-甲基-丙酸	94744-50-0
aa078	Fmoc-Ala-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸	35661-39-3
aa079	Fmoc-D-Aze(2)-OH		(2R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸	374791-02-3
aa080	Fmoc-(Me)Pro-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-2-甲基-吡咯烷-2-甲酸	167275-47-0
aa081	Fmoc-D-(Me)Pro-OH		(2R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-2-甲基-吡咯烷-2-甲酸	1286768-33-9
aa082	Fmoc-D-Pro-OH		(2R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸	101555-62-8
aa083	Fmoc-Tmo(2)-OH		(3R)-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)硫代吗啉-3-甲酸	959572-96-4
aa084	Fmoc-Mor(3)-OH		(3S)-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吗啉-3-甲酸	281655-37-6
aa085	Fmoc-Pic(2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)哌啶-2-甲酸	86069-86-5
aa086	Fmoc-Hyp(Et)-OH		(2S,4R)-4-乙氧基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸	1446478-31-4

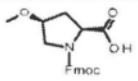
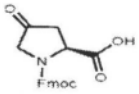
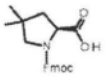
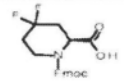
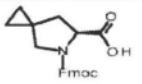
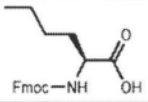
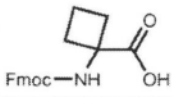
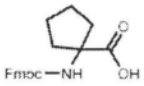
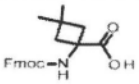
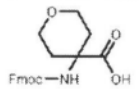
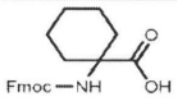
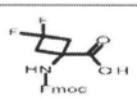
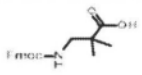
[0886]

aa087	Fmoc-Pro-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸	71989-31-6
aa088	Fmoc-EtAla-OH		(2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]丙酸	84000-09-9
aa090	Fmoc-nPrGly-OH		2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]乙酸	1310680-42-2
aa091	Fmoc-EtGly-OH		2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸	162545-29-1
aa092	Fmoc-DfeGly-OH		2-[2,2-二氟乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸	2172536-70-6
aa093	Fmoc-MfeGly-OH		2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(2-氟乙基)氨基]乙酸	
aa094	Fmoc-PraGly-OH		2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙-2-炔基)氨基]乙酸	1033622-38-6
aa095	Fmoc-AllylGly-OH		2-[烯丙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸	222725-35-1
aa101	Fmoc-1-ACPrC-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)环丙烷甲酸	126705-22-4
aa102	Fmoc-NCMeGly-OH		2-[氰基甲基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸	2172570-83-9
aa103	Fmoc-cPrGly-OH		2-[环丙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸	1342767-08-1
aa104	Fmoc-bMeAla-OH		3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	172965-84-3
aa106	Fmoc-MeMethagly-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊-4-烯酸	145615-72-1

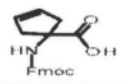
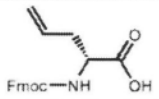
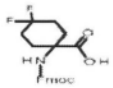
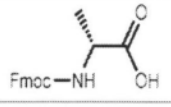
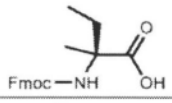
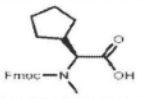
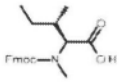
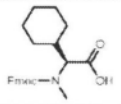
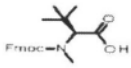
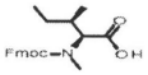
[0887]

aa113	Fmoc-ButenylGly-OH		2-[丁-3-烯基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸	227006-55-5
aa123	Fmoc-nBuGly-OH		2-[丁基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸	234442-58-1
aa155	Fmoc-AllylPhe-OH		(2S)-2-[烯丙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-苯基-丙酸	1054548-99-0
aa208	Fmoc-D-MePhe-OH		(2R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-苯基-丙酸	138775-05-0
aa212	Fmoc-D-MeAla-OH		(2R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸	138774-92-2
aa221	Fmoc-Hph(4-Me)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-(对甲苯基)丁酸	1260587-57-2
aa231	Fmoc-Hph(34-Cl2)-OH		(2S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸	1260616-12-3
aa238	Fmoc-Pro(4-F2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4,4-二氟-吡咯烷-2-甲酸	203866-21-1
aa240	Fmoc-Pro(4R-CF3)-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-(三氟甲基)吡咯烷-2-甲酸	2549171-72-2
aa241	Fmoc-Pro(4R-F)-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-氟-吡咯烷-2-甲酸	203866-20-0
aa245	Fmoc-Hyp(iBu)-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-异丁氧基-吡咯烷-2-甲酸	865353-14-6
aa249	Fmoc-MeSer(iPen)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-异戊基氧基-丙酸	2255321-12-9
aa262	Fmoc-Pro(4S-F)-OH		(2S,4S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-氟-吡咯烷-2-甲酸	203866-19-7

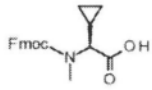
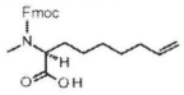
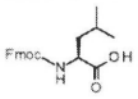
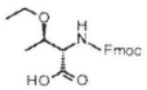
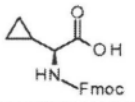
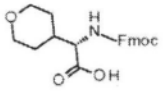
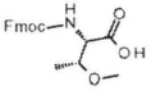
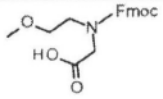
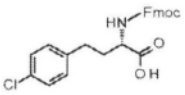
[0888]

aa263	Fmoc-cisHyp(Me)-OH		(2S, 4S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-甲氧基-吡咯烷-2-甲酸	1190617-97-0
aa274	Fmoc-Pro(4-keto)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-氧代-吡咯烷-2-甲酸	223581-83-7
aa275	Fmoc-Pro(4-Me2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4, 4-二甲基-吡咯烷-2-甲酸	1380336-01-5
aa277	Fmoc-Pic(2)(4-F2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4, 4-二氟-哌啶-2-甲酸	1221793-52-7
aa278	Fmoc-Pro(4-cPr)-OH		(6S)-5-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-甲酸	2170726-27-7
aa280	Fmoc-Nle-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)己酸	77284-32-3
aa301	Fmoc-cVal-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)环丁烷甲酸	885951-77-9
aa302	Fmoc-cLeu-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)环戊烷甲酸	117322-30-2
aa303	Fmoc-cVal(3-Me2)-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3, 3-二甲基-环丁烷甲酸	1936161-54-4
aa305	Fmoc-Athpc-OH		4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)四氢吡喃-4-甲酸	285996-72-7
aa306	Fmoc-cHex-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)环己烷甲酸	162648-54-6
aa307	Fmoc-cVal(3-F2)-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3, 3-二氟-环丁烷甲酸	1936532-04-5
aa308	Fmoc-bAla(2-Me2)-OH		3-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2, 2-二甲基-丙酸	1076197-00-6

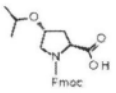
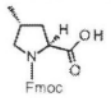
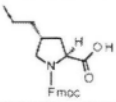
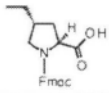
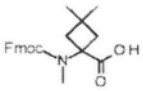
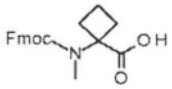
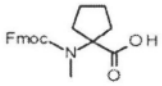
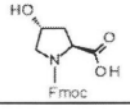
[0889]

aa310	Fmoc-cLeu(34-d)-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)环戊-3-烯-1-甲酸	2219369-66-9
aa311	Fmoc-D-Algly-OH		(2R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊-4-烯酸	170642-28-1
aa312	Fmoc-cHex(4-F2)-OH		1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4,4-二氟-环己烷甲酸	1986905-26-3
aa314	Fmoc-D-Ala-OH		(2R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸	79990-15-1
aa316	Fmoc-(Me)Abu-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-甲基-丁酸	857478-30-9
aa318	Fmoc-AoxeC-OH		3-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)氧杂环丁烷-3-甲酸	1380327-56-9
aa330	Fmoc-MeGly(cPent)-OH		(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸	187475-29-2
aa336	Fmoc-Melle-OH		(2S,3S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-甲基-戊酸	138775-22-1
aa337	Fmoc-MeChg-OH		(2S)-2-环己基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸	925240-97-7
aa338	Fmoc-MeTle-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3,3-二甲基-丁酸	1172579-62-2
aa340	Fmoc-Mealle-OH		(2S,3R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-甲基-戊酸	1821797-58-3

[0890]

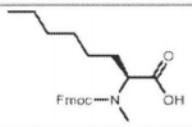
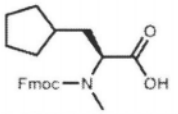
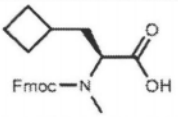
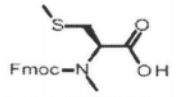
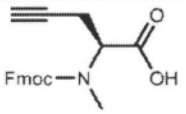
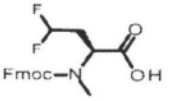
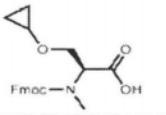
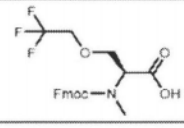
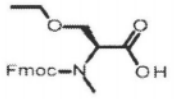
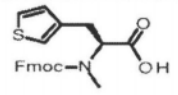
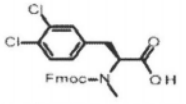
aa387	Fmoc-MeGly(cPr)-OH		(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-环丙基-乙酸	2642726-08-5
aa388	Fmoc-MeAnone(2)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]壬-8-烯酸	1808268-51-0
aa390	Fmoc-Leu-OH		(2S)-2-([(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基)-4-甲基-戊酸	35661-60-0
aa392	Fmoc-Thr(Et)-OH		(2S,3R)-3-乙氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸	2108708-74-1
aa393	Fmoc-Gly(cPr)-OH		(2S)-2-环丙基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)乙酸	1212257-18-5
aa394	Fmoc-Gly(4-THP)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-2-四氢吡喃-4-基-乙酸	368866-31-3
aa395	Fmoc-Thr(Me)-OH		(2S,3R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-甲氧基-丁酸	928063-81-4
aa396	Fmoc-(MeOEt)Gly-OH		2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(2-甲氧基乙基)氨基]乙酸	1341969-00-3
aa412	Fmoc-Hph(4-Cl)-OH		(2S)-4-(4-氯苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸	1260608-62-5

[0891]

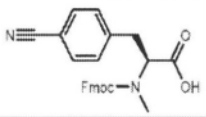
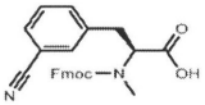
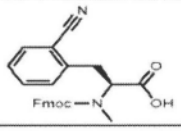
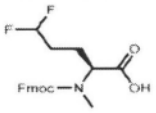
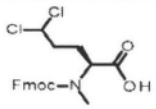
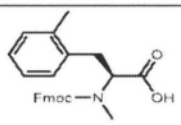
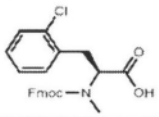
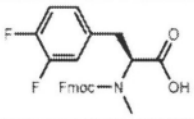
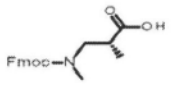
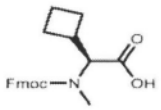
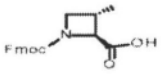
aa416	Fmoc-Hyp(iPr)-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-异丙氧基-吡咯烷-2-甲酸	
aa417	Fmoc-Pro(4R-Me)-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-甲基-吡咯烷-2-甲酸	333777-34-7
aa418	Fmoc-Pro(4R-nPr)-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-丙基-吡咯烷-2-甲酸	
aa419	Fmoc-Pro(4R-Et)-OH		(2S,4R)-4-乙基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸	
aa420	Fmoc-MecVal(3-Me2)-OH		1-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3,3-二甲基-环丁烷-甲酸	2025106-27-6
aa421	Fmoc-MecVal-OH		1-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]环丁烷-甲酸	1700368-07-5
aa422	Fmoc-MecLeu-OH		1-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]环戊烷-甲酸	1694050-88-8
aa427	Fmoc-Hyp-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸	88050-17-3

[0892] [表4]

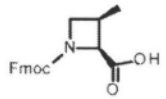
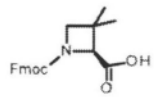
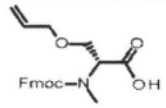
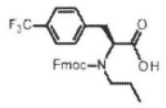
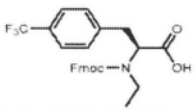
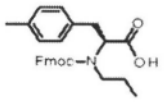
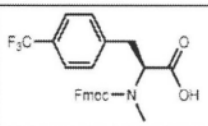
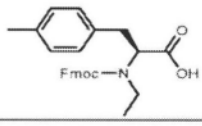
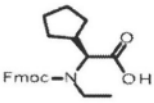
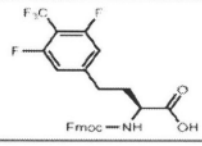
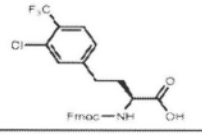
[0893]

化合物编号	缩写	结构式	名称
aa004	Fmoc-MeAOC(2)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]辛酸
aa006	Fmoc-MeAla(cPent)-OH		(2S)-3-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa010	Fmoc-MeAla(cBu)-OH		(2S)-3-环丁基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa013	Fmoc-MeCys(Me)-OH		(2R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-甲基硫基-丙酸
aa018	Fmoc-MePRA-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊-4-炔酸
aa019	Fmoc-MeAbu(4-F2)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4,4-二氟-丁酸
aa020	Fmoc-MeSer(cPr)-OH		(2S)-3-(环丙氧基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa021	Fmoc-MeSer(Tfe)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸
aa022	Fmoc-MeSer(Et)-OH		(2S)-3-乙氧基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa023	Fmoc-MeAla(3-Thie)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(3-噻吩基)丙酸
aa028	Fmoc-MePhe(34-Cl2)-OH		(2S)-3-(3,4-二氯苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸

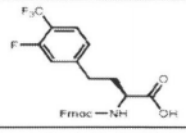
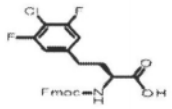
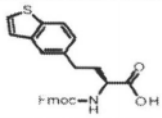
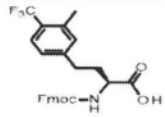
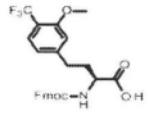
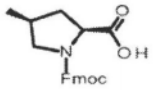
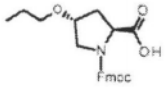
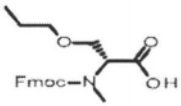
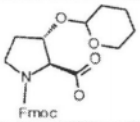
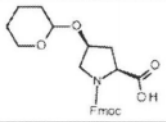
[0894]

aa029	Fmoc-MePhe(4-CN)-OH		(2S)-3-(4-氰基苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa030	Fmoc-MePhe(3-CN)-OH		(2S)-3-(3-氰基苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa031	Fmoc-MePhe(2-CN)-OH		(2S)-3-(2-氰基苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa244	Fmoc-MeNva(5-F2)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-5,5-二氟-戊酸
aa043	Fmoc-MeNva(5-Cl2)-OH		(2S)-5,5-二氯-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊酸
aa047	Fmoc-MePhe(2-Me)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-(邻甲苯基)丙酸
aa049	Fmoc-MePhe(2-Cl)-OH		(2S)-3-(2-氯苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa050	Fmoc-MePhe(34-F2)-OH		(2S)-3-(3,4-二氟苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa056	Fmoc-R-MeAMPA-OH		(2R)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-2-甲基-丙酸
aa060	Fmoc-MeGly(cBu)-OH		(2S)-2-环丁基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸
aa098	Fmoc-Aze(2)(3S-Me)-OH		(2S,3S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-甲基-氮杂环丁烷-2-甲酸

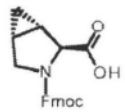
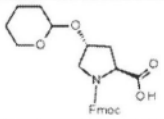
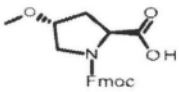
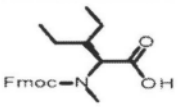
[0895]

aa099	Fmoc-Aze(2)(3R-Me)-OH		(2S, 3R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-甲基-氮杂环丁烷-2-甲酸
aa100	Fmoc-Aze(2)(3-Me2)-OH		(2S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3, 3-二甲基-氮杂环丁烷-2-甲酸
aa111	Fmoc-D-MeSer(Al)-OH		(2R)-3-烯丙基氧基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa136	Fmoc-nPrPhe(4-CF3)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸
aa164	Fmoc-EtPhe(4-CF3)-OH		(2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸
aa174	Fmoc-nPrPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酸
aa199	Fmoc-MePhe(4-CF3)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸
aa201	Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酸
aa210	Fmoc-EtGly(cPent)-OH		(2S)-2-环戊基-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]乙酸
aa217	Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH		(2S)-4-[3, 5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa218	Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH		(2S)-4-[3-氯-4-(三氟甲基)苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸

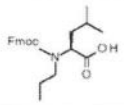
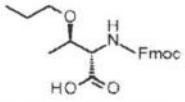
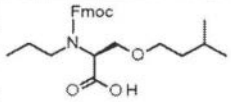
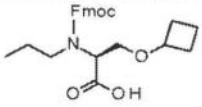
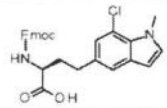
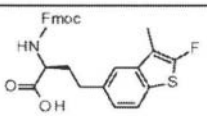
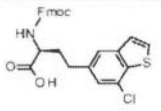
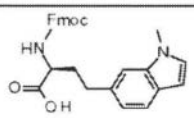
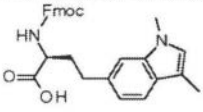
[0896]

aa219	Fmoc-Hph(4-CF3-3-F)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸
aa220	Fmoc-Hph(4-Cl-35-F2)-OH		(2S)-4-(4-氯-3,5-二氟-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa229	Fmoc-Abu(5-Bzt)-OH		(2S)-4-(苯并噻吩-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa233	Fmoc-Hph(4-CF3-3-Me)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-[3-甲基-4-(三氟甲基)苯基]丁酸
aa235	Fmoc-Hph(4-CF3-3-OMe)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]丁酸
aa239	Fmoc-Pro(4S-Me)-OH		(2S,4S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-甲基-吡咯烷-2-甲酸
aa246	Fmoc-Hyp(nPr)-OH		(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-丙氧基-吡咯烷-2-甲酸
aa250	Fmoc-D-MeSer(nPr)-OH		(2R)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-丙氧基-丙酸
aa264	Fmoc-cisHyp(3)(THP)-OH		(2S,3R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-甲酸
aa265	Fmoc-Hyp(3)(THP)-OH		(2S,3S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-甲酸
aa267	Fmoc-cisHyp(THP)-OH		(2S,4S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-甲酸

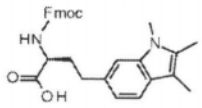
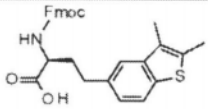
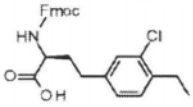
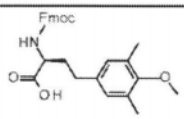
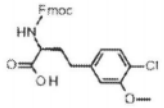
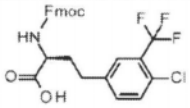
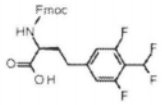
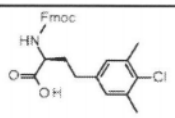
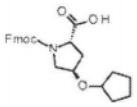
[0897]

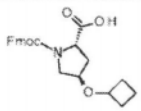
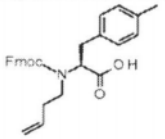
aa268	Fmoc-Pro(3S4-C1)-OH		(1S, 2S, 5R)-3-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酸
aa279	Fmoc-Hyp(THP)-OH		(2S, 4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-四氢吡喃-2-基氧基-吡咯烷-2-甲酸
aa281	Fmoc-Hyp(Me)-OH		(2S, 4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-甲氧基-吡咯烷-2-甲酸
aa331	Fmoc-MeNva(3-Et)-OH		(2S)-3-乙基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊酸

[0898]

aa389	Fmoc-nPrLeu-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-4-甲基-戊酸
aa391	Fmoc-Thr(nPr)-OH		(2S, 3R)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-丙氧基-丁酸
aa397	Fmoc-nPrSer(iPen)-OH		(2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]-3-异戊基氧基-丙酸
aa398	Fmoc-nPrSer(cBu)-OH		(2S)-3-(环丁氧基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(丙基)氨基]丙酸
aa399	Fmoc-Abu(1-Me-7-Cl-5-Indo)-OH		(2S)-4-(7-氯-1-甲基-吲哚-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa400	Fmoc-Abu(5-Bzt-2-F-3-Me)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-(2-氟-3-甲基-苯并噻吩-5-基)丁酸
aa401	Fmoc-Abu(5-Bzt-7-Cl)-OH		(2S)-4-(7-氯苯并噻吩-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa402	Fmoc-Abu(1-Me-6-Indo)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-(1-甲基吲哚-6-基)丁酸
aa403	Fmoc-Abu(13-Me2-6-Indo)-OH		(2S)-4-(1,3-二甲基吲哚-6-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸

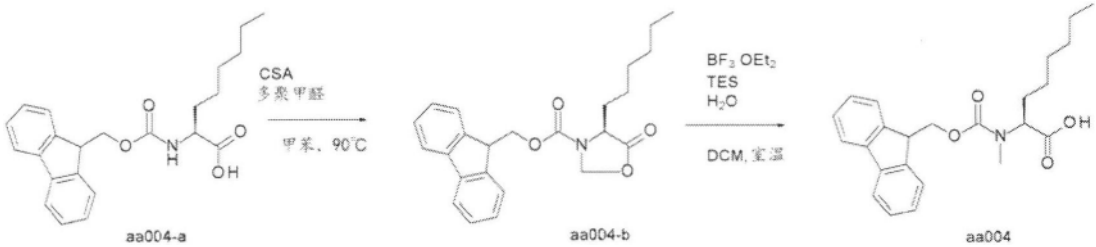
[0899]

aa404	Fmoc-Abu(123-Me3-6-Indo)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-(1,2,3-三甲基吲哚-6-基)丁酸
aa405	Fmoc-Abu(5-Bzt-23-Me2)-OH		(2S)-4-(2,3-二甲基苯并噻吩-5-基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa406	Fmoc-Hph(3-Cl-4-Et)-OH		(2S)-4-(3-氯-4-乙基-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa407	Fmoc-Hph(4-OMe-35-Me2)-OH		(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-[4-(甲氧基甲基)-3,5-二甲基-苯基]丁酸
aa408	Fmoc-Hph(4-Cl-3-OMe)-OH		(2S)-4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa409	Fmoc-Hph(4-Cl-3-CF3)-OH		(2S)-4-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa410	Fmoc-Hph(4-CHF2-35-F2)-OH		(2S)-4-[4-(二氟甲基)-3,5-二氟-苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa411	Fmoc-Hph(4-Cl-35-Me2)-OH		(2S)-4-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa414	Fmoc-Hyp(cPent)-OH		(2S,4R)-4-(环戊氧基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸

aa415	Fmoc-Hyp(cBu)-OH		(2S,4R)-4-(环丁氧基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸
aa443	Fmoc-ButenylPhe(4-Me)-OH		(2S)-2-[丁-3-烯基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酸

[0900] Fmoc-氨基酸的合成

[0901] 化合物aa004的合成

[0902] 

[0903] 将化合物aa004-a(3.00g,7.86mmol)溶解于甲苯(79mL)中,添加多聚甲醛(708mg,

23.6mmol)和CSA(91mg,0.393mmol),并将混合物于90℃搅拌5小时。将混合物冷却至室温后,添加多聚甲醛(236mg,7.86mmol)和CSA(46mg,0.197mmol),并将混合物进一步于90℃搅拌30分钟。冷却至室温后,将混合物通过硅藻土过滤,并且将残余物用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将滤液用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤两次,并用50%盐水(50mL)洗涤。将其经硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa004-b。

[0904] LCMS(ESI)m/z=394(M+H)+

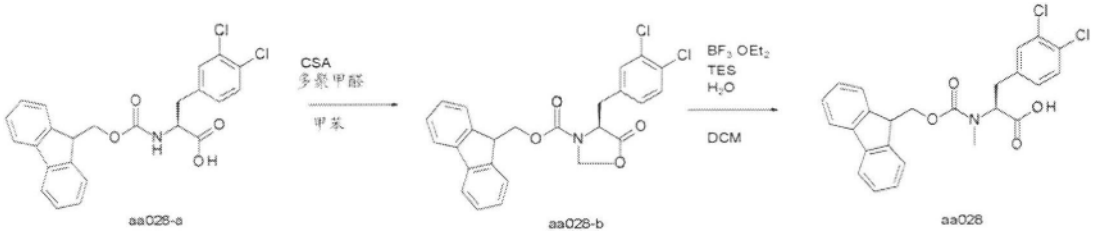
[0905] 保留时间:1.08分钟(分析条件SQDFA05)

[0906] 将化合物aa004-b的粗产物t(7.86mmol)溶解于DCM(39mL)中,然后添加三氟化硼乙醚络合物($BF_3 \cdot OEt_2$)(2.96mL,23.6mmol)、TES(1.95mL,23.6mmol)和水(0.142mL,7.86mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。将反应溶液用饱和氯化铵溶液(40mL)洗涤,用50%盐水(40mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于乙腈(40mL)中并用正己烷(40mL)洗涤两次。在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa004(3.04g,98%)。

[0907] LCMS(ESI)m/z=396(M+H)+

[0908] 保留时间:1.00分钟(分析条件SQDFA05)

[0909] 化合物aa028的合成

[0910] 

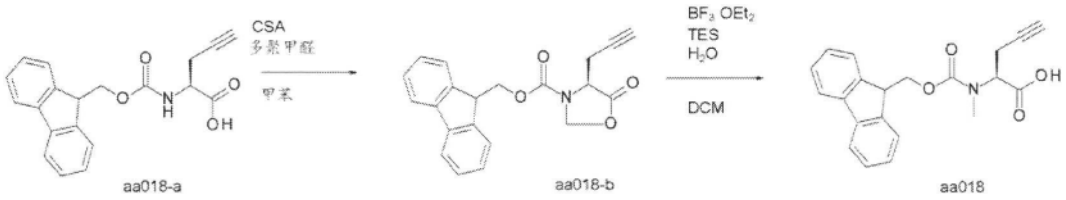
[0911] 使用aa028-a作为原料,以与化合物aa004-b的合成相同的方式获得作为粗产物的aa028-b(9.61g,94%)。

[0912] 使用aa028-b作为原料,以与化合物aa004的合成相同的方式获得aa028(8.10g,84%)。

[0913] LCMS(ESI)m/z=470(M+H)+

[0914] 保留时间:0.99分钟(分析条件SQDFA05)

[0915] 化合物aa018的合成

[0916] 

[0917] 使用化合物aa018-a((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]戊-4-炔酸,Fmoc-PRA-OH)(3g,8.95mmol)作为原料,以与化合物aa004-b的合成相同的方式获得化合物aa018-b(2.71g,87%)。

[0918] LCMS(ESI)m/z=348(M+H)+

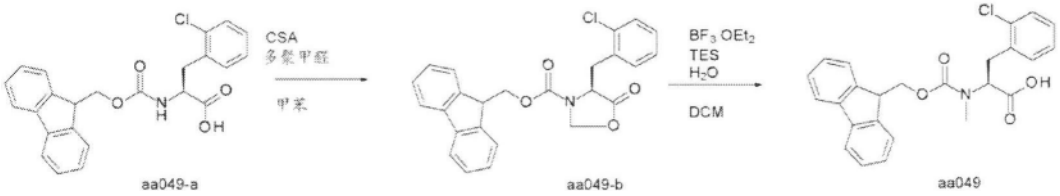
[0919] 保留时间:0.87分钟(分析条件SQDFA05)

[0920] 使用所得化合物aa018-b(989mg,2.85mmol),以与化合物aa004的合成相同的方式获得化合物aa018(986mg,99%)。

[0921] LCMS(ESI)m/z＝350(M+H)+

[0922] 保留时间:0.79分钟(分析条件SQDFA05)

[0923] 化合物aa049的合成

[0924] 

[0925] 使用化合物aa049-a((2S)-3-(2-氯苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]丙酸,Fmoc-Phe(2-Cl)-OH)(5g,11.85mmol)作为原料,以与化合物aa004-b的合成相同的方式获得化合物aa049-b(4.2g,82%)。

[0926] LCMS(ESI)m/z＝434(M+H)+

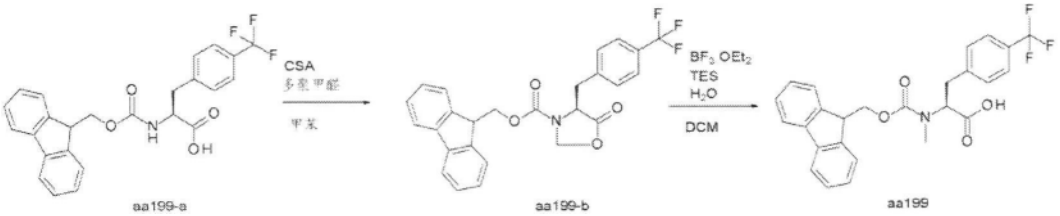
[0927] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[0928] 使用所得化合物aa049-b(4.2g),以与化合物aa004的合成相同的方式获得化合物aa049(3.32g,79%)。

[0929] LCMS(ESI)m/z＝436(M+H)+

[0930] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

[0931] 化合物aa199的合成

[0932] 

[0933] 使用化合物aa199-a((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸,Fmoc-Phe(4-CF3)-OH)(200g,439mmol)作为原料,以与化合物aa004-b的合成相同的方式获得化合物aa199-b(206.8g)。

[0934] LCMS(ESI)m/z＝469(M+H)+

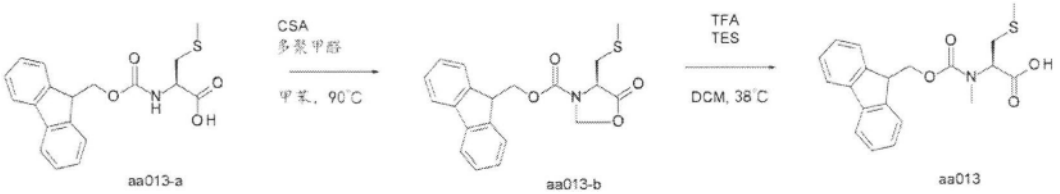
[0935] 保留时间:3.30分钟(分析条件SMD方法_03)

[0936] 使用所得化合物aa199-b(205g),以与化合物aa004的合成相同的方式获得化合物aa199(195g,2步,95%)。

[0937] LCMS(ESI)m/z＝470(M+H)+

[0938] 保留时间:2.96分钟(分析条件SMD方法_03)

[0939] 化合物aa013的合成

[0940] 

[0941] 使用aa013-a作为原料,以与化合物aa004-b的合成相同的方式获得作为粗产物的aa013-b(5.29g,102%)。

[0942] LCMS(ESI)m/z＝370(M+H)+

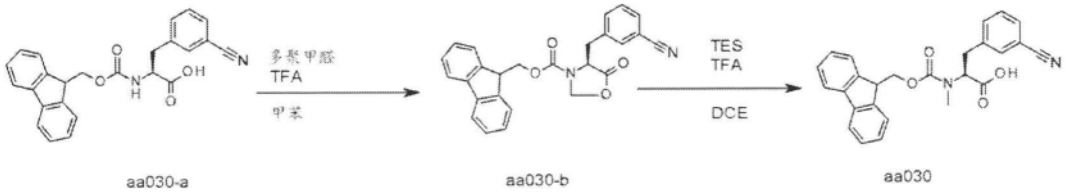
[0943] 保留时间:0.89分钟(分析条件SQDFA05)

[0944] 将化合物aa013-b(5.29g,14.3mmol)溶解于DCM(125mL)中,添加TES(22.9mL,143mmol)和TFA(36.4mL,473mmol),并将混合物于38℃搅拌8小时。在减压下蒸馏出溶剂,并将残余物溶解于TBME(100mL)中,并用1M磷酸氢二钾水溶液(50mL)洗涤。将水层用TBME萃取3次,合并有机层,并在减压下蒸馏出溶剂。添加乙腈/正己烷=1/2(100mL),并将混合物用5%碳酸氢钾水溶液(100mL)萃取。将水层用6M盐酸酸化,并用TBME(30mL)萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。添加乙腈(100mL),用正己烷(50mL)洗涤混合物,并在减压下蒸馏出溶剂以得到化合物aa013(4.06g,76%)。

[0945] LCMS(ESI)m/z=372(M+H)+

[0946] 保留时间:0.83分钟(分析条件SQDFA05)

[0947] 化合物aa030的合成

[0948] 

aa030-a aa030-b aa030

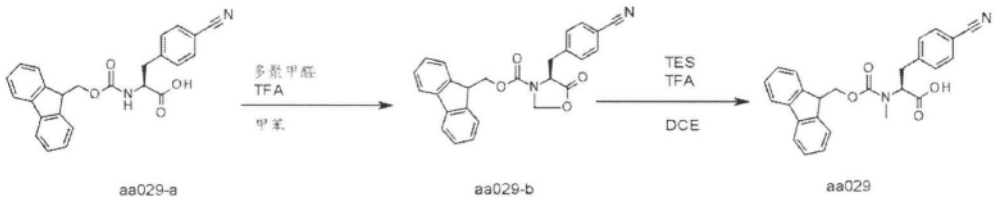
[0949] 在氮气氛中,将多聚甲醛(172mg,5.74mmol)和TFA(1.326mL,17.22mmol)添加至(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(3-氰基苯基)丙酸(aa030-a,Fmoc-Phe(3-CN)-OH)(789mg,1.913mmol)的甲苯溶液(5.7mL)中,并将混合物于室温搅拌5小时30分钟。将反应溶液在减压下浓缩,用DCM稀释,然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经无水硫酸镁干燥,并过滤。将所得溶液在减压下浓缩,以得到作为粗产物的化合物aa030-b(859mg)。该化合物不经进一步纯化而用于下一反应。

[0950] 在氮气氛中,于室温将TES(2.75mL,17.22mmol)和TFA(3.98mL,51.7mmol)添加至化合物aa030-b(853mg)的DCE(10mL)溶液中,并将混合物于60℃搅拌5小时。将反应溶液冷却至室温,在减压下蒸馏出溶剂,将叔丁基甲基醚/正己烷(1/1)添加至所得粗产物中,并将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液萃取5次。将所得水层的pH用浓盐酸酸化,且然后将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并过滤,且然后在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa030(811mg,2步,99%)。所得化合物aa060不经进一步纯化而用于肽合成。

[0951] LCMS(ESI)m/z=427(M+H)+

[0952] 保留时间:0.83分钟(分析条件SQDFA05)

[0953] 化合物aa029的合成

[0954] 

aa029-a aa029-b aa029

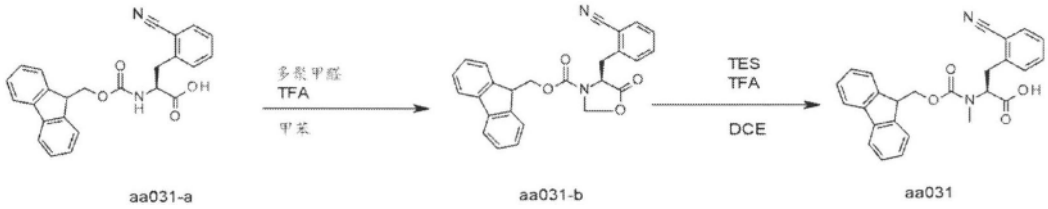
[0955] 使用化合物aa029-a((2S)-3-(4-氰基苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸,Fmoc-Phe(4-CN)-OH)(1g,2.425mmol)作为原料,以与化合物aa030的合成相同的方式获得作为粗产物的化合物aa029(1.14g,2步,108%)。所得化合物aa029不经进一步纯化而用

于肽合成。

[0956] LCMS(ESI)m/z＝427(M+H)+

[0957] 保留时间:0.82分钟(分析条件SQDFA05)

[0958] 化合物aa031的合成

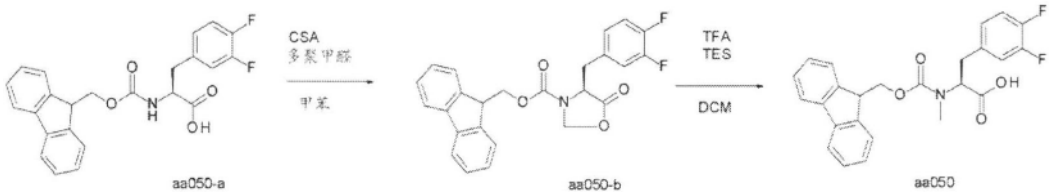
[0959] 

[0960] 使用化合物aa031-a((2S)-3-(2-氰基苯基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸,Fmoc-Phe(2-CN)-OH)(1g,2.425mmol)作为原料,以与化合物aa030-b的合成相同的方式获得作为粗产物的化合物aa031-b。使用所得化合物aa031-b,通过反相柱色谱法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)纯化以与化合物aa030的合成相同的方式获得的粗产物,以得到化合物aa031(529mg,2步,51%)。

[0961] LCMS(ESI)m/z＝427(M+H)+

[0962] 保留时间:0.85分钟(分析条件SQDFA05)

[0963] 化合物aa050的合成

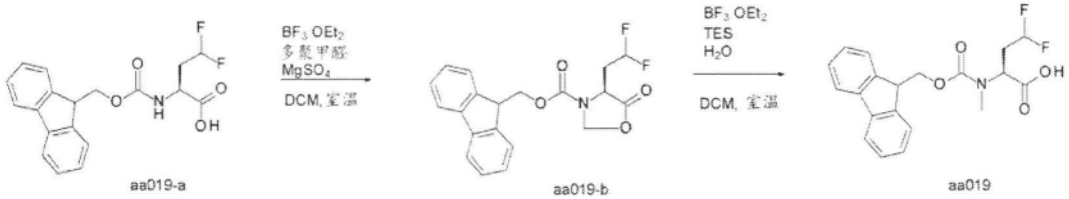
[0964] 

[0965] 使用化合物aa050-a((2S)-3-(3,4-二氟苯基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸,Fmoc-Phe(34-F2)-OH)(105mg,0.247mmol)作为原料,以与化合物aa004-b的合成相同的方式获得作为粗产物的化合物aa050-b。此外,使用aa050-b,以与化合物aa030的合成相同的方式获得化合物aa050(74.4mg,2步,69%)。

[0966] LCMS(ESI)m/z＝438(M+H)+

[0967] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA05)

[0968] 化合物aa019的合成

[0969] 

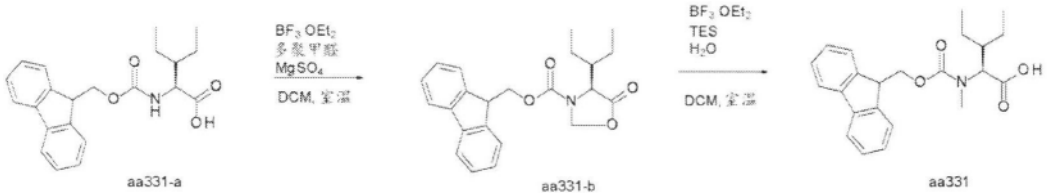
[0970] 将化合物aa019-a(5.00g,13.8mmol)悬浮于DCM(46mL)中,并添加多聚甲醛(2.08g,69mmol)和硫酸镁(4.16g,34.6mmol)。向其中滴加三氟化硼乙醚络合物($BF_3 \cdot OEt_2$)(2.10mL,16.6mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。滤出固体,并添加TES(5.51mL,34.6mmol)和水(0.249mL,13.8mmol)。于0℃向其中滴加$BF_3 \cdot OEt_2$(2.63mL,20.8mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。添加TES(1.10mL,6.92mmol),将混合物于室温搅拌40分钟,添加$BF_3 \cdot OEt_2$(0.877mL,6.92mmmol),并将混合物于室温搅拌。将反应溶液用饱和氯化钠水溶液(25mL)洗涤,并用饱和盐水(50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出

溶剂。将所得固体粉碎并用正己烷(50mL)洗涤3次,以得到化合物aa019(4.93g,95%)。

[0971] LCMS(ESI)m/z=376(M+H)+

[0972] 保留时间:0.80分钟(分析条件SQDFA05)

[0973] 化合物aa331的合成

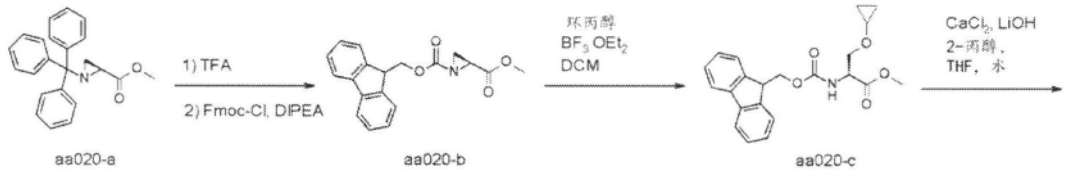
[0974] 

[0975] 使用aa331-a作为原料,以与化合物aa019的合成相同的方式获得aa331(9.09g,86%)。

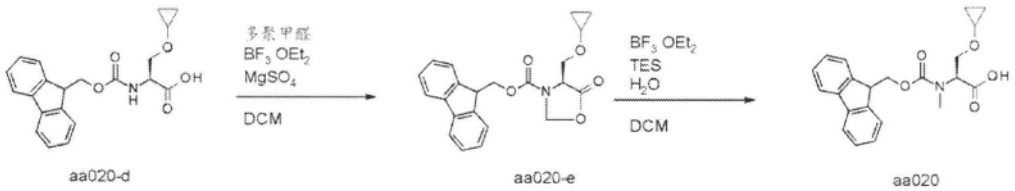
[0976] LCMS(ESI)m/z=382(M+H)+

[0977] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

[0978] 化合物aa020的合成



[0979]



[0980] 将(S)-N-三苯甲基氮杂环丙烷-2-甲酸甲酯(aa020-a,CAS编号75154-68-6)(50g,146mmol)添加至氯仿(145mL)和甲醇(145mL)的混合溶液中,然后与0℃在氮气氛中滴加TFA(33mL,3eq),并将混合物搅拌7小时。于0℃向该反应溶液中添加DIPEA(127mL,5eq),并进一步滴加f Fmoc-Cl(36g,139mmol)的1,4-二噁烷(145mL)溶液,并将混合物在氮气氛中于0℃搅拌90分钟。将反应溶液在减压下浓缩,用乙酸乙酯稀释,且然后依次用水、氯化铵水溶液、碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。将所得有机层用无水硫酸钠干燥后,通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,0/100至10/90)纯化通过在减压下蒸馏出溶剂而获得的残余物,以得到化合物aa020-b((2S)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸1-0-(9H-芴-9-基甲基)酯2-0-甲酯)(40g,85%)。

[0981] LCMS(ESI)m/z=324(M+H)+

[0982] 保留时间:2.631分钟(分析条件SMD方法_10)

[0983] 在氮气氛中,将化合物aa020-b((2S)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸1-0-(9H-芴-9-基甲基)酯2-0-甲酯)(5g,15.46mmol)溶解于DCM(30.9mL)中,添加环丙醇(1.665mL,26.3mmol),且然后在将混合物冰冷却的同时添加三氟化硼乙醚络合物($BF_3 \cdot OEt_2$)(0.291mL,2.319mmol)。使混合物在冰冷却的同时反应2小时后,将水和饱和碳酸氢钠水溶

液添加至反应溶液中以淬灭反应,通过分相器去除水层,且然后将有机层在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,以得到化合物aa020-c(4.6g,78%)。

[0984] LCMS(ESI)m/z=382(M+H)+

[0985] 保留时间:0.89分钟(分析条件SQDFA05)

[0986] 将氯化钙(20.08g,181mmol)溶解于水(50.2mL)中,向其中添加氢氧化锂一水合物(2.024g,48.2mmol),并将混合物于室温搅拌5分钟以制备水溶液A。将化合物aa020-c(4.6g,12.06mmol)溶解于异丙醇(201mL)和THF(50.2mL)中,添加预先制备的水溶液A,并将混合物于室温搅拌5小时。然后,将1N盐酸(72mL)添加至反应溶液中,且然后通过在减压下浓缩去除异丙醇和THF。将所得水层用水(50.2mL)稀释,并且用乙酸乙酯(总量100mL)萃取3次。将有机层用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤,并将滤液在减压下浓缩。将所得残余物用乙酸乙酯/正己烷(1/2,20v/w)洗涤,以得到aa020-d((2S)-3-环丙氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸,Fmoc-Ser(cPr)-OH)(3.5g,79%)。

[0987] LCMS(ESI)m/z=368(M+H)+

[0988] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDFA05)

[0989] 在氮气氛中将多聚甲醛(1.815g,60.5mmol)、硫酸镁(2.36g,19.63mmol)和三氟化硼乙醚络合物($BF_3 \cdot OEt_2$)(1.184mL,9.42mmol)添加至化合物aa020-d((2S)-3-环丙氧基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丙酸,Fmoc-Ser(cPr)-OH)(2.89g,7.85mmol)的DCM(87mL)溶液中,并将混合物于室温搅拌2小时。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应溶液中以分离有机层和水层。将水层用DCM萃取两次,将合并的有机层用饱和盐水洗涤并经硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa020-e(3.1g,quant.)。

[0990] LCMS(ESI)m/z=380(M+H)+

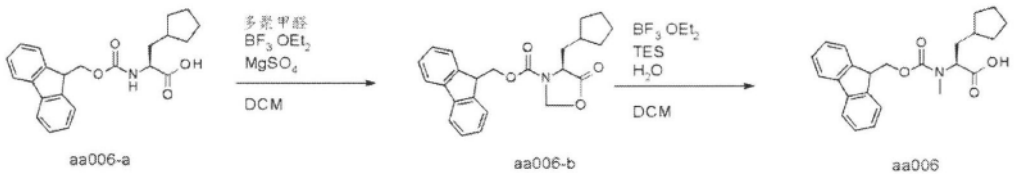
[0991] 保留时间:0.93分钟(分析条件SQDFA05)

[0992] 在冰冷条件下在氮气氛中将三乙基硅烷(3.13mL,19.64mmol)、水(0.141mL,7.85mmol)和三氟化硼乙醚络合物($BF_3 \cdot OEt_2$)(2.49mL,19.6mmol)添加至所得化合物aa020-e(2.98g,7.85mmol)的DCM(26.2mL)溶液中,并将混合物搅拌2小时。将饱和氯化铵水溶液添加至反应溶液中以分离有机层。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,然后用饱和盐水洗涤,并在减压下浓缩以得到粗产物。将所得粗产物溶解于乙腈中,用正己烷洗涤,并将乙腈层在减压下浓缩以得到化合物aa020(2.71g,90%)。

[0993] LCMS(ESI)m/z=382(M+H)+

[0994] 保留时间:0.83分钟(分析条件SQDFA05)

[0995] 化合物aa006的合成

[0996] 

aa006-a aa006-b aa006

[0997] 使用化合物aa006-a((2S)-3-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]丙酸,Fmoc-Ala(cPent)-OH)(10g,26.4mmol)作为原料,以与化合物aa020-e的合成相同的方式获得作为粗产物的化合物aa006-b(10.5g)。

[0998] LCMS(ESI)m/z＝392(M+H)+

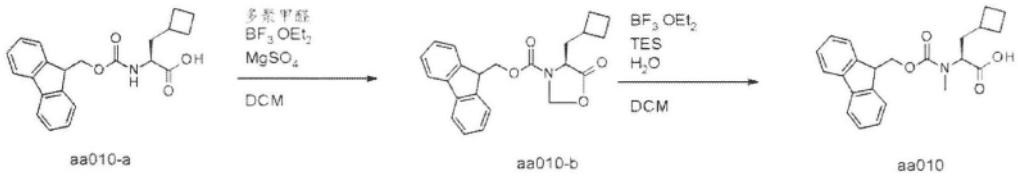
[0999] 保留时间:1.05分钟(分析条件SQDFA05)

[1000] 将所得化合物aa006-b(10.5g)以与化合物aa020的合成相同的方式进行反应,且然后将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1％甲酸水溶液/0.1％甲酸乙腈溶液)纯化以得到化合物aa006(10.11g,2步,96％)。

[1001] LCMS(ESI)m/z＝394(M+H)+

[1002] 保留时间:0.98分钟(分析条件SQDFA05)

[1003] 化合物aa010的合成

[1004] 

[1005] 使用化合物aa010-a((2S)-3-环丁基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]丙酸,Fmoc-Ala(cBu)-OH)(3.36g,9.19mmol)作为原料,以与化合物aa020-e的合成相同的方式获得作为粗产物的化合物aa010-b(3.63g)。

[1006] LCMS(ESI)m/z＝378(M+H)+

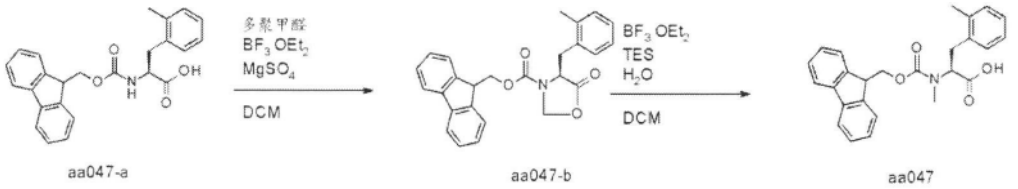
[1007] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[1008] 使所得化合物aa010-b(3.63g)以与化合物aa020的合成相同的方式进行反应,且然后将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1％甲酸-水/0.1％甲酸-乙腈)纯化,以得到化合物aa010(3.18g,2步,91％)。

[1009] LCMS(ESI)m/z＝380(M+H)+

[1010] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

[1011] 化合物aa047的合成

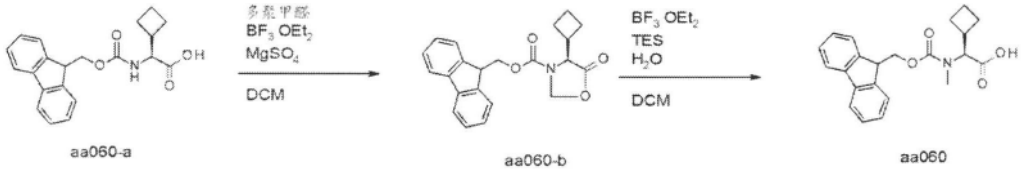
[1012] 

[1013] 使用化合物aa047-a((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]-3-(2-甲基苯基)丙酸,Fmoc-Phe(2-Me)-OH)(2g,4.98mmol)作为原料,将饱和碳酸氢钠水溶液添加至以与化合物aa020-e的合成相同的方式获得的反应溶液中,将混合物装入硅胶柱(2v/w)中,并且将其用DCM洗脱,以得到作为粗产物的化合物aa047-b(1.45g)。使用所得化合物aa047-b,以与化合物aa020的合成相同的方式获得化合物aa047(1.21g,2步,58％)。

[1014] LCMS(ESI)m/z＝416(M+H)+

[1015] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

[1016] 化合物aa060的合成

[1017] 

[1018] 使用化合物aa060-a((2S)-2-环丁基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]乙酸,Fmoc-Gly(cBu)-OH)(2.5g,7.11mmol)作为原料,以与化合物aa020-e的合成相同的方式获得作为粗产物的化合物aa075-b。

[1019] LCMS(ESI)m/z=364(M+H)+

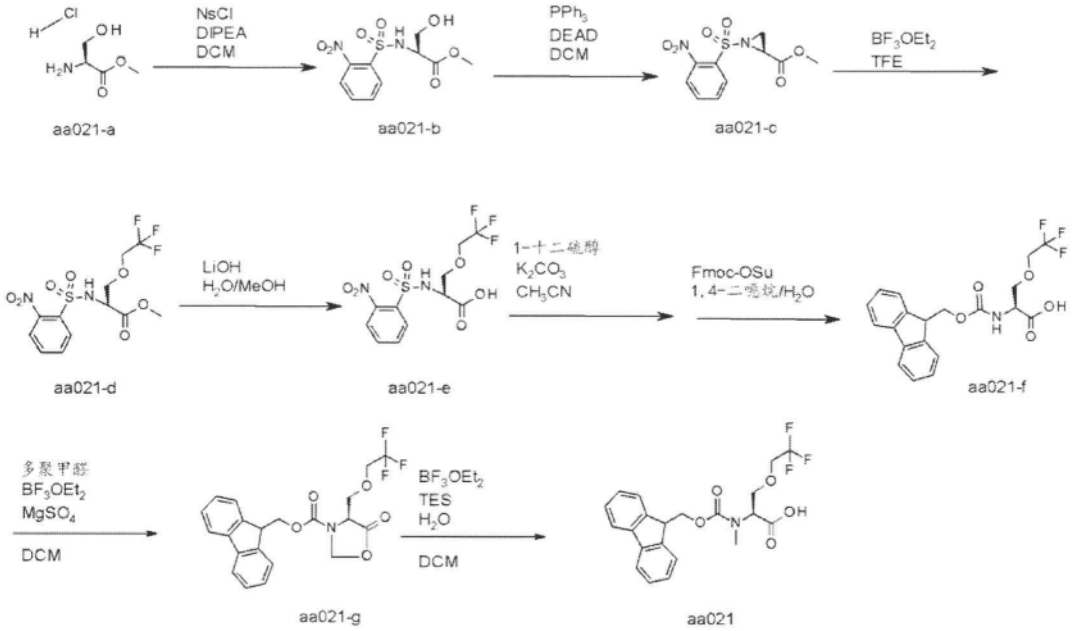
[1020] 保留时间:0.97分钟(分析条件SQDFA05)

[1021] 使如上所述获得的全部量的化合物aa060-b以与化合物aa020的合成相同的方式进行反应,然后将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)纯化,以得到化合物aa060(2.32g,2步,89%)。

[1022] LCMS(ESI)m/z=366(M+H)+

[1023] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA05)

[1024] 化合物aa021的合成

[1025] 

[1026] 将2-硝基苯磺酰氯(NsCl)(32.37g,146mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(aa021-a,25g,161mmol,CAS编号5680-80-8)溶解于DCM(874mL)中,并于5℃添加DIPEA(51mL,292mmol)。将混合物于室温搅拌1小时,然后用水(440mL)洗涤两次,用饱和盐水/水(1/1,440mL)洗涤一次,然后经硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,且然后在减压下浓缩滤液,以得到作为粗产物的化合物aa021-b(39.4g,89%)。

[1027] LCMS(ESI)m/z=302.9(M-H)-

[1028] 保留时间:0.729分钟(分析条件SMD方法_06)

[1029] 将化合物aa021-b(23g,75.6mmol)溶解于DCM(598mL)中,并于室温添加三苯基膦(31.7g,121mmol)。将混合物冷却至-14℃后,历经10分钟添加DEAD(55.0mL,121mmol),且然后将混合物于-5℃搅拌50分钟。添加正己烷(300mL),并且将沉淀滤出。将滤液通过硅胶柱色谱法(正己烷/DCM=50:50至0:100)纯化,以得到化合物aa021-c(13.3g,62%)。

[1030] LCMS(ESI)m/z=287(M+H)+

[1031] 保留时间:0.872分钟(分析条件SMD方法_06)

[1032] 将化合物aa021-c(10.7g,37.3mmol)溶解于TFE(75mL)中,添加三氟化硼乙醚络合

物($BF_3 \cdot OEt_2$)(0.469mL,3.73mmol),且然后将混合物于70℃搅拌30分钟。在减压下蒸馏出TFE,并将所得粗产物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物aa021-d(12.3g,85%)。

[1033] LCMS(ESI)m/z=387(M+H)+

[1034] 保留时间:0.72分钟(分析条件SQDFA05)

[1035] 将化合物aa021-d(12g,31.1mmol)溶解于甲醇(47mL)中,并添加氢氧化锂一水合物(5.21g,124mmol)的水溶液(31mL)。将混合物于室温搅拌90分钟,然后添加甲酸(11.7mL,311mmol),并将混合物用水(30mL)稀释,且然后通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物aa021-e(7.90g,68%)。

[1036] LCMS(ESI)m/z=373(M+H)+

[1037] 保留时间:0.63分钟(分析条件SQDFA05)

[1038] 将化合物aa021-e(7.72g,20.7mmol)溶解于乙腈(104mL)中,添加碳酸钾(7.17g,51.8mmol)和十二硫醇(7.44mL,31.1mmol),然后将混合物于室温搅拌74小时。将其用水(100mL)稀释并且用TBME(200mL)洗涤两次。将Fmoc-OSu(3.5g)的1,4-二噁烷(150mL)溶液添加至所得水溶液中,并将混合物搅拌25分钟。此外,添加Fmoc-OSu(700mg)的1,4-二噁烷(10mL)溶液,并将混合物搅拌5分钟。此外,添加Fmoc-OSu(350mg)的1,4-二噁烷(5mL)溶液,并将混合物搅拌5分钟。另外,添加Fmoc-OSu(350mg)的1,4-二噁烷(5mL)溶液,搅拌混合物5分钟,然后添加甲酸(3.9mL),并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物aa021-f((2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸,Fmoc-Ser(Tfe)-OH)(5.67g,67%)。

[1039] LCMS(ESI)m/z=410(M+H)+

[1040] 保留时间:2.35分钟(分析条件SQDFA05长)

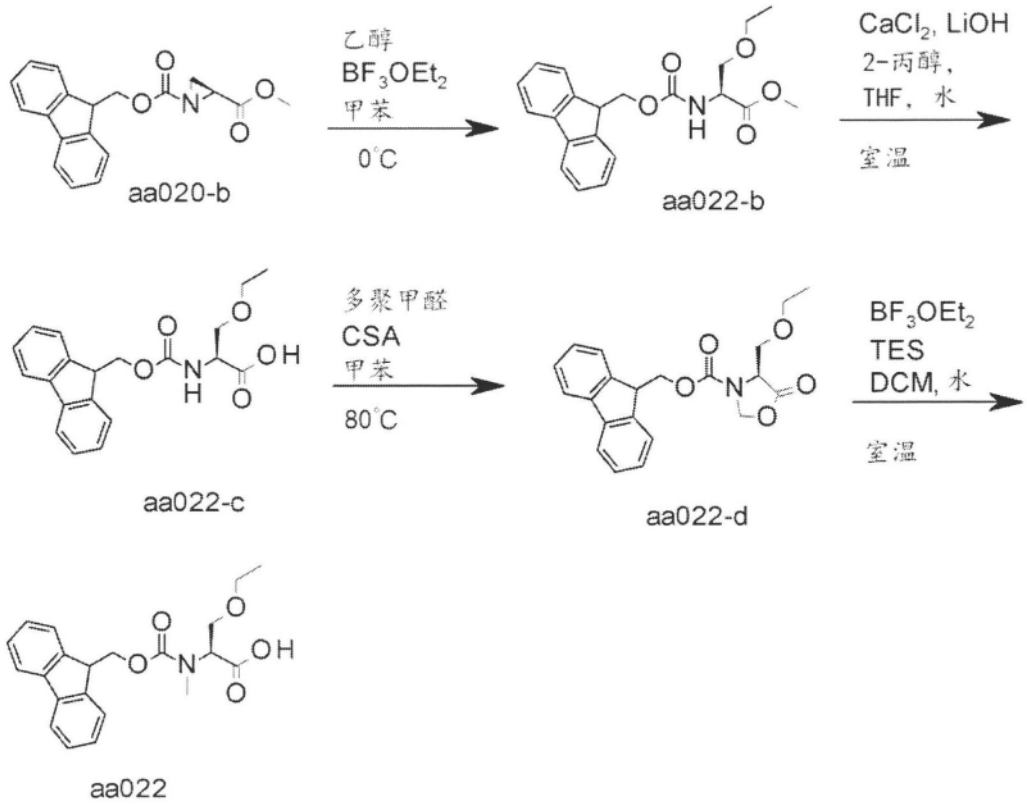
[1041] 使用化合物aa021-f(2.00g,4.89mmol)作为原料,以与化合物aa020-e的合成相同的方式获得作为粗产物的化合物aa021-g。此外,以与化合物aa020的合成相同的方式获得化合物aa021(1.80g,2步,87%)。

[1042] LCMS(ESI)m/z=424(M+H)+

[1043] 保留时间:0.84分钟(分析条件SQDFA05)

[1044] 化合物aa022的合成

[1045]



[1046] 在氮气氛中,将化合物aa020-b(1g,3.09mmol)溶解于甲苯(6.2mL)中,添加乙醇1(0.542mL,9.28mmol),且然后在冰冷却的同时历经5分钟滴加$BF_3 \cdot OEt_2$(0.059mL,0.464mmol)。将其在恢复至室温的同时搅拌2.5小时。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应,并通过分相器去除水层。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将乙酸乙酯/己烷(3/1,24mL)添加至所得残余物中,并在减压下蒸馏出溶剂。将己烷/TBME(85/15,24mL)添加至所得固体中,并将混合物搅拌30分钟,且然后滤出溶剂,以得到化合物aa022-b(787mg,69%)。

[1047] LCMS(ESI)m/z=370(M+H)+

[1048] 保留时间:0.86分钟(分析条件SQDFA05)

[1049] 将氯化钙(2.25g,20.3mmol)溶解于H_2O(5.7mL)中,向其中添加氢氧化锂一水合物(227mg,5.41mmol),并将混合物于室温搅拌5分钟以制备水溶液A。

[1050] 将化合物aa022-b溶解于异丙醇1(22.6mL)和THF(57mL)中,添加预先制备的水溶液A,并将混合物于室温搅拌7小时。然后,将1N盐酸(8.1mL)添加至反应溶液中,且然后通过在减压下浓缩去除异丙醇和THF。将所得水层用H_2O稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将有机层用H_2O和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,且然后在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯/正己烷(1/5,20v/w)研磨,以得到化合物aa022-c(3.5g,79%)。

[1051] LCMS(ESI)m/z=356(M+H)+

[1052] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDFA05)

[1053] 使用aa022-c作为原料,以与化合物aa004-b的合成相同的方式获得作为粗产物的aa022-d(871mg,84%)。

[1054] LCMS(ESI)m/z=368(M+H)+

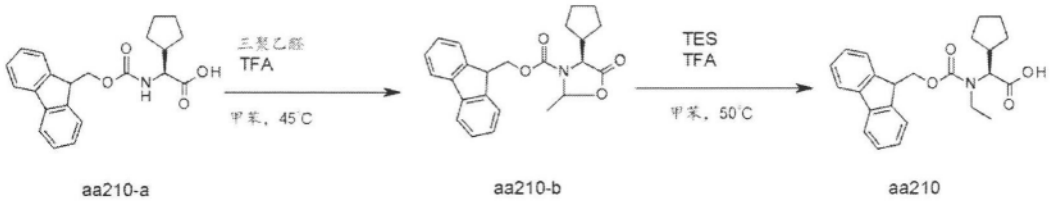
[1055] 保留时间:0.84分钟(分析条件SQDFA05)

[1056] 使用aa022-d作为原料,以与化合物aa004的合成相同的方式获得aa022(254mg,90%)。

[1057] LCMS(ESI)m/z=370(M+H)+

[1058] 保留时间:0.80分钟(分析条件SQDFA05)

[1059] 化合物aa210的合成

[1060] 

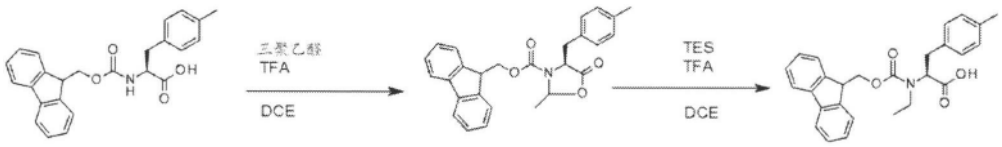
aa210-a aa210-b aa210

[1061] 将化合物aa210-a(5.00g,13.7mmol)溶解于甲苯(17mL)中,并添加TFA(9.49mL,123mmol)和三聚乙醛(5.42mL,41.0mmol),并将混合物于45℃搅拌24小时。将混合物冷却至0℃,添加甲苯(17mL)、TFA(19.0mL,246mmol)和TES(19.6mL,123mmol),并将混合物于50℃搅拌过夜。在减压下蒸馏出溶剂,添加乙酸乙酯,并且混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并用饱和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,得到化合物aa210(2.17g,40%)。

[1062] LCMS(ESI)m/z=394(M+H)+

[1063] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

[1064] 化合物aa201的合成

[1065] 

aa201-a aa201-b aa201

[1066] 在氮气氛中,化合物aa201-a((2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-(4-甲基苯基)丙酸,Fmoc-Phe(4-Me)-OH)(5.62g,14.0mmol,CAS编号199006-54-7)悬浮于DCE(17.5mL)中,然后添加三聚乙醛(5.61mL,42.0mmol)和TFA(9.65mL,126mmol),并将混合物于60℃搅拌6小时。所得的含有化合物aa201-b的反应溶液直接用于下一步。

[1067] LCMS(ESI)m/z=428(M+H)+

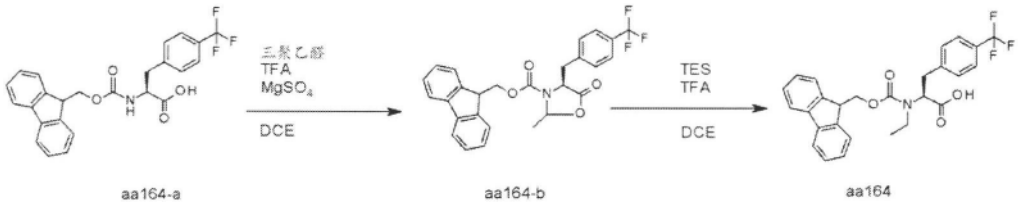
[1068] 保留时间:1.03分钟(分析条件SQDFA05)

[1069] 将DCE(17.5mL)、TFA(19.3mL,252mmol)和TES(20.1mL,126mmol)添加至所得化合物aa201-b的反应溶液中,并将混合物于60℃搅拌17小时。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩后,将所得残余物溶解于乙酸乙酯(40mL)中。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)和饱和盐水(40mL)洗涤,并经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于乙腈(30mL)中,并用己烷(15mL)洗涤两次,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物aa201((2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-(4-甲基苯基)丙酸,Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH)(4.4g,2步,73%)。

[1070] LCMS(ESI)m/z=430(M+H)+

[1071] 保留时间:0.95分钟(分析条件SQDFA05)

[1072] 化合物aa164的合成

[1073] 

[1074] 在氮气氛中,将化合物aa164-a((2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酸,Fmoc-Phe(4-CF3)-OH)(4.04g,8.87mmol,CAS编号247113-86-6)悬浮于DCE(11.1mL)中,然后添加无水硫酸镁(4.27g,35.4mmol)、三聚乙醛(3.55mL,26.6mmol)和TFA(6.11mL,80mmol),并将混合物于60℃搅拌3小时。此外,添加无水硫酸镁(2.14g,17.7mmol),并且将混合物于60℃搅拌1小时。将所得的含有化合物aa164-b的反应溶液直接用于下一反应。

[1075] LCMS(ESI)m/z=482(M+H)+

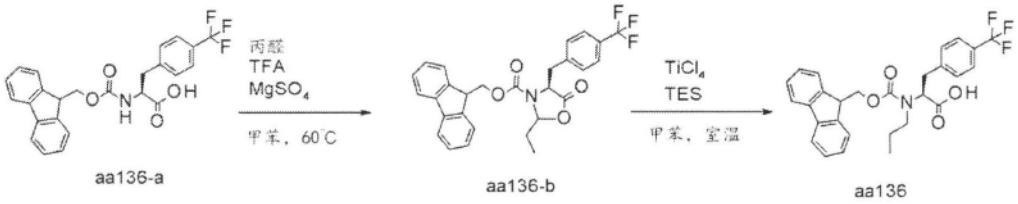
[1076] 保留时间:1.04分钟(分析条件SQDFA05)

[1077] 将DCE(11.1mL)、TFA(12.2mL,159mmol)和三乙基硅烷(12.7mL,80mmol)添加至所得的含有化合物aa164-b的反应溶液,并将混合物于60℃搅拌10小时。将混合物冷却至室温,滤出硫酸镁,并将混合物在减压下浓缩。由于预期反应未完成,因此将所得残余物溶解于DCE(22.2mL)中,然后添加TFA(18.3mL,239mmol)和三乙基硅烷(12.7mL,80mmol),并将混合物于60℃搅拌8小时。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩后,将所得残余物溶解于乙酸乙酯(40mL)中。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)和饱和盐水(40mL)洗涤,并经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于乙腈(30mL)中,并用己烷(15mL)洗涤两次,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的水/乙腈)纯化,以得到化合物aa164(1.90g,2步,44%)。

[1078] LCMS(ESI)m/z=484(M+H)+

[1079] 保留时间:0.97分钟(分析条件SQDFA05)

[1080] 化合物aa136的合成

[1081] 

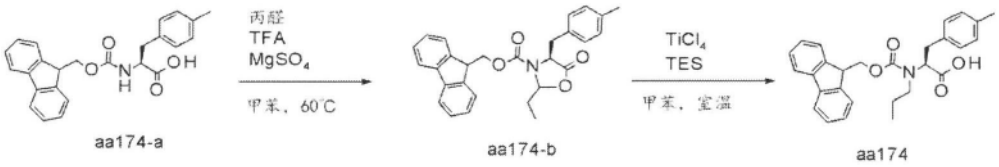
[1082] 将化合物aa136-a(10.1g,22.1mmol)溶解于甲苯(28mL)中,然后添加丙醛(14.3mL,199mmol)、TFA(15.3mL,199mmol)和硫酸镁(7.99g,66.4mmol),并将混合物于60℃搅拌3小时。用硅胶垫滤出固体,并将滤液用水(100mL)洗涤两次。向其中添加乙腈(20mL),并将该混合物用1M磷酸氢二钾水溶液(30mL)洗涤,用3.5%碳酸氢钾水溶液(40mL)洗涤3次,并用饱和盐水(100mL)洗涤。将混合物经无水硫酸镁干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa136-b。将化合物aa136-b的粗产物溶解于甲苯(28mL)中,并添加TES(7.07mL,44.3mmol)。将混合物冷却至0℃,添加$TiCl_4$(4.88mL,44.3mmol),并将混合物于室温搅拌15分钟。滴加水(50mL),并且有机层用水(100mL)洗涤,并用1M磷酸氢二钾水溶液(50mL)洗涤。添加正己烷(90mL),并将混合物用乙腈(15mL)和1%碳酸氢钾水溶液

(30mL)的混合溶剂萃取3次。此外,将混合物用乙腈(20mL)和1%碳酸氢钾水溶液(30mL)的混合溶剂萃取两次。将正己烷(90mL)添加至有机层中,并将混合物用乙腈(20mL)和1%碳酸氢钾水溶液(30mL)的混合溶剂萃取两次。合并水层,添加正己烷(80mL),添加磷酸以调节pH至3,且然后将混合物用TBME(150mL)萃取3次。将有机层用饱和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa136(5.03g,46%)。

[1083] LCMS(ESI)m/z=498(M+H)+

[1084] 保留时间:1.02分钟(分析条件SQDFA05)

[1085] 化合物aa174的合成

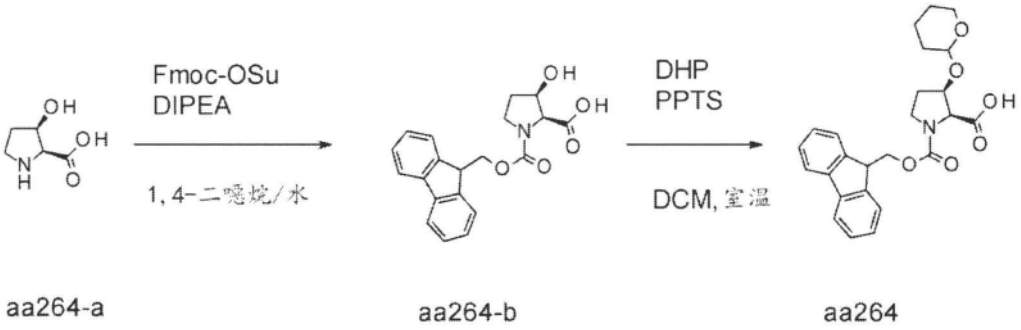
[1086] 

[1087] 使用aa174-a作为原料,以与化合物aa136的合成相同的方式获得aa174(18.6g,84%)。

[1088] LCMS(ESI)m/z=460(M+NH4)+

[1089] 保留时间:1.41分钟(分析条件SMD方法_04)

[1090] 化合物aa264的合成

[1091] 

[1092] 将化合物aa264-a(H-cisHyp(3)-OH,950mg,7.24mmol)溶解于水(22mL)中,并添加DIPEA(3.47mL,19.9mmol)。向其中添加Fmoc-OSu(2.44g,7.24mmol)的1,4-二噁烷溶液(14.5mL)。将所得固体用抹刀压碎,并用超声波照射以进一步粉碎。添加1,4-二噁烷(15mL)并溶解固体,并将溶液于室温搅拌40分钟。用正己烷/CPME(3/1,10mL)洗涤两次,并添加硫酸氢钾(3.70g,27.2mmol)。将混合物用乙酸异丙酯(30mL)萃取3次,将有机层用50%盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa264-b(2.39g,93%)。

[1093] LCMS(ESI)m/z=355(M+H)+

[1094] 保留时间:0.64分钟(分析条件SQDFA05)

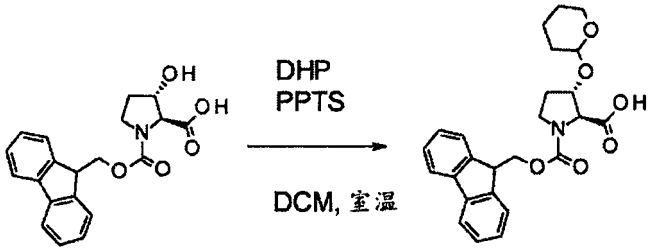
[1095] 将化合物264-b(2.39g,6.76mmol)和PPTS(0.170g,0.676mmol)悬浮于DCM(23mL)中,然后添加DHP(1.39mL,15.2mmol),并将混合物于室温搅拌19小时。添加PPTS(0.085g,0.338mmol)和DHP(0.741mL,8.11mmol),并将混合物于室温搅拌3小时。将其用水洗涤,并用饱和盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将其溶解于THF(25mL)中,添加磷酸盐缓冲液(pH=8.2,25mL),并将混合物于50℃搅拌11小时。添加乙酸乙酯(25mL)以去除水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,

滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将其溶解于DCM(30mL)中,并添加正己烷(30mL)。在减压下仅蒸馏出DCM,并进一步在减压下蒸馏出正己烷。将正己烷添加至所得固体中,并用超声波对其进行照射,并通过倾析去除正己烷,并将其在减压下干燥以得到作为钠盐的化合物aa264。将其溶解于乙酸异丙酯(50mL)中,添加0.05M磷酸水溶液(pH=2,90mL),于室温搅拌混合物10分钟,且然后去除水层。用乙酸异丙酯萃取水层,有机层经无水硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物aa264(2.33g,79%)。

[1096] LCMS(ESI)m/z=456(M+NH_3)+

[1097] 保留时间:0.81分钟(分析条件SQDFA05)

[1098] 化合物aa265的合成

[1099] 

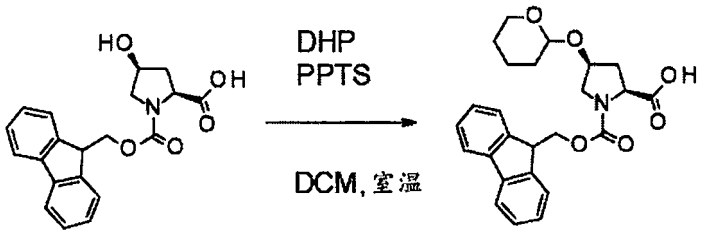
aa265-a aa265

[1100] 使用aa265-a作为原料,以与化合物aa264的合成相同的方式获得aa265(1.38g,78%)。

[1101] LCMS(ESI)m/z=439(M+H)+

[1102] 保留时间:0.85分钟(分析条件SQDFA05)

[1103] 化合物aa267的合成

[1104] 

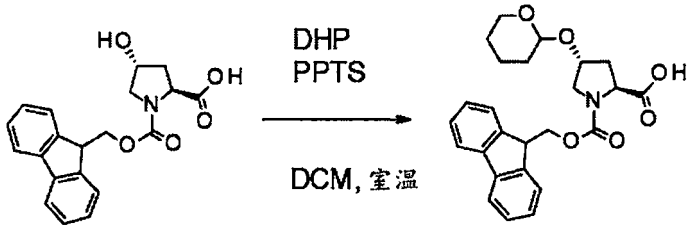
aa267-a aa267

[1105] 使用aa267-a作为原料,以与化合物aa264的合成相同的方式获得aa267(9.04g,quant)。

[1106] LCMS(ESI)m/z=460(M+Na)+

[1107] 保留时间:0.81分钟(分析条件SQDFA05)

[1108] 化合物aa279的合成

[1109] 

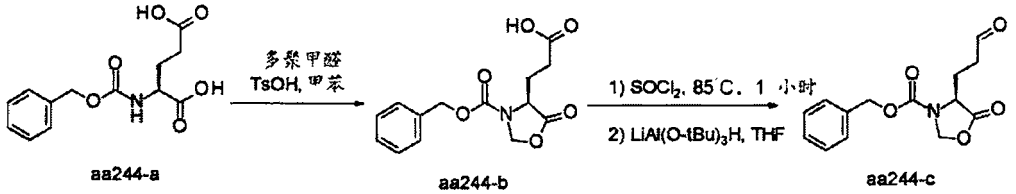
aa279-a aa279

[1110] 使用aa279-a作为原料,以与化合物aa264的合成相同的方式获得aa279(5.15g,83%)。

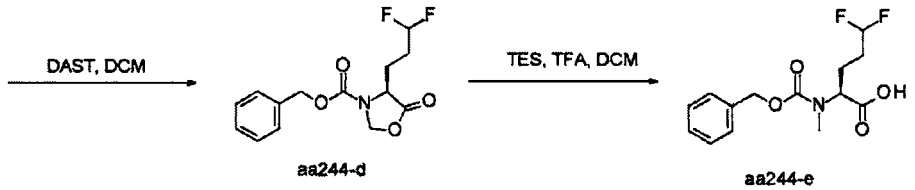
[1111] LCMS(ESI)m/z=460(M+Na)+

[1112] 保留时间:0.85分钟(分析条件SQDFA05)

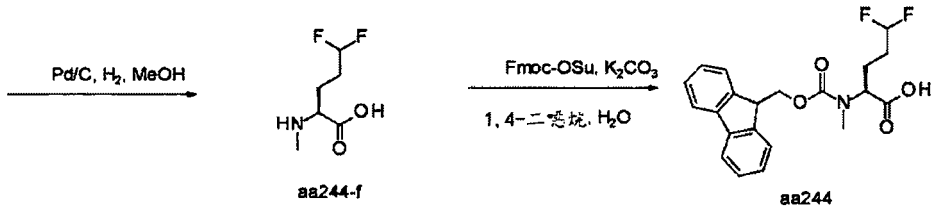
[1113] 化合物aa244的合成



aa244-a aa244-b aa244-c

[1114] 

aa244-d aa244-e



aa244-f aa244

[1115] 将化合物aa244-a((2S)-2-(苯基甲氧基羰基氨基)戊烷二酸)(50g,177.8mmol)、多聚甲醛(11.87g)和对甲苯磺酸(1.84g,10.69mmol)的甲苯(500mL)混合溶液于120℃搅拌16小时。将反应溶液冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa244-b(52g,96%)。该粗产物不经纯化而用于下一反应。

[1116] 将化合物aa244-b(4g,13.64mmol)的亚硫酰氯(50mL)溶液于85℃搅拌1小时后,在减压下蒸馏出溶剂。将残余物溶解于THF(20mL)中并在氮气氛中冷却至-78℃。历经2.5小时向其中滴加三叔丁氧基氢化铝锂(2.76g,10.87mmol)的THF(20mL)溶液。将混合物于-78℃搅拌3小时后,将水添加至反应溶液中,并通过过滤去除沉淀。用乙酸乙酯萃取滤液,有机层用饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到化合物aa244-c(2g)。

[1117] ^{1}H-NMR(400-MHz,$CDCl_3$)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)

[1118] 在氮气氛中,于0℃将(二乙基氨基)三氟化硫(DAST)(780mg,4.84mmol)添加至化合物aa244-c(450mg,1.62mmol)的DCM(20mL)溶液中,并将混合物于室温搅拌16小时。将水添加至反应溶液中后,将反应溶液用DCM稀释,并依次用碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到化合物aa244-d(0.35g,72%)。将该化合物与另一类似合成的批次混合,并进行下一反应。

[1119] ^{1}H-NMR(400-MHz,$CDCl_3$)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)

[1120] ^{19}F-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ-116.562

[1121] 将化合物aa244-d(1g,3.34mmol)和TES(12.63g,109mmol)溶解于TFA/DCM(10/10mL)中,于室温搅拌4天,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将残余物用碳酸氢钠水溶液稀释,用乙醚洗涤,并用2N盐酸调节至pH3。用DCM进行萃取,将有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa244-e(0.6g)。该粗产物不经纯化而用于下一反应。

[1122] 将化合物aa244-e(0.6g)和钯碳(10%,60mg)的甲醇(10mL)混合溶液在约3atm的氢气氛中搅拌16小时。通过过滤去除钯碳,并从滤液中在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa244-f(0.23g)。将该粗产物与另一类似合成的未经纯化的批次混合,并进行下一反应。

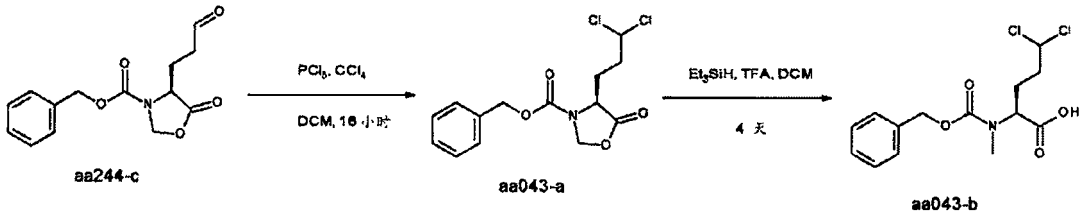
[1123] 将Fmoc-OSu(0.9g,1.5eq)添加至化合物aa244-f(0.3g,1.79mmol)和碳酸钾(745mg,5.4mmol)的1,4-二噁烷/水(5/5mL)混合溶液中,并将混合物搅拌2小时。将反应溶液用水稀释,用乙醚洗涤,并用2N盐酸调节至pH3。将反应溶液用乙酸乙酯萃取3次,将合并的有机层用饱和盐水洗涤,且然后经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过反相柱色谱法(含0.05%TFA的乙腈/含0.05%TFA的蒸馏水)纯化,以得到化合物aa244(0.2g,29%)。另一类似合成的批次也用于本实例中的肽合成中。

[1124] 保留时间:3.153分钟(分析条件SMD方法_19)

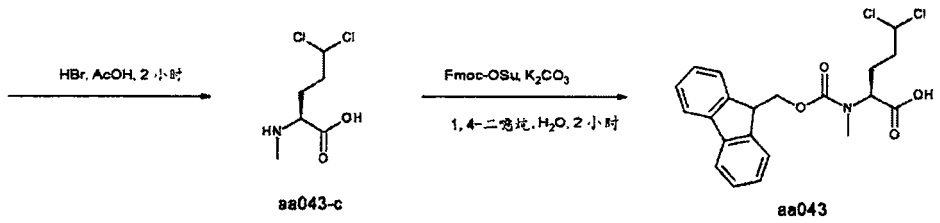
[1125] ^{1}H-NMR(300-MHz,DMSO-d_6)δ12.94(br.s,1H),7.92-7.88(d,J=7.2Hz,2H),7.66-7.61(m,2H),7.44-7.31(m,4H),6.35-5.75(m,1H),4.49-4.26(m,4H),2.72(s,3H),1.78-1.65(m,4H)

[1126] ^{19}F-NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ-115.730

[1127] 化合物aa043的合成



[1128]



[1129] 在氮气氛中,将aa244-c(18g,64.98mmol)溶解于二氯甲烷(50mL)中,并于0℃缓慢滴加五氯化磷(27g,130mmol)的四氯化碳(550mL)溶液。将反应溶液于室温搅拌16小时,且然后添加二氯甲烷进行稀释。用水洗涤所得溶液,用二氯甲烷萃取水相两次,且然后将有机相合并并用碳酸氢钠水溶液洗涤。将所得溶液经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过正相柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到aa043-a(7.2g,33%)。

[1130] 将aa043-a(7.2g,21.75mmol)溶解于二氯甲烷(150mL)中,然后添加三乙基硅烷(83.2g,718mmol)和三氟乙酸(24.8g,218mmol),并将混合物于室温搅拌4天。将反应溶液在减压下浓缩,将所得残余物溶解于碳酸氢钠水溶液中,并将水相用乙醚洗涤。随后,用2N盐酸将所得溶液调节至pH3。将混合溶液用二氯甲烷萃取两次,将有机相用饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物aa043-b(5.5g)直接用于下一步。

[1131] 将通过用乙酸(10mL)稀释33%溴化氢的乙酸溶液(10mL)获得的溶液添加至粗产物aa043-b(1.1g)中,并将混合物于室温搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物用水稀释。用乙醚洗涤所得溶液,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa043-c的粗产物(1.0g)。粗产物aa043-b直接用于下一反应。

[1132] LCMS(ESI)m/z=200(M+H)+

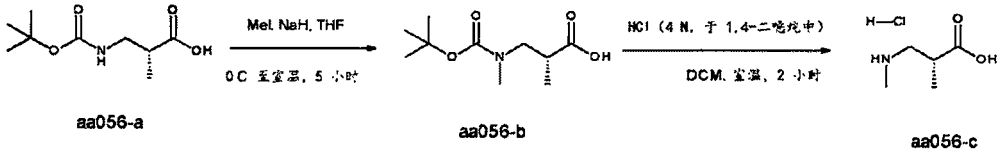
[1133] 保留时间:0.88分钟(分析条件SMD方法_12)

[1134] 将粗产物aa043-c(1.00g)和碳酸钾(1.48g,10.7mmol)溶解于水(10mL)中,并添加Fmoc-OSu(1.8g,5.36mmol)的1,4-二噁烷溶液(10mL)。于室温搅拌2小时后,用水稀释反应溶液。将所得溶液用乙醚(30mL)洗涤,并添加2N盐酸以调节pH至3。随后,将混合溶液用乙酸乙酯萃取3次,将有机相用饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得浓缩物通过反相柱色谱法(水-乙腈)纯化,以得到aa043(0.5g,27%,3步)。

[1135] LCMS(ESI)m/z=422(M+H)+

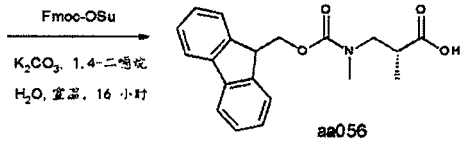
[1136] 保留时间:2.3分钟(分析条件SMD方法_13)

[1137] 化合物aa056的合成



aa056-a aa056-b aa056-c

[1138]



aa056

[1139] 在氮气氛中,将aa056-a(90g,443mmol)和碘甲烷(314g,2.21mol)溶解于四氢呋喃(3.15L)中。将混合溶液冷却至0℃,并在搅拌混合溶液的同时添加氢化钠(60%,77.56g,2.21mol)。将反应溶液于25℃搅拌3小时,且然后添加至冰水中。将所得溶液用叔丁基甲基醚/正己烷(1/3)洗涤3次。然后,将1N盐酸添加至水相中以调节pH至2至3,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将所得有机相用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,以得到作为粗产物的aa056-b(94g)。将所得粗产物直接用于下一反应。

[1140] LCMS(ESI)m/z=240(M+Na)+

[1141] 保留时间:1.1分钟(分析条件SMD方法_14)

[1142] 将aa056-b的粗产物(94g)溶解于二氯甲烷(600mL)中。将该溶液冷却至0℃,并添加4N HCl/1,4-二噁烷(660mL)。将反应溶液于25℃搅拌3小时并在减压下浓缩,以得到aa056-c的粗产物(90g)。

[1143] LCMS(ESI)m/z=118(M+H)+

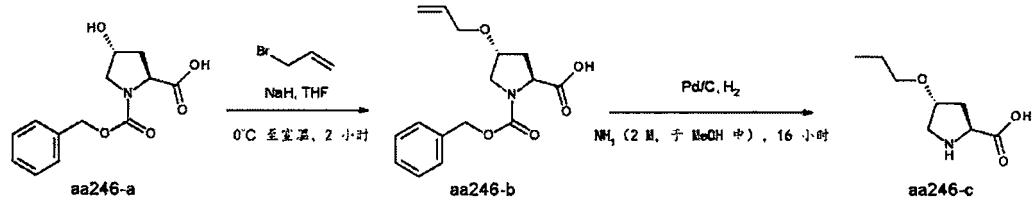
[1144] 保留时间:0.25分钟(分析条件SMD方法_14)

[1145] 将aa056-c的粗产物(90g)溶解于水(560mL)中,并添加碳酸钾以调节pH至7。随后,将碳酸钾(149g,1.08mol)、Fmoc-OSu(131g,389mmol)和1,4-二噁烷(560mL)添加至反应溶液中,并将混合物于25℃搅拌3小时。接下来,将反应溶液用叔丁基甲基醚/正己烷(1/3)洗涤,然后添加1N盐酸以调节pH至2至3,并通过过滤收集固体。将所得固体用水洗涤并于50℃在减压下干燥16小时以得到aa056(130g,86%(3步))。

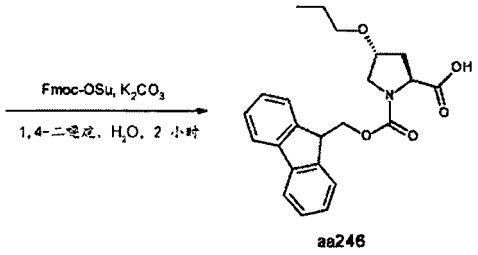
[1146] LCMS(ESI)m/z=362(M+Na)+

[1147] 保留时间:2.0分钟(分析条件SMD方法_15)

[1148] 化合物aa246的合成



[1149]



[1150] 在氮气氛中,将aa246-a(30g,113mmol)溶解于四氢呋喃(300mL)中,并于0℃添加氢化钠(在油中,60%,5.97g,249mmol)。将反应溶液于室温搅拌4小时,且然后冷却至0℃,并滴加3-溴-1-丙烯(15.73g,130mmol)。然后,将反应溶液于室温搅拌2小时,并添加冰水以淬灭反应。用浓盐酸将所得混合物的pH调节至2,且然后将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将有机相用饱和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥。将有机相在减压下浓缩,以得到aa246-b的粗产物(27.3g)。

[1151] LCMS(ESI)m/z=306(M+H)+

[1152] 保留时间:2.0分钟(分析条件SMD方法_16)

[1153] 将aa246-b的粗产物(26g)溶解于甲醇(260mL)中,并添加2M氨-甲醇溶液(63.9mL)和10%钯碳(3.3g)。将反应溶液在氢气氛中于室温搅拌16小时且然后过滤。将所得滤液在减压下浓缩以得到aa246-c的粗产物(14.2g)。

[1154] LCMS(ESI)m/z=174(M+H)+

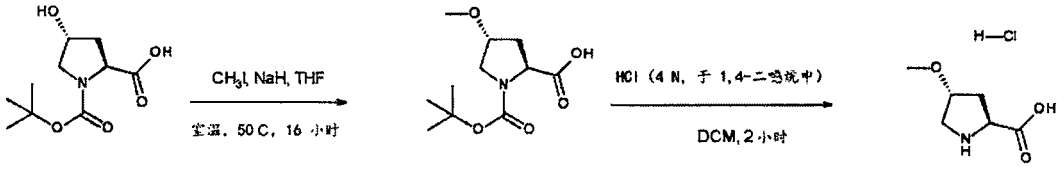
[1155] 保留时间:0.84分钟(分析条件SMD方法_16)

[1156] 将aa246-c的粗产物(10g)溶解于1,4-二噁烷(100mL)和水(100mL)中,并添加碳酸钾(23.9g,172mmol)。将Fmoc-OSu(17.4g,51.7mmol)添加至反应溶液中,并将混合物于室温搅拌16小时且然后过滤。将所得滤液用叔丁基甲基醚/己烷(1/3)洗涤5次,并用浓盐酸将水相调节至pH 2。将所得溶液用乙酸乙酯萃取两次。随后,将有机相用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,以得到aa246(15.3g,58%,3步)。

[1157] LCMS(ESI)m/z=396(M+H)+

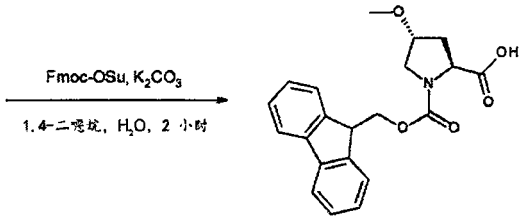
[1158] 保留时间:2.0分钟(分析条件SMD方法_11)

[1159] 化合物aa281的合成



aa246-a aa281-a aa281-b

[1160]



aa281

[1161] 在氮气氛中,将aa246-a(10g,43.2mmol)溶解于四氢呋喃(150mL)中并冷却至-10℃,且然后添加氢化钠(60%,3.8g,95.1mmol)。将反应溶液于室温搅拌1小时。随后,于室温滴加碘甲烷(7.4g,51.9mmol)。将反应溶液加热至50℃并于50℃搅拌16小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应溶液中。将水相用乙醚(150mL)洗涤,并添加1N盐酸以调节pH至3。将所得混合物用乙酸乙酯(200mL)萃取两次。将有机相用饱和盐水和5%硫代硫酸钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下浓缩,以得到aa281-a的粗产物(11.1g)。

[1162] LCMS(ESI)m/z=268(M+Na)+

[1163] 保留时间:0.75分钟(分析条件SQDFA05)

[1164] 将aa281-a的粗产物(11.1g)溶解于二氯甲烷(110mL)中,并添加4NHCl/1,4-二噁烷(56.6mL,227mL)。将反应溶液于室温搅拌2小时,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物悬浮于乙醚(110mL)中,并通过过滤收集固体,以得到aa281-b(7.4g,94%,2步)。

[1165] LCMS(ESI)m/z=146(M+H)+

[1166] 保留时间:0.14分钟(分析条件SQDFA05)

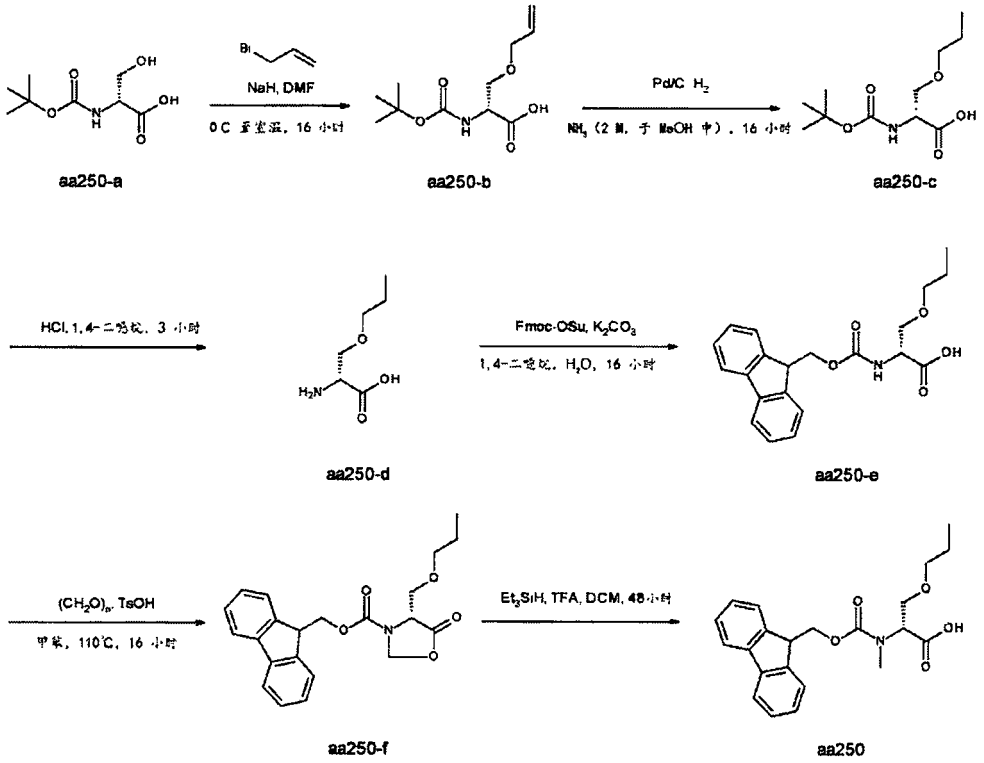
[1167] 将aa281-b(7.4g,40.7mmol)溶解于水(70mL)中,并添加碳酸钾以调节pH至7。然后,于室温向其中添加1,4-二噁烷(70mL)、碳酸钾(11.3g,81.5mmol)和Fmoc-OSu(12.4g,36.7mmol)。将反应溶液于室温搅拌2小时后,将水相用叔丁基甲基醚-正己烷(1/3,70mL)洗涤3次。随后,将1N盐酸添加至水相中以调节pH至3,并将混合物用叔丁基甲基醚(140mL)萃取。将有机相用饱和盐水(70mL)洗涤,并且经无水硫酸钠干燥。将所得有机相在减压下浓缩,以得到aa281(15g,98%)。

[1168] LCMS(ESI)m/z=368(M+H)+

[1169] 保留时间:1.79分钟(分析条件SMD方法_11)

[1170] 化合物aa250的合成

[1171]



[1172] 在氮气氛中,将aa250-a(233g,1.14mol)溶解于DMF(1500mL)中,并在冰冷却混合物的同时添加NaH(在油中,60%,100g,4.17mol)。将反应溶液于室温搅拌3小时并冷却至0℃,并滴加3-溴-1-丙烯(130g,1.07mol)的DMF(500mL)溶液。随后,将反应溶液于室温搅拌16小时,并添加冰水以淬灭反应。用浓盐酸将所得溶液调节至pH2。将混合溶液用乙酸乙酯萃取两次,将有机相用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯-正己烷)纯化,以得到aa250-b(200g,72%)。

[1173] LCMS(ESI)m/z=246(M+H)+

[1174] 保留时间:1.2分钟(分析条件SMD方法_14)

[1175] 将aa250-b(300g,1.22mol)溶解于甲醇(2L)中,并溶解于2M氨-甲醇溶液(918mL)和甲醇(2000mL)中,并添加10%钯碳(60g)。将反应溶液在10atm氢气氛中于室温搅拌16小时。将反应溶液过滤,且然后在减压下浓缩,以得到aa250-c的粗产物(290g)。

[1176] LCMS(ESI)m/z=248(M+H)+

[1177] 保留时间:1.2分钟(分析条件SMD方法_14)

[1178] 将aa250-c的粗产物(100g)溶解于1,4-二噁烷(1500mL)中,并添加12N盐酸(200mL)。将反应溶液于室温搅拌4小时,且然后在减压下蒸馏出挥发性有机溶剂,以得到aa250-d的水溶液。用碳酸钾将所得水溶液调节至pH7,且然后添加1,4-二噁烷(500mL)、Fmoc-OSu(115g,0.34mmol)和碳酸钾(104.5g,0.76mol)。将反应溶液于室温搅拌16小时且然后过滤。将滤液用叔丁基甲基醚/己烷(1/3)洗涤5次,且然后添加浓盐酸以调节pH至1。将所得溶液用乙酸乙酯萃取两次,有机相经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,以得到aa250-e(90g,58%,3步)。

[1179] LCMS(ESI)m/z=370(M+H)+

[1180] 保留时间:1.3分钟(分析条件SMD方法_14)

[1181] 将aa250-e(110g,298mmol)溶解于甲苯(1000mL)中,并添加对甲苯磺酸(3g,

17.4mmol)和多聚甲醛(27g,893mmol)。将反应溶液在110℃搅拌16小时。将反应溶液冷却,用碳酸氢钠水溶液洗涤4次,并经无水硫酸钠干燥。将所得有机相在减压下浓缩,以得到aa250-f的粗产物(90g)。

[1182] LCMS(ESI)m/z=382(M+H)+

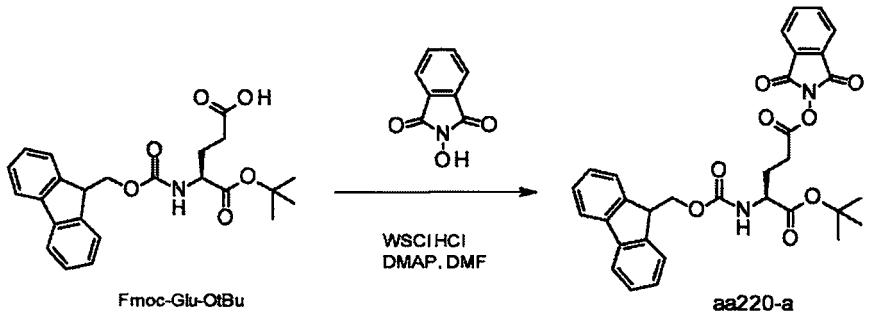
[1183] 保留时间:2.9分钟(分析条件SMD方法_16)

[1184] 将aa250-f的粗产物(60g)溶解于二氯甲烷(700mL)中,然后添加三乙基硅烷(59g,507mmol)和三氟乙酸(700mL,1.41mol),并将混合物于室温搅拌48小时。然后将反应溶液浓缩并将所得浓缩物溶解于水(50mL)中。将所得水溶液用饱和碳酸钾水溶液中和以调节pH至8。随后,用正己烷洗涤混合物4次,将所得溶液用浓盐酸调节至pH2,并用叔丁基甲基醚萃取两次。将有机相经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩以得到aa250(50g,66%,2步)。

[1185] LCMS(ESI)m/z=384(M+H)+

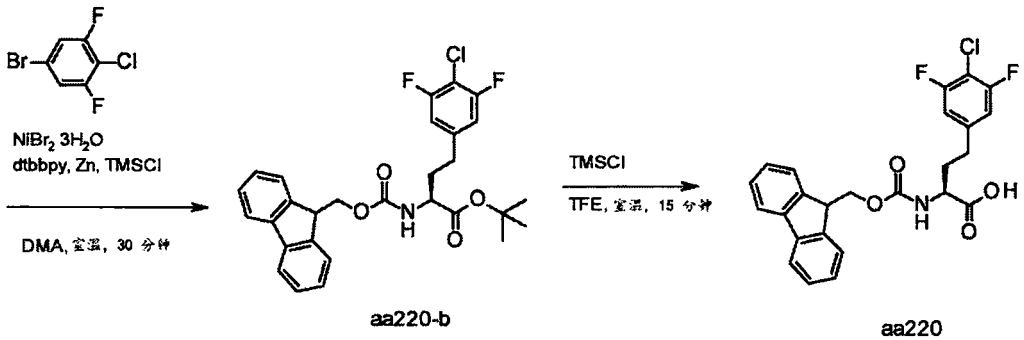
[1186] 保留时间:2.0分钟(分析条件SMD方法_11)

[1187] 化合物aa220的合成



Fmoc-Glu-OtBu aa220-a

[1188]



aa220-b aa220

[1189] Fmoc-Glu-OtBu((4S)-4-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-5-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基]-5-氧代戊酸,CAS编号84793-07-7)(175g,411mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(67.1g,411mmol)、WSCI·HCl(78.85g,411mmol)和DMAP(2.51g,20.6mmol)添加至DMF(2L)中,并且将混合物于室温搅拌16小时。将1N盐酸溶液添加至反应溶液中,并将反应混合物用TBME萃取。将有机层合并,依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液/水(1/1)和饱和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,0/100至30/70)纯化,以得到化合物aa220-a((2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊二酸1-O-叔丁酯5-O-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)酯)(105g,45%)。

[1190] LCMS(ESI)m/z=593.5(M+Na)+

[1191] 保留时间:2.374分钟(分析条件SMD方法_09)

[1192] ^{1}H-NMR(300-MHz,DMSO-d_6)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)

[1193] 在氮气氛中,将N,N-二甲基乙酰胺(35.1mL)添加至溴化镍(II)三水合物(0.76g,2.8mmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(0.75g,2.8mmol)中,并将混合物于室温搅拌10分钟(溶液A)。然后,将溶液A和三甲基氯硅烷(0.9mL,7.0mmol)添加至aa220-a(8.0g,14.0mmol)、5-溴-2-氯-1,3-二氟苯(4.5mL,35.1mmol)和锌(4.6g,70.1mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(35.1mL)溶液中,并将该混合物于室温搅拌30分钟。添加叔丁基甲基醚(250mL),使混合物通过用硫酸钠涂覆硅藻土获得的过滤器,且然后添加5wt%乙二胺四乙酸二钠水溶液(250mL)进行萃取。将有机层用5wt%碳酸钠水溶液(150mL)洗涤两次,用饱和氯化铵水溶液(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得浓缩物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到aa220-b(4.75g,64%)。

[1194] 保留时间:1.18分钟(分析条件SQDFA05)

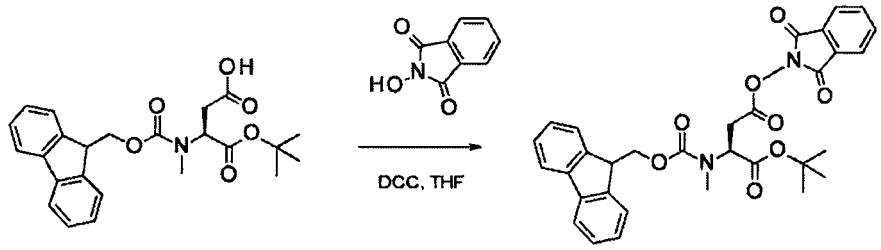
[1195] 将aa220-b(4.75g,9.0mmol)溶解于2,2,2-三氟乙醇(90.0mL)中,于室温添加三甲基氯硅烷(3.4mL,27.0mmol),将混合物搅拌15分钟,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将正己烷和叔丁基甲基醚的20:1混合溶液(100mL)添加至所得浓缩物中,然后在减压下过滤混合物,并将所得残余物用正己烷和叔丁基甲基醚的40:1混合溶液(100mL)洗涤两次,并在减压下干燥,以得到aa220(3.92g,92%)。

[1196] LCMS(ESI)m/z=470(M-H)-

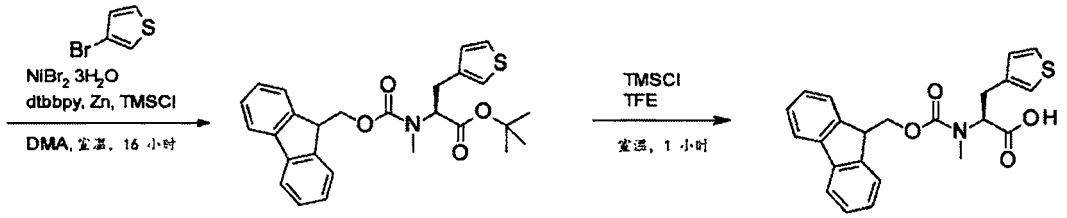
[1197] 保留时间:0.99分钟(分析条件SQDFA05)

[1198] 化合物aa023的合成

[1199]



Fmoc-Asp-OtBu aa023-a



aa023-b aa023

[1200] 将Fmoc-MeAsp(OtBu)-OH((3S)-4-叔丁氧基-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代丁酸,CAS编号2271413-88-6)(300g,729mmol)和N-羟基邻苯二甲酰亚胺(130.8g,801.8mmol)添加至THF(3L)中,并进一步添加DCC(181.8g,1.1mol),并将混合物于室温搅拌3小时。在减压下从反应溶液中蒸馏出溶剂,向残余物中添加甲苯,并通过过滤去除固体。在减压下从滤液中蒸馏出溶剂,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物aa023-a(272g,67%)。

[1201] LCMS(ESI)m/z=578.7(M+Na)+

[1202] 保留时间:1.728分钟(分析条件SMD方法_08)

[1203] 使用所得aa023-a,使用3-溴噻吩代替5-溴-2-氯-1,3-二氟苯,以与化合物aa220-b的合成相同的方式获得aa023-b(12.0g,51%)。

[1204] LCMS(ESI)m/z=486(M+Na)+

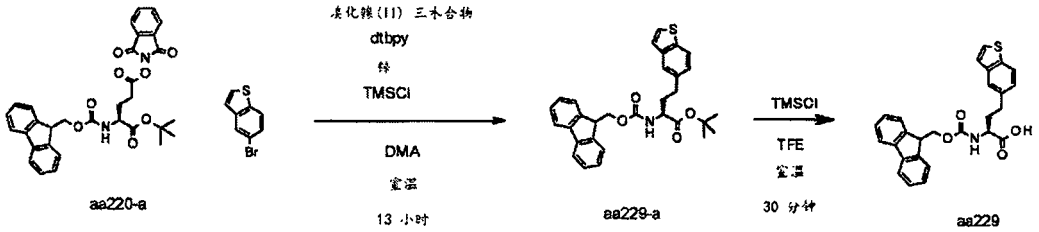
[1205] 保留时间:1.23分钟(分析条件SMD方法_20)

[1206] 使用所得aa023-b,在与化合物aa220的合成相同的反应条件下获得aa023(8.8g,84%)。

[1207] LCMS(ESI)m/z=408(M+H)+

[1208] 保留时间:0.86分钟(分析条件SQDFA05)

[1209] 化合物aa229的合成

[1210] 

[1211] 使用aa220-a作为原料,使用5-溴苯并噻吩代替5-溴-2-氯-1,3-二氟苯,以与化合物aa220-b的合成相同的方式获得aa229-a(3.83g,43%)。

[1212] LCMS(ESI)m/z=515(M+H)+

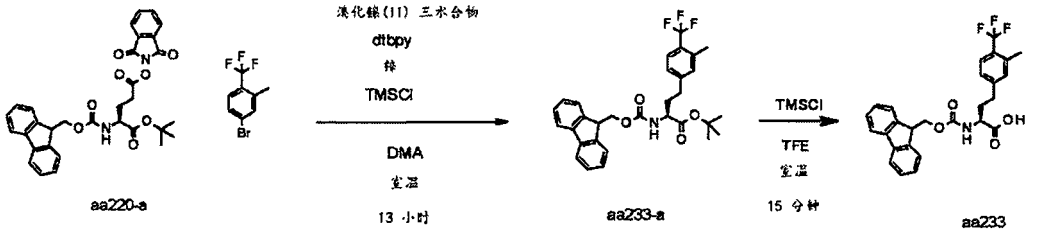
[1213] 保留时间:1.17分钟(分析条件SQDFA05)

[1214] 使用所得aa229-a,在与化合物aa220的合成相同的反应条件下获得aa229(3.05g,89%)。

[1215] LCMS(ESI)m/z=458(M+H)+

[1216] 保留时间:0.96分钟(分析条件SQDFA05)

[1217] 化合物aa233的合成

[1218] 

[1219] 使用aa220-a作为原料,使用4-溴-2-甲基-1-(三氟甲基)苯代替5-溴-2-氯-1,3-二氟苯,以与化合物aa220-b的合成相同的方式获得aa233-a(1.08g,67%)。

[1220] LCMS(ESI)m/z=541(M+H)+

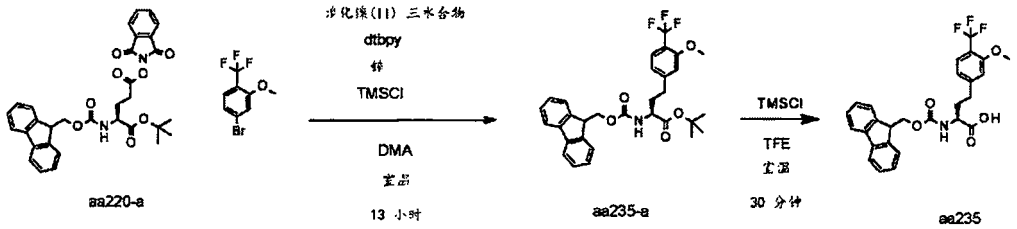
[1221] 保留时间:1.20分钟(分析条件SQDFA05)

[1222] 使用所得aa233-a,在与化合物aa220的合成相同的反应条件下获得aa233(0.65g,67%)。

[1223] LCMS(ESI)m/z=484(M+H)+

[1224] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[1225] 化合物aa235的合成

[1226] 

[1227] 使用aa220-a作为原料,使用4-溴-2-甲氧基-1-(三氟甲基)苯代替5-溴-2-氯-1,3-二氟苯,以与化合物aa220-b的合成相同的方式获得aa235-a(4.73g,69%)。

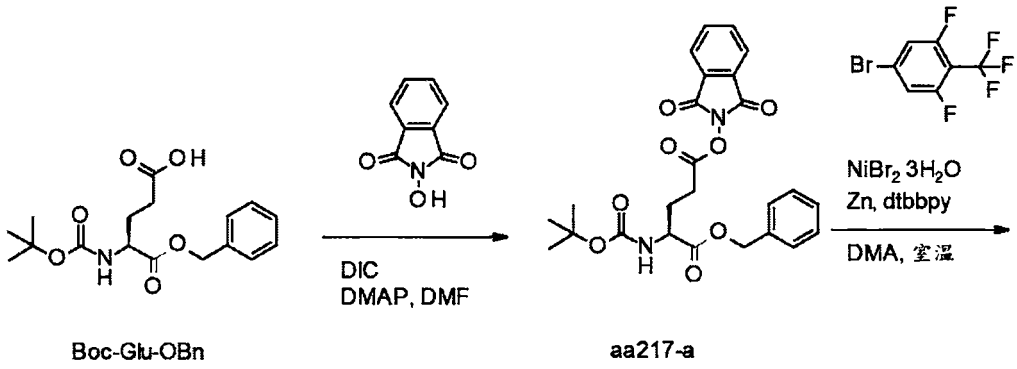
[1228] 保留时间:1.15分钟(分析条件SQDFA05)

[1229] 使用所得aa235-a,在与化合物aa220的合成相同的反应条件下获得aa235(3.91g,92%)。

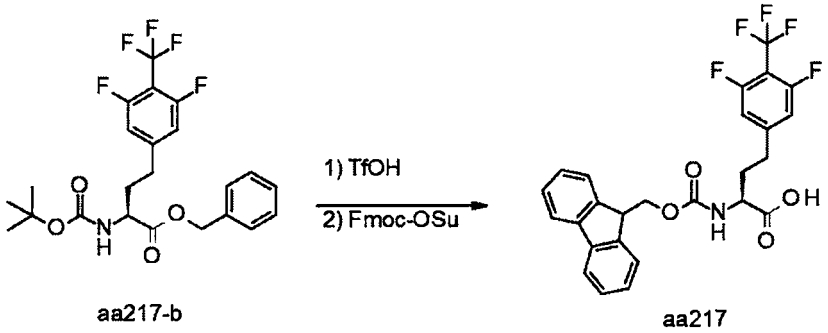
[1230] LCMS(ESI)m/z=500(M+H)+

[1231] 保留时间:0.96分钟(分析条件SQDFA05)

[1232] 化合物aa217的合成



[1233]



[1234] 于0℃在氮气氛中将DIC(138mL,1.54eq)滴加至(4S)-4-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]-5-氧代-5-苯基甲氧基戊酸(Boc-Glu-OBn,CAS号30924-93-7)(200g,592.82mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(106g,649.78mmol,1.10eq)和DMAP(3.6g,29.47mmol,0.05eq)的THF(2L)溶液中。将反应溶液于25℃搅拌16小时,通过过滤去除固体物质,并在减压下从滤液中蒸馏出溶剂。用甲苯稀释残余物,通过过滤去除所得固体,并在减压下从滤液中蒸馏出溶剂。通过重结晶(丙酮/庚烷)纯化残余物,以得到化合物aa217-a((2S)-2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]戊二酸1-O-苄酯5-O-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)酯)(230g,80%)。

[1235] LCMS(ESI)m/z=505.2(M+Na)+

[1236] 保留时间:0.992分钟(分析条件SMD方法_16)

[1237] 将溴化镍三水合物($NiBr_2 \cdot 3H_2O$)(13.5g,49.7mmol,0.3eq)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(dtbbpy,CAS编号72914-19-3)(13.3g,49.7mmol,0.3eq)添加至DMA(400mL)中,并将混合物在氮气氛中于50℃搅拌3小时以制备Ni溶液。

[1238] 将化合物aa217-a((2S)-2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]戊二酸1-O-苄酯5-O-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)酯)(80g,166mmol)、锌粉(54.2g,829mmol,5eq)和4-溴-1,3-二氟-2-(三氟甲基)苯(CAS编号156243-64-0,86.6g,332mmol,2eq)的DMA(400mL)混合溶液在氮气氛中于室温搅拌1小时,添加预先制备的Ni溶液,并将混合物于室温搅拌16小时。将EDTA·2Na水溶液(800mL,10%)添加至反应溶液中,并通过过滤去除固体。用乙酸乙酯萃取滤液,将合并的有机层用饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到化合物aa217-b(57.2g,69%)。

[1239] LCMS(ESI)m/z=496(M+Na)+

[1240] 保留时间:1.544分钟(分析条件SMD方法_15)

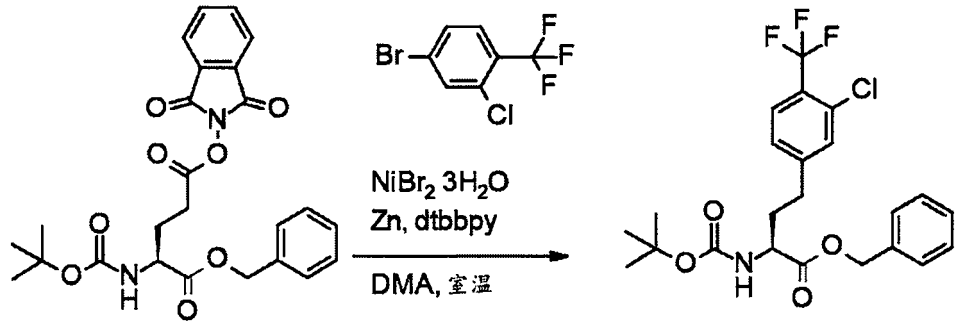
[1241] 将化合物aa217-b(57.2g,121mmol)的甲苯混合物(690mL)冷却至0℃,并滴加三氟甲磺酸(TfOH)(54.4g,362mmol,3eq)。于室温搅拌1小时后,添加水(58mL)。将混合溶液用水萃取,并且将合并的水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到60g残余物。将乙腈/水(400/400mL)添加至残余物中,并用氢氧化钠水溶液(48%)将pH调节至7。将Fmoc-OSu(36.6g,108.6mmol,0.9eq)添加至该溶液中,并用氢氧化钠水溶液(48%)将pH调节至8.0,且然后将混合物于室温搅拌16小时。在用乙腈/水(1/1)洗涤的同时将反应溶液过滤以去除固体组分。将滤液用乙腈稀释,并用6N盐酸酸化,并通过过滤收集沉淀的固体,以得到化合物aa217(52g,83%)。

[1242] LCMS(ESI)m/z=528(M+Na)+

[1243] 保留时间:3.538分钟(分析条件SMD方法_14)

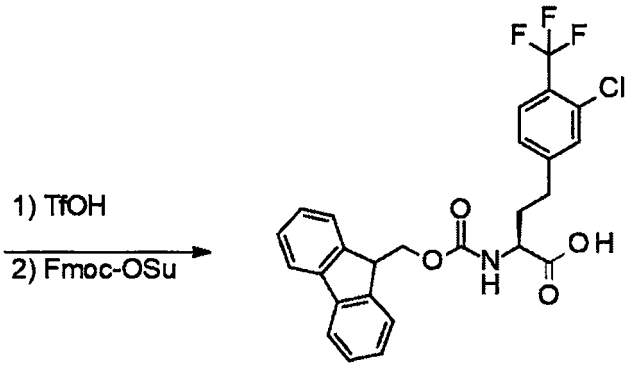
[1244] ^{1}H-NMR(300-MHz,DMSO-d_6)δ12.69(s,1H),7.90(d,J=7.5Hz,2H),7.78-7.54(m,3H),7.48-7.20(m,6H),4.33(d,J=6.3Hz,2H),4.24(t,J=6.9Hz,1H),3.97-3.84(m,1H),2.79-2.65(m,2H),2.15-2.00(m,1H),2.00-1.83(m,1H)

[1245] 化合物aa218的合成



aa217-a aa218-b

[1246]



aa218

[1247] 将溴化镍三水合物($NiBr_2 \cdot 3H_2O$)(4g,0.07eq)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(dtbbpy,CAS编号72914-19-3)(3.9g,14.55mmol,0.07eq)添加至DMA(500mL)中,并将混合物在氮气氛中于50℃搅拌2小时以制备Ni溶液。

[1248] 将预先制备的Ni溶液添加至化合物aa217-a(100g,207.3mmol)、锌粉(70g,5eq)和4-溴-2-氯-1-(三氟甲基)苯(CAS编号467435-07-0,160g,617mmol,3eq)的DMA(500mL)混合溶液中,并将混合物于25℃搅拌16小时。将EDTA·2Na水溶液(10%)添加至反应溶液中,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到化合物aa218-b(75g,77%)。

[1249] LCMS(ESI)m/z=494(M+Na)+

[1250] 保留时间:2.863分钟(分析条件SMD方法_17)

[1251] 将化合物aa218-b(75g,158.93mmol)的甲苯溶液(900mL)冷却至0℃,并滴加三氟甲磺酸(TfOH)(42mL,3.00eq)。于室温搅拌1小时后,添加水(75mL)。将混合溶液用水萃取,并且将合并的水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将乙腈/水(900/900mL)添加至残余物中,并用氢氧化钠水溶液(48%)将pH调节至7。将Fmoc-OSu(51.2g,151.93mmol,0.95eq)添加至该溶液中,并在保持pH在7.8至8.0的同时将混合物于室温搅拌16小时。过滤反应溶液,并且用6N盐酸将滤液调节至pH2。将沉淀的固体收集并于50℃干燥以得到化合物aa218(70g,87%)。

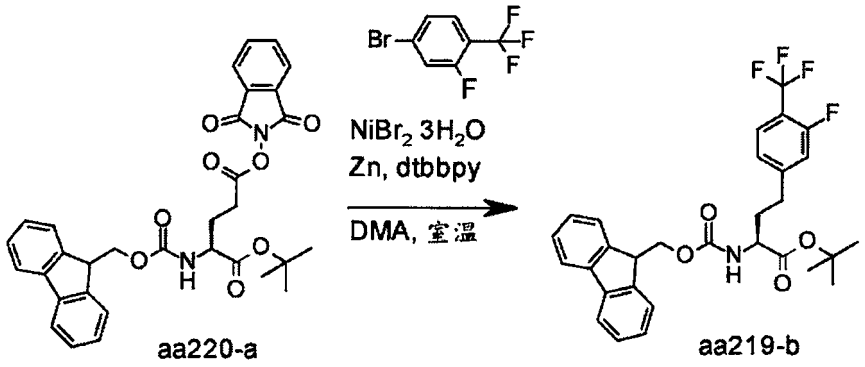
[1252] LCMS(ESI)m/z=526(M+Na)+

[1253] 保留时间:2.180分钟(分析条件SMD方法_21)

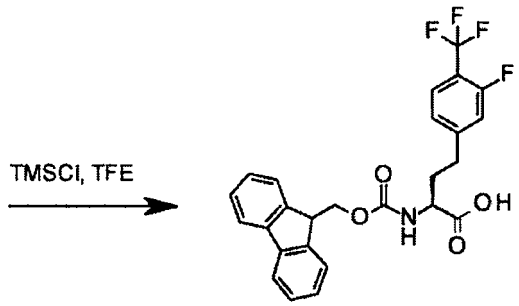
[1254] ^{1}H-NMR(300-MHz,DMSO-d_6)δ12.70(s,1H),7.91(d,J=7.5Hz,2H),7.79-7.59(m,5H),7.45-7.28(m,5H),4.40-4.19(m,3H),3.96-3.88(m,1H),2.82-2.60(m,2H),2.11-1.77

(m,2H)

[1255] 化合物aa219的合成



[1256]



aa219

[1257] 将溴化镍三水合物($NiBr_2 \cdot 3H_2O$)(71.5g,263mmol,0.3eq)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(dtbbpy,CAS Number 72914-19-3)(70.56g,263mmol,0.3eq)添加至DMA(2L)中,并将混合物在氮气氛中于50℃搅拌3小时以制备Ni溶液。

[1258] 将化合物aa220-a((2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊二酸1-O-叔丁酯5-O-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)酯)(500g,876mmol)、锌粉(287g,4.38mol,5eq)和4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯(CAS编号142808-15-9,425.87g,1.753mol,2eq)的DMA(2L)混合溶液在氮气氛中于室温搅拌1小时。将预先制备的Ni溶液添加至该混合溶液中,并且将混合物于室温搅拌16小时。将EDTA·2Na水溶液(4L,10%)添加至反应溶液中,并在用乙酸乙酯洗涤的同时通过过滤去除固体。用饱和盐水洗涤滤液,且然后经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到化合物aa219-b(230g,43%)。

[1259] LCMS(ESI)m/z=566(M+Na)+

[1260] 保留时间:1.317分钟(分析条件SMD方法_18)

[1261] 将所得化合物aa219-b(230g,423mmol)和三甲基氯硅烷(TMSCl)(137.9g,1.269mol)的三氟乙醇(TFE)(2.3L)混合溶液于室温搅拌1小时,并通过过滤收集沉淀的固体。重复将所得固体溶解于TBME中并在减压下蒸馏出溶剂的操作数次,以得到预期化合物aa219(190g,90%)。

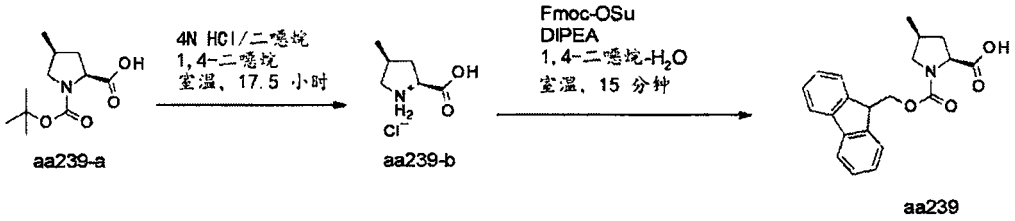
[1262] LCMS(ESI)m/z=510(M+Na)+

[1263] 保留时间:1.585分钟(分析条件SMD方法_13)

[1264] ^{1}H-NMR(300-MHz,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)

[1265] 化合物aa239的合成

[1266] 

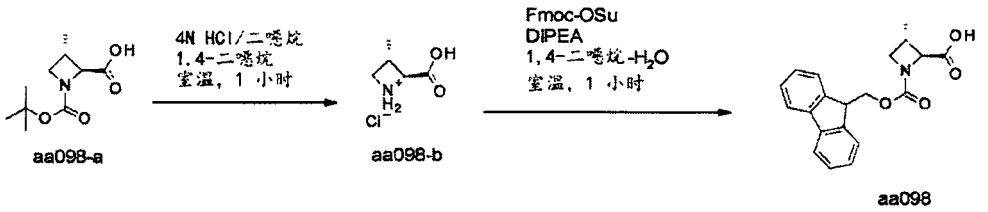
[1267] 将aa239-a(2g,8.72mmol)于室温溶解于1,4-二噁烷(2mL)中,并添加4N HCl/二噁烷(4.36mL,17.45mmol)。将反应混合物于室温搅拌17.5小时,在减压下蒸馏出溶剂,并将所得粗产物溶解于水中并冷冻干燥,以得到aa239-a(1.49g,quant.)。

[1268] 将水(22.5mL)和DIPEA(5.89mL,33.7mmol)于室温添加至aa239-a(1.49g,9mmol)中以将其溶解,添加1,4-二噁烷(15mL),然后添加N-(9-芴基甲氧基羰氧基)琥珀酰亚胺(3.03g,9mmol),并将混合物于室温搅拌15分钟。将已烷-CPME(3:1)(10mL)添加至反应混合物中,并将分离的水相用已烷-CPME(3:1)(10mL)洗涤两次。将硫酸氢钾(4.59g,33.7mmol)和乙酸乙酯添加至水相中,将分离的有机相(约60mL)用盐水(10mL)洗涤两次,并经无水硫酸钠干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂,并将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到aa239(2.89g,91%)。

[1269] LCMS(ESI)m/z=352(M+H)+

[1270] 保留时间:0.81分钟(分析条件SQDFA05)

[1271] 化合物aa098的合成

[1272] 

[1273] 使用aa098-a作为原料,以与化合物aa239-b的合成相同的方式获得aa098-b(2.30g,quant.)。

[1274] LCMS(ESI)m/z=116(M+H)+

[1275] 保留时间:0.16分钟(分析条件SQDFA05)(描述了MS峰的保留时间)

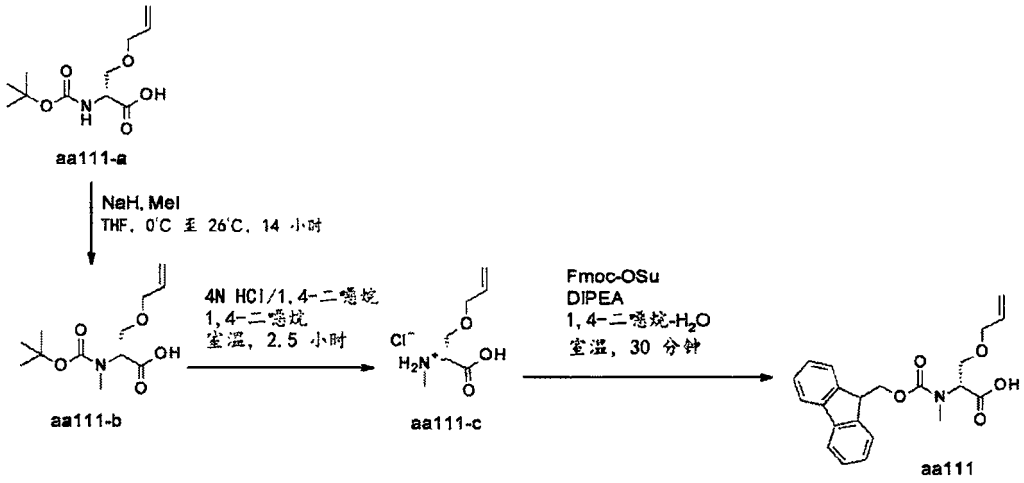
[1276] 使用所得aa098-b,在与化合物aa239的合成相同的反应条件下获得aa098(2.73g,87%)。

[1277] LCMS(ESI)m/z=338(M+H)+

[1278] 保留时间:0.73分钟(分析条件SQDFA05)

[1279] 化合物aa111的合成

[1280]



[1281] 在氮气氛中,将脱水THF(40mL)添加至在冰浴中冷却的氢化钠(1.47g,36.7mmol:以具有60wt%计算)中。将aa111-a(3g,12.23mmol)和碘甲烷(4.59mL,73.4mmol)的脱水THF(10mL)溶液滴加至所得悬浮液中。从冰冷却温度到26℃将反应混合物搅拌14小时,然后在冰冷却混合物的同时添加水(2mL)。将所得混合物于室温搅拌10分钟,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将已烷-CPME(20:1)(20mL)和水(20mL)添加至浓缩的残余物中进行萃取,并将水相(约30mL)用已烷-CPME(20:1)(20mL)洗涤两次。将硫酸氢钾(4.1g,30.1mmol)和乙酸乙酯添加至水相中,将分离的有机相(约50mL)用盐水(20mL)洗涤两次,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa111-b(2.66g,84%)。

[1282] LCMS(ESI)m/z=282(M+H)+

[1283] 保留时间:0.62分钟(分析条件SQDFA05)

[1284] 使用aa111-b作为原料,以与化合物aa239-b的合成相同的方式获得aa111-c(1.55g,77%)。

[1285] LCMS(ESI)m/z=160(M+H)+

[1286] 保留时间:0.17分钟(分析条件SQDFA05)(描述了MS峰的保留时间)

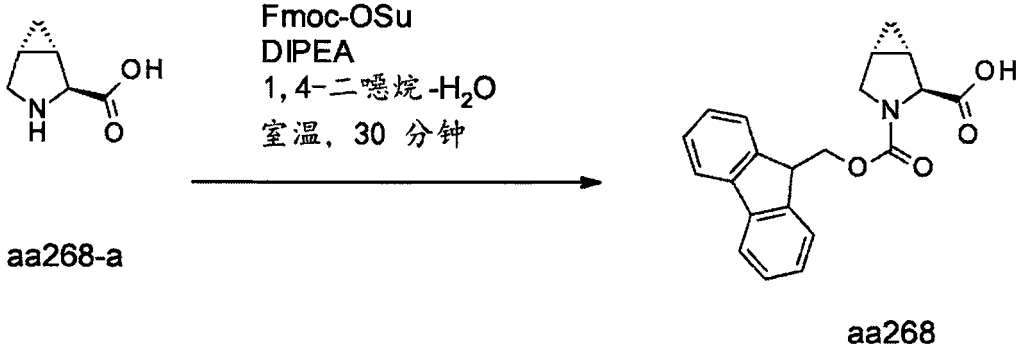
[1287] 使用所得aa111-c,在与化合物aa239的合成相同的反应条件下获得aa111(0.837g,28%)。

[1288] LCMS(ESI)m/z=383(M+H)+

[1289] 保留时间:0.82分钟(分析条件SQDFA05)

[1290] 化合物aa268的合成

[1291]



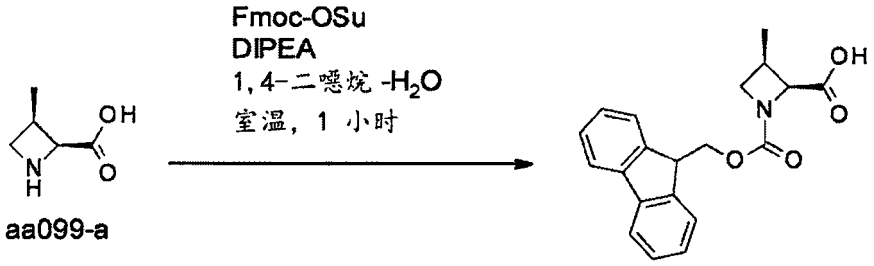
[1292] 将水(10mL)和DIPEA(4.81mL,27.5mmol)于室温添加至aa268-a(1g,7.87mmol)中以将其溶解,添加1,4-二噁烷(15mL),然后添加N-(9-芴基甲氧基羰氧基)琥珀酰亚胺

(2.65g,7.87mmol),并将混合物于室温搅拌30分钟。将水(15ml)和己烷(10mL)添加至反应混合物中,并将分离的水相用己烷-CPME(3:1)(15mL)洗涤两次。将硫酸氢钾(3.75g,27.5mmol)和乙酸乙酯添加至水相中,将分离的有机相(约60mL)用盐水(15mL)洗涤两次,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa268(2.85g,quant)。

[1293] LCMS(ESI)m/z=350(M+H)+

[1294] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDFA05)

[1295] 化合物aa099的合成

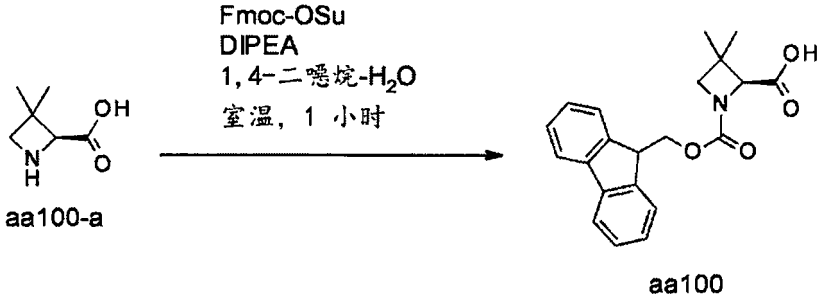
[1296] 

[1297] 使用aa099-a,在与化合物aa268的合成相同的反应条件下获得aa099(9.91g,75%)。

[1298] LCMS(ESI)m/z=338(M+H)+

[1299] 保留时间:0.72分钟(分析条件SQDFA05)

[1300] 化合物aa100的合成

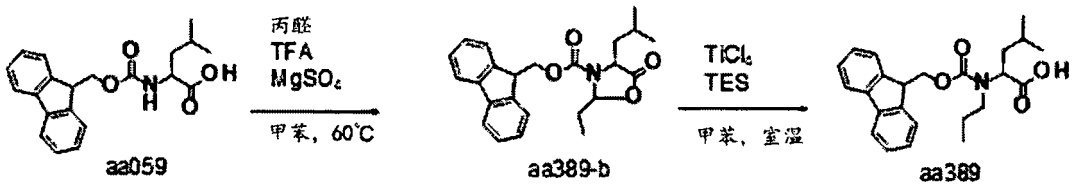
[1301] 

[1302] 使用aa100-a,在与化合物aa268的合成相同的反应条件下获得aa100(2.15g,80%)。

[1303] LCMS(ESI)m/z=352(M+H)+

[1304] 保留时间:0.76分钟(分析条件SQDFA05)

[1305] 化合物aa389的合成

[1306] 

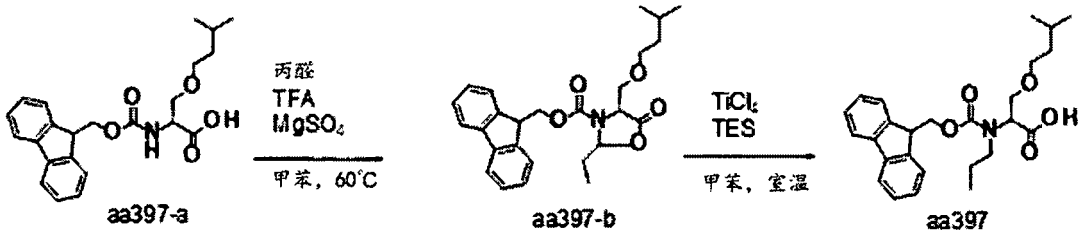
[1307] 使用aa059(Fmoc-Leu-OH)作为原料,以与化合物aa136-b的合成相同的方式获得aa389-b的粗产物。

[1308] 使用所得aa389-b,以与化合物aa136相同的方式获得aa389(7.7g,2步,69%)。

[1309] LCMS(ESI)m/z=396(M+H)+

[1310] 保留时间:0.99分钟(分析条件SQDFA05)

[1311] 化合物aa397的合成

[1312] 

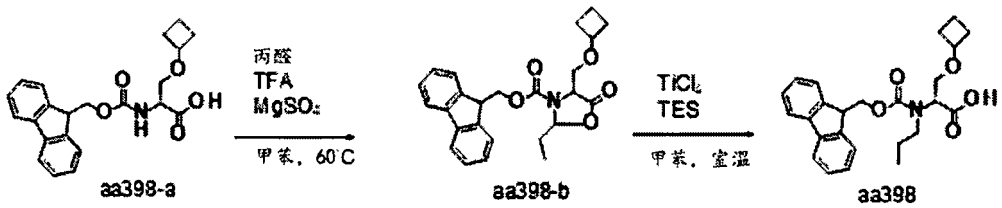
[1313] 使用aa397-a(N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-异戊基-L-丝氨酸,Fmoc-Ser(iPen)-OH,CAS编号2255321-11-8)作为原料,以与化合物aa136-b的合成相同的方式获得aa397-b。

[1314] 使用所得aa397-b,以与化合物aa136的合成相同的方式获得aa397(8.1g,2步,73%)。

[1315] LCMS(ESI)m/z=440(M+H)+

[1316] 保留时间:1.04分钟(分析条件SQDFA05)

[1317] 化合物aa398的合成

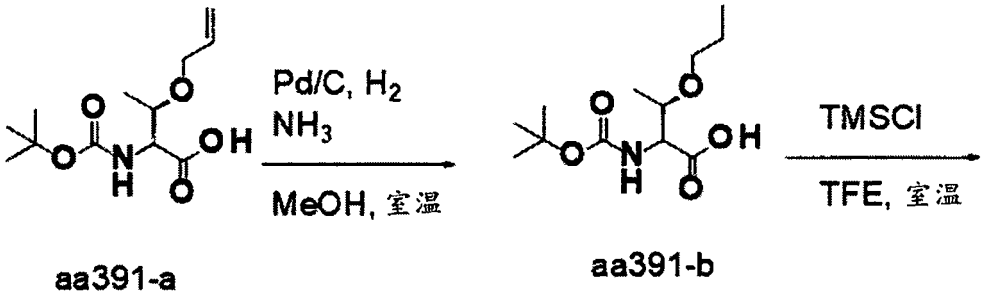
[1318] 

[1319] 使用aa398-a(N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-O-环丁基-L-丝氨酸,Fmoc-Ser(cBu)-OH,CAS编号2642331-49-3)作为原来,以与化合物aa136-b的合成相同的方式获得aa398-b。使用所得aa398-b,以与化合物aa136的合成相同的方式获得aa398(5.3g,2步,48%)。

[1320] LCMS(ESI)m/z=424(M+H)+

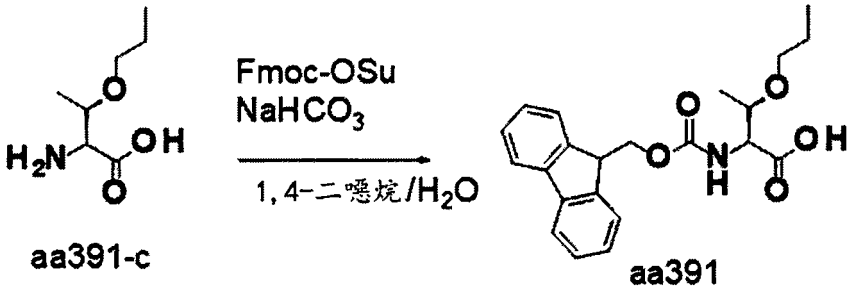
[1321] 保留时间:0.95分钟(分析条件SQDFA05)

[1322] 化合物aa391的合成



aa391-a aa391-b

[1323]



aa391-c aa391

[1324] 将aa391-a(O-烯丙基-N-(叔丁氧基羰基)-L-苏氨酸,CAS编号300831-37-2)(5.00g,19.3mmol)溶解于甲醇(60mL)中,并在氮气氛中添加钯碳(5%,492mg)和7M氨甲醇溶液(4.13mL)。将混合物在氢气氛中于室温搅拌1.5小时。通过过滤去除钯碳,并在减压下从滤液中蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa391-b。将粗产物不经纯化而用于下一反应。

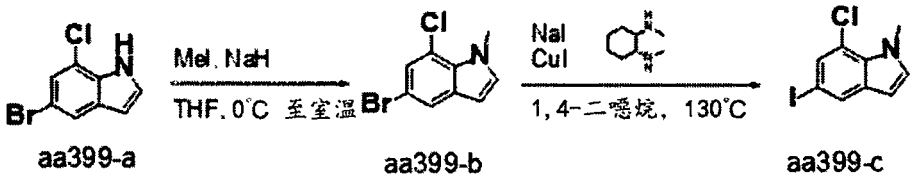
[1325] 将aa391-b溶解于TFE(89mL)中,添加TMSCl(6.16mL,48.2mmol),并且将混合物于室温搅拌30分钟。在减压下从混合物中蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa391-c。将粗产物不经纯化而用于下一反应。

[1326] 将aa391-c溶解于水(54mL)中,并添加碳酸氢钠(6.48g,77mmol)和1,4-二噁烷(54mL)。将Fmoc-OSu(6.18g,18.3mmol)添加至混合物中,并且将混合物于室温搅拌4.5小时。将反应溶液用TBME(100mL)洗涤,并将2N HCl(108mL)添加至水层中,随后用DCM(40mL)萃取3次。将有机层经无水硫酸钠干燥,在减压下蒸馏出溶剂,并将所得残余物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化。将所得粗产物溶解于TBME(100mL)中,用3.5%碳酸氢钠水溶液(100mL)萃取,并进一步用3.5%碳酸氢钠水溶液(50mL)萃取。在将2M磷酸添加至水层中以将pH调节至2后,用乙酸乙酯萃取混合物。将混合物经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂,以得到391(4.07g,3步,55%)。

[1327] LCMS(ESI)m/z=384(M+H)+

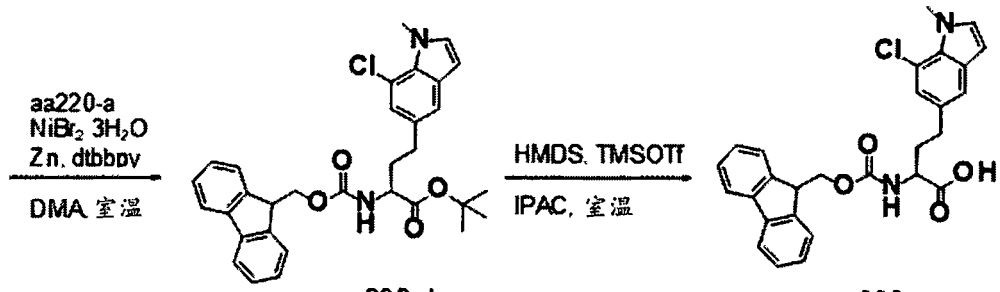
[1328] 保留时间:0.84分钟(分析条件SQDFA05)

[1329] 化合物aa399的合成



aa399-a aa399-b aa399-c

[1330]



aa399-d aa399

[1331] 在冰冷却下将399-a(5-溴-7-氯-1H-吲哚,CAS编号180623-89-6,15.0g,65.1mmol)添加至NaH(2.86g,71.6mmol,60%)的THF溶液(150mL)中,并将混合物于室温搅拌30分钟。在冰冷却下向其中滴加碘甲烷(10.2g,71.6mmol),并将混合物于室温搅拌16小时。向其中添加水,然后用乙酸乙酯萃取3次。在减压下从有机层中蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa399-b(17.2g)。

[1332] 将aa399-b的粗产物(6.10g,24.9mmol)的1,4-二噁烷溶液(70mL)、碘化钠(18.7g,125mmol)、碘化亚铜(I)(0.48g,2.50mmol)和反式-N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.71g,4.99mmol)在氮气氛中于130℃搅拌16小时。冷却至室温后,将混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa399-c(6.1g)。

[1333] 使用aa220-a(17.7g,31.0mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa399-d(10.5g,31%),不同之处在于使用aa399-c代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1334] LCMS(ESI)m/z=567(M+Na)+

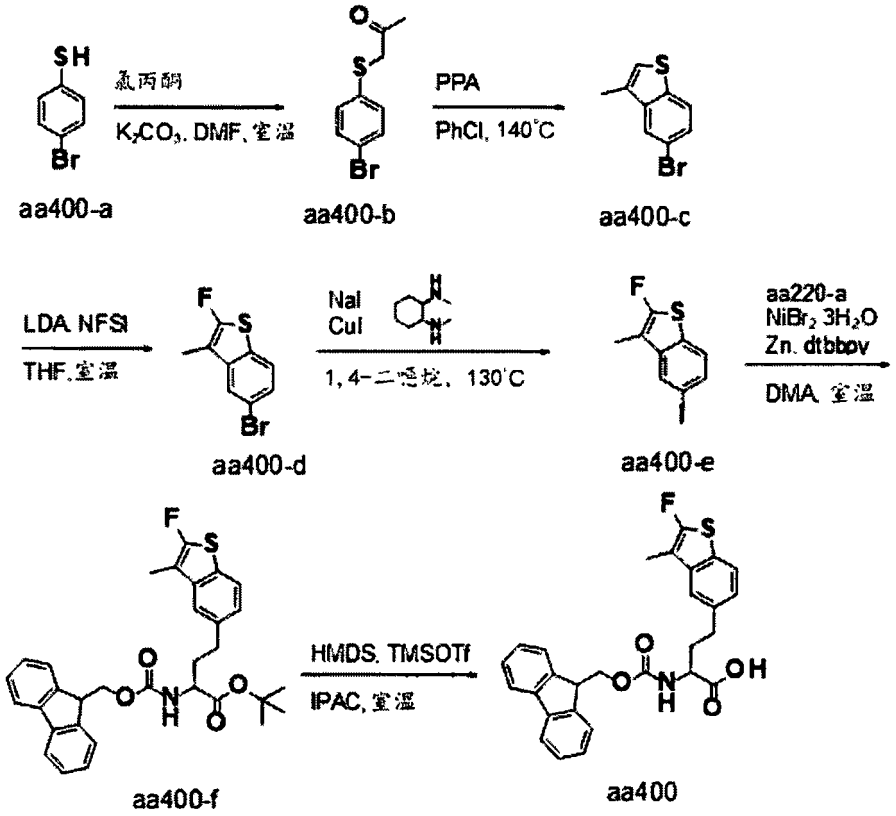
[1335] 保留时间:0.95分钟(分析条件SMD方法_22)

[1336] 在氮气氛中,将TMSOTf(8.56g,38.5mmol)添加至aa399-d(10.5g,19.3mmol)和HMDS(6.22g,38.5mmol)的IPAC溶液(110mL)中。将混合物在室温搅拌16小时。添加5%磷酸氢二钠水溶液后,用乙酸乙酯萃取混合物3次。将有机层用2%磷酸水溶液洗涤,并用15%盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得物通过反相色谱法(乙腈-水)纯化,且然后用己烷/TBME(5/1)洗涤,以得到aa399(7g,74%)。

[1337] LCMS(ESI)m/z=489(M+H)+

[1338] 保留时间:1.36分钟(分析条件SMD方法_23)

[1339] 化合物aa400的合成

[1340] 

[1341] 将aa400-a(4-溴苯硫酚,CAS编号106-53-6,50g,264mmol)、碳酸钾(73.1g,529mmol)和氯丙酮(26.9g,291mmol)的DMF溶液(500mL)在氮气氛中于室温搅拌16小时。添加水,滤出固体,并在减压下从滤液中蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa400-b(61.0g)。

[1342] 将aa400-b的粗产物(84g,342mmol)和PPA(250g,2.17mmol)的氯苯溶液(700mL)在氮气氛中于140℃搅拌16小时。在将该溶液冷却至室温后,将上层添加至乙酸乙酯中进行稀释并用水洗涤,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到aa400-c(42.5g,54%)。

[1343] 保留时间:1.13分钟(分析条件SMD方法_24)

[1344] 将aa400-c(40g,176mmol)的THF溶液(300mL)冷却至-78℃,并在氮气氛中滴加LDA(2M THF溶液,96mL,194mmol)。将混合物于-78℃搅拌30分钟,并于-78℃滴加N-氟苯磺酰亚胺(NFSI,100g,317mmol)。在将该混合物于室温搅拌16小时后,添加氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用水洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到aa400-d(20g,43%)。

[1345] 保留时间:1.31分钟(分析条件SMD方法_26)

[1346] 以与化合物399-c相同的方式获得作为粗产物的aa400-e(25.0g),不同之处在于使用aa400-d(19g,77.5mmol)代替aa399-b。

[1347] 使用aa220-a(19.0g,33.3mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa400-f(13.8g,73%),不同之处在于使用aa400-e代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1348] LCMS(ESI)m/z=568(M+Na)+

[1349] 保留时间:1.31分钟(分析条件SMD方法_26)

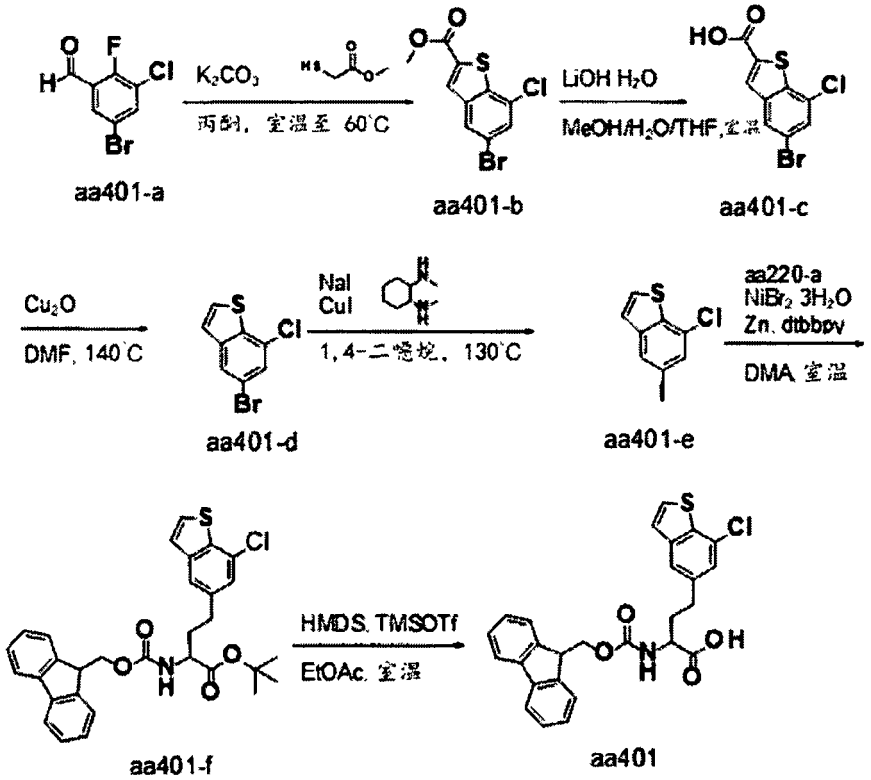
[1350] 以与化合物399相同的方式获得aa400(8g,81%),不同之处在于使用aa400-f

(3.0g,5.50mmol)代替aa399-d,并且使用乙酸乙酯作为溶剂代替IPAC。

[1351] LCMS(ESI)m/z＝490(M+H)+

[1352] 保留时间:1.31分钟(分析条件SMD方法_27)

[1353] 化合物aa401的合成

[1354] 

[1355] 将巯基乙酸甲酯(10.2g,96.0mmol)和碳酸钾(22.1g,160mmol)于室温添加至aa401-a(5-溴-3-氯-2-氟苯甲醛,CAS编号1280786-80-2,19g,80mmol)的丙酮溶液(300mL)中,并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌2小时。将混合物冷却至室温后,滤出固体,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于乙酸乙酯中,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到aa401-b(16.4g,67%)。

[1356] 保留时间:0.89分钟(分析条件SMD方法_22)

[1357] 将氢氧化锂一水合物(6.43g,268mmol)于室温添加至aa401-b(16.4g,53.7mmol)的THF(102mL)/甲醇(34mL)/水(34mL)溶液中。在将该混合物于室温搅拌1小时后,在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于水中,并添加2M盐酸以将pH调节至3,然后用乙酸乙酯萃取3次。将有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa401-c(15.9g)。

[1358] 将氧化亚铜(I)(31.2g,218mmol)添加至401-c的粗产物(15.9g,54.5mmol)的DMF溶液(160mL)中,并将混合物于140℃搅拌16小时。滤出固体后,将滤液用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到aa401-d(11.7g,87%)。

[1359] 保留时间:0.99分钟(分析条件SMD方法_28)

[1360] 以与化合物399-c相同的方式获得作为粗产物的aa401-e(12.5g),不同之处在于

使用aa401-d(11.7g,47.3mmol)代替aa399-b。

[1361] 使用aa220-a(12.1g,21.2mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa401-f(8.6g,74%),不同之处在于使用aa401-e代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1362] LCMS(ESI)m/z=570(M+Na)+

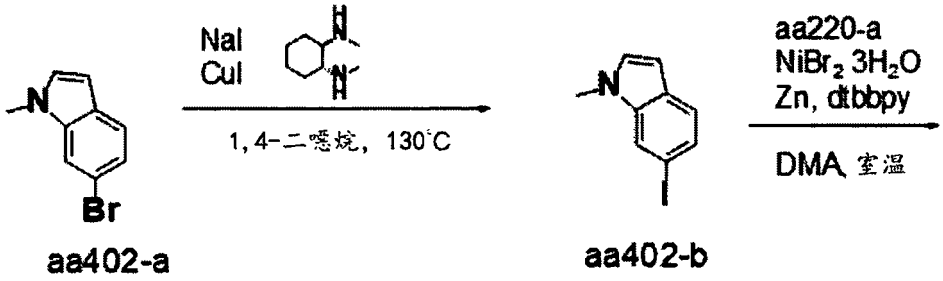
[1363] 保留时间:0.96分钟(分析条件SMD方法_22)

[1364] 以与化合物399相同的方式获得aa401(4.4g,57%),不同之处在于使用aa401-f(8.6g)代替aa399-d,并且使用乙酸乙酯作为溶剂代替IPAC。

[1365] LCMS(ESI)m/z=492(M+H)+

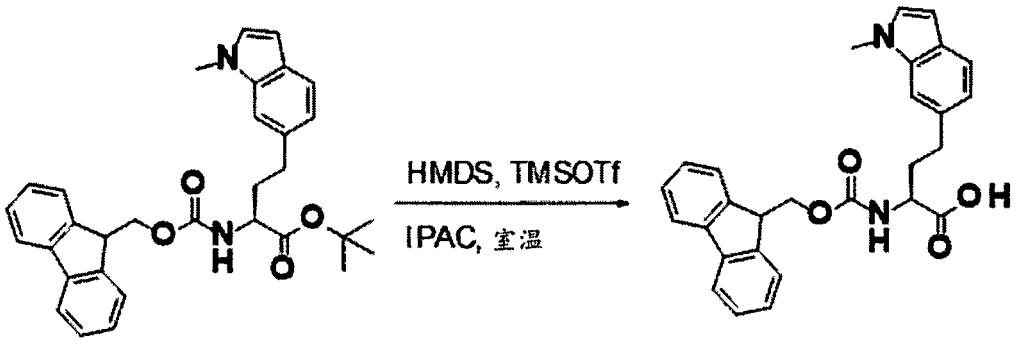
[1366] 保留时间:1.33分钟(分析条件SMD方法_29)

[1367] 化合物aa402的合成



aa402-a aa402-b

[1368]



aa402-c aa402

[1369] 以与化合物399-c相同的方式获得作为粗产物的aa402-b(23g),不同之处在于使用aa402-a(6-溴-1-甲基-1H-吲哚,CAS编号125872-95-9,20g,95.2mmol)代替aa399-b。

[1370] 使用aa220-a(9.00g,15.8mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa402-c(3.6g,44%),不同之处在于使用aa402-b代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1371] LCMS(ESI)m/z=511(M+H)+

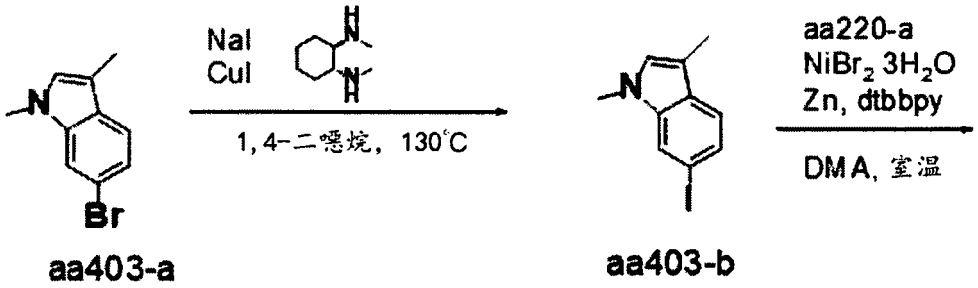
[1372] 保留时间:0.92分钟(分析条件SMD方法_30)

[1373] 以与化合物399相同的方式获得aa402(5g,70%),不同之处在于使用aa402-c(8.00g,15.7mmol)代替aa399-d。

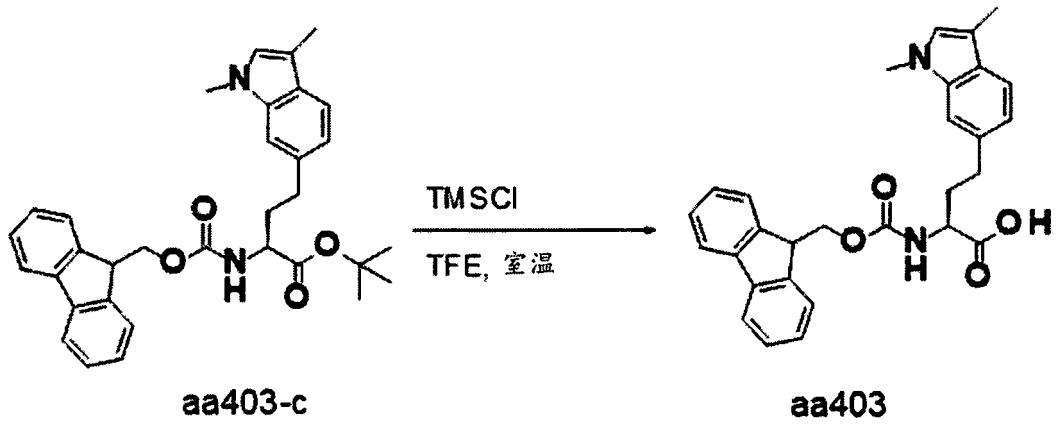
[1374] LCMS(ESI)m/z=455(M+H)+

[1375] 保留时间:1.04分钟(分析条件SMD方法_24)

[1376] 化合物aa403的合成



[1377]



[1378] 以与化合物399-c相同的方式获得作为粗产物的aa403-b(18.1g),不同之处在于使用aa403-a(6-溴-1,3-二甲基-1H-吲哚,CAS编号1616099-24-1,15.3g,68.3mmol)代替aa399-b。

[1379] 使用aa220-a(19.1g,33.4mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa403-c(9.5g,54%),不同之处在于使用aa403-b代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1380] LCMS(ESI)m/z＝525(M+H)+

[1381] 保留时间:0.97分钟(分析条件SMD方法_31)

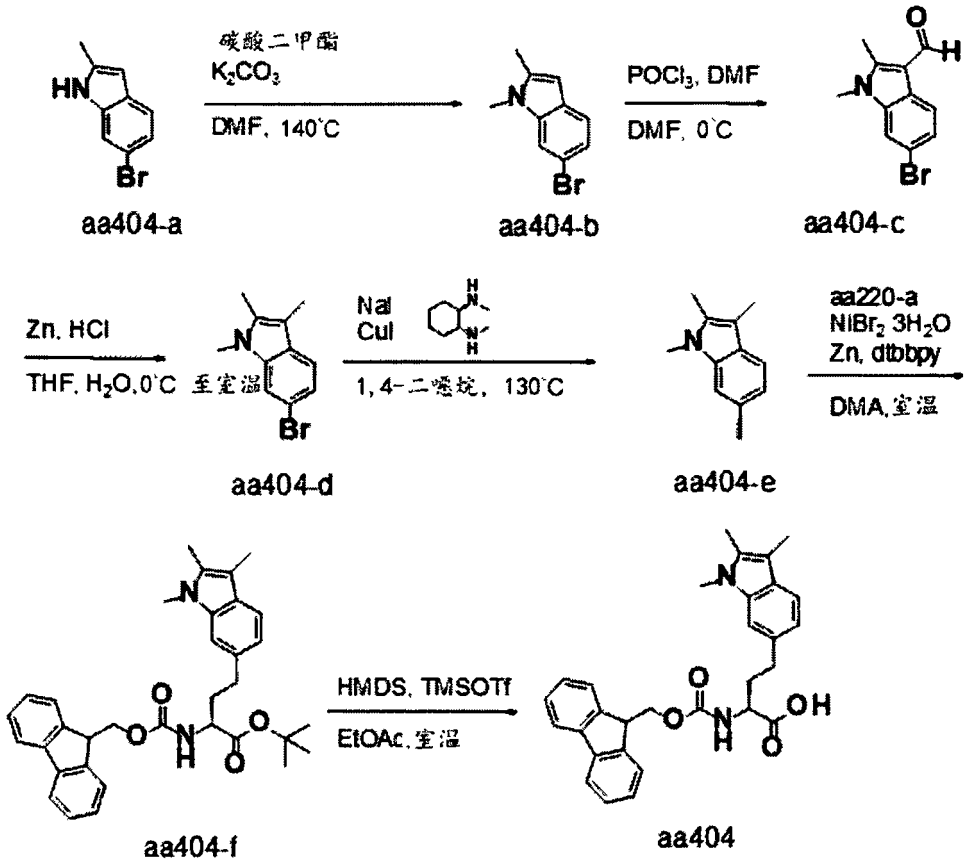
[1382] 以与化合物219相同的方式获得aa403的粗产物,不同之处在于使用aa403-c(9.5g,18.1mmol)代替aa219-b。将粗产物通过反相色谱法(乙腈-水)纯化以得到aa403(4.5g,53%)。

[1383] LCMS(ESI)m/z＝469(M+H)+

[1384] 保留时间:1.82分钟(分析条件SMD方法_32)

[1385] 化合物aa404的合成

[1386]



[1387] 将aa404-a(6-溴-2-甲基-1H-吲哚,CAS编号6127-19-1,19g,90.4mmol)、碳酸钾(18.9g,137mmol)和碳酸二甲酯(24.4g,271mmol)的DMF溶液(100mL)在氮气氛中于140℃搅拌16小时。冷却至室温后,将溶液用1M盐酸稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到aa404-b(25g,quant.)。

[1388] LCMS(ESI)m/z=224(M+H)+

[1389] 保留时间:0.98分钟(分析条件SMD方法_33)

[1390] 在冰冷却下,在氮气氛中,将三氯氧化磷(16.6mL,179mmol)滴加至DMF(200mL)中。将混合物在冰冷却下搅拌10分钟,并在冰冷却下历经10分钟滴加aa404-b(20g,89.2mmol)的DMF溶液(50mL)。将混合物于室温搅拌40分钟,并用碳酸氢钠水溶液处理。将混合物搅拌10分钟,且然后用乙酸乙酯萃取两次,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa404-c(19g)。

[1391] 在冰冷却下,在氮气氛中,将盐酸(12M,21.5mL,377mmol)滴加至aa404-c的粗产物(19g,75.4mmol)和锌粉(14.8g,226mmol)的THF溶液(500mL)中。将混合物于室温搅拌16小时,且然后用水稀释。将混合物用乙酸乙酯萃取两次,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa404-d(13g)。

[1392] 以与化合物399-c相同的方式获得作为粗产物的aa404-e(16g),不同之处在于使用aa404-d(13g,54.6mmol)代替aa399-b。

[1393] 使用aa220-a(16.5g,28.9mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得化合物aa404-f(7.9g,45%),不同之处在于使用aa404-e代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1394] LCMS(ESI)m/z=539(M+H)+

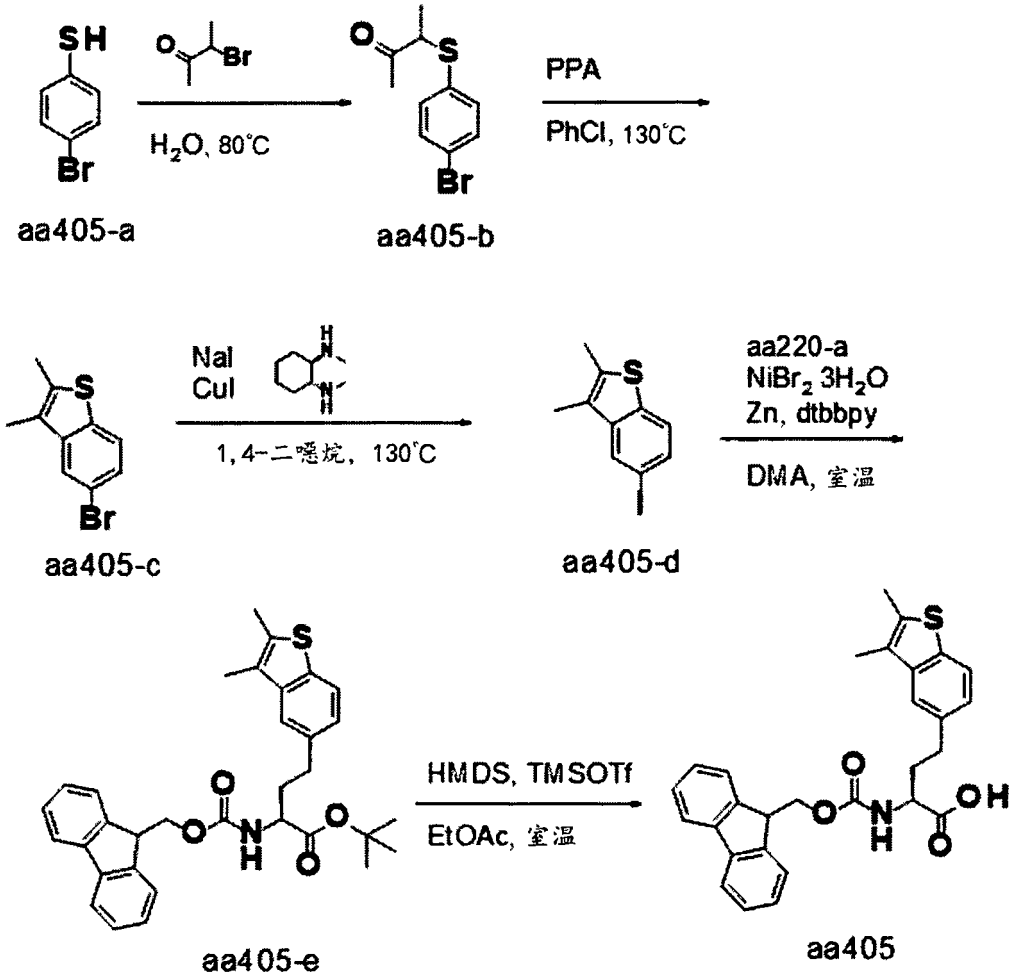
[1395] 保留时间:1.08分钟(分析条件SMD方法_33)

[1396] 以与化合物399相同的方式获得aa404(4.5g,62%),不同之处在于使用aa404-f(7.9g,14.7mmol)代替aa399-d,并且使用乙酸乙酯作为溶剂代替IPAC。

[1397] LCMS(ESI)m/z=483(M+H)+

[1398] 保留时间:1.35分钟(分析条件SMD方法_34)

[1399] 化合物aa405的合成

[1400] 

[1401] 将3-溴-2-丁酮(28.8g,190mmol)添加至aa405-a(4-溴苯硫醇,CAS编号106-53-6,30g,159mmol)的水溶液(300mL)中,并且将混合物于80℃搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯萃取3次,将有机层经无水硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到aa405-b(40g,85%)。

[1402] LCMS(ESI)m/z=259(M+H)+

[1403] 保留时间:0.71分钟(分析条件SMD方法_35)

[1404] 以与化合物aa400-c相同的方式获得aa405-c(13.7g,70%),不同之处在于使用aa405-b(20g,77.1mmol)代替aa400-b。

[1405] 保留时间:0.88分钟(分析条件SMD方法_36)

[1406] 以与化合物399-c相同的方式获得作为粗产物的aa405-d(15.4g),不同之处在于使用aa405-c(13.7g,56.8mmol)代替aa399-b。

[1407] 使用aa220-a(15.3g,26.7mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa405-e

(9.06g,61%),不同之处在于使用aa405-d代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1408] LCMS(ESI)m/z=564(M+Na)+

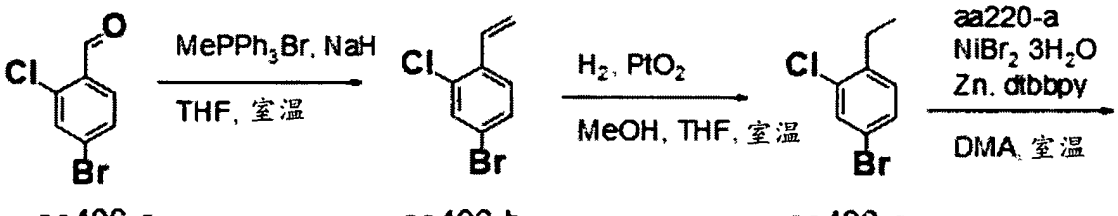
[1409] 保留时间:0.99分钟(分析条件SMD方法_36)

[1410] 以与化合物399相同的方式获得aa405(5.03g,61%),不同之处在于使用aa405-e(9.06g,16.7mmol)代替aa399-d,并使用乙酸乙酯作为溶剂代替IPAC。

[1411] LCMS(ESI)m/z=486(M+H)+

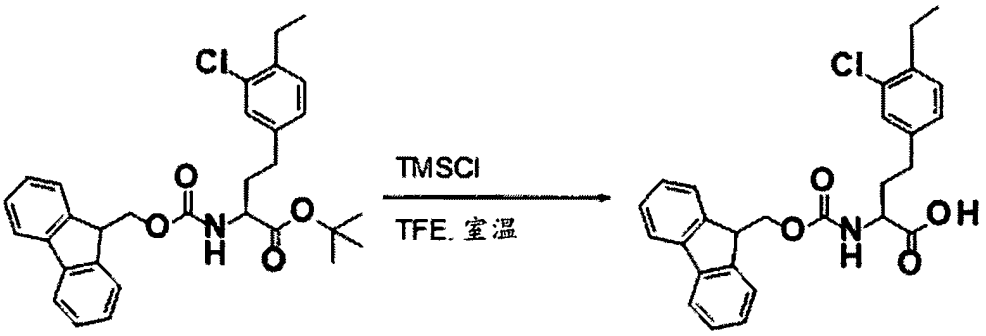
[1412] 保留时间:1.47分钟(分析条件SMD方法_37)

[1413] 化合物aa406的合成



aa406-a aa406-b aa406-c

[1414]



aa406-d aa406

[1415] 将NaH(5.03g,210mmol)分小份于55℃在氮气氛中添加至(溴甲基)三苯基溴化鳞(49.9g,140mmol)的THF溶液(100mL)中。将混合物于55℃搅拌30分钟,且然后冷却至室温,并滴加aa406-a(2-氯-4-溴苯甲醛,CAS编号158435-41-7,15.3g,70mmol)的THF溶液(50mL)。在将该混合物于室温搅拌16小时后,添加水。将混合物用乙酸乙酯萃取3次,将有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥,并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa406-b(43g)。

[1416] 将aa406-b(2.5g,11.5mmol)和氧化铂(IV)(0.25g,1.10mmol)的甲醇(10mL)/THF(10mL)溶液在氢气氛中于室温搅拌2小时。滤出固体,并在减压下从滤液中蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到aa406-c(1.2g,42%)。

[1417] 保留时间:1.41分钟(分析条件SMD方法_38)

[1418] 使用aa220-a(17g,30.0mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得化合物aa406-d(4.8g,31%),不同之处在于使用aa406-c代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1419] LCMS(ESI)m/z=542(M+Na)+

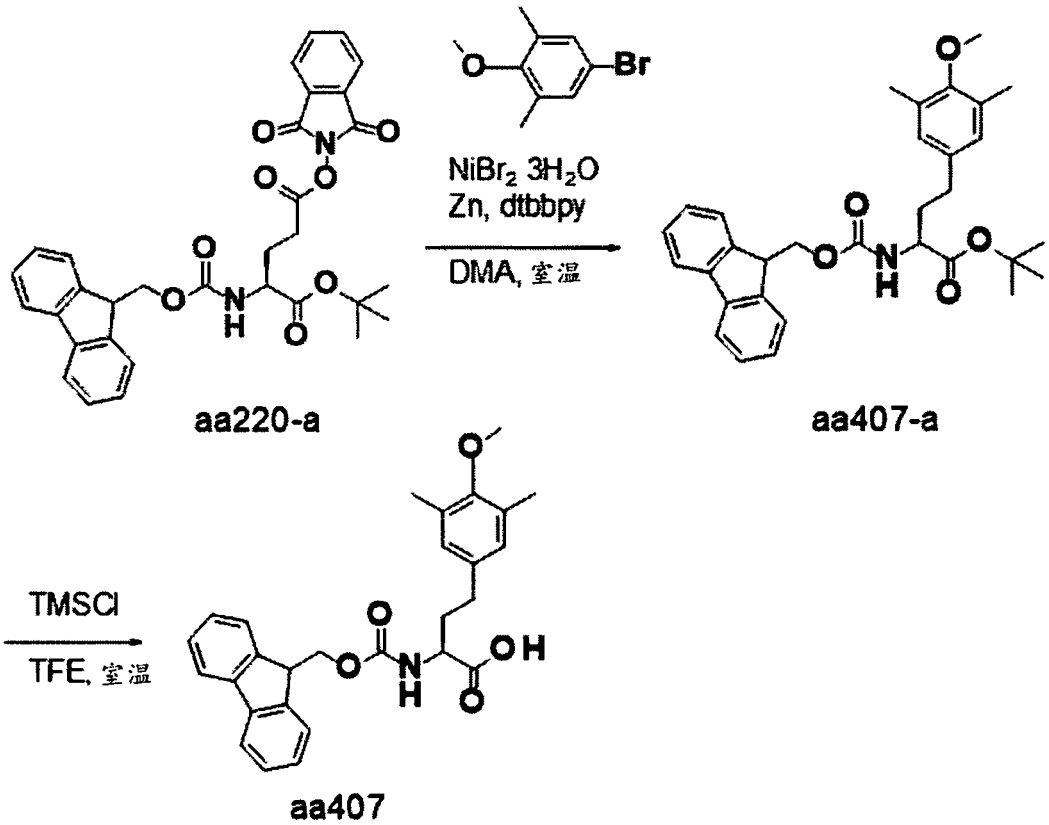
[1420] 保留时间:1.53分钟(分析条件SMD方法_38)

[1421] 以与化合物219相同的方式获得aa406(4.3g,95%),不同之处在于使用aa406-d(5g,9.61mmol)代替aa219-b。

[1422] LCMS(ESI)m/z＝486(M+Na)+

[1423] 保留时间:1.32分钟(分析条件SMD方法_38)

[1424] 化合物aa407的合成

[1425] 

[1426] 使用aa220-a(21g,36.8mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa407-a(9.84g,52%),不同之处在于使用4-溴-2,6-二甲基苯甲醚(CAS编号14804-38-7)代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1427] LCMS(ESI)m/z＝538(M+Na)+

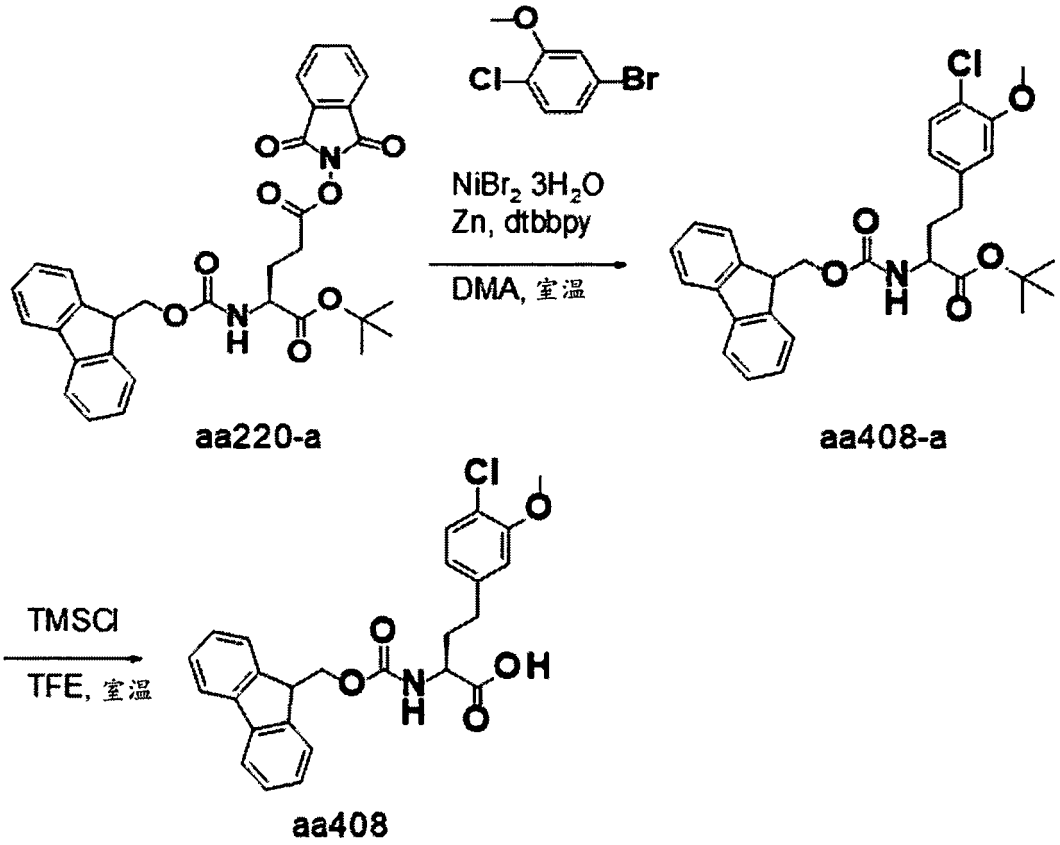
[1428] 保留时间:1.44分钟(分析条件SMD方法_38)

[1429] 以与化合物219相同的方式获得aa407(4.3g,95%),不同之处在于使用aa407-a(9.84g,19.1mmol)代替aa219-b。

[1430] LCMS(ESI)m/z＝460(M+H)+

[1431] 保留时间:1.23分钟(分析条件SMD方法_38)

[1432] 化合物aa408的合成

[1433] 

[1434] 使用aa220-a(15g,26.3mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa408-a(6.4g,46%),不同之处在于使用5-溴-2-氯苯甲醚(CAS编号16817-43-9)代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1435] LCMS(ESI)m/z＝544(M+Na)+

[1436] 保留时间:0.89分钟(分析条件SMD方法_39)

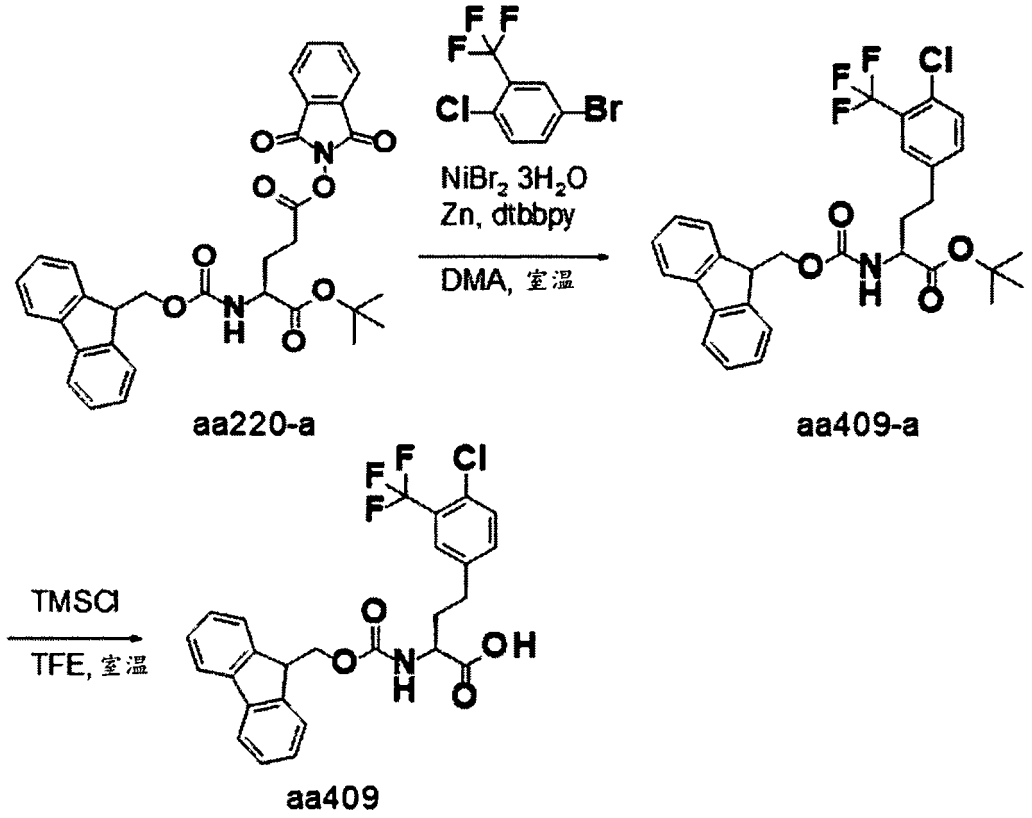
[1437] 以与化合物219相同的方式获得aa408(3.5g,62%),不同之处在于使用aa408-a(6.4g,12.3mmol)代替aa219-b。

[1438] LCMS(ESI)m/z＝488(M+Na)+

[1439] 保留时间:1.00分钟(分析条件SMD方法_26)

[1440] 化合物aa409的合成

[1441]



aa220-a aa409-a

aa409

[1442] 使用aa220-a(5g,8.76mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa409-a(3.8g,77%),不同之处在于使用5-溴-2-氯三氟甲苯(CAS编号445-01-2)代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1443] LCMS(ESI)m/z＝582(M+Na)+

[1444] 保留时间:0.93分钟(分析条件SMD方法_40)

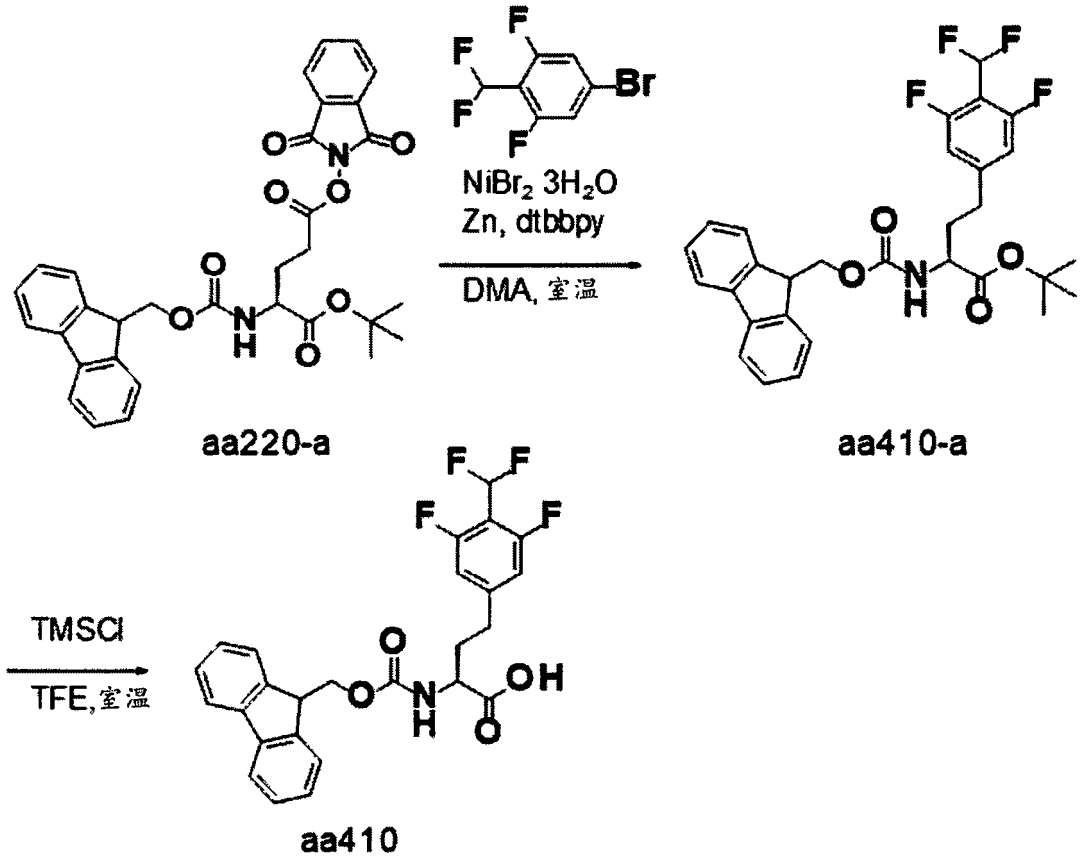
[1445] 以与化合物219相同的方式获得aa409(3g,88%),不同之处在于使用aa409-a(3.8g,6.79mmol)代替aa219-b。

[1446] LCMS(ESI)m/z＝526(M+Na)+

[1447] 保留时间:1.08分钟(分析条件SMD方法_26)

[1448] 化合物aa410的合成

[1449]



aa220-a aa410-a

aa410

[1450] 使用aa220-a(5g,8.76mmol),以与化合物aa219-b相同的方式获得aa410-a(3.5g,73%),不同之处在于使用5-溴-2-(二氟甲基)-1,3-二氟苯(CAS编号1221272-77-0)代替4-溴-2-氟-1-(三氟甲基)苯。

[1451] LCMS(ESI)m/z=566(M+Na)+

[1452] 保留时间:1.21分钟(分析条件SMD方法_24)

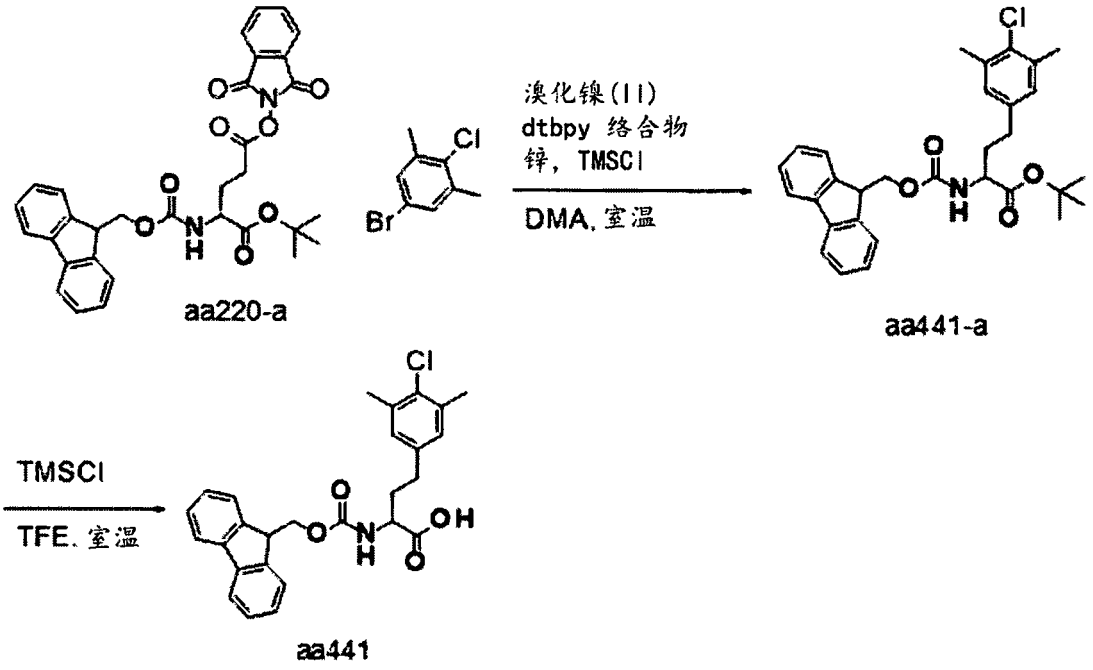
[1453] 以与化合物219相同的方式获得aa410(1.9g,60%),不同之处在于使用aa410-a(3.5g,6.44mmol)代替aa219-b。

[1454] LCMS(ESI)m/z=488(M+H)+

[1455] 保留时间:0.99分钟(分析条件SMD方法_41)

[1456] 化合物aa411的合成

[1457]



aa220-a　　aa441-a　　aa441

[1458] 将溴化镍(II)4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶络合物(85mg,0.175mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(2.92mL)溶液和三甲基氯硅烷(0.111mL,0.876mmol)添加至aa220-a(1.00g,1.75mmol)、5-溴-2-氯-1,3-二甲苯(577mg,2.63mmol)和锌(573mg,8.76mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(5.84mL)溶液中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌23小时。添加叔丁基甲基醚(10mL),使混合物通过用硫酸钠涂覆的硅藻土过滤器,且然后添加5wt%乙二胺四乙酸二钠水溶液(40mL)进行萃取。将有机层用5wt%碳酸钠水溶液(20mL)洗涤,用饱和氯化铵水溶液(20mL)洗涤,用盐水(20mL)洗涤,并经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa441-a。

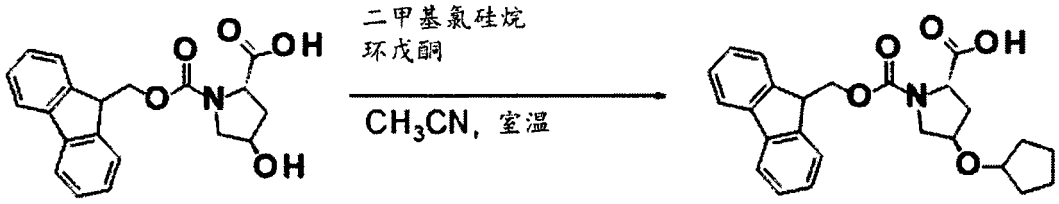
[1459] 将aa441-a的粗产物溶解于TFE(8.76mL)中,添加TMSCl(0.667mL,5.26mmol),并将混合物于室温搅拌30分钟。在减压下从混合物中蒸馏出溶剂,将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1%甲酸水溶液/0.1%甲酸乙腈溶液)纯化,以得到aa441(364mg,2步,45%)。

[1460] LCMS(ESI)m/z=462(M-H)-

[1461] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[1462] 化合物aa414的合成

[1463]



aa414-a　　aa414

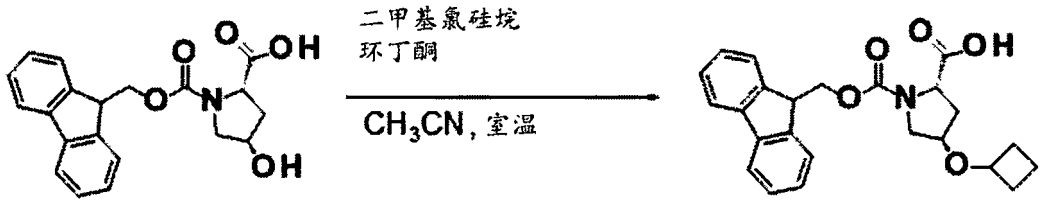
[1464] 将二甲基氯硅烷(18.5mL,170mmol)添加至aa414-a((2S,4R)-1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸,Fmoc-Hyp-OH,CAS编号88050-17-3)(10.0g,28.3mmol)和环戊酮(15.0mL,170mmol)的乙腈(51.5mL)溶液中,并将混合物于室温搅拌28小时。在冰冷却下向其中缓慢滴加2N氢氧化钠水溶液(85mL)以不超过30℃。进一步添加2N氢氧化钠水溶液(14mL)以调节pH至11。向其中添加磷酸以调节pH至7至8,并将混合物用

TBME/已烷(1/3,150mL)洗涤。向水层中添加磷酸将pH调节至3,然后用TBME(150mL)萃取,并进一步用TBME(100mL)萃取。将所得有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa414(11.7g,98%)。

[1465] LCMS(ESI)m/z=422(M+H)+

[1466] 保留时间:0.91分钟(分析条件SQDFA05)

[1467] 化合物aa415的合成

[1468] 

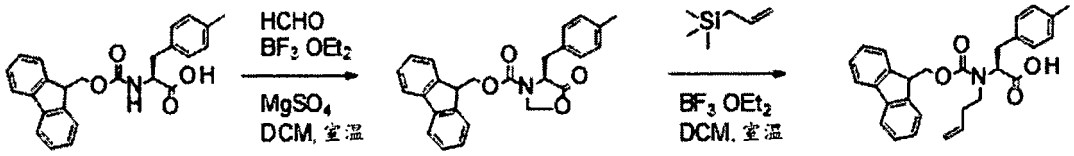
aa414-a aa415

[1469] 以与化合物414相同的方式获得aa415(10.8g,94%),不同之处在于使用环丁酮代替环戊酮。

[1470] LCMS(ESI)m/z=408(M+H)+

[1471] 保留时间:0.86分钟(分析条件SQDFA05)

[1472] 化合物aa443的合成

[1473] 

aa443-a aa443-b aa443

[1474] 使用化合物aa443-a(N-([(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基)-4-(甲基)-L-苯丙氨酸)作为原料,以与化合物tp006-b的合成相同的方式获得aa443-b的粗产物(2.39g,93%)。

[1475] LCMS(ESI)m/z=414.5(M+H)+

[1476] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[1477] 使用所得化合物aa443-b的粗产物,以与化合物tp006-c的合成相同的方式获得化合物aa443(2.23g,85%)。

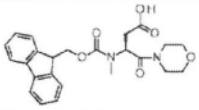
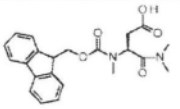
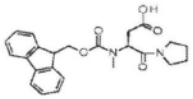
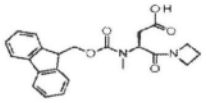
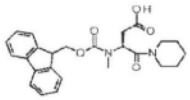
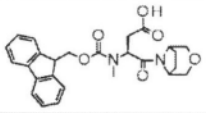
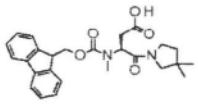
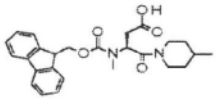
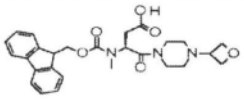
[1478] LCMS(ESI)m/z=454(M-H)+

[1479] 保留时间:0.99分钟(分析条件SQDFA05)

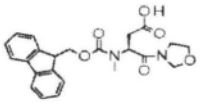
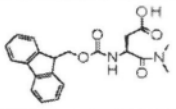
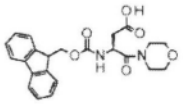
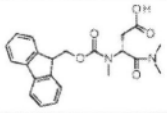
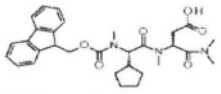
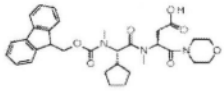
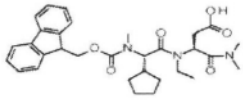
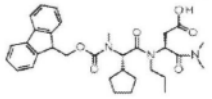
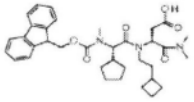
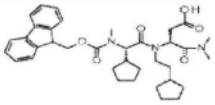
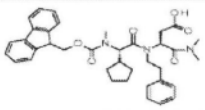
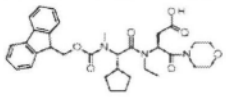
[1480] 1-2.用于由肽合成仪合成固相肽的氨基酸负载树脂的合成

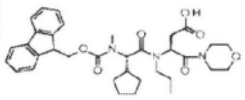
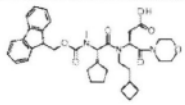
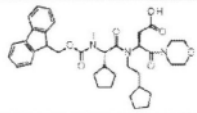
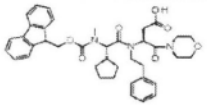
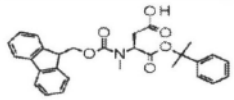
[1481] 表5中列出的氨基酸通过以下所示的方法合成,负载在树脂上,并用于由肽合成仪进行的肽合成。使用其上负载有表5所示的氨基酸的树脂作为原料,通过以下方法合成其上负载有化合物aa427至化合物aa438的树脂,并将其用于利用肽合成仪进行的肽合成。表6中列出的氨基酸购自商业供应商,负载在树脂上,并用于由肽合成仪进行的肽合成。用于使Fmoc氨基酸负载在树脂上的反应根据WO2013/100132或WO2018/225864中描述的方法进行。2-氯三苯甲基氯树脂(100至200目,1%DVB)购自Watanabe Chemical Industries Ltd.和Chem-Impex。

[1482] [表5]

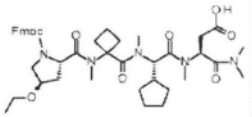
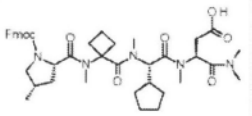
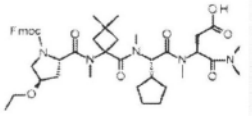
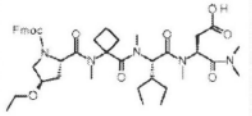
化合物编号	缩写	结构式	名称
aa358	Fmoc-MeAsp-mor		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-吗啉-4-基-4-氧代丁酸
aa359	Fmoc-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(二甲基氨基)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代丁酸
aa360	Fmoc-MeAsp-pyrro		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-吡咯烷-1-基丁酸
aa361	Fmoc-MeAsp-aze		(3S)-4-(氮杂环丁烷-1-基)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代丁酸
aa362	Fmoc-MeAsp-pip		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-哌啶-1-基丁酸
aa363	Fmoc-MeAsp-mor(26-bicyc)		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4-氧代丁酸
aa364	Fmoc-MeAsp-pyrro(3-Me2)		(3S)-4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代丁酸
aa365	Fmoc-MeAsp-pip(4-Me)		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-(4-甲基哌啶-1-基)-4-氧代丁酸
aa366	Fmoc-MeAsp-piz(oxe)		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]-4-氧代丁酸

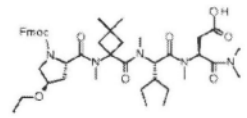
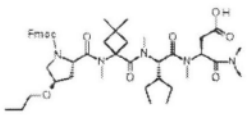
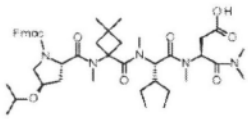
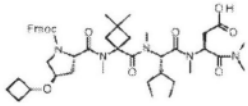
[1483]

aa367	Fmoc-MeAsp-oxz		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-(1,3-噁唑烷-3-基)-4-氧代丁酸
aa368	Fmoc-Asp-NMe2		(3S)-4-(二甲基氨基)-3-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-氧代丁酸
aa369	Fmoc-Asp-mor		(3S)-3-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-吗啉-4-基-4-氧代丁酸
aa373	Fmoc-D-MeAsp-NMe2		(R)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-4-(二甲基氨基)-4-氧代丁酸
aa374	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(S)-3-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-环戊基-N-甲基乙酰氨基)-4-(二甲基氨基)-4-氧代丁酸
aa375	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-mor		(S)-3-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-环戊基-N-甲基乙酰氨基)-4-吗啉代-4-氧代丁酸
aa376	Fmoc-MeGly(cPent)-EtAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-乙基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa377	Fmoc-MeGly(cPent)-nPrAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-丙基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa378	Fmoc-MeGly(cPent)-cBuEtAsp-NMe2		(3S)-3-[2-环丁基乙基-[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa379	Fmoc-MeGly(cPent)-cPentEtAsp-NMe2		(3S)-3-[2-环戊基乙基-[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa380	Fmoc-MeGly(cPent)-PhenethylAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-(2-苯基乙基)氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa381	Fmoc-MeGly(cPent)-EtAsp-mor		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-乙基-氨基]-4-吗啉代-4-氧代-丁酸

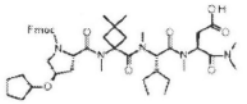
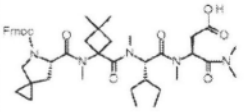
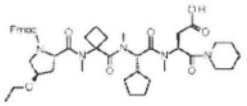
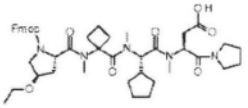
aa382	Fmoc-MeGly(cPent)-nPrAsp-mor		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-丙基-氨基]-4-吗啉代-4-氧代-丁酸
aa383	Fmoc-MeGly(cPent)-cBuEtAsp-mor		(3S)-3-[2-环丁基乙基-[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4-吗啉代-4-氧代-丁酸
aa384	Fmoc-MeGly(cPent)-cPentEtAsp-mor		(3S)-3-[2-环戊基乙基-[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4-吗啉代-4-氧代-丁酸
aa385	Fmoc-MeGly(cPent)-PhenethylAsp-mor		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-(2-苯基乙基)氨基]-4-吗啉代-4-氧代-丁酸
aa386	Fmoc-MeAsp(OPis)		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-(1-甲基-1-苯基-乙氧基)-4-氧代-丁酸

[1484]

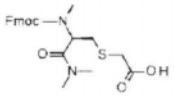
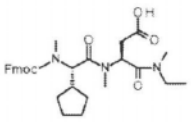
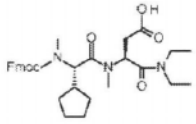
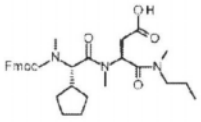
aa427	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[[1-[[(2S,4R)-4-乙氧基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]环丁烷羰基]-甲基-氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa428	Fmoc-Pro(4S-Me)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[[1-[[(2S,4S)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-甲基-吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]环丁烷羰基]-甲基-氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa429	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal(3-Me2)-MeGly(cPent)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[[1-[[(2S,4R)-4-乙氧基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]-3,3-二甲基-环丁烷羰基]-甲基-氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa430	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(二甲基氨基)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-乙氧基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]环丁烷羰基]-甲基-氨基]-3-乙基-戊酰基]-甲基-氨基]-4-氧代-丁酸

aa431	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(二甲基氨基)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-乙氧基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]-3,3-二甲基-环丁烷羰基]-甲基-氨基]-3-乙基-戊酰基]-甲基-氨基]-4-氧代-丁酸
aa432	Fmoc-Hyp(nPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(二甲基氨基)-3-[[(2S)-3-乙基-2-[[1-[[(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-丙氧基-吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]-3,3-二甲基-环丁烷羰基]甲基-氨基]戊酰基]-甲基-氨基]-4-氧代-丁酸
aa433	Fmoc-Hyp(iPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(二甲基氨基)-3-[[(2S)-3-乙基-2-[[1-[[(2S,4R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-4-异丙氧基-吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]-3,3-二甲基-环丁烷羰基]-甲基-氨基]戊酰基]-甲基-氨基]-4-氧代-丁酸
aa434	Fmoc-Hyp(cBu)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-(环丁氧基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]-3,3-二甲基-环丁烷羰基]-甲基-氨基]-3-乙基-戊酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸

[1485]

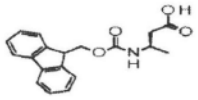
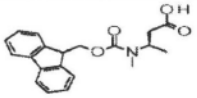
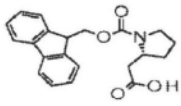
aa435	Fmoc-Hyp(cPent)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S,4R)-4-(环戊氧基)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-甲基-氨基]-3,3-二甲基-环丁烷羰基]-甲基-氨基]-3-乙基-戊酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸
aa436	Fmoc-Pro(4-cPr)-MecVal(3-Me2)-MeNva(3-Et)-MeAsp-NMe2		(3S)-4-(二甲基氨基)-3-[[(2S)-3-乙基-2-[[1-[[(6S)-5-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-羰基]-甲基-氨基]-3,3-二甲基-环丁烷羰基]-甲基-氨基]戊酰基]-甲基-氨基]-4-氧代-丁酸
aa437	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-pip		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[[1-[[(2S,4R)-4-乙氧基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]环丁烷羰基]-甲基-氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-氧代-4-(1-哌啶基)丁酸
aa438	Fmoc-Hyp(Et)-MecVal-MeGly(cPent)-MeAsp-pyrro		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[[1-[[(2S,4R)-4-乙氧基-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]环丁烷羰基]-甲基-氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-氧代-4-吡咯烷-1-基-丁酸

[1486]

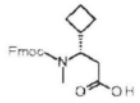
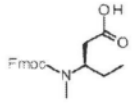
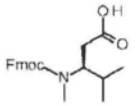
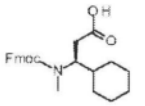
aa439	Fmoc-MeCys(AcOH)-NMe2		2-[(2R)-3-(二甲基氨基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-3-氧代-丙基]硫基-乙酸
aa440	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-MeNEt		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-[乙基(甲基)氨基]-4-氧代-丁酸
aa441	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-NEt2		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二乙基氨基)-4-氧代-丁酸
aa442	Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp-MeNnPr		(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-[甲基(丙基)氨基]-4-氧代-丁酸

[1487] [表6]

[1488]

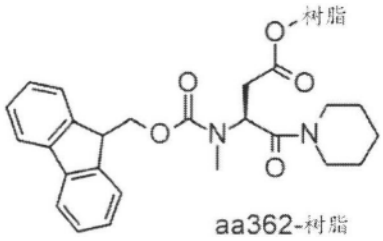
化合物编号	缩写	结构式	名称
aa370	Fmoc-D-3-Abu-OH		(3R)-3-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸
aa371	Fmoc-D-3-MeAbu-OH		(3R)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丁酸
aa372	Fmoc-D-Pro-(C#CH2)-OH		2-[(2R)-1-(9H-芴-9-基甲氧基羰基)吡咯烷-2-基]乙酸

[1489]

aa423	Fmoc-MebAla(3S-cBu)-OH		(3S)-3-环丁基-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸
aa424	Fmoc-MebAla(3R-Et)-OH		(3R)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]戊酸
aa425	Fmoc-D-MeVal-(C#CH2)-OH		(3S)-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊酸
aa426	Fmoc-MebAla(3S-cHex)-OH		(3S)-3-环己基-3-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸

[1490] 树脂的合成

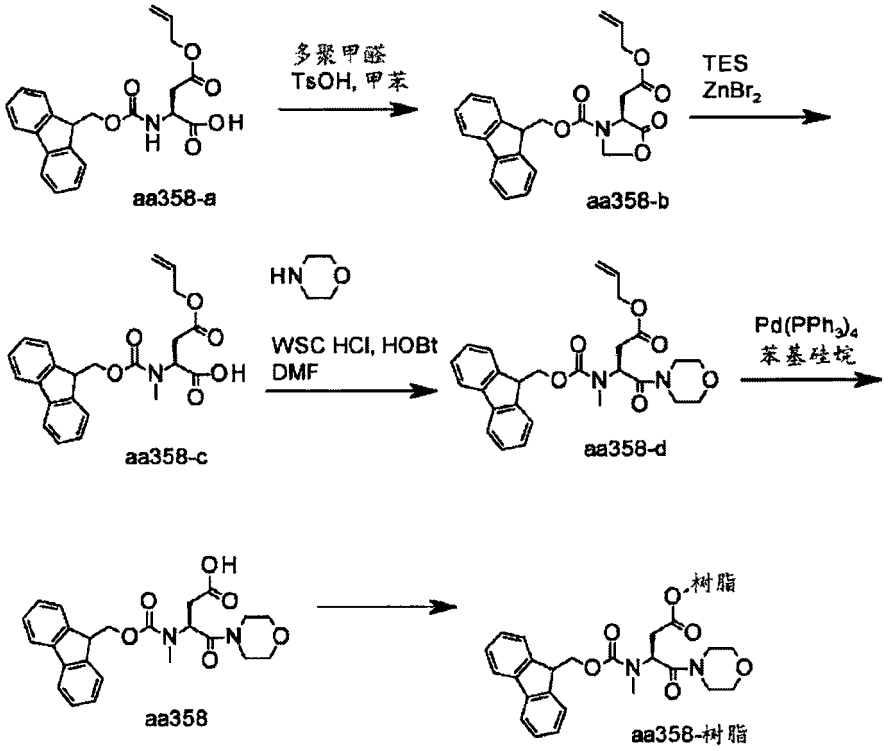
[1491] 化合物aa362-树脂的合成

[1492] 

[1493] 化合物aa362-树脂通过WO2018/225864中描述的方法合成。

[1494] 在本文中,当树脂和化合物键合时,树脂部分可以指示为“○”(圆圈)或“树脂”。2-氯三苯甲基基团可以省略。此外,为了明确树脂部分的反应点,反应部分的化学结构可以与“○”(圆圈)或“树脂”相关地指示。在上述化合物aa362-树脂的结构中,树脂上的2-氯三苯甲基基团经由酯键与MeAsp的侧链羧酸键合。

[1495] 化合物aa358-树脂的合成

[1496] 

[1497] 将Fmoc-Asp(OAl)-OH(化合物aa358-a,(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸,CAS编号146982-24-3)(200g,506mmol)、对甲苯磺酸(5.7g,0.05eq)和多聚甲醛(45.6g,3eq)与甲苯(2000mL)混合,并将混合物于110℃搅拌16小时。在减压下从反应溶液中蒸馏出溶剂,将残余物溶解于乙酸乙酯中,并将混合物用碳酸氢钠水溶液洗涤两次。将有机层经硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,0/100至30/70)纯化,以得到化合物aa358-b((4S)-5-氧代-4-(2-氧代-2-丙-2-烯氧基乙基)-1,3-噁唑烷-3-甲酸9H-芴-9-基甲酯)(175g,85%)。将该化合物与另一类似合成的批次混合,并用于以下反应。

[1498] LCMS(ESI)m/z=408(M+H)+

[1499] 保留时间:1.407分钟(分析条件SMD方法_20)

[1500] 将化合物aa358-b(100g,245mmol)、溴化锌($ZnBr_2$)(110g,496mmol)和TES(56g,481.6mmol)的DCM(1L)混合溶液在氮气氛中于室温搅拌48小时。将四批相同规模的反应溶

液混合,并在减压下蒸馏出溶剂。将残余物溶解于TBME中并用0.5M磷酸盐缓冲液(pH＝约7.5)萃取10次。将水层合并,用5N盐酸调节至pH 2,并用乙酸异丙酯(IPAC)萃取两次。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,并且在减压下蒸馏出溶剂。为了去除IPAC,重复将TBME添加至所得残余物中并在减压下蒸馏掉溶剂的过程6次,并由此获得化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(270g,54%)。

[1501] LCMS(ESI)m/z＝410(M+H)+

[1502] 保留时间:1.956分钟(分析条件SMD方法_05)

[1503] 将WSCI·HCl(0.506g,2.64mmol)溶解于DMF(4.4mL)中,然后添加HOBt(0.356g,2.64mmol)、化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)Fmoc-MeAsp(OAl)-OH)(0.9g,2.2mmol),并将混合物于0℃搅拌10分钟。将吗啉(0.23mL,2.64mmol)滴加至反应溶液中并将混合物于0℃搅拌1小时。将乙酸乙酯(9mL)添加至反应溶液中,将混合物用0.5N盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液/水(1/1)和饱和盐水/水(1/1)洗涤,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa358-d(522mg,50%)。

[1504] LCMS(ESI)m/z＝479(M+H)+

[1505] 保留时间:0.87分钟(分析条件SQDFA05)

[1506] 将四(三苯基膦)钯(0)(10.8mg,0.0093mmol)添加至化合物aa358-d(446mg,0.932mmol)的DCM(1.86mL)溶液中,并且进一步滴加苯基硅烷(0.081mL,0.653mmol),并将混合物于室温搅拌30分钟。将反应溶液用TBME稀释,并添加5%碳酸氢钠水溶液。去除有机层,将磷酸(548mg)添加至水层中,并将混合物用TBME萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa358(321mg,79%)。

[1507] LCMS(ESI)m/z＝439(M+H)+

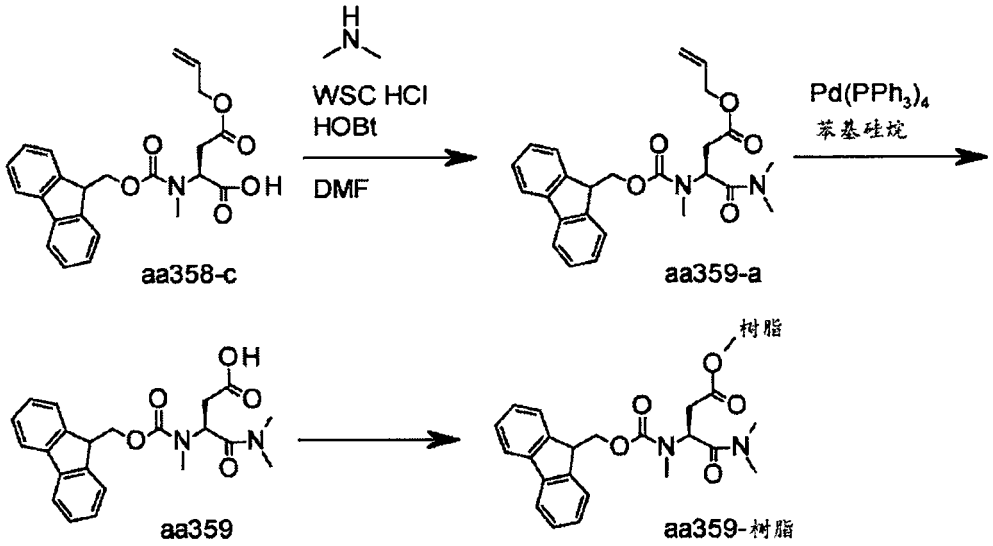
[1508] 保留时间:0.69分钟(分析条件SQDFA05)

[1509] 用于使Fmoc氨基酸负载在树脂上的反应根据WO2013/100132或WO2018/225864中描述的方法进行。将2-氯三苯甲基氯树脂(1.60mmol/g,100至200目,1%DVB,1g,1.6mmol)和脱水二氯甲烷(13.3mL)置于配备有过滤器的反应容器中,并于室温摇动10分钟。在通过施加氮气压力去除二氯甲烷后,将通过将脱水甲醇(0.259mL,6.4mmol)和DIPEA(0.671mL,3.84mmol)添加至化合物aa358(317mg,0.723mmol)的脱水二氯甲烷(13.3mL)溶液中而获得的混合溶液添加至反应容器中,并将反应容器摇动30分钟。在通过施加氮气压力去除反应溶液后,将通过将脱水甲醇(1.99mL)和DIPEA(0.671mL)添加至脱水二氯甲烷(13.3mL)中而获得的混合溶液添加至反应容器中,并将反应容器摇动1小时30分钟。在通过施加氮气压力去除反应溶液后,将二氯甲烷添加至反应容器中,将反应容器摇动5分钟,且然后通过施加氮气压力去除反应溶液。将该利用二氯甲烷的树脂洗涤操作再重复2次,并将所得树脂在减压下干燥过夜,以得到化合物aa358-树脂(1.22g,0.37mmol/g)。

[1510] 如下计算树脂上负载的氨基酸的量。将所得化合物aa358-树脂(10.4mg)置于反应容器中,添加DMF(2mL),并将反应容器于室温摇动1小时。然后,添加DBU(40μL),并将反应容器于30℃摇动30分钟。然后,将DMF(8mL)添加至反应混合物中,并用DMF(11.5mL)稀释1mL溶液。测量所得稀释溶液的吸光度(294nm)(用Shimadzu UV-1600PC(池长1.0cm)测量),并因此负载的化合物aa358-树脂的计算量为0.370mmol/g。

[1511] 具有不同负载量的另一类似合成批次也用于肽合成中。

[1512] 化合物aa359-树脂的合成

[1513] 

[1514] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(1.5g,3.66mmol)作为原料,使用二甲胺的THF溶液(2mol/L)代替吗啉,以与化合物aa358-d的合成相同的方式获得化合物aa359-a(1.47g,92%)。

[1515] LCMS(ESI)m/z=437(M+H)+

[1516] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA05)

[1517] 使用所得化合物aa359-a(1.4g,3.21mmol),以与化合物aa358的合成相同的方式获得化合物aa359(1.30g,quant.)。

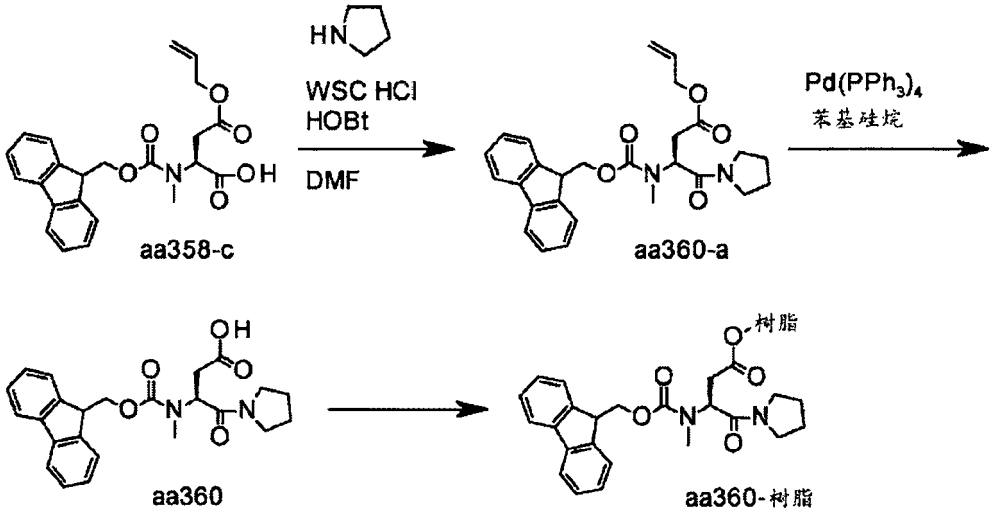
[1518] LCMS(ESI)m/z=397(M+H)+

[1519] 保留时间:0.70分钟(分析条件SQDFA05)

[1520] 使用所得化合物aa359(1.21g,3.05mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa359-树脂(4.45g,负载量0.318mmol/g)。

[1521] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

[1522] 化合物aa360-树脂的合成

[1523] 

[1524] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-

丙-2-烯氧基丁酸)(30g,73.3mmol)作为原料,使用吡咯烷代替吗啉,以与化合物aa358-d的合成相同的方式获得化合物aa360-a(30.7g,91%)。

[1525] LCMS(ESI)m/z=463(M+H)+

[1526] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA05)

[1527] 使用所得化合物aa360-a(30.7g,66.4mmol),以与化合物aa358的合成相同的方式获得化合物aa360(26.2g,93%)。

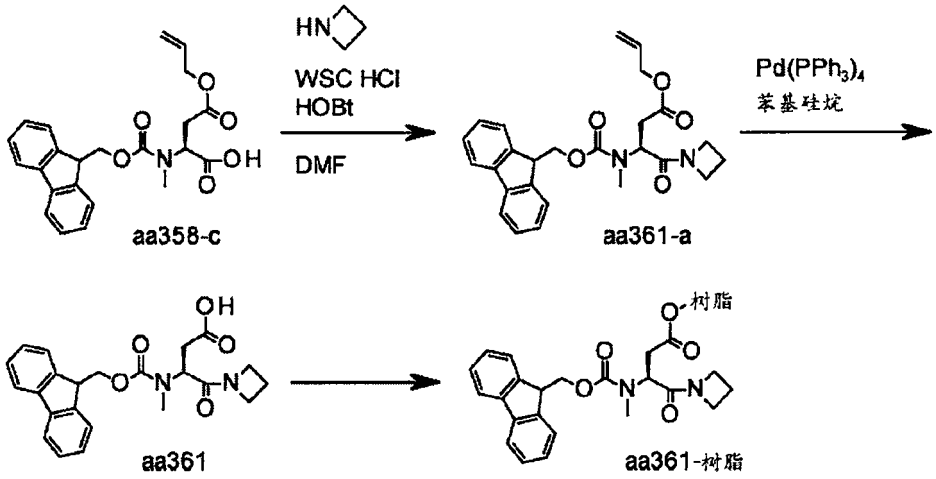
[1528] LCMS(ESI)m/z=423(M+H)+

[1529] 保留时间:0.71分钟(分析条件SQDFA05)

[1530] 使用所得化合物aa360(24.6g,58.2mmol),以与化合物aa358-树脂(84.1g,负载量0.5216mmol/g)的合成相同的方式获得化合物aa360-树脂。

[1531] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

[1532] 化合物aa361-树脂的合成

[1533] 

[1534] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(1.5g,3.66mmol)作为原料,使用氮杂环丁烷代替吗啉,以与化合物aa358-a的合成相同的方式获得化合物aa361-a(1.41g,86%)。

[1535] LCMS(ESI)m/z=449(M+H)+

[1536] 保留时间:0.86分钟(分析条件SQDFA05)

[1537] 使用所得化合物aa361-a(1.4g,3.12mmol),以与化合物aa358的合成相同的方式获得化合物aa361(1.14g,89%.)。

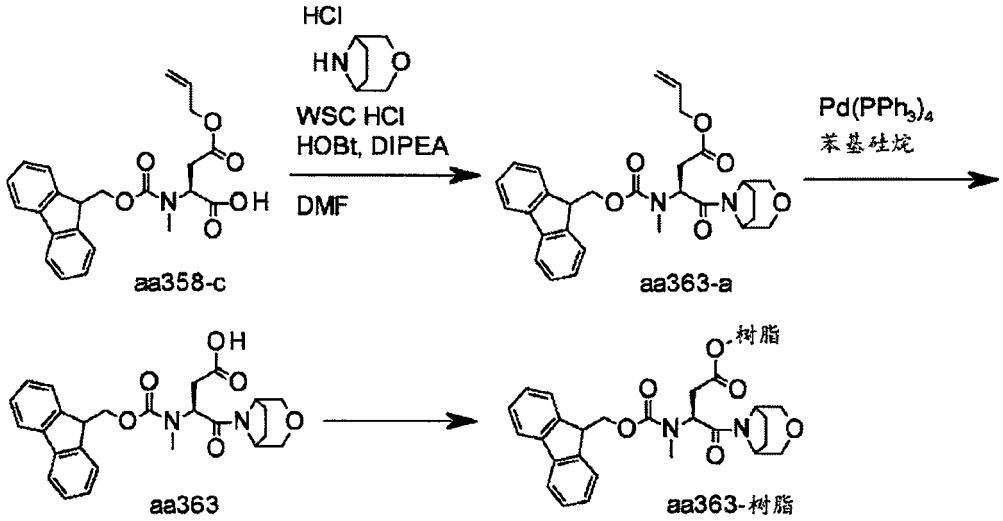
[1538] LCMS(ESI)m/z=409(M+H)+

[1539] 保留时间:0.69分钟(分析条件SQDFA05)

[1540] 使用所得化合物aa361(1.05g,2.57mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa361-树脂(3.64g,负载量0.2984mmol/g)。

[1541] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

[1542] 化合物aa363-树脂的合成

[1543] 

[1544] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(5g,12.21mmol)作为原料,使用(1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐和1eq DIPEA(基于胺,代替吗啉),以与化合物aa358-d的合成相同的方式获得化合物aa363-a(5.8g,94%)。

[1545] LCMS(ESI)m/z=505(M+H)+

[1546] 保留时间:0.87分钟(分析条件SQDFA05)

[1547] 使用所得化合物aa363-a(5.8g,11.49mmol),以与化合物aa358的合成相同的方式获得化合物aa363(5.1g,96%)。

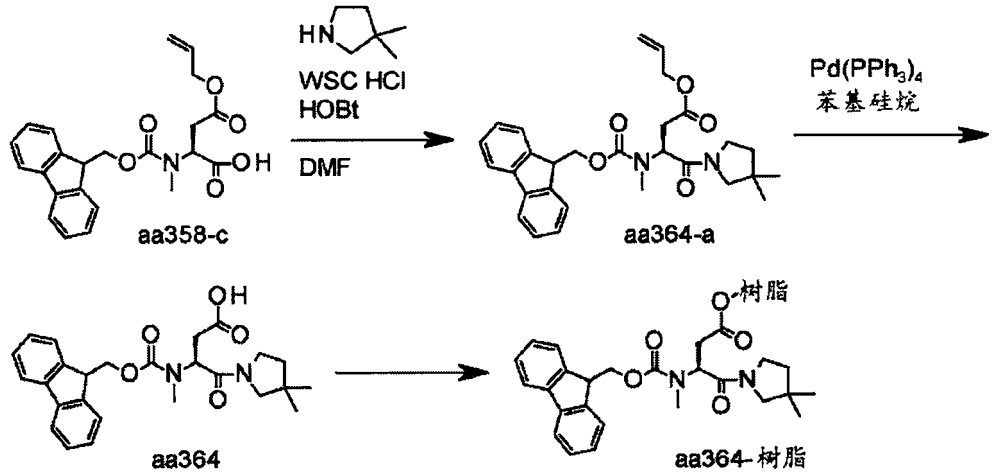
[1548] LCMS(ESI)m/z=465(M+H)+

[1549] 保留时间:0.69分钟(分析条件SQDFA05)

[1550] 使用所得化合物aa363(5.1g,10.98mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa363-树脂(18.3g,负载量0.419mmol/g)。

[1551] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

[1552] 化合物aa364-树脂的合成

[1553] 

[1554] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(0.5g,1.221mmol)作为原料,使用3,3-二甲基吡咯烷代替吗啉,以与化合物aa358-d的合成相同的方式获得化合物aa364-a(359.6mg,60%)。

[1555] LCMS(ESI)m/z=491(M+H)+

[1556] 保留时间:0.98分钟(分析条件SQDFA05)

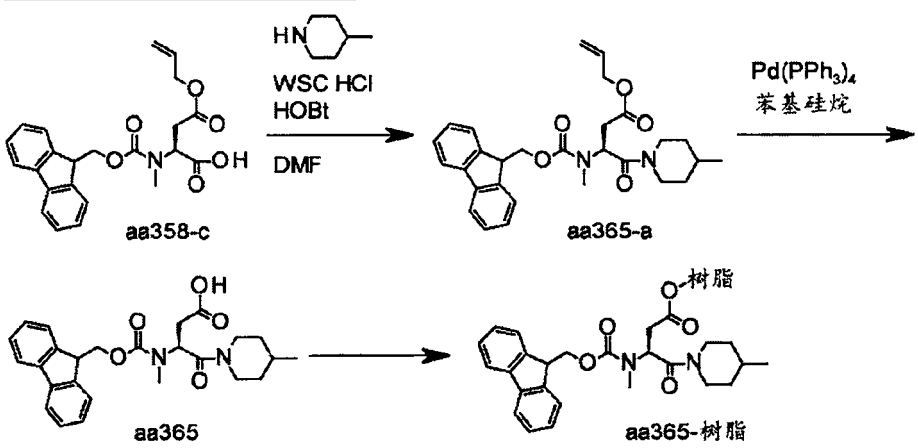
[1557] 使用所得化合物aa364-a(338mg,0.689mmol),以与化合物aa358的合成相同的方式获得化合物aa364(226.2mg,73%)。

[1558] LCMS(ESI)m/z=451(M+H)+

[1559] 保留时间:0.84分钟(分析条件SQDFA05)

[1560] 使用所得化合物aa364(226mg,0.502mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa364-树脂(731mg,负载量0.455mmol/g)。

[1561] 化合物aa365-树脂的合成

[1562] 

[1563] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(0.9g,2.198mmol)作为原料,使用4-甲基哌啶代替吗啉,以与化合物aa358-d的合成相同的方式获得化合物aa365-a的粗物质。将所得粗产物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的水-乙腈)纯化,并进一步溶解于20%乙酸乙酯-己烷中,然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,并经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa365-a(0.587g,54%)。

[1564] LCMS(ESI)m/z=491(M+H)+

[1565] 保留时间:1.02分钟(分析条件SQDFA05)

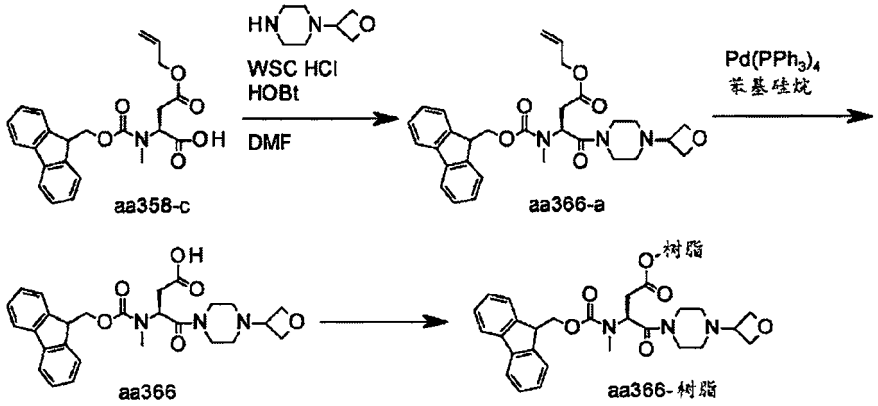
[1566] 使用所得化合物aa365-a(535mg,1.09mmol),以与化合物aa358的合成相同的方式获得化合物aa365(376.6mg,77%)。

[1567] LCMS(ESI)m/z=451(M+H)+

[1568] 保留时间:0.85分钟(分析条件SQDFA05)

[1569] 使用所得化合物aa365(364mg,0.808mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa365-树脂(1.2g,负载量0.403mmol/g)。

[1570] 化合物aa366-树脂的合成

[1571] 

[1572] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(0.4g,0.977mmol)作为原料,使用1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪代替吗啉,以与化合物aa358-d的合成相同的方式获得化合物aa366-a(466mg,89%)。

[1573] LCMS(ESI)m/z=534(M+H)+

[1574] 保留时间:0.64分钟(分析条件SQDFA05)

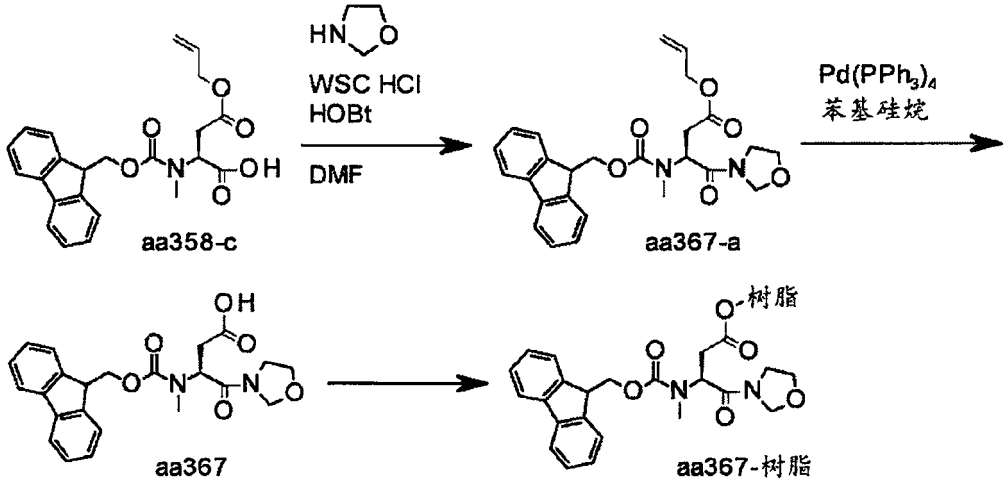
[1575] 将使用所得化合物aa366-a(466mg,0.873mmol)以与化合物aa358的合成相同的方式获得的粗产物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物aa366(385mg,89%)。

[1576] LCMS(ESI)m/z=494(M+H)+

[1577] 保留时间:0.50分钟(分析条件SQDFA05)

[1578] 使用所得化合物aa366(385mg,0.78mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa366-树脂(1.49g,负载量0.266mmol/g)。

[1579] 化合物aa367-树脂的合成

[1580] 

[1581] 使用化合物aa358-c((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)(725mg,1.77mmol)作为原料,以与化合物aa358-d的合成相同的方式获得化合物aa367-a(164mg,20%)。

[1582] LCMS(ESI)m/z=465(M+H)+

[1583] 保留时间:0.86分钟(分析条件SQDFA05)

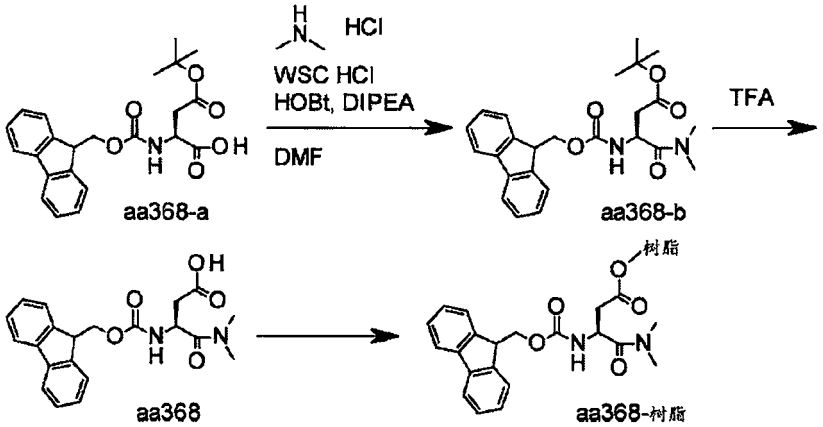
[1584] 使用所得化合物aa367-a(146.4mg,0.315mmol),以与化合物aa358的合成相同的方式获得化合物aa367(111mg,83%)。还添加另一类似合成的批次,并进行以下反应。

[1585] LCMS(ESI)m/z＝425(M+H)+

[1586] 保留时间:0.69分钟(分析条件SQDFA05)

[1587] 使用所得化合物aa367(0.25g,0.589mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa367-树脂(1.06g,负载量0.283mmol/g)。

[1588] 化合物aa368-树脂的合成

[1589] 

[1590] 在氮气氛中将二甲胺盐酸盐(0.991g,12.15mmol)、WSCI·HCl(2.8g,14.58mmol)和DIPEA(2.117mL,12.15mmol)于0℃依次添加至Fmoc-Asp(OtBu)-OH(化合物aa368-a),N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-天冬氨酸4-叔丁酯,CAS编号71989-14-5)(5g,12.15mmol)和HOBt一水合物(2.047g,13.37mmol)的DMF(24.3mL)溶液中,并将混合物于0℃搅拌50分钟。将乙酸乙酯/己烷(1/1,100mL)和饱和盐水/水(1/1,50mL)添加至反应溶液中,并分离有机层。将所得有机层依次用饱和氯化铵水溶液、水、饱和盐水洗涤,并经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物aa368-b(5.02g,94%)。

[1591] LCMS(ESI)m/z＝439(M+H)+

[1592] 保留时间:1.03分钟(分析条件SQDAA05)

[1593] 进行将甲苯(150mL)添加至化合物aa368-b(5g,11.4mmol)中并在减压下蒸馏出溶剂的操作三次。将残余物溶解于DCM(5.06mL)中,在氮气氛中于0℃滴加TFA(10.13mL,137mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。将反应溶液冷却至0℃,添加乙醚(10.1mL),并滴加8N氢氧化钠水溶液(17.1mL)。此外,添加饱和磷酸二氢钠水溶液(7.6mL)和水(5mL)。用乙酸乙酯萃取该溶液,用饱和磷酸二氢钠水溶液/水(1/1)洗涤所得有机层,经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa368(2.63g,60%)。

[1594] 该化合物不经进一步纯化而用于下一反应。

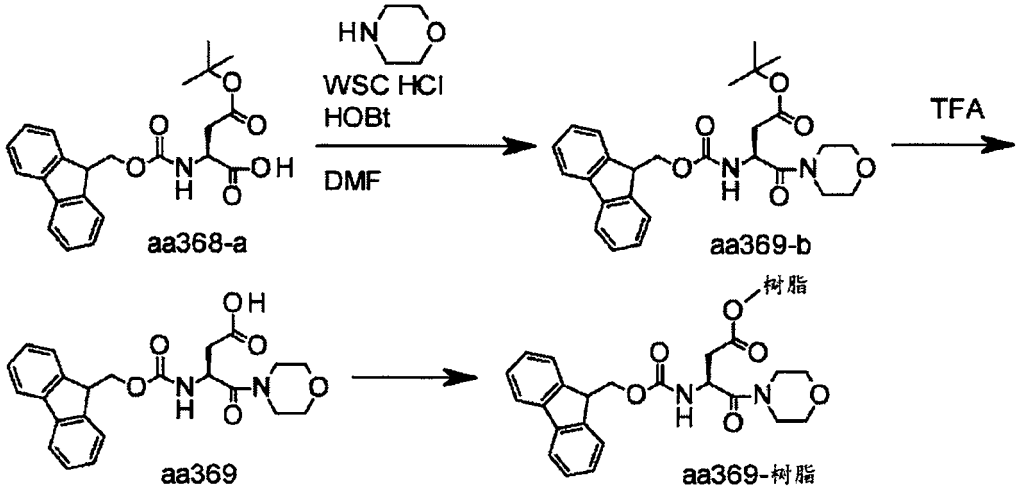
[1595] LCMS(ESI)m/z＝383(M+H)+

[1596] 保留时间:0.80分钟(分析条件SQDAA05)

[1597] 使用所得化合物aa368(2.367g,6.19mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa368-树脂(9.07g,负载量0.399mmol/g)。

[1598] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

[1599] 化合物aa369-树脂的合成

[1600] 

[1601] 使用化合物aa368-a(1g,2.43mmol)作为原料,使用吗啉代替二甲胺盐酸盐和DIPEA,以与化合物aa368-b的合成相同的方式获得化合物aa369-b(713mg,61%)。

[1602] LCMS(ESI)m/z=481(M+H)+

[1603] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA05)

[1604] 使用所得化合物aa369-b(400mg,0.832mmol),以与化合物aa368的合成相同的方式获得化合物aa369(353.4mg,100%),条件是使用三乙胺代替8N氢氧化钠水溶液进行后处理。

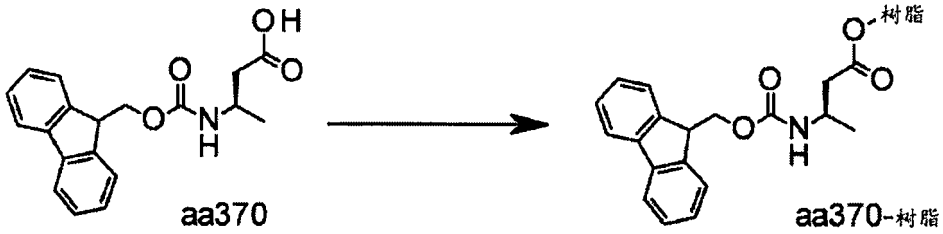
[1605] LCMS(ESI)m/z=425(M+H)+

[1606] 保留时间:0.66分钟(分析条件SQDFA05)

[1607] 使用所得化合物aa369(326mg,0.768mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa369-树脂(1.21g,负载量0.415mmol/g)。

[1608] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

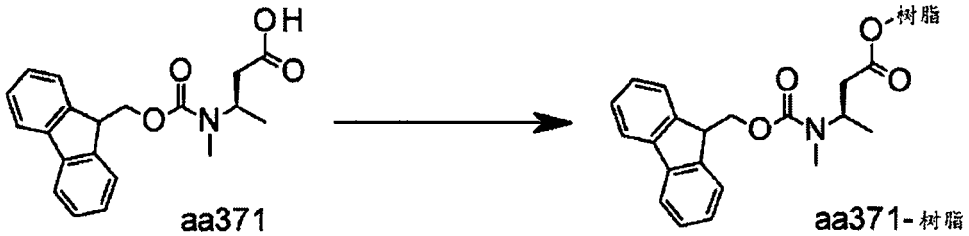
[1609] 化合物aa370-树脂的合成

[1610] 

[1611] 使用从商业供应商购买的化合物aa370(7.1g,21.82mmol)和2-氯三苯甲基氯树脂(1.6mmol/g,100至200目,1%DVB,27.25g,43.6mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa370-树脂(33.44g,负载量0.598mmol/g)。

[1612] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

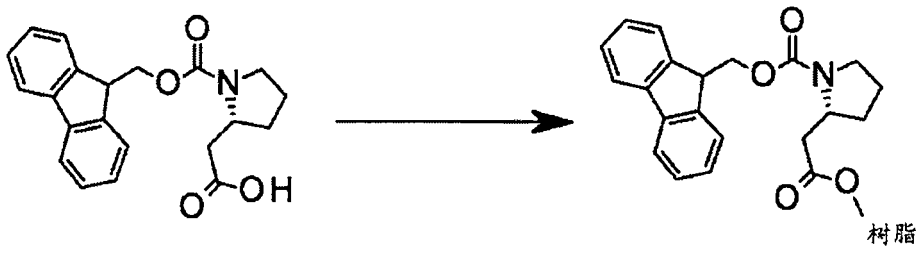
[1613] 化合物aa371-树脂的合成

[1614] 

[1615] 使用从商业供应商购买的化合物aa371(11.5g,33.9mmol)和2-氯三苯甲基氯树脂(1.69mmol/g,100至200目,1%DVB,50g,84.5mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa371-树脂(58.95g,负载量0.536mmol/g)。

[1616] 本实例的肽合成中也使用了负载量不同的另一类似合成的批次。

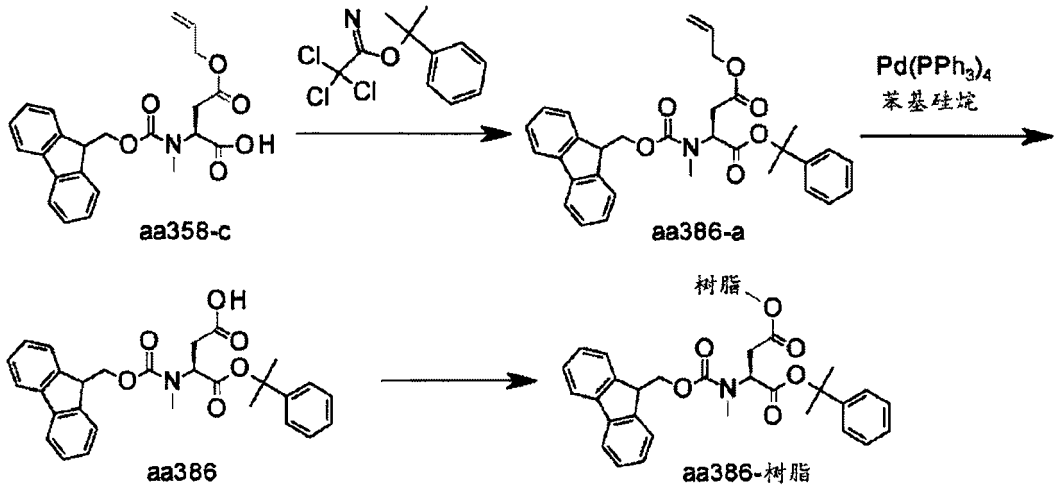
[1617] 化合物aa372-树脂的合成

[1618] 

aa372 aa372-树脂

[1619] 使用从商业供应商购买的化合物aa372(1g,2.85mmol)和2-氯三苯甲基氯树脂(1.6mmol/g,100至200目,1%DVB,7g,21.39mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa372-树脂(7.19g,负载量0.377mmol/g)。

[1620] 化合物aa386的合成

[1621] 

aa358-c aa386-a aa386 aa386-树脂

[1622] 将2,2,2-三氯乙酰基亚氨酸2-苯基丙-2-基酯(2.74g,9.77mmol)的DCM溶液添加至化合物aa358-c(2g,4.88mmol)的DCM(15mL)溶液中,并将混合物于室温搅拌2小时。在减压下从反应溶液中蒸馏出溶剂,并将所得残余物通过反相柱色谱法纯化,以得到化合物aa386-a(2.10g,81%)。

[1623] LCMS(ESI)m/z=550.3(M+Na)+

[1624] 保留时间:0.76分钟(分析条件SQDAA50)

[1625] 在氮气氛中,将四(三苯基膦)钯(0)(0.046g,0.04mmol)和苯基硅烷(0.343mL,2.79mmol)于室温添加至化合物aa386-a(2.1g,3.98mmol)的DCM(15mL)溶液中并搅拌混合物1小时。将反应溶液用TBME和5%碳酸氢钠水溶液稀释,在减压下蒸馏出溶剂,并将所得残余物通过反相柱色谱法纯化,以得到化合物aa386(1.67g,86%)。

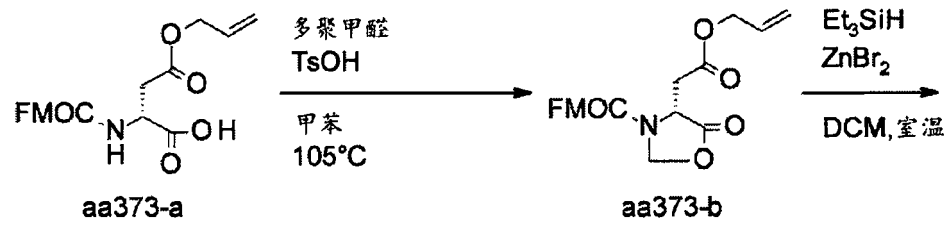
[1626] LCMS(ESI)m/z=510(M+Na)+

[1627] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

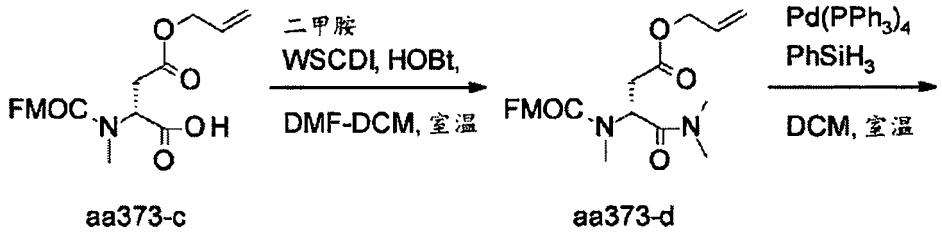
[1628] 使用所得化合物aa386(1.17g,2.4mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方

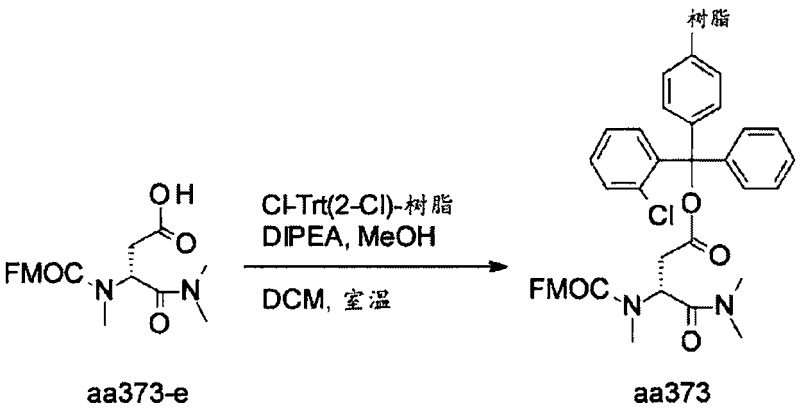
式获得化合物aa386-树脂(3.6g,0.377mmol/g)。

[1629] 化合物aa373-树脂的合成



[1630]





[1631] 在氮气氛中,将aa373-a(20g,50.58mmol)、多聚甲醛(4.56g,151.74mmol)和对甲苯磺酸(0.09g,0.5mmol)的甲苯(500mL)悬浮液于105℃搅拌16小时。在将反应混合物冷却至室温后,在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于叔丁基甲基醚中,用碳酸钠水溶液洗涤,并将有机相经硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa373-b(20g,90%)。

[1632] LCMS(ESI)m/z=408(M+H)+

[1633] 保留时间:1.05分钟(分析条件SMD方法_02)

[1634] 在氮气氛中,将溴化锌(11.06g,49.09mmol)添加至aa373-b(20g,49.09mmol)和三乙基硅烷(11.42g,98.18mmol)的DCM(200mL)溶液中。将反应混合物于室温搅拌48小时,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于碳酸钾水溶液中并用己烷洗涤两次。将水相用盐酸调节至pH 2,且然后用乙酸乙酯萃取3次。在将有机相经硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa373-c(15g,93%)。

[1635] LCMS(ESI)m/z=410(M+H)+

[1636] 保留时间:0.98分钟(分析条件SMD方法_02)

[1637] 将HOBt(5.7g,42.18mmol)添加至aa373-c(15.7g,38.35mmol)的DMF(110mL)-DCM(32mL)溶液中,且然后添加WSCDI(8.82g,46.01mmol)。将反应混合物于室温搅拌15分钟,且然后在冰浴中冷却。经5分钟滴加二甲胺(1,90g,42.18mmol)。将反应混合物在冰冷却的同时搅拌直至反应完成,且然后添加乙酸乙酯。将所得混合物用1N盐酸、水、碳酸氢钠水溶液

和盐水洗涤。在将有机相经硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa373-d(13g,78%)。

[1638] LCMS(ESI)m/z=437(M+H)+

[1639] 保留时间:1.86分钟(分析条件SMD方法_02)

[1640] 在氮气氛中,将苯基硅烷(0.343mL,2.72mmol)滴加至aa373-d(1.70g,3.88mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.045g,0.039mmol)的DCM(7.8mL)溶液中。将反应混合物于室温搅拌30分钟,且然后用叔丁基甲基醚(17mL)稀释。将碳酸氢钠水溶液(17mL)添加至所得混合物中以淬灭反应。用水(8.5mL)萃取分离的有机相,并将DCM(17mL)添加至合并的水相中。将磷酸(1.36mL,23.31mmol)滴加至所得混合物中。在分离有机相后,用DCM(17mL)萃取水相,并用盐水(17mL)洗涤合并的有机相。在将有机相经硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa373(1.31g,85%)。

[1641] LCMS(ESI)m/z=397(M+H)+

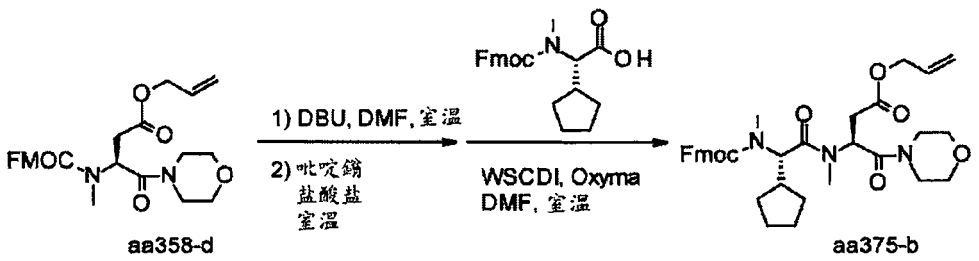
[1642] 保留时间:0.71分钟(分析条件SQDFA05)

[1643] 将2-氯三苯甲基氯树脂(1.25mmol/g,5.3g,6.62mmol)和DCM(37mL)置于配备有过滤器的反应容器(60mL)中,并于室温静置45分钟。在通过施加氮气压力去除DCM后,将化合物aa373(1.31g,3.31mmol)、DIPEA(2.77mL,15.9mmol)和甲醇(1.07mL,26.5mmol)的DCM(37mL)溶液添加至反应容器中,并将反应容器于室温摇动60分钟。通过施加氮气压力去除反应溶液后,将DIPEA(2.77mL,15.9mmol)和甲醇(7.5mL,185mmol)的DCM(37mL)溶液添加至反应容器中,并将反应容器于室温摇动90分钟。在通过施加氮气压力去除反应溶液后,添加DCM(37mL),混合,且然后通过施加氮气压力排出。将该利用DCM的树脂洗涤操作总共重复5次,并将所得树脂在减压下干燥过夜,以得到aa373-树脂(6.07g)。

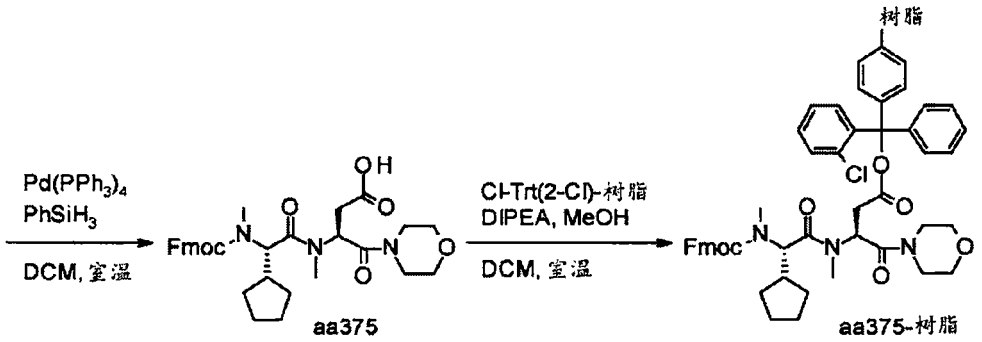
[1644] 如下计算树脂上负载的氨基酸的量。

[1645] 将所得化合物aa373-树脂(10mg)置于反应容器中,添加DMF(4mL),并将反应容器于室温摇动30分钟。然后,添加DBU(40μL),并将反应容器于30℃摇动15分钟。然后,将DMF添加至反应混合物中至10mL,并用DMF稀释80μL该溶液以使液体体积为1mL。将所得稀释溶液通过LC/MS(进样体积:5μL)分析,并且负载aa373的量由二苯并富烯的UV面积值(294nm:4211.62;304nm:3791.08)计算为0.404mmol/g。使用基于二苯并富烯在各测量日在波长294nm和304nm处的UV面积值产生的校准曲线,利用具有已知浓度的Fmoc-Gly-OH(从商业供应商购买)和DBU的混合溶液作为标准物质,将针对各波长计算的负载量的平均值视为负载树脂的量。

[1646] 化合物aa375-树脂的合成



[1647]



[1648] 在氮气氛中,将DBU(3.15mL,20.90mmol)于室温滴加至aa358-d(10g,20.90mmol)的脱水DMF(50mL)溶液中,并将混合物搅拌10分钟。将吡啶盐酸盐(2.66g,22.99mmol)于室温添加至反应混合物中,并将混合物搅拌10分钟。将单独制备的活性酯溶液(如下所述)于室温添加至反应混合物中,且然后滴加DIPEA(4.01mL,22.99mmol)。在将所得反应混合物于室温搅拌4小时15分钟后,添加乙酸乙酯(100mL)、己烷(20mL)和1N盐酸(100mL)。将所得混合物用乙酸乙酯-己烷(5:1)(有机相总量约300mL)萃取,将有机相用1N盐酸(100mL)、水(100mL)、碳酸氢钠水溶液(100mL x 2)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过正相硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化。将其溶解于TBME(100mL)中并用碳酸钾水溶液(1w/v%,50mL)洗涤。将有机相用饱和盐水/水(1/1,50mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到aa375-b(9.98g,81%)。

[1649] 活性酯溶液的制备如下。

[1650] 在氮气氛中,将脱水DMF(55mL)于室温添加至(αS)-α-[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甲基氨基]环戊烷乙酸(7.53g,19.85mmol)、WSCI·HCl(5.21g,27.2mmol)和Oxyma(3.56g,25.08mmol)的混合物中并搅拌40分钟,并将所得反应混合物用作活性酯溶液。

[1651] LCMS(ESI)m/z=618(M+H)+

[1652] 保留时间:0.96分钟(分析条件SQDFA05)

[1653] 在氮气氛中,将脱水DCM(15mL)添加至aa375-b(9.90g,16.03mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.185g,0.16mmol)的混合物中,并将该混合物于室温搅拌。将苯基硅烷(1.38mL,11.22mmol)滴加至所得溶液中。将所得反应混合物搅拌30分钟,添加TBME(100mL),且然后缓慢滴加碳酸氢钠水溶液(通过将饱和水溶液稀释2倍获得)(100mL)以淬灭反应。将所得混合物用水萃取两次(水相总量约150mL),且然后将DCM(100mL)和磷酸(5.6mL)添加至水相中。将所得混合物用DCM(有机相总量约200mL)萃取两次,将有机相用盐水(80mL x 2)洗涤并经硫酸钠干燥,在减压下蒸馏出溶剂,并将所得aa375(9.57g,quant.)用于下一反应。

[1654] LCMS(ESI)m/z=578(M+H)+

[1655] 保留时间:0.79分钟(分析条件SQDFA05)

[1656] 将2-氯三苯甲基氯树脂(1.36mmol/g,20.5g,15.07mmol)和DCM(140mL)置于配备

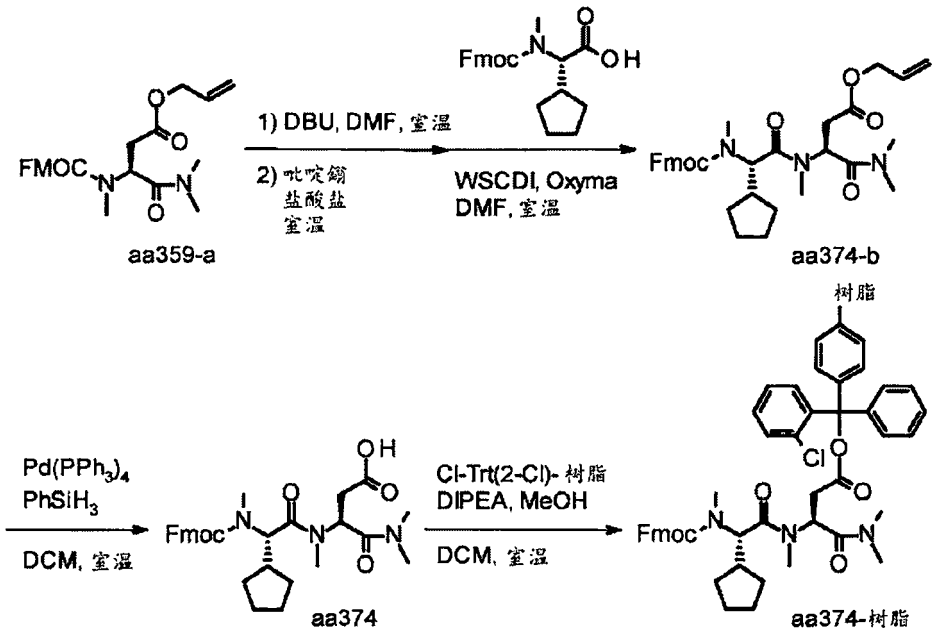
有过滤器的反应容器中,并于室温静置1小时。通过施加氮气压力去除DCM后,将化合物aa375(9.50g,16.45mmol)、甲醇(5.32mL,132mmol)和DIPEA(13.8mL,79mmol)的DCM(140mL)溶液添加至反应容器中,并将反应容器于25℃以60rpm摇动60分钟。在通过施加氮气压力去除反应溶液后,将甲醇(20mL,493mmol)和DIPEA(13.8mL,79mmol)的DCM(140mL)溶液添加至反应容器中,并将反应容器于25℃以60rpm摇动60分钟。在通过施加氮气压力去除反应溶液后,添加DCM(140mL),混合,且然后通过施加氮气压力排出。将该利用DCM的树脂洗涤操作总共重复5次,并将所得树脂在减压下干燥1天,以得到aa375-树脂(26.89g)。

[1657] 如下计算树脂上负载的氨基酸的量。

[1658] 将所得化合物aa375-树脂(10mg)置于反应容器中,添加DMF(2mL),并使混合物于室温静置1小时。然后,添加DBU(40μL),并将反应容器于25℃摇动30分钟。然后,将DMF(8mL)添加至反应混合物中,并用DMF(11.5mL)稀释1mL该溶液。测量所得稀释溶液的吸光度(294nm)(用Shimadzu UV-1600PC(池长1.0cm)测量),并因此负载的化合物aa375的量计算为0.415mmol/g。

[1659] 化合物aa374-树脂的合成

[1660]



[1661] 使用aa359-a作为原料,以与化合物aa0375-b的合成相同的方式获得aa074-b(5.0g,43%)。

[1662] LCMS(ESI)m/z=576.5(M+H)+

[1663] 保留时间:1.02分钟(分析条件SQDFA05)

[1664] 使用所得aa374-b,在与化合物aa375的合成相同的反应条件下获得aa074(0.786g,92%)。

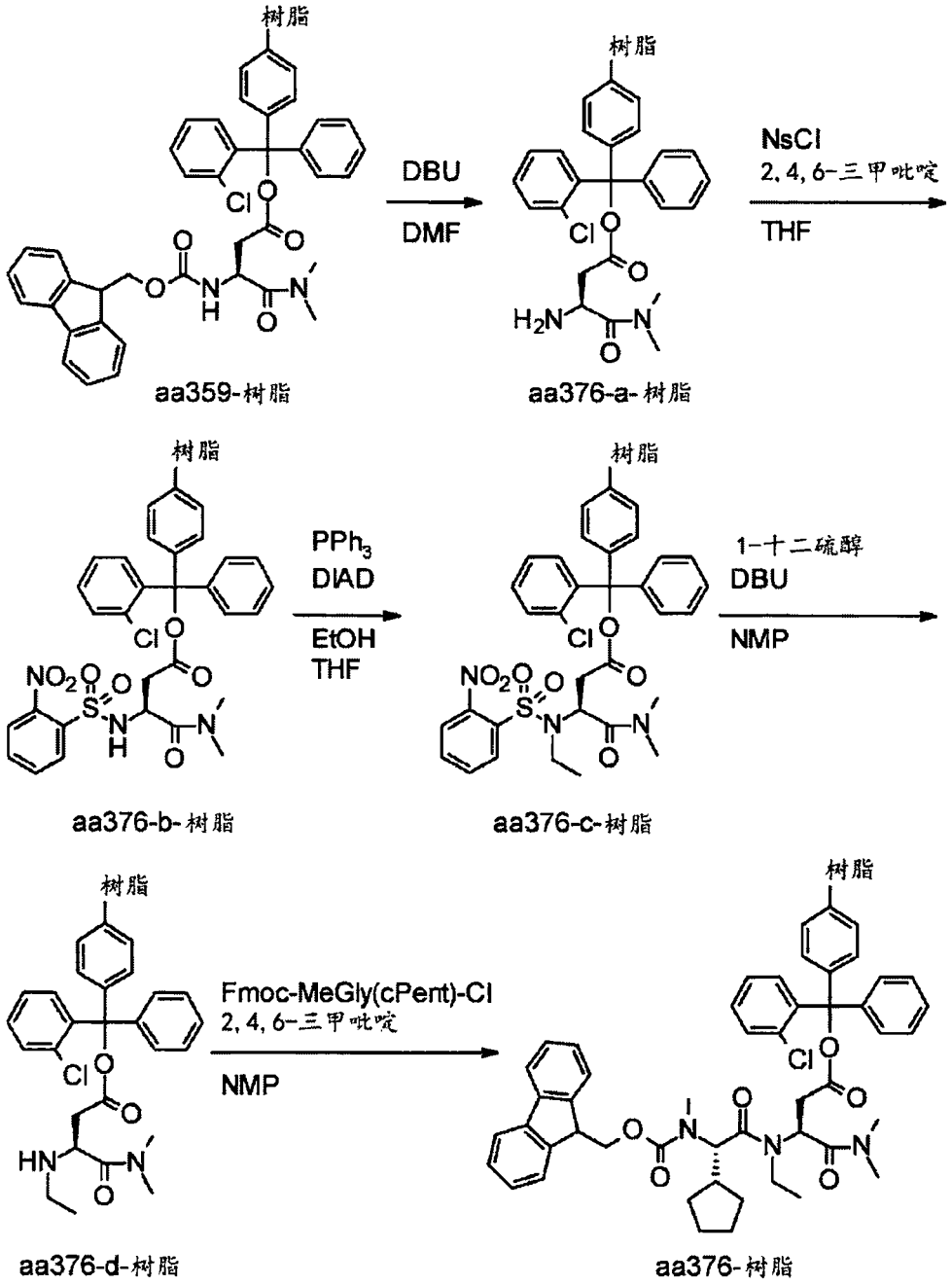
[1665] LCMS(ESI)m/z=536(M+H)+

[1666] 保留时间:0.85分钟(分析条件SQDFA05)

[1667] 使用所得aa374,在与化合物aa375-树脂的合成相同的反应条件下获得aa374-树脂(2.72g)。以与aa375-树脂相同的方式计算的负载量为0.345mmol/g。

[1668] 化合物aa376-树脂的合成

[1669]



[1670] 将化合物aa359-树脂(10g,0.362mmol/g,3.62mmol)和DCM(100mL)添加至配备有过滤器的反应容器中以使树脂溶胀。去除DCM后,用DMF(100mL)洗涤树脂4次。添加DBU的DMF溶液(2%v/v,60mL),将混合物于室温摇动5分钟,且然后去除反应溶液。将树脂用NMP(100mL)洗涤4次,并用三乙胺盐酸盐(1.57g,11.4mmol)的DCM溶液(100mL)洗涤。将树脂用DCM(100mL)洗涤4次并用THF(100mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物aa376-a。

[1671] 向其中添加对硝基苯磺酸氯(3.66g,16.5mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(6.60mL,49.6mmol)的THF溶液(100mL),并将混合物于室温摇动3小时。然后,去除反应溶液,并将树脂用THF(100mL)洗涤4次,用DCM(100mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物aa376-b。使用少量树脂负载的化合物aa376-b,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1672] LCMS(ESI)m/z=347(M+H)+

[1673] 保留时间:0.45分钟(分析条件SQDFA05)

[1674] 然后,称取6g该化合物376-b-树脂,并通过添加DCM(60mL)来溶胀。去除DCM后,用THF(42mL)洗涤树脂3次。将DIAD(2.11mL,10.9mmol)的THF溶液(20mL)添加至三苯基膦(2.85g,10.9mmol)的THF溶液(20mL)中,并将混合物摇动15分钟。向其中添加乙醇(1.27mL,21.7mmol),并使混合物静置5分钟。将其添加至树脂中,将混合物于室温摇动1小时,且然后去除反应溶液。将树脂用THF(42mL)洗涤4次,并用DCM(42mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物aa376-c。使用少量树脂负载的化合物aa376-c,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1675] LCMS(ESI)m/z=375(M+H)+

[1676] 保留时间:0.56分钟(分析条件SQDFA05)

[1677] 添加DCM(60mL)以溶胀该化合物aa376-c-树脂。去除DCM后,用NMP(42mL)洗涤树脂3次。添加DBU(1.64mL,10.9mmol)的NMP溶液和1-十二硫醇(4.93mL,21.7mmol)的NMP溶液(20mL),并将混合物于40℃摇动1小时。然后,去除反应溶液,并将树脂用NMP(42mL)洗涤4次并用DCM(42mL)洗涤4次。将其用DMF(42mL)洗涤8次并用DCM(42mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物aa376-d。使用少量树脂负载的化合物aa376-d,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1678] LCMS(ESI)m/z=189(M+H)+

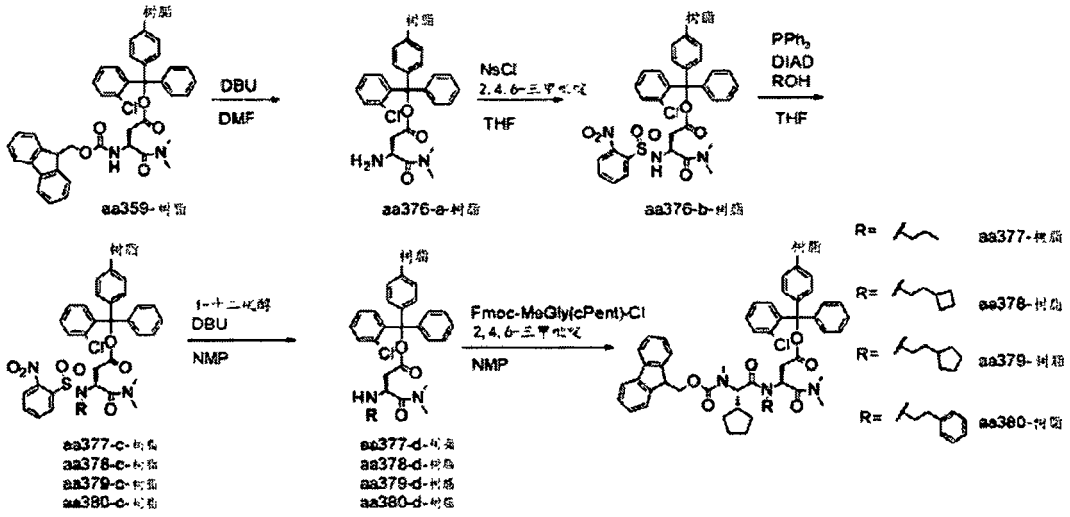
[1679] 保留时间:0.14分钟(分析条件SQDFA05)

[1680] 然后,称取5g该化合物376-d-树脂,并通过添加DCM(50mL)来溶胀。去除DCM后,用NMP(50mL)洗涤树脂4次。将化合物aa330(Fmoc-MeGly(cPent)-OH,2.75g,7.24mmol)溶解于DCM(72mL)中,向其中添加亚硫酰氯(1.32mL,18.1mmol)和DMF(0.056mL,0.724mmol),并且将混合物于室温搅拌2小时。在减压下从其中蒸馏出溶剂后,添加NMP(70mL)和2,4,6-三甲基吡啶(2.4mL,18.1mmol)。将其添加至树脂中,并将混合物于40℃摇动1.5小时。然后,去除反应溶液,并将树脂用NMP(50mL)洗涤4次并用DCM(50mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物aa376。使用少量树脂负载的化合物aa376,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1681] LCMS(ESI)m/z=551(M+H)+

[1682] 保留时间:0.86分钟(分析条件SQDFA05)

[1683] 化合物aa377-树脂、aa378-树脂、aa379-树脂和aa380-树脂的合成

[1684] 

[1685] 使下表7所示的醇代替乙醇与aa376-c-树脂以与aa376-b-树脂相同的方式反应，并因此获得树脂负载的aa377-c至aa380-c。使用它们，以与aa376-d-树脂相同的方式获得树脂负载的aa377-d至aa380-d。使用它们，以与aa376-树脂相同的方式合成树脂负载的aa377至aa380。使用少量树脂负载的化合物aa377至aa380，通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸，并通过LC/MS验证结构。

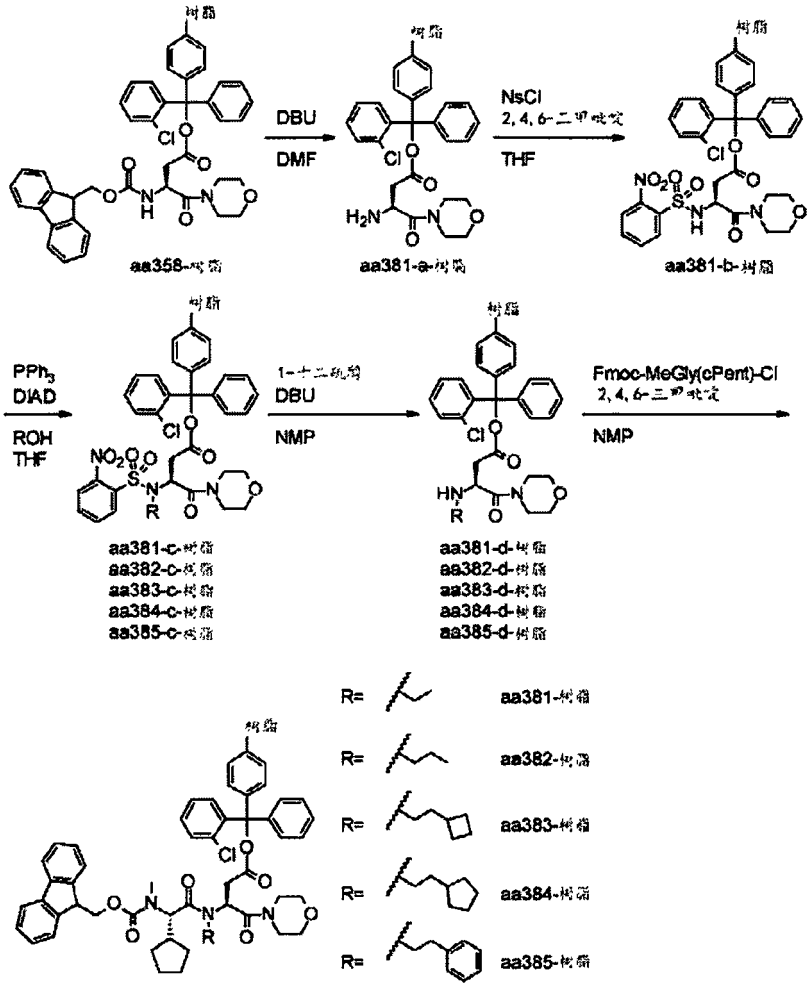
[1686] [表7]

[1687]

预期产物	醇	LCMS (ESI) m/z (M+H)+	保留时间 （分析条件 SQDFA05）
化合物 aa377-树脂	1-丙醇	565	0.92 Min
化合物 aa378-树脂	2-环丁基乙醇	605	1.03 Min
化合物 aa379-树脂	2-环戊基乙醇	619	1.07 Min
化合物 aa380-树脂	2-苯基乙醇	627	1.01 Min

[1688] 化合物aa381-树脂、aa382-树脂、aa383-树脂、aa384-树脂和aa385-树脂的合成

[1689]



[1690] 使用aa358-树脂代替aa359-树脂,以与aa376-a-树脂相同的方式获得树脂负载的aa381-a。使用该化合物,以与aa376-b-树脂相同的方式获得树脂负载的aa381-b。使用该化合物,以与aa376-c-树脂相同的方式或者使用下表8中所示的醇代替乙醇与该化合物反应,获得树脂负载的aa381-c至aa385-c。使用这些化合物,以与aa376-d-树脂相同的方式获得树脂负载的aa381-d至aa385-d。使用这些化合物,以与aa376-树脂相同的方式合成树脂负载的aa381至aa385。使用少量树脂负载的化合物aa381至aa385,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

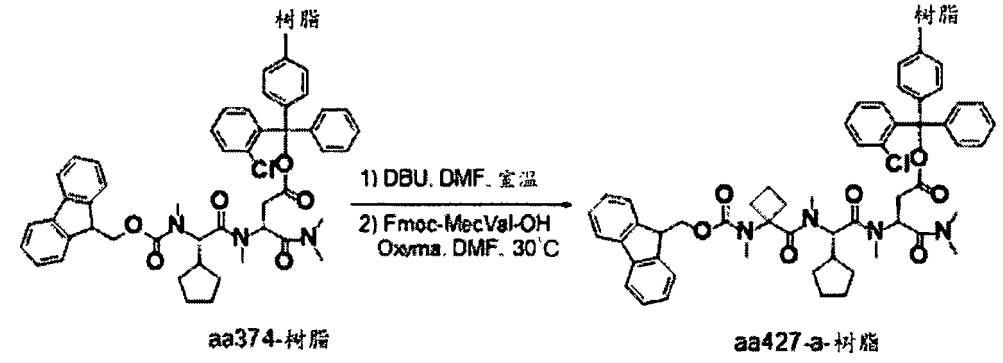
[1691] [表8]

[1692]

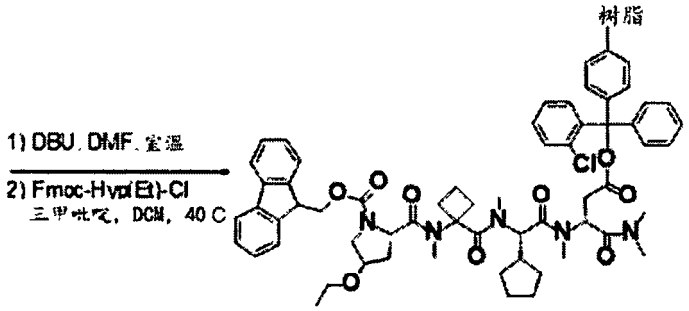
预期产物	醇	LCMS(ESI) m/z (M+H)+	保留时间 (分析条件 SQDFA05)
化合物 aa381-树脂	乙醇	593	0.85
化合物 aa382-树脂	1-丙醇	607	0.91
化合物 aa383-树脂	2-环丁基乙醇	647	1.02
化合物 aa384-树脂	2-环戊基乙醇	661	1.06
化合物 aa385-树脂	2-苯基乙醇	669	1.00

[1693] 化合物aa427-树脂的合成

[1694]



aa374-树脂 aa427-a-树脂



aa427-树脂

[1695] 将aa374-树脂(0.420mmol/g,10g)置于配备有过滤器的反应容器中,添加二氯甲烷(100mL),并将混合物于室温摇动5分钟以使树脂溶胀。在用过滤器去除二氯甲烷后,用DMF(100mL)洗涤树脂4次。随后,将2%DBU/DMF溶液(de-Fmoc溶液:60mL)添加至树脂中,并将混合物于室温摇动10分钟以进行Fmoc去除反应。在去除de-Fmoc溶液后,用DMF(100mL)洗涤树脂6次。对所得树脂进行Fmoc-MecVal-OH(化合物aa421)延伸反应。通过将由将DIC(2.63mL,16.8mmol)与Fmoc-MecVal-OH(化合物aa421,2.95g,8.40mmol)和oxyma(597mg,4.20mmol)的DMF溶液(40mL)混合而获得的溶液添加至树脂中,并将混合物于30℃摇动86小时来进行延伸反应。在用过滤器去除延伸反应的液相后,用DMF(100mL)洗涤树脂6次,并用二氯甲烷(100mL)洗涤6次并干燥,以得到aa427-a-树脂。

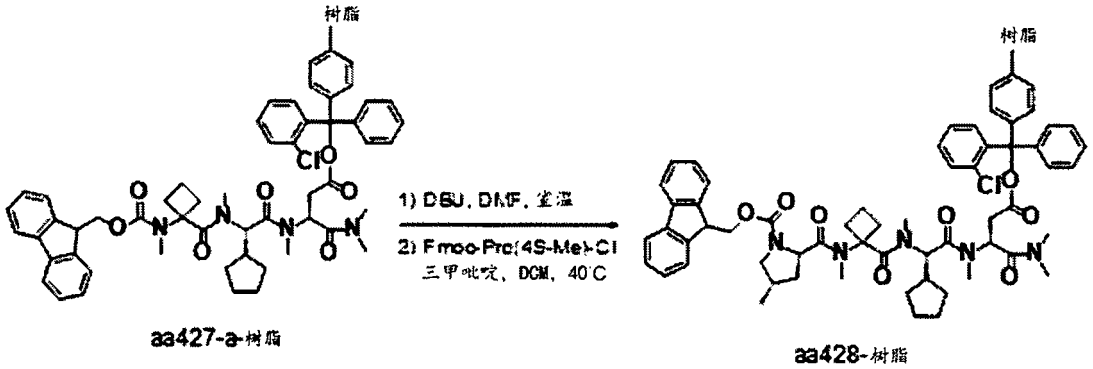
[1696] 将二氯甲烷(100mL)添加至所得aa427-a-树脂中,并将混合物于室温摇动5分钟以使树脂溶胀。在用过滤器去除二氯甲烷后,用DMF(100mL)洗涤树脂4次。随后,将2%DBU/DMF溶液(de-Fmoc溶液:60mL)添加至树脂中,并将混合物于室温摇动10分钟以进行Fmoc去除反应。在去除de-Fmoc溶液后,将树脂用DMF(100mL)洗涤6次并用二氯甲烷(100mL)洗涤6次。对所得树脂进行Fmoc-Hyp(Et)-OH(化合物aa086)延伸反应。通过首先将亚硫酰氯(3.07mL,42.0mmol)和DMF(0.131mL,1.68mmol)添加至Fmoc-Hyp(Et)-OH(化合物aa086,6.41g,16.8mmol)的DCM溶液(84mL)中,并在氮气氛中将混合物于室温搅拌4小时,进行延伸反应。在减压下蒸馏出溶剂和亚硫酰氯,以得到Fmoc-Hyp(Et)-OH的酰氯。将该酰氯溶解于DCM(100mL)中,并与三甲基吡啶(5.59mL,42.0mmol)混合,将所得溶液添加至树脂中,并将混合物于40℃摇动13小时。在用过滤器去除延伸反应的液相后,将树脂用DMF(100mL)洗涤6次,并用二氯甲烷(100mL)洗涤6次并干燥,以得到aa427-树脂。使用少量树脂负载的化合物aa427,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1697] LCMS(ESI)m/z=789(M+H)+

[1698] 保留时间:0.84分钟(分析条件SQDFA05)

[1699] 化合物aa428-树脂的合成

[1700]



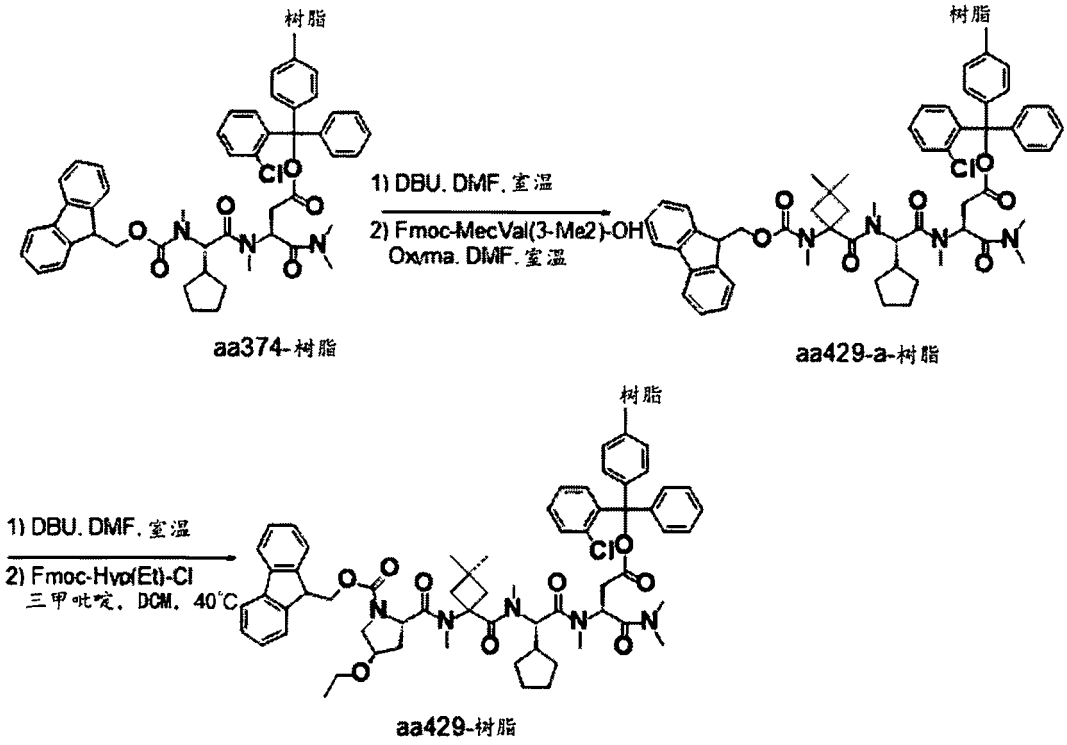
[1701] 使用aa427-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa428-树脂,不同之处在于使用Fmoc-Pro(4S-Me)-OH(化合物aa239)代替Fmoc-Hyp(Et)-OH。使用少量树脂负载的化合物aa428,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1702] LCMS(ESI)m/z=759(M+H)+

[1703] 保留时间:0.85分钟(分析条件SQDFA05)

[1704] 化合物aa429-树脂的合成

[1705]



[1706] 使用aa374-树脂,以与化合物aa427-a-树脂相同的方式获得aa429-a-树脂,不同之处在于使用Fmoc-MecVal(3-Me2)-OH(化合物aa420)代替Fmoc-MecVal-OH。

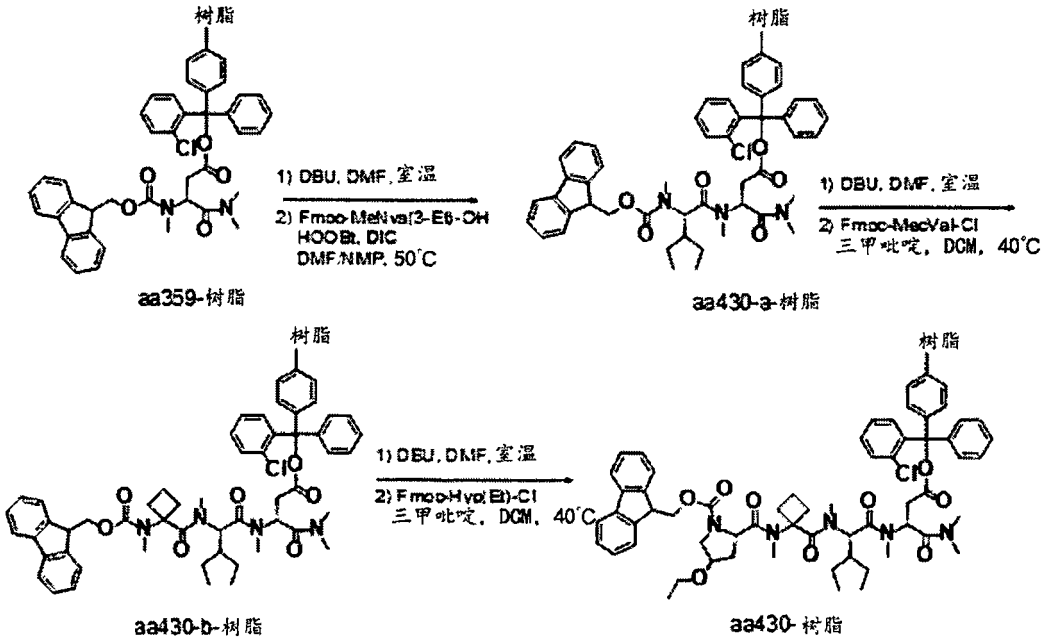
[1707] 使用所得aa429-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa429-树脂。使用少量树脂负载的化合物aa429,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1708] LCMS(ESI)m/z=817(M+H)+

[1709] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

[1710] 化合物aa430-树脂的合成

[1711]



[1712] 将aa359-树脂(0.320mmol/g,5g)置于配备有过滤器的反应容器中,添加二氯甲烷(50mL),并将混合物于室温摇动5分钟以使树脂溶胀。在用过滤器去除二氯甲烷后,用DMF(50mL)洗涤树脂4次。随后,将2%DBU/DMF溶液(de-Fmoc溶液:30mL)添加至树脂中,并将混合物于室温摇动10分钟以进行Fmoc去除反应。在去除de-Fmoc溶液后,用DMF(50mL)洗涤树脂6次。对所得树脂进行Fmoc-MeNva(3-Et)-OH(化合物aa331)延伸反应。通过向树脂中添加由将Fmoc-MeNva(3-Et)-OH(化合物aa331,2.44g,6.40mmol)和HOOBt(653mg,4.00mmol)的NMP溶液(15mL)与DIC(1.50mL,9.60mmol)的DMF溶液(15mL)混合而获得的溶液,将混合物于50℃摇动14小时,用过滤器去除延伸反应的液相,再次向树脂中添加由将Fmoc-MeNva(3-Et)-OH(化合物aa331,2.44g,6.40mmol)和HOOBt(653mg,4.00mmol)的NMP溶液(15mL)与DIC(1.50mL,9.60mmol)的DMF溶液(15mL)混合而获得的溶液,以及将混合物于50℃摇动14小时来进行延伸反应。在用过滤器去除延伸反应的液相后,用DMF(100mL)洗涤树脂4次,并用二氯甲烷(100mL)洗涤4次并干燥,以得到aa430-a-树脂。

[1713] 使用所得aa430-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa430-b-树脂,不同之处在于使用Fmoc-MecVal-OH代替Fmoc-Hyp(Et)-OH。

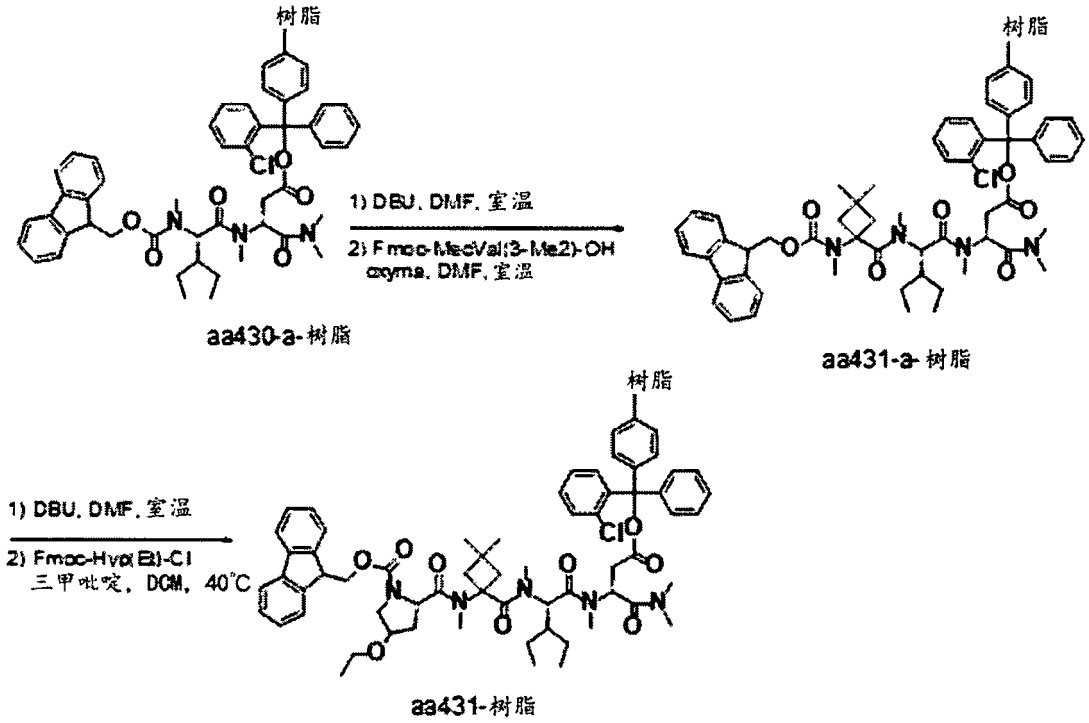
[1714] 使用所得aa430-b-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa430-树脂。使用少量树脂负载的化合物aa430,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1715] LCMS(ESI)m/z=791(M+H)+

[1716] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA05)

[1717] 化合物aa431-树脂的合成

[1718]



[1719] 使用aa430-a-树脂,以与化合物aa427-a-树脂相同的方式获得aa431-a-树脂,不同之处在于使用Fmoc-MecVal(3-Me2)-OH(化合物aa420)代替Fmoc-MecVal-OH。

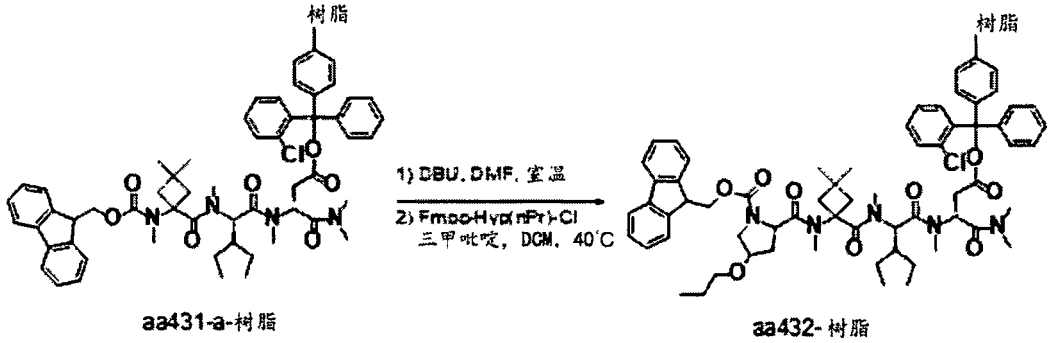
[1720] 使用所得aa431-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa431-树脂。使用少量树脂负载的化合物aa431,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1721] LCMS(ESI)m/z＝819(M+H)+

[1722] 保留时间:0.98分钟(分析条件SQDFA05)

[1723] 化合物aa432-树脂的合成

[1724]

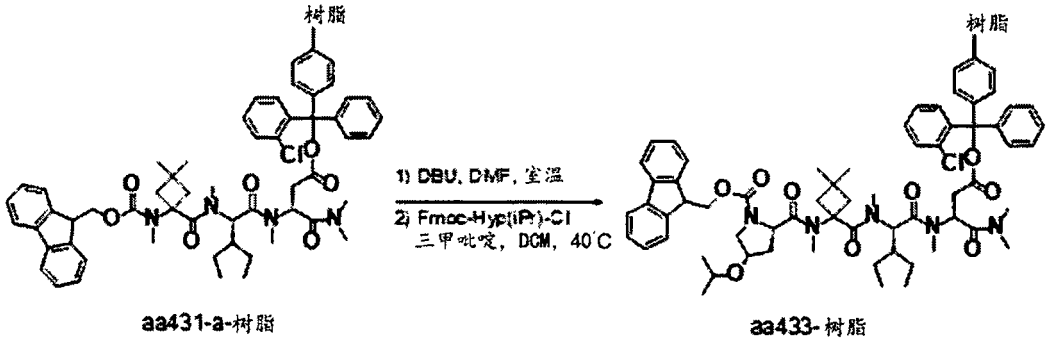


[1725] 使用aa431-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa432-树脂,不同之处在于使用Fmoc-Hyp(nPr)-OH(化合物aa246)代替Fmoc-Hyp(Et)-OH。使用少量树脂负载的化合物aa432,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1726] LCMS(ESI)m/z＝833(M+H)+

[1727] 保留时间:1.03分钟(分析条件SQDFA05)

[1728] 化合物aa433-树脂的合成

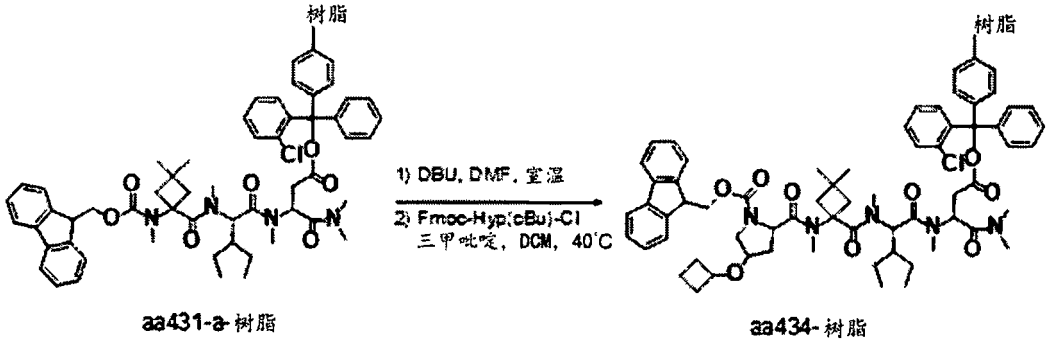
[1729] 

[1730] 使用aa431-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa433-树脂,不同之处在于使用Fmoc-Hyp(iPr)-OH(化合物aa416)代替Fmoc-Hyp(Et)-OH。使用少量树脂负载的化合物aa433,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1731] LCMS(ESI)m/z=833(M+H)+

[1732] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[1733] 化合物aa434-树脂的合成

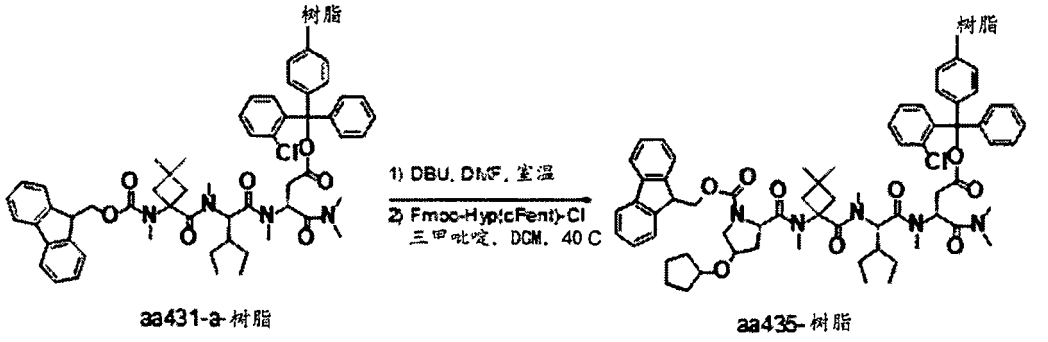
[1734] 

[1735] 使用aa431-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa434-树脂,不同之处在于使用Fmoc-Hyp(cBu)-OH(化合物aa415)代替Fmoc-Hyp(Et)-OH。使用少量树脂负载的化合物aa434,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1736] LCMS(ESI)m/z=845(M+H)+

[1737] 保留时间:1.04分钟(分析条件SQDFA05)

[1738] 化合物aa435-树脂的合成

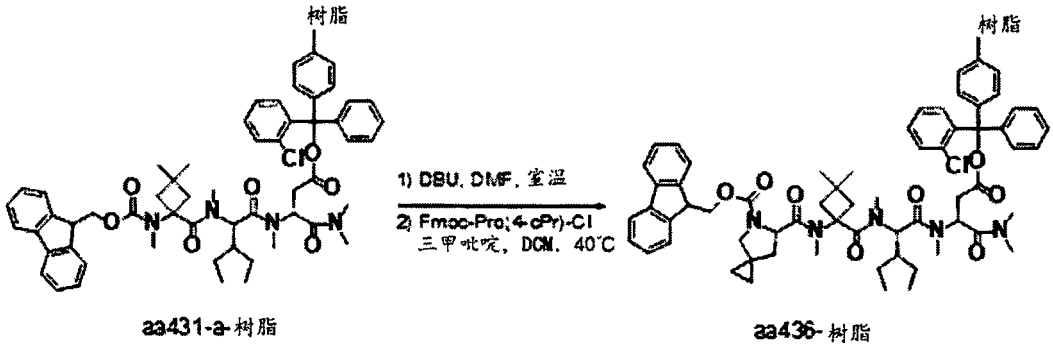
[1739] 

[1740] 使用aa431-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa435-树脂,不同之处在于使用Fmoc-Hyp(cPent)-OH(化合物aa414)代替Fmoc-Hyp(Et)-OH。使用少量树脂负载的化合物aa435,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1741] LCMS(ESI)m/z=859(M+H)+

[1742] 保留时间:1.08分钟(分析条件SQDFA05)

[1743] 化合物aa436-树脂的合成

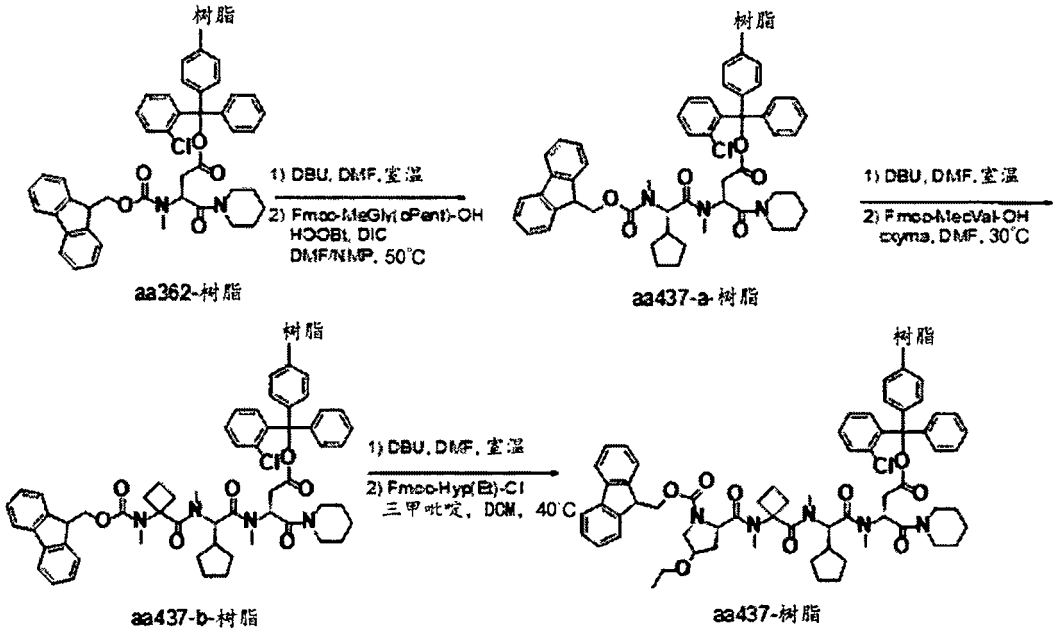
[1744] 

[1745] 使用aa431-a-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa436-树脂,不同之处在于使用Fmoc-Pro(4-cPr)-OH(化合物aa278)代替Fmoc-Hyp(Et)-OH。使用少量树脂负载的化合物aa436,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1746] LCMS(ESI)m/z=801(M+H)+

[1747] 保留时间:0.99分钟(分析条件SQDFA05)

[1748] 化合物aa437-树脂的合成

[1749] 

[1750] 使用aa362-树脂作为原料,以与化合物aa430-a-树脂相同的方式获得aa437-a-树脂,不同之处在于使用Fmoc-MeGly(cPent)-OH(化合物aa330)代替Fmoc-MeNva(3-Et)-OH。

[1751] 使用所得aa437-a-树脂,以与化合物aa427-a-树脂相同的方式获得aa437-b-树脂。

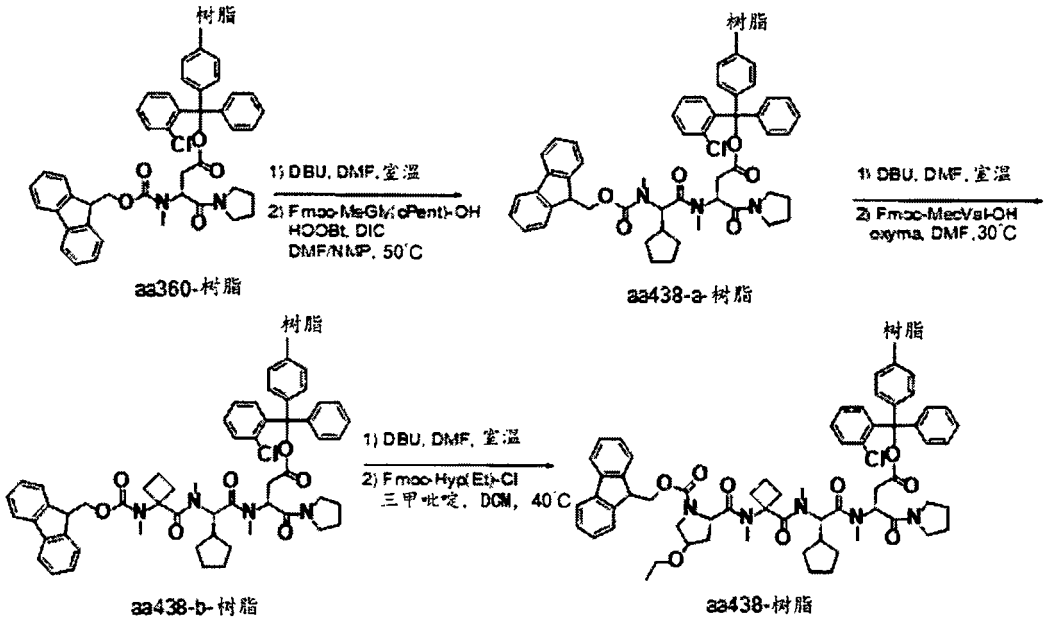
[1752] 使用所得aa437-b-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa437-树脂。使用少量树脂负载的化合物aa437,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1753] LCMS(ESI)m/z=829(M+H)+

[1754] 保留时间:0.93分钟(分析条件SQDFA05)

[1755] 化合物aa438-树脂的合成

[1756]



[1757] 使用aa360-树脂作为原料,以与化合物aa430-a-树脂相同的方式获得aa438-a-树脂,不同之处在于使用Fmoc-MeGly(cPent)-OH(化合物aa330)代替Fmoc-MeNva(3-Et)-OH。

[1758] 使用所得aa438-a-树脂,以与化合物aa427-a-树脂相同的方式获得aa438-b-树脂。

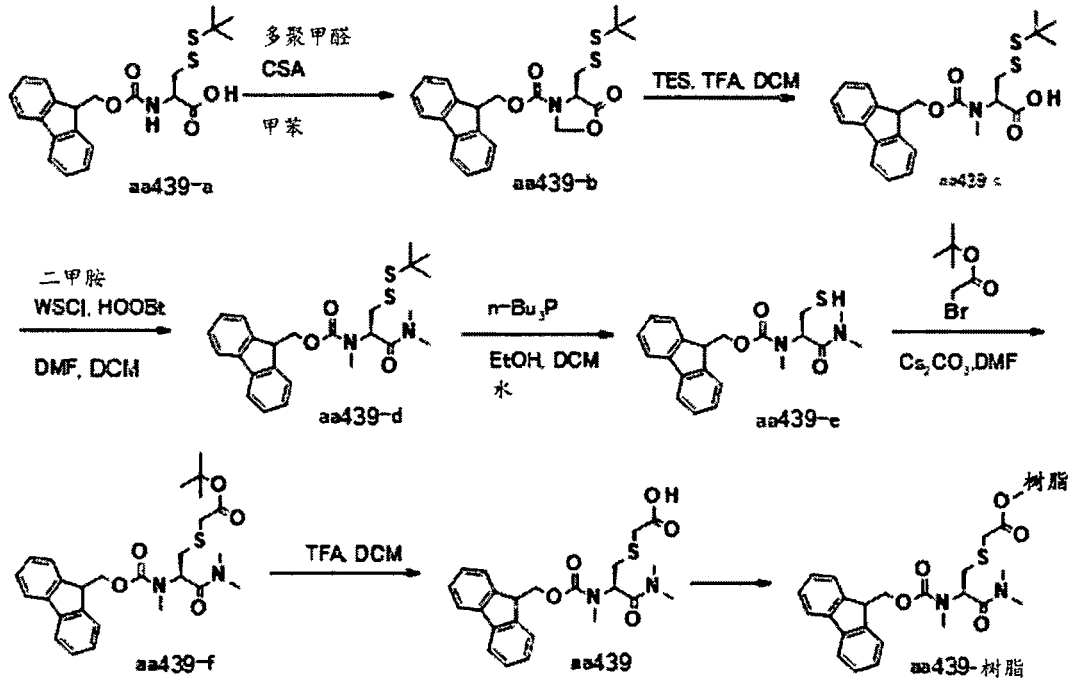
[1759] 使用所得aa438-b-树脂,以与化合物aa427-树脂相同的方式获得aa438-树脂。使用少量树脂负载的化合物aa438,通过TFE/DCM(1/1)从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[1760] LCMS(ESI)m/z=815(M+H)+

[1761] 保留时间:0.87分钟(分析条件SQDFA05)

[1762] 化合物aa439-树脂的合成

[1763]



[1764] 将(2R)-3-(叔丁基二硫基)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]丙酸(20.0g,

46.3mmol)、(+)-樟脑磺酸(752.6mg,3.2mmol,0.07eq)和多聚甲醛(13.9g,463.4mmol,10.0eq)的甲苯(200mL)混合物在氮气氛中于室温搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠水溶液洗涤3次,且然后用盐水洗涤。将所得有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa439-b(23g)。

[1765] LCMS(ESI)m/z=466.1(M+Na)+

[1766] 保留时间:1.560分钟(分析条件SMD方法_20)

[1767] 将三氟乙酸(120mL)在氮气氛中于室温添加至上述获得的化合物aa439-b(23g)和三乙基硅烷(60.2g,518mmol)于二氯甲烷(120mL)中的混合溶液中,并将该混合物搅拌40小时。在减压下从反应溶液中蒸馏出溶剂,将所得残余物通过反相柱色谱法(C18,乙腈/水)纯化,以得到化合物aa439-c(13g,2步,63%)。

[1768] LCMS(ESI)m/z=446.1(M+H)+

[1769] 保留时间:0.852分钟(分析条件SMD方法_30)

[1770] 将化合物aa439-c(13.0g,29.2mmol)、WSCI·HCl(6.49g,33.84mmol,1.2eq)和3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪(HOOBt)(5.23g,32.09mmol,1.1eq)于室温在氮气氛中添加至DMF(26mL)和DCM(90mL)的混合溶液中,并将混合物搅拌5分钟。将所得反应溶液冷却至0℃,滴加二甲胺(2mol/L THF溶液,15.60mL,31.2mmol,1.07eq),并将混合物于0℃搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,用盐酸(1mol/L,130mL)洗涤两次,用水(130mL)洗涤一次,用碳酸氢钠水溶液(130mL)洗涤两次,并用盐水(130mL)洗涤一次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过正相色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物aa439-d(12.1g,88%)。

[1771] LCMS(ESI)m/z=495.2(M+Na)+

[1772] 保留时间:1.546分钟(分析条件SMD方法_20)

[1773] 将三正丁基膦(6.0g,29.7mmol,1.2eq)于室温在氮气氛中滴加至化合物aa439-d(11.7g,24.7mmol)、乙醇(100mL)、DCM(150mL)和水(25mL)的混合溶液中,并将混合物于室温搅拌3小时。用二氯甲烷(DCM)萃取反应溶液,将所得有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过正相色谱法(石油醚/乙酸乙酯)纯化,并将所得混合物通过反相柱色谱法(C18,乙腈/水)纯化,以得到化合物aa439-e(3.03g,32%)。

[1774] LCMS(ESI)m/z=407.2(M+Na)+

[1775] 保留时间:1.326分钟(分析条件SMD方法_20)

[1776] 将化合物aa439-e(2.80g,7.29mmol)和溴乙酸叔丁酯(2.10g,10.77mmol,1.5eq)于DMF(40mL)中的混合溶液于室温搅拌5分钟,向其中添加碳酸铯(2.80g,8.59mmol,1.2eq),并将混合物搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。将所得有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa439-f(3.1g)。所得粗产物不经进一步纯化而用于下一反应。

[1777] LCMS(ESI)m/z=499.3(M+H)+

[1778] 保留时间:1.467分钟(分析条件SMD方法_20)

[1779] 将上述获得的化合物aa439-f(3.1g)溶解于三氟乙酸(TFA)(30mL)和二氯甲烷(DCM)(30mL)的混合溶液中,并在氮气氛中于室温搅拌2小时。在减压下从反应溶液中蒸馏

出溶剂,将所得残余物通过反相柱色谱法(C18,乙腈/水)纯化,并将所得混合物通过反相高效柱色谱法(乙腈/水,含有TFA)进一步纯化,并且用DCM萃取所得洗脱物。依次用水和盐酸(1mol/L)洗涤所得有机层,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物aa439(1.79g,2步,55%)。

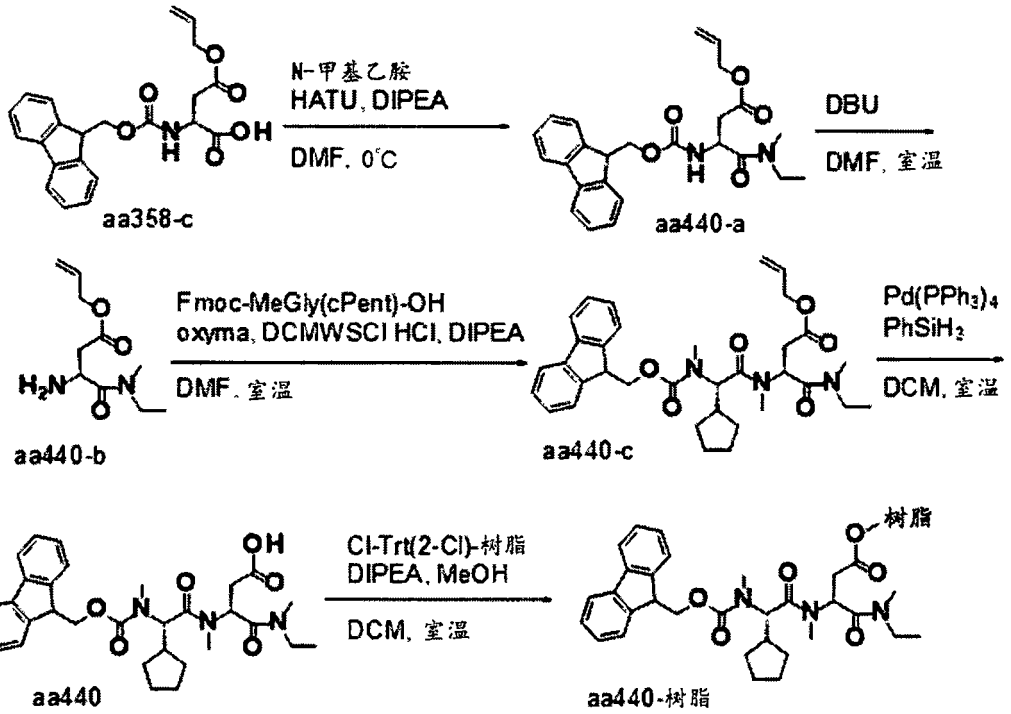
[1780] LCMS(ESI)m/z=443.2(M+H)+

[1781] 保留时间:1.383分钟(分析条件SMD方法_31)

[1782] 使用化合物aa439(0.46g,1.04mmol),以与化合物aa358-树脂的合成相同的方式获得化合物aa439-树脂(1.54g,负载量0.336mmol/g)。

[1783] 化合物aa440-树脂的合成

[1784]



[1785] 在将DIPEA(26.3mL,148mmol)于0℃添加至aa358-c(30.3g,74.0mmol)的DMF溶液(211mL)中后,添加HATU(30.9g,81.0mmol)和N-甲基乙胺(6.97mL,81.0mmol)。在于0℃搅拌30分钟后,将混合物用甲苯(300mL)稀释,并添加1N盐酸(600mL)。将有机层分离,用水(300mL)洗涤,用50%碳酸氢钠水溶液(300mL)洗涤,并用半盐水(300mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物aa440-a(36.6g)。将粗产物溶解于甲苯(211mL)中,并于0℃添加DBU(11.0mL,74mmol)。于室温搅拌5分钟后,添加1N盐酸(333mL)以分离水层。在用甲苯(333mL)洗涤水层后,添加50%氢氧化钠水溶液(7.5mL)以将pH调节至8至9。将混合物用乙酸乙酯(200mL)萃取5次,并将有机层用半盐水(333mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa440-b(12.6g)。

[1786] 将Oxyma(9.41g,66.2mmol)于0℃添加至Fmoc-MeGly(cPent)-OH(化合物aa330,21g,55.2mmol)的DMF溶液(158mL)中。向其中添加WSCI·HCl(14.8g,77mmol),并将混合物于室温搅拌30分钟。向其中添加aa440-b(12.6g,55.2mmol)的DMF溶液(31mL)和DIPEA(10.8mL,60.7mmol),并将混合物于室温搅拌15小时。添加甲苯(250mL)和0.5N盐酸(250mL),并将有机层用50%碳酸氢钠水溶液(250mL)洗涤并用半盐水(250mL)洗涤。将有机

层经无水硫酸钠干燥并滤出,在减压下蒸馏出溶剂,并将所得残余物通过硅胶色谱法(己烷-乙酸乙酯)纯化,以得到aa440-c(25.6g,3步,59%)。

[1787] LCMS(ESI)m/z=612(M+Na)+

[1788] 保留时间:3.27分钟(分析条件SMD方法_03)

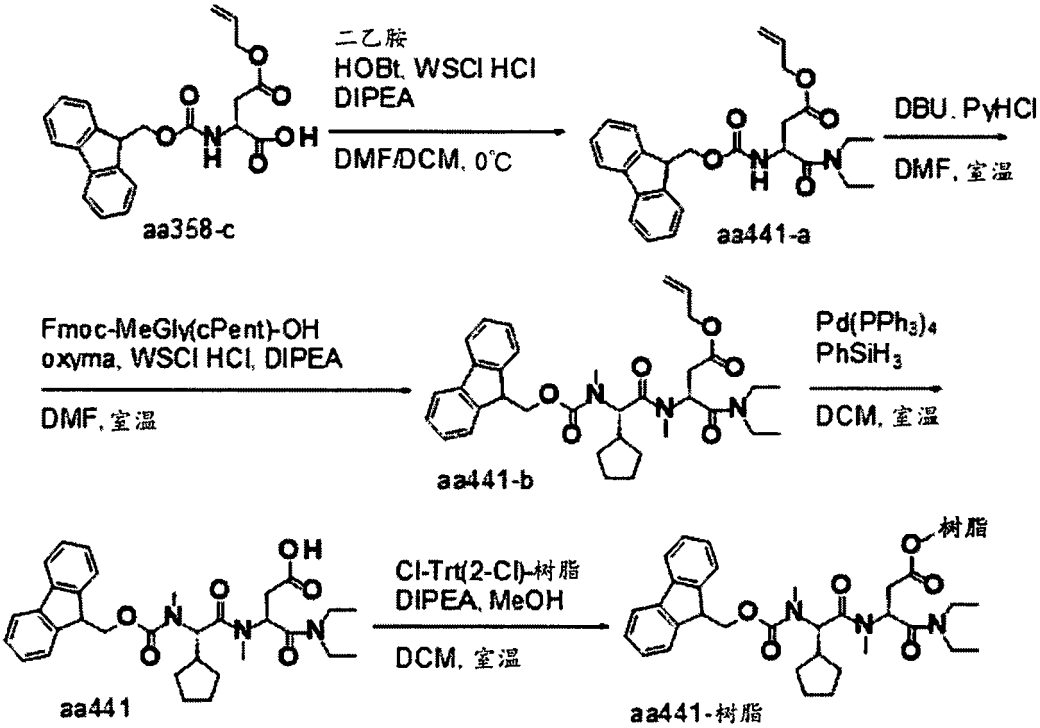
[1789] 将苯基硅烷(3.69mL,30.0mmol)添加至aa440-c(25.3g,42.9mmol)的DCM溶液(86mL)中。向其中添加四(三苯基膦)钯(0)(496mg,0.429mmol),并且将混合物于室温搅拌30分钟。将混合物用TBME(250mL)稀释并用50%饱和碳酸氢钠水溶液(250mL)萃取。将有机层进一步用50%碳酸氢钠水溶液(125mL)萃取,并将磷酸(17.9mL,323mmol)添加至合并的水层中以调节pH至2至3。用DCM(250mL)萃取混合物,用半盐水(250mL)洗涤有机层,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa440(23.6g)。

[1790] LCMS(ESI)m/z=572(M+Na)+

[1791] 保留时间:2.64分钟(分析条件SMD方法_03)

[1792] 使用所得aa440(23.5g,42.8mmol),在与化合物aa373-树脂的合成相同的反应条件下获得aa440-树脂(79.2g)。以与aa373-树脂相同的方式计算的负载量为0.333mmol/g。

[1793] 化合物aa441-树脂的合成

[1794] 

[1795] 将HOBt(7.30g,54.0mmol)于0℃在氮气氛中添加至WSCI·HCl(11.3g,58.9mmol)的DMF溶液(89mL)中,并将混合物搅拌5分钟。向其中添加aa358-c(20.1g,49.1mmol)的DMF/DCM溶液(1/1,74mL),并将混合物于0℃搅拌30分钟。在向其中添加二乙胺(5.60mL,54.0mmol)后,将混合物于室温搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用1N盐酸(160mL)洗涤,并用水(200mL)洗涤。将混合物进一步用50%碳酸氢钠水溶液(200mL)洗涤两次,并用半盐水(200mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并滤出,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的aa441-a(23.3g)。

[1796] 将DBU(6.61mL,44.2mmol)在氮气氛中滴加至aa441-a(20.5g,44.2mmol)的DMF溶

液(147mL)中,并将混合物于室温搅拌5分钟。向其中添加吡啶盐酸盐(5.62g,48.6mmol),并且将混合物于室温搅拌10分钟。向该混合物中添加通过将WSCI·HCl(11.9g,61.9mmol)添加至Fmoc-MeGly(cPent)-OH(化合物aa330,15.9g,42.0mmol)和oxyma(7.54g,53.0mmol)的DMF溶液(147mL)中而获得的溶液。将所得混合物于室温搅拌30分钟。此外,添加DIPEA(8.47mL,48.6mL),且然后将混合物于室温搅拌17小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并且用1N盐酸(200mL)洗涤两次。将水层用乙酸乙酯(200mL)萃取,并将合并的有机层用水(200mL)洗涤,用50%碳酸氢钠水溶液(200mL)洗涤两次,并用半盐水(200mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥并滤出,在减压下蒸馏出溶剂,并将所得残余物通过硅胶色谱法(已烷-乙酸乙酯)纯化两次,以得到aa441-b(13.7g,52%)。

[1797] LCMS(ESI)m/z=626(M+Na)+

[1798] 保留时间:1.50分钟(分析条件SMD方法_04)

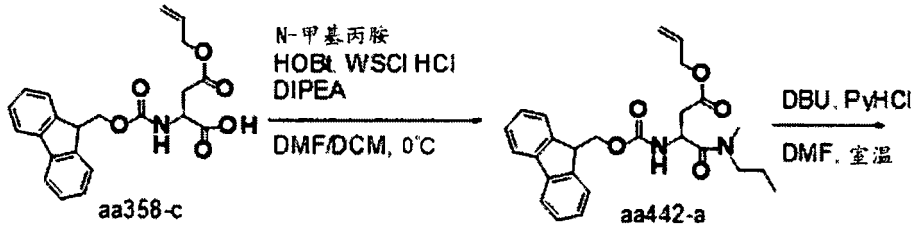
[1799] 以与化合物aa440相同的方式获得作为粗产物的aa441(10.5g),不同之处在于使用aa441-b(13.7g,22.7mmol)代替aa440-c。

[1800] LCMS(ESI)m/z=586(M+Na)+

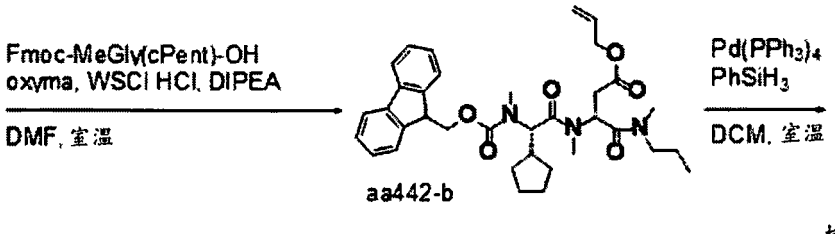
[1801] 保留时间:1.17分钟(分析条件SMD方法_05)

[1802] 使用所得化合物aa441(10.5g,18.6mmol),在与化合物aa373-树脂的合成相同的反应条件下获得aa441-树脂(36.3g)。以与aa373-树脂相同的方式计算的负载量为0.362mmol/g。

[1803] 化合物aa442-树脂的合成



[1804]





[1805] 以与化合物aa441-a相同的方式获得作为粗产物的aa442-a(23.6g),不同之处在于使用N-甲基丙胺代替二乙胺。

[1806] 以与化合物aa441-b相同的方式获得aa442-b(15.9g,53%),不同之处在于使用aa442-a(22.9g,49.4mmol)代替aa441-a。

[1807] LCMS(ESI)m/z=626(M+Na)+

[1808] 保留时间:1.51分钟(分析条件SMD方法_04)

[1809] 以与化合物aa441相同的方式获得aa442(13.7g,92%),不同之处在于使用442-b(15.9g,26.4mmol)代替aa441-b。

[1810] LCMS(ESI)m/z＝564(M+H)+

[1811] 保留时间:1.28分钟(分析条件SMD方法_04)

[1812] 使用所得aa442(13.6g,24.2mmol),在与化合物aa373-树脂的合成相同的反应条件下获得aa442-树脂(47.1g)。以与aa373-树脂相同的方式计算的负载量为0.348mmol/g。

[1813] 1-3.通过肽合成仪进行固相肽合成

[1814] 通过WO2013/100132或WO2018/225864中描述的方法合成环状肽化合物(表38)。使用肽合成仪(Multipep RS和RSi;由Intavis制造)通过Fmoc方法合成肽,该方法在下面更详细地描述。详细操作程序根据合成仪附带的手册进行。表38中提供的构成环状肽的各氨基酸残基和寡肽的正式名称、结构和缩写之间的关系可以从上面的表2至6以及下面的表9、表10、表9-1、表17-1和表29-1中理解。

[1815] 下面的1-3-1至1-3-5详细地描述了通过Fmoc方法进行的肽合成方法(基本肽合成方法)。

[1816] 1-3-1.通过Fmoc方法从氨基酸N末端进行的肽延伸反应

[1817] 使用Intavis制造的肽合成仪(Multipep RS或Multipep RSi),通过涉及Fmoc保护的氨基酸的固相合成方法合成肽化合物。详细操作程序根据合成仪附带的手册进行。

[1818] 将构成预期肽的Fmoc保护的氨基酸(0.3至0.6mol/L)和作为羧基基团活化剂的HOAt、oxyma或HOOBt(0.375mol/L)溶解于NMP或NMP/DMF(1/1)中以制备溶液1。当Fmoc保护的氨基酸难溶解于上述溶剂中时,添加DMSO以使其浓度为20%(v/v)至30%(v/v)以制备溶液1。例如,当使用Fmoc-Ser(THP)-OH或Fmoc-MeSer(THP)-OH作为侧链中具有THP保护基团的Fmoc-保护的氨基酸时,使用oxyma作为添加羧基基团活化剂来制备溶液1,并添加分子筛4A1/8(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.)或分子筛4A1/16(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.),且然后用于肽合成。当使用的α,α-二取代的Fmoc氨基酸为例如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),或Fmoc-(Me)Abu-OH(化合物aa316)时,使用oxyma作为羧基基团活化剂来制备溶液1。当使用的丝氨酸衍生物为例如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)或Fmoc-MeSer(Me)-OH(化合物aa252)时,使用HOAt或HOOBt作为羧基基团活化剂来制备溶液1。当使用的氮杂环丁烷或其衍生物为例如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)或Fmoc-Aze(2)(3-Me2)-OH(化合物aa100)时,使用HOOBt作为羧基基团活化剂来制备溶液1。将N,N′-二异丙基碳二亚胺(DIC)(10%v/v)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)混合以制备溶液2。

[1819] 将与N末端Fmoc保护的天冬氨酸的侧链羧酸部分或N末端Fmoc保护的氨基酸的主链羧酸部分键合的2-氯三苯甲基树脂(100mg)添加至固相反应容器中,并将该反应容器置于肽合成仪中。将二氯甲烷(DCM)(0.8mL)添加至该树脂(100mg)中,并使混合物静置1小时

以使树脂溶胀。然后将溶液从玻璃料中排出。将溶液1和溶液2置于肽合成仪中,并开始由肽合成仪进行的自动合成。

[1820] 将1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)的DMF溶液(2%v/v,0.7mL)添加至含有树脂的固相反应容器中,以于室温对N末端Fmoc基团进行脱保护。使反应在第一残余物的脱保护中进行4.5分钟,并使反应在第二残余物及后续残余物的脱保护中进行10分钟,且然后将溶液从玻璃料中排出。向其中添加DMF(0.7mL),并在静置5分钟后,将溶液从玻璃料中排出。通过再重复该树脂洗涤步骤3次,获得与树脂键合的氨基酸,或者其中肽的N末端处的Fmoc基团被去除以得到氨基基团的树脂。洗涤步骤可以以这样的方式进行:用DMF(0.7mL)洗涤树脂一次,然后用DIPEA·HOAt(2eq,基于树脂)的甲苯溶液(0.7mL)洗涤一次,并进一步用DMF(0.7mL)洗涤3次。

[1821] 随后,将溶液1(0.3mL)和溶液2(0.36mL)在合成仪的混合瓶中混合,且然后添加至经过上述脱保护处理的树脂中,并将固相反应容器加热至40℃。在可延伸性差的序列的情况下,根据需要将温度升高至60℃。使树脂上的氨基基团与Fmoc保护的氨基酸的缩合反应进行2.5小时。在可延伸性差的序列的情况下,根据需要使反应进行20小时。在α,α-二-取代的Fmoc氨基酸的情况下,根据需要,将温度升高至60℃并使反应进行16小时。在氮杂环丁烷或其衍生物的Fmoc保护的氨基酸的情况下,根据需要将温度升高至50℃并使反应进行10小时,然后再次添加溶液2(0.36mL),并使反应进一步于50℃进行10小时。反应后,将溶液从玻璃料中排出。当延伸效率差时,使Fmoc保护的氨基酸的该缩合反应再重复一或两次。例如,这对应于化合物aa358-树脂(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-mor)和化合物aa359-树脂(Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-NMe2)上N-烷基化的Fmoc-保护的氨基酸的缩合反应。在MecVal和MecLeu的Fmoc保护的氨基酸的情况下,如果需要,将混合物加热至60℃并反应6小时,然后再次添加溶液2(0.36mL),并使反应进一步于60℃进行6小时。重复该操作,因此反应总共进行24小时。当在MecVal和MecLeu后面延伸Fmoc保护的脯氨酸或其衍生物时,进行将混合物加热至60℃以反应6小时,然后再次添加溶液2(0.36mL),使混合物进一步于60℃反应6小时并将溶液从玻璃料中排出的操作3次。然后,用DMF(0.7mL)洗涤树脂3次。该Fmoc基团脱保护反应和随后的Fmoc氨基酸缩合反应视为构成一个循环,并且通过重复该循环,肽在树脂表面上延伸。肽延伸完成后,将DBU的DMF溶液(2%v/v,0.7mL)添加至树脂中,并使反应进行15分钟,以进行Fmoc基团的脱保护反应,且然后将溶液从玻璃料中排出。将所得树脂用DMF(0.7mL)洗涤4次,且然后用DCM(0.7mL)洗涤4次。

[1822] 1-3-2.从树脂裂解延伸的肽

[1823] 向通过WO2013/100132或WO2018/225864中描述的方法或通过上述方法获得的树脂中添加含有0.75%(v/v)DIPEA的2,2,2-三氟乙醇(TFE)/DCM(1/1,v/v,2mL),并使树脂于室温反应2小时以进行从树脂裂解肽链的反应。反应后,从玻璃料中回收管中的溶液。将2,2,2-三氟乙醇(TFE)/DCM(1/1,v/v,1mL)添加至剩余的树脂中,并进行从玻璃料回收溶液的操作两次。将所得裂解溶液全部合并并与DMF(4mL)或1,2-二氯乙烷(4mL)混合,且然后使用由Genevac制造的高通量离心蒸发器(HT-12)在减压下蒸馏出溶剂。

[1824] 1-3-3.环化裂解肽的方法

[1825] 将通过上述方法获得的残余物溶解于DMF(4mL)和DCM(4mL)的混合溶液中,并添加(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐(COMU)

的DMF溶液(0.5M,1.5eq)或O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)的DMF溶液(0.5M,1.5eq)和DIPEA(1.8eq),并将混合物于室温搅拌2小时以进行N末端氨基基团与C末端羧基基团的缩合环化反应。当量数根据用作原料的树脂的氨基酸负载率(mmol/g)乘以树脂的使用量(通常为100mg)计算。通过LC/MS测量(由Waters制造的SQ检测器2)验证预期环状肽的生产,且然后通过由Genevac制造的高通量离心蒸发器(HT-12)在减压下从反应溶液中蒸馏出溶剂。

[1826] 1-3-4.环状肽中含有的侧链官能团的保护基团的脱保护

[1827] 在使用在侧链中具有THP保护的羟基基团的Fmoc保护的氨基酸(诸如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)和Fmoc-cisHyp(3)(THP)-OH(化合物aa264))合成的序列中,以及在使用Fmoc-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-OPis(化合物aa386-树脂)合成的序列中,将4mL的四甲基硫酸氢铵(0.05M)的1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇(HFIP)溶液(含有2%(v/v)三异丙基硅烷(TIPS)和1%(v/v)1,2-二氯乙烷)添加至上面获得的残余物中以溶解残余物,且然后使混合物于室温静置4小时以使THP保护基团或Pis保护基团脱保护。用LC/MS(由Waters制造的SQ检测器2)确认反应完成后,将二异丙基乙胺(DIPEA)(70μL)添加至反应溶液中,并用由Genevac制造的高通量离心蒸发器(HT-12)在减压下蒸馏出溶剂。在该脱保护反应中,可以使用另一氟代醇(诸如2,2,2-三氟乙醇(TFE))来代替HFIP。

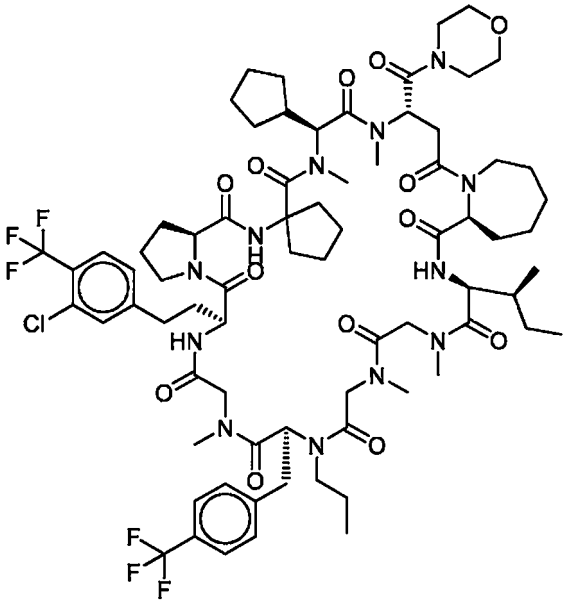
[1828] 1-3-5.环状肽纯化方法

[1829] 将DMSO或DMF和乙腈添加至通过上述方法获得的残余物中,通过过滤器过滤去除不溶物,且然后通过制备型HPLC纯化溶液。所用纯化设备为Waters Auto纯化系统,所用柱为YMC-Actus Triart C18(内径20mm,长度100mm)或YMC-Actus Triart Phenyl(内径20mm,长度100mm),并且所用流动相为甲醇-乙酸铵水溶液(50mmol/L)或含有0.1%甲酸的乙腈-水。选择含有化合物作为主要组分的级分,添加与各级分的溶液量相同量的DMSO,并用由Genevac制造的高通量离心蒸发器(HT-12)在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于DMSO中,根据需要合并级分,并再次用由Genevac制造的高通量离心蒸发器(HT-12)在减压下蒸馏出溶剂以得到预期环状肽。

[1830] 化合物PP0247的合成

[1831] 使用化合物aa375-树脂(0.448mmol/g,100mg)作为原料,并且使用Fmoc-cLeu-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Hph(4-CF3-3-Cl)-OH、Fmoc-MeGly-OH、Fmoc-nPrPhe(4-CF3)-OH、Fmoc-Ile-OH和Fmoc-Azp(2)-OH作为Fmoc保护的氨基酸。进行上述通过Fmoc方法进行的肽延伸反应,从树脂上裂解延伸的肽,将裂解的肽环化(使用(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐(COMU)作为环化试剂)和纯化环状肽,以得到预期化合物PP0247(12.7mg,19%)。

[1832] 化合物PP0247

[1833] 

LCMS (ESI) m/z = 1517.6 (M+H)+

[1834] 保留时间:7.775分钟(分析条件SSC-AA-02/03)

[1835] 使用其上负载有表5和表6所示的氨基酸的树脂作为原料,根据上述Fmoc方法,以与化合物PP0247的生产方法相同的方式生产以下的化合物。根据需要添加脱保护反应。

[1836] 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、PP0042、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、PP0285、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、PP0426、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和PP1971。

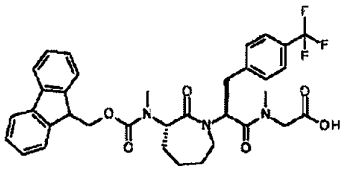
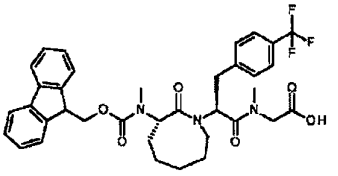
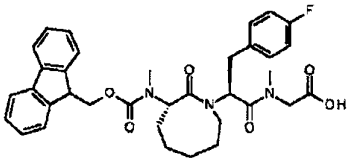
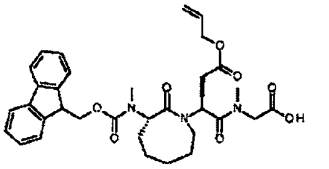
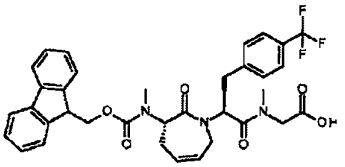
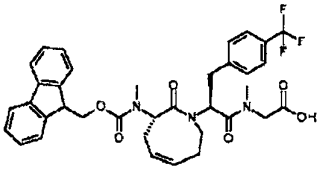
[1837] 1-4.使用Fmoc保护的三肽作为试剂进行环状肽合成

[1838] Fmoc保护的三肽的合成

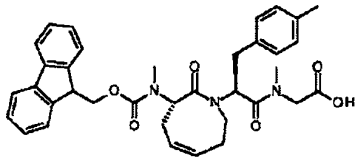
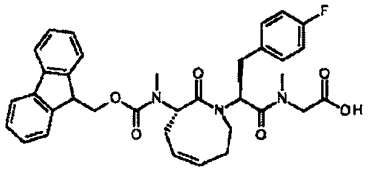
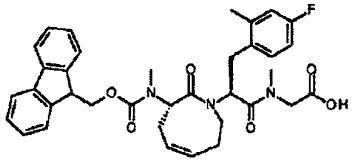
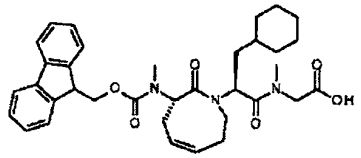
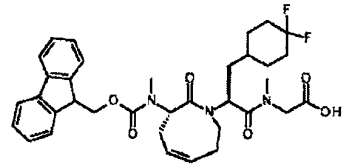
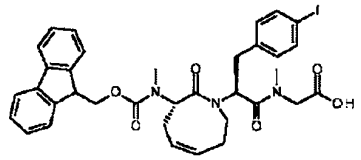
[1839] 表9所示的三肽通过以下方法合成,并用于由肽合成仪进行的肽合成。

[1840] [表9]

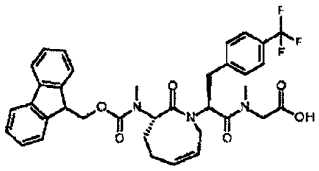
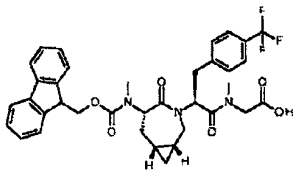
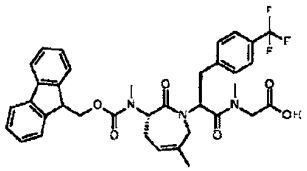
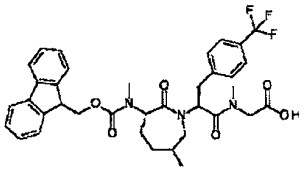
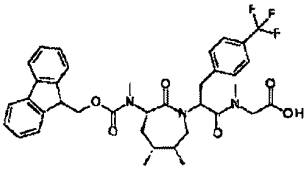
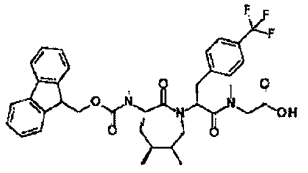
[1841]

化合物编号	结构式	名称
tp001		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代氮杂环庚烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp002		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代氮杂环辛烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp003		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代氮杂环辛烷-1-基)-3-(4-氟苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp004		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代氮杂环辛烷-1-基)-4-(烯丙基氧基)-4-氧代丁酰基)-N-甲基甘氨酸
tp005		N-((S)-2-((S)-3-((((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp006		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸

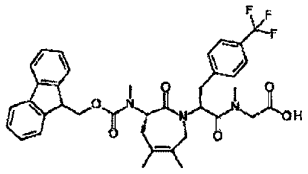
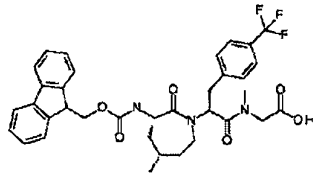
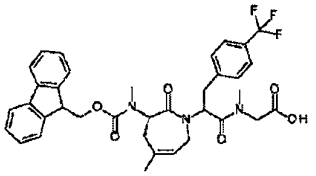
[1842]

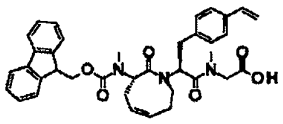
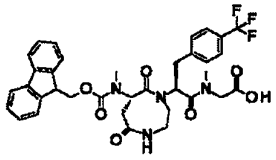
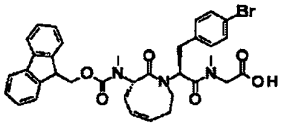
tp007		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(对甲苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp008		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4-氟苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp009		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp010		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-环己基丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp011		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4,4-二氟环己基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp012		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4-碘苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸

[1843]

tp013		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,5,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp014		N-((S)-2-((1R,5S,7R)-5-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-4-氧代-3-氮杂双环[5.1.0]辛烷-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp015		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-6-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp016		N-((S)-2-((3S,6R)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-6-甲基-2-氧代氮杂环庚烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp017		N-((S)-2-((3S,5R,6R)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-5,6-二甲基-2-氧代氮杂环庚烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp018		N-((2S)-2-((3S,5S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-5,6-二甲基-2-氧代氮杂环庚烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸

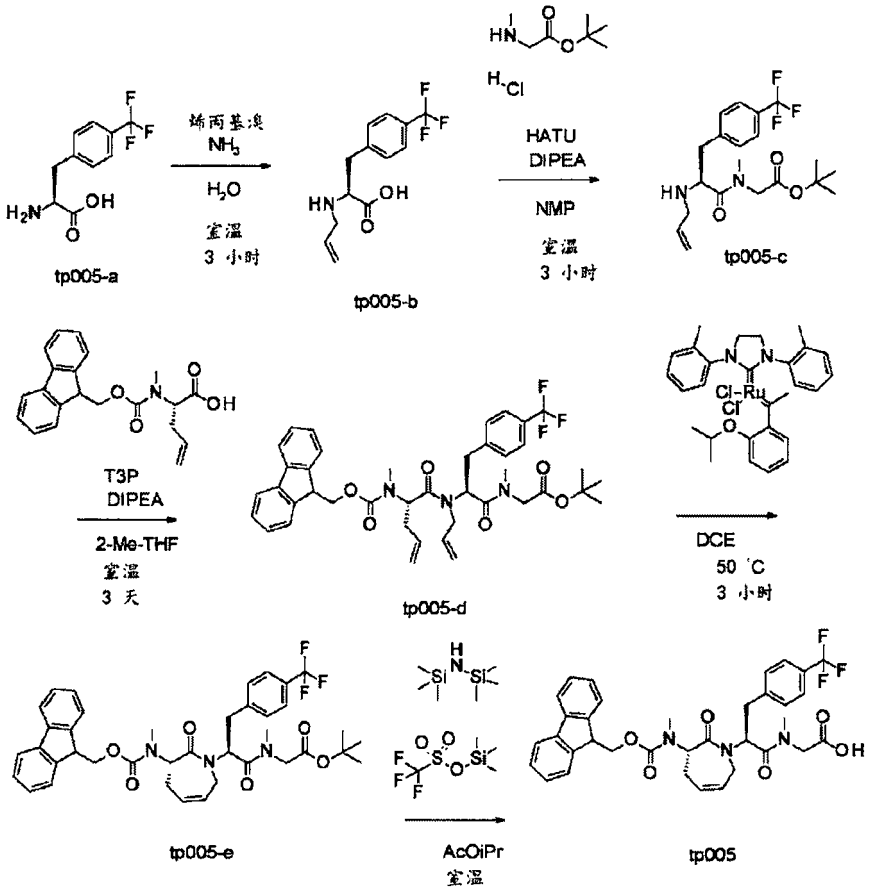
[1844]

tp019		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-5,6-二甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp020		N-((S)-2-((3S,5S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-5-甲基-2-氧代氮杂环庚烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp021		N-((S)-2-((S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-5-甲基-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂䓬-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸

tp022		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4-乙烯基苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp023		N-((S)-2-((S)-7-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-5,8-二氧代-1,4-二氮杂环辛烷-1-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸
tp024		N-((S)-2-((S,Z)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-氧代-3,4,7,8-四氢氮杂环辛四烯-1(2H)-基)-3-(4-溴苯基)丙酰基)-N-甲基甘氨酸

[1845] 化合物tp005的合成

[1846]



[1847] 在氮气氛中,将水(257.0mL)和28%氨水溶液(94.0g,1544.0mmol)添加至tp005-a(30.0g,129.0mmol)中,滴加烯丙基溴(65.3mL,772.0mmol),并且将混合物于室温搅拌3小时。将乙醇(290.0mL)添加至反应溶液中,并将混合物于室温搅拌30分钟。过滤混合物,并将所得残余物用水(300mL)洗涤并在减压下干燥,以得到tp005-b(30.4g,86%)。

[1848] LCMS(ESI)m/z=274(M+H)+

[1849] 保留时间:0.64分钟(分析条件SMD方法_04)

[1850] 在氮气氛中,将N-甲基-2-吡咯烷酮(209.0mL)添加至含有tp005-b(20.0g,73.2mmol)和甲基甘氨酸叔丁酯盐酸盐(26.6g,146.0mmol)的反应容器中,滴加N,N-二异丙基乙胺(51.1mL,293.0mmol),多次添加1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(55.7g,146.0mmol)。将混合物于室温搅拌3小时后,添加乙酸乙酯(400mL)、水(200mL)和5wt%碳酸钠水溶液(200mL)进行萃取。将有机层用5wt%碳酸钠水溶液(400mL)洗涤,用硫酸氢钾(400mL)洗涤两次,用15wt%盐水(400mL)洗涤,并通过提供有无水硫酸钠的过滤器,并在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的tp005-c(44.5g)。

[1851] LCMS(ESI)m/z=401(M+H)+

[1852] 保留时间:0.77分钟(分析条件SMD方法_04)

[1853] 将2-甲基四氢呋喃(293.0ml)添加至含有tp005-c(29.3g,73.2mmol)和(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)戊-4-烯酸(33.4g,95.0mmol)的反应容器中,添加N,N-二异丙基乙胺(63.7mL,366.0mmol),并滴加50%丙基膦酸酐·乙酸乙酯溶液(93.0g,146.0mmol)和50%丙基膦酸酐·甲苯溶液(23.3g,36.6mmol)。将混合物于室温搅

拌3天后,添加乙酸乙酯(300mL)和5wt%碳酸钠水溶液(200mL)进行萃取。将有机层用5wt%硫酸氢钾(600mL)洗涤两次,用5wt%碳酸钠水溶液(600mL)洗涤两次,用15wt%盐水(600mL)洗涤,并通过提供有无水硫酸钠的过滤器,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp005-d(39.1g,73%)。另外,将乙酸乙酯(37.0ml)添加至tp005-d(23.1g,31.5mmol)中,将混合物加热至50℃以使其溶解,且然后恢复至室温,并逐渐添加正己烷(220.0ml)。将所得沉淀过滤,用正己烷和乙酸乙酯的95:5混合溶液洗涤,并在减压下干燥,以得到tp005-d(19.8g,85%)。

[1854] LCMS(ESI)m/z=734(M+H)+

[1855] 保留时间:1.68分钟(分析条件SMD方法_04)

[1856] 在氮气氛中,将1,2-二氯乙烷(467.0ml)添加至含有tp005-d(10.3g,14.0mmol)和二氯[1,3-双(2-甲基苯基)-2-咪唑烷亚基](2-异丙氧基苯基亚甲基)钌(II)(0.4g,0.7mmol)的反应容器中,并将该混合物于50℃搅拌3小时。将反应溶液在减压下浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp005-e(8.6g,87%)。

[1857] LCMS(ESI)m/z=706(M+H)+

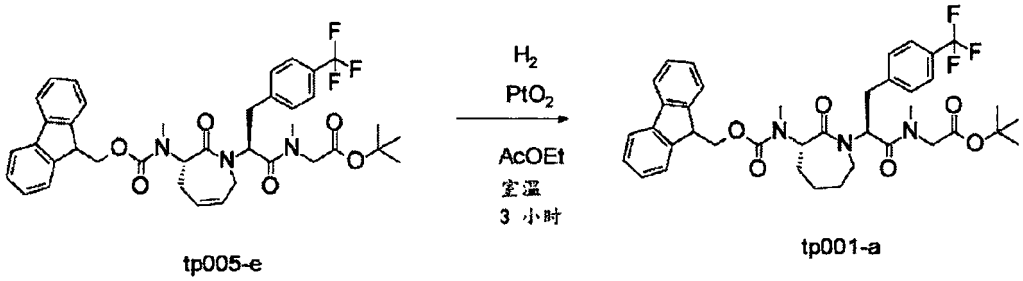
[1858] 保留时间:0.70分钟(分析条件SQDFA50)

[1859] 在氮气氛中,将tp005-e(2.0g,2.8mmol)溶解于乙酸异丙酯(11.3ml)中,然后于室温滴加双(三甲基甲硅烷基)胺(1.5ml,7.1mmol)和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸(1.0ml,5.7mmol),并将混合物搅拌1小时。添加1.0M磷酸氢二钠水溶液(15.0ml),并将混合物用乙酸乙酯(15.0ml)萃取。将有机层在减压下浓缩,并将所得残余物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp005(1.2g,64%)。

[1860] LCMS(ESI)m/z=650(M+H)+

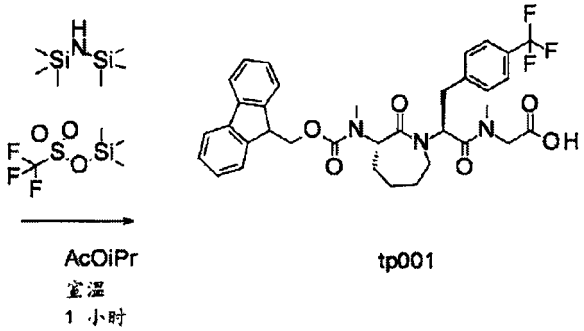
[1861] 保留时间:0.48分钟(分析条件SQDFA50)

[1862] 化合物tp001的合成



tp005-e tp001-a

[1863]



tp001

[1864] 将tp005-e(13.1g,18.6mmol)溶解于乙酸乙酯(124.0ml)中,添加氧化铂(IV)(844.0mg,3.7mmol),并将该混合物在氢气氛中于室温搅拌3小时。在减压下蒸馏出溶剂后,

将所得残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp001-a(11.4g,87%)。

[1865] LCMS(ESI)m/z=708(M+H)+

[1866] 保留时间:0.73分钟(分析条件SQDFA50)

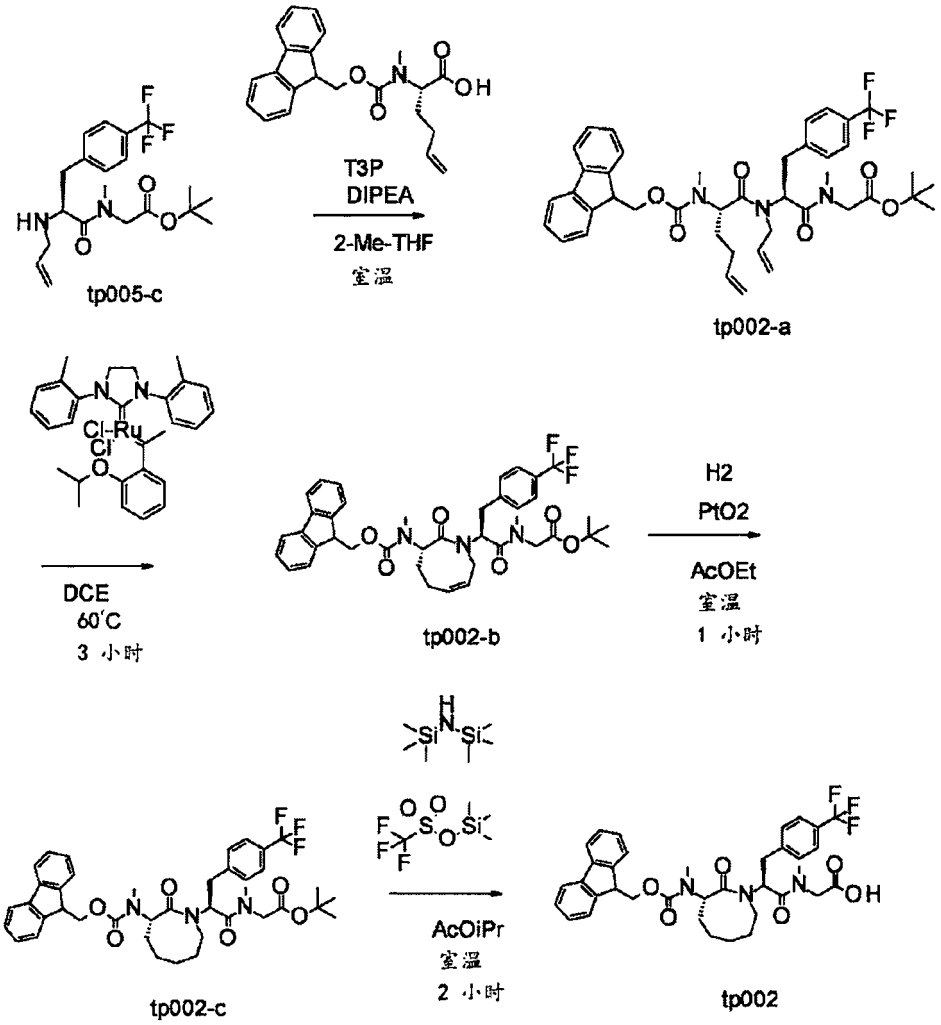
[1867] 使用tp001-a作为原料,以与化合物tp005的合成相同的方式获得tp001(9.6g,91%)。

[1868] LCMS(ESI)m/z=652(M+H)+

[1869] 保留时间:0.46分钟(分析条件SQDFA50)

[1870] 化合物tp002的合成

[1871]



[1872] 使用tp005-c作为原料,以与化合物tp005-d的合成相同的方式获得tp002-a(26.3g,65%)。

[1873] LCMS(ESI)m/z=748(M+H)+

[1874] 保留时间:1.70分钟(分析条件SMD方法_04)

[1875] 使用tp002-a作为原料,以与化合物tp005-e的合成相同的方式获得tp002-b(2.9g,60%)。

[1876] LCMS(ESI)m/z=720(M+H)+

[1877] 保留时间:1.02分钟(分析条件SMD方法_06)

[1878] 使用tp002-b作为原料,以与化合物tp001-a的合成相同的方式获得tp002-c

(9.1g,99%)。

[1879] LCMS(ESI)m/z=722(M+H)+

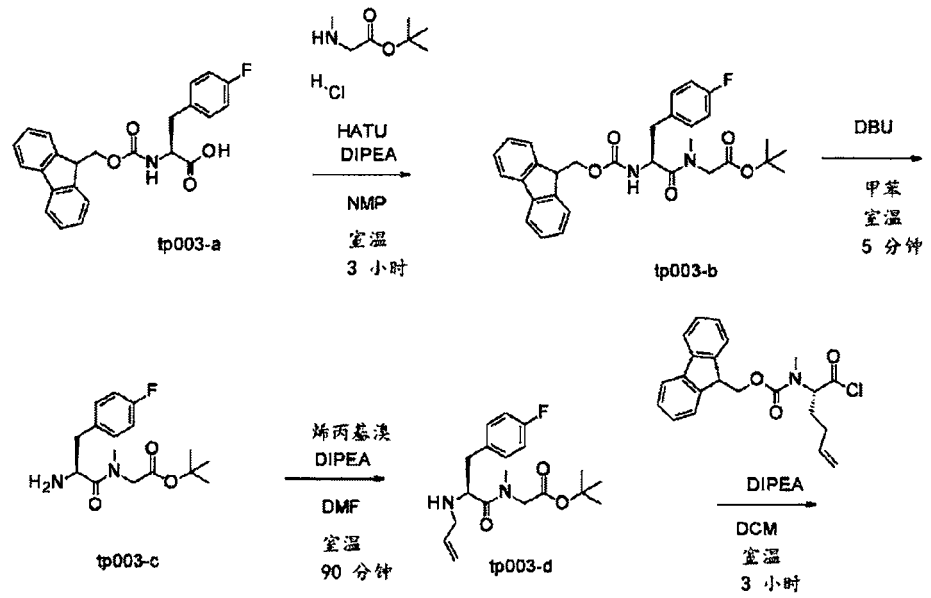
[1880] 保留时间:1.01分钟(分析条件SMD方法_06)

[1881] 使用tp002-c作为原料,以与化合物tp005的合成相同的方式获得tp002(15.6g,90%)。

[1882] LCMS(ESI)m/z=666(M+H)+

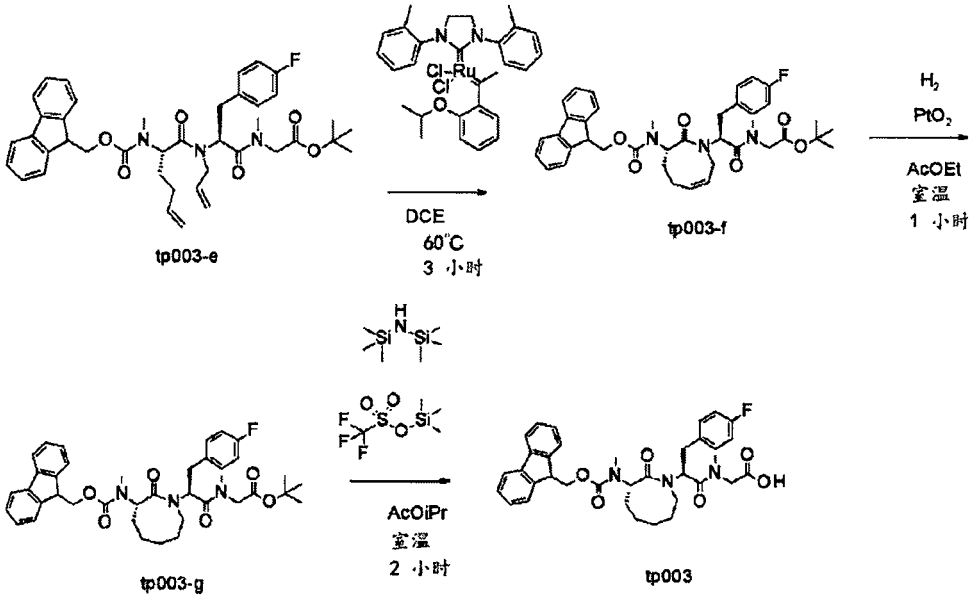
[1883] 保留时间:1.30分钟(分析条件SMD方法_04)

[1884] 化合物tp003的合成



tp003-a tp003-b tp003-c tp003-d

[1885]



tp003-e tp003-f tp003-g tp003

[1886] 使用tp003-a作为原料,以与化合物tp005-c的合成相同的方式获得tp003-b(24.6g,93%)。

[1887] LCMS(ESI)m/z=533(M+H)+

[1888] 保留时间:1.42分钟(分析条件SMD方法_04)

[1889] 将tp003-b(24.6g,46.2mmol)和甲苯(161.0ml)添加至反应容器中,添加1,8-二氮

杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(7.0ml,46.2mmol),并将混合物于室温搅拌5分钟。添加乙酸乙酯(75ml),并将有机层用1.0mmol/L磷酸二氢钾水溶液(150ml)洗涤。将正己烷(225ml)添加至有机层中,并将混合物用2N盐酸(35ml)和水(300ml)的混合溶液萃取。用3.3mmol/L磷酸钾水溶液将所得水层调节至pH8.01。用乙酸乙酯(200ml)萃取混合物,并经硫酸镁干燥有机层。在过滤后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到tp003-c(9.7g,68%)。

[1890] LCMS(ESI)m/z=311(M+H)+

[1891] 保留时间:0.66分钟(分析条件SMD方法_04)

[1892] 将tp003-c(9.7g,31.2mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(208.0ml)和N,N-二异丙基乙胺(5.7ml,32.8mmol)添加至反应容器中,滴加烯丙基溴(6.8ml,78.0mmol),并将混合物于室温搅拌90分钟。添加乙酸乙酯(200ml),并将混合物用水(200ml)洗涤,且然后用1.0mmol/L磷酸二氢钾水溶液(200ml)洗涤。将正己烷(400ml)添加至有机层中,并将混合物用2N盐酸(15.6ml)和水(200ml)的混合溶液萃取。用3.3mmol/L磷酸钾水溶液将所得水层调节至pH8.15。用乙酸乙酯(200ml)萃取混合物,并经硫酸镁干燥有机层。在过滤后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到tp003-d(7.6g,69%)。

[1893] LCMS(ESI)m/z=351(M+H)+

[1894] 保留时间:0.68分钟(分析条件SMD方法_04)

[1895] 将(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)己-5-烯酸(26.1g,71.3mmol)、二氯甲烷(184.0ml)和N,N-二甲基甲酰胺(0.6ml,7.1mmol)添加至反应容器中,添加亚硫酰氯(13.0ml,178.0mmol),将混合物于室温搅拌1小时,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物溶解于二氯甲烷(81.0ml)中,并通过插管将其添加至含有tp003-d(22.7g,64.8mmol)、N,N-二异丙基乙胺(39.5ml,227.0mmol)和二氯甲烷(243.0ml)的反应容器中。在将混合物于室温搅拌3小时后,在减压下蒸馏出溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp003-e(38.3g,85%)。

[1896] LCMS(ESI)m/z=698(M+H)+

[1897] 保留时间:1.65分钟(分析条件SMD方法_04)

[1898] 使用tp003-e作为原料,以与化合物tp005-e的合成相同的方式获得tp003-f(17.4g,58%)。

[1899] LCMS(ESI)m/z=670(M+H)+

[1900] 保留时间:0.93分钟(分析条件SMD方法_06)

[1901] 使用tp003-f作为原料,以与化合物tp001-a的合成相同的方式获得tp003-g(17.9g,100%)。

[1902] LCMS(ESI)m/z=672(M+H)+

[1903] 保留时间:0.91分钟(分析条件SMD方法_06)

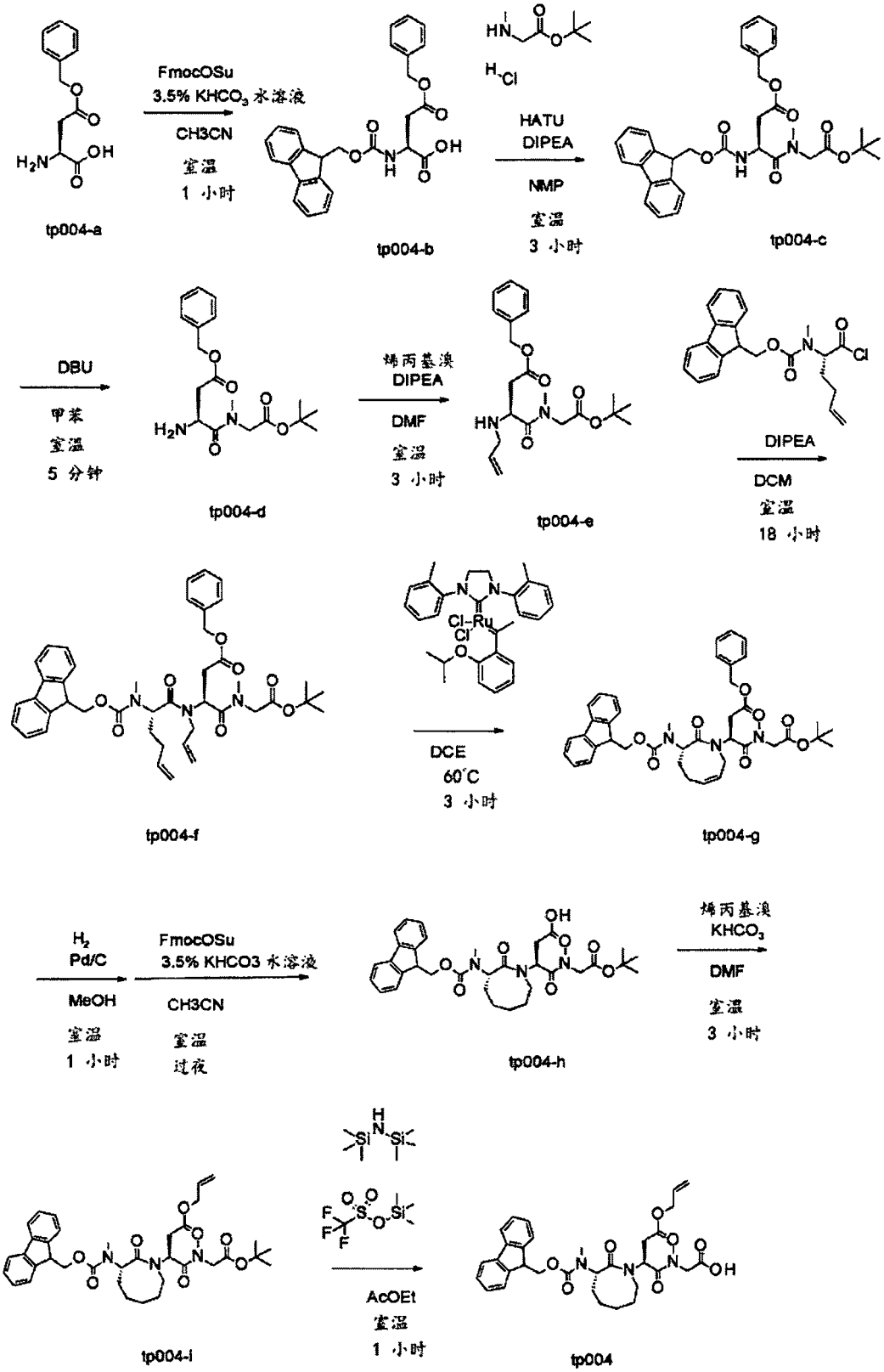
[1904] 使用tp003-g作为原料,以与化合物tp005的合成相同的方式获得tp003(16.7g,82%)。

[1905] LCMS(ESI)m/z=616(M+H)+

[1906] 保留时间:1.21分钟(分析条件SMD方法_04)

[1907] 化合物tp004的合成

[1908]



[1909] 将3.5wt%碳酸氢钾水溶液(194ml)和乙腈(194ml)添加至tp004-a(13.0g,58.2mmol)中,然后添加碳酸(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)(9H-芴-9-基)甲酯(19.6g,58.2mmol),然后将混合物于室温剧烈搅拌1小时。添加3.5wt%碳酸氢钾水溶液(195ml),并将混合物于室温搅拌30分钟。将反应溶液用叔丁基甲基醚和正己烷的1:2混合溶液(390ml)洗涤,且然后用磷酸调节至pH3。用叔丁基甲基醚(195ml)萃取混合物,并用饱和氯化钠水溶

液(130ml)洗涤有机层。将有机层经硫酸镁干燥并过滤,且然后在减压下蒸馏出溶剂,以得到tp004-b(25.9g,100%)。

[1910] LCMS(ESI)m/z=446(M+H)+

[1911] 保留时间:1.22分钟(分析条件SMD方法_04)

[1912] 使用tp004-b作为原料,以与化合物tp005-c的合成相同的方式获得tp004-c(32.1g,96%)。

[1913] LCMS(ESI)m/z=573(M+H)+

[1914] 保留时间:1.43分钟(分析条件SMD方法_04)

[1915] 使用tp004-c作为原料,以与化合物tp003-c的合成相同的方式获得tp004-d(17.7g,90%)。

[1916] LCMS(ESI)m/z=351(M+H)+

[1917] 保留时间:0.95分钟(分析条件SMD方法_08)

[1918] 使用tp004-d作为原料,以与化合物tp003-d的合成相同的方式获得tp004-e(13.6g,69%)。

[1919] LCMS(ESI)m/z=391(M+H)+

[1920] 保留时间:1.15分钟(分析条件SMD方法_08)

[1921] 使用tp004-e作为原料,以与化合物tp003-e的合成相同的方式获得tp004-f(1.4g,76%)。

[1922] LCMS(ESI)m/z=760(M+Na)+

[1923] 保留时间:1.65分钟(分析条件SMD方法_04)

[1924] 使用tp004-f作为原料,以与化合物tp005-e的合成相同的方式获得tp004-g(6.4g,59%)。

[1925] LCMS(ESI)m/z=732(M+Na)+

[1926] 保留时间:1.56分钟(分析条件SMD方法_04)

[1927] 将tp004-g(6.4g,9.0mmol)溶解于甲醇(299ml)中,添加10%钯碳(636.0mg),并将混合物在氢气氛中搅拌1小时。在过滤后,在减压下蒸馏出溶剂。添加乙腈(128ml)和3.5wt%碳酸氢钾水溶液(128ml),然后添加碳酸(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)(9H-芴-9-基)甲酯(5.4g,16.0mmol),且然后将混合物于室温搅拌30分钟。此外,添加甲酸(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)(9H-芴-9-基)甲酯(5.4g,16.0mmol),且然后将混合物于室温搅拌过夜。添加3.5wt%碳酸氢钾水溶液(128ml)和水(128ml),并用乙酸乙酯和正己烷(384ml)的1:2混合溶液洗涤该混合物并用磷酸调节至pH3。将混合物用乙酸乙酯(128ml)萃取,并且将有机层用饱和氯化钠水溶液(64ml)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥并过滤,且然后在减压下蒸馏出溶剂,以得到tp004-h(12.3g,100%)。

[1928] LCMS(ESI)m/z=622(M+H)+

[1929] 保留时间:1.28分钟(分析条件SMD方法_04)

[1930] 将tp004-h(11.4g,18.3mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(183.0ml)中,并在添加碳酸氢钾(4.6g,45.8mmol)后,且然后添加烯丙基溴(10.6ml,122.0mmol),将混合物于室温剧烈搅拌3小时。添加乙酸乙酯(200ml)和正己烷(200ml),将有机层用3.5wt%碳酸氢钾水溶液(200ml)洗涤,且然后用水(200ml)洗涤,并将有机层经无水硫酸镁干燥。在过滤后,在减

压下蒸馏出溶剂,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp004-i(11.4g,92%)。

[1931] LCMS(ESI)m/z=684(M+Na)+

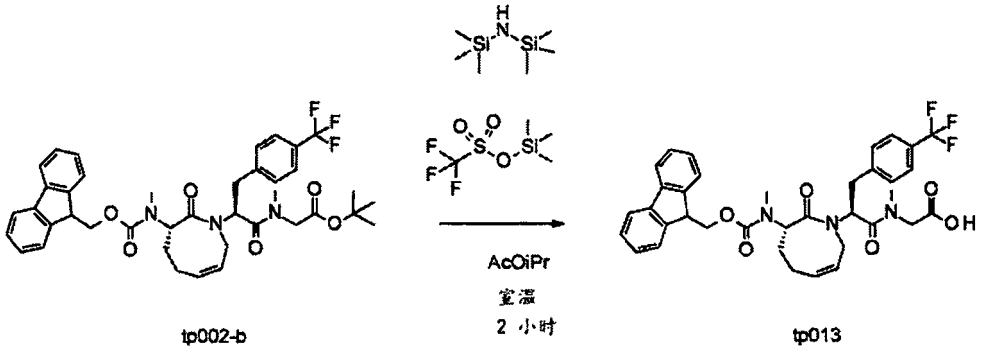
[1932] 保留时间:1.49分钟(分析条件SMD方法_04)

[1933] 使用tp004-i作为原料,以与化合物tp005的合成相同的方式获得tp004(5.3g,94%)。

[1934] LCMS(ESI)m/z=628(M+Na)+

[1935] 保留时间:1.16分钟(分析条件SMD方法_04)

[1936] 化合物tp013的合成

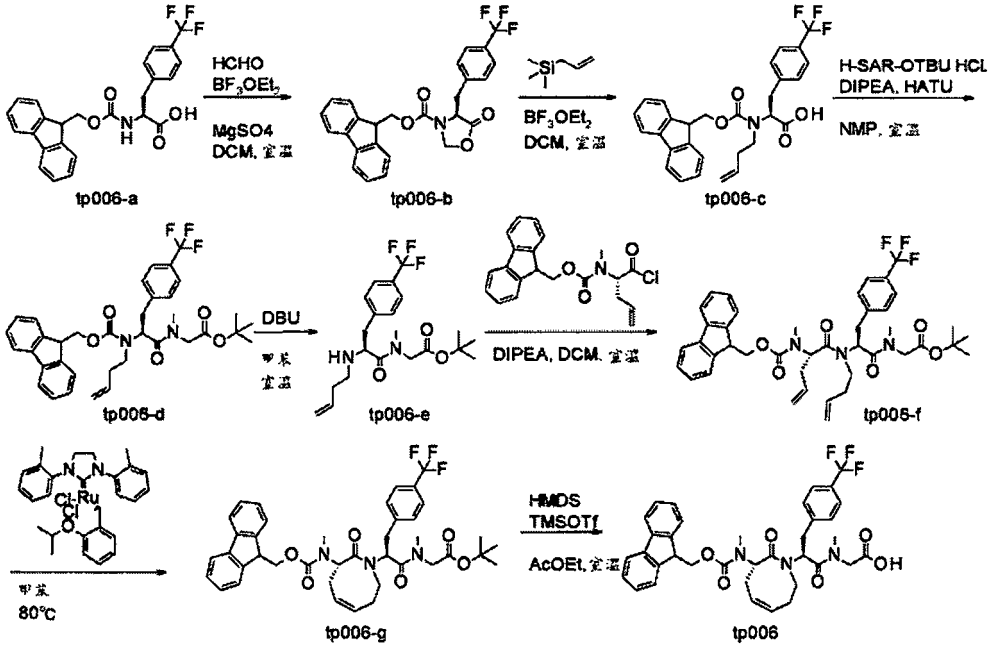
[1937] 

[1938] 使用tp002-b作为原料,以与化合物tp005的合成相同的方式获得tp013(760.7mg,94%)。

[1939] LCMS(ESI)m/z=664(M+H)+

[1940] 保留时间:1.32分钟(分析条件SMD方法_04)

[1941] 化合物tp006的合成

[1942] 

[1943] 将硫酸镁(6.61g,54.9mmol)和多聚甲醛(1.98g,65.9mmol)于室温添加至化合物tp006-a(N-([(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基)-4-(三氟甲基)-L-苯丙氨酸)(10.0g,22.0mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中,且然后滴加三氟化硼乙醚络合物(2.78mL,22.0mmol)。在将反应混合物于室温搅拌1小时后,将反应溶液通过硅胶(24g)过滤,且然后在减压下浓缩,以得

到粗产物tp006-b(10.5g,quant.)。

[1944] LCMS(ESI)m/z＝468(M+H)+

[1945] 保留时间:1.45分钟(分析条件SMD方法_04)

[1946] 将所得粗产物tp006-b(10.3g,22.0mmol)溶解于二氯甲烷(200mL)中,并在氮气氛中添加烯丙基三甲基硅烷(12.2mL,77.0mmol),并滴加三氟化硼乙醚络合物(7.0mL,54.9mmol)。在将反应混合物于室温搅拌6小时后,添加烯丙基三甲基硅烷(12.2mL,77.0mmol)和三氟化硼乙醚络合物(7.0mL,54.9mmol),并将混合物搅拌3天。将水(40mL)添加至反应溶液中,将混合物于室温搅拌10分钟,通过硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩,并将所得残余物溶解于甲苯(24mL)中。用水(48mL)洗涤有机层,添加己烷(100mL),并用3.5%碳酸氢钾水溶液和乙腈的混合溶液(2:1,300mL)萃取混合物。将磷酸添加至所得水层直至pH3,且然后用乙酸乙酯(200mL)萃取混合物。将有机层用饱和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且然后过滤。将所得溶液在减压下浓缩,以得到化合物tp006-c(10.3g,92%)。

[1947] LCMS(ESI)m/z＝510(M+H)+

[1948] 保留时间:1.00分钟(分析条件SMD方法_08)

[1949] 在将HATU(60.4g,159mmol)添加至化合物tp006-c(67.5g,132mmol)和肌氨酸叔丁酯盐酸盐(25.3g,139mmol)的NMP(379mL)溶液中后,滴加DIPEA(69.2mL,397mmol)。在将反应混合物于室温搅拌1.5小时后,添加甲苯(1.0L,15v/w),并用水(473mL,7v/w)、3.5%碳酸氢钾水溶液(473mL,7v/w)和1M磷酸二氢钾水溶液(473mL,7v/w)洗涤有机层。将有机层由通过无水硫酸镁垫干燥,并用甲苯(67.5mL,1v/w)洗涤,并将所得滤液和洗涤液合并,以得到化合物tp006-d,将其以溶液形式直接用于下一反应。

[1950] LCMS(ESI)m/z＝637(M+H)+

[1951] 保留时间:1.66分钟(分析条件SMD方法_10)

[1952] 将DBU(1.97mL,13.2mmol)于室温添加至上述化合物tp-006-d(132mmol)的甲苯溶液中。将反应混合物于室温搅拌17小时,且然后用1M磷酸二氢钾水溶液(420mL,5v/w)洗涤。将所得有机层用正己烷(840mL,10v/w)稀释,且然后用2N盐酸(99mL,198mmol)、水(840mL,10v/w)和乙腈(588mL,7v/w)的混合溶液萃取两次。将3.3M磷酸钾水溶液添加至所得水层中以调节pH至9.5,并将混合物用乙酸乙酯(840mL,10v/w)萃取。将有机层在减压下浓缩,将所得残余物溶解于乙酸乙酯(840mL,10v/w)中,用盐水(420mL,5v/w)洗涤,经无水硫酸镁干燥,且然后过滤。将所得溶液在减压下浓缩,以得到化合物tp006-e(49.0g,90%)。

[1953] LCMS(ESI)m/z＝415(M+H)+

[1954] 保留时间:1.31分钟(分析条件SMD方法_10)

[1955] 将DIPEA(72.3mL,414mmol)添加至化合物tp006-e(49.0g,118mmol)的二氯甲烷(276mL)溶液中。历经30分钟将所得混合物滴加至单独制备的(S)-(1-氯-1-氧代戊-4-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(如下所述)的二氯甲烷(276mL)溶液中。在将所得反应混合物于室温搅拌17小时后,用5%磷酸二氢钠水溶液(500mL,10v/w)洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,且然后过滤,并将溶液在减压下浓缩。将所得粗产物通过正相硅胶色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物tp006-f(45.0g,51%)。

[1956] 如下制备(S)-(1-氯-1-氧代戊-4-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯。在将亚硫酰氯(21.6mL,296mmol)添加至(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨

基)戊-4-烯酸(41.6g,118mmol)的二氯甲烷(296mL)溶液中后,滴加DMF(0.92mL,11.8mmol)。将所得反应混合物于室温搅拌15分钟,且然后在减压下浓缩。将甲苯(20mL,5v/w)添加至所得残余物中,并将混合物在减压下浓缩。将所得粗产物溶解于二氯甲烷(276mL)中并用于上述反应。

[1957] LCMS(ESI)m/z=748(M+H)+

[1958] 保留时间:1.71分钟(分析条件SMD方法_10)

[1959] 将化合物tp006-f(16.7g,22.3mmol)、苯醌(0.24g,2.23mmol)和Stewart-Grubbs催化剂(0.51g,0.89mmol)的二氯乙烷(891mL)溶液脱气5次,并在氮气氛中于80℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,且然后在减压下浓缩,并将所得粗产物通过正相硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物tp006-g(33.9g,39%)。

[1960] LCMS(ESI)m/z=720(M+H)+

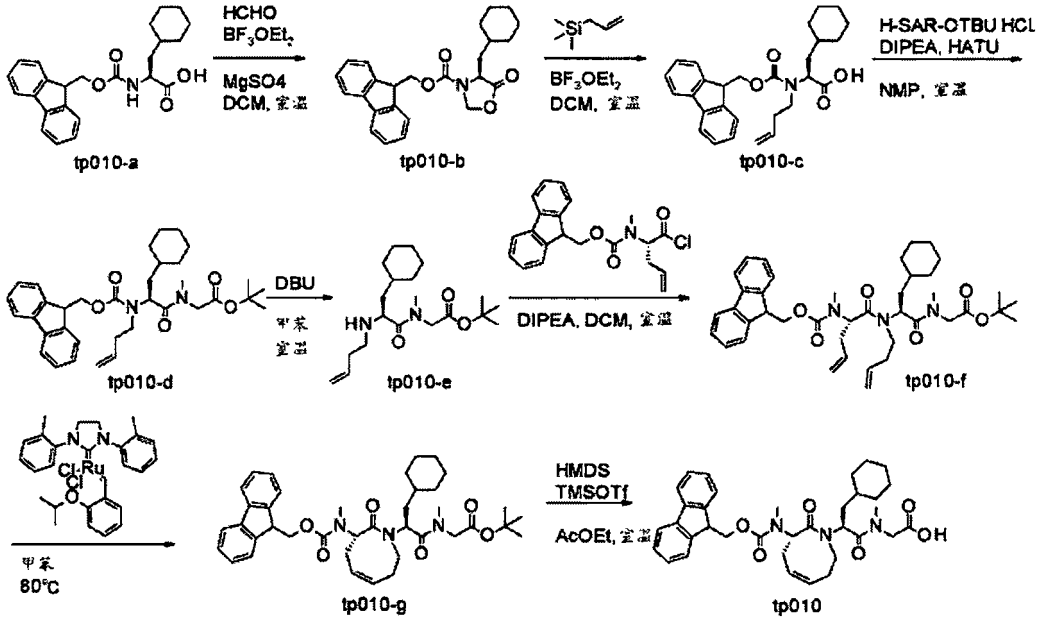
[1961] 保留时间:1.00分钟(分析条件SMD方法_07)

[1962] 在氮气氛中将六甲基二硅氮烷(24.7mL,118mmol)添加至tp006-g(33.9g,47.1mmol)的乙酸乙酯(236mL)溶液中后,在将混合物在水浴(25℃)中冷却的同时滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(17.0mL,94mmol)。在将反应混合物于室温搅拌1.5小时后,在将混合物在冰浴中冷却以淬灭反应的同时添加5%磷酸氢二钠水溶液(340mL,10v/w)。将水(170mL,5v/w)和磷酸添加至所得混合物中以将调节pH至3。将单独的有机层用饱和盐水(340mL,10v/w)洗涤,经无水硫酸镁干燥并过滤,并将滤液在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,并将收集的级分通过反相柱色谱法(乙腈/蒸馏水)纯化,以得到化合物tp006(22.4g,72%)。

[1963] LCMS(ESI)m/z=664(M+H)+

[1964] 保留时间:0.63分钟(分析条件SMD方法_06)

[1965] 化合物tp010的合成

[1966] 

[1967] 使用化合物tp010-a((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-环己基丙酸)(14.0g,35.6mmol)作为原料,以与化合物tp006-b的合成相同的方式获得粗产物tp010-b(14.4g,quant.)。

[1968] LCMS(ESI)m/z＝406(M+H)+

[1969] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1970] 使用所得粗产物tp010-b(14.4g,35.6mmol),以与化合物tp006-c的合成相同的方式获得化合物tp010-c(12.6g,79％)。

[1971] LCMS(ESI)m/z＝448(M+H)+

[1972] 保留时间:0.71分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1973] 使用化合物tp010-c(12.6g,28.3mmol),以与化合物tp006-d的合成相同的方式获得化合物tp010-d的甲苯溶液。所得化合物tp010-d的溶液直接用于下一反应。

[1974] LCMS(ESI)m/z＝575(M+H)+

[1975] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1976] 使用上述化合物tp010-d(28.3mmol)的甲苯溶液,以与化合物tp006-e的合成相同的方式获得化合物tp010-e(9.0g,91％)。

[1977] LCMS(ESI)m/z＝353(M+H)+

[1978] 保留时间:0.66分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1979] 使用化合物tp010-e(4.5g,12.8mmol),以与化合物tp006-f的合成相同的方式获得化合物tp010-f(8.6g,98％)。

[1980] LCMS(ESI)m/z＝708(M+Na)+

[1981] 保留时间:0.91分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1982] 在化合物tp010-f(8.0g,11.7mmol)和Stewart-Grubbs催化剂(0.17g,0.29mmol)的二氯乙烷(469mL)溶液中进行氮气鼓泡后,将混合物在氮气氛中于80℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,且然后在减压下浓缩,并将所得粗产物通过正相硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物tp010-g(5.7g,73％)。

[1983] LCMS(ESI)m/z＝680(M+Na)+

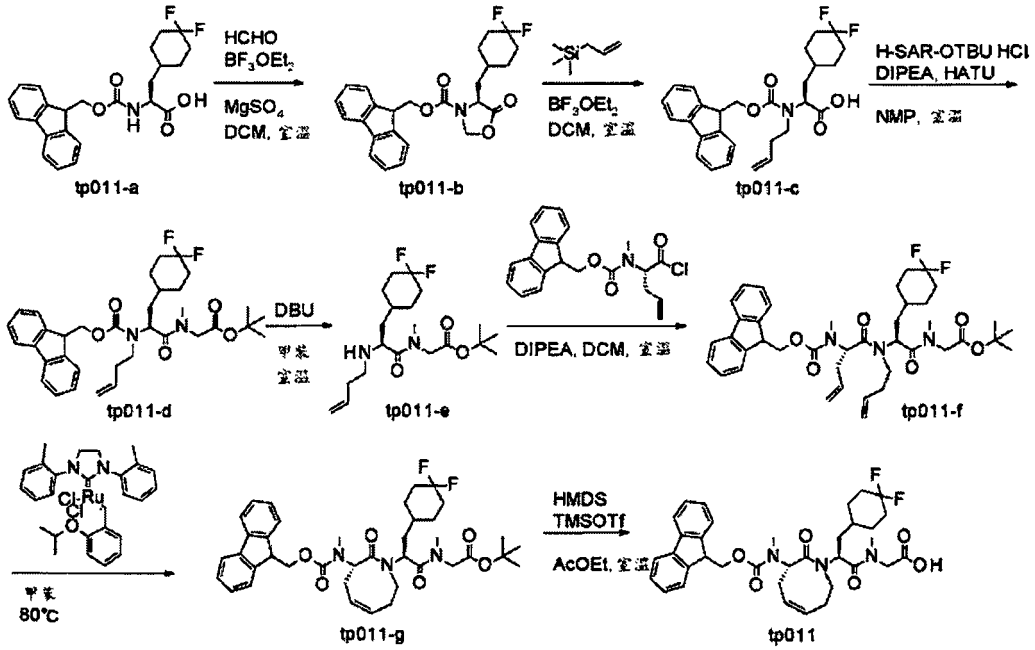
[1984] 保留时间:0.84分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1985] 使用化合物tp010-g(5.7g,8.6mmol),以与化合物tp006的合成相同的方式获得化合物tp010(3.8g,74％)。

[1986] LCMS(ESI)m/z＝624(M+Na)+

[1987] 保留时间:0.69分钟(分析条件SQDFA40)

[1988] 化合物tp011的合成

[1989] 

[1990] 使用化合物tp011-a((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(4,4-二氟环己基)丙酸)(14.0g,32.6mmol)作为原料,以与化合物tp006-b的合成相同的方式获得粗产物tp011-b(14.4g,quant.)。

[1991] LCMS(ESI)m/z=464(M+Na)+

[1992] 保留时间:0.69分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1993] 使用所得粗产物tp011-b(14.4g,32.6mmol),以与化合物tp006-c的合成相同的方式获得化合物tp011-c(11.6g,73%)。

[1994] LCMS(ESI)m/z=484(M+H)+

[1995] 保留时间:0.65分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1996] 使用化合物tp011-c(11.6g,23.9mmol),以与化合物tp006-d的合成相同的方式获得化合物tp011-d的甲苯溶液。所得化合物tp011-d的溶液直接用于下一反应。

[1997] LCMS(ESI)m/z=611(M+H)+

[1998] 保留时间:0.82分钟(分析条件SQDAA50_2)

[1999] 使用上述化合物tp011-d(23.9mmol)的甲苯溶液,以与化合物tp-006-e的合成相同的方式获得化合物tp011-e(8.6g,92%)。

[2000] LCMS(ESI)m/z=389(M+H)+

[2001] 保留时间:0.58分钟(分析条件SQDAA50_2)

[2002] 使用化合物tp011-e(4.3g,11.0mmol),以与化合物tp006-f的合成相同的方式获得化合物tp011-f(6.9g,87%)。

[2003] LCMS(ESI)m/z=744(M+Na)+

[2004] 保留时间:0.86分钟(分析条件SQDAA50_2)

[2005] 使用化合物tp011-f(6.9g,9.6mmol),以与化合物tp010-g的合成相同的方式获得化合物tp011-g(4.8g,72%)。

[2006] LCMS(ESI)m/z=716(M+Na)+

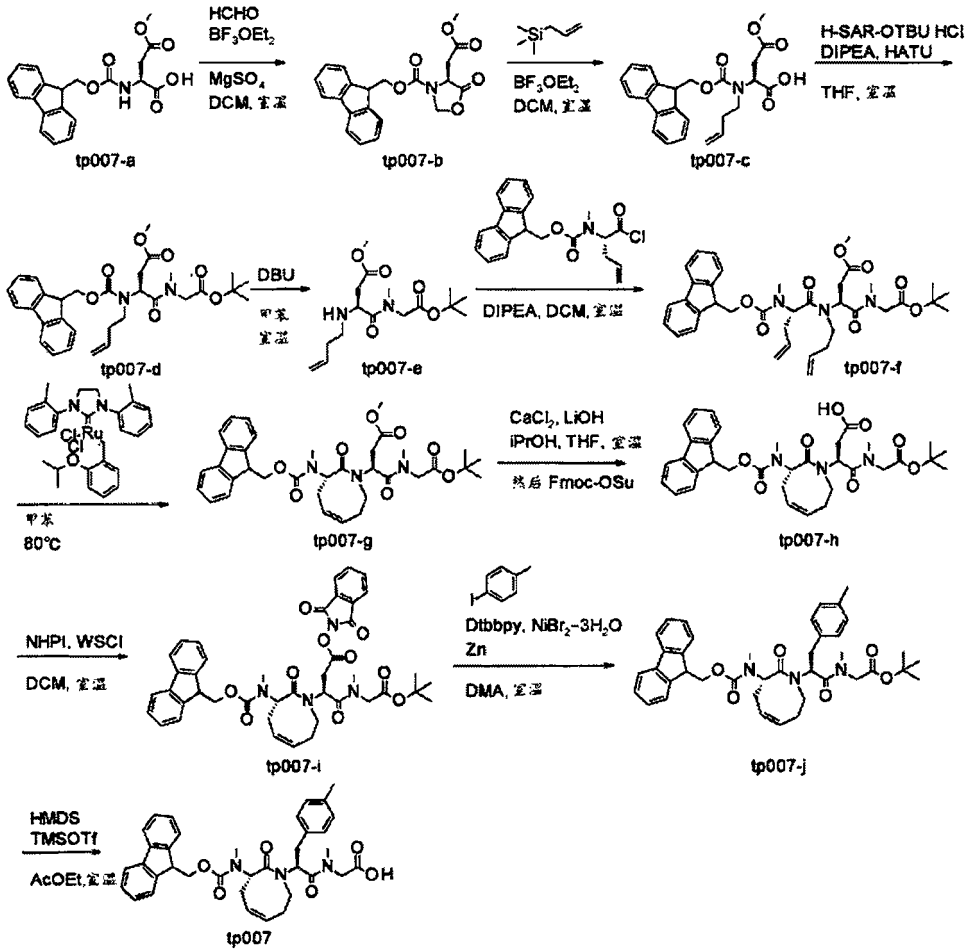
[2007] 保留时间:0.79分钟(分析条件SQDAA50_2)

[2008] 使用化合物tp011-g(4.8g,7.0mmol),以与化合物tp006的合成相同的方式获得化合物tp011(2.8g,64%)。

[2009] LCMS(ESI)m/z＝660(M+Na)+

[2010] 保留时间:0.63分钟(分析条件SQDFA40)

[2011] 化合物tp007的合成

[2012] 

[2013] 使作为原料的化合物tp007-a((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-甲氧基-4-氧代丁酸)(30.0g,81.0mmol)以与化合物tp006-b的合成相同的方式反应,并将通过硅藻土过滤反应溶液获得的滤液视为化合物tp007-b,并直接用于下一反应。

[2014] LCMS(ESI)m/z＝382(M+H)+

[2015] 保留时间:1.22分钟(分析条件SMD方法_04)

[2016] 使用上述化合物tp007-b(81.0mmol)的二氯甲烷溶液,以与化合物tp006-c的合成相同的方式获得化合物tp007-c(35.9g,quant.)。

[2017] LCMS(ESI)m/z＝424(M+H)+

[2018] 保留时间:0.85分钟(分析条件SMD方法_10)

[2019] 将化合物tp007-c(34.3g,81.0mmol)溶解于四氢呋喃(231mL)中,以与tp006-d的合成相同的方式反应,且然后通过正相柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物tp007-d(44.4g,100%)。

[2020] LCMS(ESI)m/z＝551(M+H)+

[2021] 保留时间:1.45分钟(分析条件SMD方法_04)

[2022] 使用化合物tp007-d(44.4g,81.0mmol),以与tp006-e的合成相同的方式获得化合物tp007-e(23.3g,88%)。

[2023] LCMS(ESI)m/z=329(M+H)+

[2024] 保留时间:0.58分钟(分析条件SMD方法_04)

[2025] 使用化合物tp007-e(23.3g,71.0mmol),以与tp006-f的合成相同的方式获得化合物tp007-f(43.5g,93%)。

[2026] LCMS(ESI)m/z=662(M+H)+

[2027] 保留时间:1.54分钟(分析条件SMD方法_04)

[2028] 在将Stewart-Grubbs催化剂(0.47g,0.82mmol)的二氯乙烷(996mL)溶液脱气4次后,在于80℃在氮气氛中搅拌的同时历经1小时滴加化合物tp007-f(21.8g,32.9mmol)的二氯乙烷(100mL)溶液。将反应混合物于80℃搅拌1小时,且然后冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物tp007-g(20.8g,50%)。

[2029] LCMS(ESI)m/z=634(M+H)+

[2030] 保留时间:1.39分钟(分析条件SMD方法_04)

[2031] 在将氯化钙(61.1g,551mmol)溶解于水(153mL)后,于室温添加氢氧化锂一水合物(6.16g,147mmol)。在将混合物搅拌5分钟后,添加异丙醇(612mL)和化合物tp007-g(23.3g,36.7mmol)的四氢呋喃溶液(153mL),并于室温搅拌过夜。添加Fmoc-OSu(12.4g,36.7mmol),搅拌混合物2小时,然后添加水(460mL,20v/w),添加2N盐酸以调节pH至2.5,并用乙酸乙酯(460mL,20v/w)萃取混合物。将有机层用饱和盐水(230mL,10v/w)洗涤并且在减压下浓缩。将乙酸乙酯(115mL,5v/w)、乙腈(115mL,5v/w)和已烷(230mL,10v/w)添加至所得残余物中并溶解所得残余物,并将混合物用3.5%碳酸氢钾水溶液(230mL,10v/w)萃取。将磷酸添加至所得水层中以调节pH至3,且然后用乙酸乙酯(115mL,5v/w)萃取混合物。将有机层用饱和盐水(70mL,3v/w)洗涤并在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物tp007-h(12.6g,56%)。

[2032] LCMS(ESI)m/z=620(M+H)+

[2033] 保留时间:0.94分钟(分析条件SMD方法_10)

[2034] 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(5.87g,30.6mmol)添加至化合物tp007-h(12.6g,20.4mmol)和N-羟基邻苯二甲酰亚胺(3.66g,22.4mmol)的二氯甲烷(93ml)悬浮液中,并将混合物于室温搅拌2.5小时。用水洗涤反应混合物,然后在减压下浓缩有机层,并将所得粗产物通过正相柱色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物tp007-i(15.1g,97%)。

[2035] LCMS(ESI)m/z=765(M+H)+

[2036] 保留时间:1.35分钟(分析条件SMD方法_05)

[2037] 将溴化镍(II)三水合物(2.47g,6.46mmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(1.73g,6.46mmol)溶解于DMA(20mL)中以制备镍溶液。将预先制备的镍溶液和三甲基氯硅烷(0.41mL,3.23mmol)添加至化合物tp007-i(4.94g,6.46mmol)、锌粉(6.33g,97.0mmol)和1-碘-4-甲基苯(14.1g,64.6mmol)的DMA(110mL)悬浮液中,并将混合物于室温搅拌2小时。将所得反应混合物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,

以得到化合物tp007-j(2.7g,63%)。

[2038] LCMS(ESI)m/z=666(M+H)+

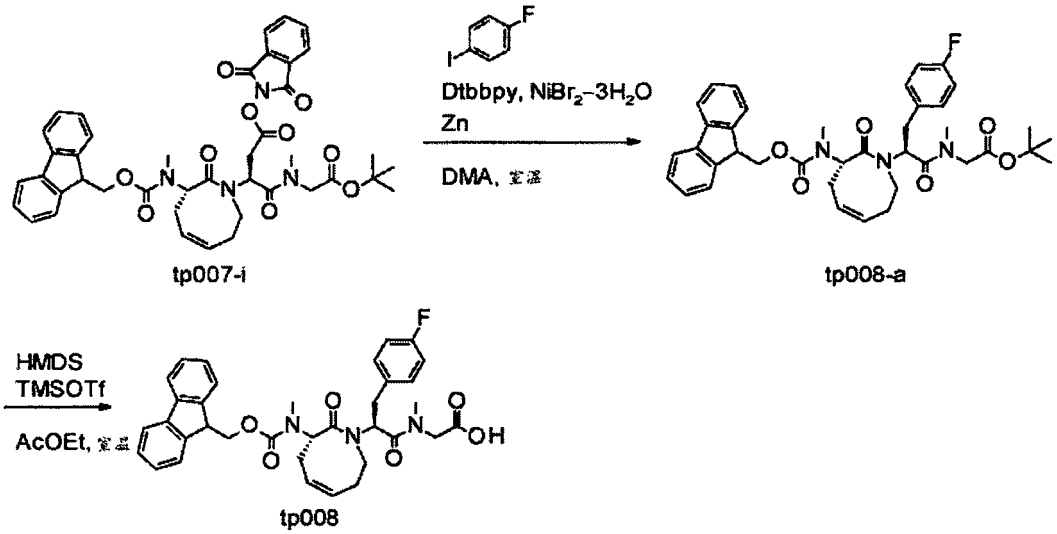
[2039] 保留时间:1.57分钟(分析条件SMD方法_04)

[2040] 使用化合物tp007-j(2.6g,3.90mmol),以与tp006的合成相同的方式获得化合物tp007(1.78g,45%)。

[2041] LCMS(ESI)m/z=610(M+H)+

[2042] 保留时间:1.26分钟(分析条件SMD方法_04)

[2043] 化合物tp008的合成

[2044] 

[2045] 在氮气氛中,将溴化镍(II)三水合物(1.33g,4.89mmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(1.31g,4.89mmol)溶解于DMA(48.9mL)中,并将混合物于室温搅拌30分钟以制备镍溶液。将预先制备的镍溶液和三甲基氯硅烷(0.31mL,2.45mmol)添加至化合物tp007-i(3.74g,4.89mmol)、锌粉(4.80g,73.3mmol)和1-氟-4-碘苯(10.2mL,88.0mmol)的DMA(48.9mL)悬浮液中,并将混合物于室温搅拌1小时。将所得反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤液用氯化铵水溶液(37mL,10v/w)洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥,且然后过滤,并将溶液在减压下浓缩。将所得粗产物通过正相硅胶色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物tp008-a(2.97g,72%)。

[2046] LCMS(ESI)m/z=670(M+H)+

[2047] 保留时间:1.39分钟(分析条件SMD方法_05)

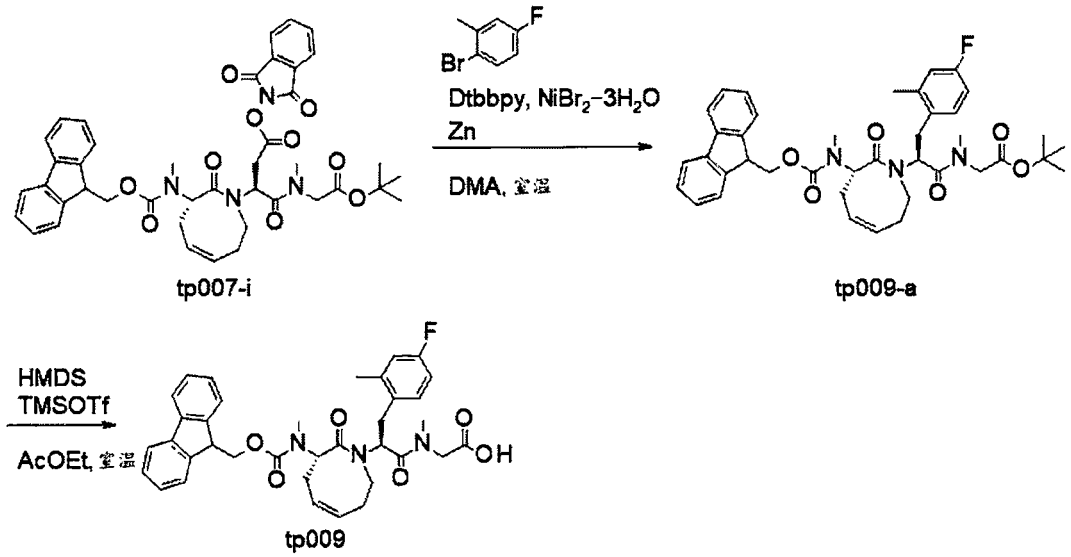
[2048] 使用化合物tp008-a(2.97g,4.43mmol),以与tp006的合成相同的方式获得化合物tp008(2.36g,87%)。

[2049] LCMS(ESI)m/z=614(M+H)+

[2050] 保留时间:1.22分钟(分析条件SMD方法_04)

[2051] 化合物tp009的合成

[2052]



tp007-i tp009-a tp009

[2053] 在氮气氛中,将溴化镍(II)三水合物(1.76g,6.41mmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(1.72g,6.41mmol)溶解于DMA(64.1mL)中以制备镍溶液。将预先制备的镍溶液和三甲基氯硅烷(0.41mL,3.20mmol)添加至化合物tp007-i(4.90g,6.41mmol)、锌粉(6.28g,96.0mmol)和1-溴-4-氟-2-甲基苯(16.2mL,128mmol)的DMA(64.1mL)悬浮液中,并将混合物于室温搅拌2小时。将所得反应混合物通过硅藻土过滤,并将15%氯化铵水溶液(150mL,30v/w)添加至滤液中以分离有机层。在将有机层用8%EDTA二钠水溶液(150mL,30v/w)和10%盐水(150mL,30v/w)洗涤后,将有机层经无水硫酸镁干燥且然后过滤,并将溶液在减压下浓缩。将所得粗产物通过正相硅胶色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化,以得到化合物tp009-a(2.43g,55%)。

[2054] LCMS(ESI)m/z=684(M+H)+

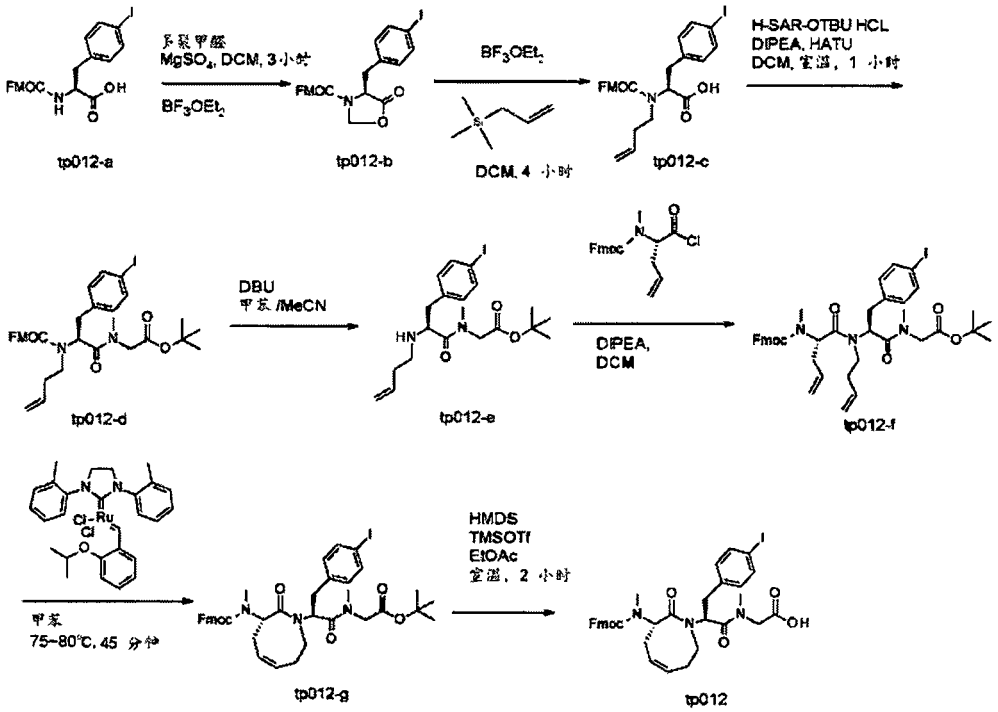
[2055] 保留时间:1.42分钟(分析条件SMD方法_05)

[2056] 使用化合物tp009-a(2.42g,3.54mmol),以与tp006的合成相同的方式获得化合物tp009(1.76g,79%)。

[2057] LCMS(ESI)m/z=628(M+H)+

[2058] 保留时间:1.26分钟(分析条件SMD方法_04)

[2059] 化合物tp012的合成

[2060] 

[2061] 将tp012-a(4.88g,9.51mmol)溶解于二氯甲烷(95mL)中,然后添加无水硫酸镁(2.86g,23.8mmol)、多聚甲醛(856mg,28.5mmol)和三氟化硼乙醚络合物(1.2mL,9.51mmol),并将混合物于室温搅拌3小时。将反应溶液通过硅胶过滤,用二氯甲烷(100mL)洗涤硅胶,并将滤液在减压下浓缩,以得到tp012-b的粗产物(4.50g)。

[2062] LCMS(ESI)m/z=548(M+Na)+

[2063] 保留时间:1.10分钟(分析条件SQDAA05)

[2064] 在氮气氛中,将上述tp012-b(9.51mmol)溶解于二氯甲烷(95mL)中,然后添加烯丙基三甲基硅烷(10.6mL,66.6mmol)和三氟化硼乙醚络合物(6.0mL,47.6mmol),并将混合物于室温搅拌88小时。将反应溶液冷却至0℃并添加水(20mL)。将混合溶液通过硅藻土过滤,并用二氯甲烷(100mL)洗涤硅藻土。将所得滤液在减压下浓缩,并将所得残余物溶解于甲苯(50mL)中,并用水(24mL)和1M磷酸氢二钾水溶液(24mL)洗涤。将己烷(100mL)添加至有机相中,并将混合物用3.5%碳酸氢钾水溶液/乙腈(2/1,42mL)萃取5次。将水相用己烷(40mL)洗涤两次,添加2N盐酸以将调节pH至2,且然后将混合物用乙酸乙酯(50mL)萃取3次。将有机相用盐水(24mL)洗涤,并在减压下浓缩,以得到tp012-c(4.09g,76%)。

[2065] LCMS(ESI)m/z=568(M+H)+

[2066] 保留时间:1.03分钟(分析条件SQDFA05)

[2067] 在氮气氛中,将tp012-c(3.09g,5.45mmol)和肌氨酸叔丁酯盐酸盐(989mg,5.45mmol)溶解于二氯甲烷(16mL)中,然后添加DIPEA(2.85ml,16.34mmol)和HATU(2.49g,6.53mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。随后,将反应溶液依次用水(30mL)、3.5%碳酸氢钾水溶液(30mL)和1M磷酸氢二钾水溶液(30mL)洗涤,并将有机相经无水硫酸钠干燥。将所得溶液在减压下浓缩,以得到tp012-d的粗产物。所得tp012-d直接用于下一步。

[2068] LCMS(ESI)m/z=695(M+H)+

[2069] 保留时间:0.82分钟(分析条件SQDFA50)

[2070] 将tp012-d的粗产物(5.45mmol)溶解于甲苯(32.7mL)和乙腈(3.63mL)中,添加DBU

(0.81mL),并将混合物于室温搅拌20分钟。将1M磷酸二氢钾水溶液(30mL)、正己烷(60mL)、水(40mL)、乙腈(20mL)和2N盐酸(4.2mL)添加至反应溶液中并摇动,然后将混合物分成三层。再添加水(40mL)、乙腈(20mL)和甲苯(20mL),但三层分离并未消失,因此弃去上层有机相,并将3M磷酸钾水溶液(4mL)添加至剩余的下两层中以调节pH至8。将所得混合溶液用乙酸乙酯(30mL)萃取两次,并将有机相用饱和盐水(20mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩,以得到tp012-e(2.74g,85%,2步)。

[2071] LCMS(ESI)m/z=473.6(M+H)+

[2072] 保留时间:0.57分钟(分析条件SQDFA05)

[2073] 在氮气氛中,将(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)戊-4-烯酸(2.80g,7.96mmol)于室温溶解于DCM(20ml)中,添加DMF(0.062ml,0.796mmol),然后滴加亚硫酰氯(1.45ml,19.9mmol)。将所得反应混合物搅拌20分钟并且然后在减压下浓缩。将甲苯(7ml)添加至所得残余物中,并将混合物在减压下浓缩。该操作共进行两次,并将所得粗产物溶解于DCM(16mL)中并用于后续反应。

[2074] 在氮气氛中,将tp012-e(3.42g,7.24mmol)和DIPEA(4.41mL,25.3mmol)的DCM(20mL)溶液添加至经制备的(S)-(1-氯-1-氧代戊-4-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯的DCM(16ml)溶液中。将反应溶液于室温搅拌3小时,且然后用1M磷酸二氢钾水溶液(35mL)洗涤。随后,将有机相用3.5%碳酸氢钾水溶液(35mL)洗涤并在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp012-f(4.45g,76%)。

[2075] LCMS(ESI)m/z=806.5(M+H)+

[2076] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDAA50)

[2077] 在氮气氛中,将tp012-f(2.79g,3.46mmol)溶解于三颈烧瓶中的1,2-二氯乙烷(115mL)中,并添加第一代Grubbs催化剂(60mg,0.0715mmol)。在将反应溶液温热至80℃并搅拌的同时用注射泵历经2小时滴加第一代Grubbs催化剂(60mg,0.0715mmol)的1,2-二氯乙烷(15mL)溶液。随后,将反应溶液于80℃搅拌1小时,冷却至室温,且然后在减压下浓缩。为了完成反应,将所得粗产物在氮气氛中再次溶解于1,2-二氯乙烷(115mL)中,添加第一代Grubbs催化剂(240mg,0.286mmol),并将混合物于80℃搅拌90分钟。将反应溶液冷却至室温,并且然后在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(正己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp012-g(1.57g,58%)。

[2078] LCMS(ESI)m/z=778.5(M+H)+

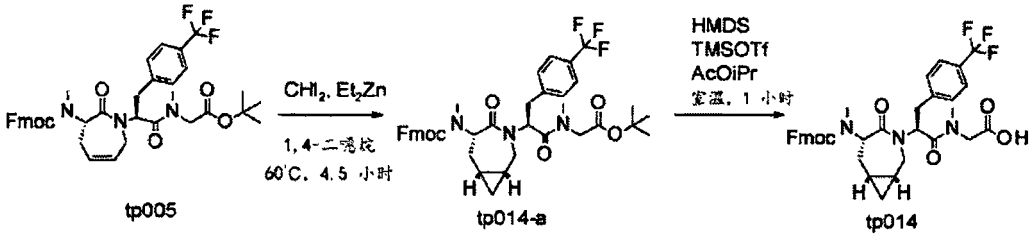
[2079] 保留时间:0.74分钟(分析条件SQDFA50)

[2080] 在氮气氛中,将tp012-g(1.57g,2.02mmol)溶解于乙酸乙酯(24mL)中,添加六甲基二硅氮烷(1.481mL,7.07mmol),且然后滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(1.02mL,5.65mmol)。将所得反应混合物搅拌150分钟,然后将反应溶液用乙酸乙酯(20mL)稀释,并添加1M磷酸氢二钠水溶液(40ml)以淬灭反应。分离有机相,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp012(1.02g,70%)。

[2081] LCMS(ESI)m/z=722(M+H)+

[2082] 保留时间:0.47分钟(分析条件SQDFA50)

[2083] 化合物tp014的合成

[2084] 

tp005 tp014-a tp014

[2085] 在氮气氛中,将tp005(0.75g,1.06mmol)溶解于1,4-二噁烷(5.3mL)中,添加1M二乙基锌甲苯溶液(5.31mL,5.31mmol),且然后滴加二碘甲烷(0.856mL,10.63mmol)。将反应溶液加热至60℃,于60℃搅拌4个半小时并冷却至室温,并添加饱和氯化铵水溶液以淬灭反应。分离有机相,用乙酸乙酯萃取水相,并将所得有机相合并并在减压下浓缩。

[2086] 使用tp005(0.75g,1.06mmol)重复同样的操作,并将所得粗产物合并并通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp014-a(0.21g,14%)。此时,还回收了原料tp005(0.58g,39%)以及tp005和tp014-a的混合物(3/2,0.18g,12%)。

[2087] LCMS(ESI)m/z=720.5(M+H)+

[2088] 保留时间:0.74分钟(分析条件SQDFA50)

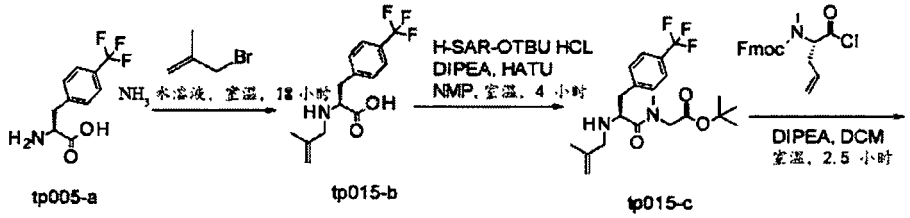
[2089] 在氮气氛中,将tp014-a(264mg,0.367mmol)溶解于乙酸乙酯(2.0mL)中,添加六甲基二硅氮烷(0.269mL,1.28mmol),且然后滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(0.186mL,1.03mmol)。将所得反应混合物搅拌1小时,然后将反应溶液用乙酸乙酯(5mL)稀释,并添加1M磷酸氢二钠水溶液(5ml)以淬灭反应。分离有机相,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化。

[2090] 使用tp014-a(142mg,0.197mmol)、六甲基二硅氮烷(0.145mL,0.690mmol)和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(0.100mL,0.552mmol)重复相同的操作,并且在反相色谱法之后,将所得产物合并以得到tp014(274mg,73%)。

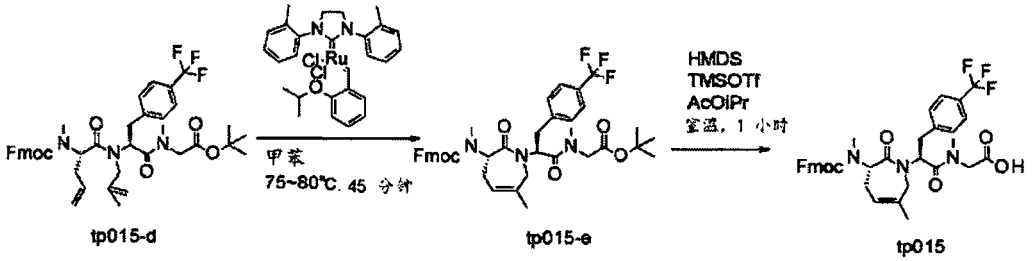
[2091] LCMS(ESI)m/z=664.5(M+H)+

[2092] 保留时间:0.97分钟(分析条件SQDFA50长)

[2093] 化合物tp015的合成



tp005-a tp015-b tp015-c

[2094] 

tp015-d tp015-e tp015

[2095] 将氨水(7.8ml,13.2mmol)于室温添加至tp005-a(2g,8.58mmol)的水(17.15ml)悬浮液中以溶解tp005-a,且然后滴加3-溴-2-甲基丙烯(5.19ml,51.5mmol)。将反应混合物于室温搅拌18小时,添加乙醇(6ml),并将混合物进一步于室温搅拌2小时。将所得白色固体通

过过滤收集,用水洗涤,并真空干燥,以得到tp015-b(2.61g,quant.)。

[2096] LCMS(ESI)m/z=289(M+H)+

[2097] 保留时间:0.47分钟(分析条件SQDFA05)

[2098] 在氮气氛中,将脱水NMP(10ml)添加至tp015-b(1g,3.48mmol)和肌氨酸叔丁酯盐酸盐(1.26g,6.96mmol)的混合物中。将DIPEA(2.43ml,13.92mmol)滴加至所得悬浮液中,搅拌混合物约3分钟,且然后添加HATU(2.65g,6.96mmol)。在将反应混合物于室温搅拌4小时后,添加乙酸乙酯(20ml)、水(10ml)和5%碳酸钠水溶液(10ml)。将分离的有机相用5%碳酸钠水溶液(20ml)、5%硫酸氢钾水溶液(20ml×2)和盐水(20ml)洗涤,并经硫酸钠干燥。将通过在减压下蒸馏出溶剂获得的粗产物溶解于TBME(5ml)中,然后添加己烷(5ml)以沉淀产物,并去除上清液。再进行2次添加己烷(5ml)并去除上清液的操作,并进行真空干燥,以得到tp015-c(1.30g,90%)。

[2099] LCMS(ESI)m/z=415(M+H)+

[2100] 保留时间:0.55分钟(分析条件SQDFA05)

[2101] 在氮气氛中,将DIPEA(3,79ml,21.71mmol)添加至tp015-c(3.0g,7.24mmol)的脱水DCM(20ml)溶液中。在将所得混合物在水浴(25℃)中冷却的同时搅拌,并历经5分钟滴加单独制备的(S)-(1-氯-1-氧代戊-4-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(如下所述)的DCM(5ml)溶液。将所得反应混合物于室温搅拌2.5小时,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将乙酸乙酯(30ml)和水(12ml)添加至所得残余物中。将分离的有机相用盐水(12ml×2)洗涤并且经硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过正相硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp015-d(4.56g,84%)。

[2102] 如下制备(S)-(1-氯-1-氧代戊-4-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯。

[2103] 在氮气氛中,将(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)戊-4-烯酸(2.8g,7.97mmol)于室温溶解于DCM(15ml)中,添加DMF(0.031ml,0.398mmol),然后滴加亚硫酰氯(1.45ml,19.92mmol)。将所得反应混合物搅拌20分钟并且然后在减压下浓缩。将甲苯(5ml)添加至所得残余物中,并将混合物在减压下浓缩。该操作总共进行3次,并将所得粗产物溶解于DCM中并用于上述反应。

[2104] LCMS(ESI)m/z=749(M+H)+

[2105] 保留时间:0.84分钟(分析条件SQDFA05)

[2106] 在氮气氛中,将tp015-d(1.1g,1.47mmol)和Stewart-Grubbs催化剂(0.042g,0.074mmol)溶解于脱气的脱水甲苯(45ml)中,并将该混合物于75℃至80℃搅拌45分钟。在冷却至室温后,在减压下蒸馏出溶剂,并将所得粗产物通过正相硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp015-e(1.22g,94%)。

[2107] LCMS(ESI)m/z=721(M+H)+

[2108] 保留时间:0.75分钟(分析条件SQDFA05)

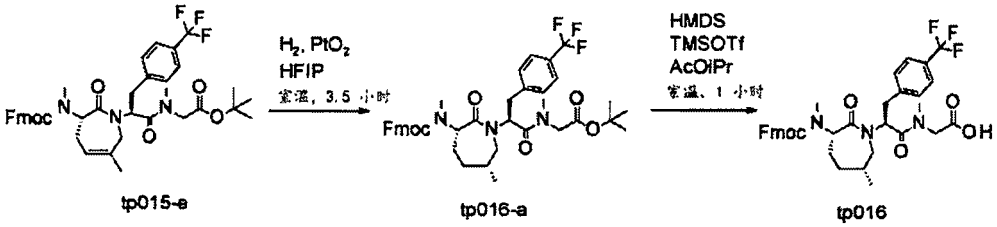
[2109] 在氮气氛中,将tp015-e(1.0g,1.39mmol)溶解于乙酸异丙酯(5ml)中,添加六甲基二硅氮烷(0.728ml,3.47mmol)且然后滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(0.5ml,2.78mmol)。将所得反应混合物搅拌1小时,且然后添加1M磷酸氢二钾(5ml)以淬灭反应。用乙酸乙酯萃取所得混合物,将有机相用盐水(10ml×2)洗涤并经硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏

水)纯化,以得到tp015(1.0g,90%)。

[2110] LCMS(ESI)m/z=665(M+H)+

[2111] 保留时间:0.91分钟(分析条件SQDFA05)

[2112] 化合物tp016的合成

[2113] 

tp015-e tp016-a tp016

[2114] 在氮气氛中,将1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇(100ml)添加至tp015-e(4g,5.56mmol)和氧化铂(0.379g,1.67mmol)的混合物中。将所得混合物在搅拌的同时减压,并用氢气置换。进行该氢气置换操作共3次,并将混合物在氢气氛中于室温搅拌3.5小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过正相硅胶色谱法(已烷/乙酸乙酯)纯化,以得到tp016-a(3.05g,76%)。

[2115] LCMS(ESI)m/z=723(M+H)+

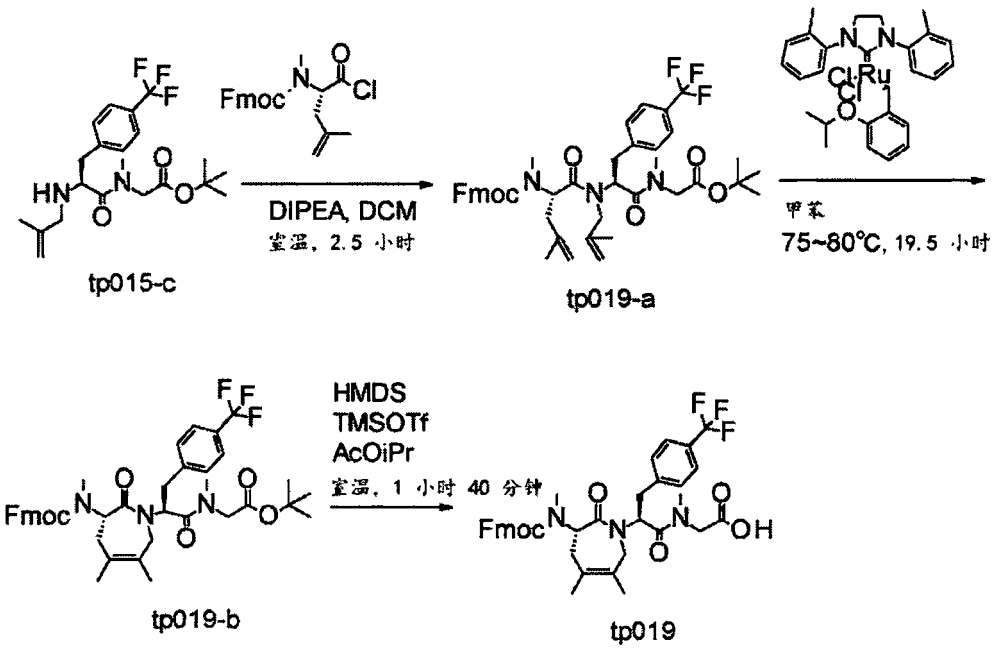
[2116] 保留时间:2.30分钟(分析条件SQDFA50长)

[2117] 使用所得tp016-a,在与化合物tp015的合成相同的反应条件下获得tp016(2.61g,94%)。

[2118] LCMS(ESI)m/z=666(M+H)+

[2119] 保留时间:2.92分钟(分析条件SQDFA05长)

[2120] 化合物tp019的合成

[2121] 

tp015-c tp019-a tp019-b tp019

[2122] 使用tp015-c作为原料,以与化合物tp015-d的合成相同的方式获得tp0019-a(1.28g,70%)。

[2123] LCMS(ESI)m/z=763(M+H)+

[2124] 保留时间:3.13分钟(分析条件SQDFA50长)

[2125] 使用所得tp019-a,在与化合物tp015-e的合成相同的反应条件下获得tp019-b(0.667g,62%)。

[2126] LCMS(ESI)m/z＝735(M+H)+

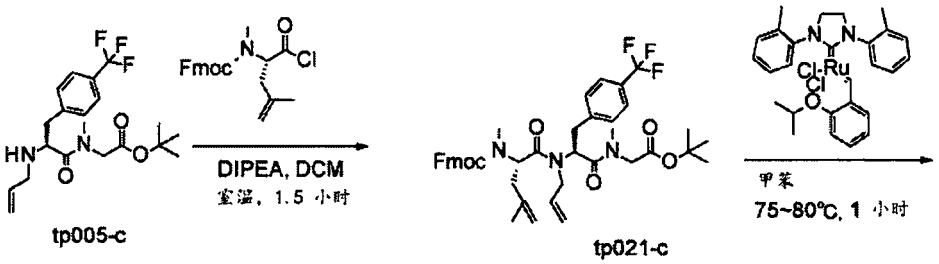
[2127] 保留时间:3.66分钟(分析条件SQDFA05长)

[2128] 使用所得tp019-b,在与化合物tp015的合成相同的反应条件下获得tp019(0.54g,88%)。

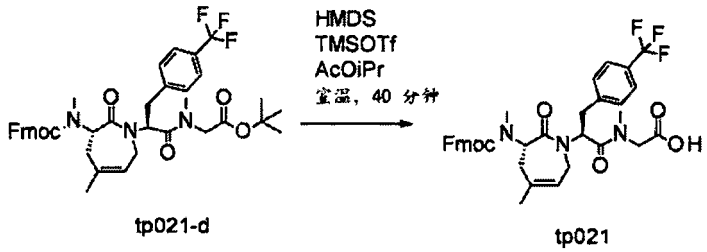
[2129] LCMS(ESI)m/z＝679(M+H)+

[2130] 保留时间:2.82分钟(分析条件SQDFA05长)

[2131] 化合物tp021的合成



[2132]



[2133] 使用tp005-c,在与化合物tp015-d的合成相同的反应条件下获得tp021-c(3.87g,72%)。

[2134] LCMS(ESI)m/z＝749(M+H)+

[2135] 保留时间:2.88分钟(分析条件SQDFA50长)

[2136] 使用所得tp021-c,在与化合物tp015-e的合成相同的反应条件下获得tp021-d(3.35g,90%)。

[2137] LCMS(ESI)m/z＝720(M+H)+

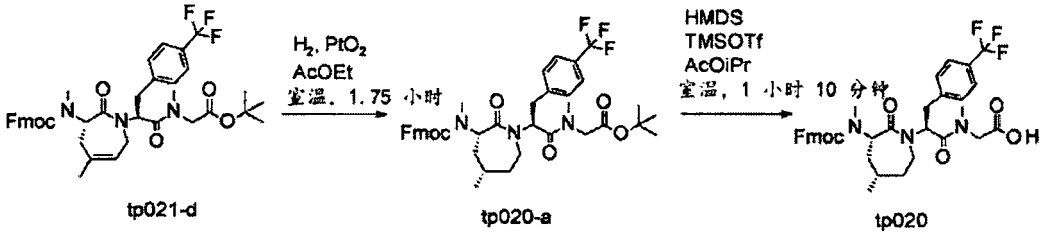
[2138] 保留时间:2.19分钟(分析条件SQDFA50长)

[2139] 使用所得tp021-d,在与化合物tp015的合成相同的反应条件下获得tp021(1.13g,82%)。

[2140] LCMS(ESI)m/z＝664(M+H)+

[2141] 保留时间:2.80分钟(分析条件SQDFA05长)

[2142] 化合物tp020的合成

[2143] 

[2144] 使用tp021-d作为原料,以与化合物tp016-a的合成相同的方式获得tp0020-a(1.69g,quant.)。

[2145] LCMS(ESI)m/z＝723(M+H)+

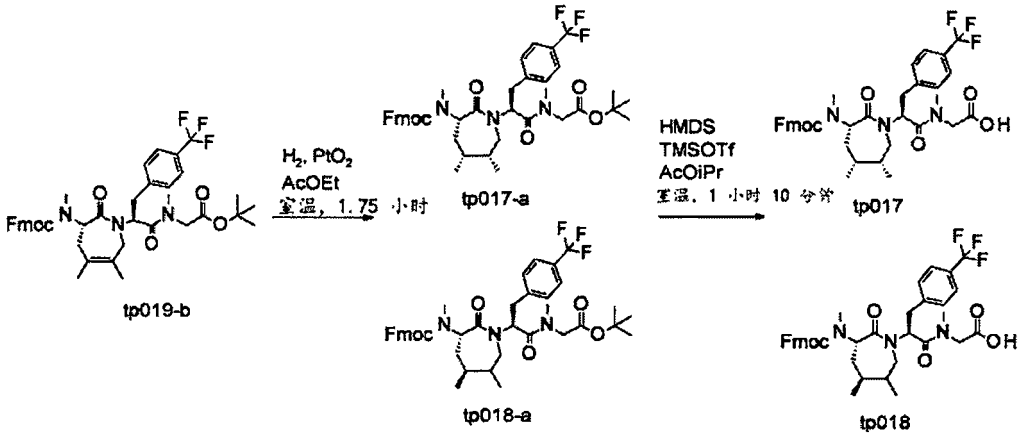
[2146] 保留时间:2.35分钟(分析条件SQDFA50长)

[2147] 使用所得tp020-a,在与化合物tp016的合成相同的反应条件下获得tp020(1.25g,77%)。

[2148] LCMS(ESI)m/z＝666(M+H)+

[2149] 保留时间:2.91分钟(分析条件SQDFA05长)

[2150] 化合物tp017和tp018的合成

[2151] 

[2152] 使用tp019-b作为原料,以与化合物tp016-a的合成相同的方式获得tp0017-a和tp018-a的混合物(2.3:1)(1.56g,58%)。

[2153] LCMS(ESI)m/z＝737(M+H)+

[2154] 保留时间:2.51分钟、2.59分钟(分析条件SQDFA50长)

[2155] 使用所得的tp0017-a和tp018-a的混合物(2.3:1),在与化合物tp016的合成相同的反应条件下获得tp017和tp018的混合物(1.31g,91%)。

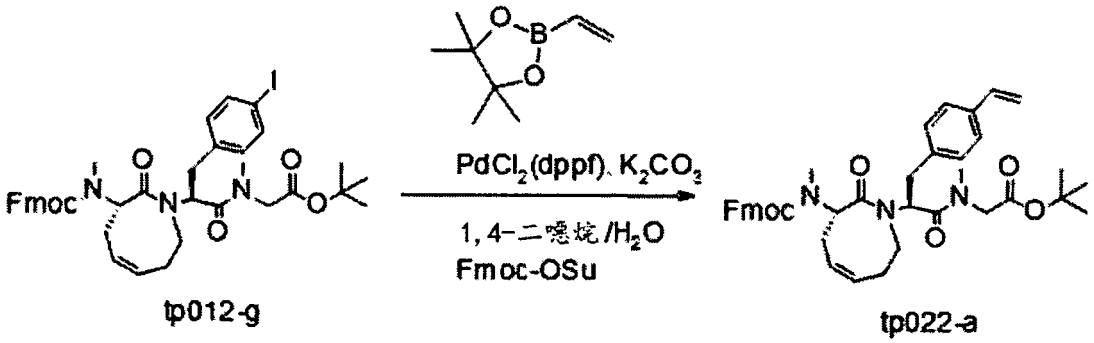
[2156] LCMS(ESI)m/z＝680(M+H)+

[2157] 保留时间:3.04分钟(分析条件SQDFA05长)

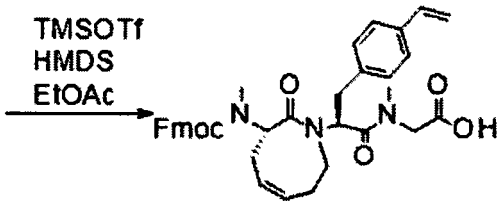
[2158] 没有分离tp017和tp018。

[2159] 化合物tp022的合成

[2160]



tp012-g tp022-a



tp022

[2161] 在氮气氛中,将tp012-g(20.1g,25.8mmol)溶解于1,4-二噁烷(86mL)和水(43mL)中,且然后添加碳酸钾(10.7g,78.0mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(1.06g,1.29mmol)和乙烯基硼酸频哪醇酯(5.97g,38.8mmol)。将反应溶液加热至90℃并搅拌4小时。将反应溶液冷却至室温并静置过夜,然后添加Fmoc-OSu(4.36g,12.9mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。将乙酸乙酯(200mL)和半盐水(200mL)添加至反应溶液中并进行硅藻土过滤以分离有机相。将有机相用半盐水洗涤,并经硫酸镁干燥,并将所得溶液在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(正己烷-乙酸乙酯)纯化,以得到tp022-a的粗产物(17.43g)。

[2162] LCMS(ESI)m/z=678(M+H)+

[2163] 保留时间:0.97分钟(分析条件SMDFA50)

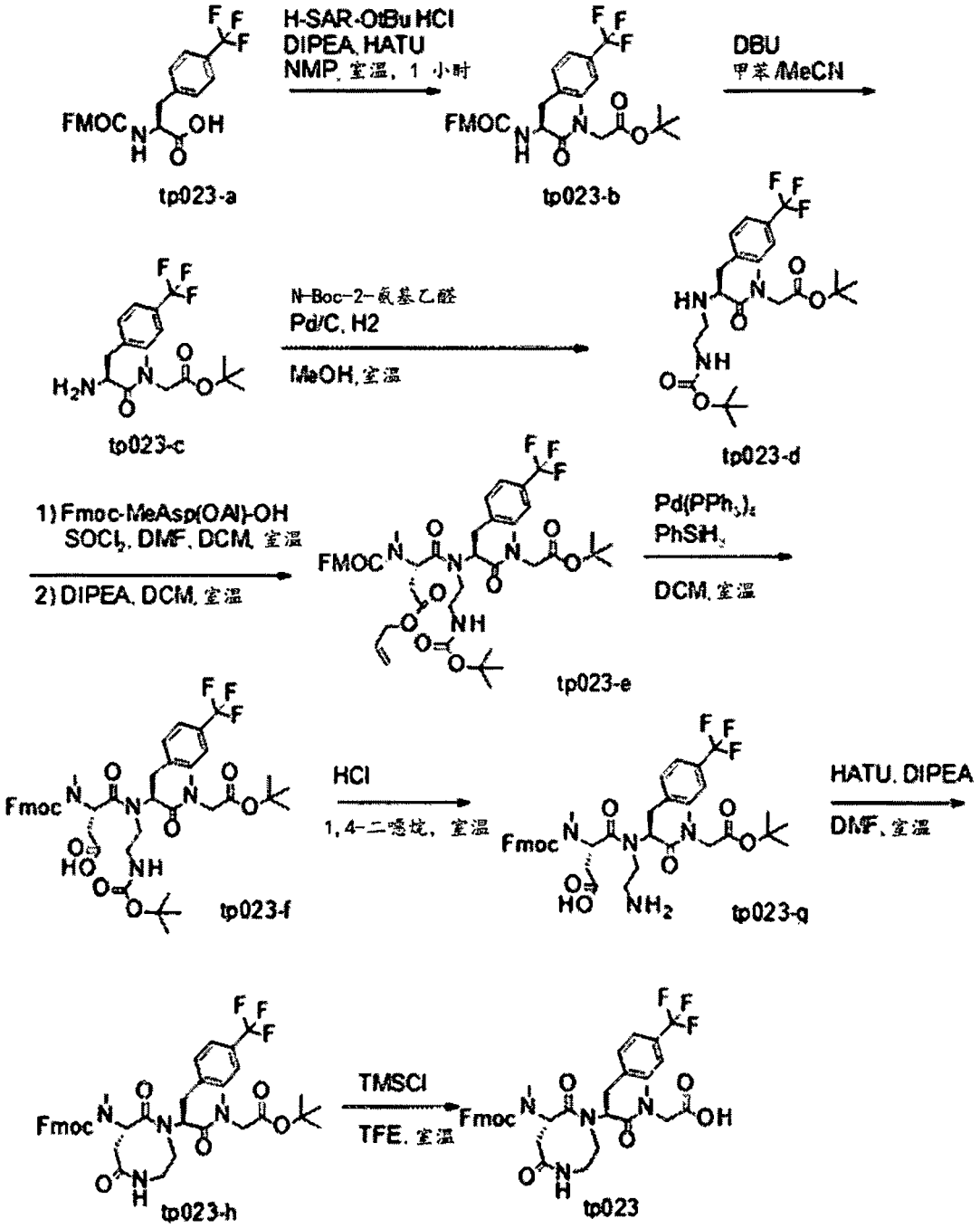
[2164] 在氮气氛中,将上述tp022-a(17.43g)溶解于乙酸乙酯(129mL)中,然后添加六甲基二硅氮烷(13.5mL,64.3mmol),并历经3分钟滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(9.29mL,51.4mmol)。在将所得反应混合物搅拌1小时后,在冰冷却下将5%磷酸氢二钠水溶液(170ml)添加至反应溶液中以淬灭反应。在将反应溶液温热至室温后,添加水(85mL),并添加磷酸以调节pH至3。分离有机相,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp022(7.60g,48%,2步)。

[2165] LCMS(ESI)m/z=622(M+H)+

[2166] 保留时间:0.60分钟(分析条件SMDFA50)

[2167] 化合物tp023的合成

[2168]



[2169] 在氮气氛中,将tp023-a(10.1g,22.2mmol)和肌氨酸叔丁酯盐酸盐(4.11g,22.6mmol)溶解于NMP(55mL)中,然后添加DIPEA(11.6ml,66.5mmol)和HATU(10.1g,26.6mmol),并将混合物于室温搅拌1.5小时。随后,将反应溶液用甲苯(200mL)稀释,并依次用水(100mL)、3.5%碳酸氢钾水溶液(100mL)和1M磷酸二氢钠水溶液(100mL)洗涤,并将有机相经无水硫酸钠干燥。将所得溶液在减压下浓缩,以得到tp023-b的粗产物。所得tp023-b直接用于下一步。

[2170] LCMS(ESI)m/z=583(M+H)+

[2171] 保留时间:1.03分钟(分析条件SQDFA05)

[2172] 将上述tp023-b的粗产物(22.2mmol)溶解于甲苯(130mL)中,在氮气氛中于0℃添加DBU(3.34mL,22.2mmol),并将混合物于0℃搅拌20分钟。将1M磷酸二氢钠水溶液(100mL)

添加至反应溶液中,并通过过滤收集所得沉淀。将所得沉淀用甲苯/正己烷和水洗涤,并在减压下干燥,以得到所需产物。此时,将有机相从滤液和洗涤溶液中回收,并用0.2N盐酸/乙腈(113mL/50mL)和水/乙腈(80mL/40mL)萃取。回收水相,用3N磷酸水溶液将pH调节至11,并将其用乙酸乙酯萃取。将有机相经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。通过过滤收集固体并合并萃取物以得到tp023-c(7.56g,95%,2步)。

[2173] LCMS(ESI)m/z=361(M+H)+

[2174] 保留时间:0.50分钟(分析条件SQDFA05)

[2175] 在氮气氛中,将N-BOC-2-氨基乙醛(3.34g,21.0mmol)溶解于甲醇(210mL)中并冰冷却至0℃。向其中添加10%钯碳(1.67g,50wt%),且然后添加tp023-c(7.56g,21.0mmol)的甲醇溶液(6mL)。将反应溶液在1atm氢气氛下于0℃搅拌2.5小时,然后加热至室温,并搅拌1.5小时。将反应溶液进行硅藻土过滤,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土,随后在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相色谱法(10mM乙酸铵水溶液-甲醇)纯化,以得到tp023-d(7.03g,67%)。

[2176] LCMS(ESI)m/z=505(M+H)+

[2177] 保留时间:0.64分钟(分析条件SQDFA05)

[2178] 在氮气氛中,将Fmoc-MeAsp(OA1)-OH(化合物358-c,4.27g,10.4mmol)于室温溶解于DCM(26ml)中,添加DMF(0.081ml,1.04mmol),且然后滴加亚硫酰氯(2.08ml,28.7mmol)。将所得反应混合物搅拌30分钟并且然后在减压下浓缩。将甲苯(30ml)添加至所得残余物中,并将混合物在减压下浓缩。该操作总共进行两次,将所得Fmoc-MeAsp(OA1)-Cl的粗产物溶解于DCM(10mL)中并用于后续反应。

[2179] 在氮气氛中,将tp023-d(3.07g,6.10mmol)和DIPEA(6.05mL,34.7mmol)的DCM(30mL)溶液添加至经制备的Fmoc-MeAsp(OA1)-Cl的DCM(10ml)溶液中。在将反应溶液于室温搅拌3小时后,添加3.5%碳酸氢钾水溶液(30mL)。将有机相回收并且在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp023-e(4.72g,87%)。

[2180] LCMS(ESI)m/z=896(M+H)+

[2181] 保留时间:1.16分钟(分析条件SQDFA50)

[2182] 在氮气氛中,将tp023-e(4.72g,5.27mmol)溶解于二氯甲烷(53mL)中,添加四三苯基膦钯(183mg,0.158mmol),且然后缓慢滴加苯基硅烷(0.454mL,3.69mmol)。将反应溶液于室温搅拌2.5小时并添加TBME(94mL)。将有机相用50%碳酸氢钠水溶液/乙腈(47mL/9.4mL)洗涤,并将有机相在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp023-f(3.99g,88%)。

[2183] LCMS(ESI)m/z=856(M+H)+

[2184] 保留时间:1.04分钟(分析条件SQDFA05)

[2185] 将tp023-f(1.96g,2.29mmol)溶解于1,4-二噁烷(40mL)中,添加4N盐酸/1,4-二噁烷溶液(20mL),并将混合物于室温搅拌4.5小时。将反应溶液在减压下浓缩,以得到tp023-g的粗产物。将所得粗产物直接用于下一步。

[2186] 将HATU(2.66g,7.00mmol)溶解于DMF(75mL)中,并历经100分钟滴加上述tp023-g的粗产物和DIPEA(1.46mL,8.40mmol)的DMF溶液(100mL)。然后,将饱和氯化铵水溶液

(200mL)添加至反应溶液中,并将所得混合溶液用乙酸乙酯(100mL)萃取两次。将有机层合并并且用水(100mL)洗涤两次并用盐水(100mL)洗涤一次。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp023-h(0.56g,33%,2步)。

[2187] LCMS(ESI)m/z=738(M+H)+

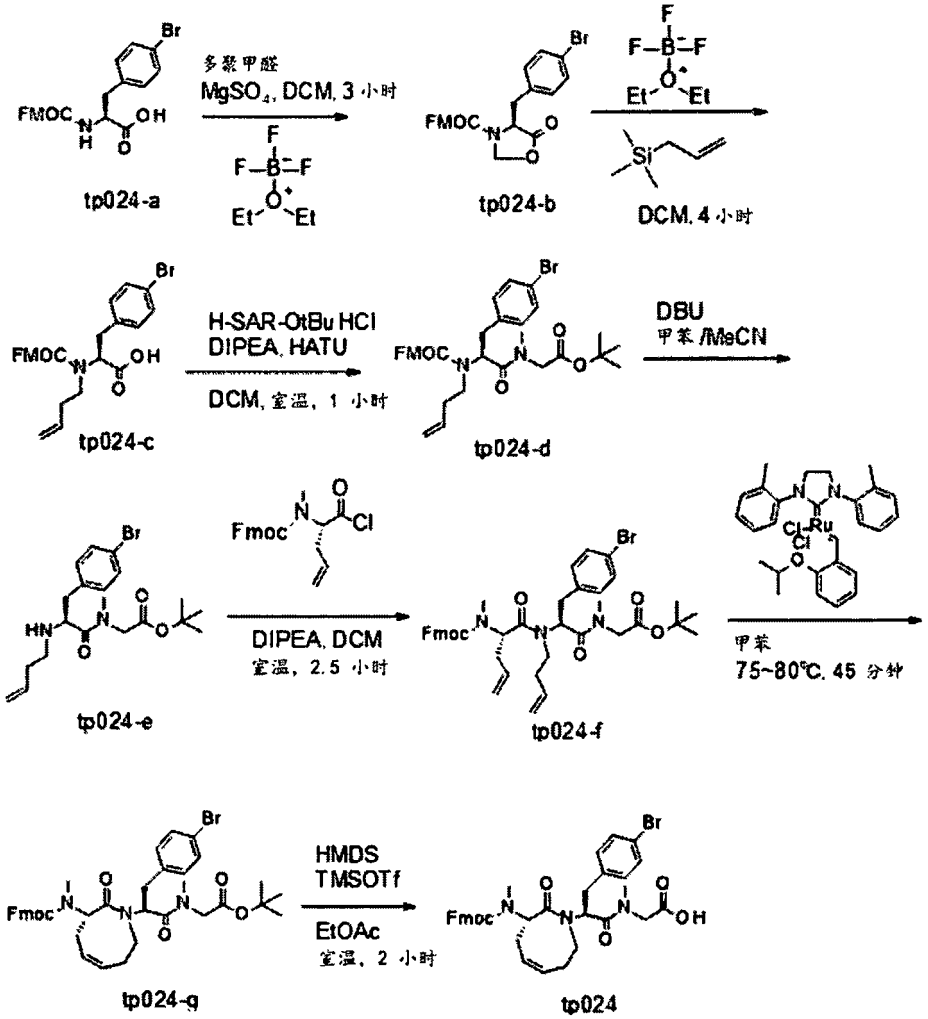
[2188] 保留时间:1.04分钟(分析条件SQDFA50)

[2189] 将tp023-h(0.56g,0.760mmol)溶解于2,2,2-三氟乙醇(10mL)中,添加三甲基氯硅烷(0.288mL,2.28mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。将三甲基氯硅烷(0.15mL,1.19mmol)添加至反应溶液中,然后将混合物搅拌2.5小时,添加三甲基氯硅烷(0.05mL,0.396mmol),并将混合物进一步搅拌1.5小时。将反应溶液在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp023(0.28g,54%)。

[2190] LCMS(ESI)m/z=682(M+H)+

[2191] 保留时间:0.80分钟(分析条件SQDFA50)

[2192] 化合物tp024的合成

[2193] 

[2194] 将tp024-a(15.0g,32.2mmol)溶解于二氯甲烷(214mL)中,然后添加无水硫酸镁(9.68g,80.0mmol)、多聚甲醛(2.90g,96.0mmol)和三氟化硼乙醚络合物(4.08mL,

32.2mmol),并将混合物于室温搅拌3小时。将反应溶液通过硅胶过滤,将硅胶用二氯甲烷(200mL)洗涤,并将滤液在减压下浓缩。将所得的tp024-b粗产物直接用于下一反应。

[2195] 保留时间:1.472分钟(分析条件SMD方法_04)

[2196] 在氮气氛中,将上述tp024-b的粗产物(32.2mmol)溶解于二氯甲烷(322mL)中,然后添加烯丙基三甲基硅烷(35.8mL,225mmol)和三氟化硼乙醚络合物(20.2mL,161mmol),并将混合物于室温搅拌89小时。将反应溶液冷却至0℃并添加水(25mL)。将混合溶液进行硅藻土过滤,并将硅藻土用二氯甲烷(100mL)洗涤。将所得滤液用1N磷酸氢二钾水溶液(200mL)和半盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,以得到tp024-c(16.4g,98%,2步)。

[2197] LCMS(ESI)m/z=520(M+H)+

[2198] 保留时间:1.563分钟(分析条件SMD方法_04)

[2199] 在氮气氛中,将tp024-c(16.4g,31.5mmol)和肌氨酸叔丁酯盐酸盐(5.72g,31.5mmol)溶解于二氯甲烷(100mL)中,然后添加DIPEA(16.5ml,95.0mmol)和HATU(14.4g,37.8mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。随后,将反应溶液依次用水(100mL)、3.5%碳酸氢钾水溶液(100mL)和1M磷酸氢二钾水溶液(100mL)洗涤,并将有机相经无水硫酸钠干燥。将所得溶液在减压下浓缩,以得到tp024-d的粗产物。将所得粗产物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯-正己烷)纯化,以得到tp024-d(13.1g,64%)。

[2200] LCMS(ESI)m/z=647(M+Na)+

[2201] 保留时间:1.680分钟(分析条件SMD方法_04)

[2202] 将tp024-d(13.1g,20.2mmol)溶解于甲苯(135mL)中,添加DBU(3.02mL,20.2mmol),并将混合物于室温搅拌20分钟。将反应溶液用1M磷酸二氢钾水溶液(80mL)洗涤,然后将正己烷(140mL)、水(140mL)、乙腈(70mL)和2N盐酸(12mL)添加至有机相中,并摇动混合物。回收水相,并用水/乙腈/2N盐酸(30mL/15mL/3mL)萃取有机相。合并所得水相,并添加3N磷酸(12mL)以将pH调节至8。用乙酸乙酯(100mL,50mL)萃取所得混合溶液两次,并用盐水(50mL)洗涤有机相。将有机相经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,以得到tp024-e(8.20g,95%)。

[2203] LCMS(ESI)m/z=425(M+H)+

[2204] 保留时间:0.849分钟(分析条件SMD方法_04)

[2205] 在氮气氛中,将(S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基)氨基)戊-4-烯酸(7.45g,21.2mmol)于室温溶解于DCM(85ml)中,添加DMF(0.164ml,2.12mmol),然后滴加亚硫酰氯(3.85ml,53.0mmol)。将所得反应混合物搅拌20分钟并且然后在减压下浓缩。将甲苯(20ml)添加至所得残余物中,并将混合物在减压下浓缩。该操作总共进行两次,并将所得粗产物溶解于DCM(23mL)中并用于后续反应。

[2206] 在氮气氛中,将tp024-e(8.20g,19.3mmol)和DIPEA(11.8mL,67.5mmol)的DCM(72mL)溶液添加至经制备的(S)-(1-氯-1-氧代戊-4-烯-2-基)(甲基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯的DCM(23ml)溶液中。将反应溶液于室温搅拌2小时,且然后用1M磷酸二氢钾水溶液(82mL)洗涤。随后,将有机相用3.5%碳酸氢钾水溶液(82mL)洗涤,并在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(正己烷-乙酸乙酯)纯化,得到tp024-f的粗产物(14.0g,96%)。

[2207] LCMS(ESI)m/z=758(M+H)+

[2208] 保留时间:1.737分钟(分析条件SMD方法_04)

[2209] 在氮气氛中,将tp024-f(1.00g,1.32mmol)和1,4-苯醌溶解于三颈烧瓶中的1,2-二氯乙烷(40mL)中,并将反应溶液加热至80℃。历经1小时将第一代Grubbs催化剂(55mg,0.066mmol)的1,2-二氯甲烷溶液(4mL)滴加至于80℃搅拌的反应溶液中。随后,将反应溶液于80℃再搅拌一小时,冷却至室温,且然后在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(正己烷-乙酸乙酯)纯化,以得到tp024-g(0.65g,68%)。

[2210] LCMS(ESI)m/z=730(M+H)+

[2211] 保留时间:1.002分钟(分析条件SMD方法_06)

[2212] 在氮气氛中,将tp024-g(1.80g,2.46mmol)溶解于乙酸乙酯(20mL)中,添加六甲基二硅氮烷(1.29mL,6.16mmol),且然后滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(0.89mL,4.93mmol)。在将所得反应混合物搅拌150分钟后,将反应溶液用正己烷(50mL)稀释,并用3.5%碳酸氢钾水溶液/乙腈(2/1,40mL)萃取一次。用磷酸将水相的pH调节至3,并将其用乙酸乙酯(30mL)萃取。将所得有机相经硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到tp024(0.92g,55%)。

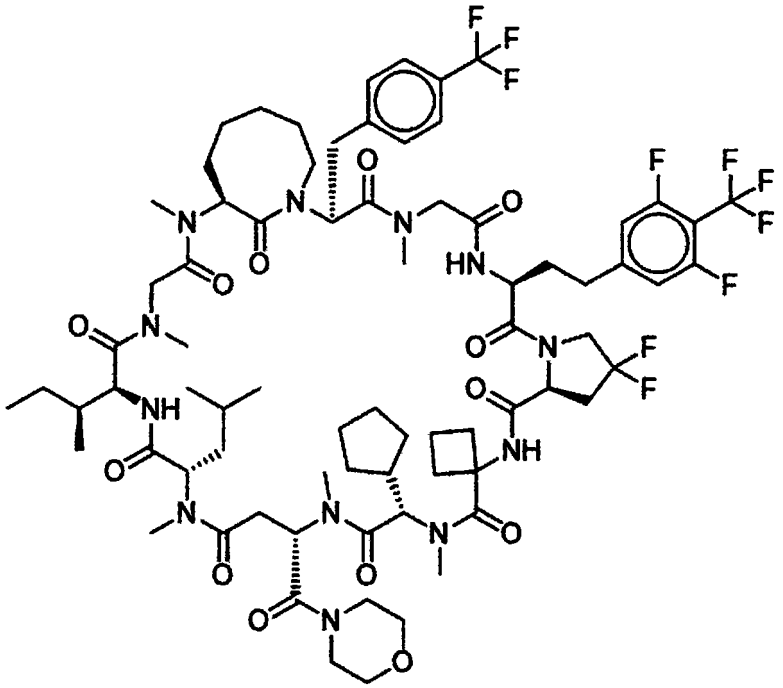
[2213] LCMS(ESI)m/z=674(M+H)+

[2214] 保留时间:0.625分钟(分析条件SMD方法_06)

[2215] 化合物PP0464的合成

[2216] 使用化合物aa375-树脂(0.426mmol/g,100mg)作为原料,使用Fmoc-cVal-OH、Fmoc-Pro(4-F2)-OH、Fmoc-Hph(4-CF3-35-F2)-OH、化合物tp002、Fmoc-MeGly-OH、Fmoc-Ile-OH和Fmoc-MeLeu-OH。进行由本实例中描述的基本Fmoc方法进行的肽延伸反应,从树脂裂解延伸的肽,环化裂解的肽(使用(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐(COMU)作为环化试剂),以及纯化环状肽,以得到预期化合物PP0464(17.2mg,26%)。

[2217] 化合物PP0464

[2218] 

[2219] LCMS(ESI)m/z＝1568.2(M-H)-

[2220] 保留时间:7.979分钟(分析条件SSC-AA-02/03)

[2221] 使用其上负载有表5和表6所示的氨基酸的树脂作为原料,根据上述Fmoc方法,以与化合物PP0464的生产方法相同的方式生产以下的化合物。根据需要添加脱保护反应。

[2222] 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、PP0652、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、PP0865、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、PP1 099、PP1 100、PP1 101、PP1102、PP1103、PP1104、PP1105、PP1106、PP1107、PP1108、PP1109、PP1110、PP1111、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、PP1 146、PP1 147、PP1 148、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、PP1257、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、PP1432、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、PP1594、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、PP1761、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、PP1932、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、PP2120、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、PP2409、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、PP2559、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、PP2806、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、PP3009、PP3010、PP3011、PP3012、PP3013、PP3014、PP3015、PP3017、PP3018、PP3019、PP3021、PP3022、PP3026、PP3030和PP3031。

[2223] 使用aa427-树脂至aa438-树脂作为原料,根据上述Fmoc方法,以与化合物PP0464的生产方法相同的方式生产以下化合物:

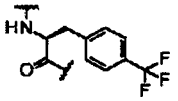
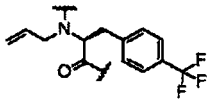
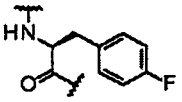
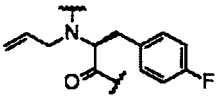
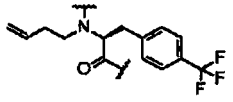
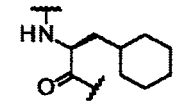
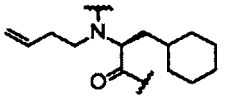
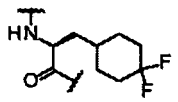
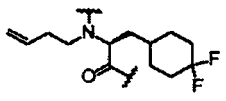
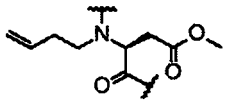
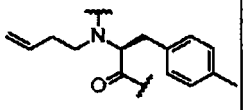
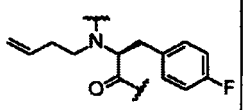
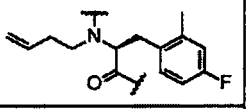
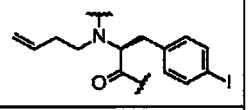
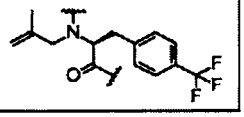
[2224] 化合物PP2312、PP2313、PP2314、PP2315、PP2316、PP2317、PP2318、PP2319、PP2320、PP2322、PP2323、PP2325、PP2326、PP2327、PP2328、PP2329、PP2330、PP2331、PP2332、PP2333、PP2334、PP2335、PP2336、PP2337、PP2338、PP2339、PP2340、PP2341、PP2342、PP2344、PP2345、PP2347、PP2348、PP2349、PP2350、PP2351、PP2352、PP2353、PP2354、PP2355、PP2356、PP2357、PP2358、PP2359、PP2360、PP2361、PP2362、PP2363、PP2364、PP2365、PP2366、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和PP3121。

[2225] 下面提供在环状化合物和用三肽合成的寡肽化合物中作为部分结构含有的氨基

酸的缩写和结构。

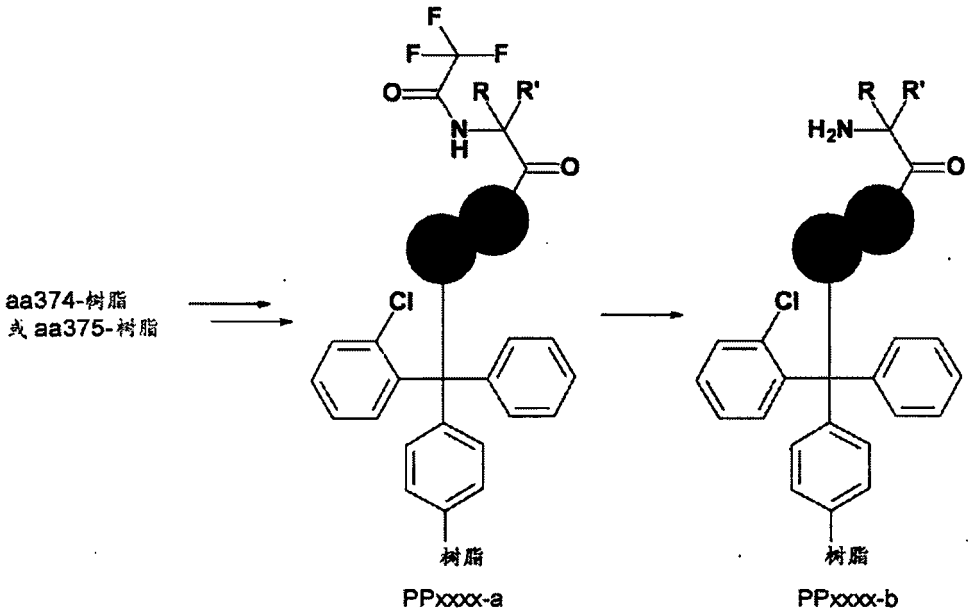
[2226] [表9-1]

[2227]

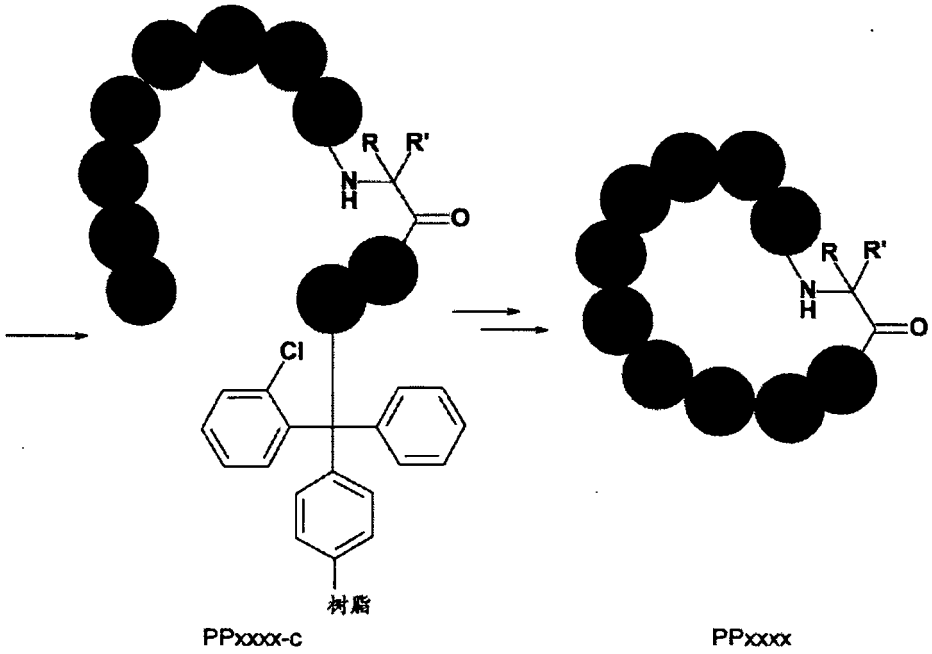
化合物编号	缩写	氨基酸结构式
bb001	Phe(4-CF3)	
bb002	AllylPhe(4-CF3)	
bb003	Phe(4-F)	
bb004	AllylPhe(4-F)	
bb005	ButenylPhe(4-CF3)	
bb006	Cha	
bb007	ButenylCha	
bb008	Cha(4-F2)	
bb009	ButenylCha(4-F2)	
bb010	BuetnylAsp(OMe)	
bb011	ButenylPhe(4-Me)	
bb012	ButenylPhe(4-F)	
bb013	ButenylPhe(4-F-2-Me)	
bb014	ButenylPhe(4-I)	
bb015	MethaPhe(4-CF3)	

[2228] 1-5.使用Tfa保护的氨基酸作为试剂进行环状肽合成

[2229] 根据下面提供的一般反应方案,合成PP0734至PP0744、PP0754至PP0765、PP0771至PP0776、PP0778至PP0782、PP0790至PP0801、PP0805以及PP0874至PP0881(●指示氨基酸单元)。



[2230]



[2231] 在延伸Tfa保护的氨基酸之前,根据基本路线进行肽延伸直至N末端。接下来,通过以下3个步骤延伸Tfa保护的氨基酸:1)肽链N末端的Fmoc脱保护,2)使用Tfa保护的氨基酸的缩合反应,以及3)Tfa脱保护。随后的肽延伸、从树脂裂解以及合成环化肽根据基本路线进行。

[2232] 化合物PP0754的合成

[2233] 1)肽链N末端的Fmoc脱保护

[2234] 将化合物aa375-树脂(0.276mmol/g,1g)置于配备有过滤器的反应容器中,添加二氯甲烷(10mL),并将混合物于室温摇动5分钟以使树脂溶胀。在用过滤器去除二氯甲烷后,用DMF(7mL)洗涤树脂两次。随后,将2%DBU/DMF溶液(de-Fmoc溶液:7mL)添加至树脂中,并将混合物于室温摇动10分钟以进行脱Fmoc反应。在去除de-Fmoc溶液后,用DMF(7mL)洗涤树脂4次。

[2235] 2)使用Tfa保护的氨基酸的缩合反应

[2236] 对所得树脂进行Tfa-(Me)Abu-OH(化合物aa317)的延伸反应。通过将0.6M Tfa-(Me)Abu-OH(化合物aa317)/DMF溶液(3mL)和10％DIC/DMF溶液(3.6mL)的混合溶液添加至树脂中并将混合物于60℃摇动24小时来进行延伸反应。在用过滤器去除延伸反应的液相后,将树脂用DMF(7mL)洗涤4次,用二氯甲烷(7mL)洗涤4次并干燥,以得到化合物PP0754-a(Tfa-(Me)Abu-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)-树脂)-mor)。

[2237] 3)Tfa脱保护

[2238] 将NaBH4(0.5g,13.2mmol)置于烧瓶中,抽气,然后在氮气氛下溶解于trigrim(6.6mL)中,以得到溶液A。将所得树脂PP0754-a(100mg)用二氯甲烷(1mL)溶胀,且然后用四氢呋喃(0.7mL)洗涤两次。添加四氢呋喃(0.5mL)、甲醇(0.25mL)和溶液A(0.25mL),并使混合物于室温在开放系统中静置2小时。在去除反应溶液后,添加四氢呋喃(0.5mL)、甲醇(0.25mL)和溶液A(0.25mL),并使混合物于室温在开放系统中静置30分钟。在去除反应溶液后,将添加甲醇(0.7mL)并洗涤混合物1分钟的操作重复4次,并进一步用二氯甲烷(0.7mL)洗涤混合物4次。使用少量树脂负载的化合物PP0754-b,用含有DIPEA(0.045mmol/L)的TFE/DCM(1/1(v/v))从树脂上裂解氨基酸,并通过LC/MS验证结构。

[2239] LCMS(ESI)m/z＝455(M+H)+

[2240] 保留时间:0.39分钟(分析条件SQDFA05)

[2241] 随后的肽链延伸、从树脂上裂解以及合成环化肽根据本实例中描述的基本肽合成方法进行。LC/MS数据提供在表36中。

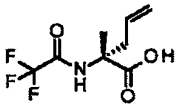
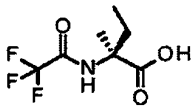
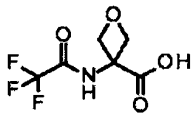
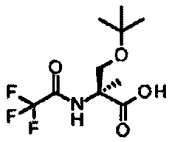
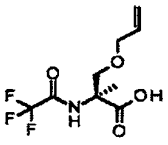
[2242] 使用aa374-树脂和aa375-树脂作为原料,使用表10中列出的Tfa-保护的氨基酸代替Tfa-(Me)Abu-OH以与化合物PP0754-a的合成相同的方式获得PP0734-a至PP0744-a、PP0754-a至PP0765-a、PP0771-a至PP0776-a、PP0778-a至PP0782-a、PP0790-a至PP0801-a、PP0805-a以及PP0874-a至PP0881-a。然后,以与PP0754-b的合成相同的方式获得PP0734-b至PP0744-b、PP0754-b至PP0765-b、PP0771-b至PP0776-b、PP0778-b至PP0782-b、PP0790-b至PP0801-b、PP0805-b以及PP0874-b至PP0881-b。随后的肽链延伸、从树脂裂解以及合成环化肽根据本实例中描述的基本肽合成方法进行,以得到化合物PP0734至PP0744、PP0754至PP0765、PP0771至PP077、PP0778至PP0782、PP0790至PP0801、PP0805以及PP0874至PP0881。LC/MS数据提供在表36中。

[2243] Tfa保护的氨基酸的合成

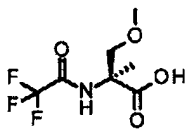
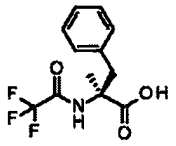
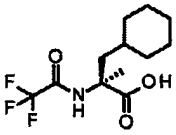
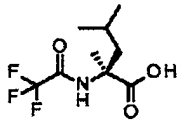
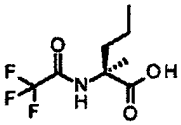
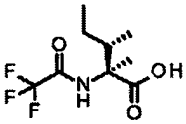
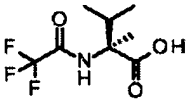
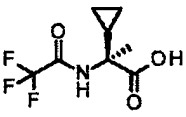
[2244] 表10中列出的氨基酸通过以下方法合成并用于肽延伸反应。

[2245] [表10]

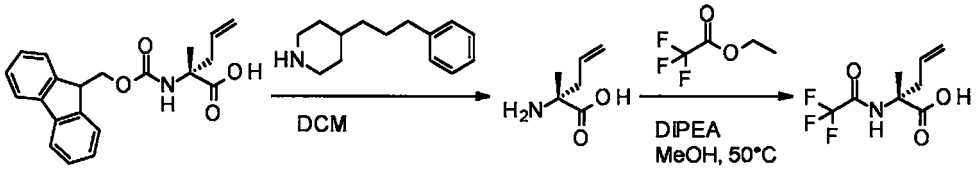
[2246]

化合物编号	缩写	结构式	名称
aa309	Tfa-D-(Me)Algly-OH		(R)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)戊-4-烯酸
aa317	Tfa-(Me)Abu-OH		(S)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丁酸
aa319	Tfa-AoxeC-OH		3-(2,22,2-三氟乙酰氨基)氧杂环丁烷-3-甲酸
aa320	Tfa-(Me)Ser(tBu)-OH		(S)-3-(叔丁氧基)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丙酸
aa321	Tfa-(Me)Ser(Al)-OH		(S)-3-(烯丙基氧基)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丙酸

[2247]

aa322	Tfa-(Me)Ser(Me)-OH		(S)-3-甲氧基-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丙酸
aa323	Tfa-(Me)Phe-OH		(S)-2-甲基-3-苯基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丙酸
aa324	Tfa-(Me)Cha-OH		(S)-3-环己基-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丙酸
aa325	Tfa-(Me)Leu-OH		(S)-2,4-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)戊酸
aa326	Tfa-(Me)Nva-OH		(S)-2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)戊酸
aa327	Tfa-(Me)Ile-OH		(2S,3S)-2,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)戊酸
aa328	Tfa-(Me)Val-OH		(S)-2,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丁酸
aa329	Tfa-(Me)Gly(cPr)-OH		(S)-2-环丙基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丙酸

[2248] 化合物aa309的合成

[2249] 

aa309-a aa309-b aa309

[2250] 将4-(3-苯基丙基)哌啶(9.0mL,42.7mmol)添加至化合物aa309-a((R)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-甲基戊-4-烯酸,Fmoc-D-(Me)Algly-OH)(5.0g,14.2mmol)的二氯甲烷(47.4mL)溶液中,并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌36小时。将水(10mL)和2N盐酸(5mL)添加至反应溶液中以萃取产物,并将水层通过反相柱色谱法(0.1%甲酸-水/0.1%甲酸-乙腈)纯化,以得到化合物aa309-b((R)-2-氨基-2-甲基戊-4-烯酸,H-D-(Me)Algly-OH)(1.9g,quant.),将其用于下一反应。

[2251] LCMS(ESI)m/z＝130(M+H)+

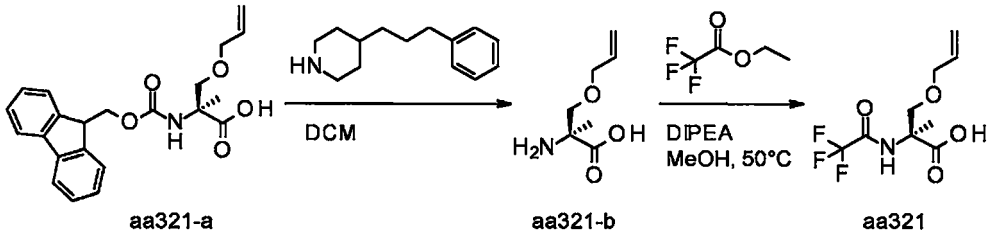
[2252] 保留时间:0.15分钟(分析条件SQDFA05)(提供MS峰的保留时间)

[2253] 在将N,N-二异丙基乙胺(7.7mL,44.1mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(5.3mL,44.1mmol)添加至化合物aa309-b((R)-2-氨基-2-甲基戊-4-烯酸,H-D-(Me)Algly-OH)(1.9g,14.7mmol)的甲醇(24.5mL)溶液中,并将混合物于50℃搅拌24小时。将反应溶液冷却至室温,且然后在减压下浓缩,并将所得残余物溶解于TBME(60mL)中,且然后用1N盐酸(60mL)洗涤两次,并用饱和盐水(60mL)洗涤一次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,且然后在减压下浓缩,以得到粗产物。将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1%甲酸-水/0.1%甲酸-乙腈)纯化,以得到化合物aa309(2.5g,75%)。

[2254] LCMS(ESI)m/z＝224(M-H)-

[2255] 保留时间:0.52分钟(分析条件SQDFA05)

[2256] 化合物aa321的合成

[2257] 

aa321-a aa321-b aa321

[2258] 使用化合物aa321-a((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(烯丙氧基)-2-甲基丙酸,Fmoc-(Me)Ser(Al))-OH)(2.0g,5.2mmol)作为原料,以与化合物aa309-b的合成相同的方式获得化合物aa321-b((S)-3-(烯丙氧基)-2-氨基-2-甲基丙酸,H-(Me)Ser(Al)-OH)(0.87g,quant.),并将其用于下一反应。

[2259] LCMS(ESI)m/z＝160(M+H)+

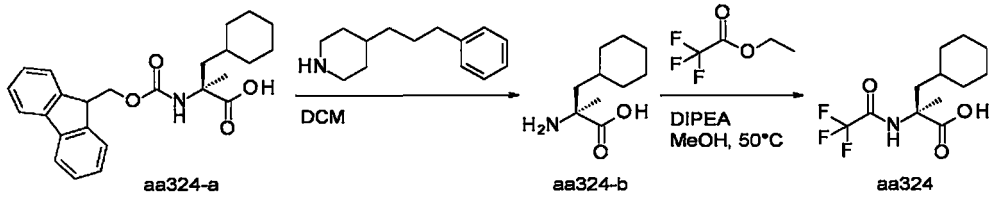
[2260] 保留时间:0.16分钟(分析条件SQDFA05)(提供MS峰的保留时间)

[2261] 使用化合物aa321-b((S)-3-(烯丙氧基)-2-氨基-2-甲基丙酸,H-(Me)Ser(Al)-OH)(0.84g,5.3mmol),以与化合物aa309的合成相同的方式获得化合物aa321(1.0g,75%)。

[2262] LCMS(ESI)m/z＝256(M+H)+

[2263] 保留时间:0.55分钟(分析条件SQDFA05)

[2264] 化合物aa324的合成

[2265] 

aa324-a aa324-b aa324

[2266] 将4-(3-苯基丙基)哌啶(4.7mL,22.1mmol)添加至化合物aa324-a((S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-环己基-2-甲基丙酸,Fmoc-(Me)Cha-OH)(3.0g,7.4mmol)的二氯甲烷(18.4mL)溶液中,并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌16小时。将水(5mL)和2N盐酸(5mL)添加至反应溶液中以萃取产物,并将水层通过反相柱色谱法(0.1%甲酸-水/0.1%甲酸-乙腈)纯化,以得到化合物aa324-b((S)-2-氨基-3-环己基-2-甲基丙酸,H-(Me)Cha-OH)(1.1g,81%),将其用于下一反应。

[2267] LCMS(ESI)m/z＝186(M+H)+

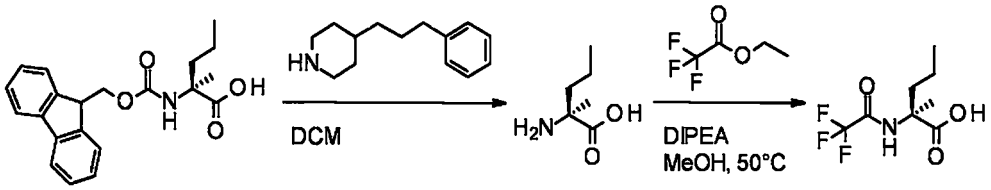
[2268] 保留时间:0.32分钟(分析条件SQDFA05)

[2269] 在将N,N-二异丙基乙胺(3.1mL,18.0mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(2.1mL,18.0mmol)添加至化合物aa324-b((S)-2-氨基-3-环己基-2-甲基丙酸,H-(Me)Cha-OH)(1.1g,6.0mmol)的甲醇(20.0mL)溶液中后,并将混合物于50℃搅拌2小时。然后,添加N,N-二异丙基乙胺(3.1mL,18.0mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(2.1mL,18.0mmol),并将混合物于50℃搅拌20小时。将反应溶液冷却至室温,且然后在减压下浓缩,并将所得残余物溶解于TBME(30mL)中,并用1N盐酸(30mL)洗涤两次并用饱和盐水(30mL)洗涤一次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,且然后在减压下浓缩,以得到粗产物。将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1%甲酸-水/0.1%甲酸-乙腈)纯化,以得到化合物aa324(1.2g,72%)。

[2270] LCMS(ESI)m/z＝280(M-H)-

[2271] 保留时间:0.75分钟(分析条件SQDFA05)

[2272] 化合物aa326的合成

[2273] 

aa326-a aa326-b aa326

[2274] 使用化合物aa326-a((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-甲基戊酸,Fmoc-(Me)Nva-OH)(3.0g,8.5mmol)作为原料,以与化合物aa309-b的合成相同的方式获得化合物aa326-b((S)-2-氨基-2-甲基戊酸,H-(Me)Nva-OH)(1.1g,96%),并将其用于下一反应。

[2275] LCMS(ESI)m/z＝132(M+H)+

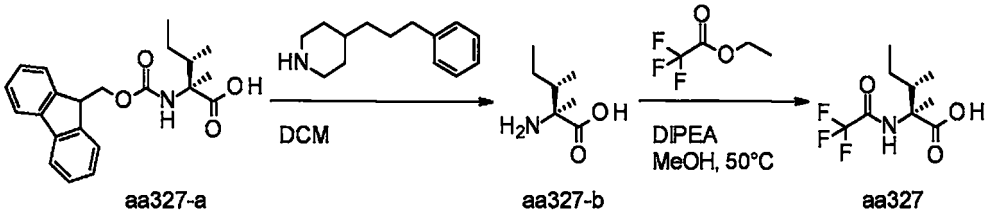
[2276] 保留时间:0.13分钟(分析条件SQDFA05)

[2277] 使用化合物aa326-b((S)-2-氨基-2-甲基戊酸,H-(Me)Nva-OH)(1.1g,8.2mmol),以与化合物aa309的合成相同的方式获得化合物aa326(1.2g,64%)。

[2278] LCMS(ESI)m/z＝226(M-H)-

[2279] 保留时间:0.55分钟(分析条件SQDFA05)

[2280] 化合物aa327的合成

[2281] 

aa327-a aa327-b aa327

[2282] 使用化合物aa327-a((2S,3S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2,3-二甲基戊酸,Fmoc-(Me)Ile-OH)(3.0g,8.2mmol)作为原料,以与化合物aa309-b的合成相同的方式获得化合物aa327-b((2S,3S)-2-氨基-2,3-二甲基戊酸,H-(Me)Ile-OH)(1.1g,96%),并将其用于下一反应。

[2283] LCMS(ESI)m/z＝146(M+H)+

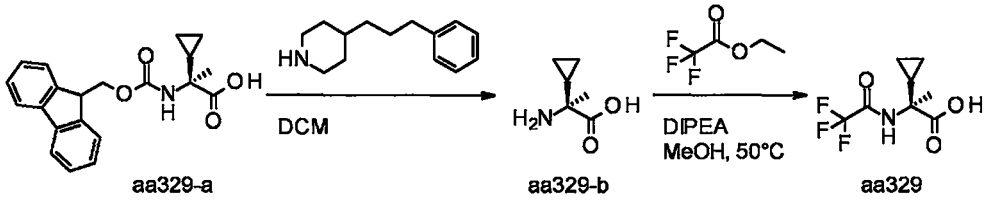
[2284] 保留时间:0.15分钟(分析条件SQDFA05)

[2285] 使用化合物aa327-b((2S,3S)-2-氨基-2,3-二甲基戊酸,H-(Me)Ile-OH)(1.1g,7.9mmol),以与化合物aa309的合成相同的方式获得化合物aa327(1.4g,72%)。

[2286] LCMS(ESI)m/z=240(M-H)-

[2287] 保留时间:0.61分钟(分析条件SQDFA05)

[2288] 化合物aa329的合成

[2289] 

[2290] 化合物aa329-a((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-环丙基丙酸,Fmoc-(Me)Gly(cPr)-OH)(3.0g,8.5mmol)作为原料,以与化合物aa309-b的合成相同的方式获得化合物aa329-b((S)-2-氨基-2-环丙基丙酸,H-(Me)Gly(cPr)-OH)(1.1g,100%),并将其用于下一反应。

[2291] LCMS(ESI)m/z=130(M+H)+

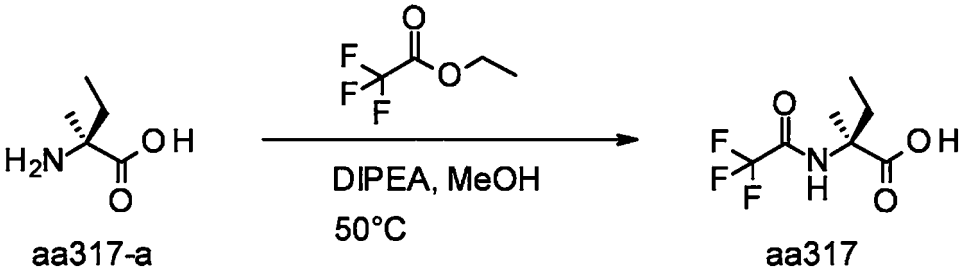
[2292] 保留时间:0.13分钟(分析条件SQDFA05)

[2293] 使用化合物aa329-b((S)-2-氨基-2-环丙基丙酸,H-(Me)Gly(cPr)-OH)(1.1g,8.5mmol),以与化合物aa309的合成相同的方式获得化合物aa329(1.5g,76%)。

[2294] LCMS(ESI)m/z=226(M+H)+

[2295] 保留时间:0.46分钟(分析条件SQDFA05)

[2296] 化合物aa317的合成

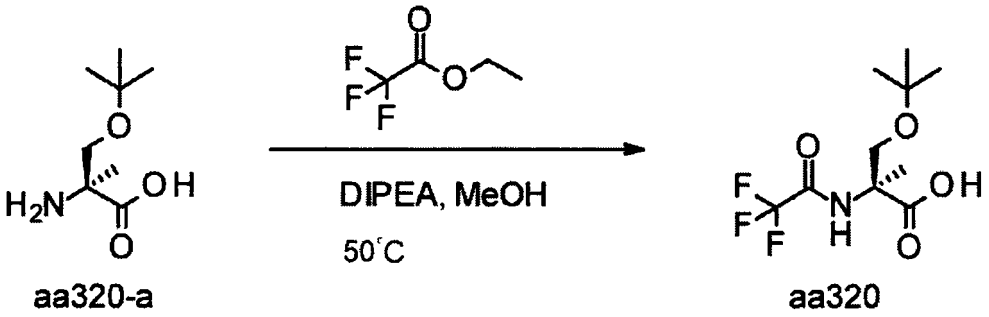
[2297] 

[2298] 在将N,N-二异丙基乙胺(82.7g,640mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(54.6g,384mmol)添加至化合物aa317-a((S)-2-氨基-2-甲基丁酸,异缬氨酸,H-(Me)Abu-OH)(15.0g,128mmol)的甲醇(150mL)溶液中后,将混合物于50℃搅拌16小时。将反应溶液冷却至室温,且然后在减压下浓缩,并将所得残余物溶解于TBME中,且然后用1N盐酸洗涤两次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,且然后在减压下浓缩,以得到粗产物。将所得粗产物从TBME/己烷(1:7)中重结晶,以得到化合物aa317(12g,44%)。

[2299] LCMS(ESI)m/z=214(M+H)+

[2300] 保留时间:0.32分钟(分析条件SQDFA05)

[2301] 化合物aa320的合成

[2302] 

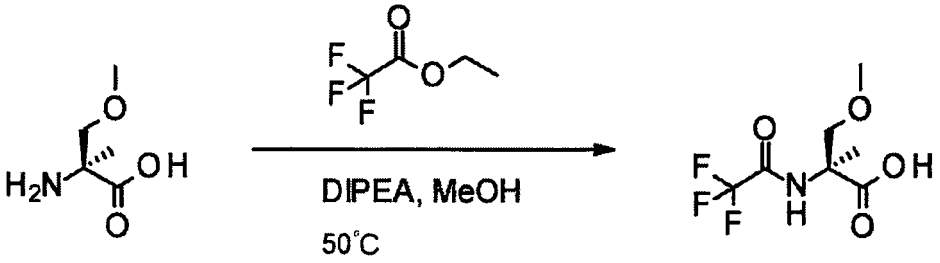
aa320-a aa320

[2303] 在将N,N-二异丙基乙胺(5.4mL,30.8mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(3.7mL,30.8mmol)添加至化合物aa320-a((S)-2-氨基-3-(叔丁氧基)-2-甲基丙酸,H-(Me)Ser(tBu)-OH)(1.8g,10.3mmol)的甲醇(17.1mL)溶液中后,将混合物于50℃搅拌5小时。然后,添加N,N-二异丙基乙胺(2.7mL,15.4mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(1.8mL,15.4mmol),并将混合物于50℃搅拌16小时。将反应溶液冷却至室温,且然后在减压下浓缩,并将所得残余物溶解于TBME(40mL)中,并用1N盐酸(40mL)洗涤两次并用饱和盐水(40mL)洗涤一次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,且然后在减压下浓缩,以得到粗产物。将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1%甲酸-水/0.1%甲酸-乙腈)纯化,以得到化合物aa320(2.3g,82%)。

[2304] LCMS(ESI)m/z=270(M-H)-

[2305] 保留时间:0.65分钟(分析条件SQDFA05)

[2306] 化合物aa322的合成

[2307] 

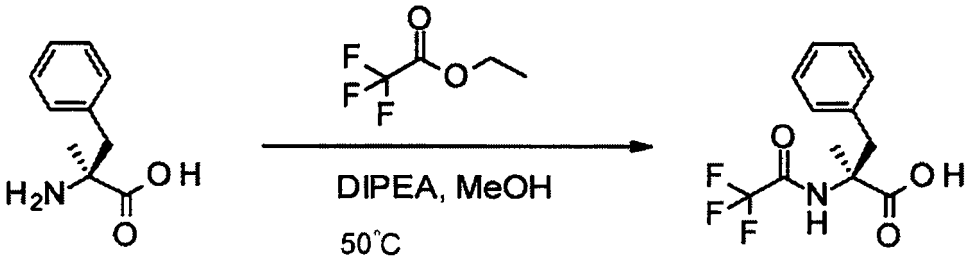
aa322-a aa322

[2308] 在将二异丙基乙胺(5.9mL,33.8mmol)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(4.0mL,33.8mmol)添加至化合物aa322-a((S)-2-氨基-3-甲氧基-2-甲基丙酸,H-(Me)Ser(Me)-OH)(1.5g,11.3mmol)的甲醇(18.8mL)溶液中后,并将混合物于50℃搅拌21小时。将反应溶液冷却至室温,且然后在减压下浓缩,并将所得残余物溶解于TBME(45mL)中,且然后用1N盐酸(45mL)洗涤两次,并用饱和盐水(45mL)洗涤一次。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,且然后在减压下浓缩,以得到粗产物。将所得粗产物通过反相柱色谱法(0.1%甲酸-水/0.1%甲酸-乙腈)纯化,以得到化合物aa322(2.1g,80%)。

[2309] LCMS(ESI)m/z=230(M+H)+

[2310] 保留时间:0.41分钟(分析条件SQDFA05)

[2311] 化合物aa323的合成

[2312] 

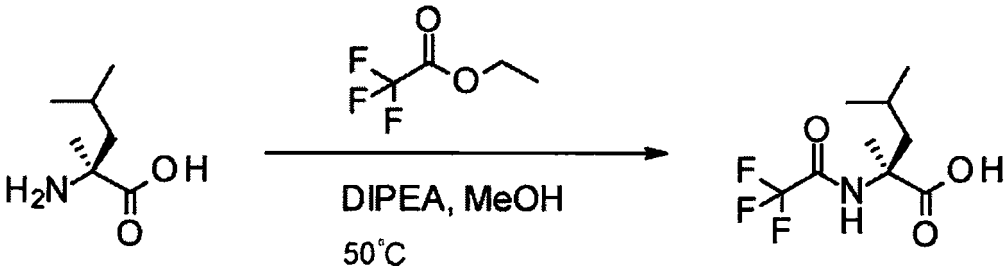
aa323-a aa323

[2313] 使用化合物aa323-a((2S)-2-氨基-2-甲基-3-苯基丙酸,H-(Me)Phe-OH)(10.0g,55.8mmol)作为原料,以与化合物aa317的合成相同的方式获得化合物aa323(8g,52%)。

[2314] LCMS(ESI)m/z=276(M+H)+

[2315] 保留时间:0.68分钟(分析条件SQDFA05)

[2316] 化合物aa325的合成

[2317] 

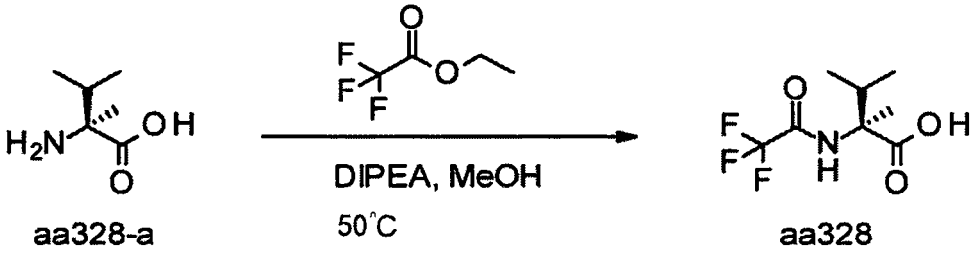
aa325-a aa325

[2318] 使用化合物aa325-a(2-甲基亮氨酸,(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊酸,H-(Me)Leu-OH)(15.0g,103mmol)作为原料,以与化合物aa317的合成相同的方式获得化合物aa325(10g,40%)。

[2319] LCMS(ESI)m/z=242(M+H)+

[2320] 保留时间:0.66分钟(分析条件SQDFA05)

[2321] 化合物aa328的合成

[2322] 

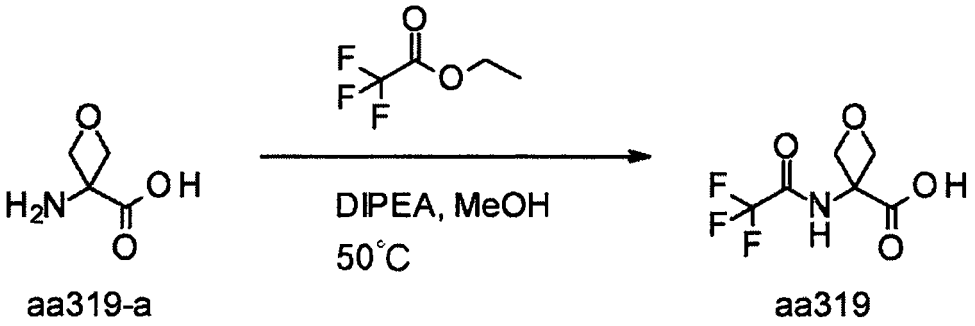
aa328-a aa328

[2323] 使用化合物aa328-a((S)-2-氨基-2,3-二甲基丁酸,H-(Me)Val-OH)(2.0g,15.3mmol)作为原料,以与化合物aa320的合成相同的方式获得化合物aa328(1.2g,34%)。

[2324] LCMS(ESI)m/z=226(M-H)-

[2325] 保留时间:0.54分钟(分析条件SQDFA05)

[2326] 化合物aa319的合成

[2327] 

aa319-a aa319

[2328] 使用化合物aa319-a(3-氨基氧杂环丁烷-3-甲酸,H-AoxeC-OH)(10.0g,85.4mmol)作为原料,以与化合物aa317的合成相同的方式获得化合物aa319(9.8g,54%)。

[2329] LCMS(ESI)m/z=214(M+H)+

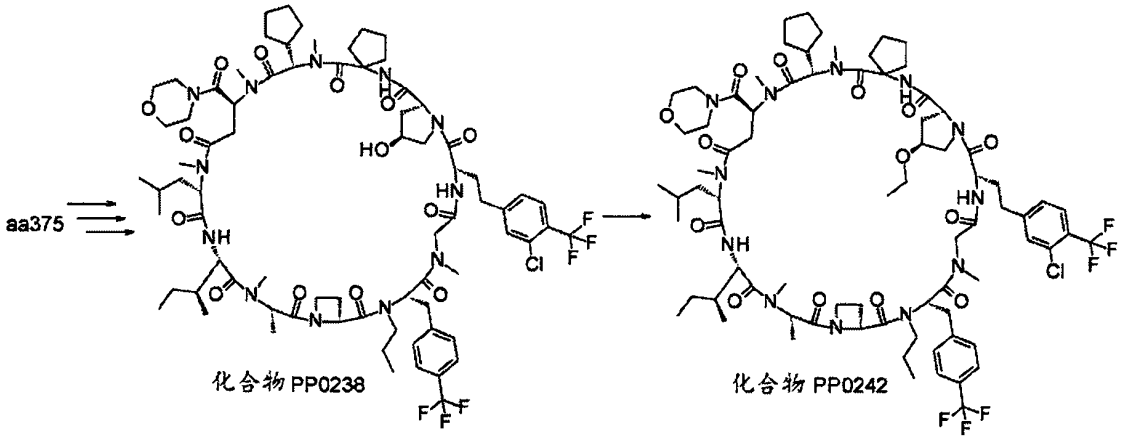
[2330] 保留时间:0.50分钟(分析条件SQDFA05)

[2331] 1-6.通过肽修饰进行环状肽合成

[2332] 1-6-1.通过OH的烷基化进行肽修饰

[2333] 化合物PP0242的合成

[2334] 根据以下方案合成化合物PP0242。

[2335] 

[2336] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0238(120.3mg,0.077mmol)。

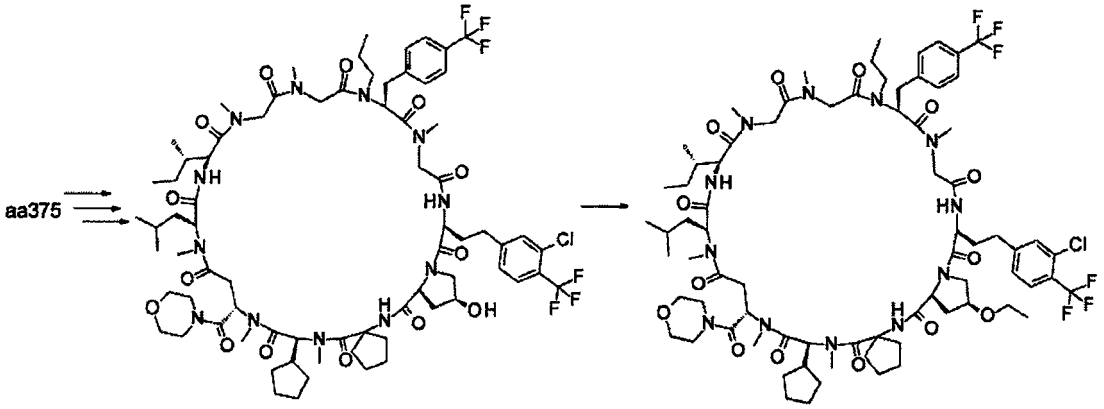
[2337] LCMS(ESI)m/z=1562(M+H)+

[2338] 保留时间:0.99分钟(分析条件SQDFA05)

[2339] 将碘乙烷(2.6μL,32.0μmol)、四丁基溴化铵(3.1mg,9.6μmol)和5N氢氧化钠水溶液(12.8μL,64.0μmol)添加至化合物PP0238(5.0mg,3.20μmol)的二氯甲烷(80μL)溶液中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌7天。将所得反应混合物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0242(2.3mg,45%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2340] 化合物PP0243的合成

[2341] 根据以下方案合成化合物PP0243。

[2342] 

化合物 PP0240 化合物 PP0243

[2343] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0240(119.2mg,0.078mmol)。

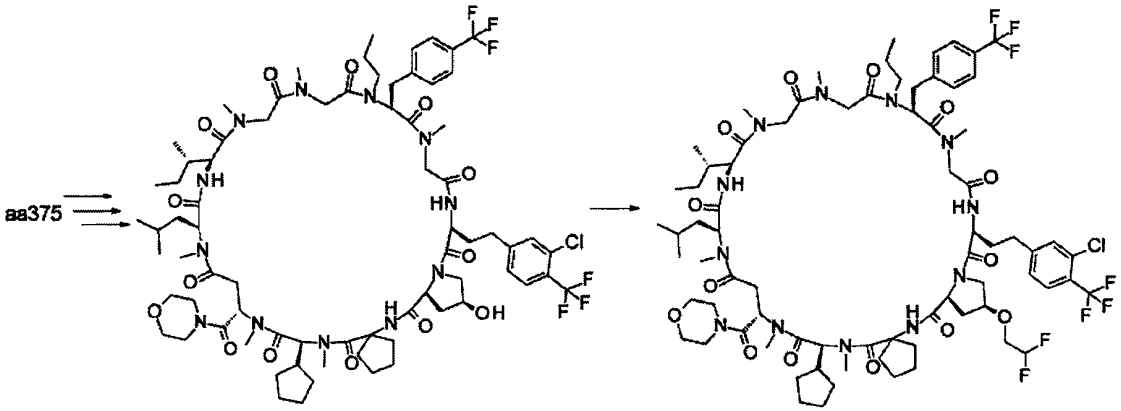
[2344] LCMS(ESI)m/z=1536(M+H)+

[2345] 保留时间:0.97分钟(分析条件SQDFA05)

[2346] 将碘乙烷(2.6μL,32.0μmol)、四丁基溴化铵(3.1mg,9.6μmol)和5N氢氧化钠水溶液(12.8μL,64.0μmol)添加至化合物PP0240(4.9mg,3.20μmol)的二氯甲烷(80μL)溶液中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌7天。将所得反应混合物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0243(2.6mg,52%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2347] 化合物PP0245的合成

[2348] 根据以下方案合成化合物PP0245。

[2349] 

化合物 PP0240 化合物 PP0245

[2350] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0240(119.2mg,0.078mmol)。

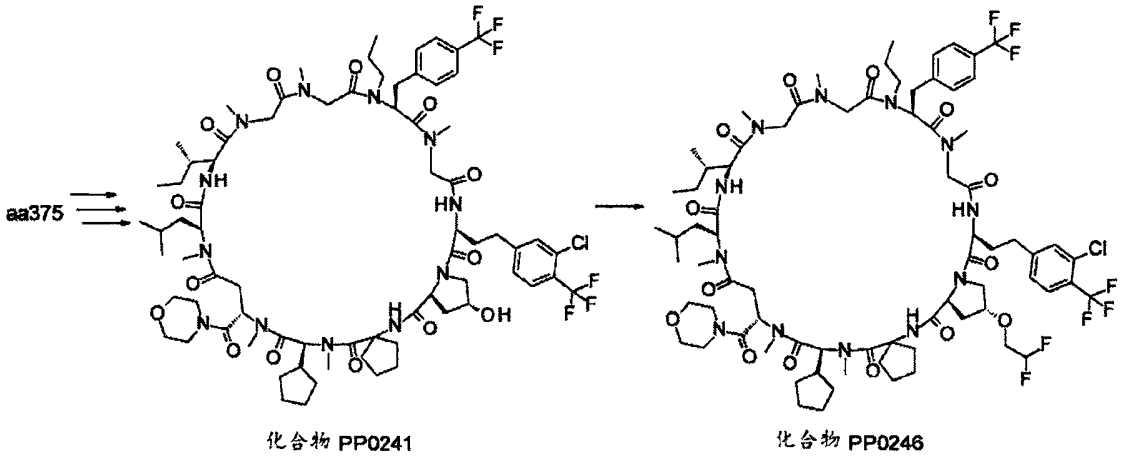
[2351] LCMS(ESI)m/z=1536(M+H)+

[2352] 保留时间:0.97分钟(分析条件SQDFA05)

[2353] 将三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(4.2μL,32.0μmol)、四丁基溴化铵(3.1mg,9.6μmol)和5N氢氧化钠水溶液(12.8μL,64.0μmol)添加至化合物PP0240(4.9mg,3.20μmol)的二氯甲烷(80μL)溶液中,并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌48小时。将所得反应混合物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0245(4.2mg,82%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2354] 化合物PP0246的合成

[2355] 根据以下方案合成化合物PP0246。

[2356] 

[2357] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0241(109.6mg,0.071mmol)。

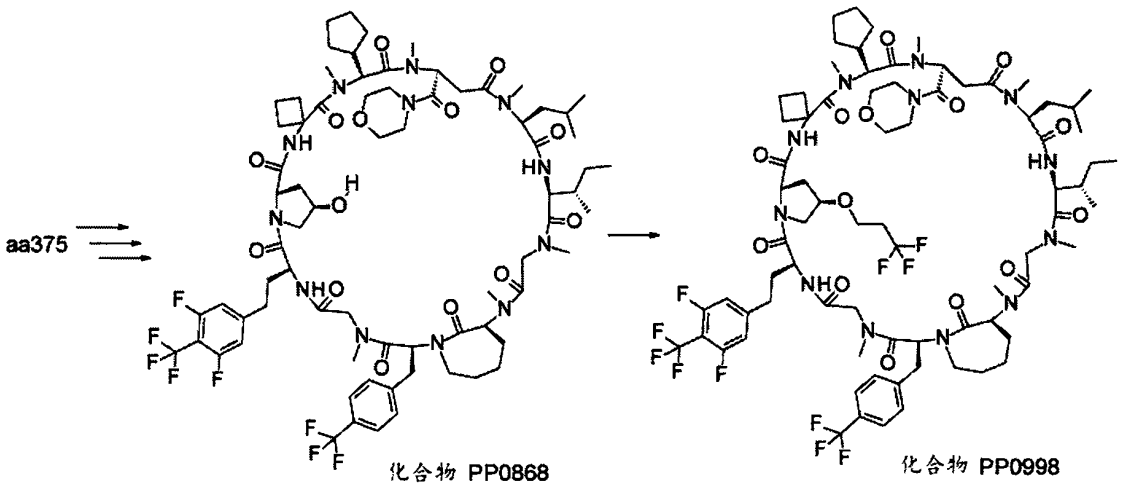
[2358] LCMS(ESI)m/z=1536(M+H)+

[2359] 保留时间:0.95分钟(分析条件SQDFA05)

[2360] 将三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(4.2μL,32.0μmol)、四丁基溴化铵(3.1mg,9.6μmol)和5N氢氧化钠水溶液(12.8μL,64.0μmol)添加至化合物PP0241(4.9mg,3.20μmol)的二氯甲烷(80μL)溶液中,并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌48小时。将所得反应混合物通过反相柱色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0246(4.4mg,86%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2361] 化合物PP0998的合成

[2362] 根据以下方案合成化合物PP0998。

[2363] 

[2364] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0868(76.8mg,0.0500mmol)。

[2365] LCMS(ESI)m/z=1536(M+H)+

[2366] 保留时间:0.93分钟(分析条件SQDFA50长)

[2367] 将三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙酯(5.0μL,33.0μmol)、四丁基溴化铵(3.2mg,9.77μmol)和5N氢氧化钠水溶液(13.0μL,65.0μmol)添加至化合物PP0868(5.0mg,3.26μmol)的二

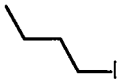
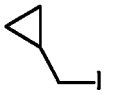
氯甲烷(65.1μL)溶液中,并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌9天。将二氯甲烷(300μL)和水(300μL)添加至所得反应混合物中,将分离的有机层在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP0998(0.31mg,6%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2368] 化合物PP0999至PP1003和PP1013至PP1015的合成

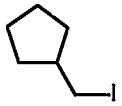
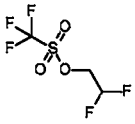
[2369] 使用作为原料的化合物PP0868和表11所示的烷基化剂,以与PP0998的合成相同的方式获得以下化合物PP0999至PP1003和PP1013至PP1015。LC/MS数据提供在表36中。

[2370] [表11]

[2371]

肽	烷基化剂	原料(mg)	产量(mg)	产率(%)
PP0999		5.0	0.94	18
PP1000		5.0	1.56	30

[2372]

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

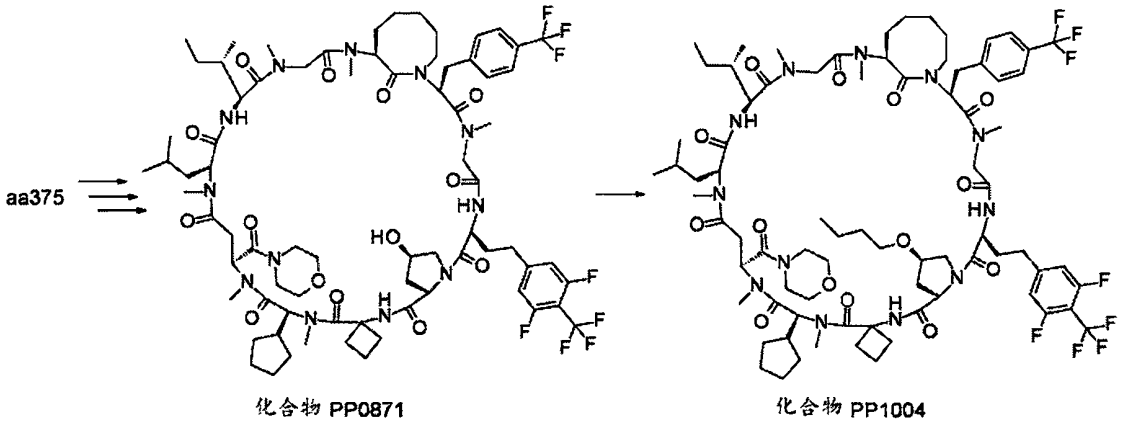
[2373] *PP1013以PP0999合成的副产物的形式获得。

[2374] *PP1014以PP1000合成的副产物的形式获得。

[2375] *PP1015以PP1001合成的副产物的形式获得。

[2376] 化合物PP1004的合成

[2377] 根据以下方案合成化合物PP1004。

[2378] 

[2379] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0871(57.5mg,0.0371mmol)。

[2380] LCMS(ESI)m/z=1550(M+H)+

[2381] 保留时间:1.52分钟(分析条件SQDFA50长)

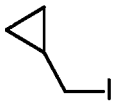
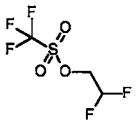
[2382] 将1-碘丁烷(3.7μL,32.0μmol)、四丁基溴化铵(3.1mg,9.68μmol)和5N氢氧化钠水溶液(12.9μL,65.0μmol)添加至化合物PP0871(5.0mg,3.23μmol)的二氯甲烷(64.5μL)溶液中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌7天。将二氯甲烷(300μL)和水(300μL)添加至所得反应混合物中,将分离的有机层在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP1004(0.76mg,15%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2383] 化合物PP1005至PP1006和PP1016的合成

[2384] 使用作为原料的化合物PP0871和表12所示的烷基化剂,以与PP1004的合成相同的方式获得以下化合物PP1005至PP1006和PP1016。LC/MS数据提供在表36中。

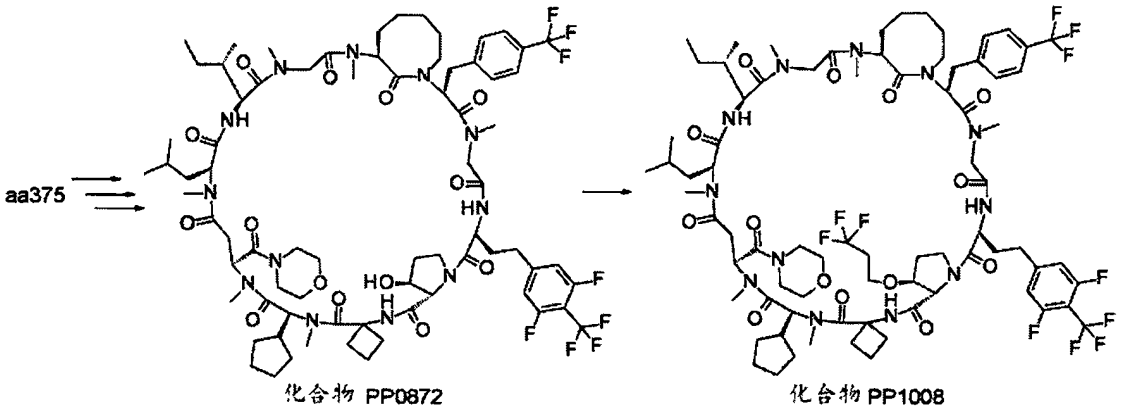
[2385] [表12]

[2386]

肽	烷基化剂	原料(mg)	产量(mg)	产率(%)
PP1005		5.0	0.31	6
PP1006		5.0	3.34	64
PP1016	Me—I	5.0	1.14	22

[2387] 化合物PP1008的合成

[2388] 根据以下方案合成化合物PP1008。

[2389] 

[2390] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0872(71.7mg,0.0463mmol)。

[2391] LCMS(ESI)m/z=1550(M+H)+

[2392] 保留时间:1.64分钟(分析条件SQDFA50长)

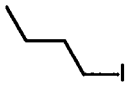
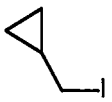
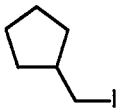
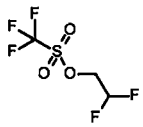
[2393] 将三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙酯(5.0μL,32.0μmol)、四丁基溴化铵(3.1mg,9.68μmol)和5N氢氧化钠水溶液(12.9μL,65.0μmol)添加至化合物PP0872(5.0mg,3.23μmol)的二氯甲烷(64.5μL)溶液中,并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌5天。将二氯甲烷(300μL)和水(300μL)添加至所得反应混合物中,将分离的有机层在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP1008(1.76mg,33%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2394] 化合物PP1009至PP1012和PP1067至PP1069的合成

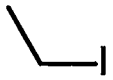
[2395] 使用作为原料的化合物PP0872和表13所示的烷基化剂,以与PP1008的合成相同的方式获得以下化合物PP1009至PP1012和PP1067至PP1069。LC/MS数据提供在表36中。

[2396] [表13]

[2397]

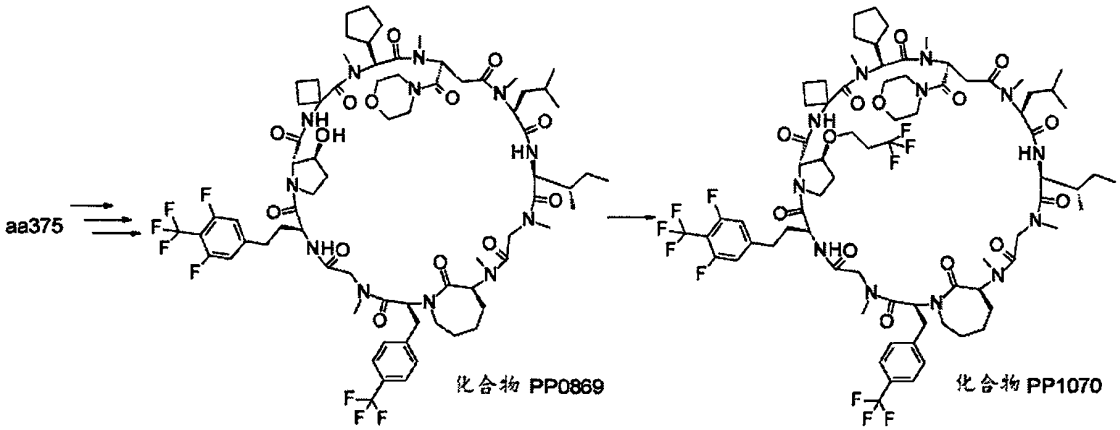
肽	烷基化剂	原料(mg)	产量(mg)	产率(%)
PP1009		5.0	1.52	29
PP1010		5.0	1.64	32
PP1011		5.0	0.42	8
PP1012		5.0	1.79	34
PP1067	Me—I	5.0	3.90	77

[2398]

PP1068		5.0	1.66	33
PP1069		5.0	2.12	41

[2399] 化合物PP1070的合成

[2400] 根据以下方案合成化合物PP1070。

[2401] 

[2402] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0869(78.0mg,0.0508mmol)。

[2403] LCMS(ESI)m/z=1536(M+H)+

[2404] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA50长)

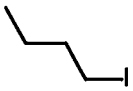
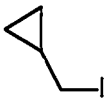
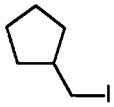
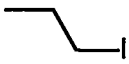
[2405] 将三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙酯(5.0μL,33.0μmol)、四丁基溴化铵(3.2mg,9.77μmol)和5N氢氧化钠水溶液(13.0μL,65.0μmol)添加至化合物PP0869(5.0mg,3.26μmol)的二氯甲烷(65.1μL)溶液中,并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌5天。将二氯甲烷(300μL)和水(300μL)添加至所得反应混合物中,将分离的有机层在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP1070(0.63mg,12%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2406] 化合物PP1071至PP1073和PP1075至PP1077的合成

[2407] 使用作为原料的化合物PP0869和表14所示的烷基化剂,以与PP1070的合成相同的方式获得以下化合物PP1071至PP1077。LC/MS数据提供在表36中。

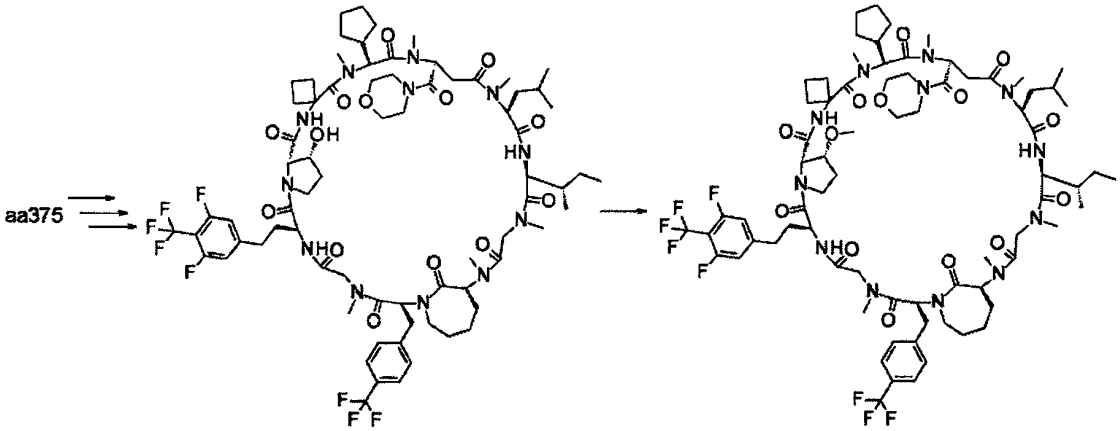
[2408] [表14]

[2409]

肽	烷基化剂	原料(mg)	产量(mg)	产率(%)
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

[2410] 化合物PP1078的合成

[2411] 根据以下方案合成化合物PP1078。

[2412] 

[2413] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0870(53.6mg,0.0349mmol)。

[2414] LCMS(ESI)m/z=1536(M+H)+

[2415] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA50长)

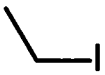
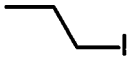
[2416] 将碘甲烷(2.0μL,33.0μmol)、四丁基溴化铵(3.2mg,9.77μmol)和5N氢氧化钠水溶液(13.0μL,65.0μmol)添加至化合物PP0870(5.0mg,3.26μmol)的二氯甲烷(65.1μL)溶液中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌9小时。将二氯甲烷(300μL)和水(300μL)添加至所得反应混合物中,将分离的有机层在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP1078(0.37mg,7%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2417] 化合物PP1079、PP1080和PP1084的合成

[2418] 使用作为原料的化合物PP0870和表15所示的烷基化剂,以与PP1078的合成相同的方式获得以下化合物PP1079、PP1080和PP1084。LC/MS数据提供在表36中。

[2419] [表15]

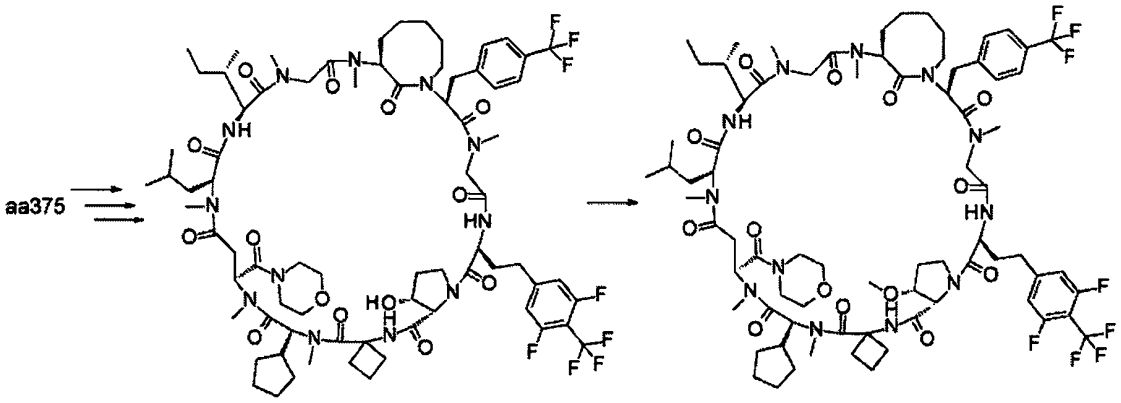
[2420]

肽	烷基化剂	原料 (mg)	产量 (mg)	产率 (%)
PP1079		5.0	2.35	46
PP1080		5.0	2.17	42
PP1084	-	5.0	0.92	17

[2421] *PP1084以PP1078合成的副产物的形式获得。

[2422] 化合物PP1085的合成

[2423] 根据以下方案合成化合物PP1085。

[2424] 

[2425] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0873(37.3mg,0.0241mmol)。

[2426] LCMS(ESI)m/z=1550(M+H)+

[2427] 保留时间:1.50分钟(分析条件SQDFA50长)

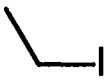
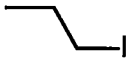
[2428] 将碘甲烷(2.0μL,32.0μmol)、四丁基溴化铵(3.1mg,9.68μmol)和5N氢氧化钠水溶液(12.9μL,65.0μmol)添加至化合物PP0873(5.0mg,3.23μmol)的二氯甲烷(64.5μL)溶液中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌9小时。将二氯甲烷(300μL)和水(300μL)添加至所得反应混合物中,将分离的有机层在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP1085(1.0mg,19%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2429] 化合物PP1082和PP1083的合成

[2430] 使用作为原料的化合物PP0873和表17所示的烷基化剂,以与PP1081的合成相同的方式获得以下化合物PP1082和PP1083。LC/MS数据提供在表36中。

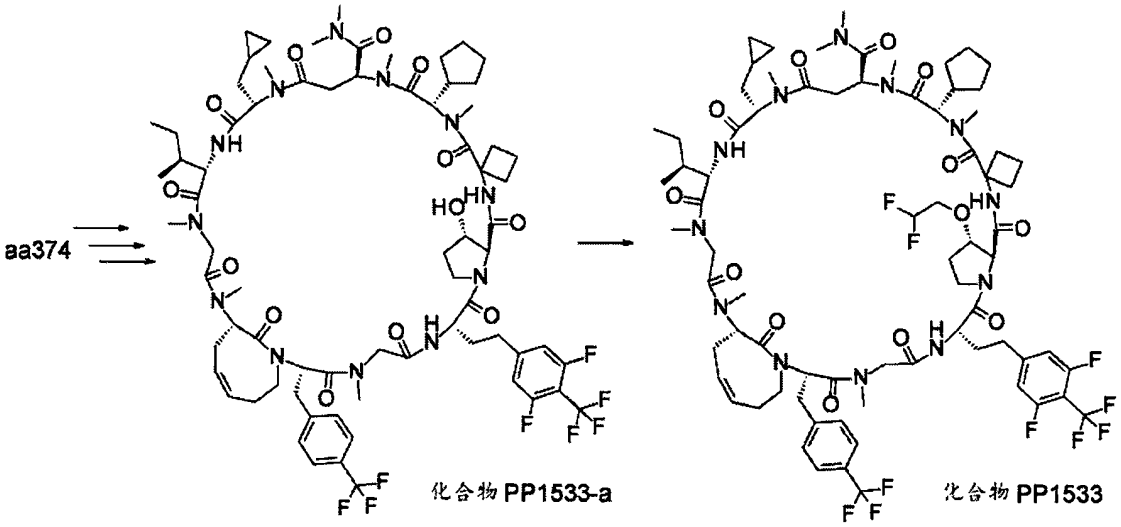
[2431] [表17]

[2432]

肽	烷基化剂	原料(mg)	产量(mg)	产率(%)
PP1082		5.0	1.25	25
PP1083		5.0	0.93	18

[2433] 化合物PP1533的合成

[2434] 根据以下方案合成化合物PP1533。

[2435] 

[2436] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1533-a(20.0mg,0.013mmol)。

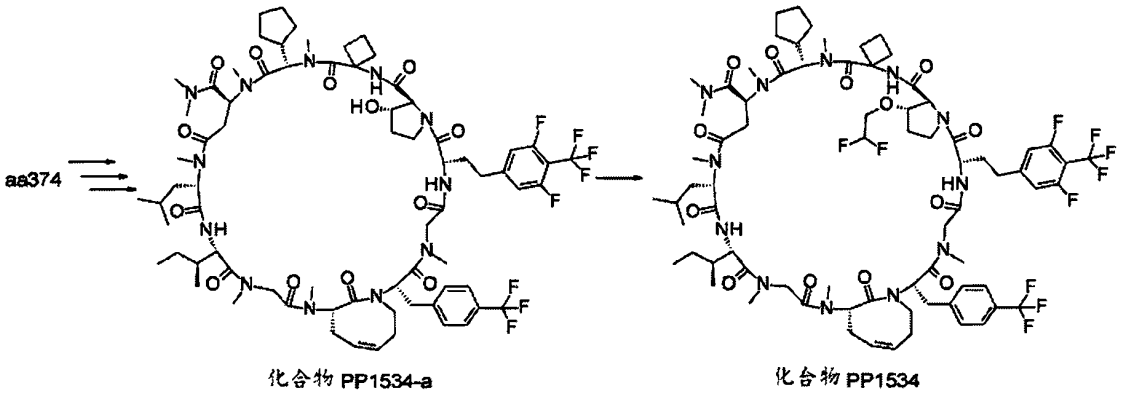
[2437] LCMS(ESI)m/z=1504(M+H)+

[2438] 保留时间:0.91分钟(分析条件SQDFA05)

[2439] 将三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(18.2μL,0.14mmol)、四丁基溴化铵(13.3mg,0.041mol)和5N氢氧化钠水溶液(55.1μL,0.28mmol)添加至化合物PP1533-a(20.7mg,0.014mmol)的二氯甲烷(275μL)溶液中并将该混合物在氮气氛中于室温搅拌3天。将二氯甲烷(300μL)和水(300μL)添加至所得反应混合物中,将分离的有机层在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP1533(11.5mg,54%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2440] 化合物PP1534的合成

[2441] 根据以下方案合成化合物PP1534。

[2442] 

[2443] 使用化合物aa374-树脂作为原料,以与PP1533-a的合成相同的方式获得PP1534-a(22.6mg,0.015mmol)。

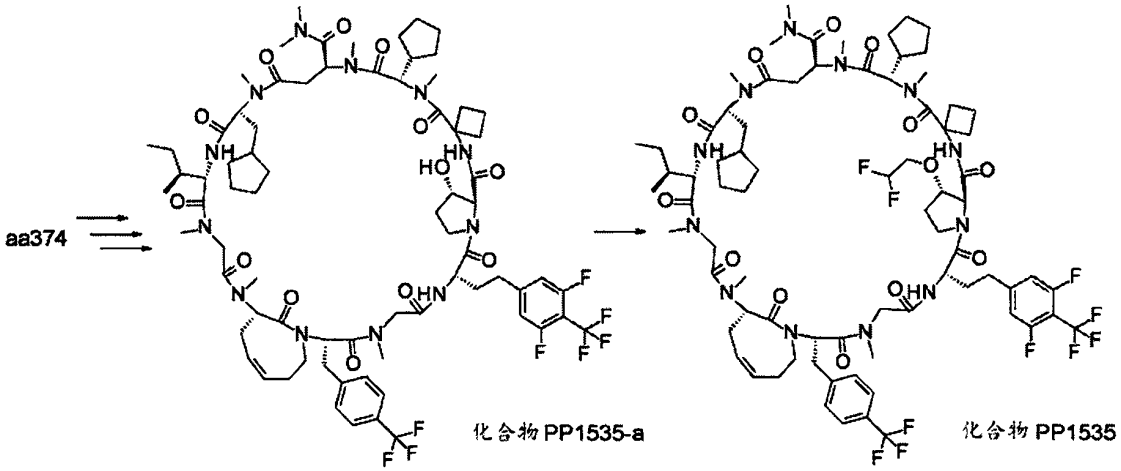
[2444] LCMS(ESI)m/z＝1506(M+H)+

[2445] 保留时间:0.93分钟(分析条件SQDFA05)

[2446] 使用化合物PP1534-a(23.4mg,0.016mmol)作为原料,以与PP1533的合成相同的方式获得PP1534(11.5mg,53%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2447] 化合物PP1535的合成

[2448] 根据以下方案合成化合物PP1535。

[2449] 

[2450] 使用化合物aa374-树脂作为原料,以与PP1533-a的合成相同的方式获得PP1535-a(19.5mg,0.013mmol)。

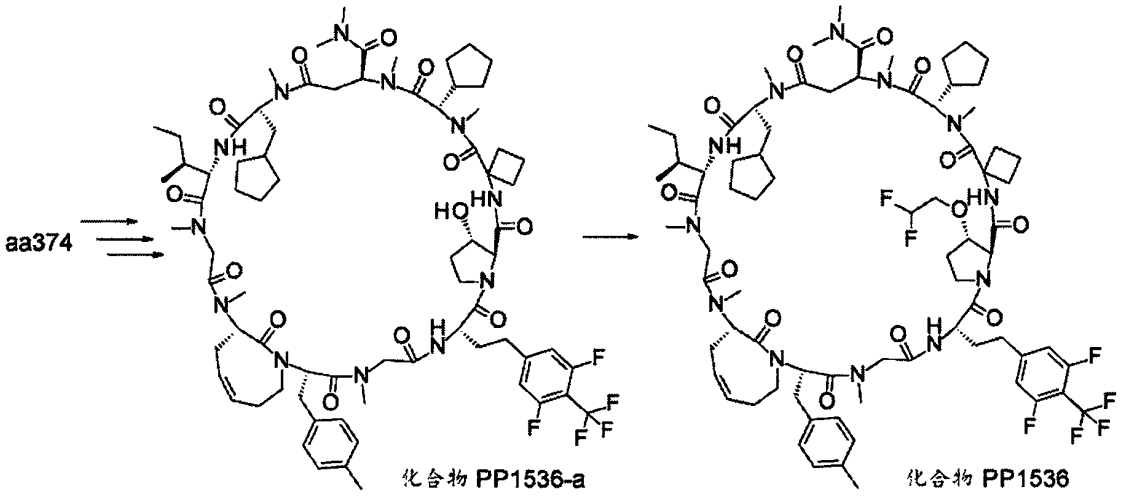
[2451] LCMS(ESI)m/z＝1532(M+H)+

[2452] 保留时间:0.96分钟(分析条件SQDFA05)

[2453] 使用化合物PP1535-a(20.3mg,0.013mmol)作为原料,以与PP1533的合成相同的方式获得PP1535(9.4mg,42%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2454] 化合物PP1536的合成

[2455] 根据以下方案合成化合物PP1536。

[2456] 

[2457] 使用化合物aa374-树脂作为原料,以与PP1533-a的合成相同的方式获得PP1536-a(18.0mg,0.012mmol)。

[2458] LCMS(ESI)m/z＝1478(M+H)+

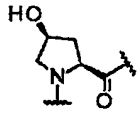
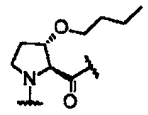
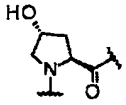
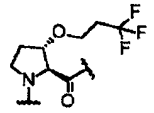
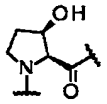
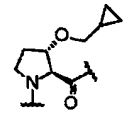
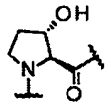
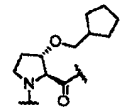
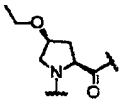
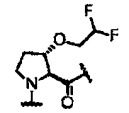
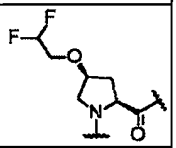
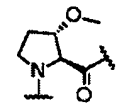
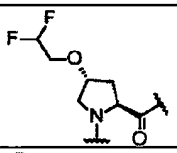
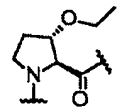
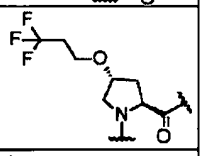
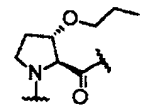
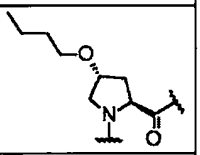
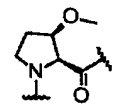
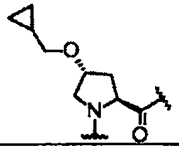
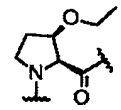
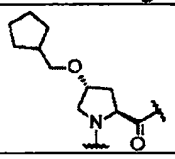
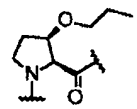
[2459] 保留时间:0.94分钟(分析条件SQDFA05)

[2460] 使用化合物PP1536-a(18.4mg,0.012mmol)作为原料,以与PP1533的合成相同的方式获得PP1536(8.2mg,39％)。LC/MS数据提供在表36中。

[2461] 下面提供在环状化合物和通过OH的烷基化进行肽修饰而合成的寡肽化合物中作为部分结构含有的氨基酸的缩写和结构。

[2462] [表17-1]

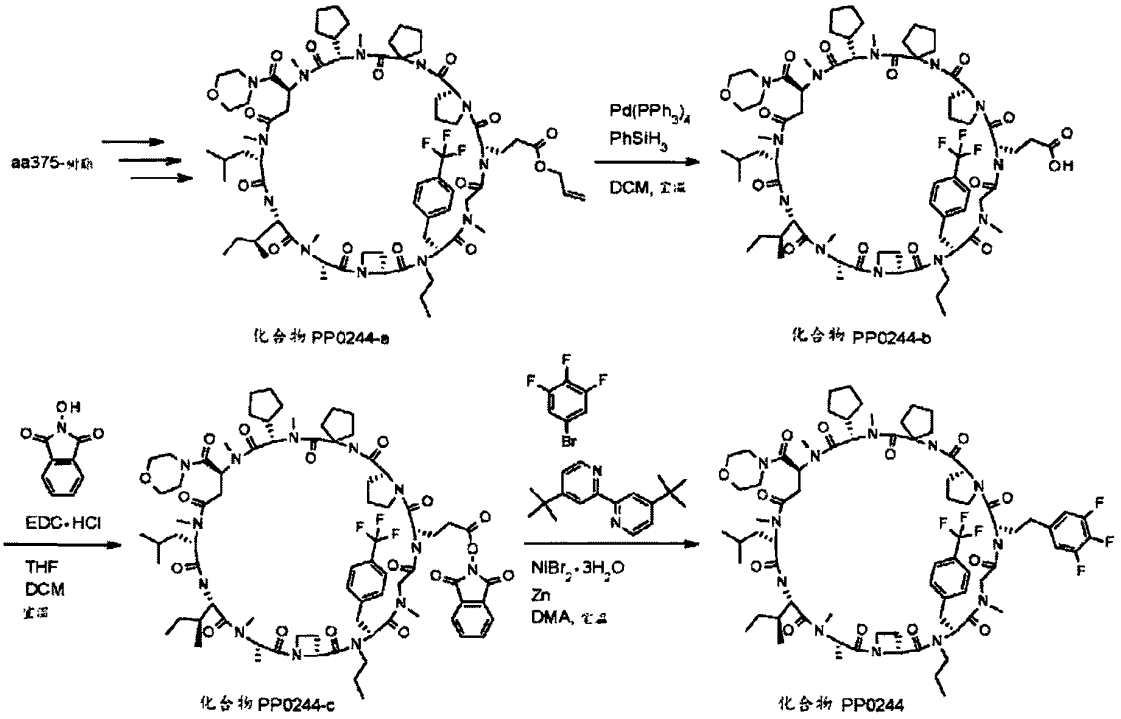
[2463]

化合物编号	缩写	氨基酸结构式	化合物编号	缩写	氨基酸结构式
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)	

[2464] 1-6-2.通过还原偶联反应进行的肽修饰

[2465] 化合物PP0244的合成

[2466]



[2467] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0244-a(456.0mg,0.314mmol)。

[2468] LCMS(ESI)m/z=1452(M+H)+

[2469] 保留时间:0.90分钟(分析条件SQDFA05)

[2470] 将化合物PP0244-a(456.0mg,0.314mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(10.0mg,8.65μmol)溶解于二氯甲烷(3.0mL)中,并在氮气氛中滴加苯基硅烷(0.040mL,0.325mmol)。将反应溶液于室温搅拌2小时,且然后通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0244-b(80.5mg,18%)。

[2471] LCMS(ESI)m/z=1412(M+H)+

[2472] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDFA05)

[2473] 将化合物PP0244-b(5.0mg,3.54μmol)置于反应容器中,然后添加N-羟基邻苯二甲酰亚胺(0.867mg,5.31μmol)的四氢呋喃(20μL)溶液和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.55mg,3.54μmol)的二氯甲烷(20μL)溶液,并将混合物于室温搅拌过夜。在减压下蒸馏出溶剂,以得到作为粗产物的化合物PP0244-c(5.51mg,100%)。

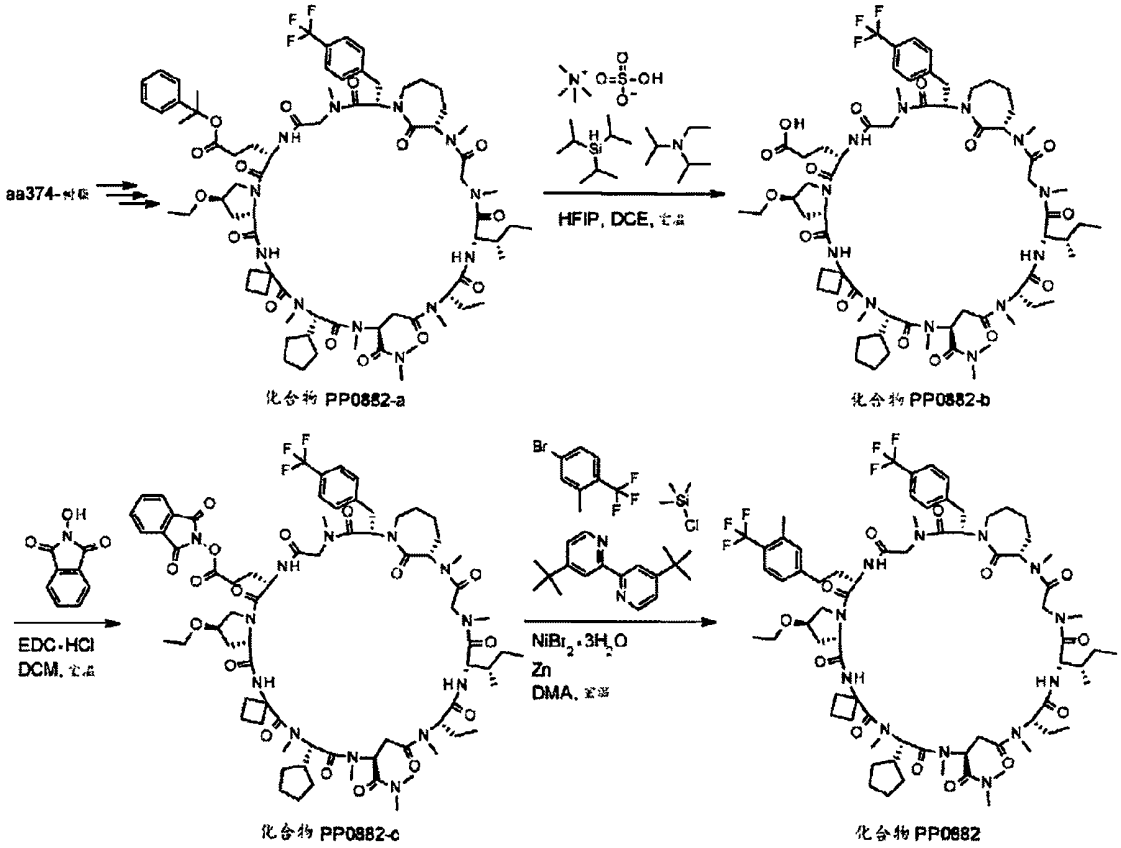
[2474] LCMS(ESI)m/z=1557(M+H)+

[2475] 保留时间:0.91分钟(分析条件SQDFA05)

[2476] 在氮气氛中,将溴化镍(II)三水合物(0.97mg,3.54μmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(0.95mg,3.54μmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(91μL)中,并将该溶液添加至化合物PP0244-c(5.51mg,3.54μmol)、锌(3.47mg,53.1μmol)和5-溴-1,2,3-三氟苯(4.2μL,35.4μmol)的N,N-二甲基乙酰胺(80μL)溶液中。在于室温搅拌19小时后,将混合物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0244(3.3mg,62%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2477] 化合物PP0882的合成

[2478]



[2479] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0882-a(160.3mg,0.1086mmol)。

[2480] LCMS(ESI)m/z=1476(M+H)+

[2481] 保留时间:0.93分钟(分析条件SQDFA05)

[2482] 将1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(11.66mL)、三异丙基硅烷(0.24mL)、1,2-二氯乙烷(0.1mL)和四甲基硫酸氢铵(10.29mg)混合,并将其溶液(1.0mL)添加至含有化合物PP0882-a(5.0mg,3.39μmol)的反应容器中。在将混合物于室温搅拌1小时后,添加N,N-二异丙基乙胺(17.5μL)。将其与单独合成的批次合并,并通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0882-b(123mg)。

[2483] LCMS(ESI)m/z=1358(M+H)+

[2484] 保留时间:0.74分钟(分析条件SQDFA05)

[2485] 将化合物PP0882-b(10.0mg,7.37μmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.20mg,7.37μmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.12mg,0.011mmol)和二氯甲烷(73.7μL)置于反应容器中,并将混合物于室温搅拌90分钟。将反应溶液用二氯甲烷(140μL)稀释,并用水(200μL)洗涤两次。将有机层浓缩并在减压下干燥,以得到作为粗产物的化合物PP0882-c(11.1mg,100%)。

[2486] LCMS(ESI)m/z=1503(M+H)+

[2487] 保留时间:0.87分钟(分析条件SQDFA05)

[2488] 将溴化镍(II)三水合物(4.02mg,14.74μmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(3.96mg,14.74μmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(37μL)中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌30分钟。在将该溶液添加至化合物PP0882-c(11.1mg,7.37μmol)、锌(7.23mg,111.0μmol)

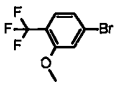
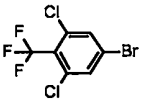
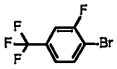
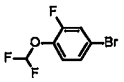
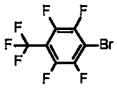
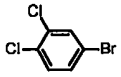
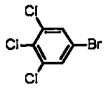
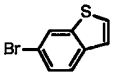
和4-溴-2-甲基-1-(三氟甲基)苯(11.1μL,73.7μmol)的N,N-二甲基乙酰胺(55μL)溶液中后,添加三甲基氯硅烷(0.94μL,7.37μmol),并将混合物于室温搅拌14小时。将反应混合物用二甲基亚砜(0.8mL)稀释,过滤,且然后通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP0882(4.8mg,44%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2489] 化合物PP0884至PP0888和PP0985至PP0988的合成

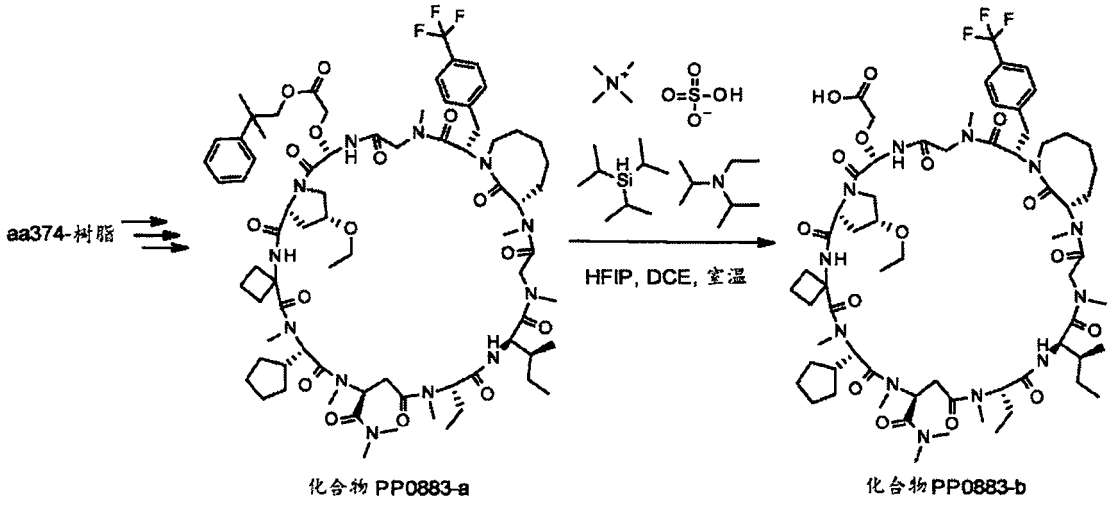
[2490] 使用化合物PP0882-c(12.17mg,8.1μmol)作为原料,使用表18所示的溴化物(10eq),以与化合物PP0882的合成相同的方式获得PP0884至PP0888和PP0985至PP0988。LC/MS数据提供在表36中。

[2491] [表18]

[2492]

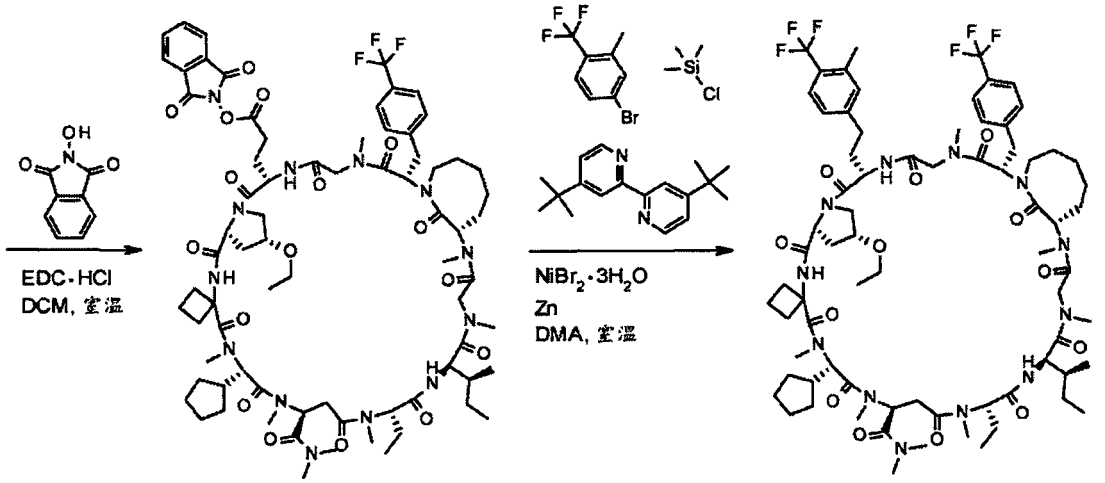
预期产物	溴化物	产量(mg)	产量(%)	预期产物	溴化物	产量(mg)	产量(%)
PP0884		6.19	51	PP0985		4.18	34
PP0885		3.94	33	PP0986		3.78	32
PP0886		0.45	4	PP0987		0.44	4
PP0887		2.72	23	PP0988		4.01	33
PP0888		3.96	34				

[2493] 化合物PP0833的合成



化合物 PP0883-a 化合物PP0883-b

[2494]



化合物 PP0883-c 化合物PP0883

[2495] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0883-a(162.4mg,0.108mmol)。

[2496] LCMS(ESI)m/z=1490(M+H)+

[2497] 保留时间:1.03分钟(分析条件SQDFA05)

[2498] 将1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(11.66mL)、三异丙基硅烷(0.24mL)、1,2-二氯乙烷(0.1mL)和四甲基硫酸氢铵(10.29mg)混合,并将其溶液(1.0mL)添加至含有化合物PP0883-a(5.0mg,3.36μmol)的反应容器中。在将混合物于室温搅拌1小时后,添加N,N-二异丙基乙胺(17.5μL)。将其与单独合成的批次合并,并通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0883-b(91mg)。

[2499] LCMS(ESI)m/z=1372(M+H)+

[2500] 保留时间:0.82分钟(分析条件SQDFA05)

[2501] 将化合物PP0883-b(10.0mg,7.29μmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.189mg,7.29μmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.10mg,10.94μmol)和二氯甲烷(72.9μL)置于反应容器中,并将混合物于室温搅拌90分钟。将反应溶液用二氯甲烷(140μL)稀释,并用水(200μL)洗涤两次。将有机层浓缩并在减压下干燥,以得到作为粗产物的化合物PP0883-c(11.1mg,100%)。

[2502] LCMS(ESI)m/z＝1517(M+H)+

[2503] 保留时间:0.95分钟(分析条件SQDFA05)

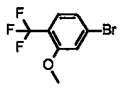
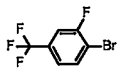
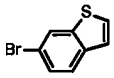
[2504] 将溴化镍(II)三水合物(3.97mg,14.58μmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(3.91mg,14.58μmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(37μL)中,并将混合物在氮气氛中于室温搅拌30分钟。在将该溶液添加至化合物PP0883-c(11.1mg,7.29μmol)、锌(7.15mg,109.0μmol)和4-溴-2-甲基-1-(三氟甲基)苯(11.0μL,72.9μmol)的N,N-二甲基乙酰胺(55μL)溶液中后,添加三甲基氯硅烷(0.93μL,7.29μmol),并将混合物于室温搅拌14小时。将反应混合物用二甲基亚砜(0.8mL)稀释,过滤,且然后通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP0883(3.7mg,34%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2505] 化合物PP0889至PP0893和PP0989的合成

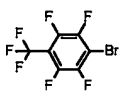
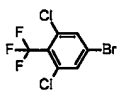
[2506] 使用化合物PP0883-c(12.59mg,8.3μmol)作为原料,使用表19所示的溴化物(10eq),以与化合物PP0883的合成相同的方式获得PP0889至PP0893和PP0989。LC/MS数据提供在表36中。

[2507] [表19]

[2508]

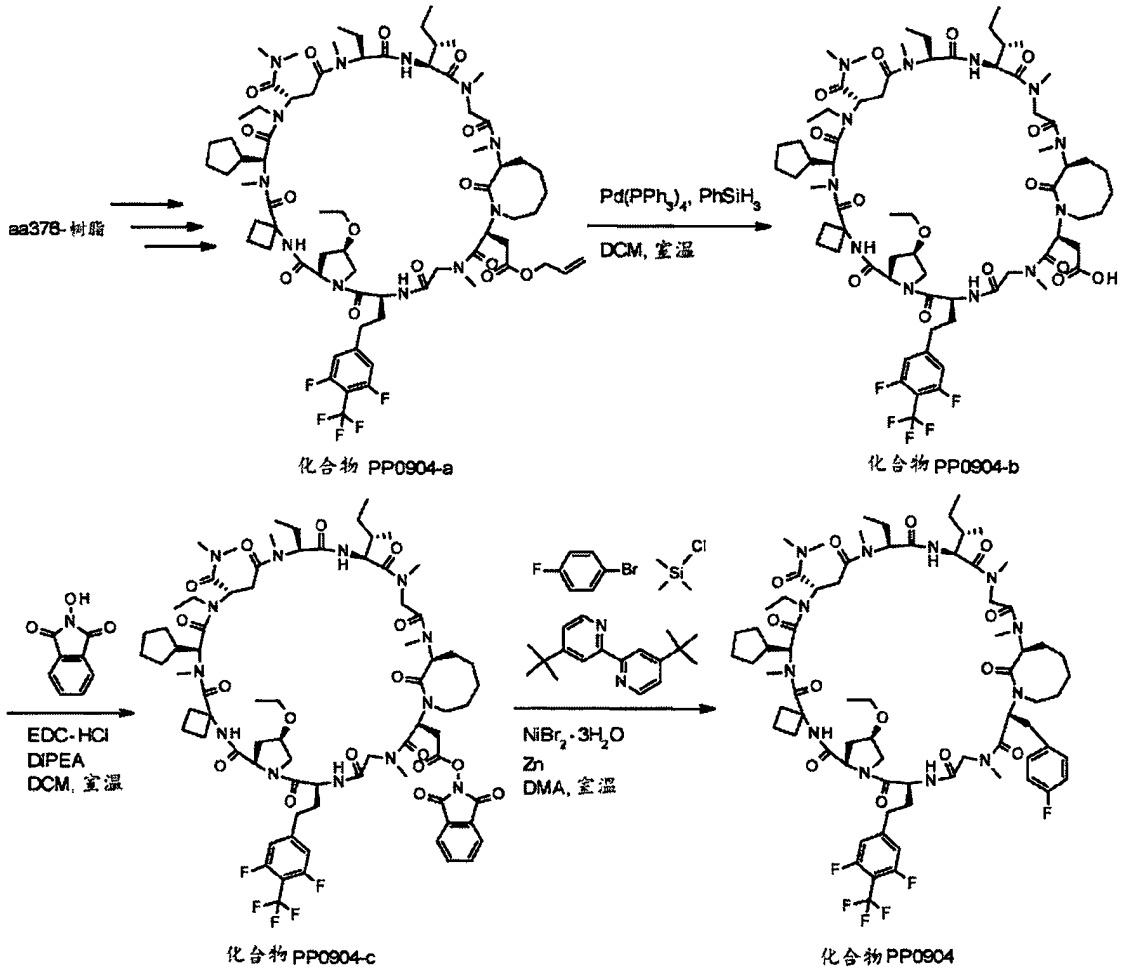
预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)	预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)
PP0889		1.85	15	PP0892		0.27	2
PP0890		2.03	16	PP0893		0.74	6

[2509]

PP0891		0.26	2	PP0989		2.2	17

[2510] 化合物PP0904的合成

[2511]



[2512] 使用化合物aa376-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0904-a。

[2513] LCMS(ESI)m/z=1462(M+H)+

[2514] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDAA50)

[2515] 将所得化合物PP0904-a溶解于二氯甲烷(1.0mL)中,添加四(三苯基膦)钯(0)(31.0mg,26.6μmol)和苯基硅烷(58.0mg,0.533mmol),并将混合物于室温搅拌30分钟。在减压下蒸馏出溶剂后,将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP0904-b(22.0mg,0.015mmol,11%)。

[2516] LCMS(ESI)m/z=1422(M+H)+

[2517] 保留时间:0.66分钟(分析条件SQDAA50)

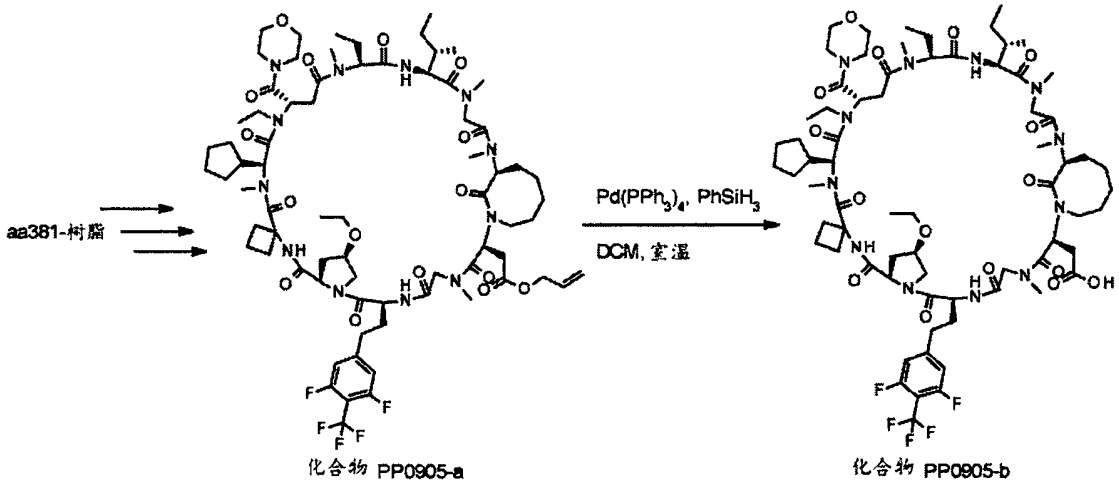
[2518] 将二氯甲烷(155μL)添加至含有化合物PP0904-b(22.0mg,0.015mmol)和N-羟基邻苯二甲酰亚胺(2.5mg,0.015mmol)的反应容器中。在将混合物于室温搅拌1小时后,添加N,N-二异丙基乙胺(4.1μL,0.023mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。然后添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.5mg,0.023mmol),并将混合物于室温搅拌1小时。在用二氯甲烷稀释后,将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,且然后用水洗涤。在经无水硫酸钠干燥并过滤后,在减压下蒸馏出溶剂,以得到化合物PP0904-c(20.8mg,86%)。

[2519] LCMS(ESI)m/z=1567(M+H)+

[2520] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA40)

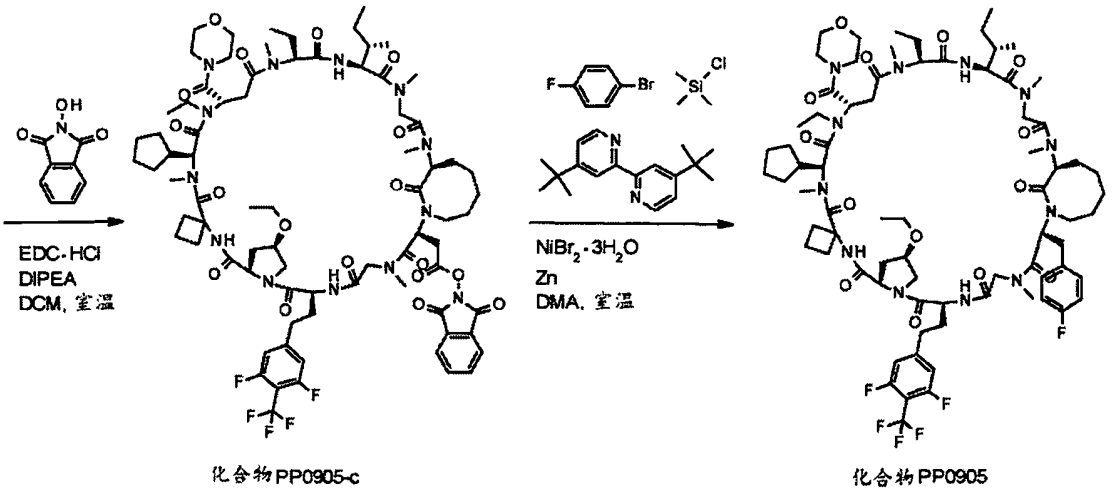
[2521] 将溴化镍(II)三水合物(1.74mg,6.39μmol)和4,4′-二叔丁基-2,2′-联吡啶(1.71mg,6.39μmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺(75μL)中,并将该溶液添加至化合物PP0904-c(10.0mg,6.38μmol)、锌(63mg,0.096mmol)和4-溴氟苯(7.0μL,0.064mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(80μL)溶液中。在将混合物于室温搅拌15小时后,添加三甲基氯硅烷(0.82μL,6.39μmol),并将混合物搅拌3小时。将反应混合物用二甲基亚砜稀释,过滤,且然后通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到化合物PP0904(0.43mg,0.292μmol)。LC/MS数据提供在表36中。

[2522] 化合物PP0905的合成



化合物 PP0905-a 化合物 PP0905-b

[2523]



化合物PP0905-c 化合物PP0905

[2524] 使用化合物aa381-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0905-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得PP0905-b(27.0mg,0.018mmol,8%)。

[2525] LCMS(ESI)m/z=1464(M+H)+

[2526] 保留时间:0.66分钟(分析条件SQDAA50)

[2527] 使用PP0905-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP0905-c(26.0mg,88%)。

[2528] LCMS(ESI)m/z=1609(M+H)+

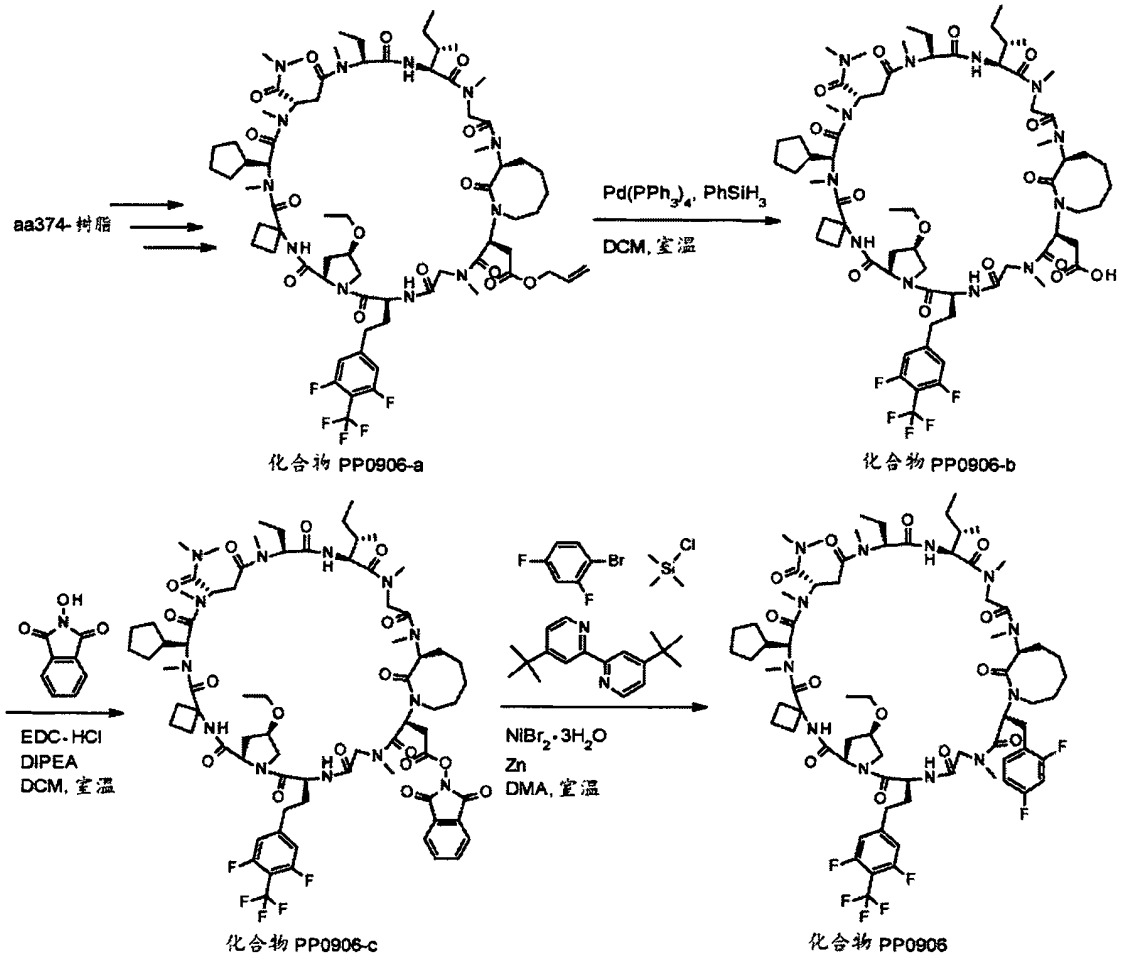
[2529] 保留时间:0.88分钟(分析条件SQDFA40)

[2530] 使用PP0905-c作为原料,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP0905

(1.57mg,1.037μmol)。LC/MS数据提供在表36中。

[2531] 化合物PP0906的合成

[2532]



[2533] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0906-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得PP0906-b(138.0mg,18%)。

[2534] LCMS(ESI)m/z=1408(M+H)+

[2535] 保留时间:0.62分钟(分析条件SQDAA50)

[2536] 使用PP0906-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP0906-c(130.3mg,100%)。

[2537] LCMS(ESI)m/z=1553(M+H)+

[2538] 保留时间:0.76分钟(分析条件SQDAA50)

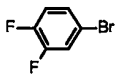
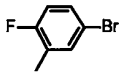
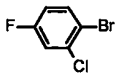
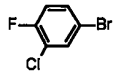
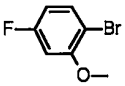
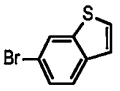
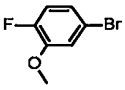
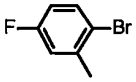
[2539] 使用PP0906-c作为原料,使用1-溴-2,4-二氟苯代替4-溴氟苯,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP0906(0.66mg,0.447μmol)。LC/MS数据提供在表36中。

[2540] 化合物PP0907至PP0915的合成

[2541] 使用化合物PP0906-c(10mg,6.38μmol)作为原料,使用表20所示的溴化物(10eq),以与化合物PP0906的合成相同的方式获得PP0907至PP0915。LC/MS数据提供在表36中。

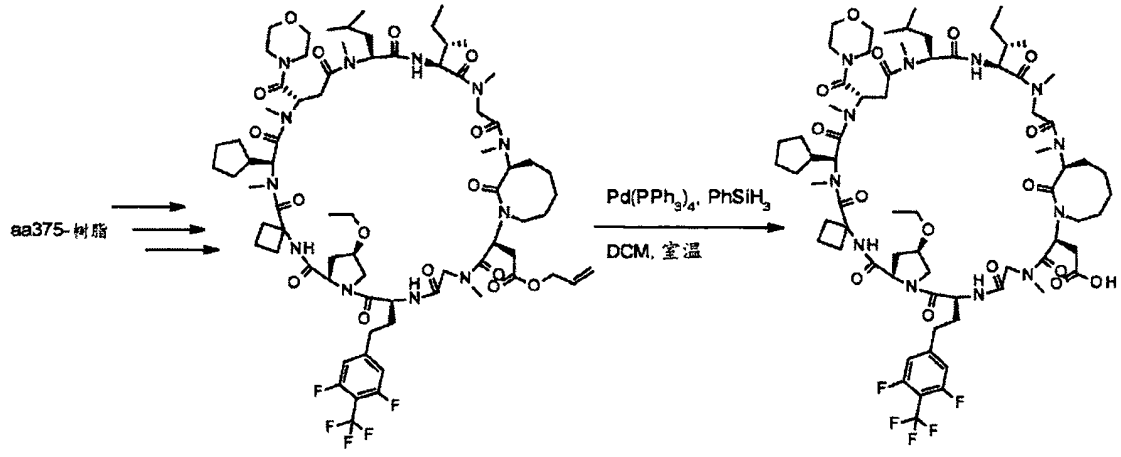
[2542] [表20]

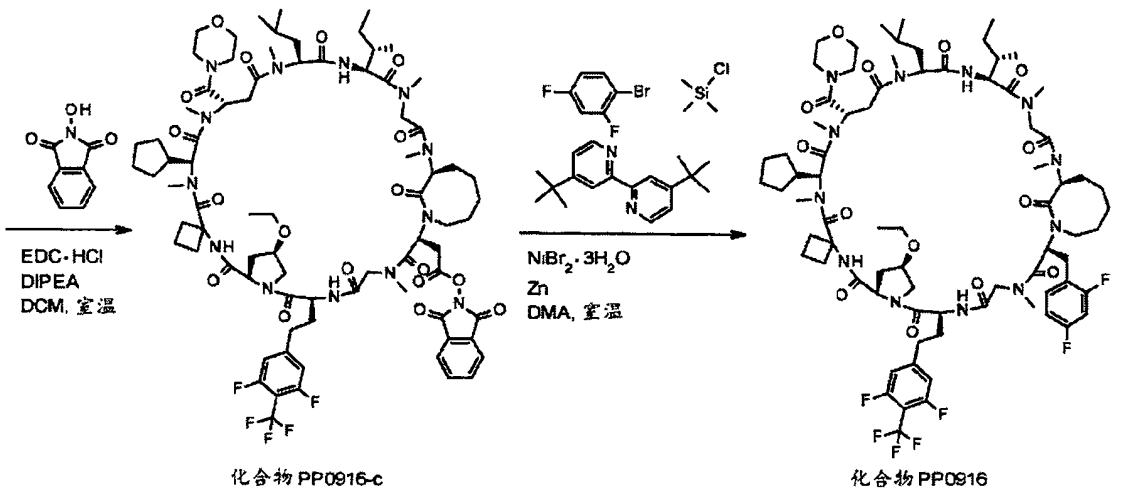
[2543]

预期产物	溴化物	产量 (mg)	产量 (%)	预期产物	溴化物	产量 (mg)	产量 (%)
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				

[2544] 化合物PP0916的合成

[2545]





[2546] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0916-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得

PP0916-b(109.0mg,14%)。

[2547] LCMS(ESI)m/z=1478(M+H)+

[2548] 保留时间:0.60分钟(分析条件SQDAA50)

[2549] 使用PP0916-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP0916-c(95.3mg,92%)。

[2550] LCMS(ESI)m/z=1623(M+H)+

[2551] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDAA50)

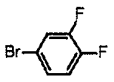
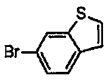
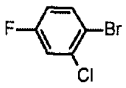
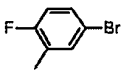
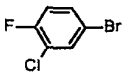
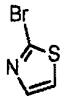
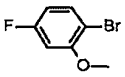
[2552] 使用PP0916-c作为原料,使用1-溴-2,4-二氟苯代替4-溴氟苯,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP0916(0.77mg,0.498μmol)。LC/MS数据提供在表36中。

[2553] 化合物PP0917至PP0924的合成

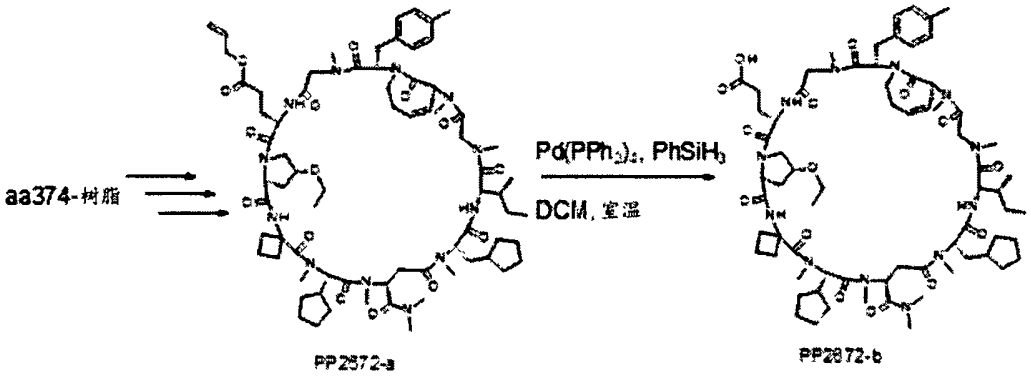
[2554] 使用化合物PP0916-c(10mg,6.17μmol)作为原料,使用表21所示的溴化物(10eq),以与化合物PP0916的合成相同的方式获得PP0917至PP0924。LC/MS数据提供在表36中。

[2555] [表21]

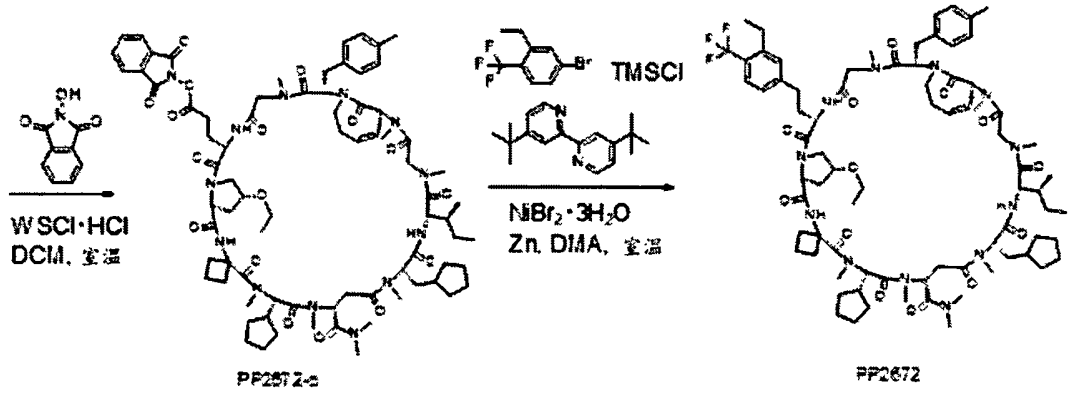
[2556]

预期产物	溴化物	产量(mg)	产量(%)	预期产物	溴化物	产量(mg)	产量(%)
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

[2557] 化合物PP2672的合成



[2558]



[2559] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2672-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得PP2672-b(289mg,16%)。

[2560] LCMS(ESI)m/z=1370(M+H)+

[2561] 保留时间:0.79分钟(分析条件SQDFA05)

[2562] 使用PP2672-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP2672-c(329mg,quant.)。

[2563] LCMS(ESI)m/z=1515(M+H)+

[2564] 保留时间:0.92分钟(分析条件SQDFA05)

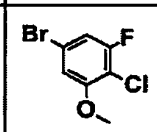
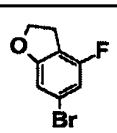
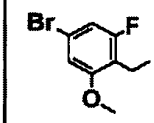
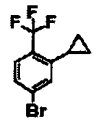
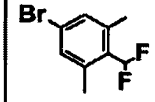
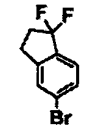
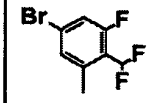
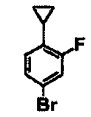
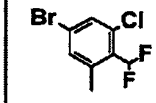
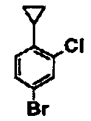
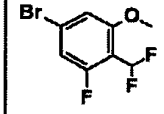
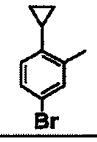
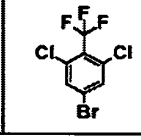
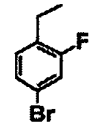
[2565] 使用PP2672-c作为原料,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP2672(6.2mg,41%),不同之处在于使用4-溴-2-乙基-1-(三氟甲基)苯代替4-溴氟苯。表36中提供了LC/MS数据。

[2566] 化合物PP2673至PP2686的合成

[2567] 使用化合物PP2672-c作为原料,使用表21-1所示的溴化物(10eq),以与化合物PP2672的合成相同的方式获得PP2673至PP2686。表36中提供了LC/MS数据。

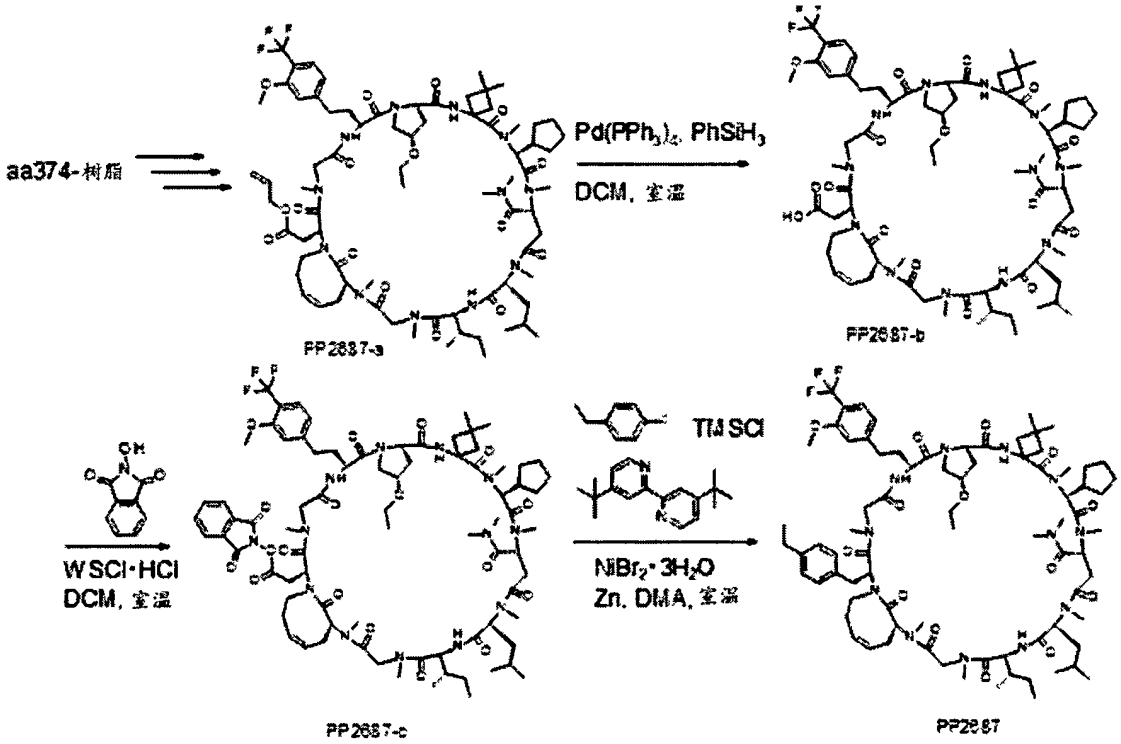
[2568] [表21-1]

[2569]

预期产物	溴化物	产量 (mg)	产率 (%)	预期产物	溴化物	产量 (mg)	产率 (%)
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

[2570] 化合物PP2687的合成

[2571]



[2572] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2687-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得PP2687-b(97mg,16%)。

[2573] LCMS(ESI)m/z=1456(M+H)+

[2574] 保留时间:0.91分钟(分析条件SQDFA05)

[2575] 使用PP2687-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP2687-c(99mg,76%)。

[2576] LCMS(ESI)m/z=1601(M+H)+

[2577] 保留时间:1.00分钟(分析条件SQDFA05)

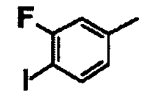
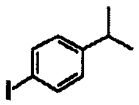
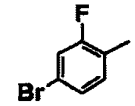
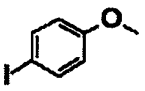
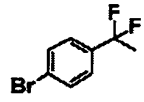
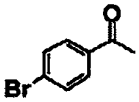
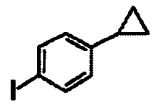
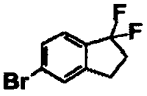
[2578] 使用PP2687-c作为原料,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP2687(2.3mg,3.3%),不同之处在于使用1-乙基-4-碘苯代替4-溴氟苯。表36中提供了LC/MS数据。

[2579] 化合物PP2688至PP2695的合成

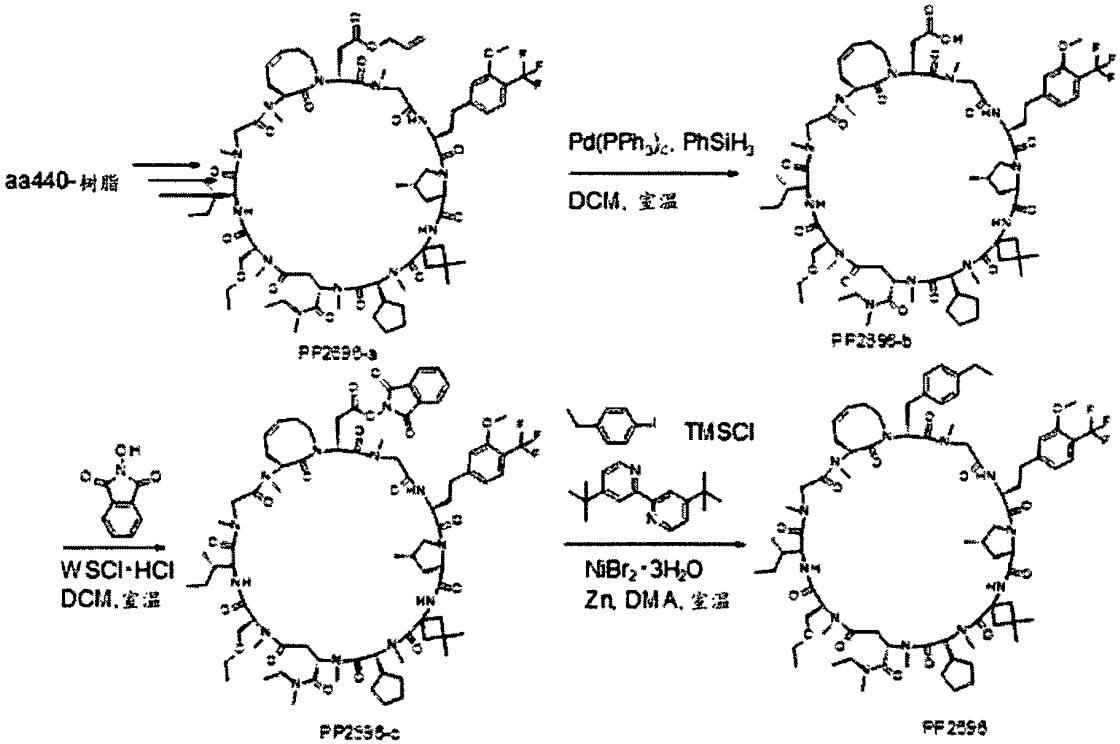
[2580] 使用化合物PP2687-c作为原料,使用表21-2所示的卤化物(10eq),以与化合物PP2687的合成相同的方式获得PP2688至PP2695。表36中提供了LC/MS数据。

[2581] [表21-2]

[2582]

预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)	预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)
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

[2583] 化合物PP2696的合成

[2584] 

[2585] 使用化合物aa440-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2696-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得PP2696-b(117mg,27%)。

[2586] LCMS(ESI)m/z=1442(M+H)+

[2587] 保留时间:0.92分钟(分析条件SQDFA05)

[2588] 使用PP2696-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP2696-c(115mg,89%)。

[2589] LCMS(ESI)m/z=1586(M-H)-

[2590] 保留时间:1.02分钟(分析条件SQDFA05)

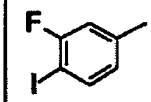
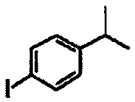
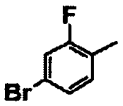
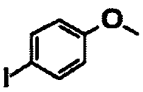
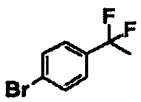
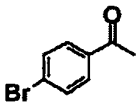
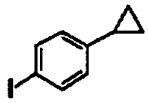
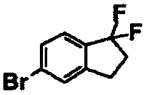
[2591] 使用PP2696-c作为原料,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP2696(3.7mg,7.4%),不同之处在于使用1-乙基-4-碘苯代替4-溴氟苯。表36中提供了LC/MS数据。

[2592] 化合物PP2697至PP2704的合成

[2593] 使用化合物PP2696-c作为原料,使用表21-3所示的卤化物(10eq),以与化合物PP2696的合成相同的方式获得PP2697至PP2704。表36中提供了LC/MS数据。

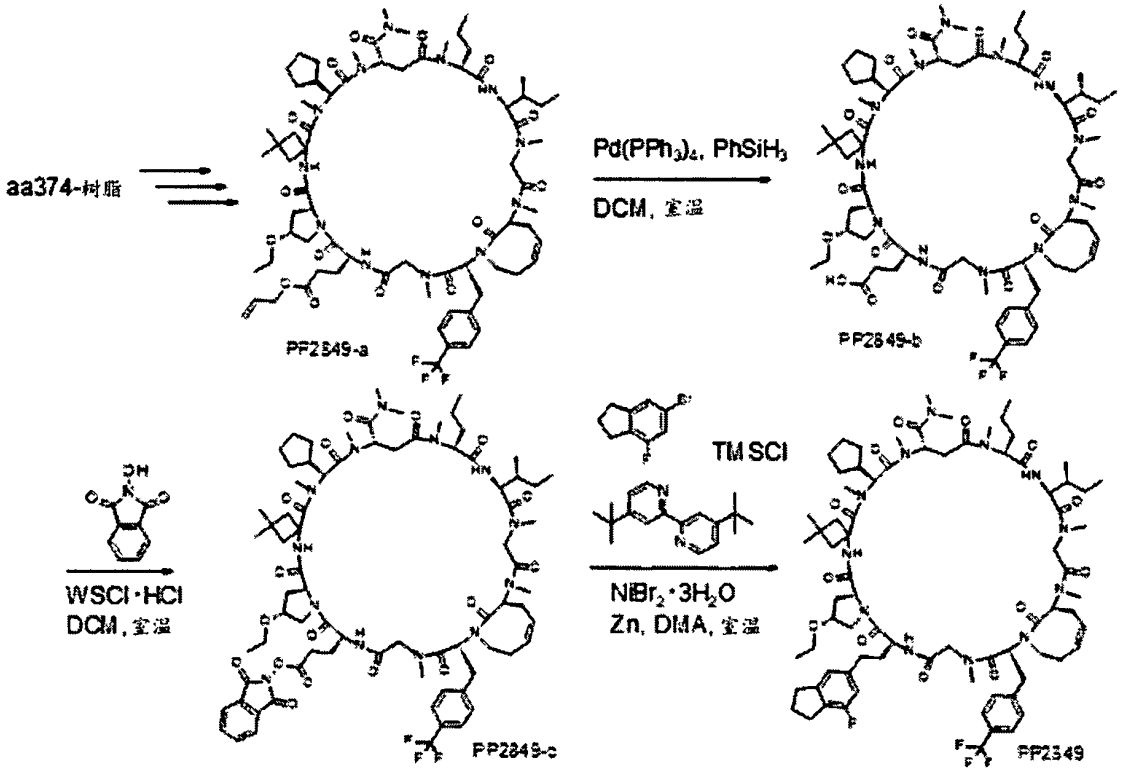
[2594] [表21-3]

[2595]

预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)	预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)
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

[2596] 化合物PP2849的合成

[2597]



[2598] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2849-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得PP2849-b(345mg,22%)。

[2599] LCMS(ESI)m/z=1412(M+H)+

[2600] 保留时间:0.80分钟(分析条件SQDFA05)

[2601] 使用PP2849-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP2849-c(395mg,quant.%)。

[2602] LCMS(ESI)m/z=1557(M+H)+

[2603] 保留时间:0.52分钟(分析条件SQDFA50)

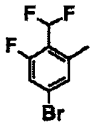
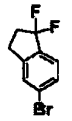
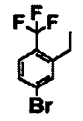
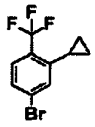
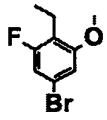
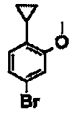
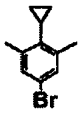
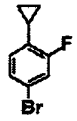
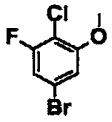
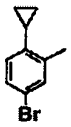
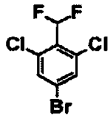
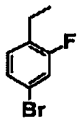
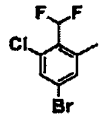
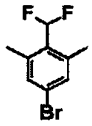
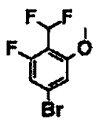
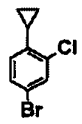
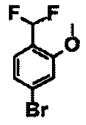
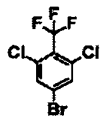
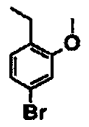
[2604] 使用PP2849-c作为原料,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP2849(4.5mg,39%),不同之处在于使用6-溴-4-氟-2,3-二氢-1H-茚代替4-溴氟苯。表36中提供了LC/MS数据。

[2605] 化合物PP2850至PP2869的合成

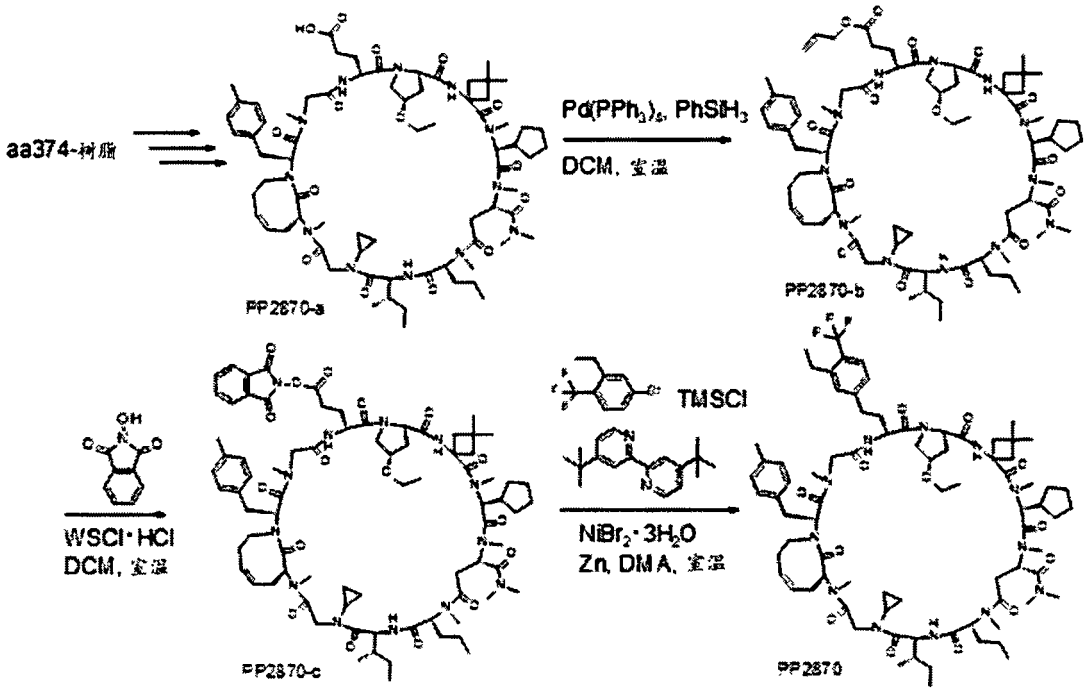
[2606] 使用化合物PP2849-c作为原料,使用表21-4所示的溴化物(10eq),以与化合物PP2849的合成相同的方式获得PP2850至PP2869。表36中提供了LC/MS数据。

[2607] [表21-4]

[2608]

预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)	预期产物	溴化物	产量 (mg)	产率(%)
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

[2609] 化合物PP2870的合成

[2610] 

[2611] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2870-a。使用其作为原料,以与化合物PP0904-b的合成相同的方式获得PP2870-b(289mg,16%)。

[2612] LCMS(ESI)m/z=1370(M+H)+

[2613] 保留时间:0.79分钟(分析条件SQDFA05)

[2614] 使用PP2870-b作为原料,以与化合物PP0904-c的合成相同的方式获得PP2870-c(329mg,quant.%)。

[2615] LCMS(ESI)m/z=1515(M+H)+

[2616] 保留时间:0.92分钟(分析条件SQDFA05)

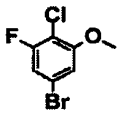
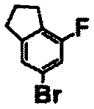
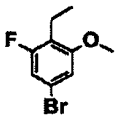
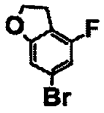
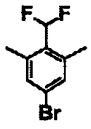
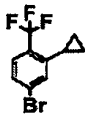
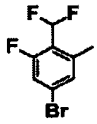
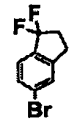
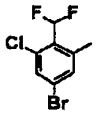
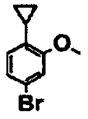
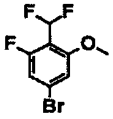
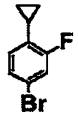
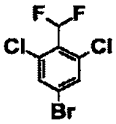
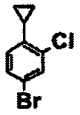
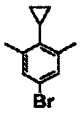
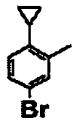
[2617] 使用PP2870-c作为原料,以与化合物PP0904的合成相同的方式获得PP2870(6.2mg,41%),不同之处在于使用4-溴-2-乙基-1-(三氟甲基)苯代替4-溴氟苯。表36中提供了LC/MS数据。

[2618] 化合物PP2871至PP2886的合成

[2619] 使用化合物PP2870-c作为原料,使用表21-5所示的溴化物(10eq),以与化合物PP2870的合成相同的方式获得PP2871至PP2886。表36中提供了LC/MS数据。

[2620] [表21-5]

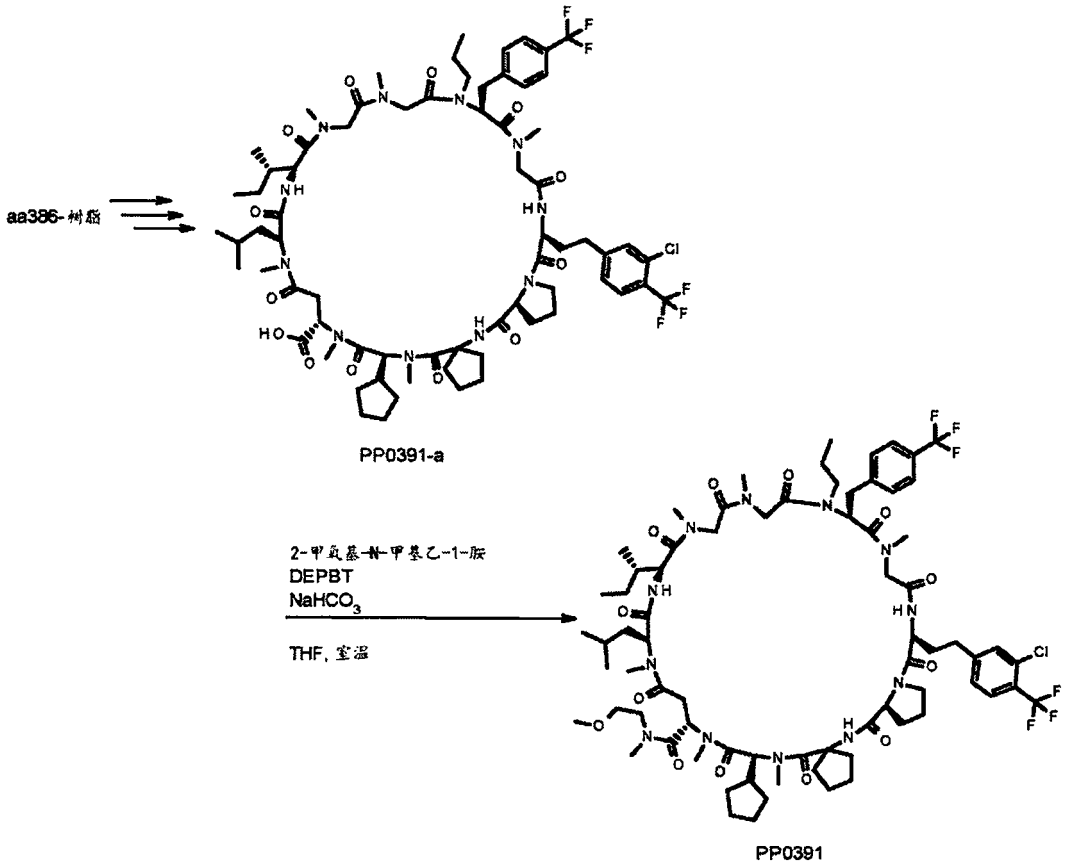
[2621]

预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)	预期产物	溴化物	产量(mg)	产率(%)
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

[2622] 1-6-3.通过羧酸的酰胺化进行肽修饰

[2623] 化合物PP0391的合成

[2624]



[2625] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0391-a(5.6mg,0.00386mmol)。

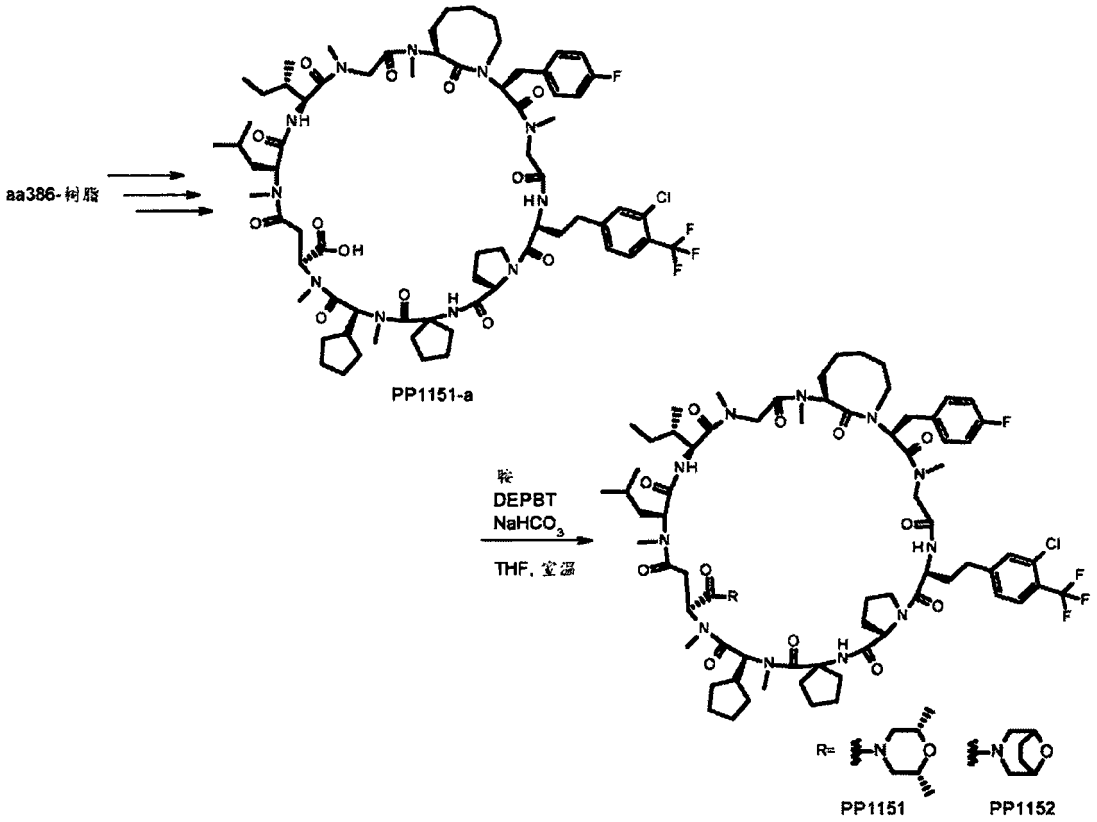
[2626] LCMS(ESI)m/z=1451(M+H)+

[2627] 保留时间:0.66分钟(分析条件SQDFA50)

[2628] 将2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺(0.002mL,0.019mmol)添加至化合物PP0391-a(5.6mg,0.00386mmol)、碳酸氢钠(1.62mg,0.019mmol)和DEPBT(5.77mg,0.019mmol)的THF(0.039mL)溶液中,将混合物于室温搅拌1小时,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到PP0391(5.08mg,86%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2629] 化合物PP1151和PP1152的合成

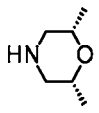
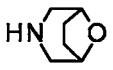
[2630]



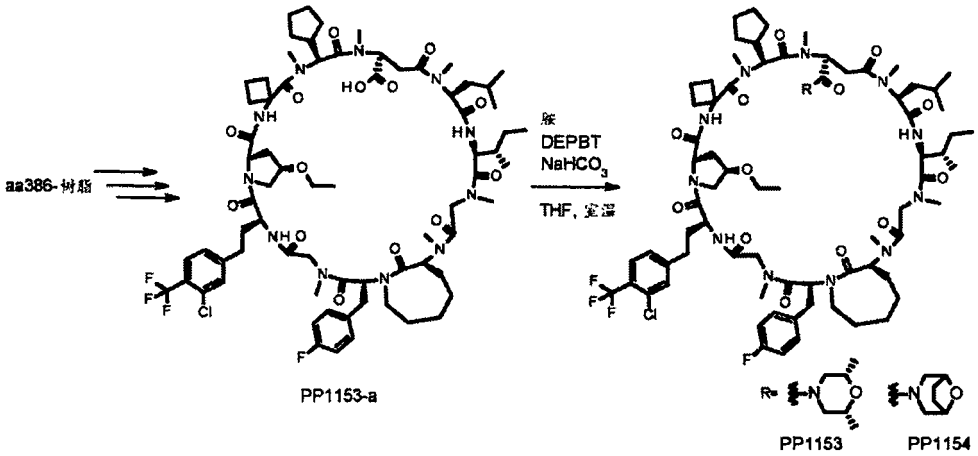
[2631] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1151-a。使用所得化合物PP1151-a(5.0mg),使用表22所示的胺代替2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺,以与化合物PP0391的合成相同的方式获得预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2632] [表22]

[2633]

预期产物	胺	产量	产量
PP1151		3.2 mg	60%
PP1152		2.8 mg	53%

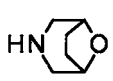
[2634] 化合物PP1153和PP1154的合成

[2635] 

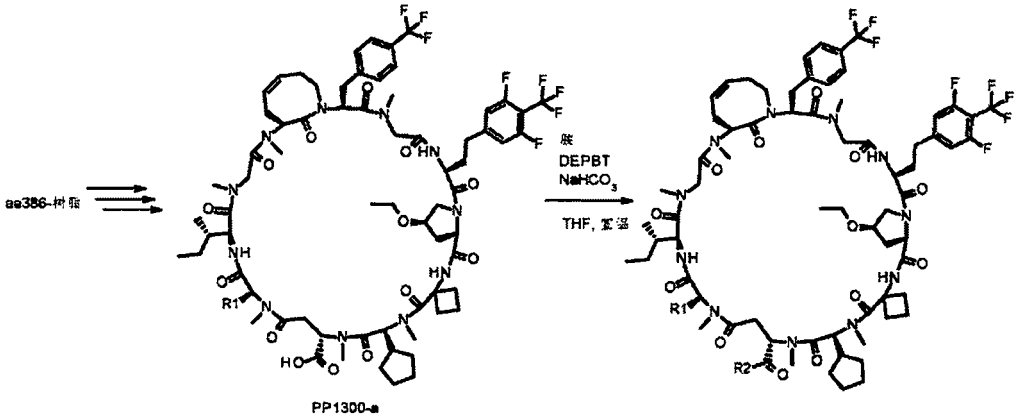
[2636] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1153-a。使用所得化合物PP1153-a(5.1mg),使用表23所示的胺代替2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺,以与化合物PP0391的合成相同的方式获得预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2637] [表23]

[2638]

预期产物	胺	产量	产量
PP1153		2.4 mg	44%
PP1154		2.5 mg	46%

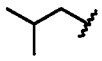
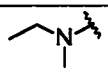
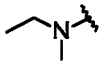
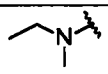
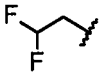
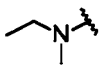
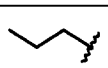
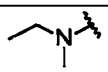
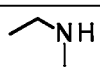
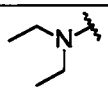
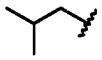
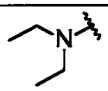
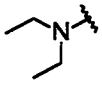
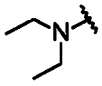
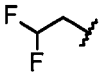
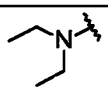
[2639] 化合物PP1300、PP1301、PP1302、PP1303、PP1304、PP1305、PP1306、PP1307、PP1308、PP1309、PP1310、PP1311、PP1312、PP1313、PP1314、PP1315、PP1316、PP1317、PP1318、PP1319、PP1320、PP1331、PP1387、PP1388和PP1389的合成

[2640] 

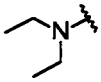
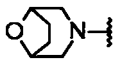
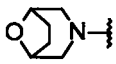
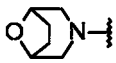
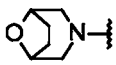
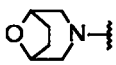
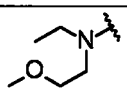
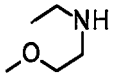
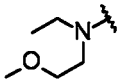
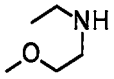
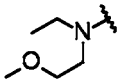
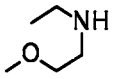
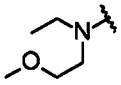
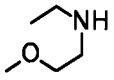
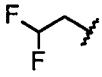
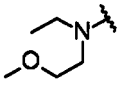
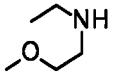
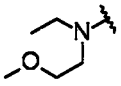
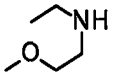
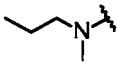
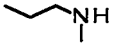
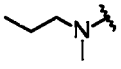
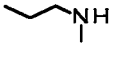
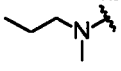
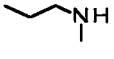
[2641] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1300-a。使用所得化合物PP1300-a(各0.00574mmol),使用表24所示的胺代替2-甲氧基-N-甲基乙烷-1-胺,以与化合物PP0391的合成相同的方式获得预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2642] [表24]

[2643]

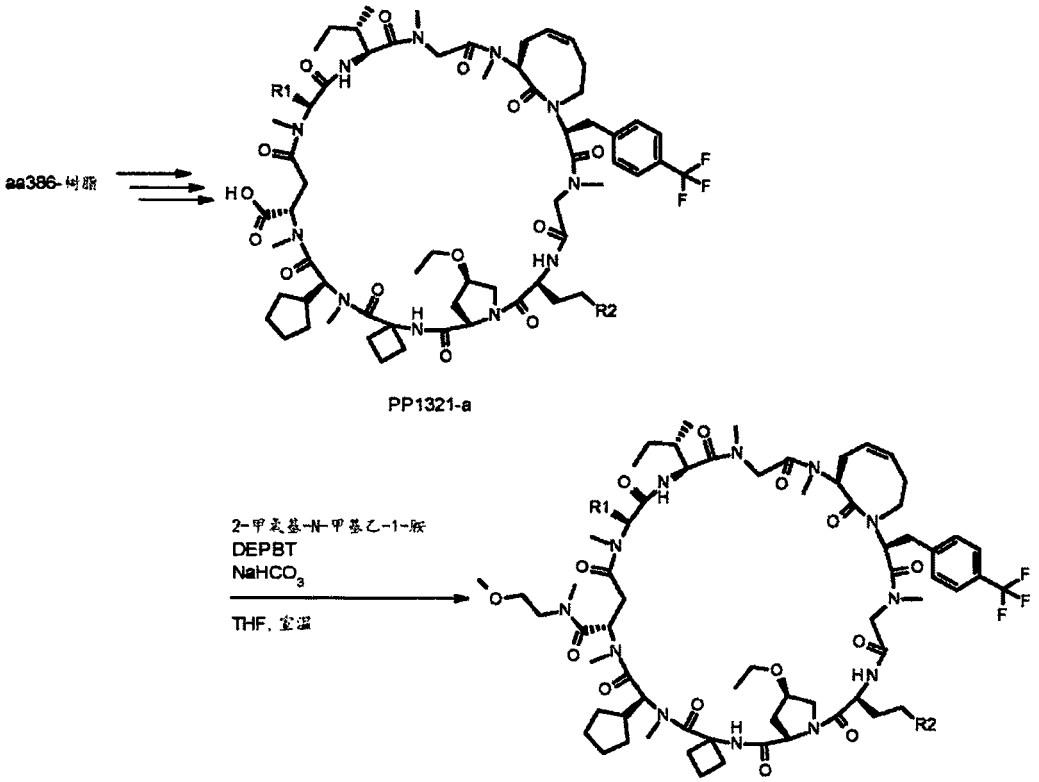
预期产物	R1	R2	胺	产量	产量
PP1300				3.3 mg	37%
PP1301				3.1 mg	35%
PP1302				3.5 mg	41%
PP1303				2.0 mg	23%
PP1304				3.1 mg	35%
PP1305				2.8 mg	31%
PP1306				2.8 mg	32%
PP1307				2.0 mg	22%
PP1308				3.4 mg	39%
PP1309				2.4 mg	27%

[2644]

PP1310				2.8 mg	32%
PP1311				2.6 mg	28%
PP1312				2.9 mg	32%
PP1313				4.3 mg	48%
PP1314				4.3 mg	48%
PP1315				3.3 mg	36%
PP1316				3.5 mg	39%
PP1317				3.0 mg	33%
PP1318				3.1 mg	34%
PP1319				3.8 mg	43%
PP1320				2.0 mg	22%
PP1331				3.4 mg	38%
PP1387				2.8 mg	31%
PP1388				2.0 mg	22%
PP1389				2.7 mg	30%

[2645] 化合物PP1321、PP1322、PP1323、PP1324、PP1325、PP1326、PP1327、PP1328和PP1329的合成

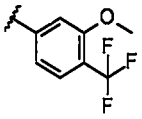
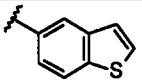
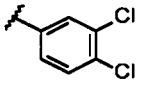
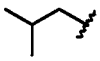
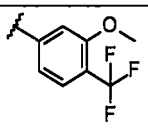
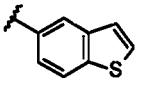
[2646]



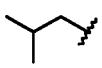
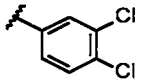
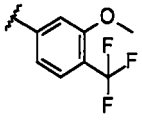
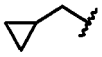
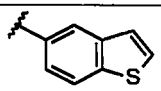
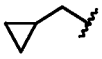
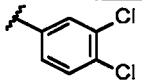
[2647] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1321-a。使用所得化合物PP1321-a(各0.00574mmol),以与化合物PP0391的合成相同的方式获得预期化合物。表25中提供了预期产物和产量/产率。LC/MS数据提供在表36中。

[2648] [表25]

[2649]

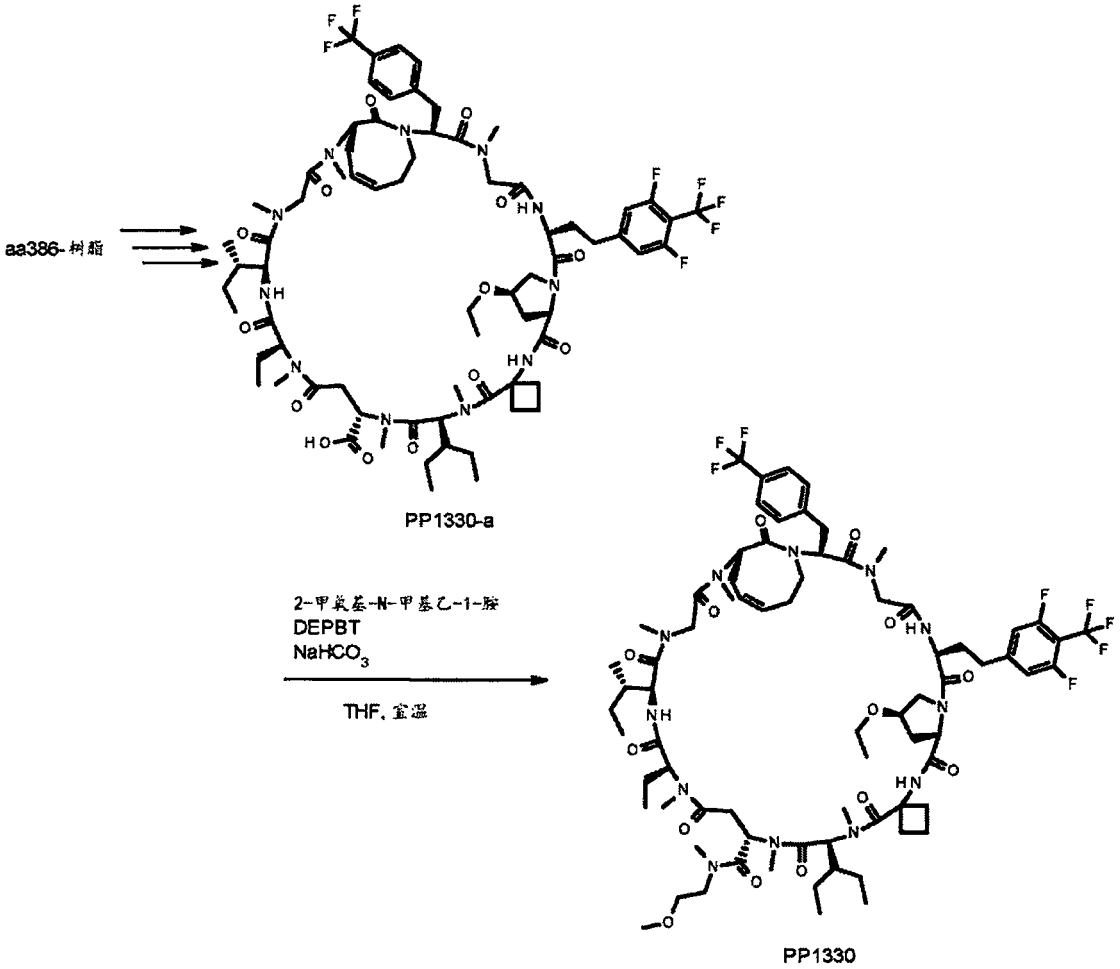
预期产物	R1	R2	产量	产量
PP1321			4.2 mg	47%
PP1322			3.6 mg	42%
PP1323			3.2 mg	37%
PP1324			3.0 mg	33%
PP1325			2.6 mg	29%

[2650]

PP1326			3.8 mg	43%
PP1327			3.3 mg	37%
PP1328			2.8 mg	32%
PP1329			2.4 mg	27%

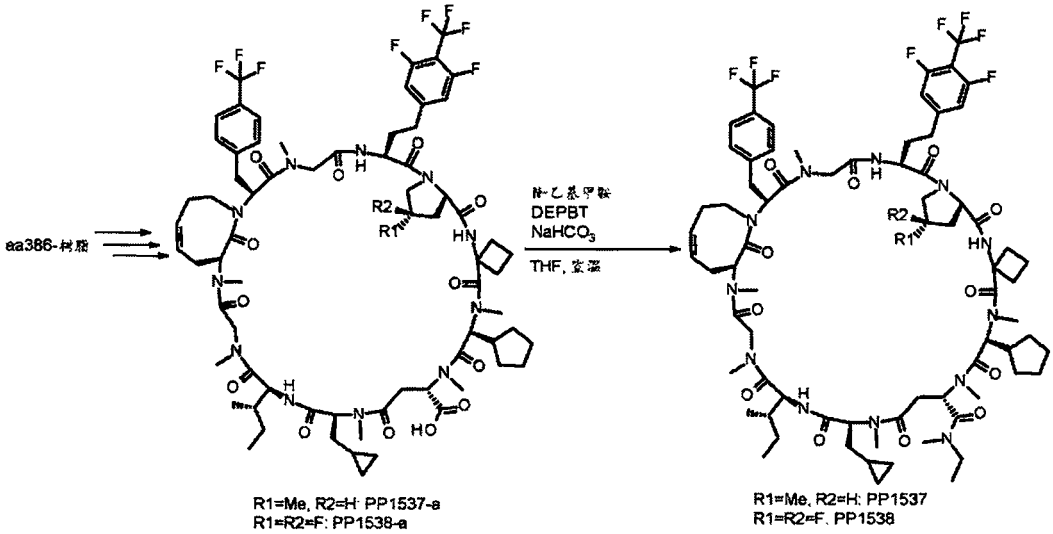
[2651] 化合物PP1330的合成

[2652]



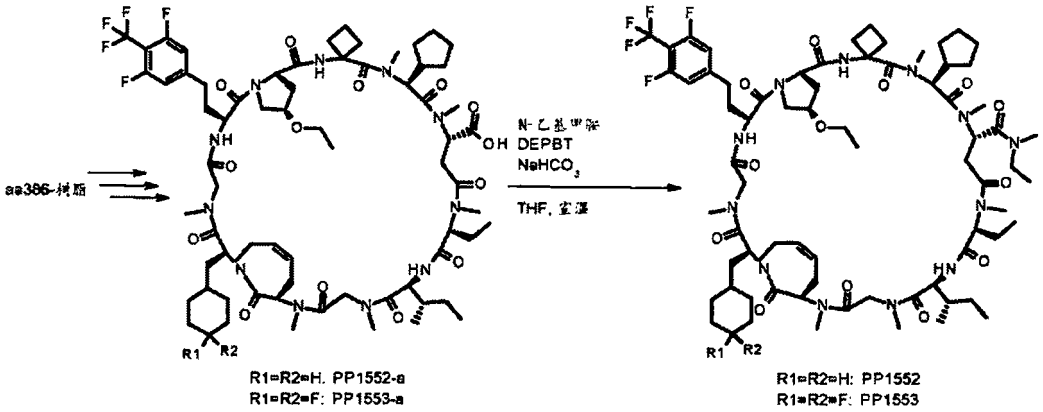
[2653] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1330-a。使用所得化合物PP1330-a(0.00574mmol),以与化合物PP0391的合成相同的方式获得预期化合物(1.3mg,14%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2654] 化合物PP1537和PP1538的合成

[2655] 

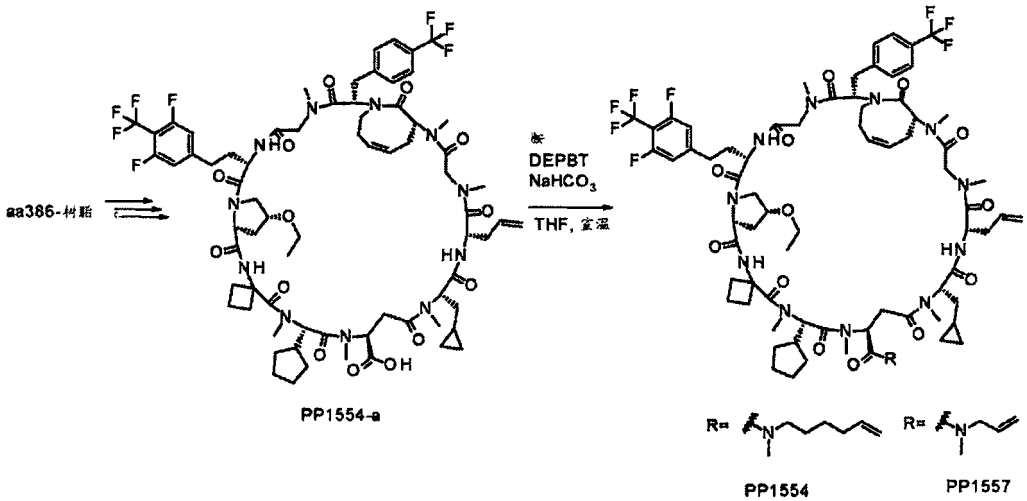
[2656] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1537-a和PP1538-a。使用所得化合物PP1537-a和PP1538-a(各8.8mg),使用N-乙基甲胺代替2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺,以与化合物PP0391的合成相同的方式获得化合物PP1537(3.2mg,35%)和PP1538(3.9mg,42%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2657] 化合物PP1552和PP1553的合成

[2658] 

[2659] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1552-a和PP1553-a。使用所得化合物PP1552-a(3.8mg)和PP1553-a(4.5mg),使用N-乙基甲胺代替2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺,以与化合物PP0391的合成相同的方式获得化合物PP1552(1.7mg,44%)和PP1553(1.9mg,41%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2660] 化合物PP1554和PP1557的合成

[2661] 

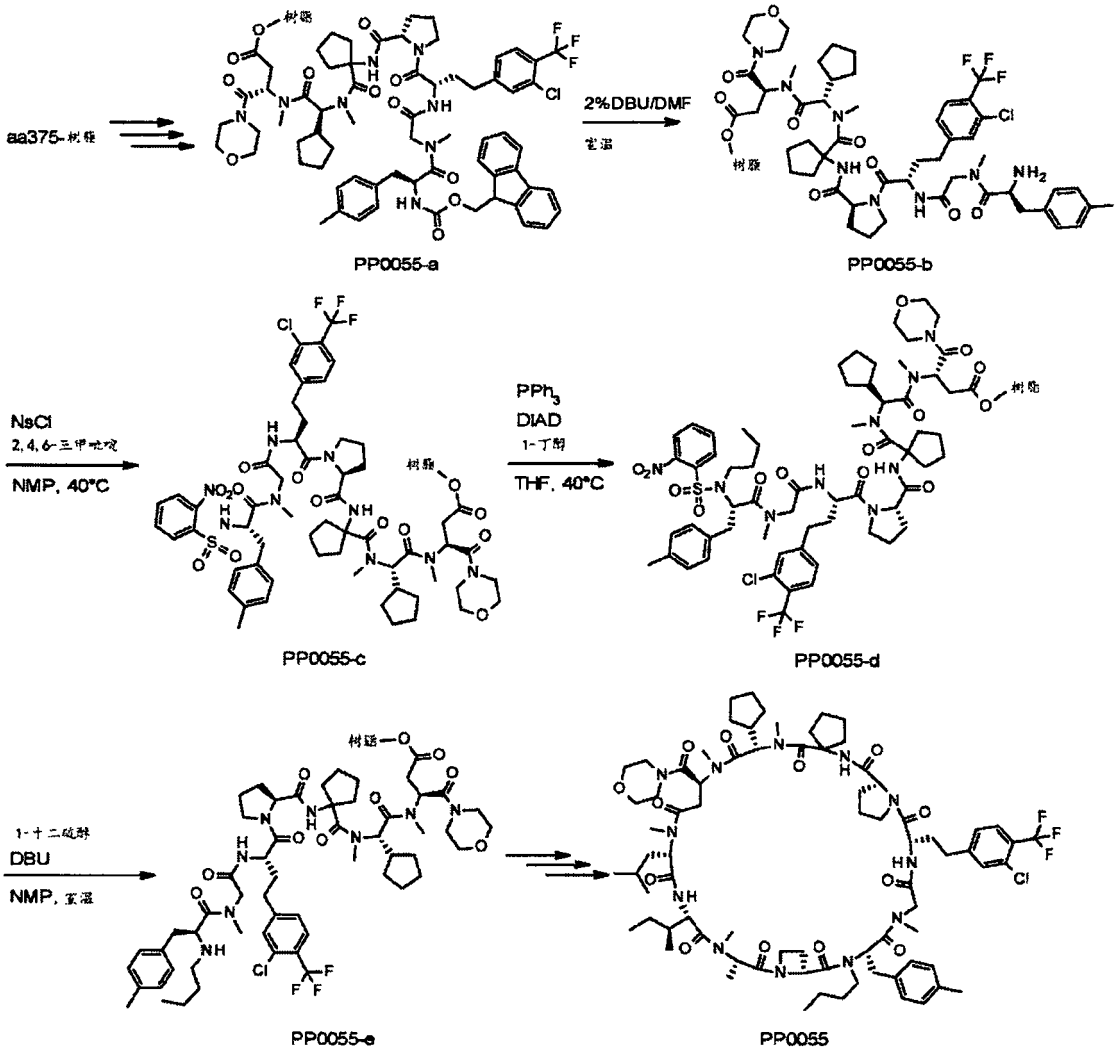
[2662] 使用化合物aa386-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1554-a。使用所得化合物PP1554-a(各12.6mg),使用N-甲基己-5-烯-1-胺或N-甲基丙-2-烯-1-胺代替2-甲氧基-N-甲基乙-1-胺,以与化合物PP0391的合成相同的方式获得化合物PP1554(5.9mg,44%)和PP1557(6.7mg,51%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2663] 1-6-4.经由在树脂上通过Mitsunobu反应进行N-烷基化进行的肽合成

[2664] 化合物PP0055的合成

[2665] 根据以下方案合成PP0055。

[2666]



[2667] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0055-a。使用少量树脂负载的化合物PP0055-a,用TFE/DCM(1/1)进行从树脂裂解,并通过LC/MS验证结构。

[2668] LCMS(ESI)m/z=1282(M+H)+

[2669] 保留时间:1.02分钟(分析条件SQDFA05)

[2670] 将化合物PP0055-a-树脂(100mg,0.384mmol/g,0.0384mmol)和DCM(1mL)添加至配备有过滤器的反应容器中以使树脂溶胀。去除DCM后,用DMF(1mL)洗涤树脂4次。添加DBU的DMF溶液(2%v/v,0.600mL),将混合物于室温摇动15分钟,且然后去除反应溶液。用NMP(1mL)洗涤树脂6次,以得到树脂负载的化合物PP0055-b。使用少量树脂负载的化合物PP0055-b,用TFE/DCM(1/1)进行从树脂裂解,并通过LC/MS验证结构。

[2671] LCMS(ESI)m/z=1060(M+H)+

[2672] 保留时间:0.62分钟(分析条件SQDFA05)

[2673] 向其中添加对硝基苯磺酰氯(34mg,0.154mmol)的NMP溶液(1mL)和2,4,6-三甲基吡啶(0.051mL,0.384mmol),并将混合物于40℃摇动1小时。然后,去除反应溶液,并将树脂用NMP(1mL)洗涤4次并用DCM(1mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物PP0055-c。使用少量树脂负载的化合物PP0055-c,用TFE/DCM(1/1)进行从树脂裂解,并通过LC/MS验证结构。

[2674] LCMS(ESI)m/z=1245(M+H)+

[2675] 保留时间:0.89分钟(分析条件SQDFA05)

[2676] 向其中添加DCM(1mL)以溶胀。在去除DCM后,将树脂用DCM(1mL)洗涤两次,且然后用THF(1mL)洗涤4次。添加通过溶解三苯基膦(50mg,0.192mmol)、DIAD(0.038mL,0.192mmol)和1-丁醇(0.035mL,0.384mmol)而获得的THF溶液(1mL),将混合物于40℃摇动30分钟,且然后去除反应溶液。将树脂用THF(1mL)洗涤4次并用DCM(1mL)洗涤4次以得到树脂负载的化合物PP0055-d。使用少量树脂负载的化合物PP0055-d,用TFE/DCM(1/1)进行从树脂裂解,并通过LC/MS验证结构。

[2677] LCMS(ESI)m/z=1301(M+H)+

[2678] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[2679] 向其中添加DCM(1mL)以溶胀。去除DCM后,用NMP(1mL)洗涤树脂4次。添加DBU(0.020mL,0.134mmol)的NMP溶液(0.200mL)和1-十二硫醇(0.063mL,0.262mmol)的NMP溶液(0.250mL),并将混合物于室温摇动1小时。然后,去除反应溶液,并将树脂用NMP(1mL)洗涤4次。添加DBU(0.020mL,0.134mmol)的NMP溶液(0.200mL)和1-十二硫醇(0.063mL,0.262mmol)的NMP溶液(0.250mL),并将混合物于室温摇动13小时。然后,去除反应溶液,并将树脂用NMP(1mL)洗涤4次。添加DBU(0.020mL,0.134mmol)的NMP溶液(0.200mL)和1-十二硫醇(0.063mL,0.262mmol)的NMP溶液(0.250mL),并将混合物于室温摇动1小时。然后,去除反应溶液,并将树脂用NMP(1mL)洗涤4次并用DCM(1mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物PP0055-e。使用少量树脂负载的化合物PP0055-e,用TFE/DCM(1/1)进行从树脂裂解,并通过LC/MS验证结构。

[2680] LCMS(ESI)m/z=1116(M+H)+

[2681] 保留时间:0.66分钟(分析条件SQDFA05)

[2682] 根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到化合物PP0055。LC/MS数据提供在表36中。

[2683] 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和化合物PP0140的合成

[2684] 使用树脂负载的化合物PP0055-c,使用表26所示的醇代替1-丁醇,以与化合物PP0055-d的合成相同的方式进行反应。此外,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式将Ns基团脱保护,并根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2685] [表26]

[2686]

预期产物	醇
化合物 PP0052	1-丙醇
化合物 PP0056	异丁醇
化合物 PP0057	环丙基甲醇
化合物 PP0059	1-丙醇
化合物 PP0062	1-丁醇
化合物 PP0063	异丁醇
化合物 PP0064	环丙基甲醇
化合物 PP0065	1-丙醇

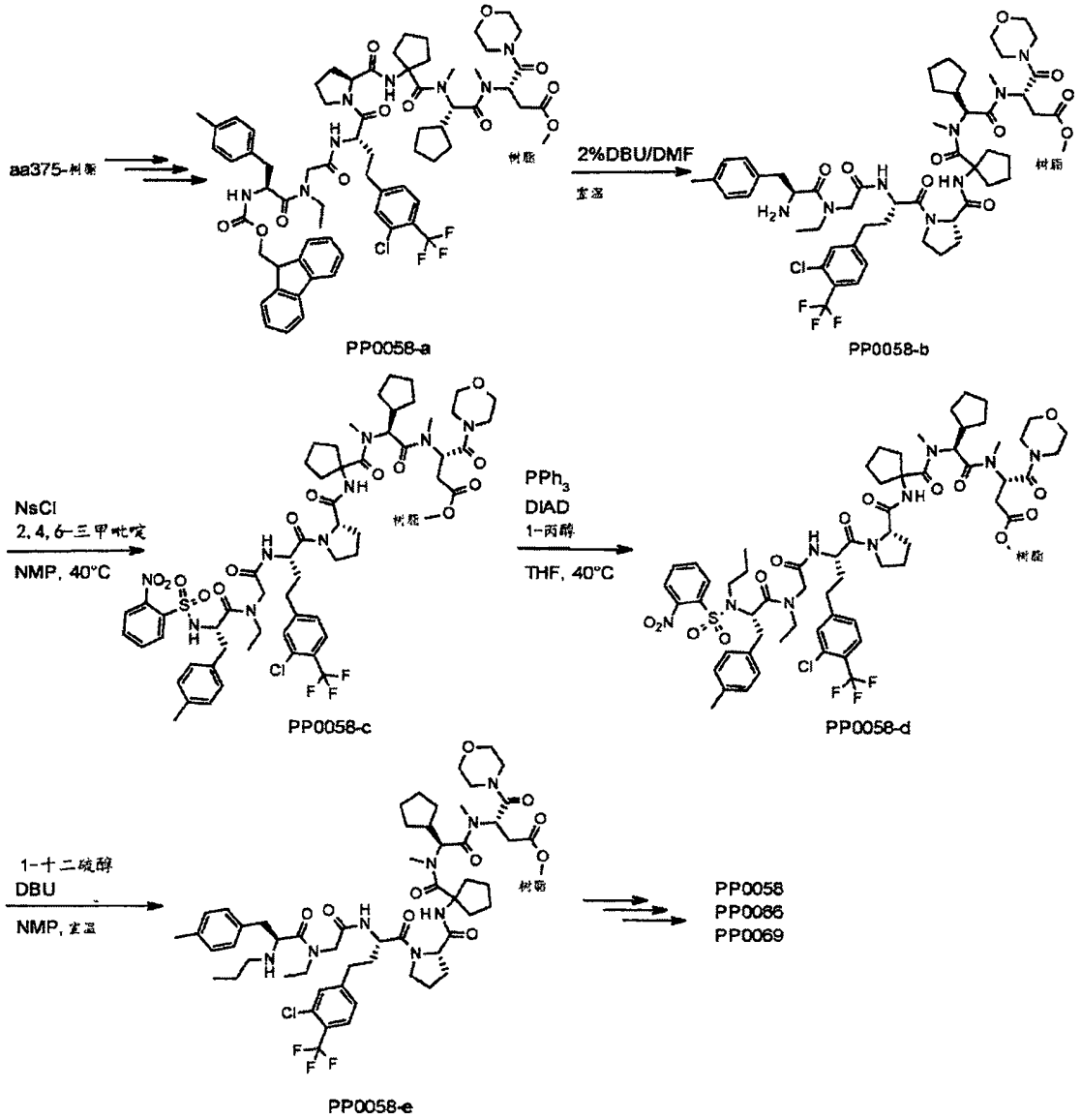
[2687]

化合物 PP0083	环丁基甲醇
化合物 PP0084	环戊基甲醇
化合物 PP0085	环己基甲醇
化合物 PP0086	3-甲基丁烷-1-醇
化合物 PP0087	4-甲基戊烷-1-醇
化合物 PP0088	2-丙烯-1-醇
化合物 PP0089	3-丁烯-1-醇
化合物 PP0090	2-丙炔-1-醇
化合物 PP0091	3,3,3-三氟-1-丙醇
化合物 PP0092	2-甲氧基乙醇
化合物 PP0093	3-甲氧基-1-丙醇
化合物 PP0094	2-丙醇
化合物 PP0095	环丁基甲醇
化合物 PP0096	环戊基甲醇
化合物 PP0097	环己基甲醇
化合物 PP0098	3-甲基丁烷-1-醇
化合物 PP0099	4-甲基戊烷-1-醇
化合物 PP0100	2-丙烯-1-醇
化合物 PP0101	3-丁烯-1-醇
化合物 PP0102	2-丙炔-1-醇
化合物 PP0103	3,3,3-三氟-1-丙醇
化合物 PP0104	2-甲氧基乙醇
化合物 PP0105	3-甲氧基-1-丙醇
化合物 PP0134	1-丙醇
化合物 PP0135	1-丙醇
化合物 PP0139	2-丙烯-1-醇
化合物 PP0140	3-丁烯-1-醇

[2688] 化合物PP0058、化合物PP0066和化合物PP0069的合成

[2689] 根据以下方案合成化合物PP0058、化合物PP0066和化合物PP0069。

[2690]



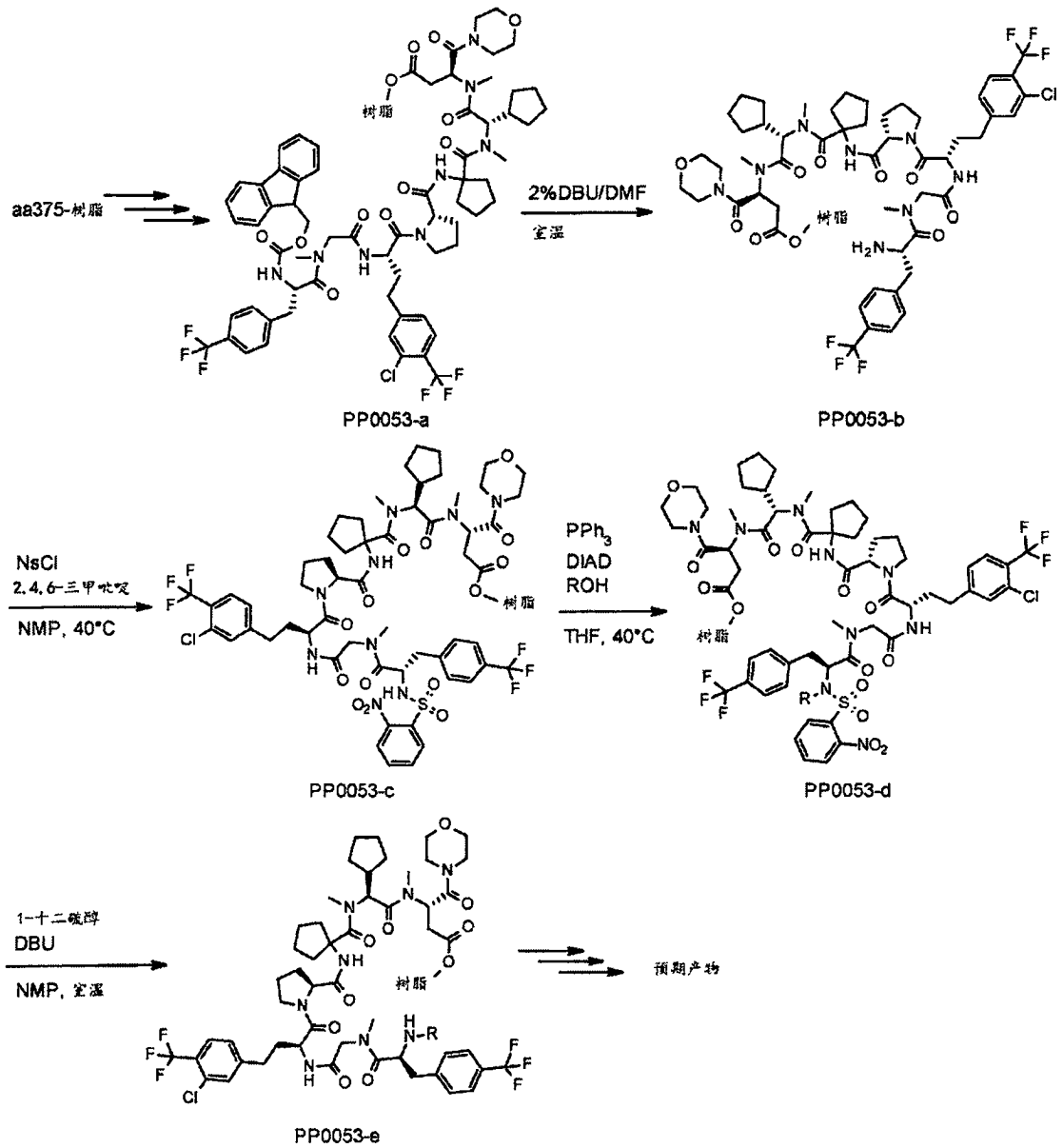
[2691] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0058-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0058-b后,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0058-c。在使用1-丙醇代替1-丁醇,以与化合物PP0055-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0058-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0058-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2692] 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和化合物PP0133的合成

[2693] 根据以下方案合成化合物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和化合物PP0133。

[2694]



[2695] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0053-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0053-b后,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0053-c。在使用表27所示的醇代替1-丁醇,以与化合物PP0055-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0053-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0053-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2696] [表27]

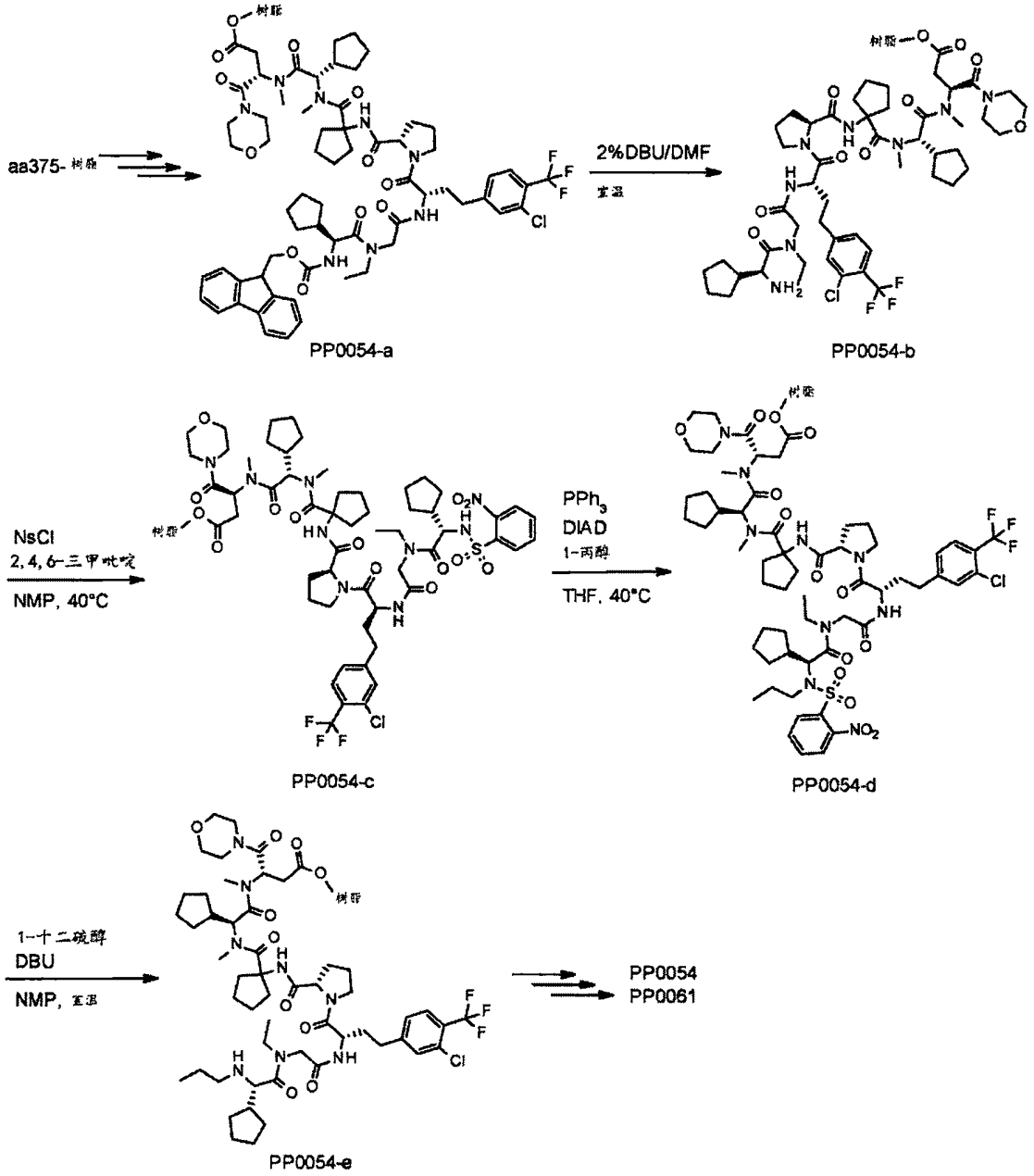
[2697]

预期产物	醇
化合物PP0053	1-丙醇
化合物PP0060	1-丙醇
化合物PP0106	1-丁醇
化合物PP0107	异丁醇
化合物PP0108	环丙基甲醇
化合物PP0109	环丁基甲醇
化合物PP0110	环戊基甲醇
化合物PP0112	3-甲基丁烷-1-醇
化合物PP0113	4-甲基戊烷-1-醇
化合物PP0114	2-丙烯-1-醇
化合物PP0115	3-丁烯-1-醇
化合物PP0116	2-丙炔-1-醇
化合物PP0117	3,3,3-三氟-1-丙醇
化合物PP0118	2-甲氧基乙醇
化合物PP0119	3-甲氧基-1-丙醇
化合物PP0120	1-丁醇
化合物PP0121	异丁醇
化合物PP0122	环丙基甲醇
化合物PP0123	环丁基甲醇
化合物PP0124	环戊基甲醇
化合物PP0126	3-甲基丁烷-1-醇
化合物PP0127	4-甲基戊烷-1-醇
化合物PP0128	2-丙烯-1-醇
化合物PP0129	3-丁烯-1-醇
化合物PP0130	2-丙炔-1-醇
化合物PP0131	3,3,3-三氟-1-丙醇
化合物PP0132	2-甲氧基乙醇
化合物PP0133	3-甲氧基-1-丙醇

[2698] 化合物PP0054和化合物PP0061的合成

[2699] 根据以下方案合成化合物PP0054和化合物PP0061。

[2700]

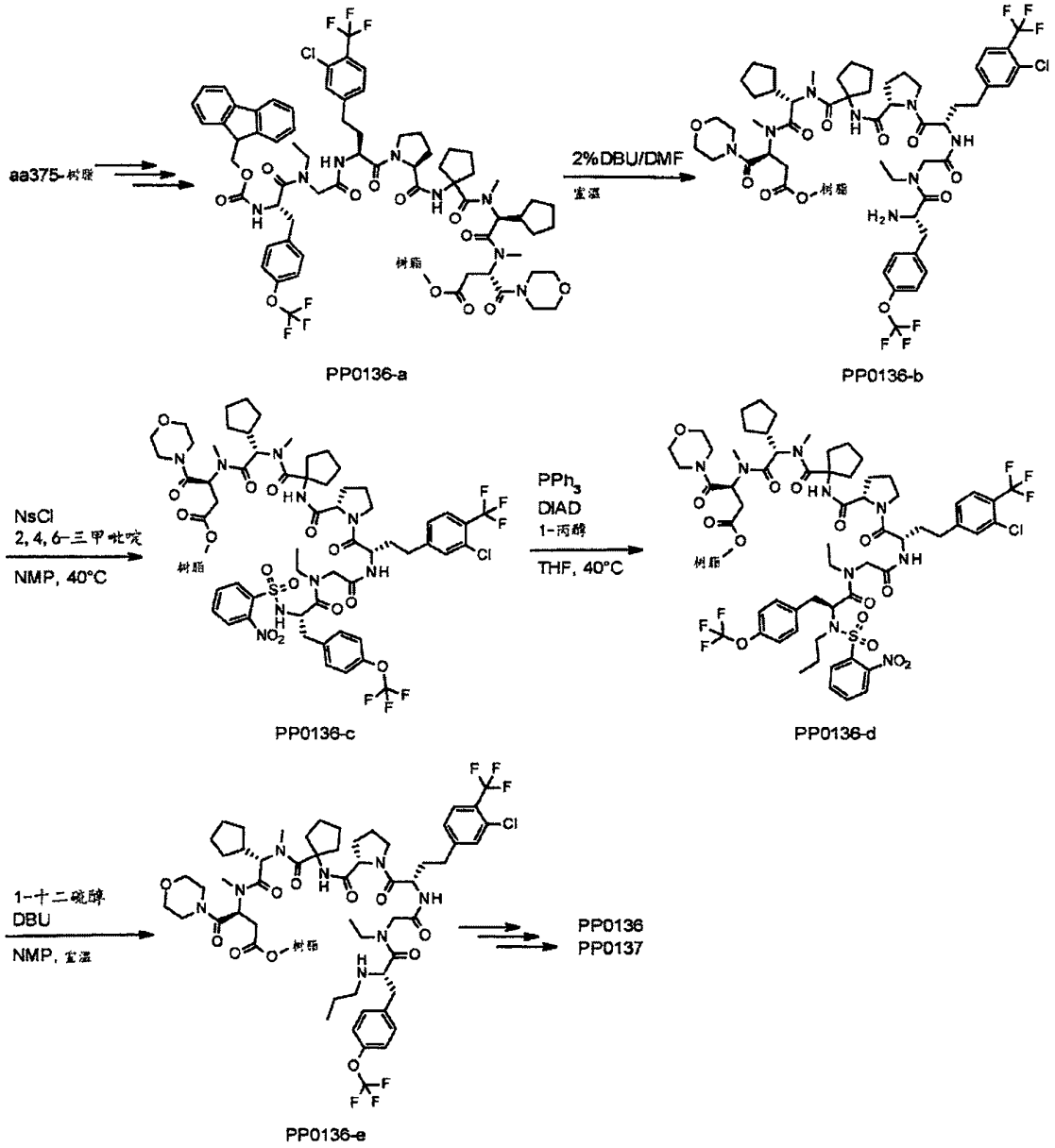


[2701] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0054-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0054-b后,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0054-c。在使用1-丙醇代替1-丁醇,以与化合物PP0055-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0054-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0054-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2702] 化合物PP0136和化合物PP0137的合成

[2703] 根据以下方案合成化合物PP0136和化合物PP0137。

[2704]

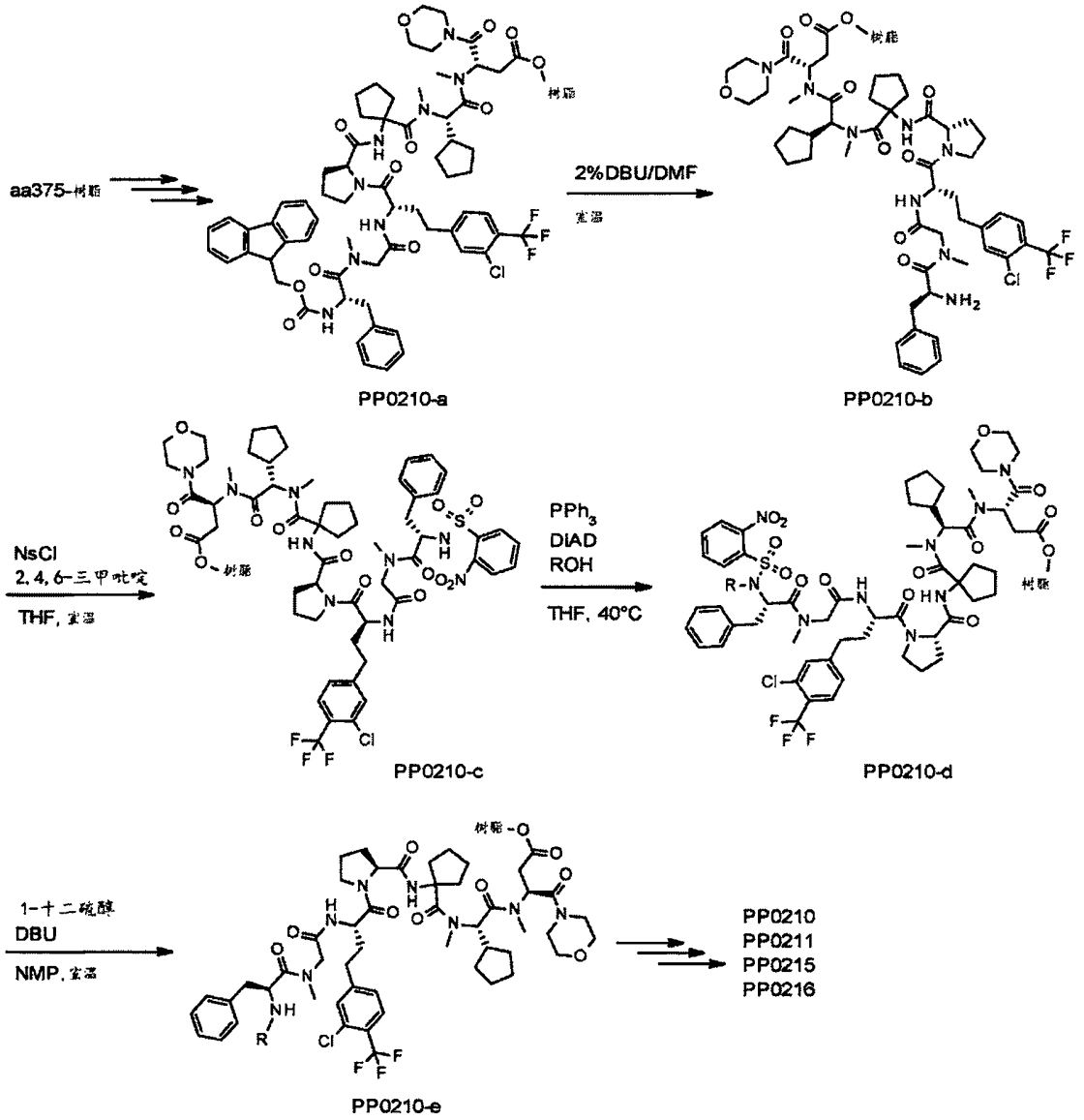


[2705] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0136-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0136-b后,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0136-c。在使用1-丙醇代替1-丁醇,以与化合物PP0055-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0136-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0136-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2706] 化合物PP0210、化合物PP0211、化合物PP0215和化合物PP0216的合成

[2707] 根据以下方案合成化合物PP0210、化合物PP0211、化合物PP0215和化合物PP0216。

[2708]



[2709] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0210-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0210-b后,使用THF代替NMP作为反应溶剂,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0210-c。在使用表28所示的醇代替1-丁醇,以与化合物PP0055-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0210-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0210-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。

[2710] LC/MS数据提供在表36中。

[2711] [表28]

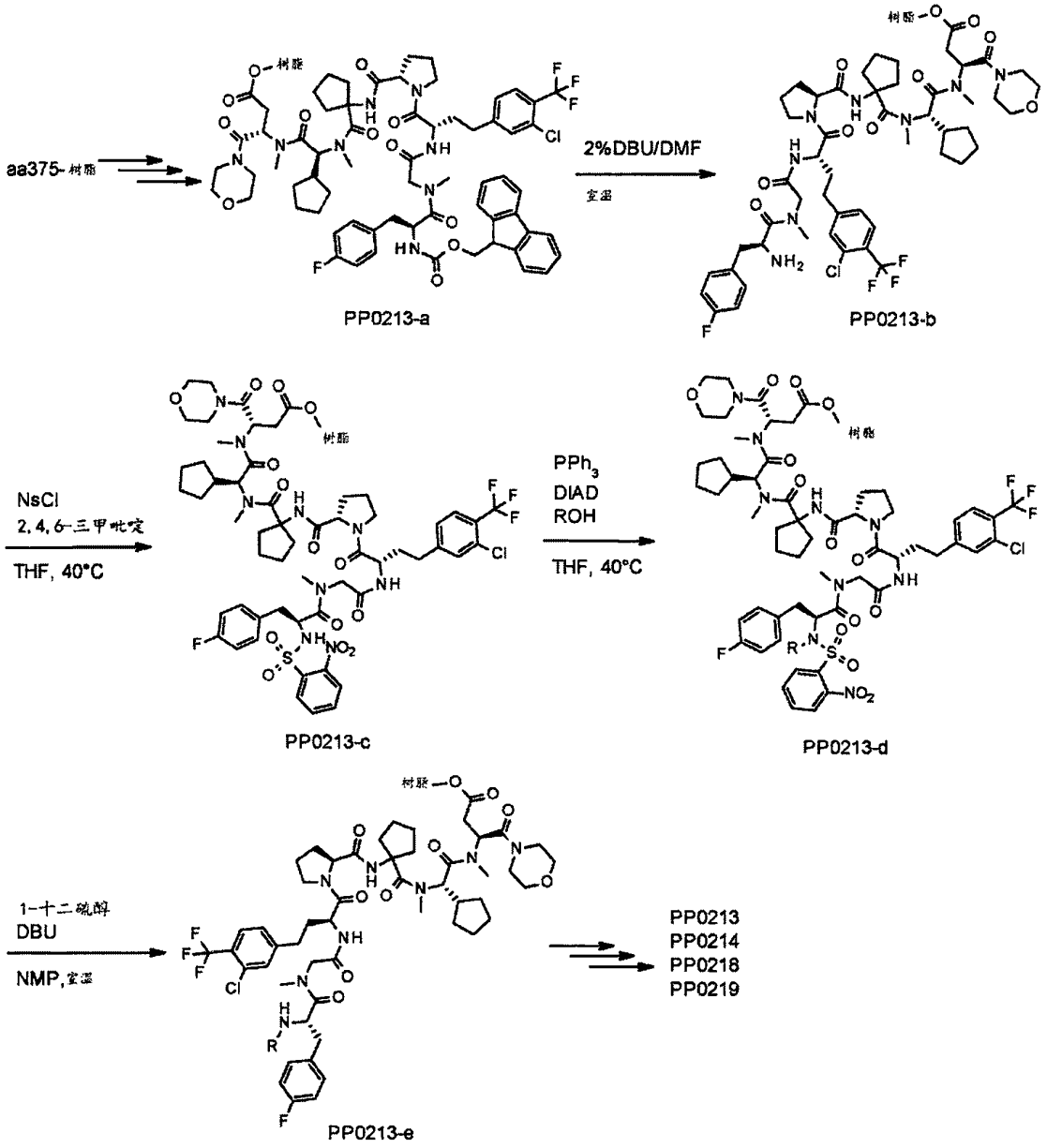
[2712]

预期产物	醇
化合物PP0210	乙醇
化合物PP0211	1-丙醇
化合物PP0215	乙醇
化合物PP0216	1-丙醇

[2713] 化合物PP0213、化合物PP0214、化合物PP0218和化合物PP0219的合成

[2714] 根据以下方案合成化合物PP0213、化合物PP0214、化合物PP0218和化合物PP0219。

[2715]



[2716] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0213-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0213-b后,使用THF代替NMP作为反应溶剂,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0213-c。在使用表29所示的醇代替1-丁醇,以与化合物PP0055-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0213-d后,以与PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0213-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2717] [表29]

[2718]

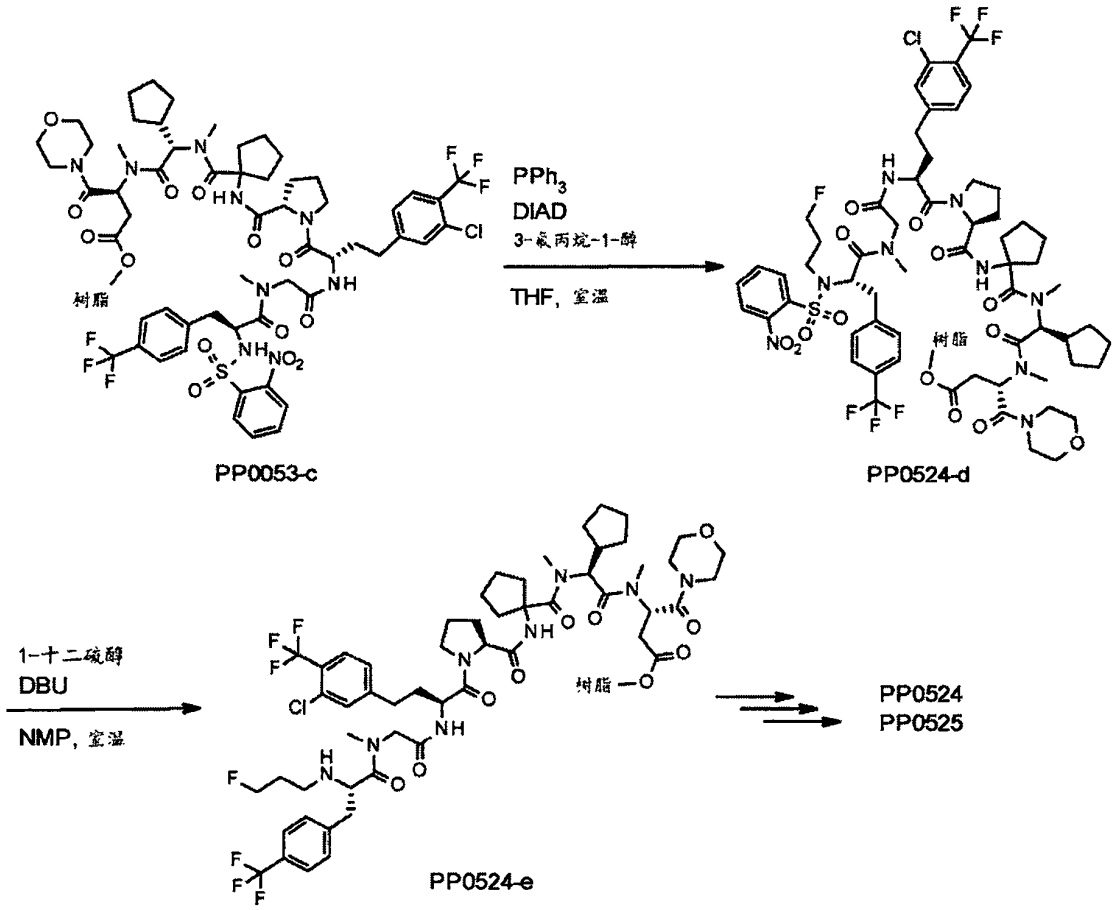
预期产物	醇
化合物PP0213	乙醇
化合物PP0214	1-丙醇

化合物PP0218	乙醇
化合物PP0219	1-丙醇

[2719] 化合物PP0524和化合物PP0525的合成

[2720] 根据以下方案合成化合物PP0524和化合物PP0525。

[2721]



[2722] 添加DCM(1.5mL)以使树脂负载的PP0053-c(210mg)溶胀。在去除DCM后,用THF洗涤树脂4次。将三苯基膦(173mg,0.661mmol)溶解于THF(0.600mL)中,向其中添加DIAD(0.128mL,0.661mmol)和THF(0.572mL)的混合溶液,并将混合物搅拌15分钟。向其中添加3-氟丙烷-1-醇(0.099mL,1.32mmol),并使混合物静置5分钟。将该溶液添加至树脂中,将混合物于室温摇动1小时,且然后去除反应溶液。将树脂用THF(1.5mL)洗涤4次,并用DCM(1.5mL)洗涤4次,以得到树脂负载的化合物PP0524-d。使用少量树脂负载的化合物PP0524-d,用TFE/DCM(1/1)进行从树脂裂解,并通过LC/MS验证结构。

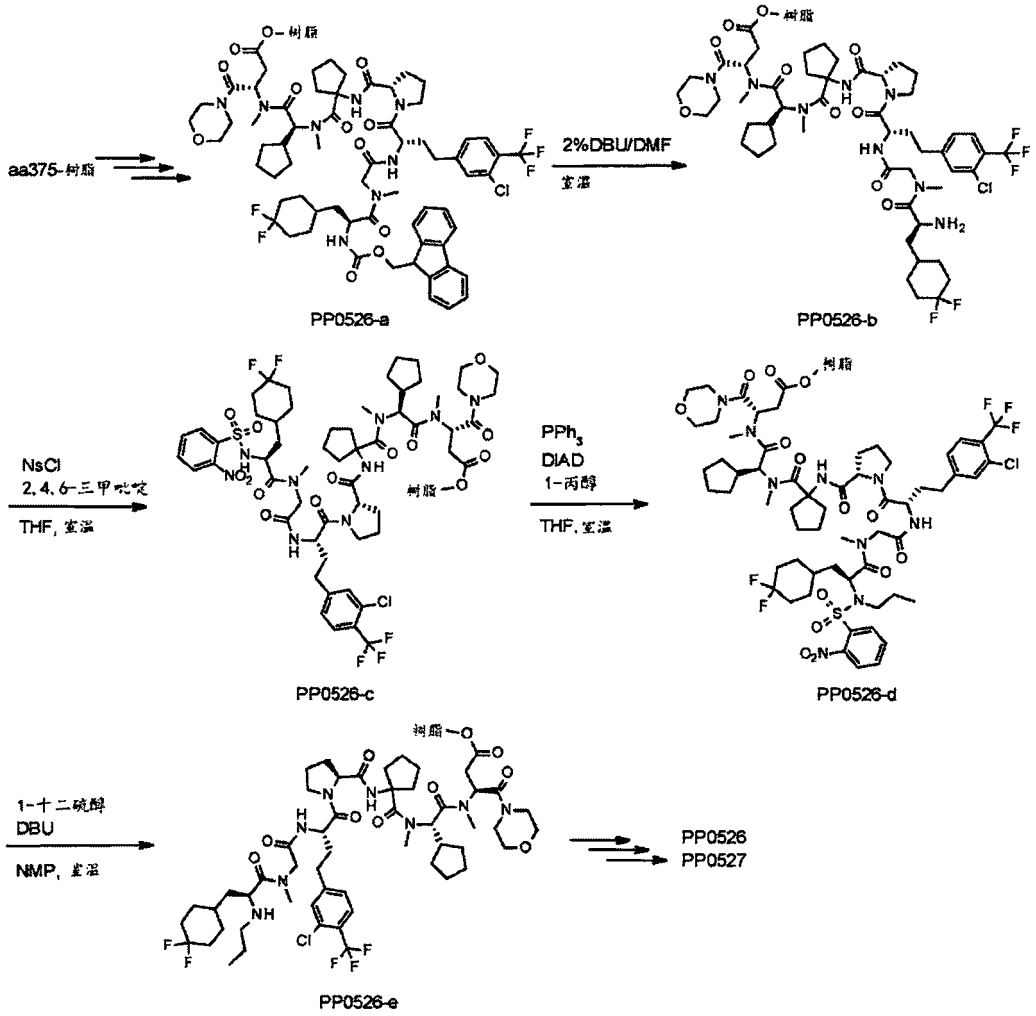
[2723] LCMS(ESI)m/z=1359(M+H)+

[2724] 保留时间:0.98分钟(分析条件SQDFA05)

[2725] 使用其,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0524-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2726] 化合物PP0526和化合物PP0527的合成

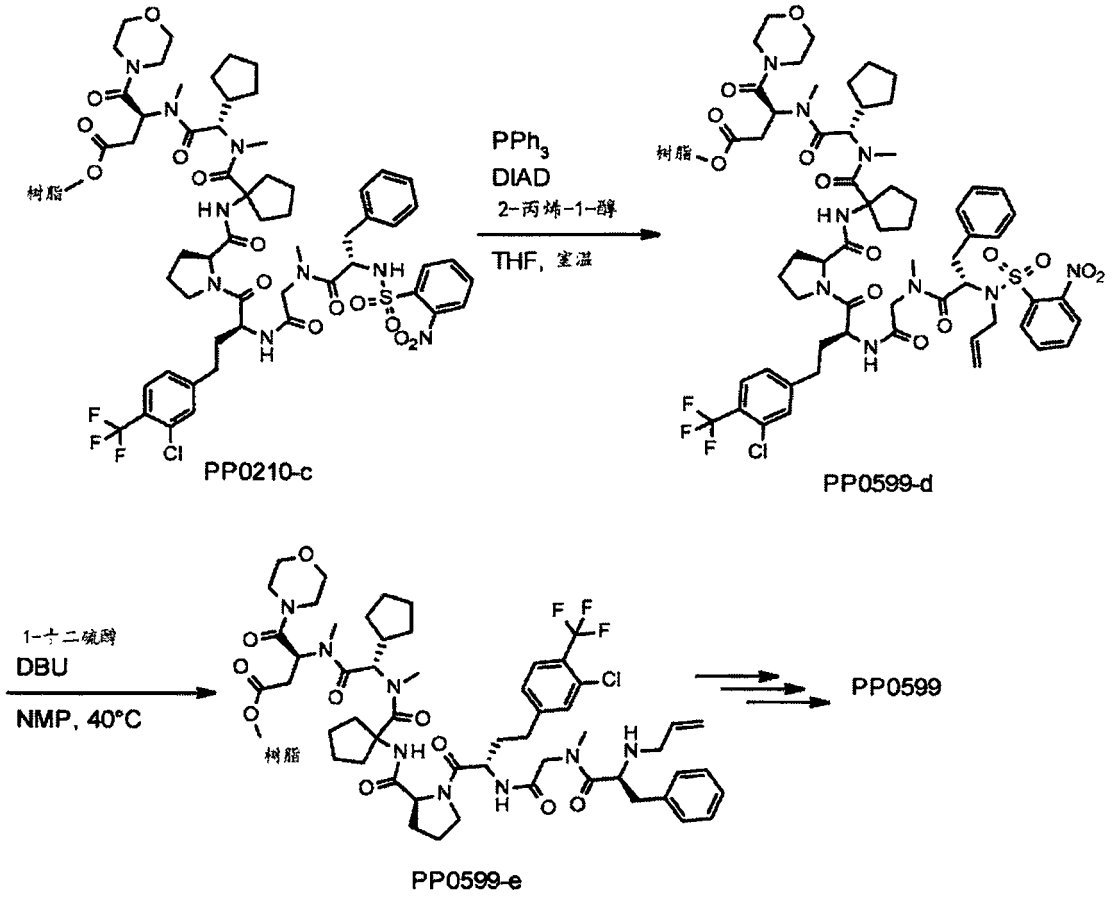
[2727] 根据以下方案合成化合物PP0526和化合物PP0527。

[2728] 

[2729] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0526-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0526-b后,使用THF代替NMP作为反应溶剂,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0526-c。在使1-丙醇代替3-氟丙烷-1-醇进行反应,以与化合物PP0524-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0526-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0526-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2730] 化合物PP0599的合成

[2731] 根据以下方案合成化合物PP0599。

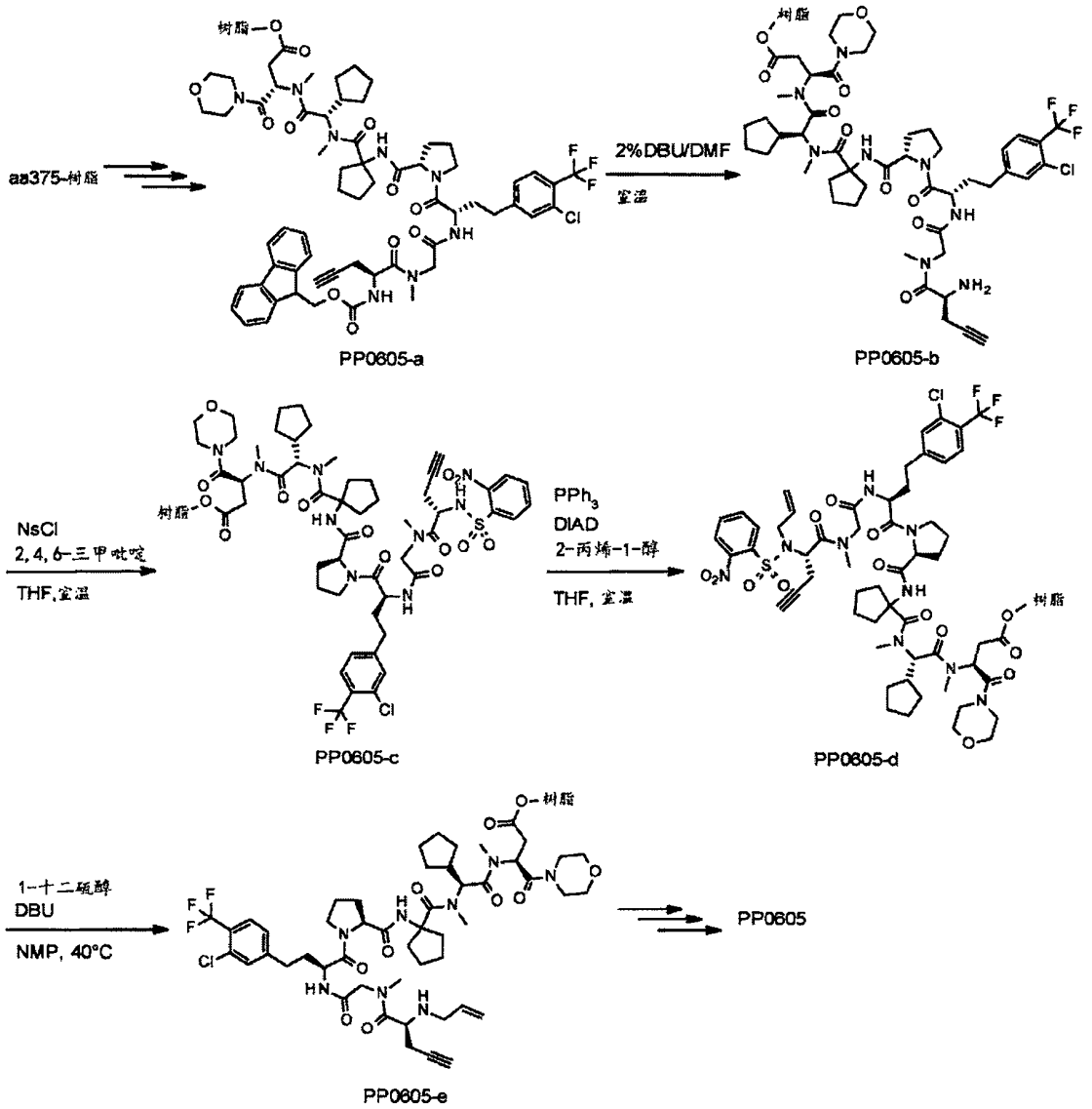
[2732] 

[2733] 使用树脂负载的PP0210-c,使用2-丙烯-1-醇代替3-氟丙烷-1-醇,以与化合物PP0524-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0599-d,且然后以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0599-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

[2734] 化合物PP0605的合成

[2735] 根据以下方案合成化合物PP0605。

[2736]

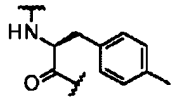
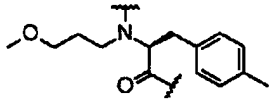
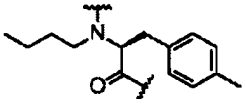
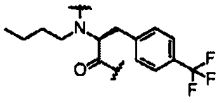
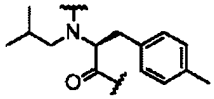
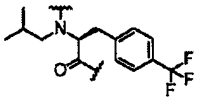
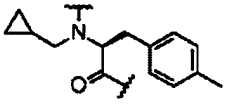
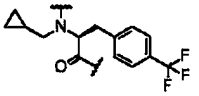
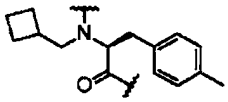
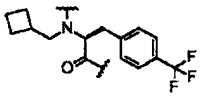
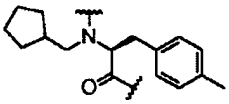
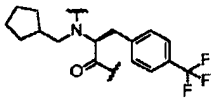
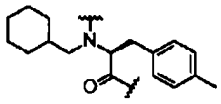
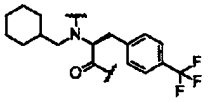
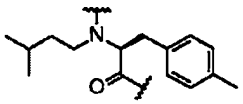
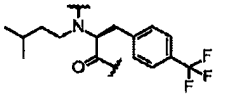
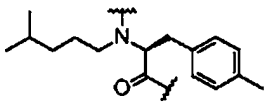
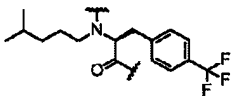
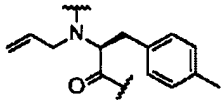
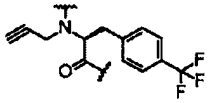
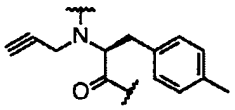
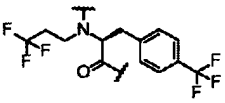
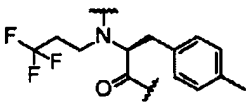
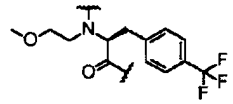
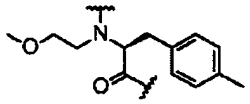
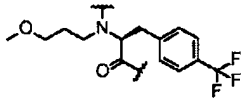


[2737] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0605-a。在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0605-b后,使用THF代替NMP作为反应溶剂,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0605-c。在使用2-丙烯-1-醇代替3-氟丙烷-1-醇,以与化合物PP0524-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0605-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0605-e。根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到预期化合物。LC/MS数据提供在表36中。

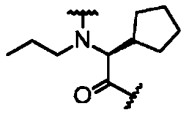
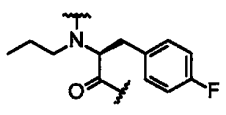
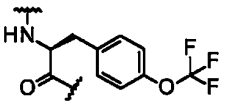
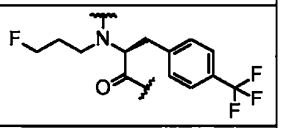
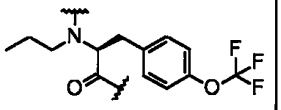
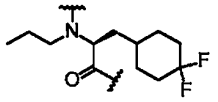
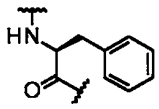
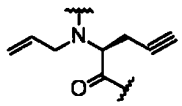
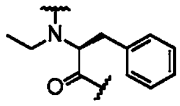
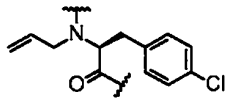
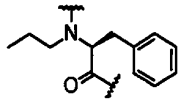
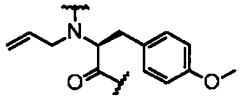
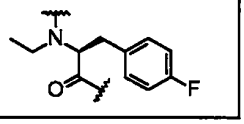
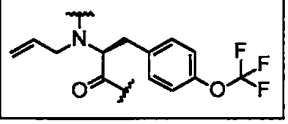
[2738] 下面提供环状化合物和经由在树脂上通过Mitsunobu反应进行N-烷基化而合成的寡肽化合物中作为部分结构含有的氨基酸的缩写和结构。

[2739] [表29-1]

[2740]

化合物编号	缩写	氨基酸结构式	化合物编号	缩写	氨基酸结构式
bb038	Phe(4-Me)		bb051	MeOnPrPhe(4-Me)	
bb039	nBuPhe(4-Me)		bb052	nBuPhe(4-CF3)	
bb040	iBuPhe(4-Me)		bb053	iBuPhe(4-CF3)	
bb041	cPrMePhe(4-Me)		bb054	cPrMePhe(4-CF3)	
bb042	cBuMePhe(4-Me)		bb055	cBuMePhe(4-CF3)	
bb043	cPentMePhe(4-Me)		bb056	cPentMePhe(4-CF3)	
bb044	cHexMePhe(4-Me)		bb057	cHexMePhe(4-CF3)	
bb045	iPenPhe(4-Me)		bb058	iPenPhe(4-CF3)	
bb046	neoHexPhe(4-Me)		bb059	neoHexPhe(4-CF3)	
bb047	AllylPhe(4-Me)		bb060	PraPhe(4-CF3)	
bb048	PraPhe(4-Me)		bb061	TfpPhe(4-CF3)	
bb049	TfpPhe(4-Me)		bb062	MeOEtPhe(4-CF3)	
bb050	MeOEtPhe(4-Me)		bb063	MeOnPrPhe(4-CF3)	

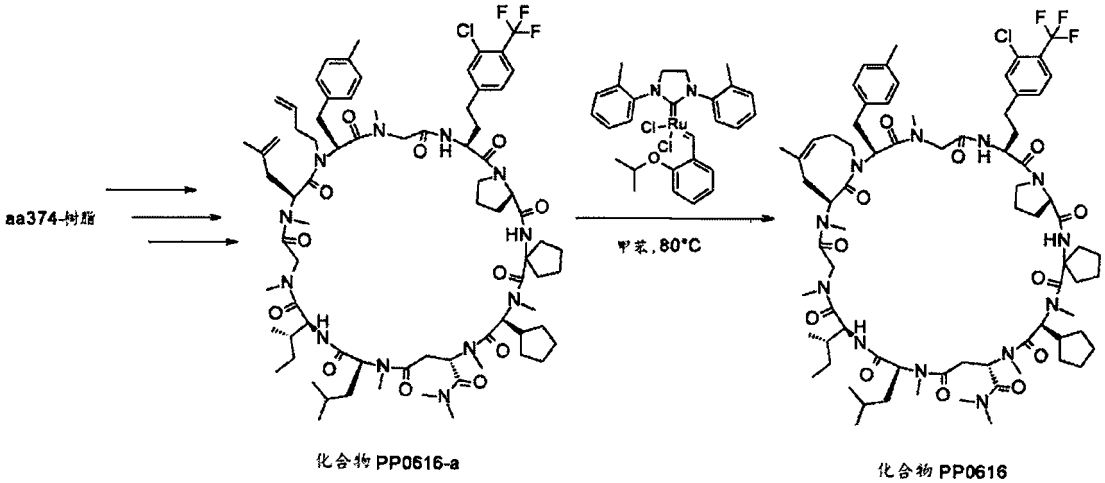
[2741]

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)	

[2742] 1-6-5.通过烯烃复分解反应进行的肽修饰

[2743] 化合物PP0616的合成

[2744] 根据以下方案合成化合物PP0616。

[2745] 

[2746] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0616-a(6.5mg,4.36μmol)。

[2747] LCMS(ESI)m/z=1491(M+H)+

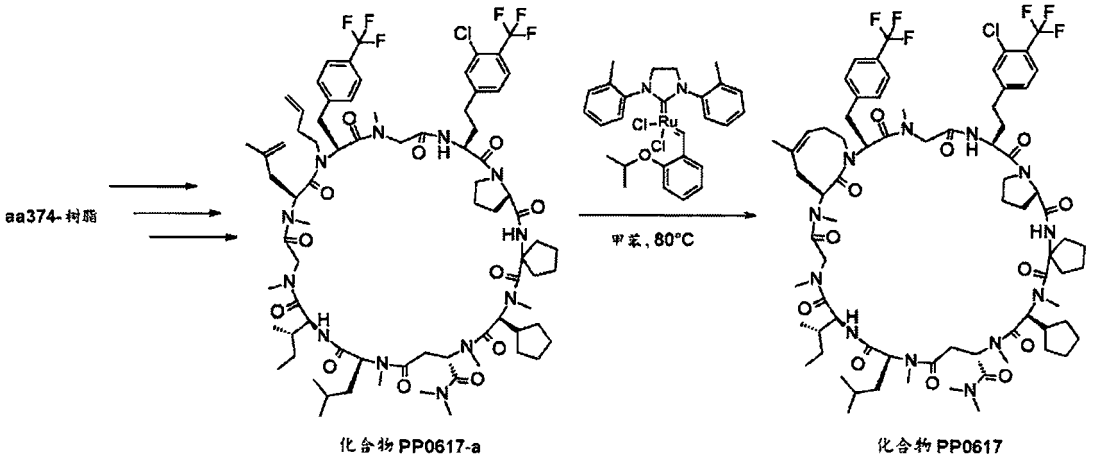
[2748] 保留时间:0.82分钟(分析条件SQDFA50)

[2749] 将化合物PP0616-a(6.5mg,4.36μmol)和Stewart-Grubbs催化剂(2.5mg,4.36μmol)溶解于甲苯(1mL)中,并将混合物在氮气氛中于80℃搅拌24.5小时。在冷却至室温后,在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到

PP0616(3.3mg,52%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2750] 化合物PP0617的合成

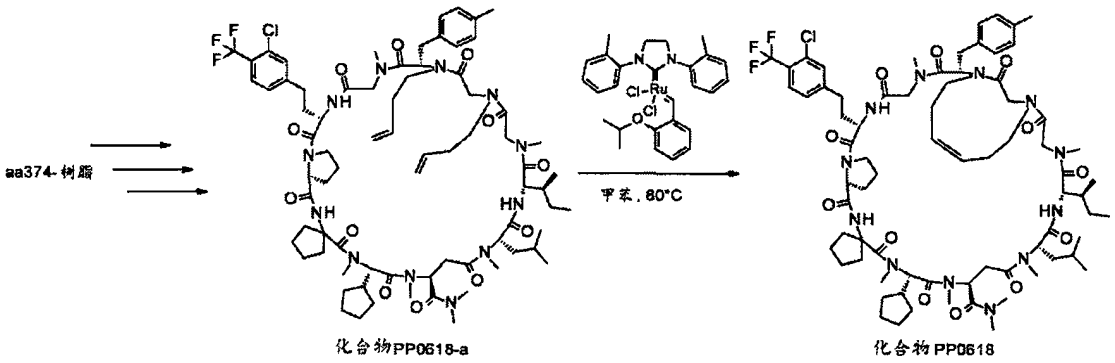
[2751] 根据以下方案合成化合物PP0617。

[2752] 

[2753] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0617-a(8.4mg,5.44μmol)。使用所得PP0617-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0617(1.7mg,22%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2754] 化合物PP0618的合成

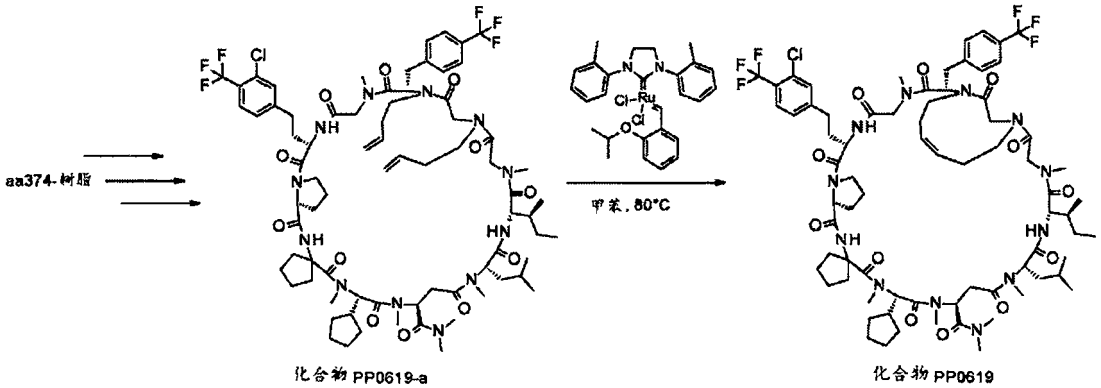
[2755] 根据以下方案合成化合物PP0618。

[2756] 

[2757] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0618-a(23.9mg,16.6μmol)。使用所得PP0618-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0618(2.4mg,11%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2758] 化合物PP0619的合成

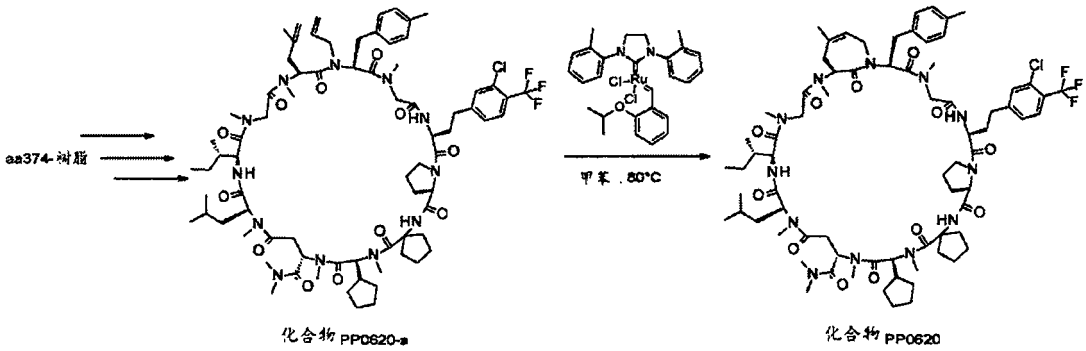
[2759] 根据以下方案合成化合物PP0619。

[2760] 

[2761] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0619-a(17.6mg,11.4μmol)。使用所得PP0619-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0619(0.57mg,3%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2762] 化合物PP0620的合成

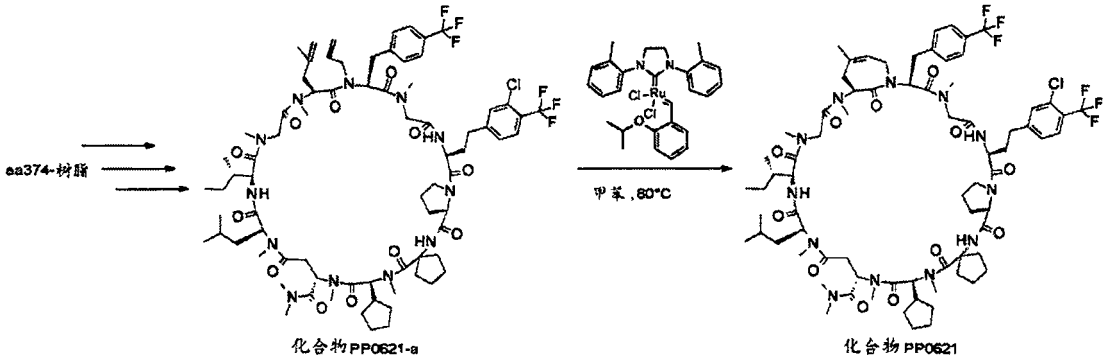
[2763] 根据以下方案合成化合物PP0620。

[2764] 

[2765] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0620-a(13.7mg,9.3μmol)。使用所得PP0620-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0620(6.7mg,53%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2766] 化合物PP0621的合成

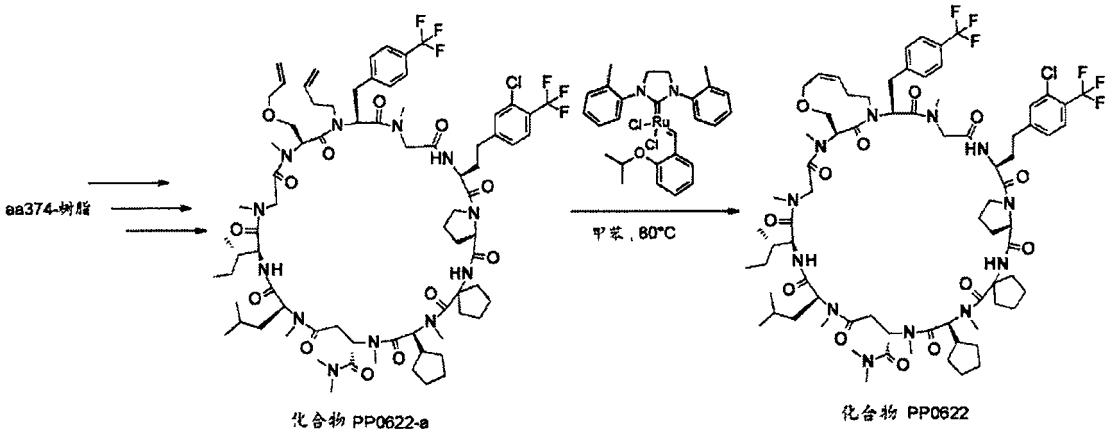
[2767] 根据以下方案合成化合物PP0621。

[2768] 

[2769] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0621-a(8.3mg,5.4μmol)。使用所得PP0621-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0621(3.9mg,44%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2770] 化合物PP0622的合成

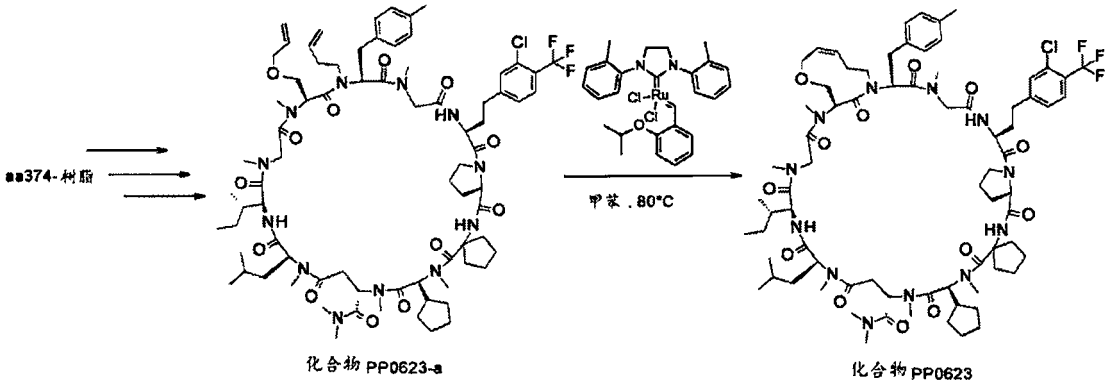
[2771] 根据以下方案合成化合物PP0622。

[2772] 

[2773] 使用化合物aa374-树脂作为原料，通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成，以得到化合物PP0622-a(7.6mg，4.9μmol)。使用所得PP0622-a，以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0622(0.25mg，4%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2774] 化合物PP0623的合成

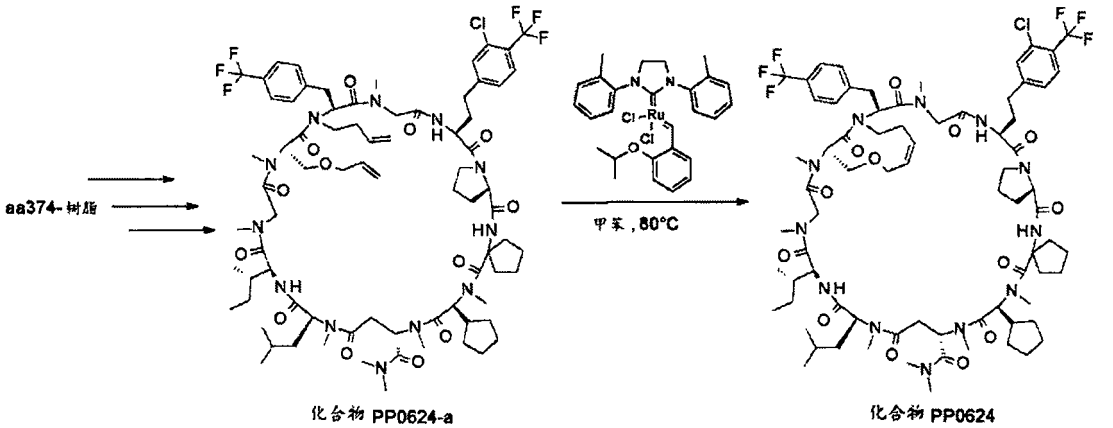
[2775] 根据以下方案合成化合物PP0623。

[2776] 

[2777] 使用化合物aa374-树脂作为原料，通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成，以得到化合物PP0623-a(10.7mg，7.1μmol)。使用所得PP0623-a，以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0623(0.4mg，4%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2778] 化合物PP0624的合成

[2779] 根据以下方案合成化合物PP0624。

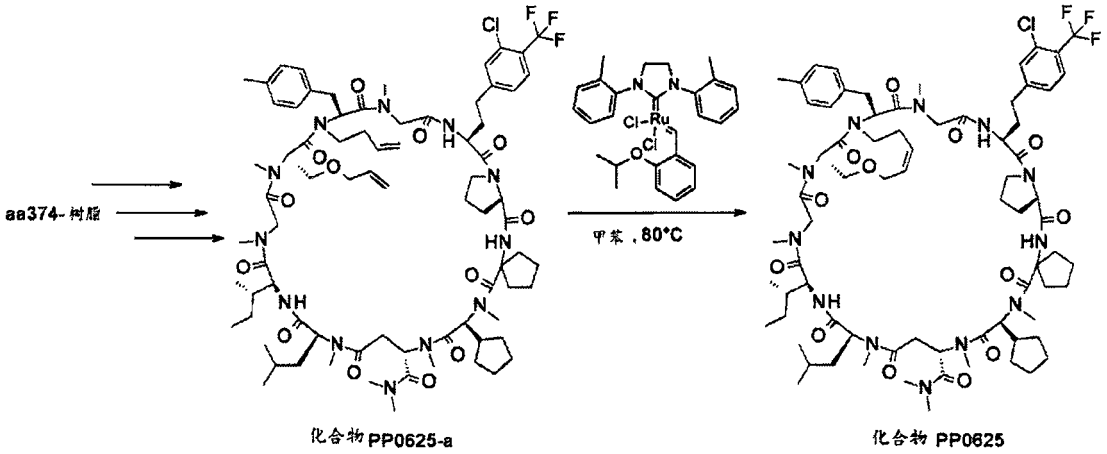
[2780] 

[2781] 使用化合物aa374-树脂作为原料，通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成，以得到化合物PP0624-a(9.7mg，6.2μmol)。使用所得PP0624-a，以与化合物PP0616的合

成相同的方式获得PP0624(0.3mg,3%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2782] 化合物PP0625的合成

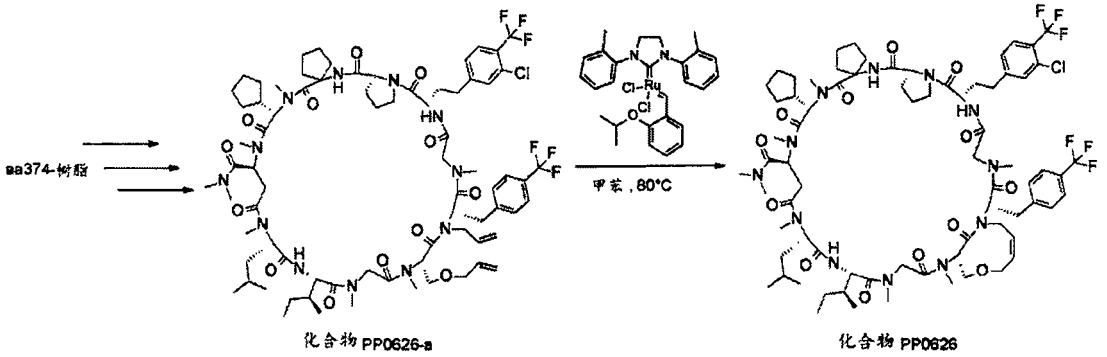
[2783] 根据以下方案合成化合物PP0625。

[2784] 

[2785] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0625-a(12.3mg,8.2μmol)。使用所得PP0625-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0625(0.3mg,3%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2786] 化合物PP0626的合成

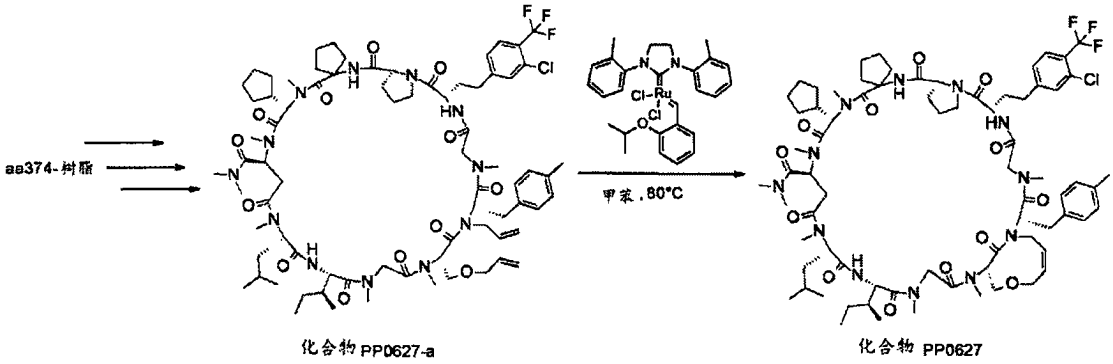
[2787] 根据以下方案合成化合物PP0626。

[2788] 

[2789] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0626-a(4.7mg,3.0μmol)。使用所得PP0626-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0626(1.6mg,40%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2790] 化合物PP0627的合成

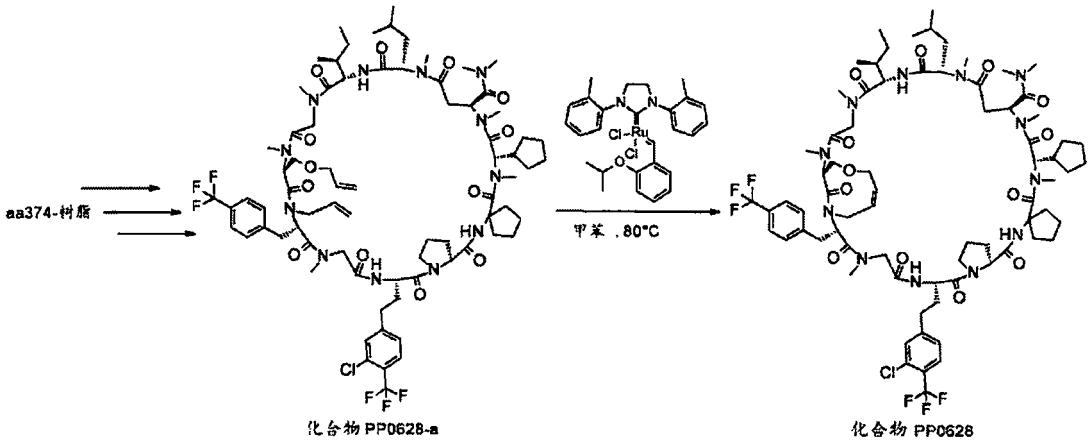
[2791] 根据以下方案合成化合物PP0627。

[2792] 

[2793] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0627-a(6.6mg,4.4μmol)。使用所得PP0627-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0627(1.2mg,20%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2794] 化合物PP0628的合成

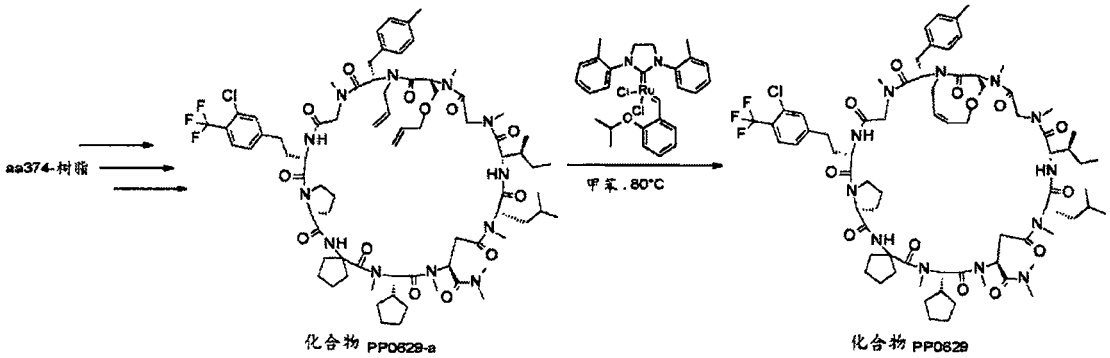
[2795] 根据以下方案合成化合物PP0628。

[2796] 

[2797] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0628-a(16.6mg,10.7μmol)。使用所得PP0628-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0628(0.5mg,3%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2798] 化合物PP0629的合成

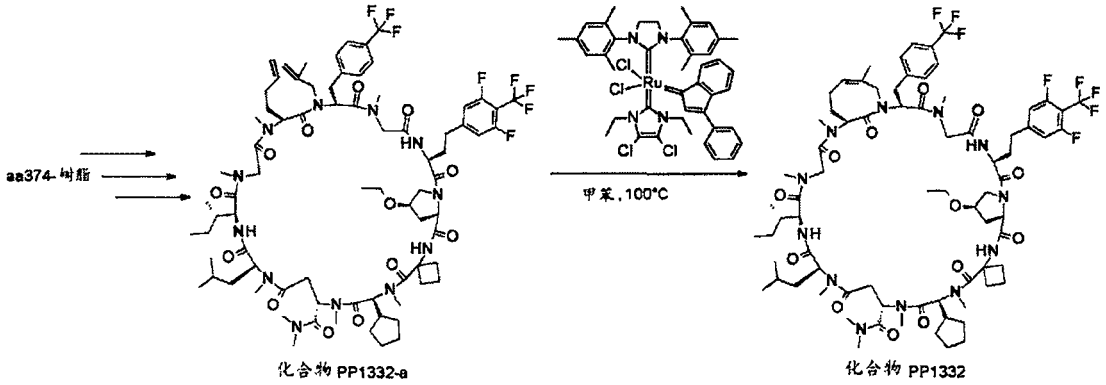
[2799] 根据以下方案合成化合物PP0629。

[2800] 

[2801] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0629-a(12.3mg,8.2μmol)。使用所得PP0629-a,以与化合物PP0616的合成相同的方式获得PP0629(0.7mg,6%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2802] 化合物PP1332的合成

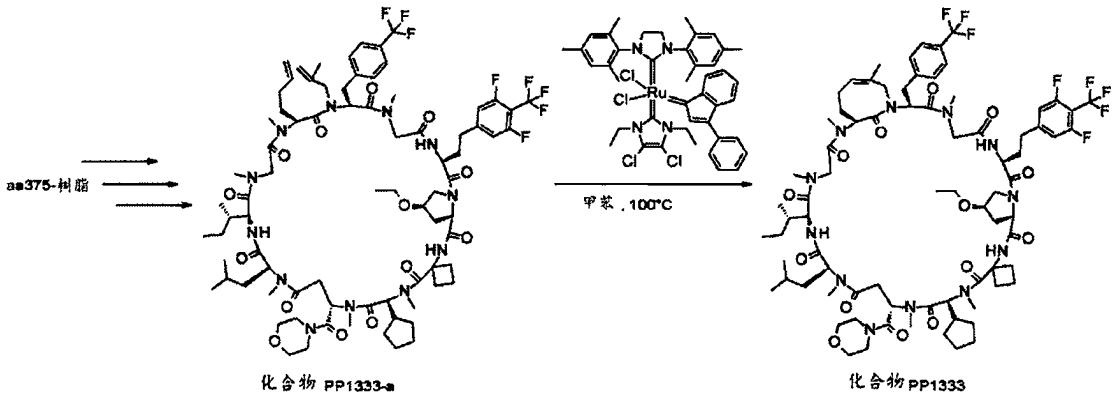
[2803] 根据以下方案合成化合物PP1332。

[2804] 

[2805] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1332-a(40.9mg,25.6μmol)。将所得化合物PP1332-a(40mg)和1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)(3-苯基-1H-茚-1-亚基)(4,5-二氯-1,3-二乙基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基)氯化钌(II)(22mg,0.025mmol)溶解于甲苯(3mL)中,并将混合物在氮气氛中于100℃搅拌13.5小时。在冷却至室温后,在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP1332(11.5mg,17%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2806] 化合物PP1333的合成

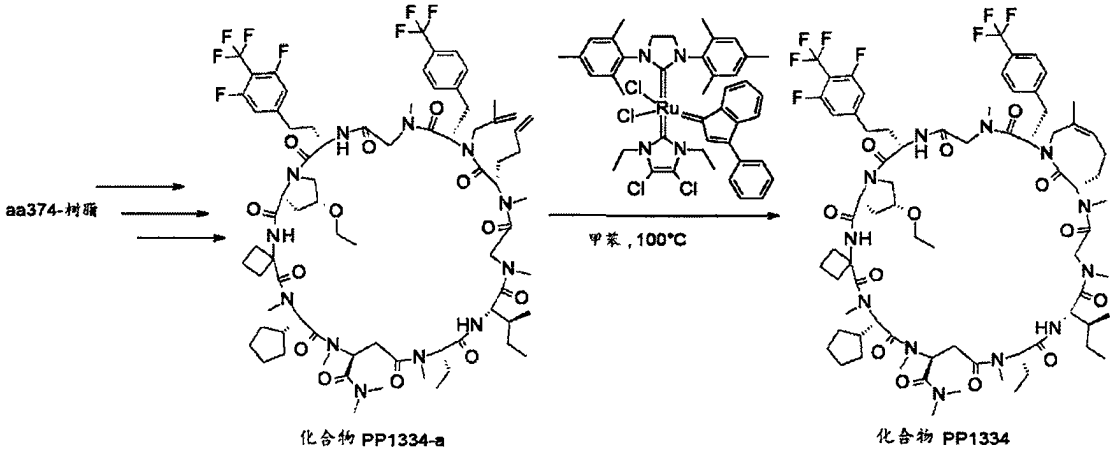
[2807] 根据以下方案合成化合物PP1333。

[2808] 

[2809] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1333-a(55.1mg,34.1μmol)。使用所得PP1333-a,以与化合物PP1332的合成相同的方式获得PP1333(8.2mg,15%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2810] 化合物PP1334的合成

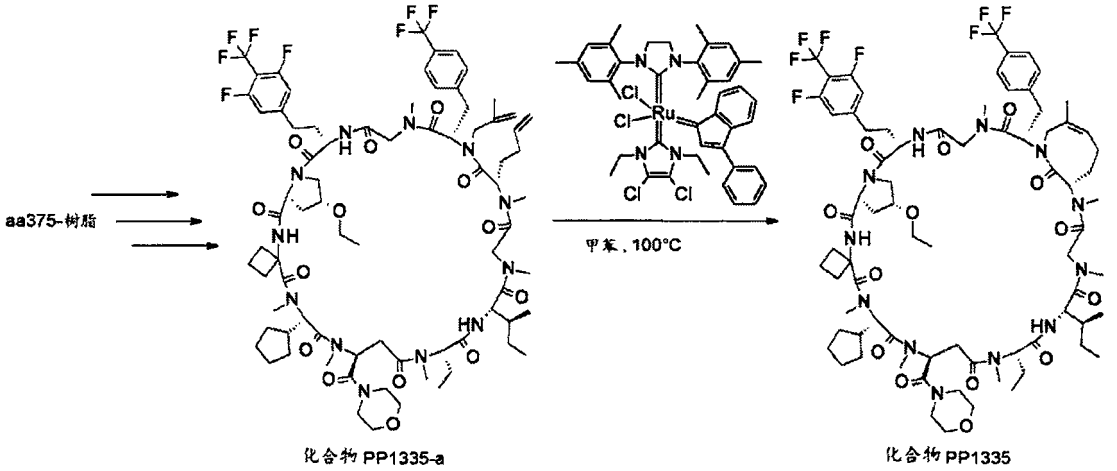
[2811] 根据以下方案合成化合物PP1334。

[2812] 

[2813] 使用化合物aa374-树脂作为原料，通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成，以得到化合物PP1334-a(76.1mg，49.1μmol)。使用所得PP1334-a，以与化合物PP1332的合成相同的方式获得PP1334(2.8mg，4%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2814] 化合物PP1335的合成

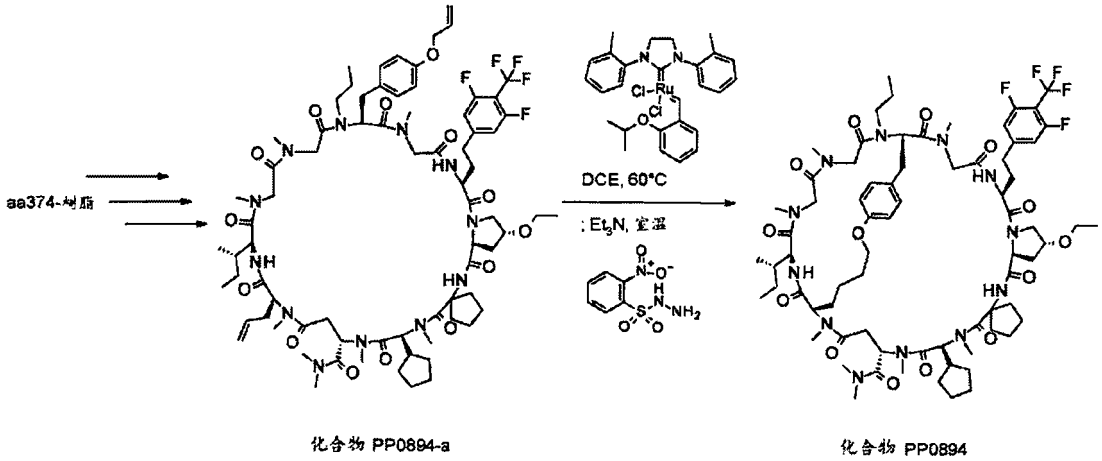
[2815] 根据以下方案合成化合物PP1335。

[2816] 

[2817] 使用化合物aa375-树脂作为原料，通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成，以得到化合物PP1335-a(71.8mg，45.5μmol)。使用所得PP1335-a，以与化合物PP1332的合成相同的方式获得PP1335(2.5mg，4%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2818] 化合物PP0894的合成

[2819] 根据以下方案合成化合物PP0894。

[2820] 

[2821] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0894-a(26.5mg,18μmol)。

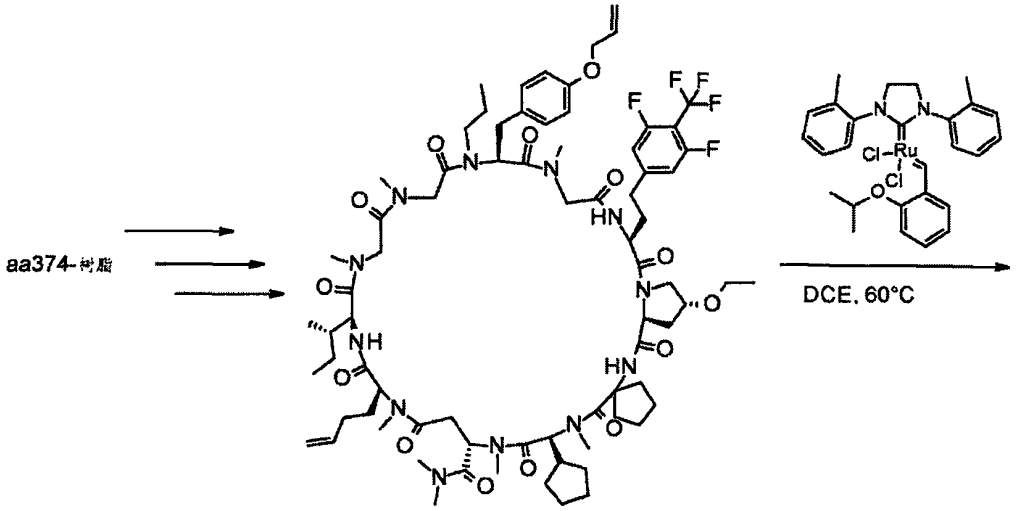
[2822] LCMS(ESI)m/z=1496(M+H)+

[2823] 保留时间:0.78分钟(分析条件SQDAA50)

[2824] 将化合物PP0894-a(26.5mg,18μmol)和Stewart-Grubbs催化剂(5.0mg,8.76μmol)溶解于1,2-二氯乙烷(0.58mL)中,并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌20小时。冷却至室温后,添加三乙胺(98μL,0.701mmol)和2-硝基苯磺酰肼(152mg,0.701mmol),并将混合物于室温搅拌5天。然后将反应溶液在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP0894(4.5mg,17%)。LC/MS数据提供在表36中。

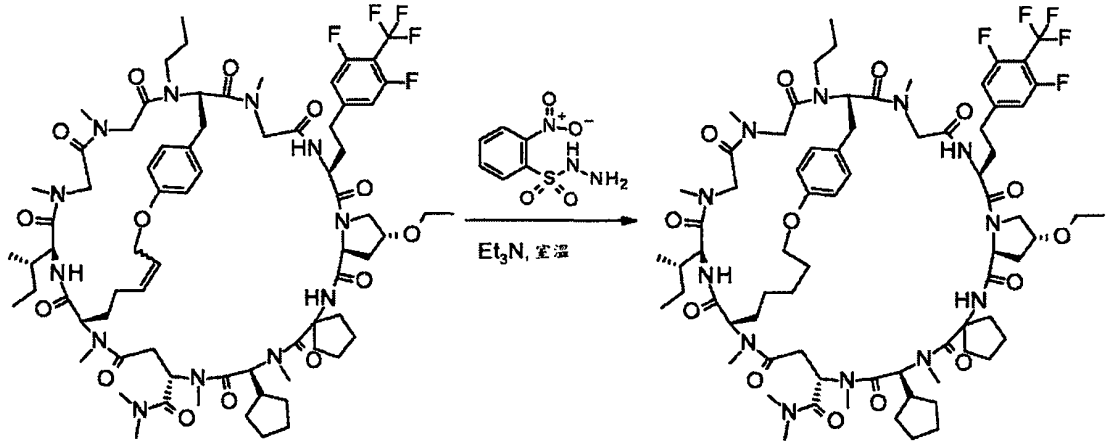
[2825] 化合物PP0895和化合物PP0900的合成

[2826] 根据以下方案制备化合物PP0895和PP0900。



化合物 PP0895-a

[2827]



化合物PP0900 化合物 PP0895

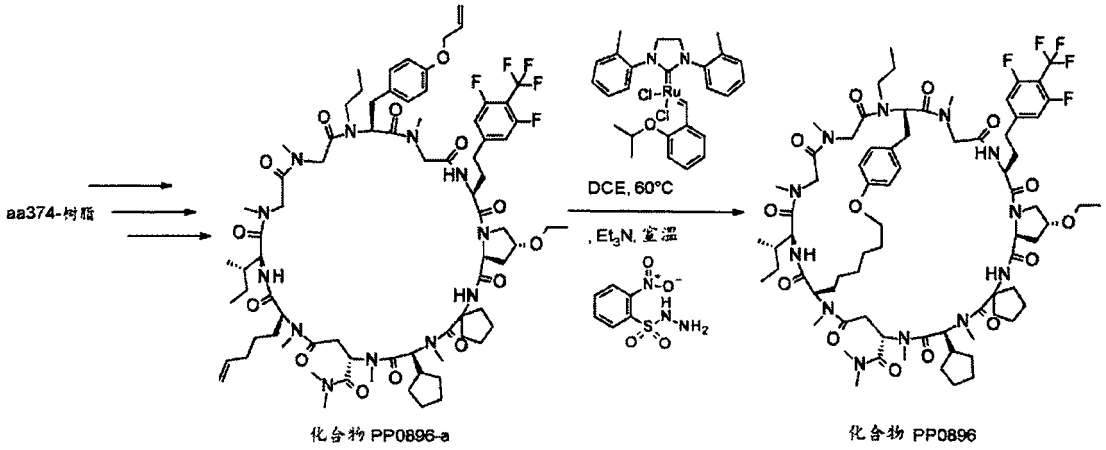
[2828] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0895-a。将所得化合物PP0895-a(26.5mg,18μmol)和Stewart-Grubbs催化剂(5.0mg,8.76μmol)溶解于1,2-二氯乙烷(0.58mL)中,并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌20小时。将三分之一的反应溶液回收并在减压下浓缩,并将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP0900(2.1mg,8.1%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2829] 在将剩余的反应溶液冷却至室温后,添加三乙胺(98μL,0.701mmol)和2-硝基苯磺酰肼(152mg,0.701mmol),并将混合物于室温搅拌5天。然后将反应溶液在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP0895(4.4mg,17%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2830] 化合物PP0896的合成

[2831] 根据以下方案合成化合物PP0896。

[2832]

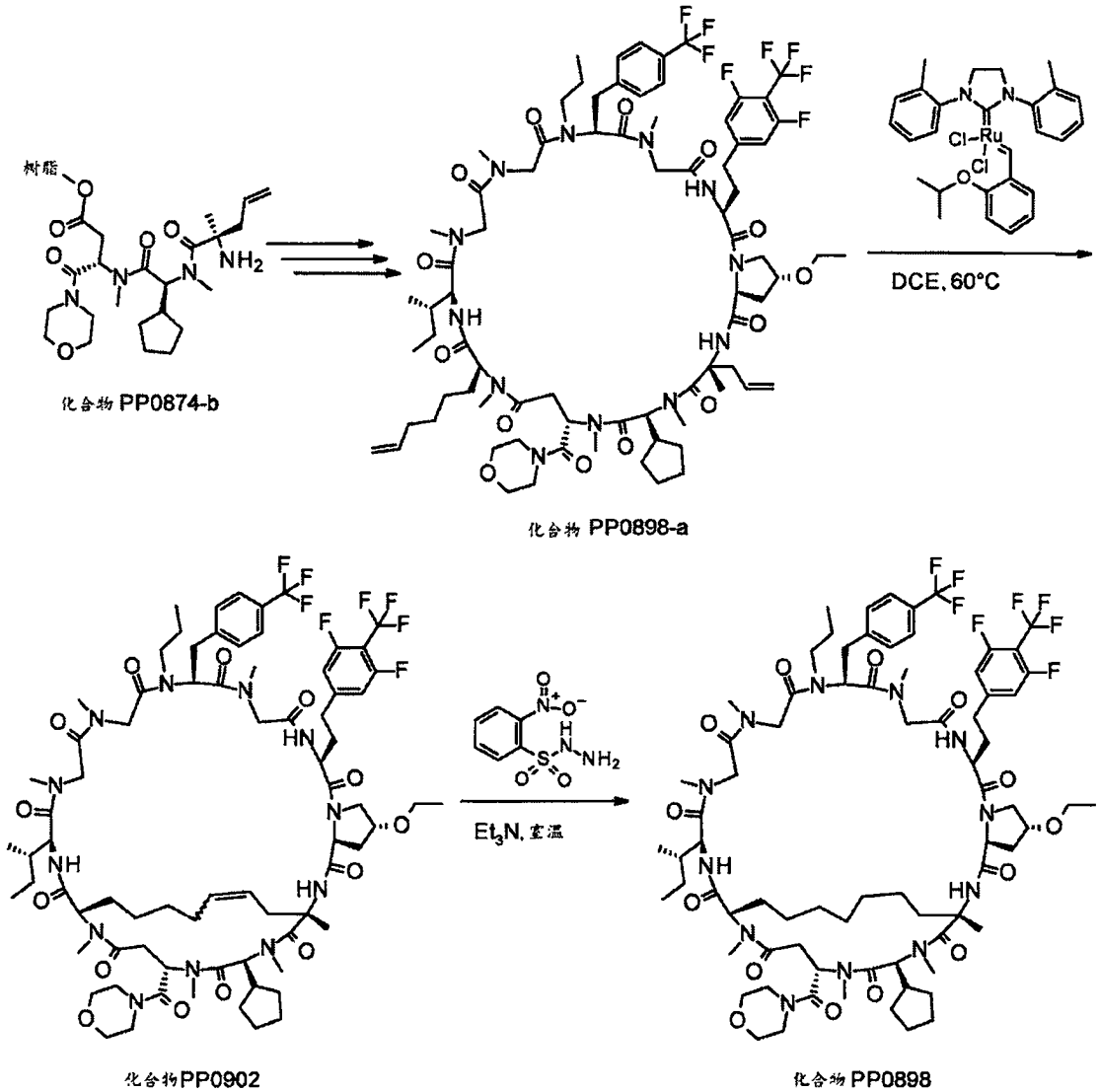


[2833] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0896-a。使用所得PP0896-a,以与化合物PP0894的合成相同的方式获得PP0896(4.5mg,17%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2834] 化合物PP0898和化合物PP0902的合成

[2835] 根据以下方案制备化合物PP0898和PP0902。

[2836]

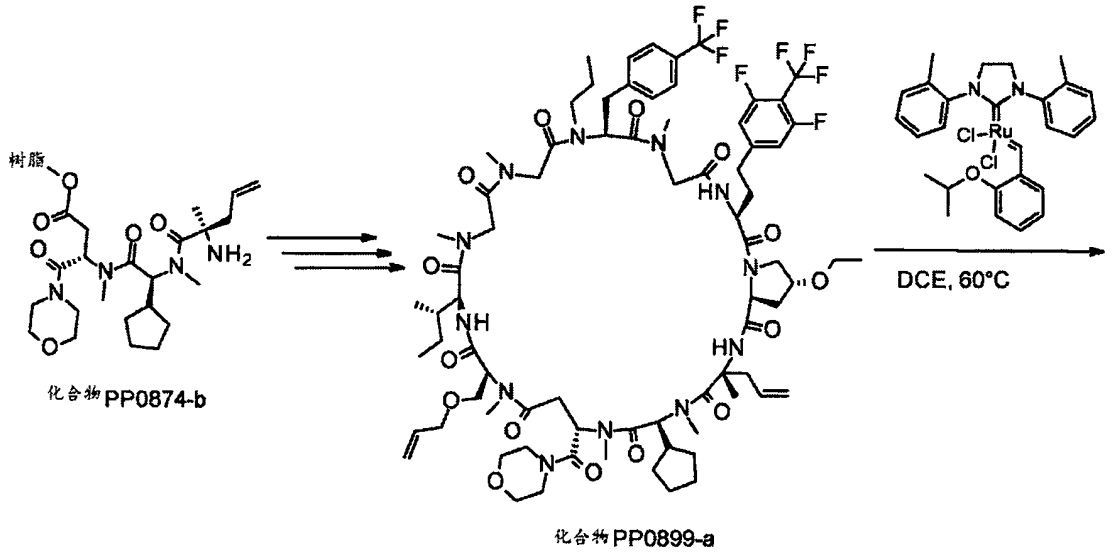


[2837] 使用作为使用化合物aa375-树脂合成的化合物PP0874的合成中间体的树脂负载

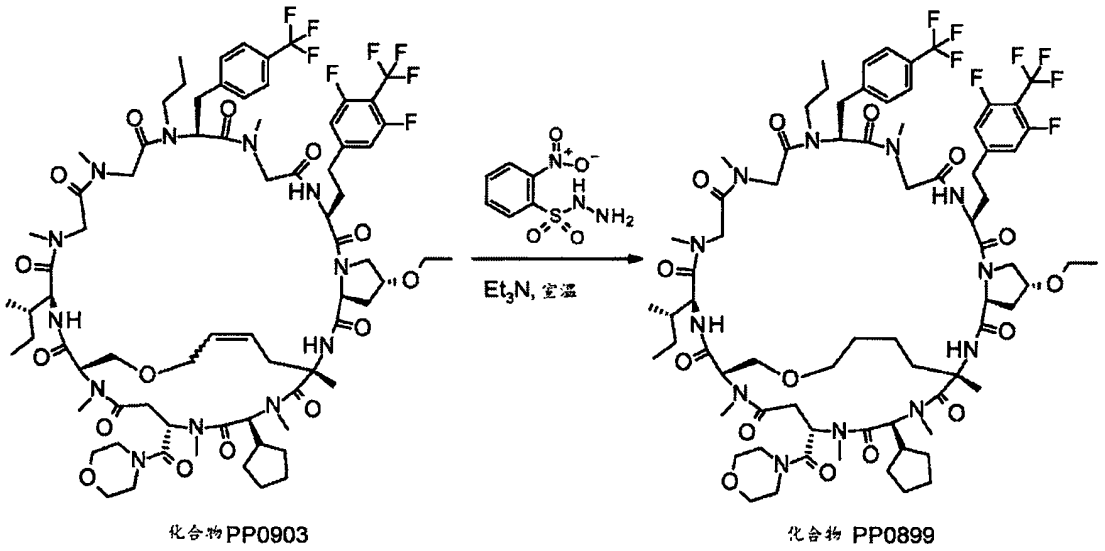
的PP0874-b作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0898-a。使用所得PP0898-a,以与化合物PP0900的合成相同的方式获得PP0902(1.1mg,4.2%)。使用化合物PP0902,以与化合物PP0895的合成相同的方式获得PP0898(2.0mg,7.7%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2838] 化合物PP0899和化合物PP0903的合成

[2839] 根据以下方案制备化合物PP0899和PP0903。



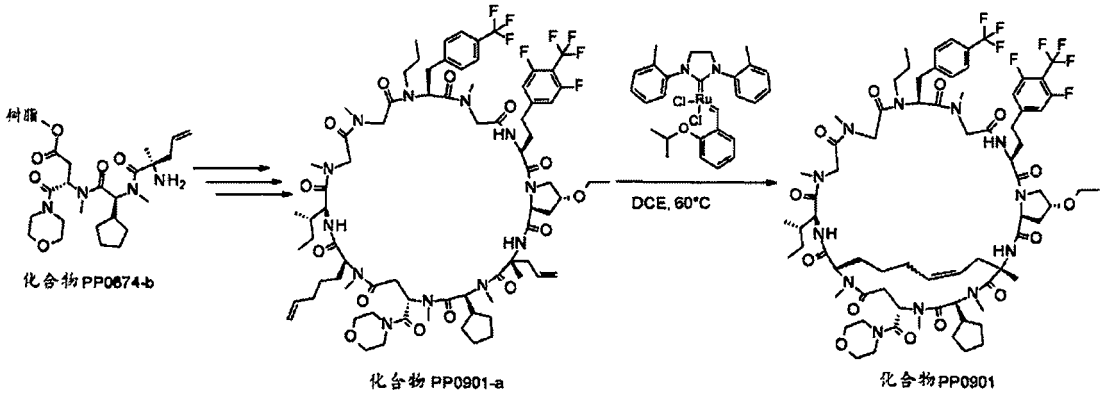
[2840]



[2841] 使用作为使用化合物aa375-树脂合成的化合物PP0874的合成中间体的树脂负载的PP0874-b作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0899-a。使用所得PP0899-a,以与化合物PP0900的合成相同的方式获得PP0903(1.1mg,4%)。使用化合物PP0903,以与化合物PP0895的合成相同的方式获得PP0899(3.1mg,12%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2842] 化合物PP0901的合成

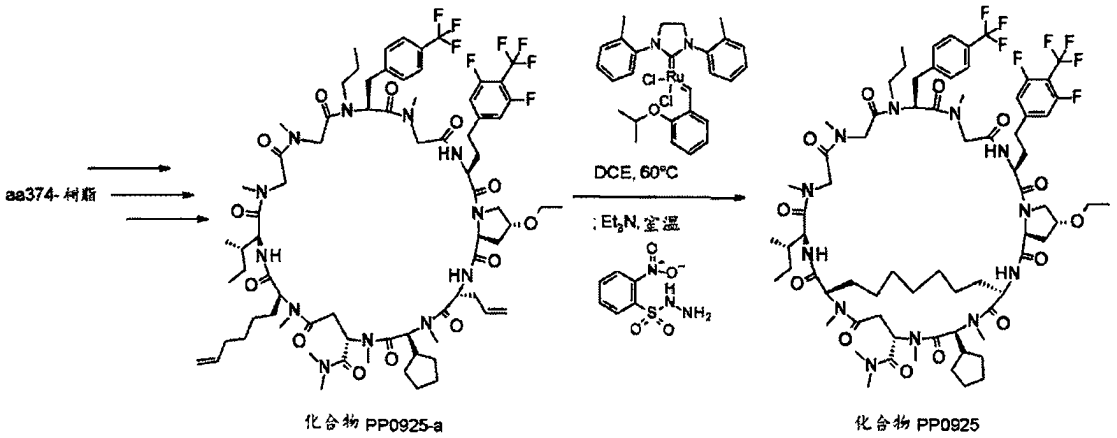
[2843] 根据以下方案合成化合物PP0901。

[2844] 

[2845] 使用利用化合物aa375-树脂合成的化合物PP0874的树脂负载的合成中间体PP0874-b作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0901-a。将所得化合物PP0901-a(26.5mg,18μmol)和Stewart-Grubbs催化剂(5.0mg,8.76μmol)溶解于1,2-二氯乙烷(0.58mL)中,并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌20小时。在冷却至室温后,在减压下浓缩反应溶液。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP0901(0.8mg,3%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2846] 化合物PP0925的合成

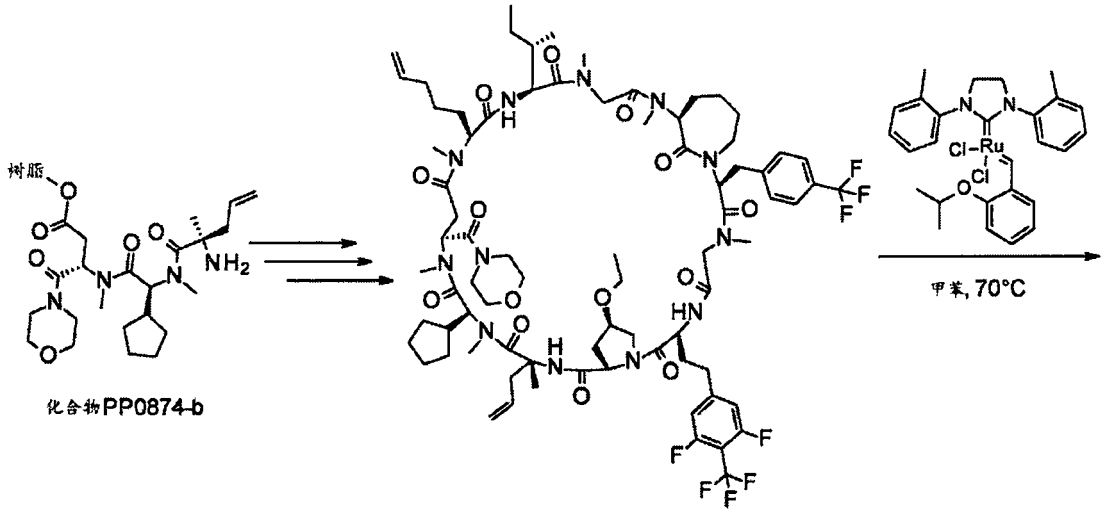
[2847] 根据以下方案合成化合物PP0925。

[2848] 

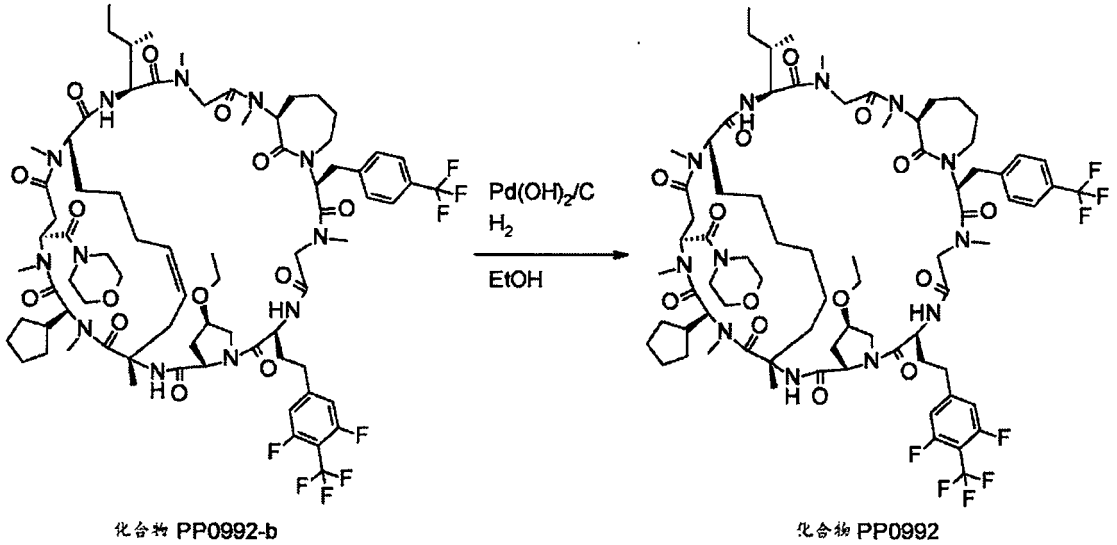
[2849] 使用化合物aa374-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0925-a。使用所得PP0925-a,以与化合物PP0894的合成相同的方式获得PP0925(1.1mg,4%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2850] 化合物PP0992的合成

[2851] 根据以下方案合成化合物PP0992。



[2852]



[2853] 使用利用化合物aa375-树脂合成的化合物PP0874的树脂负载的合成中间体PP0874-b作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0992-a(10.07mg,6.33μmol)。

[2854] LCMS(ESI)m/z=1590(M+H)+

[2855] 保留时间:1.85分钟(分析条件SQDFA50长)

[2856] 将化合物PP0992-a(9.09mg,5.72μmol)和Stewart-Grubbs催化剂(1.8mg,3.1μmol)溶解于甲苯(0.41mL)中,并将混合物在氮气氛中于70℃搅拌5小时。在冷却至室温后,在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP0992-b(3.5mg,36%)。

[2857] LCMS(ESI)m/z=1562(M+H)+

[2858] 保留时间:0.95分钟(分析条件SQDFA05)

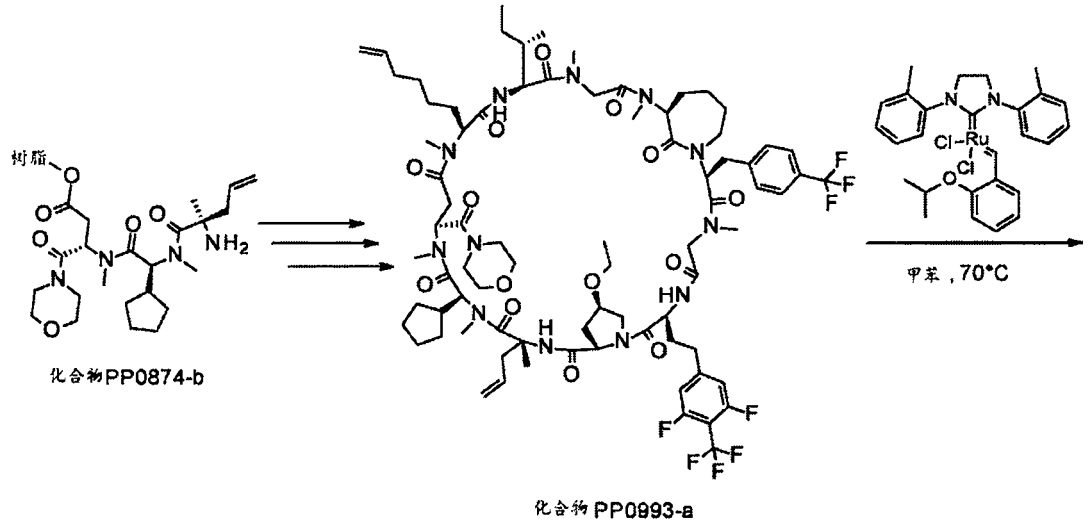
[2859] 将化合物PP0992-b(3.5mg,2.24μmol)溶解于乙醇(1.5mL)中,添加氢氧化钯碳(20wt%,10mg,0.028mmol),并将混合物在氢气氛中于室温搅拌2小时。随后,将反应溶液通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤硅藻土,且然后将滤液在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP0992(1.3mg,26%)。

[2860] LCMS(ESI)m/z＝1564(M+H)+

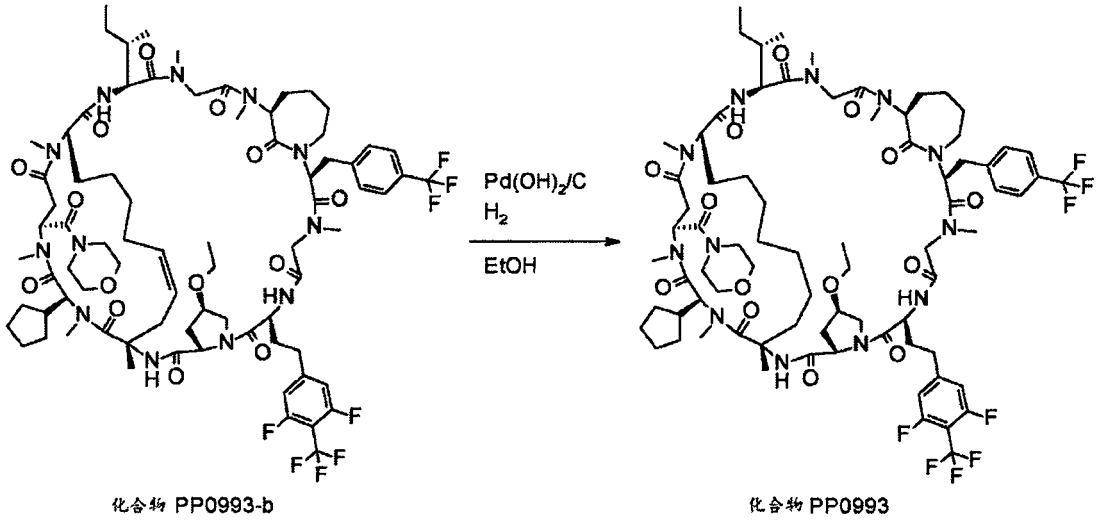
[2861] 保留时间:1.22分钟(分析条件SQDFA50长)

[2862] 化合物PP0993的合成

[2863] 根据以下方案合成化合物PP0993。



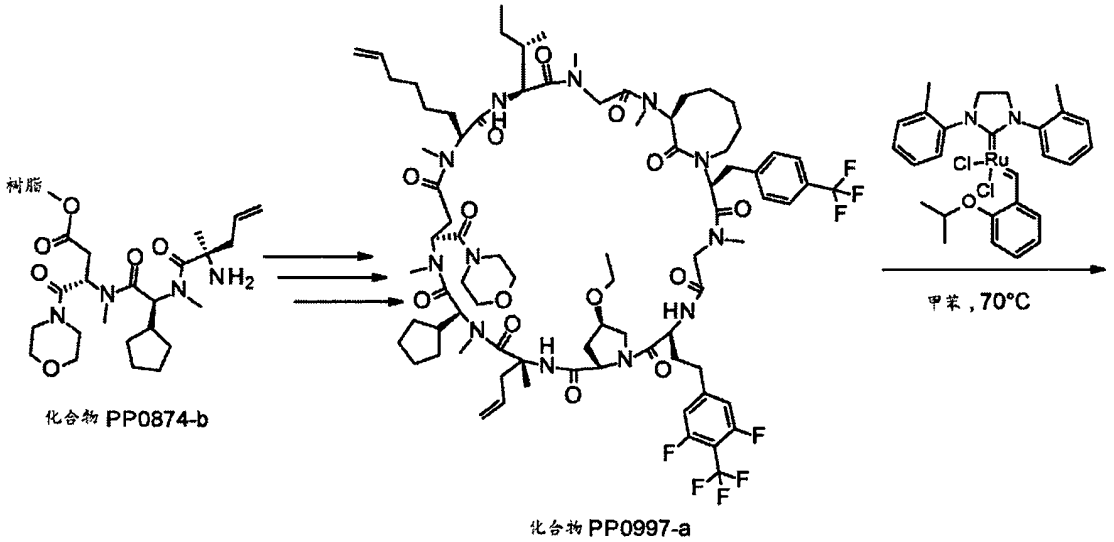
[2864]



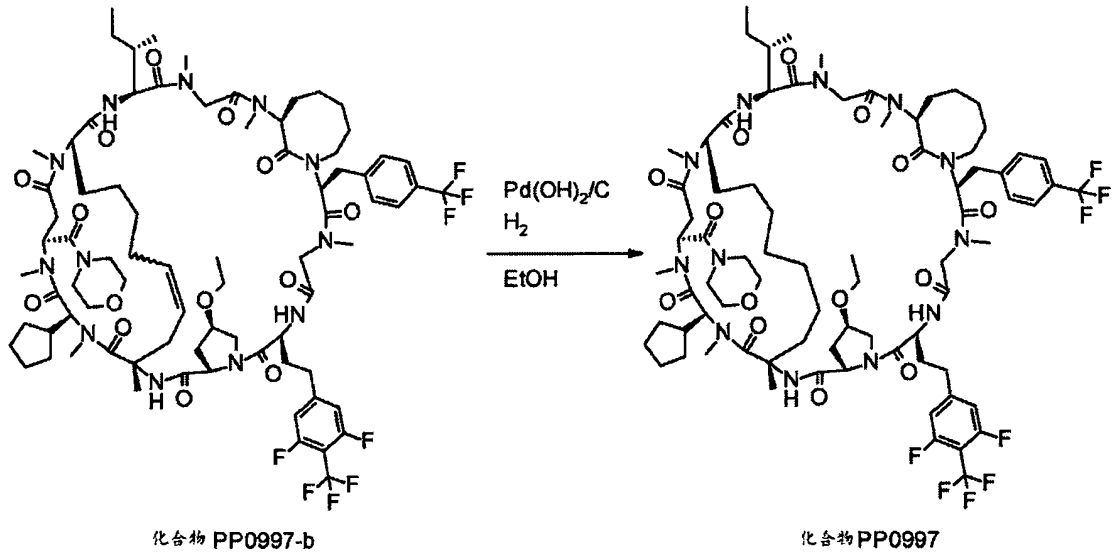
[2865] 使用利用化合物aa375-树脂合成的化合物PP0874的树脂负载的合成中间体PP0874-b作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP0993-a(10.6mg)。使用所得PP0993-a,以与化合物PP0992-b的合成相同的方式获得PP0993-b,且然后以与化合物PP0992的合成相同的方式获得PP0993(1.79mg,18%,2步)。LC/MS数据提供在表36中。

[2866] 化合物PP0997的合成

[2867] 根据以下方案合成化合物PP0997。



[2868]

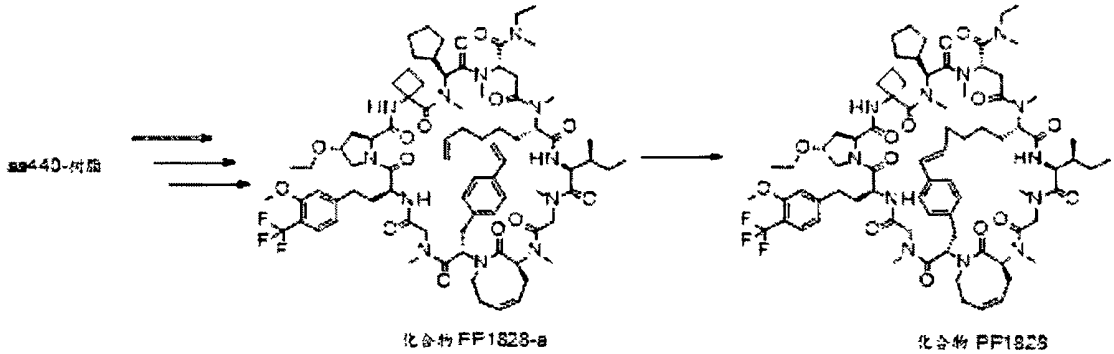


[2869] 使用利用化合物aa375-树脂合成的化合物PP0874的树脂负载的合成中间体PP0874-b作为原料，通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成，以得到化合物PP0997-a(9.5mg)。使用所得PP0997-a，以与化合物PP0992-b的合成相同的方式获得PP0997-b。使其中的一半以与化合物PP0992相同的方式进行反应，使另一半使用10％钯碳代替氢氧化钯进行反应，并将所得化合物合并以得到PP0997(1.56mg，31％，2步)。LC/MS数据提供在表36中。

[2870] 化合物PP1828的合成

[2871] 根据以下方案进行PP1828的合成。

[2872]



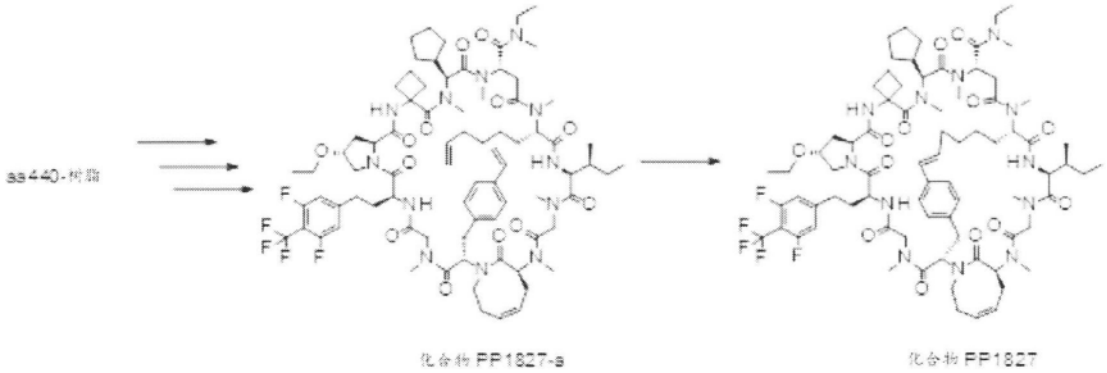
[2873] 使用化合物aa440-树脂(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-MeNEt)作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1828-a。将化合物PP1828-a(10.9mg,7.28μmol)、1,4-苯醌(3.6mg,33μmol)和Stewart-Grubbs催化剂(3.2mg,5.6μmol)溶解于1,4-二噁烷(2.0mL)中,并将混合物在氮气氛中于80℃搅拌1.5小时。冷却至室温后,将反应溶液通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP1828(3.08mg,5.9%)。

[2874] LCMS(ESI)m/z=1498(M+H)+

[2875] 保留时间:3.09分钟(分析条件SQDFA05长)

[2876] 化合物PP1827的合成

[2877] 根据以下方案进行PP1827的合成。

[2878] 

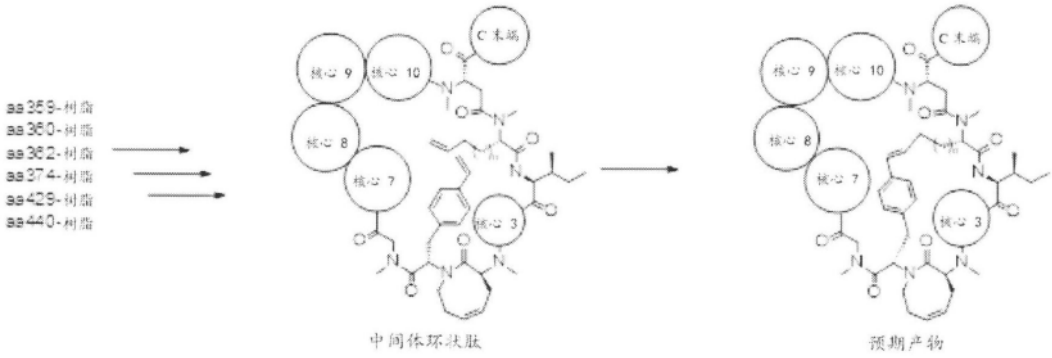
[2879] 使用化合物aa440-树脂(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-MeNEt)作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP1827-a。将所得化合物分到3个容器中,并进行以下实验。将化合物PP1827-a(2.6mg,1.7μmol)、1,4-苯醌(1.1mg,10.2μmol)和Stewart-Grubbs催化剂(1.0mg,1.7μmol)溶解于1,4-二噁烷(0.66mL)中,并将混合物在氮气氛中于80℃搅拌2小时并冷却至室温。类似地,将通过将除1,4-苯醌以外的化合物PP1827-a(2.7mg)、Stewart-Grubbs催化剂(1.0mg,1.7μmol)和1,4-二噁烷(0.66mL)于80℃搅拌2小时而获得的全部反应溶液与将PP1827-a(1.6mg)、Hoveyda-Grubbs第一代催化剂(1.0mg,1.7μmol)和1,4-二噁烷(0.66mL)于80℃搅拌2小时而获得的全部反应溶液混合,并在减压下浓缩。将所得粗产物通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP1827(2.1mg,3.9%)。

[2880] LCMS(ESI)m/z=1504(M+H)+

[2881] 保留时间:3.17分钟(分析条件SQDFA05长)

[2882] 使用化合物aa359-树脂、aa360-树脂、aa362-树脂、aa374-树脂、aa429-树脂和aa440-树脂中的任一种作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到作为中间体的环状肽。使用所得中间体肽,通过使MeAlgly、MeAhxe(2)、MeAhpe(2)、MeAocte(2)和MeAnone(2)中任一者的侧链部分与丁烯基Phe(4-CH=CH_2)的苯乙烯部分反应,以与化合物PP1828的合成相同的方式生产表29-2所示的化合物。通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液或含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)进行纯化。产量/产率(量/百分比)提供于表29-3中。表36中提供了LC/MS数据。

[2883]



[2884] [表29-2]

ID	核心 1	核心 2	核心 3	核心 4	核心 5	核心 6	核心 7	核心 8	核心 9	核心 10	核心 11	C末端
PP1829	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1830	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1831	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP1832	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP1833	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1834	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1835	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1827	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP1828	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2573	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2574	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2575	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(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	ButenylPhe(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	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2578	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pip
PP2579	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2580	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP2581	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP2583	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-35-F2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2585	MeAhpe(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP2586	MeAhxe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(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	ButenylPhe(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	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	MeNEt
PP2593	MeAoctc(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	MeAoctc(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	MeAoctc(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	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3046	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3047	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pyrro
PP3048	MeAnonc(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	MeAnonc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeGly(cPent)	MeAsp2	pyrro
PP3050	MeAnonc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeNva(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3051	MeAnonc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	cVal	MeNva(3-Et)	MeAsp2	pip
PP3052	MeAnonc(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	MeAnonc(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	MeAoctc(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(34-Cl2)	Hyp(Et)	MecVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2

[2885]

[2886] [表29-3]

[2887]

ID	产量 (mg)	产率 (%)
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

[2888] 关于PP1827、PP2583、PP2952、PP2954、PP2957、PP2958、PP3040、PP3046、PP3047、PP3049、PP3053、PP3054、PP3056、PP3057、PP3058、PP3059、PP3060、PP3061和PP3062中R_1至R_5

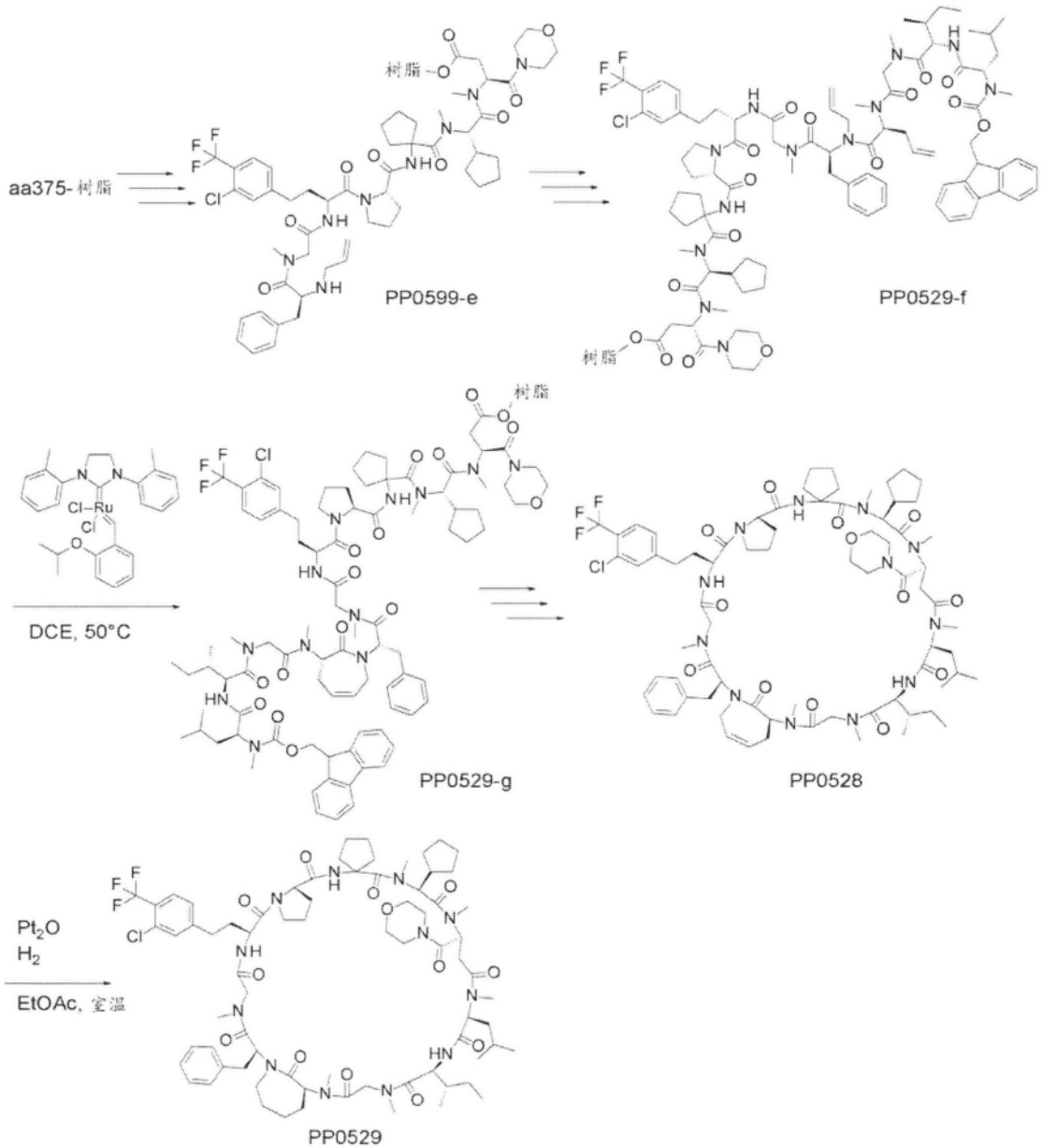
的交联环中含有的双键,在15.0至16.4Hz下观察到与双键上的各个碳原子键合的质子之间的耦合常数,且因此双键均被鉴定为具有E结构。另外,关于具有类似环结构的PP1828、PP1829、PP1830、PP1831、PP1832、PP1833、PP1834、PP1835、PP2573、PP2574、PP2575、PP2576、PP2577、PP2578、PP2579、PP2580、PP2581、PP2586、PP2588、PP2589、PP2590、PP2591、PP2592、PP2593、PP2594、PP2595、PP2596、PP2597、PP2598、PP2600、PP2601、PP2602、PP2603、PP2604、PP2605、PP2953、PP2955、PP2956、PP2959、PP3039、PP3044、PP3045、PP3048、PP3050、PP3051、PP3052和PP3055,双键被推断为具有E结构。

[2889] 1-6-6.经由在树脂上通过Mitsunobu反应进行的N-烷基化和在树脂上的烯烃复分解反应进行的肽合成

[2890] 化合物PP0528和PP0529的合成

[2891] 根据以下方案制备化合物PP0528和PP0529。

[2892]



[2893] 使用利用化合物aa375-树脂合成的化合物PP0599的合成中间体PP0599-e作为原料,根据基本路线进行肽延伸,以得到树脂负载的PP0529-f。

[2894] 将化合物PP0529-f-树脂(100mg,0.45mmol/g,0.045mmol)和DCM添加至配备有过滤器的反应容器中以使树脂溶胀,去除DCM,且然后用DCE将树脂洗涤4次。向其中添加Stewart-Grubbs催化剂(5.13mg,0.009mmol)的DCE(1.5mL)溶液,并将混合物于50℃摇动21小时。然后,去除反应溶液,并用DCE洗涤树脂4次,且然后用DCM洗涤4次,以得到树脂负载的化合物PP0529-g。使用少量树脂负载的化合物PP0529-g,用TFE/DCM(1/1)进行从树脂裂解,并通过LC/MS验证结构。

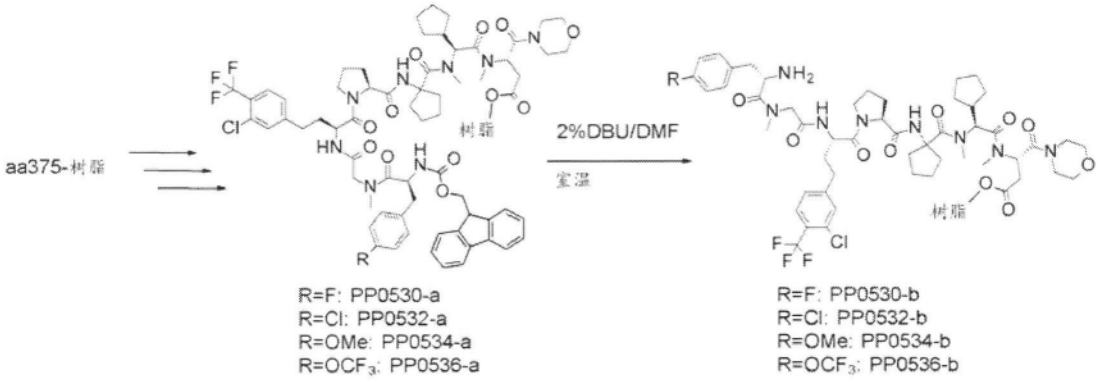
[2895] LCMS(ESI)m/z＝1702(M+H)+

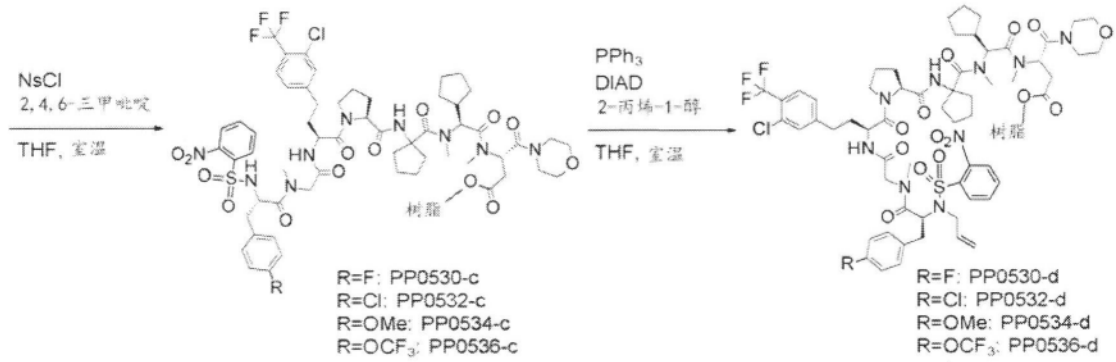
[2896] 保留时间:3.74分钟(分析条件SQDFA50_2)

[2897] 根据基本路线进行从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到化合物PP0528(6.9mg)。LC/MS数据提供在表36中。此外,将粗产物阶段单独合成的化合物PP0528(132mg,0.09mmol)溶解于乙酸乙酯(1mL)中,添加氧化铂(IV)(10.2mg,0.045mmol),并将混合物在氢气氛中于室温搅拌15小时。添加氧化铂(IV)(5.1mg,0.0225mmol),将混合物在氢气氛中于室温再搅拌5小时,然后滤出氧化铂(IV),并在减压下蒸馏出溶剂。将其通过反相色谱法(甲醇/10mM乙酸铵水溶液)纯化,以得到PP0529(9.8mg)。LC/MS数据提供在表36中。

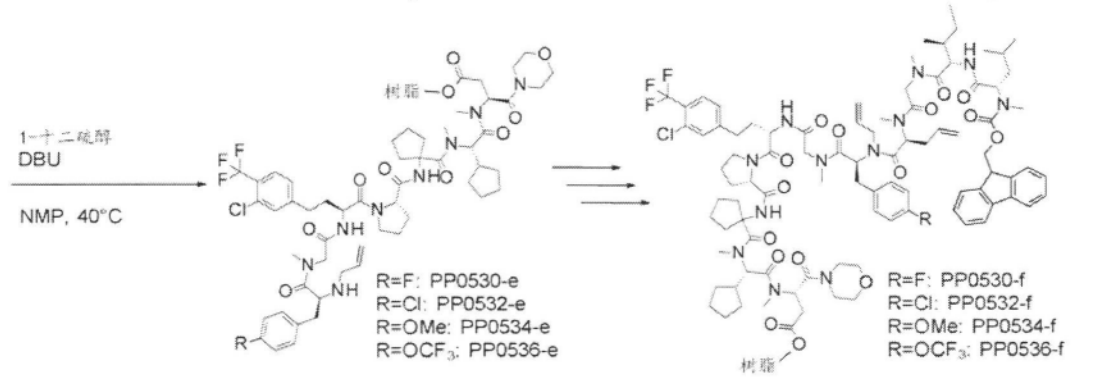
[2898] 化合物PP0530至PP0537的合成

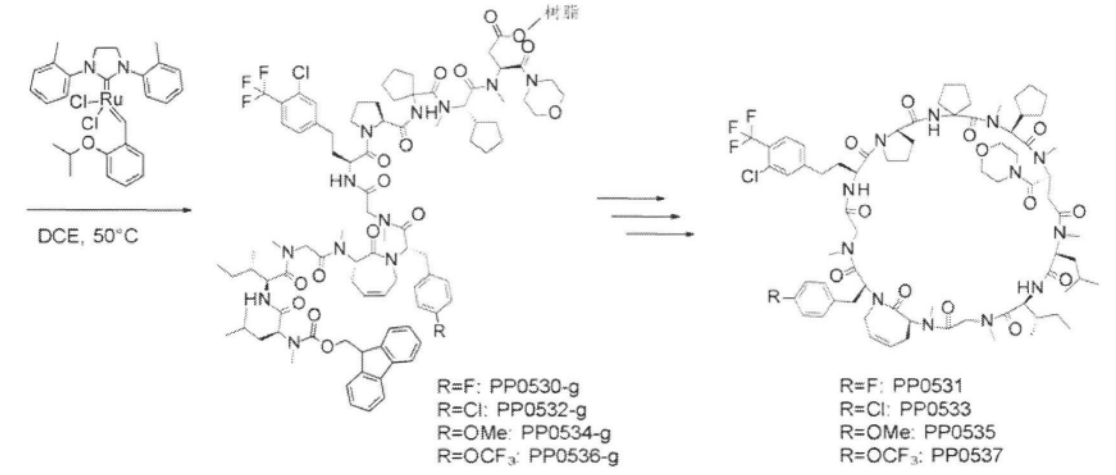
[2899] 根据以下方案合成化合物PP0530至PP0537。

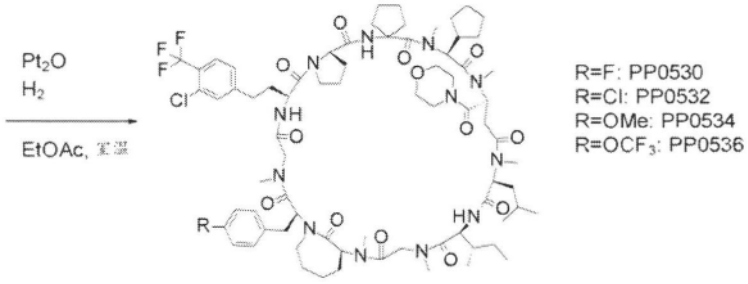

aa375-树脂
2%DBU/DMF
室温
树脂
R=F: PP0530-a
R=Cl: PP0532-a
R=OMe: PP0534-a
R=OCF3: PP0536-a
R=F: PP0530-b
R=Cl: PP0532-b
R=OMe: PP0534-b
R=OCF3: PP0536-b


NsCl
2,4,6-三甲吡啶
THF, 室温
PPh3
DIAD
2-丙烯-1-醇
THF, 室温
树脂
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

[2900]


1-十二硫醇
DBU
NMP, 40°C
树脂
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
树脂
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

[2901] 

[2902] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0530-a、化合物PP0532-a、化合物PP0534-a和化合物PP0536-a。

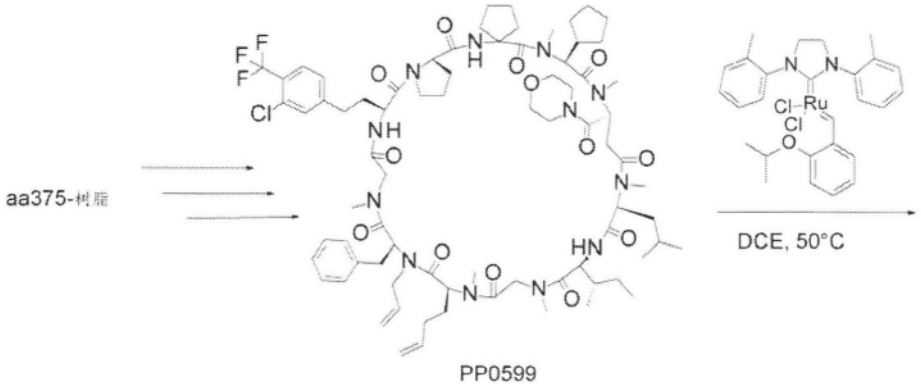
[2903] 在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0530-b、化合物PP0532-b、化合物PP0534-b和化合物PP0536-b后,使用THF代替NMP作为反应溶剂,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0530-c、化合物PP0532-c、化合物PP0534-c和化合物PP0536-c。在通过使2-丙烯-1-醇代替3-氟丙烷-1-醇进行反应,以与化合物PP0524-d相同的方式获得树脂负载的化合物PP0530-d、化合物PP0532-d、化合物PP0534-d和化合物PP0536-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0530-e、化合物PP0532-e、化合物PP0534-e和化合物PP0536-e。根据基本路线进行后续肽延伸,以得到树脂负载的化合物PP0530-f、化合物PP0532-f、化合物PP0534-f和化合物PP0536-f。以与化合物PP0529-g相同的方式获得树脂负载的化合物PP0530-g、化合物PP0532-g、化合物PP0534-g和化合物PP0536-g。

[2904] 根据基本路线进行从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到化合物PP0531、化合物PP0533、化合物PP0535和化合物PP0537。LC/MS数据提供在表36中。另外,使用粗产物阶段单独合成的化合物PP0531、化合物PP0533、化合物PP0535和化合物PP0537,以与化合物PP0529相同的方式获得化合物PP0530、化合物PP0532、化合物PP0534和化合物PP0536。LC/MS数据提供在表36中。

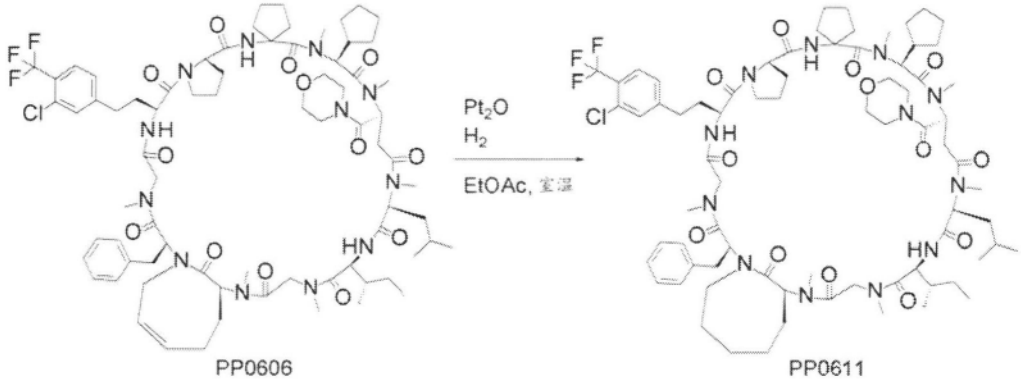
[2905] 1-6-7.经由在树脂上通过Mitsunobu反应进行的N-烷基化和烯烃复分解反应进行的肽合成

[2906] 化合物PP0606和PP0611的合成

[2907] 根据以下方案制备化合物PP0606和PP0611。



[2908]



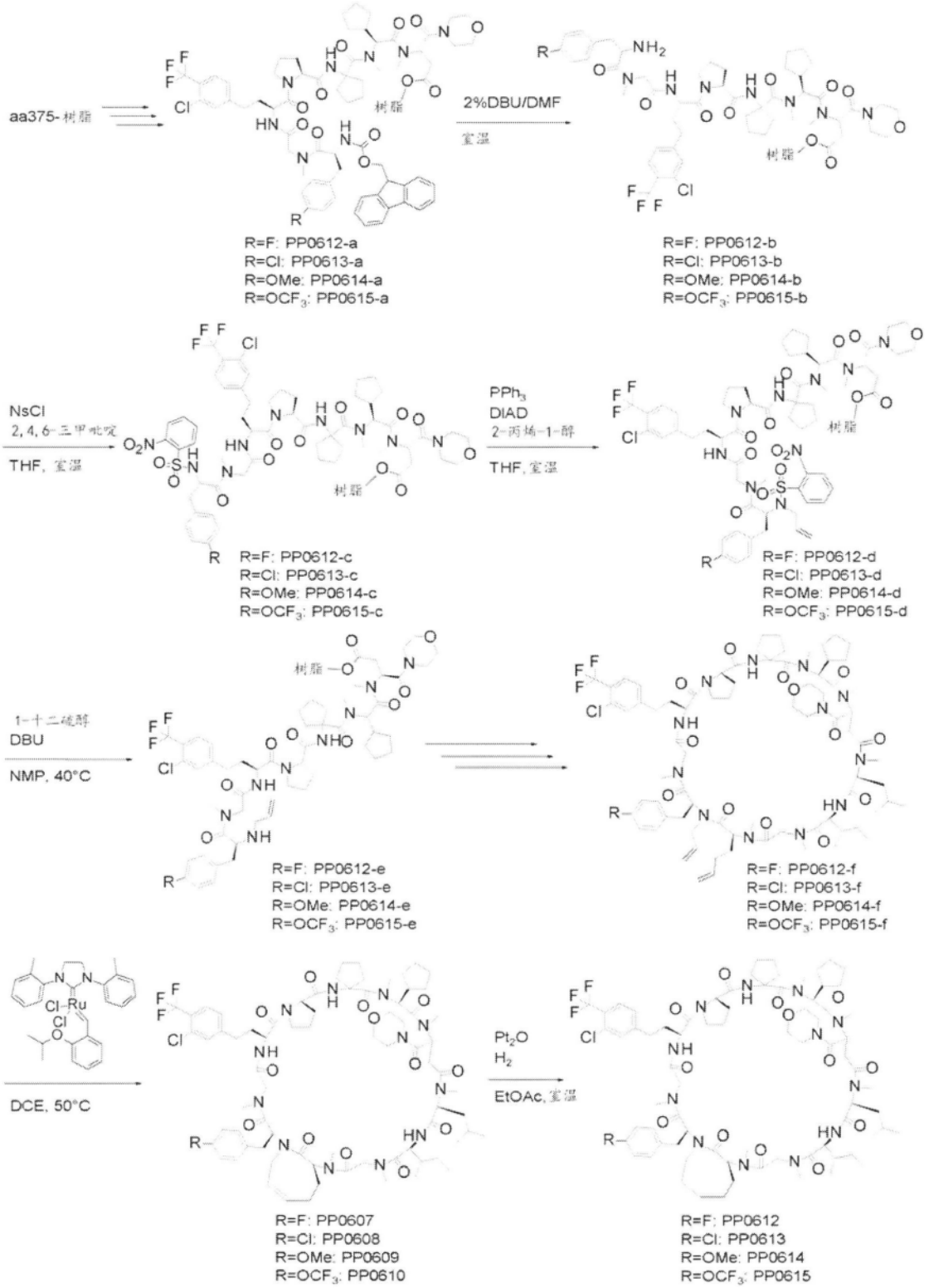
[2909] 将使用化合物aa375-树脂作为原料获得的PP0599(25mg,0.017mmol)和Stewart-Grubbs催化剂(2.4mg,0.0042mmol)溶解于DCE(1.5mL)中,并在脱气操作后,将混合物在氮气氛中于50℃搅拌16小时。

[2910] 添加Stewart-Grubbs催化剂(2.4mg,0.0042mmol),并在脱气操作后,将混合物在氮气氛中于50℃再搅拌20小时,且然后在减压下蒸馏出溶剂。将其通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0606(4.1mg,17%)。LC/MS数据提供在表36中。将化合物PP0606(3.6mg,0.0024mmol)溶解于乙酸乙酯(1mL)中,添加氧化铂(IV)(0.28mg,0.0012mmol),并将该混合物在氢气氛中于室温搅拌5小时。滤出氧化铂(IV),并在减压下蒸馏出溶剂。将所得粗产物通过反相色谱法(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到化合物PP0611(1.9mg,53%)。LC/MS数据提供在表36中。

[2911] 化合物PP0607至0610和PP0612至0615的合成

[2912] 根据以下方案合成化合物PP0607至0610和PP0612至0615。

[2913]



[2914] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0612-a、化合物PP0613-a、化合物PP0614-a和化合物PP0615-a。

[2915] 在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0612-b、化合物PP0613-b、化合物PP0614-b和化合物PP0615-b后,使用THF代替NMP作为反应溶剂,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0612-c、化合物PP0613-c、化合

物PP0614-c和化合物PP0615-c。在通过使2-丙烯-1-醇代替3-氟丙烷-1-醇进行反应,以与化合物PP0524-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0612-d、化合物PP0613-d、化合物PP0614-d和化合物PP0615-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0612-e、化合物PP0613-e、化合物PP0614-e和化合物PP0615-e。

[2916] 根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到化合物PP0612-f、化合物PP0613-f、化合物PP0614-f和化合物PP0615-f。以与化合物PP0606的合成相同的方式获得化合物PP0607、化合物PP0608、化合物PP0609和化合物PP0610。表30中提供了以量计的产量和以百分比计的产率。LC/MS数据提供在表36中。

[2917] [表30]

[2918]

原料	预期产物	R	产量	产量
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%

[2919] 另外,以与化合物PP0611的合成相同的方式获得化合物PP0612、化合物PP0613、化合物PP0614和化合物PP0615。表31中提供了以量计的产量和以百分比计的产率。LC/MS数据提供在表36中。

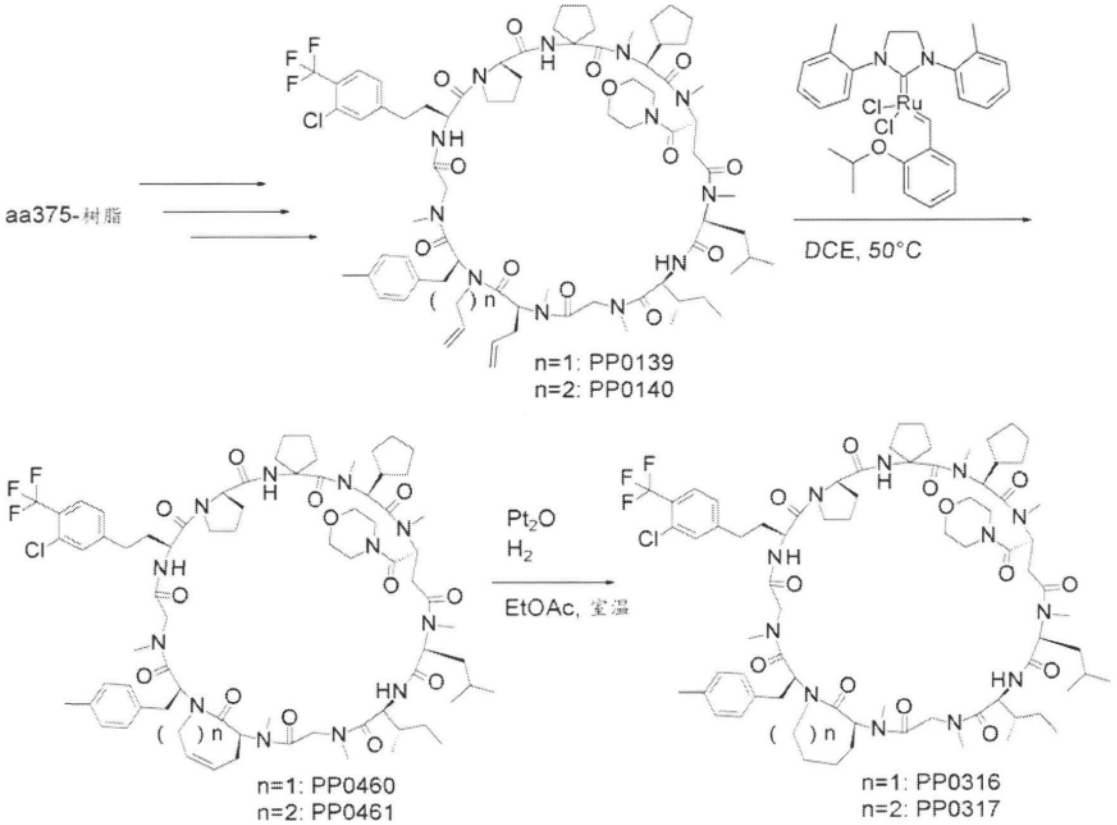
[2920] [表31]

[2921]

原料	预期产物	R	产量	产量
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%

[2922] 化合物PP0316、化合物PP0317、化合物PP0460和化合物PP0461的合成

[2923] 根据以下方案合成化合物PP0316、化合物PP0317、化合物PP0460和化合物PP0461。



[2924] 使用由化合物aa375-树脂获得的PP0139和PP140作为原料,以与化合物PP0606的合成相同的方式获得化合物PP0460和化合物PP0461。表32中提供了以量计的产量和以百分比计的产率。LC/MS数据提供在表36中。

[2925] [表32]

原料	预期产物	n	产量	产量
化合物0139	化合物0460	1	80mg	58%
化合物0140	化合物0461	2	32mg	24%

[2926] 此外,以与化合物PP0611的合成相同的方式获得化合物PP0316和化合物PP0317。表33中提供了以量计的产量和以百分比计的产率。LC/MS数据提供在表36中。

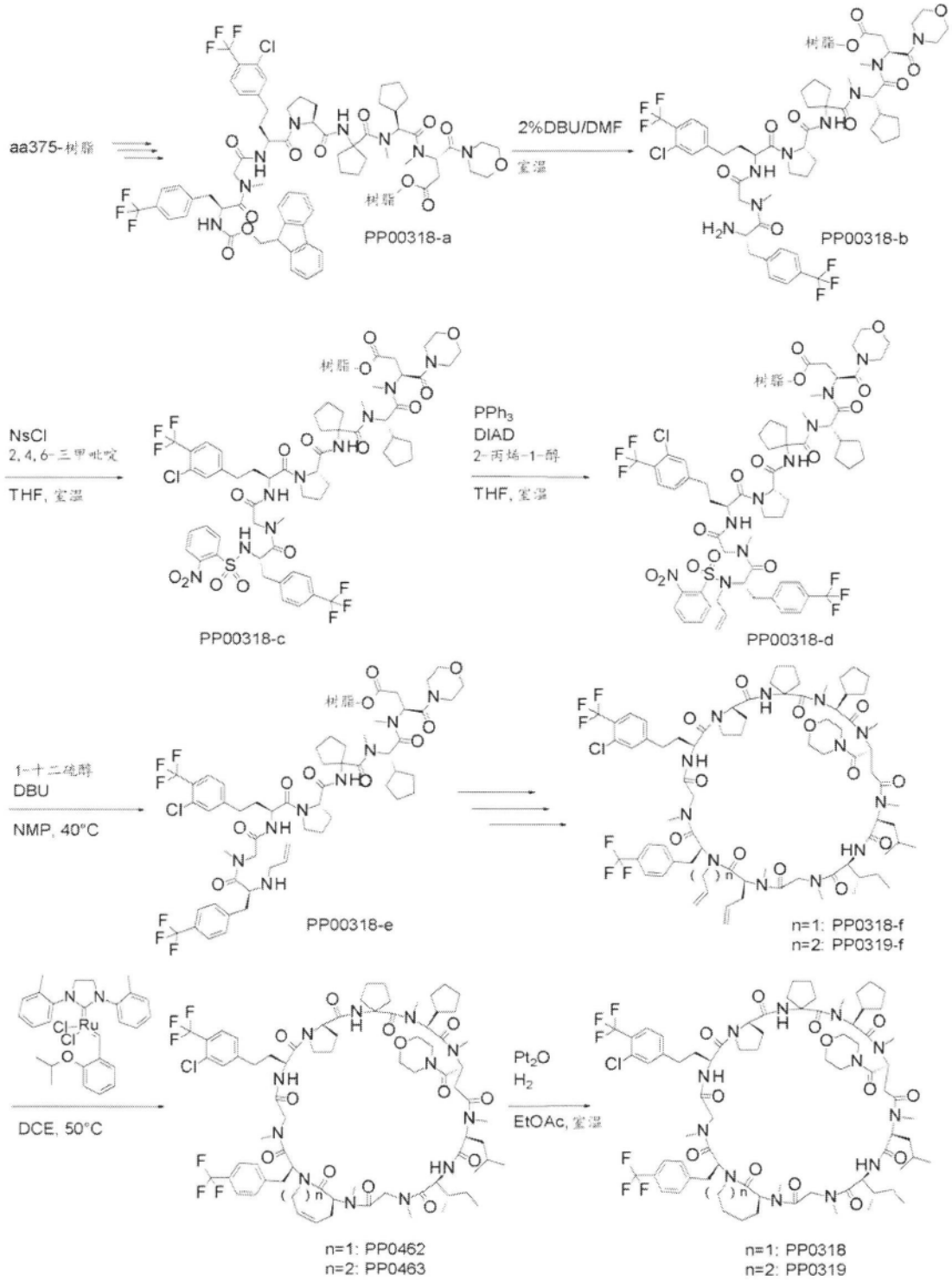
[2927] [表33]

原料	预期产物	n	产量	产量
化合物0460	化合物0316	1	60mg	80%
化合物0461	化合物0317	2	18mg	64%

[2928] 化合物PP0318、化合物PP0319、化合物PP0462和化合物PP0463的合成

[2929] 根据以下方案合成化合物PP0318、化合物PP0319、化合物PP0462和化合物PP0463。

[2930]



[2931] 使用化合物aa375-树脂作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到树脂负载的化合物PP0318-a。

[2932] 在以与化合物PP0055-b的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0318-b后,使用THF代替NMP作为反应溶剂,以与化合物PP0055-c的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0318-c。在通过使2-丙烯-1-醇代替3-氟丙烷-1-醇进行反应,以与化合物PP0524-d的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0318-d后,以与化合物PP0055-e的合成相同的方式获得树脂负载的化合物PP0318-e。

[2933] 根据基本路线进行肽延伸、从树脂裂解、环化和纯化的后续步骤,以得到化合物PP0318-f和化合物PP0319-f。以与化合物PP0606的合成相同的方式获得化合物PP0462和化合物PP0463。表34中提供了以量计的产量和以百分比计的产率。LC/MS数据提供在表36中。

[2934] [表34]

[2935]

原料	预期产物	n	产量	产量
化合物0318-f	化合物0462	1	59mg	76%
化合物0319-f	化合物0463	2	18mg	23%

[2936] 此外,以与化合物PP0611的合成相同的方式获得化合物PP0318和化合物PP0319。表35中提供了以量计的产量和以百分比计的产率。LC/MS数据提供在表36中。

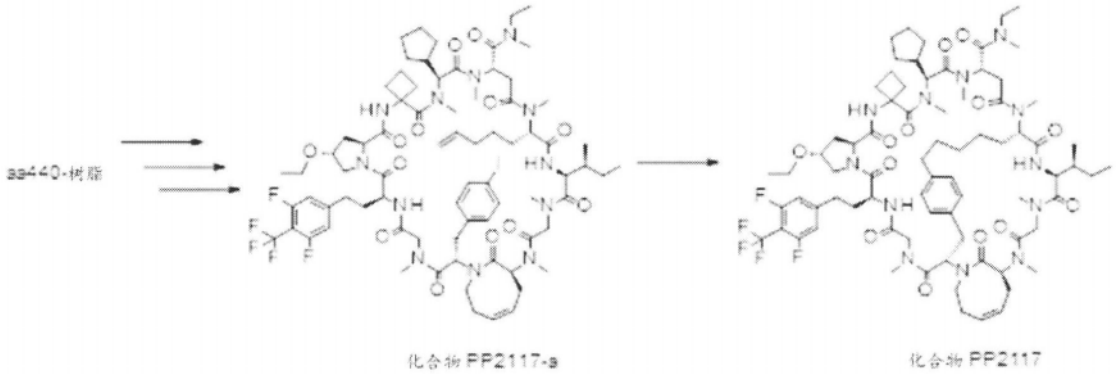
[2937] [表35]

[2938]

原料	预期产物	n	产量	产量
化合物0462	化合物0318	1	46mg	81%
化合物0463	化合物0319	2	10mg	65%

[2939] 1-6-8.通过硼氢化反应和Suzuki偶联进行的肽修饰

[2940] 化合物PP2117的合成

[2941] 

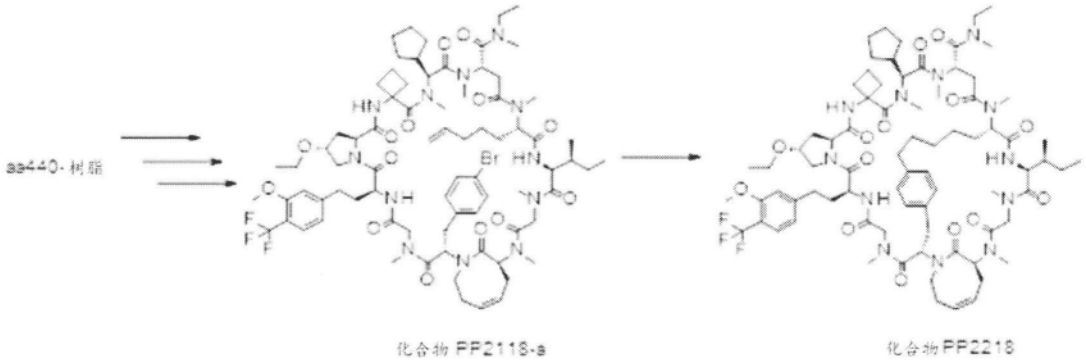
[2942] 使用化合物aa440-树脂(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-MeNEt)作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2117-a。将9-BBN的THF溶液(0.5M,240μL,120μmol)添加至化合物PP2117-a(12.4mg,7.67μmol)中,并将混合物在氮气氛中搅拌1.5小时。将所得反应溶液用THF(500μL)稀释,然后添加水(4μL,222μmol)、cataCXium A Pd G4(CAS编号2230788-67-5,2.7mg,3.64μmol)和2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(131μL,110μmol),并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌1小时。在冷却至室温后,将反应溶液分为两半,添加2%N-乙酰半胱氨酸水溶液(100μL)或10%二硫苏糖醇水溶液(100μL),将混合物搅拌1小时,将反应溶液通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液,然后含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化两次,并且合并级分以得到PP2117(3.2mg,6.1%)。

[2943] LCMS(ESI)m/z=1492(M+H)+

[2944] 保留时间:0.56分钟(分析条件SQDFA50)

[2945] 化合物PP2118的合成

[2946] 根据以下方案进行PP2118的合成。

[2947] 

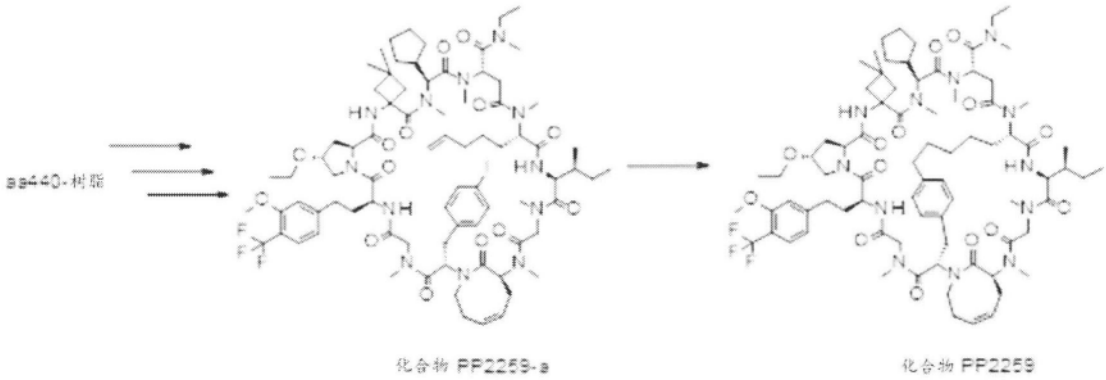
[2948] 使用化合物aa440-树脂(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-MeNEt)作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2118-a。将9-BBN的THF溶液(0.5M,240μL,120μmol)添加至化合物PP2118-a(12.1mg,7.70μmol)中,并将混合物在氮气氛中搅拌1.5小时。将所得反应溶液用THF(500μL)稀释,然后添加水(4μL,222μmol)、cataCXium Pd G4(CAS编号2230788-67-5,2.7mg,3.64μmol)和2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(131μL,110μmol),并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌1小时。在冷却至室温后,将反应溶液分为两半,添加2%N-乙酰半胱氨酸水溶液(100μL)或10%二硫苏糖醇水溶液(100μL),将混合物搅拌1小时,将反应溶液通过反相HPLC(甲醇/50mM乙酸铵水溶液,然后含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化两次,并且合并级分以得到PP2118(3.2mg,6.1%)。

[2949] LCMS(ESI)m/z=1486(M+H)+

[2950] 保留时间:0.53分钟(分析条件SQDFA50)

[2951] 化合物PP2259的合成

[2952] 根据以下方案进行PP2259的合成。

[2953] 

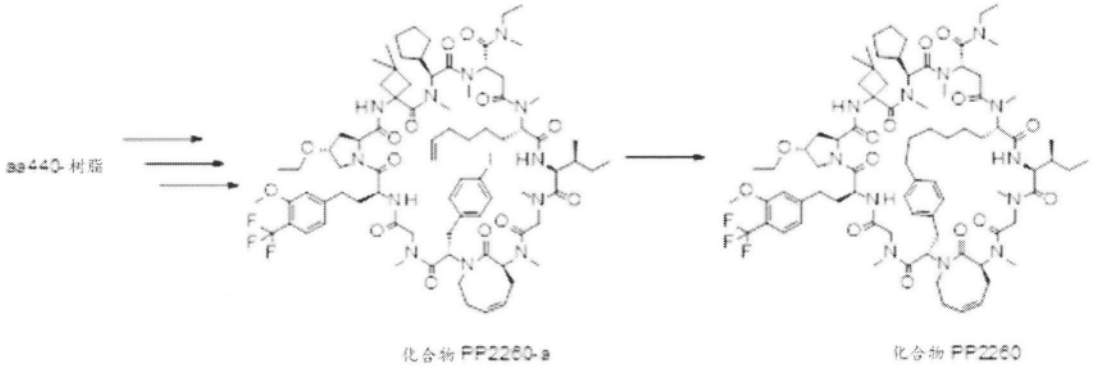
[2954] 使用化合物aa440-树脂(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-MeNEt)作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2259-a。将所得化合物与甲苯(1mL)共沸两次。将9-BBN的THF溶液(0.1M,137μL,137μmol,2eq)添加至与甲苯共沸的化合物PP2259-a(11.2mg,6.83μmol)中,并将混合物在氮气氛中搅拌1小时。将所得反应溶液用THF(500μL)稀释,然后添加水(4μL,222μmol,30eq)、[1,1′-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(2.3mg,3.5μmol,0.5eq)和2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(13μL,110μmol,15eq),并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌1小时。在将混合物冷却至室温后,添加2%N-乙酰半胱氨酸水溶液(200μL),将混合物搅拌1小时,然后将反应溶液通过反相HPLC(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到PP2259(4.2mg,7.9%)。

[2955] LCMS(ESI)m/z＝1514(M+H)+

[2956] 保留时间:0.62分钟(分析条件SQDFA50)

[2957] 化合物PP2260的合成

[2958] 根据以下方案进行PP2260的合成。

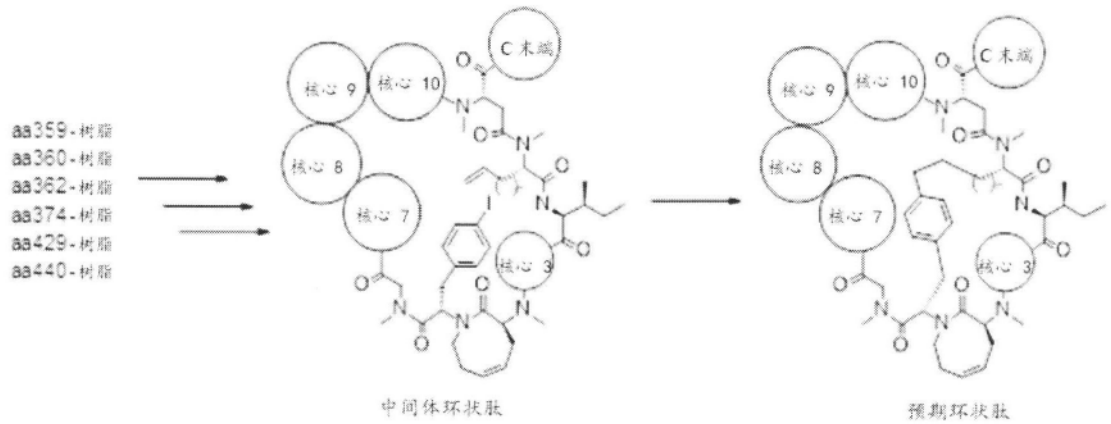
[2959] 

[2960] 使用化合物aa440-树脂(Fmoc-MeGly(cPent)-MeAsp(O-Trt(2-Cl)树脂)-MeNEt)作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到化合物PP2260-a。将所得化合物与甲苯(1mL)共沸两次。将9-BBN的THF溶液(0.1M,143μL,143μmol,2eq)添加至与甲苯共沸的化合物PP2260-a(11.8mg,7.14μmol)中,并将混合物在氮气氛中搅拌1小时。将所得反应溶液用THF(500μL)稀释,然后添加水(4μL,222μmol,30eq)、cataCXium Pd G4(CAS编号2230788-67-5,2.7mg,3.6μmol,0.5eq)和2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(13μL,110μmol,15eq),并将混合物在氮气氛中于60℃搅拌1小时。在将混合物冷却至室温后,添加10%二硫苏糖醇水溶液(200μL),将混合物搅拌1小时,将反应溶液通过反相HPLC(含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水)纯化,以得到PP2260(4.1mg,7.6%)。

[2961] LCMS(ESI)m/z＝1528(M+H)+

[2962] 保留时间:0.67分钟(分析条件SQDFA50)

[2963] 使用化合物aa359-树脂、aa360-树脂、aa362-树脂、aa374-树脂、aa429-树脂和aa440-树脂中的任一种作为原料,通过本实例中描述的基本肽合成方法进行肽合成,以得到作为中间体的环状肽。使用所得中间肽,通过使MeAlgly、MeAhxe(2)、MeAhpe(2)、MeAocte(2)和MeAnone(2)中任一者的侧链部分与丁烯基Phe(4-I)的碘化物部分反应,以与化合物PP2259的合成相同的方式生产表35-1所示的化合物。通过反相HPLC纯化(甲醇/50mM乙酸铵水溶液或含0.1%甲酸的乙腈/含0.1%甲酸的蒸馏水,或两者(如果需要))进行纯化。表35-2中提供了预期产物和产量/产率(量/百分比)。表36中提供了LC/MS数据。

[2964] 

[2965] [表35-1]

[2966]

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	C末端
PP2117	MeAhpe(2)	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3S-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-CF3-3S-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-CF3-3S-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)	MeNval(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)	MeNval(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)	MeNval(3-Et)	MeAsp2	NMe2
PP3063	MeAlgly	Ile	MeGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(nPr)	cVal(3-Me2)	MeNval(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	MeAocte(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	MeAocte(2)	Ile	cPrGly	MeAlgly	ButenylPhe(4-CH=CH2)	MeGly	Hph(4-CF3-3-OMe)	Hyp(Et)	cVal(3-Me2)	MeGly(cPent)	MeAsp2	NMe2
PP3071	MeAocte(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	MeAocte(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

[2967] [表35-2]

[2968]

ID	产量(mg)	产率(%)
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

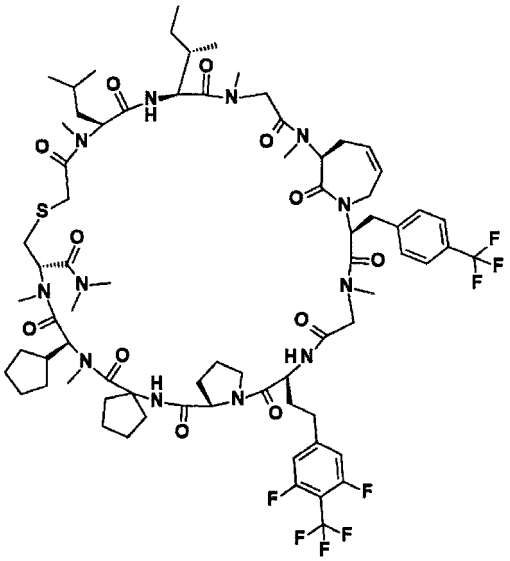
[2969] 1-6-9.在主链结构中具有硫醚基团的环状肽的合成

[2970] 化合物PP3108和化合物PP3109的合成

[2971] 在化合物PP3108和化合物PP3109的合成中,使用化合物aa439-树脂(0.336mmol/g,100mg)作为原料,并且使用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和Fmoc-MeLeu-OH。进行通过本实例中描述的基本Fmoc方法进行的肽延伸反应,从树脂裂解延伸的肽,环化裂解的肽(使用(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳鎓六氟磷酸盐(COMU)作为环状试剂)以及纯化环状肽,以得到预期化合物PP3108(4.9mg,9.8%)和化合物PP3109(5.6mg,11%)。

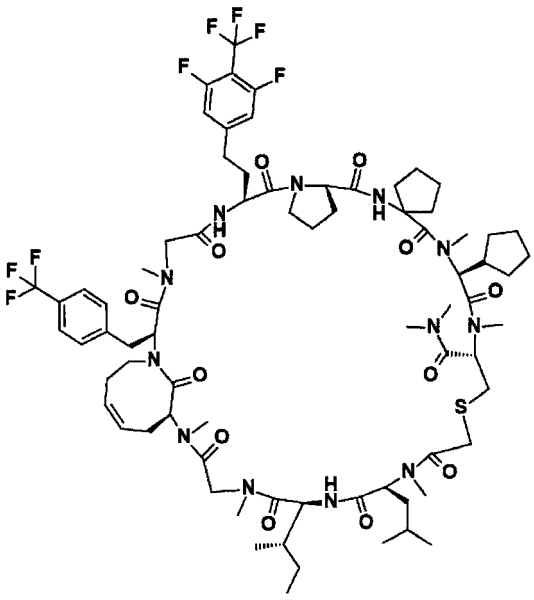
[2972] 化合物PP3108

[2973] 

[2974] LCMS(ESI)m/z=1534.2(M-H)-

[2975] 保留时间:5.989分钟(分析条件SSC-FA-02)

[2976] 化合物PP3109

[2977] 

[2978] LCMS(ESI)m/z=1548.0(M-H)-

[2979] 保留时间:6.083分钟(分析条件SSC-FA-02)

[2980] 在表36的测量条件中,FA表示SSC-FA-02/03,并且AA表示SSC-AA-02/03。

[2981] [表36]

[2982]

化合物编号	分析条件	保留时间(min)	MS实测值(m/z)	MS 极性
PP0001	FA	5.285	1462.1	(M-H)-
PP0002	FA	5.776	1530.1	(M-H)-
PP0003	FA	5.504	1441.6	(M+H)+
PP0004	FA	5.528	1476.2	(M-H)-
PP0006	AA	7.936	1489.9	(M-H)-
PP0007	FA	5.081	1435.6	(M+H)+
PP0011	FA	5.204	1449.6	(M+H)+
PP0013	FA	5.120	1491.9	(M-H)-
PP0014	AA	7.951	1521.7	(M+H)+
PP0015	FA	5.405	1451.7	(M+H)+
PP0016	FA	5.643	1465.7	(M+H)+
PP0018	FA	5.321	1437.6	(M+H)+
PP0019	FA	5.552	1451.6	(M+H)+
PP0020	AA	7.809	1464.1	(M-H)-
PP0021	FA	6.133	1478.0	(M-H)-
PP0022	FA	5.495	1450.1	(M-H)-
PP0023	FA	5.713	1505.5	(M+H)+
PP0024	FA	5.419	1413.6	(M-H)-
PP0025	FA	5.555	1450.0	(M-H)-
PP0027	FA	5.724	1464.1	(M-H)-
PP0028	FA	5.736	1464.1	(M-H)-
PP0029	AA	7.771	1464.1	(M-H)-
PP0030	FA	5.965	1477.8	(M-H)-
PP0031	FA	4.945	1407.6	(M-H)-
PP0032	FA	5.312	1477.5	(M+H)+
PP0037	FA	5.348	1467.6	(M+H)+
PP0039	FA	5.147	1423.6	(M+H)+
PP0041	FA	4.941	1484.8	(M+NH4)+
PP0042	FA	5.616	1493.8	(M-H)-
PP0043	FA	5.561	1438.0	(M-H)-
PP0044	FA	5.277	1425.6	(M+H)+
PP0045	FA	5.445	1438.1	(M-H)-
PP0047	FA	6.448	1437.8	(M-H)-
PP0048	FA	6.757	1452.1	(M-H)-
PP0049	FA	6.228	1413.7	(M+H)+
PP0050	FA	6.381	1444.8	(M+NH4)+
PP0051	FA	5.737	1475.8	(M-H)-
PP0052	FA	5.991	1491.9	(M+H)+

化合物编号	分析条件	保留时间(min)	MS实测值(m/z)	MS 极性
PP0053	FA	6.075	1545.8	(M+H)+
PP0054	FA	6.159	1454.1	(M-H)-
PP0055	FA	6.308	1505.7	(M+H)+
PP0056	FA	6.341	1504.2	(M-H)-
PP0057	FA	6.084	1502.1	(M-H)-
PP0058	FA	6.216	1504.2	(M-H)-
PP0059	FA	5.764	1464.1	(M-H)-
PP0060	FA	5.987	1518.0	(M-H)-
PP0061	FA	5.720	1429.6	(M+H)+
PP0062	AA	7.943	1478.0	(M-H)-
PP0063	FA	5.964	1478.0	(M-H)-
PP0064	AA	7.836	1499.7	(M+Na)+
PP0065	FA	6.012	1477.8	(M-H)-
PP0066	AA	7.939	1479.7	(M+H)+
PP0067	FA	6.075	1576.2	(M-H)-
PP0068	AA	7.907	1550.1	(M-H)-
PP0069	FA	6.248	1492.0	(M-H)-
PP0070	FA	6.247	1515.8	(M-H)-
PP0071	AA	7.843	1494.5	(M+NH4)+
PP0076	FA	5.551	1489.9	(M-H)-
PP0077	AA	8.029	1569.8	(M-H)-
PP0078	FA	5.900	1548.7	(M+NH4)+
PP0083	AA	8.248	1516.2	(M-H)-
PP0084	FA	6.924	1529.8	(M-H)-
PP0085	FA	7.169	1544.2	(M-H)-
PP0086	FA	6.733	1518.0	(M-H)-
PP0087	FA	6.975	1532.3	(M-H)-
PP0088	FA	5.955	1489.7	(M+H)+
PP0089	FA	6.247	1502.1	(M-H)-
PP0090	FA	5.647	1487.7	(M+H)+
PP0091	FA	6.411	1544.1	(M-H)-
PP0092	FA	5.812	1506.1	(M-H)-
PP0093	FA	5.817	1520.2	(M-H)-
PP0094	AA	7.721	1488.0	(M+Na)+
PP0095	FA	6.296	1491.6	(M+H)+
PP0096	FA	6.504	1504.2	(M-H)-
PP0097	FA	6.749	1518.2	(M-H)-
PP0098	FA	6.475	1492.2	(M-H)-

[2983]

PP0099	FA	6.683	1506.0	(M-H)-
PP0100	FA	5.744	1463.7	(M+H)+
PP0101	FA	6.005	1476.0	(M-H)-
PP0102	FA	5.665	1459.7	(M-H)-
PP0103	FA	6.069	1518.1	(M-H)-
PP0104	FA	5.677	1480.2	(M-H)-
PP0105	FA	5.668	1495.7	(M+H)+
PP0106	FA	6.533	1558.1	(M-H)-
PP0107	FA	6.641	1559.6	(M+H)+
PP0108	FA	6.367	1556.1	(M-H)-
PP0109	FA	6.769	1570.2	(M-H)-
PP0110	FA	7.056	1583.7	(M-H)-
PP0112	FA	6.804	1572.2	(M-H)-
PP0113	FA	7.039	1586.1	(M-H)-
PP0114	AA	7.827	1544.1	(M+H)+
PP0115	FA	6.373	1558.1	(M+H)+
PP0116	FA	5.773	1540.2	(M-H)-
PP0117	FA	6.544	1597.7	(M-H)-
PP0118	FA	5.996	1562.1	(M+H)+
PP0119	AA	7.784	1575.8	(M+H)+
PP0120	FA	6.407	1531.8	(M-H)-
PP0121	FA	6.313	1532.1	(M-H)-
PP0122	FA	6.216	1532.1	(M+H)+
PP0123	FA	6.496	1546.1	(M+H)+
PP0124	FA	6.692	1558.2	(M-H)-
PP0126	FA	6.635	1547.7	(M+H)+
PP0127	FA	6.827	1560.1	(M-H)-
PP0128	FA	5.949	1534.7	(M+NH4)+
PP0129	FA	6.199	1529.9	(M-H)-
PP0130	FA	5.883	1513.9	(M-H)-
PP0131	FA	6.232	1573.6	(M+H)+
PP0132	FA	5.921	1533.9	(M-H)-
PP0133	FA	5.917	1547.7	(M-H)-
PP0134	FA	5.900	1505.9	(M-H)-
PP0135	FA	5.693	1481.7	(M+H)+
PP0136	AA	8.043	1560.2	(M-H)-
PP0137	FA	6.304	1534.2	(M-H)-
PP0138	FA	6.353	1504.2	(M-H)-
PP0139	FA	6.477	1502.2	(M-H)-
PP0140	FA	6.779	1516.2	(M-H)-
PP0141	FA	6.465	1557.8	(M-H)-
PP0144	FA	6.033	1505.9	(M-H)-
PP0145	FA	6.329	1532.1	(M-H)-

PP0146	FA	6.016	1505.6	(M+H)+
PP0148	FA	6.403	1532.2	(M-H)-
PP0149	FA	6.144	1545.7	(M+H)+
PP0150	FA	6.085	1477.7	(M-H)-
PP0151	AA	8.072	1581.6	(M+Na)+
PP0152	FA	6.677	1558.0	(M-H)-
PP0153	FA	6.077	1542.0	(M+Na)+
PP0154	AA	7.933	1530.1	(M-H)-
PP0155	FA	5.944	1506.1	(M+H)+
PP0156	FA	5.841	1532.1	(M+H)+
PP0158	FA	6.103	1530.1	(M-H)-
PP0162	FA	6.537	1558.0	(M-H)-
PP0165	FA	6.257	1544.0	(M-H)-
PP0166	FA	6.159	1555.7	(M-H)-
PP0168	FA	6.028	1542.0	(M-H)-
PP0169	FA	6.089	1475.9	(M-H)-
PP0170	FA	6.245	1520.8	(M+NH4)+
PP0171	FA	6.748	1534.7	(M+NH4)+
PP0172	FA	6.028	1488.1	(M-H)-
PP0173	AA	7.937	1543.7	(M-H)-
PP0174	FA	5.992	1522.8	(M+NH4)+
PP0175	FA	5.095	1574.7	(M+H)+
PP0176	FA	7.011	1531.7	(M+H)+
PP0177	FA	6.711	1530.0	(M-H)-
PP0178	FA	6.243	1502.0	(M-H)-
PP0179	FA	6.432	1527.9	(M-H)-
PP0180	FA	6.949	1542.0	(M-H)-
PP0181	FA	6.175	1513.7	(M-H)-
PP0182	FA	6.381	1570.2	(M-H)-
PP0183	FA	6.085	1530.1	(M-H)-
PP0184	AA	7.676	1599.0	(M-H)-
PP0185	AA	8.483	1557.7	(M+H)+
PP0186	FA	6.943	1556.0	(M-H)-
PP0187	FA	5.819	1543.7	(M-H)-
PP0188	FA	5.935	1515.9	(M-H)-
PP0189	FA	5.872	1503.9	(M-H)-
PP0190	FA	5.705	1491.6	(M+H)+
PP0191	FA	5.912	1570.1	(M-H)-
PP0192	FA	6.140	1543.9	(M+H)+
PP0193	FA	5.992	1529.9	(M-H)-
PP0194	FA	5.827	1516.1	(M-H)-
PP0195	FA	6.177	1553.7	(M-H)-
PP0196	FA	6.276	1581.6	(M+H)+

[2984]

PP0197	AA	7.636	1527.8	(M+Na)+
PP0198	FA	6.024	1529.9	(M-H)-
PP0199	FA	5.963	1581.8	(M+H)+
PP0200	FA	6.084	1551.9	(M-H)-
PP0201	FA	6.023	1542.1	(M+H)+
PP0202	FA	5.849	1527.6	(M+H)+
PP0203	FA	6.061	1606.1	(M-H)-
PP0204	FA	6.271	1578.1	(M-H)-
PP0205	FA	6.149	1567.6	(M+H)+
PP0206	FA	5.999	1553.6	(M+H)+
PP0207	FA	6.007	1541.9	(M+H)+
PP0208	FA	6.131	1566.0	(M-H)-
PP0209	FA	7.039	1620.2	(M-H)-
PP0210	FA	5.409	1435.6	(M-H)-
PP0211	FA	5.681	1451.6	(M+H)+
PP0212	FA	5.231	1439.9	(M-H)-
PP0213	FA	5.441	1454.0	(M-H)-
PP0214	FA	5.708	1467.9	(M-H)-
PP0215	FA	5.587	1463.6	(M+H)+
PP0216	FA	5.899	1477.6	(M+H)+
PP0217	FA	5.273	1466.1	(M-H)-
PP0218	FA	5.584	1480.2	(M-H)-
PP0219	FA	5.880	1493.7	(M-H)-
PP0220	FA	5.635	1503.6	(M+H)+
PP0221	FA	5.637	1504.2	(M-H)-
PP0222	FA	6.216	1545.7	(M+H)+
PP0223	FA	5.836	1497.6	(M+H)+
PP0224	FA	5.973	1515.7	(M-H)-
PP0225	FA	5.960	1518.0	(M-H)-
PP0226	FA	6.484	1559.8	(M+H)+
PP0227	AA	7.968	1534.0	(M+Na)+
PP0228	FA	6.308	1589.9	(M+H)+
PP0229	FA	5.677	1491.6	(M+H)+
PP0230	FA	5.788	1493.6	(M+H)+
PP0231	FA	6.372	1531.7	(M-H)-
PP0232	FA	6.023	1484.0	(M-H)-
PP0233	FA	6.161	1564.1	(M+H)+
PP0234	FA	5.388	1477.6	(M+H)+
PP0235	FA	5.511	1479.8	(M+H)+
PP0236	FA	6.101	1517.7	(M-H)-
PP0237	AA	7.677	1493.7	(M+Na)+
PP0238	FA	5.729	1560.2	(M-H)-
PP0239	FA	5.512	1562.1	(M+H)+
PP0240	FA	5.587	1533.7	(M-H)-
PP0241	FA	5.384	1534.1	(M-H)-
PP0242	FA	6.333	1588.2	(M-H)-
PP0243	AA	8.097	1563.7	(M+H)+
PP0244	AA	7.768	1496.2	(M-H)-
PP0245	FA	6.284	1599.7	(M+H)+
PP0246	FA	5.897	1598.2	(M-H)-
PP0247	AA	7.775	1517.6	(M+H)+
PP0248	FA	5.639	1489.9	(M-H)-
PP0249	FA	5.896	1545.6	(M+H)+
PP0250	FA	5.859	1517.6	(M+H)+
PP0251	FA	5.996	1529.7	(M-H)-
PP0252	FA	6.333	1544.2	(M-H)-
PP0253	FA	6.479	1547.9	(M+H)+
PP0254	FA	6.025	1543.0	(M-H)-
PP0256	FA	6.420	1559.7	(M+H)+
PP0257	FA	6.197	1544.1	(M-H)-
PP0258	FA	6.204	1545.6	(M+H)+
PP0259	AA	7.921	1545.9	(M+H)+
PP0260	FA	5.899	1505.6	(M+H)+
PP0261	AA	8.028	1546.1	(M+H)+
PP0262	FA	5.775	1547.7	(M-H)-
PP0263	FA	6.343	1532.1	(M-H)-
PP0264	FA	6.232	1569.6	(M+H)+
PP0265	FA	5.860	1533.7	(M-H)-
PP0266	FA	5.788	1510.6	(M+NH4)+
PP0267	FA	6.143	1522.1	(M+H)+
PP0268	FA	5.909	1542.0	(M-H)-
PP0269	FA	5.763	1516.1	(M-H)-
PP0270	FA	5.991	1571.6	(M+H)+
PP0271	FA	5.983	1543.6	(M+H)+
PP0272	FA	6.127	1556.2	(M-H)-
PP0273	FA	6.020	1556.0	(M-H)-
PP0274	FA	6.303	1558.2	(M-H)-
PP0275	FA	5.851	1556.6	(M+H)+
PP0276	FA	6.281	1541.9	(M-H)-
PP0277	FA	6.431	1570.0	(M-H)-
PP0278	FA	6.189	1555.9	(M-H)-
PP0279	FA	6.105	1557.7	(M+H)+
PP0281	FA	6.055	1529.7	(M-H)-
PP0282	FA	6.295	1570.0	(M-H)-
PP0283	FA	5.912	1574.0	(M-H)-
PP0284	FA	6.445	1559.6	(M+H)+

[2985]

PP0285	FA	6.371	1617.4	(M+Na)+
PP0286	FA	6.084	1561.6	(M+H)+
PP0287	FA	6.023	1518.0	(M-H)-
PP0288	FA	6.363	1546.0	(M-H)-
PP0289	FA	6.003	1529.9	(M-H)-
PP0290	FA	5.833	1522.7	(M+NH4)+
PP0291	FA	6.085	1557.9	(M-H)-
PP0292	FA	6.072	1529.7	(M-H)-
PP0293	FA	6.247	1543.7	(M-H)-
PP0294	FA	6.168	1518.1	(M-H)-
PP0295	FA	6.548	1558.2	(M-H)-
PP0296	FA	6.023	1562.2	(M-H)-
PP0297	FA	6.588	1545.8	(M-H)-
PP0298	FA	6.540	1582.0	(M-H)-
PP0299	FA	6.165	1548.0	(M-H)-
PP0300	FA	6.057	1506.1	(M-H)-
PP0301	FA	6.372	1536.1	(M+H)+
PP0302	FA	5.845	1529.6	(M+H)+
PP0303	FA	5.631	1501.9	(M-H)-
PP0304	FA	5.873	1557.6	(M+H)+
PP0305	FA	5.871	1528.1	(M-H)-
PP0306	FA	6.072	1541.7	(M-H)-
PP0307	FA	5.880	1515.7	(M-H)-
PP0308	FA	6.325	1557.6	(M+H)+
PP0309	FA	5.909	1561.6	(M+H)+
PP0310	FA	6.143	1573.8	(M-H)-
PP0311	FA	6.369	1544.1	(M-H)-
PP0312	FA	6.325	1582.1	(M+H)+
PP0313	FA	5.927	1545.7	(M-H)-
PP0314	FA	5.848	1504.1	(M-H)-
PP0315	FA	6.211	1533.6	(M+H)+
PP0316	FA	5.553	1477.7	(M+H)+
PP0317	FA	6.133	1491.7	(M+H)+
PP0318	FA	5.684	1530.2	(M-H)-
PP0319	FA	6.311	1544.0	(M-H)-
PP0320	FA	5.767	1491.6	(M+H)+
PP0321	FA	6.108	1539.7	(M-H)-
PP0322	FA	5.963	1527.6	(M+H)+
PP0323	FA	5.955	1547.7	(M-H)-
PP0324	FA	5.823	1533.7	(M-H)-
PP0325	FA	5.807	1491.6	(M+H)+
PP0326	FA	5.679	1477.6	(M+H)+
PP0327	AA	7.799	1525.9	(M-H)-
PP0328	FA	5.872	1513.6	(M+H)+
PP0329	FA	5.845	1534.2	(M-H)-
PP0330	FA	5.759	1521.6	(M+H)+
PP0331	FA	6.181	1519.6	(M+H)+
PP0332	FA	6.035	1504.1	(M-H)-
PP0333	AA	7.952	1555.6	(M+H)+
PP0334	FA	6.233	1541.6	(M+H)+
PP0335	FA	6.189	1563.7	(M+H)+
PP0336	FA	6.084	1547.9	(M-H)-
PP0337	FA	5.947	1517.6	(M+H)+
PP0338	FA	5.788	1503.6	(M+H)+
PP0339	FA	6.181	1553.6	(M+H)+
PP0340	FA	6.023	1539.6	(M+H)+
PP0341	FA	6.036	1559.9	(M-H)-
PP0342	FA	5.881	1545.9	(M-H)-
PP0343	FA	5.985	1529.9	(M-H)-
PP0344	FA	5.895	1515.7	(M-H)-
PP0345	FA	6.120	1565.6	(M-H)-
PP0346	FA	6.015	1552.0	(M-H)-
PP0347	FA	6.121	1575.9	(M+H)+
PP0348	FA	6.027	1560.0	(M-H)-
PP0349	FA	5.729	1515.7	(M-H)-
PP0350	FA	5.572	1501.7	(M-H)-
PP0351	FA	5.844	1553.6	(M+H)+
PP0352	FA	5.717	1539.6	(M+H)+
PP0353	FA	5.808	1561.7	(M+H)+
PP0354	AA	7.747	1546.0	(M-H)-
PP0355	FA	5.937	1462.1	(M-H)-
PP0356	FA	5.800	1449.6	(M+H)+
PP0357	FA	6.123	1499.6	(M+H)+
PP0358	AA	7.689	1485.6	(M+H)+
PP0359	FA	6.004	1506.1	(M-H)-
PP0360	FA	5.879	1493.6	(M+H)+
PP0361	FA	5.819	1449.6	(M+H)+
PP0362	FA	5.713	1433.6	(M-H)-
PP0363	FA	6.000	1485.6	(M+H)+
PP0364	FA	5.904	1469.5	(M-H)-
PP0365	FA	5.869	1491.7	(M-H)-
PP0366	FA	5.791	1477.7	(M-H)-
PP0367	FA	6.216	1477.6	(M+H)+
PP0368	FA	6.093	1463.6	(M+H)+
PP0369	FA	6.405	1513.6	(M+H)+
PP0370	FA	6.281	1497.9	(M-H)-

[2986]

PP0371	FA	6.247	1521.7	(M+H)+
PP0372	FA	6.155	1505.7	(M-H)-
PP0373	FA	6.012	1475.6	(M+H)+
PP0374	FA	5.865	1461.6	(M+H)+
PP0375	FA	6.232	1509.9	(M-H)-
PP0376	FA	6.075	1497.5	(M+H)+
PP0377	FA	6.127	1517.7	(M-H)-
PP0378	FA	5.972	1505.6	(M+H)+
PP0379	FA	6.072	1489.6	(M+H)+
PP0380	FA	5.999	1475.6	(M+H)+
PP0381	FA	6.213	1523.9	(M-H)-
PP0382	FA	6.112	1511.6	(M+H)+
PP0383	FA	6.219	1532.0	(M-H)-
PP0384	FA	6.128	1518.2	(M-H)-
PP0385	FA	5.785	1475.6	(M+H)+
PP0386	FA	5.652	1461.6	(M+H)+
PP0387	FA	5.897	1511.5	(M+H)+
PP0388	FA	5.796	1497.5	(M+H)+
PP0389	FA	5.887	1518.1	(M-H)-
PP0390	FA	5.784	1505.8	(M+H)+
PP0391	FA	6.095	1519.8	(M-H)-
PP0392	FA	5.848	1549.6	(M+H)+
PP0393	FA	5.679	1491.6	(M+H)+
PP0394	FA	5.975	1539.7	(M-H)-
PP0395	FA	5.813	1527.6	(M+H)+
PP0396	FA	5.923	1550.1	(M+H)+
PP0397	FA	5.773	1534.0	(M-H)-
PP0398	FA	6.064	1536.9	(M+NH4)+
PP0399	FA	6.321	1568.0	(M-H)-
PP0400	FA	6.177	1554.2	(M-H)-
PP0401	FA	6.113	1562.2	(M-H)-
PP0402	FA	5.827	1516.0	(M-H)-
PP0403	FA	6.164	1565.7	(M-H)-
PP0404	FA	6.005	1553.7	(M+H)+
PP0405	FA	5.977	1561.9	(M+H)+
PP0406	FA	6.013	1574.2	(M-H)-
PP0407	FA	5.537	1534.7	(M+NH4)+
PP0408	FA	5.857	1565.7	(M-H)-
PP0409	FA	5.667	1551.7	(M-H)-
PP0410	FA	5.876	1575.7	(M+H)+
PP0411	FA	5.677	1560.2	(M-H)-
PP0412	FA	5.824	1462.1	(M-H)-
PP0413	FA	6.116	1511.9	(M-H)-
PP0414	FA	5.952	1497.9	(M-H)-
PP0415	FA	6.063	1520.2	(M-H)-
PP0416	FA	5.915	1505.9	(M-H)-
PP0417	FA	5.884	1461.6	(M-H)-
PP0418	FA	5.733	1449.6	(M+H)+
PP0419	FA	6.029	1497.6	(M-H)-
PP0420	FA	5.875	1483.6	(M-H)-
PP0421	FA	5.967	1505.9	(M-H)-
PP0422	FA	5.833	1492.0	(M-H)-
PP0423	FA	6.260	1508.6	(M+NH4)+
PP0424	FA	6.132	1476.1	(M-H)-
PP0425	FA	6.372	1526.0	(M-H)-
PP0426	FA	6.255	1512.0	(M-H)-
PP0427	FA	6.320	1535.6	(M+H)+
PP0428	AA	7.909	1519.7	(M-H)-
PP0429	FA	6.067	1487.9	(M-H)-
PP0430	FA	5.929	1473.9	(M-H)-
PP0431	FA	6.240	1524.1	(M-H)-
PP0432	FA	6.104	1510.0	(M-H)-
PP0433	FA	6.215	1532.0	(M-H)-
PP0434	FA	6.076	1537.2	(M+NH4)+
PP0435	FA	6.024	1487.9	(M-H)-
PP0436	FA	6.268	1537.9	(M-H)-
PP0437	FA	6.144	1523.9	(M-H)-
PP0438	FA	6.263	1546.2	(M-H)-
PP0439	FA	6.137	1534.2	(M+H)+
PP0440	FA	5.816	1488.0	(M-H)-
PP0441	FA	5.639	1473.9	(M-H)-
PP0442	AA	7.711	1524.1	(M-H)-
PP0443	FA	5.765	1509.6	(M-H)-
PP0444	FA	5.948	1532.0	(M-H)-
PP0445	AA	7.707	1519.6	(M+H)+
PP0446	FA	6.288	1547.7	(M+H)+
PP0447	FA	6.169	1534.1	(M+H)+
PP0448	AA	8.045	1531.7	(M-H)-
PP0449	FA	6.089	1517.7	(M-H)-
PP0450	FA	6.512	1561.7	(M+H)+
PP0451	FA	6.408	1547.7	(M+H)+
PP0452	FA	6.423	1558.2	(M-H)-
PP0453	FA	6.251	1543.7	(M-H)-
PP0454	FA	6.301	1573.6	(M+H)+
PP0455	FA	6.227	1558.0	(M-H)-
PP0456	FA	6.077	1558.1	(M-H)-

[2987]

PP0457	FA	6.007	1543.7	(M-H)-
PP0460	FA	5.595	1473.7	(M-H)-
PP0461	FA	5.591	1489.6	(M+H)+
PP0462	FA	5.761	1529.6	(M+H)+
PP0463	FA	5.769	1543.7	(M+H)+
PP0464	AA	7.979	1568.2	(M-H)-
PP0465	FA	6.677	1540.2	(M-H)-
PP0466	FA	6.488	1526.2	(M-H)-
PP0467	AA	8.103	1577.9	(M+H)+
PP0468	FA	6.623	1549.7	(M+H)+
PP0469	FA	6.449	1536.3	(M+H)+
PP0470	FA	5.811	1448.1	(M-H)-
PP0471	FA	5.992	1525.6	(M-H)-
PP0472	FA	6.269	1498.0	(M-H)-
PP0473	FA	6.093	1484.1	(M-H)-
PP0474	FA	5.993	1535.6	(M+H)+
PP0475	FA	6.201	1506.2	(M-H)-
PP0476	FA	6.076	1492.2	(M-H)-
PP0477	FA	6.547	1561.7	(M+H)+
PP0478	AA	8.063	1533.6	(M+H)+
PP0479	FA	6.223	1532.2	(M-H)-
PP0480	FA	6.377	1533.9	(M+H)+
PP0481	FA	6.199	1545.7	(M-H)-
PP0483	FA	6.439	1561.7	(M+H)+
PP0484	FA	6.183	1559.7	(M+H)+
PP0485	FA	6.228	1571.8	(M-H)-
PP0487	FA	5.892	1504.2	(M-H)-
PP0488	FA	6.040	1518.2	(M-H)-
PP0490	AA	8.129	1546.2	(M-H)-
PP0491	FA	6.712	1582.3	(M-H)-
PP0492	FA	6.520	1589.8	(M-H)-
PP0493	FA	6.228	1561.6	(M+H)+
PP0494	FA	6.028	1563.7	(M+H)+
PP0495	FA	6.496	1576.3	(M-H)-
PP0496	FA	6.079	1518.2	(M-H)-
PP0497	AA	7.961	1531.7	(M-H)-
PP0498	FA	6.605	1561.7	(M+H)+
PP0499	FA	6.375	1568.2	(M-H)-
PP0500	AA	8.120	1533.8	(M-H)-
PP0501	FA	5.909	1552.7	(M+NH4)+
PP0502	AA	7.992	1562.2	(M-H)-
PP0503	FA	6.119	1521.7	(M+H)+
PP0504	FA	6.072	1532.2	(M-H)-

PP0505	FA	6.565	1559.8	(M-H)-
PP0506	FA	6.084	1560.2	(M-H)-
PP0507	AA	8.101	1504.2	(M-H)-
PP0508	AA	8.101	1516.2	(M-H)-
PP0509	AA	8.252	1530.2	(M-H)-
PP0510	FA	7.147	1543.8	(M-H)-
PP0511	FA	6.587	1573.7	(M+H)+
PP0512	FA	6.255	1489.7	(M-H)-
PP0513	FA	6.556	1561.7	(M+H)+
PP0514	AA	8.157	1518.2	(M-H)-
PP0515	FA	6.679	1549.7	(M+H)+
PP0516	FA	6.165	1532.2	(M-H)-
PP0520	FA	6.217	1572.2	(M-H)-
PP0521	AA	8.087	1544.2	(M-H)-
PP0522	FA	6.173	1544.2	(M-H)-
PP0523	FA	6.575	1561.7	(M+H)+
PP0524	FA	5.801	1536.0	(M-H)-
PP0525	FA	5.887	1563.7	(M+H)+
PP0526	FA	5.900	1493.9	(M+H)+
PP0527	FA	5.988	1517.8	(M-H)-
PP0528	FA	5.440	1460.1	(M-H)-
PP0529	FA	5.444	1462.0	(M-H)-
PP0530	FA	5.424	1479.7	(M-H)-
PP0531	FA	5.407	1479.6	(M+H)+
PP0532	FA	5.639	1497.6	(M+H)+
PP0533	FA	5.695	1493.8	(M-H)-
PP0534	FA	5.400	1493.7	(M+H)+
PP0535	FA	5.329	1490.1	(M-H)-
PP0536	FA	6.032	1547.6	(M+H)+
PP0537	FA	6.037	1544.0	(M-H)-
PP0538	FA	6.023	1546.2	(M-H)-
PP0539	FA	5.872	1546.2	(M-H)-
PP0540	FA	6.047	1518.2	(M-H)-
PP0541	FA	5.669	1518.2	(M-H)-
PP0542	FA	5.748	1518.1	(M-H)-
PP0543	FA	5.829	1532.2	(M-H)-
PP0544	FA	6.107	1546.2	(M-H)-
PP0545	AA	7.820	1546.2	(M-H)-
PP0546	FA	5.759	1563.2	(M+NH4)+
PP0547	AA	7.824	1557.8	(M-H)-
PP0548	FA	6.387	1572.3	(M-H)-
PP0549	FA	5.207	1490.2	(M-H)-
PP0550	FA	5.363	1504.1	(M-H)-

[2988]

PP0551	AA	7.964	1561.7	(M+H)+
PP0552	FA	5.711	1532.2	(M-H)-
PP0553	FA	5.872	1568.2	(M-H)-
PP0554	AA	7.859	1575.8	(M-H)-
PP0555	FA	5.569	1546.2	(M-H)-
PP0556	FA	5.329	1549.6	(M+H)+
PP0557	FA	5.835	1562.2	(M-H)-
PP0558	FA	5.372	1566.7	(M+NH4)+
PP0559	FA	5.304	1504.2	(M-H)-
PP0560	FA	5.473	1518.2	(M-H)-
PP0561	AA	7.955	1546.2	(M-H)-
PP0562	FA	5.728	1554.2	(M-H)-
PP0563	FA	5.175	1520.2	(M-H)-
PP0564	FA	5.371	1549.6	(M+H)+
PP0565	FA	5.459	1506.2	(M-H)-
PP0566	FA	5.483	1517.7	(M-H)-
PP0567	FA	5.981	1545.7	(M-H)-
PP0568	FA	5.647	1546.2	(M-H)-
PP0569	FA	5.791	1490.1	(M-H)-
PP0570	FA	5.705	1502.2	(M-H)-
PP0571	FA	5.968	1517.7	(M+H)+
PP0572	FA	6.503	1530.2	(M-H)-
PP0573	AA	7.929	1558.2	(M-H)-
PP0574	FA	5.569	1476.2	(M-H)-
PP0575	FA	5.659	1554.2	(M-H)-
PP0576	FA	5.968	1526.2	(M-H)-
PP0577	FA	5.755	1512.1	(M-H)-
PP0578	FA	5.640	1562.3	(M-H)-
PP0579	FA	5.931	1534.2	(M-H)-
PP0580	FA	5.724	1520.2	(M-H)-
PP0581	FA	5.087	1434.1	(M-H)-
PP0582	FA	5.196	1512.1	(M-H)-
PP0583	FA	5.503	1484.1	(M-H)-
PP0584	FA	5.305	1469.6	(M-H)-
PP0585	FA	5.171	1519.7	(M-H)-
PP0586	FA	5.437	1492.1	(M-H)-
PP0587	FA	5.249	1478.1	(M-H)-
PP0588	FA	5.940	1547.7	(M+H)+
PP0589	AA	7.872	1533.7	(M-H)-
PP0590	AA	7.776	1518.2	(M-H)-
PP0591	FA	5.945	1532.2	(M-H)-
PP0594	FA	5.489	1558.2	(M-H)-
PP0595	FA	5.647	1548.6	(M+NH4)+

PP0596	FA	5.632	1530.2	(M-H)-
PP0597	FA	5.939	1546.2	(M-H)-
PP0598	FA	5.708	1520.2	(M-H)-
PP0599	FA	6.553	1502.0	(M-H)-
PP0605	FA	5.912	1450.1	(M-H)-
PP0606	AA	7.968	1473.7	(M-H)-
PP0607	FA	5.943	1492.0	(M-H)-
PP0608	FA	6.260	1507.7	(M-H)-
PP0609	FA	5.848	1504.1	(M-H)-
PP0610	FA	6.572	1559.8	(M+H)+
PP0611	FA	6.048	1476.0	(M-H)-
PP0612	FA	6.055	1494.0	(M-H)-
PP0613	FA	6.373	1511.6	(M+H)+
PP0614	FA	5.959	1506.2	(M-H)-
PP0615	FA	6.671	1562.1	(M+H)+
PP0616	AA	8.116	1459.9	(M-H)-
PP0617	AA	8.148	1513.7	(M-H)-
PP0618	AA	7.713	1446.0	(M-H)-
PP0619	FA	5.937	1501.7	(M+H)+
PP0620	FA	6.131	1446.1	(M-H)-
PP0621	FA	6.251	1501.6	(M+H)+
PP0622	FA	6.568	1531.6	(M+H)+
PP0626	AA	7.993	1516.1	(M-H)-
PP0627	FA	6.203	1462.0	(M-H)-
PP0628	FA	6.401	1515.9	(M-H)-
PP0629	AA	7.929	1461.9	(M-H)-
PP0630	AA	8.139	1545.9	(M+H)+
PP0631	FA	6.224	1527.5	(M+Na)+
PP0632	FA	6.328	1575.7	(M+H)+
PP0633	FA	6.609	1521.6	(M+H)+
PP0634	AA	8.296	1535.7	(M+H)+
PP0635	AA	8.659	1573.9	(M-H)-
PP0636	AA	8.760	1588.3	(M-H)-
PP0637	FA	7.508	1597.7	(M+H)+
PP0638	AA	8.284	1592.3	(M+H)+
PP0639	AA	8.431	1604.3	(M-H)-
PP0640	FA	7.527	1644.3	(M-H)-
PP0641	AA	8.893	1682.3	(M+Na)+
PP0642	FA	7.443	1667.7	(M+H)+
PP0643	AA	7.596	1507.9	(M+H)+
PP0644	FA	6.017	1520.2	(M-H)-
PP0645	AA	8.245	1560.2	(M-H)-
PP0646	FA	7.035	1592.9	(M+NH4)+

[2989]

PP0647	AA	8.219	1583.9	(M+H)+
PP0648	AA	7.820	1575.9	(M-H)-
PP0649	AA	8.016	1591.9	(M+H)+
PP0650	FA	6.928	1632.3	(M+H)+
PP0651	FA	7.180	1646.0	(M+H)+
PP0652	AA	8.435	1671.3	(M+NH4)+
PP0653	AA	8.127	1582.7	(M+H)+
PP0654	FA	6.003	1447.7	(M-H)-
PP0655	FA	6.387	1477.7	(M+H)+
PP0656	FA	4.625	1566.9	(M-H)-
PP0657	FA	5.311	1435.7	(M+H)+
PP0658	AA	7.512	1461.7	(M-H)-
PP0659	FA	4.784	1581.2	(M-H)-
PP0660	FA	5.501	1447.7	(M-H)-
PP0661	FA	5.920	1476.2	(M-H)-
PP0662	FA	6.243	1562.2	(M-H)-
PP0663	FA	6.387	1507.7	(M+H)+
PP0664	FA	6.475	1521.6	(M+H)+
PP0665	AA	8.059	1519.7	(M+H)+
PP0666	FA	6.351	1517.6	(M+H)+
PP0667	AA	8.061	1532.2	(M-H)-
PP0668	FA	6.653	1548.2	(M+H)+
PP0669	FA	6.699	1549.9	(M+H)+
PP0670	FA	6.783	1560.2	(M-H)-
PP0671	FA	6.963	1574.3	(M-H)-
PP0672	FA	6.635	1568.2	(M-H)-
PP0673	FA	4.837	1571.2	(M+H)+
PP0674	FA	6.227	1523.6	(M+H)+
PP0675	FA	6.201	1536.1	(M-H)-
PP0678	FA	6.327	1548.0	(M-H)-
PP0679	FA	6.401	1561.9	(M-H)-
PP0680	AA	8.087	1562.2	(M+H)+
PP0681	FA	6.251	1558.2	(M-H)-
PP0682	FA	6.377	1592.9	(M+NH4)+
PP0683	FA	6.559	1589.7	(M+H)+
PP0684	FA	6.600	1591.7	(M+H)+
PP0685	FA	6.700	1604.2	(M+H)+
PP0686	FA	6.872	1616.3	(M-H)-
PP0687	FA	6.531	1611.7	(M+H)+
PP0688	FA	4.775	1612.7	(M+H)+
PP0689	FA	6.136	1564.2	(M-H)-
PP0690	FA	6.104	1578.2	(M-H)-
PP0693	AA	7.461	1493.7	(M+H)+
PP0694	FA	5.691	1506.2	(M-H)-
PP0695	AA	7.520	1506.2	(M+H)+
PP0696	AA	7.404	1501.8	(M-H)-
PP0697	FA	5.644	1517.8	(M-H)-
PP0698	FA	5.889	1533.6	(M+H)+
PP0699	FA	6.079	1535.7	(M+H)+
PP0700	FA	6.083	1547.9	(M+H)+
PP0701	FA	6.292	1562.2	(M+H)+
PP0702	FA	5.835	1554.2	(M-H)-
PP0703	FA	3.977	1555.2	(M-H)-
PP0704	FA	5.360	1508.2	(M-H)-
PP0705	FA	5.359	1523.6	(M+H)+
PP0706	AA	7.369	1493.6	(M+H)+
PP0708	FA	5.425	1535.6	(M+H)+
PP0709	FA	5.571	1549.7	(M+H)+
PP0710	FA	5.543	1548.2	(M+H)+
PP0711	FA	5.401	1544.1	(M-H)-
PP0712	FA	5.567	1560.2	(M-H)-
PP0713	FA	5.812	1575.7	(M+H)+
PP0714	FA	6.004	1577.8	(M+H)+
PP0715	FA	6.035	1590.0	(M+H)+
PP0716	FA	6.248	1603.8	(M+H)+
PP0717	FA	5.776	1597.7	(M+H)+
PP0718	AA	7.244	1597.2	(M-H)-
PP0719	FA	5.303	1549.8	(M-H)-
PP0720	FA	5.309	1565.7	(M+H)+
PP0721	FA	5.220	1535.7	(M+H)+
PP0722	AA	7.623	1552.8	(M+NH4)+
PP0723	AA	8.175	1521.8	(M+H)+
PP0724	FA	6.259	1522.7	(M+NH4)+
PP0725	FA	6.580	1557.7	(M+H)+
PP0726	AA	8.377	1604.3	(M-H)-
PP0727	FA	6.560	1590.2	(M+H)+
PP0728	FA	6.849	1641.6	(M+H)+
PP0729	FA	6.168	1492.2	(M-H)-
PP0730	FA	5.391	1479.5	(M+H)+
PP0731	FA	5.317	1581.2	(M-H)-
PP0732	AA	7.544	1568.8	(M+H)+
PP0733	FA	4.717	1582.7	(M+H)+
PP0734	FA	6.195	1479.7	(M+H)+
PP0735	FA	6.653	1481.7	(M+H)+
PP0736	FA	6.919	1493.8	(M-H)-
PP0737	AA	7.889	1480.2	(M-H)-

[2990]

PP0738	FA	6.653	1495.7	(M+H)+
PP0739	FA	7.215	1535.7	(M+H)+
PP0740	AA	8.051	1552.2	(M+Na)+
PP0741	FA	5.955	1481.7	(M-H)-
PP0742	FA	6.300	1509.7	(M+H)+
PP0743	FA	6.732	1525.7	(M+H)+
PP0744	FA	5.749	1466.2	(M-H)-
PP0745	FA	6.235	1500.1	(M-H)-
PP0746	FA	6.107	1492.1	(M-H)-
PP0747	FA	6.400	1492.2	(M-H)-
PP0748	FA	6.081	1512.2	(M-H)-
PP0749	FA	6.653	1544.2	(M-H)-
PP0750	FA	6.459	1543.9	(M+H)+
PP0751	FA	6.447	1550.2	(M-H)-
PP0752	FA	6.635	1587.1	(M+NH4)+
PP0753	FA	6.112	1520.2	(M-H)-
PP0754	FA	6.075	1509.8	(M+H)+
PP0755	FA	6.152	1522.2	(M+H)+
PP0756	FA	6.615	1540.7	(M+NH4)+
PP0757	AA	8.203	1536.2	(M-H)-
PP0758	FA	6.361	1523.7	(M+H)+
PP0759	FA	6.611	1555.3	(M+NH4)+
PP0760	AA	8.443	1576.2	(M-H)-
PP0761	FA	6.501	1571.7	(M+H)+
PP0762	FA	5.869	1543.2	(M+NH4)+
PP0763	FA	6.224	1551.7	(M+H)+
PP0764	FA	6.683	1584.9	(M+NH4)+
PP0765	FA	5.636	1507.7	(M-H)-
PP0766	FA	6.139	1542.1	(M-H)-
PP0767	AA	7.645	1533.8	(M-H)-
PP0768	FA	6.324	1535.7	(M+H)+
PP0769	AA	7.692	1555.6	(M+H)+
PP0770	FA	6.197	1533.6	(M+H)+
PP0771	AA	7.875	1521.7	(M+H)+
PP0772	FA	6.147	1532.2	(M-H)-
PP0773	FA	6.605	1535.8	(M+H)+
PP0774	AA	8.264	1548.0	(M-H)-
PP0775	AA	8.021	1535.8	(M+H)+
PP0776	AA	8.173	1547.8	(M-H)-
PP0778	AA	8.213	1582.2	(M-H)-
PP0779	AA	7.795	1537.7	(M+H)+
PP0780	FA	6.335	1563.7	(M+H)+
PP0781	FA	6.735	1580.3	(M+H)+

PP0782	FA	5.808	1519.8	(M-H)-
PP0783	FA	6.280	1555.6	(M+H)+
PP0784	FA	6.172	1547.6	(M+H)+
PP0785	FA	6.397	1547.8	(M+H)+
PP0786	AA	7.799	1589.9	(M+Na)+
PP0787	FA	5.911	1567.6	(M+H)+
PP0788	AA	7.784	1501.6	(M+Na)+
PP0789	FA	5.840	1533.8	(M+H)+
PP0790	FA	5.888	1520.2	(M-H)-
PP0791	FA	5.892	1533.7	(M+H)+
PP0792	FA	6.351	1535.8	(M+H)+
PP0793	FA	6.659	1548.2	(M-H)-
PP0794	AA	7.957	1533.9	(M-H)-
PP0795	FA	6.427	1549.7	(M+H)+
PP0796	FA	6.999	1589.7	(M+H)+
PP0797	FA	6.392	1583.7	(M+H)+
PP0798	FA	5.785	1537.8	(M+H)+
PP0799	AA	8.004	1563.8	(M+H)+
PP0800	FA	6.584	1579.8	(M+H)+
PP0801	AA	7.373	1521.6	(M+H)+
PP0802	FA	5.895	1555.6	(M+H)+
PP0803	FA	5.839	1546.2	(M-H)-
PP0804	FA	6.088	1547.8	(M+H)+
PP0805	FA	6.051	1465.8	(M-H)-
PP0806	AA	7.783	1561.9	(M-H)-
PP0807	FA	5.681	1597.7	(M+H)+
PP0808	FA	5.832	1532.2	(M-H)-
PP0809	FA	5.907	1587.7	(M+H)+
PP0810	FA	5.607	1530.2	(M-H)-
PP0811	AA	7.841	1565.9	(M+H)+
PP0812	FA	5.688	1550.0	(M-H)-
PP0813	FA	5.551	1557.7	(M-H)-
PP0814	AA	7.716	1551.7	(M+H)+
PP0815	FA	6.467	1576.2	(M-H)-
PP0816	FA	6.365	1610.0	(M-H)-
PP0817	FA	6.440	1547.8	(M+H)+
PP0818	FA	6.677	1601.8	(M+H)+
PP0819	FA	6.377	1543.8	(M-H)-
PP0820	AA	8.303	1579.7	(M+H)+
PP0821	AA	8.156	1563.9	(M-H)-
PP0822	FA	6.043	1573.6	(M+H)+
PP0823	FA	6.313	1564.2	(M-H)-
PP0824	FA	5.619	1505.7	(M+H)+

[2991]

PP0825	FA	5.912	1574.2	(M+H)+
PP0826	FA	6.151	1575.7	(M+H)+
PP0827	FA	6.003	1505.6	(M+H)+
PP0828	AA	8.135	1609.9	(M-H)-
PP0829	FA	6.285	1575.7	(M+H)+
PP0830	AA	8.035	1504.2	(M-H)-
PP0831	FA	6.447	1611.6	(M+H)+
PP0832	FA	5.865	1560.2	(M-H)-
PP0833	FA	5.912	1539.2	(M+NH4)+
PP0834	FA	6.159	1556.1	(M-H)-
PP0835	FA	5.616	1536.1	(M-H)-
PP0836	FA	5.961	1550.2	(M-H)-
PP0837	FA	5.941	1550.2	(M-H)-
PP0838	FA	6.355	1577.8	(M-H)-
PP0839	FA	6.600	1592.2	(M-H)-
PP0840	AA	7.792	1529.9	(M+Na)+
PP0841	AA	8.069	1579.7	(M+H)+
PP0842	FA	6.173	1576.2	(M-H)-
PP0843	FA	6.319	1600.2	(M-H)-
PP0844	AA	8.259	1592.2	(M-H)-
PP0845	FA	6.047	1536.2	(M+H)+
PP0846	FA	6.313	1570.1	(M-H)-
PP0847	FA	5.747	1551.8	(M+H)+
PP0848	AA	7.863	1546.2	(M-H)-
PP0849	FA	6.176	1562.2	(M-H)-
PP0850	AA	7.787	1473.9	(M-H)-
PP0851	FA	6.221	1596.7	(M+NH4)+
PP0852	FA	6.313	1591.7	(M+H)+
PP0853	FA	6.447	1633.6	(M+H)+
PP0854	FA	6.255	1585.9	(M+H)+
PP0855	AA	7.997	1618.6	(M+H)+
PP0856	FA	6.527	1629.8	(M+H)+
PP0857	AA	8.320	1643.9	(M-H)-
PP0858	FA	6.072	1549.7	(M-H)-
PP0859	FA	6.156	1508.1	(M-H)-
PP0860	FA	5.947	1524.7	(M+NH4)+
PP0861	FA	6.225	1543.7	(M+H)+
PP0862	FA	6.185	1583.1	(M+NH4)+
PP0863	FA	5.887	1577.6	(M+H)+
PP0864	FA	6.013	1535.8	(M+H)+
PP0865	FA	5.637	1532.1	(M-H)-
PP0866	FA	5.788	1569.7	(M+H)+
PP0867	FA	6.007	1608.8	(M+NH4)+
PP0868	FA	5.119	1535.7	(M+H)+
PP0869	FA	5.223	1535.7	(M+H)+
PP0870	FA	5.128	1535.8	(M+H)+
PP0871	FA	5.860	1566.7	(M+NH4)+
PP0872	FA	6.025	1548.2	(M-H)-
PP0873	FA	5.873	1549.7	(M+H)+
PP0874	FA	5.993	1561.7	(M+H)+
PP0875	FA	6.084	1575.7	(M+H)+
PP0876	FA	6.256	1589.7	(M+H)+
PP0877	FA	6.465	1603.7	(M+H)+
PP0878	FA	6.713	1574.2	(M-H)-
PP0879	FA	6.731	1606.7	(M+NH4)+
PP0880	AA	8.416	1604.3	(M+H)+
PP0881	FA	7.051	1617.8	(M+H)+
PP0882	FA	5.689	1470.2	(M-H)-
PP0883	FA	6.501	1484.2	(M-H)-
PP0884	FA	5.379	1485.8	(M-H)-
PP0885	FA	5.504	1474.1	(M-H)-
PP0886	FA	5.732	1528.1	(M-H)-
PP0887	FA	5.264	1445.6	(M+H)+
PP0888	AA	7.311	1444.2	(M-H)-
PP0889	FA	6.176	1499.9	(M-H)-
PP0890	FA	6.303	1506.8	(M+NH4)+
PP0891	FA	6.512	1544.1	(M+H)+
PP0892	FA	6.071	1476.8	(M+NH4)+
PP0893	AA	7.871	1457.8	(M-H)-
PP0894	FA	5.287	1468.2	(M-H)-
PP0895	FA	5.477	1481.9	(M-H)-
PP0896	FA	5.767	1496.2	(M-H)-
PP0898	AA	7.876	1565.7	(M+H)+
PP0899	FA	5.665	1553.7	(M+H)+
PP0900	AA	7.244	1480.2	(M-H)-
PP0901	AA	7.671	1547.8	(M-H)-
PP0902	FA	6.028	1563.7	(M+H)+
PP0903	AA	7.604	1549.8	(M-H)-
PP0904	AA	7.955	1470.2	(M-H)-
PP0905	FA	6.173	1513.9	(M+H)+
PP0906	FA	6.232	1474.2	(M-H)-
PP0907	FA	6.139	1473.7	(M-H)-
PP0908	FA	6.420	1489.7	(M-H)-
PP0909	FA	6.411	1491.6	(M+H)+
PP0910	FA	6.383	1494.1	(M-H)-
PP0911	FA	6.157	1470.2	(M-H)-

[2992]

PP0912	AA	8.052	1471.7	(M+H)+
PP0913	FA	5.441	1446.7	(M+H)+
PP0914	AA	7.984	1485.9	(M-H)-
PP0915	FA	5.989	1487.9	(M+H)+
PP0916	FA	6.309	1545.7	(M+H)+
PP0917	FA	6.216	1543.8	(M-H)-
PP0918	FA	6.515	1560.1	(M-H)-
PP0919	FA	6.487	1560.2	(M-H)-
PP0920	FA	6.473	1565.7	(M+H)+
PP0921	FA	6.487	1563.8	(M-H)-
PP0922	AA	8.229	1540.3	(M-H)-
PP0923	AA	7.612	1515.2	(M-H)-
PP0924	FA	6.428	1557.7	(M+H)+
PP0925	AA	7.756	1509.9	(M+H)+
PP0926	FA	6.457	1629.7	(M+H)+
PP0927	FA	6.529	1646.8	(M+NH4)+
PP0928	AA	8.200	1647.7	(M+H)+
PP0929	FA	6.521	1645.7	(M+H)+
PP0930	FA	6.739	1646.2	(M+H)+
PP0931	FA	6.520	1626.0	(M+H)+
PP0932	FA	6.656	1642.7	(M+NH4)+
PP0933	FA	6.693	1625.7	(M+H)+
PP0934	FA	6.569	1604.7	(M+NH4)+
PP0935	FA	6.603	1586.2	(M-H)-
PP0936	FA	6.624	1586.2	(M-H)-
PP0937	AA	8.172	1623.0	(M+NH4)+
PP0938	FA	6.639	1602.2	(M-H)-
PP0939	FA	6.769	1604.1	(M+H)+
PP0940	FA	6.829	1603.7	(M+H)+
PP0941	FA	6.637	1582.2	(M-H)-
PP0942	FA	6.760	1584.2	(M+H)+
PP0943	AA	8.311	1584.3	(M+H)+
PP0944	FA	6.528	1563.7	(M+H)+
PP0945	FA	6.029	1564.2	(M-H)-
PP0946	FA	6.293	1579.7	(M+H)+
PP0947	FA	6.225	1594.3	(M+H)+
PP0948	FA	6.453	1630.7	(M+NH4)+
PP0949	FA	6.676	1662.7	(M+NH4)+
PP0950	AA	8.312	1626.0	(M+H)+
PP0951	AA	8.281	1644.0	(M+H)+
PP0952	FA	6.803	1676.7	(M+NH4)+
PP0953	FA	6.944	1638.3	(M-H)-
PP0954	FA	6.603	1581.9	(M-H)-
PP0955	FA	5.980	1564.2	(M+H)+
PP0956	FA	6.696	1604.0	(M+H)+
PP0958	FA	6.545	1578.3	(M-H)-
PP0959	FA	5.652	1467.7	(M+H)+
PP0960	FA	5.573	1483.6	(M+H)+
PP0961	AA	7.997	1530.1	(M+H)+
PP0962	FA	6.109	1546.2	(M-H)-
PP0963	FA	6.305	1563.6	(M+H)+
PP0964	FA	5.927	1497.7	(M+H)+
PP0965	FA	6.171	1537.9	(M-H)-
PP0966	FA	6.251	1531.7	(M+H)+
PP0967	FA	5.807	1481.6	(M+H)+
PP0968	FA	5.993	1523.9	(M-H)-
PP0969	FA	6.053	1516.2	(M-H)-
PP0970	FA	6.203	1508.1	(M-H)-
PP0971	FA	6.093	1452.2	(M-H)-
PP0972	FA	6.095	1482.2	(M-H)-
PP0973	FA	6.173	1474.2	(M-H)-
PP0975	FA	7.624	1533.9	(M-H)-
PP0976	FA	7.545	1564.3	(M-H)-
PP0977	FA	7.576	1556.1	(M-H)-
PP0978	FA	5.631	1502.1	(M-H)-
PP0979	AA	7.675	1578.9	(M+NH4)+
PP0980	FA	5.704	1518.2	(M-H)-
PP0981	FA	6.955	1629.8	(M+H)+
PP0982	FA	7.051	1586.3	(M-H)-
PP0983	FA	5.533	1489.7	(M-H)-
PP0984	AA	7.593	1516.1	(M-H)-
PP0985	AA	7.892	1524.0	(M-H)-
PP0986	AA	6.993	1471.7	(M-H)-
PP0987	FA	5.475	1455.7	(M-H)-
PP0988	AA	7.971	1489.7	(M-H)-
PP0989	FA	6.839	1539.6	(M+H)+
PP0992	FA	5.424	1563.9	(M+H)+
PP0993	FA	5.696	1577.7	(M+H)+
PP0997	FA	6.353	1591.7	(M+H)+
PP0998	FA	6.000	1629.7	(M-H)-
PP0999	FA	6.283	1590.3	(M-H)-
PP1000	AA	7.893	1590.2	(M+H)+
PP1001	FA	6.631	1617.8	(M+H)+
PP1002	FA	5.665	1597.9	(M-H)-
PP1003	AA	7.601	1548.2	(M-H)-
PP1004	FA	6.909	1604.3	(M-H)-

[2993]

PP1005	AA	8.339	1626.3	(M+Na)+
PP1006	FA	6.405	1630.7	(M+NH4)+
PP1008	AA	8.244	1645.7	(M+H)+
PP1009	FA	6.955	1604.3	(M-H)-
PP1010	FA	6.699	1621.0	(M+NH4)+
PP1011	FA	7.265	1631.8	(M+H)+
PP1012	FA	6.489	1631.0	(M+NH4)+
PP1013	FA	6.729	1608.8	(M+NH4)+
PP1014	AA	8.123	1611.9	(M+Na)+
PP1015	FA	7.051	1617.8	(M+H)+
PP1016	FA	6.219	1561.8	(M-H)-
PP1017	FA	6.248	1547.8	(M-H)-
PP1018	FA	6.057	1535.7	(M+H)+
PP1019	AA	7.920	1546.2	(M-H)-
PP1020	FA	5.771	1507.7	(M+H)+
PP1021	FA	5.808	1518.2	(M-H)-
PP1022	FA	5.924	1520.2	(M-H)-
PP1024	AA	8.096	1590.3	(M-H)-
PP1025	FA	5.959	1576.2	(M-H)-
PP1026	FA	6.064	1606.7	(M+NH4)+
PP1027	FA	5.675	1547.7	(M-H)-
PP1028	FA	5.691	1561.7	(M+H)+
PP1029	AA	7.875	1561.8	(M-H)-
PP1030	FA	6.152	1608.7	(M+NH4)+
PP1031	FA	6.360	1546.2	(M-H)-
PP1032	AA	8.017	1555.8	(M+Na)+
PP1033	FA	6.181	1545.6	(M+H)+
PP1034	FA	5.912	1505.8	(M+H)+
PP1035	FA	5.881	1517.6	(M+H)+
PP1036	FA	6.043	1520.2	(M+H)+
PP1037	FA	6.359	1547.6	(M+H)+
PP1038	FA	6.264	1588.3	(M-H)-
PP1039	FA	6.065	1592.7	(M+NH4)+
PP1040	FA	6.065	1586.2	(M-H)-
PP1041	AA	7.861	1546.2	(M-H)-
PP1042	FA	5.777	1557.9	(M-H)-
PP1043	FA	5.941	1560.2	(M-H)-
PP1044	FA	6.265	1589.7	(M+H)+
PP1045	FA	6.608	1561.7	(M+H)+
PP1046	FA	6.440	1547.7	(M+H)+
PP1047	FA	6.531	1559.9	(M+H)+
PP1048	FA	6.189	1519.9	(M+H)+
PP1049	FA	6.319	1531.9	(M+H)+

PP1050	FA	6.288	1532.2	(M-H)-
PP1051	FA	6.620	1560.2	(M-H)-
PP1052	FA	5.807	1518.2	(M-H)-
PP1053	FA	6.072	1532.2	(M-H)-
PP1054	FA	5.976	1518.2	(M-H)-
PP1056	AA	7.648	1530.2	(M-H)-
PP1057	FA	5.992	1575.7	(M+H)+
PP1058	FA	6.261	1545.9	(M+H)+
PP1059	FA	5.929	1545.8	(M-H)-
PP1060	FA	6.044	1563.6	(M+H)+
PP1063	FA	5.780	1544.2	(M-H)-
PP1064	AA	7.671	1517.8	(M+H)+
PP1065	FA	5.823	1504.2	(M-H)-
PP1067	FA	6.312	1563.6	(M+H)+
PP1068	FA	6.479	1577.7	(M+H)+
PP1069	FA	6.716	1591.8	(M+H)+
PP1070	FA	5.967	1631.9	(M+H)+
PP1071	FA	6.284	1590.3	(M-H)-
PP1072	AA	7.909	1589.8	(M+H)+
PP1073	FA	6.641	1618.3	(M+H)+
PP1075	FA	5.537	1549.6	(M+H)+
PP1076	FA	5.732	1563.7	(M+H)+
PP1077	FA	6.011	1576.2	(M-H)-
PP1078	AA	7.361	1548.2	(M-H)-
PP1079	AA	7.759	1562.2	(M-H)-
PP1080	FA	6.051	1577.8	(M+H)+
PP1082	FA	6.401	1577.7	(M+H)+
PP1083	FA	6.653	1609.3	(M+NH4)+
PP1084	FA	5.477	1549.8	(M+H)+
PP1085	FA	6.173	1563.7	(M+H)+
PP1086	FA	5.815	1519.7	(M+H)+
PP1087	FA	5.608	1491.7	(M-H)-
PP1088	FA	5.253	1478.1	(M-H)-
PP1089	AA	7.491	1492.2	(M-H)-
PP1090	FA	5.711	1531.8	(M+H)+
PP1091	FA	5.492	1516.2	(M-H)-
PP1092	AA	7.515	1546.2	(M-H)-
PP1093	FA	5.676	1573.7	(M+H)+
PP1094	FA	5.495	1489.7	(M-H)-
PP1095	FA	6.157	1448.7	(M+H)+
PP1096	FA	6.688	1490.8	(M+H)+
PP1097	FA	6.003	1459.2	(M-H)-
PP1098	FA	5.993	1432.7	(M-H)-

[2994]

PP1099	FA	6.355	1432.7	(M+H)+
PP1100	FA	6.528	1475.1	(M-H)-
PP1101	FA	6.099	1416.7	(M-H)-
PP1102	FA	6.528	1445.2	(M-H)-
PP1103	FA	5.424	1481.7	(M-H)-
PP1104	FA	5.535	1505.7	(M+H)+
PP1105	FA	6.016	1547.7	(M+H)+
PP1106	AA	7.469	1474.1	(M-H)-
PP1107	FA	5.843	1533.7	(M+H)+
PP1108	AA	7.376	1489.7	(M-H)-
PP1109	FA	5.671	1519.6	(M+H)+
PP1110	AA	7.577	1517.9	(M-H)-
PP1111	AA	7.600	1529.8	(M-H)-
PP1112	FA	6.104	1577.0	(M+NH4)+
PP1113	FA	5.385	1521.6	(M+H)+
PP1114	FA	5.647	1516.2	(M-H)-
PP1115	FA	5.529	1515.7	(M+H)+
PP1116	AA	7.688	1565.9	(M-H)-
PP1117	FA	6.079	1547.7	(M+H)+
PP1118	FA	5.919	1562.7	(M+NH4)+
PP1119	FA	5.551	1536.2	(M-H)-
PP1120	AA	7.349	1539.7	(M-H)-
PP1121	FA	5.601	1554.2	(M-H)-
PP1122	FA	5.167	1577.0	(M+H)+
PP1123	AA	7.657	1571.8	(M-H)-
PP1124	AA	7.379	1558.2	(M-H)-
PP1125	FA	6.317	1573.8	(M+H)+
PP1126	AA	7.655	1584.2	(M-H)-
PP1127	AA	7.815	1600.2	(M-H)-
PP1128	FA	5.533	1489.7	(M-H)-
PP1129	FA	5.568	1497.6	(M+H)+
PP1130	FA	5.319	1489.7	(M-H)-
PP1131	FA	5.267	1478.1	(M-H)-
PP1132	FA	5.405	1479.6	(M+H)+
PP1133	AA	7.509	1527.7	(M-H)-
PP1134	FA	5.625	1475.7	(M+H)+
PP1135	FA	5.355	1461.8	(M+H)+
PP1136	FA	5.765	1474.2	(M-H)-
PP1137	FA	5.643	1492.1	(M-H)-
PP1138	AA	7.303	1476.2	(M-H)-
PP1139	FA	5.311	1445.8	(M-H)-
PP1140	FA	5.249	1433.6	(M-H)-
PP1141	FA	5.629	1462.2	(M-H)-
PP1142	FA	5.868	1476.1	(M-H)-
PP1143	FA	5.436	1447.6	(M-H)-
PP1144	AA	7.804	1505.9	(M-H)-
PP1145	AA	7.487	1478.1	(M-H)-
PP1146	AA	7.409	1447.7	(M-H)-
PP1147	FA	6.083	1507.6	(M+H)+
PP1148	FA	6.739	1534.2	(M-H)-
PP1149	FA	6.693	1530.3	(M-H)-
PP1150	AA	7.776	1489.7	(M-H)-
PP1151	FA	6.608	1523.7	(M+H)+
PP1152	FA	6.169	1521.6	(M+H)+
PP1153	AA	8.340	1552.3	(M-H)-
PP1154	FA	6.147	1550.1	(M-H)-
PP1155	FA	5.957	1544.7	(M+H)+
PP1156	AA	7.688	1544.7	(M+H)+
PP1157	FA	5.939	1544.7	(M+H)+
PP1158	FA	6.536	1587.6	(M+H)+
PP1159	FA	5.964	1577.7	(M+H)+
PP1160	FA	6.277	1591.7	(M+H)+
PP1161	AA	8.323	1592.3	(M+H)+
PP1162	FA	6.900	1623.3	(M+NH4)+
PP1163	AA	8.179	1616.2	(M-H)-
PP1164	FA	6.441	1617.7	(M+H)+
PP1165	AA	8.039	1637.3	(M+H)+
PP1166	FA	6.287	1637.3	(M+H)+
PP1167	AA	7.977	1637.2	(M+H)+
PP1168	FA	6.872	1680.1	(M+H)+
PP1169	FA	6.585	1575.6	(M+H)+
PP1170	FA	6.533	1574.2	(M-H)-
PP1171	FA	6.425	1594.8	(M+H)+
PP1172	FA	6.393	1594.7	(M+H)+
PP1173	FA	6.416	1594.7	(M+H)+
PP1174	FA	6.972	1637.7	(M+H)+
PP1175	FA	5.511	1483.7	(M-H)-
PP1176	FA	5.735	1498.2	(M-H)-
PP1177	AA	7.697	1535.8	(M+H)+
PP1178	FA	5.811	1525.7	(M+H)+
PP1179	FA	5.547	1514.2	(M-H)-
PP1180	AA	7.696	1528.2	(M-H)-
PP1181	FA	5.991	1560.2	(M-H)-
PP1182	FA	4.067	1563.3	(M+H)+
PP1183	FA	6.015	1565.9	(M-H)-
PP1184	AA	7.915	1565.8	(M-H)-

[2995]

PP1185	FA	5.825	1603.8	(M+NH4)+
PP1186	AA	7.707	1587.2	(M+H)+
PP1187	FA	5.829	1586.8	(M+H)+
PP1188	FA	6.431	1629.7	(M+H)+
PP1189	AA	7.653	1441.7	(M-H)-
PP1190	AA	7.765	1479.7	(M+Na)+
PP1191	AA	7.675	1491.7	(M-H)-
PP1192	AA	7.845	1482.2	(M-H)-
PP1193	FA	5.637	1472.2	(M-H)-
PP1194	FA	5.600	1486.2	(M-H)-
PP1195	AA	7.931	1518.2	(M-H)-
PP1196	FA	4.143	1518.8	(M-H)-
PP1197	FA	6.119	1524.2	(M-H)-
PP1198	FA	6.065	1523.8	(M-H)-
PP1199	FA	5.584	1493.7	(M+H)+
PP1200	FA	5.756	1524.8	(M+NH4)+
PP1201	AA	7.749	1535.7	(M+H)+
PP1202	FA	6.536	1563.9	(M+H)+
PP1203	FA	5.868	1532.2	(M-H)-
PP1204	FA	6.251	1561.7	(M+H)+
PP1205	AA	7.549	1522.2	(M-H)-
PP1206	FA	5.335	1487.7	(M+H)+
PP1207	AA	7.448	1499.8	(M-H)-
PP1208	FA	5.652	1515.8	(M+H)+
PP1209	AA	7.608	1528.3	(M-H)-
PP1210	FA	6.345	1558.3	(M+H)+
PP1211	FA	5.637	1544.8	(M+NH4)+
PP1212	FA	6.049	1555.7	(M+H)+
PP1213	FA	5.344	1516.2	(M-H)-
PP1214	FA	5.631	1457.6	(M+H)+
PP1215	FA	5.824	1471.6	(M+H)+
PP1216	AA	7.828	1486.1	(M+H)+
PP1217	FA	6.039	1497.8	(M-H)-
PP1218	FA	6.607	1527.7	(M+H)+
PP1219	AA	7.847	1496.0	(M-H)-
PP1220	AA	8.073	1524.2	(M-H)-
PP1221	FA	5.649	1486.0	(M-H)-
PP1222	FA	5.239	1445.7	(M+H)+
PP1223	AA	7.503	1457.9	(M-H)-
PP1224	FA	5.563	1472.2	(M-H)-
PP1225	FA	5.691	1488.0	(M+H)+
PP1226	AA	8.040	1514.3	(M-H)-
PP1227	AA	7.605	1484.2	(M-H)-
PP1228	AA	7.867	1512.3	(M-H)-
PP1229	AA	7.435	1474.2	(M-H)-
PP1230	FA	5.683	1473.7	(M+H)+
PP1231	FA	5.797	1487.7	(M+H)+
PP1232	AA	7.791	1500.2	(M-H)-
PP1233	FA	5.783	1498.2	(M-H)-
PP1234	AA	7.499	1505.8	(M+H)+
PP1235	AA	7.947	1559.7	(M+H)+
PP1242	FA	6.381	1561.7	(M+H)+
PP1243	FA	5.303	1498.2	(M-H)-
PP1244	FA	5.468	1512.2	(M-H)-
PP1245	FA	5.629	1545.0	(M+NH4)+
PP1246	AA	7.908	1555.8	(M+H)+
PP1247	FA	5.460	1525.7	(M+H)+
PP1248	FA	5.913	1570.7	(M+NH4)+
PP1249	FA	5.547	1468.0	(M-H)-
PP1250	AA	7.691	1482.1	(M-H)-
PP1251	FA	5.847	1497.7	(M+H)+
PP1252	FA	6.417	1524.1	(M-H)-
PP1253	AA	7.715	1496.0	(M+H)+
PP1254	FA	6.123	1523.6	(M+H)+
PP1255	AA	7.335	1456.2	(M-H)-
PP1256	FA	5.347	1471.7	(M+H)+
PP1257	AA	7.549	1484.2	(M-H)-
PP1258	FA	5.872	1519.8	(M-H)-
PP1259	FA	6.092	1513.7	(M+H)+
PP1260	FA	5.344	1482.2	(M-H)-
PP1261	FA	5.805	1511.8	(M+H)+
PP1262	FA	5.427	1471.7	(M+H)+
PP1263	FA	5.732	1497.9	(M-H)-
PP1264	FA	6.008	1524.2	(M-H)-
PP1265	AA	7.596	1481.9	(M-H)-
PP1266	FA	5.564	1533.7	(M-H)-
PP1267	FA	5.824	1589.7	(M+H)+
PP1268	FA	5.659	1547.7	(M+H)+
PP1269	FA	5.432	1502.2	(M-H)-
PP1270	FA	5.327	1490.2	(M-H)-
PP1271	FA	5.203	1445.7	(M-H)-
PP1272	AA	7.575	1487.8	(M-H)-
PP1273	FA	5.551	1475.7	(M+H)+
PP1274	AA	7.539	1540.2	(M-H)-
PP1275	FA	6.077	1532.2	(M-H)-
PP1276	FA	5.689	1519.9	(M+H)+

[2996]

PP1277	FA	5.968	1532.2	(M-H)-
PP1278	FA	5.320	1505.8	(M-H)-
PP1279	FA	5.421	1534.2	(M-H)-
PP1280	FA	5.469	1492.2	(M-H)-
PP1281	FA	5.535	1546.1	(M+H)+
PP1282	FA	5.740	1575.7	(M+H)+
PP1283	FA	5.593	1573.7	(M+H)+
PP1284	AA	7.412	1532.2	(M-H)-
PP1285	FA	5.439	1583.6	(M+H)+
PP1286	FA	5.663	1549.7	(M+H)+
PP1287	FA	5.864	1575.8	(M-H)-
PP1288	AA	7.624	1560.2	(M-H)-
PP1289	FA	6.219	1545.7	(M+H)+
PP1290	FA	6.519	1574.0	(M+H)+
PP1291	FA	6.359	1571.7	(M+H)+
PP1292	FA	6.045	1530.2	(M-H)-
PP1293	FA	6.211	1580.2	(M-H)-
PP1294	FA	6.377	1558.2	(M-H)-
PP1295	FA	6.000	1559.7	(M+H)+
PP1296	FA	5.868	1557.7	(M+H)+
PP1297	AA	7.569	1516.2	(M-H)-
PP1298	FA	5.740	1565.8	(M-H)-
PP1299	FA	5.865	1562.8	(M+NH4)+
PP1300	FA	6.151	1547.7	(M+H)+
PP1301	FA	5.992	1544.2	(M-H)-
PP1302	FA	5.676	1504.1	(M-H)-
PP1303	FA	5.844	1554.2	(M-H)-
PP1304	FA	5.995	1532.2	(M-H)-
PP1305	FA	6.144	1532.2	(M-H)-
PP1306	FA	6.459	1561.7	(M+H)+
PP1307	FA	6.293	1559.9	(M+H)+
PP1308	FA	5.967	1519.7	(M+H)+
PP1309	FA	6.141	1569.6	(M+H)+
PP1310	FA	6.301	1546.2	(M-H)-
PP1311	FA	5.915	1602.3	(M+H)+
PP1312	FA	5.753	1617.0	(M+NH4)+
PP1313	FA	5.436	1558.2	(M-H)-
PP1314	FA	5.607	1590.8	(M+NH4)+
PP1315	AA	7.737	1585.9	(M-H)-
PP1316	FA	5.688	1549.7	(M+H)+
PP1317	FA	5.995	1577.7	(M+H)+
PP1318	FA	5.843	1574.2	(M-H)-
PP1319	AA	7.475	1533.9	(M-H)-
PP1320	FA	5.704	1584.2	(M-H)-
PP1321	FA	5.451	1543.7	(M+H)+
PP1322	FA	5.337	1499.8	(M-H)-
PP1323	FA	5.713	1513.6	(M+H)+
PP1324	FA	5.793	1570.3	(M-H)-
PP1325	FA	5.675	1528.2	(M-H)-
PP1326	AA	7.889	1542.1	(M+H)+
PP1327	FA	5.620	1568.3	(M-H)-
PP1328	FA	5.512	1527.7	(M+H)+
PP1329	FA	5.864	1556.7	(M+NH4)+
PP1330	FA	5.904	1551.7	(M+H)+
PP1331	FA	5.848	1563.7	(M+H)+
PP1333	FA	6.700	1589.8	(M+H)+
PP1334	FA	6.580	1519.7	(M+H)+
PP1335	AA	8.217	1560.2	(M-H)-
PP1336	FA	5.760	1474.1	(M-H)-
PP1337	FA	5.693	1516.2	(M-H)-
PP1338	FA	5.500	1502.1	(M-H)-
PP1339	FA	6.060	1542.2	(M-H)-
PP1340	FA	5.845	1483.8	(M-H)-
PP1341	AA	7.875	1540.2	(M-H)-
PP1342	FA	6.224	1513.9	(M-H)-
PP1343	FA	5.909	1542.2	(M-H)-
PP1344	FA	5.701	1528.2	(M-H)-
PP1345	FA	6.132	1554.2	(M-H)-
PP1346	FA	5.961	1500.2	(M-H)-
PP1347	FA	6.155	1533.8	(M-H)-
PP1348	FA	6.073	1595.0	(M+NH4)+
PP1349	FA	6.011	1490.2	(M-H)-
PP1350	FA	5.919	1533.7	(M+H)+
PP1351	FA	5.971	1575.7	(M+H)+
PP1352	FA	6.032	1535.7	(M+H)+
PP1353	FA	5.951	1594.8	(M+NH4)+
PP1354	FA	5.827	1561.9	(M-H)-
PP1355	FA	6.349	1603.8	(M+H)+
PP1356	FA	6.199	1561.8	(M+H)+
PP1357	AA	7.967	1574.2	(M+H)+
PP1358	FA	6.139	1532.1	(M-H)-
PP1359	FA	6.060	1592.7	(M+NH4)+
PP1360	FA	5.929	1560.1	(M-H)-
PP1361	FA	6.429	1601.7	(M+H)+
PP1362	FA	6.301	1558.1	(M-H)-
PP1363	FA	5.805	1532.2	(M+H)+

[2997]

PP1364	FA	5.861	1490.2	(M-H)-
PP1365	FA	5.781	1531.8	(M-H)-
PP1366	FA	5.615	1519.6	(M+H)+
PP1367	AA	8.011	1557.9	(M-H)-
PP1368	AA	7.852	1515.9	(M-H)-
PP1369	FA	5.765	1560.2	(M-H)-
PP1370	FA	5.812	1519.9	(M-H)-
PP1371	FA	5.745	1563.7	(M+H)+
PP1372	FA	5.612	1547.9	(M-H)-
PP1373	FA	6.120	1589.7	(M+H)+
PP1374	FA	5.983	1564.7	(M+NH4)+
PP1375	FA	5.852	1557.8	(M-H)-
PP1376	FA	5.928	1517.8	(M-H)-
PP1377	AA	7.845	1561.8	(M+H)+
PP1378	AA	7.735	1564.9	(M+NH4)+
PP1379	FA	6.200	1587.7	(M+H)+
PP1380	FA	6.089	1544.2	(M-H)-
PP1381	FA	5.613	1517.7	(M+H)+
PP1382	FA	5.653	1476.1	(M-H)-
PP1383	FA	5.583	1520.2	(M+H)+
PP1384	FA	5.400	1504.2	(M-H)-
PP1385	FA	5.967	1545.7	(M+H)+
PP1386	FA	6.115	1535.1	(M+NH4)+
PP1387	FA	6.464	1561.9	(M+H)+
PP1388	FA	6.303	1559.6	(M+H)+
PP1389	FA	6.311	1547.7	(M+H)+
PP1390	FA	5.417	1461.7	(M+H)+
PP1391	FA	5.585	1487.7	(M+H)+
PP1392	FA	5.889	1532.2	(M-H)-
PP1393	AA	7.932	1600.0	(M-H)-
PP1394	AA	7.883	1546.3	(M-H)-
PP1395	AA	7.717	1548.2	(M-H)-
PP1396	AA	7.880	1559.7	(M+H)+
PP1397	FA	6.065	1545.9	(M-H)-
PP1398	AA	8.033	1577.8	(M+H)+
PP1399	FA	6.152	1587.8	(M-H)-
PP1400	FA	6.135	1522.3	(M-H)-
PP1401	FA	6.012	1535.8	(M+H)+
PP1402	FA	6.027	1539.7	(M+H)+
PP1403	FA	6.073	1526.2	(M+H)+
PP1404	FA	6.577	1480.7	(M-H)-
PP1405	FA	6.612	1468.6	(M+H)+
PP1406	AA	7.607	1516.2	(M-H)-
PP1407	FA	5.520	1477.7	(M+H)+
PP1408	AA	7.584	1536.7	(M+NH4)+
PP1409	FA	5.711	1502.2	(M-H)-
PP1410	FA	6.169	1418.9	(M-H)-
PP1411	FA	5.968	1506.3	(M+H)+
PP1412	AA	7.989	1530.3	(M-H)-
PP1413	AA	8.175	1448.7	(M+H)+
PP1414	AA	7.632	1477.9	(M-H)-
PP1415	AA	7.667	1522.2	(M+H)+
PP1416	FA	5.856	1504.3	(M-H)-
PP1417	FA	6.381	1420.8	(M-H)-
PP1418	FA	6.243	1614.3	(M-H)-
PP1419	FA	6.464	1598.3	(M-H)-
PP1420	FA	6.109	1561.8	(M+H)+
PP1421	FA	6.329	1544.3	(M-H)-
PP1422	FA	5.837	1585.9	(M-H)-
PP1423	FA	6.085	1588.7	(M+NH4)+
PP1424	AA	7.751	1551.3	(M+NH4)+
PP1425	FA	5.940	1517.7	(M+H)+
PP1426	FA	4.965	1432.2	(M-H)-
PP1427	FA	5.144	1434.2	(M-H)-
PP1428	AA	8.004	1469.9	(M-H)-
PP1429	FA	5.699	1506.3	(M-H)-
PP1430	FA	6.507	1500.0	(M+H)+
PP1431	FA	6.131	1535.9	(M+H)+
PP1432	FA	6.237	1472.3	(M-H)-
PP1433	FA	5.861	1508.3	(M-H)-
PP1434	AA	7.965	1457.8	(M+H)+
PP1435	FA	6.085	1471.8	(M+H)+
PP1436	FA	5.544	1493.7	(M+H)+
PP1437	FA	5.663	1506.3	(M-H)-
PP1438	FA	6.015	1487.8	(M+H)+
PP1439	FA	6.131	1500.3	(M-H)-
PP1440	FA	5.564	1522.0	(M-H)-
PP1441	FA	5.676	1535.9	(M-H)-
PP1442	FA	5.488	1505.7	(M+H)+
PP1443	FA	5.885	1467.8	(M-H)-
PP1444	AA	7.355	1491.8	(M+H)+
PP1445	AA	7.763	1455.8	(M+H)+
PP1446	AA	7.881	1469.7	(M+H)+
PP1447	FA	5.481	1505.8	(M+H)+
PP1448	FA	5.311	1470.1	(M-H)-
PP1449	FA	5.375	1510.2	(M-H)-

[2998]

PP1450	FA	5.488	1491.7	(M-H)-
PP1451	FA	5.473	1501.7	(M-H)-
PP1452	AA	7.363	1478.2	(M-H)-
PP1453	FA	5.677	1506.3	(M-H)-
PP1454	FA	5.431	1491.8	(M+H)+
PP1455	FA	5.756	1518.3	(M-H)-
PP1456	FA	5.275	1479.9	(M+H)+
PP1457	AA	7.371	1447.7	(M-H)-
PP1458	FA	5.947	1533.8	(M+H)+
PP1459	FA	5.857	1521.7	(M+H)+
PP1460	FA	5.896	1521.7	(M+H)+
PP1461	FA	5.057	1433.7	(M-H)-
PP1462	FA	5.712	1435.7	(M+H)+
PP1463	AA	7.776	1475.7	(M+H)+
PP1464	FA	5.871	1455.9	(M-H)-
PP1465	FA	5.880	1465.8	(M-H)-
PP1466	FA	5.697	1441.8	(M-H)-
PP1467	FA	6.031	1471.7	(M+H)+
PP1468	AA	7.808	1454.2	(M-H)-
PP1469	FA	6.119	1482.3	(M-H)-
PP1470	FA	5.681	1442.2	(M-H)-
PP1471	FA	5.720	1411.8	(M-H)-
PP1472	FA	6.307	1497.8	(M+H)+
PP1473	AA	8.117	1483.9	(M-H)-
PP1474	FA	6.255	1485.8	(M+H)+
PP1475	FA	5.435	1397.8	(M-H)-
PP1476	FA	5.559	1457.8	(M-H)-
PP1477	FA	5.440	1460.2	(M-H)-
PP1478	FA	5.333	1444.2	(M-H)-
PP1479	FA	5.215	1445.7	(M-H)-
PP1480	AA	7.805	1460.0	(M-H)-
PP1481	FA	5.632	1462.2	(M-H)-
PP1482	FA	5.499	1447.7	(M+H)+
PP1483	FA	5.383	1448.2	(M-H)-
PP1484	FA	5.401	1443.7	(M+H)+
PP1485	FA	5.524	1439.5	(M-H)-
PP1486	AA	7.860	1470.2	(M-H)-
PP1487	FA	5.971	1467.8	(M-H)-
PP1488	FA	5.497	1483.7	(M+H)+
PP1489	FA	6.191	1436.9	(M-H)-
PP1490	FA	5.980	1424.7	(M+H)+
PP1491	AA	8.220	1465.2	(M-H)-
PP1492	AA	8.020	1452.7	(M+H)+
PP1493	FA	6.399	1440.7	(M+H)+
PP1494	FA	6.183	1425.1	(M-H)-
PP1495	AA	7.635	1535.9	(M-H)-
PP1496	AA	7.413	1522.2	(M-H)-
PP1497	FA	5.436	1505.6	(M+H)+
PP1498	FA	5.876	1555.6	(M+H)+
PP1499	FA	5.815	1500.2	(M-H)-
PP1500	FA	5.736	1522.1	(M-H)-
PP1501	FA	5.937	1532.2	(M-H)-
PP1502	AA	7.665	1531.8	(M-H)-
PP1503	FA	5.743	1544.2	(M-H)-
PP1504	AA	7.969	1582.2	(M-H)-
PP1505	FA	6.292	1582.2	(M-H)-
PP1506	FA	6.220	1595.7	(M+H)+
PP1507	AA	7.760	1531.8	(M-H)-
PP1508	FA	5.968	1533.6	(M+H)+
PP1509	FA	5.904	1544.2	(M-H)-
PP1510	FA	5.981	1525.9	(M-H)-
PP1511	AA	7.813	1515.7	(M+H)+
PP1512	FA	5.919	1549.6	(M+H)+
PP1513	FA	5.925	1535.8	(M-H)-
PP1514	FA	5.755	1497.7	(M+H)+
PP1515	AA	7.488	1481.8	(M-H)-
PP1516	AA	7.971	1524.3	(M-H)-
PP1517	AA	7.741	1511.7	(M+H)+
PP1518	FA	5.907	1498.2	(M-H)-
PP1519	AA	7.551	1485.7	(M+H)+
PP1520	FA	6.412	1438.8	(M-H)-
PP1521	FA	6.200	1424.7	(M-H)-
PP1522	FA	6.879	1466.8	(M-H)-
PP1523	AA	8.104	1454.7	(M+H)+
PP1524	FA	6.605	1440.9	(M-H)-
PP1525	AA	7.932	1428.7	(M+H)+
PP1526	FA	5.655	1538.2	(M-H)-
PP1527	FA	5.416	1524.2	(M-H)-
PP1528	AA	7.601	1493.8	(M-H)-
PP1529	FA	5.335	1499.2	(M+NH4)+
PP1530	FA	6.001	1541.0	(M+NH4)+
PP1531	FA	5.759	1507.9	(M-H)-
PP1532	FA	5.747	1497.7	(M+H)+
PP1533	AA	7.528	1565.9	(M-H)-
PP1534	FA	5.857	1569.7	(M+H)+
PP1535	FA	6.119	1595.7	(M+H)+
PP1536	FA	5.976	1541.7	(M+H)+
PP1537	FA	6.085	1514.2	(M-H)-
PP1538	FA	6.028	1537.6	(M+H)+
PP1552	AA	7.925	1456.2	(M-H)-
PP1553	FA	5.576	1492.2	(M-H)-
PP1554	AA	8.196	1583.7	(M+H)+
PP1557	AA	7.747	1539.9	(M-H)-

[2999]

PP1558	QA	7.908	1565.3	(M+NH4)+	PP1608	FA	6.600	1498.6	(M+H)+
PP1559	QA	7.691	1526.2	(M-H)-	PP1609	QA	7.920	1496.6	(M+H)+
PP1560	FA	5.992	1540.2	(M-H)-	PP1610	QA	8.288	1516.7	(M+H)+
PP1561	FA	6.204	1572.9	(M+NH4)+	PP1611	QA	8.208	1514.6	(M+H)+
PP1562	FA	6.160	1573.0	(M+NH4)+	PP1612	QA	7.989	1488.7	(M+H)+
PP1563	FA	5.988	1552.4	(M-H)-	PP1613	QA	7.927	1486.7	(M+H)+
PP1564	FA	6.257	1585.3	(M+NH4)+	PP1614	QA	8.115	1524.6	(M+H)+
PP1565	FA	6.461	1582.3	(M+H)+	PP1615	QA	8.041	1522.7	(M+H)+
PP1566	QA	7.821	1552.7	(M+NH4)+	PP1616	QA	7.749	1480.7	(M+H)+
PP1568	QA	7.964	1582.2	(M+Na)+	PP1617	QA	7.637	1454.7	(M+H)+
PP1569	QA	7.920	1564.2	(M+H)+	PP1620	QA	8.259	1426.7	(M+H)+
PP1570	FA	6.217	1546.3	(M-H)-	PP1622	QA	8.452	1492.7	(M+H)+
PP1571	FA	6.527	1560.0	(M-H)-	PP1623	QA	8.305	1490.7	(M+H)+
PP1572	FA	6.585	1591.7	(M+H)+	PP1624	QA	8.091	1464.6	(M+H)+
PP1573	FA	6.211	1566.3	(M-H)-	PP1625	QA	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	QA	8.080	1498.7	(M+H)+
PP1576	QA	8.111	1561.8	(M+H)+	PP1628	QA	8.536	1518.7	(M+H)+
PP1577	QA	8.172	1537.8	(M+H)+	PP1629	FA	7.181	1516.7	(M+H)+
PP1578	QA	8.343	1552.3	(M+H)+	PP1630	QA	8.204	1491.2	(M+H)+
PP1579	QA	8.029	1546.2	(M-H)-	PP1631	QA	8.123	1488.7	(M+H)+
PP1580	FA	6.640	1579.2	(M+NH4)+	PP1632	QA	8.295	1526.7	(M+H)+
PP1582	QA	8.784	1559.2	(M-H)-	PP1633	QA	8.229	1523.2	(M-H)-
PP1583	FA	7.421	1533.0	(M-H)-	PP1634	FA	7.851	1545.2	(M+H)+
PP1584	QA	8.520	1531.2	(M-H)-	PP1635	QA	8.684	1542.7	(M+H)+
PP1586	QA	8.591	1568.7	(M+H)+	PP1636	QA	8.468	1516.7	(M+H)+
PP1587	QA	8.632	1506.7	(M+H)+	PP1637	QA	8.403	1514.7	(M+H)+
PP1588	QA	8.492	1522.2	(M+NH4)+	PP1639	QA	8.500	1549.2	(M-H)-
PP1589	QA	8.289	1478.7	(M+H)+	PP1640	FA	5.499	1606.8	(M+NH4)+
PP1590	QA	8.180	1476.7	(M+H)+	PP1641	FA	5.891	1517.7	(M-H)-
PP1591	QA	8.352	1514.7	(M+H)+	PP1643	QA	7.899	1583.7	(M+H)+
PP1592	QA	8.265	1512.6	(M+H)+	PP1644	FA	6.128	1585.7	(M-H)-
PP1593	QA	8.721	1532.7	(M+H)+	PP1645	FA	6.215	1546.4	(M-H)-
PP1594	QA	8.617	1531.2	(M+H)+	PP1646	FA	6.489	1561.8	(M+H)+
PP1595	QA	8.395	1504.7	(M+H)+	PP1648	FA	6.481	1574.2	(M+H)+
PP1596	QA	8.313	1502.7	(M+H)+	PP1649	FA	6.412	1578.9	(M+NH4)+
PP1598	QA	8.400	1538.7	(M+H)+	PP1650	FA	6.355	1560.0	(M-H)-
PP1599	QA	8.156	1496.7	(M+H)+	PP1651	FA	6.459	1572.3	(M-H)-
PP1600	QA	8.020	1470.7	(M+H)+	PP1653	QA	7.856	1540.3	(M-H)-
PP1601	QA	8.405	1414.7	(M+H)+	PP1654	FA	6.403	1572.9	(M+NH4)+
PP1603	QA	8.695	1442.7	(M+H)+	PP1655	FA	6.093	1578.3	(M+H)+
PP1605	QA	8.229	1490.7	(M+H)+	PP1656	FA	6.216	1588.8	(M+NH4)+
PP1606	QA	8.119	1489.1	(M+H)+	PP1657	QA	7.909	1571.8	(M+H)+
PP1607	QA	7.893	1462.7	(M+H)+	PP1658	FA	6.184	1539.7	(M+H)+

[3000]

PP1660	QA	8.020	1547.2	M+NH4+	PP1714	QA	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	QA	8.016	1566.2	M+H+
PP1663	FA	6.189	1521.6	M+H+	PP1717	QA	7.724	1541.7	M+H+
PP1665	FA	6.529	1560.2	M-H-	PP1718	QA	7.992	1569.7	M+H+
PP1666	FA	5.971	1519.6	M+H+	PP1721	QA	7.981	1554.2	M+H+
PP1667	FA	6.224	1558.2	M-H-	PP1722	FA	5.993	1543.8	M+H+
PP1668	QA	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	QA	8.133	1578.2	M+H+	PP1731	FA	6.260	1555.8	M+H+
PP1673	FA	6.879	1606.3	M+H+	PP1732	QA	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+NH4+	PP1735	FA	6.259	1567.7	M-H-
PP1677	FA	5.729	1554.8	M+NH4+	PP1736	FA	6.561	1583.7	M+H+
PP1678	QA	7.967	1585.3	M+NH4+	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	QA	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	QA	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+NH4+
PP1688	QA	7.523	1562.1	M+H+	PP1743	FA	6.196	1603.2	M+NH4+
PP1689	QA	7.737	1521.7	M+H+	PP1744	QA	8.092	1614.3	M+H+
PP1691	QA	7.749	1531.7	M+H+	PP1746	QA	7.887	1549.1	M+NH4+
PP1692	QA	7.945	1545.7	M+H+	PP1747	QA	7.759	1566.2	M-H-
PP1693	QA	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	QA	7.957	1551.7	M+H+	PP1750	FA	6.392	1558.2	M-H-
PP1697	QA	8.031	1587.9	M+Na+	PP1751	QA	8.076	1560.1	M+H+
PP1698	QA	8.215	1578.3	M-H-	PP1752	FA	6.437	1572.1	M+H+
PP1699	QA	7.909	1532.0	M-H-	PP1753	QA	7.813	1569.3	M+Na+
PP1700	QA	7.791	1570.2	M+H+	PP1754	FA	6.291	1576.1	M+H+
PP1701	QA	7.597	1572.2	M-H-	PP1757	QA	8.087	1564.1	M+H+
PP1702	QA	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	QA	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	QA	7.849	1567.2	M+NH4+	PP1762	QA	8.099	1540.2	M+H+
PP1707	FA	5.896	1510.3	M-H-	PP1763	QA	8.125	1544.2	M+H+
PP1709	QA	7.623	1560.2	M-H-	PP1764	QA	8.045	1561.2	M+NH4+
PP1710	FA	6.144	1578.3	M-H-	PP1765	QA	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-

[3001]

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+NH4)+
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+NH4)+
PP1788	AA	7.464	1446.3	(M-H)-		PP1833	FA	5.473	1506.4	(M+NH4)+
PP1789	FA	5.693	1461.9	(M+H)+		PP1834	FA	5.283	1501.3	(M+NH4)+
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+NH4)+		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+NH4)+		PP1857	FA	5.292	1447.3	(M+NH4)+
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+NH4)+
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)-

[3002]

PP1867	FA	5.412	1442.4	(M-H)-		PP1911	FA	6.275	1497.9	(M+H)+
PP1868	FA	5.879	1475.3	(M+NH4)+		PP1913	AA	7.848	1565.2	(M+NH4)+
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+NH4)+		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+NH4)+
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+NH4)+
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+NH4)+		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	5.676	1456.3	(M-H)-		PP1957	FA	6.160	1502.2	(M-H)-
PP1908	AA	7.796	1489.4	(M+NH4)+		PP1958	FA	6.016	1506.2	(M-H)-
PP1909	FA	6.209	1503.2	(M+NH4)+		PP1959	FA	6.028	1520.1	(M+H)+
PP1910	AA	7.641	1505.4	(M+NH4)+		PP1960	FA	6.096	1464.2	(M-H)-

[3003]

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	$(M+NH_4)^+$

[3004]

PP2056	AA	7.997	1526.4	(M-H)-		PP2109	FA	6.515	1532.3	(M-H)-
PP2057	FA	6.435	1552.7	(M+NH4)+		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+NH4)+		PP2140	FA	6.619	1546.1	(M-H)-
PP2078	FA	5.973	1521.1	(M+NH4)+		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+NH4)+		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+NH4)+		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)+

[3005]

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	QA	7.797	1503.9	(M-H)-
PP2173	FA	6.057	1488.3	(M-H)-		PP2227	FA	6.089	1462.0	(M-H)-
PP2174	QA	8.243	1539.9	(M-H)-		PP2228	FA	6.440	1506.2	(M-H)-
PP2175	FA	6.547	1513.9	(M+H)+		PP2230	QA	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	QA	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	QA	7.825	1526.2	(M-H)-
PP2188	FA	6.257	1443.8	(M-H)-		PP2261	QA	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	QA	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	QA	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	QA	7.876	1462.2	(M-H)-		PP2322	FA	5.975	1582.2	(M-H)-

[3006]

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)-

[3007]

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	1528.1	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	1528.1	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+NH4)+
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+NH4)+	PP2512	FA	6.260	1535.2	M+NH4)+
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)-

[3008]

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+NH4)+
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+NH4)+
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+NH4)+
PP2534	FA	5.771	1483.6	(M-H)-	PP2580	FA	5.911	1486.5	(M+NH4)+
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+NH4)+
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+NH4)+
PP2542	FA	5.539	1504.0	(M+H)+	PP2591	AA	7.741	1498.9	(M+NH4)+
PP2543	FA	6.053	1488.2	(M-H)-	PP2592	FA	6.320	1512.4	(M+NH4)+
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+NH4)+
PP2547	FA	5.577	1522.4	(M+H)+	PP2595	FA	6.320	1512.9	(M+NH4)+
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+NH4)+	PP2614	FA	6.735	1544.2	(M-H)-
PP2562	AA	8.208	1512.2	(M-H)-	PP2615	FA	6.716	1576.3	(M-H)-

[3009]

PP2616	QA	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	QA	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	QA	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	QA	8.371	1521.8	(M+Na)+		PP2690	FA	6.076	1550.3	(M-H)-
PP2642	QA	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	QA	8.369	1483.8	(M-H)-		PP2693	FA	5.804	1518.2	(M+H)+
PP2645	QA	8.343	1566.0	(M-H)-		PP2694	FA	5.616	1528.4	(M-H)-
PP2646	QA	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	QA	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	QA	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)-

[3010]

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+NH4)+		PP2816	FA	6.765	1502.3	(M+H)+
PP2767	FA	6.167	1525.5	(M-H)-		PP2817	FA	6.267	1540.8	(M+NH4)+
PP2768	FA	6.520	1572.3	(M-H)-		PP2818	FA	7.097	1532.7	(M+NH4)+
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+NH4)+
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)+

[3011]

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+NH4)+
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+NH4)+
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+NH4)+
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+NH4)+
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+NH4)+		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+NH4)+
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+NH4)+		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+NH4)+		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)+

[3012]

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	1547.4	(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)+

[3013]

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+NH4)+		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+NH4)+		PP3102	FA	5.915	1526.2	(M+H)+
PP3059	FA	6.168	1498.5	(M+NH4)+		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+NH4)+		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+NH4)+						
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)-						

[3014] 实例2药理学测试

[3015] 通过表面等离子体共振(SPR)评估化合物与KRAS、NRAS和HRAS的结合

[3016] 使用表面等离子体共振分析化合物对KRAS、NRAS和HRAS的结合亲和力。所用设备为Biacore 8K、8K+或T200(GE Healthcare),并且运行缓冲液为HBS(10mM HEPES-NaOH,150mM NaCl,pH 7.4),其含有1mMDTT、10mM $MgCl_2$、0.01%Tween 20、10μM GDP和4%DMSO。各化合物溶液的稀释系列通过首先使用DMSO作为溶剂制备浓度是最终浓度100倍以上的化

合物溶液的稀释系列,且然后用稀释缓冲液(1mM DTT,10mM $MgCl_2$,0.01%Tween 20,10μM GDP,含3.03%DMSO的HBS)将该溶液稀释100倍来制备。

[3017] 生物素化的Avi标签融合KRAS、NRAS和HRAS蛋白在大肠杆菌BL21(DE3)菌株中表达,并在细胞均质化后,使用链霉亲和素Mutein Matrix和Superdex 75对其进行纯化。在纯化后,将负载GDP的KRAS、NRAS和HRAS蛋白以约100至300RU的固定量固定在涂有生物素捕获试剂的传感器芯片CAP(Cytiva)的表面上。通过单循环动力学方法评估每种化合物的结合,并将运行缓冲液或化合物溶液添加至RAS蛋白非固定化表面和固定化表面以获得结合响应。将流速设定为100μL/min,并且在化合物添加循环中,从低浓度开始间歇地添加不同浓度的化合物溶液,每次75秒。观察解离期3500秒。在空白循环中,间歇地添加运行缓冲液而不是化合物溶液。固定每个循环的生物素捕获试剂和RAS蛋白,并且在每个循环结束时,通过生物素捕获试剂盒(Cytiva)附带的再生溶液对传感器芯片进行再生。测量于30℃进行。

[3018] 将所得传感图在Biacore Insight评估软件或T200评估软件上基于1:1结合模型进行曲线拟合,并且从而确定各化合物相对于KRAS、NRAS和HRAS的解离常数KD。表37显示各测试化合物相对于GDP结合的KRAS野生型蛋白的KD值,以及各测试化合物相对于GDP结合的NRAS野生型蛋白和HRAS野生型蛋白的KD值与相对于KRAS的KD值的比率。KD比为0.1或更多且小于3的化合物表示为C,KD比为3或更多且小于10的化合物表示为B,KD比为10或更多且小于20的化合物表示为A,并且KD比为20或更多的化合物表示为AA。空白表示未获得相对于NRAS或HRAS的KD值的化合物。

[3019] NCI-H441细胞增殖抑制活性的测量

[3020] 使用液体处理器Echo(LABCYTE)将测试化合物以40nL系列稀释的二甲基亚砜溶液分配到U底384孔板中。对于人肺癌株系NCI-H441(ATCC),在补充有10%胎牛血清(Sigma)、2.5g/L D-(+)-葡萄糖溶液、10mmol/L HEPES和1mmol/L丙酮酸钠的RPMI-1640培养基(Sigma)中制备细胞悬液,使其具有250个细胞/40μL。将该细胞悬液以每孔40μL的量分配到含有测试化合物的板中,并在5%二氧化碳气体培养箱中于37℃培养。四天后,向各孔中添加20μL CellTiter-Glo(注册商标)(Promega),并测量荧光。根据添加试验化合物时所获得的生长抑制率与未添加试验化合物时所获得的对照的生长抑制率,以50%增殖抑制浓度(IC_{50}值)计算测试化合物的细胞增殖抑制活性。各测试化合物的IC_{50}值示于表37中。

[3021] [表37]

[3022]

化合物编号	KRAS KD (M)	NRAS /KRAS	HRAS /KRAS	NCI-H441 IC_{50} (nM)
PP0001	1.4E-10	C	C	6.3
PP0002	1.8E-10	C	C	2.1
PP0003	2.0E-09	C	C	41.4
PP0004	2.4E-09	C	C	52.9
PP0006	1.5E-09	C	C	20.6
PP0007	7.4E-11	C	C	4.8
PP0011	3.0E-10	C	C	5.8
PP0013	7.3E-11	C	C	9.8
PP0014	9.0E-11	C	C	2.0
PP0015	2.7E-09	C	C	24.5
PP0016	1.6E-09	C	C	24.6
PP0018	7.7E-11	C	C	7.0
PP0019	3.4E-10	C	C	6.7
PP0020	7.7E-10	C	C	9.9
PP0021	6.5E-10	C	C	9.8
PP0022	1.8E-10	B	C	14.4
PP0023	1.4E-10	B	C	4.5
PP0024	5.9E-09	B	C	101.6
PP0025	2.4E-09	C	C	27.5
PP0027	8.0E-10	C	C	17.1
PP0028	2.4E-09	C	C	54.5
PP0029	7.0E-09	C	C	26.4
PP0030	7.7E-09	C	C	86.7
PP0031	1.8E-10	B	C	11.4
PP0032	3.7E-10	C	C	26.9
PP0037	7.6E-09	C	C	429.7
PP0039	1.7E-10	C	C	20.1
PP0041	1.2E-10	B	C	62.7
PP0042	1.2E-10	C	C	7.2
PP0043	8.7E-10	C	C	20.4
PP0044	3.6E-09	C	C	142.2
PP0045	2.3E-09	C	C	292.3
PP0047	1.8E-08	C	C	229.3
PP0048	6.3E-08	C	C	464.1
PP0049	6.3E-09	C	C	201.4
PP0050	2.3E-08	B	C	499.0
PP0051	9.1E-10	C	C	22.1
PP0052	1.2E-10	C	B	1.7
PP0053	1.2E-10	C	C	4.6
PP0054	4.5E-09	C	C	82.0
PP0055	2.7E-10	C	C	3.5
PP0056	2.9E-09	C	B	49.6

化合物编号	KRAS KD (M)	NRAS /KRAS	HRAS /KRAS	NCI-H441 IC_{50} (nM)
PP0057	2.1E-10	C	B	6.2
PP0058	2.0E-09	C	C	25.8
PP0059	1.5E-10	B	C	6.1
PP0060	9.9E-11	B	B	1.5
PP0061	3.8E-09	B	C	84.4
PP0062	2.1E-10	C	C	3.8
PP0063	2.9E-09	C	C	39.3
PP0064	4.2E-10	C	C	9.9
PP0065	5.4E-10	C	C	4.3
PP0066	1.4E-09	B	C	26.1
PP0067	7.2E-11	C	C	2.7
PP0068	1.4E-10	C	C	9.1
PP0069	6.9E-09	C	C	39.7
PP0070	1.6E-10	C	B	2.1
PP0071	1.5E-10			3.8
PP0076	6.4E-11	C	C	10.9
PP0077	2.0E-10	C	B	5.3
PP0078	1.9E-10	C	B	4.8
PP0083	1.1E-09			11.3
PP0084	2.7E-09	C	B	50.0
PP0085	8.4E-09	C	C	108.5
PP0086	2.6E-10	C	B	6.4
PP0087	7.5E-10	C	C	24.0
PP0088	1.2E-10			4.1
PP0089	1.7E-10	C	B	5.5
PP0090	8.3E-11			1.9
PP0091	2.3E-10	C	B	4.1
PP0092	1.5E-10	C	C	3.7
PP0093	7.6E-11	C	B	2.2
PP0094	9.4E-10	C	C	10.6
PP0095	7.9E-10	C	C	18.2
PP0096	2.8E-09	C	C	68.9
PP0097	9.3E-09	C	C	240.1
PP0098	2.3E-10			9.4
PP0099	7.0E-10			18.7
PP0100	1.9E-10	B	C	24.3
PP0101	1.6E-10	B	C	10.4
PP0102	2.0E-10	C	C	13.4
PP0103	1.5E-10	B	C	8.2
PP0104	2.5E-10	B	C	6.7
PP0105	1.4E-10	B	C	8.3
PP0106	1.9E-10	C	B	12.3

[3023]

PP0107	1.7E-09	C	C	32.2
PP0108	2.0E-10	C	C	9.0
PP0109	1.3E-09	C	B	21.7
PP0110	4.0E-09	C	B	56.5
PP0112	3.6E-10	C	B	6.1
PP0113	7.5E-10	C	B	7.1
PP0114	1.6E-10	C	C	6.1
PP0115	2.1E-10	C	C	2.0
PP0116	2.7E-10	C	C	6.8
PP0117	1.9E-10	B	B	9.2
PP0118	2.1E-10	C	C	6.0
PP0119	1.0E-10	C	C	1.6
PP0120	1.9E-10	B	C	5.6
PP0121	2.1E-09	C	C	29.5
PP0122	3.2E-10	C	C	12.0
PP0123	8.3E-10	B	C	12.5
PP0124	3.5E-09	C	C	48.8
PP0126	4.3E-10	C	C	9.3
PP0127	9.2E-10	C	C	25.3
PP0128	2.5E-10	C	C	10.4
PP0129	2.0E-10	B	C	8.8
PP0130	2.5E-10	C	C	8.8
PP0131	1.4E-10	B	C	11.1
PP0132	2.0E-10	C	C	14.8
PP0133	8.0E-11	B	C	6.4
PP0134	6.6E-10	C	B	18.5
PP0135	7.5E-10	B	C	26.1
PP0136	1.3E-09			19.6
PP0137	4.7E-10			13.4
PP0138	7.7E-10	C	C	20.6
PP0139	2.3E-07	C	C	1495.7
PP0140	8.0E-07	C	B	712.5
PP0141	5.5E-10	C	B	3.5
PP0144	2.4E-10	B	C	18.3
PP0145	5.0E-10	B	B	8.8
PP0146	4.2E-10	B	B	23.9
PP0148	3.4E-09	B	B	38.0
PP0149	2.3E-08	C	B	317.4
PP0150	1.7E-09	B	C	49.1
PP0151	5.0E-10	C	C	5.3
PP0152	2.8E-09	C	B	37.9
PP0153	3.3E-10	C	C	11.6
PP0154	2.3E-10	C	B	9.9
PP0155	1.8E-10	B	C	2.8

PP0156	1.2E-10	C	B	8.1
PP0158	8.5E-10	A	B	15.4
PP0162	1.7E-08	B	C	165.8
PP0165	2.9E-09	B	B	35.0
PP0166	2.0E-09	C	B	24.9
PP0168	6.7E-10	C	B	26.6
PP0169	3.5E-11	B	B	2.3
PP0170	1.2E-10	B	B	5.2
PP0171	3.1E-10	B	C	6.9
PP0172	1.3E-10	B	C	3.8
PP0173	6.7E-10	B	C	11.6
PP0174	1.5E-10	B	B	5.2
PP0175	3.5E-10	B	B	6.6
PP0176	5.5E-10	B	C	17.7
PP0177	5.5E-10	B	C	34.4
PP0178	7.3E-11	C	B	1.5
PP0179	1.1E-10	C	B	4.5
PP0180	7.2E-10	C	C	7.5
PP0181	8.1E-11	C	B	1.5
PP0182	8.8E-10	C	B	6.2
PP0183	1.7E-10	C	B	1.6
PP0184	3.2E-10	C	B	2.1
PP0185	1.1E-09	C	B	32.2
PP0186	1.7E-09	C	B	20.5
PP0187	1.9E-10	B	C	3.0
PP0188	2.5E-10	B	C	3.9
PP0189	2.2E-10	B	C	3.0
PP0190	1.3E-10	B	B	4.1
PP0191	1.4E-10	C	B	3.9
PP0192	1.9E-10	C	B	2.6
PP0193	1.7E-10	C	C	1.4
PP0194	9.0E-11	C	B	1.9
PP0195	9.1E-11	B	C	2.7
PP0196	1.5E-10	C	C	3.7
PP0197	1.3E-10	B	C	3.6
PP0198	1.9E-10	C	B	5.7
PP0199	1.3E-10	B	C	3.5
PP0200	2.2E-10	C	C	2.5
PP0201	6.0E-11	B	C	3.4
PP0202	7.6E-11	B	C	3.9
PP0203	9.4E-11	C	C	2.8
PP0204	2.1E-10	C	C	5.4
PP0205	1.1E-10	C	C	4.6
PP0206	7.1E-11	C	B	2.2

[3024]

PP0207	6.6E-11	B	C	1.9
PP0208	2.6E-10	C	C	4.6
PP0209	1.1E-07	C	C	568.8
PP0210	5.2E-10	C	C	17.1
PP0211	2.7E-10	B	C	10.8
PP0212	9.8E-11	C	C	26.6
PP0213	2.5E-10	C	C	10.3
PP0214	1.3E-10	B	C	5.4
PP0215	4.1E-10	C	C	4.8
PP0216	2.8E-10	C	B	3.0
PP0217	1.8E-10	C	C	18.1
PP0218	2.0E-10	C	C	3.9
PP0219	1.3E-10	C	B	2.2
PP0220	3.5E-10	C	C	7.7
PP0221	1.9E-10	C	C	2.9
PP0222	5.7E-10	C	C	17.1
PP0223	4.0E-10	C	C	5.0
PP0224	2.2E-10	C	B	2.0
PP0225	2.3E-10	C	C	2.4
PP0226	4.7E-10	C	B	15.3
PP0227	2.6E-10	C	B	4.1
PP0228	3.7E-11	C	B	1.8
PP0229	2.5E-10	B	B	24.7
PP0230	3.9E-10	B	C	15.5
PP0231	5.5E-10	B	C	13.1
PP0232	2.8E-10	B	B	4.7
PP0233	5.2E-11	B	C	1.6
PP0234	4.9E-10	B	C	49.9
PP0235	1.5E-10	B	C	4.5
PP0236	5.4E-10	B	C	20.3
PP0237	2.8E-10	B	C	4.0
PP0238	4.1E-11	C	C	1.3
PP0239	5.0E-11	C	B	6.2
PP0240	3.5E-11	B	C	7.9
PP0241	5.2E-11	B	C	4.9
PP0242	2.0E-10	C	C	5.0
PP0243	3.1E-10	B	C	23.2
PP0244	3.5E-09	C	B	17.4
PP0245	3.7E-10			22.9
PP0246	5.4E-11	B	C	1.8
PP0247	3.8E-10	B	C	41.3
PP0248	1.1E-09	B	B	84.0
PP0249	6.9E-10	B	C	25.5
PP0250	1.2E-10	B	C	6.7

PP0251	2.5E-10			8.4
PP0252	3.4E-10	B	B	19.4
PP0253	5.5E-10	B	B	15.1
PP0254	1.6E-10	B	C	5.6
PP0256	9.9E-10	B	C	26.6
PP0257	1.4E-09	B	B	30.8
PP0258	5.2E-10	B	C	11.3
PP0259	4.2E-10	C	B	10.2
PP0260	3.9E-10	B	C	16.8
PP0261	1.4E-10	B	C	4.6
PP0262	4.4E-11	B	B	1.9
PP0263	4.7E-10	B	C	19.2
PP0264	4.2E-10	B	C	16.4
PP0265	2.8E-10	B	C	13.3
PP0266	2.0E-10	B	C	15.2
PP0267	8.7E-10	B	B	38.2
PP0268	3.4E-10	C	B	15.4
PP0269	1.4E-09	C	B	34.7
PP0270	7.6E-10	C	B	8.5
PP0271	2.2E-10	C	B	6.5
PP0272	1.7E-10	C	B	3.7
PP0273	5.6E-10	C	B	12.2
PP0274	4.7E-10	C	B	9.1
PP0275	3.0E-10	C	C	9.3
PP0276	1.5E-07			752.2
PP0277	5.3E-10	C	C	6.7
PP0278	6.2E-10	C	B	12.4
PP0279	3.6E-10			15.0
PP0281	4.8E-10	C	C	7.8
PP0282	1.1E-10	C	C	3.9
PP0283	6.3E-11	C	C	1.9
PP0284	6.7E-10	C	B	29.0
PP0285	7.5E-10	C	B	18.9
PP0286	5.2E-10	C	B	35.0
PP0287	2.6E-10	C	C	14.5
PP0288	4.2E-10	C	B	14.3
PP0289	2.2E-09	B	B	76.4
PP0290	4.8E-09	B	C	149.0
PP0291	2.2E-09	B	B	31.0
PP0292	5.4E-10	B	C	36.3
PP0293	8.4E-10	B	C	37.6
PP0294	1.7E-09	B	C	55.4
PP0295	5.2E-10	B	C	33.2
PP0296	1.5E-10	B	C	4.3

[3025]

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

[3026]

PP0385	3.7E-10			15.2
PP0386	6.9E-10	C	B	29.6
PP0387	5.4E-10	C	B	20.0
PP0388	7.8E-10	C	B	11.6
PP0389	1.6E-10	C	B	3.0
PP0390	2.0E-10	C	B	7.6
PP0391	9.2E-11	B	B	1.1
PP0392	6.7E-11	B	C	0.9
PP0393	1.1E-10	B	B	2.7
PP0394	2.4E-10	C	C	2.6
PP0395	6.8E-11	B	C	0.8
PP0396	1.3E-10	B	C	0.9
PP0397	1.2E-10	C	C	0.7
PP0398	4.8E-10	B	C	3.6
PP0399	3.3E-10	B	C	6.3
PP0400	1.7E-10	B	B	7.8
PP0401	1.5E-10	B	B	5.1
PP0402	1.2E-09	B	C	58.1
PP0403	8.3E-10	B	B	19.4
PP0404	3.7E-10	B	C	21.7
PP0405	3.1E-10	B	C	14.3
PP0406	4.2E-11	C	B	2.5
PP0407	1.1E-10	C	B	7.6
PP0408	9.4E-11	C	B	5.7
PP0409	5.6E-11	C	C	4.4
PP0410	5.8E-11	C	B	1.4
PP0411	4.6E-11	C	C	2.8
PP0412	4.3E-11	B	C	1.8
PP0413	4.9E-11	C	C	2.0
PP0414	2.9E-11	B	C	1.9
PP0415	1.8E-11	B	B	1.9
PP0416	2.7E-11	B	C	1.1
PP0417	7.4E-11	B	C	3.9
PP0418	7.4E-11	B	C	4.6
PP0419	6.7E-11	B	C	4.2
PP0420	3.4E-11	B	C	1.2
PP0421	3.3E-11	B	C	2.0
PP0422	1.7E-11	B	B	1.6
PP0423	1.8E-10	B	C	7.1
PP0424	1.7E-10	B	C	9.5
PP0425	9.9E-11	B	C	6.5
PP0426	1.2E-10	C	C	4.8
PP0427	1.1E-10	B	C	2.2
PP0428	6.3E-11	B	C	4.6

PP0429	3.9E-10	B	C	12.4
PP0430	2.6E-10	B	B	27.9
PP0431	3.5E-10	B	C	9.9
PP0432	1.7E-10	B	B	10.7
PP0433	1.5E-10	B	B	11.0
PP0434	1.2E-10	B	C	9.7
PP0435	4.7E-11	C	C	2.6
PP0436	5.4E-11	C	C	1.0
PP0437	3.6E-11	C	B	1.2
PP0438	3.0E-11	C	C	1.0
PP0439	2.1E-11			0.7
PP0440	4.6E-11	C	B	4.4
PP0441	7.2E-11	C	C	3.4
PP0442	3.7E-11	C	C	0.8
PP0443	2.7E-11	C	C	0.9
PP0444	3.1E-11	C	C	1.4
PP0445	2.5E-11	C	C	1.7
PP0446	1.0E-10	B	C	1.6
PP0447	1.8E-10	B	C	3.9
PP0448	1.5E-10	B	C	2.0
PP0449	3.5E-10	C	C	9.2
PP0450	3.8E-10	B	C	8.4
PP0451	7.5E-10			11.2
PP0452	7.3E-10	B	B	34.1
PP0453	1.2E-09	B	C	20.3
PP0454	7.3E-11	C	C	2.9
PP0455	1.8E-10			9.9
PP0456	7.0E-11	C	C	7.0
PP0457	8.3E-11	C	B	12.1
PP0460	1.4E-10	C	C	5.4
PP0461	4.9E-10	A	A	23.2
PP0462	3.2E-10	C	C	15.1
PP0463	5.4E-10	A	A	26.3
PP0464	9.2E-10	B	B	17.6
PP0465	5.1E-10	B	B	18.0
PP0466	2.0E-10	B	B	22.6
PP0467	5.9E-10	B	B	33.8
PP0468	8.0E-10	B	B	37.2
PP0469	7.6E-10	B	B	36.1
PP0470	5.5E-10	B	B	51.9
PP0471	9.3E-10	B	B	37.7
PP0472	7.7E-10	B	B	24.4
PP0473	5.6E-10	C	C	14.8
PP0474	6.3E-10	B	B	19.9

[3027]

PP0475	4.6E-10	B	B	18.7
PP0476	2.0E-10	B	B	4.9
PP0477	1.1E-08	A	A	138.6
PP0478	4.0E-07			2751.8
PP0479	2.9E-08	B	B	2435.2
PP0480	3.1E-09	A	B	47.3
PP0481	8.5E-07	B	B	>1000
PP0483	3.4E-08	B	B	524.9
PP0484	3.2E-09	A	B	165.1
PP0485	2.8E-08	A	B	1264.5
PP0487	1.7E-09	B	B	260.4
PP0488	2.8E-09	A	B	54.3
PP0490	2.4E-09	B	B	50.5
PP0491	1.1E-09	B	B	33.1
PP0492	1.2E-09	B	B	31.9
PP0493	2.0E-09	B	B	628.4
PP0494	5.1E-10	B	B	135.9
PP0495	5.1E-09	A	B	837.4
PP0496	4.8E-09	B	B	398.7
PP0497	8.5E-10	B	B	44.2
PP0498	1.8E-08	B	B	147.2
PP0499	1.1E-09	B	B	44.9
PP0500	1.8E-08	B	B	962.8
PP0501	3.2E-09	B	B	715.8
PP0502	1.2E-08	A	B	1818.1
PP0503	4.4E-09	A	B	282.9
PP0504	1.4E-08	B	B	234.9
PP0505	1.0E-08	B	B	209.6
PP0506	2.5E-08	B	B	705.0
PP0507	9.4E-10	B	B	62.1
PP0508	2.9E-09	B	B	251.6
PP0509	2.4E-09	B	B	108.6
PP0510	1.2E-08	B	B	391.2
PP0511	1.6E-08	A	B	413.5
PP0512	3.7E-10	B	B	29.4
PP0513	6.2E-09	B	B	238.3
PP0514	1.1E-08	B	B	311.3
PP0515	2.9E-08	B	B	632.8
PP0516	1.0E-08	B	B	457.0
PP0520	9.9E-10	B	B	17.1
PP0521	7.2E-08	B	B	585.5
PP0522	2.8E-09	B	B	83.0
PP0523	1.2E-08	A	B	734.1
PP0524	1.1E-10	B	C	4.8

PP0525	1.4E-10	C	B	2.1
PP0526	7.4E-11	B	C	6.6
PP0527	2.1E-10	C	C	5.7
PP0528	3.7E-10	C	C	21.8
PP0529	9.5E-11	C	B	6.5
PP0530	6.0E-11	C	B	7.0
PP0531	1.4E-10	C	B	21.2
PP0532	6.6E-11	C	B	6.9
PP0533	1.7E-10	C	C	8.9
PP0534	1.6E-10	B	B	16.7
PP0535	5.0E-10	C	B	55.4
PP0536	6.3E-10	B	B	21.8
PP0537	5.8E-09	C	C	196.7
PP0538	6.7E-10	B	B	78.0
PP0539	1.7E-10	B	B	6.3
PP0540	1.7E-08	B	B	765.9
PP0541	4.7E-10	B	B	83.3
PP0542	1.1E-10	B	B	3.4
PP0543	1.0E-09	B	B	41.5
PP0544	1.8E-08	B	B	646.9
PP0545	2.4E-10	B	B	14.0
PP0546	1.4E-10	B	B	5.9
PP0547	3.6E-10	B	B	21.5
PP0548	1.5E-08	C	B	500.8
PP0549	6.2E-11	C	B	13.0
PP0550	5.7E-11	B	B	4.9
PP0551	3.8E-08	C	B	401.4
PP0552	5.2E-11	B	B	2.8
PP0553	4.9E-11	B	B	5.6
PP0554	3.6E-11	B	B	1.6
PP0555	6.6E-11	B	B	48.5
PP0556	2.4E-11	C	B	21.0
PP0557	1.1E-10	B	B	14.8
PP0558	6.7E-11	B	B	31.4
PP0559	1.6E-10	B	B	23.1
PP0560	5.0E-11	B	B	5.2
PP0561	3.1E-10	B	B	20.9
PP0562	4.0E-11	B	B	4.4
PP0563	1.0E-10	B	B	29.0
PP0564	1.8E-10	B	B	18.4
PP0565	1.6E-10	C	B	11.5
PP0566	2.9E-10	B	B	18.4
PP0567	2.1E-10	B	B	8.3
PP0568	1.1E-09	B	B	79.5

[3028]

PP0569	3.4E-11	C	B	2.8
PP0570	4.6E-11	B	B	7.5
PP0571	5.0E-11	B	B	5.4
PP0572	1.4E-10	B	B	9.0
PP0573	3.4E-10	B	B	8.7
PP0574	2.6E-11	C	B	3.1
PP0575	2.3E-11	B	B	3.2
PP0576	1.9E-11	C	B	2.4
PP0577	1.9E-11	C	C	2.4
PP0578	2.9E-11	B	B	2.2
PP0579	1.7E-11	C	B	2.4
PP0580	1.5E-11	C	C	1.8
PP0581	2.0E-11	C	B	8.0
PP0582	2.0E-11	C	B	9.6
PP0583	1.9E-11	C	C	10.3
PP0584	7.7E-12	C	C	7.0
PP0585	2.2E-11	B	B	6.2
PP0586	1.0E-11	C	B	5.3
PP0587	1.4E-11	C	C	5.1
PP0588	1.1E-10	B	B	16.7
PP0589	3.6E-10	B	B	24.8
PP0590	2.7E-10	C	B	20.9
PP0591	8.7E-08	B	B	3887.5
PP0594	7.3E-11	C	B	2.5
PP0595	1.0E-09	C	B	80.0
PP0596	1.0E-10	B	B	8.3
PP0597	3.3E-10	B	B	18.2
PP0598	2.9E-10	B	B	19.6
PP0599	1.8E-07	C	B	2800.0
PP0605	2.8E-07	C	C	888.7
PP0606	1.8E-09	C	B	266.0
PP0607	9.7E-10	C	B	119.0
PP0608	1.7E-09	C	B	252.2
PP0609	3.9E-09	B	B	468.3
PP0610	4.9E-08	B	B	689.4
PP0611	7.3E-10	B	B	88.9
PP0612	3.9E-10	B	B	43.3
PP0613	6.0E-10	B	B	42.4
PP0614	1.1E-09	B	B	110.3
PP0615	6.2E-09	B	B	216.3
PP0616	4.9E-09	B	B	73.8
PP0617	6.9E-09	B	B	159.1
PP0618	6.2E-09	C	C	79.1
PP0619	3.7E-09	C	C	70.7

PP0620	6.9E-10	C	C	38.4
PP0621	2.4E-09	C	C	83.6
PP0622	1.1E-08	B	B	330.2
PP0626	7.1E-09	C	C	158.0
PP0627	3.3E-09	C	C	98.3
PP0628	2.4E-09	C	C	46.3
PP0629	2.4E-09	B	C	45.1
PP0630	6.9E-09	C	B	388.8
PP0631	5.9E-10	C	B	41.4
PP0632	1.1E-09	C	B	56.7
PP0633	2.3E-09	B	B	116.3
PP0634	4.0E-09	B	B	273.8
PP0635	2.7E-09	B	B	85.6
PP0636	8.6E-09	A	A	728.8
PP0637	2.3E-08	B	B	951.6
PP0638	3.4E-09	B	B	340.7
PP0639	8.5E-09	B	B	630.6
PP0640	2.0E-08	B	B	>600
PP0641	2.6E-08	A	A	>1300
PP0642	1.1E-07	B	B	2650.9
PP0643	7.4E-11	C	B	6.5
PP0644	1.5E-10	C	B	20.7
PP0645	2.8E-11	B	B	12.0
PP0646	1.4E-10	C	B	17.0
PP0647	6.8E-10	C	B	45.0
PP0648	2.1E-10	B	B	20.8
PP0649	7.5E-10	C	B	30.2
PP0650	6.2E-10	C	B	45.7
PP0651	6.0E-10	B	B	136.3
PP0652	2.5E-09	B	B	208.5
PP0653	1.4E-09	B	B	165.7
PP0654	2.0E-09	B	B	690.0
PP0655	1.9E-09	B	B	124.7
PP0656	3.9E-11	C	C	26.5
PP0657	7.6E-11	B	B	32.9
PP0658	3.4E-11	C	B	10.3
PP0659	4.2E-10	B	B	184.2
PP0660	2.9E-10	B	B	131.3
PP0661	3.4E-10	C	B	56.6
PP0662	3.1E-09	B	B	1569.0
PP0663	2.8E-10	B	B	22.7
PP0664	1.9E-10	B	B	15.3
PP0665	2.4E-10	B	B	15.6
PP0666	3.3E-10	B	B	19.1

[3029]

PP0667	2.7E-10	B	B	8.8
PP0668	3.8E-10	B	B	22.7
PP0669	5.2E-10	B	B	20.3
PP0670	2.8E-10	B	B	11.3
PP0671	6.7E-10	B	B	32.5
PP0672	3.0E-10	B	B	19.7
PP0673	1.2E-10	B	B	52.5
PP0674	1.6E-10	B	B	13.9
PP0675	2.2E-10	B	B	25.5
PP0678	4.7E-10	B	B	35.6
PP0679	5.8E-10	B	B	40.2
PP0680	4.3E-10	B	B	21.2
PP0681	4.4E-10	B	B	24.2
PP0682	5.4E-10	B	B	22.6
PP0683	6.1E-10	B	B	44.7
PP0684	1.1E-09	B	B	45.0
PP0685	8.0E-10	B	B	52.3
PP0686	1.0E-09	B	B	65.7
PP0687	6.4E-10	B	B	44.1
PP0688	2.1E-10	A	B	187.4
PP0689	3.0E-10	B	B	34.4
PP0690	4.6E-10	B	B	60.7
PP0693	1.6E-11	C	C	3.8
PP0694	2.5E-11	C	C	3.5
PP0695	1.5E-11	C	C	2.9
PP0696	1.2E-11	B	B	3.3
PP0697	2.1E-11	C	C	3.8
PP0698	1.5E-11	C	C	4.1
PP0699	3.6E-11	C	C	2.9
PP0700	1.3E-11	C	B	2.9
PP0701	1.7E-11	C	B	3.8
PP0702	4.4E-11	C	C	3.3
PP0703	1.3E-11	C	B	26.7
PP0704	1.1E-11	C	C	11.4
PP0705	2.7E-11	C	C	17.5
PP0706	3.6E-09	B	B	5394.0
PP0708	2.6E-11	B	B	5.5
PP0709	3.0E-11	C	B	1.0
PP0710	2.9E-11	C	B	4.9
PP0711	2.5E-11	C	B	6.5
PP0712	4.2E-11	C	C	7.1
PP0713	3.3E-11	C	B	4.2
PP0714	4.7E-11	C	B	5.1
PP0715	3.5E-11	C	B	4.5

PP0716	5.5E-11	C	B	6.3
PP0717	3.2E-11	B	B	4.8
PP0718	2.9E-11	C	B	42.3
PP0719	2.0E-11	C	B	8.5
PP0720	3.6E-11	C	B	13.7
PP0721	1.1E-08	B	B	4701.7
PP0722	2.5E-08	C	B	2599.5
PP0723	4.7E-10	B	B	10.8
PP0724	4.4E-10	B	B	127.3
PP0725	5.0E-09	B	B	193.9
PP0726	1.1E-09	B	B	32.7
PP0727	1.3E-09	B	B	85.2
PP0728	1.1E-08	B	B	252.0
PP0729	2.7E-09	B	B	216.0
PP0730	9.4E-11	C	C	29.6
PP0731	1.6E-09	B	B	109.6
PP0732	3.9E-11	C	B	39.6
PP0733	7.7E-10	B	B	220.1
PP0734	3.8E-10	B	C	28.8
PP0735	2.7E-10	B	C	40.9
PP0736	1.8E-09	B	C	129.9
PP0737	5.5E-10	B	C	38.2
PP0738	6.4E-10	B	B	99.2
PP0739	3.7E-09	B	C	296.8
PP0740	4.7E-10	B	C	51.2
PP0741	2.8E-10	B	B	51.5
PP0742	5.1E-10	B	B	73.3
PP0743	6.8E-10	B	C	76.3
PP0744	6.0E-11	B	B	57.0
PP0745	2.9E-11	B	C	3.9
PP0746	4.3E-10	B	C	35.4
PP0747	3.6E-10	B	C	45.9
PP0748	8.0E-11	B	B	10.7
PP0749	5.9E-10	B	C	19.8
PP0750	3.7E-10	B	C	11.1
PP0751	5.2E-10	B	C	25.5
PP0752	5.4E-10	B	B	25.8
PP0753	1.4E-10	B	C	8.2
PP0754	4.9E-10	B	C	40.4
PP0755	5.6E-10	B	B	83.8
PP0756	8.7E-10	B	B	69.5
PP0757	4.0E-09	B	C	480.2
PP0758	1.6E-09	B	C	153.1
PP0759	2.7E-09	B	B	184.7

[3030]

PP0760	1.6E-08	B	C	309.6
PP0761	1.6E-09	B	C	58.4
PP0762	7.3E-10	B	B	30.1
PP0763	9.8E-10	B	B	83.0
PP0764	3.4E-09	B	B	215.3
PP0765	3.1E-10	B	C	123.0
PP0766	9.6E-11	B	B	8.7
PP0767	1.9E-09	B	C	157.5
PP0768	9.7E-10	B	C	36.1
PP0769	2.1E-10	B	C	43.3
PP0770	8.4E-10	B	B	62.2
PP0771	3.3E-09	B	B	203.7
PP0772	4.3E-09	B	B	434.5
PP0773	4.0E-09	B	B	170.1
PP0774	1.7E-08	B	B	478.1
PP0775	9.2E-09	B	B	416.7
PP0776	1.5E-08	B	B	591.2
PP0778	1.0E-08	B	B	545.9
PP0779	5.1E-09	B	B	364.5
PP0780	7.8E-09	B	B	527.3
PP0781	1.7E-08	B	B	651.2
PP0782	2.3E-09	B	B	425.1
PP0783	8.5E-10	B	B	122.1
PP0784	1.7E-08	B	B	446.6
PP0785	3.0E-09	B	B	324.4
PP0786	6.0E-10	B	B	44.8
PP0787	3.4E-10	C	B	38.3
PP0788	5.4E-11	B	C	7.1
PP0789	1.2E-10	C	B	12.5
PP0790	5.6E-10	C	B	28.8
PP0791	9.8E-10	C	B	86.0
PP0792	9.0E-10	C	B	111.9
PP0793	3.4E-09	C	B	689.7
PP0794	1.5E-09	C	B	122.5
PP0795	2.5E-09	C	B	355.8
PP0796	7.5E-09	C	B	437.6
PP0797	1.7E-09	C	B	80.6
PP0798	1.9E-09	C	B	61.5
PP0799	1.5E-09	C	B	36.3
PP0800	2.7E-09	C	B	186.4
PP0801	4.5E-10	C	B	28.7
PP0802	8.2E-11	C	B	6.5
PP0803	1.7E-09	C	B	52.5
PP0804	1.4E-09	C	B	40.9

PP0805	1.6E-10	B	C	10.3
PP0806	1.9E-10	B	B	16.9
PP0807	5.9E-11	B	B	16.7
PP0808	2.7E-11	B	B	16.7
PP0809	2.7E-11	B	B	8.4
PP0810	4.0E-11	B	B	12.8
PP0811	8.3E-11	B	B	9.8
PP0812	2.2E-10	B	B	17.9
PP0813	4.0E-10	C	B	90.3
PP0814	3.9E-11	B	B	19.4
PP0815	3.9E-09	B	B	344.7
PP0816	5.0E-10	A	B	92.5
PP0817	3.6E-10	A	B	111.7
PP0818	1.7E-09	B	B	43.7
PP0819	5.6E-10	A	B	75.7
PP0820	1.2E-09	A	B	60.1
PP0821	2.0E-09	A	B	250.2
PP0822	5.7E-09	B	B	1988.1
PP0823	8.2E-10	A	B	130.5
PP0824	5.5E-11	A	A	23.6
PP0825	2.3E-10	A	A	26.5
PP0826	1.3E-10	C	B	11.5
PP0827	1.1E-10	C	C	15.7
PP0828	1.7E-10	C	C	7.3
PP0829	8.1E-11	B	C	4.4
PP0830	5.8E-11	C	C	3.4
PP0831	3.2E-10	C	C	3.7
PP0832	2.1E-10	C	C	21.5
PP0833	9.0E-10	B	B	41.3
PP0834	1.9E-10	A	B	13.6
PP0835	1.4E-10	B	B	122.1
PP0836	6.3E-10	B	B	359.8
PP0837	1.9E-10	B	B	63.4
PP0838	5.3E-10	B	B	50.4
PP0839	1.1E-09	B	B	122.5
PP0840	5.0E-09	B	B	571.8
PP0841	7.3E-10	B	B	112.5
PP0842	6.0E-10	B	B	173.8
PP0843	5.2E-10	B	B	38.6
PP0844	1.2E-09	B	B	50.2
PP0845	2.2E-09	B	B	134.9
PP0846	9.9E-10	B	B	22.2
PP0847	2.8E-10	B	B	135.6
PP0848	5.7E-10	B	B	37.5

[3031]

PP0849	4.6E-10	B	B	35.7
PP0850	1.2E-08	B	B	3085.5
PP0851	5.2E-10	B	B	37.9
PP0852	4.6E-10	B	B	35.3
PP0853	6.7E-10	B	B	24.3
PP0854	3.8E-10	B	B	21.7
PP0855	8.4E-10	B	B	114.2
PP0856	9.6E-10	B	B	66.7
PP0857	1.4E-09	B	B	111.2
PP0858	6.6E-10	B	B	52.5
PP0859	3.1E-10	B	B	22.4
PP0860	1.1E-09	B	B	142.8
PP0861	6.6E-10	B	B	20.7
PP0862	1.1E-09	B	B	81.1
PP0863	6.0E-10	B	B	228.5
PP0864	4.9E-10	B	B	185.2
PP0865	1.1E-09	B	B	767.1
PP0866	5.3E-10	B	B	197.4
PP0867	1.2E-09	B	B	205.9
PP0868	5.3E-11	C	B	70.8
PP0869	5.6E-11	B	B	134.3
PP0870	5.7E-11	B	B	79.7
PP0871	4.0E-10	B	B	438.1
PP0872	1.7E-09	A	A	2599.3
PP0873	8.6E-10	A	B	896.1
PP0874	1.0E-10	C	B	4.9
PP0875	9.6E-11	C	B	4.8
PP0876	4.0E-10	C	C	7.1
PP0877	2.1E-10	C	B	18.8
PP0878	3.2E-09	B	B	85.9
PP0879	8.6E-09	B	B	194.9
PP0880	4.5E-09	B	B	160.2
PP0881	5.5E-09			374.1
PP0882	2.0E-11	C	B	7.1
PP0883	3.7E-10	B	B	59.3
PP0884	2.2E-11	C	C	6.2
PP0885	9.8E-11	C	B	11.5
PP0886	8.6E-11	C	B	14.3
PP0887	9.3E-11	C	C	19.0
PP0888	1.7E-10	C	B	25.6
PP0889	1.3E-10	B	B	26.7
PP0890	1.2E-09	B	B	183.0
PP0891	6.2E-10	B	B	154.0
PP0892	3.3E-10	B	B	53.6

PP0893	1.3E-09	B	B	226.5
PP0894	8.8E-12	C	C	3.7
PP0895	7.2E-12	C	C	2.2
PP0896	1.8E-11	C	C	3.1
PP0898	8.8E-10	B	B	119.8
PP0899	9.9E-10	A	B	922.8
PP0900	1.2E-11	C	C	4.9
PP0901	3.0E-09	B	B	332.0
PP0902	6.3E-10	A	B	72.6
PP0903	3.6E-09	B	C	596.2
PP0904	8.0E-10	B	B	58.7
PP0905	7.9E-10	B	B	92.0
PP0906	2.9E-10	B	B	36.9
PP0907	1.6E-10	B	B	24.8
PP0908	1.9E-10	B	B	38.5
PP0909	4.8E-10	B	B	58.1
PP0910	6.2E-10	B	B	66.2
PP0911	6.0E-11	B	B	10.2
PP0912	3.2E-10	B	B	40.5
PP0913	1.1E-09	B	B	206.4
PP0914	4.3E-10	B	B	40.2
PP0915	1.4E-10	B	B	37.6
PP0916	3.4E-10	B	B	35.9
PP0917	1.6E-10	B	B	25.2
PP0918	4.0E-10	B	B	27.7
PP0919	8.1E-10	B	B	109.5
PP0920	2.9E-10	B	B	75.5
PP0921	2.6E-09	B	B	139.0
PP0922	5.0E-10	B	B	98.2
PP0923	1.6E-09	B	B	445.2
PP0924	8.2E-10	B	B	92.0
PP0925	1.1E-09	A	B	91.0
PP0926	2.4E-09	B	B	113.4
PP0927	1.0E-09	A	B	112.9
PP0928	1.0E-09	A	B	182.3
PP0929	2.7E-09	A	B	316.8
PP0930	1.8E-09	A	B	141.9
PP0931	1.9E-09	A	B	180.7
PP0932	2.9E-09	B	B	158.3
PP0933	1.6E-09	A	B	150.1
PP0934	7.2E-10	B	B	51.8
PP0935	4.3E-10	B	B	26.9
PP0936	4.2E-10	B	B	42.4
PP0937	1.0E-09	B	B	39.0

[3032]

PP0938	1.1E-09	B	B	175.1
PP0939	9.1E-10	B	B	114.1
PP0940	2.0E-09	B	C	110.1
PP0941	1.2E-09	B	B	63.9
PP0942	9.9E-10	B	B	66.1
PP0943	1.1E-09	B	B	154.2
PP0944	3.9E-09	A	A	344.2
PP0945	3.7E-09	B	A	986.7
PP0946	2.2E-09	A	B	377.8
PP0947	3.4E-09	A	A	596.6
PP0948	3.2E-09	A	A	234.5
PP0949	6.7E-09	A	A	658.8
PP0950	6.0E-09	A	B	958.4
PP0951	6.3E-09	A	A	945.5
PP0952	8.5E-09	A	A	1080.4
PP0953	2.7E-08	A	A	1612.8
PP0954	7.5E-09	A	A	438.5
PP0955	1.9E-08	A	A	6475.4
PP0956	7.2E-09	A	A	690.3
PP0958	7.5E-09	B	B	1038.1
PP0959	3.9E-10	B	B	156.2
PP0960	3.7E-10	B	B	101.4
PP0961	6.2E-10	B	B	53.6
PP0962	6.5E-10	B	B	83.9
PP0963	7.8E-10	B	B	100.0
PP0964	5.9E-10	B	B	56.6
PP0965	5.7E-10	B	B	48.8
PP0966	2.3E-10	B	B	34.6
PP0967	3.3E-10	B	B	77.7
PP0968	3.2E-10	B	B	38.8
PP0969	1.2E-10	B	B	13.6
PP0970	2.2E-09	B	B	340.5
PP0971	3.4E-10	B	B	54.0
PP0972	1.5E-10	B	B	15.8
PP0973	8.5E-11	B	B	11.6
PP0975	8.9E-09			1567.6
PP0976	4.8E-09	B	B	1178.5
PP0977	7.7E-09	B	A	1115.5
PP0978	8.8E-11	A	B	22.7
PP0979	1.7E-09	AA	A	281.1
PP0980	8.8E-10	A	B	222.8
PP0981	1.1E-08	AA	A	797.4
PP0982	9.9E-10	AA	A	372.4
PP0983	7.8E-11	A	A	19.5

PP0984	2.8E-10	A	A	64.6
PP0985	2.2E-11	C	C	12.2
PP0986	2.7E-10	C	C	45.9
PP0987	2.4E-11	C	C	6.8
PP0988	4.6E-11	C	B	10.3
PP0989	1.3E-09	B	B	134.8
PP0992	4.6E-09	B	B	790.3
PP0993	1.4E-09	B	B	331.8
PP0997	5.6E-08	A	A	2627.1
PP0998	1.2E-10	B	B	19.7
PP0999	1.1E-10	C	B	7.6
PP1000	3.9E-11	B	B	7.5
PP1001	1.0E-10	B	B	28.1
PP1002	2.5E-11	B	B	2.1
PP1003	7.6E-11	C	B	29.1
PP1004	3.7E-09	B	B	254.6
PP1005	1.1E-09	A	A	274.7
PP1006	3.2E-10	B	B	81.9
PP1008	1.1E-09	A	B	101.6
PP1009	2.0E-09	B	B	195.0
PP1010	1.5E-09	B	B	179.1
PP1011	3.7E-09	A	B	314.2
PP1012	9.0E-10	A	B	41.6
PP1013	3.4E-09	C	C	269.3
PP1014	1.1E-09	C	C	114.4
PP1015	5.0E-09	C	C	110.0
PP1016	2.7E-10	A	B	61.2
PP1017	4.8E-11	C	B	5.0
PP1018	1.7E-11	C	B	6.8
PP1019	5.5E-11	C	B	7.4
PP1020	2.2E-11	C	B	18.0
PP1021	5.7E-11	C	B	14.0
PP1022	3.6E-11	C	B	17.5
PP1024	8.8E-11	B	B	12.7
PP1025	5.6E-11	C	B	10.7
PP1026	1.2E-10	B	B	10.4
PP1027	5.6E-11	C	B	7.2
PP1028	9.9E-11	B	B	17.3
PP1029	7.8E-11	C	B	24.3
PP1030	2.6E-10	B	B	27.9
PP1031	6.7E-10	C	C	86.2
PP1032	3.8E-10	C	C	43.9
PP1033	4.3E-10	C	C	67.2
PP1034	4.3E-10	C	C	96.8

[3033]

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

[3034]

PP1129	5.6E-11	A	B	10.2
PP1130	3.5E-11	A	B	19.6
PP1131	2.5E-11	A	B	32.0
PP1132	6.6E-11	A	B	86.8
PP1133	5.0E-11	A	A	16.5
PP1134	6.0E-11	A	B	20.0
PP1135	9.4E-11	A	A	43.9
PP1136	1.4E-10	A	A	193.4
PP1137	1.1E-10	AA	A	141.7
PP1138	1.9E-10	A	A	244.5
PP1139	4.3E-10	A	A	296.8
PP1140	1.5E-10	A	A	1776.6
PP1141	3.2E-10	AA	A	423.6
PP1142	6.5E-10	A	A	321.5
PP1143	1.7E-10	A	A	75.3
PP1144	2.4E-10	AA	A	155.4
PP1145	2.1E-10	A	B	140.0
PP1146	3.2E-10	A	B	202.3
PP1147	7.1E-10	A	A	888.4
PP1148	1.2E-09	A	A	357.1
PP1149	4.3E-10	A	A	173.0
PP1150	1.7E-10	AA	A	42.7
PP1151	6.4E-10	B	B	97.1
PP1152	1.3E-09	B	B	299.8
PP1153	2.8E-10	B	B	15.5
PP1154	4.3E-10	B	B	69.6
PP1155	1.5E-10	B	B	73.1
PP1156	6.3E-11	B	B	33.7
PP1157	6.1E-11	B	B	30.3
PP1158	1.8E-10	B	B	57.5
PP1159	3.6E-11	C	B	13.0
PP1160	3.2E-11	B	B	18.4
PP1161	6.0E-10	B	B	153.4
PP1162	1.2E-09	B	B	198.5
PP1163	5.9E-10	B	B	93.3
PP1164	5.2E-10	B	B	95.9
PP1165	1.5E-09	A	B	295.3
PP1166	5.0E-10	B	B	124.5
PP1167	5.0E-10	B	B	134.1
PP1168	1.8E-09	A	A	337.7
PP1169	3.2E-10	B	B	74.0
PP1170	2.3E-10	B	B	64.7
PP1171	6.9E-10	B	B	117.5
PP1172	1.7E-10	B	B	48.3

PP1173	1.8E-10	B	B	70.8
PP1174	1.0E-09	B	B	85.2
PP1175	1.6E-10	B	B	23.5
PP1176	1.3E-10	B	B	50.0
PP1177	8.1E-11	B	B	32.5
PP1178	1.6E-10	B	B	26.3
PP1179	9.1E-11	B	B	56.9
PP1180	1.7E-10	B	B	46.9
PP1181	1.9E-10	B	B	26.3
PP1182	8.0E-11	B	B	134.5
PP1183	2.6E-10	B	B	27.8
PP1184	1.6E-10	B	B	91.9
PP1185	5.0E-10	B	B	175.0
PP1186	9.4E-11	B	B	54.4
PP1187	1.2E-10	B	B	52.3
PP1188	4.3E-10	B	B	33.5
PP1189	6.6E-11	B	B	16.1
PP1190	9.2E-11	B	B	15.5
PP1191	5.6E-11	A	B	13.0
PP1192	4.0E-11	B	A	10.5
PP1193	7.0E-11	B	B	16.3
PP1194	6.8E-11	B	B	25.3
PP1195	7.4E-11	B	B	18.3
PP1196	4.0E-11	B	B	50.8
PP1197	9.6E-11	B	B	14.8
PP1198	1.9E-10	B	B	35.2
PP1199	1.7E-10	A	A	39.1
PP1200	2.0E-10	AA	A	19.2
PP1201	1.7E-10	AA	A	9.7
PP1202	4.0E-10			24.1
PP1203	2.3E-10	A	A	20.8
PP1204	2.4E-10	AA	A	23.4
PP1205	1.6E-10	AA	A	25.4
PP1206	1.7E-10	AA	A	109.4
PP1207	2.1E-10	AA	A	29.9
PP1208	1.7E-10	AA	A	24.4
PP1209	2.2E-10	AA	A	15.9
PP1210	4.0E-10	AA	A	44.3
PP1211	2.7E-10	A	B	26.8
PP1212	2.8E-10	AA	A	35.6
PP1213	1.8E-10	AA	A	40.4
PP1214	3.4E-10	AA	A	93.4
PP1215	4.2E-10	AA	A	33.4
PP1216	3.9E-10	AA	A	19.8

[3035]

PP1217	4.8E-10	AA	A	17.8
PP1218	8.8E-10	AA	A	67.9
PP1219	3.5E-10	AA	A	21.4
PP1220	5.7E-10	AA	A	22.2
PP1221	4.0E-10	AA	A	40.6
PP1222	1.2E-09	A	A	301.2
PP1223	1.2E-09	AA	A	117.3
PP1224	1.2E-09	A	A	122.4
PP1225	1.1E-09	AA	A	92.5
PP1226	2.4E-09	AA	A	105.8
PP1227	1.6E-09	A	A	127.6
PP1228	1.6E-09	AA	A	55.1
PP1229	1.3E-09	A	A	144.5
PP1230	7.7E-10	A	A	109.7
PP1231	5.6E-10	AA	A	23.1
PP1232	6.7E-10	A	A	59.7
PP1233	6.6E-10	AA	A	34.7
PP1234	3.8E-09	B	C	398.0
PP1235	6.7E-09	B	C	386.0
PP1242	7.6E-11	A	A	12.8
PP1243	5.8E-11	A	A	13.2
PP1244	6.1E-11	A	B	8.9
PP1245	6.0E-11	A	B	3.7
PP1246	8.1E-11	A	A	9.0
PP1247	4.6E-11	A	A	6.4
PP1248	6.9E-11	A	A	7.3
PP1249	1.8E-10	A	A	55.4
PP1250	1.9E-10	AA	A	18.7
PP1251	1.8E-10	AA	A	10.2
PP1252	3.0E-10	AA	A	51.2
PP1253	2.0E-10	A	A	22.2
PP1254	2.0E-10	AA	A	28.3
PP1255	3.9E-10	A	A	156.0
PP1256	3.6E-10	A	A	69.0
PP1257	3.3E-10	A	A	54.3
PP1258	1.9E-10	AA	A	21.3
PP1259	4.9E-10	A	A	62.0
PP1260	3.7E-10	A	A	60.4
PP1261	4.4E-10	A	A	76.8
PP1262	2.4E-10	A	B	56.7
PP1263	2.3E-10	A	A	18.9
PP1264	3.7E-10	A	B	15.9
PP1265	1.7E-10	A	B	14.1
PP1266	4.5E-11	A	A	12.2

PP1267	4.6E-11	A	A	10.8
PP1268	4.5E-11	A	A	12.1
PP1269	9.1E-11	A	B	29.0
PP1270	1.3E-10	A	B	53.5
PP1271	5.4E-11	AA	A	90.7
PP1272	1.1E-10	A	A	24.0
PP1273	1.2E-10	A	B	16.5
PP1274	3.2E-11	A	A	7.5
PP1275	4.7E-11	A	A	4.9
PP1276	6.6E-11	A	B	20.8
PP1277	2.5E-10	A	A	79.8
PP1278	1.4E-10	A	B	45.7
PP1279	2.7E-10	A	A	72.6
PP1280	1.5E-10	A	A	34.4
PP1281	1.4E-10	AA	A	10.2
PP1282	2.0E-10	A	A	12.3
PP1283	2.0E-10	AA	A	42.6
PP1284	1.2E-10	AA	A	54.8
PP1285	1.5E-10	AA	A	24.6
PP1286	6.5E-10	AA	A	58.8
PP1287	5.6E-10	AA	A	49.7
PP1288	1.8E-10	AA	A	22.2
PP1289	1.7E-10	AA	A	34.7
PP1290	2.4E-10	AA	A	15.4
PP1291	2.4E-10	A	A	16.7
PP1292	1.6E-10	A	A	24.6
PP1293	2.2E-10	AA	A	4.9
PP1294	2.9E-10	A	A	10.0
PP1295	1.2E-10	AA	A	6.2
PP1296	1.2E-10	AA	A	14.7
PP1297	8.7E-11	AA	A	23.1
PP1298	1.3E-10	AA	A	11.4
PP1299	1.4E-10	A	A	11.0
PP1300	8.2E-11	A	A	9.5
PP1301	8.3E-11	A	A	4.7
PP1302	5.7E-11	A	A	9.2
PP1303	6.8E-11	AA	A	4.2
PP1304	7.0E-11	A	A	8.8
PP1305	1.2E-10	AA	A	13.0
PP1306	2.0E-10	AA	A	14.7
PP1307	1.4E-10	A	A	7.0
PP1308	1.0E-10	A	A	10.9
PP1309	1.6E-10	A	A	5.3
PP1310	1.3E-10	AA	A	4.5

[3036]

PP1311	3.9E-10	AA	A	40.3
PP1312	4.2E-10	AA	A	72.8
PP1313	2.7E-10	AA	A	66.3
PP1314	4.0E-10	A	A	57.2
PP1315	3.4E-10	AA	A	34.5
PP1316	7.2E-11	A	A	13.2
PP1317	9.4E-11	A	B	7.6
PP1318	9.1E-11	A	A	11.5
PP1319	6.9E-11	A	B	57.5
PP1320	5.7E-11	A	A	7.7
PP1321	8.0E-11	A	B	13.9
PP1322	5.9E-10	A	A	56.2
PP1323	2.6E-10	AA	A	41.8
PP1324	9.3E-11	A	A	4.4
PP1325	5.5E-10	A	A	42.7
PP1326	2.7E-10	AA	A	23.1
PP1327	1.1E-10	A	A	12.4
PP1328	5.6E-10	A	A	134.3
PP1329	2.4E-10	AA	A	34.5
PP1330	4.2E-10	AA	A	79.6
PP1331	8.0E-11	A	A	13.9
PP1333	5.8E-08	C	B	979.5
PP1334	1.1E-08	B	B	968.3
PP1335	1.8E-08	B	B	736.5
PP1336	7.4E-11	B	B	10.8
PP1337	1.7E-10	B	B	29.8
PP1338	1.4E-10	B	B	35.0
PP1339	6.5E-10	A	B	42.1
PP1340	8.1E-11	B	B	10.9
PP1341	8.1E-10	A	B	46.3
PP1342	9.1E-11	B	B	5.0
PP1343	2.7E-10	A	B	19.3
PP1344	1.4E-10	B	B	16.7
PP1345	7.1E-10	A	B	34.8
PP1346	8.4E-11	B	B	7.2
PP1347	1.7E-11	B	B	3.6
PP1348	7.6E-11	B	B	8.7
PP1349	9.0E-11	C	B	14.7
PP1350	1.8E-10	B	B	20.1
PP1351	1.3E-10	A	B	12.8
PP1352	2.4E-11	A	B	4.6
PP1353	1.0E-10	A	B	3.7
PP1354	5.6E-11	A	B	3.6
PP1355	1.6E-10	A	B	10.2

PP1356	4.7E-11	B	B	3.3
PP1357	1.3E-10	A	B	5.4
PP1358	3.0E-11	A	B	4.1
PP1359	6.8E-11	A	B	3.2
PP1360	5.5E-11	A	B	4.9
PP1361	1.5E-10	A	B	6.2
PP1362	3.7E-11	A	B	3.7
PP1363	3.2E-10	A	B	34.7
PP1364	5.0E-11	A	B	7.1
PP1365	1.3E-10	A	B	4.2
PP1366	1.1E-10	A	B	14.0
PP1367	3.4E-10	A	B	29.3
PP1368	6.1E-11	A	B	2.9
PP1369	2.6E-10	B	B	13.4
PP1370	5.7E-11	C	C	2.3
PP1371	7.7E-11	A	B	5.1
PP1372	7.8E-11	B	B	5.0
PP1373	3.5E-10	B	B	12.2
PP1374	3.3E-11	B	B	1.9
PP1375	2.3E-10	B	B	11.5
PP1376	3.7E-11	B	B	3.5
PP1377	8.7E-11	B	B	5.8
PP1378	8.1E-11	B	C	6.6
PP1379	2.9E-10	A	B	10.3
PP1380	4.5E-11	B	B	4.1
PP1381	7.2E-10	B	B	80.4
PP1382	6.8E-11	B	B	15.8
PP1383	1.7E-10	B	B	11.2
PP1384	1.1E-10	A	B	13.5
PP1385	8.0E-10	B	B	19.6
PP1386	8.2E-11	B	B	4.2
PP1387	9.8E-11	A	B	15.3
PP1388	7.6E-11	A	B	8.8
PP1389	6.6E-11	AA	A	2.4
PP1390	1.1E-09	A	A	305.4
PP1391	1.6E-09	A	A	271.1
PP1392	4.7E-11	A	A	1.4
PP1393	1.9E-10	A	A	18.2
PP1394	2.4E-10	AA	A	25.1
PP1395	6.3E-11	A	B	3.8
PP1396	1.4E-10	AA	A	19.4
PP1397	7.3E-11	A	A	3.7
PP1398	3.2E-11	A	A	2.3
PP1399	1.9E-10	A	A	18.8

[3037]

PP1400	4.9E-11	A	B	5.1
PP1401	2.6E-10	A	A	34.4
PP1402	3.0E-10	A	A	82.0
PP1403	6.0E-10	AA	A	110.6
PP1404	4.8E-09	A	A	498.2
PP1405	8.5E-09	A	A	466.1
PP1406	7.2E-11	A	B	10.9
PP1407	7.4E-11	A	A	18.7
PP1408	2.2E-10	A	A	37.6
PP1409	2.1E-10	A	A	43.5
PP1410	3.2E-10	B	B	51.0
PP1411	8.0E-11	A	B	6.0
PP1412	1.9E-10	A	A	23.0
PP1413	4.2E-10	B	B	62.5
PP1414	7.4E-11	A	B	4.4
PP1415	2.5E-10	A	A	9.5
PP1416	1.7E-10	A	A	3.8
PP1417	2.6E-10	B	B	18.4
PP1418	2.4E-10	AA	A	29.9
PP1419	2.6E-10	AA	A	40.4
PP1420	3.5E-10	A	A	31.4
PP1421	3.0E-10	A	A	27.9
PP1422	2.2E-10	AA	A	14.1
PP1423	1.4E-10	AA	A	4.4
PP1424	2.3E-10	A	A	26.3
PP1425	2.4E-10	A	B	20.2
PP1426	1.0E-09	A	B	474.8
PP1427	9.9E-10	A	B	465.1
PP1428	8.7E-10	AA	A	38.8
PP1429	5.2E-10	AA	A	38.7
PP1430	8.5E-10	A	A	70.4
PP1431	5.7E-10	AA	A	41.2
PP1432	6.1E-10	AA	A	51.3
PP1433	4.6E-10	AA	A	44.4
PP1434	6.9E-10	A	A	111.8
PP1435	1.1E-09	A	A	178.0
PP1436	2.9E-10	AA	A	47.4
PP1437	6.1E-10	A	A	219.8
PP1438	5.5E-10	AA	A	89.4
PP1439	1.2E-09	AA	A	87.3
PP1440	3.5E-10	AA	A	69.7
PP1441	7.0E-10	A	A	87.6
PP1442	1.3E-10	A	A	48.3
PP1443	1.5E-10	AA	A	34.8

PP1444	1.9E-10	A	A	102.6
PP1445	2.7E-10	A	A	92.8
PP1446	2.0E-10	A	A	32.0
PP1447	1.2E-10	A	A	28.9
PP1448	5.9E-11	A	A	8.3
PP1449	9.8E-11	A	A	30.6
PP1450	1.4E-10	A	A	50.1
PP1451	1.4E-10	A	A	61.1
PP1452	1.3E-10	A	A	30.5
PP1453	1.2E-10	A	A	13.6
PP1454	9.6E-11	A	A	15.2
PP1455	1.1E-10	A	A	13.4
PP1456	1.2E-10	A	A	90.0
PP1457	1.5E-10	A	A	30.4
PP1458	1.5E-10	A	A	18.2
PP1459	2.0E-10	A	A	38.6
PP1460	2.3E-10	A	A	32.9
PP1461	2.7E-10	A	A	120.7
PP1462	1.2E-10	A	A	27.5
PP1463	1.3E-10	A	A	44.5
PP1464	1.5E-10	A	A	32.3
PP1465	3.6E-10	A	A	34.1
PP1466	1.4E-10	A	A	33.2
PP1467	1.2E-10	A	A	11.2
PP1468	1.2E-10	A	A	9.5
PP1469	1.8E-10	A	A	22.2
PP1470	2.2E-10	A	A	110.7
PP1471	2.5E-10	A	A	48.2
PP1472	1.4E-10	A	A	37.1
PP1473	1.9E-10	A	A	36.6
PP1474	2.3E-10	A	A	48.2
PP1475	5.5E-10	A	A	48.9
PP1476	1.0E-09	A	B	215.5
PP1477	1.4E-09	A	B	308.8
PP1478	3.4E-10	A	A	101.8
PP1479	4.9E-10	A	B	139.8
PP1480	9.2E-10	A	B	85.8
PP1481	1.2E-09	A	B	14.8
PP1482	4.5E-10	A	B	76.4
PP1483	5.1E-10	A	B	90.3
PP1484	4.5E-10	A	A	59.3
PP1485	2.8E-10	A	A	30.5
PP1486	4.6E-10	A	A	15.0
PP1487	3.4E-10	A	A	46.6

[3038]

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

[3039]

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

[3040]

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

[3041]

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

[3042]

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

[3043]

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

[3044]

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

[3045]

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

[3046]

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

[3047]

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

[3048]

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

[3049]

PP-2659	1.9E-10	A	A	20.6
PP-2660	1.8E-10	A	A	14.3
PP-2661	2.7E-10	AA	A	13.4
PP-2662	2.9E-10	AA	A	13.1
PP-2663	2.4E-10		A	11.2
PP-2664	3.7E-10	A	B	19.8
PP-2665	5.6E-10	A	A	23.4
PP-2666	7.2E-10	AA	AA	28.6
PP-2667	1.8E-09	A	A	30.6
PP-2668	1.8E-10	A	A	10.3
PP-2669	2.9E-10	A	A	18.7
PP-2670	4.8E-10	AA	A	25.2
PP-2671	6.7E-10	A	A	26.3
PP-2672	1.9E-10	B	B	9.5
PP-2673	6.9E-10	A	A	50.8
PP-2674	5.0E-10	A	A	48.6
PP-2675	4.5E-09	A	A	138.4
PP-2676	8.7E-10	A	A	60.8
PP-2677	1.3E-09	A	A	70.6
PP-2678	5.5E-10	A	B	45.5
PP-2679	9.9E-11	A	A	17.7
PP-2681	3.7E-10	A	A	29.1
PP-2683	8.7E-10	A	A	63.3
PP-2684	4.3E-10	A	A	57.9
PP-2685	2.1E-09	A	A	133.4
PP-2686	3.3E-09	A	A	162.1
PP-2687	7.7E-11	A	A	2.9
PP-2688	1.3E-10	A	B	6.9
PP-2689	1.8E-10	A	B	6.2
PP-2690	3.9E-11	AA	A	3.0
PP-2691	5.6E-11	AA	A	3.5
PP-2692	1.4E-10	A	A	7.7
PP-2693	1.8E-10	A	B	10.4
PP-2694	1.9E-10	A	B	12.0
PP-2695	5.4E-11	A	B	3.8
PP-2696	1.9E-10	A	B	20.5
PP-2697	4.8E-10	A	A	42.8
PP-2698	3.8E-10	A	A	30.4
PP-2699	1.3E-10	A	B	14.2
PP-2700	2.0E-10	A	B	23.1
PP-2701	2.4E-10	A	A	21.7
PP-2702	1.8E-10	A	B	21.4
PP-2703	2.6E-10	AA	A	80.5
PP-2704	1.5E-10	B	B	10.7
PP-2706	7.6E-11	A	B	2.3
PP-2708	7.2E-11	A	A	5.1
PP-2710	1.0E-10	B	B	5.3
PP-2712	1.1E-10	A	B	6.3
PP-2714	2.5E-10	A	A	13.2
PP-2716	3.4E-10	A	A	13.8
PP-2718	3.3E-10	A	A	7.6
PP-2720	3.5E-10	A	A	7.7
PP-2722	4.0E-10	B	B	13.9
PP-2724	4.3E-10	A	B	20.0
PP-2726	1.1E-09	AA	A	51.0
PP-2728	1.1E-09	AA	A	54.3
PP-2730	6.5E-11	A	A	5.8
PP-2732	6.7E-11	A	A	5.3
PP-2734	1.0E-10	A	B	3.1
PP-2736	6.1E-11	A	A	7.5
PP-2738	1.7E-10	AA	A	8.5
PP-2740	1.7E-10	AA	A	24.2
PP-2742	2.6E-10	AA	A	14.9
PP-2744	2.3E-10	A	A	10.7
PP-2746	2.8E-10	A	A	10.2
PP-2748	2.0E-10	A	A	7.1
PP-2749	8.7E-10	AA	A	22.1
PP-2750	5.4E-10	AA	A	19.0
PP-2751	8.5E-10	A	A	39.3
PP-2752	1.2E-09	A	A	70.3
PP-2753	9.7E-10	A	B	52.0
PP-2754	1.2E-09	A	A	57.1
PP-2755	5.6E-10	A	A	35.7
PP-2756	6.2E-10	A	A	93.6
PP-2757	4.3E-09	A	A	91.1
PP-2760	4.8E-09	A	B	144.4
PP-2761	2.8E-09	A	A	68.4
PP-2762	2.9E-09	A	A	122.3
PP-2763	8.6E-10	A	A	71.9
PP-2764	8.5E-10	A	A	55.8
PP-2765	7.0E-10	A	A	180.4
PP-2766	5.2E-10	A	A	26.0
PP-2767	4.9E-10	A	A	62.6
PP-2768	5.5E-09	A	A	119.6
PP-2769	2.5E-09	AA	A	133.2
PP-2770	5.0E-09	A	A	137.2
PP-2771	2.2E-09	AA	A	148.4
PP-2772	4.3E-10	B	B	28.1

[3050]

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	3.7E-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	7.4E-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

[3051]

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

[3052]

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

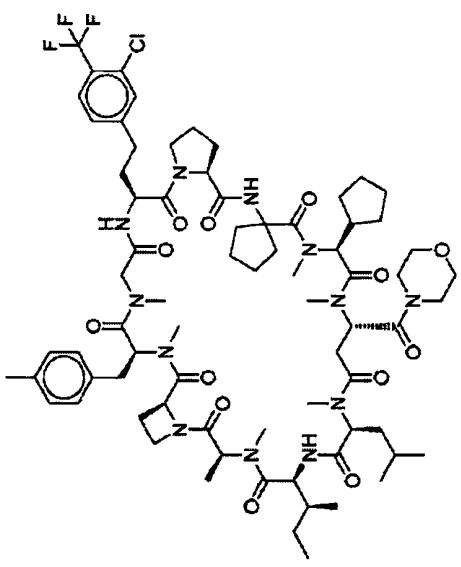
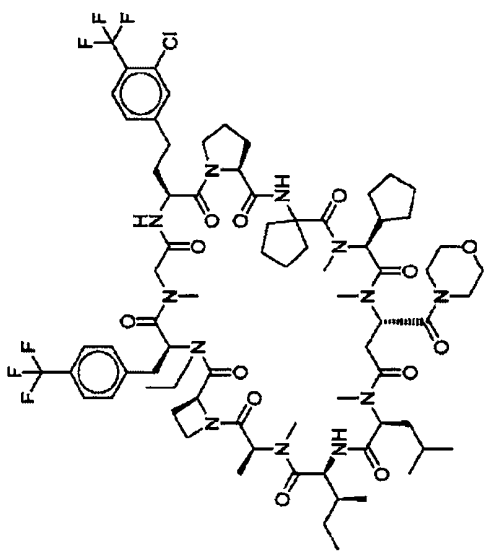
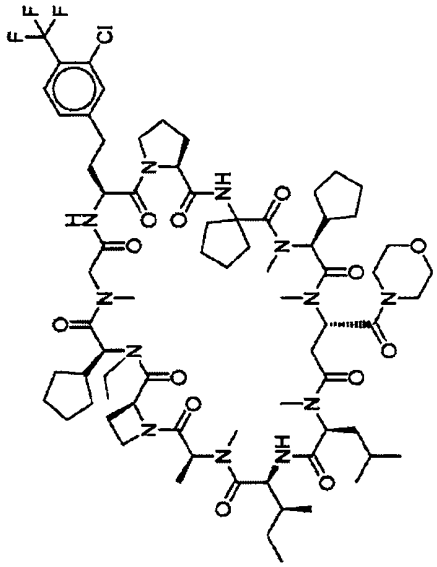
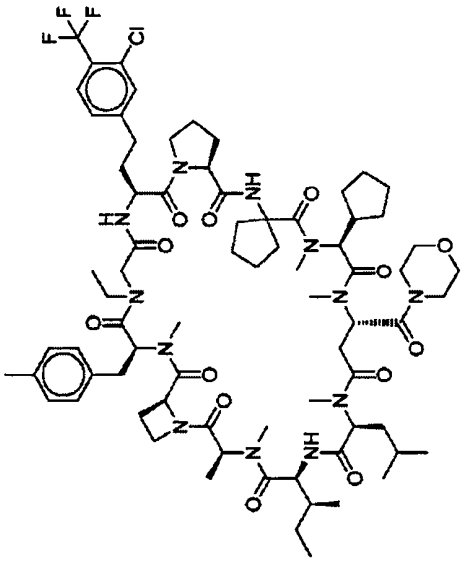
[3053]

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

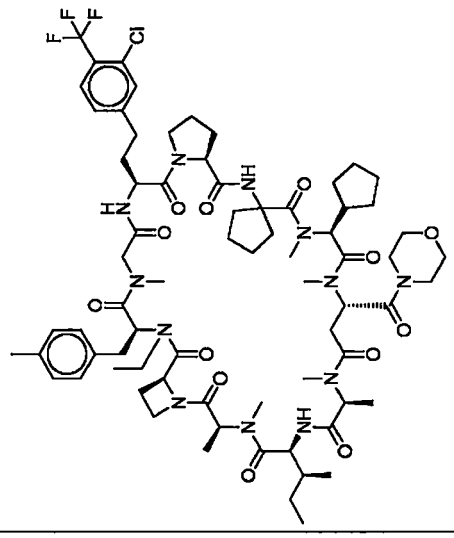
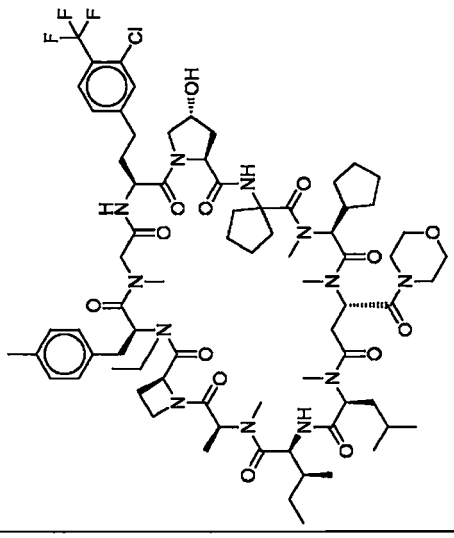
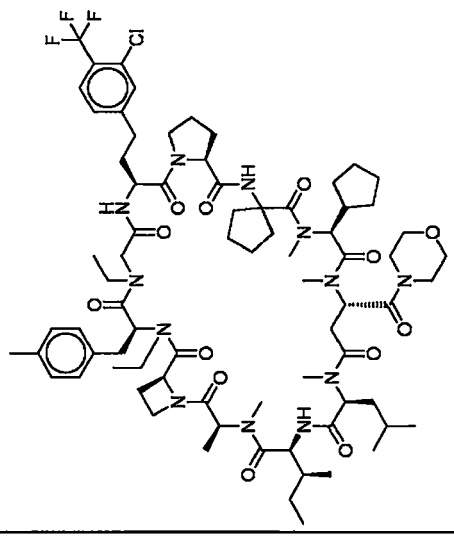
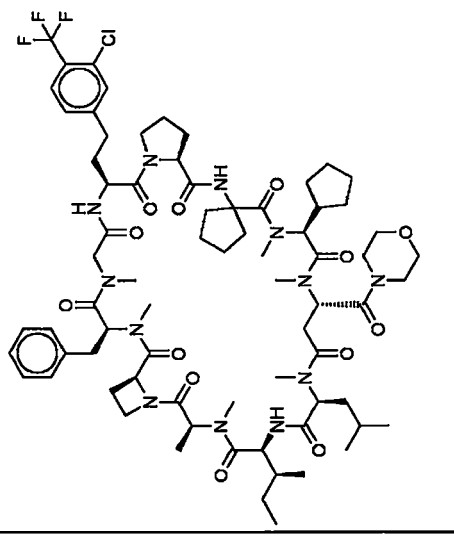
[3054] 环状化合物的结构列表

[3055] [表38]

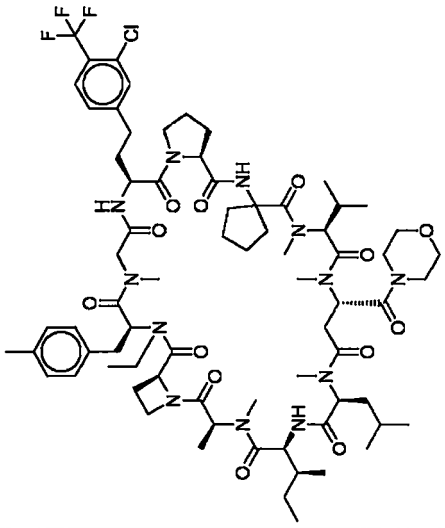
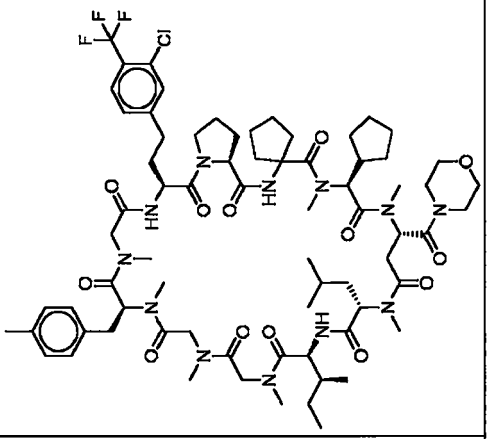
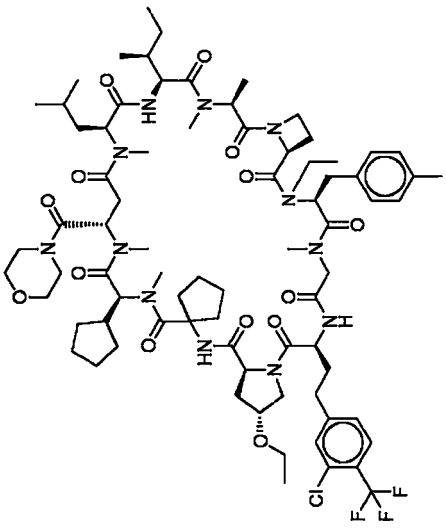
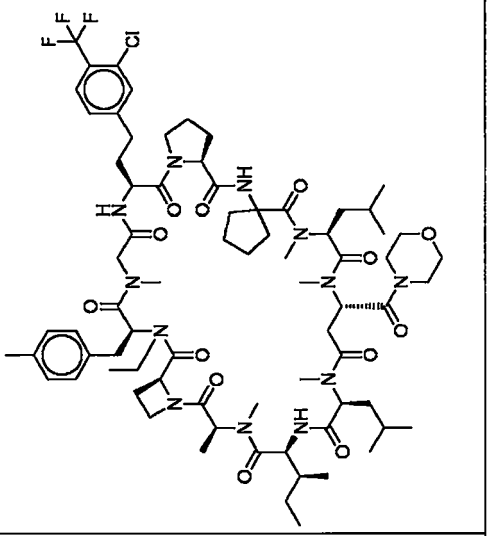
[3056]

化合物编号	结构式	化合物编号	结构式
PP0 001		PP0 002	
PP0 003		PP0 004	

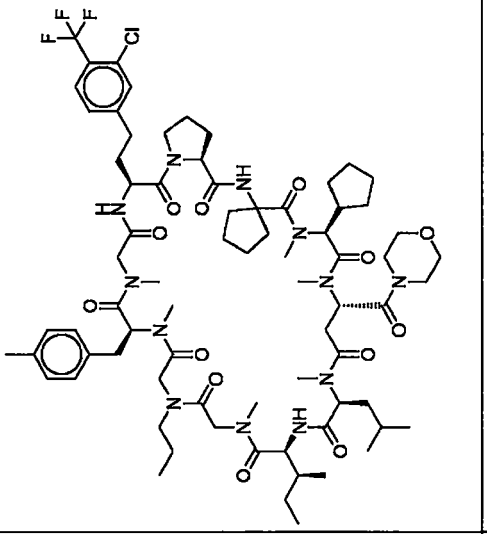
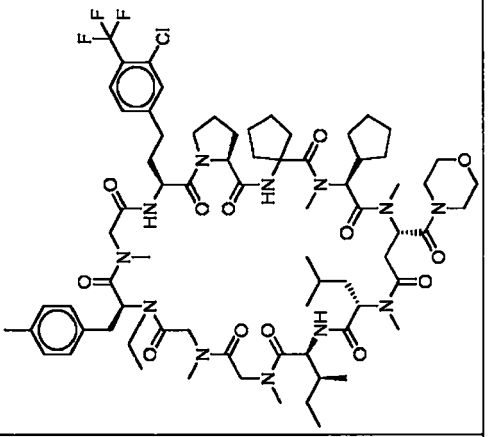
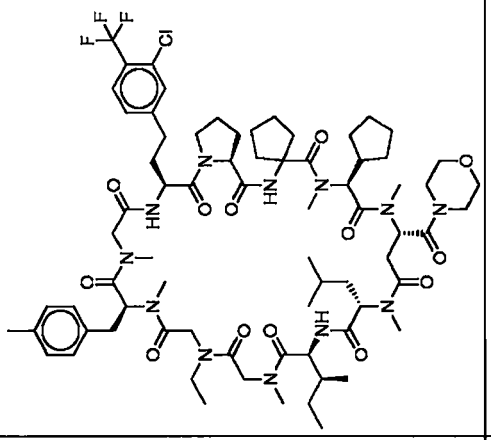
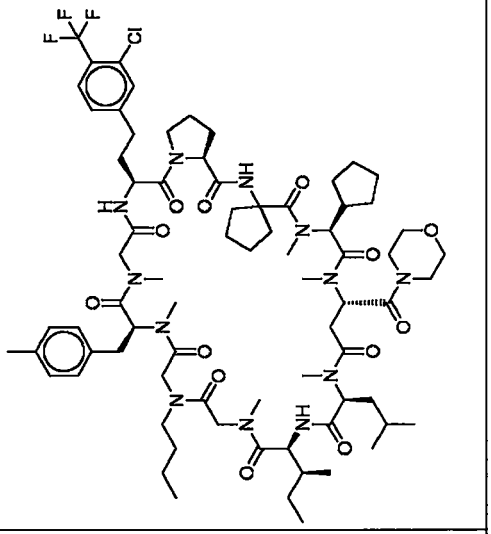
[3057]

	
PP0 007	PP0 013
	
PP0 006	PP0 011

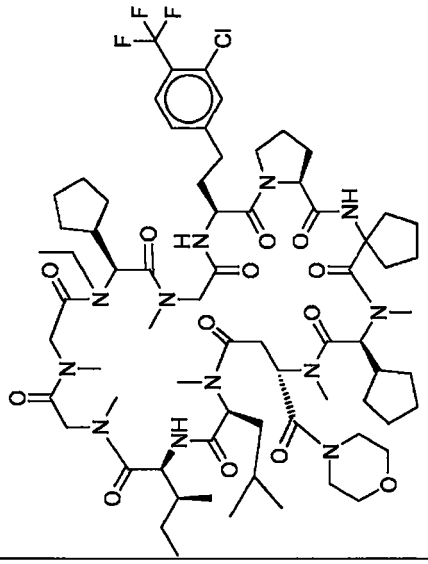
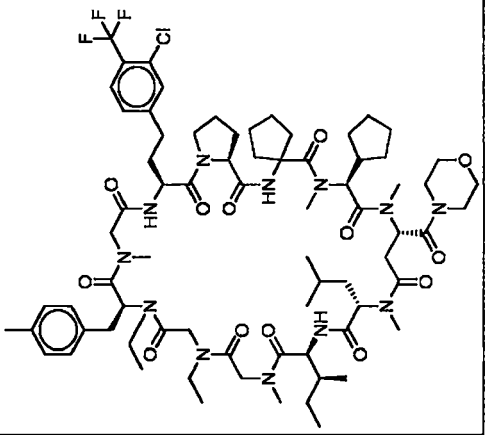
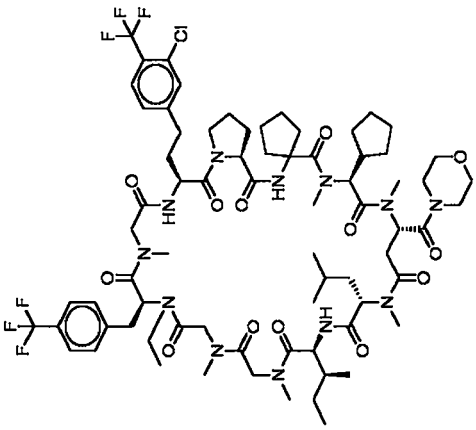
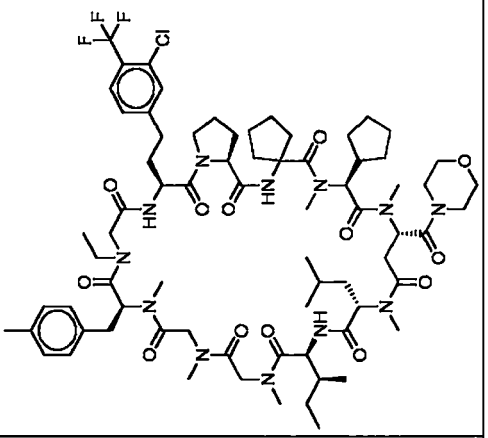
[3058]

	
PP0 015	PP0 018
	
PP0 014	PP0 016

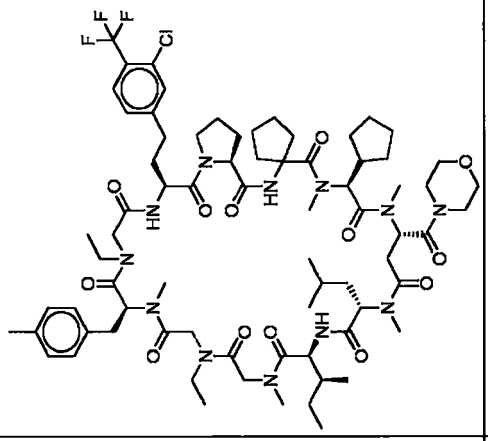
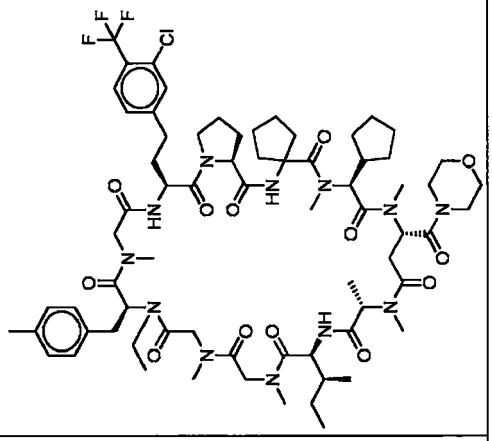
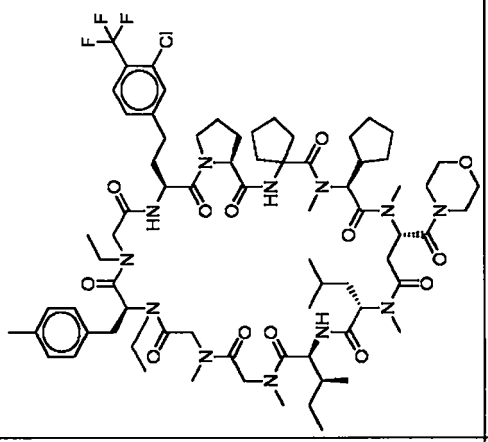
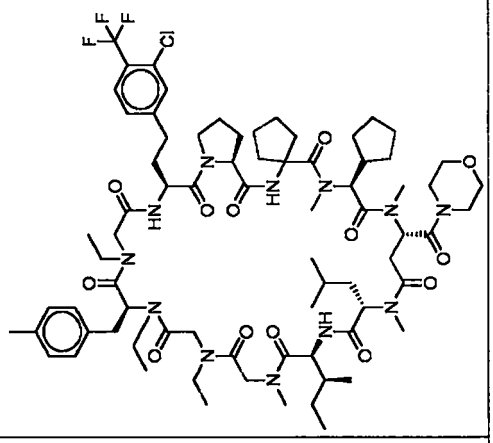
[3059]

	
PP0 020	PP0 022
	
PP0 019	PP0 021

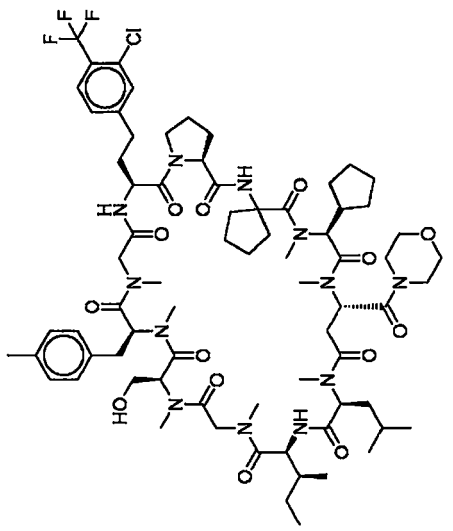
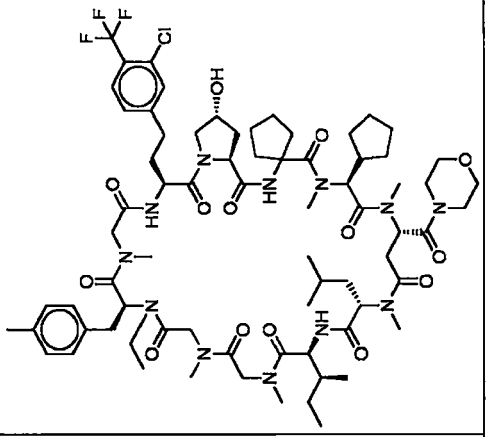
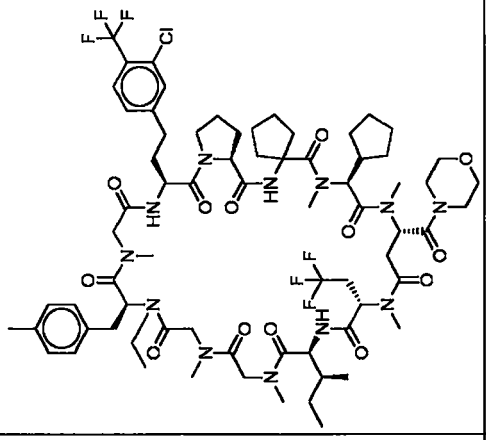
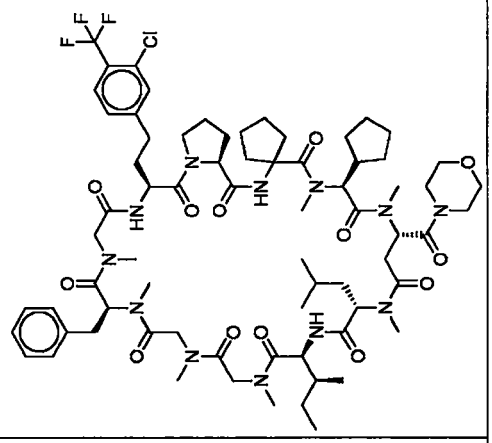
[3060]

	
PP0 024	PP0 027
	
PP0 023	PP0 025

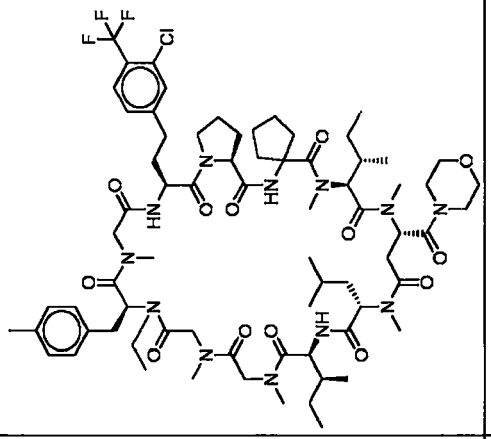
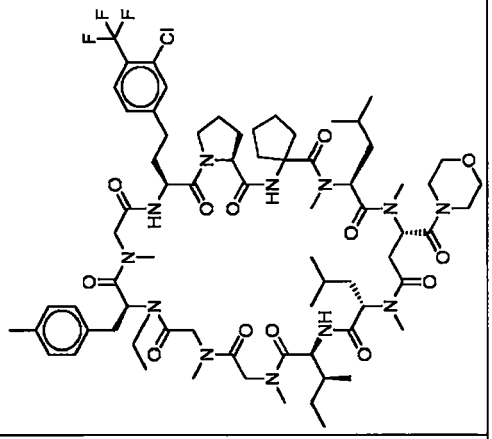
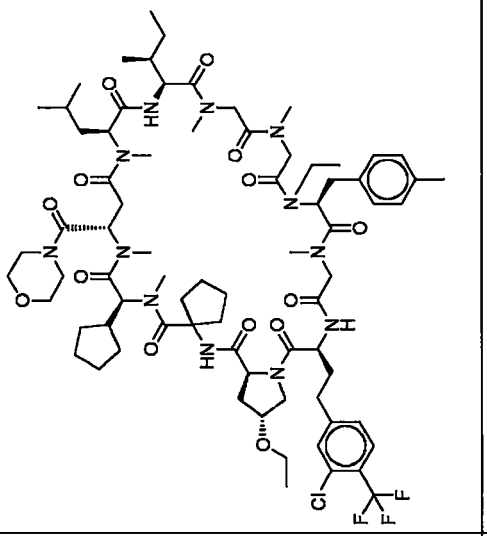
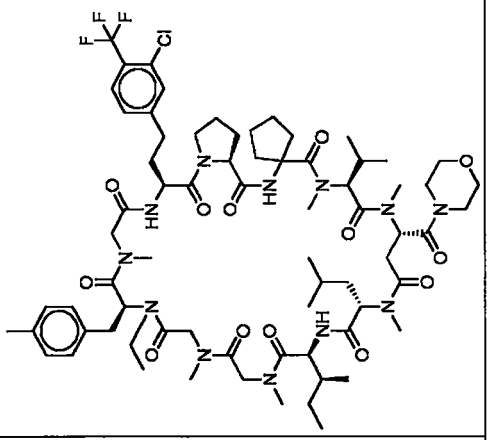
[3061]

	
PP0029	PP0031
	
PP0028	PP0030

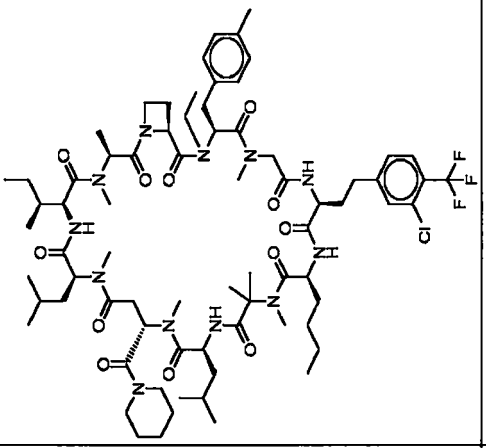
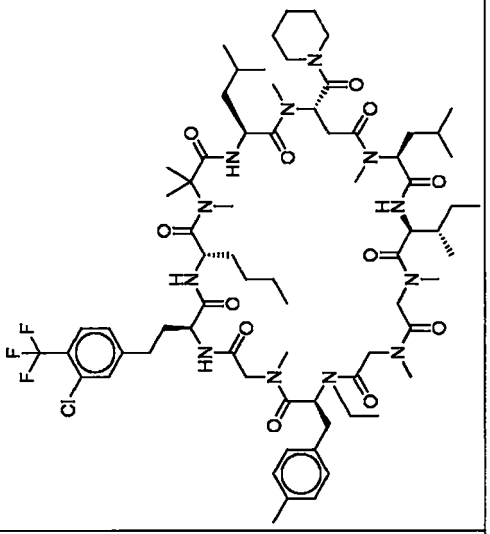
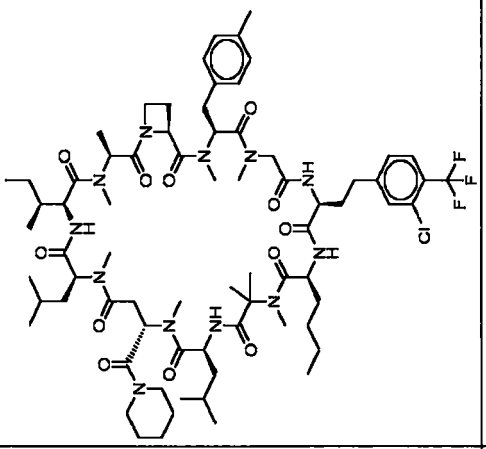
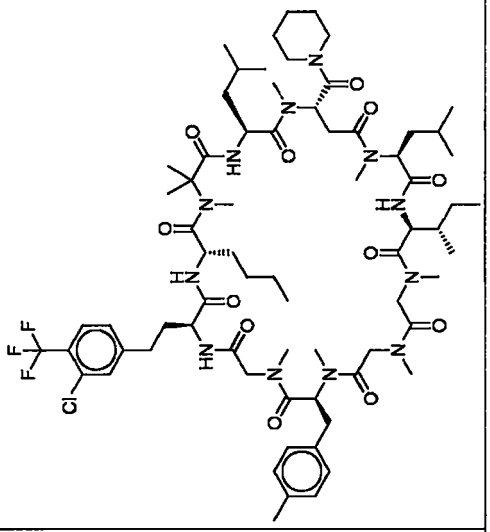
[3062]

	
PP0 037	PP0 041
	
PP0 032	PP0 039

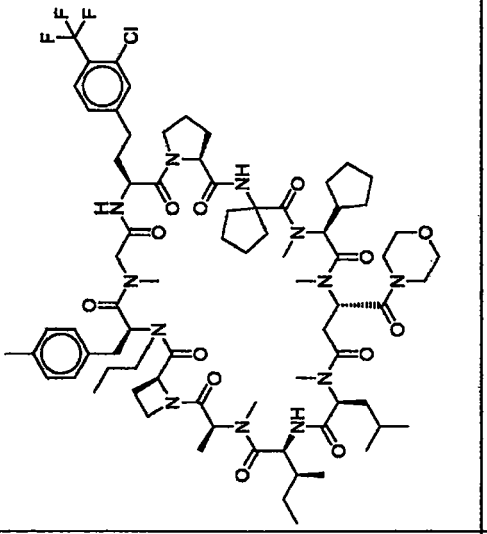
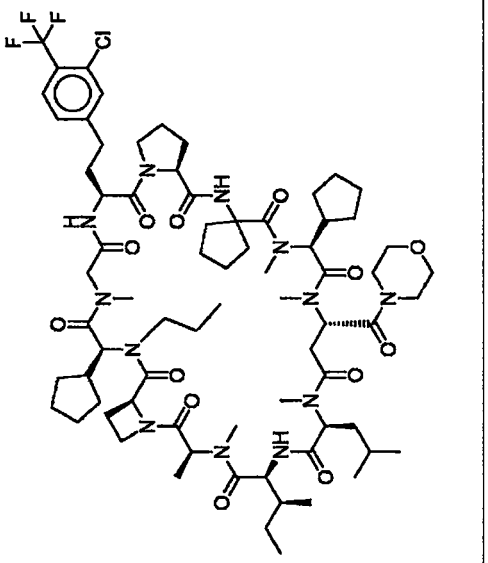
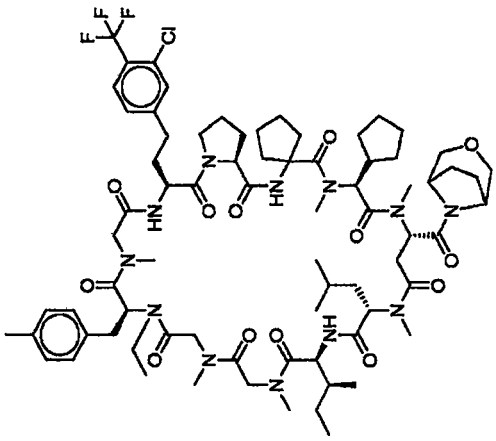
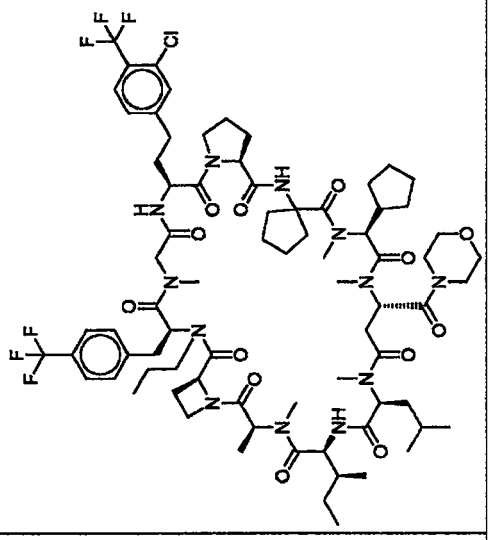
[3063]

 PP0 043	 PP0 045
 PP0 042	 PP0 044

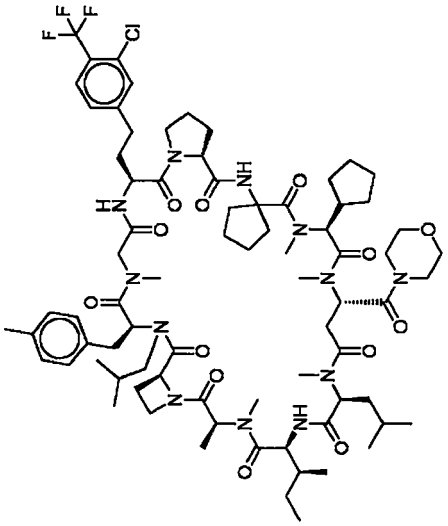
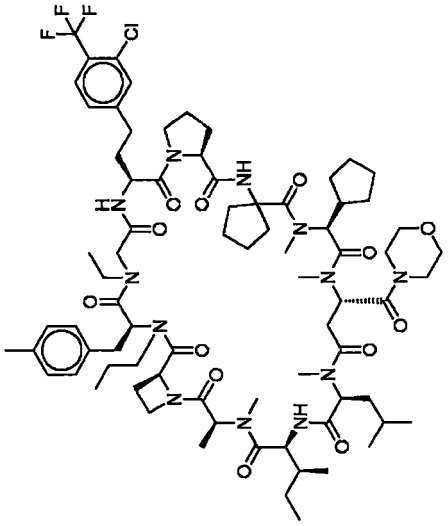
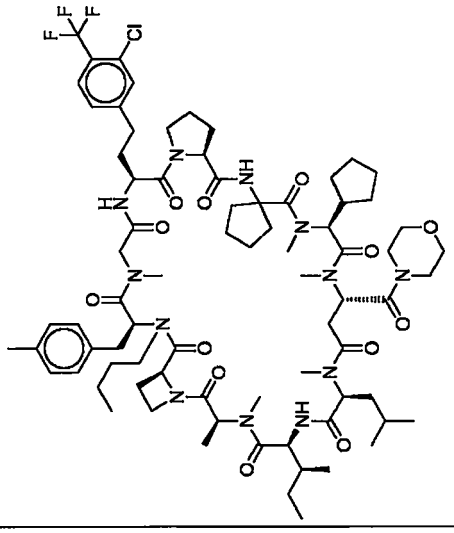
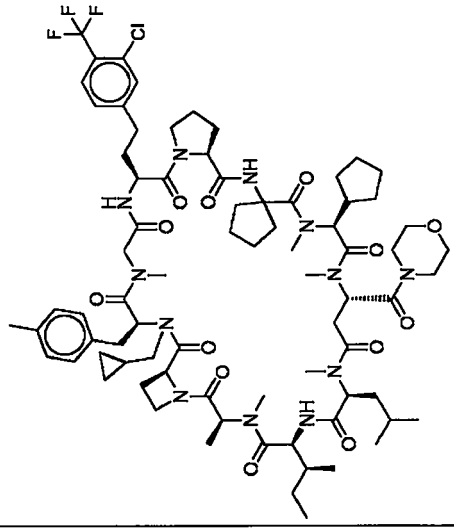
[3064]

	
PP0 048	PP0 050
	
PP0 047	PP0 049

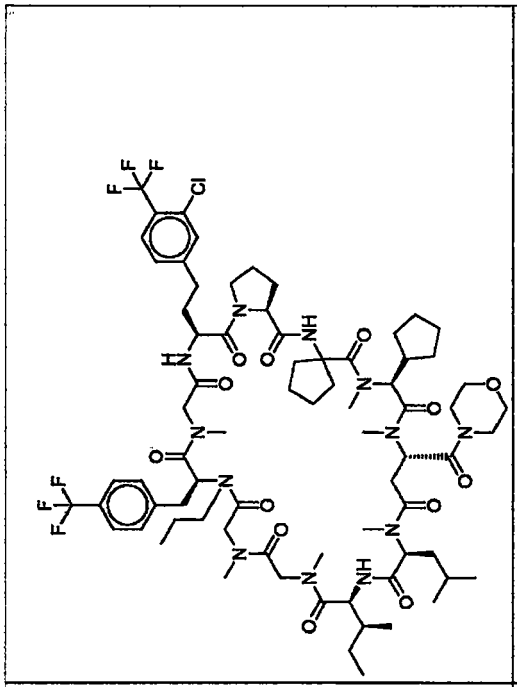
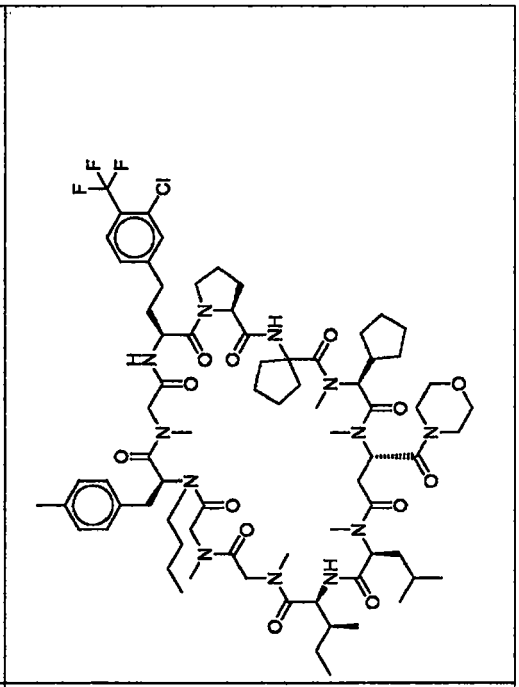
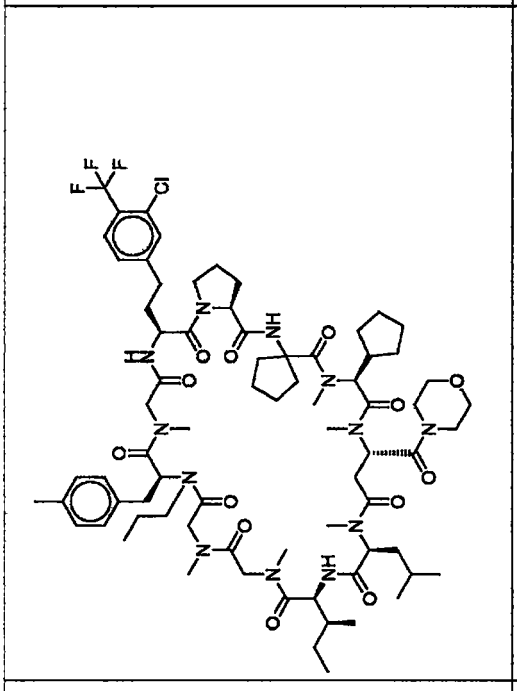
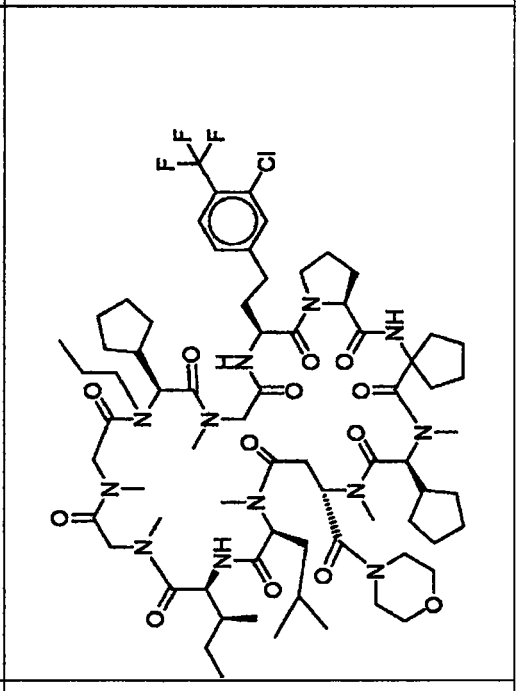
[3065]

	
PP0 052	PP0 054
	
PP0 051	PP0 053

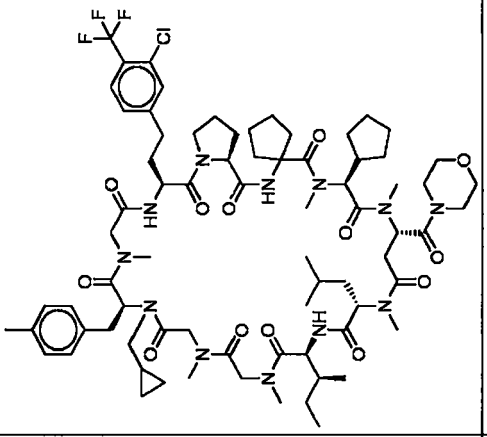
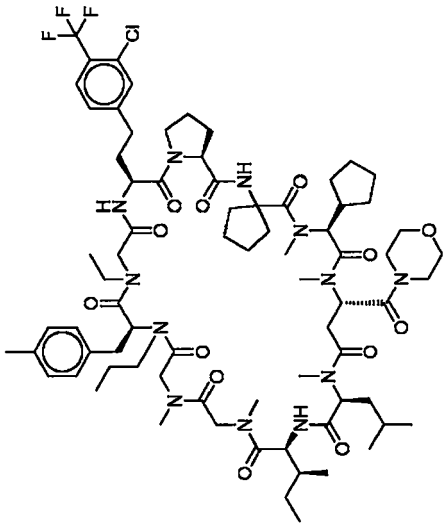
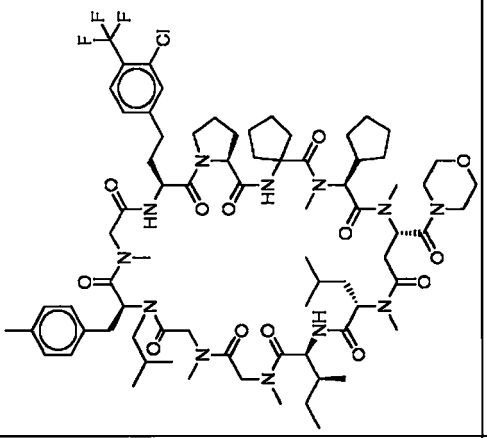
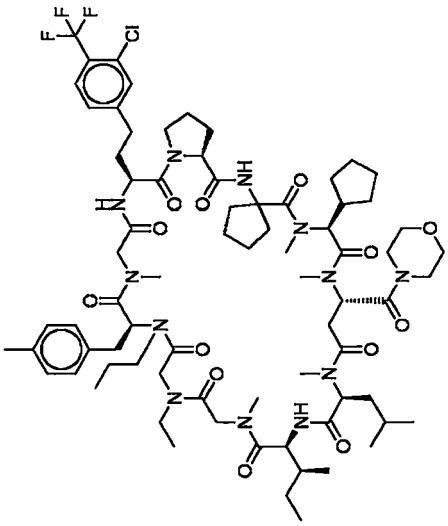
[3066]

	
PP0 056	PP0 058
	
PP0 055	PP0 057

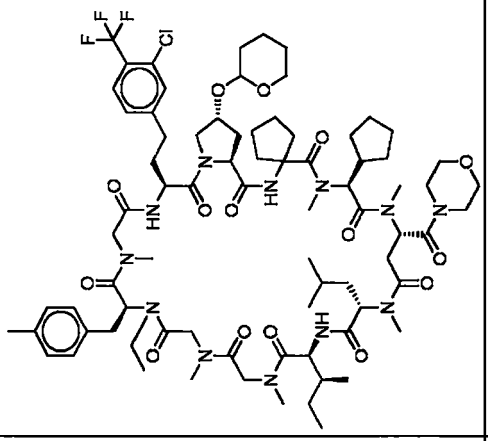
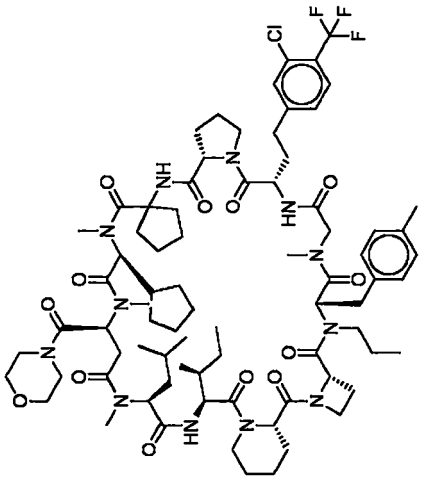
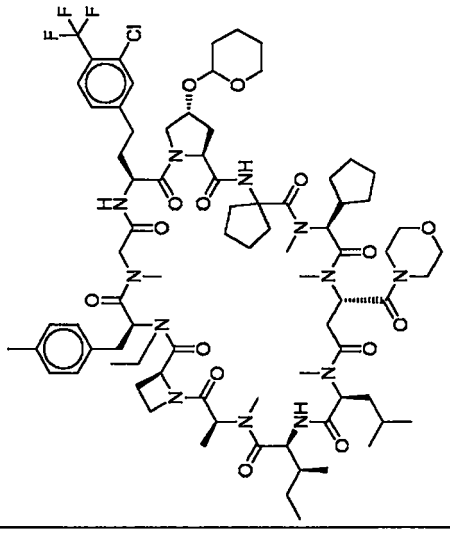
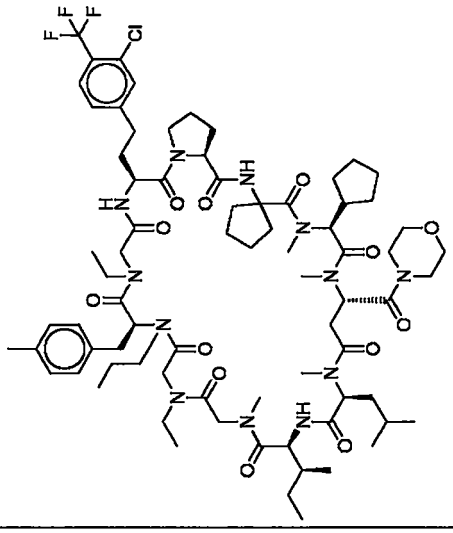
[3067]

	
PP0 060	PP0 062
	
PP0 059	PP0 061

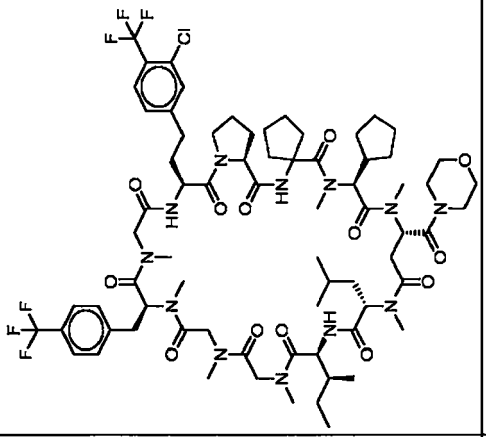
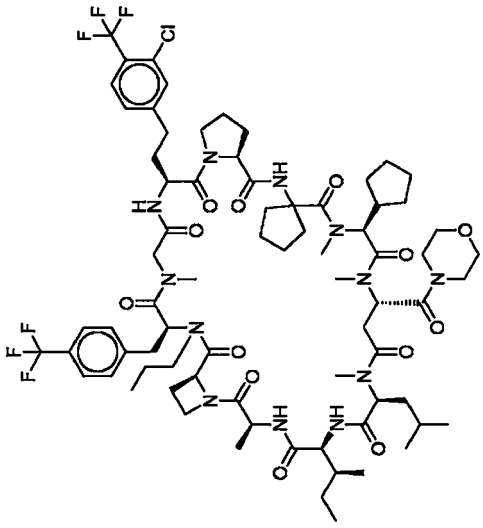
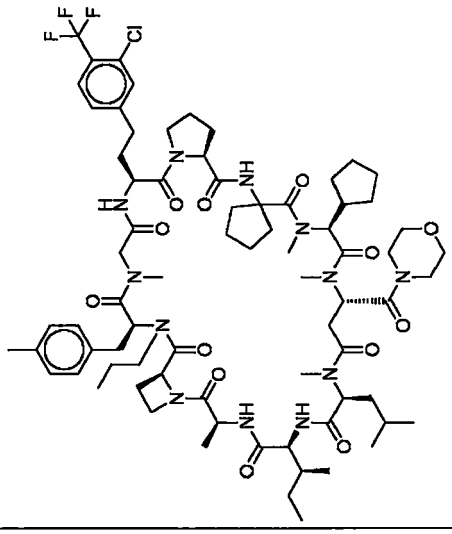
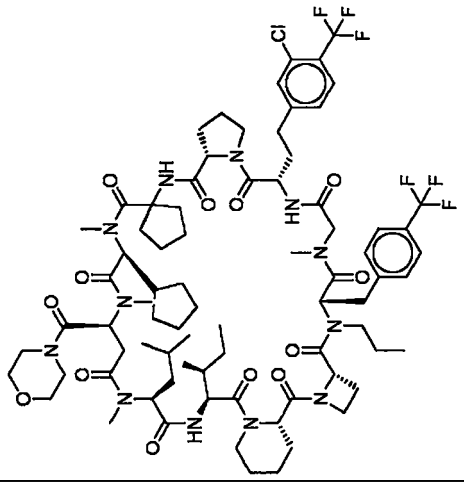
[3068]

	
PP0 064	PP0 066
	
PP0 063	PP0 065

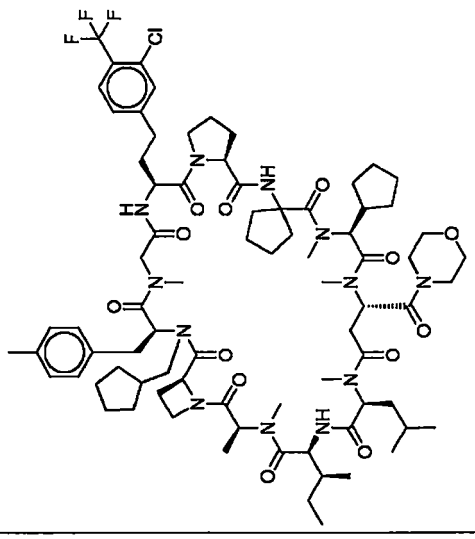
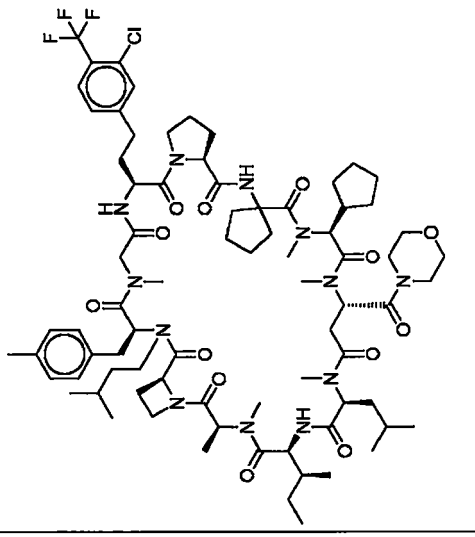
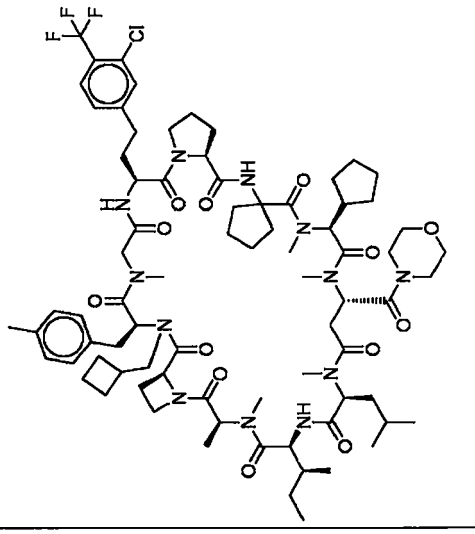
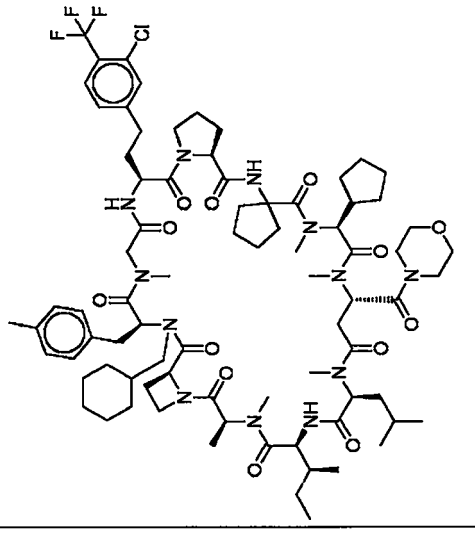
[3069]

	
PP0 068	PP0 070
	
PP0 067	PP0 069

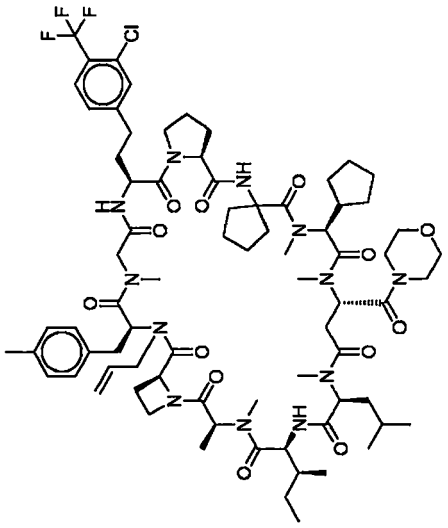
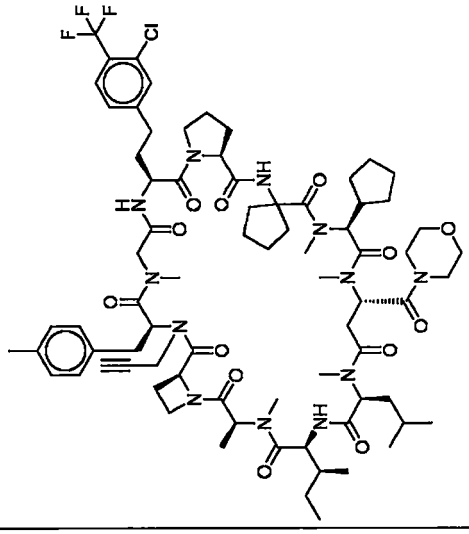
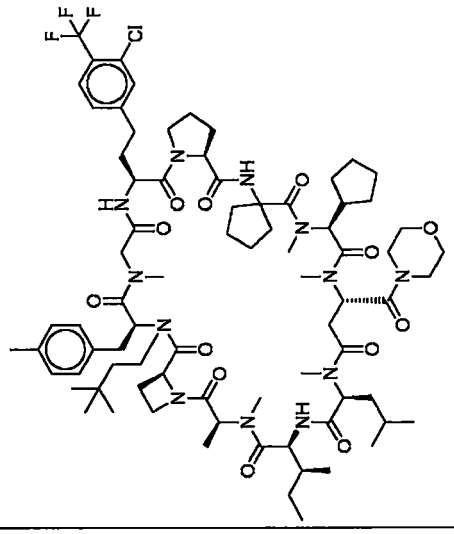
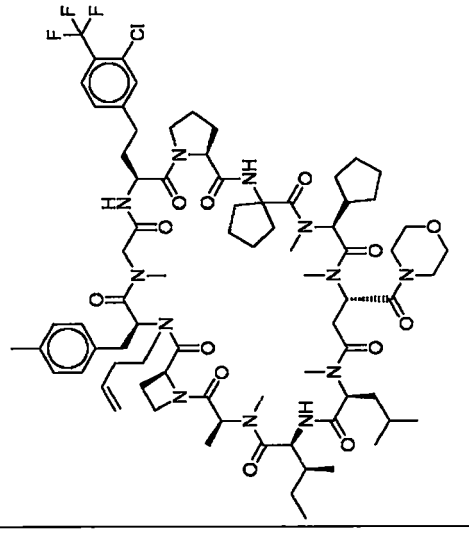
[3070]

	
PP0 076	PP0 078
	
PP0 071	PP0 077

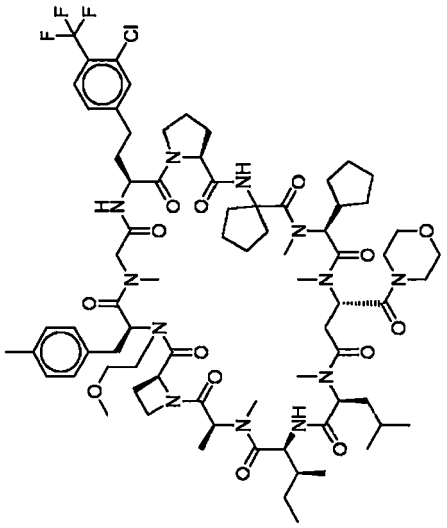
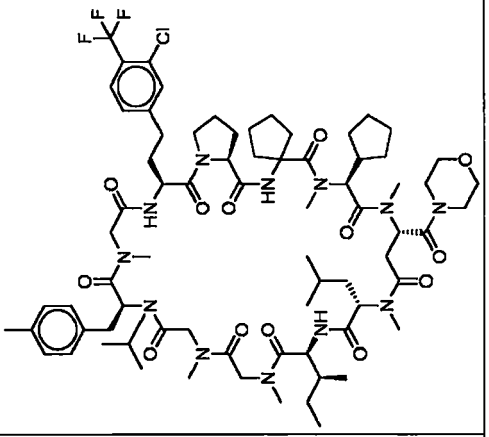
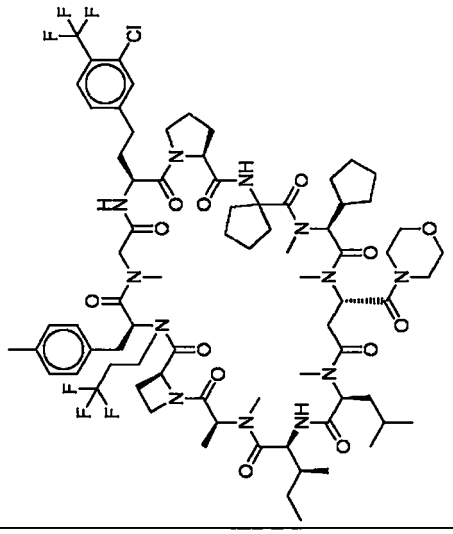
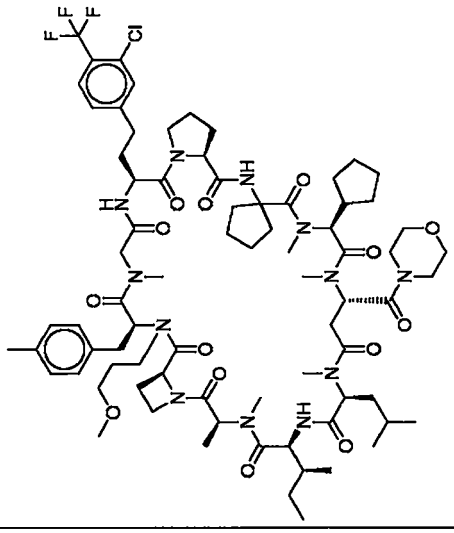
[3071]

	
PP0 084	PP0 086
	
PP0 083	PP0 085

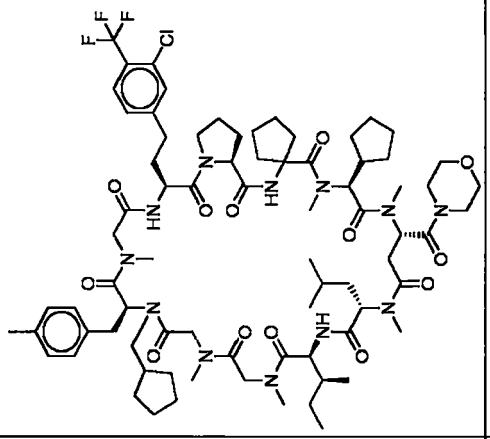
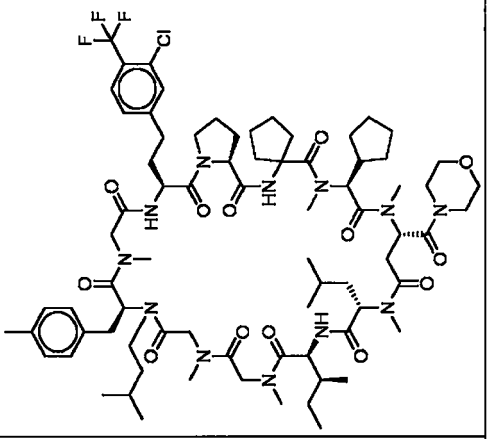
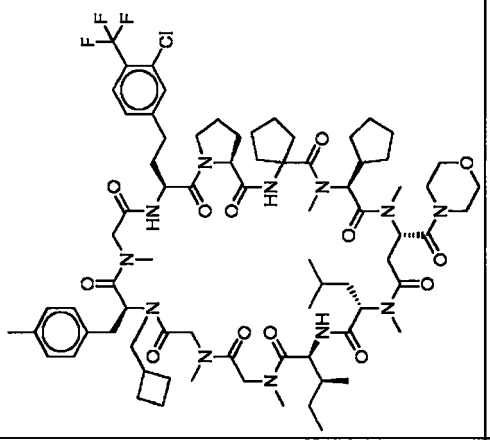
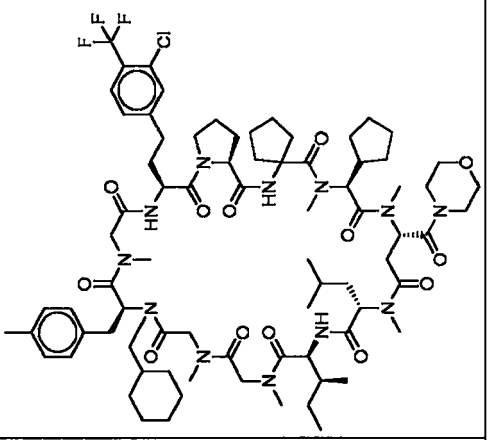
[3072]

	
PP0088	PP0090
	
PP0087	PP0089

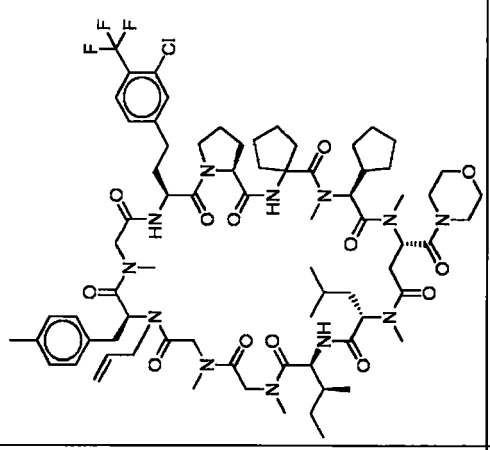
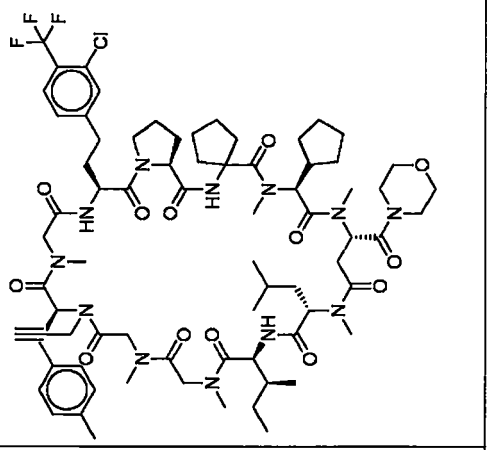
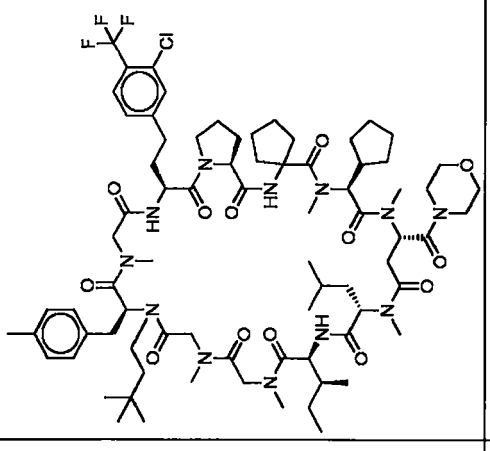
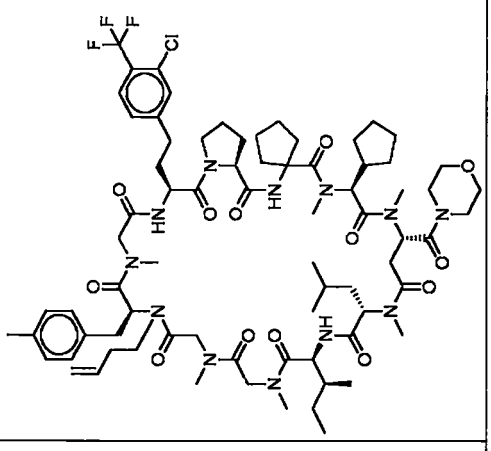
[3073]

	
PP0 092	PP0 094
	
PP0 091	PP0 093

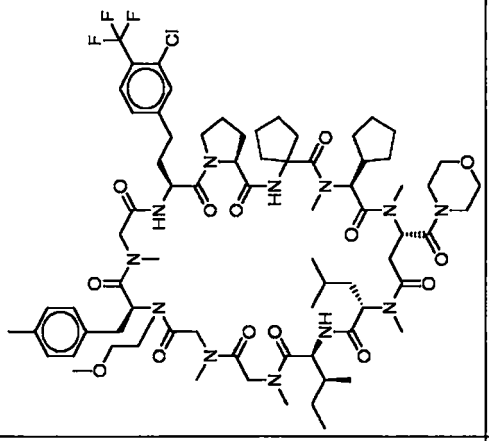
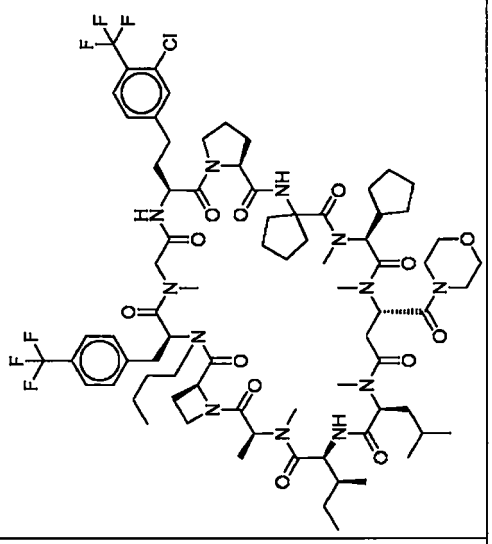
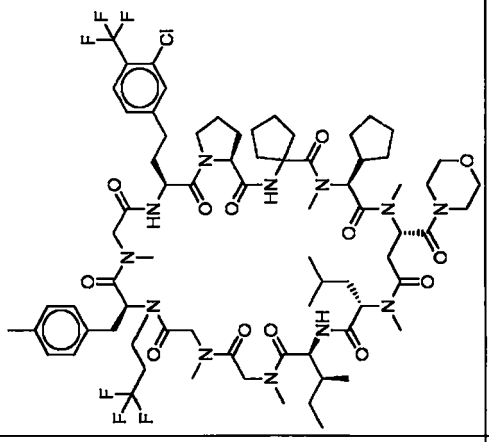
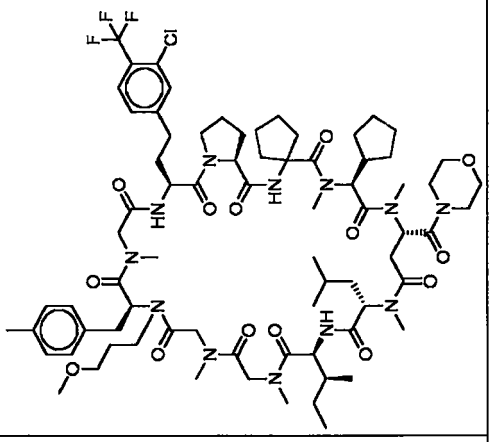
[3074]

	
PP0096	PP0098
	
PP0095	PP0097

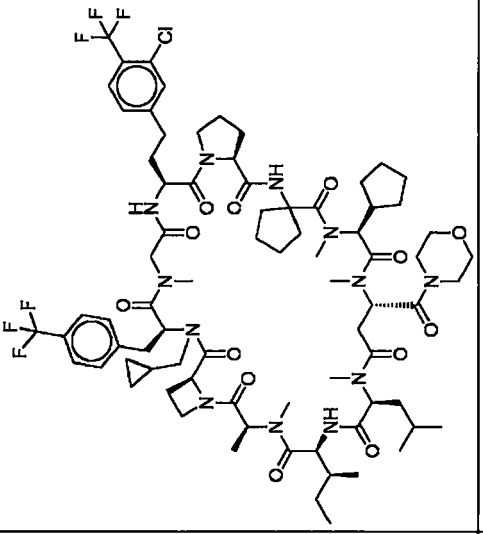
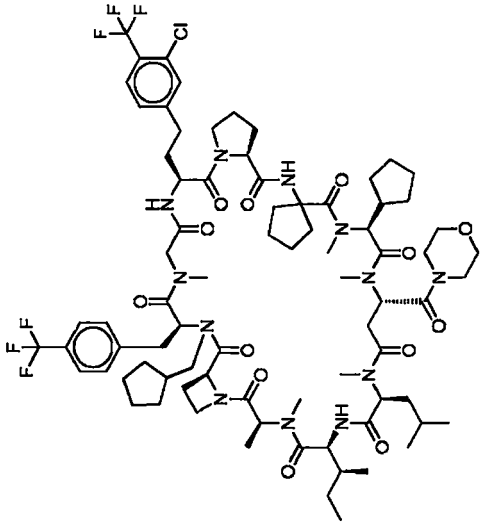
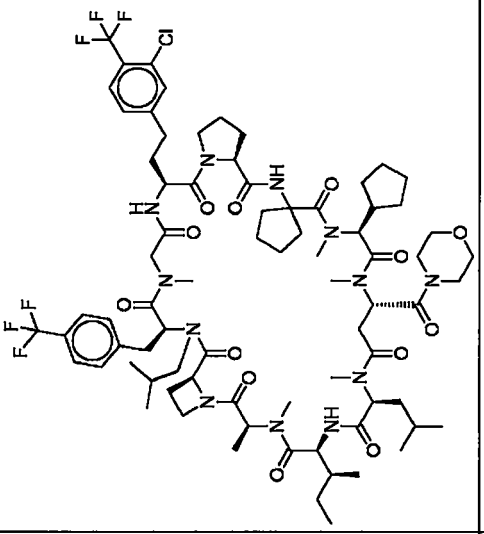
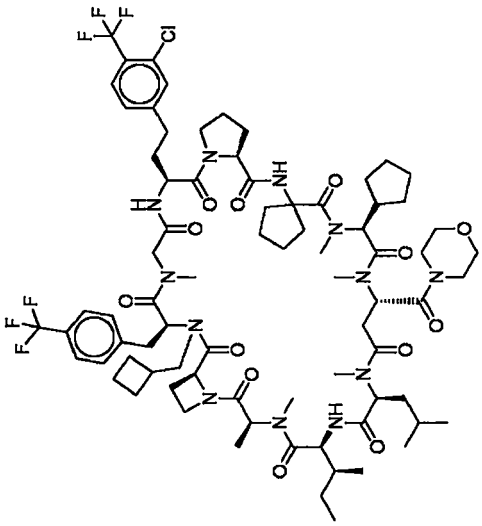
[3075]

 PP0 100	 PP0 102
 PP0 099	 PP0 101

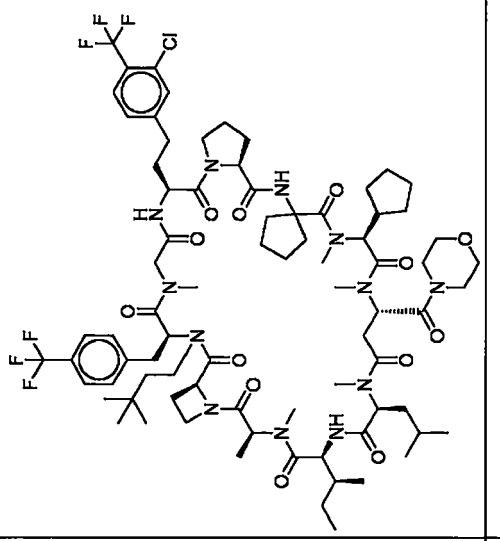
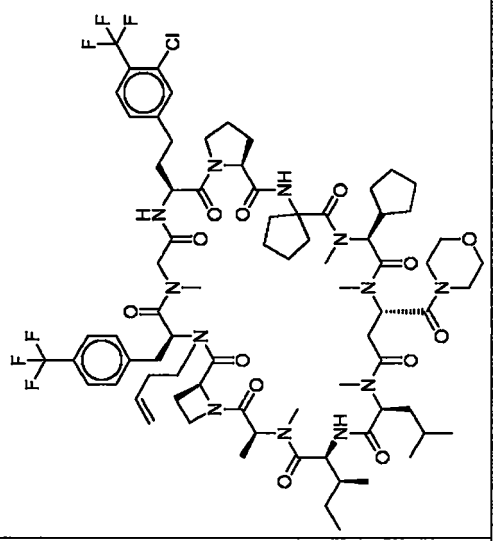
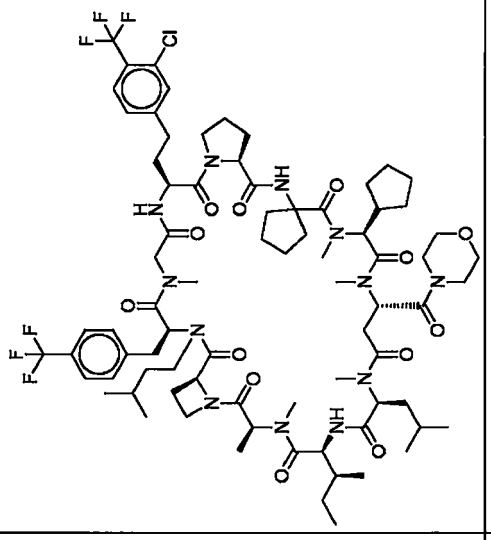
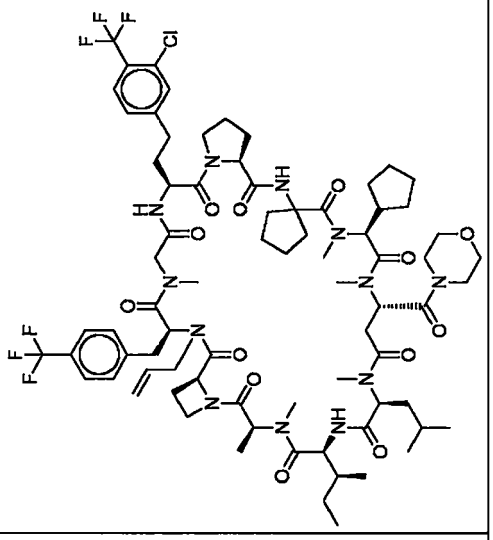
[3076]

	
PP0 104	PP0 106
	
PP0 103	PP0 105

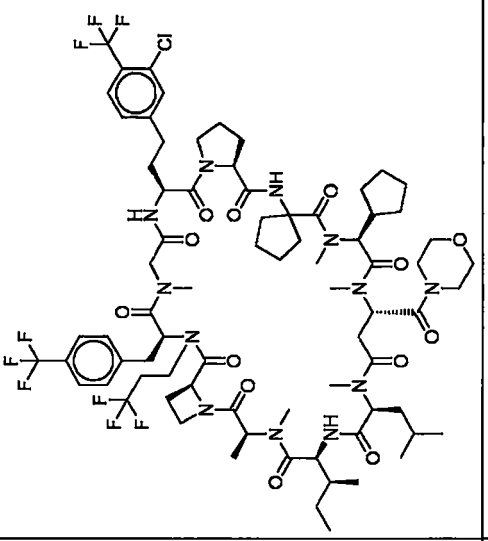
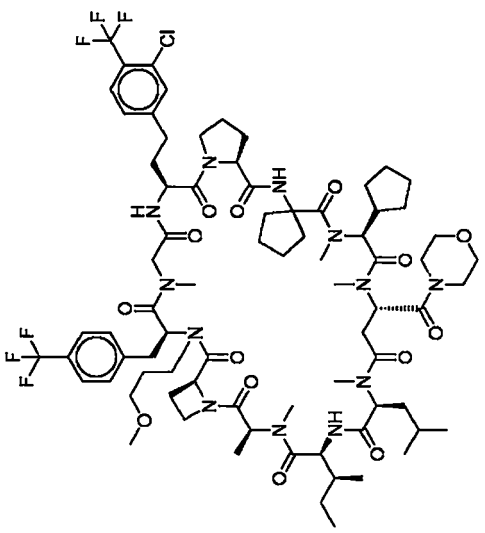
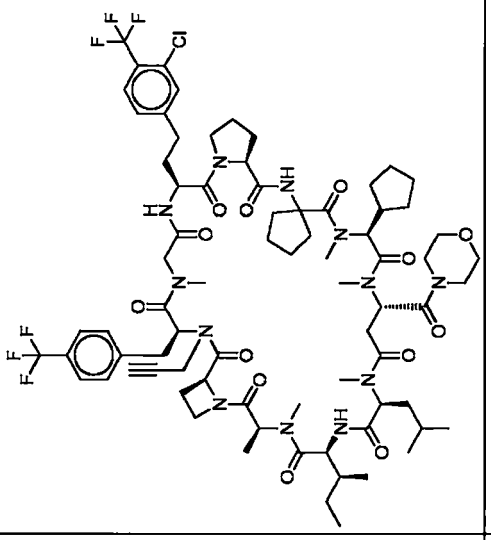
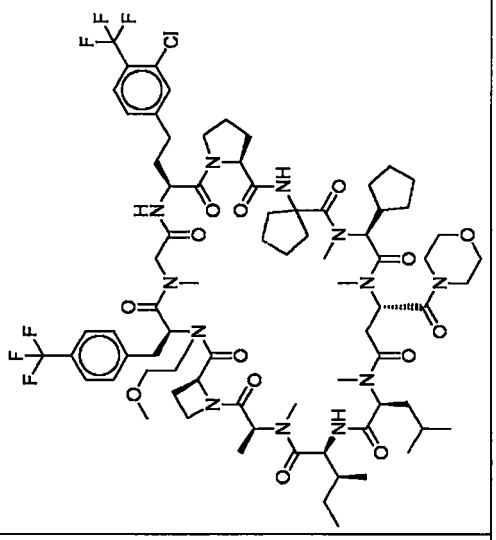
[3077]

	
PP0 108	PP0 110
	
PP0 107	PP0 109

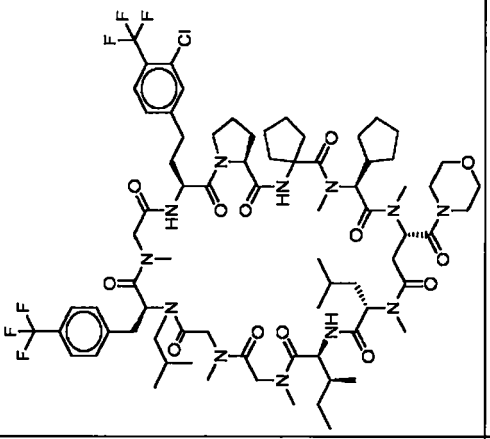
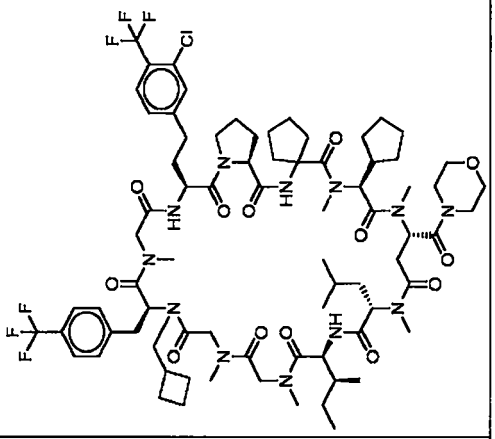
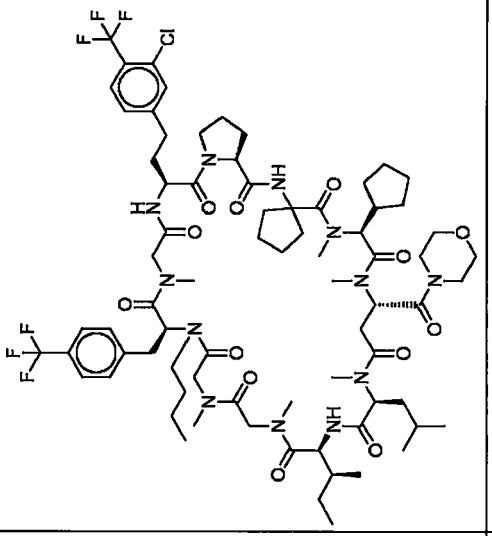
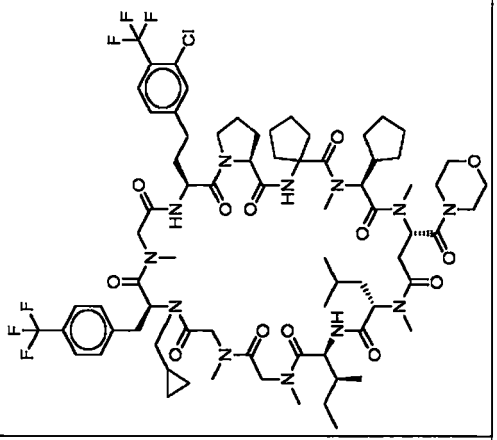
[3078]

	
PP0 113	PP0 115
	
PP0 112	PP0 114

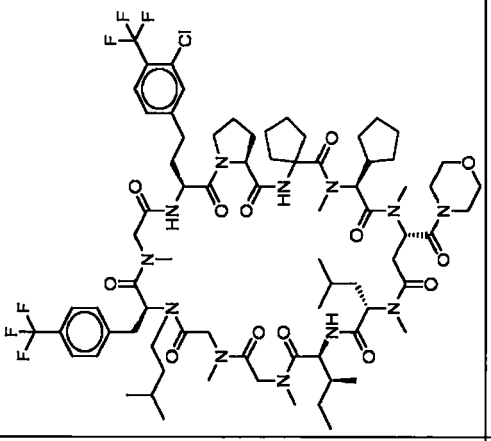
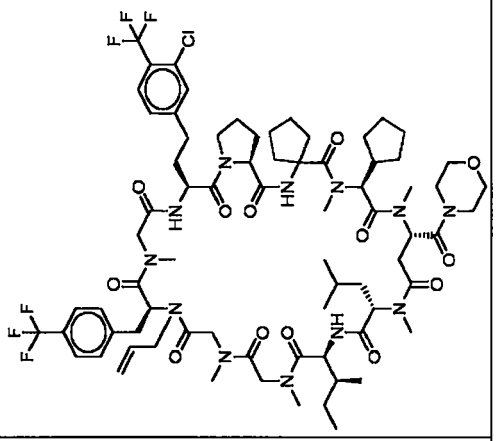
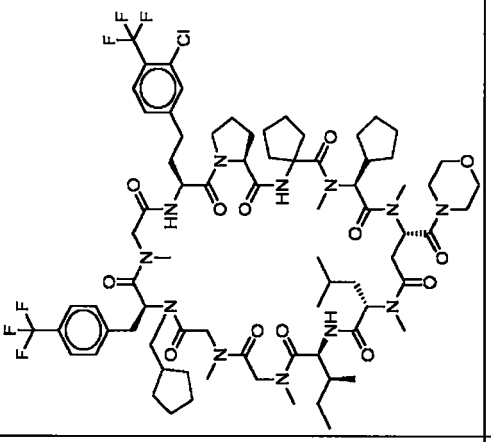
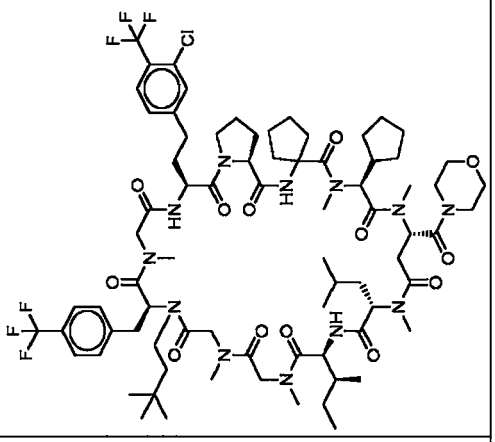
[3079]

 PP0 117	 PP0 119
 PP0 116	 PP0 118

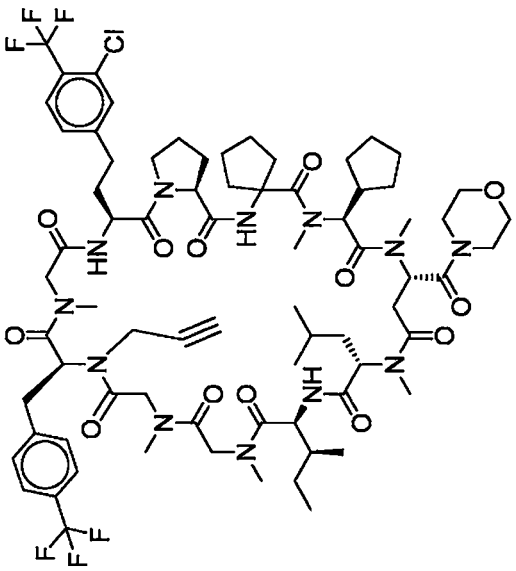
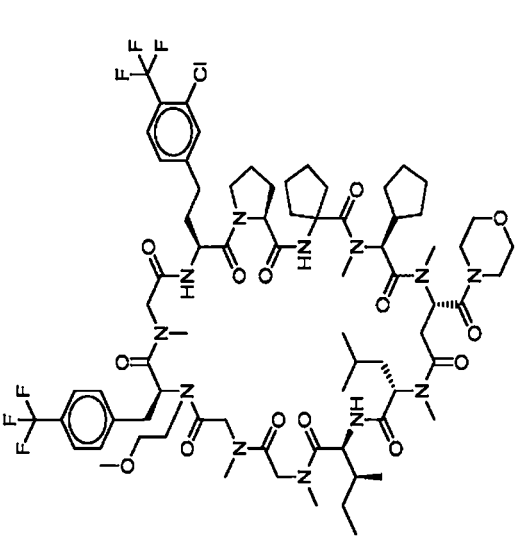
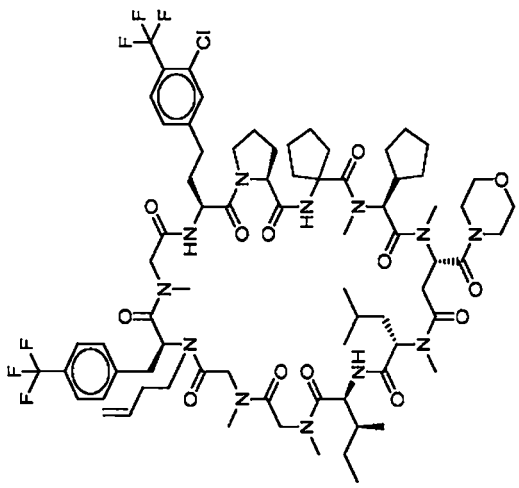
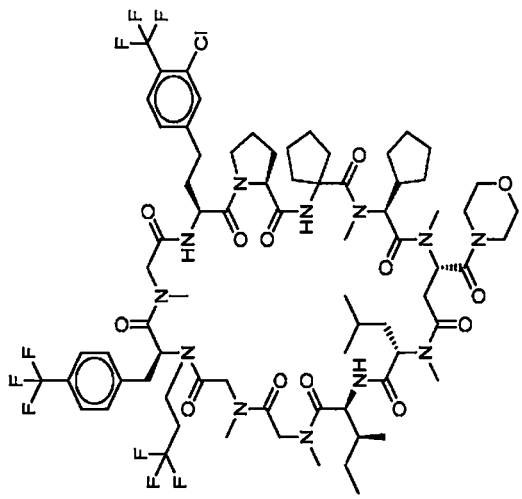
[3080]

	
PP0 121	PP0 123
	
PP0 120	PP0 122

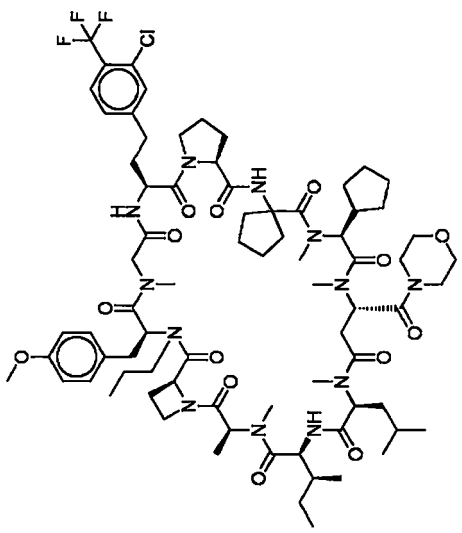
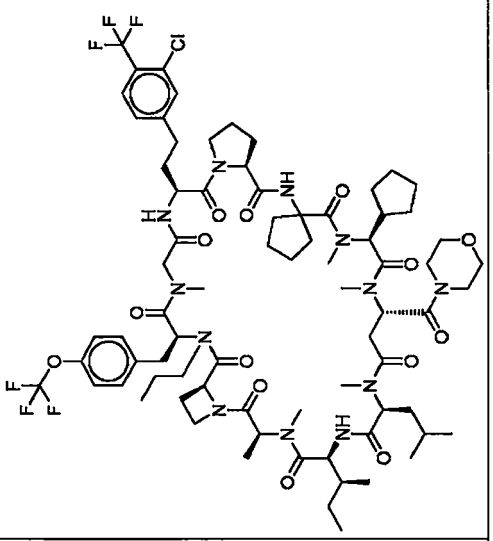
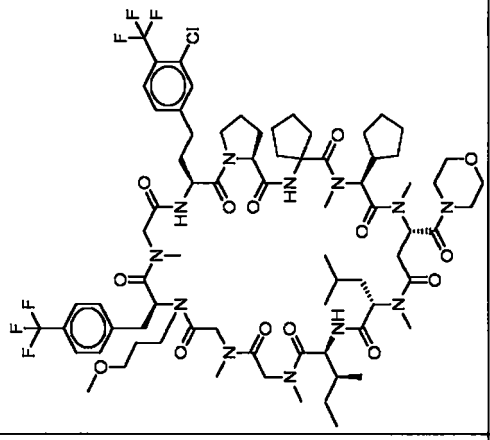
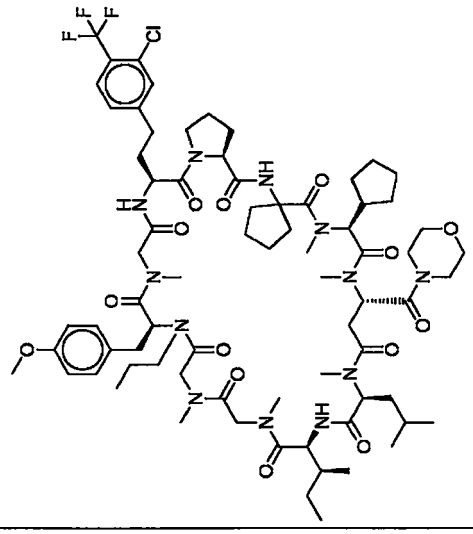
[3081]

	
PP0 126	PP0 128
	
PP0 124	PP0 127

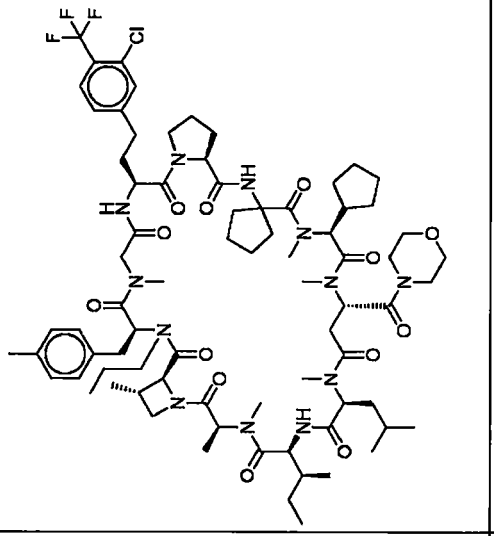
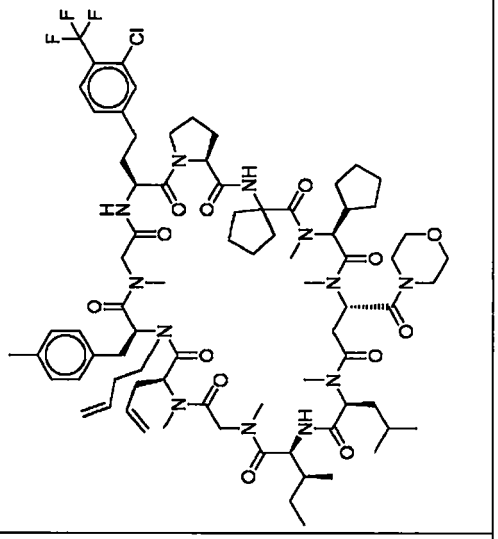
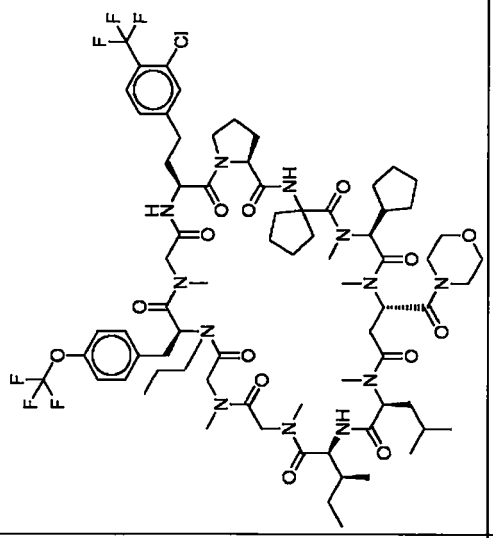
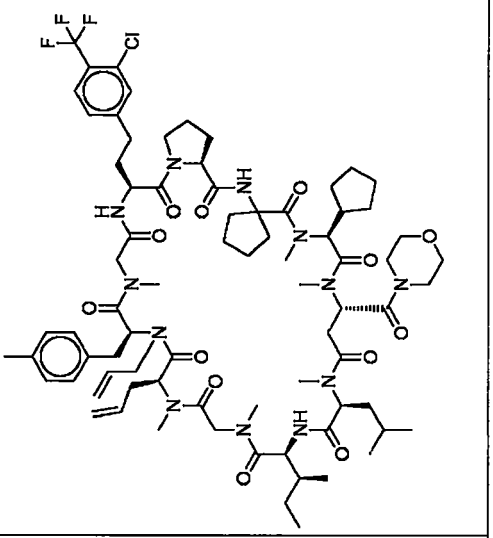
[3082]

	
PP0 130	PP0 132
	
PP0 129	PP0 131

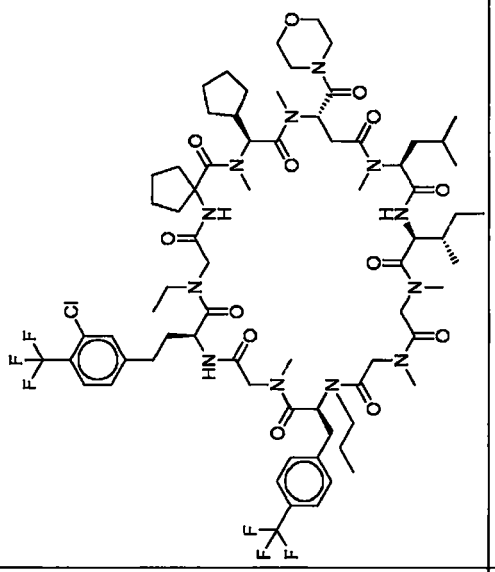
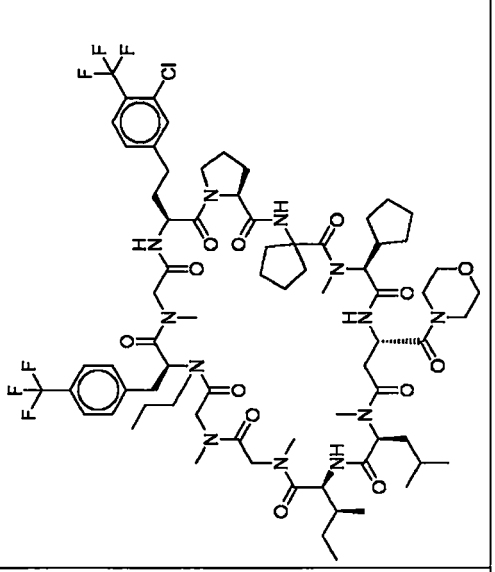
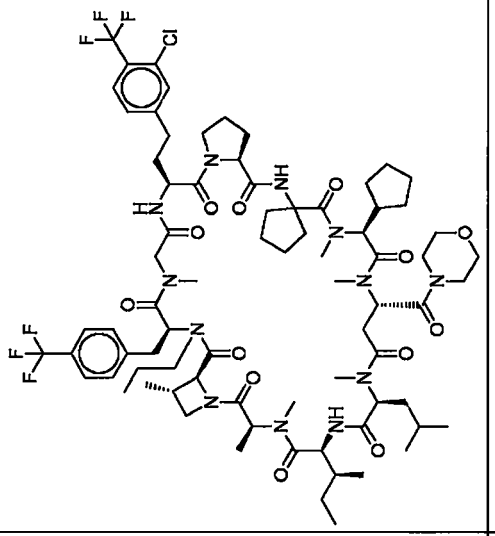
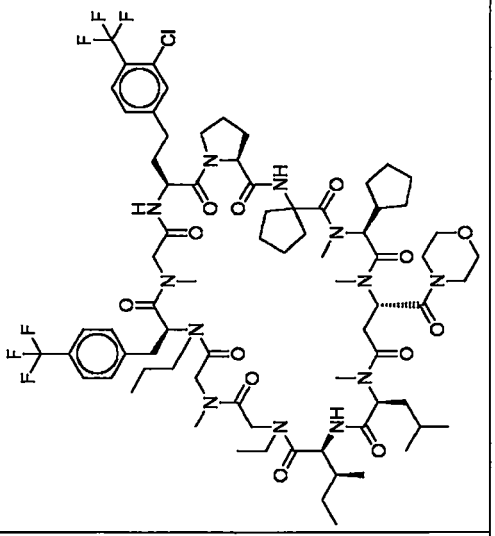
[3083]

	
PP0 134	PP0 136
	
PP0 133	PP0 135

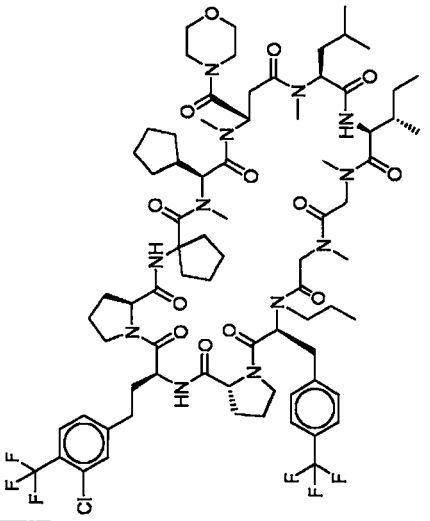
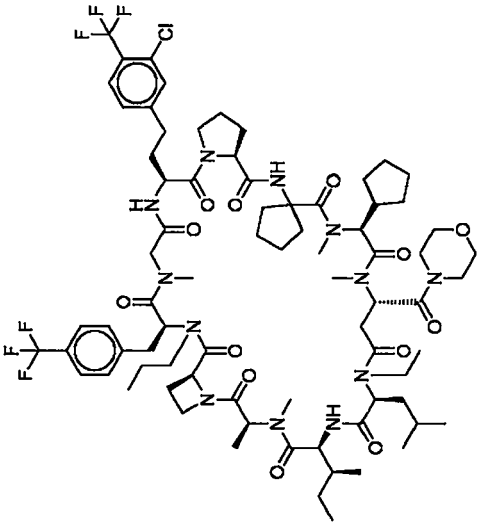
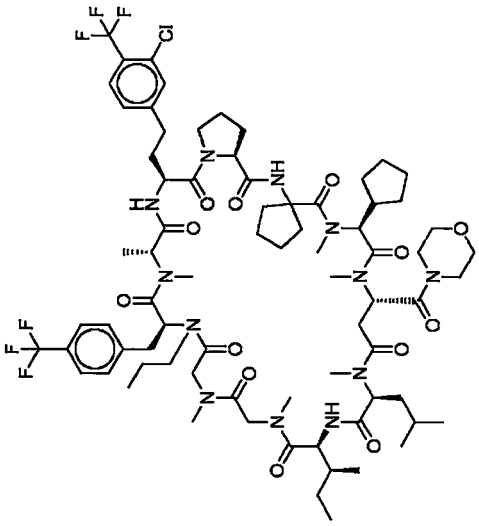
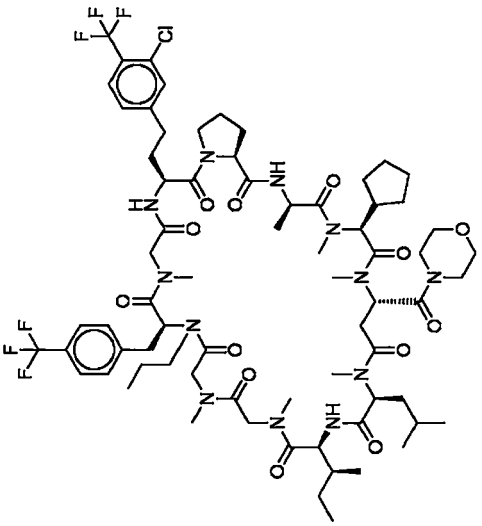
[3084]

	
PP0 138	PP0 140
	
PP0 137	PP0 139

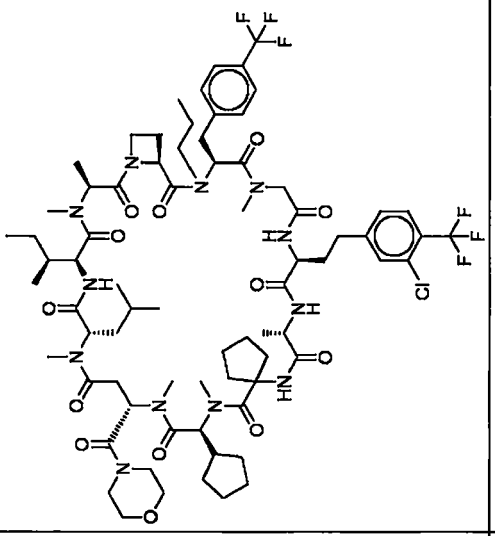
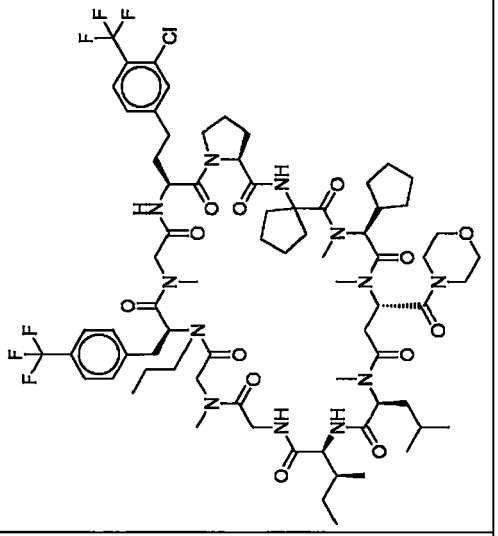
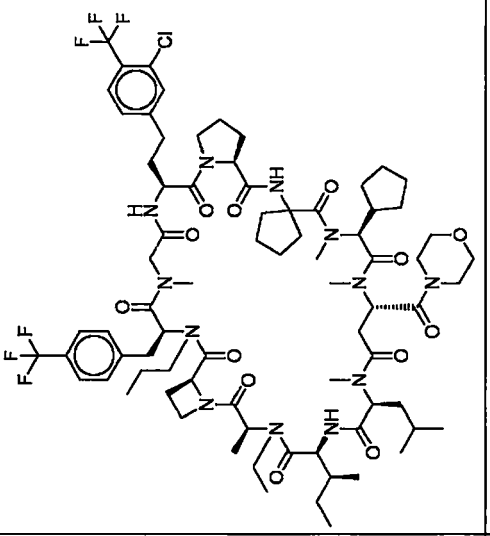
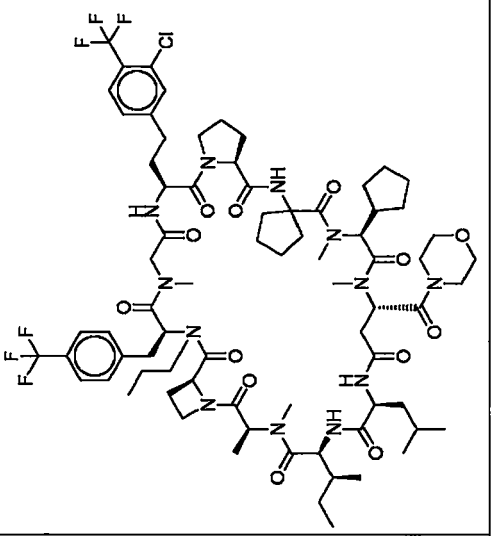
[3085]

	
PP0 144	PP0 146
	
PP0 141	PP0 145

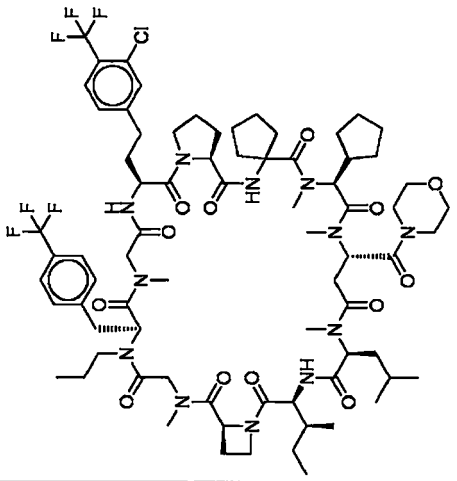
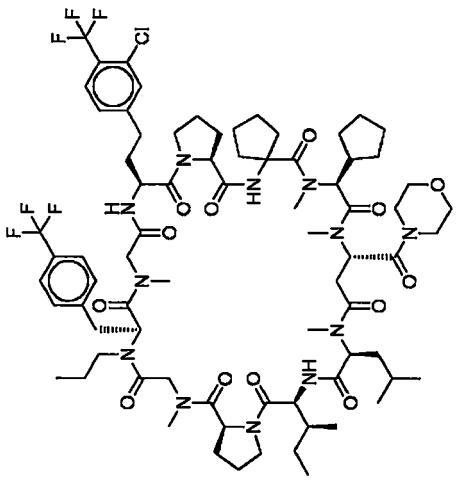
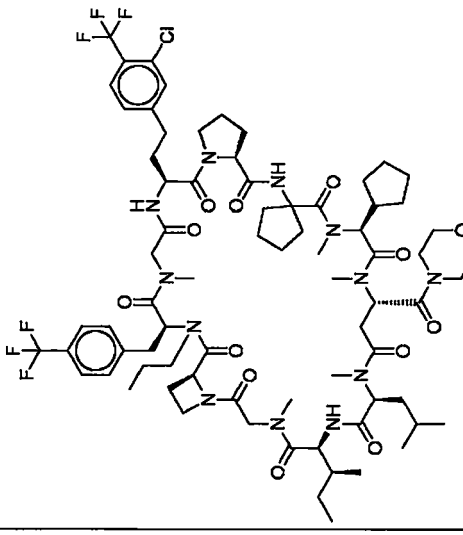
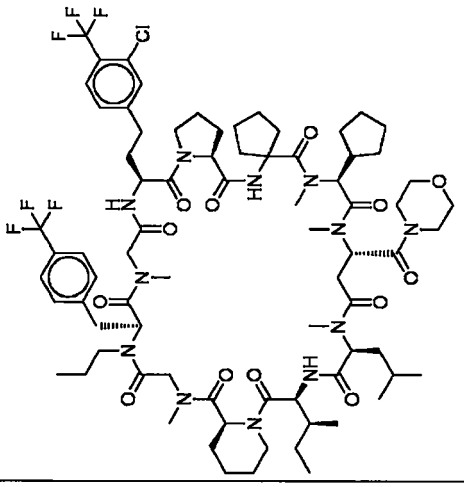
[3086]

 PP0 149	 PP0 151
 PP0 148	 PP0 150

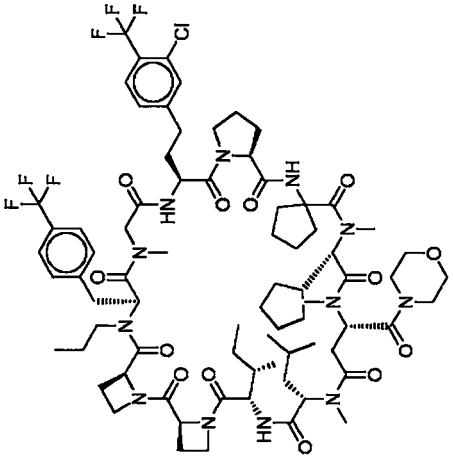
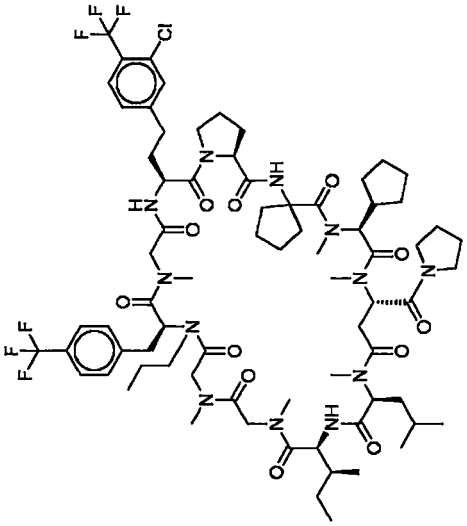
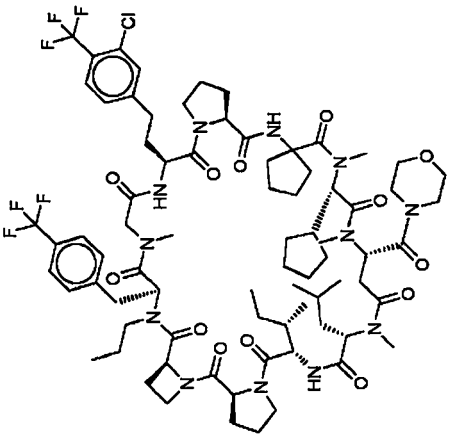
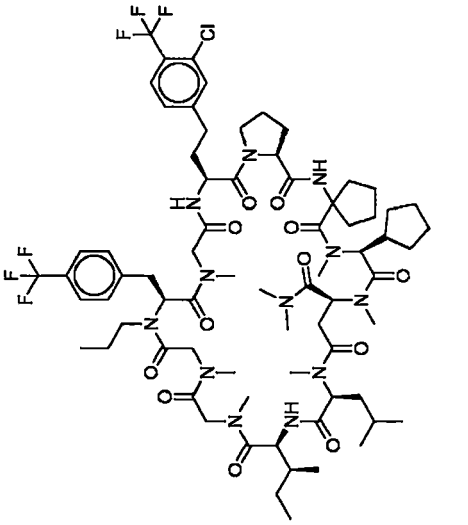
[3087]

 PP0 153	 PP0 155
 PP0 152	 PP0 154

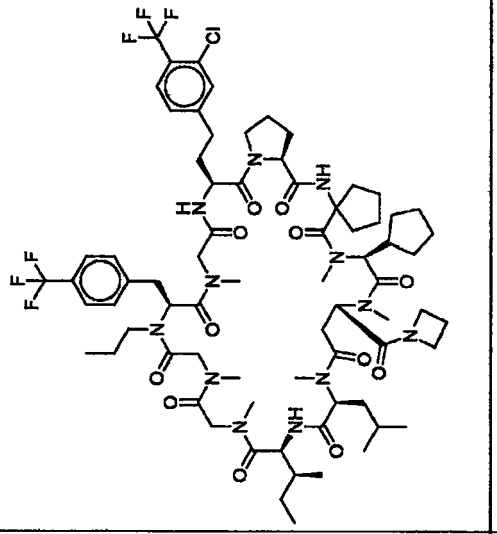
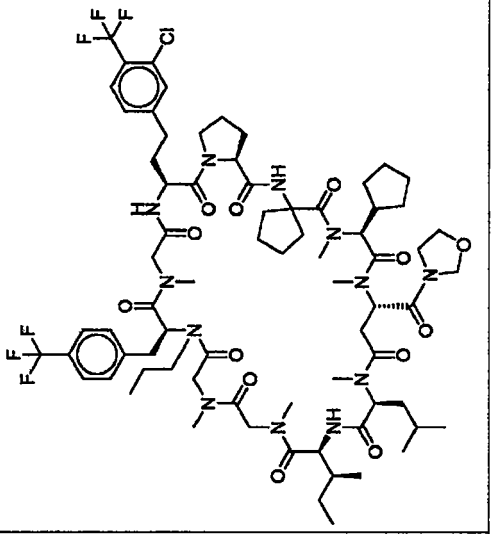
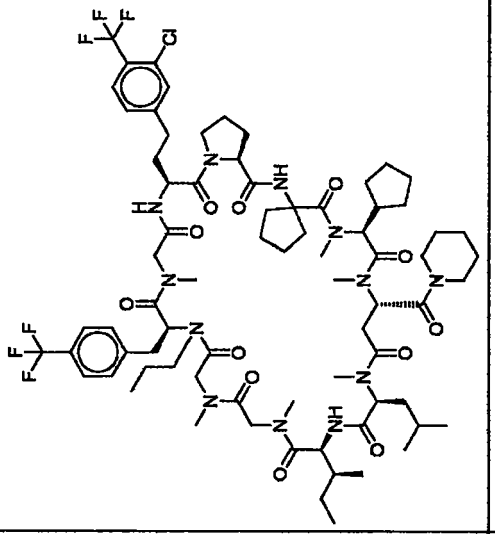
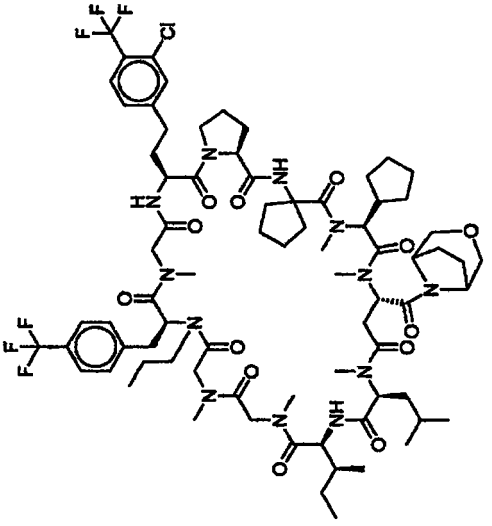
[3088]

	
PP0 158	PP0 165
	
PP0 156	PP0 162

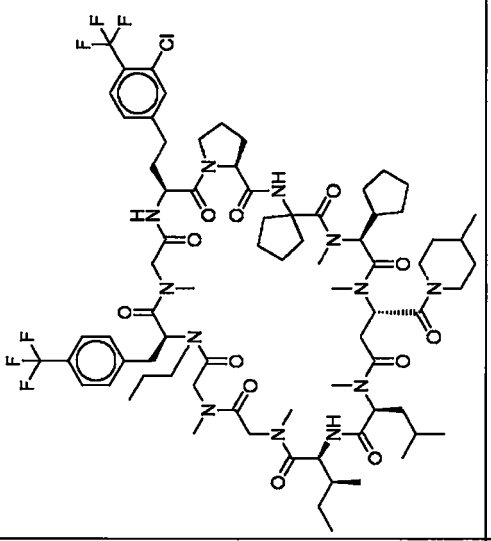
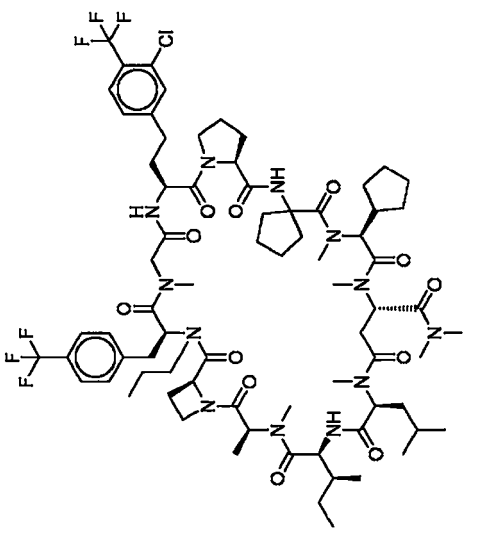
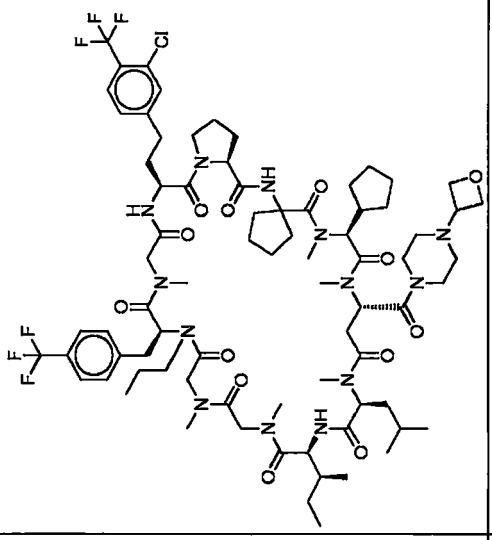
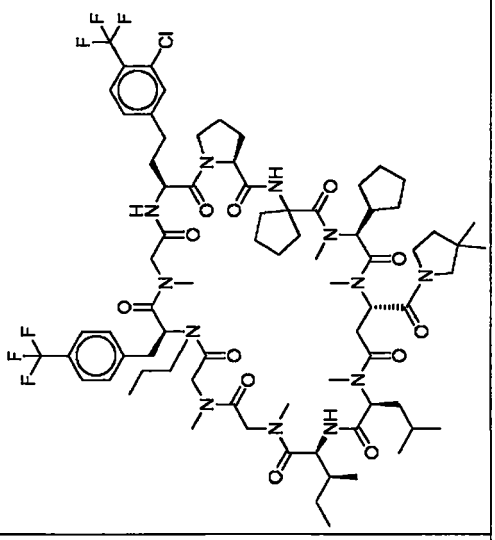
[3089]

	
PP0 168	PP0 170
	
PP0 166	PP0 169

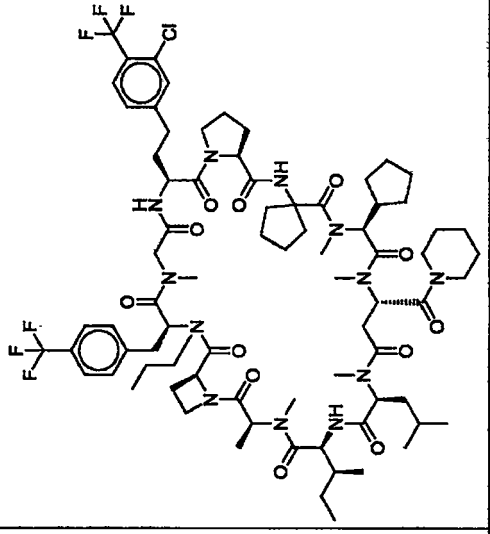
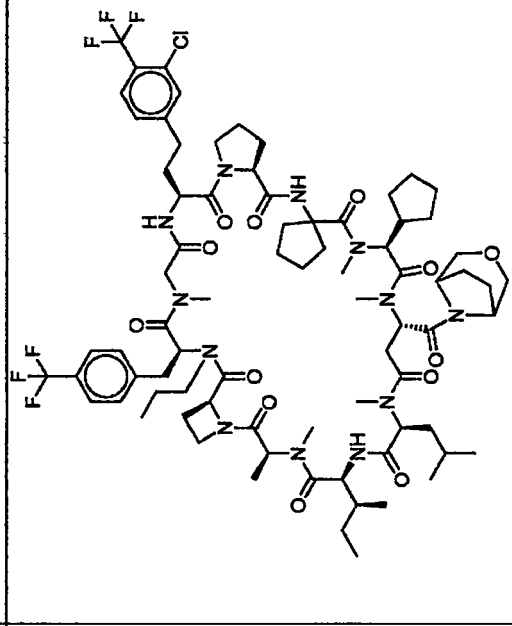
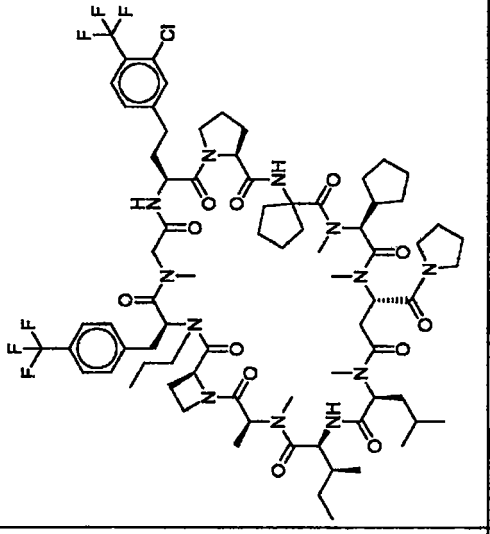
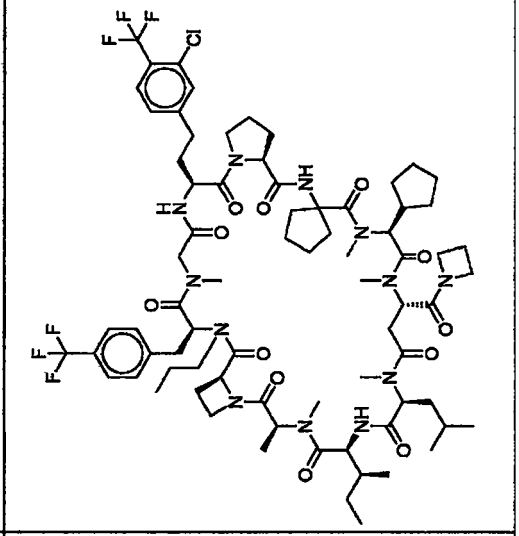
[3090]

 PP0 172	 PP0 174
 PP0 171	 PP0 173

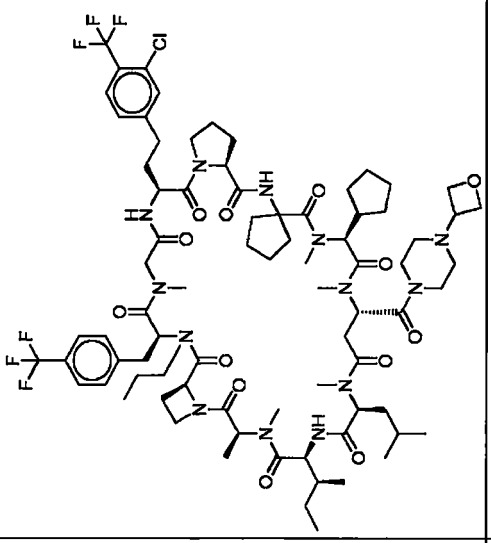
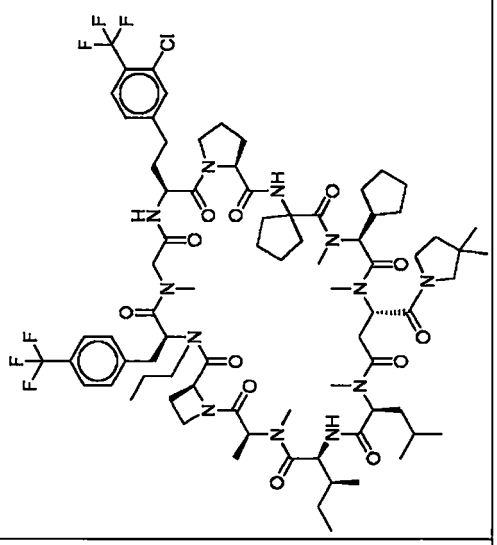
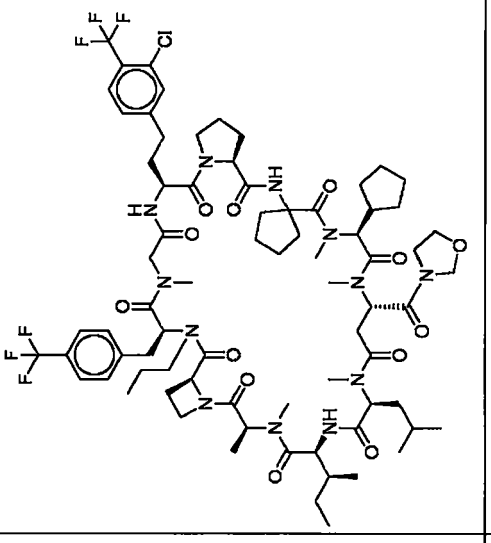
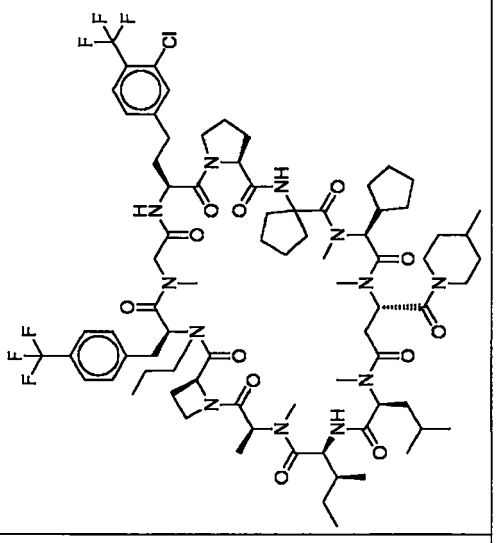
[3091]

 PP0 176	 PP0 178
 PP0 175	 PP0 177

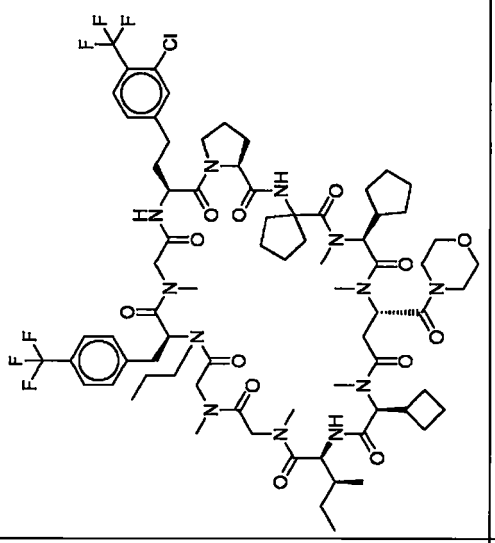
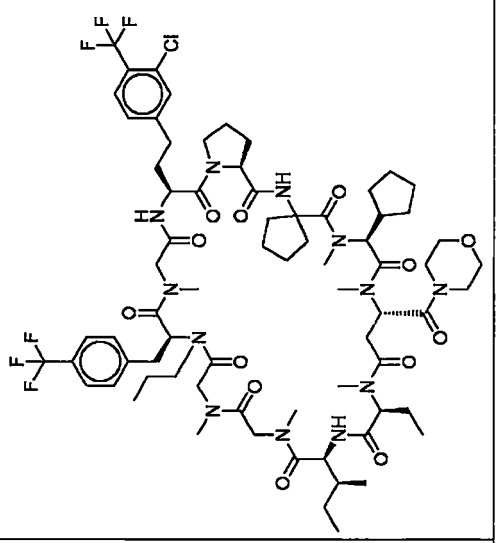
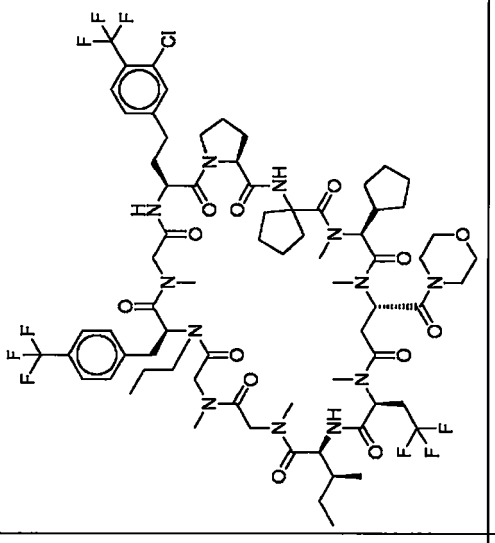
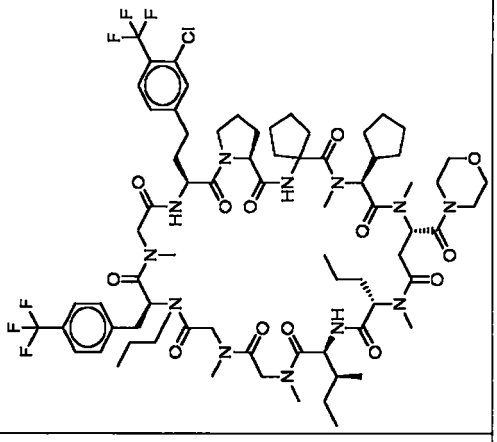
[3092]

	
PP0 180	PP0 182
	
PP0 179	PP0 181

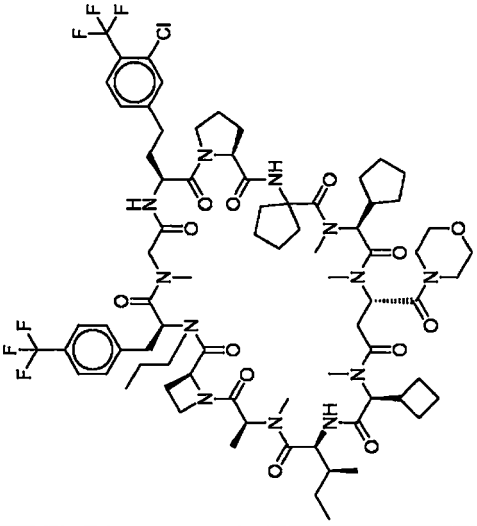
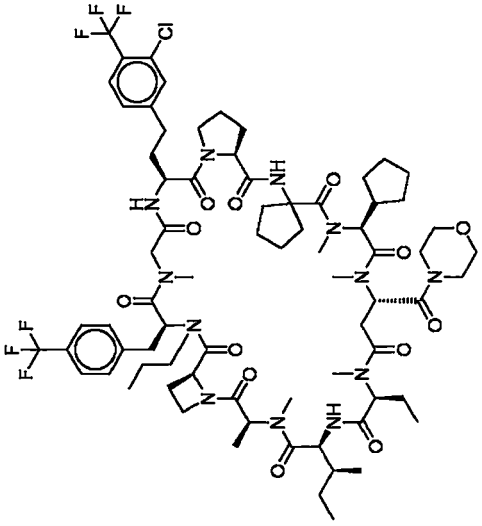
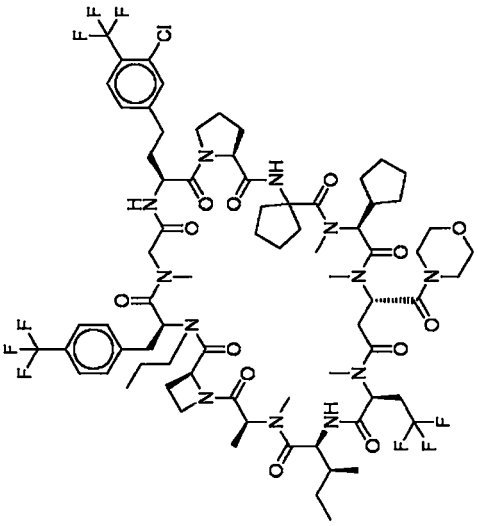
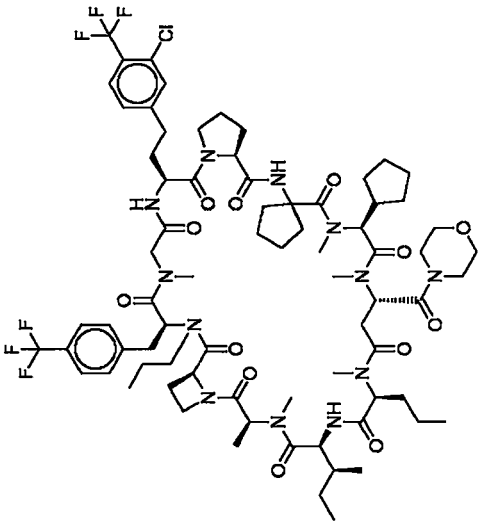
[3093]

 PP0 184	 PP0 186
 PP0 183	 PP0 185

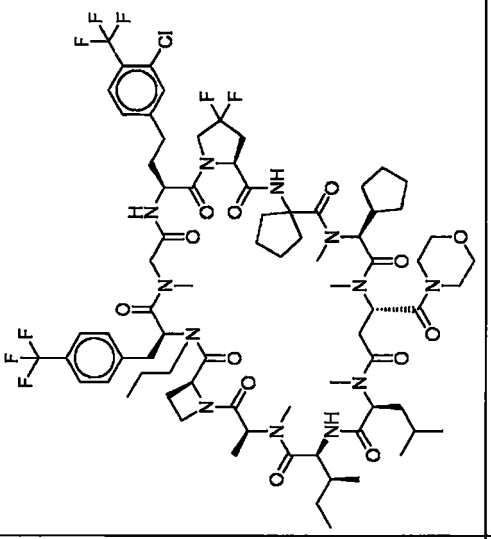
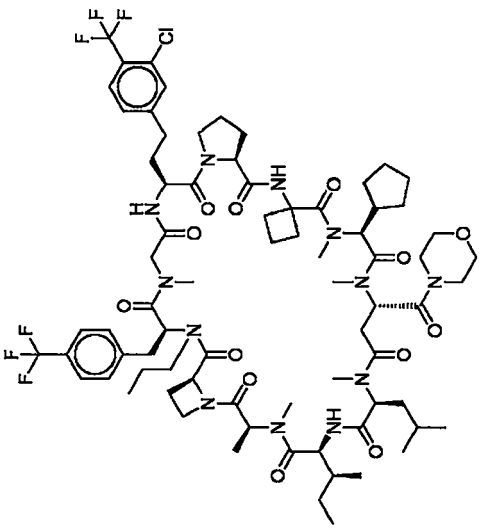
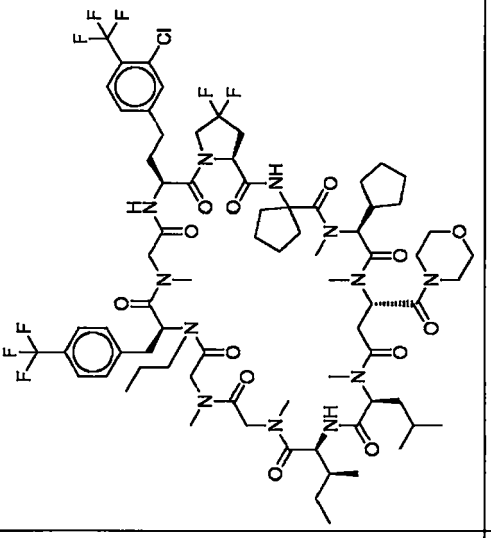
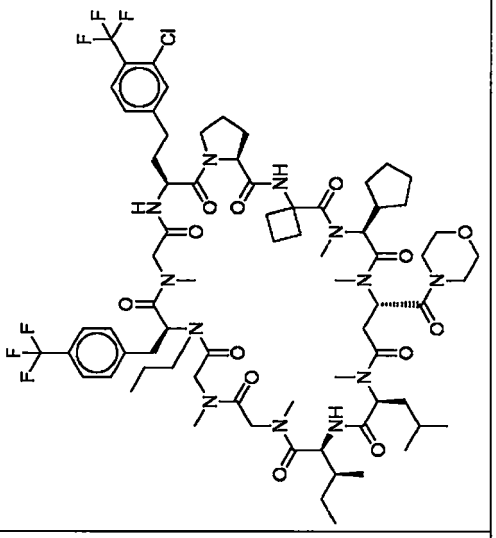
[3094]

	
PP0 188	PP0 190
	
PP0 187	PP0 189

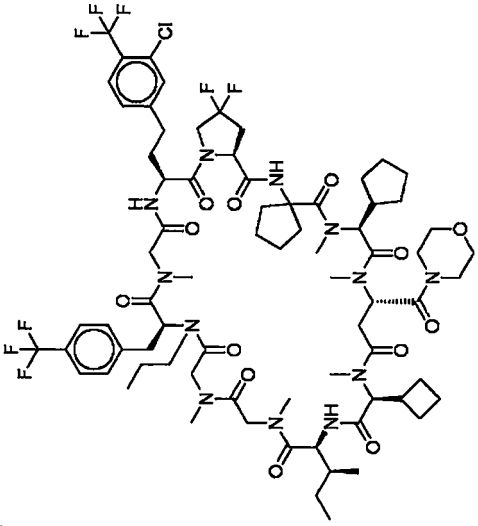
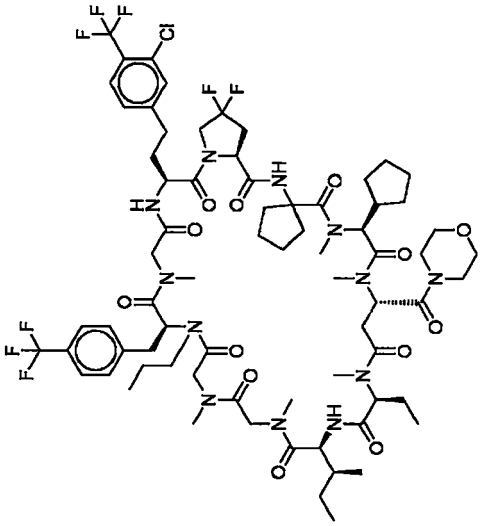
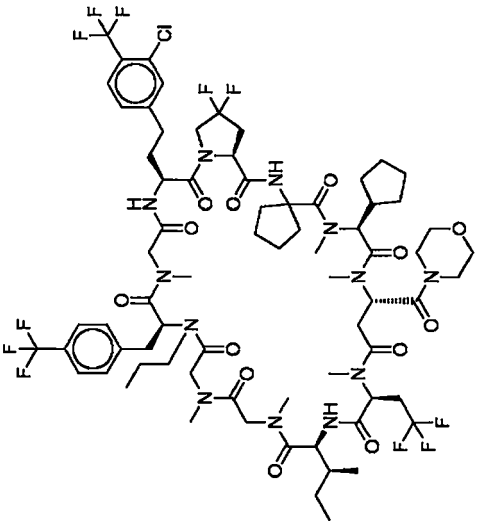
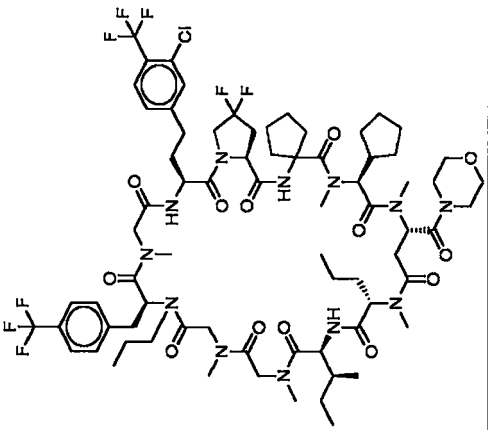
[3095]

 PP0 192	 PP0 194
 PP0 191	 PP0 193

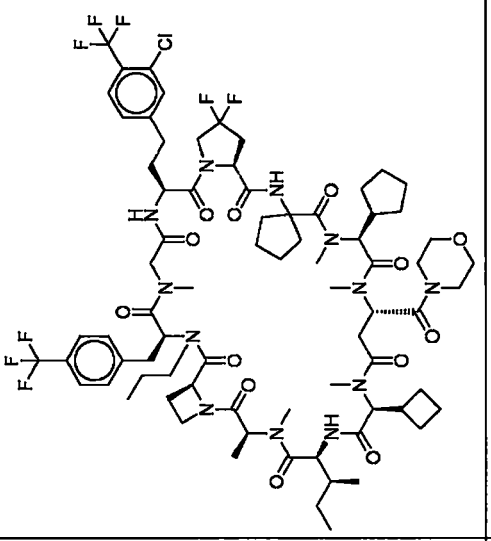
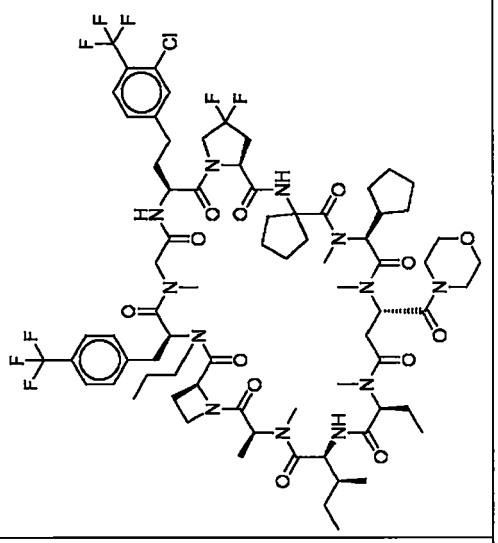
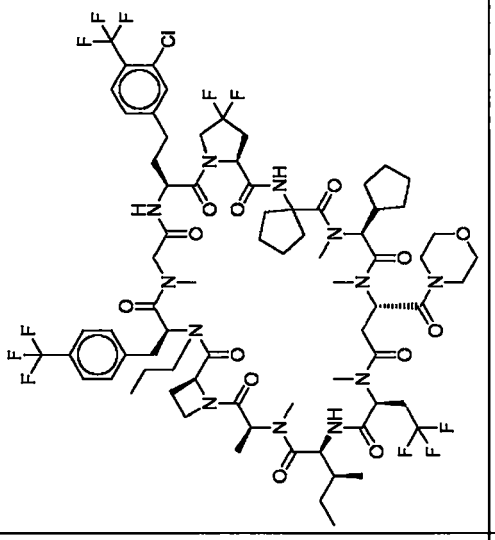
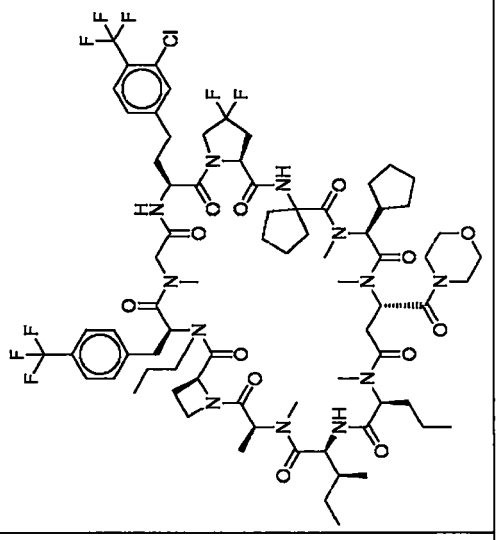
[3096]

	
PP0 196	PP0 198
	
PP0 195	PP0 197

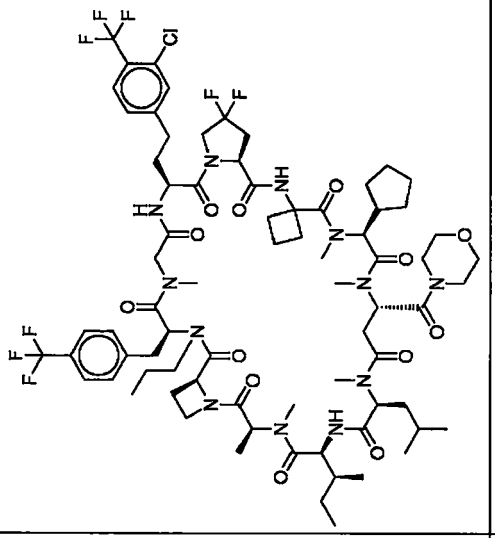
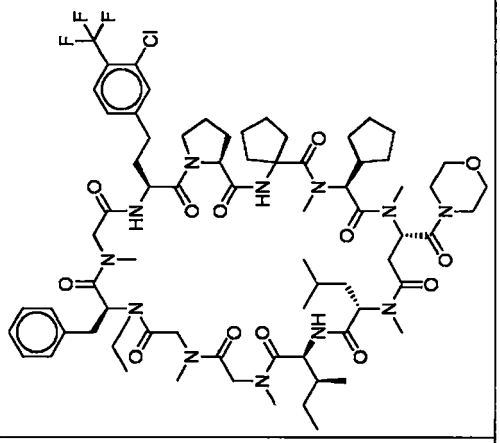
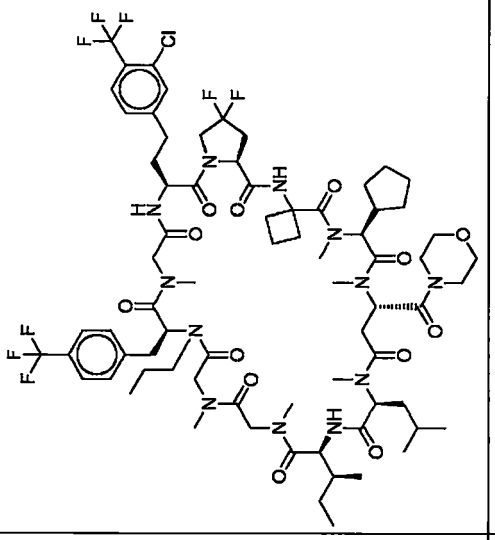
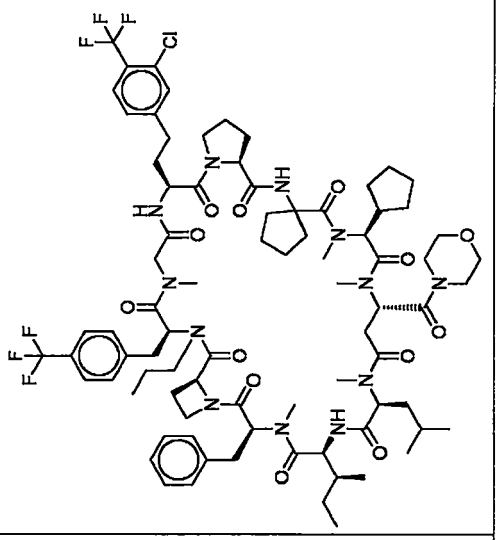
[3097]

	
PP0 200	PP0 202
	
PP0 199	PP0 201

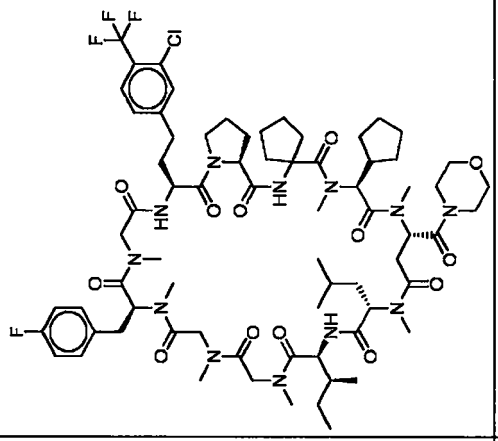
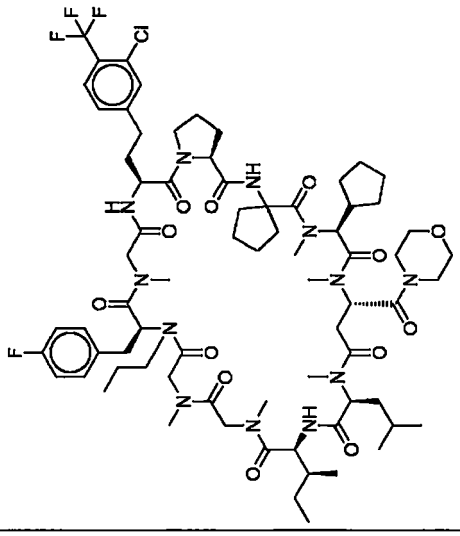
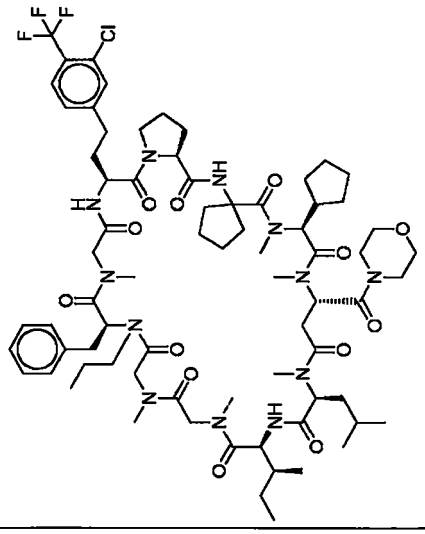
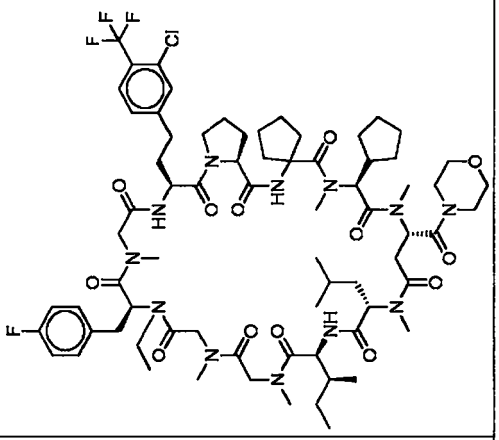
[3098]

	
PP0 204	PP0 206
	
PP0 203	PP0 205

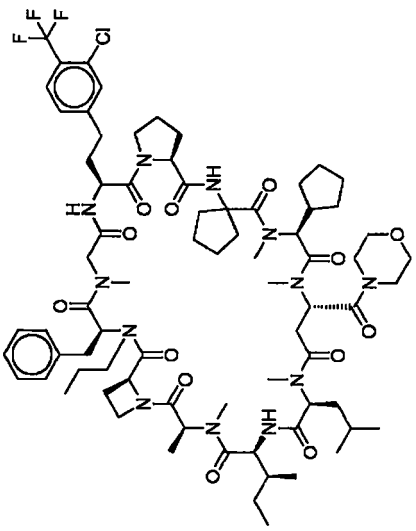
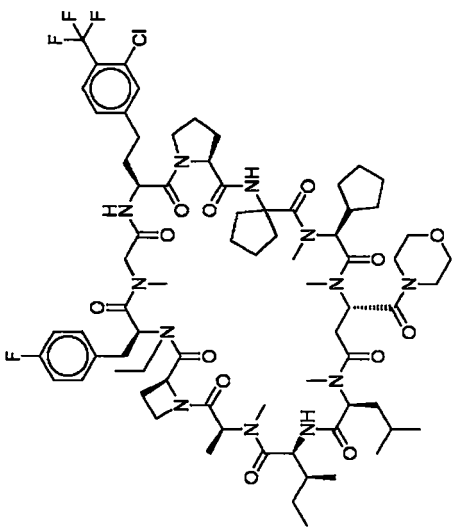
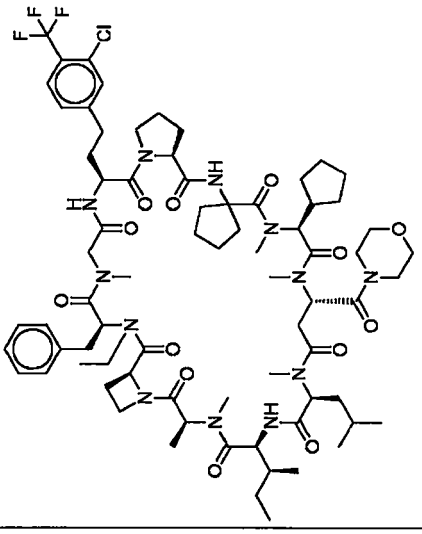
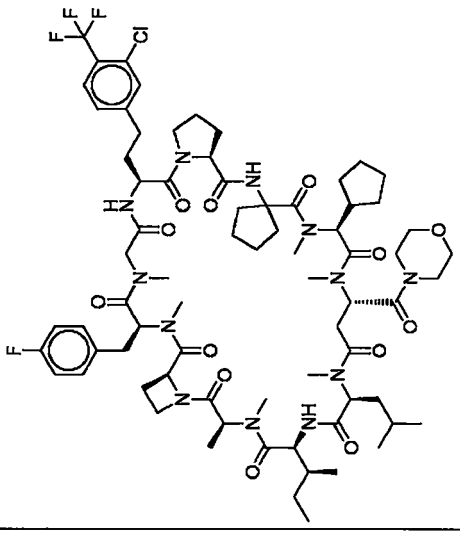
[3099]

	
PP0 208	PP0 210
	
PP0 207	PP0 209

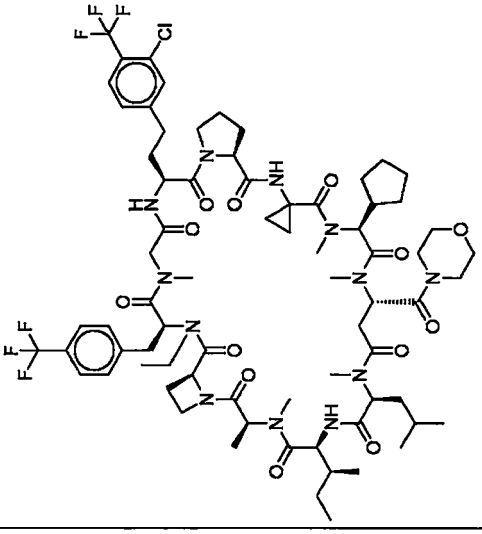
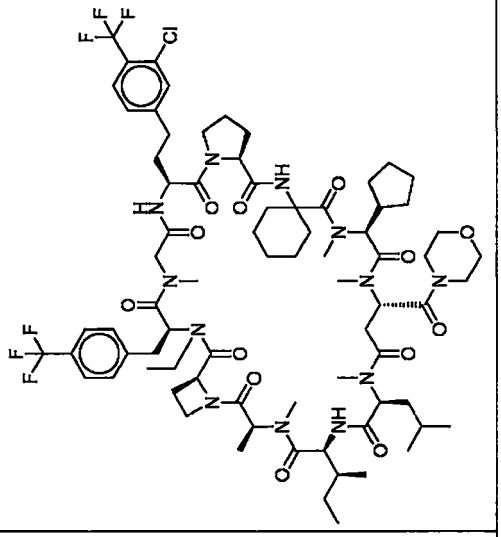
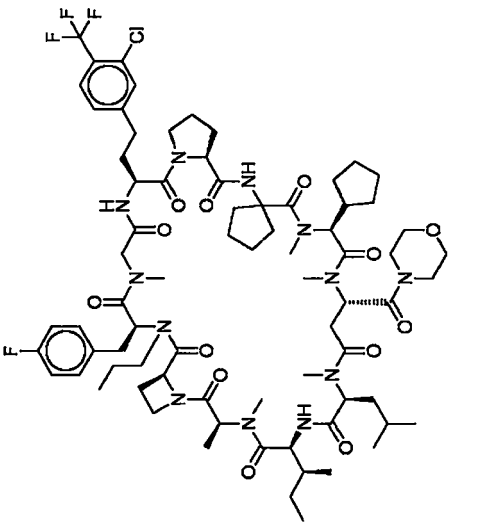
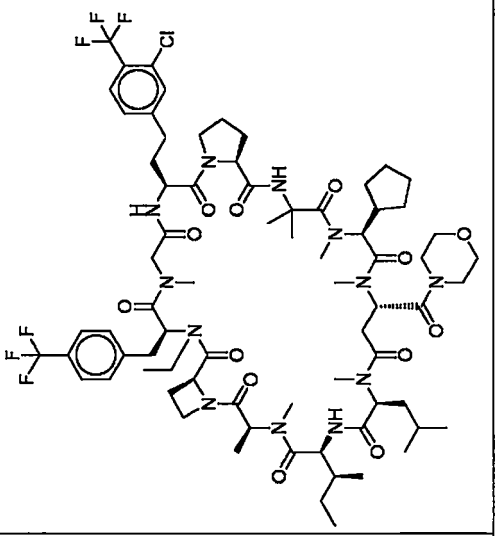
[3100]

	
PP0 212	PP0 214
	
PP0 211	PP0 213

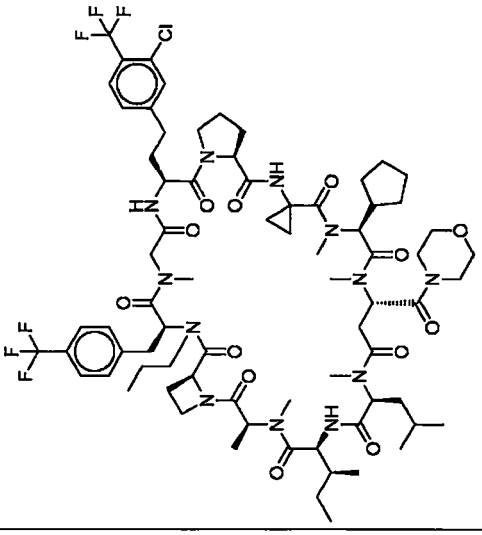
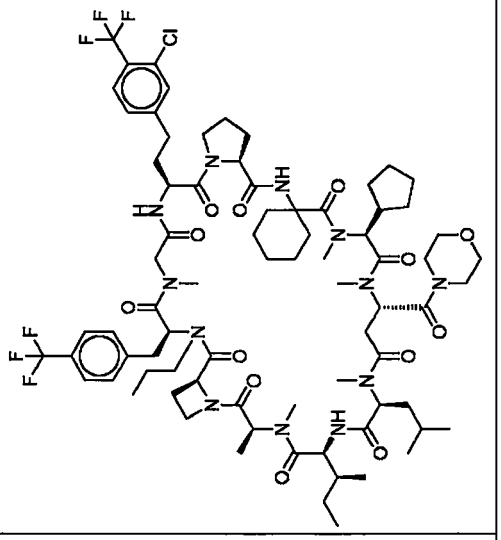
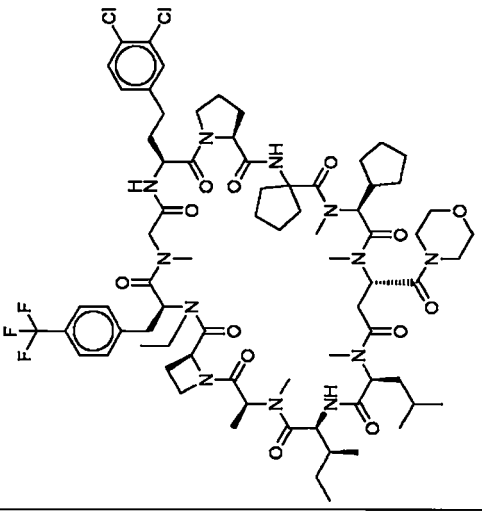
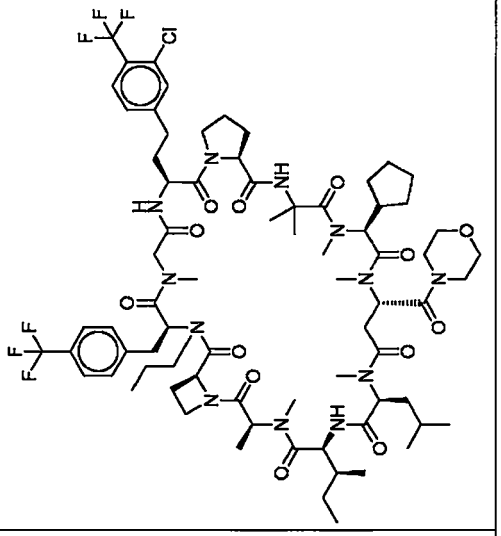
[3101]

 PP0 216	 PP0 218
 PP0 215	 PP0 217

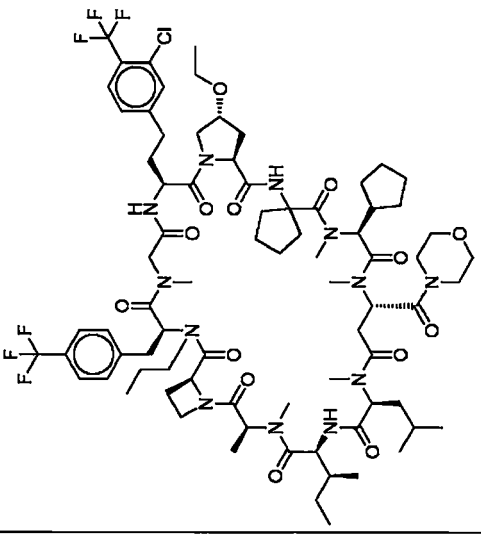
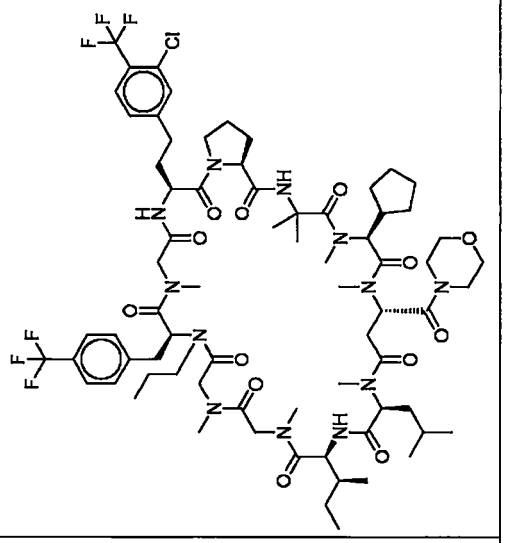
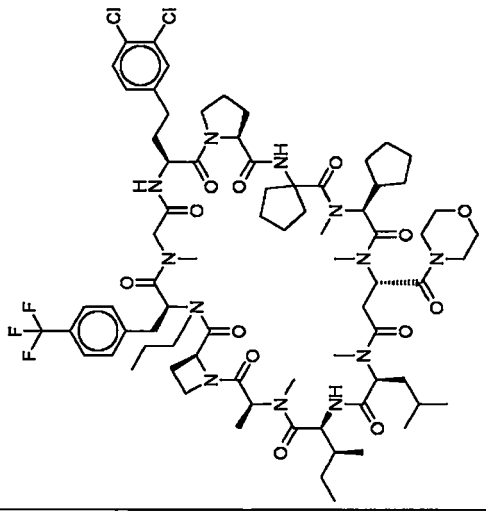
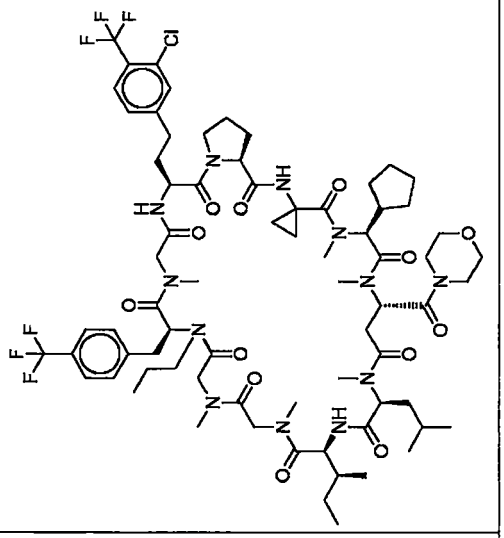
[3102]

	
PP0 220	PP0 222
	
PP0 219	PP0 221

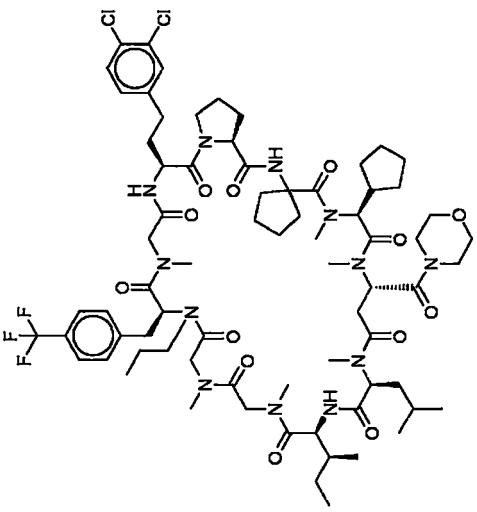
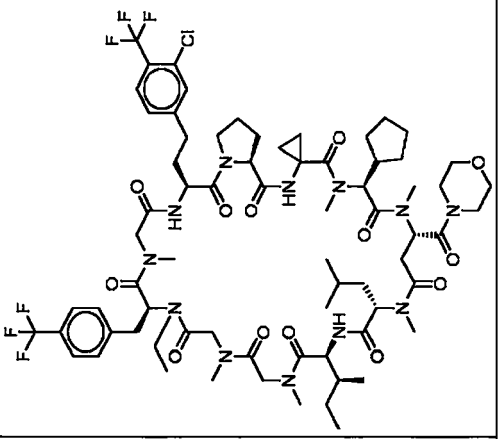
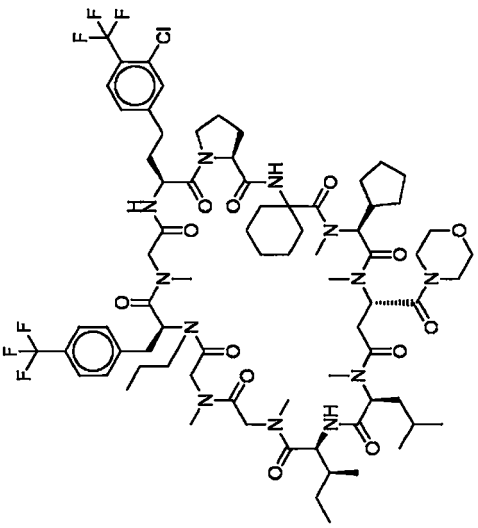
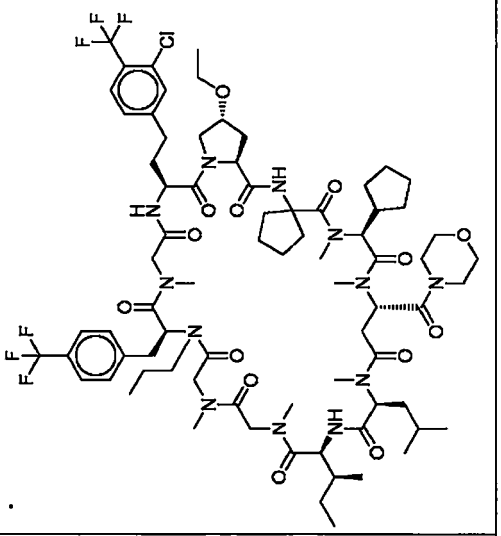
[3103]

 PP0 224	 PP0 226
 PP0 223	 PP0 225

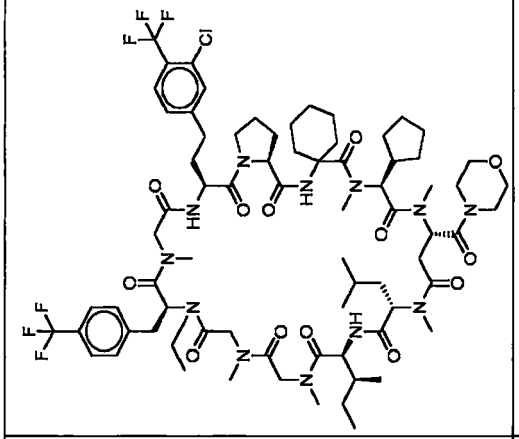
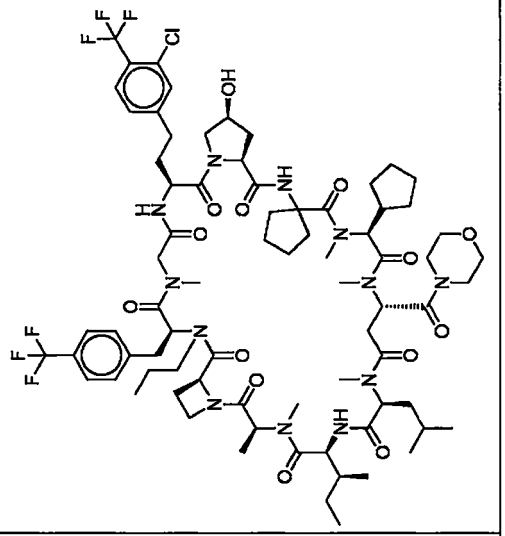
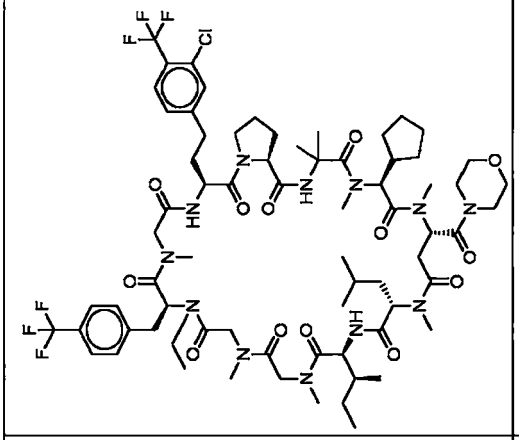
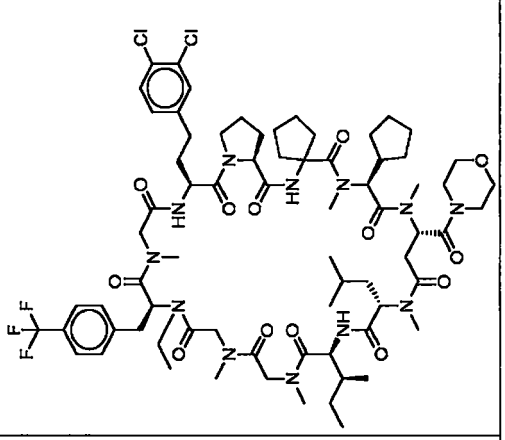
[3104]

	
PP0 228	PP0 230
	
PP0 227	PP0 229

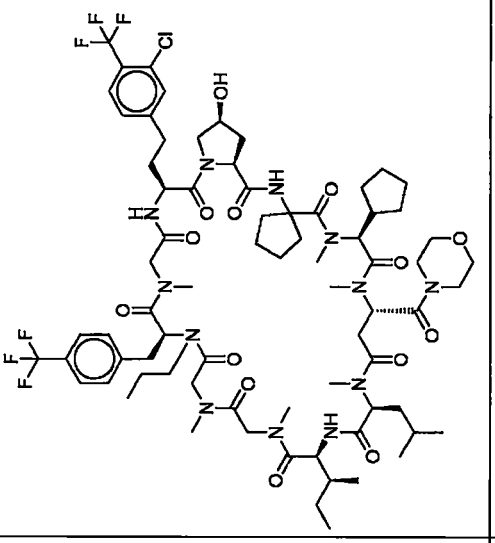
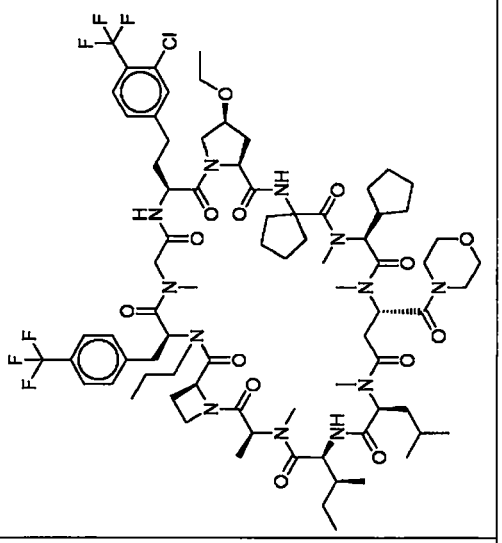
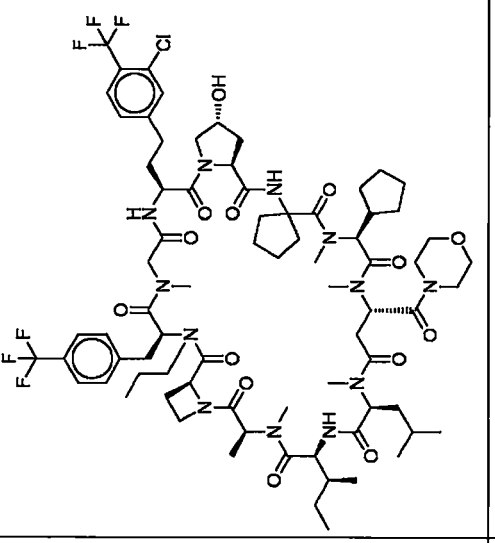
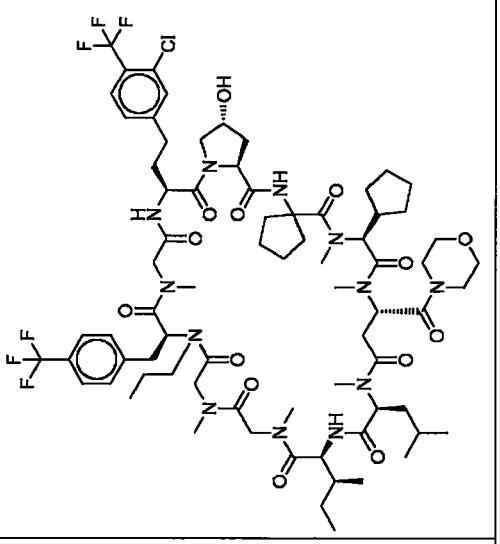
[3105]

	
PP0 232	PP0 234
	
PP0 231	PP0 233

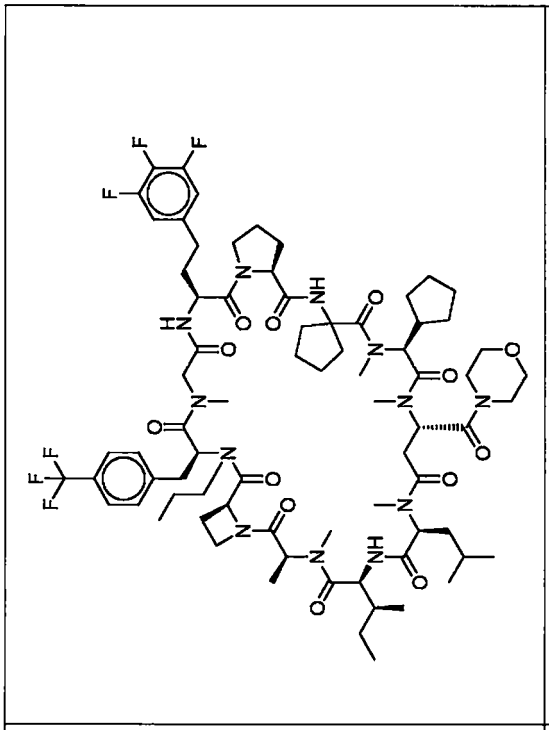
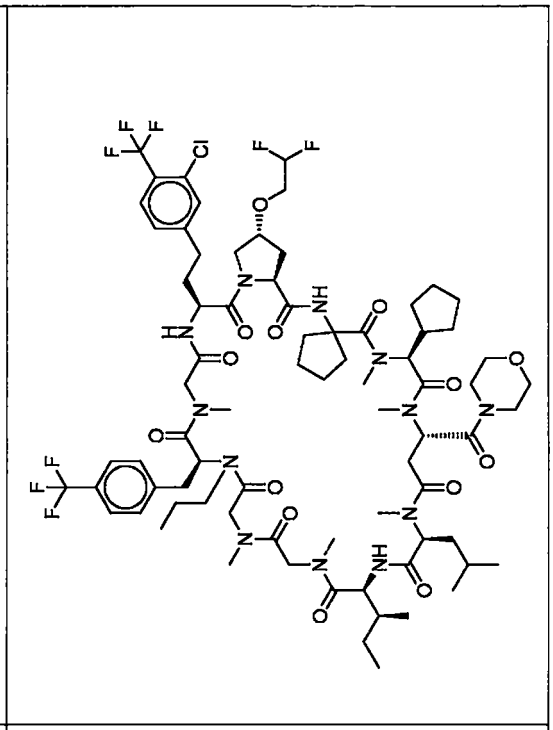
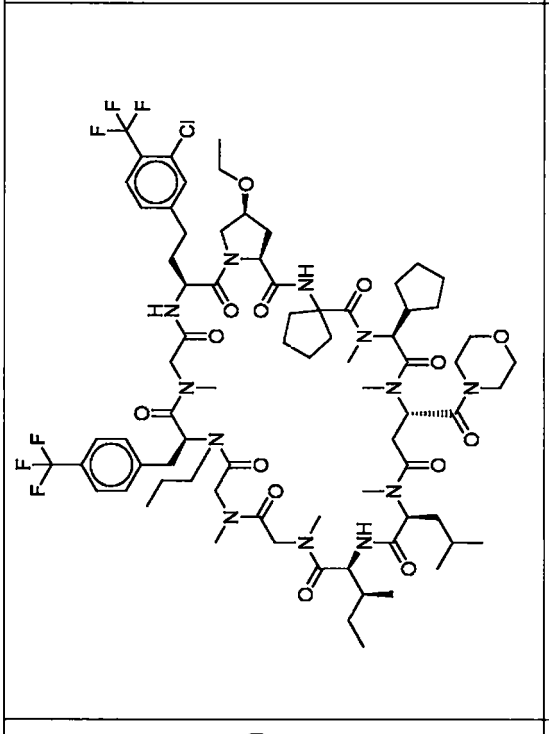
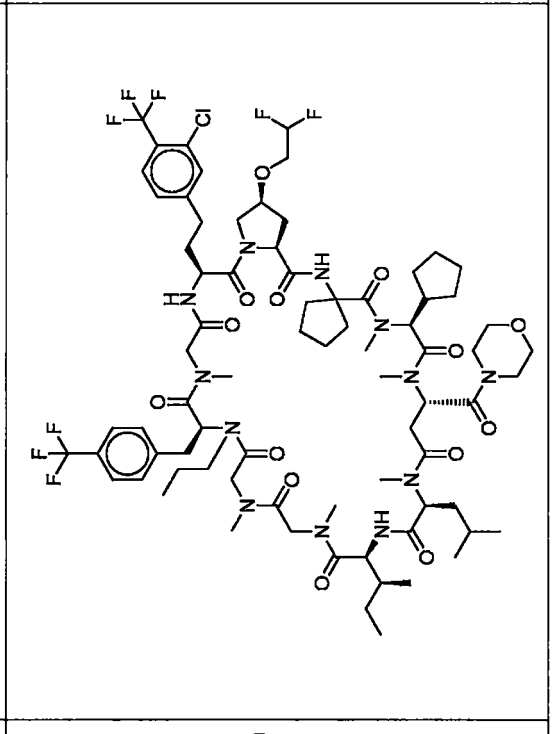
[3106]

 PP0 236	 PP0 238
 PP0 235	 PP0 237

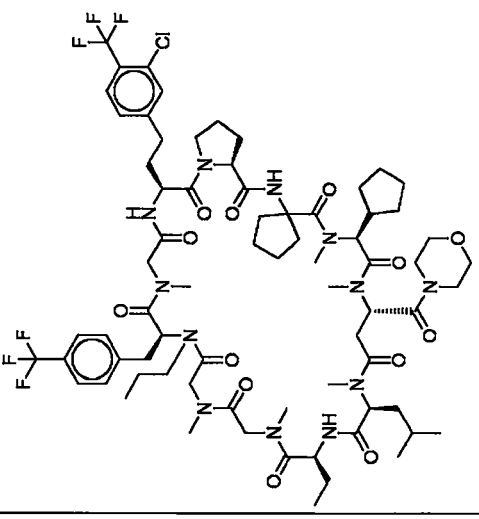
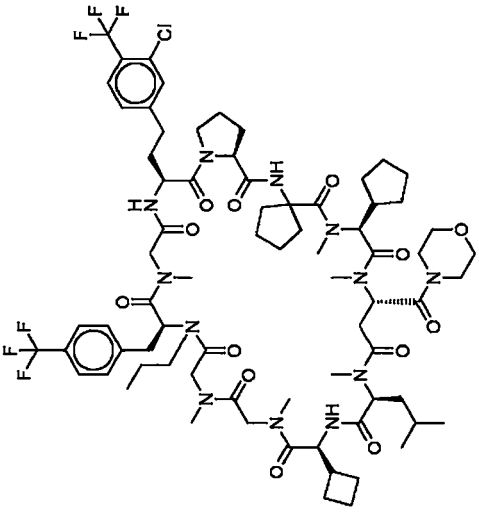
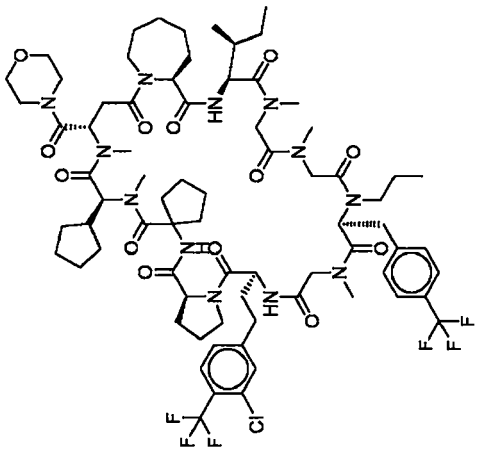
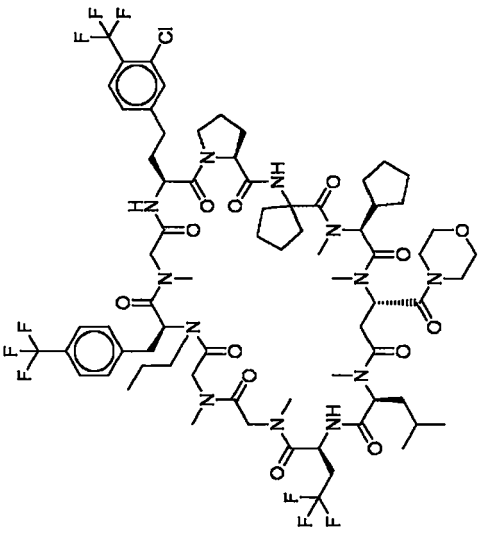
[3107]

	
PP0 240	PP0 242
	
PP0 239	PP0 241

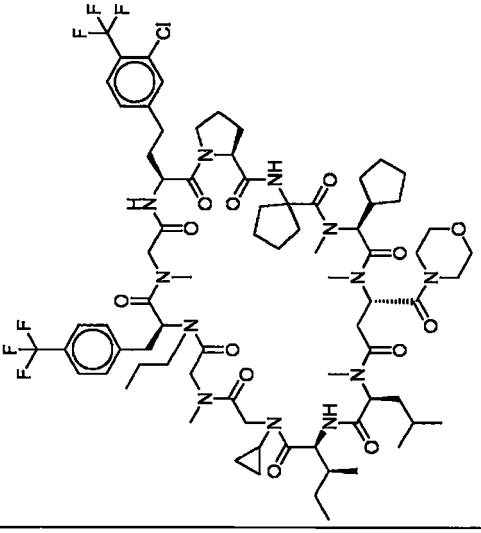
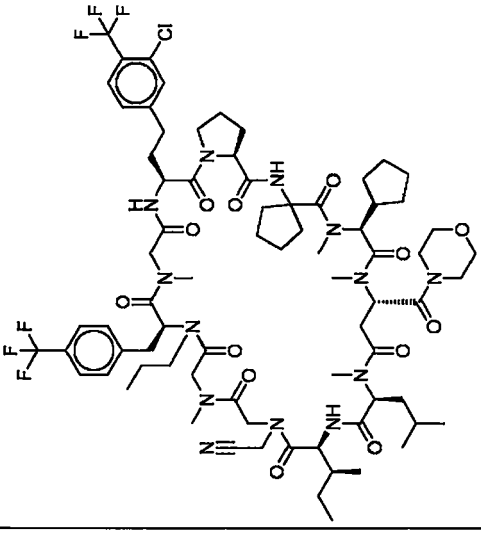
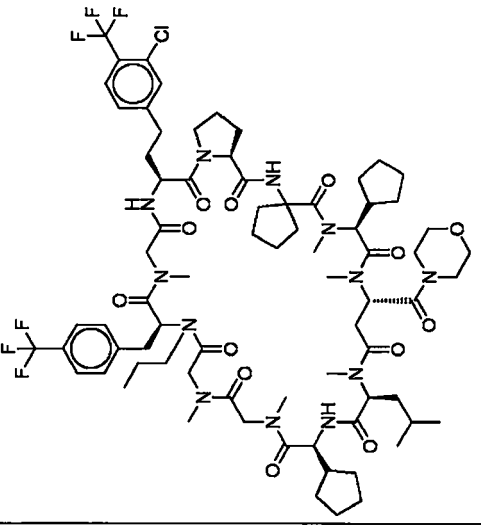
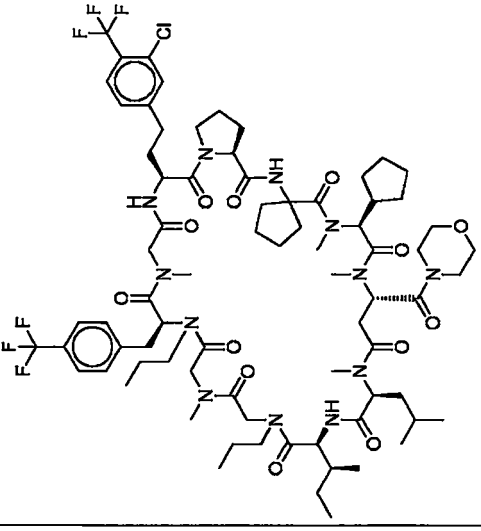
[3108]

	
PP0 244	PP0 246
	
PP0 243	PP0 245

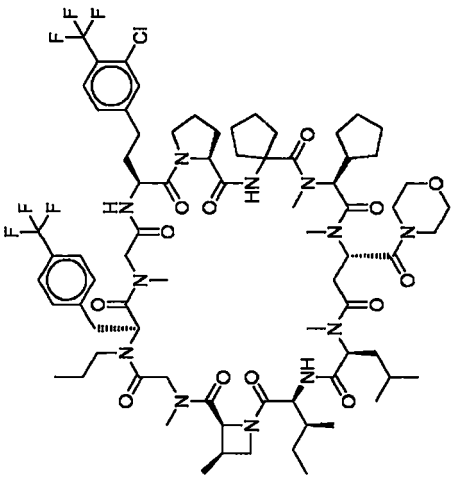
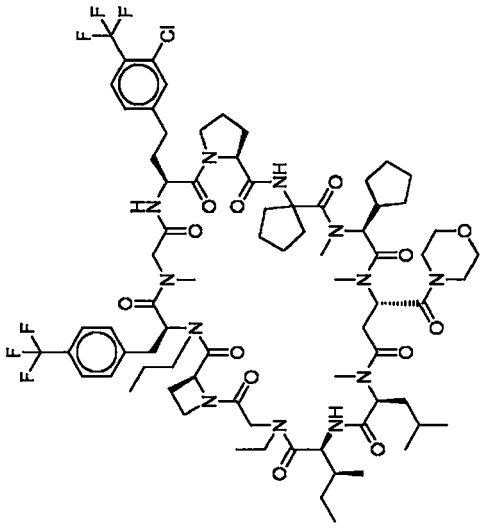
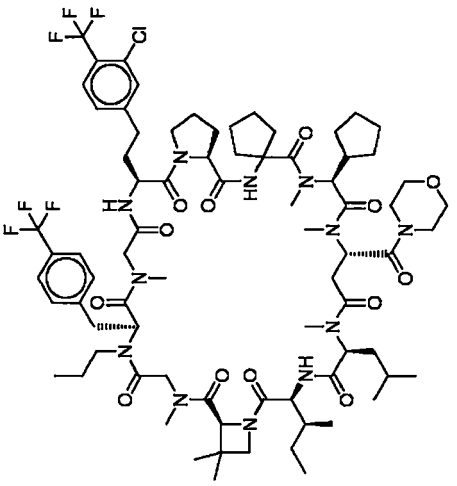
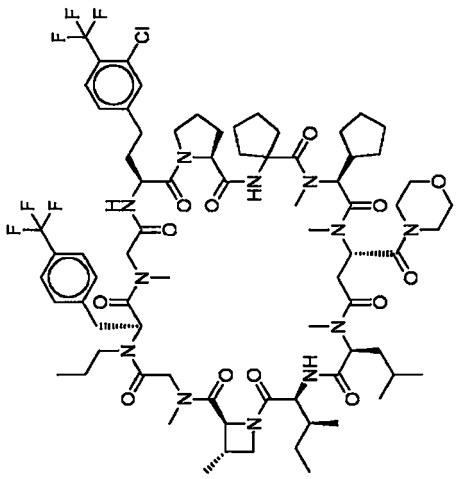
[3109]

	
PP0 248	PP0 250
	
PP0 247	PP0 249

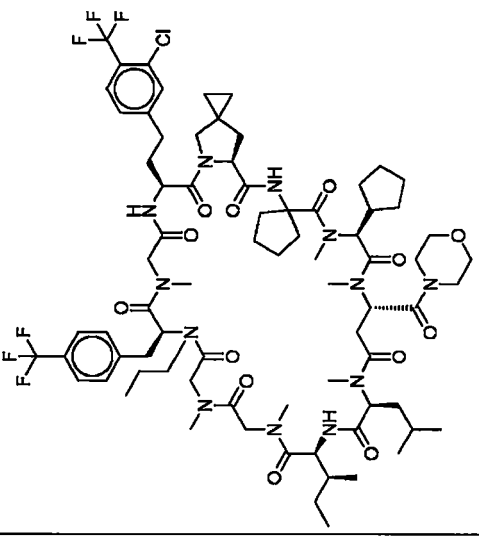
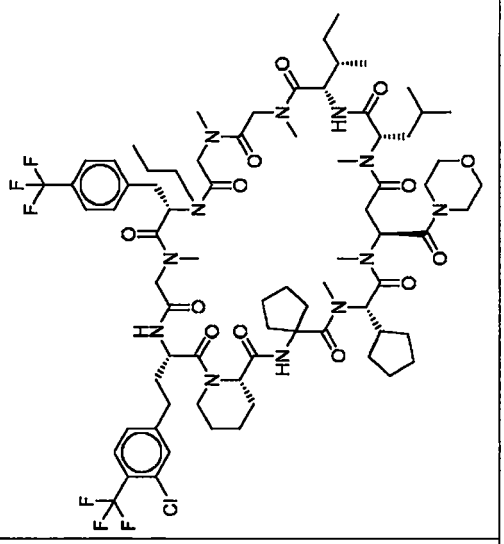
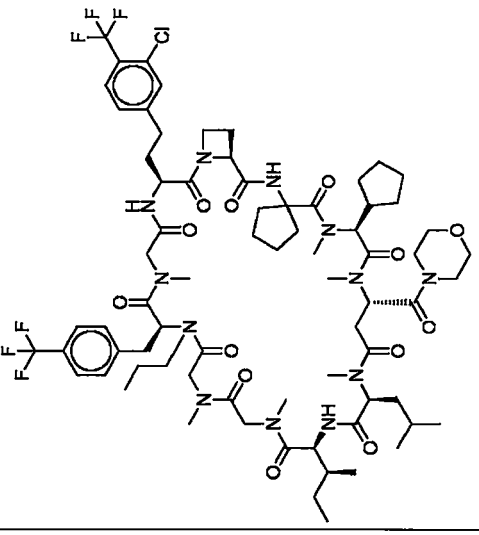
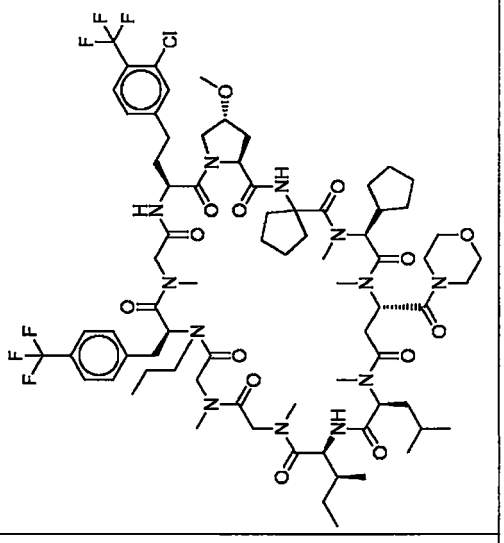
[3110]

 PP0 252	 PP0 254
 PP0 251	 PP0 253

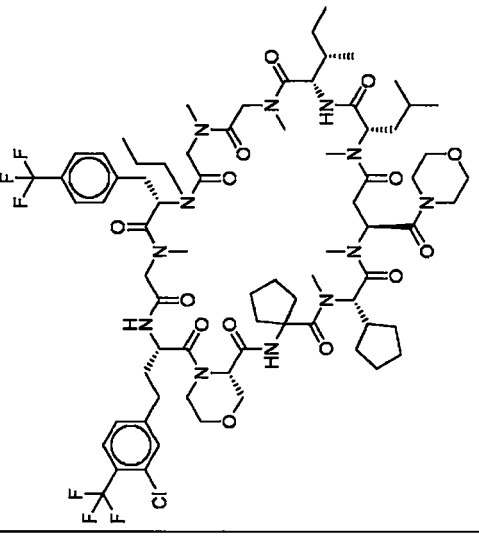
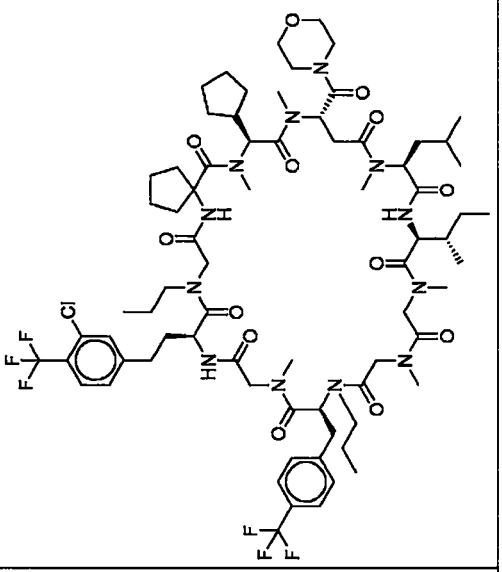
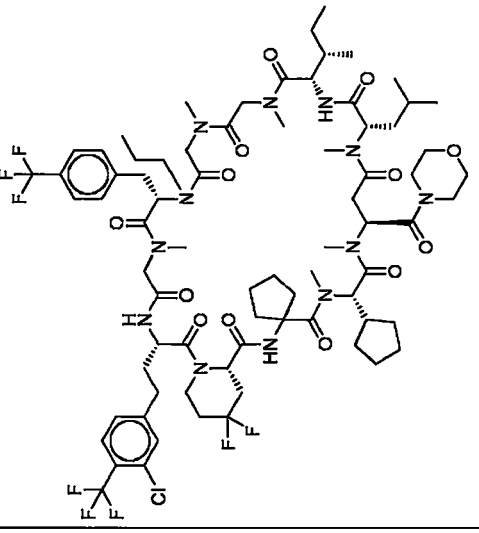
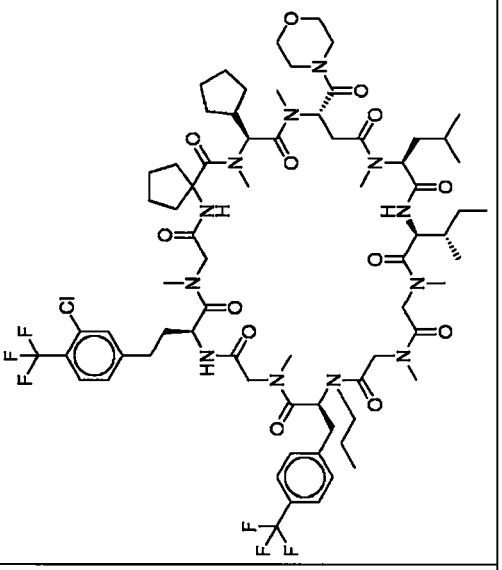
[3111]

	
PP0 257	PP0 259
	
PP0 256	PP0 258

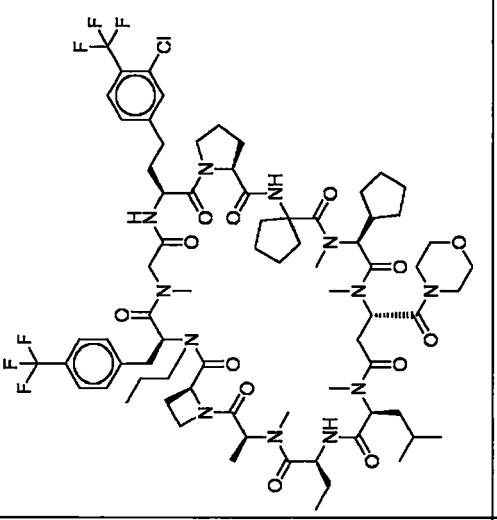
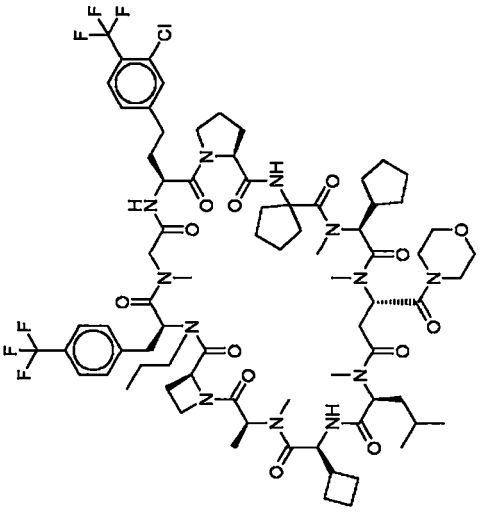
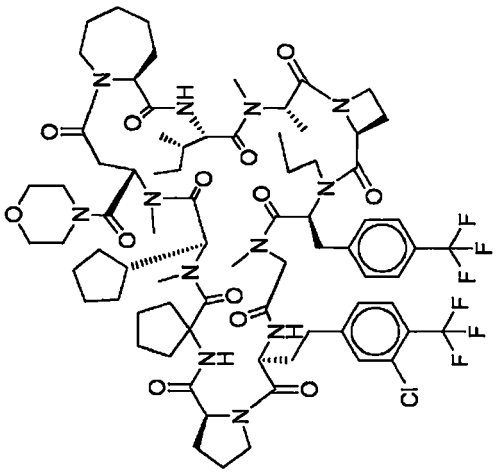
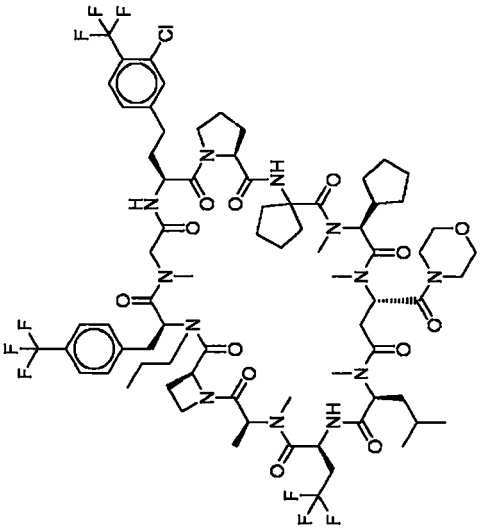
[3112]

	
PP0 261	PP0 263
	
PP0 260	PP0 262

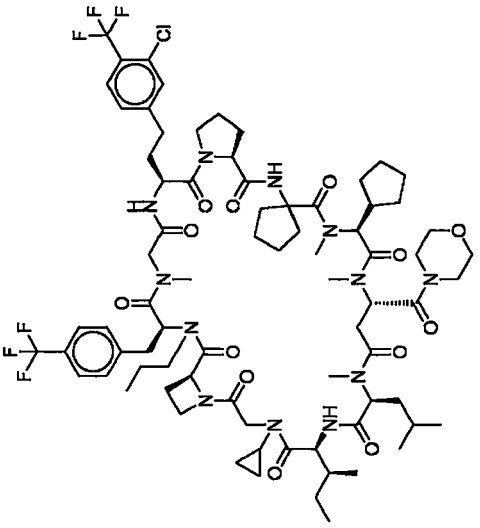
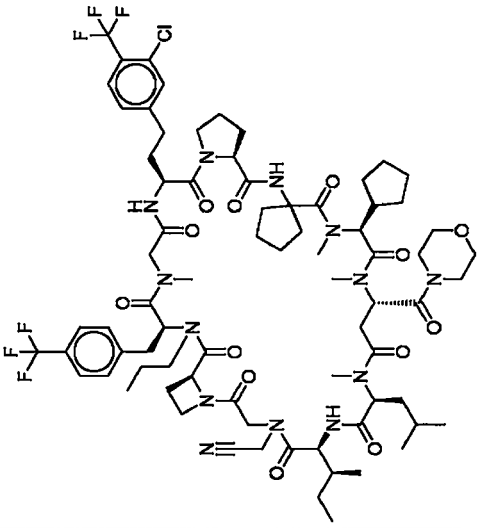
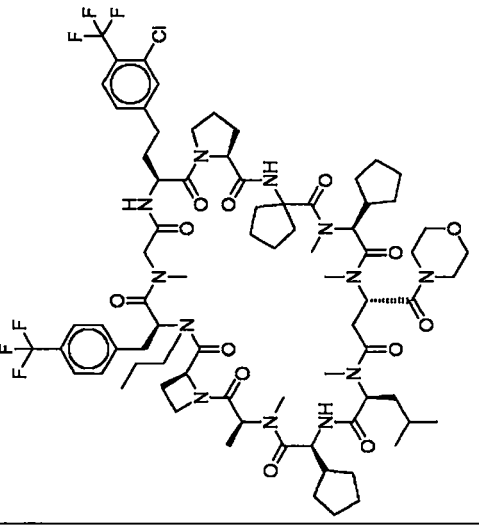
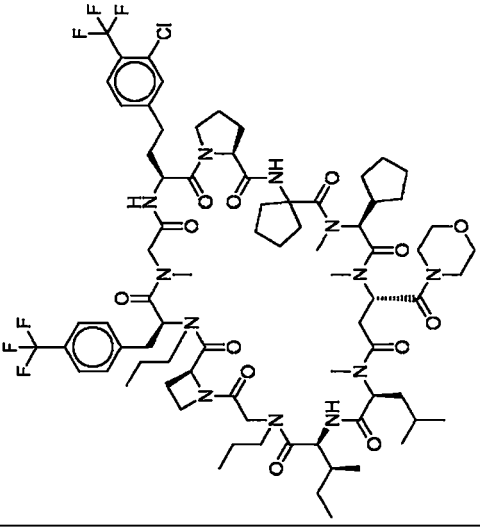
[3113]

	
PP0 265	PP0 267
	
PP0 264	PP0 266

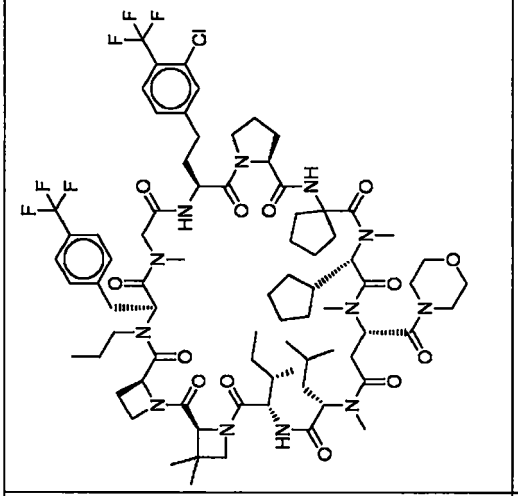
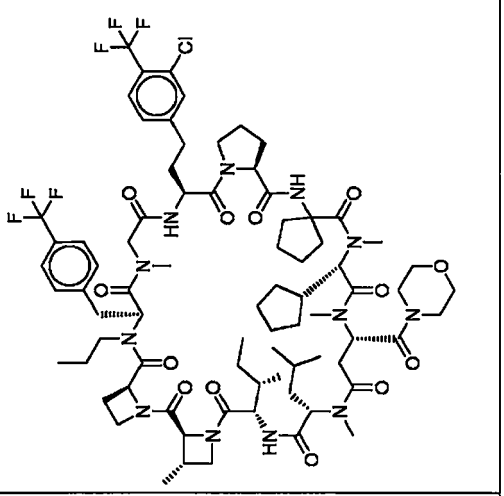
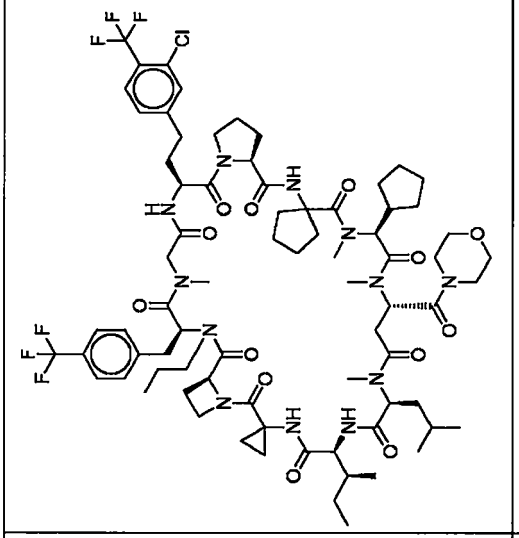
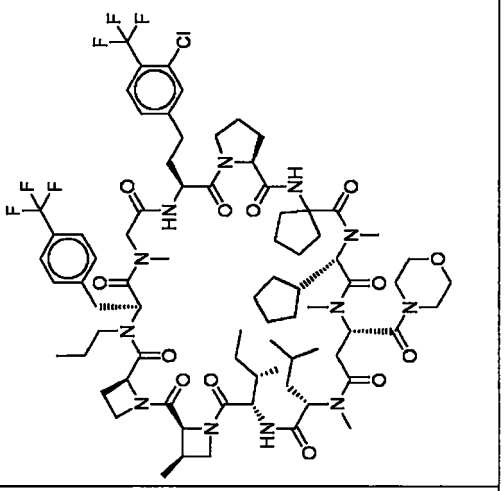
[3114]

	
PP0 269	PP0 271
	
PP0 268	PP0 270

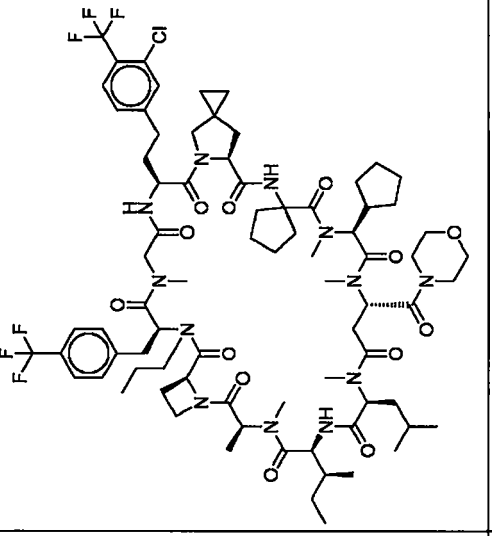
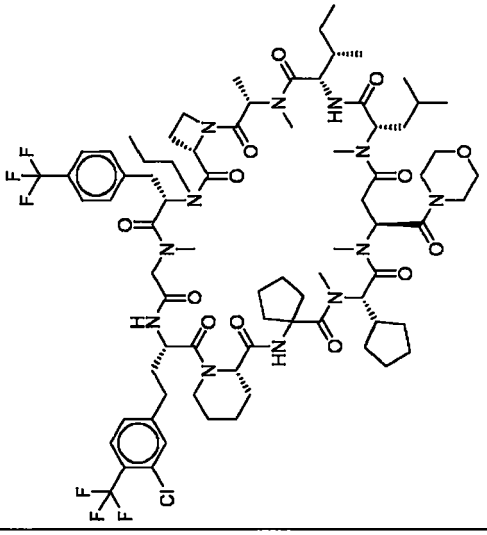
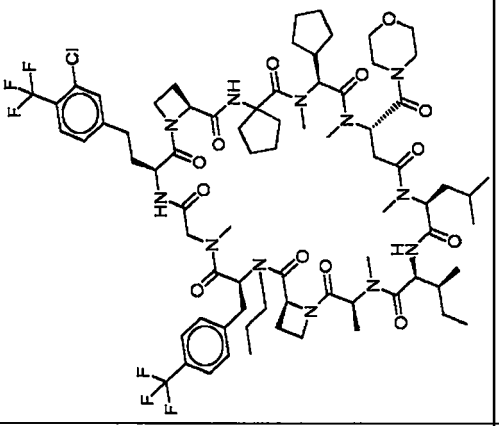
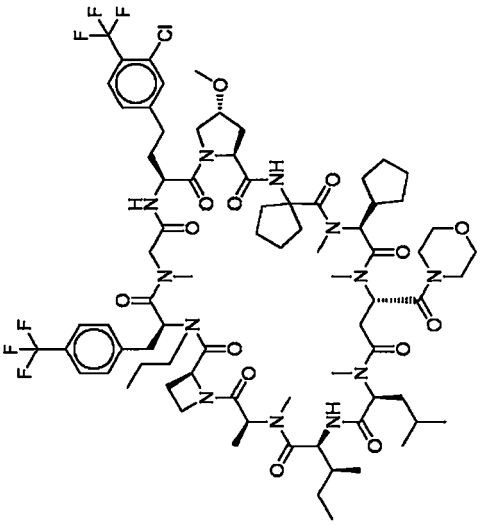
[3115]

 PP0 273	 PP0 275
 PP0 272	 PP0 274

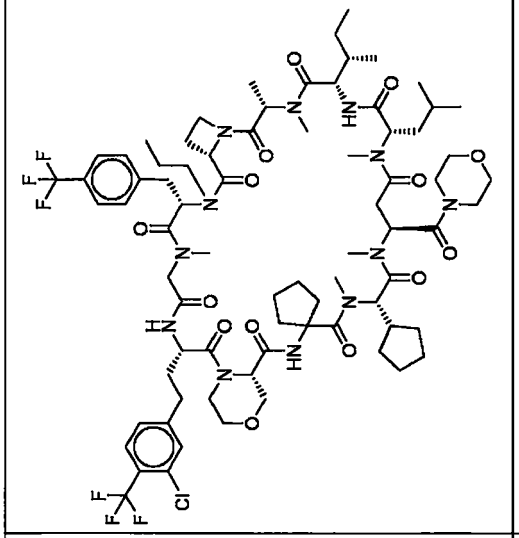
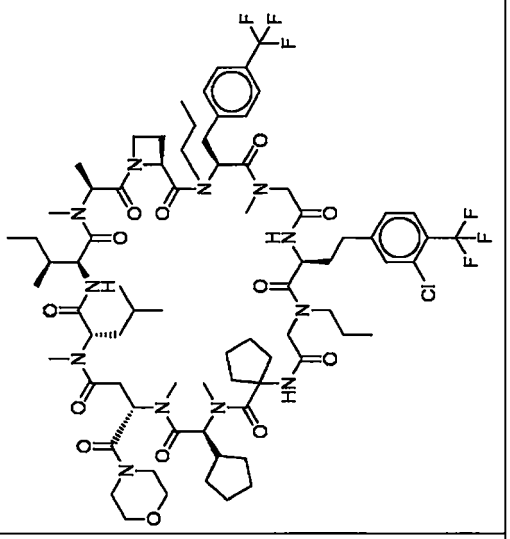
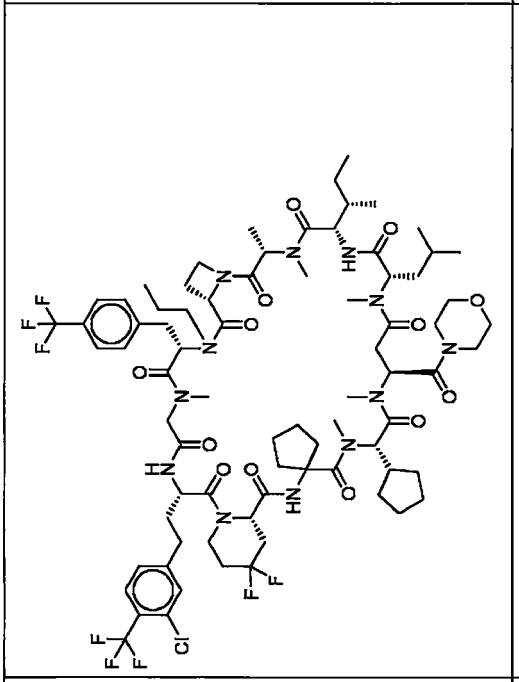
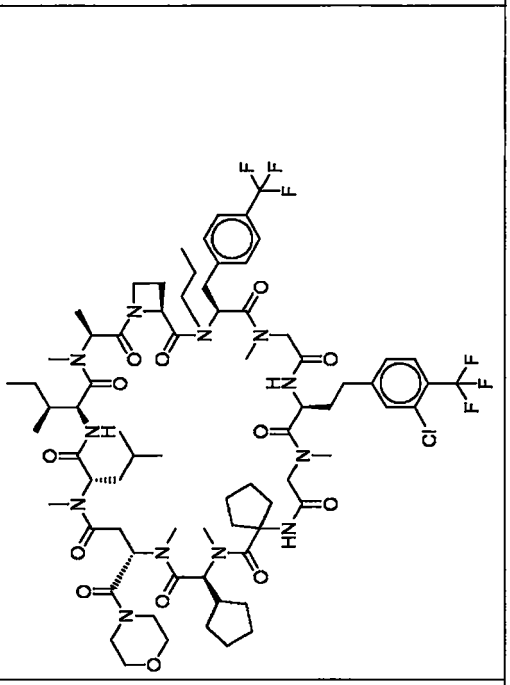
[3116]

	
PP0 277	PP0 279
	
PP0 276	PP0 278

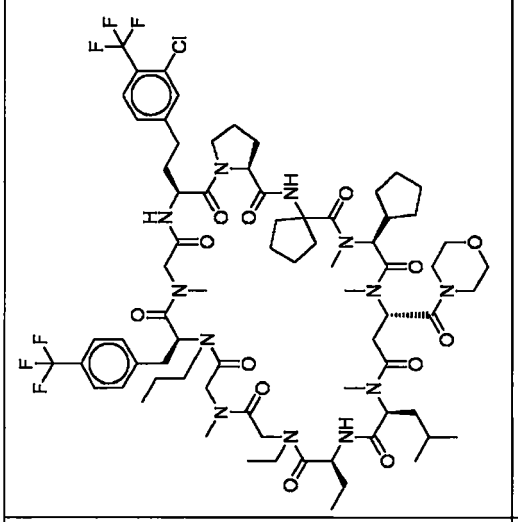
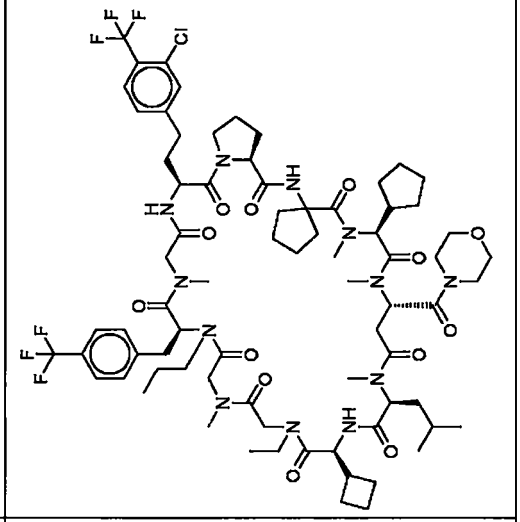
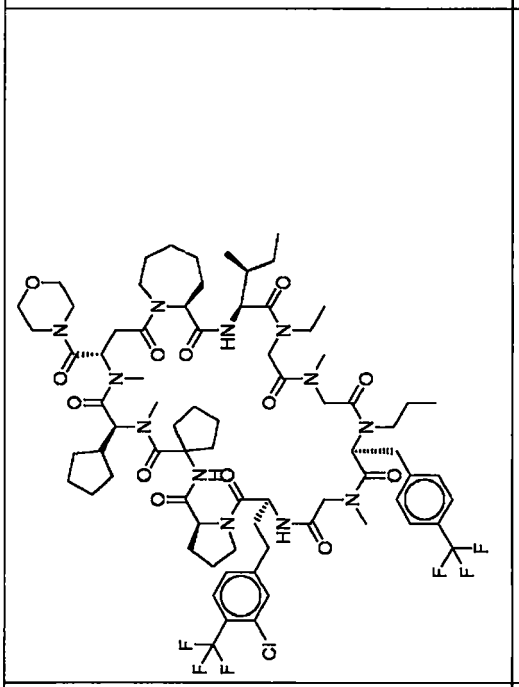
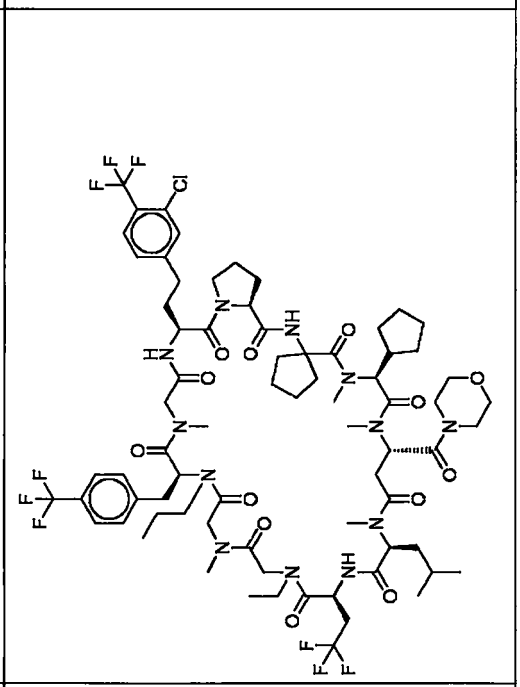
[3117]

	
PP0 282	PP0 284
	
PP0 281	PP0 283

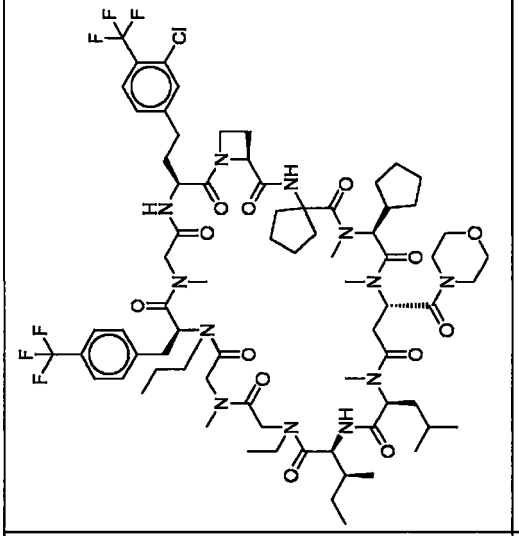
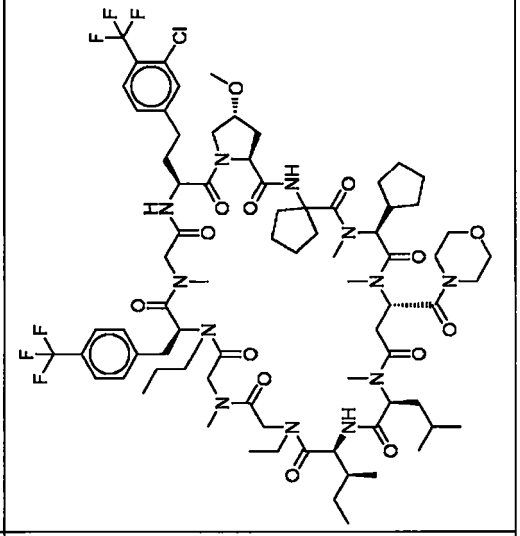
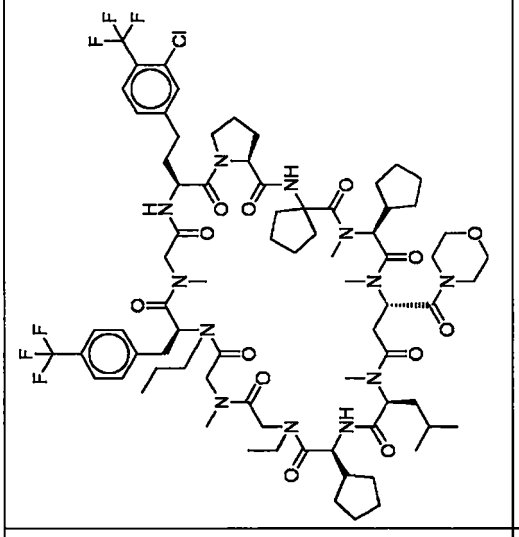
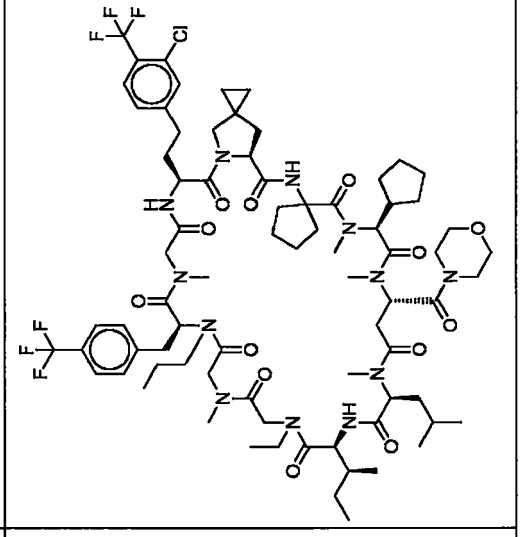
[3118]

	
PP0 286	PP0 288
	
PP0 285	PP0 287

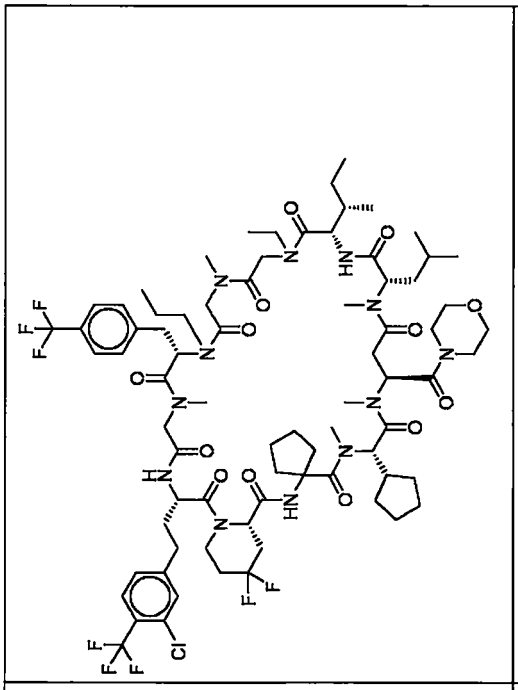
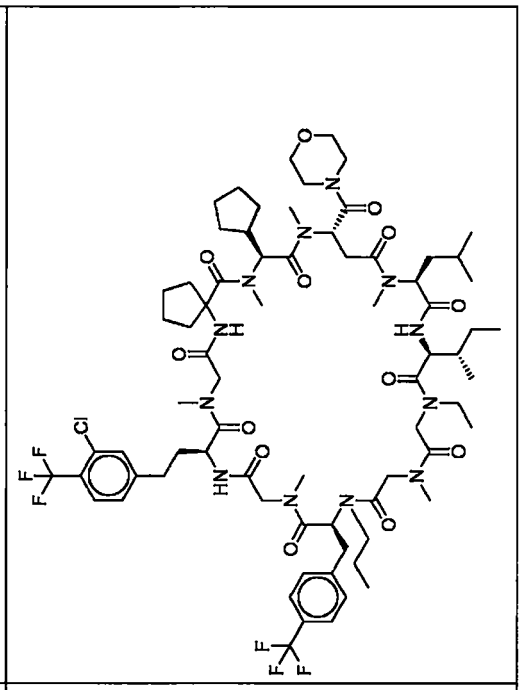
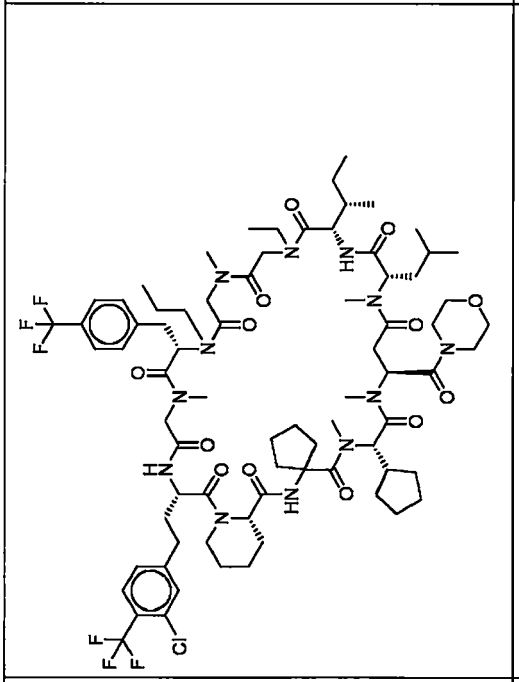
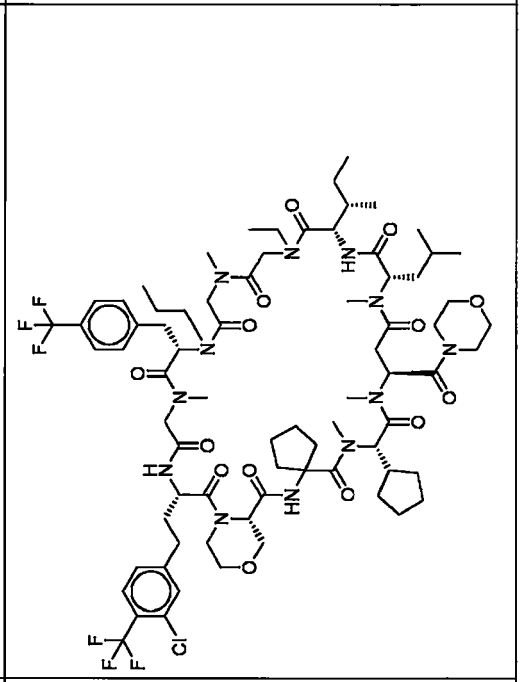
[3119]

	
PP0 290	PP0 292
	
PP0 289	PP0 291

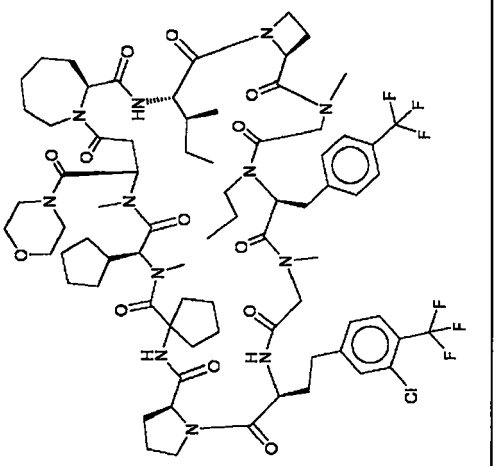
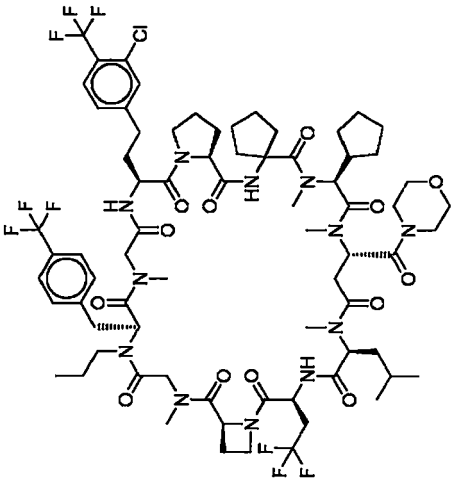
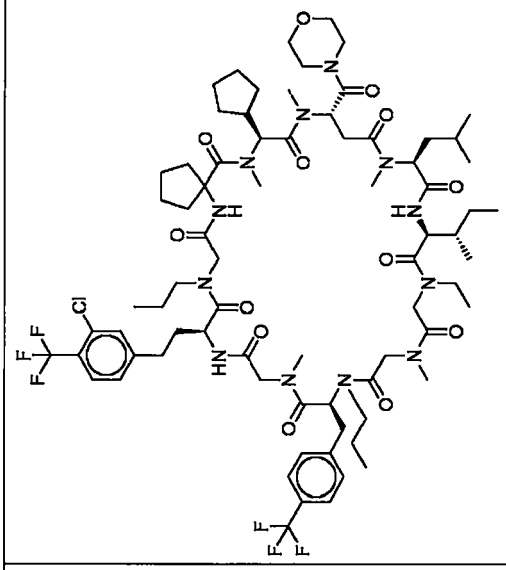
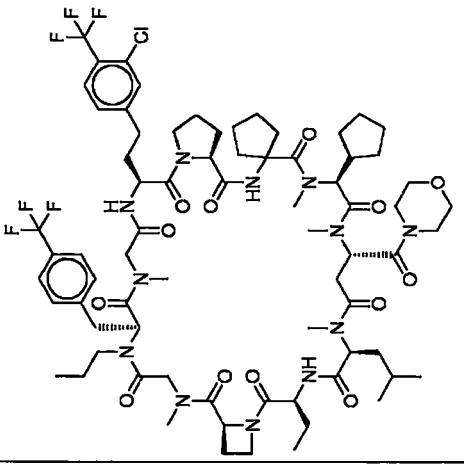
[3120]

	
PP0 294	PP0 296
	
PP0 293	PP0 295

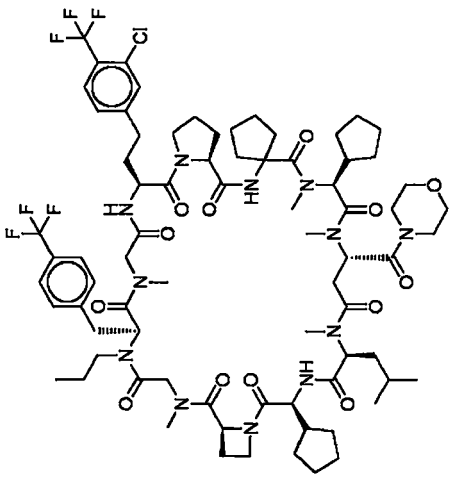
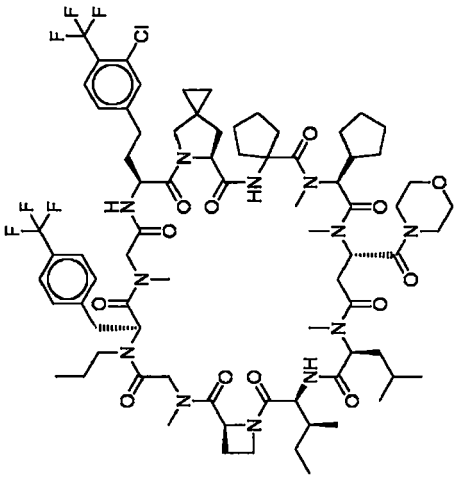
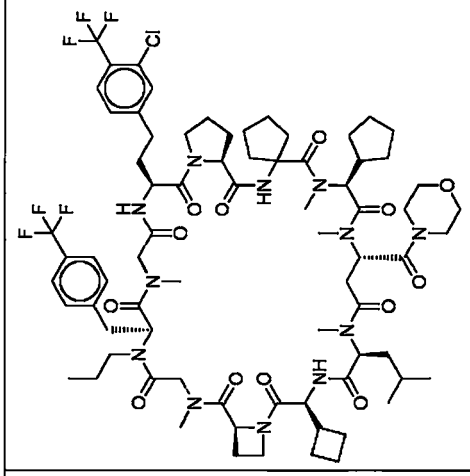
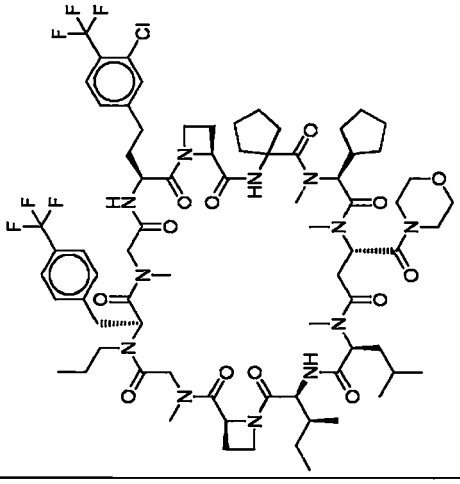
[3121]

 PP0 298	 PP0 300
 PP0 297	 PP0 299

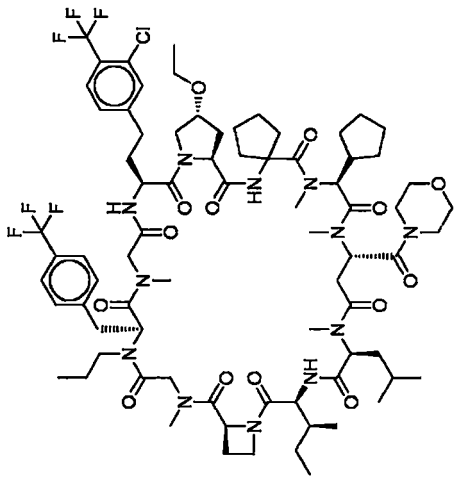
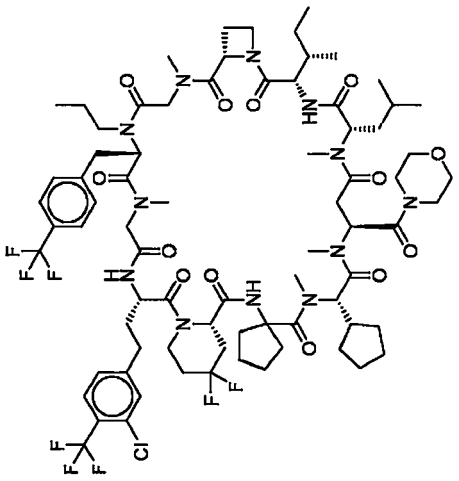
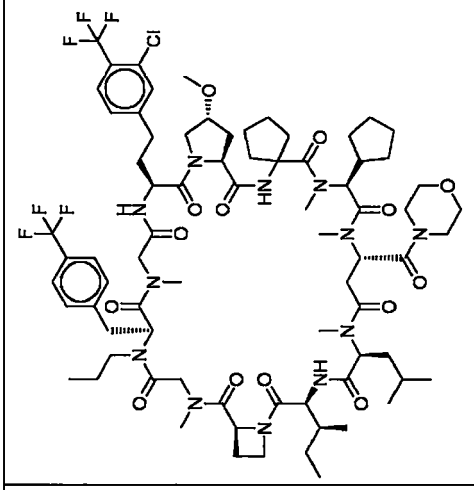
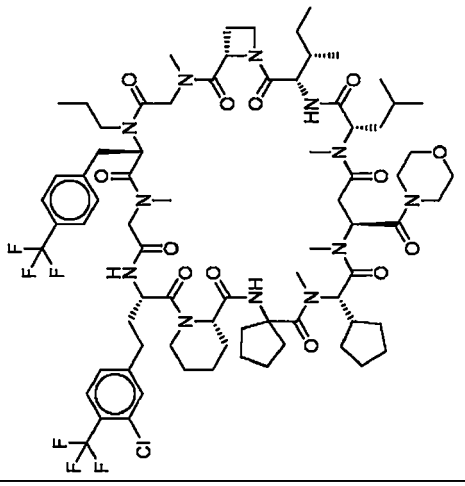
[3122]

	
PP0 302	PP0 304
	
PP0 301	PP0 303

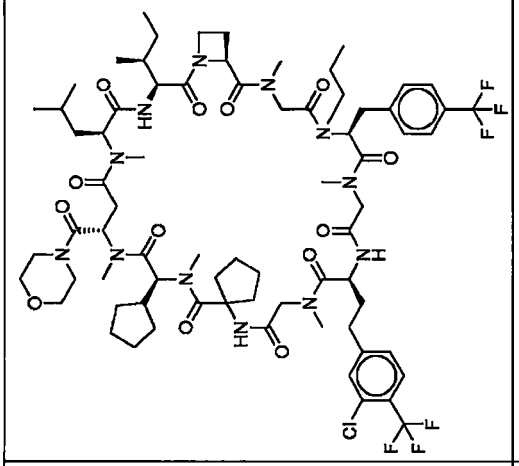
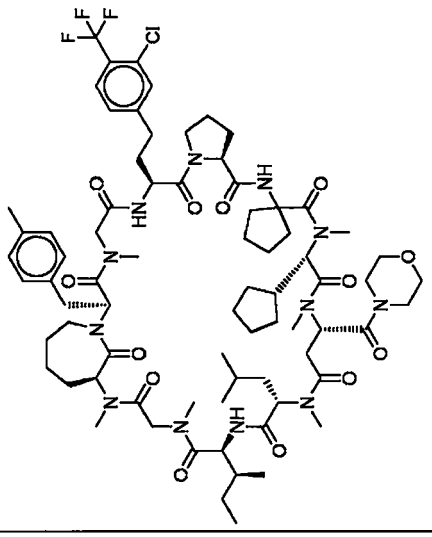
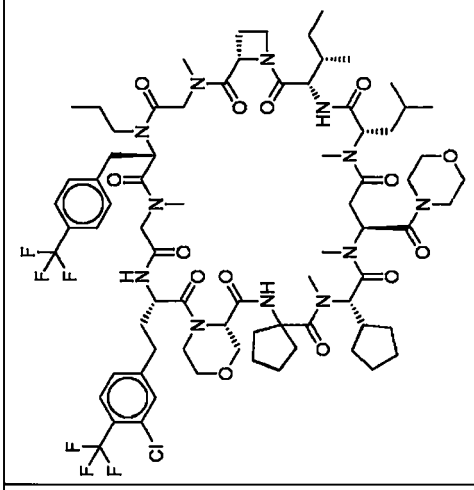
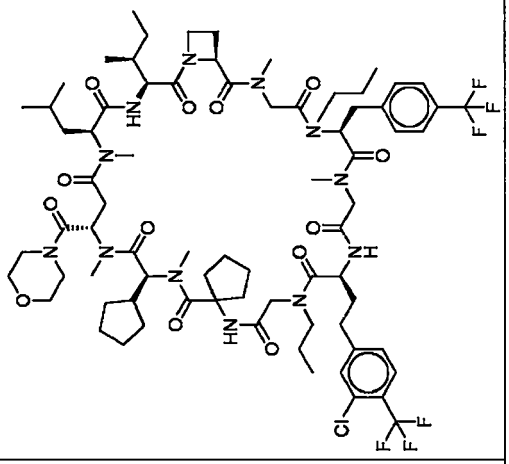
[3123]

	
PP0 306	PP0 308
	
PP0 305	PP0 307

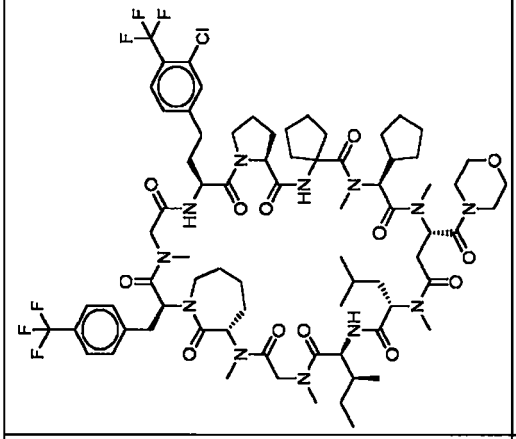
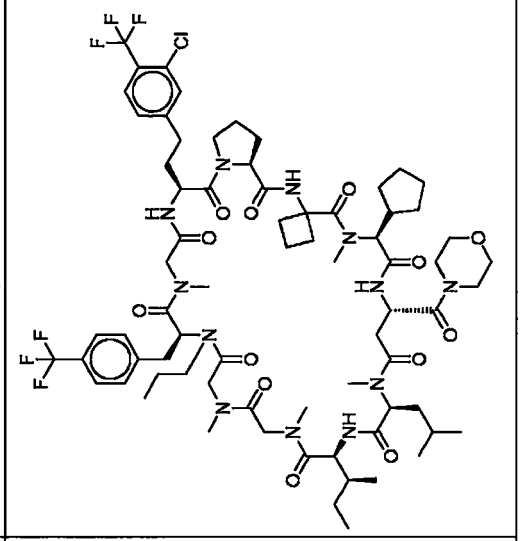
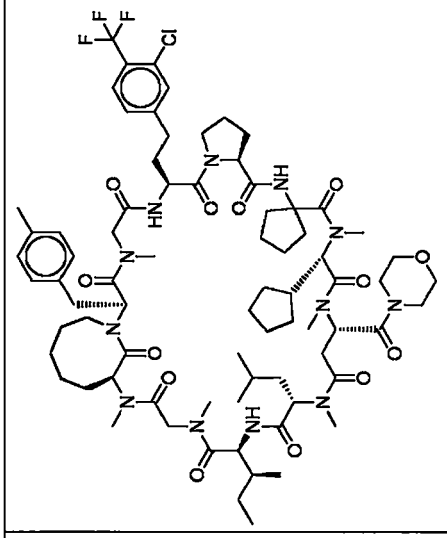
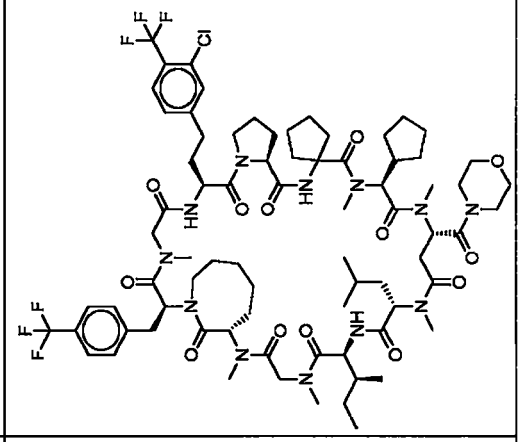
[3124]

	
PP0 310	PP0 312
	
PP0 309	PP0 311

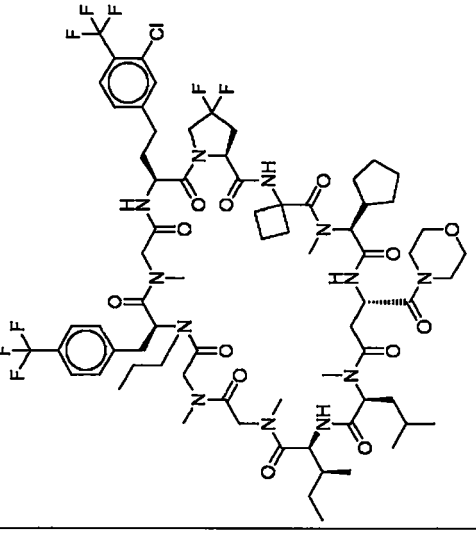
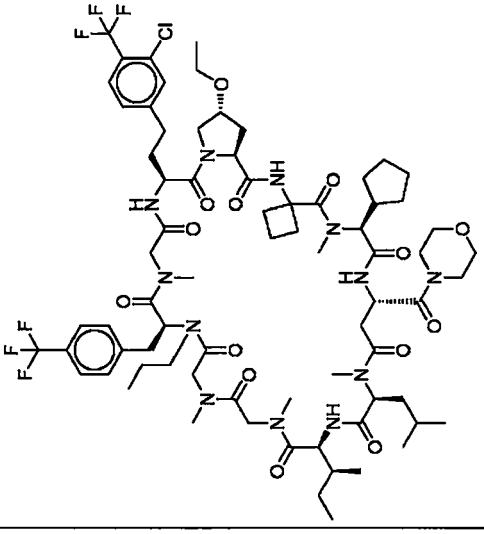
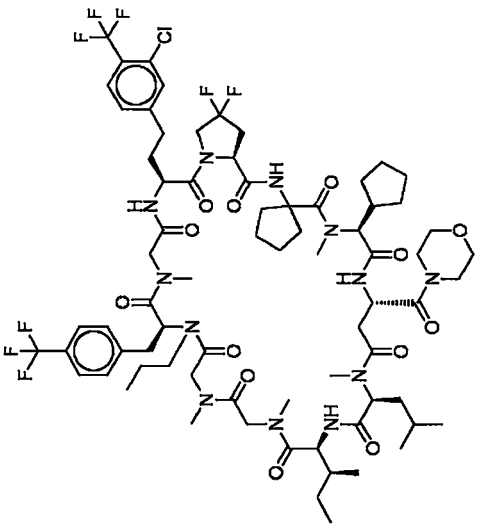
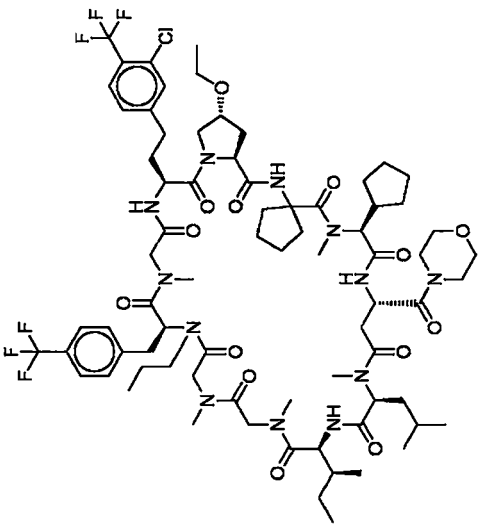
[3125]

	
PP0 314	PP0 316
	
PP0 313	PP0 315

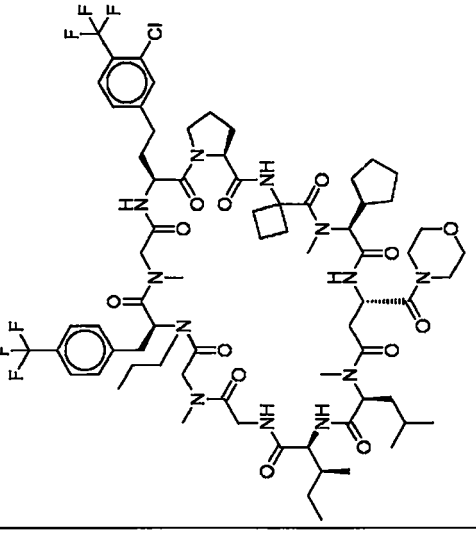
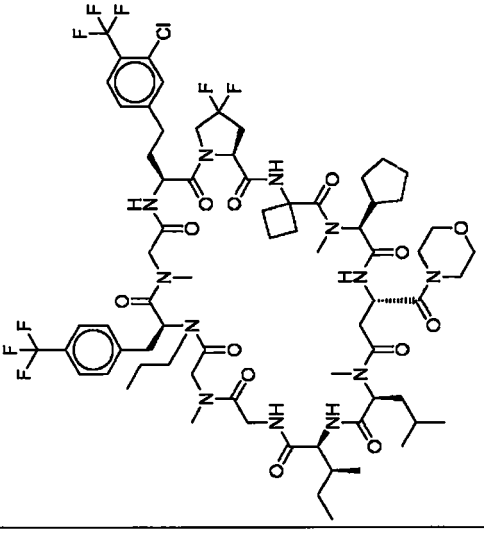
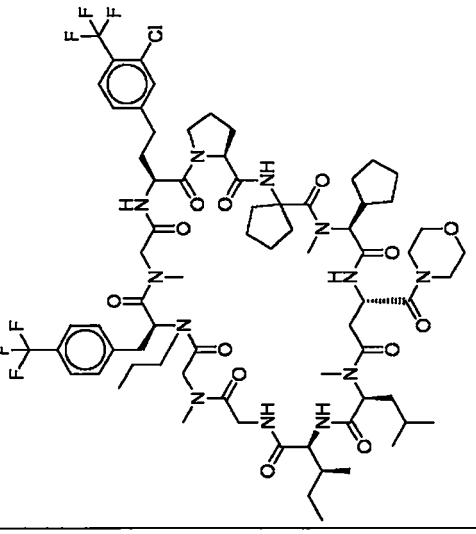
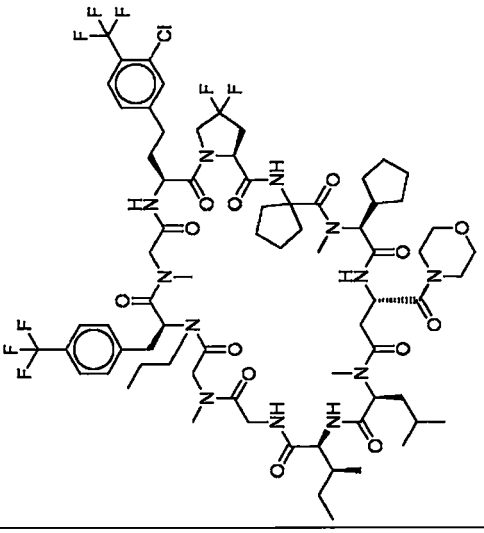
[3126]

	
PP0 318	PP0 320
	
PP0 317	PP0 319

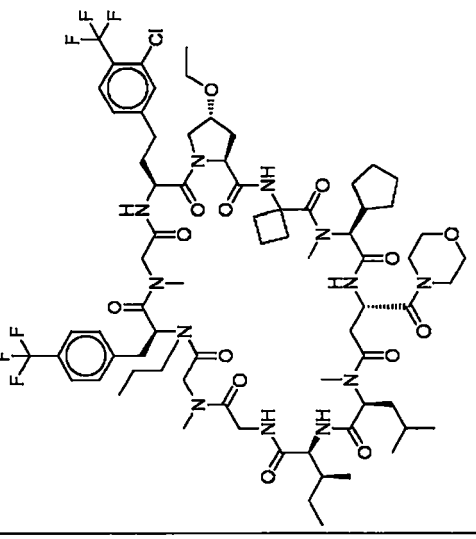
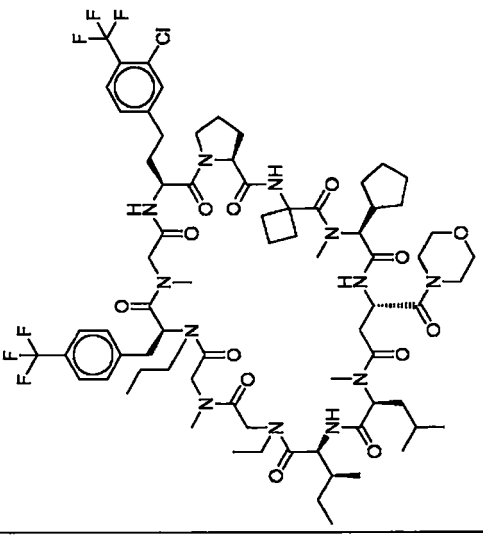
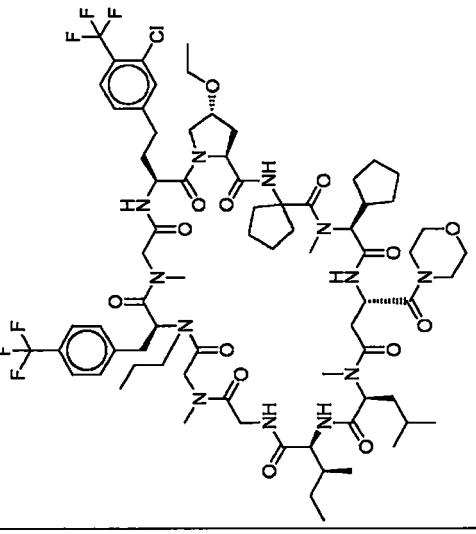
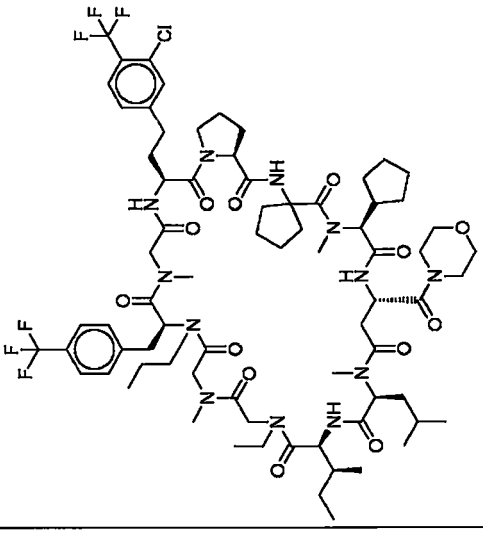
[3127]

	
PP0 322	PP0 324
	
PP0 321	PP0 323

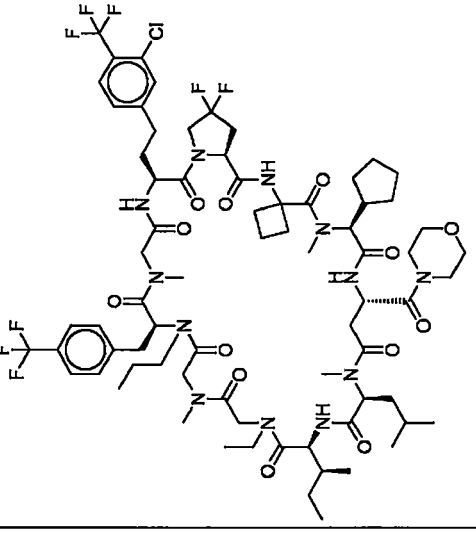
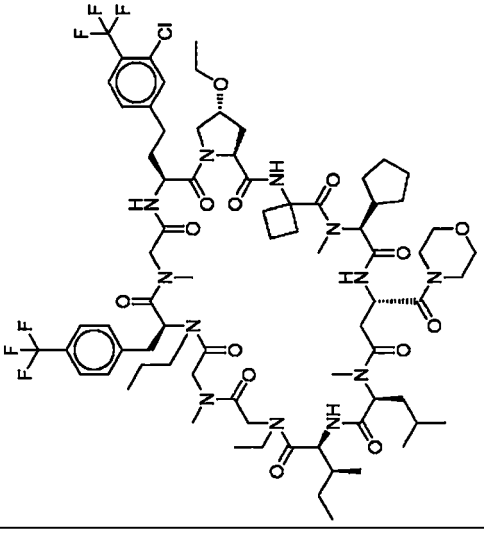
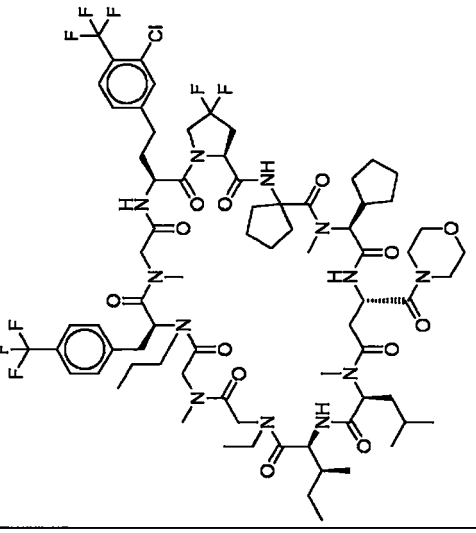
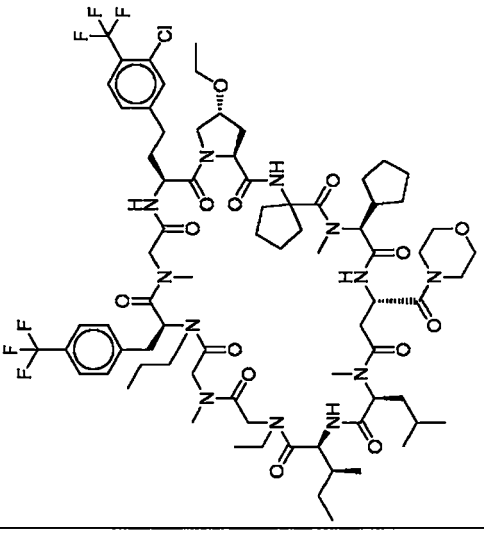
[3128]

	
PP0 326	PP0 328
	
PP0 325	PP0 327

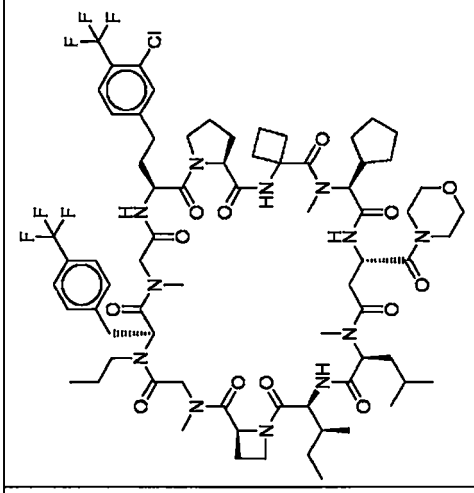
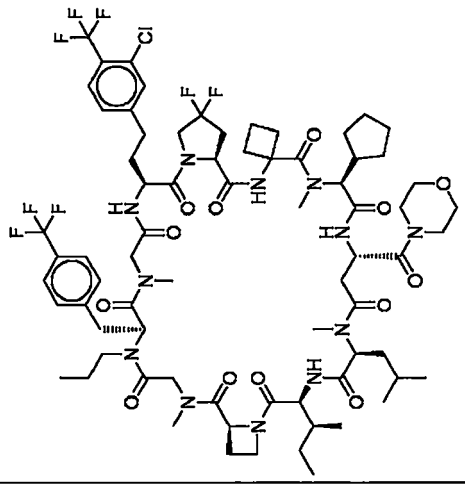
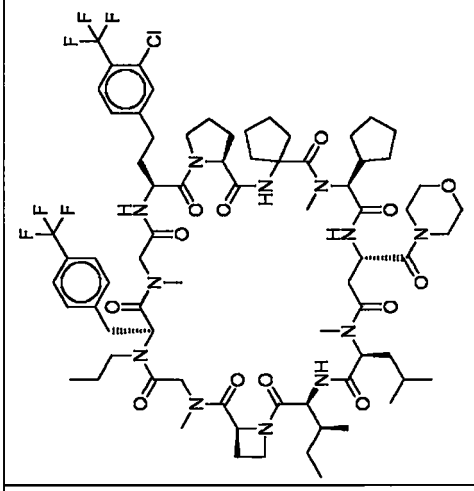
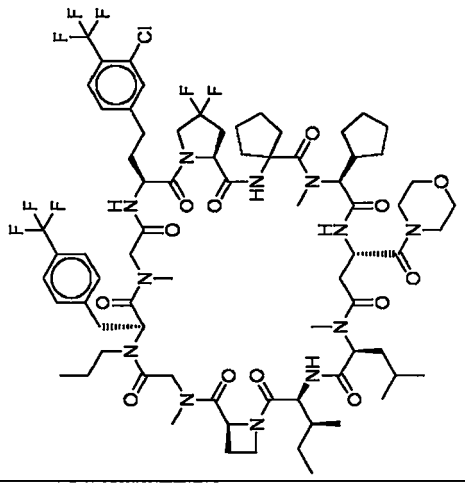
[3129]

 PP0 330	 PP0 332
 PP0 329	 PP0 331

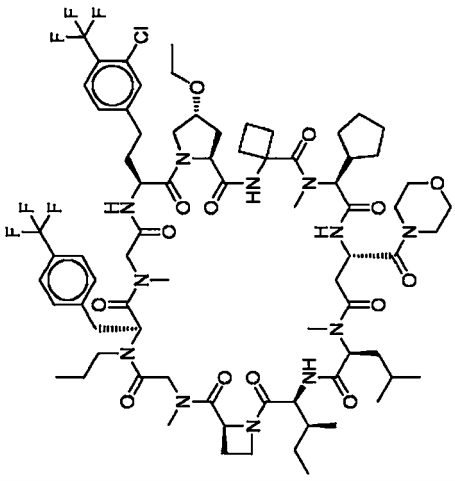
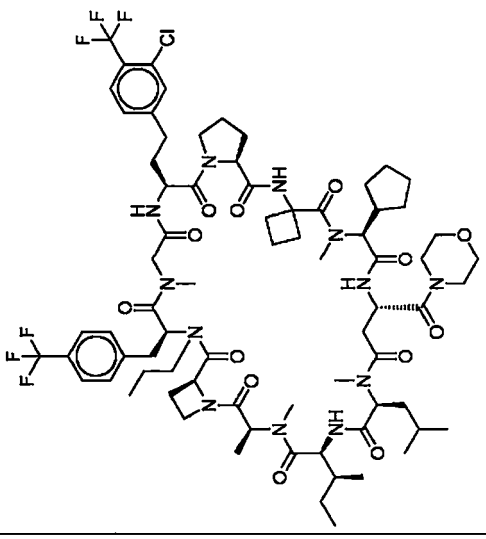
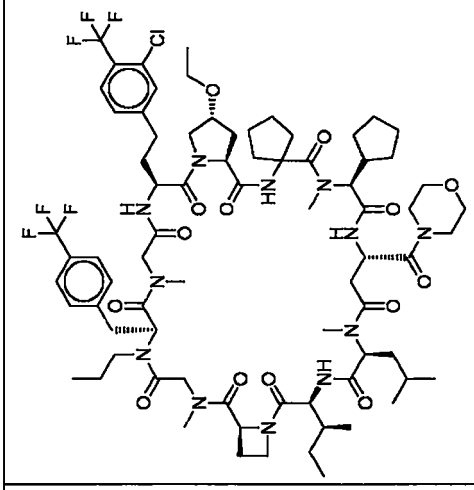
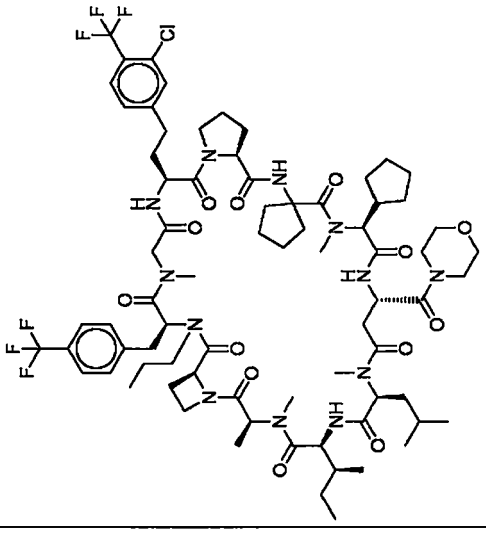
[3130]

	
PP0 334	PP0 336
	
PP0 333	PP0 335

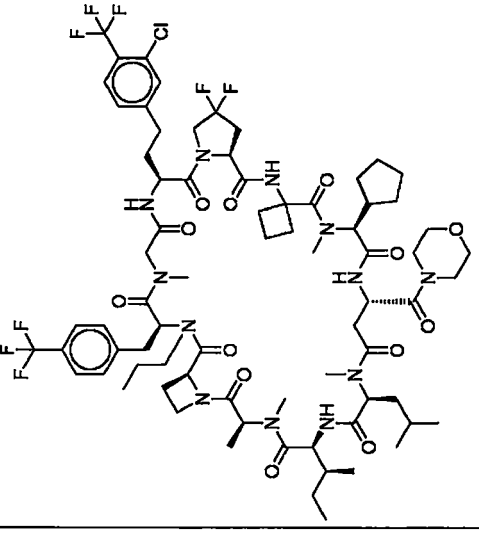
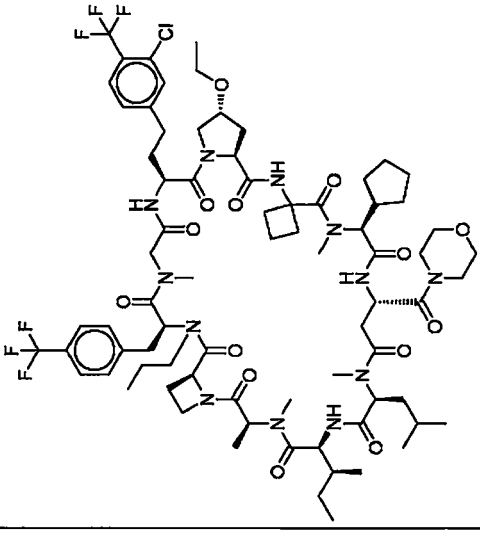
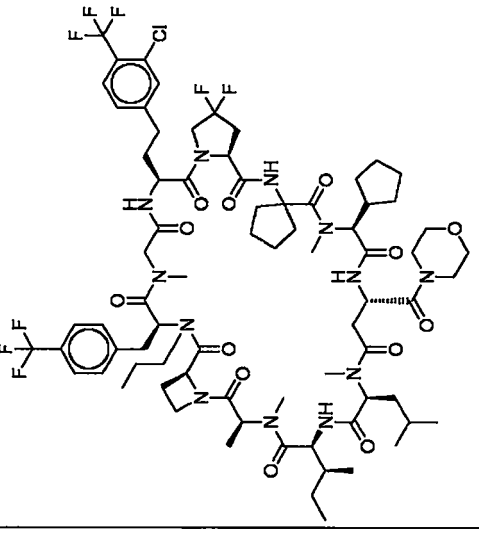
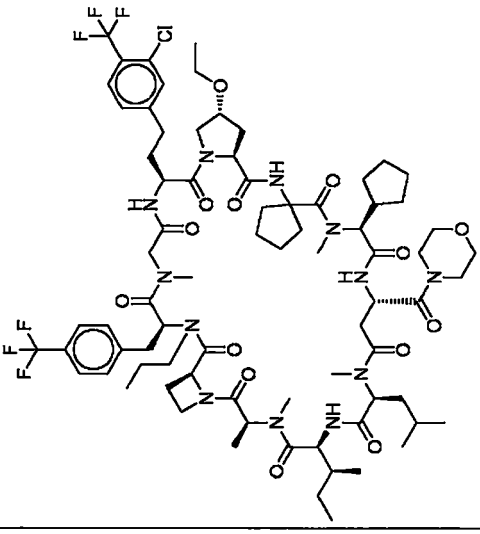
[3131]

	
PP0 338	PP0 340
	
PP0 337	PP0 339

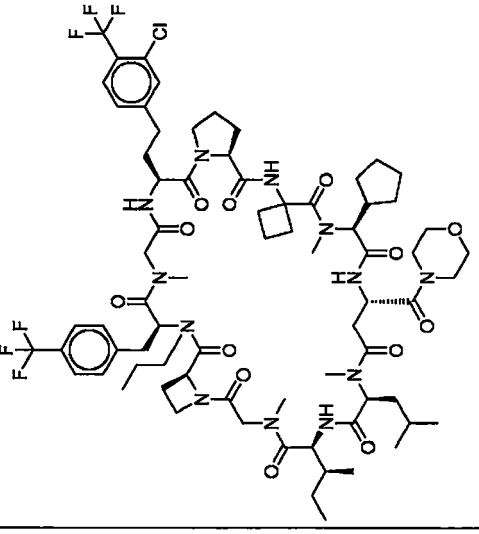
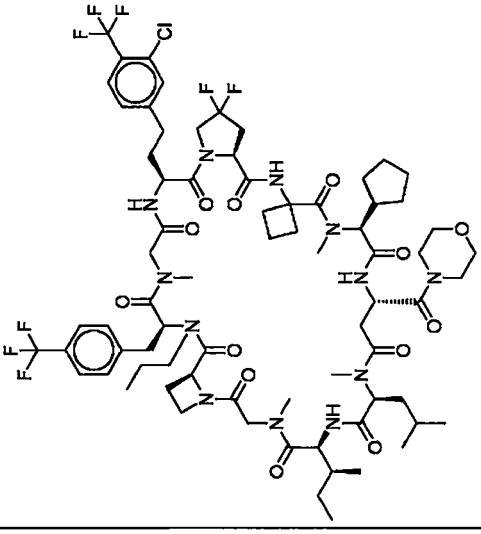
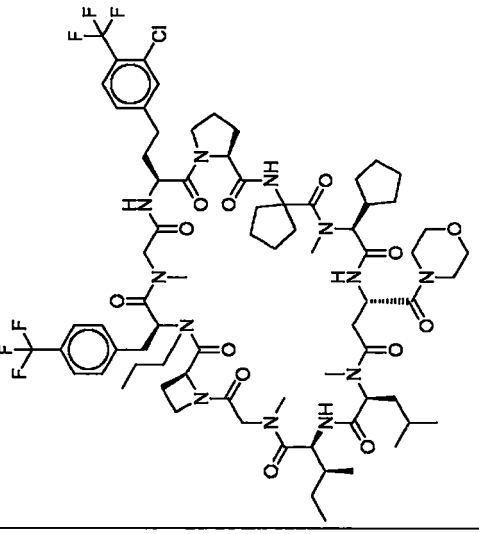
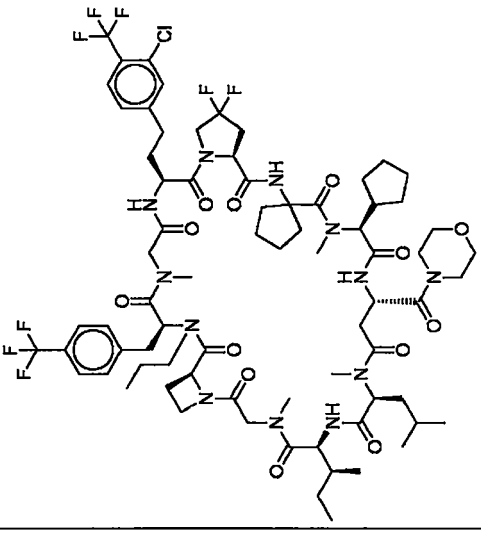
[3132]

 PP0 342	 PP0 344
 PP0 341	 PP0 343

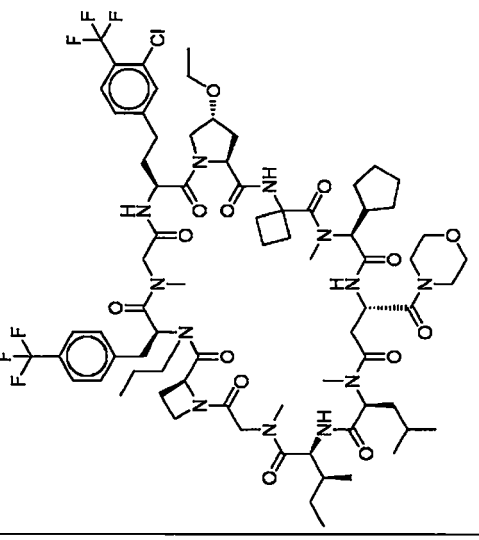
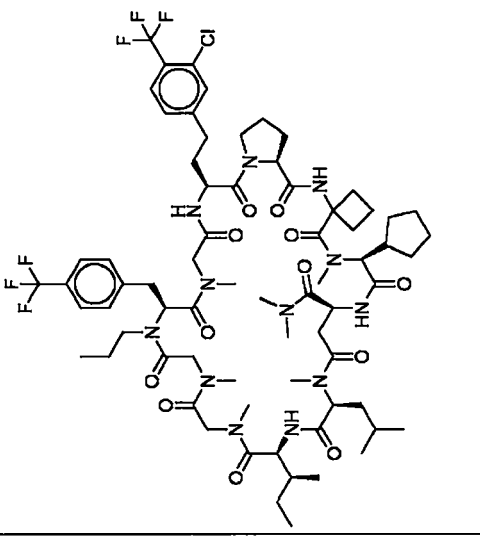
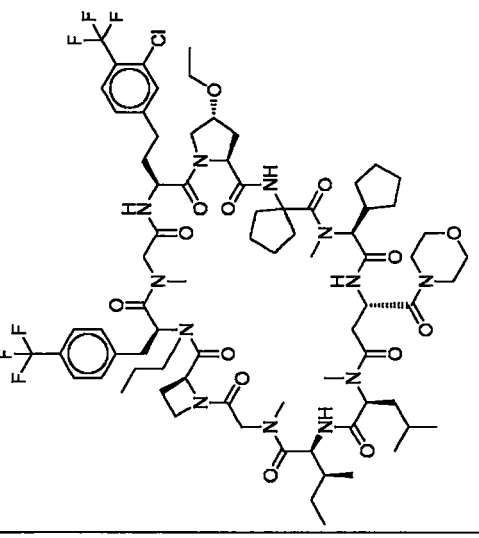
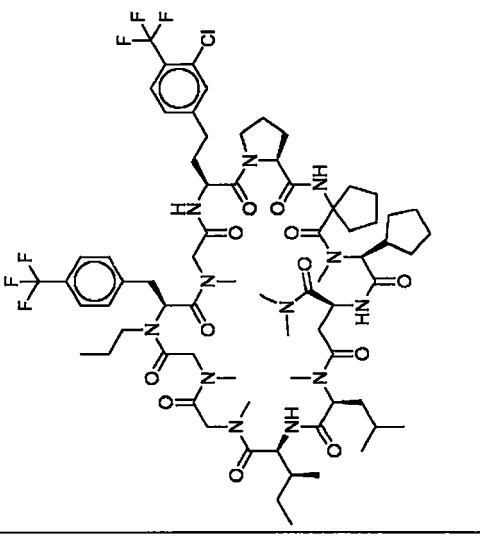
[3133]

 PP0 346	 PP0 348
 PP0 345	 PP0 347

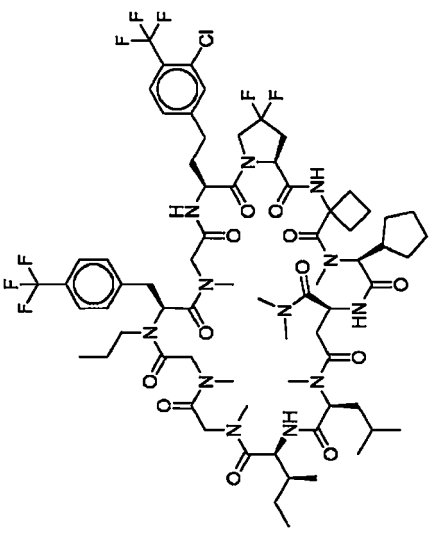
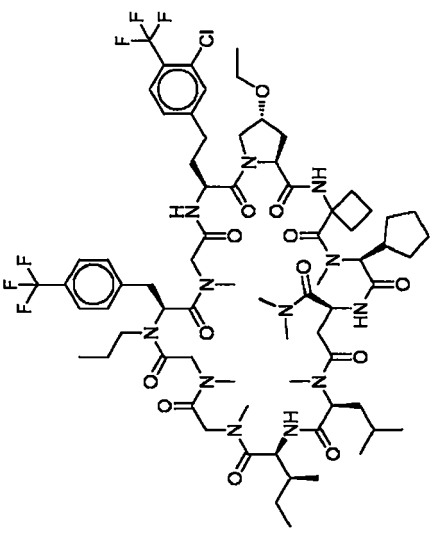
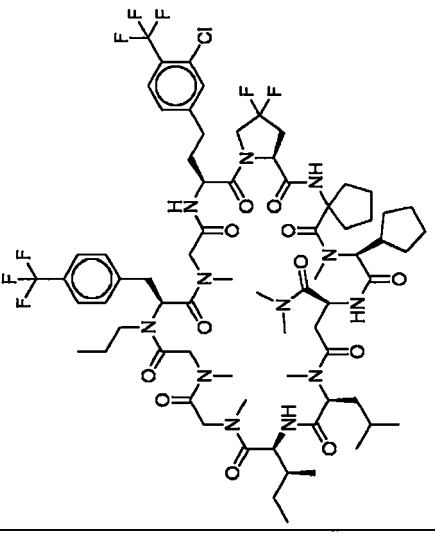
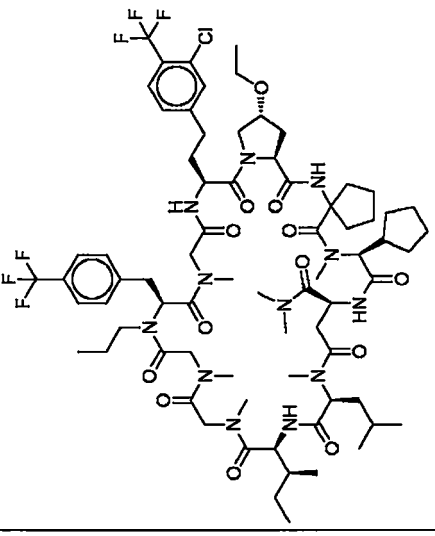
[3134]

	
PP0 350	PP0 352
	
PP0 349	PP0 351

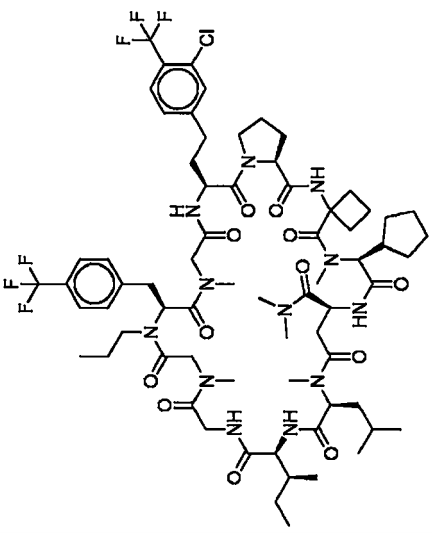
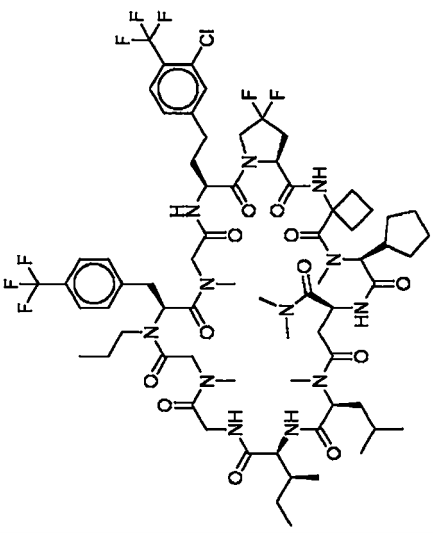
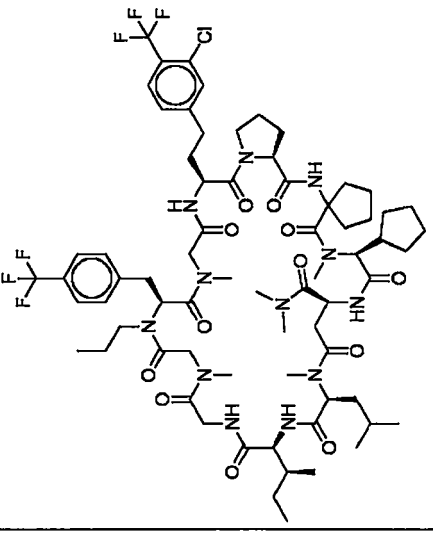
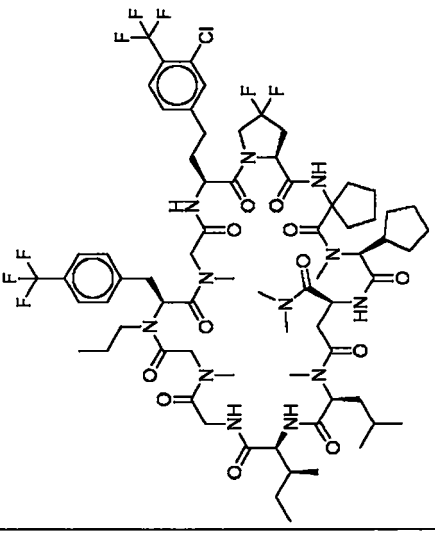
[3135]

	
PP0 354	PP0 356
	
PP0 353	PP0 355

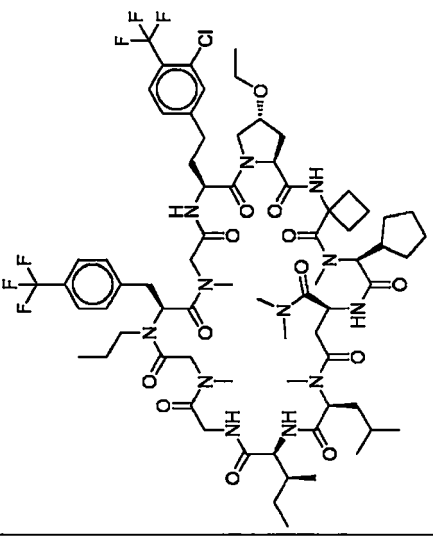
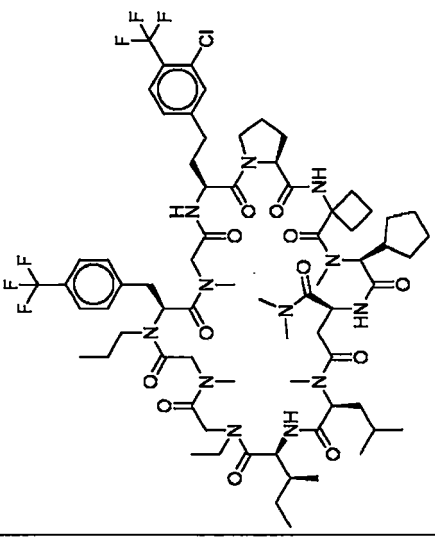
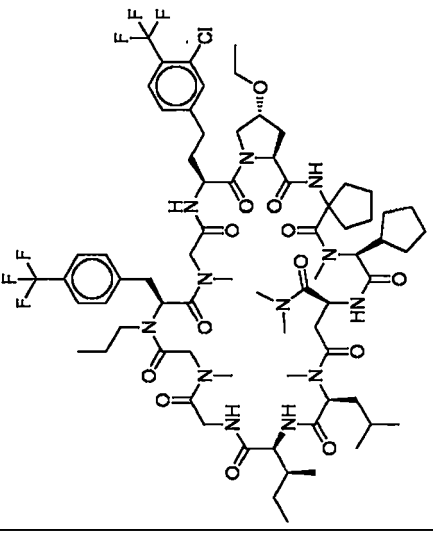
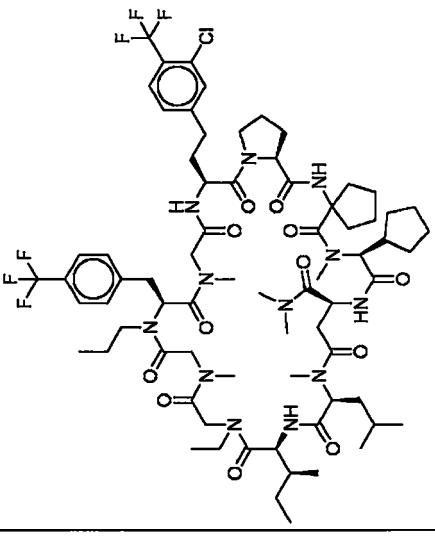
[3136]

	
PP0 358	PP0 360
	
PP0 357	PP0 359

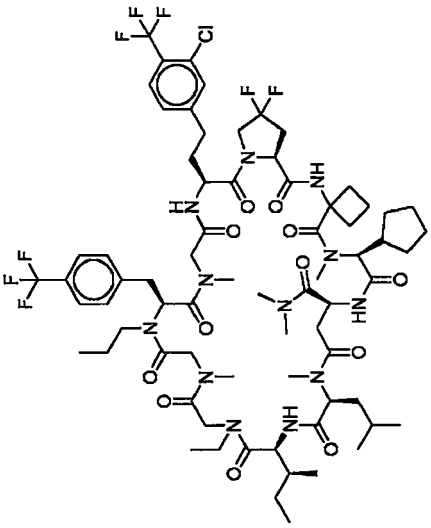
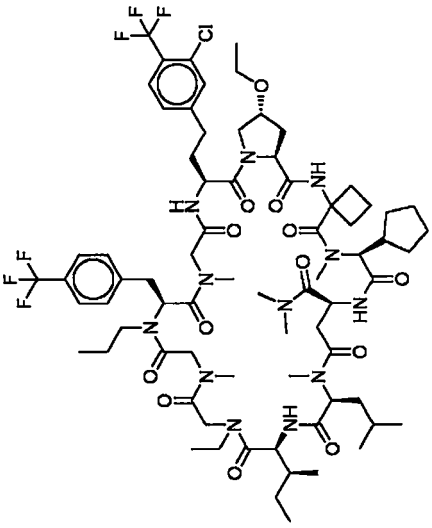
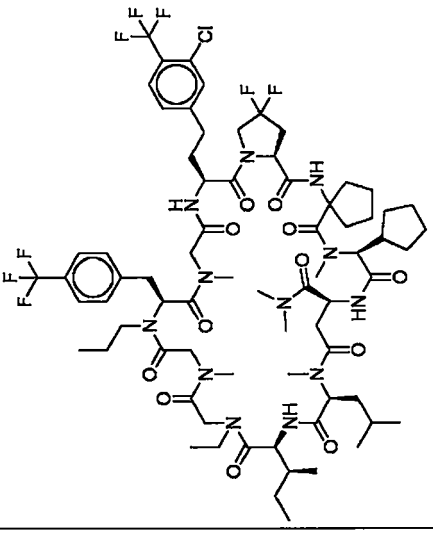
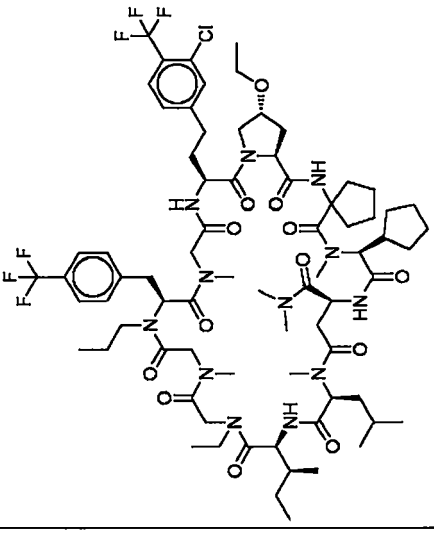
[3137]

	
PP0 362	PP0 364
	
PP0 361	PP0 363

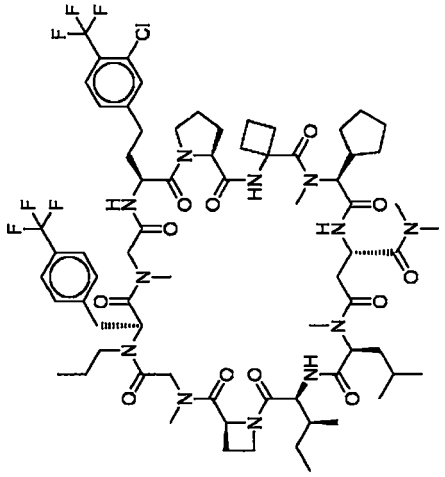
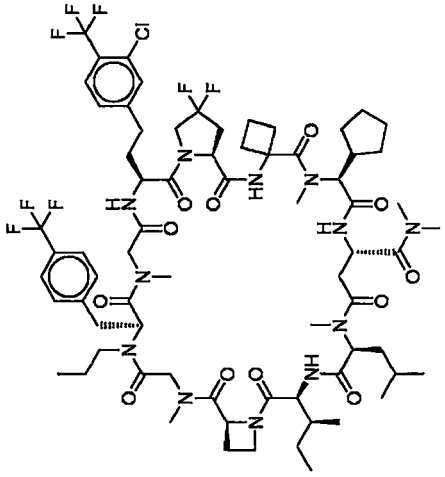
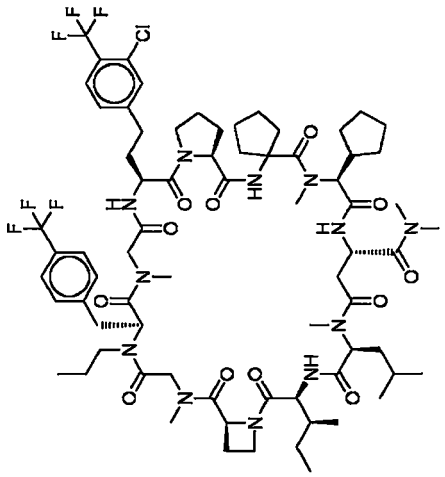
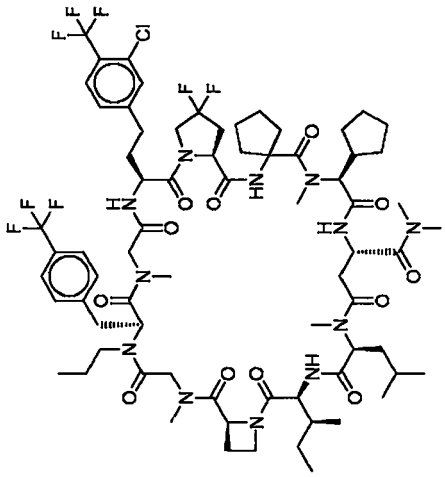
[3138]

	
PP0 366	PP0 368
	
PP0 365	PP0 367

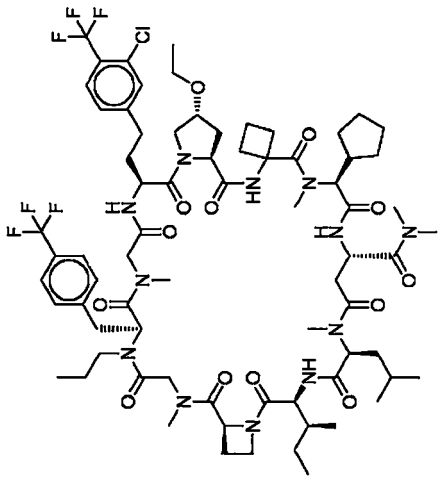
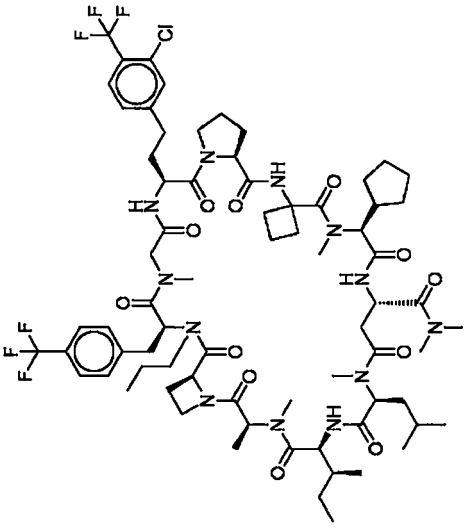
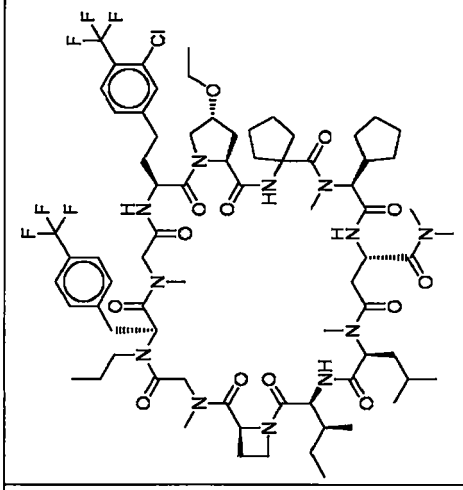
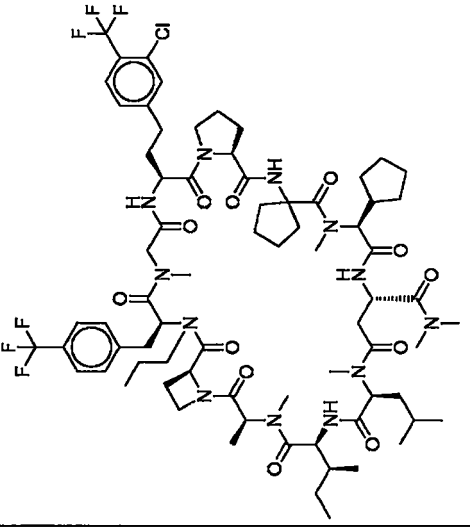
[3139]

	
PP0 370	PP0 372
	
PP0 369	PP0 371

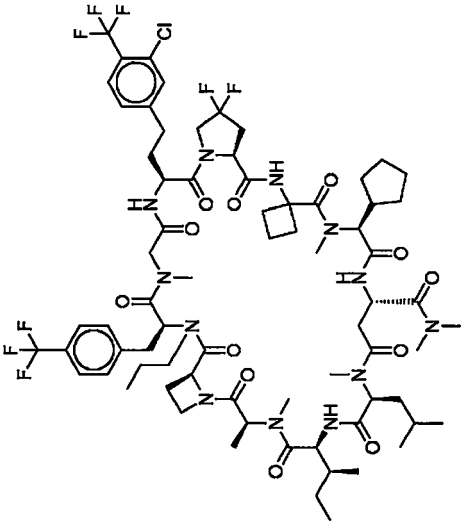
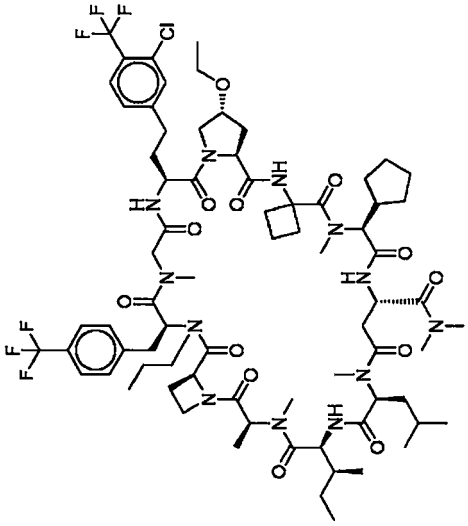
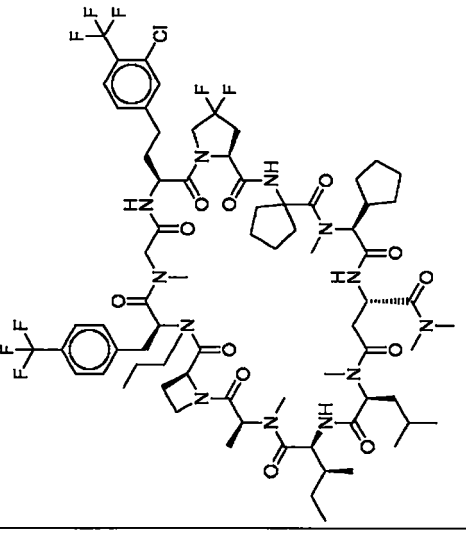
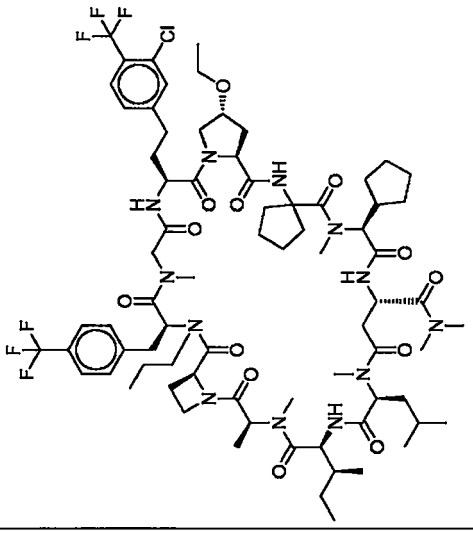
[3140]

 PP0 374	 PP0 376
 PP0 373	 PP0 375

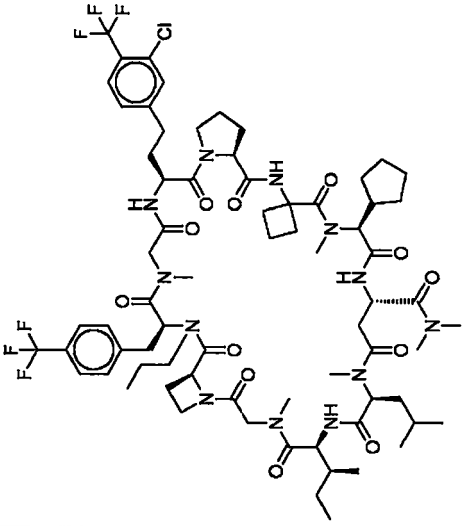
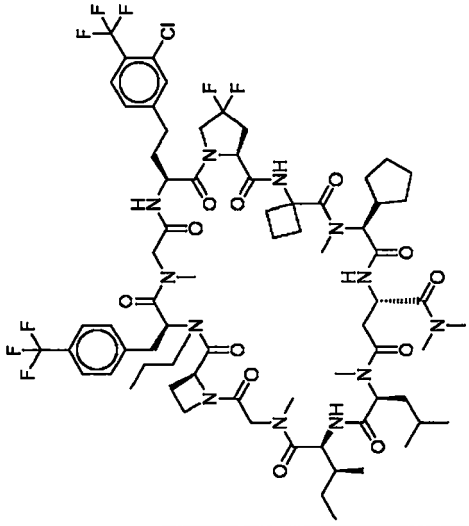
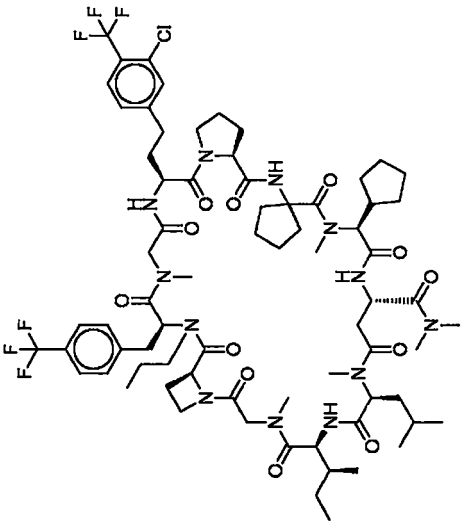
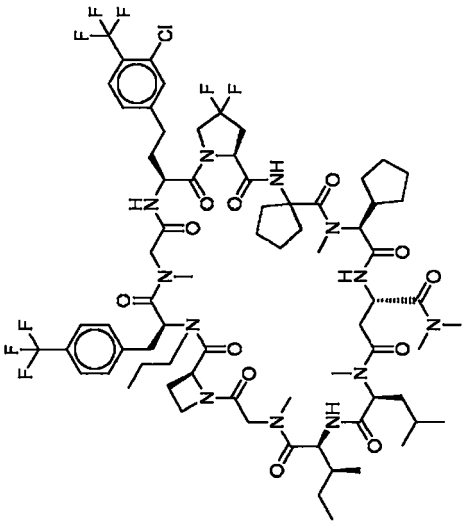
[3141]

 PP0 378	 PP0 380
 PP0 377	 PP0 379

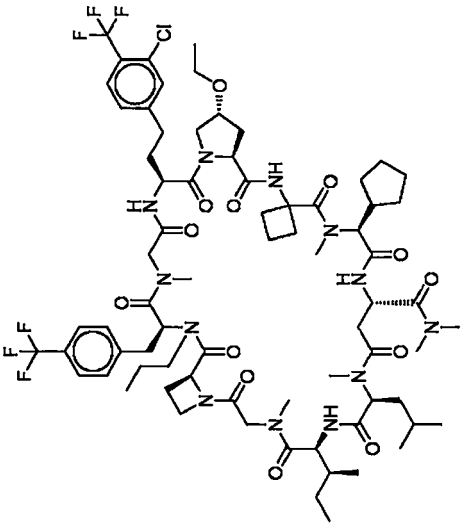
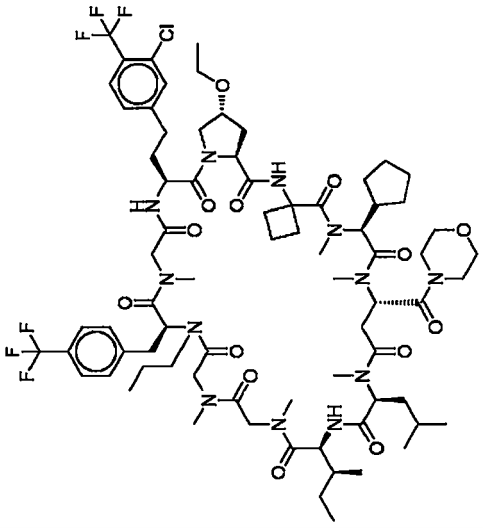
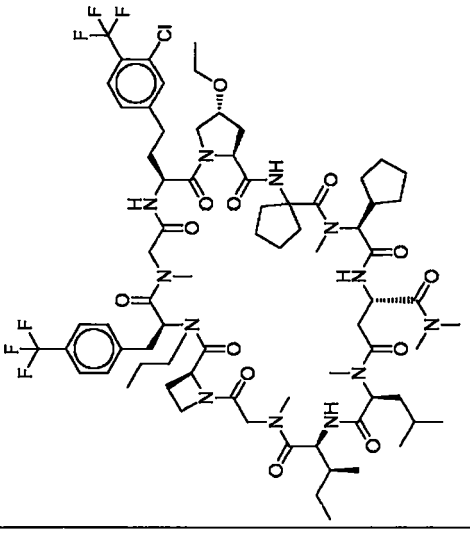
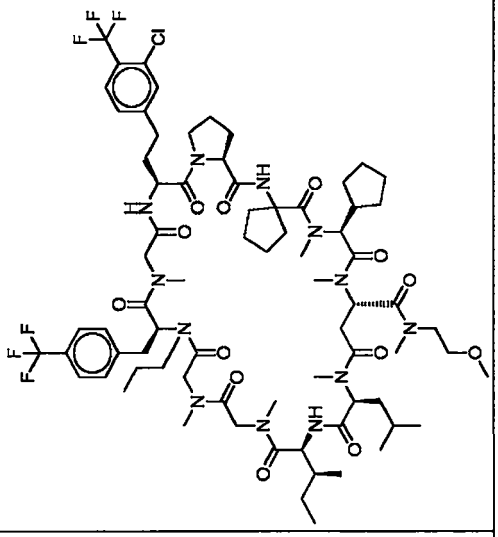
[3142]

	
PP0 382	PP0 384
	
PP0 381	PP0 383

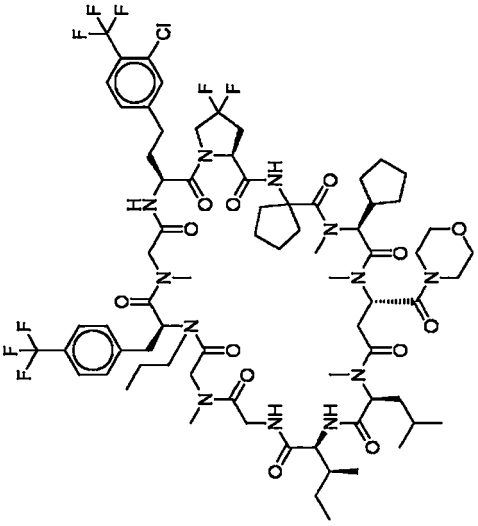
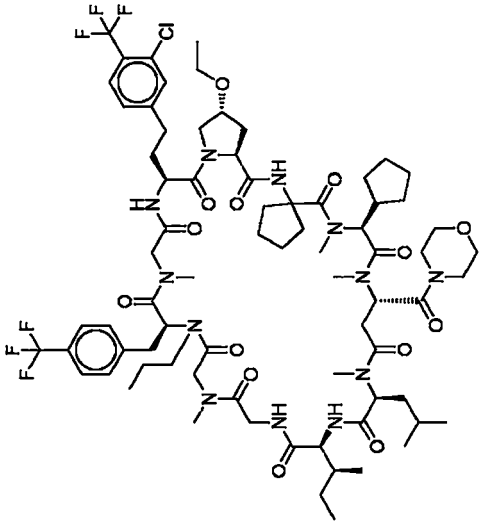
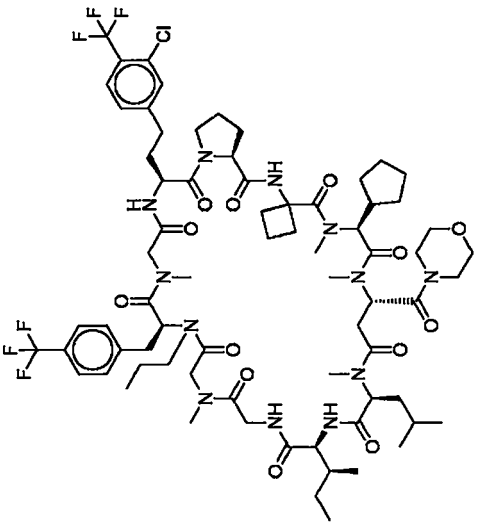
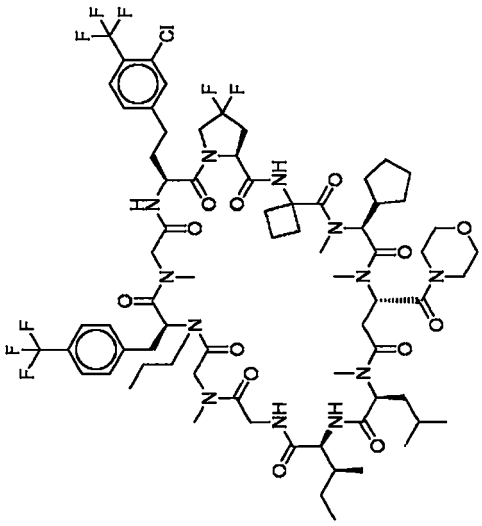
[3143]

	
PP0 386	PP0 388
	
PP0 385	PP0 387

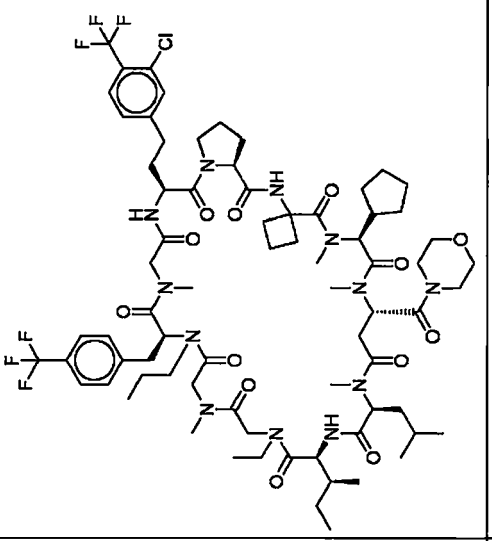
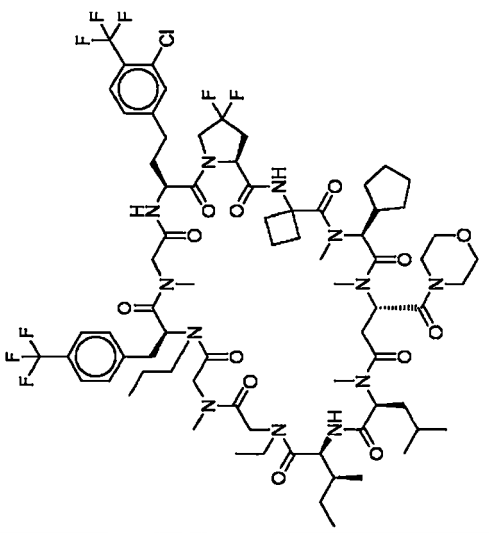
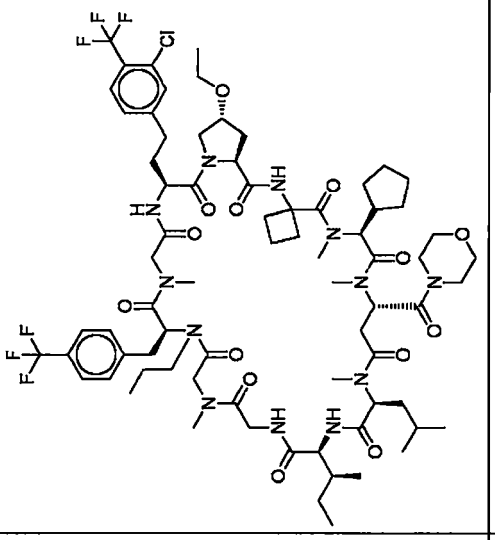
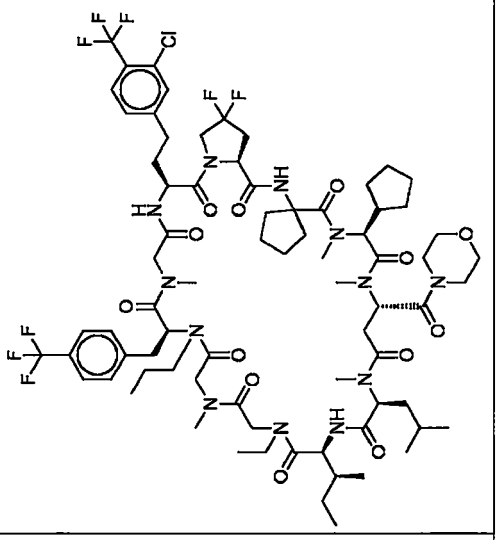
[3144]

	
PP0 390	PP0 392
	
PP0 389	PP0 391

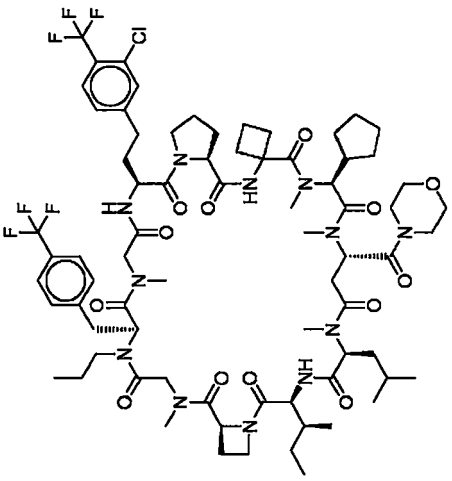
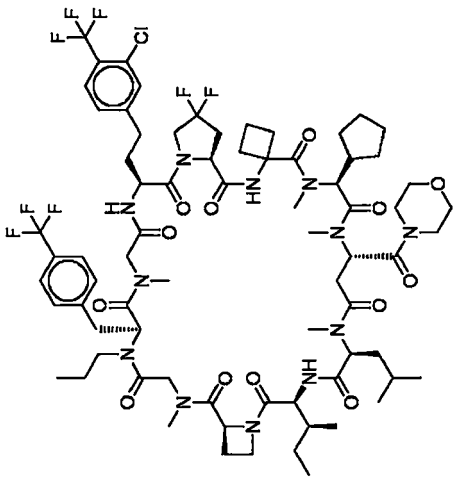
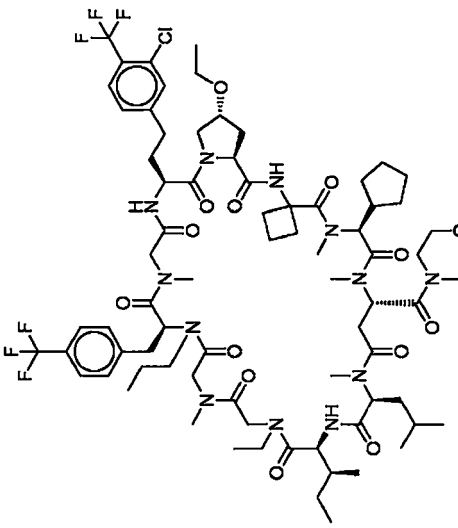
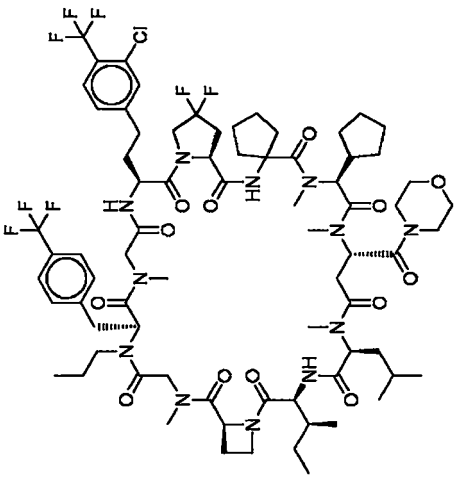
[3145]

	
PP0 394	PP0 396
	
PP0 393	PP0 395

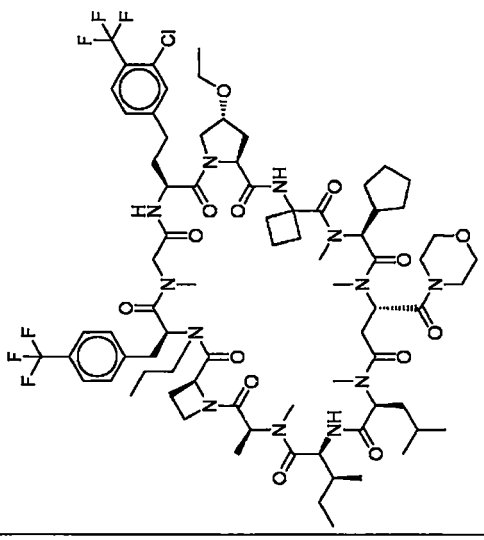
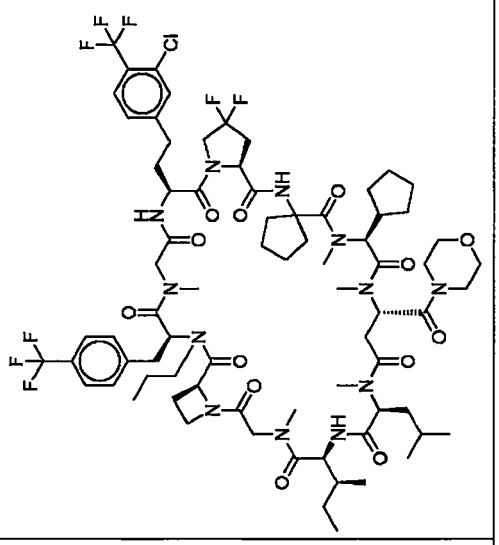
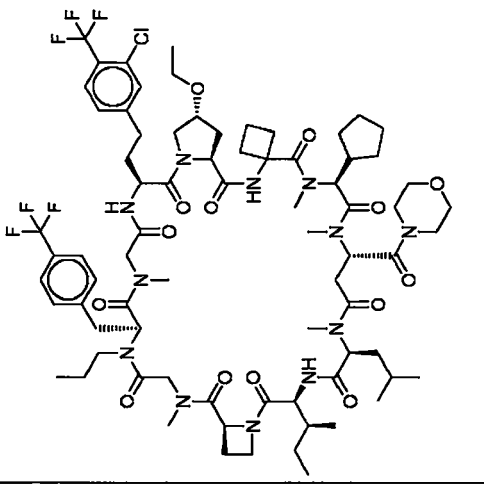
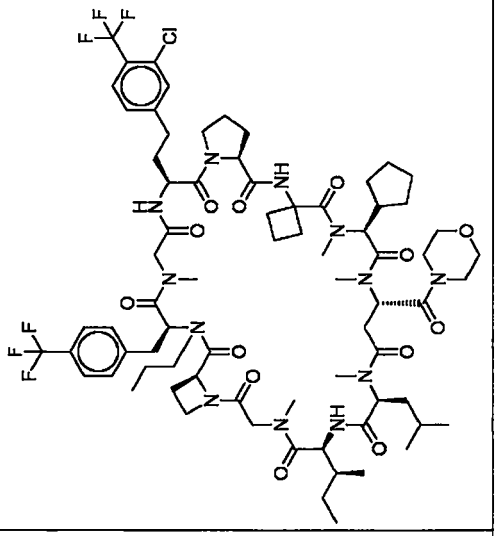
[3146]

 PP0 398	 PP0 400
 PP0 397	 PP0 399

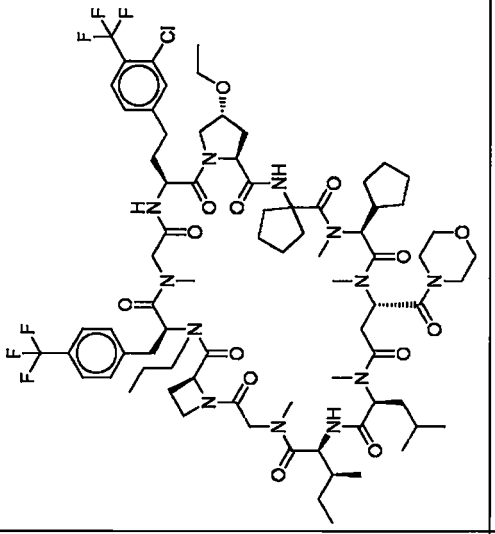
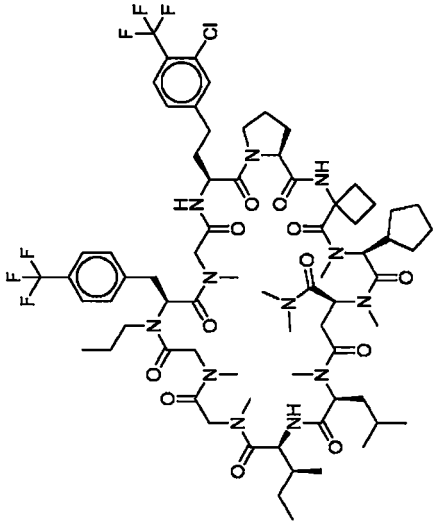
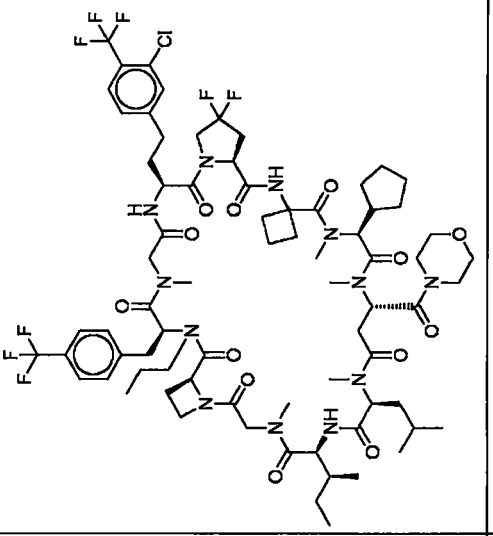
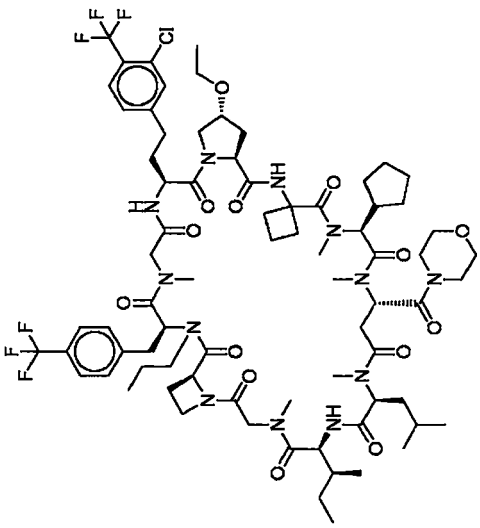
[3147]

	
PP0 402	PP0 404
	
PP0 401	PP0 403

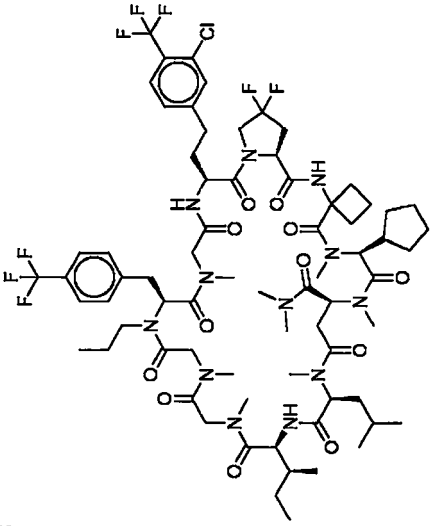
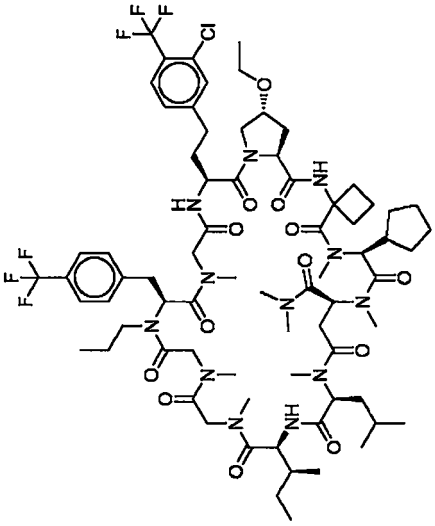
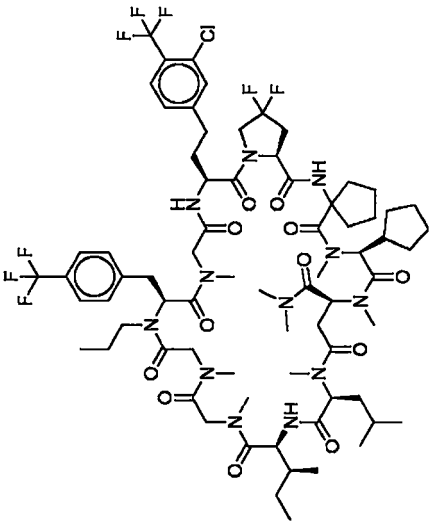
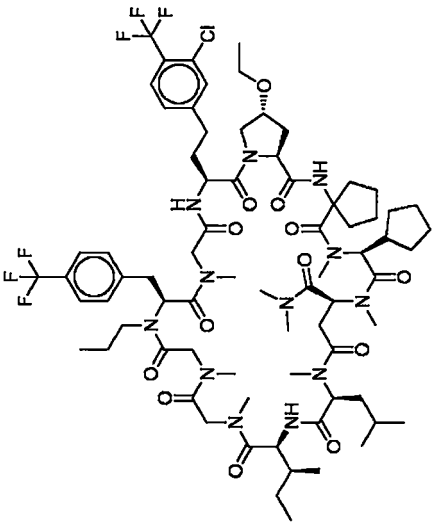
[3148]

 PP0 406	 PP0 408
 PP0 405	 PP0 407

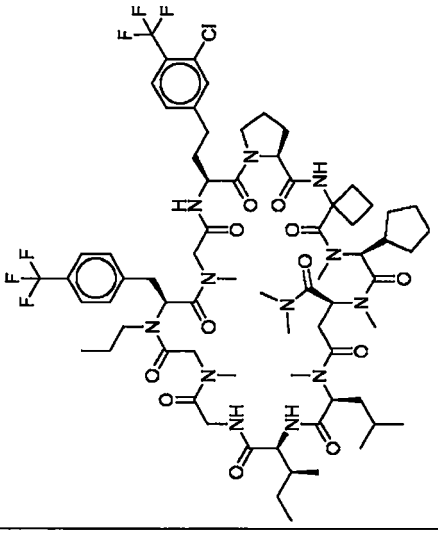
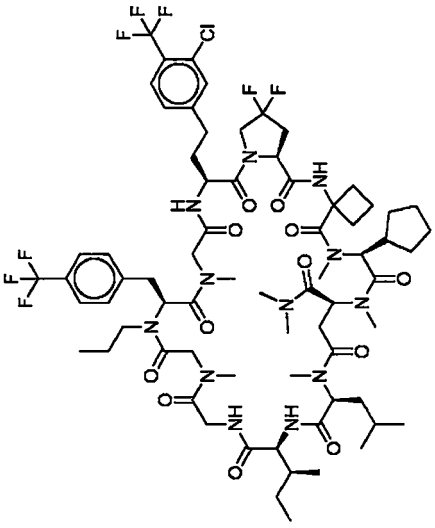
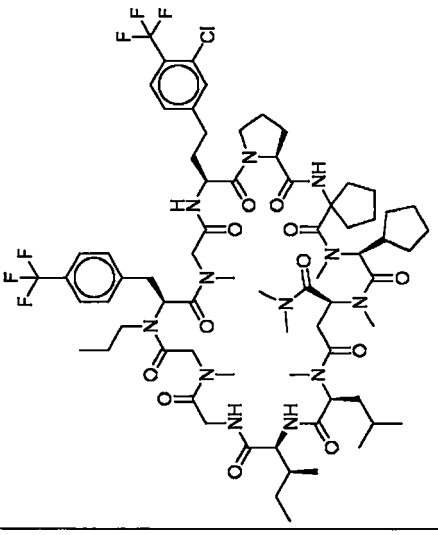
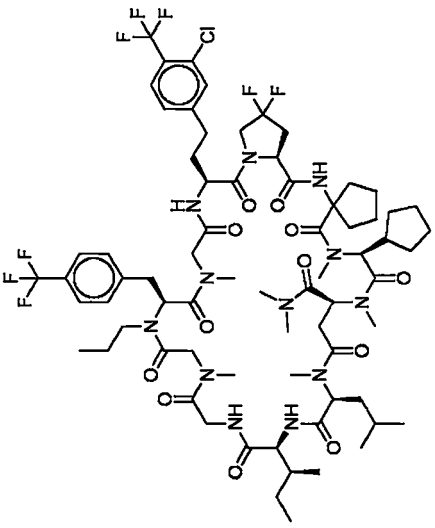
[3149]

 PP0 410	 PP0 412
 PP0 409	 PP0 411

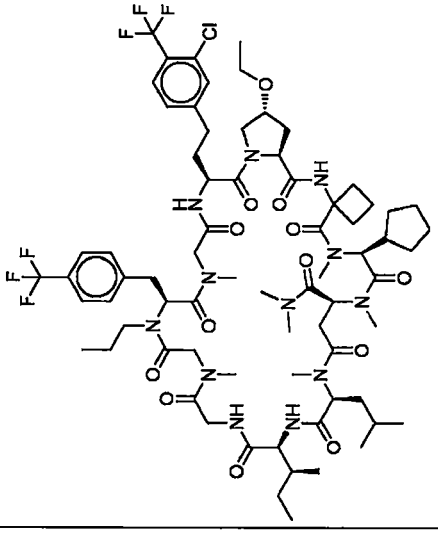
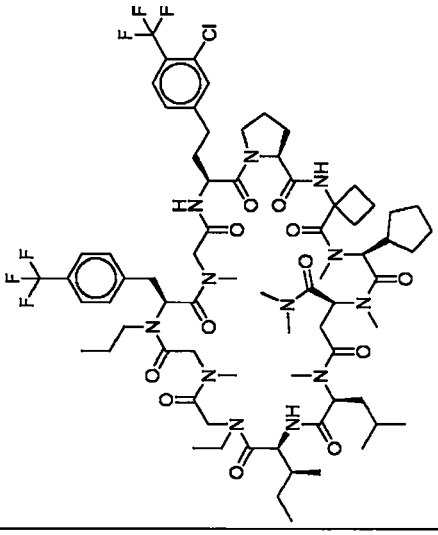
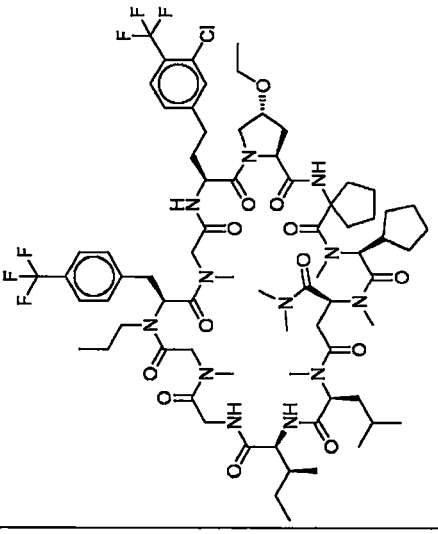
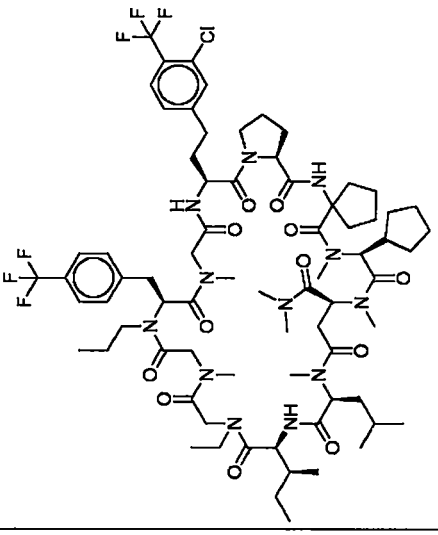
[3150]

 PP0 414	 PP0 416
 PP0 413	 PP0 415

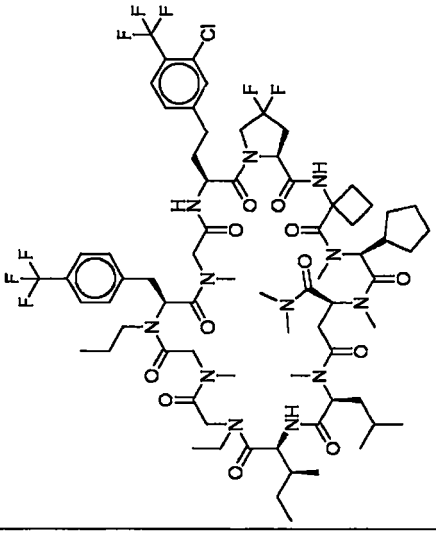
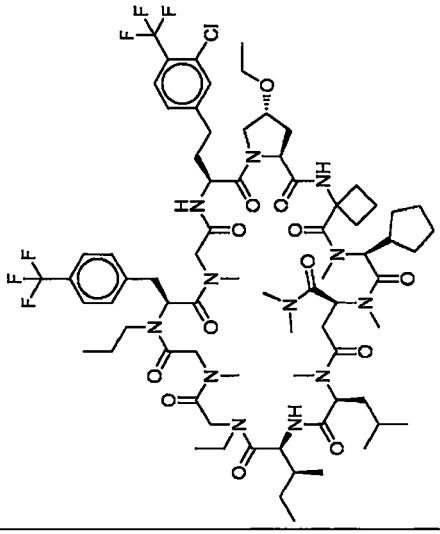
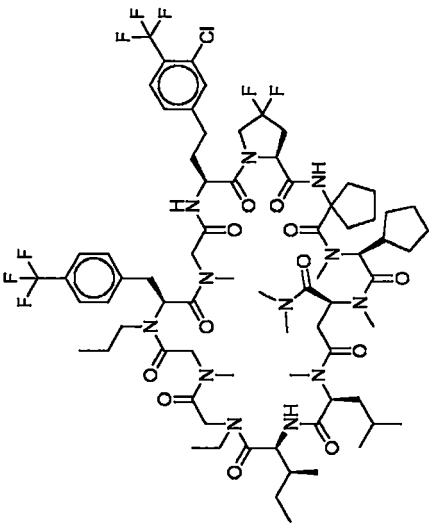
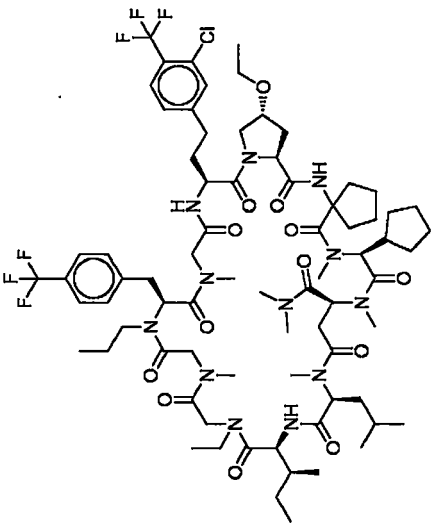
[3151]

 PP0 418	 PP0 420
 PP0 417	 PP0 419

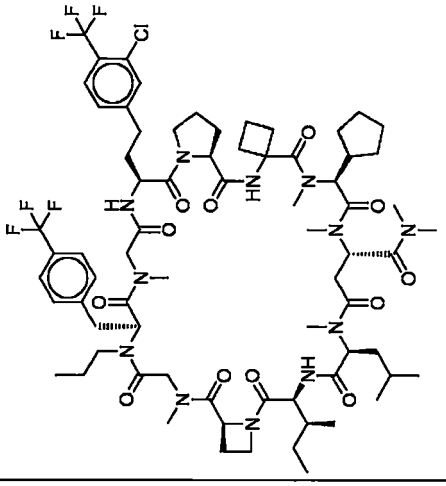
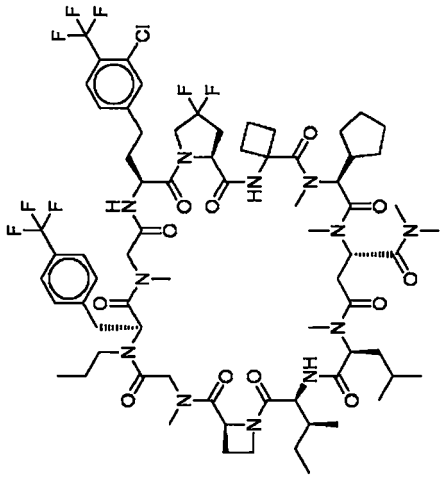
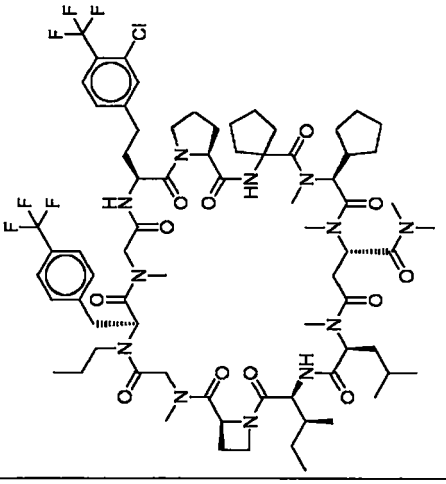
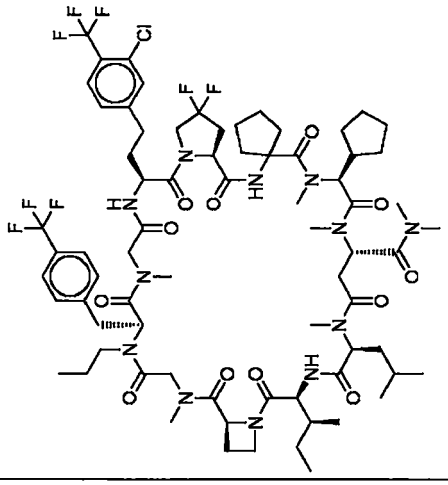
[3152]

 PP0 422	 PP0 424
 PP0 421	 PP0 423

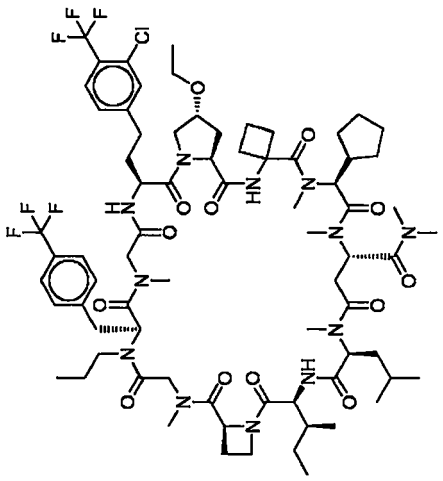
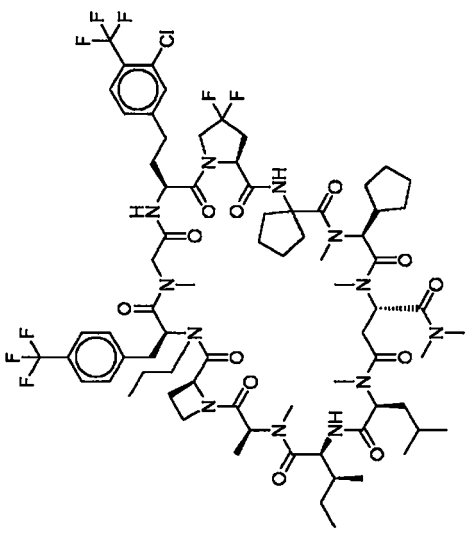
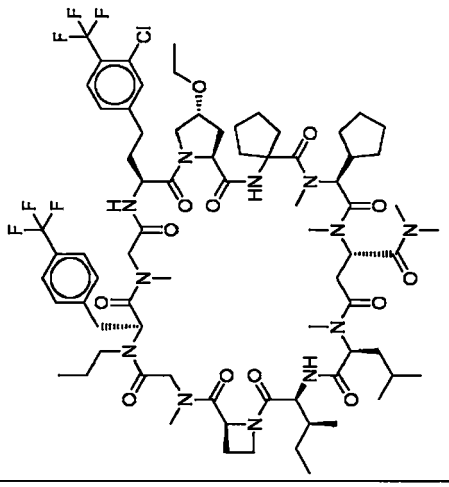
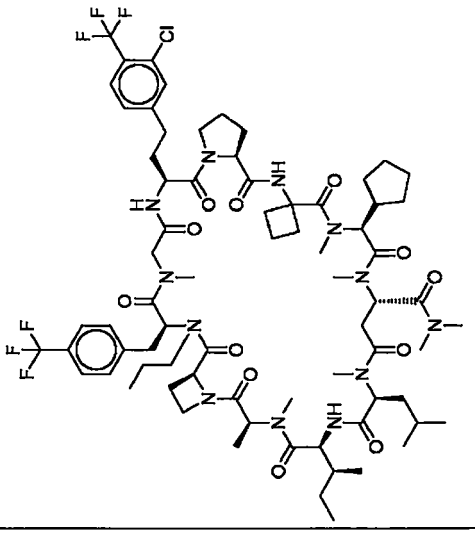
[3153]

	
PP0 426	PP0 428
	
PP0 425	PP0 427

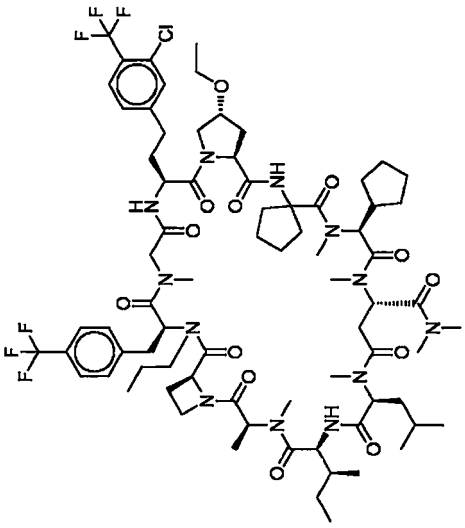
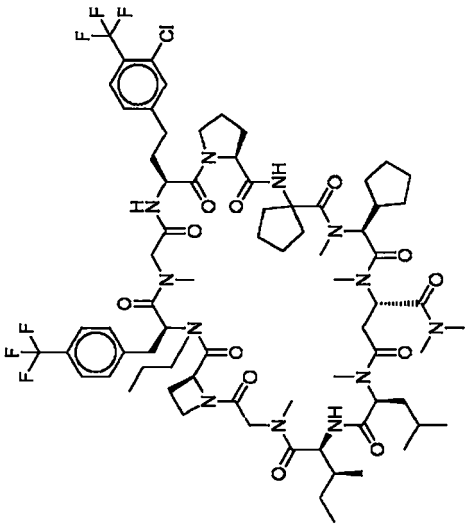
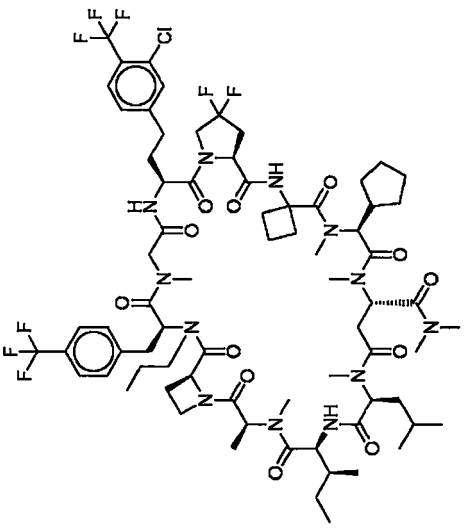
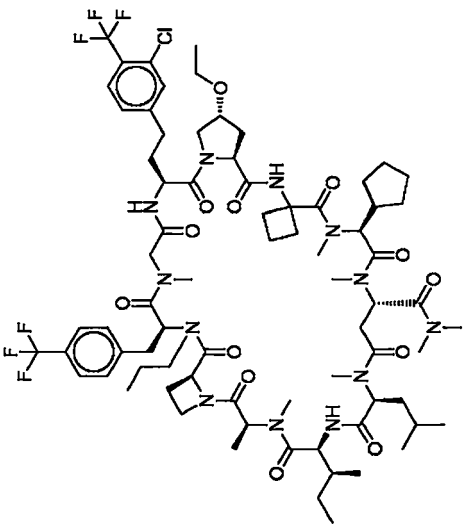
[3154]

 PP0 430	 PP0 432
 PP0 429	 PP0 431

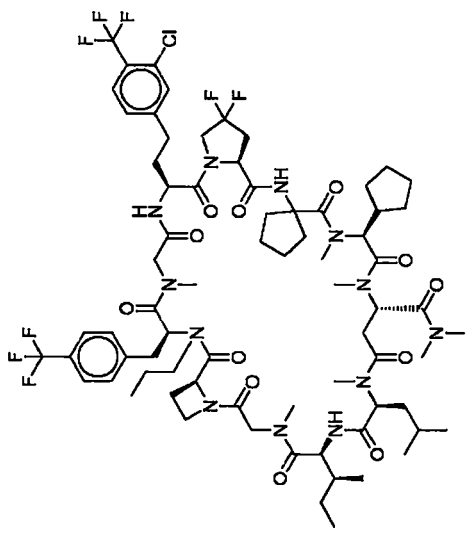
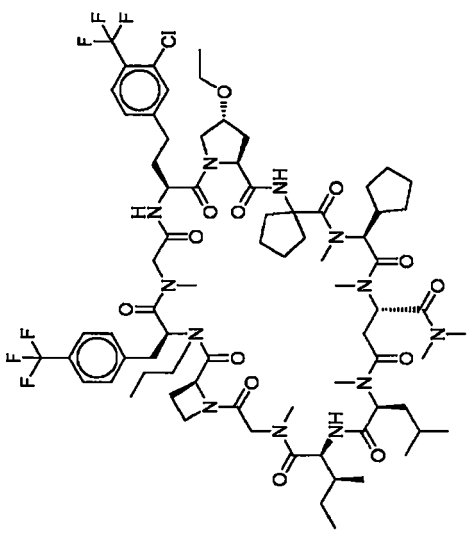
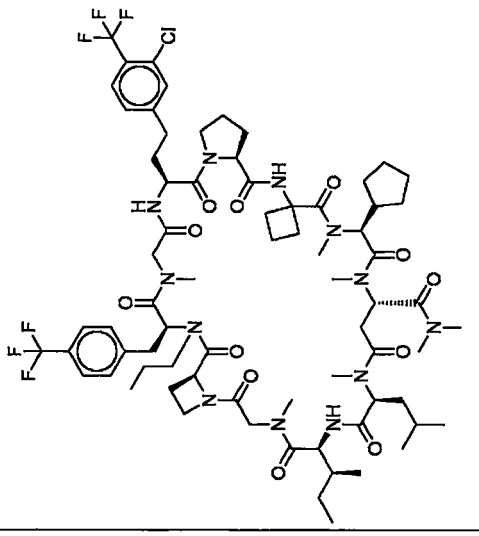
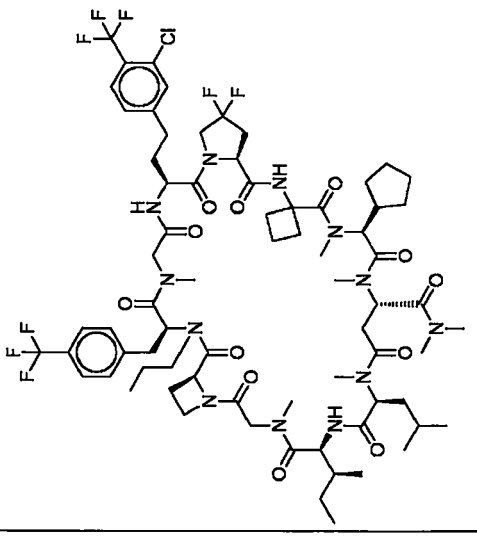
[3155]

	
PP0 434	PP0 436
	
PP0 433	PP0 435

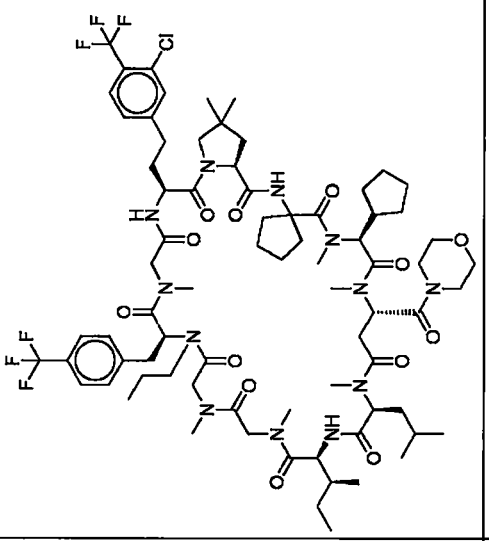
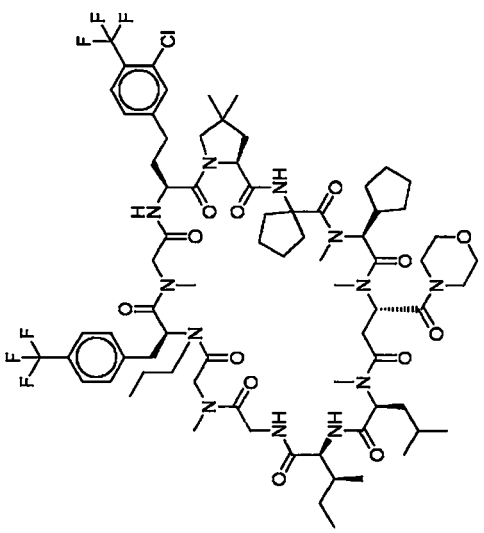
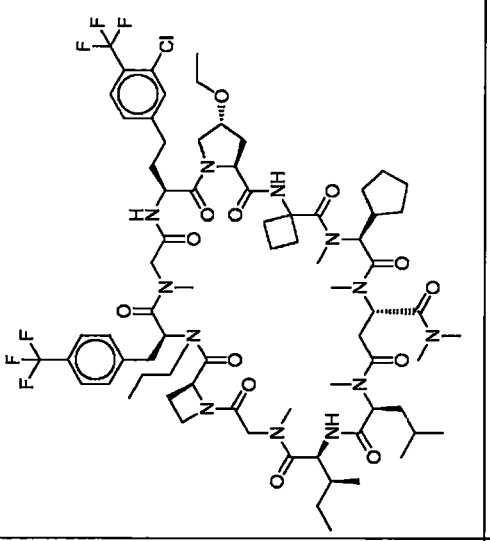
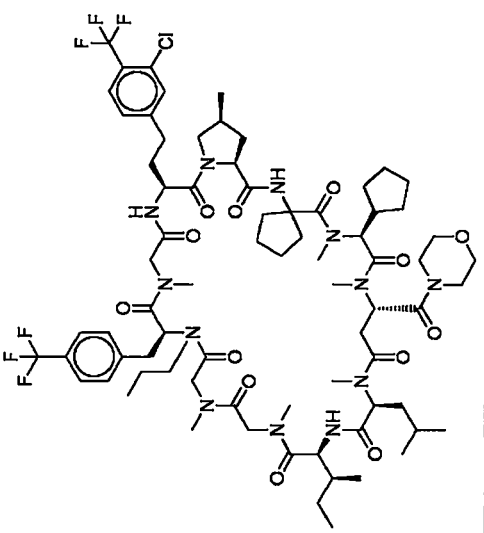
[3156]

	
PP0 438	PP0 440
	
PP0 437	PP0 439

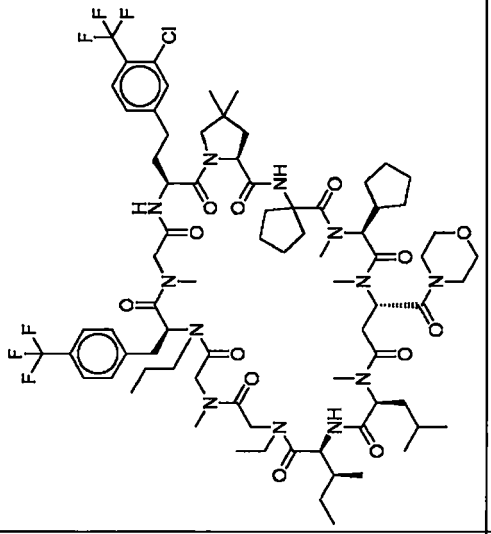
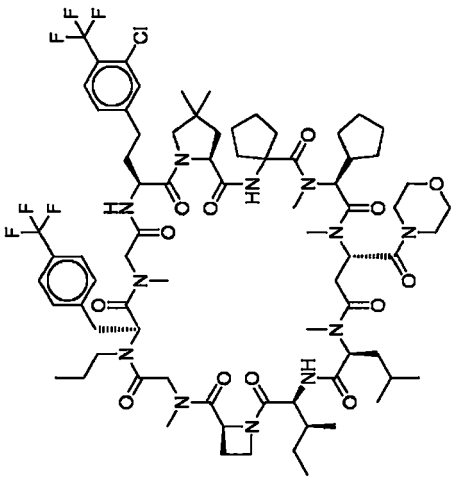
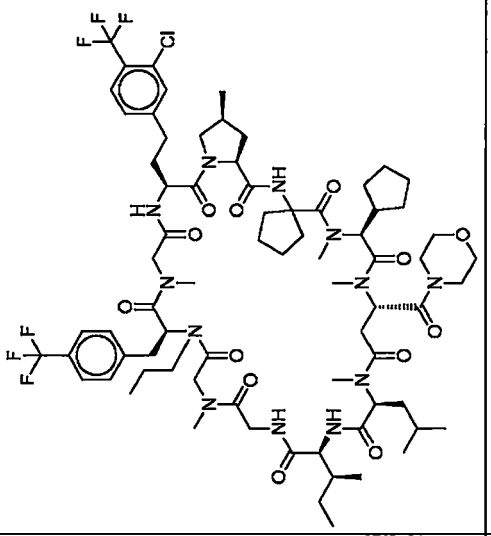
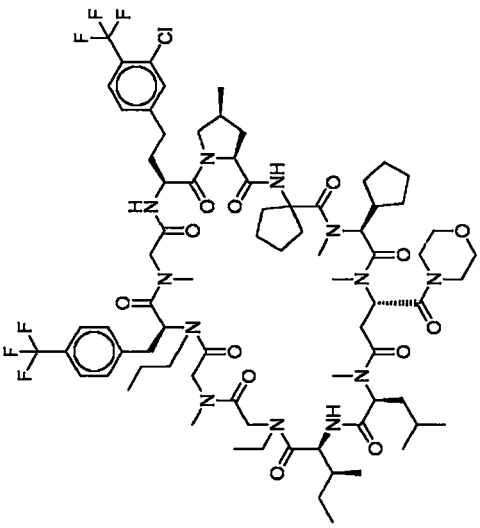
[3157]

	
PP0 442	PP0 444
	
PP0 441	PP0 443

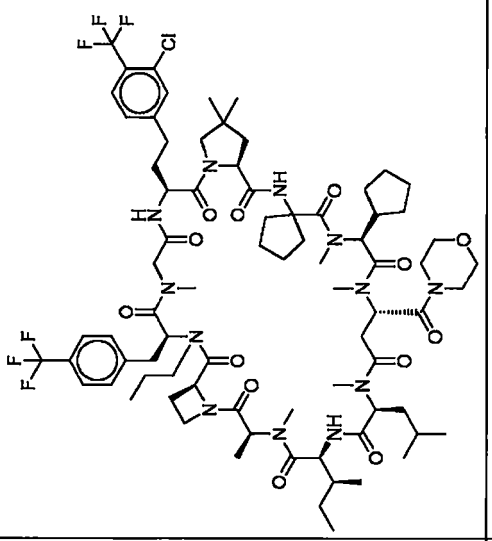
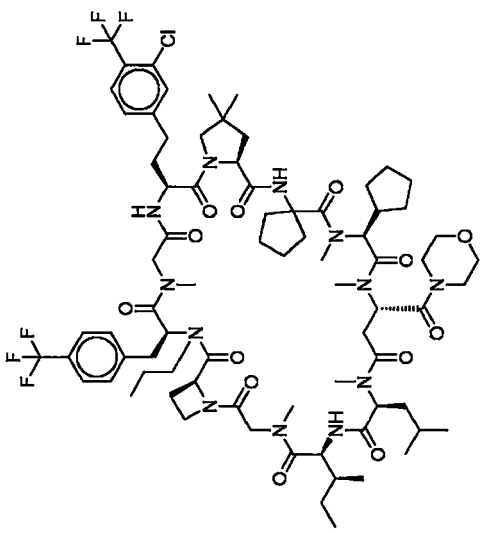
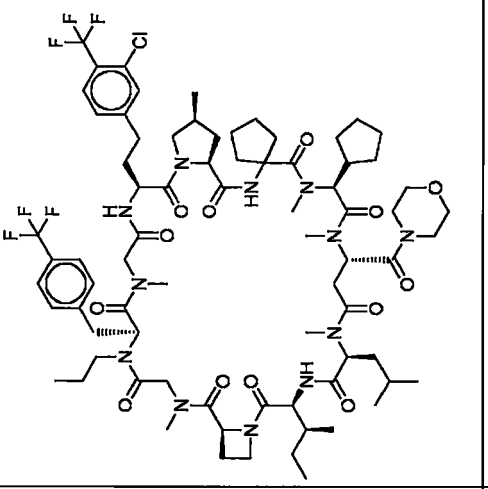
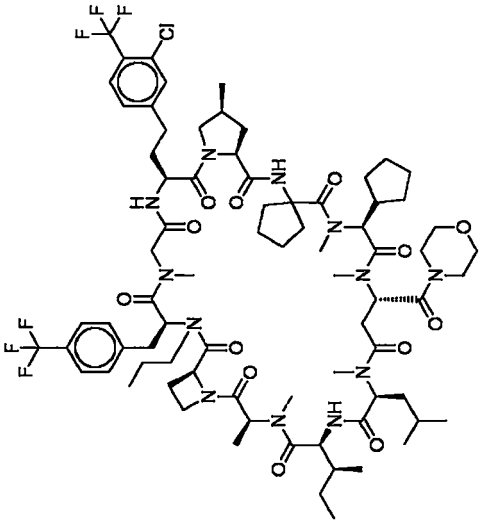
[3158]

	
PP0 446	PP0 448
	
PP0 445	PP0 447

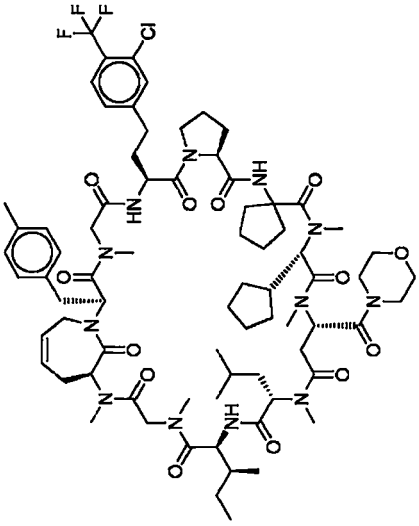
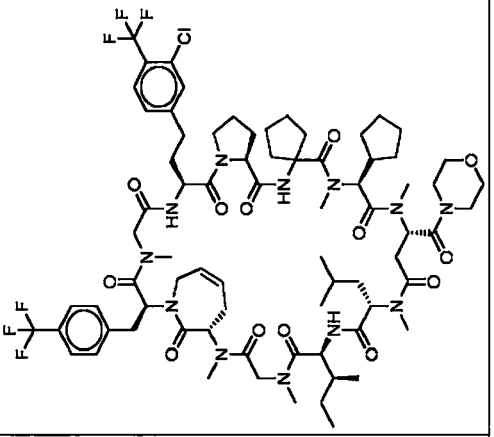
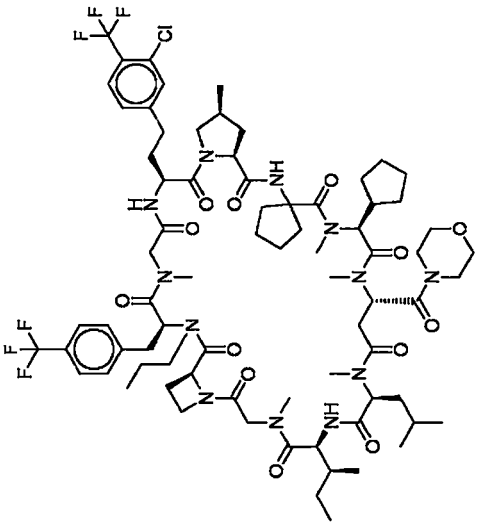
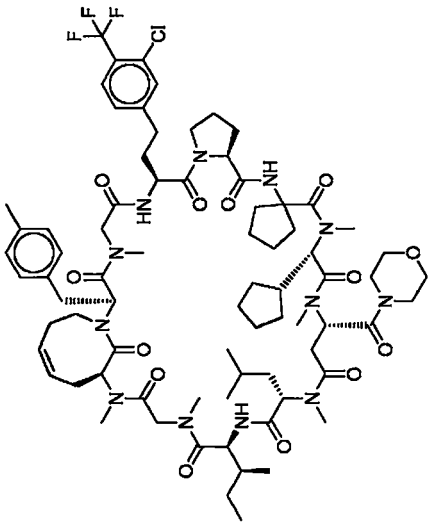
[3159]

	
PP0 450	PP0 452
	
PP0 449	PP0 451

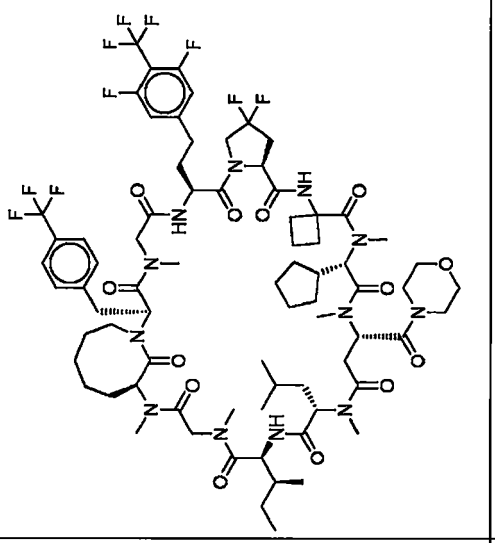
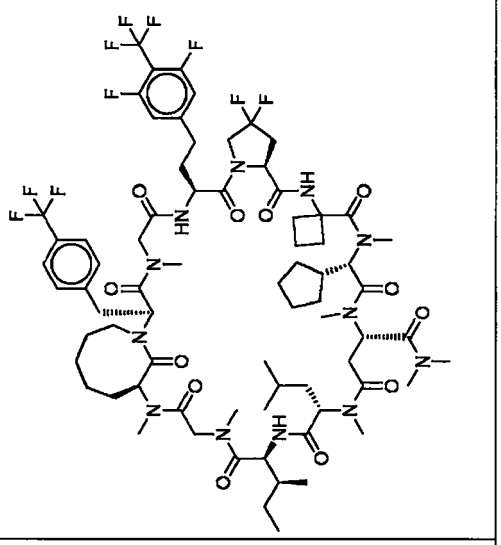
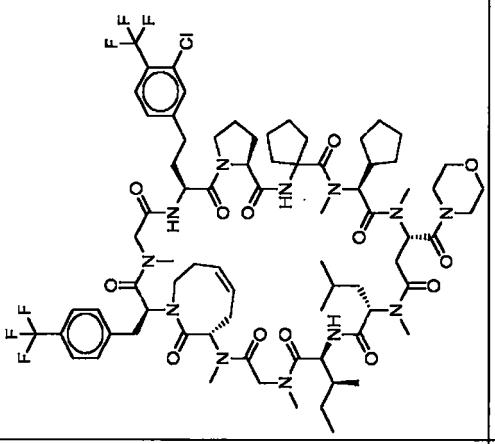
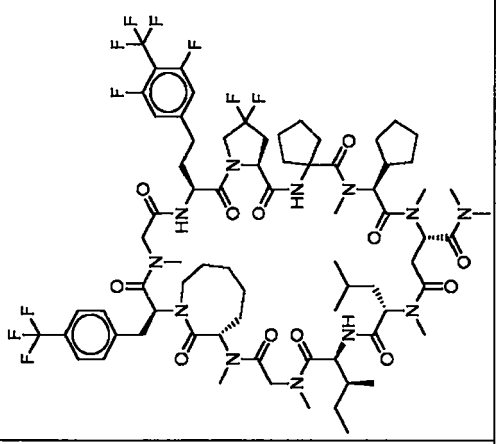
[3160]

	
PP0 454	PP0 456
	
PP0 453	PP0 455

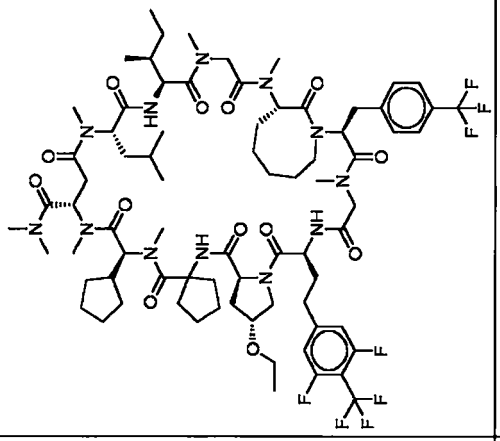
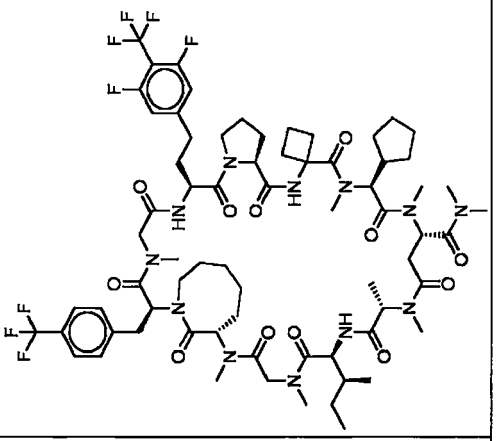
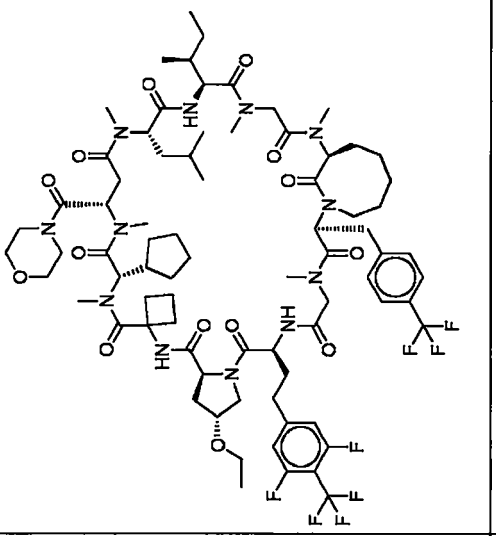
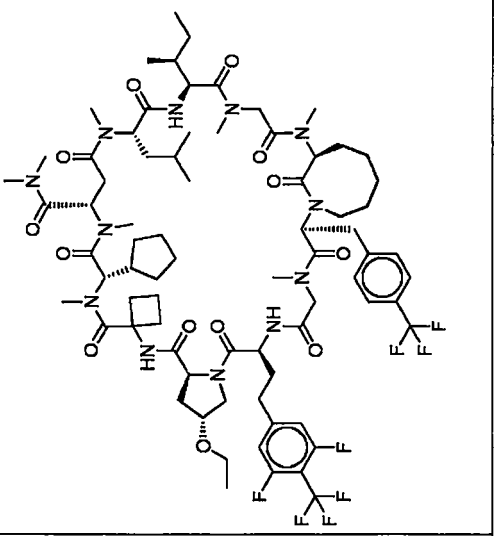
[3161]

 PP0 460	 PP0 462
 PP0 457	 PP0 461

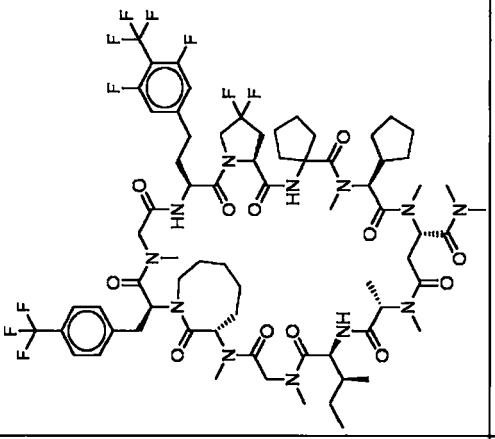
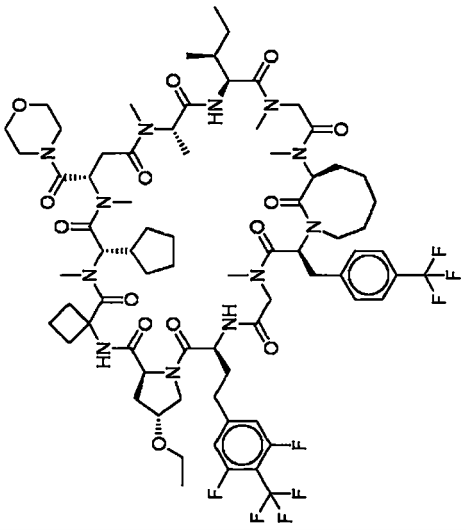
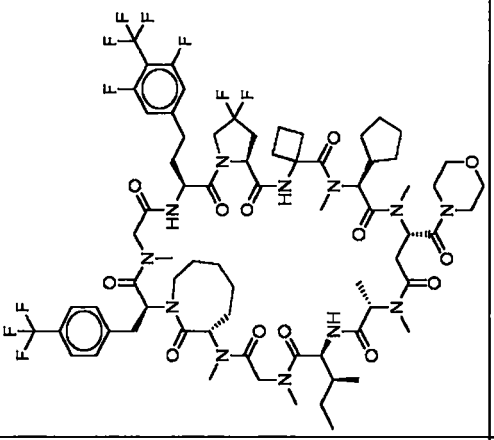
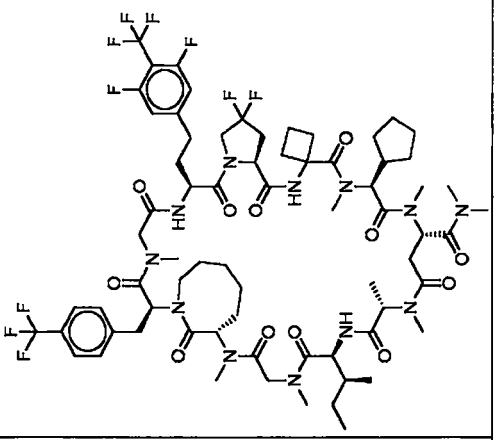
[3162]

	
PP0 464	PP0 466
	
PP0 463	PP0 465

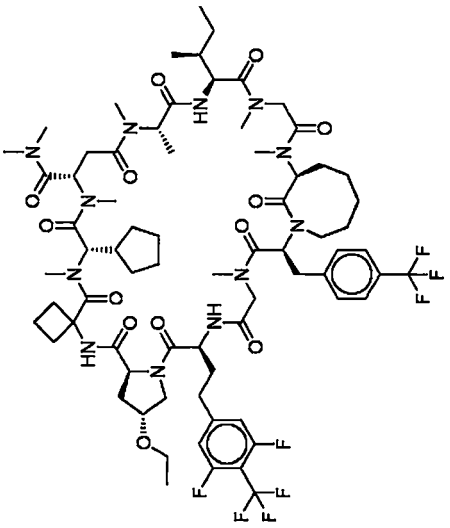
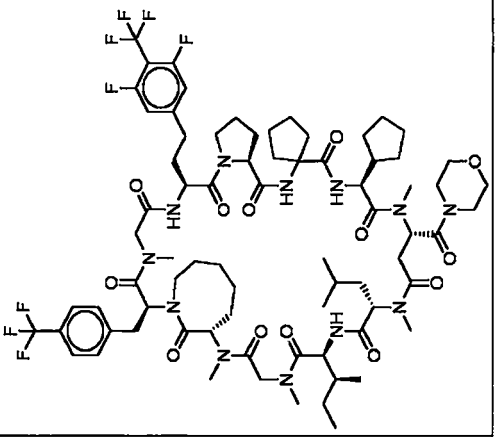
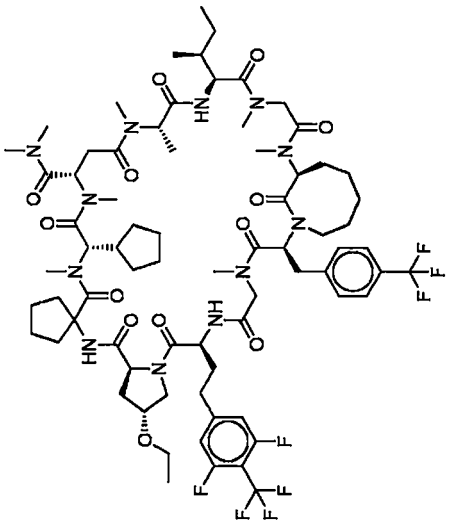
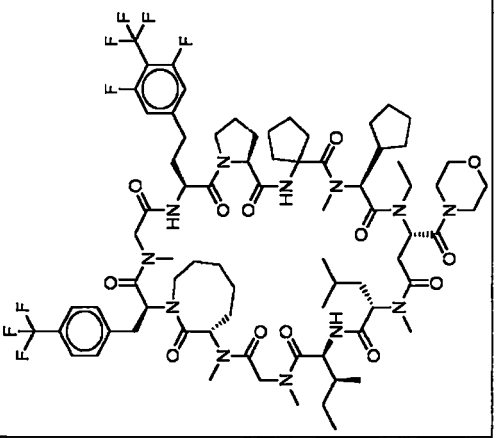
[3163]

	
PP0 468	PP0 470
	
PP0 467	PP0 469

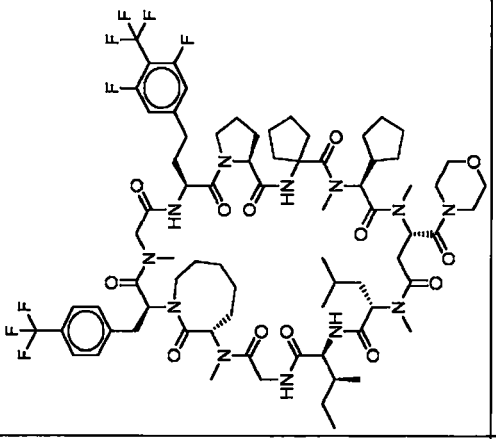
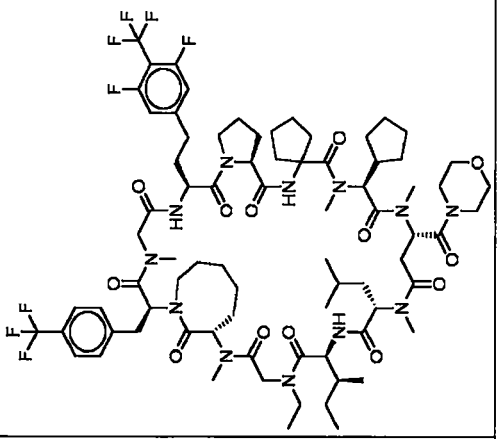
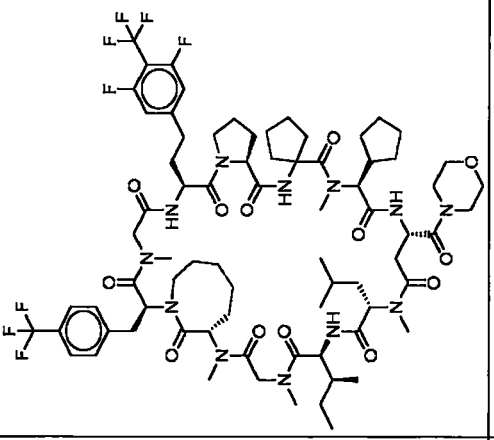
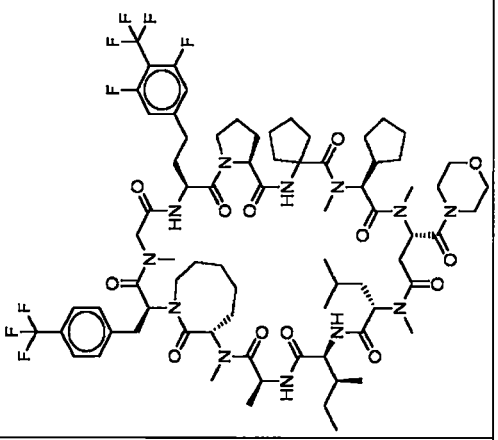
[3164]

 PP0 472	 PP0 474
 PP0 471	 PP0 473

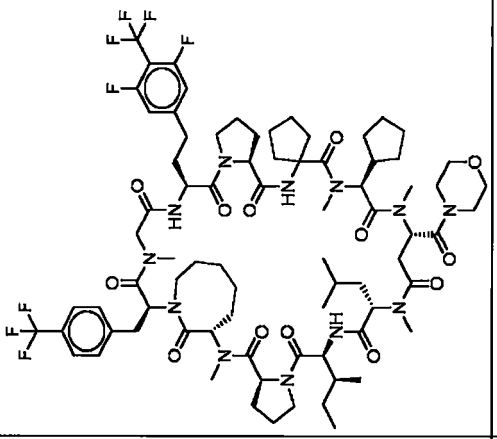
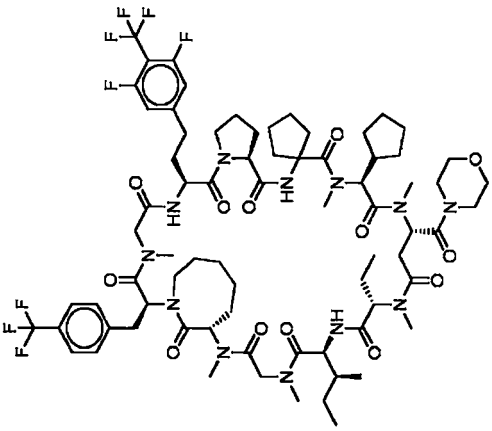
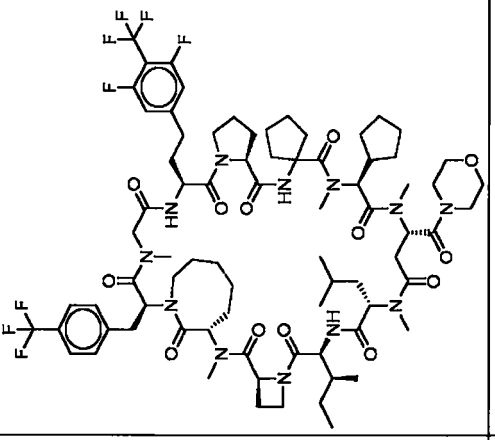
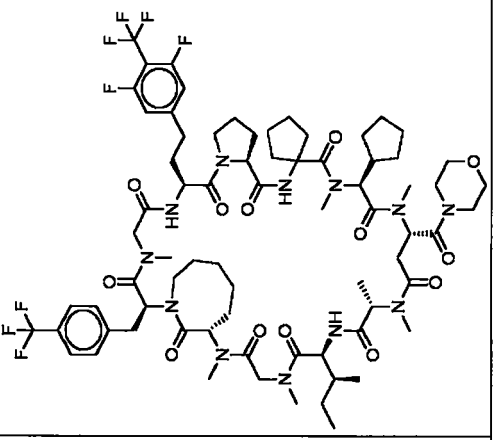
[3165]

	
PP0 476	PP0 478
	
PP0 475	PP0 477

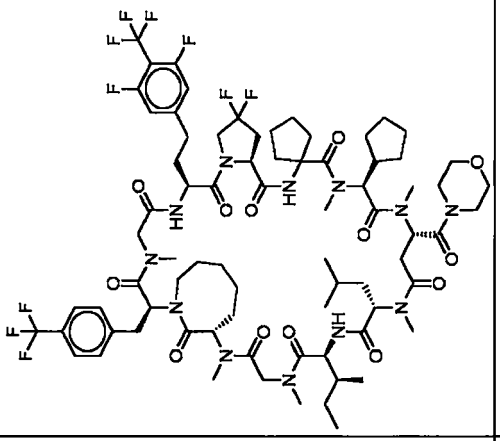
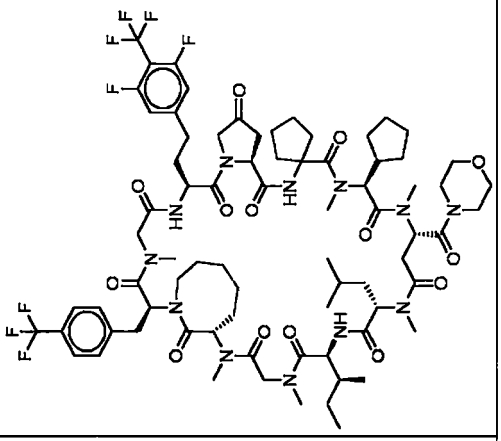
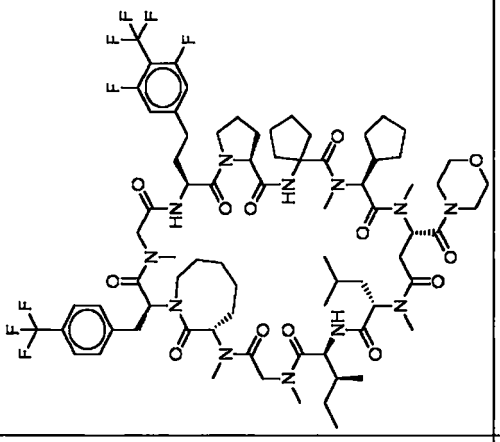
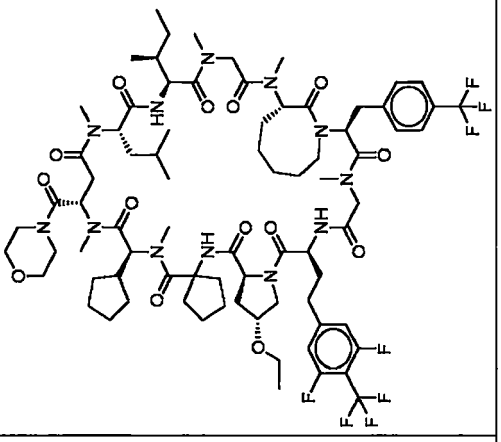
[3166]

 PP0 480	 PP0 483
 PP0 479	 PP0 481

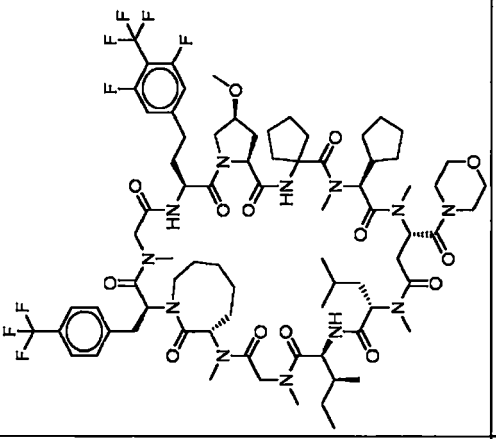
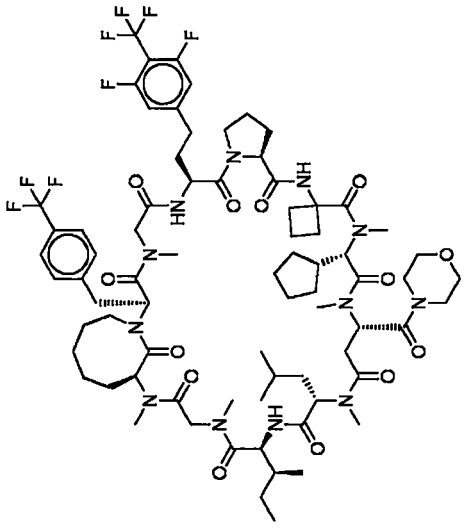
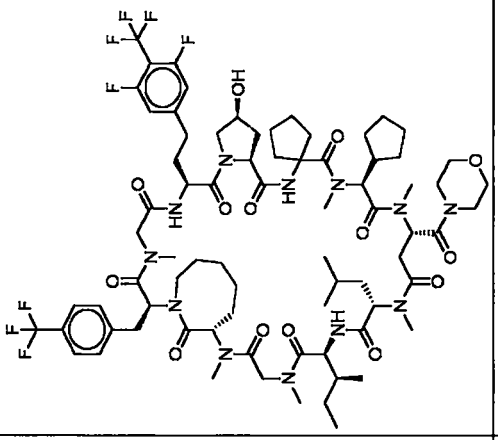
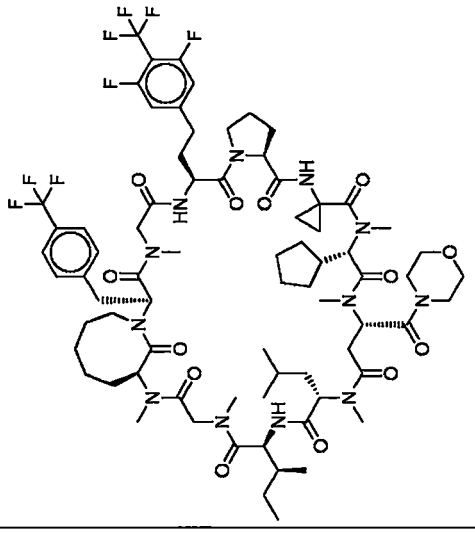
[3167]

	
PP0 485	PP0 488
	
PP0 484	PP0 487

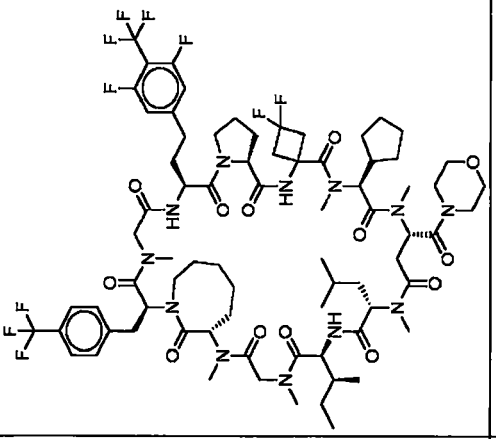
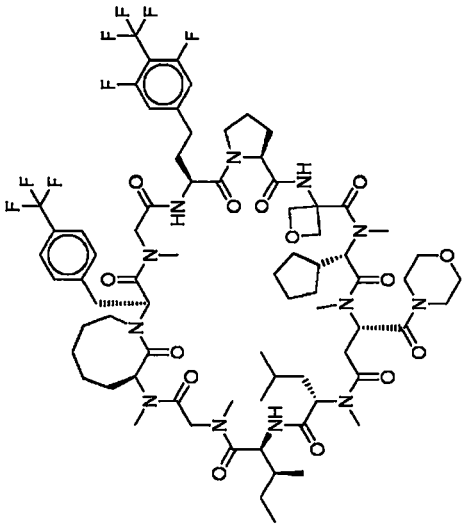
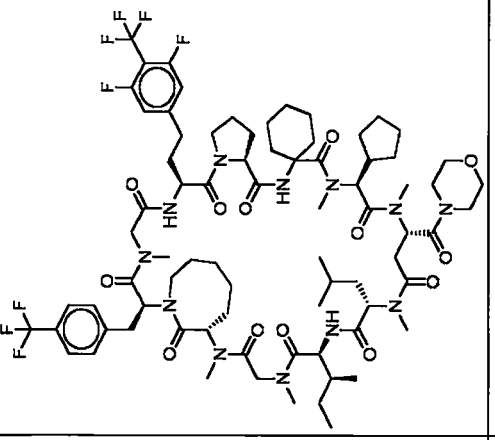
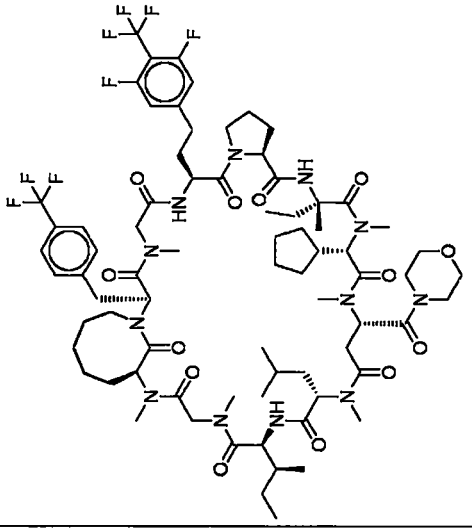
[3168]

 PP0 491	 PP0 493
 PP0 490	 PP0 492

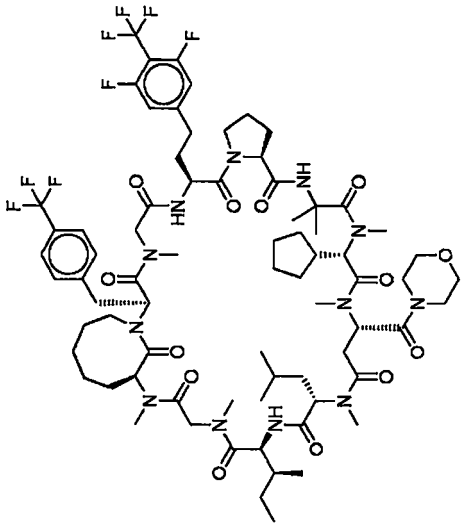
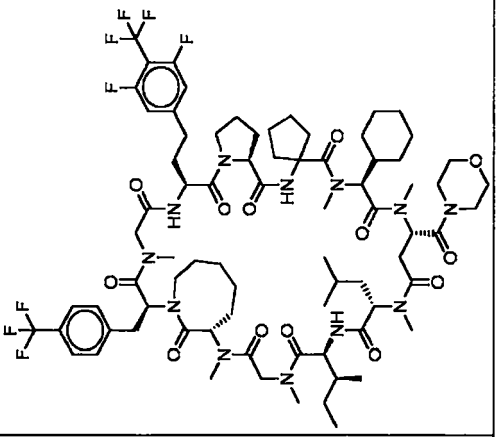
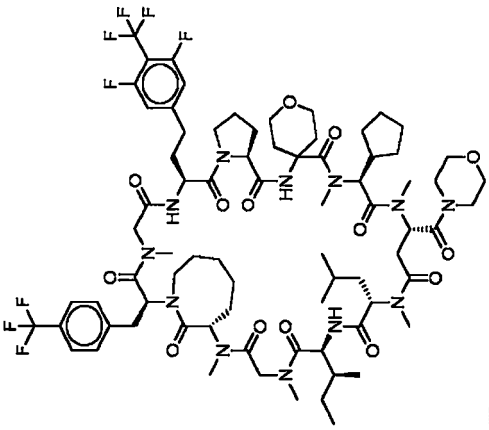
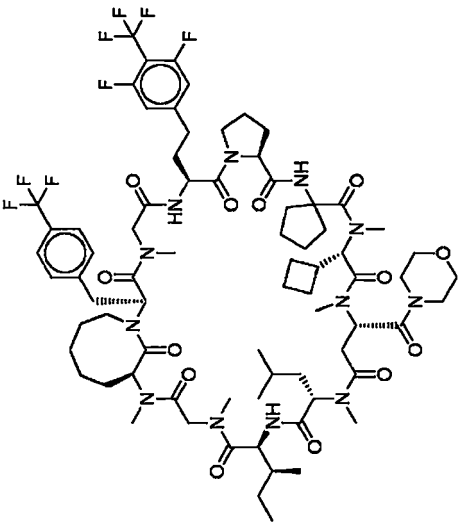
[3169]

 PP0 495	 PP0 497
 PP0 494	 PP0 496

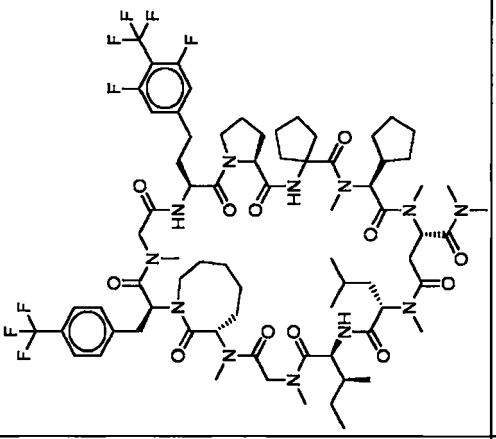
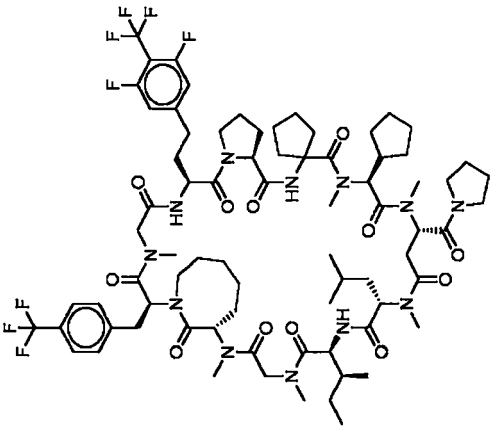
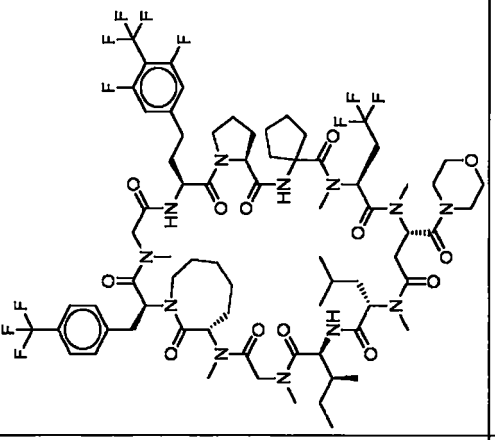
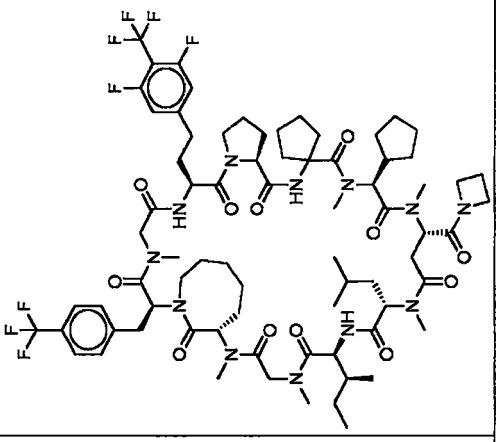
[3170]

 PP0 499	 PP0 501
 PP0 498	 PP0 500

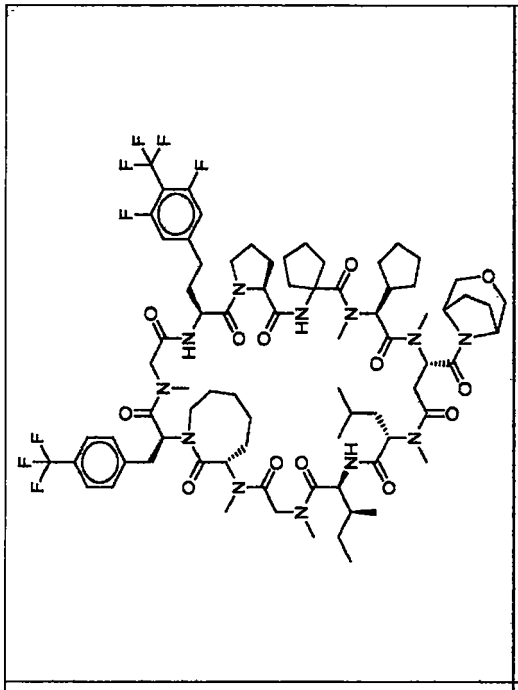
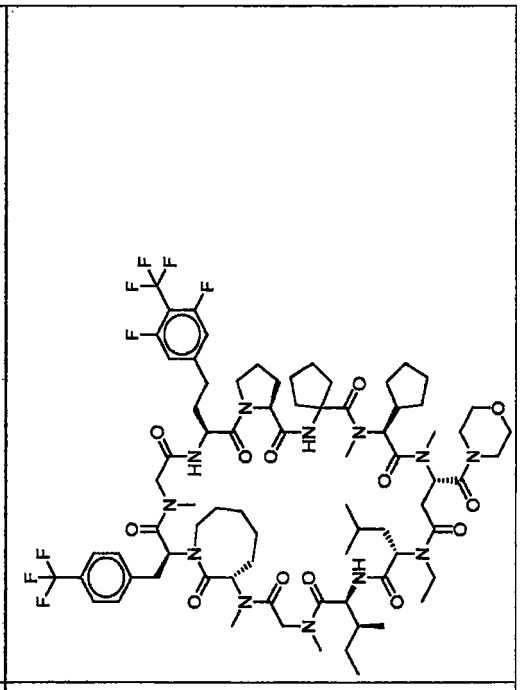
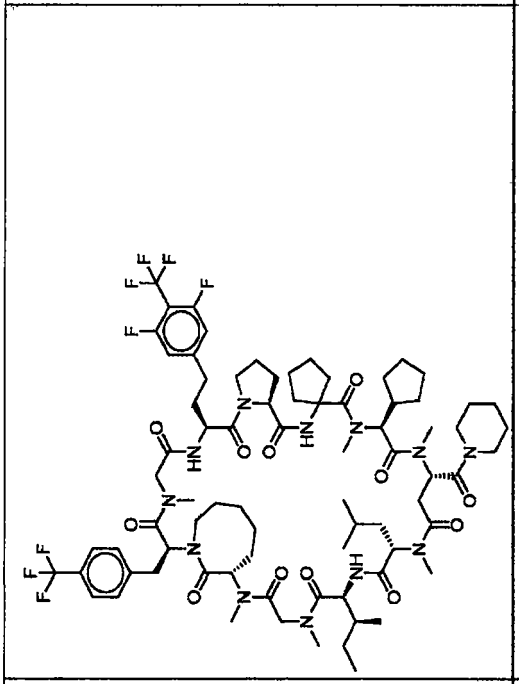
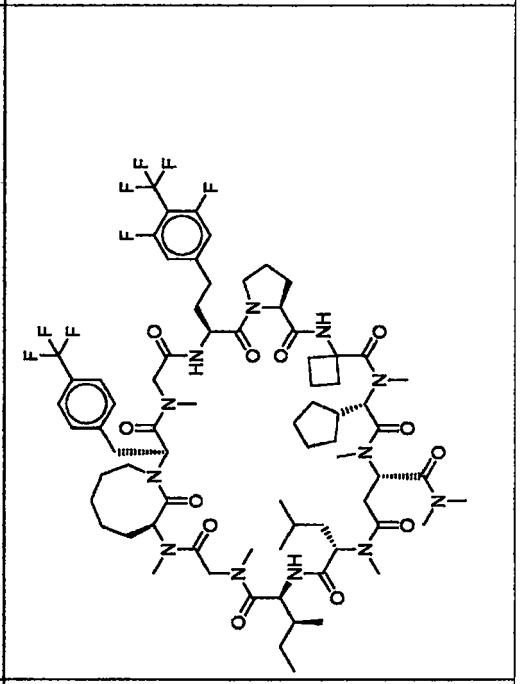
[3171]

	
PP0 503	PP0 505
	
PP0 502	PP0 504

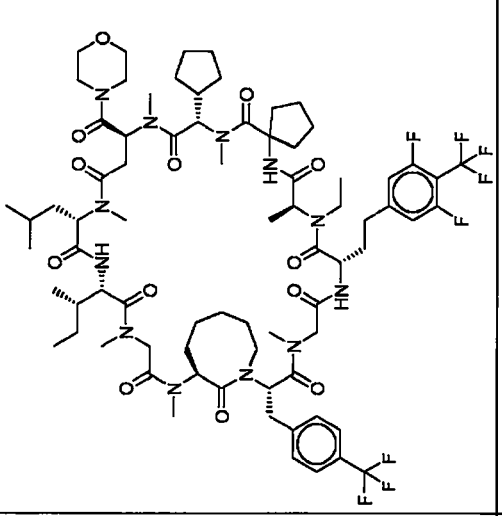
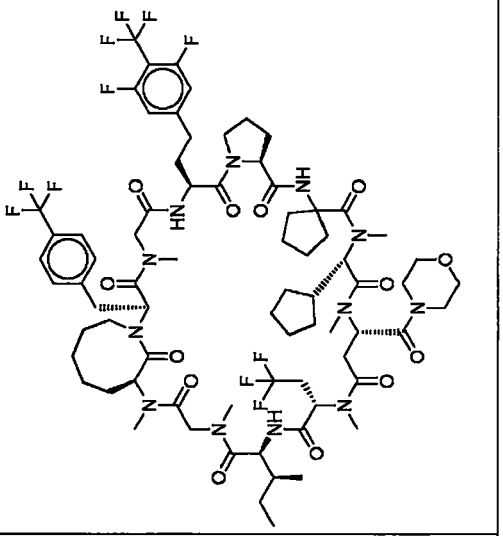
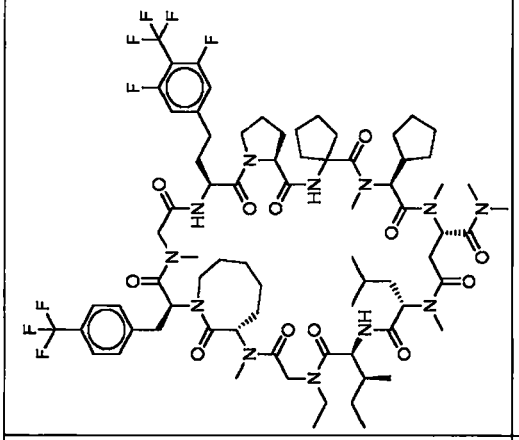
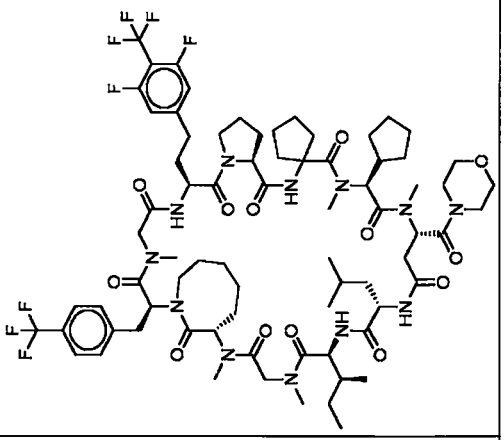
[3172]

 PP0 507	 PP0 509
 PP0 506	 PP0 508

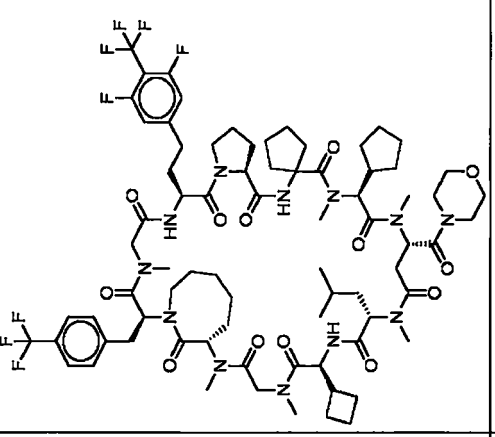
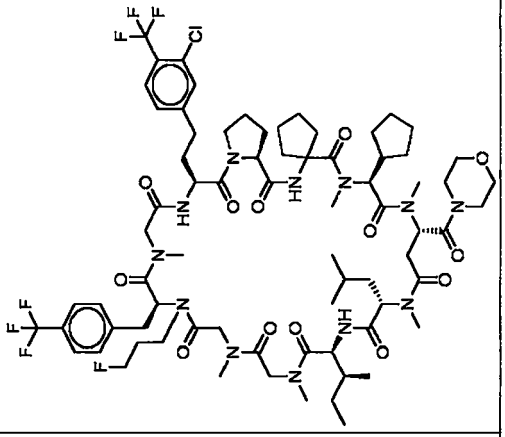
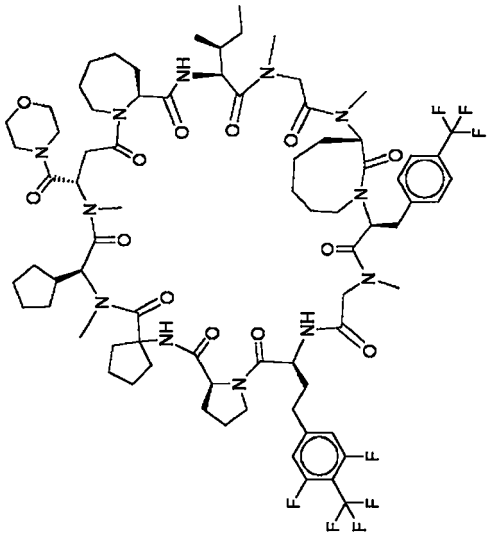
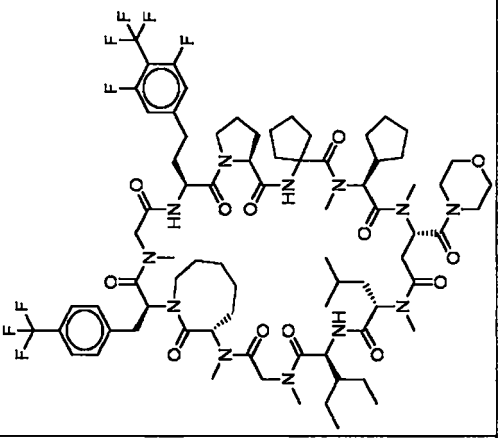
[3173]

	
PP0 511	PP0 513
	
PP0 510	PP0 512

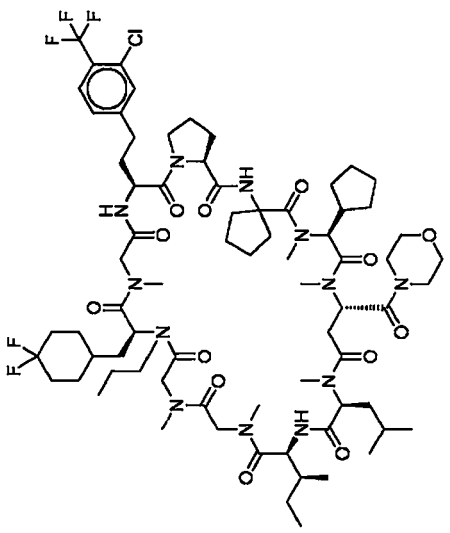
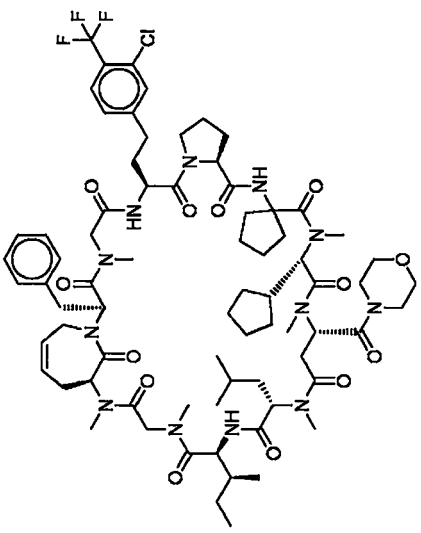
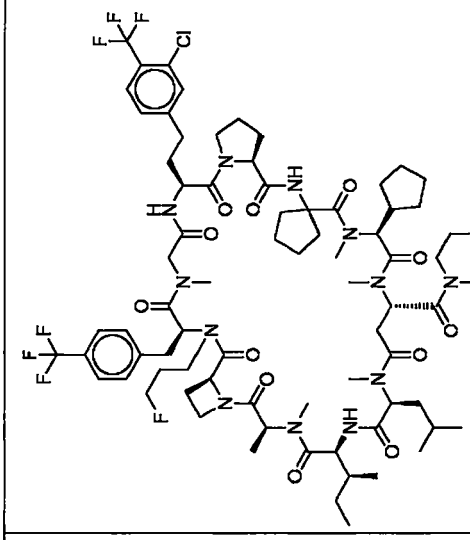
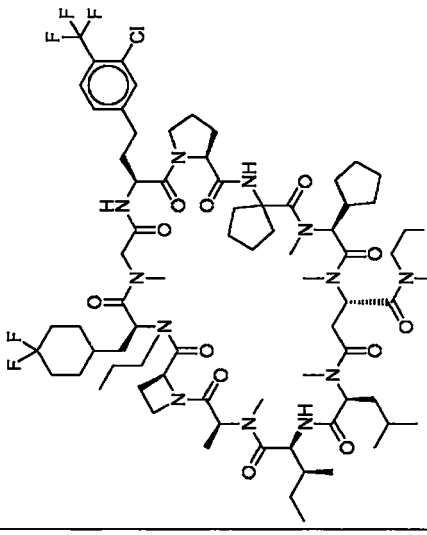
[3174]

 PP0 515	 PP0 520
 PP0 514	 PP0 516

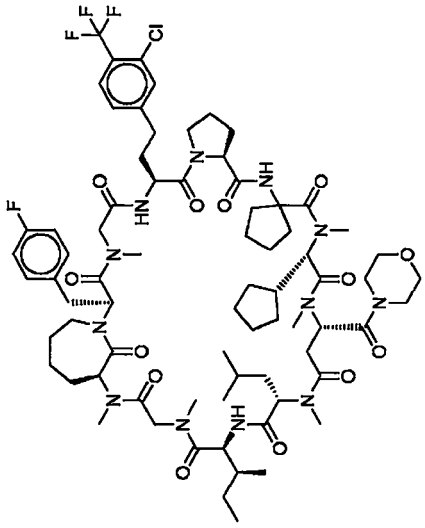
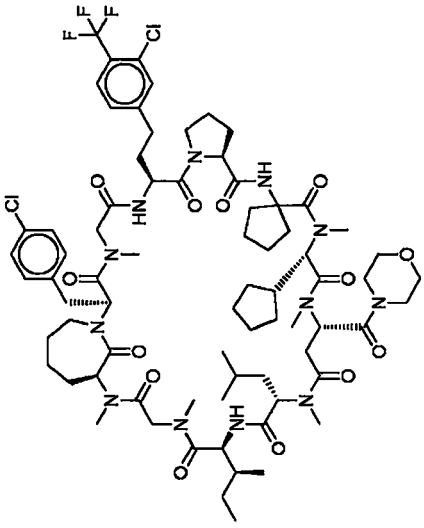
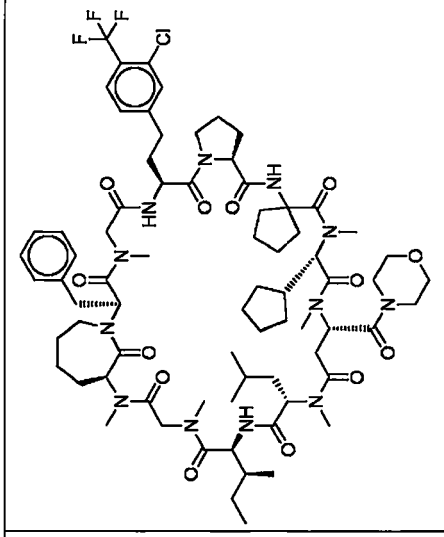
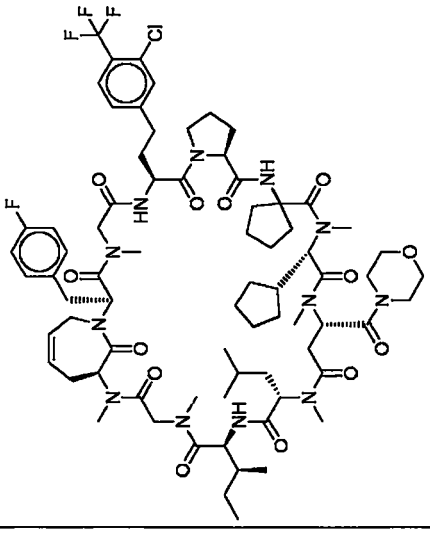
[3175]

	
PP0 522	PP0 524
	
PP0 521	PP0 523

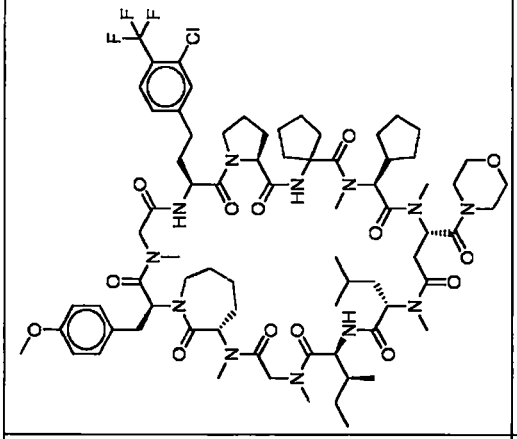
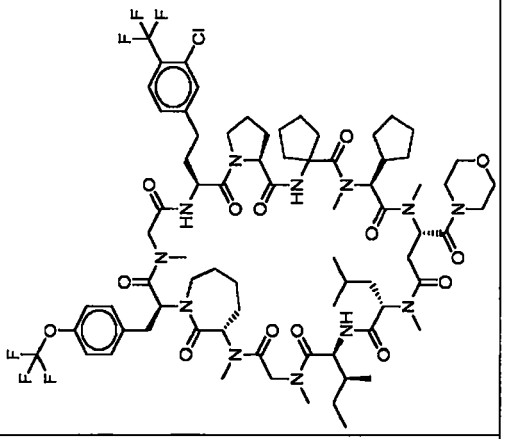
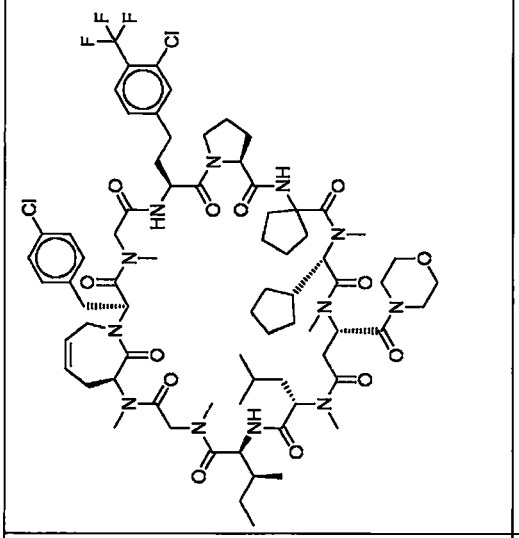
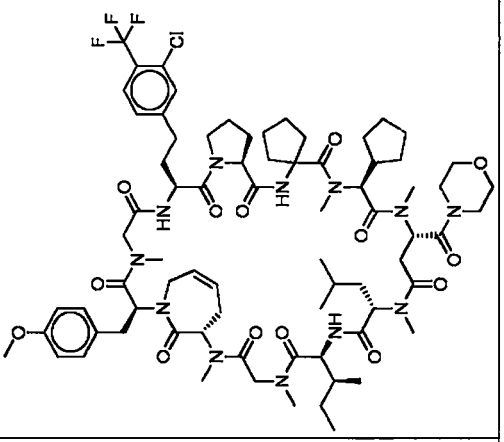
[3176]

	
PP0 526	PP0 528
	
PP0 525	PP0 527

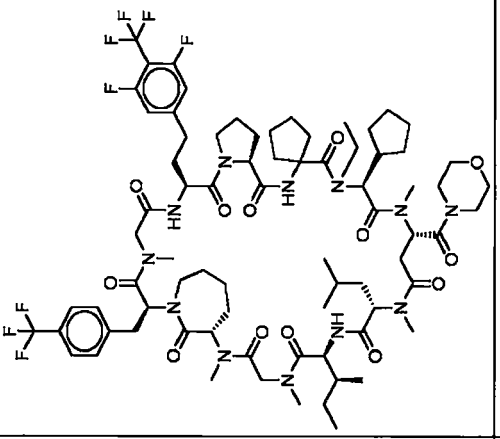
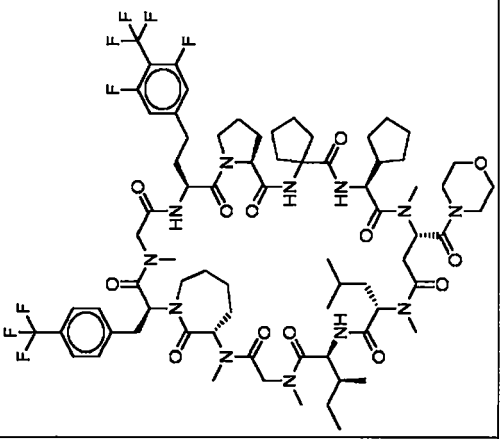
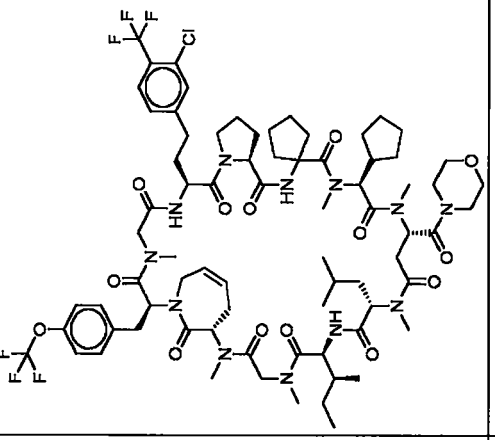
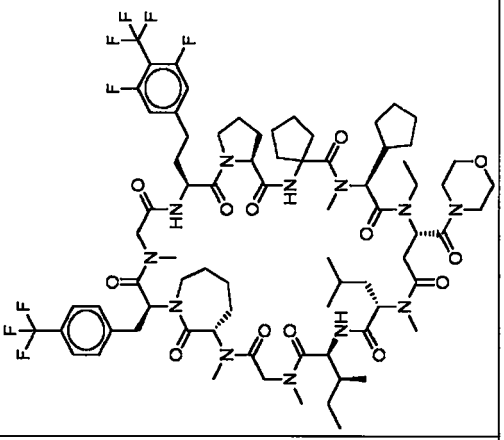
[3177]

	
PP0 530	PP0 532
	
PP0 529	PP0 531

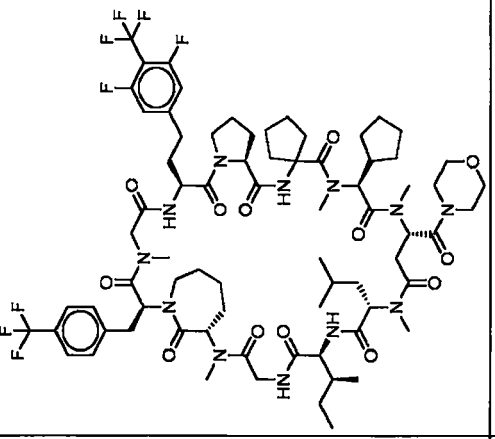
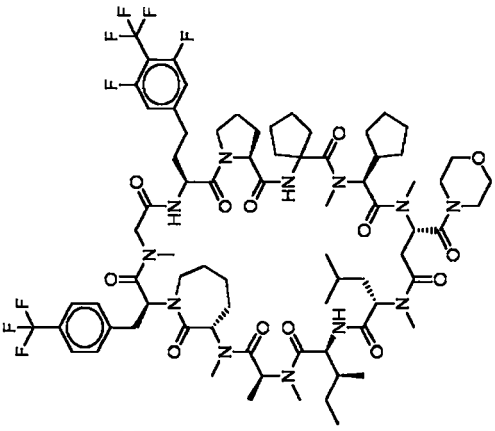
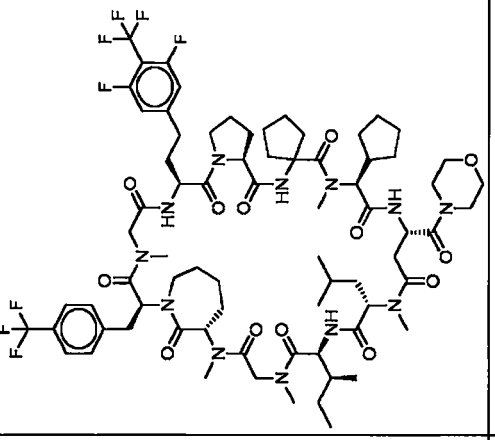
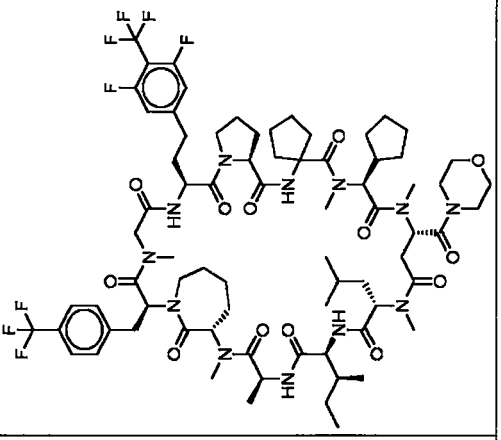
[3178]

 PP0 534	 PP0 536
 PP0 533	 PP0 535

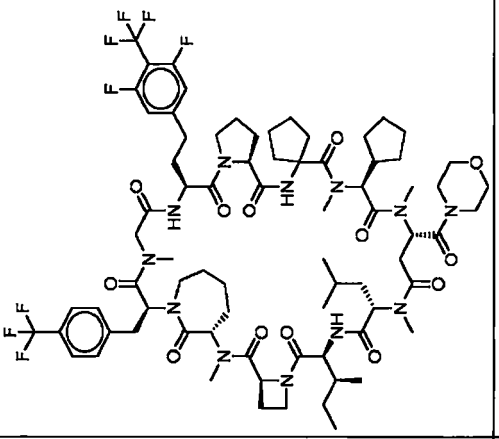
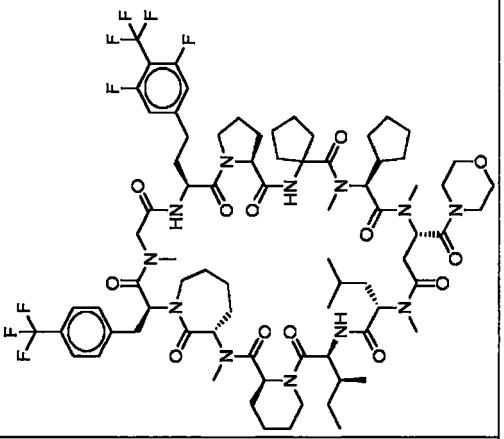
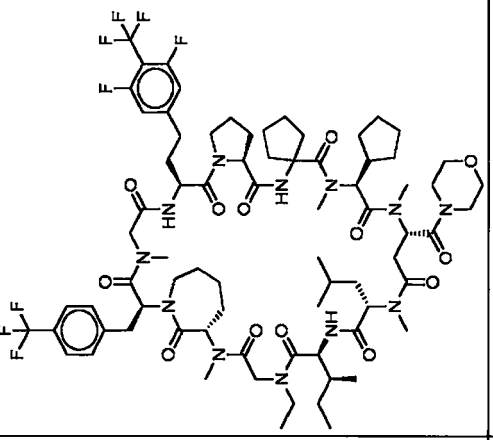
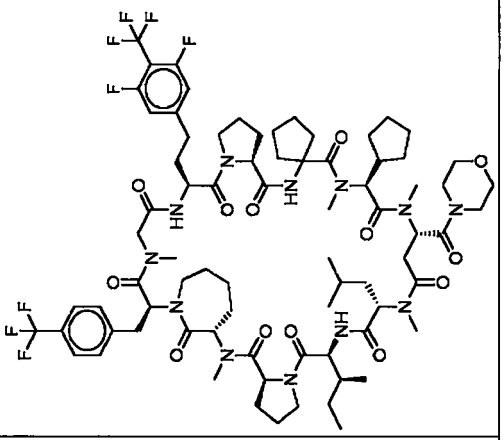
[3179]

 PP0 538	 PP0 540
 PP0 537	 PP0 539

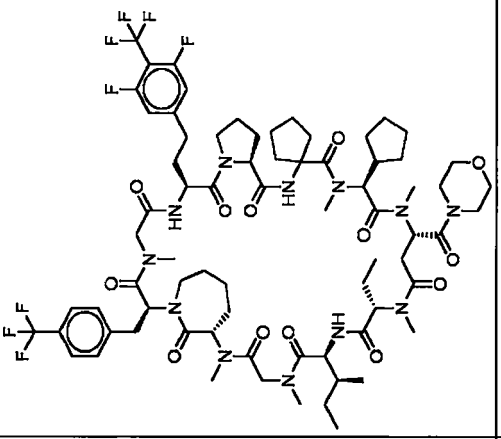
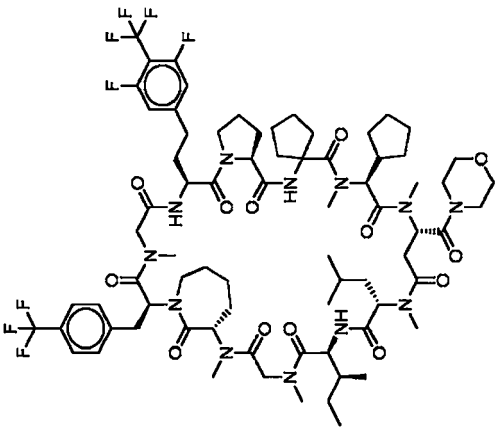
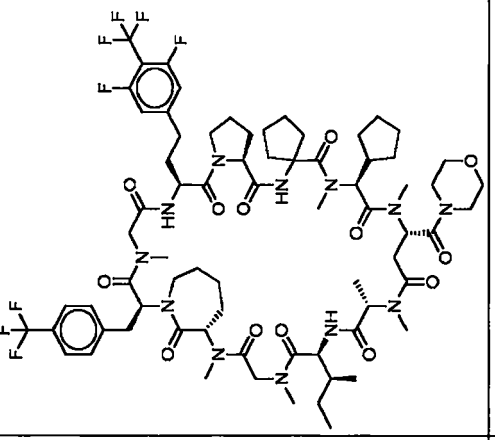
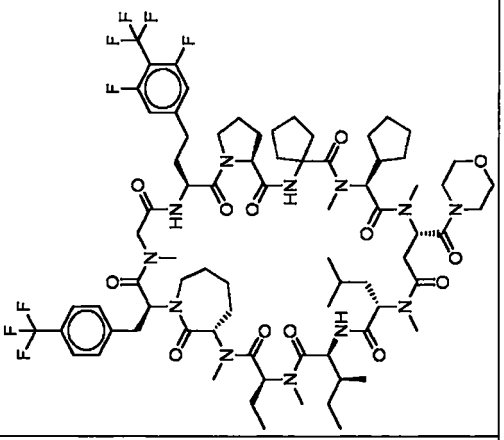
[3180]

 PP0 542	 PP0 544
 PP0 541	 PP0 543

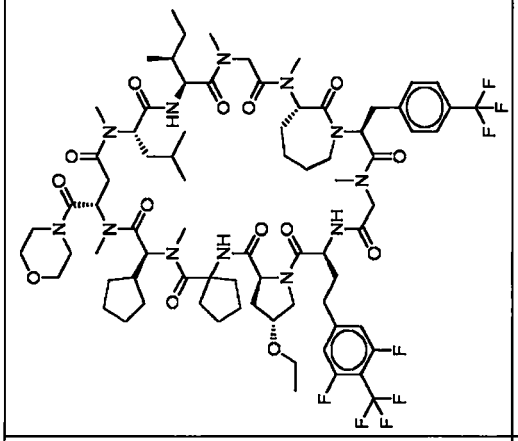
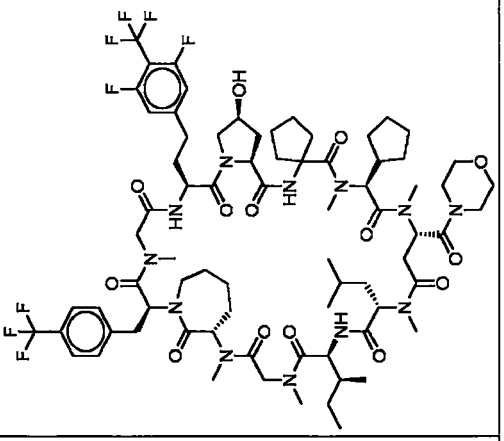
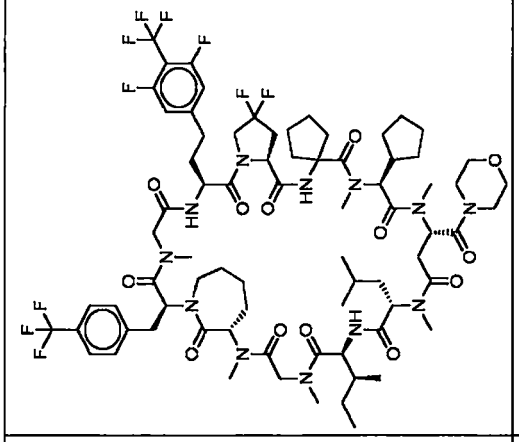
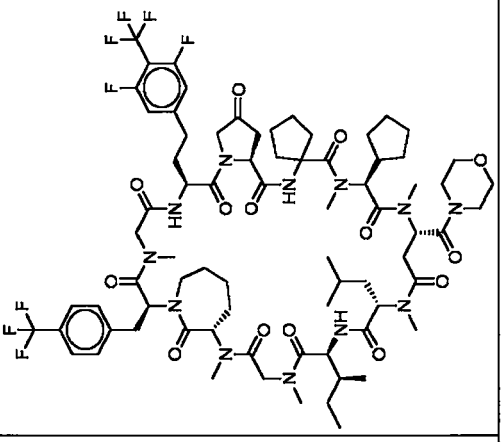
[3181]

 PP0 546	 PP0 548
 PP0 545	 PP0 547

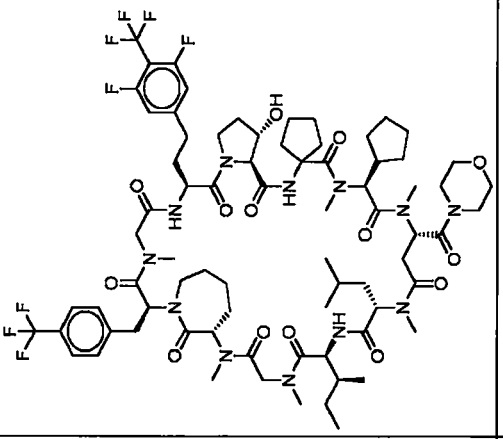
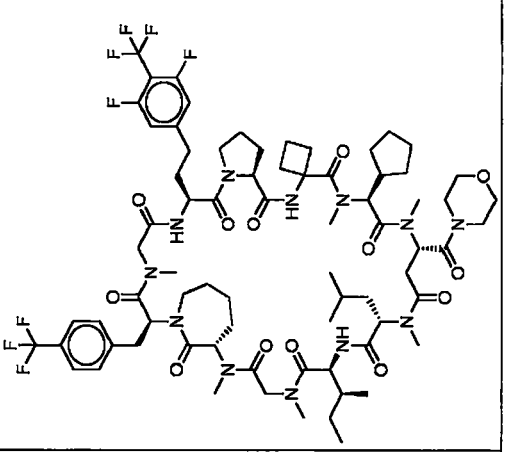
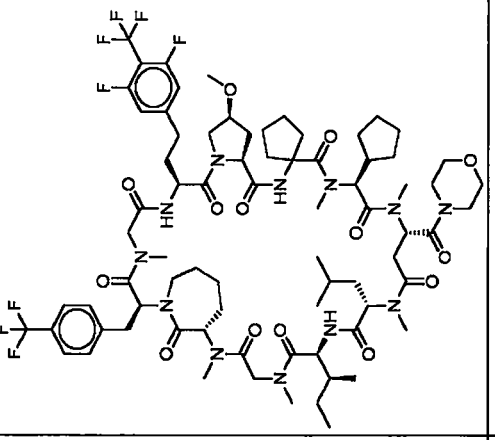
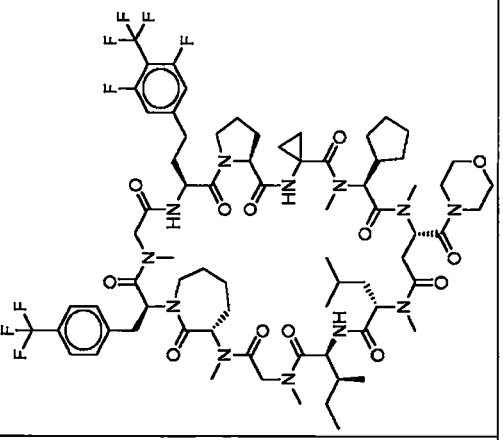
[3182]

 PP0 550	 PP0 552
 PP0 549	 PP0 551

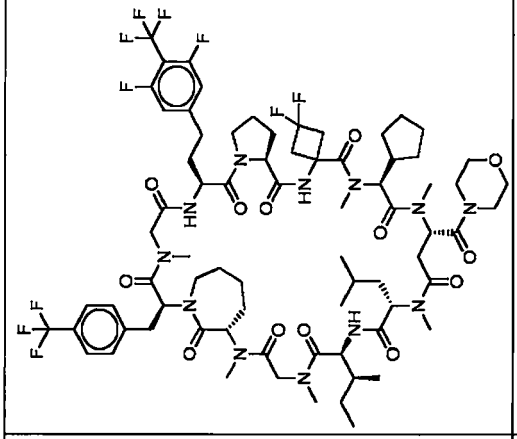
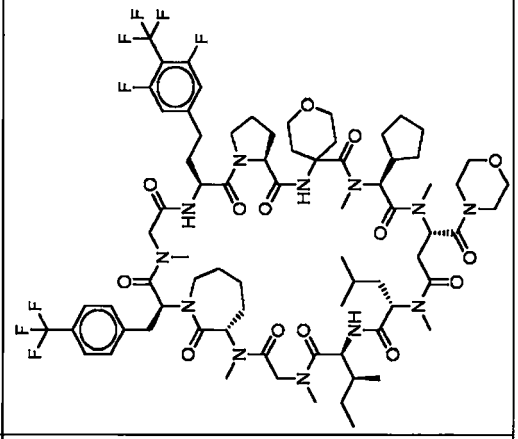
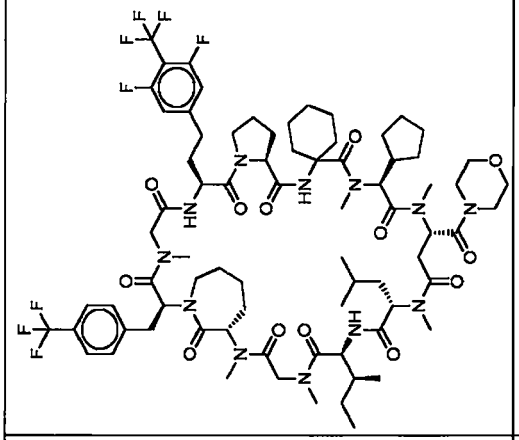
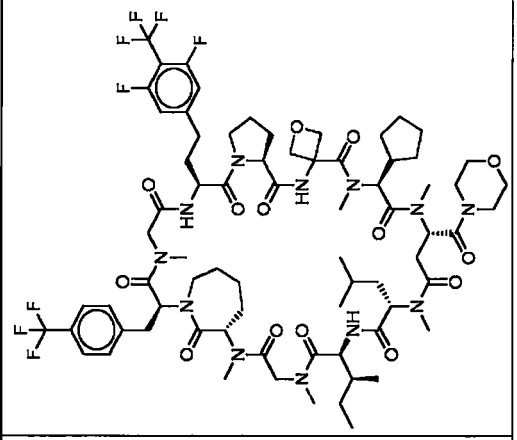
[3183]

	
PP0 554	PP0 556
	
PP0 553	PP0 555

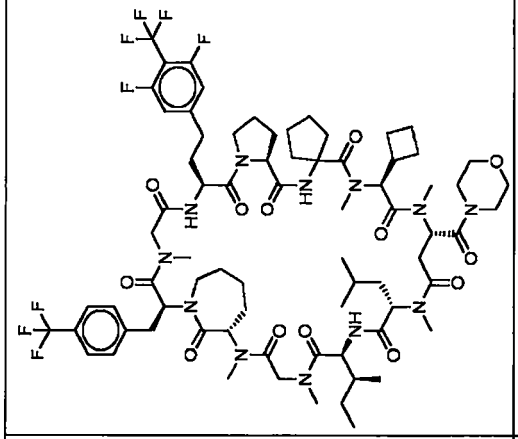
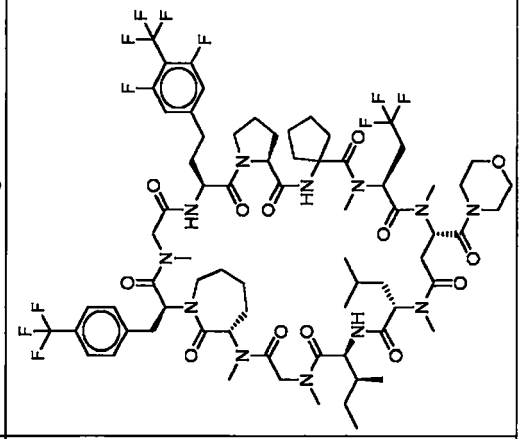
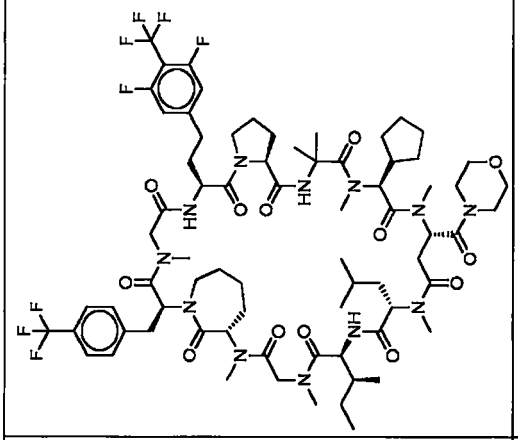
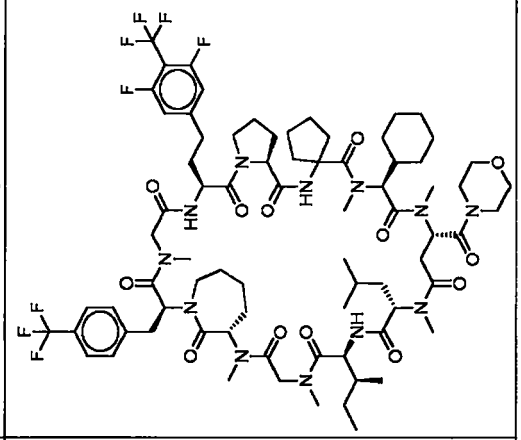
[3184]

	
PP0 558	PP0 560
	
PP0 557	PP0 559

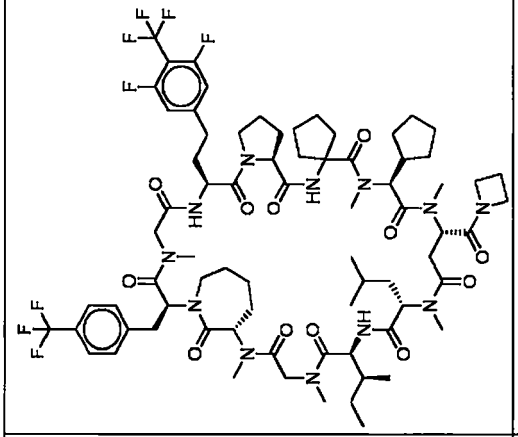
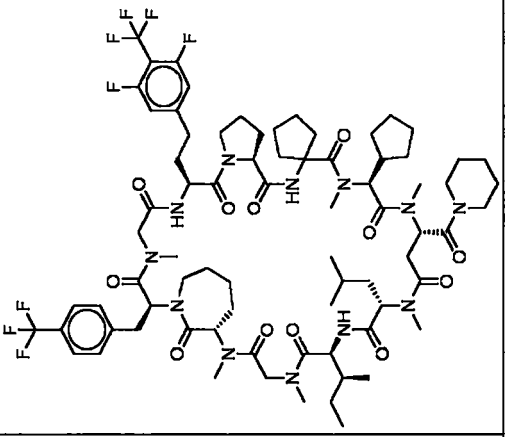
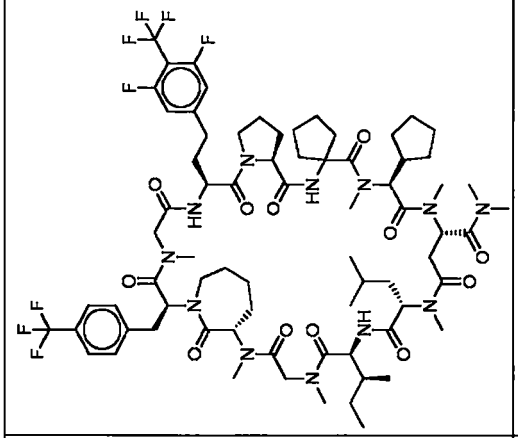
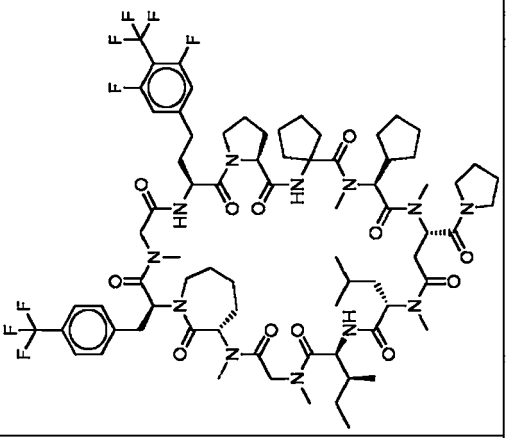
[3185]

 PP0 562	 PP0 564
 PP0 561	 PP0 563

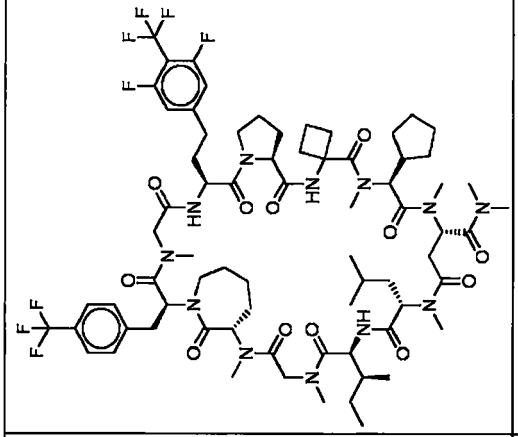
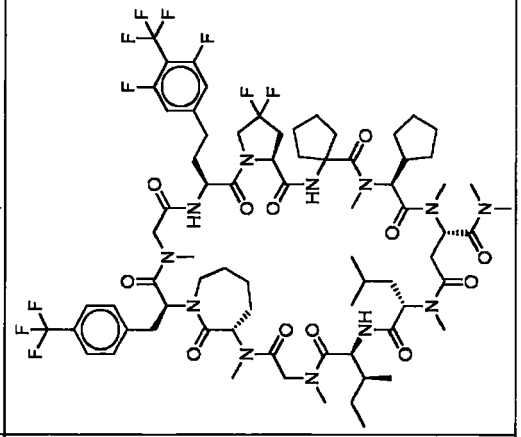
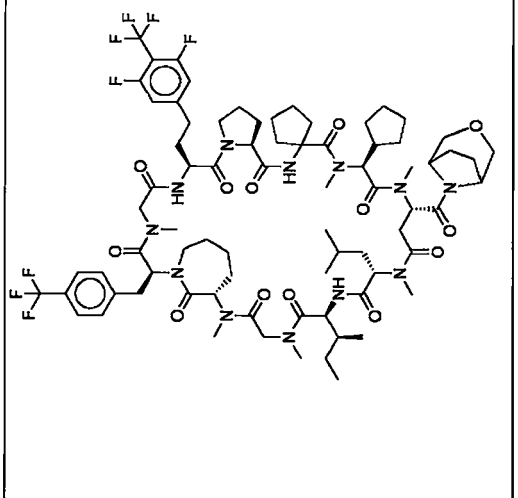
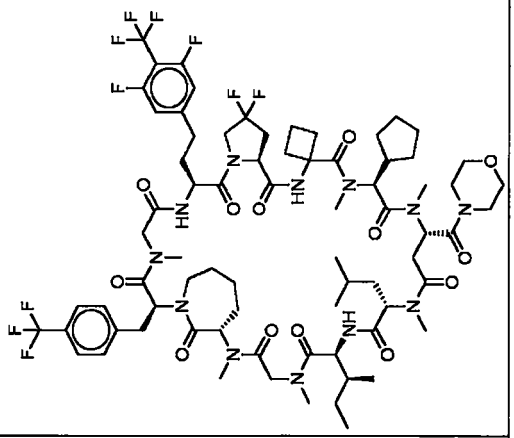
[3186]

	
PP0 566	PP0 568
	
PP0 565	PP0 567

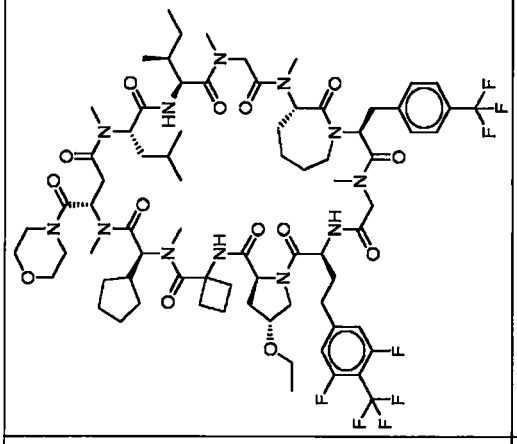
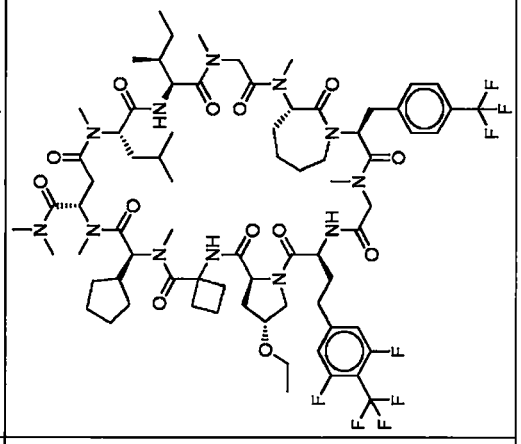
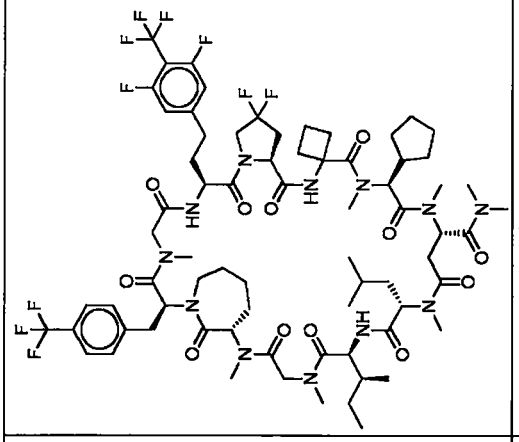
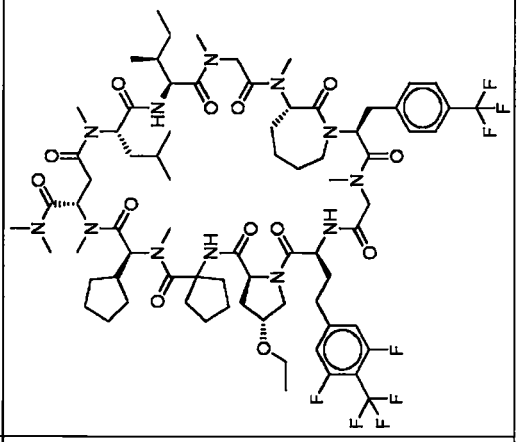
[3187]

 PP0 570	 PP0 572
 PP0 569	 PP0 571

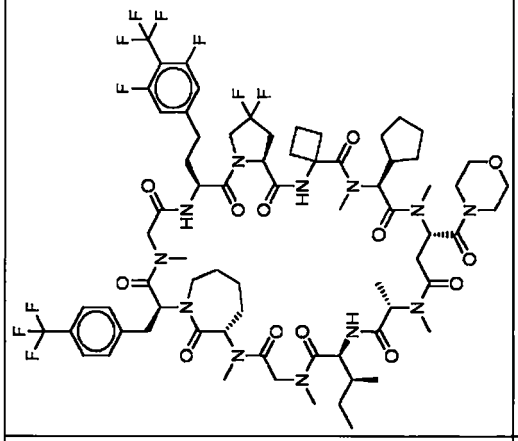
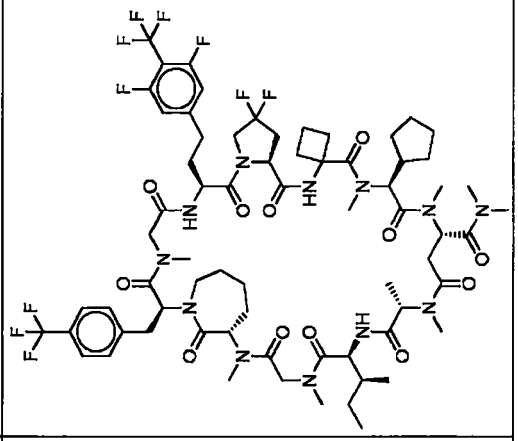
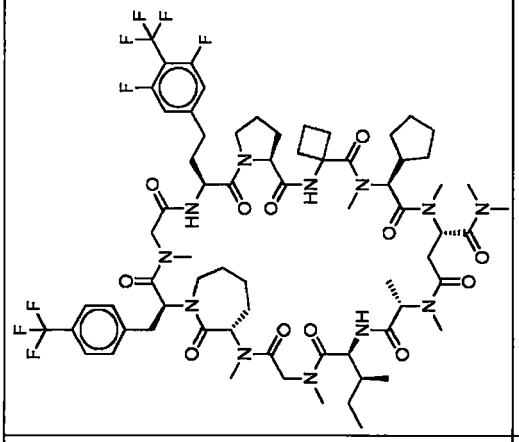
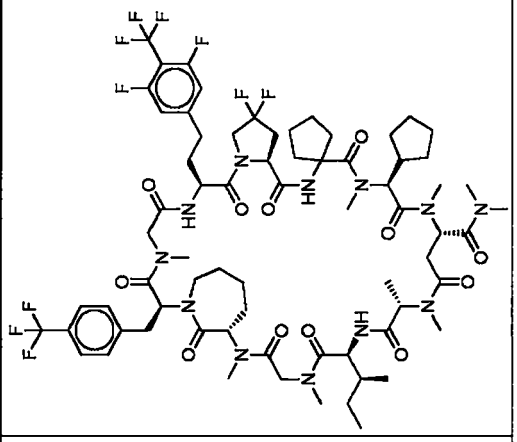
[3188]

 PP0 574	 PP0 576
 PP0 573	 PP0 575

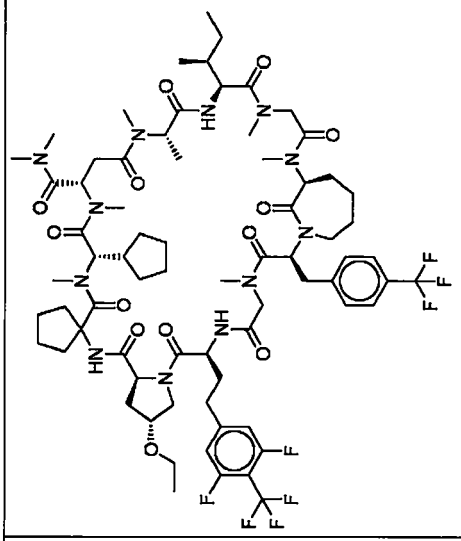
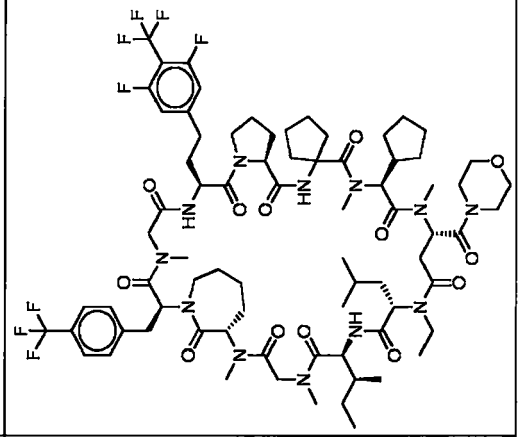
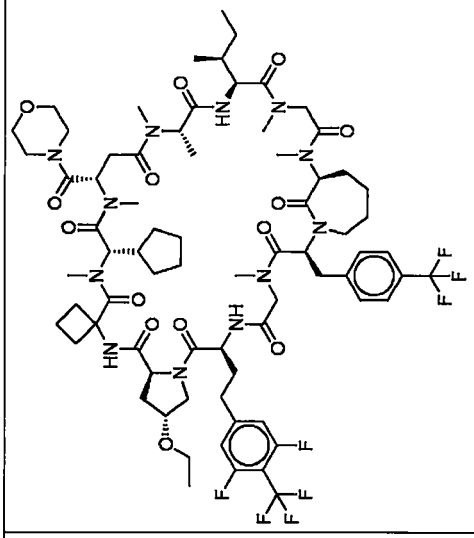
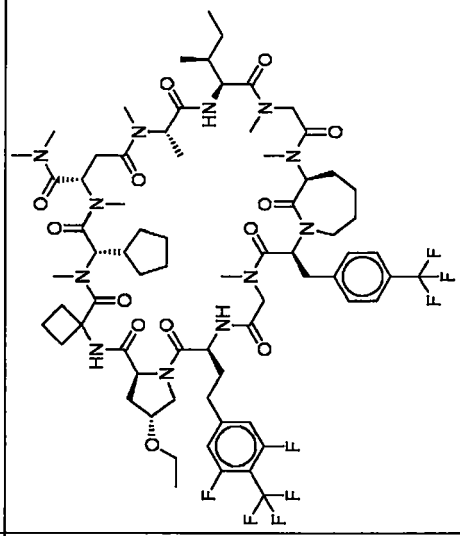
[3189]

 PP0 578	 PP0 580
 PP0 577	 PP0 579

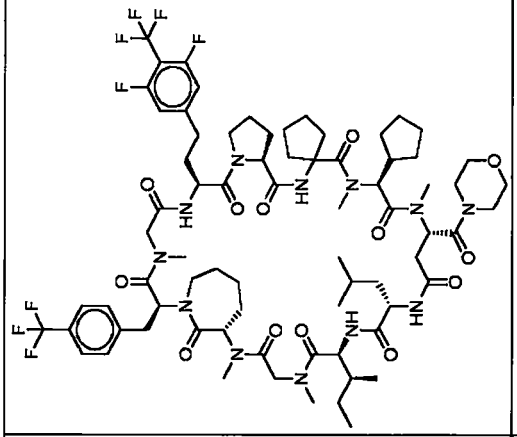
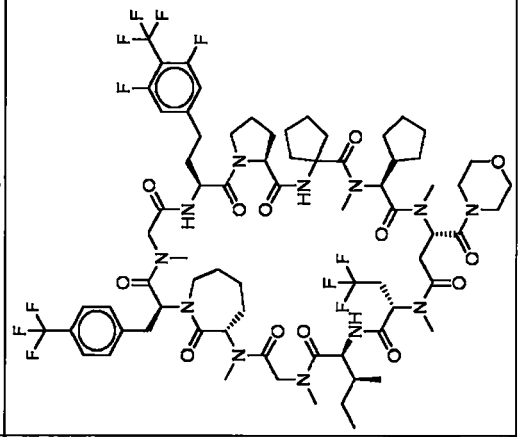
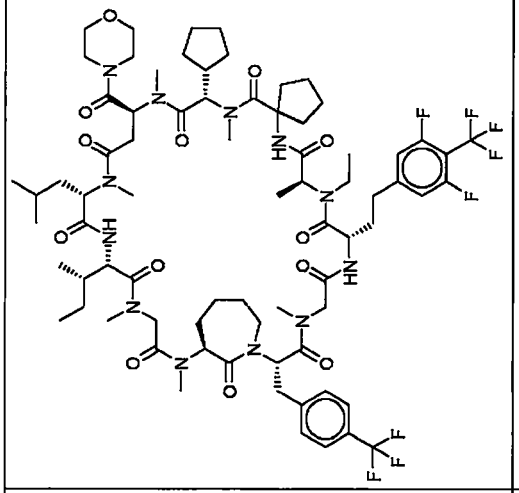
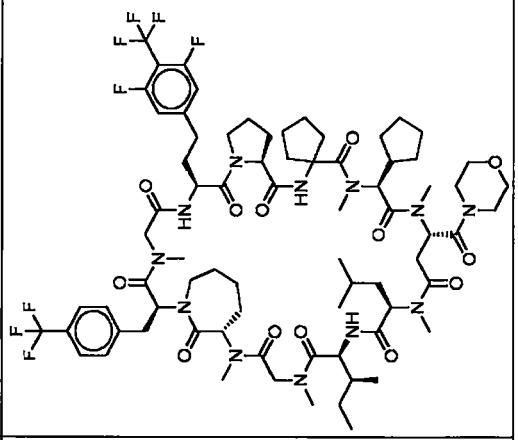
[3190]

 PP0 582	 PP0 584
 PP0 581	 PP0 583

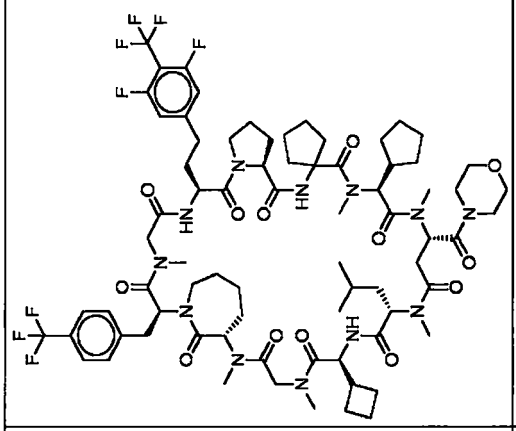
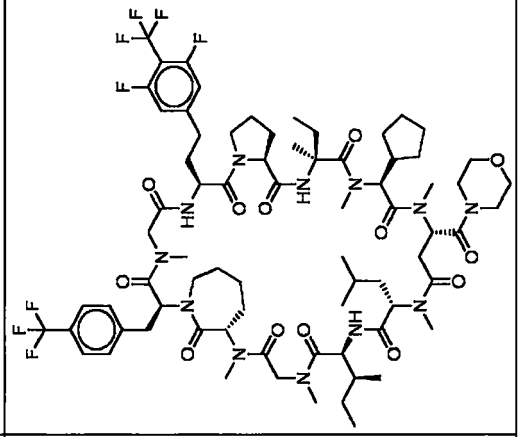
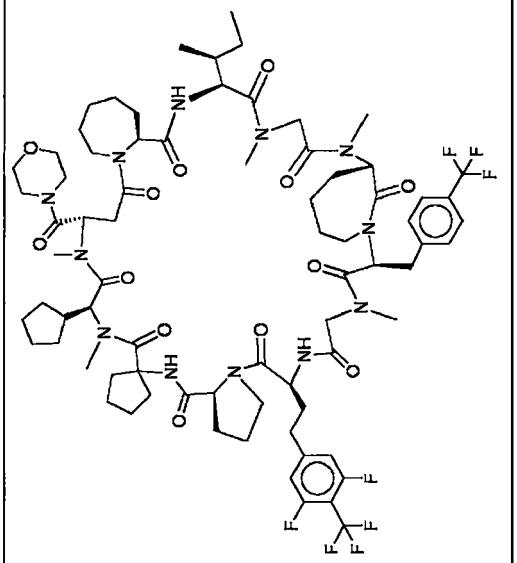
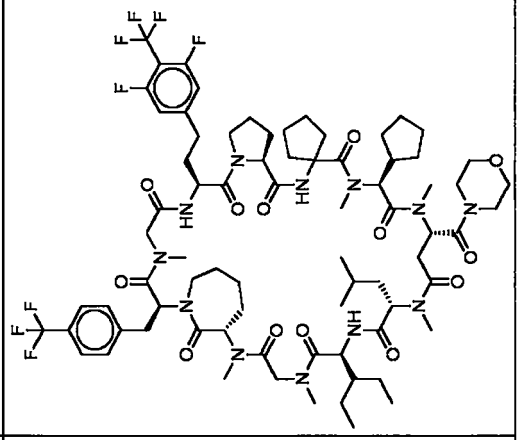
[3191]

 PP0 586	 PP0 588
 PP0 585	 PP0 587

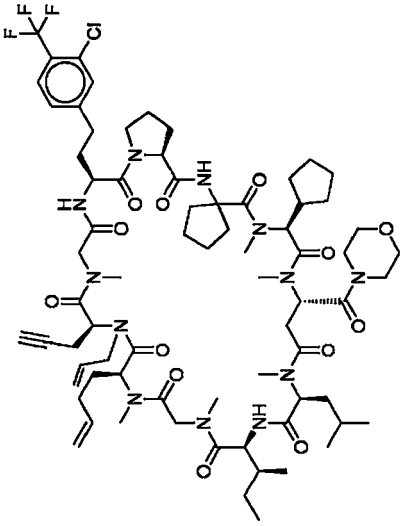
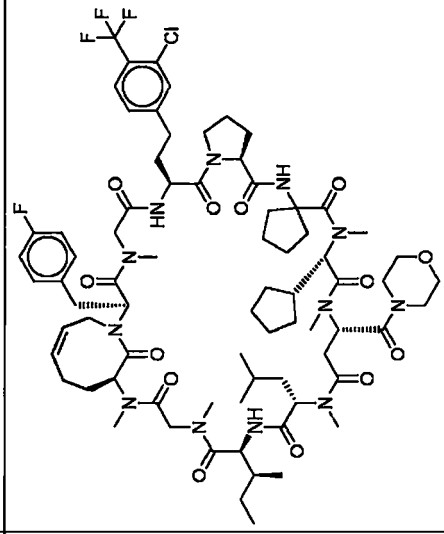
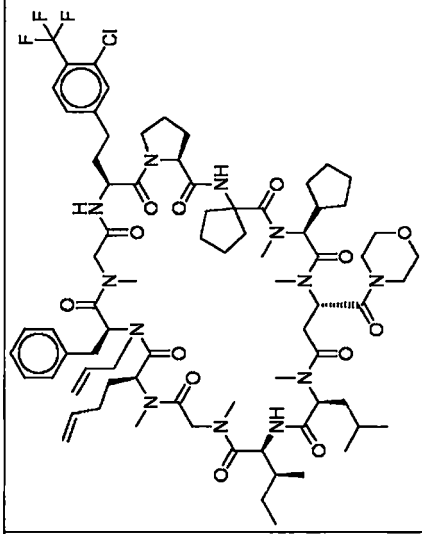
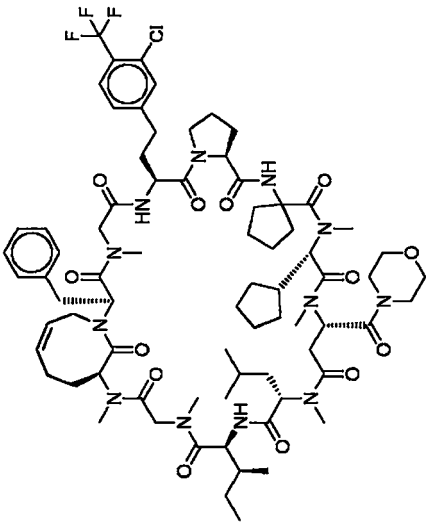
[3192]

	
PP0 590	PP0 594
	
PP0 589	PP0 591

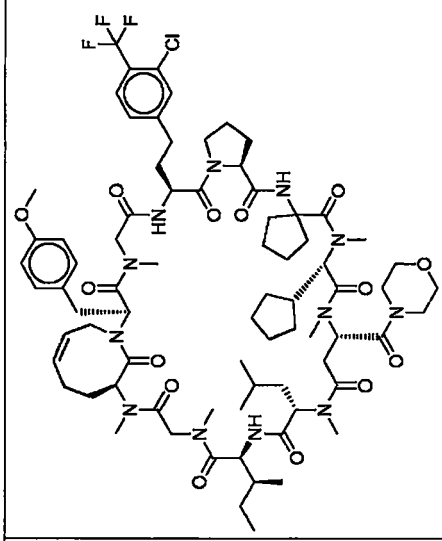
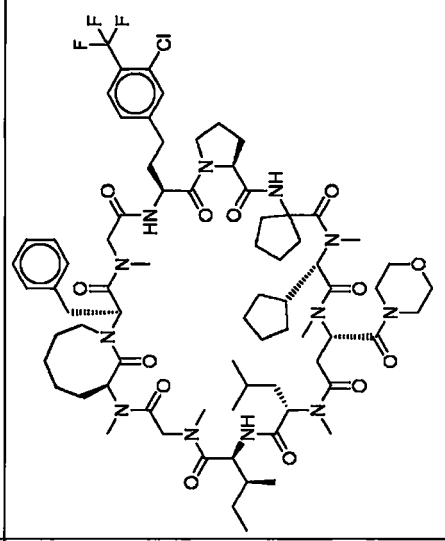
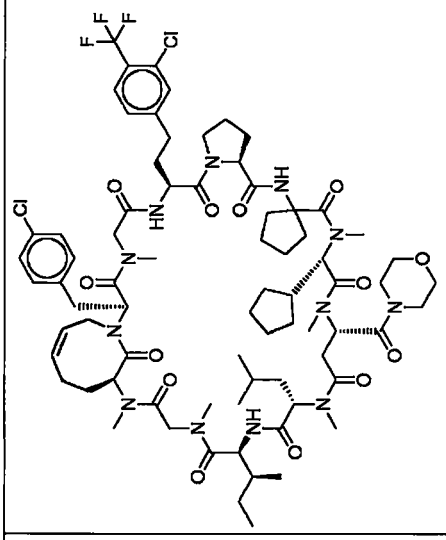
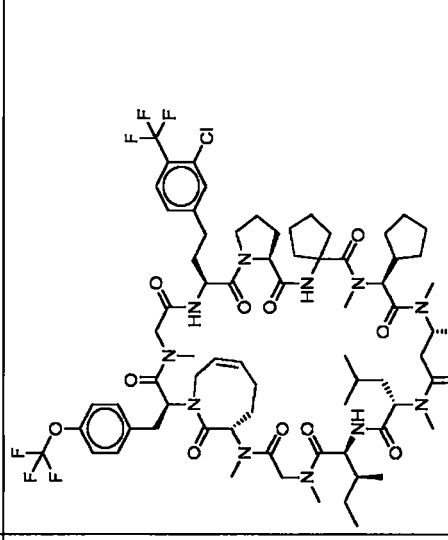
[3193]

	
PP0 596	PP0 598
	
PP0 595	PP0 597

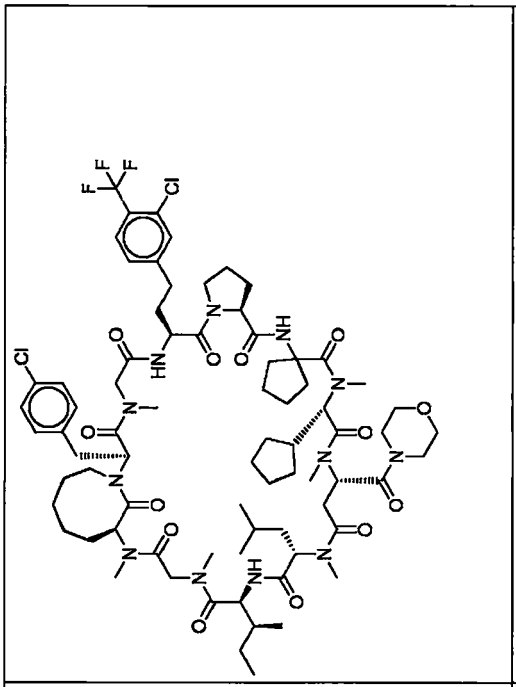
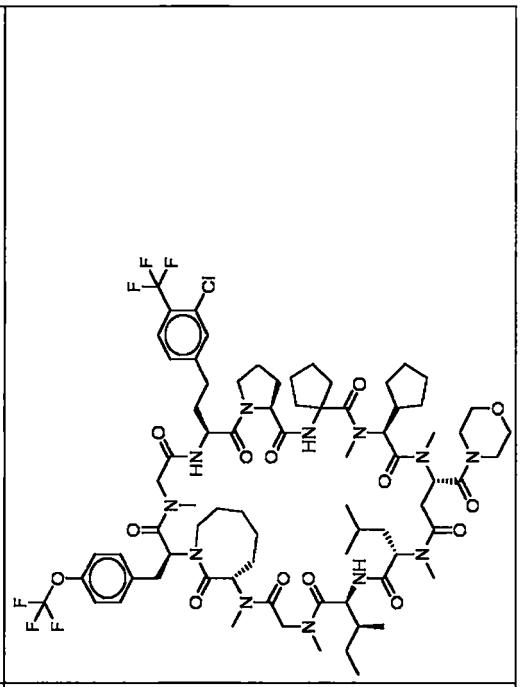
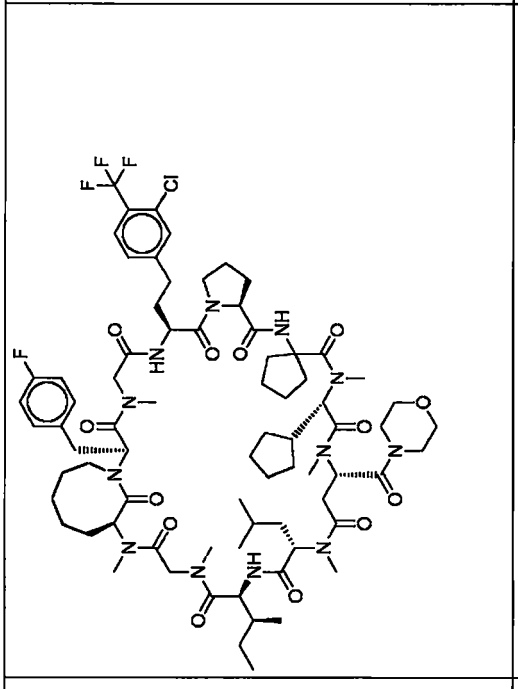
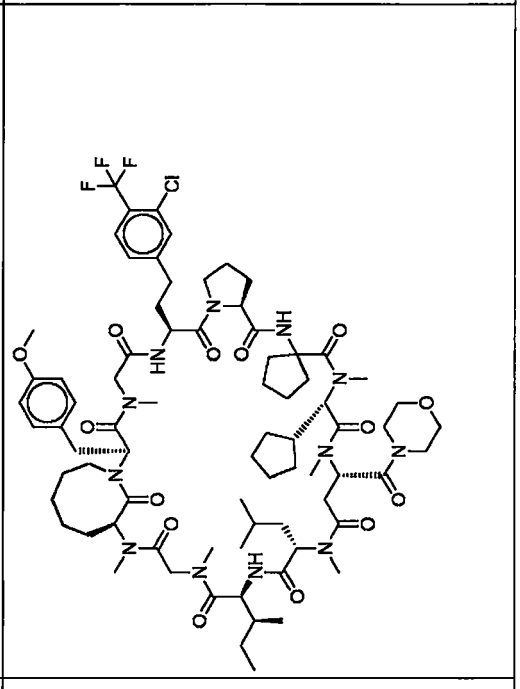
[3194]

	
PP0 605	PP0 607
	
PP0 599	PP0 606

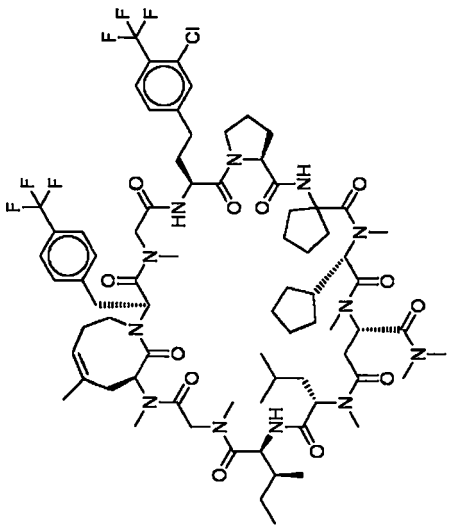
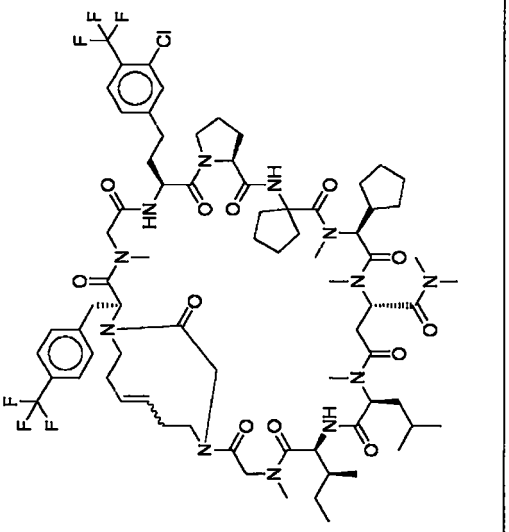
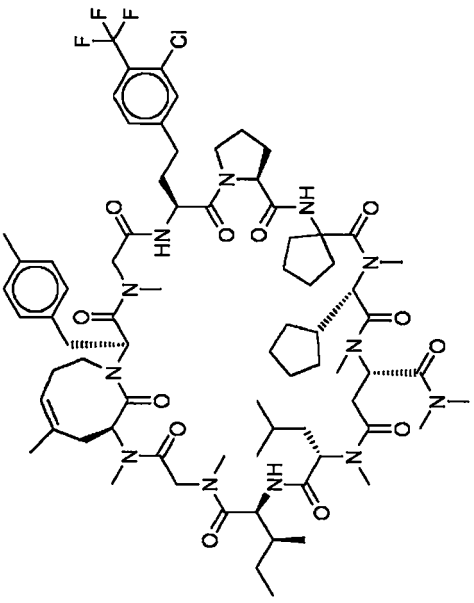
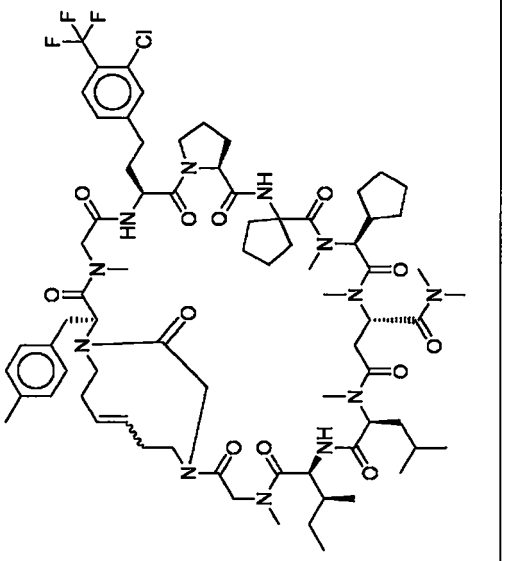
[3195]

	
PP0 609	PP0 611
	
PP0 608	PP0 610

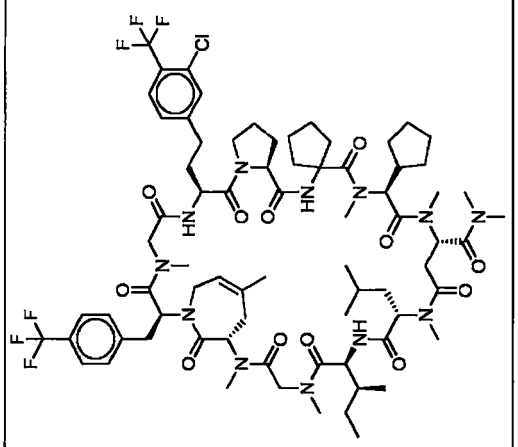
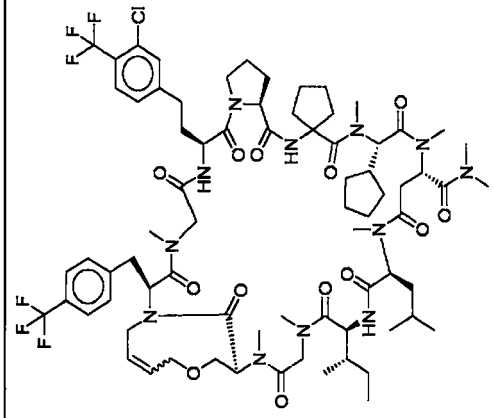
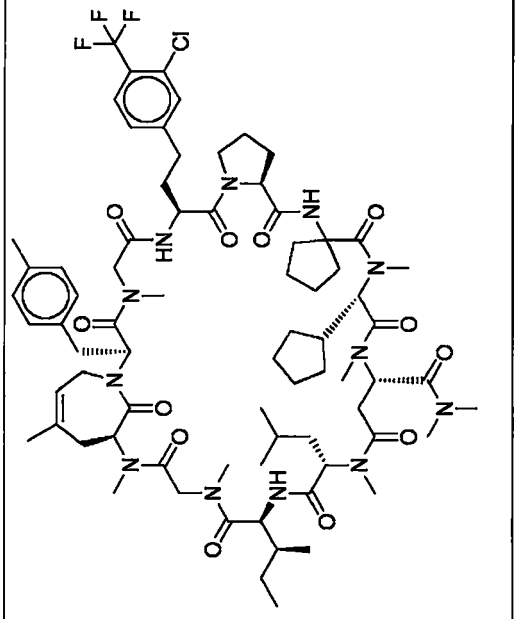
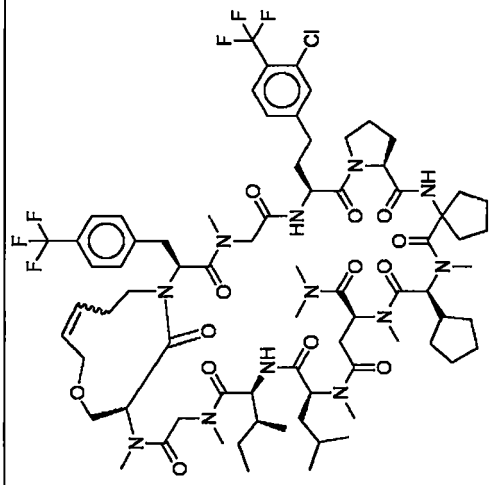
[3196]

	
PP0 613	PP0 615
	
PP0 612	PP0 614

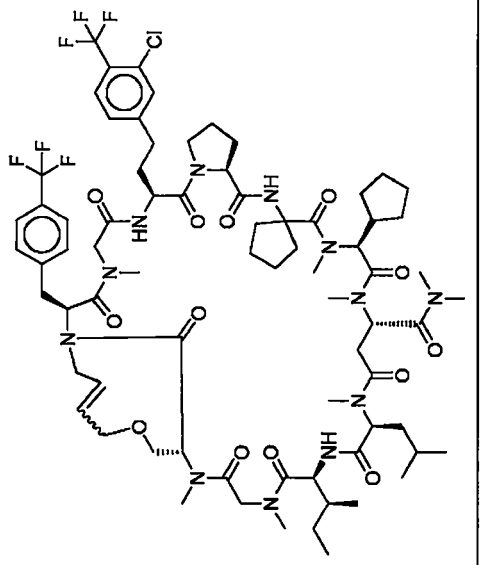
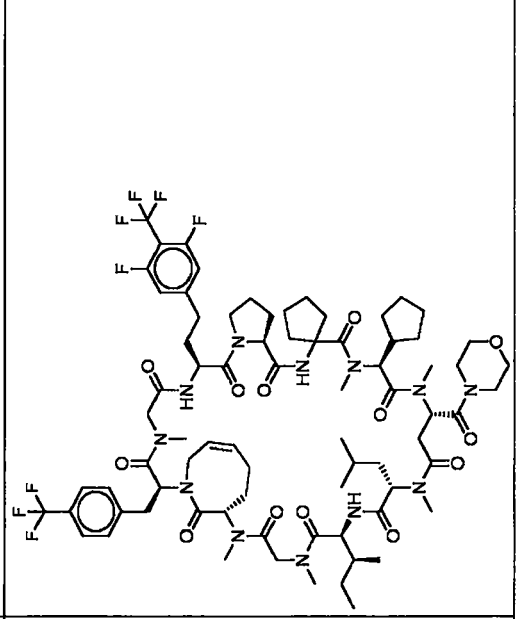
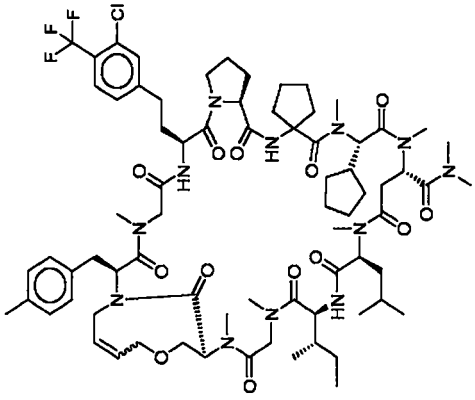
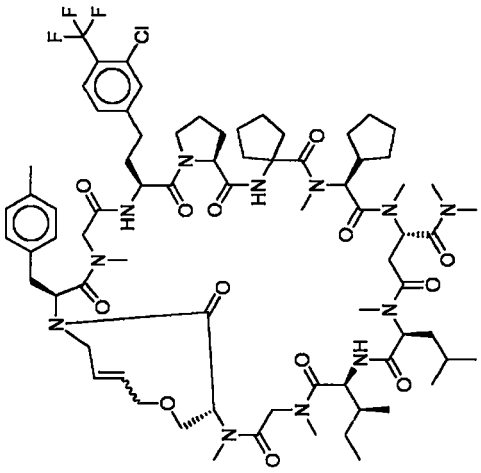
[3197]

	
PP0 617	PP0 619
	
PP0 616	PP0 618

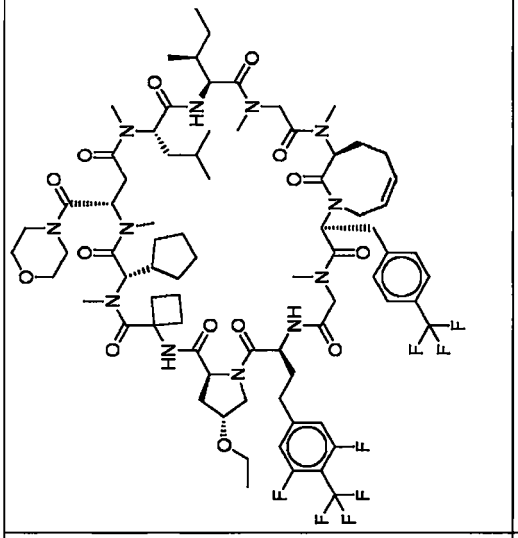
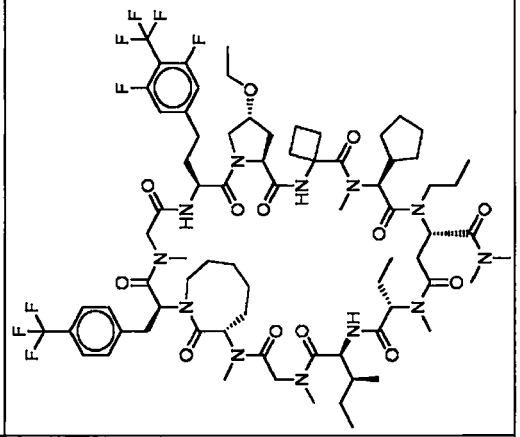
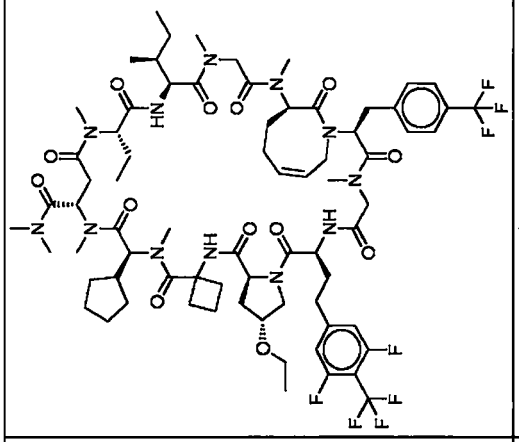
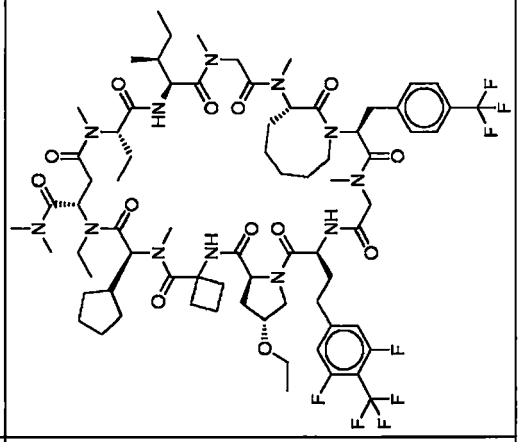
[3198]

	
PP0 621	PP0 626
	
PP0 620	PP0 622

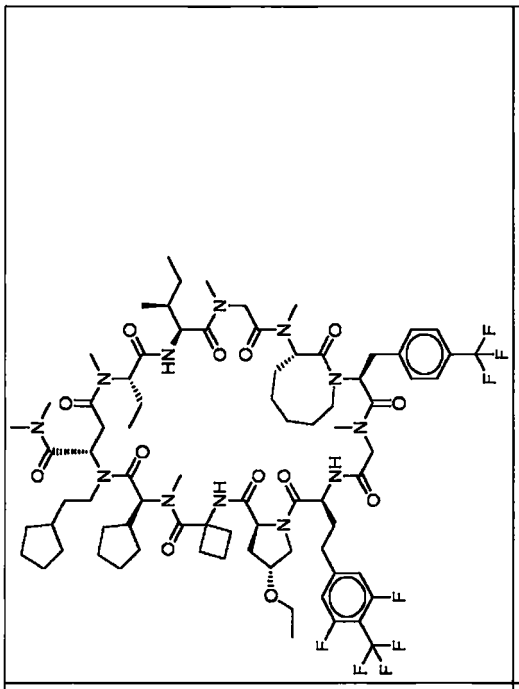
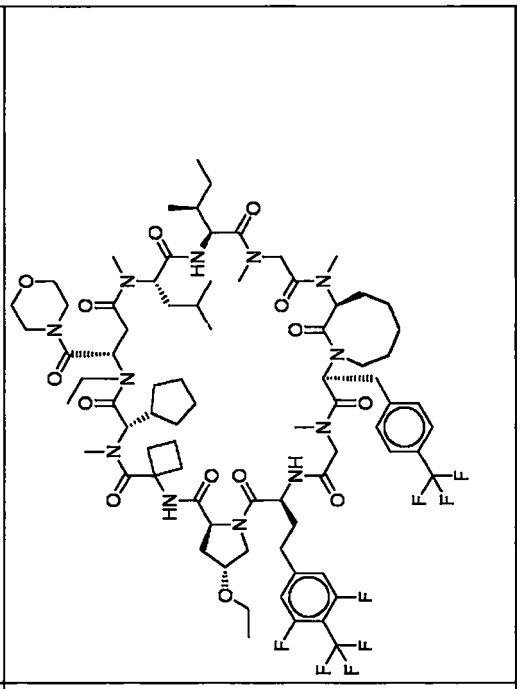
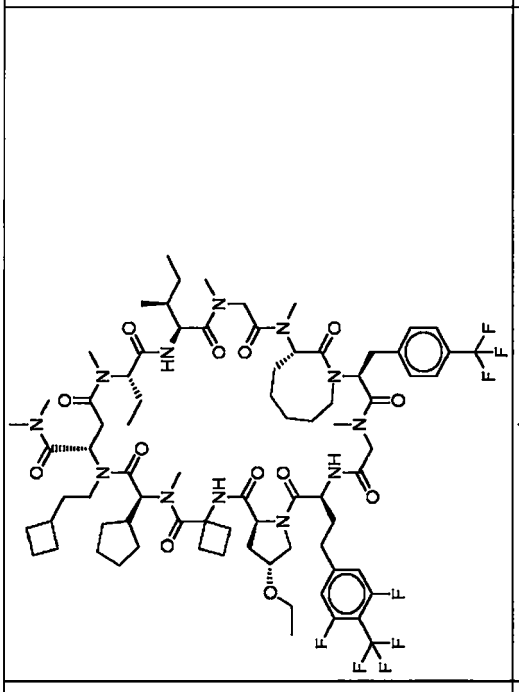
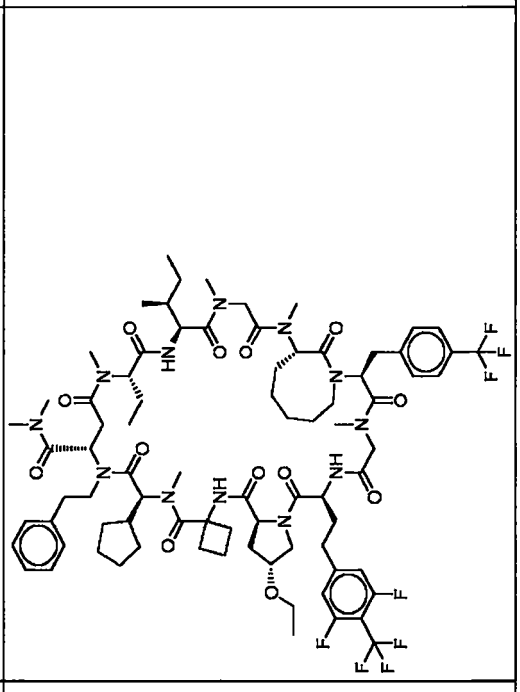
[3199]

	
PP0 628	PP0 630
	
PP0 627	PP0 629

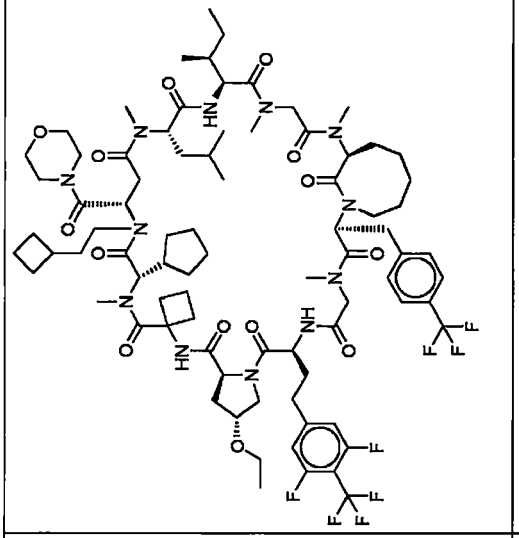
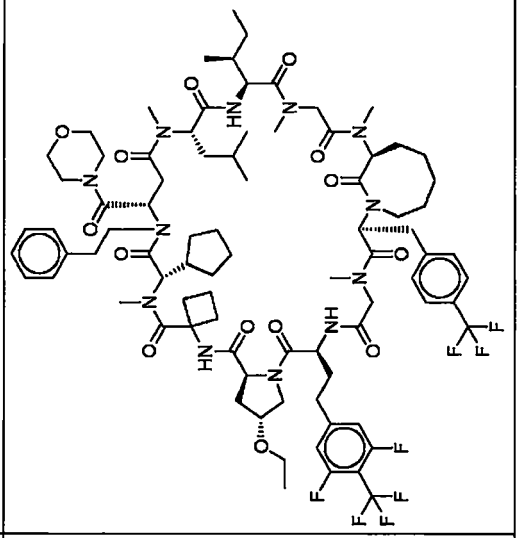
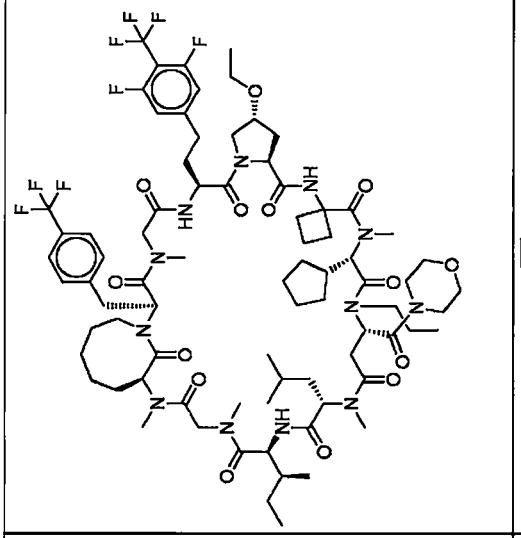
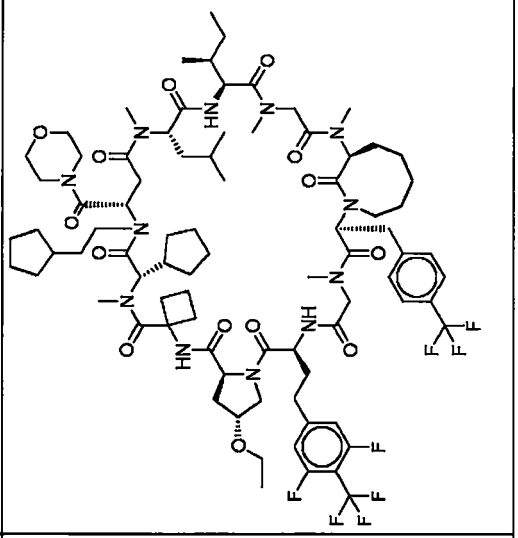
[3200]

	
PP0 632	PP0 634
	
PP0 631	PP0 633

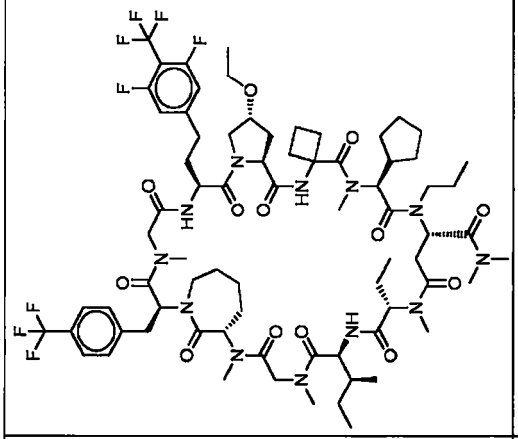
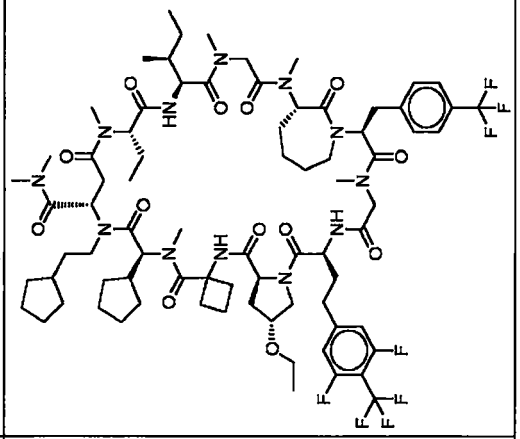
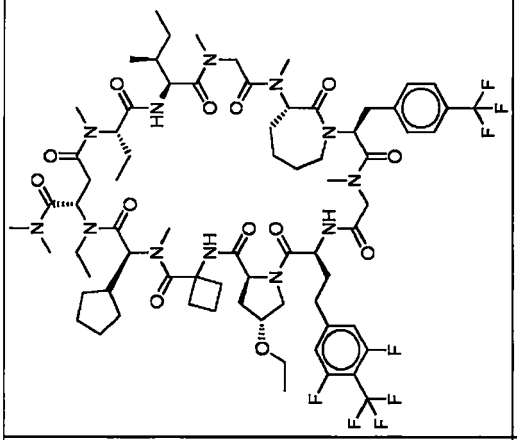
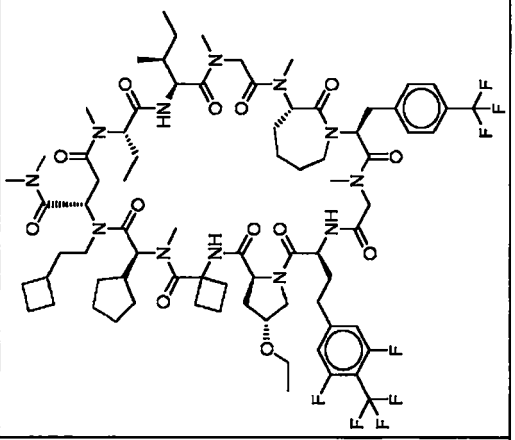
[3201]

	
PP0 636	PP0 638
	
PP0 635	PP0 637

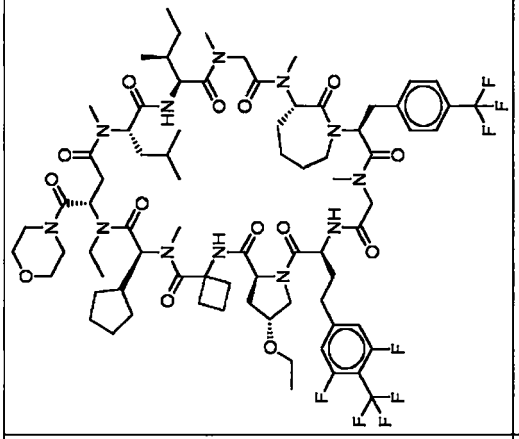
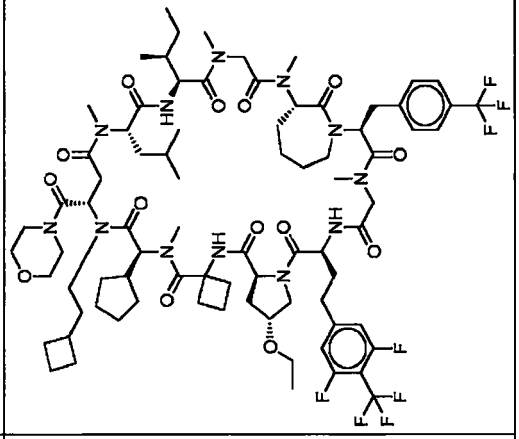
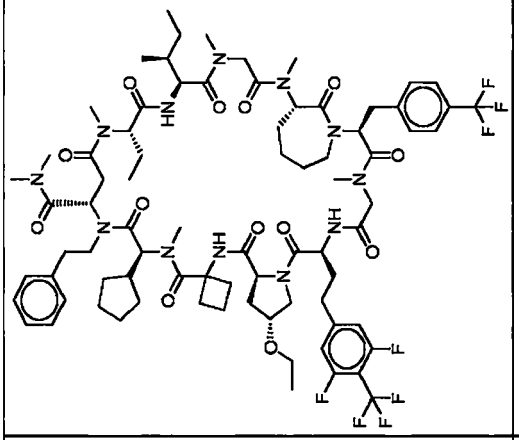
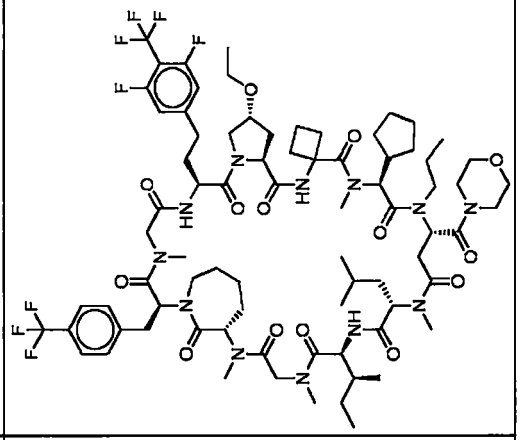
[3202]

	
PP0 640	PP0 642
	
PP0 639	PP0 641

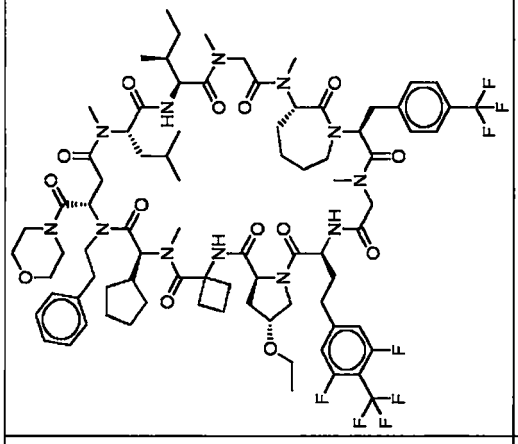
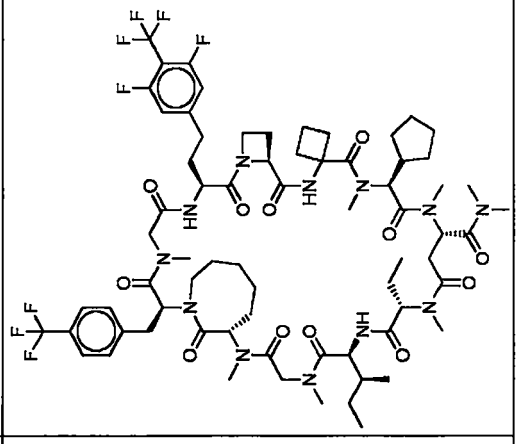
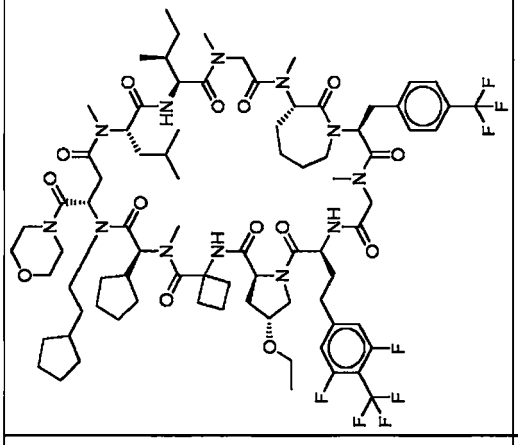
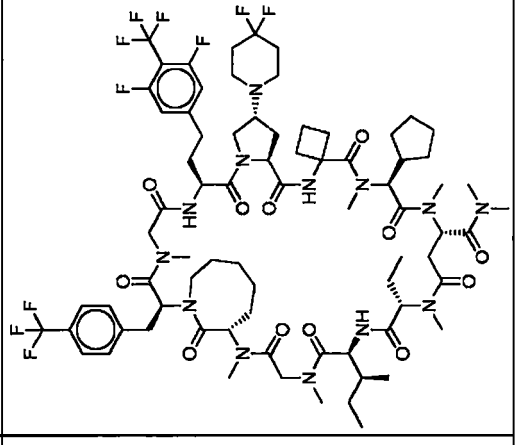
[3203]

 PP0 644	 PP0 646
 PP0 643	 PP0 645

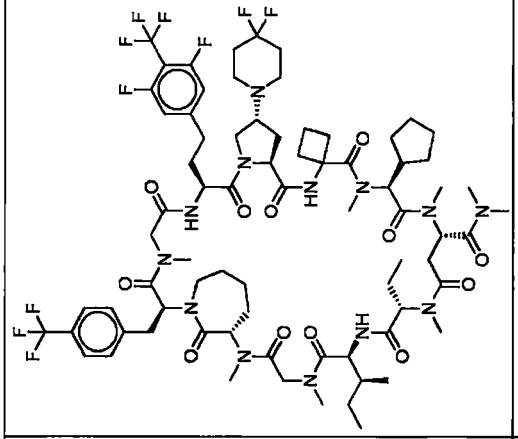
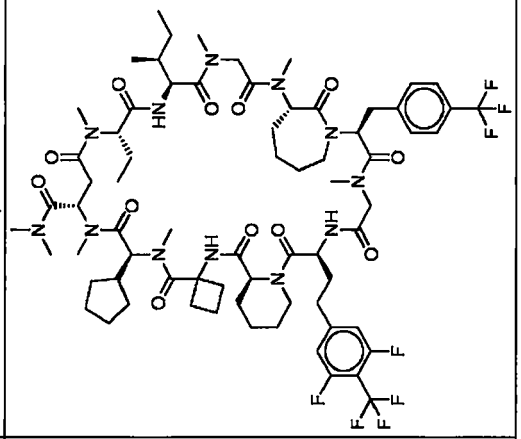
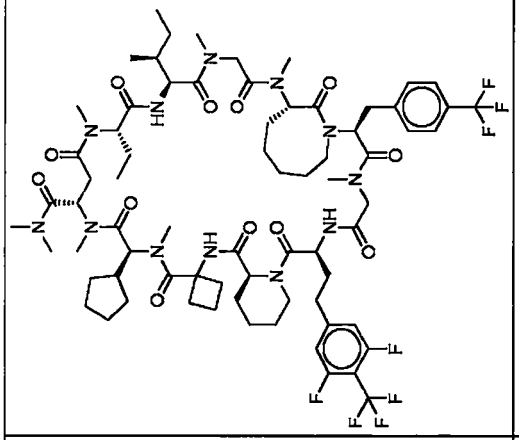
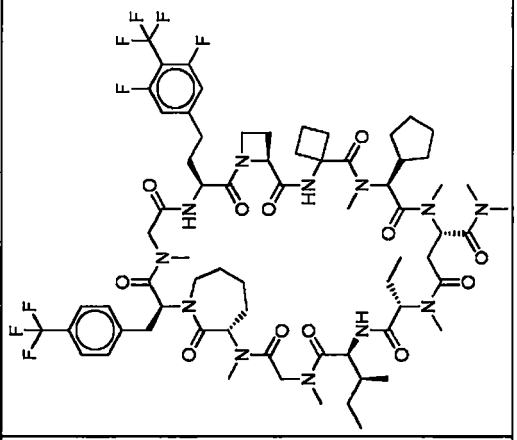
[3204]

	
PP0 648	PP0 650
	
PP0 647	PP0 649

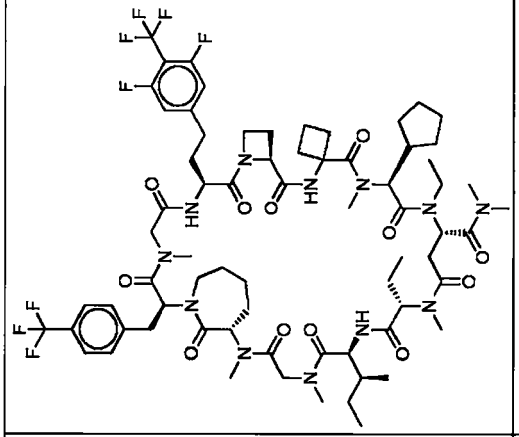
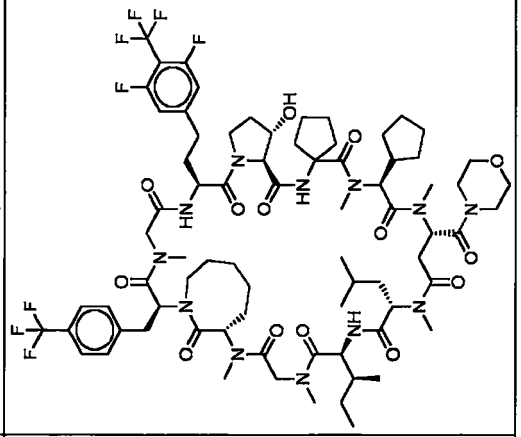
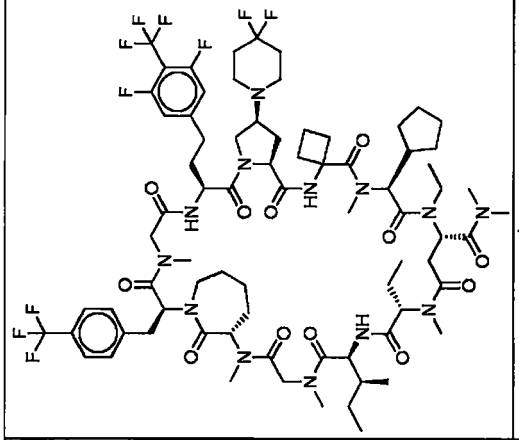
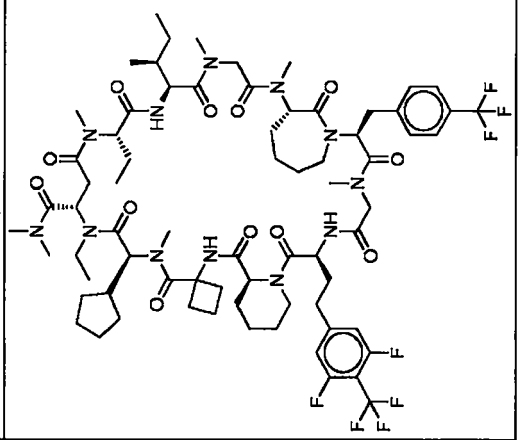
[3205]

	
PP0 652	PP0 654
	
PP0 651	PP0 653

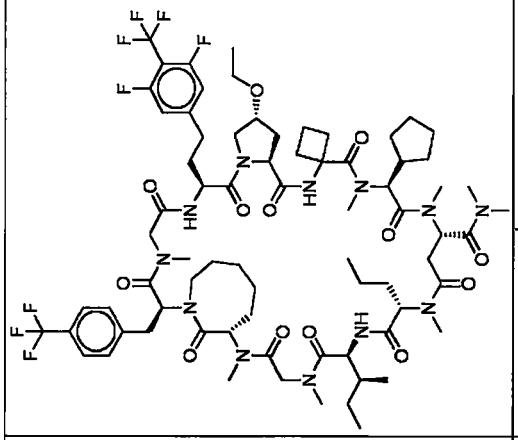
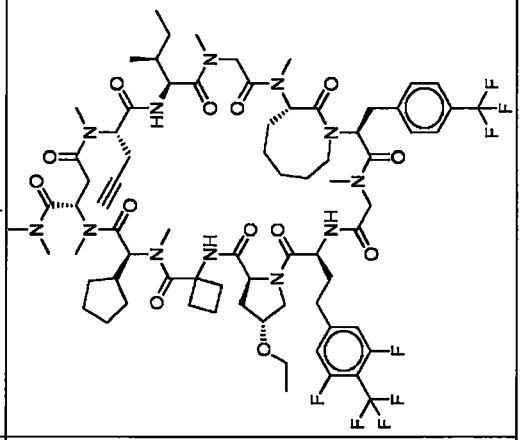
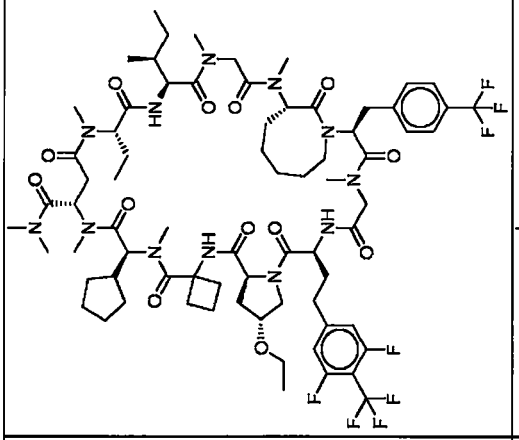
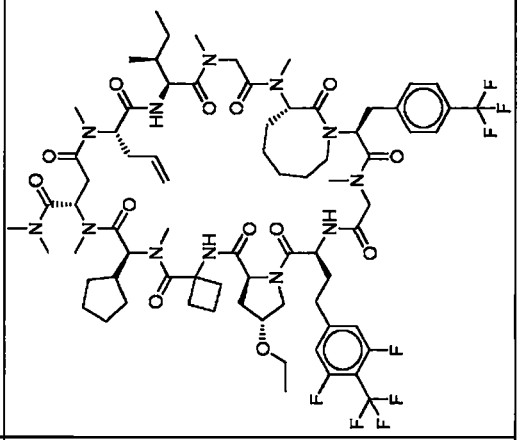
[3206]

	
PP0 656	PP0 658
	
PP0 655	PP0 657

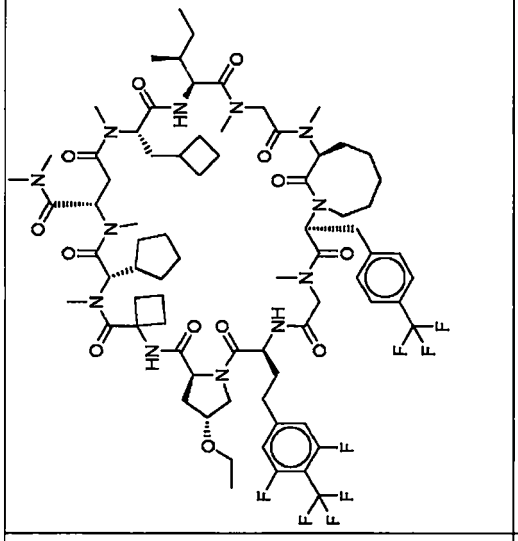
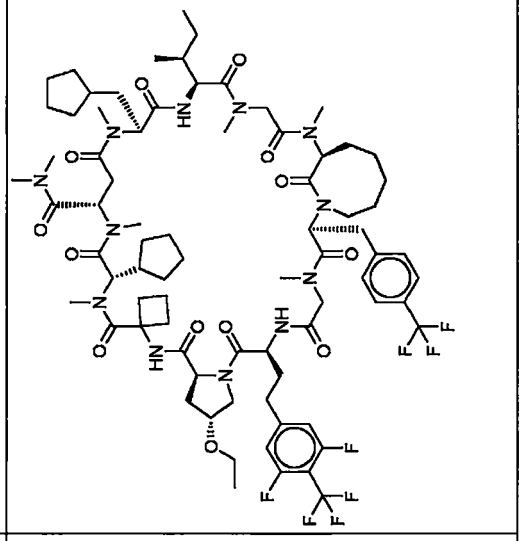
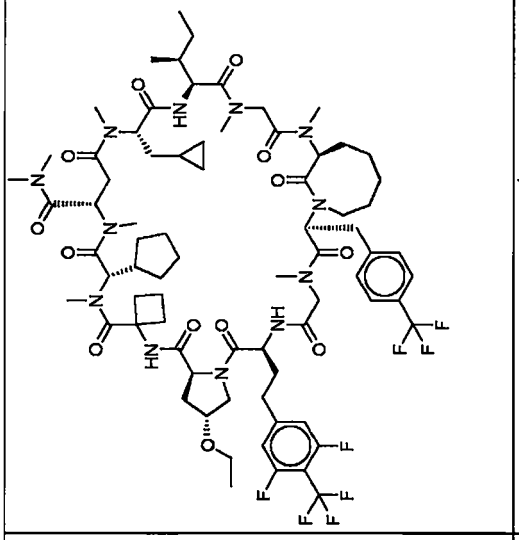
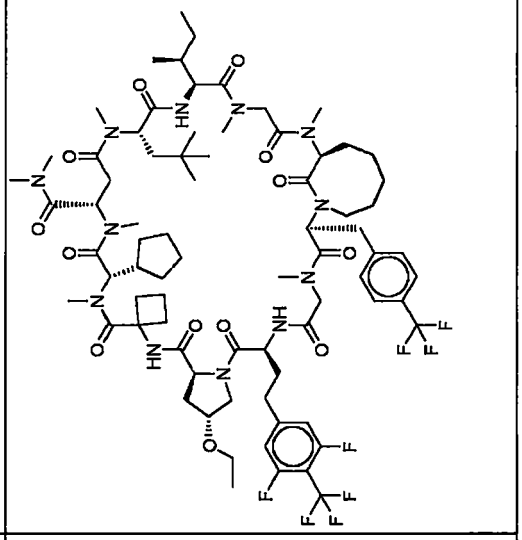
[3207]

	
PP0 660	PP0 662
	
PP0 659	PP0 661

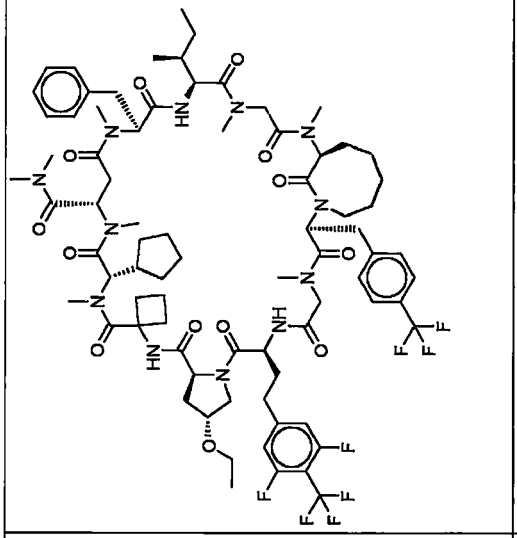
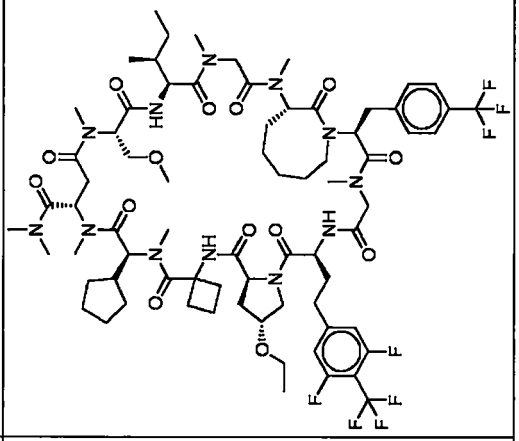
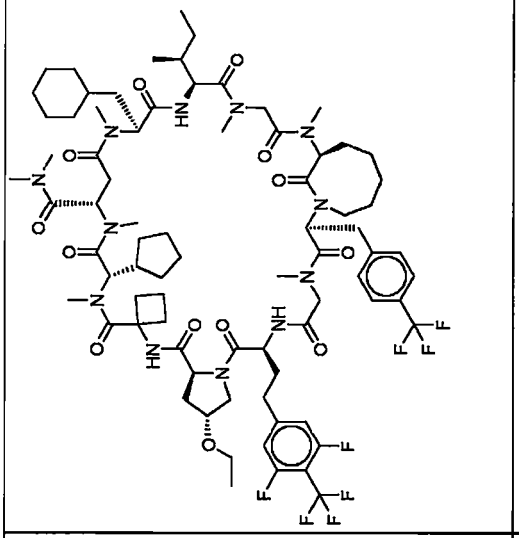
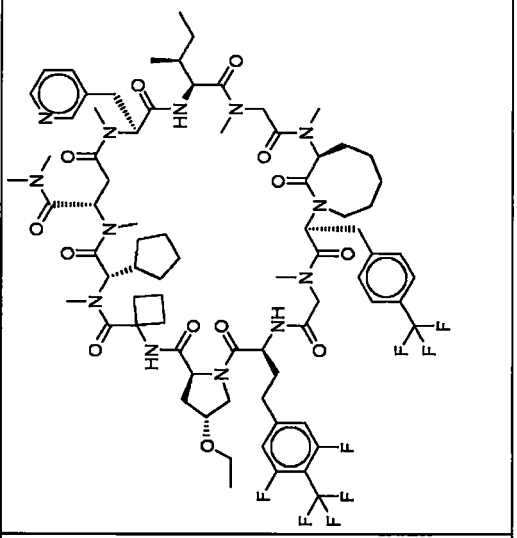
[3208]

	
PP0 664	PP0 666
	
PP0 663	PP0 665

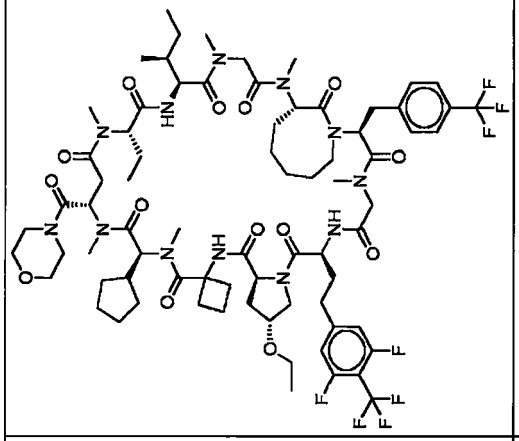
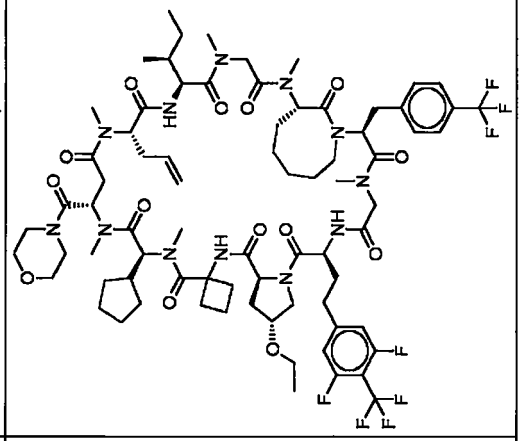
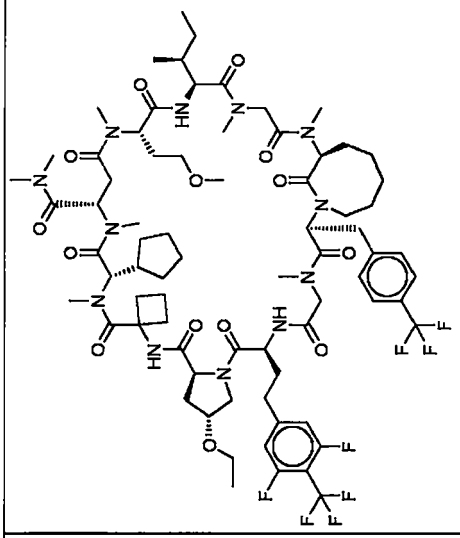
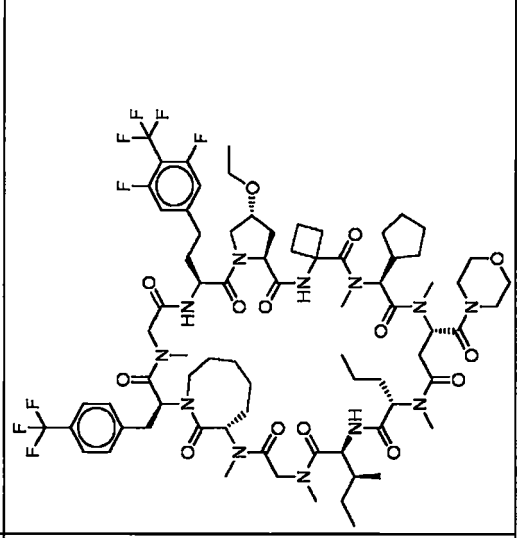
[3209]

	
PP0 668	PP0 670
	
PP0 667	PP0 669

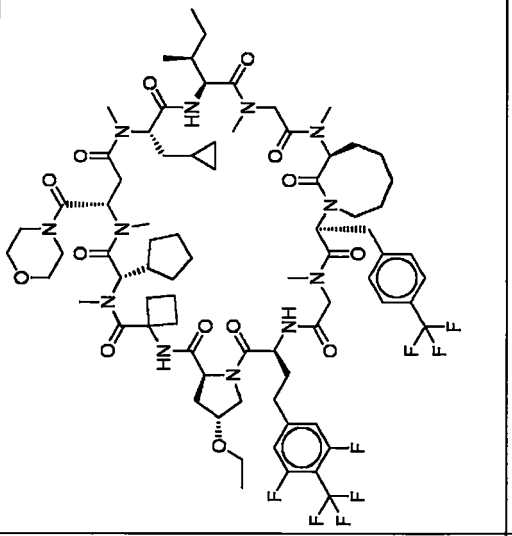
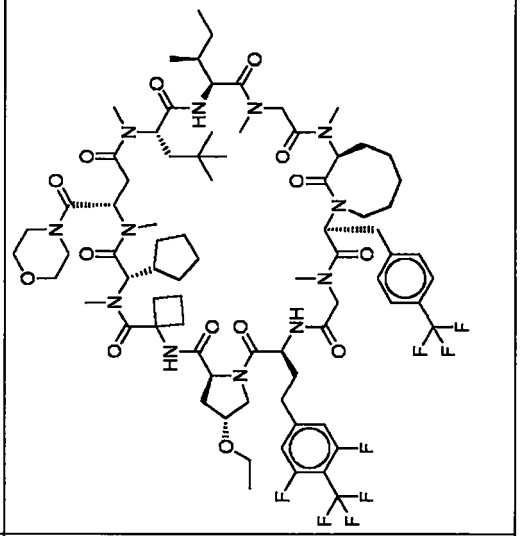
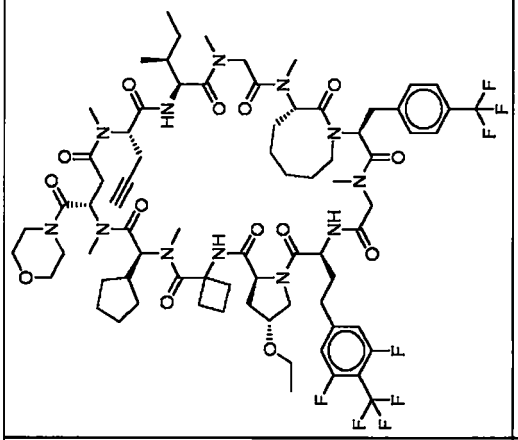
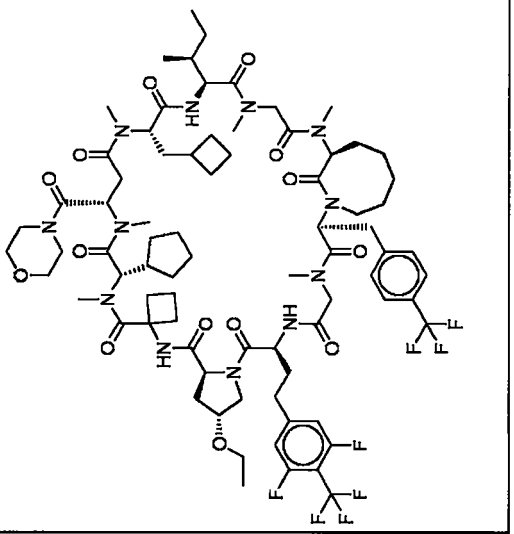
[3210]

 PP0 672	 PP0 674
 PP0 671	 PP0 673

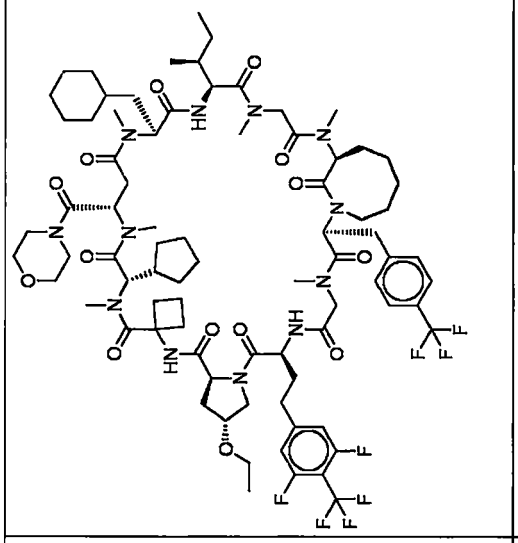
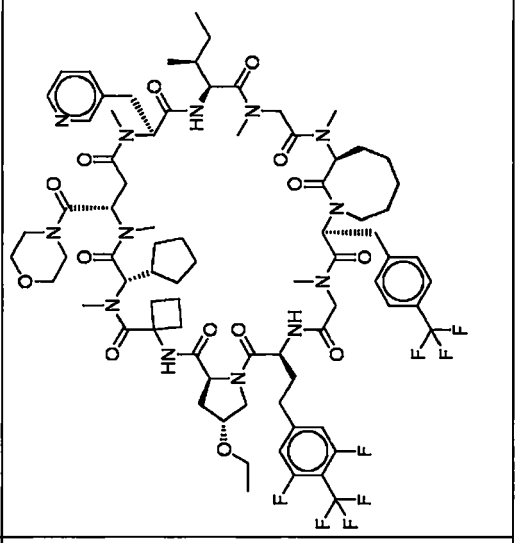
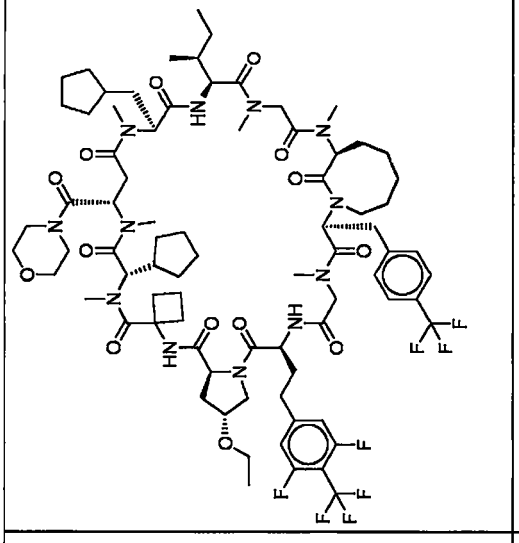
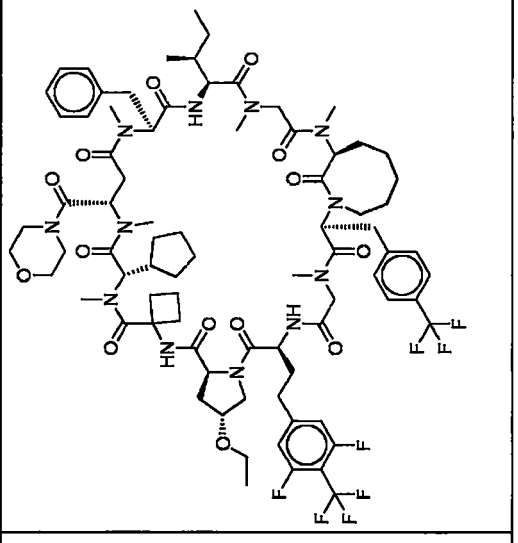
[3211]

 PP0 678	 PP0 680
 PP0 675	 PP0 679

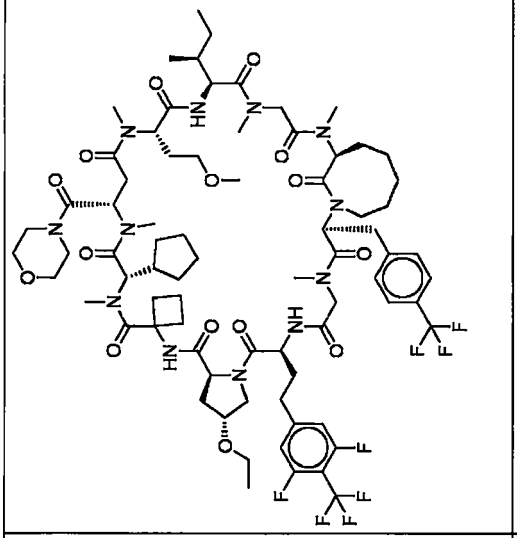
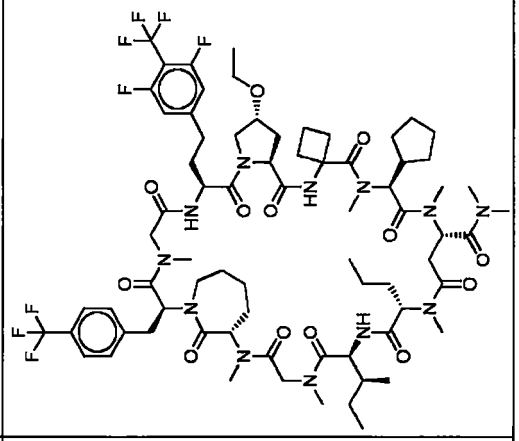
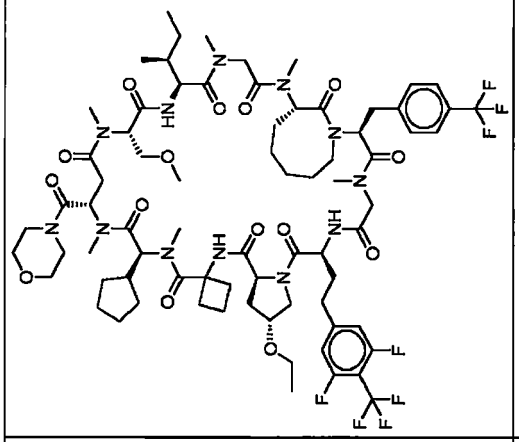
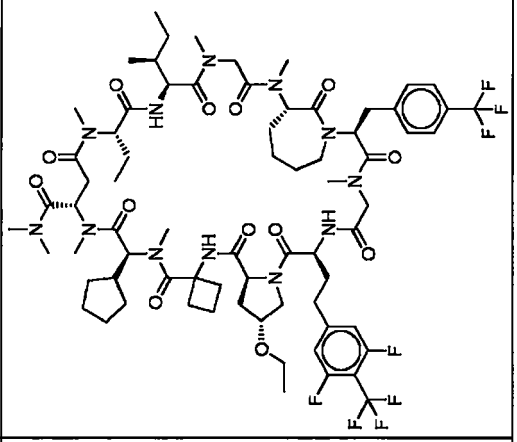
[3212]

	
PP0 682	PP0 684
	
PP0 681	PP0 683

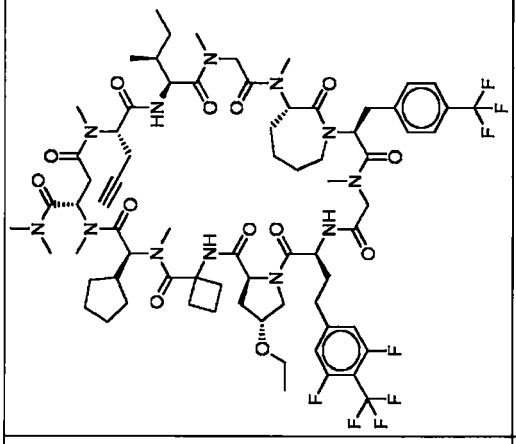
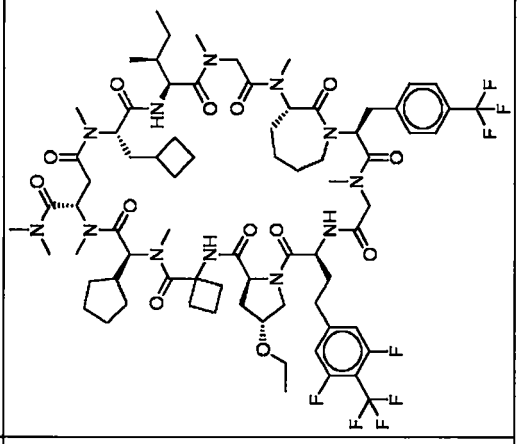
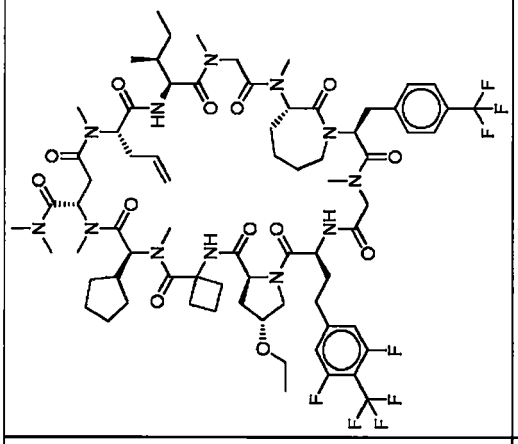
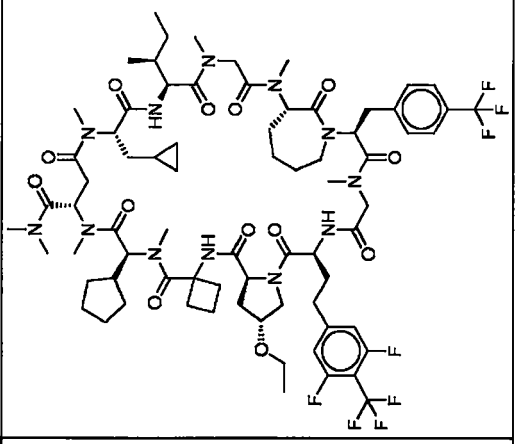
[3213]

	
PP0 686	PP0 688
	
PP0 685	PP0 687

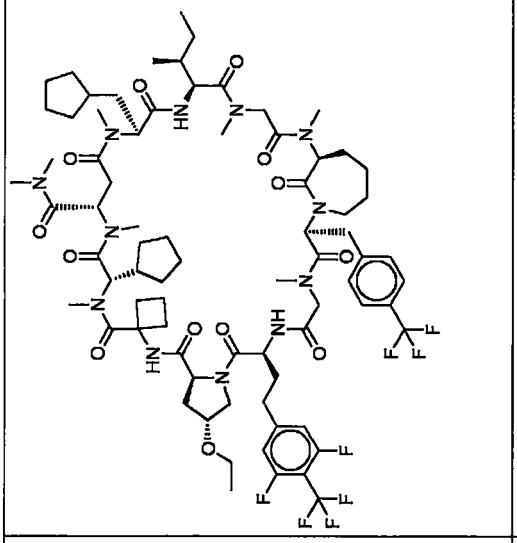
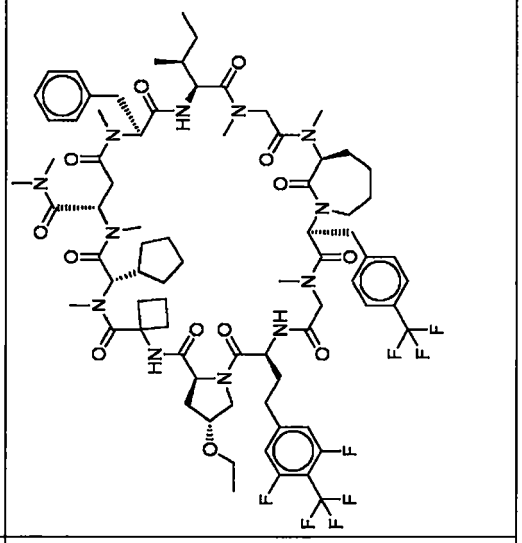
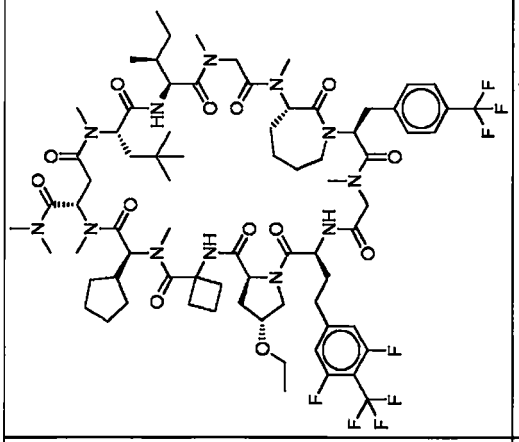
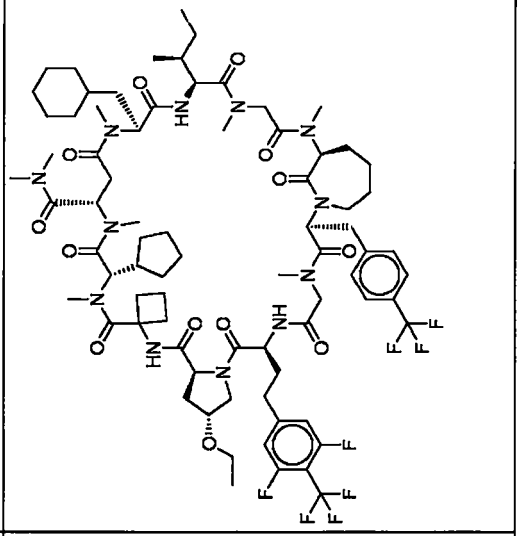
[3214]

	
PP0 690	PP0 694
	
PP0 689	PP0 693

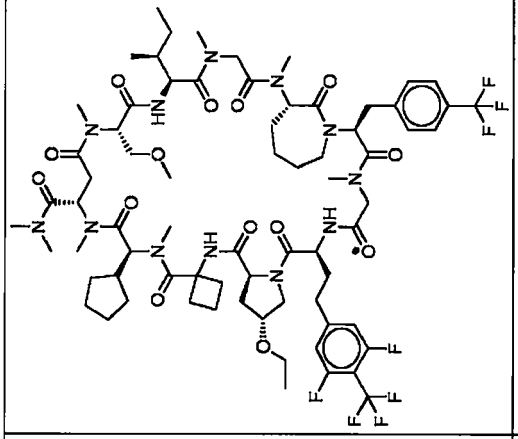
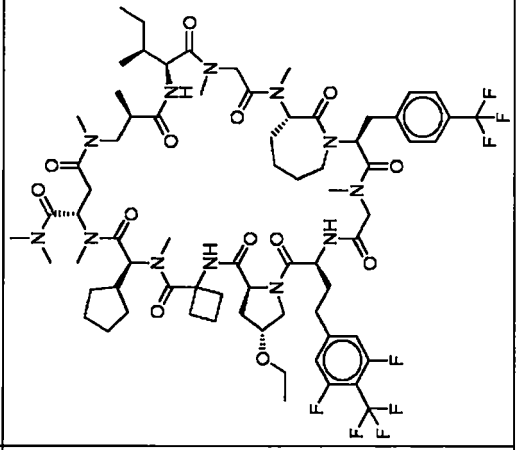
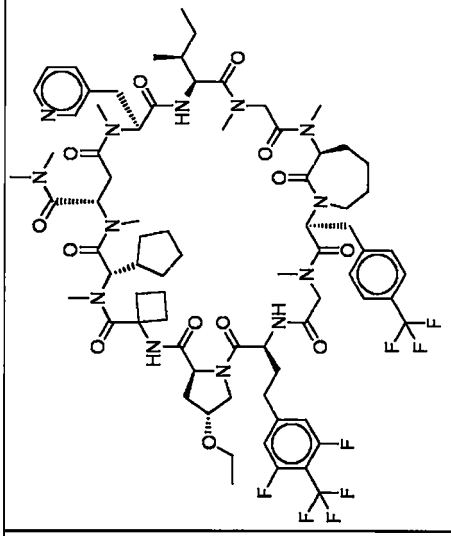
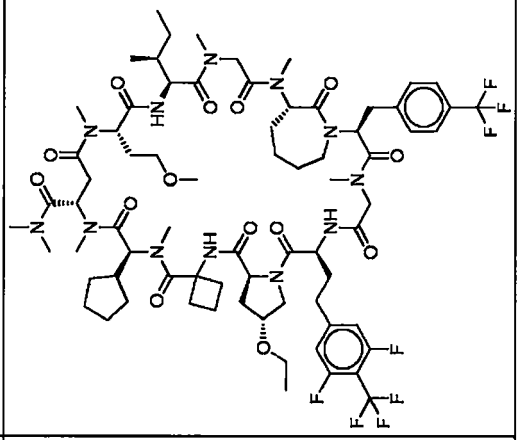
[3215]

 PP0 696	 PP0 698
 PP0 695	 PP0 697

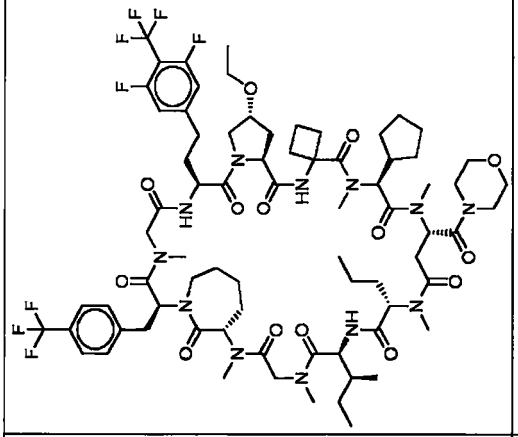
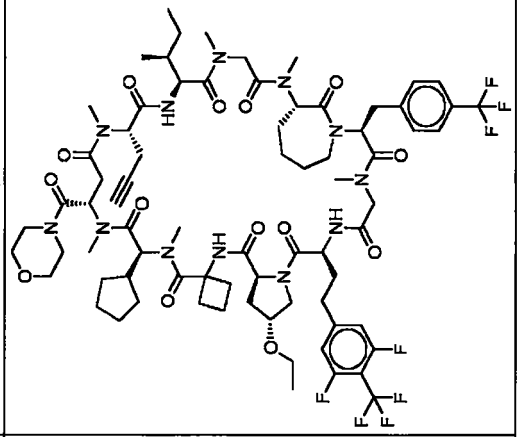
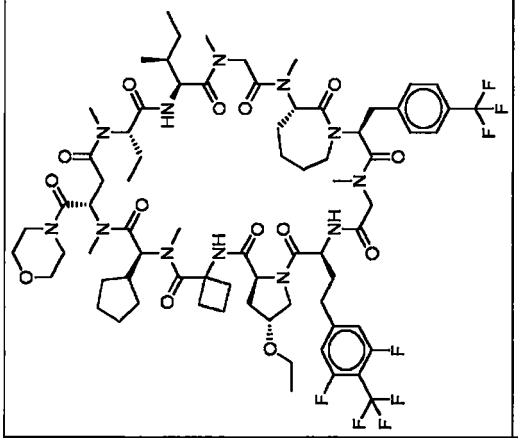
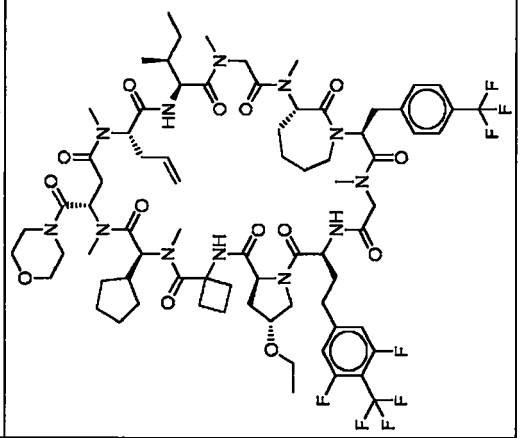
[3216]

	
PP0 700	PP0 702
	
PP0 699	PP0 701

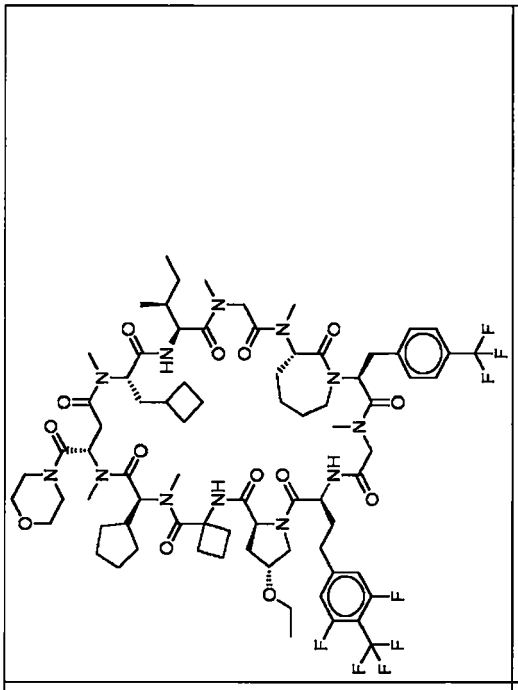
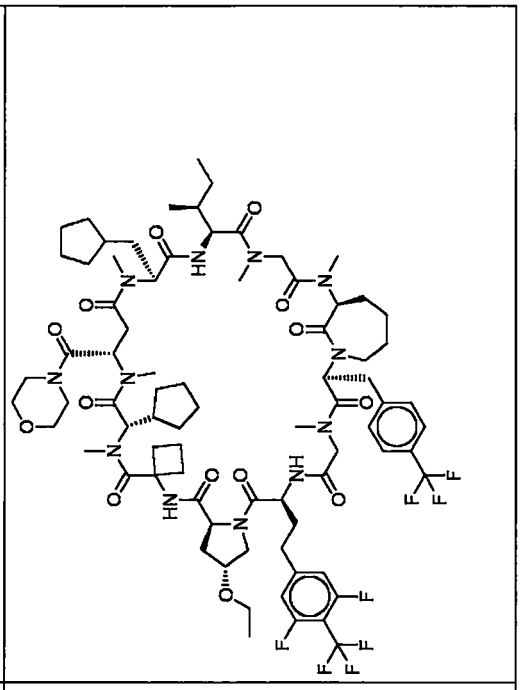
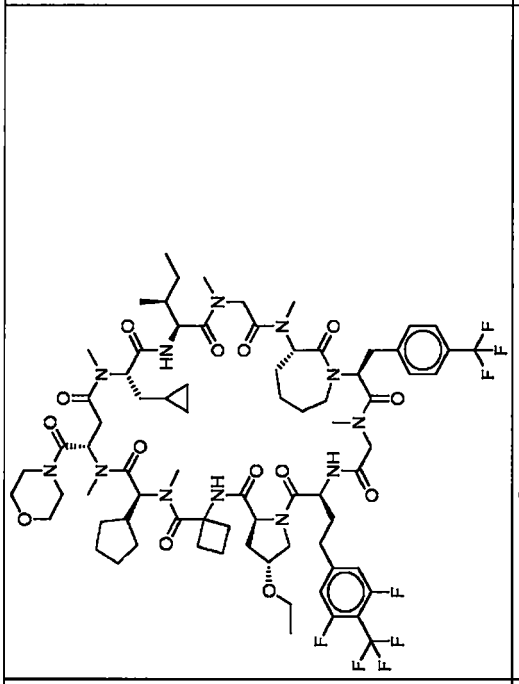
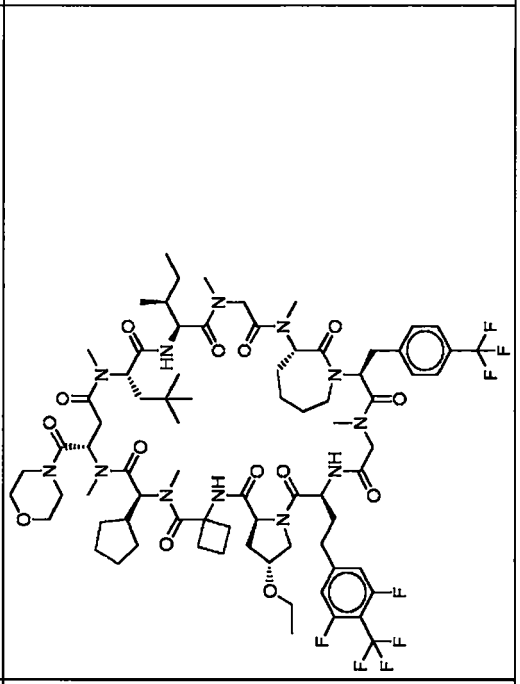
[3217]

 PP0 704	 PP0 706
 PP0 703	 PP0 705

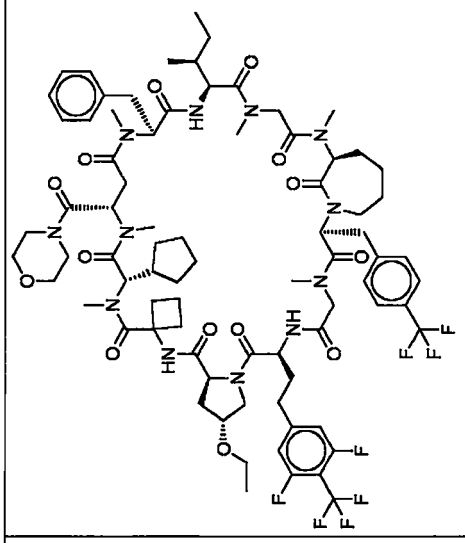
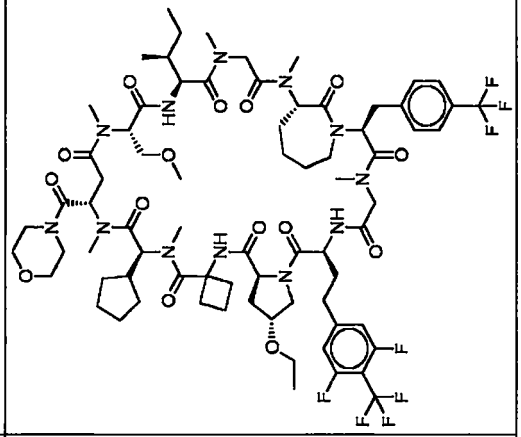
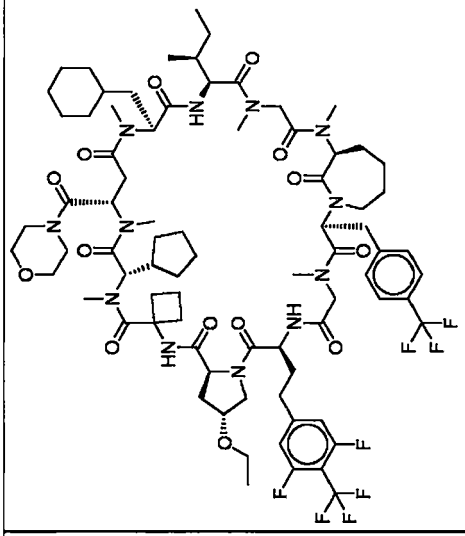
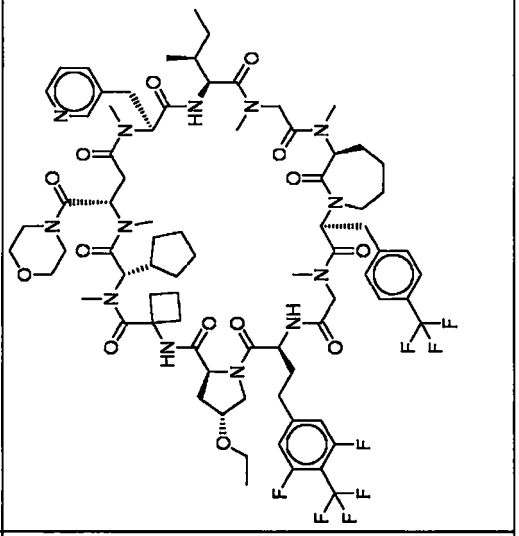
[3218]

	
PP0 709	PP0 711
	
PP0 708	PP0 710

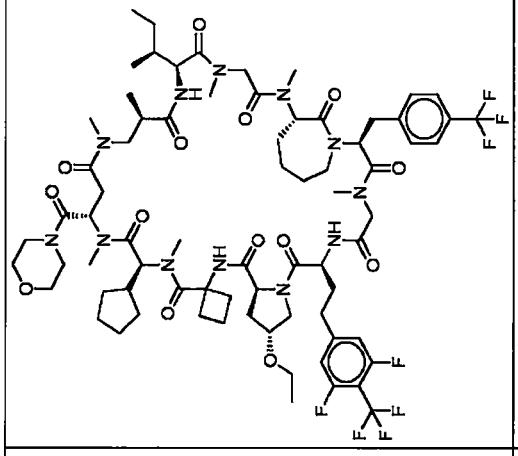
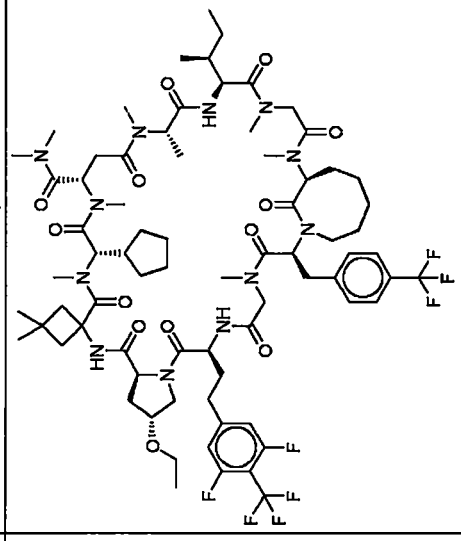
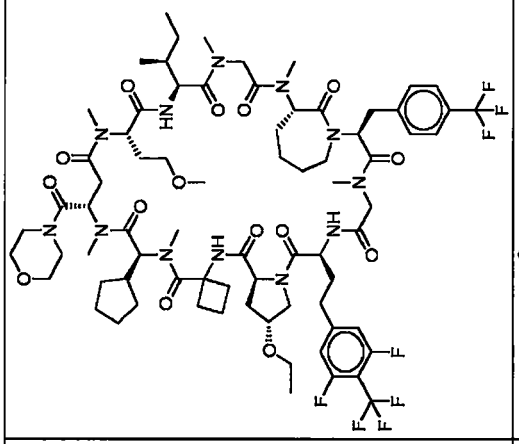
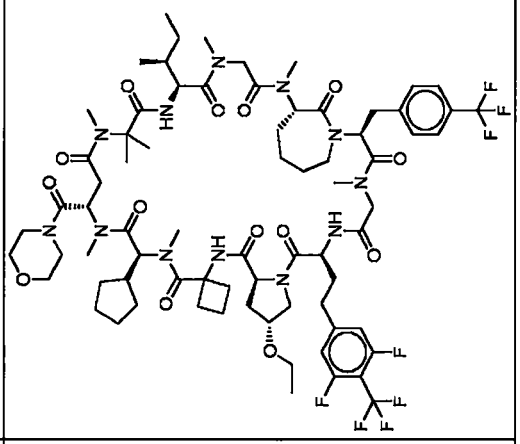
[3219]

 PP0 713	 PP0 715
 PP0 712	 PP0 714

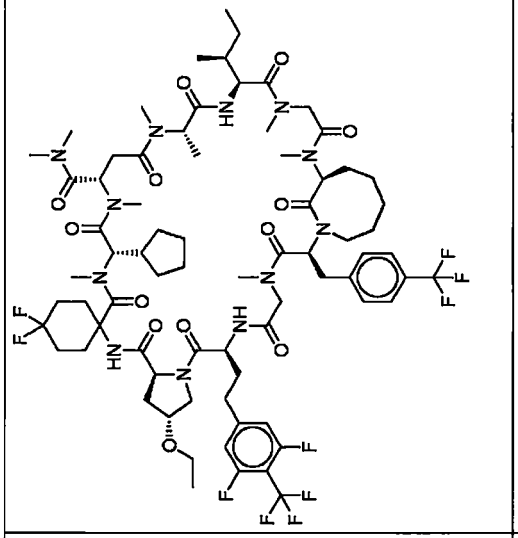
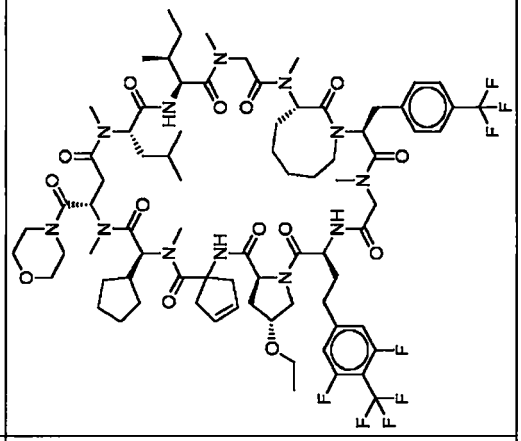
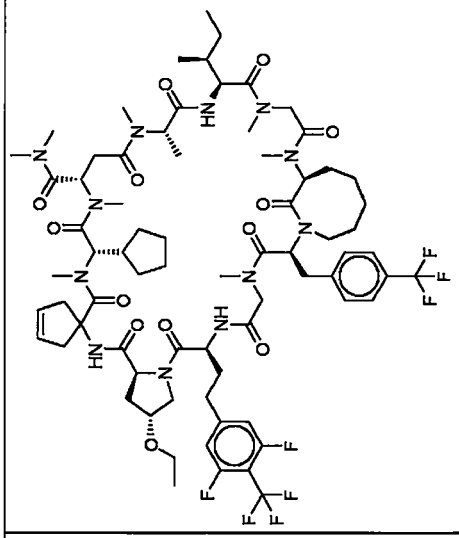
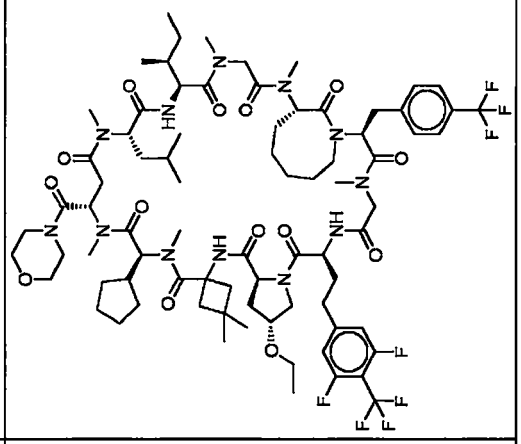
[3220]

	
PP0 717	PP0 719
	
PP0 716	PP0 718

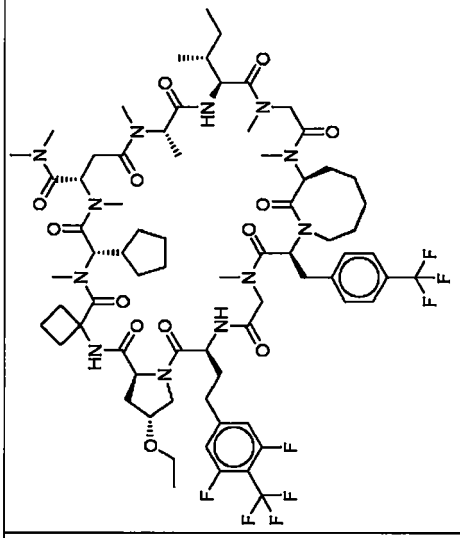
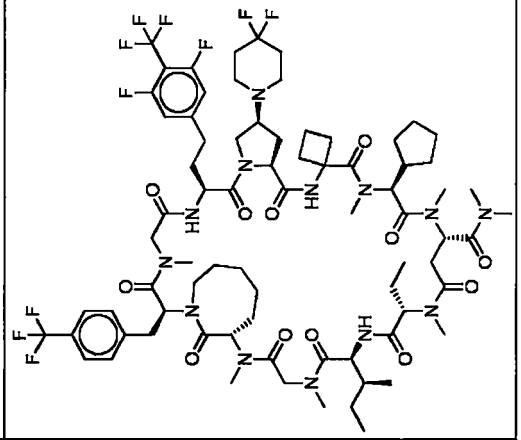
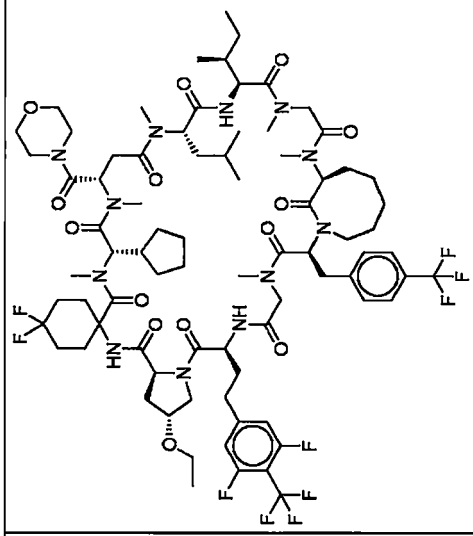
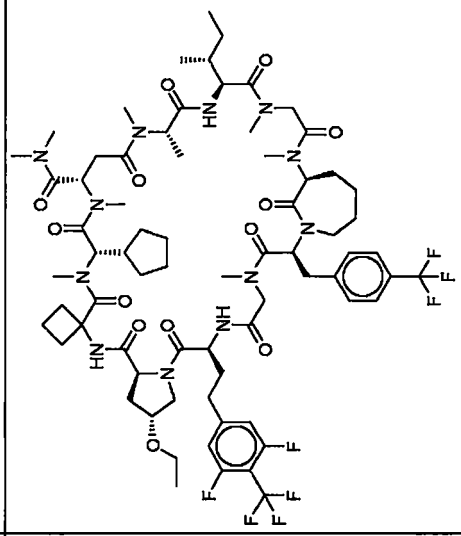
[3221]

 PP0 721	 PP0 723
 PP0 720	 PP0 722

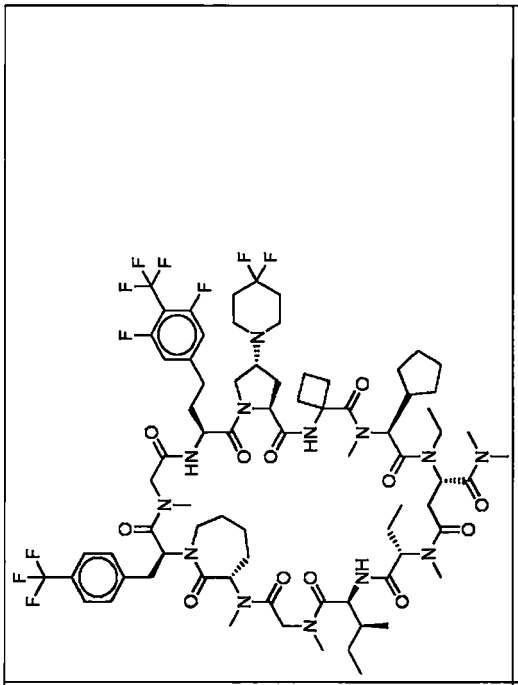
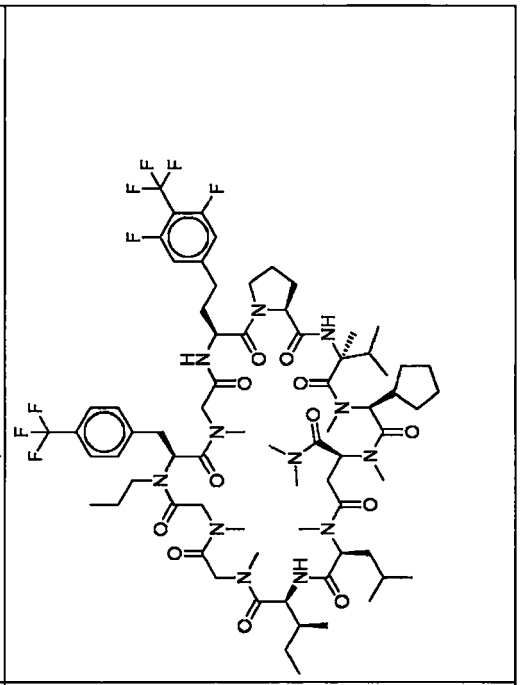
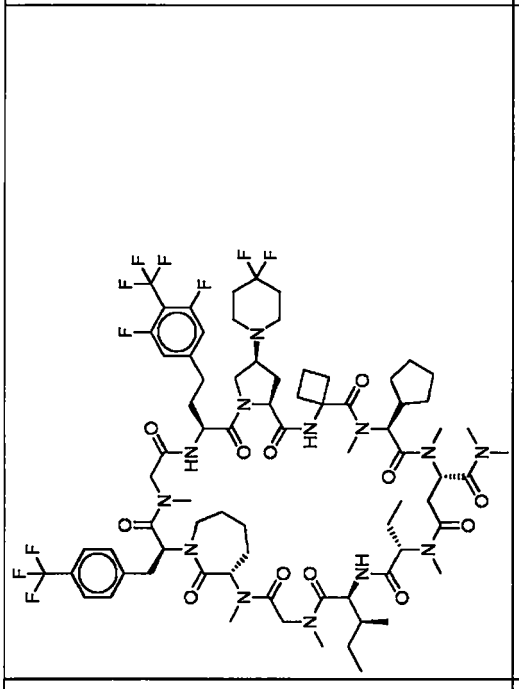
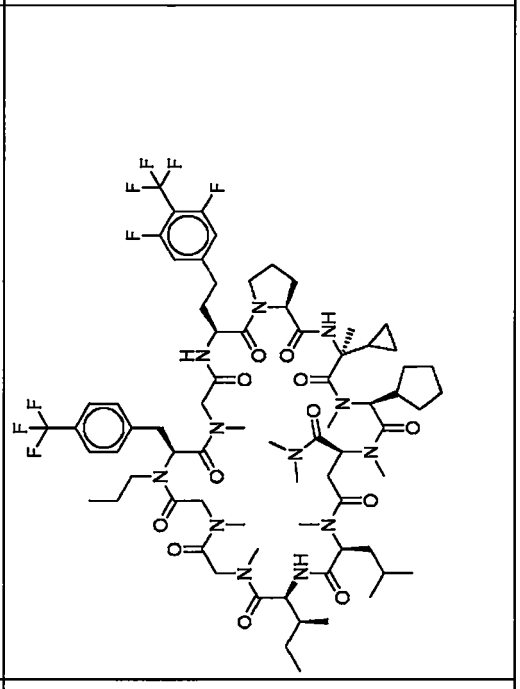
[3222]

	
PP0 725	PP0 727
	
PP0 724	PP0 726

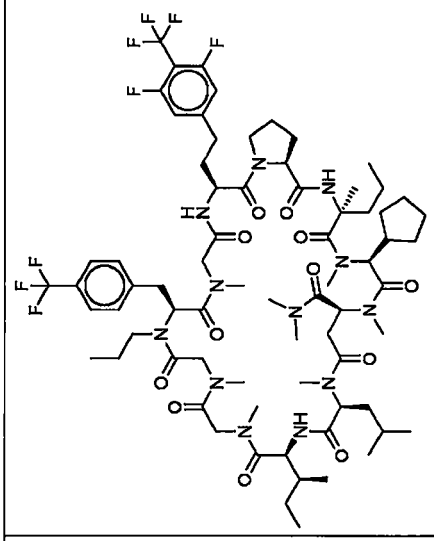
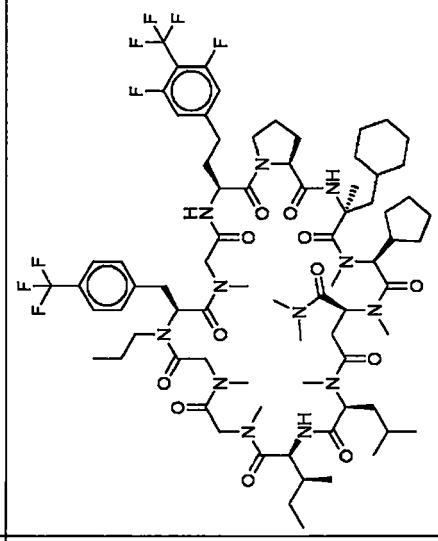
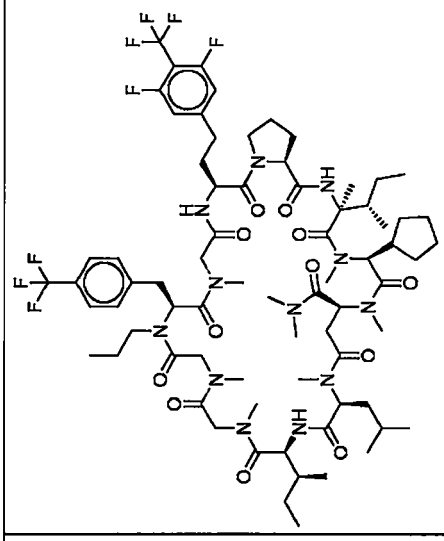
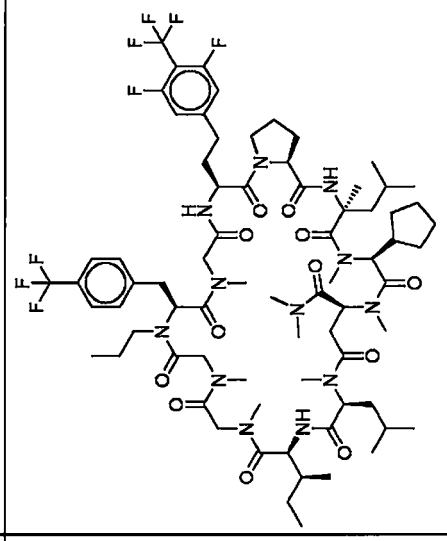
[3223]

	
PP0 729	PP0 731
	
PP0 728	PP0 730

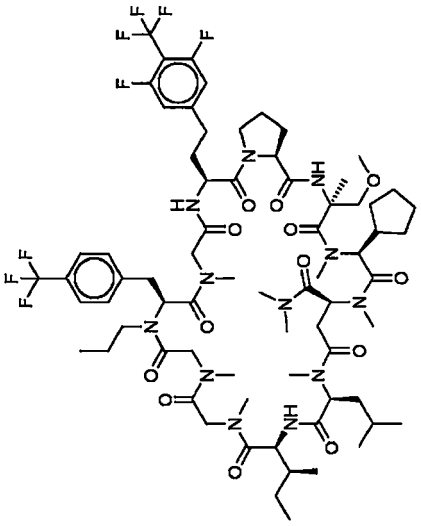
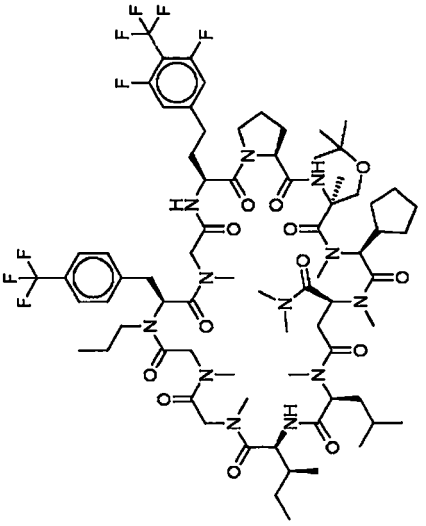
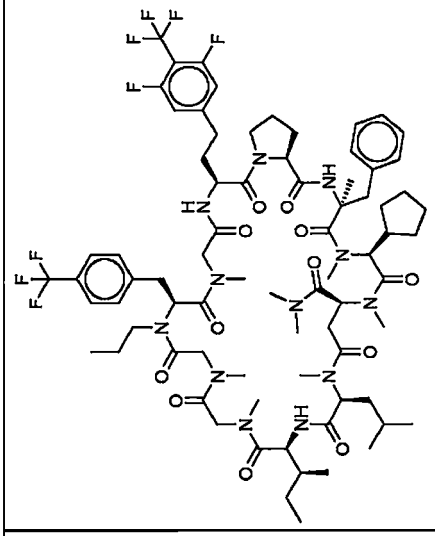
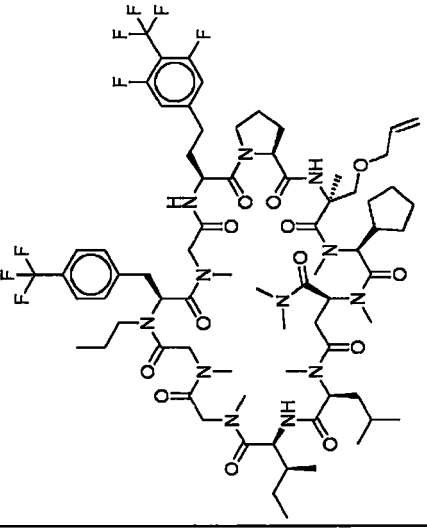
[3224]

	
PP0 733	PP0 735
	
PP0 732	PP0 734

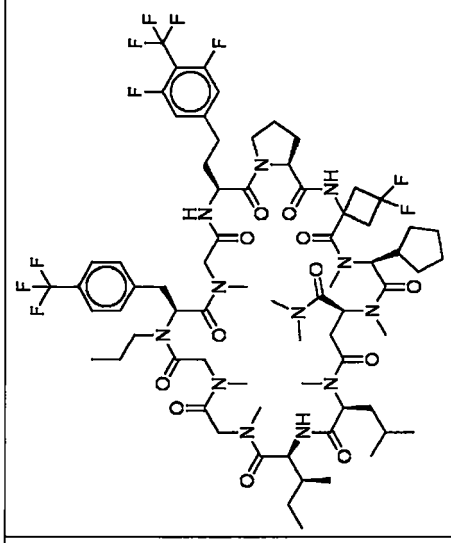
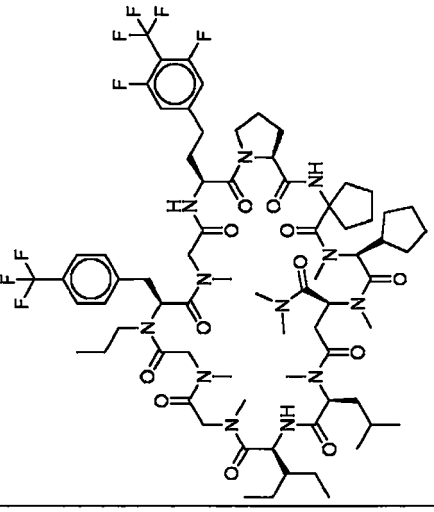
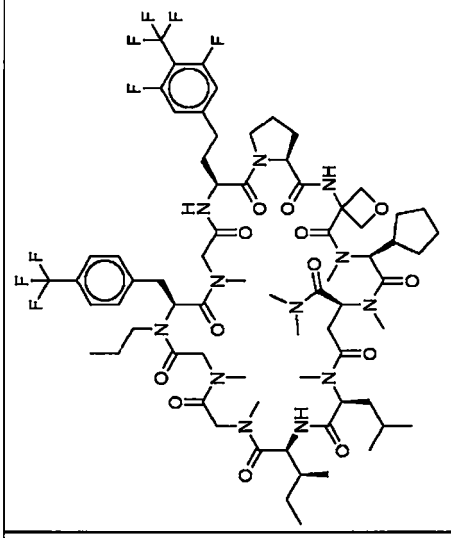
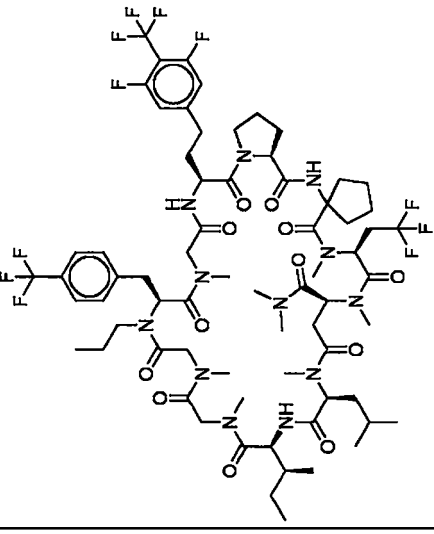
[3225]

 PP0 737	 PP0 739
 PP0 736	 PP0 738

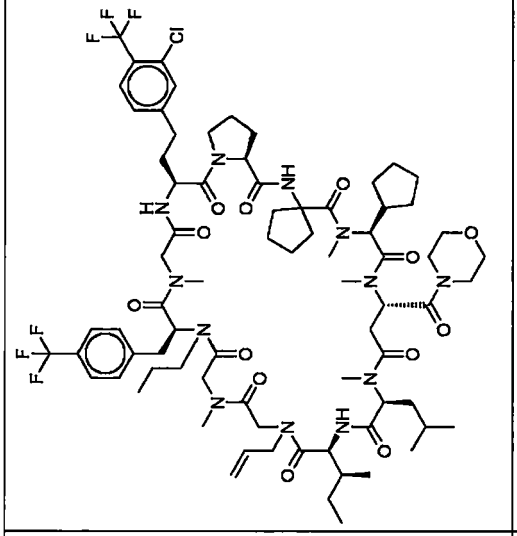
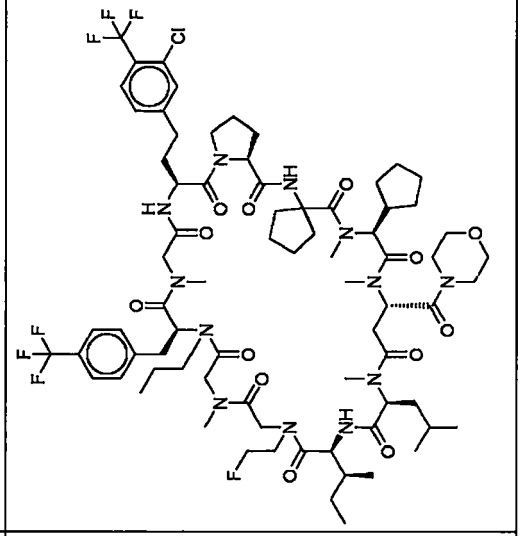
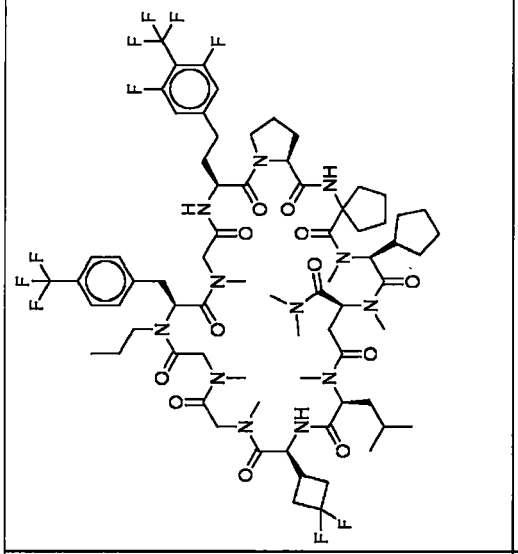
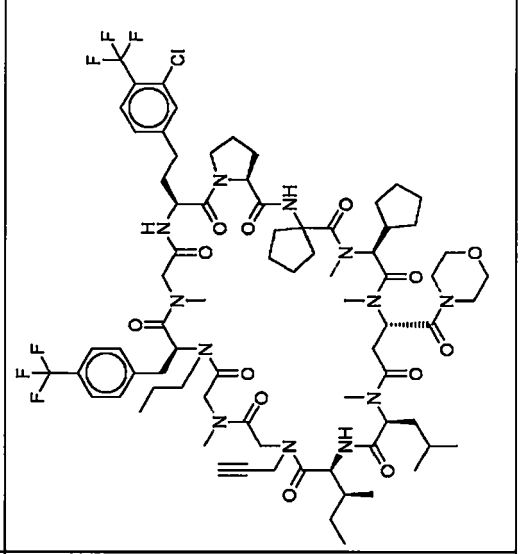
[3226]

	
PP0 741	PP0 743
	
PP0 740	PP0 742

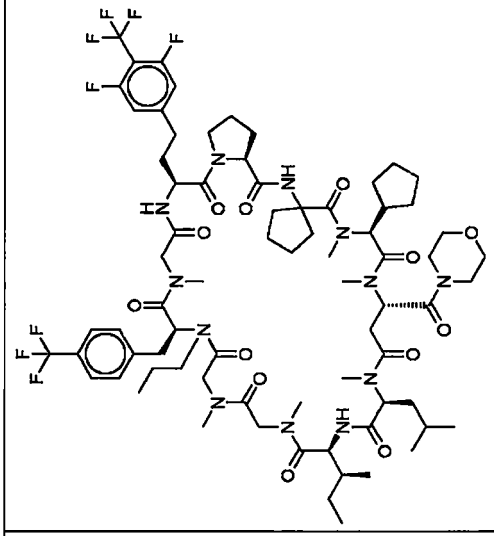
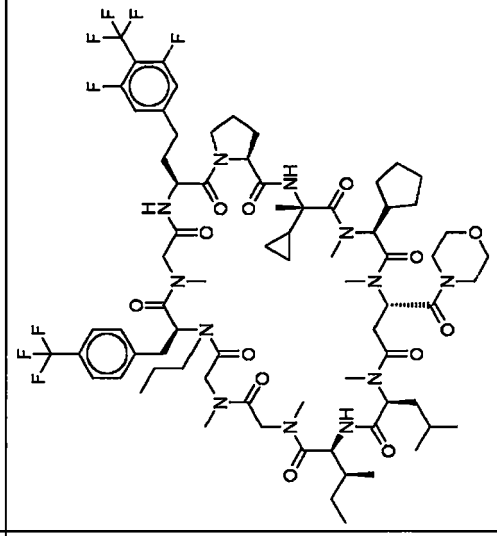
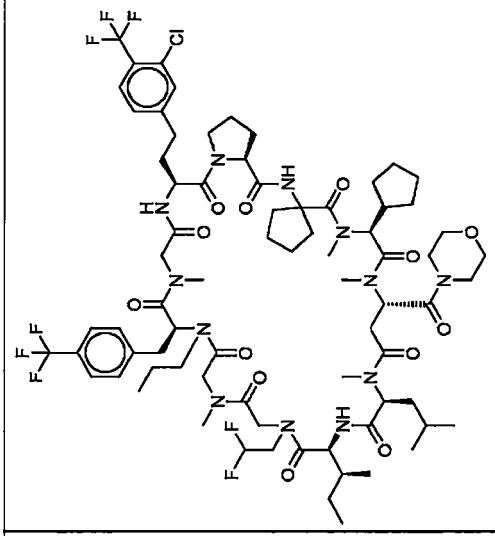
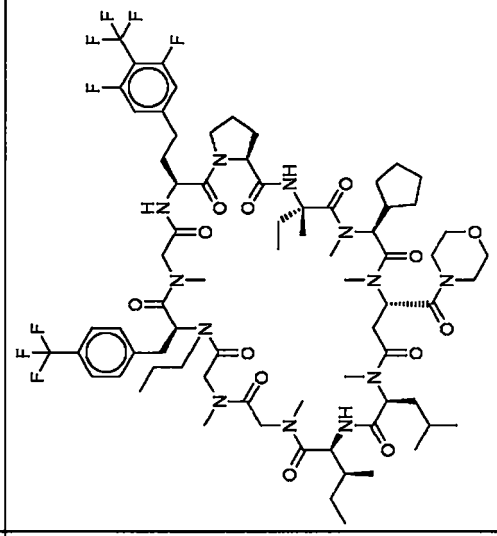
[3227]

	
PP0 745	PP0 747
	
PP0 744	PP0 746

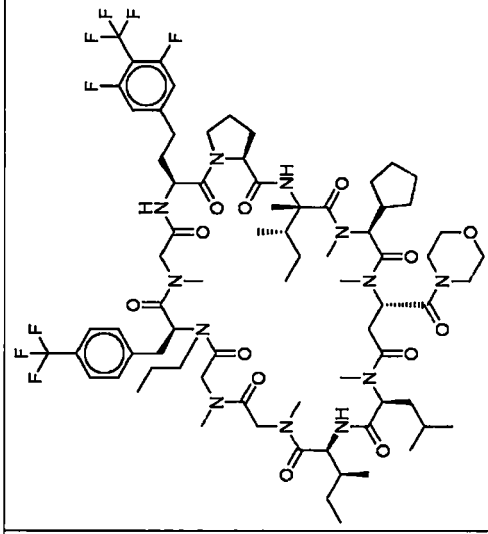
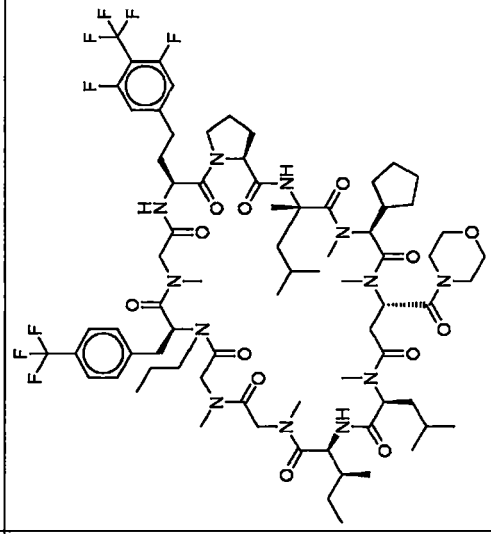
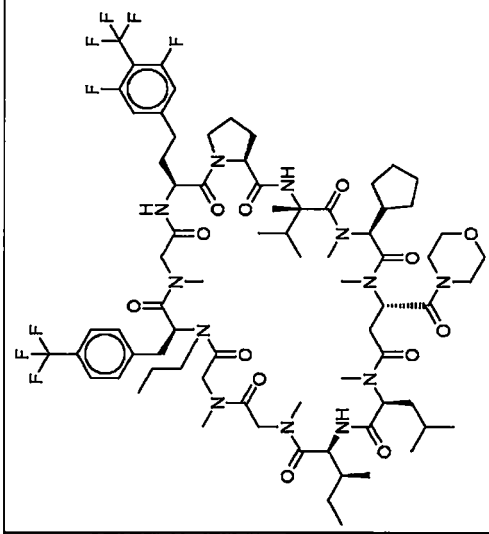
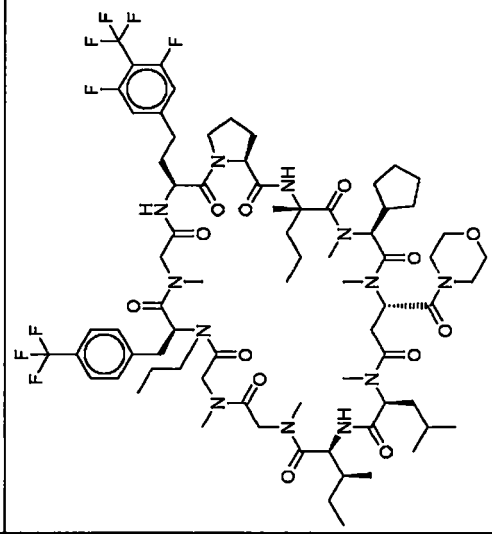
[3228]

 PP0 749	 PP0 751
 PP0 748	 PP0 750

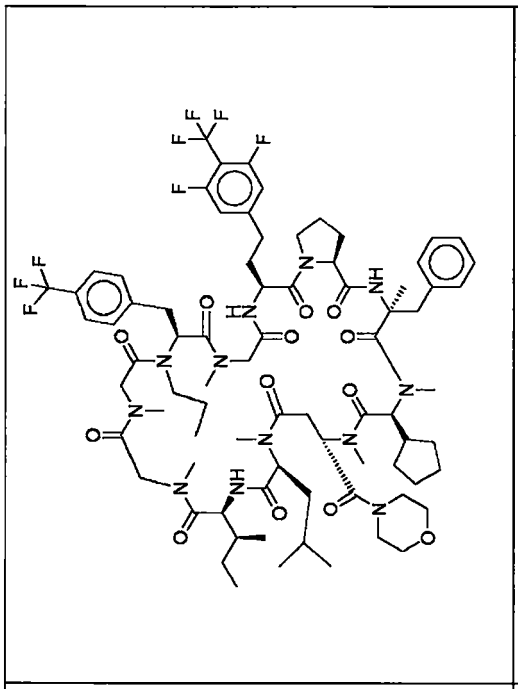
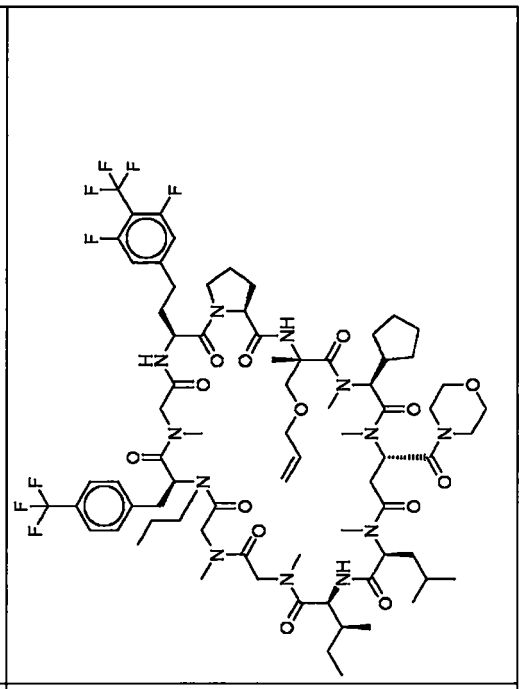
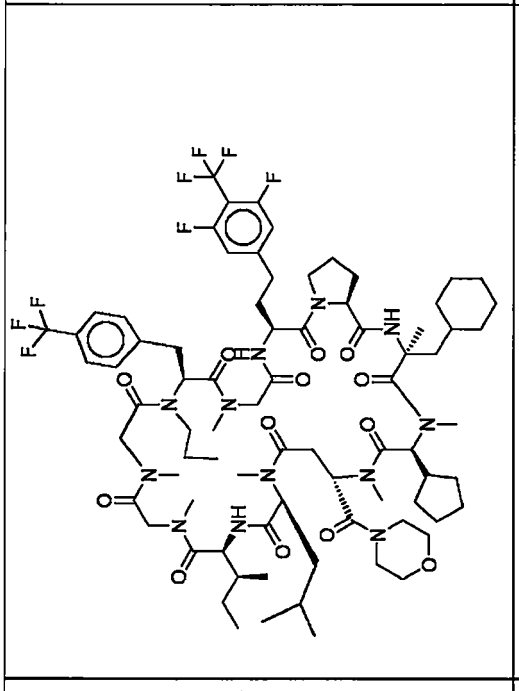
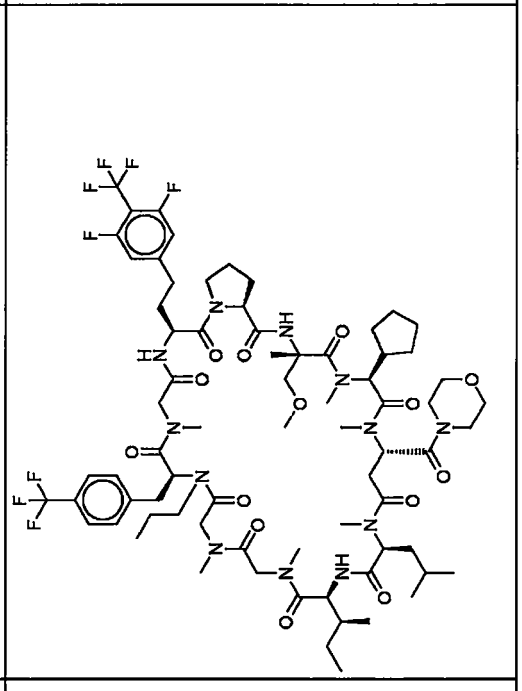
[3229]

 PP0 753	 PP0 755
 PP0 752	 PP0 754

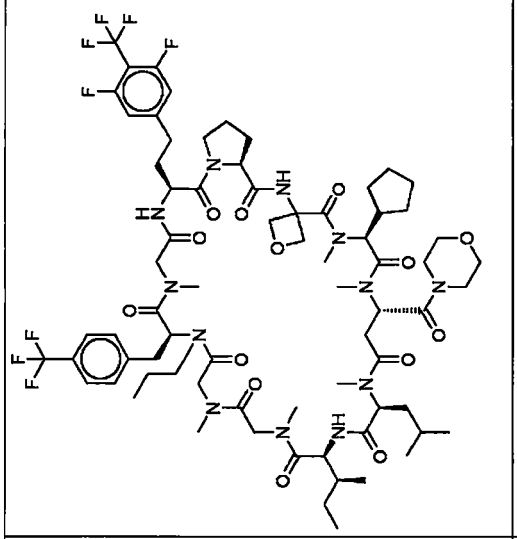
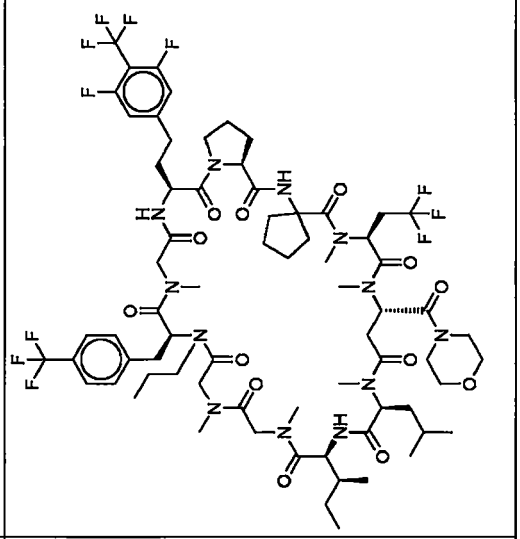
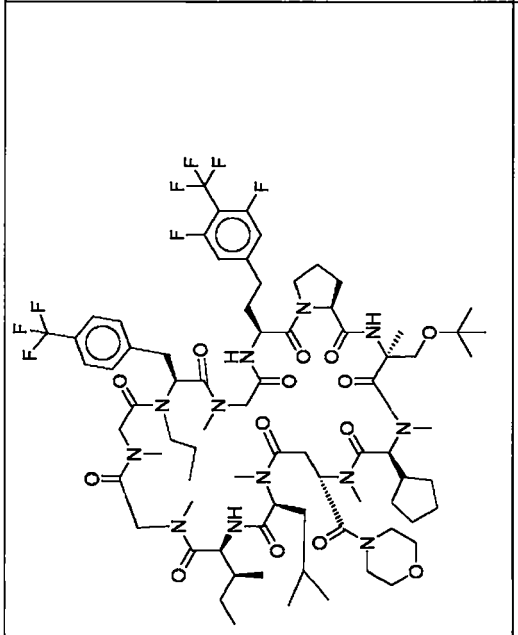
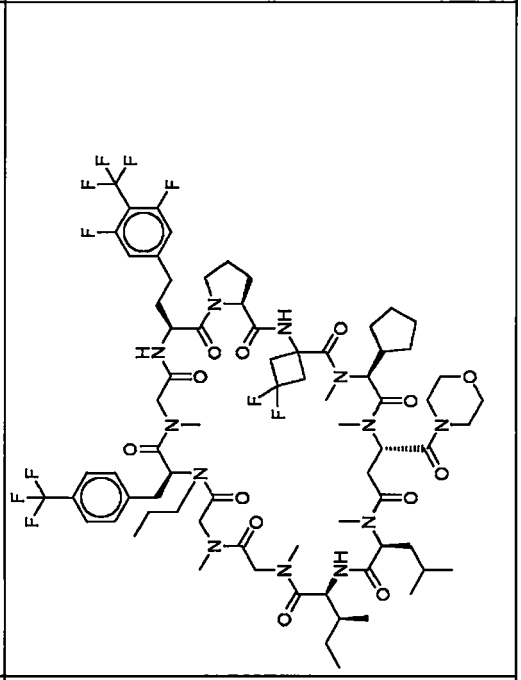
[3230]

 PP0 757	 PP0 759
 PP0 756	 PP0 758

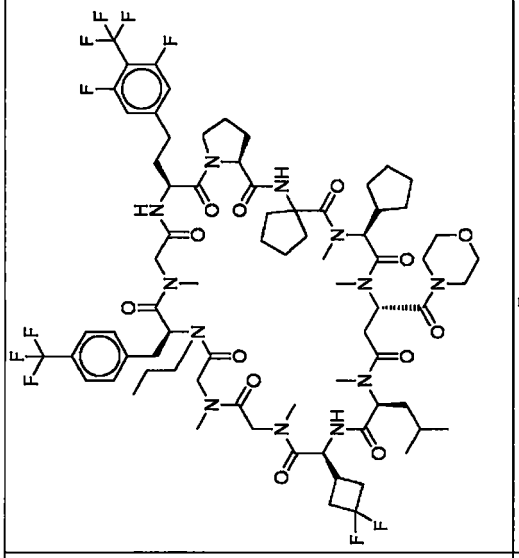
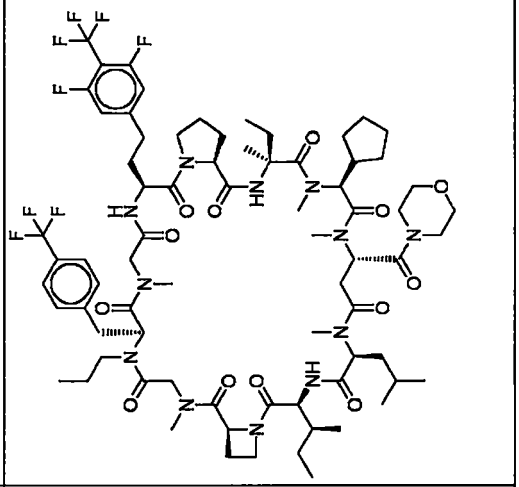
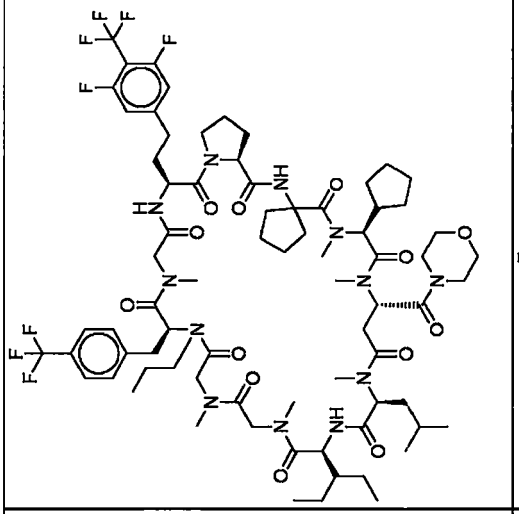
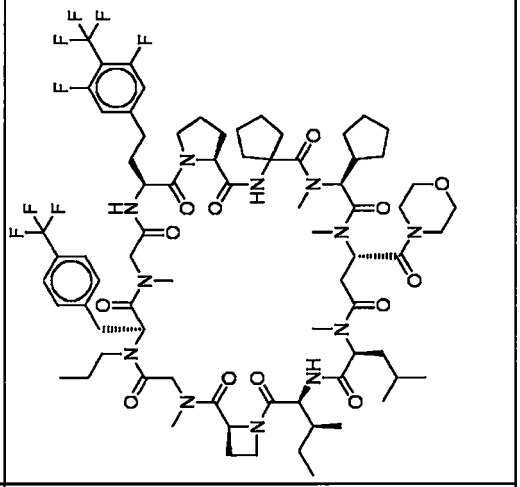
[3231]

	
PP0 761	PP0 763
	
PP0 760	PP0 762

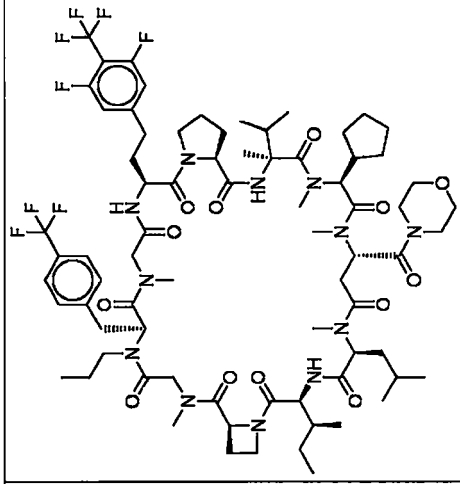
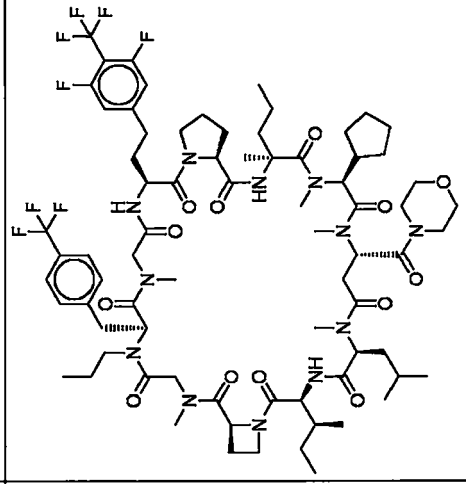
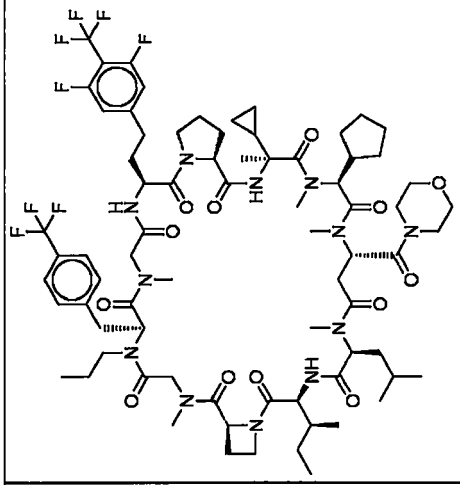
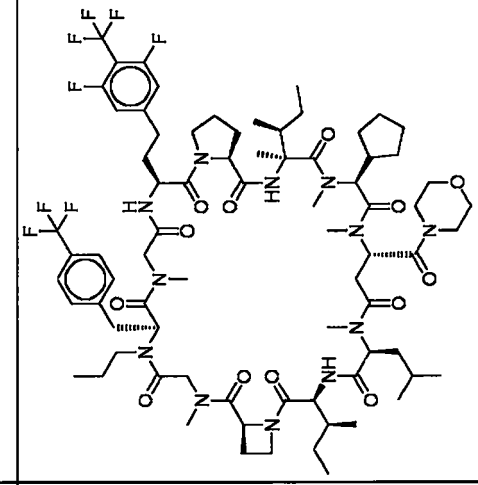
[3232]

	
PP0 765	PP0 767
	
PP0 764	PP0 766

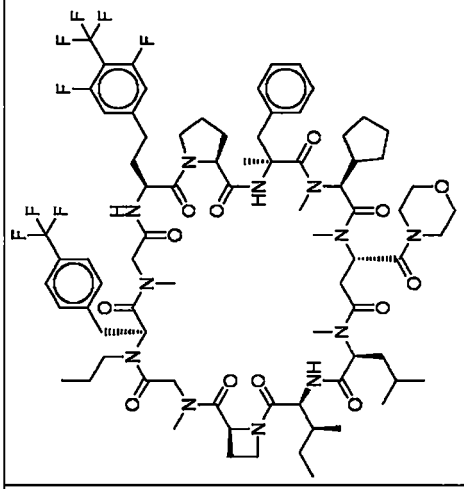
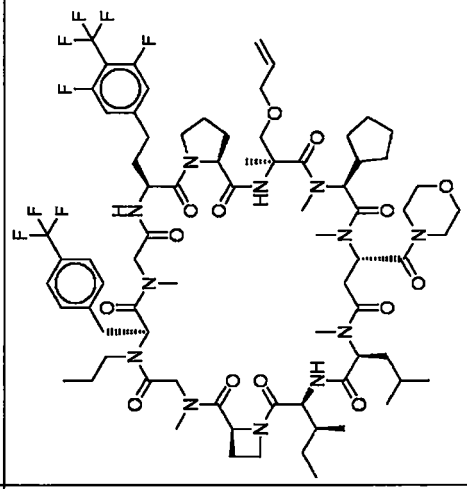
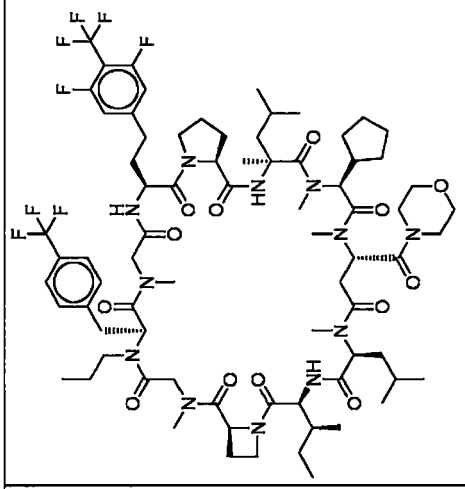
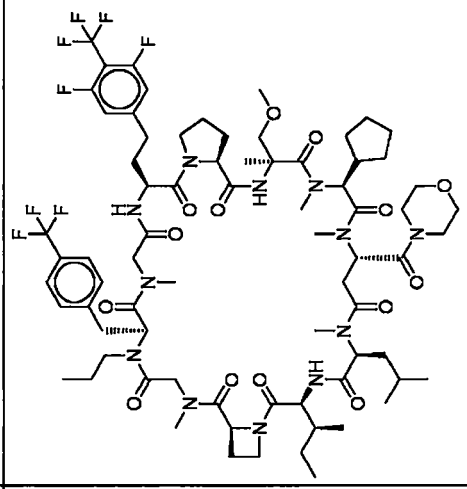
[3233]

	
PP0 769	PP0 771
	
PP0 768	PP0 770

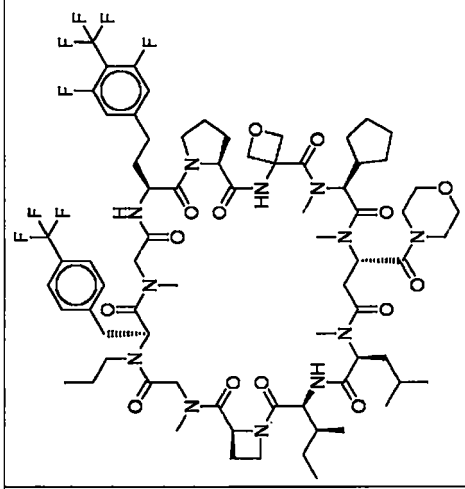
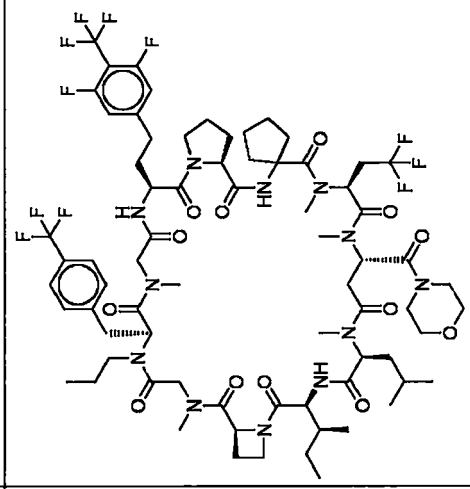
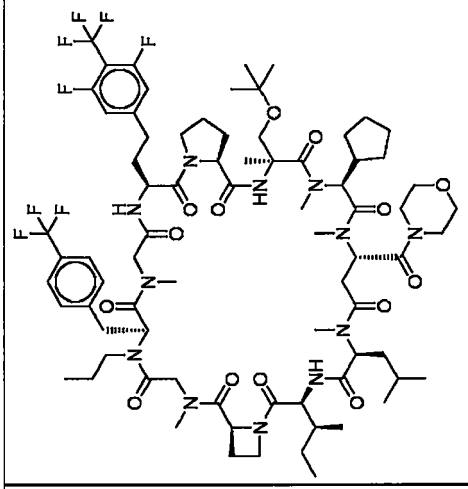
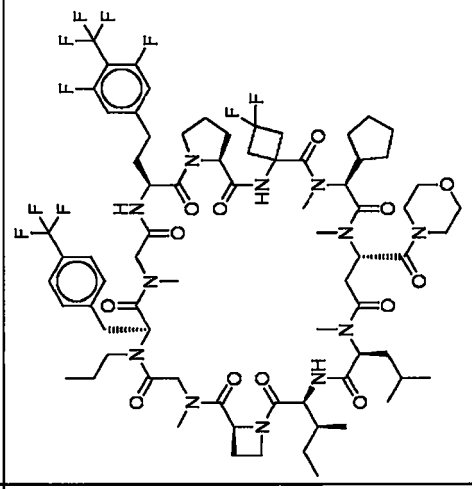
[3234]

 PP0 773	 PP0 775
 PP0 772	 PP0 774

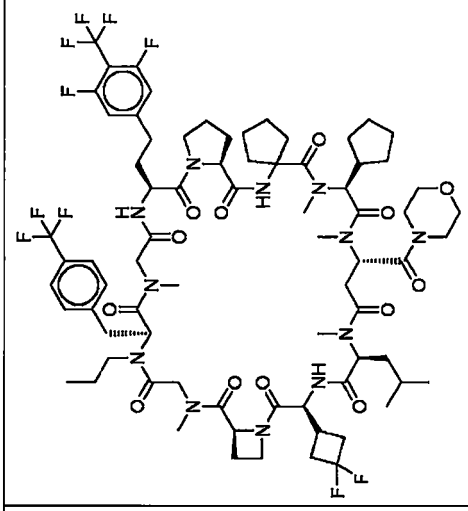
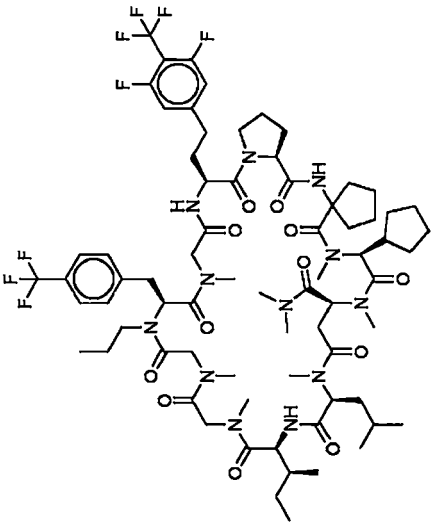
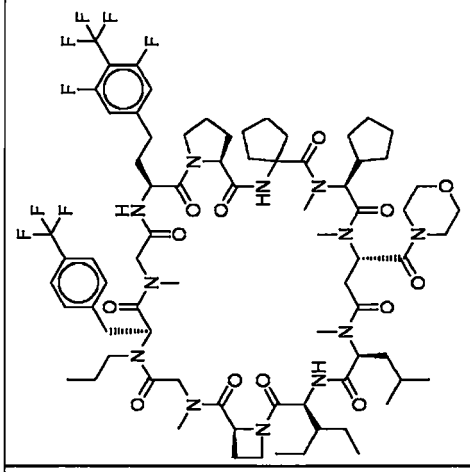
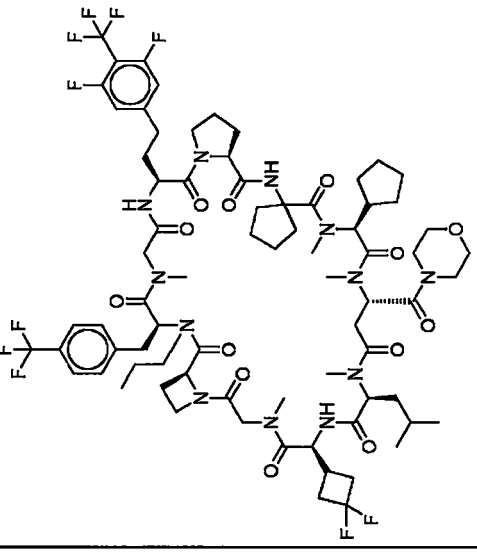
[3235]

	
PP0 778	PP0 780
	
PP0 776	PP0 779

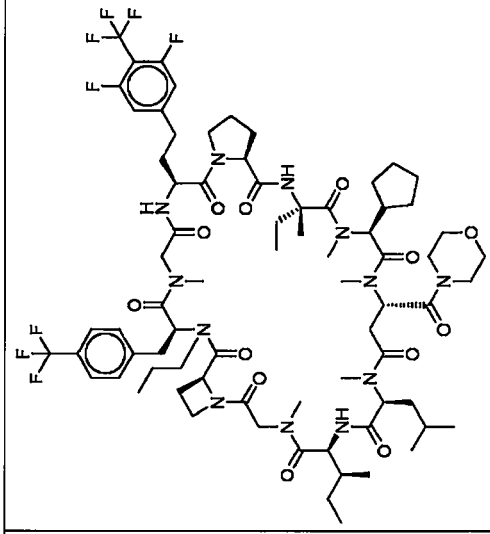
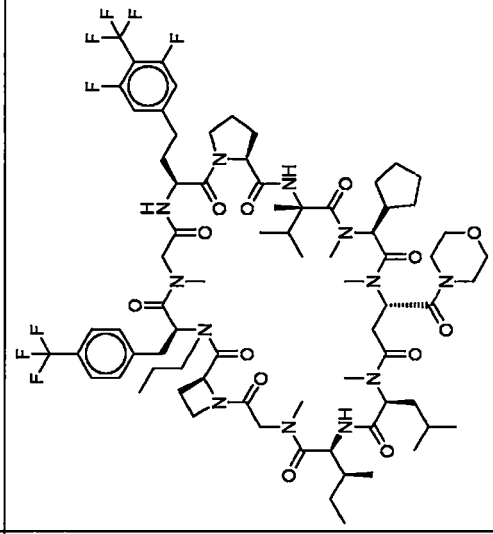
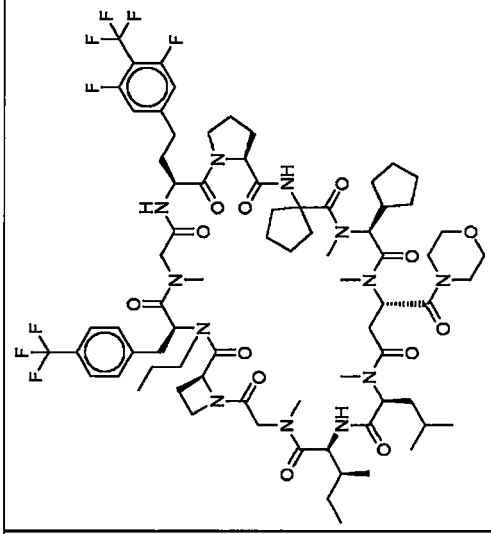
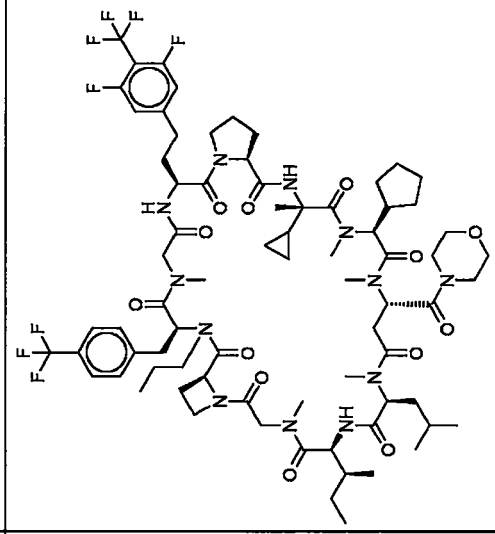
[3236]

 PP0 782	 PP0 784
 PP0 781	 PP0 783

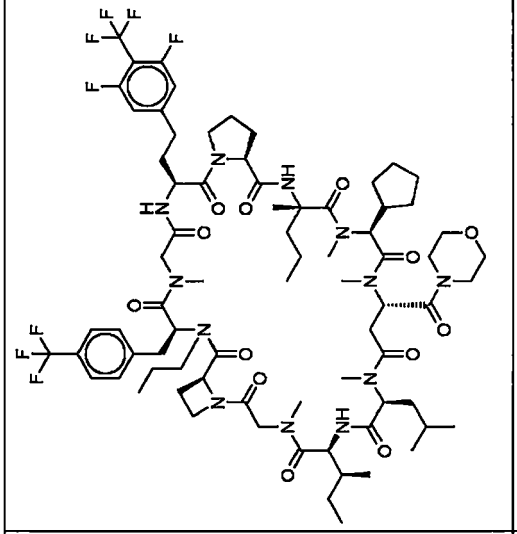
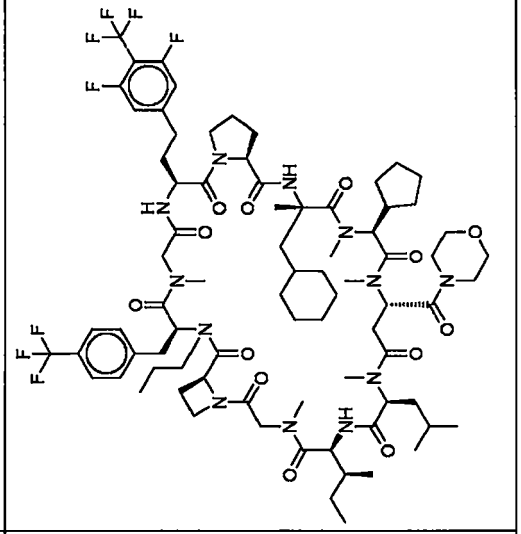
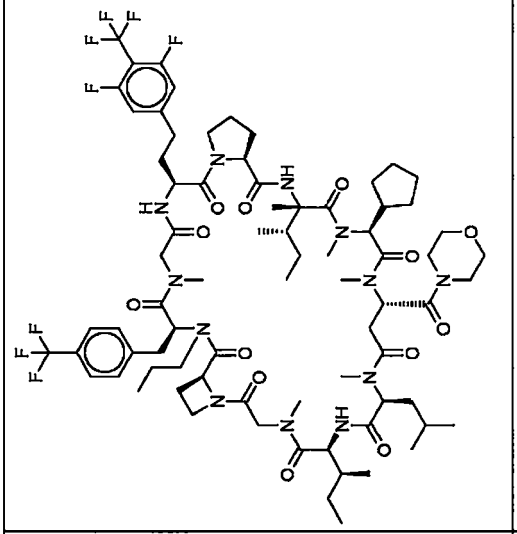
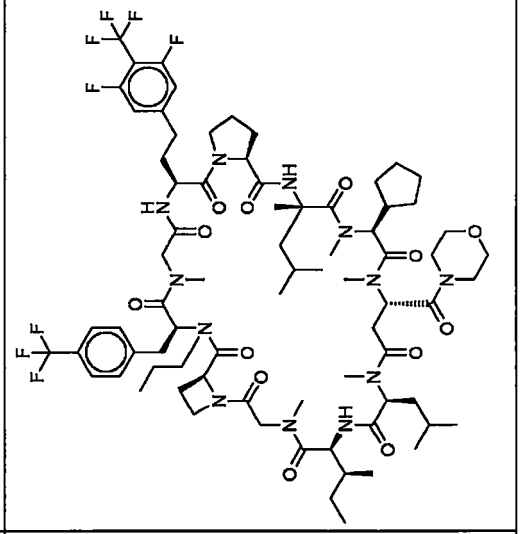
[3237]

	
PP0 786	PP0 788
	
PP0 785	PP0 787

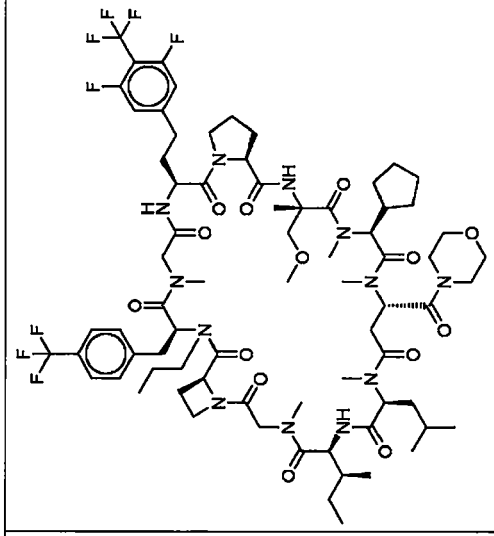
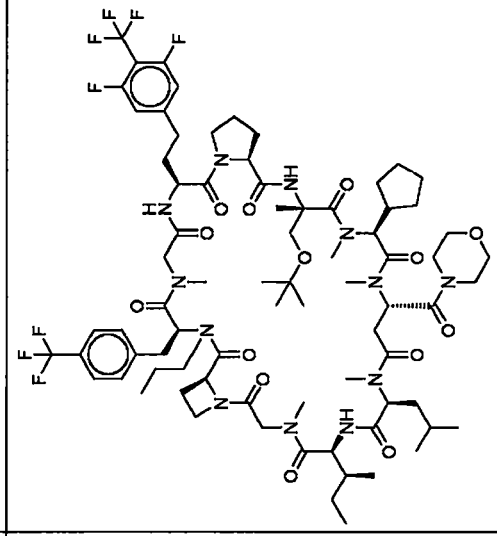
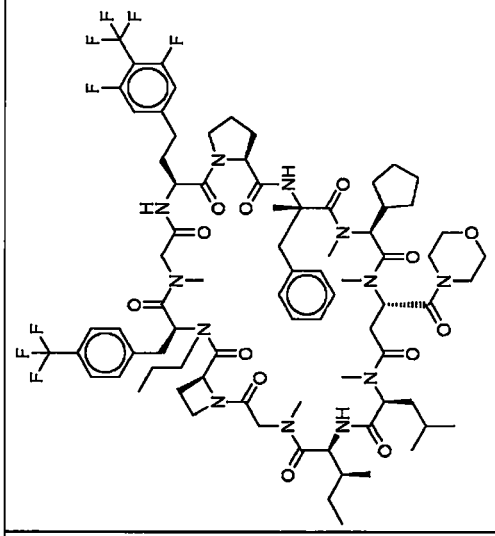
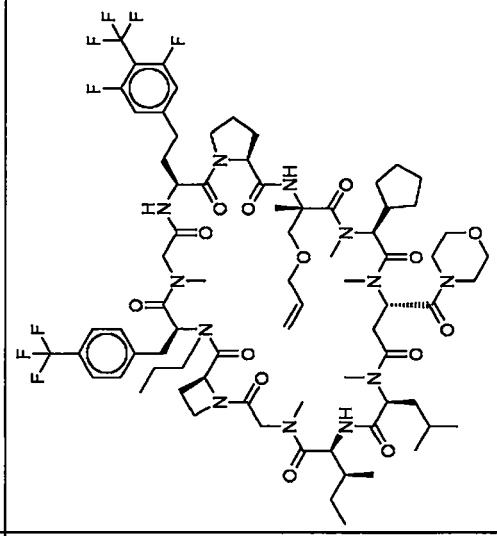
[3238]

	
PP0 790	PP0 792
	
PP0 789	PP0 791

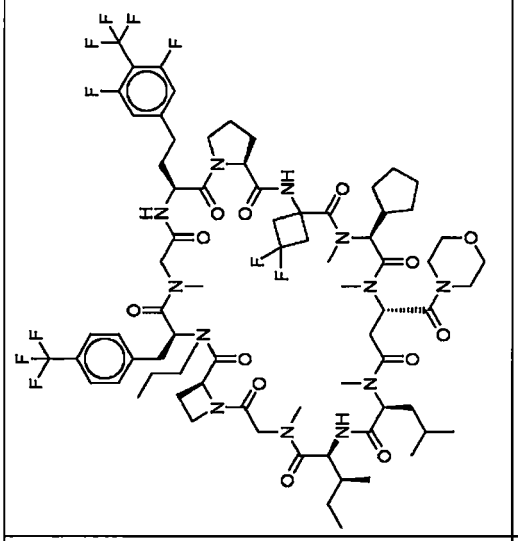
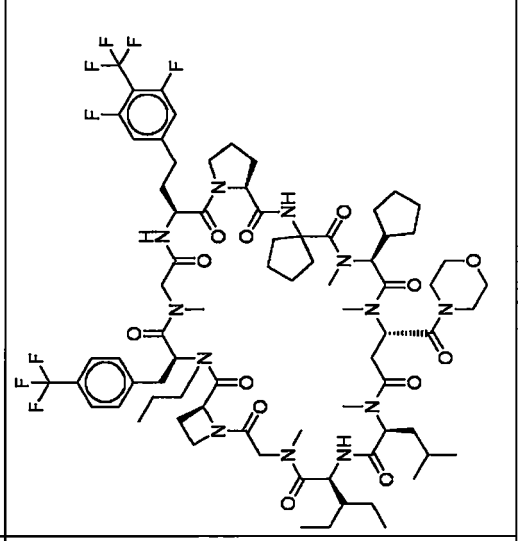
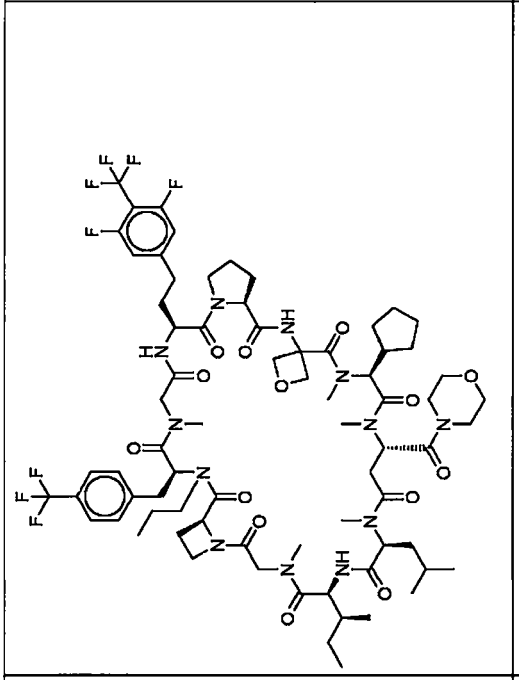
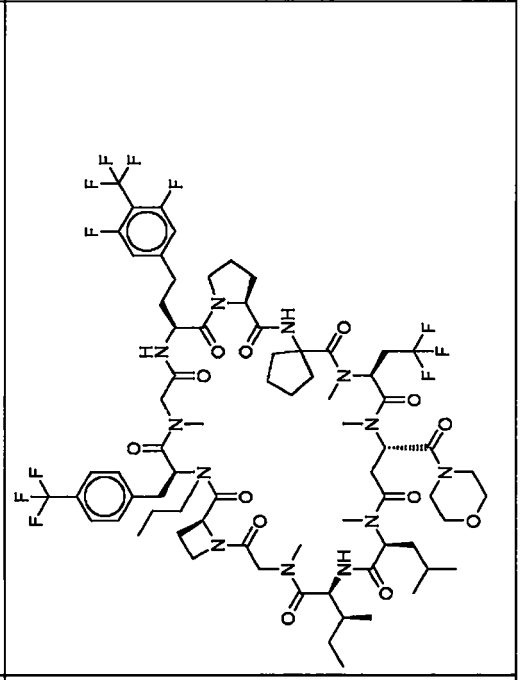
[3239]

	
PP0 794	PP0 796
	
PP0 793	PP0 795

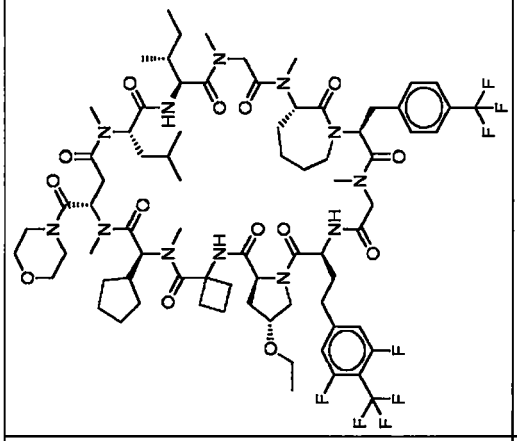
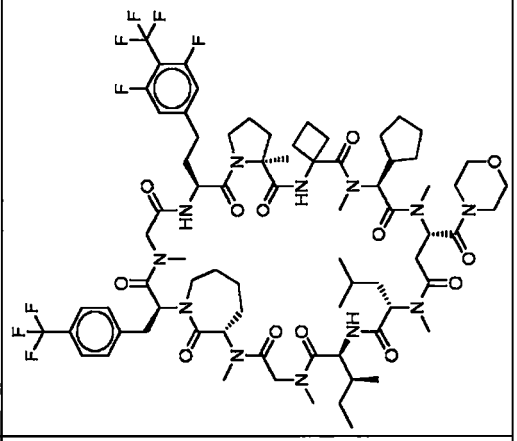
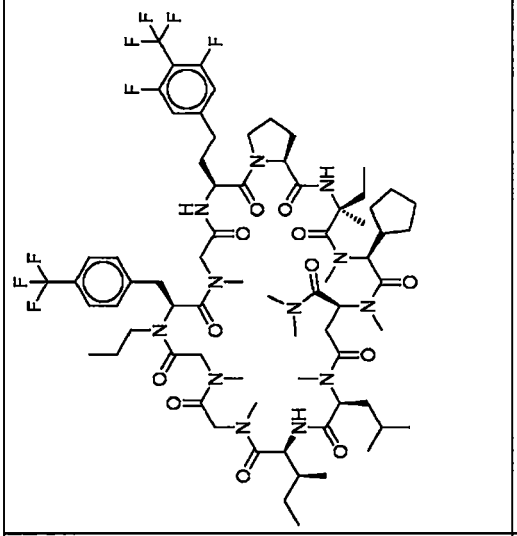
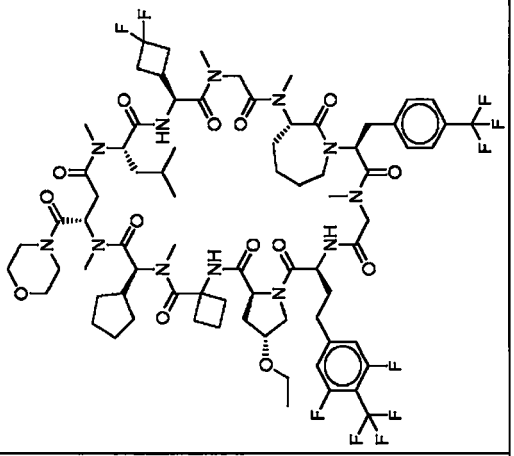
[3240]

 PP0 798	 PP0 800
 PP0 797	 PP0 799

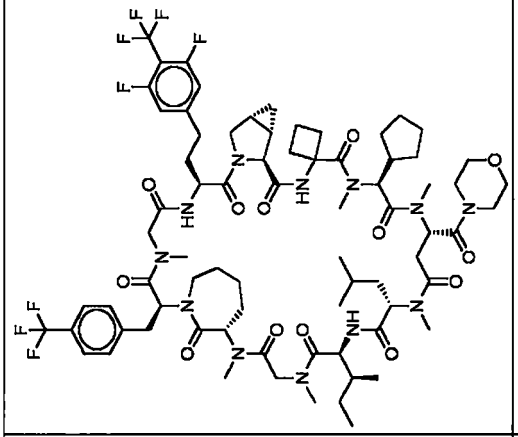
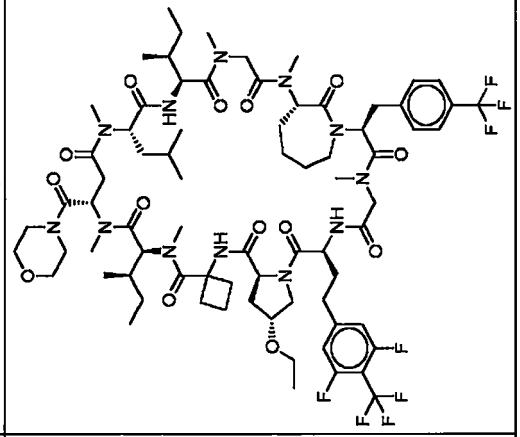
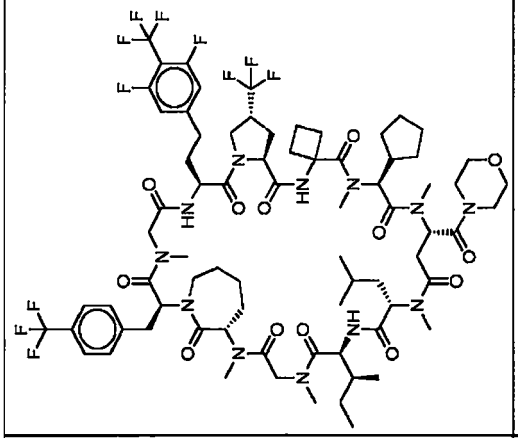
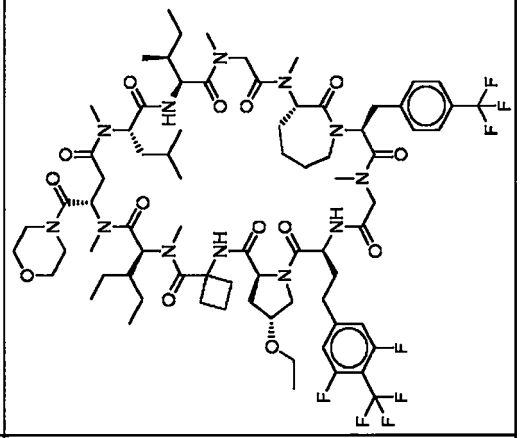
[3241]

 PP0 802	 PP0 804
 PP0 801	 PP0 803

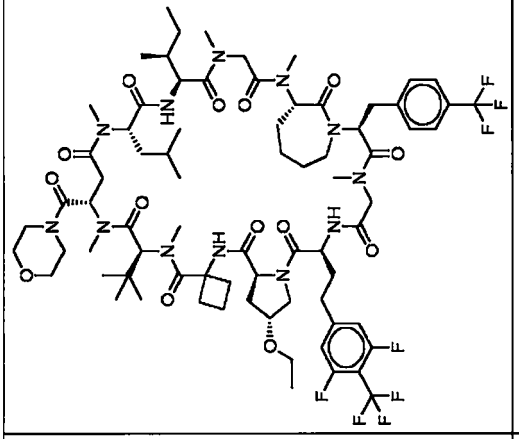
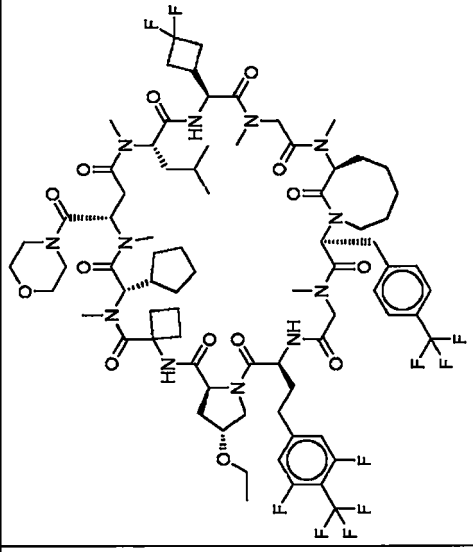
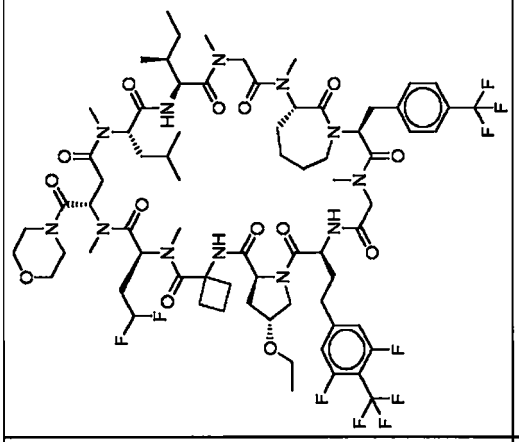
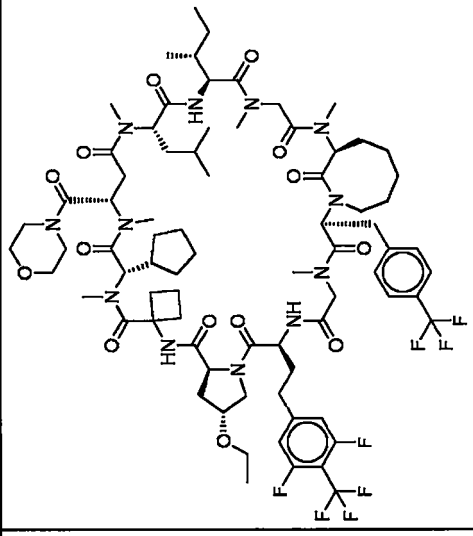
[3242]

	
PP0 806	PP0 808
	
PP0 805	PP0 807

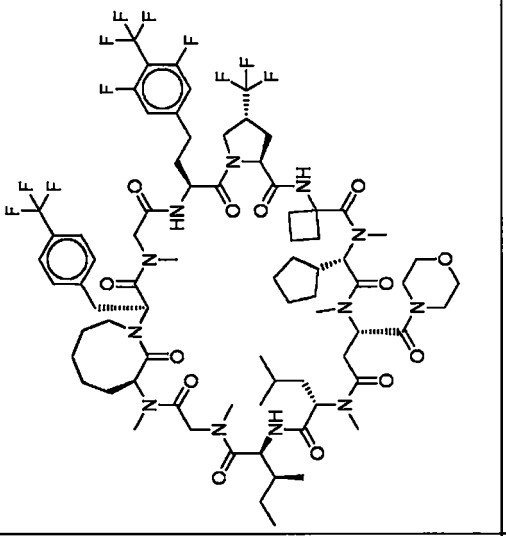
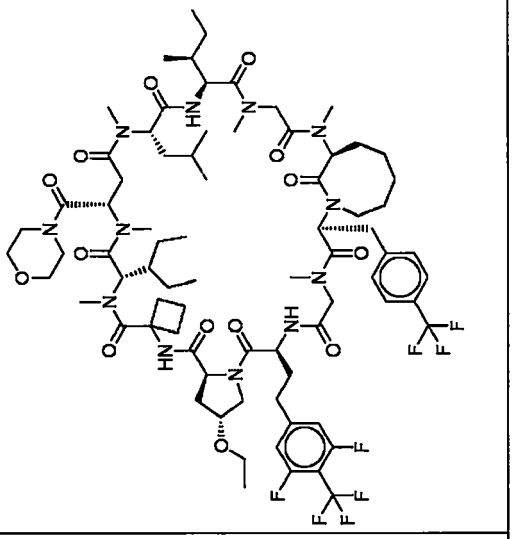
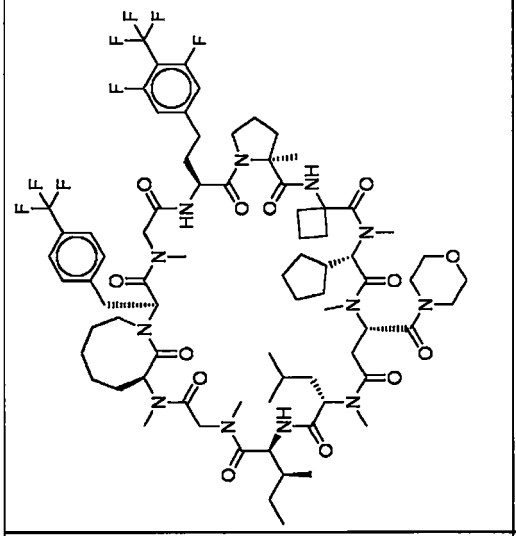
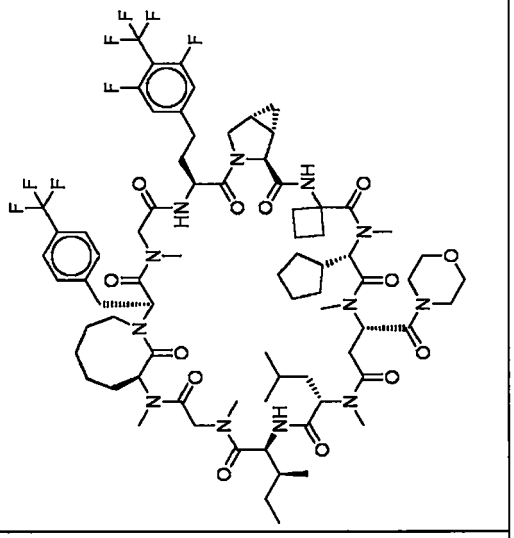
[3243]

 PP0 810	 PP0 812
 PP0 809	 PP0 811

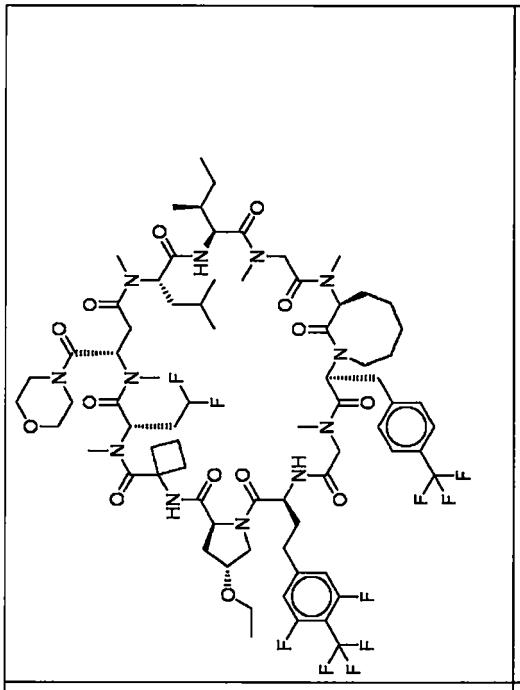
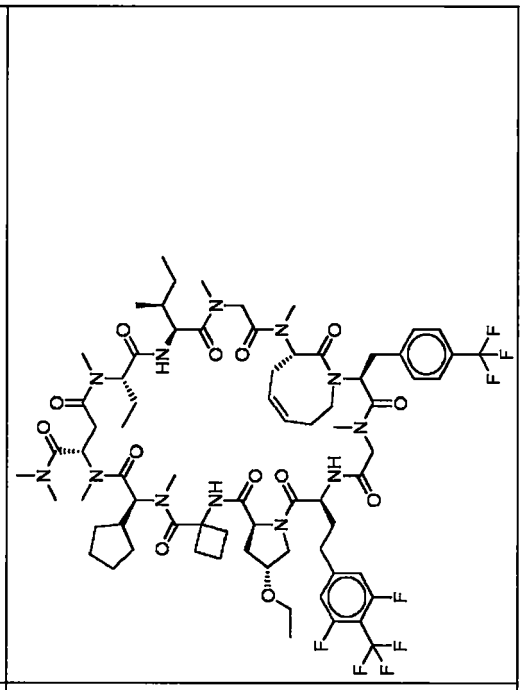
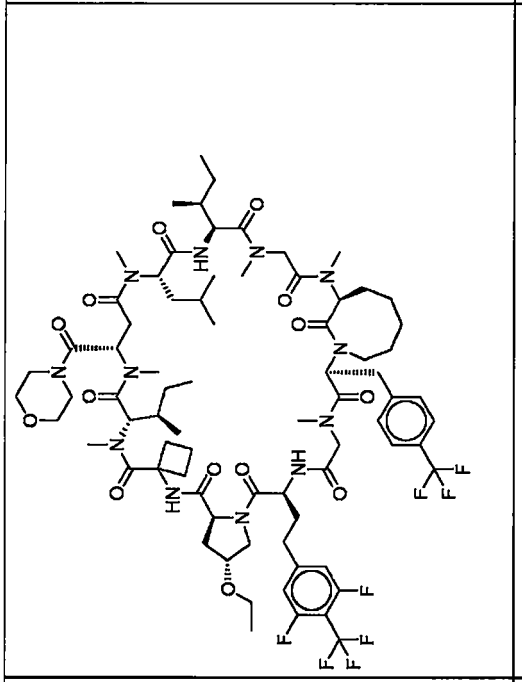
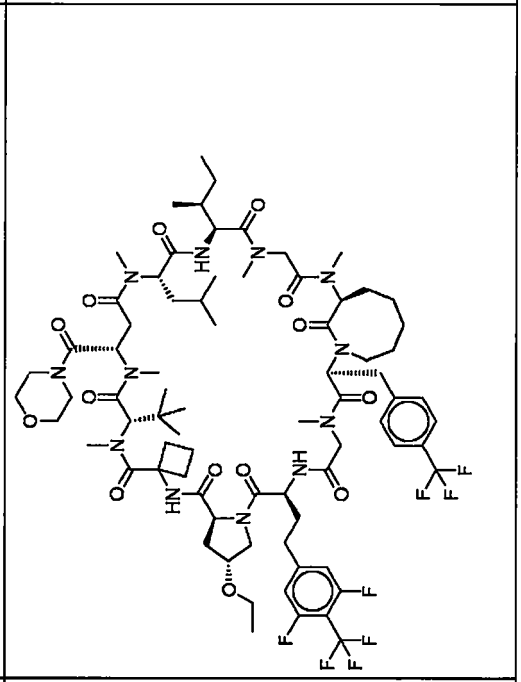
[3244]

	
PP0 814	PP0 816
	
PP0 813	PP0 815

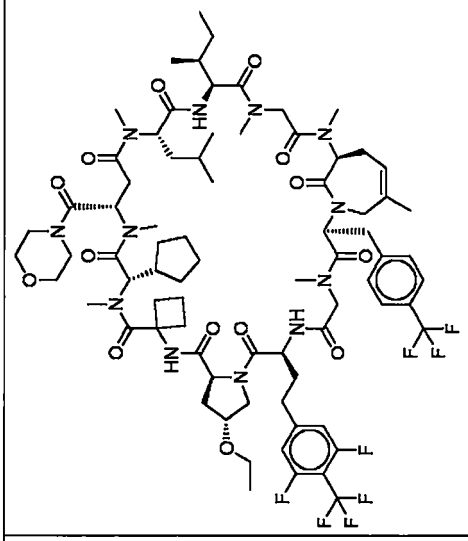
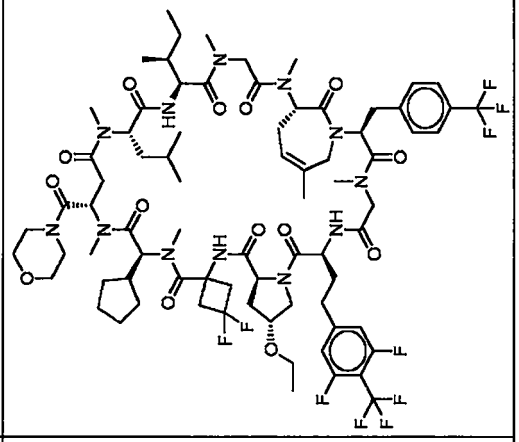
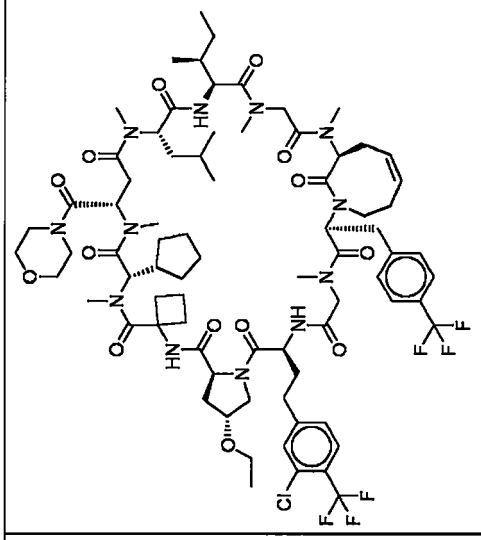
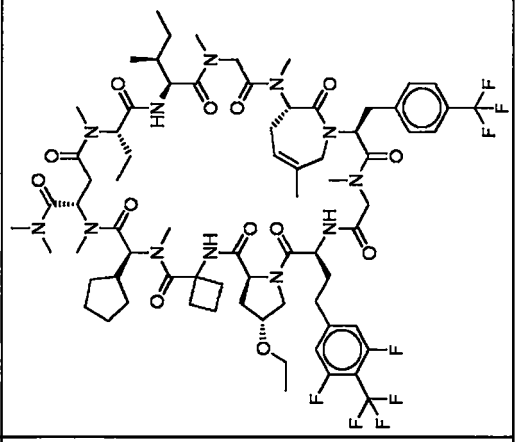
[3245]

	
PP0 818	PP0 820
	
PP0 817	PP0 819

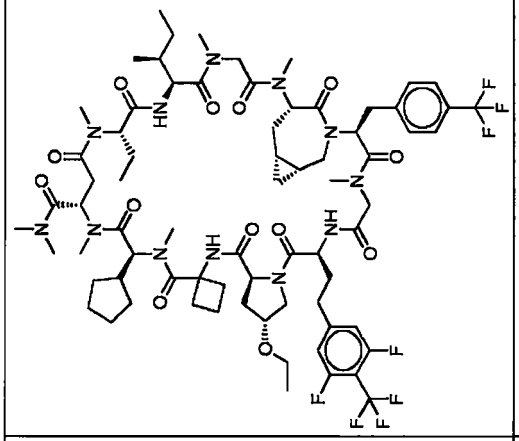
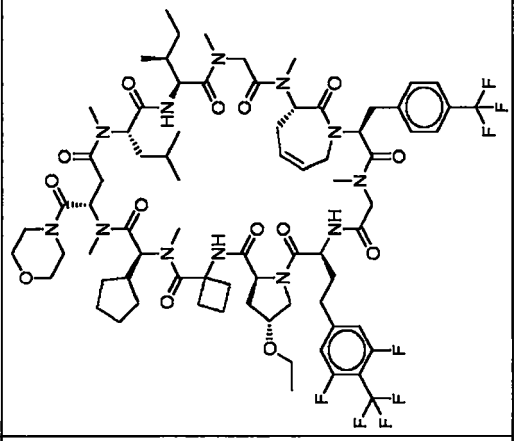
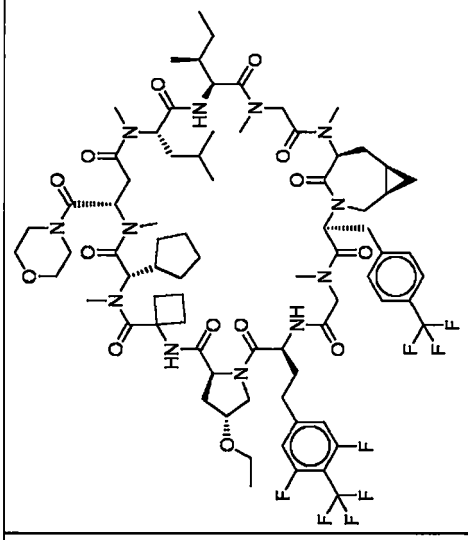
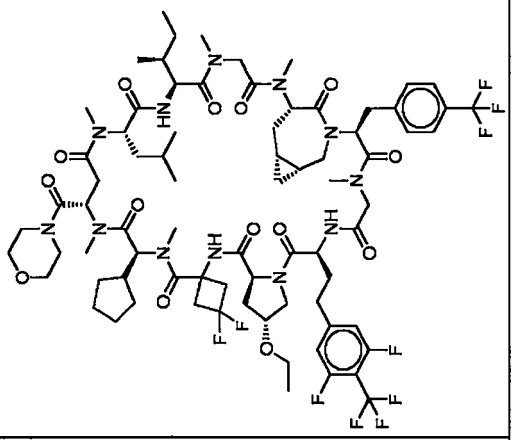
[3246]

 PP0 822	 PP0 824
 PP0 821	 PP0 823

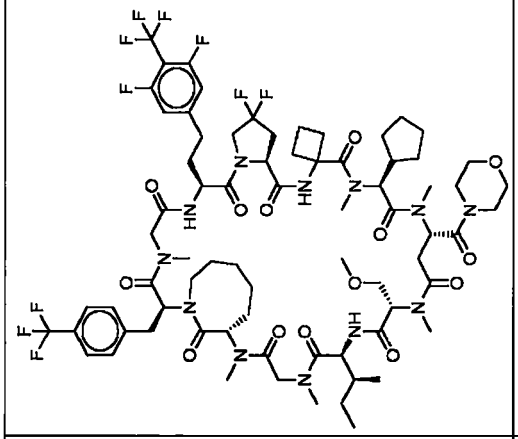
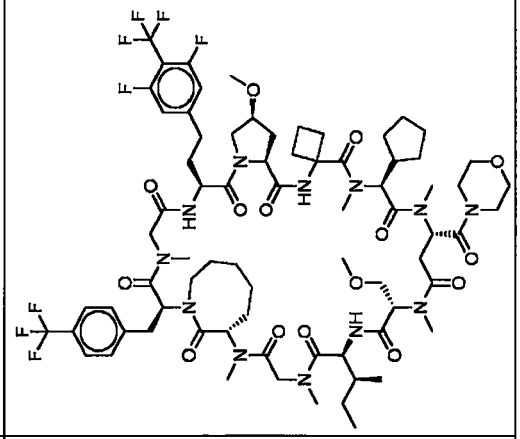
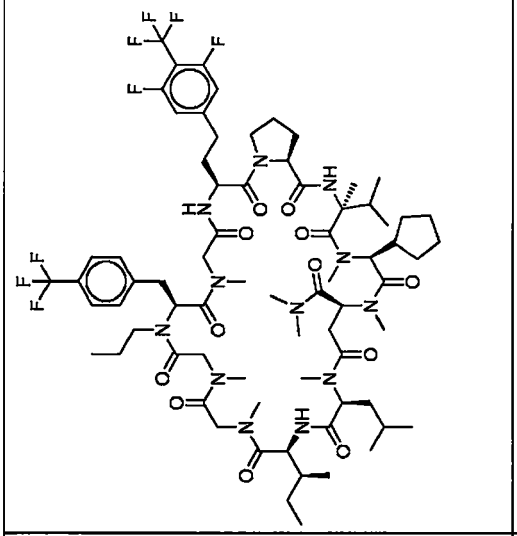
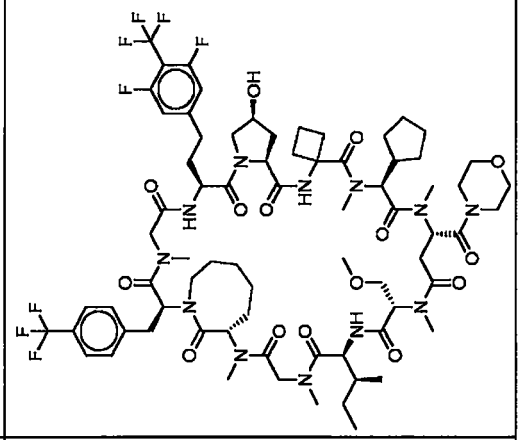
[3247]

	
PP0 826	PP0 828
	
PP0 825	PP0 827

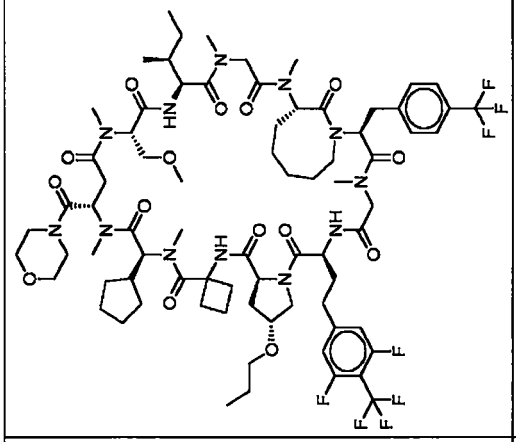
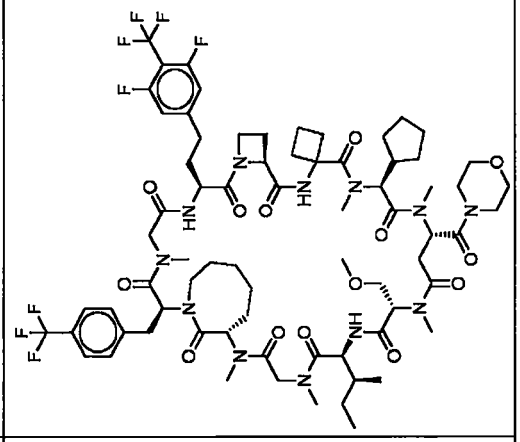
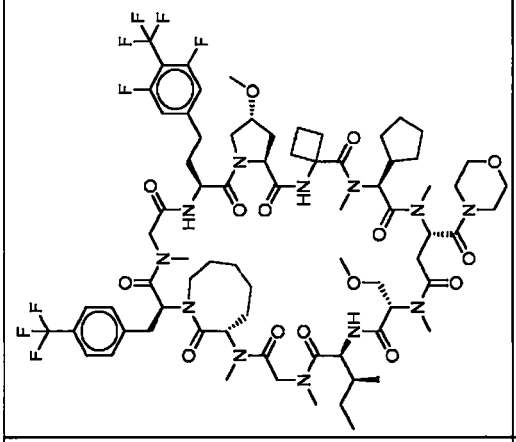
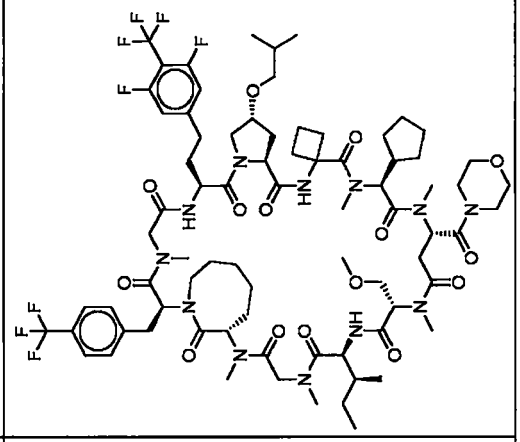
[3248]

 PP0 830	 PP0 832
 PP0 829	 PP0 831

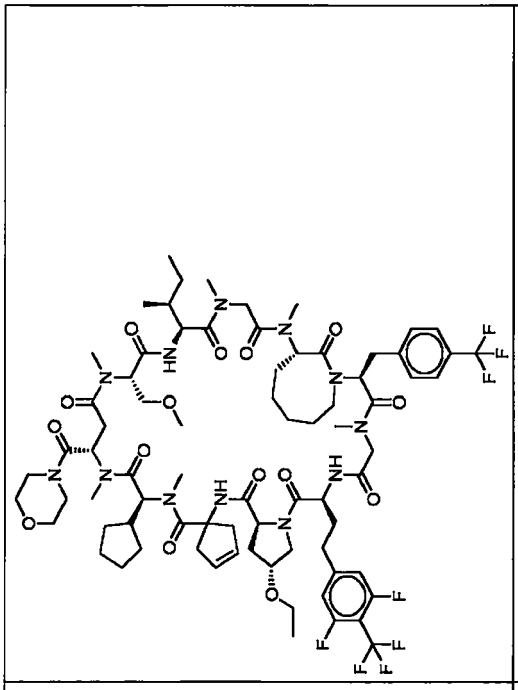
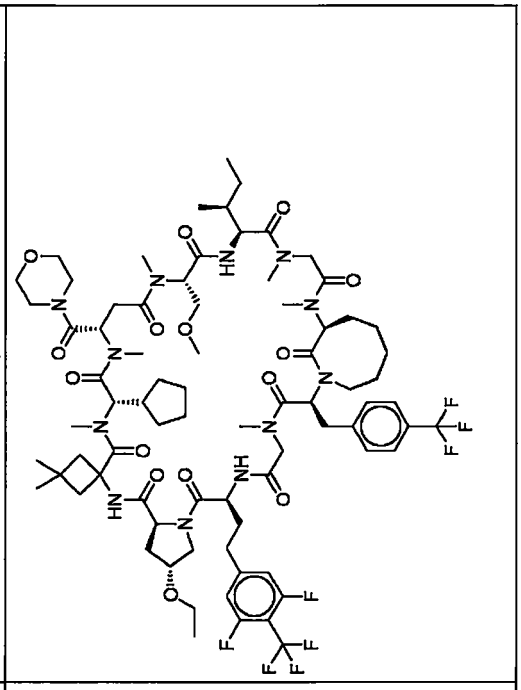
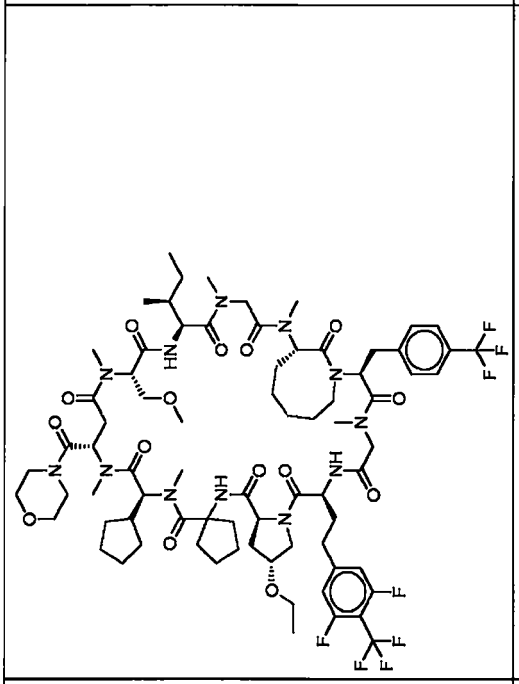
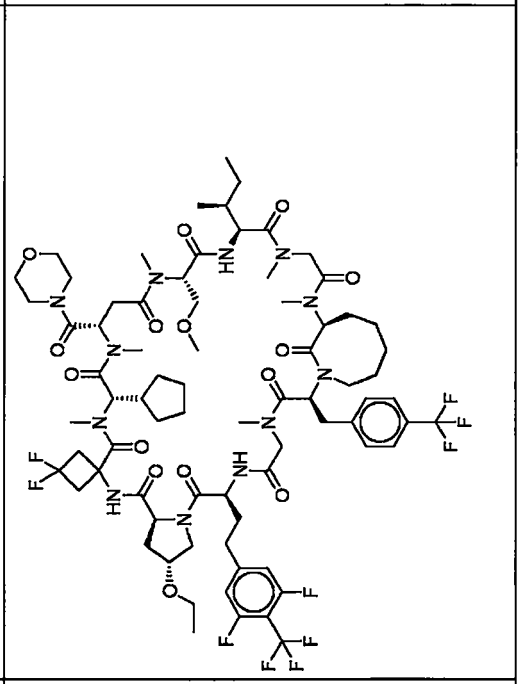
[3249]

 PP0 834	 PP0 836
 PP0 833	 PP0 835

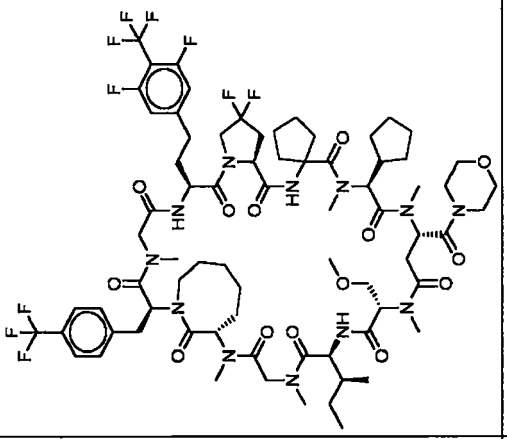
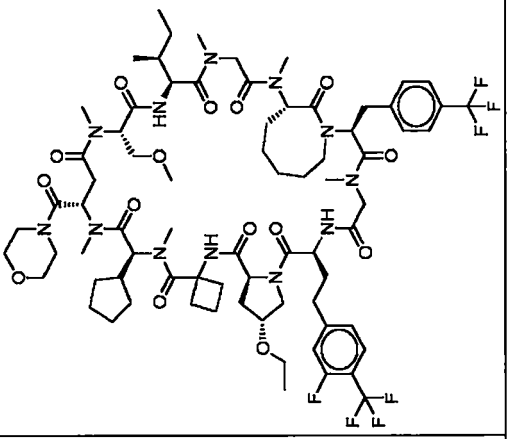
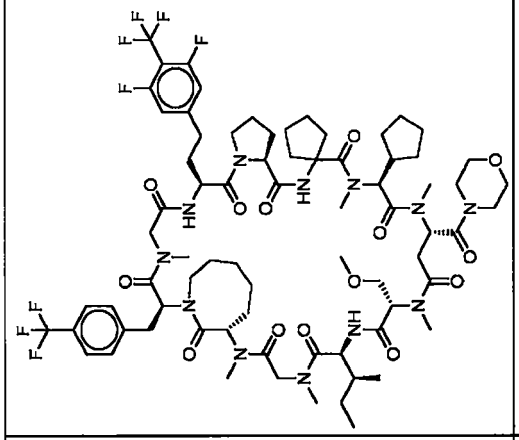
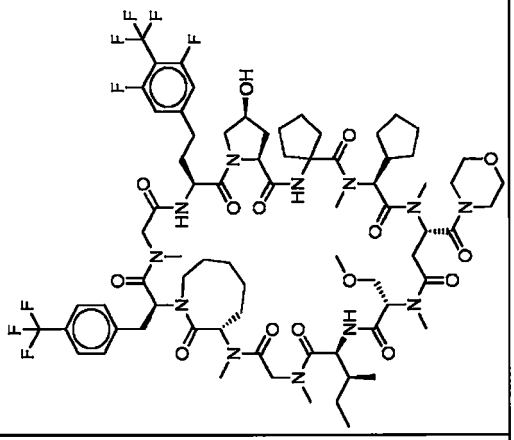
[3250]

	
PP0 838	PP0 840
	
PP0 837	PP0 839

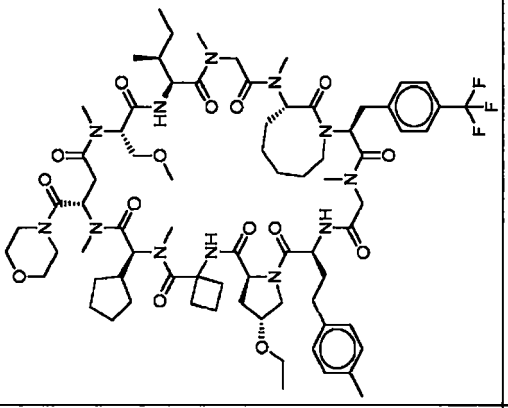
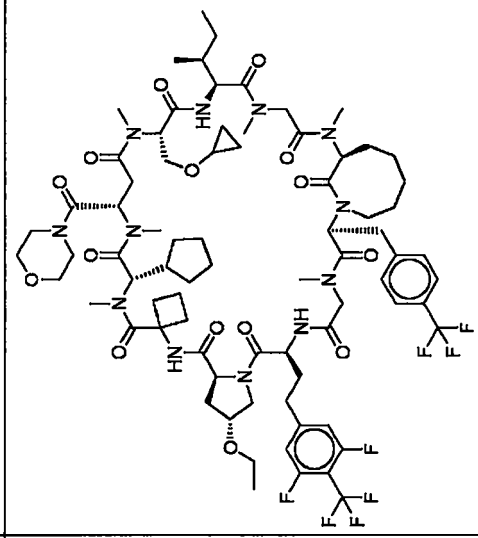
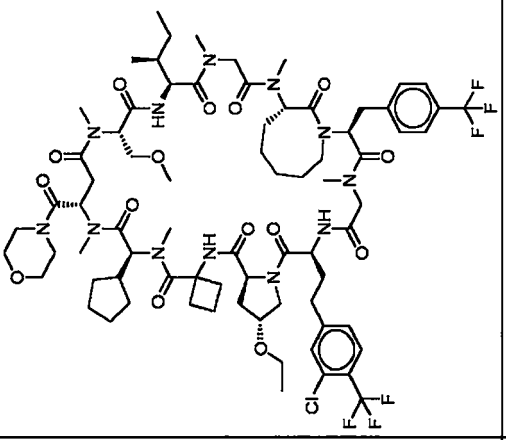
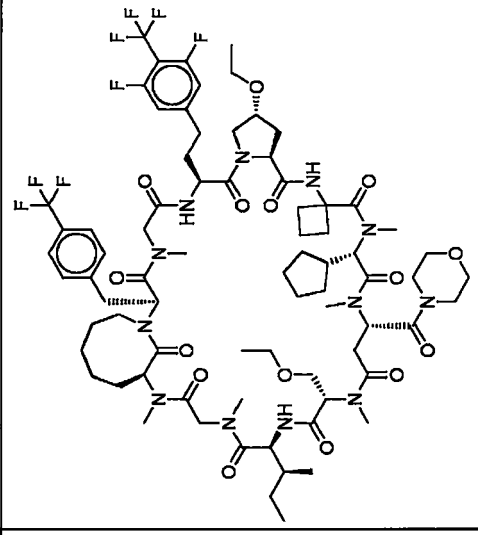
[3251]

 PP0 842	 PP0 844
 PP0 841	 PP0 843

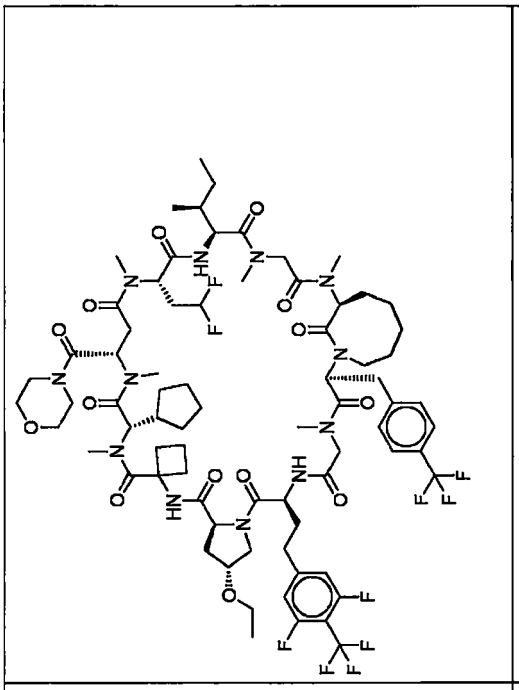
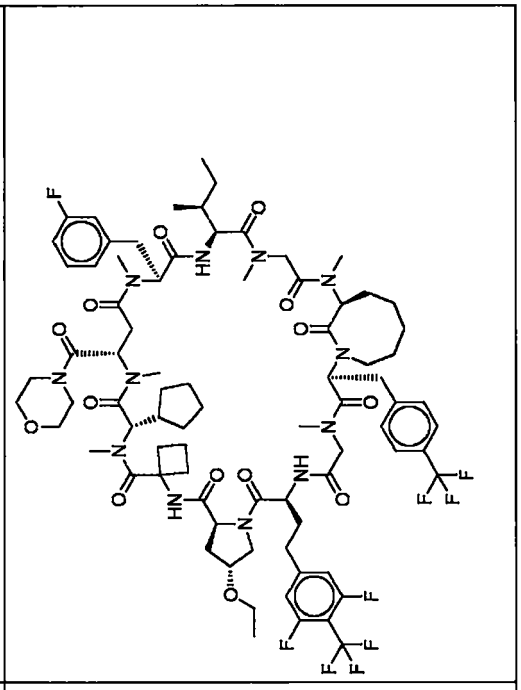
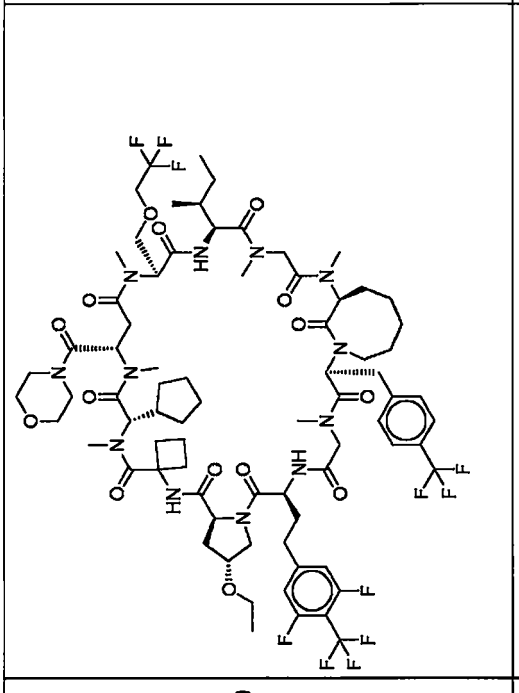
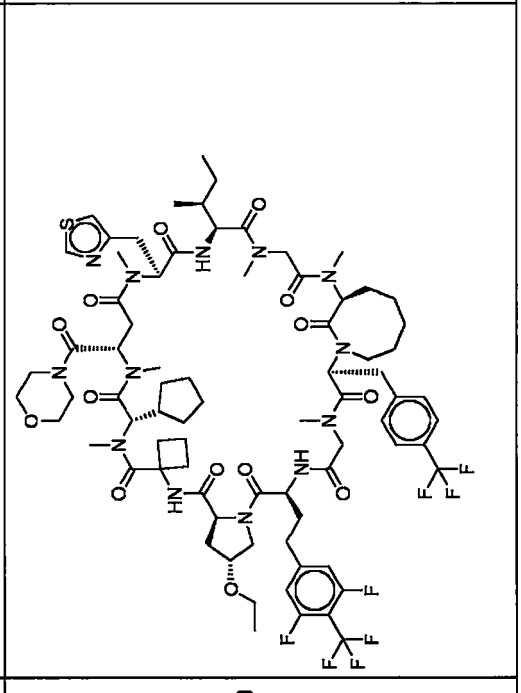
[3252]

	
PP0 846	PP0 848
	
PP0 845	PP0 847

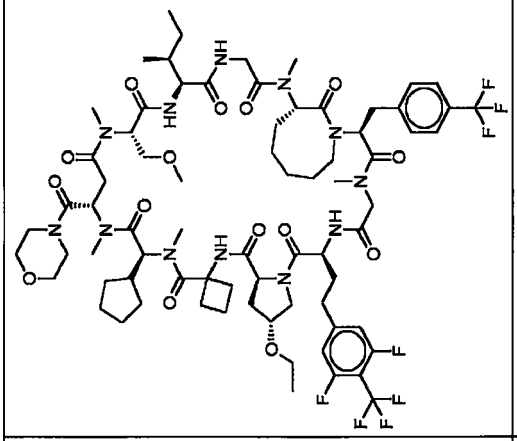
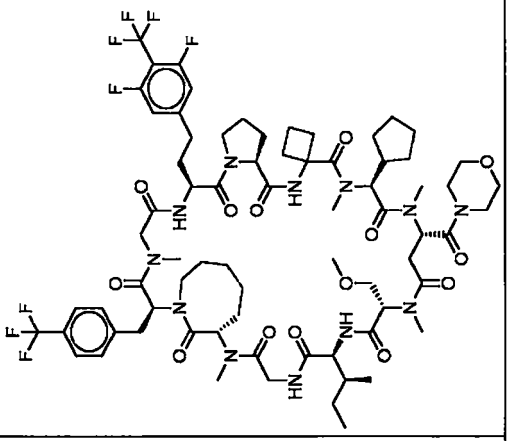
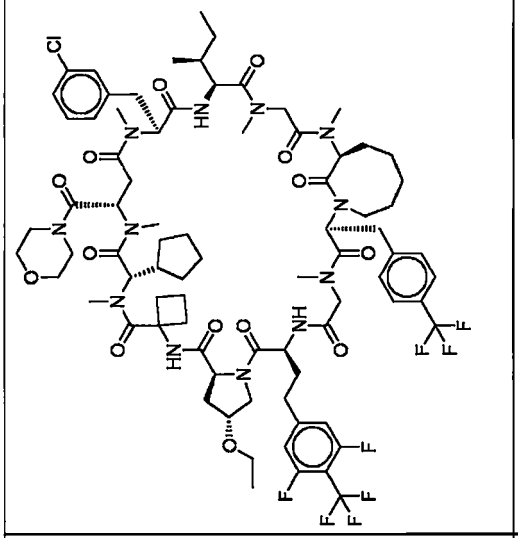
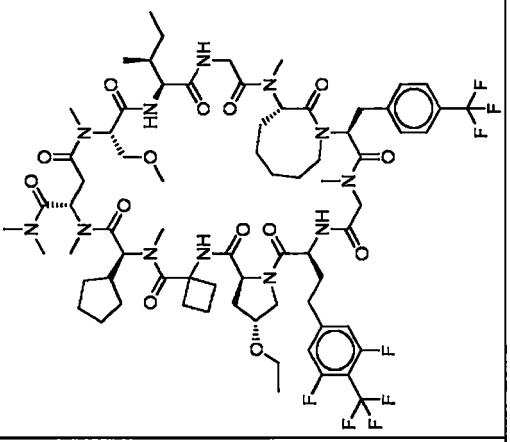
[3253]

	
PP0 850	PP0 852
	
PP0 849	PP0 851

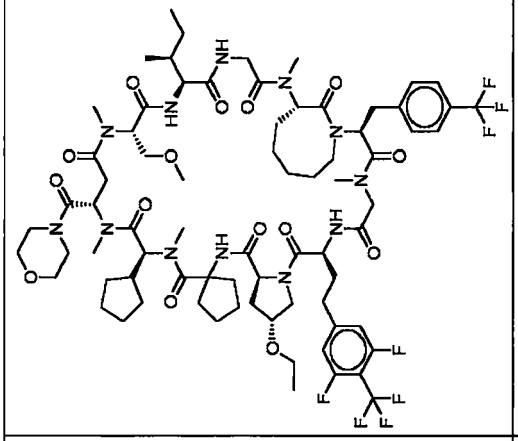
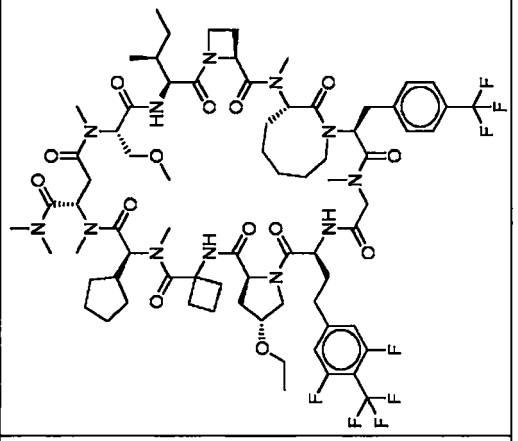
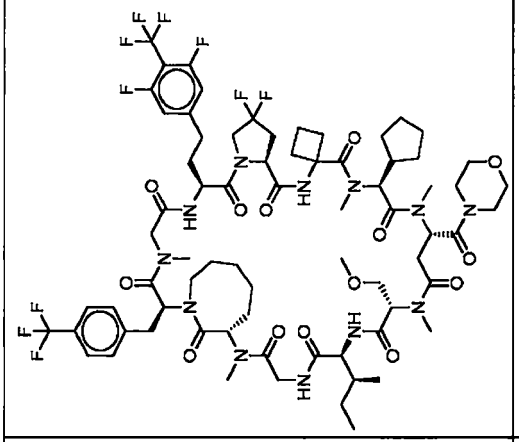
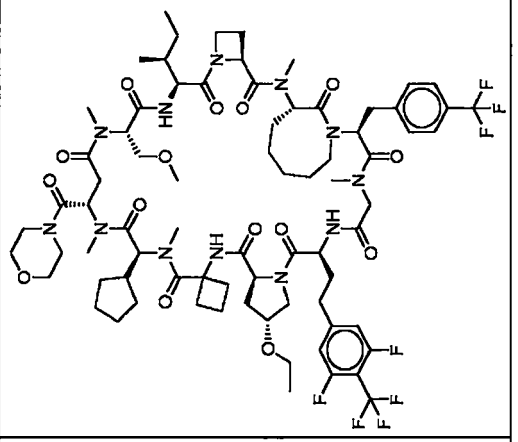
[3254]

	
PP0 854	PP0 856
	
PP0 853	PP0 855

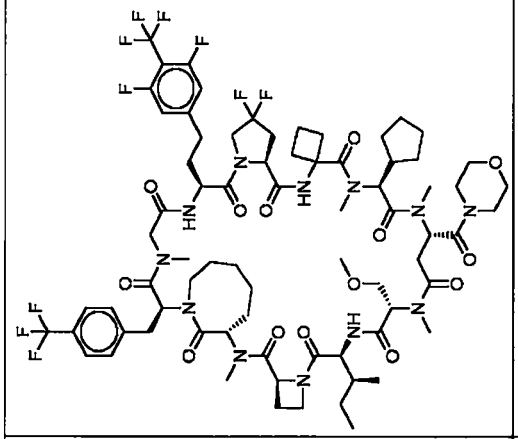
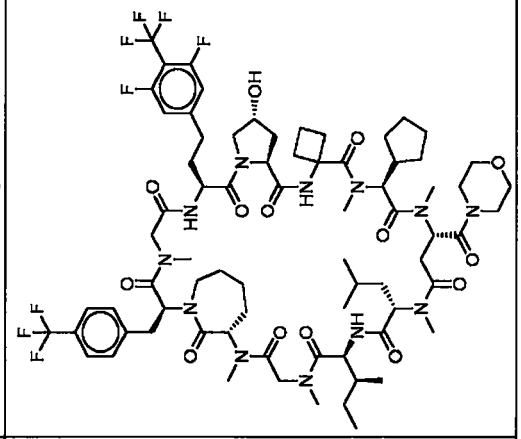
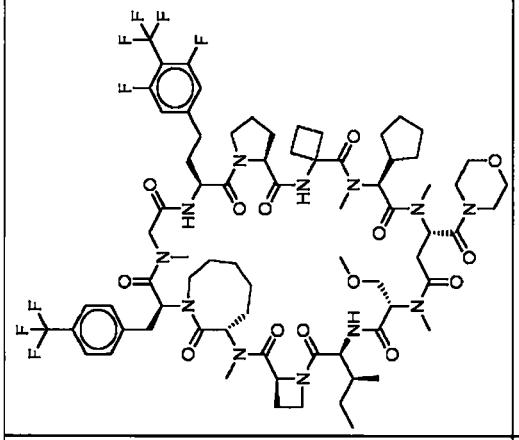
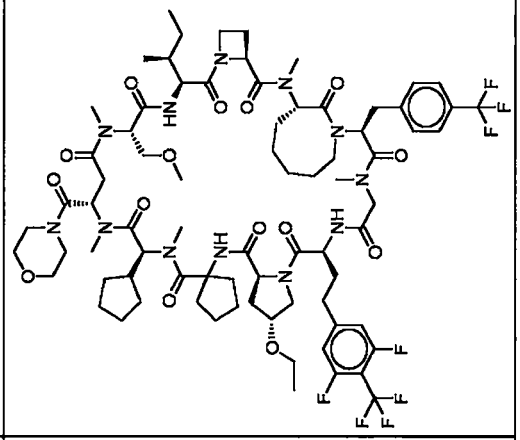
[3255]

	
PP0 858	PP0 860
	
PP0 857	PP0 859

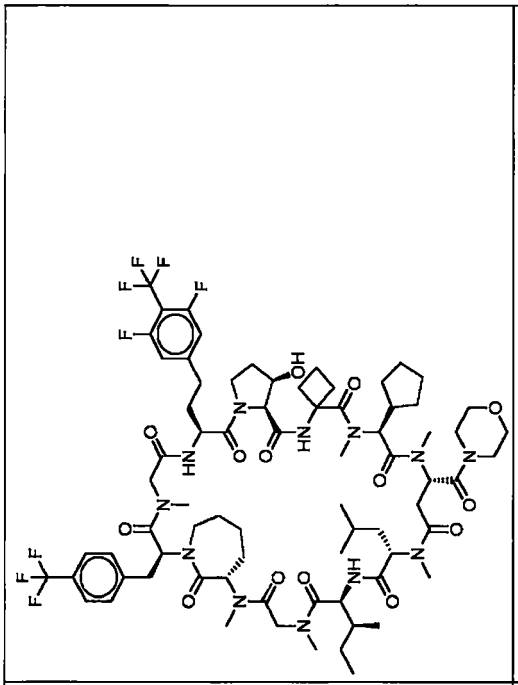
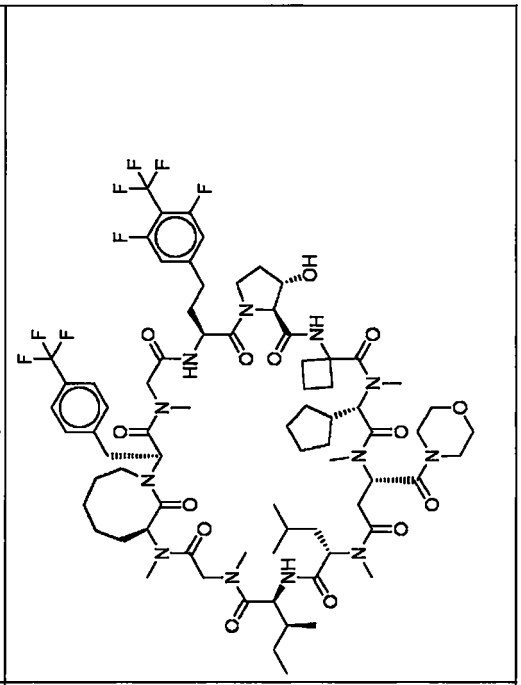
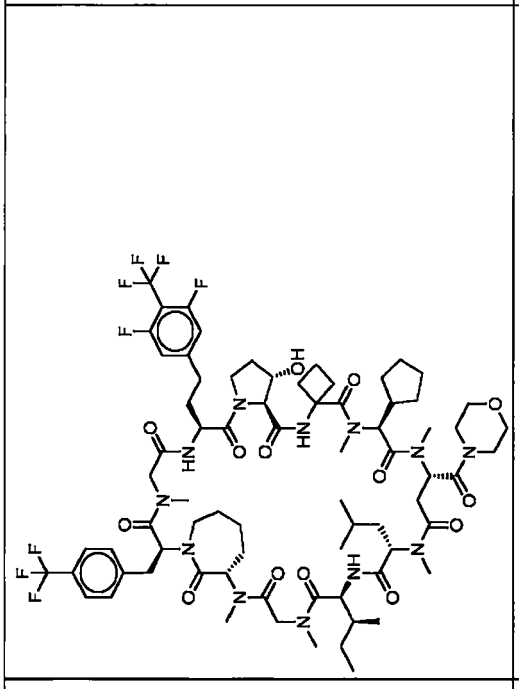
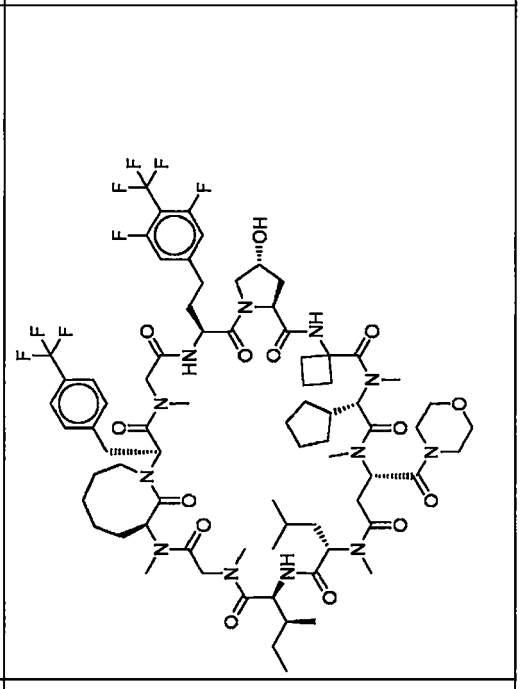
[3256]

	
PP0 862	PP0 864
	
PP0 861	PP0 863

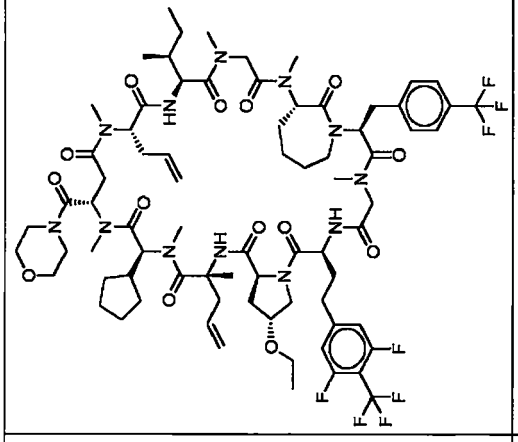
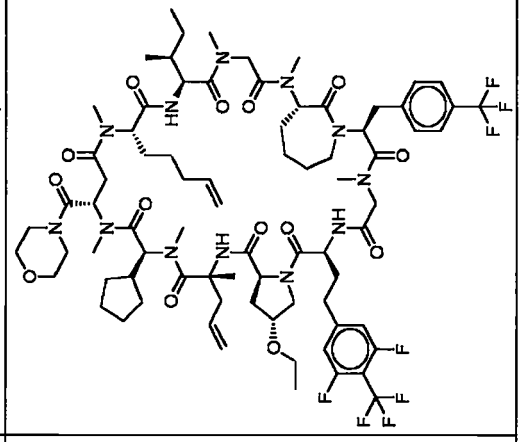
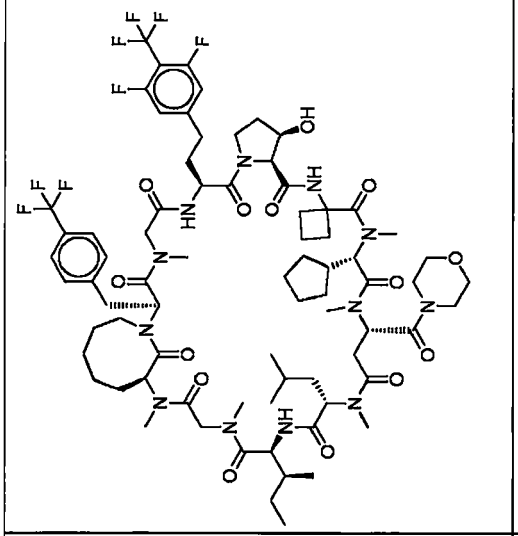
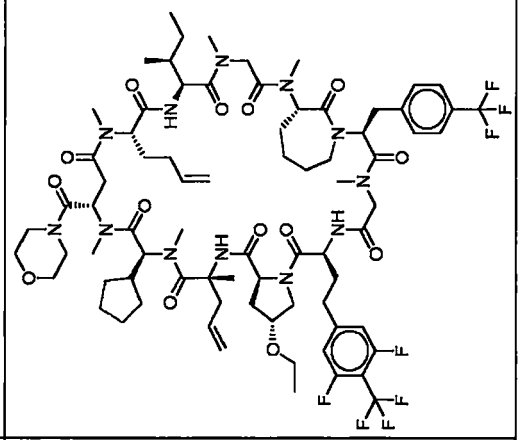
[3257]

	
PP0 866	PP0 868
	
PP0 865	PP0 867

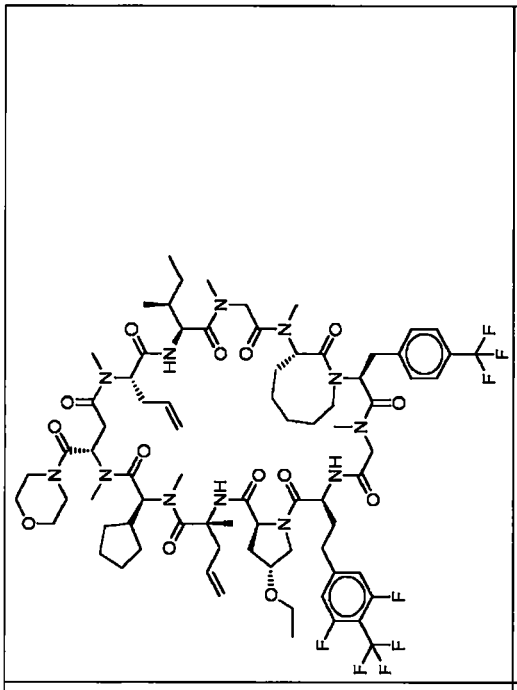
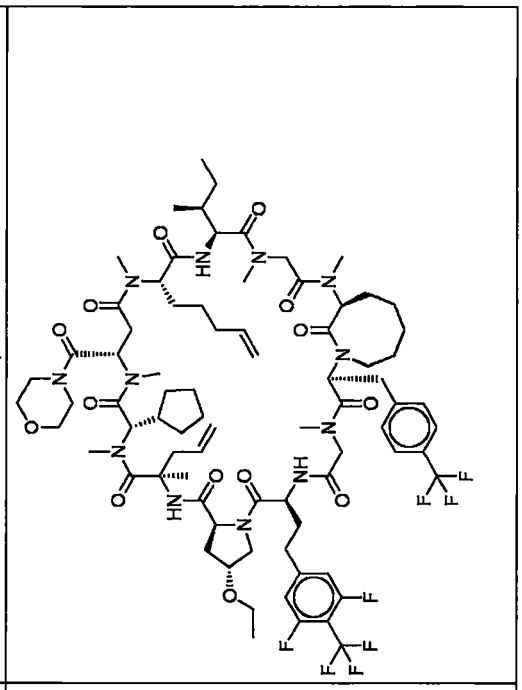
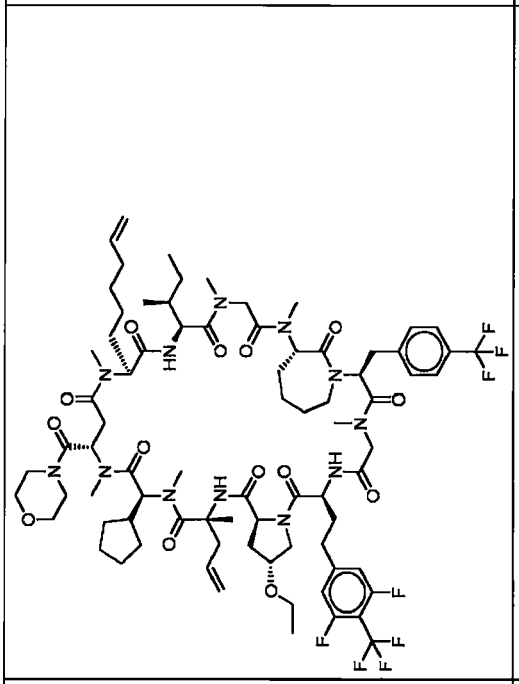
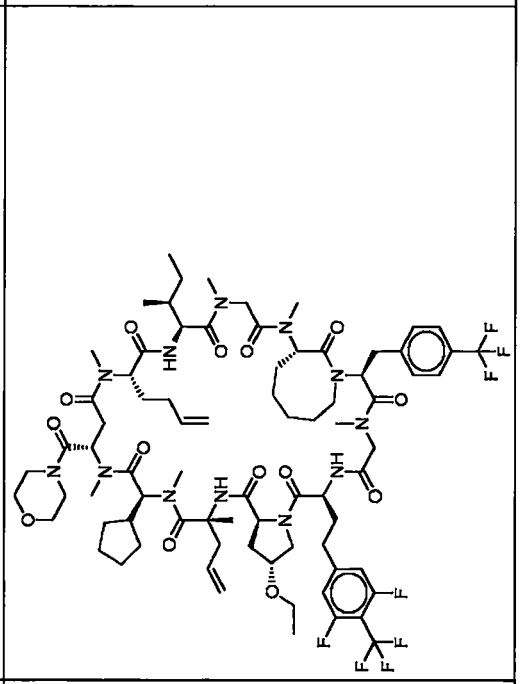
[3258]

 PP0 870	 PP0 872
 PP0 869	 PP0 871

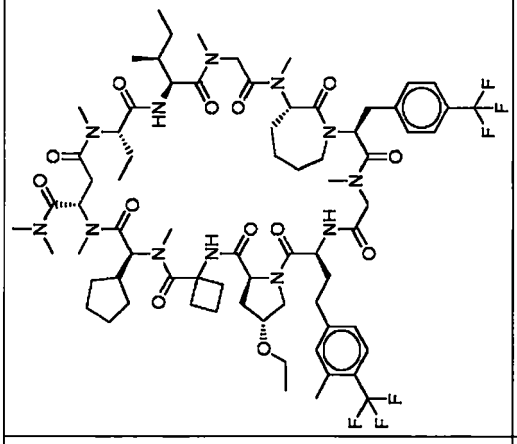
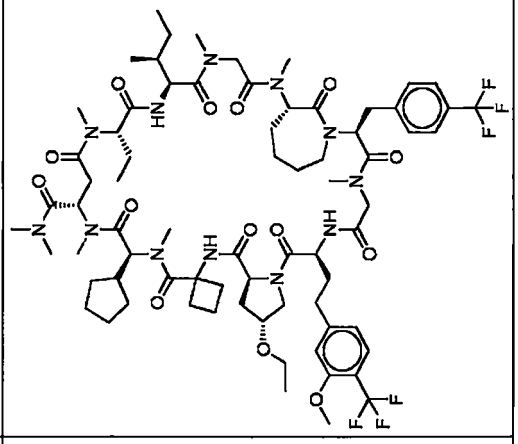
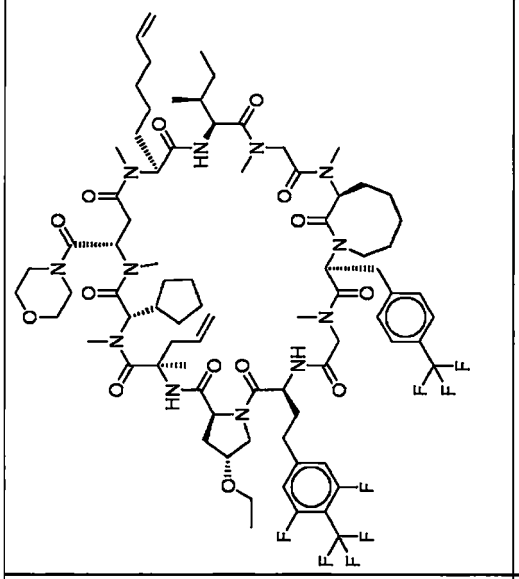
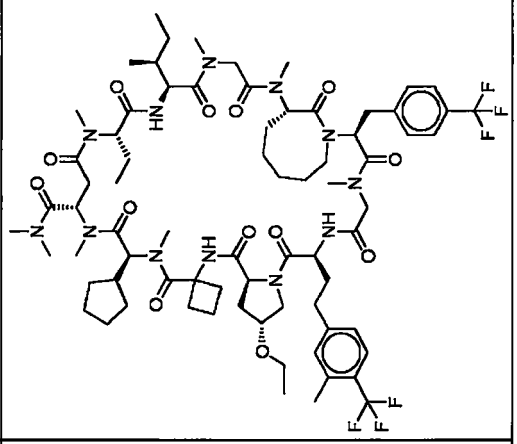
[3259]

 PP0 874	 PP0 876
 PP0 873	 PP0 875

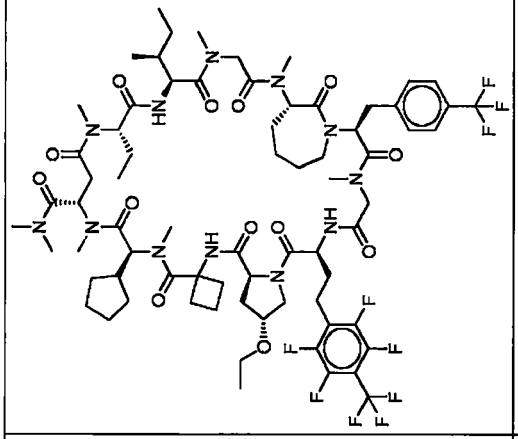
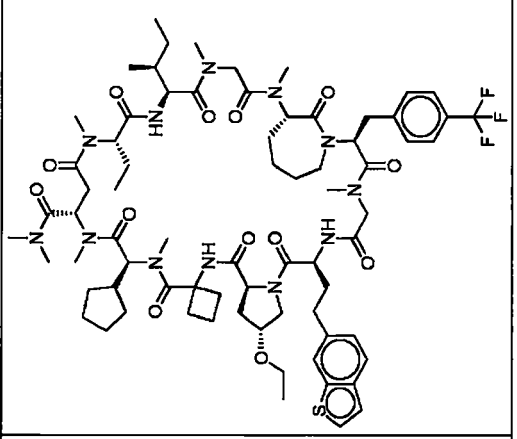
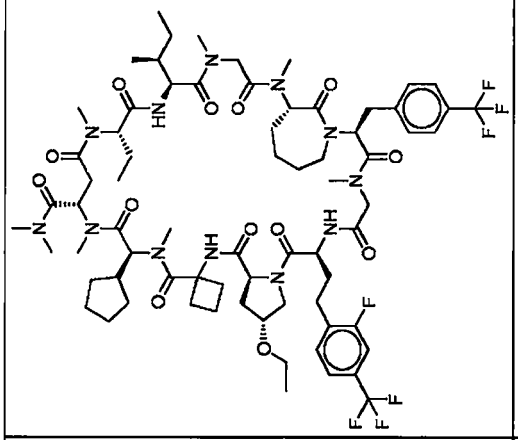
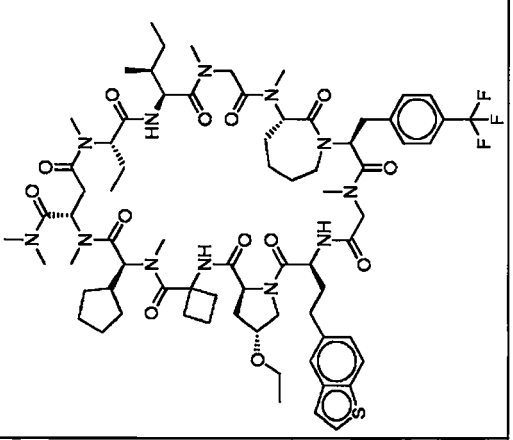
[3260]

	
PP0 878	PP0 880
	
PP0 877	PP0 879

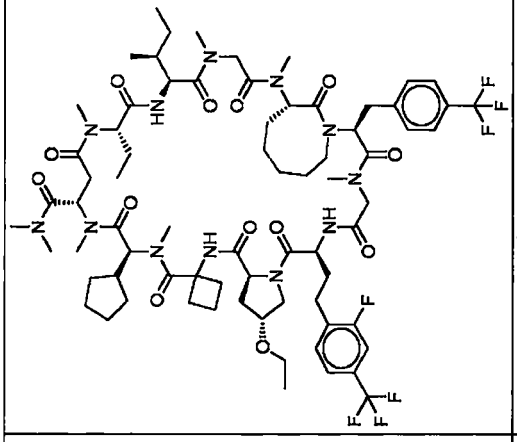
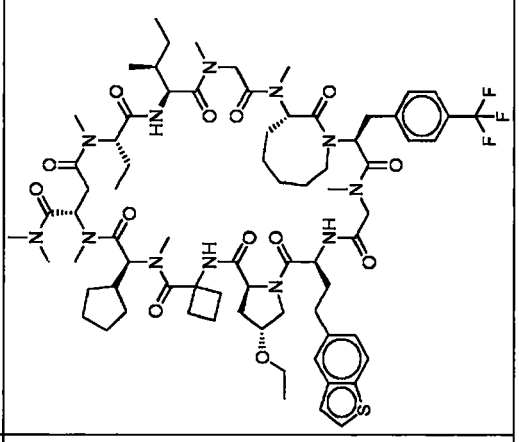
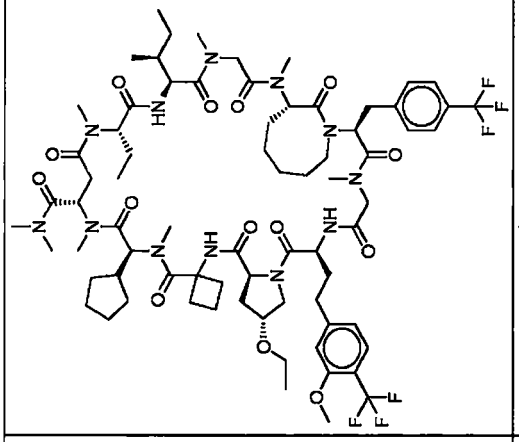
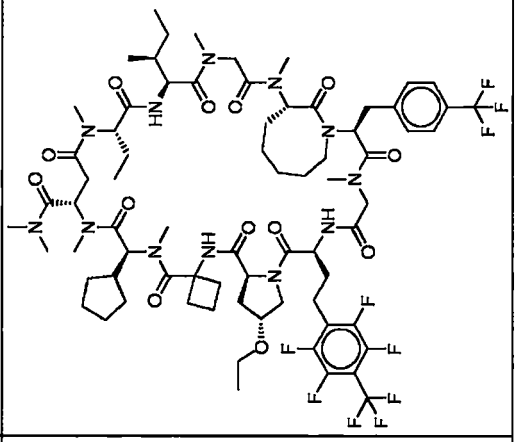
[3261]

	
PP0 882	PP0 884
	
PP0 881	PP0 883

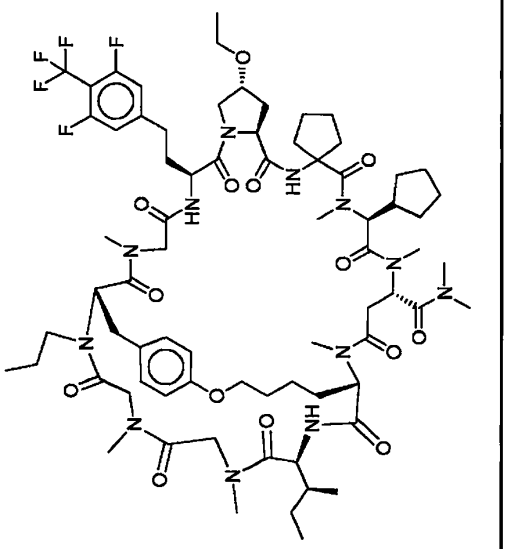
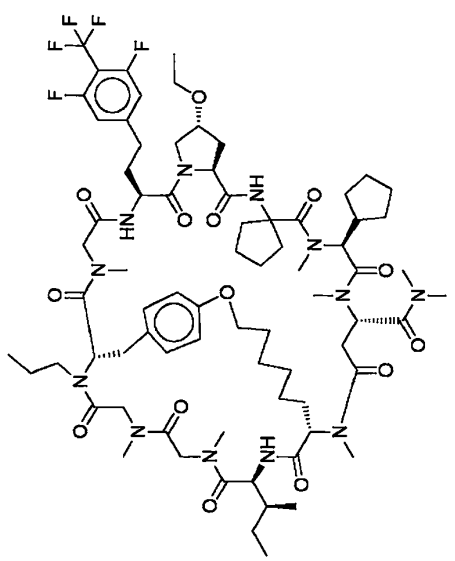
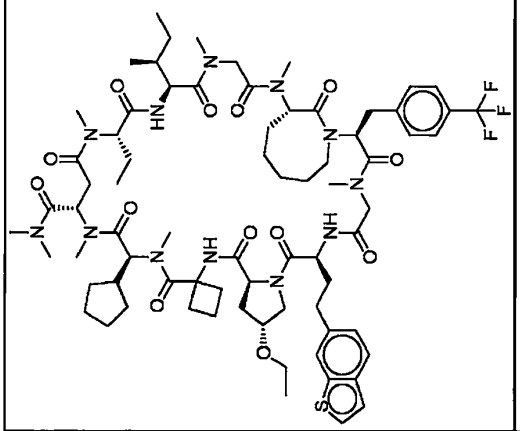
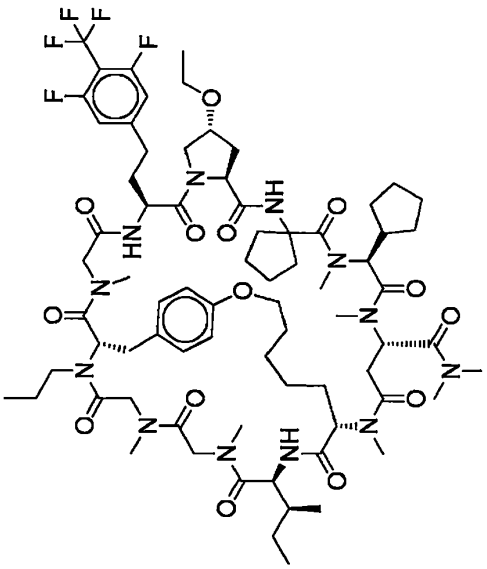
[3262]

	
PP0 886	PP0 888
	
PP0 885	PP0 887

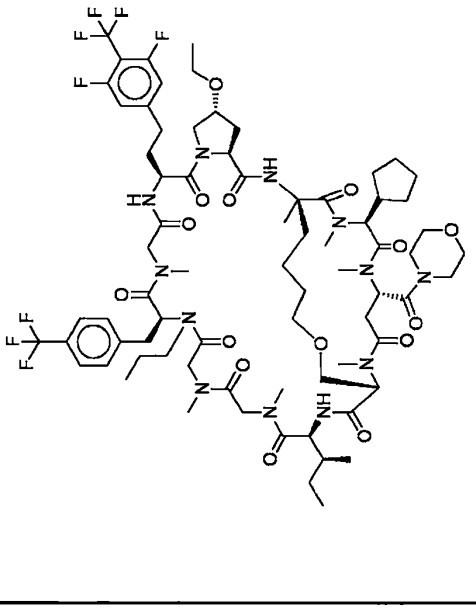
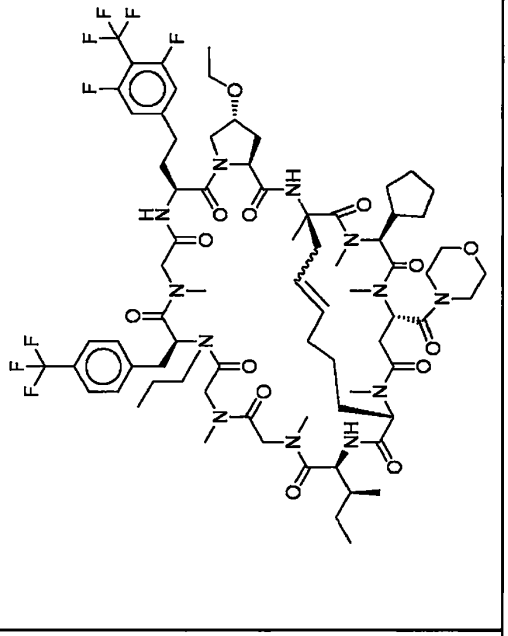
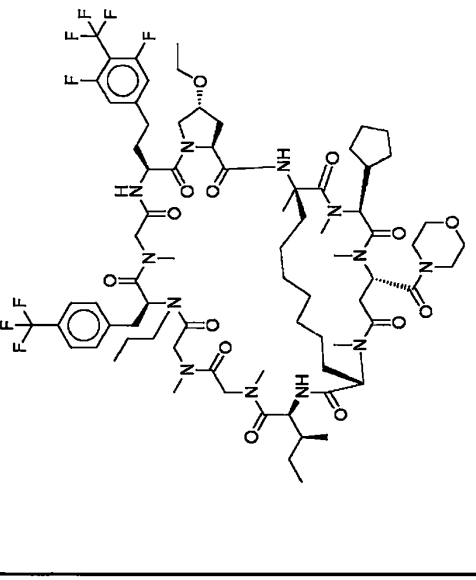
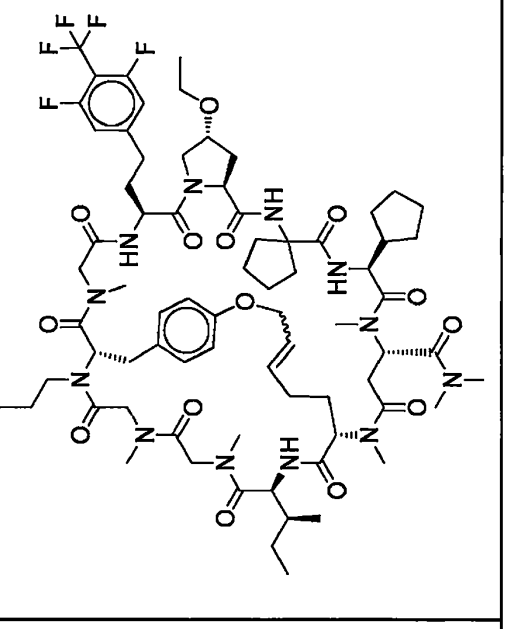
[3263]

 PP0 890	 PP0 892
 PP0 889	 PP0 891

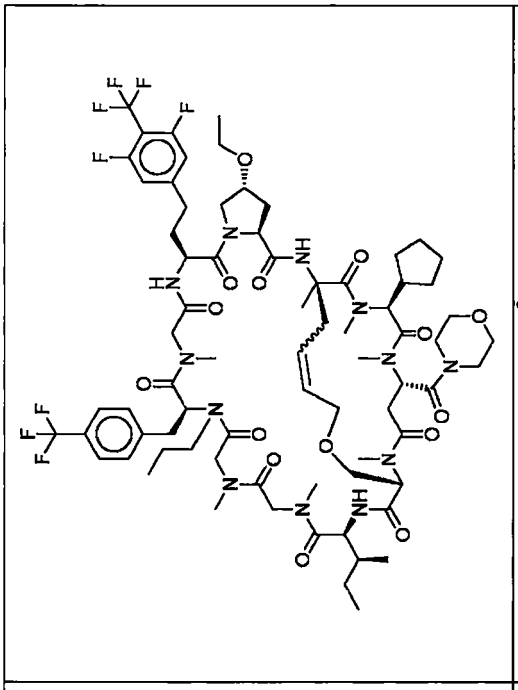
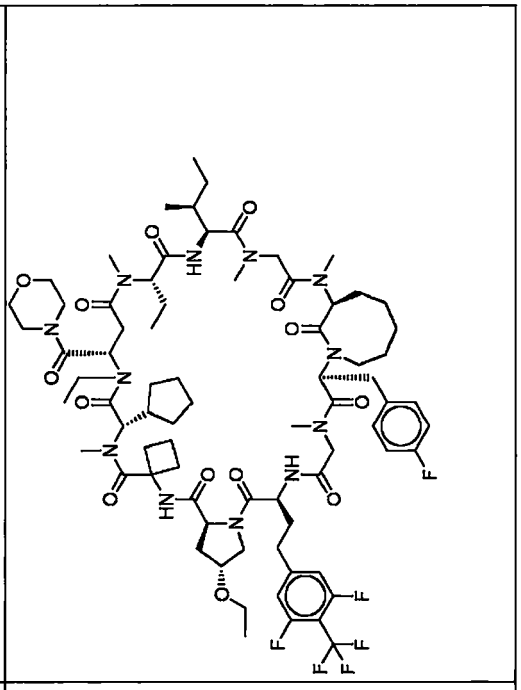
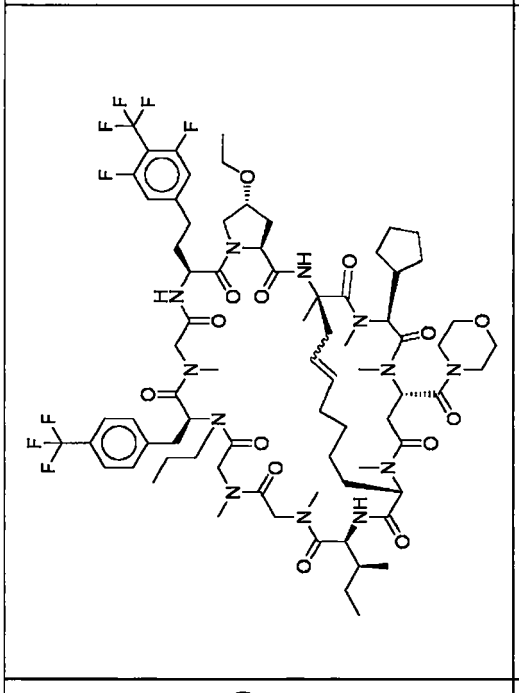
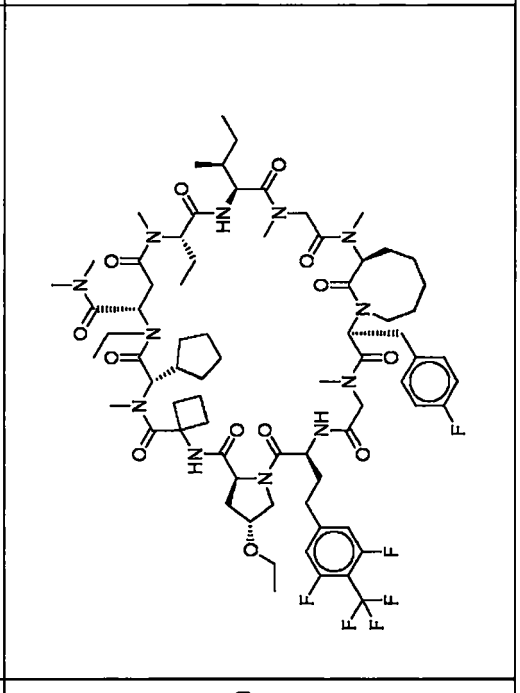
[3264]

	
PP0 894	PP0 896
	
PP0 893	PP0 895

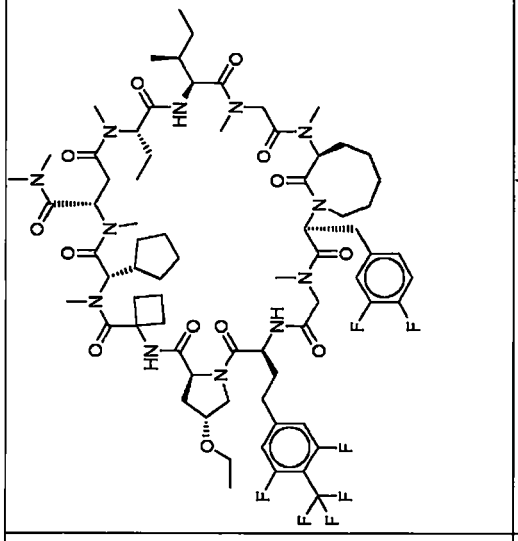
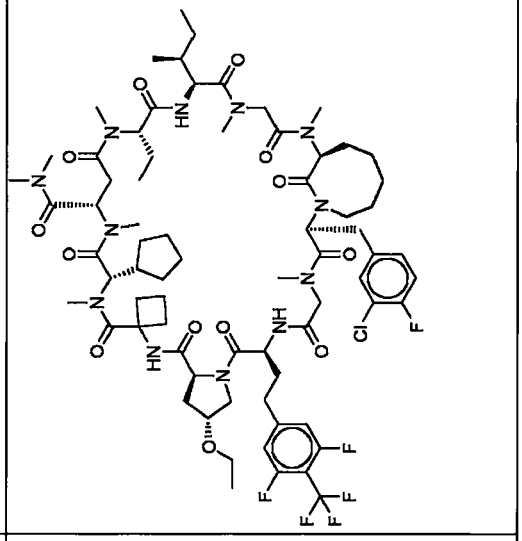
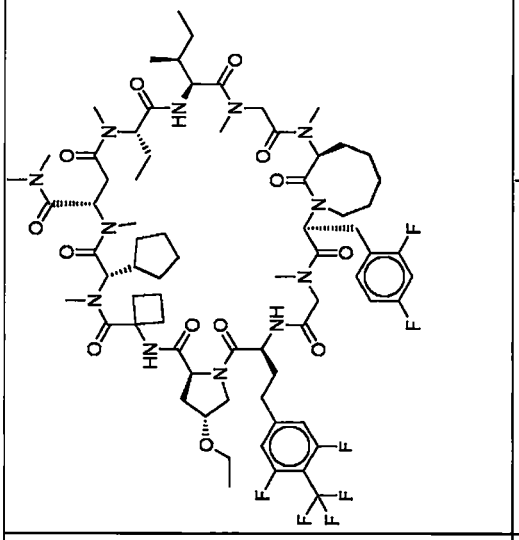
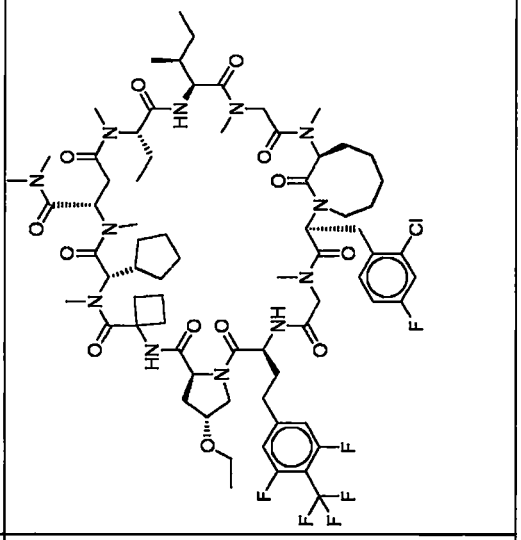
[3265]

	
PP0 899	PP0 901
	
PP0 898	PP0 900

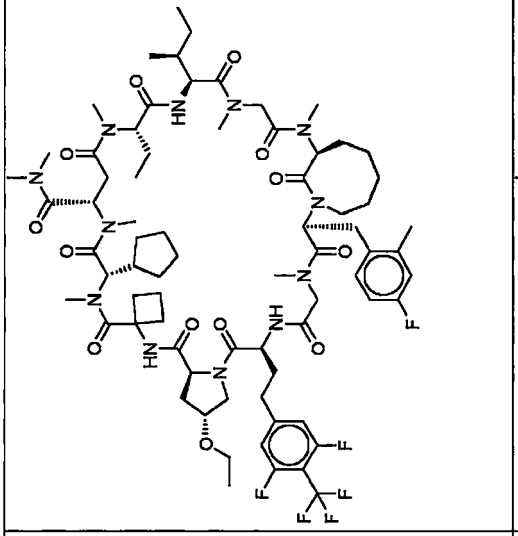
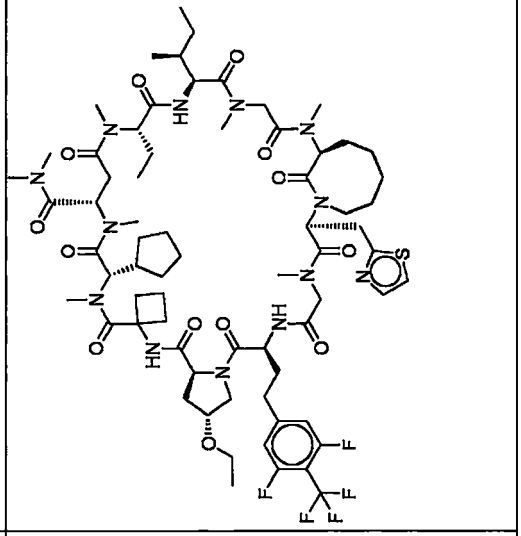
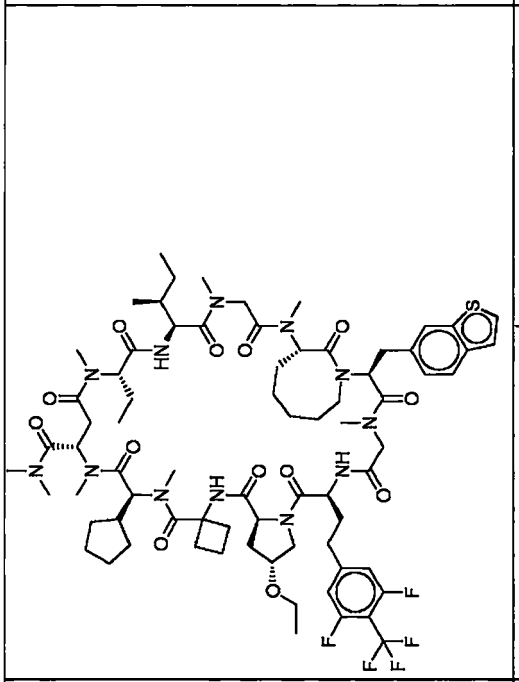
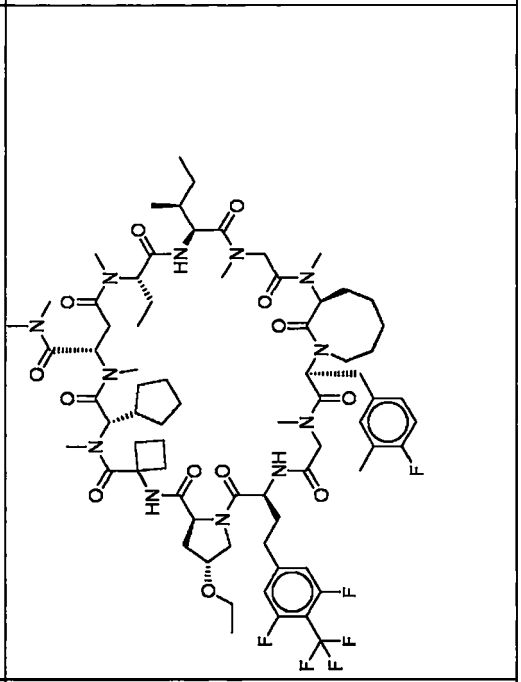
[3266]

	
PP0 903	PP0 905
	
PP0 902	PP0 904

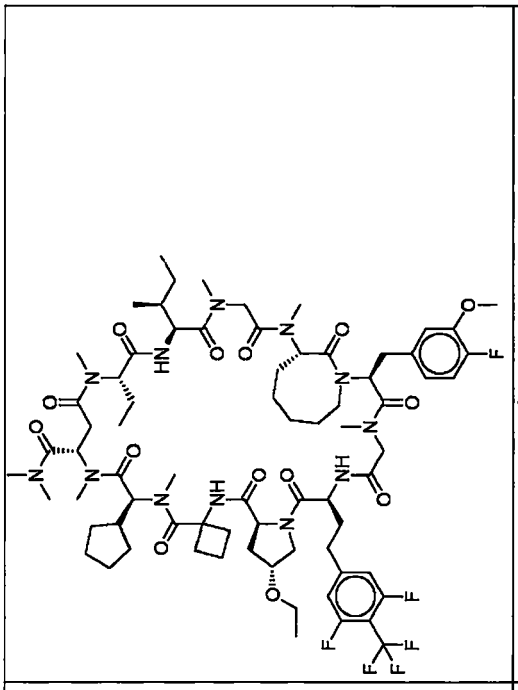
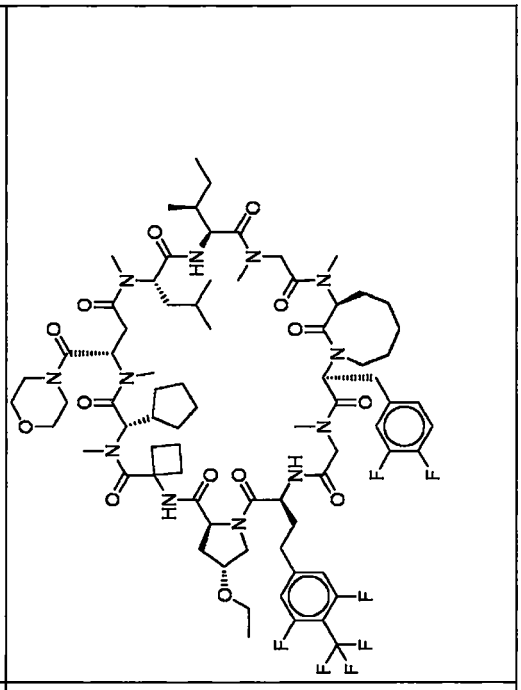
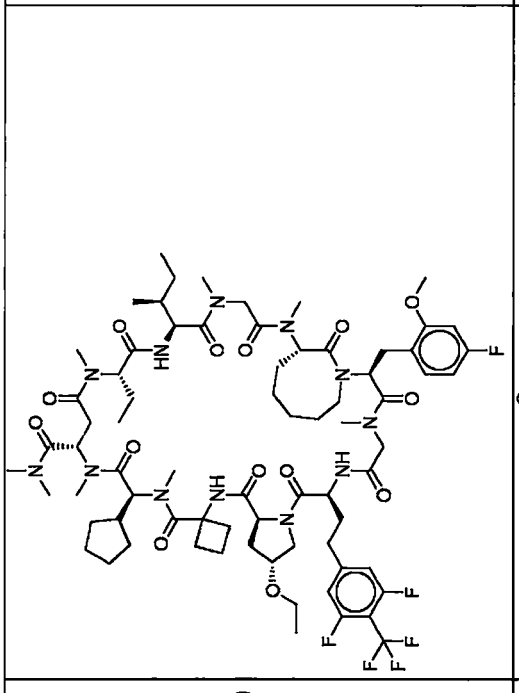
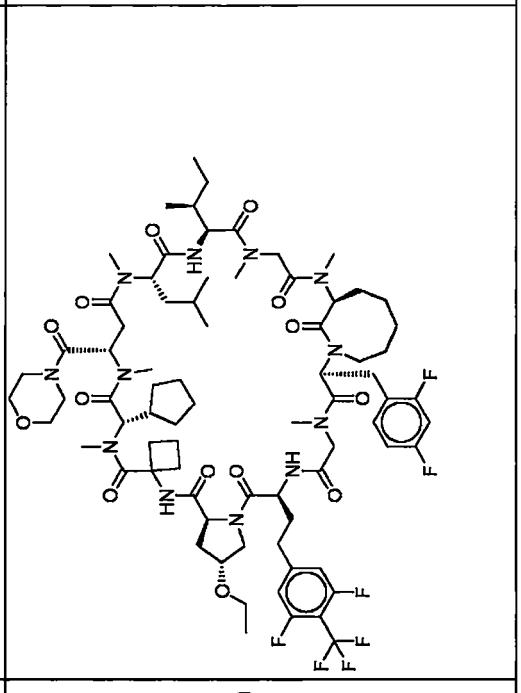
[3267]

	
PP0 907	PP0 909
	
PP0 906	PP0 908

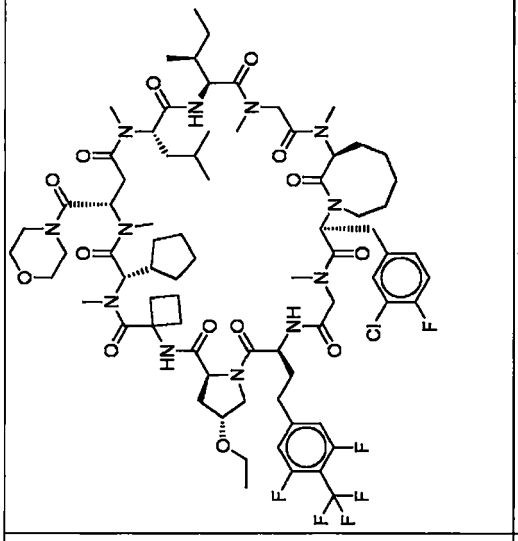
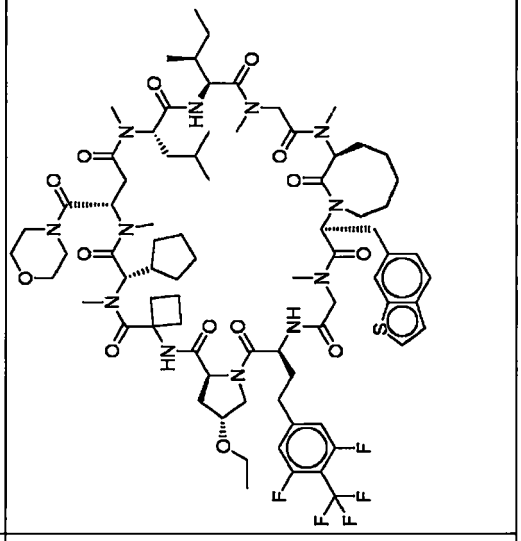
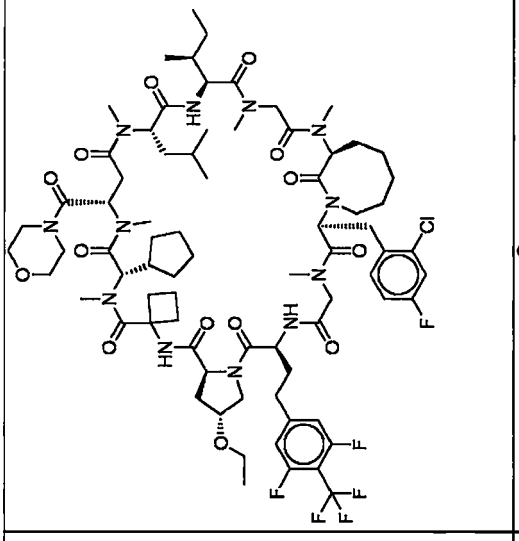
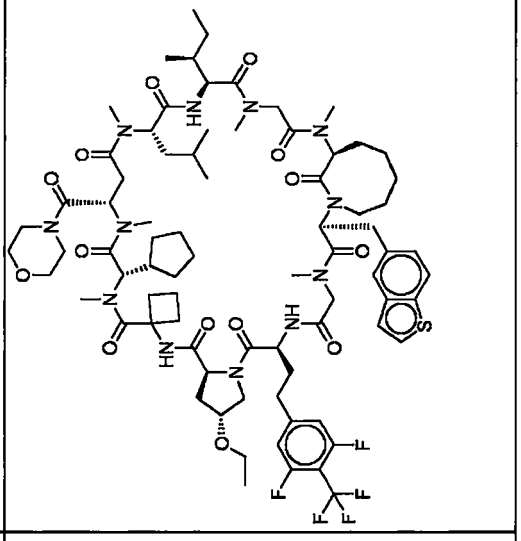
[3268]

	
PP0 911	PP0 913
	
PP0 910	PP0 912

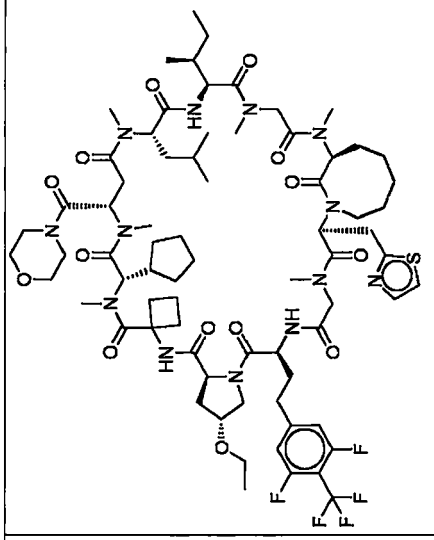
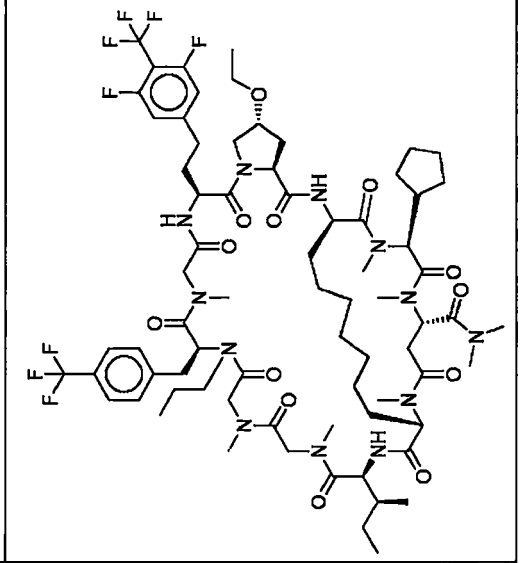
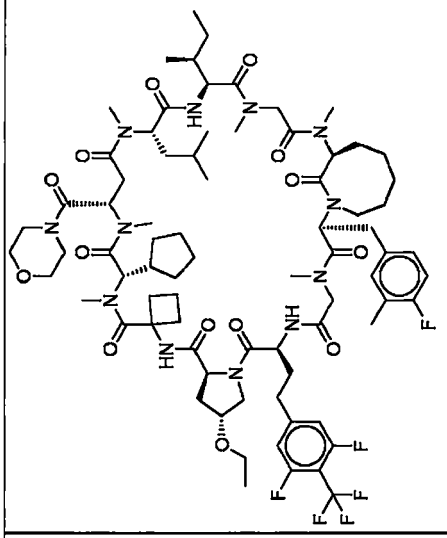
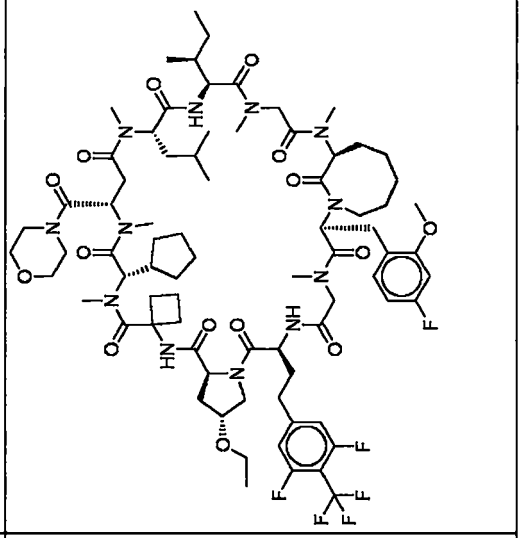
[3269]

	
PP0 915	PP0 917
	
PP0 914	PP0 916

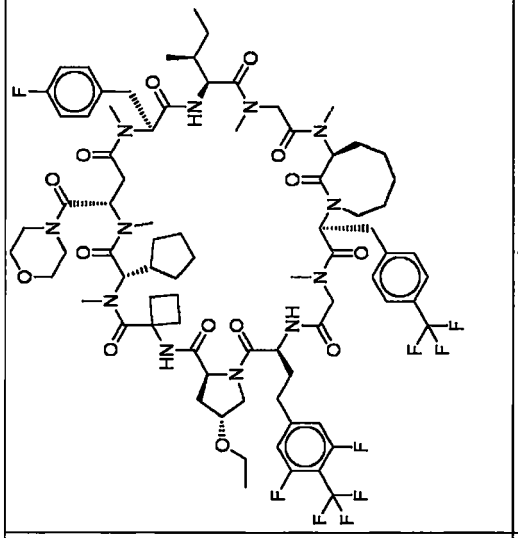
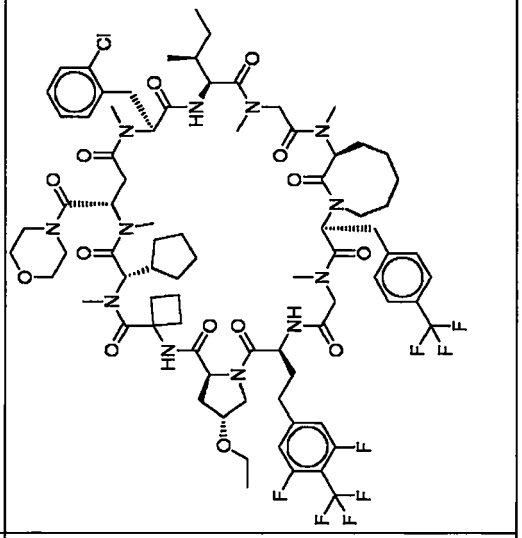
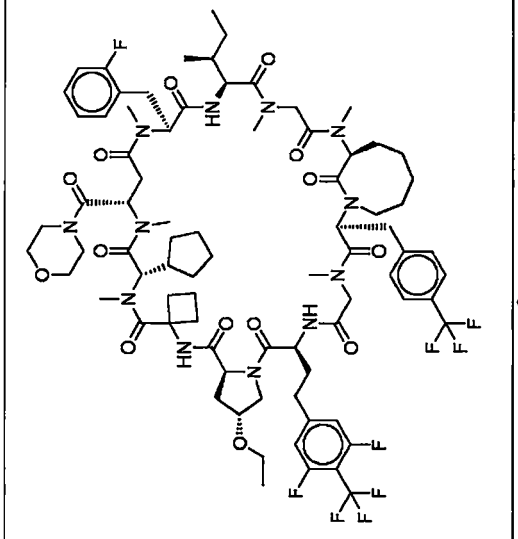
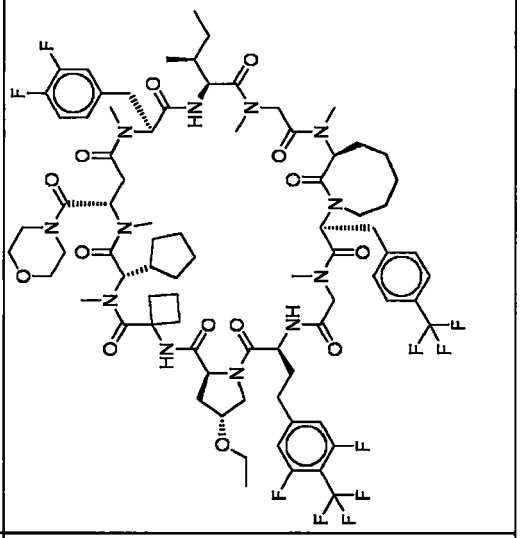
[3270]

 PP0 919	 PP0 921
 PP0 918	 PP0 920

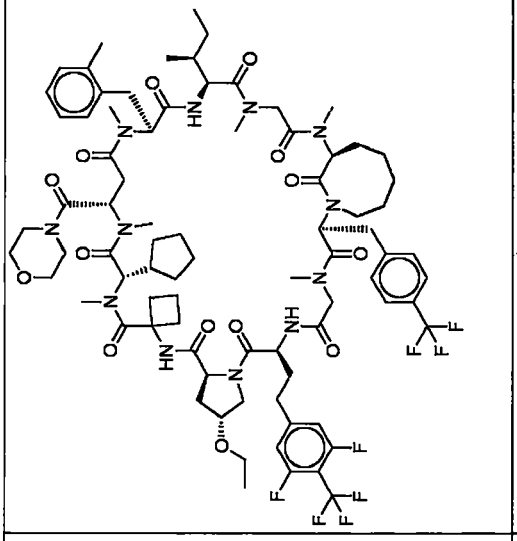
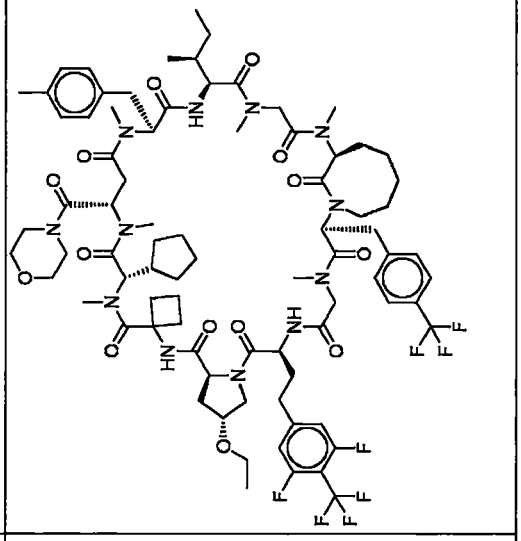
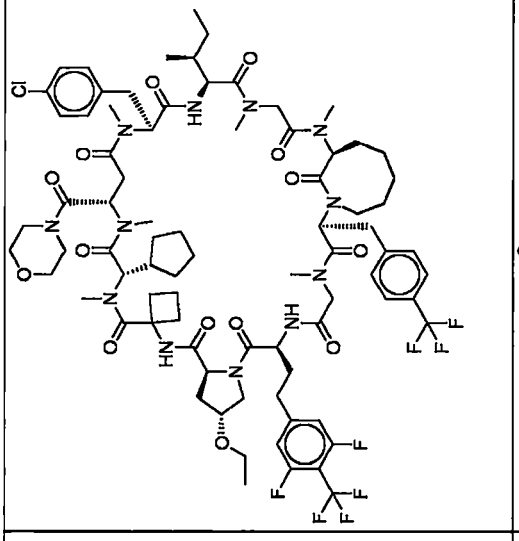
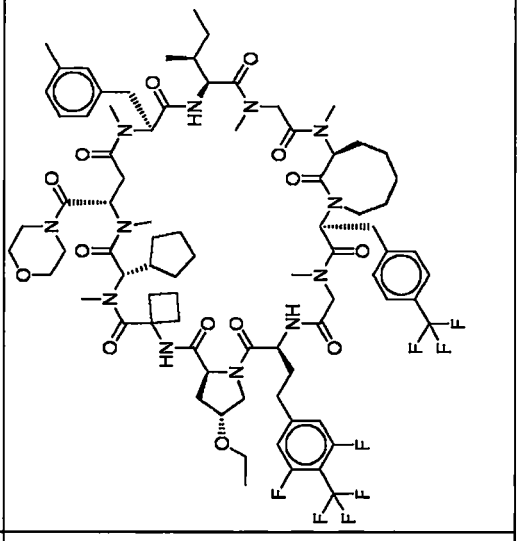
[3271]

	
PP0 923	PP0 925
	
PP0 922	PP0 924

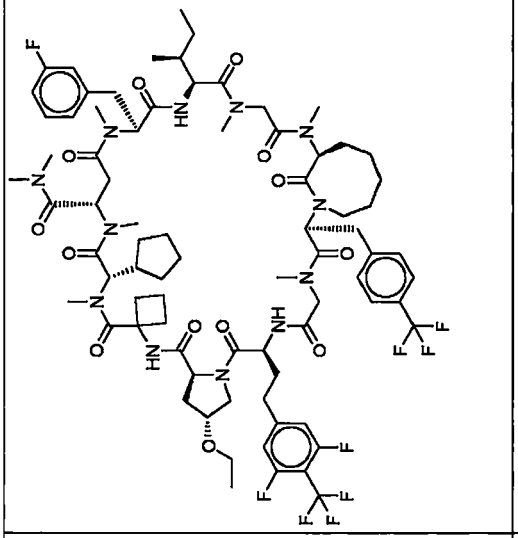
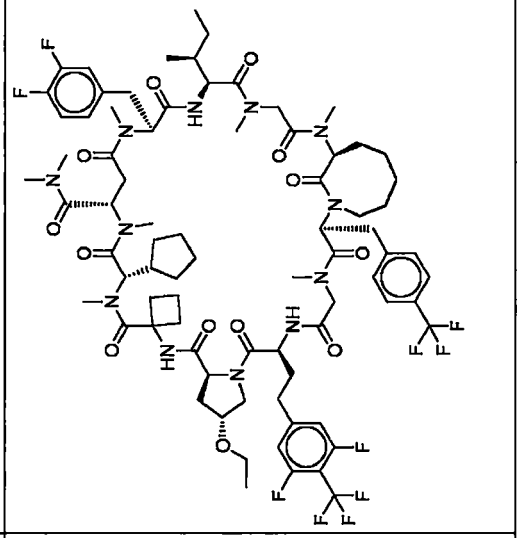
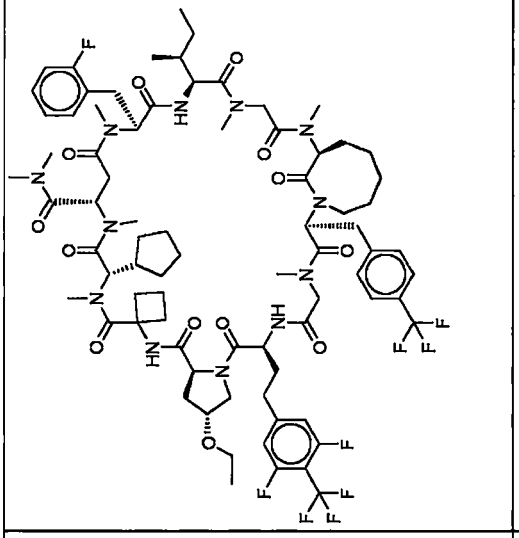
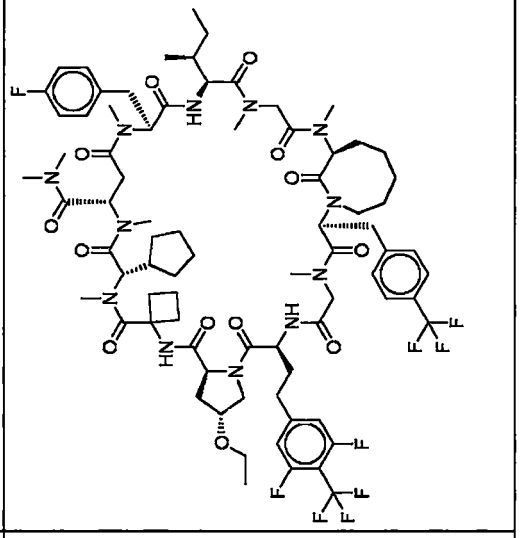
[3272]

	
PP0 927	PP0 929
	
PP0 926	PP0 928

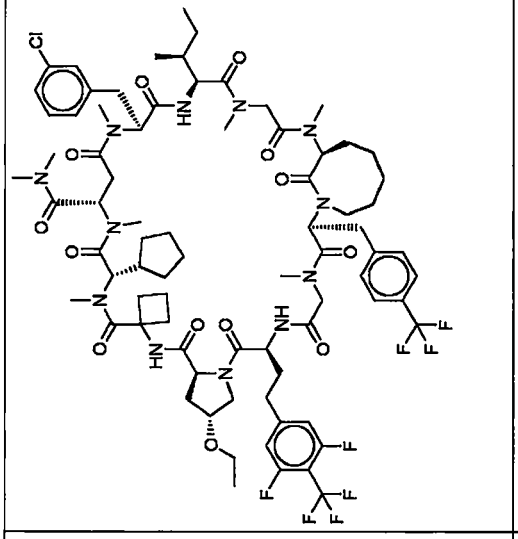
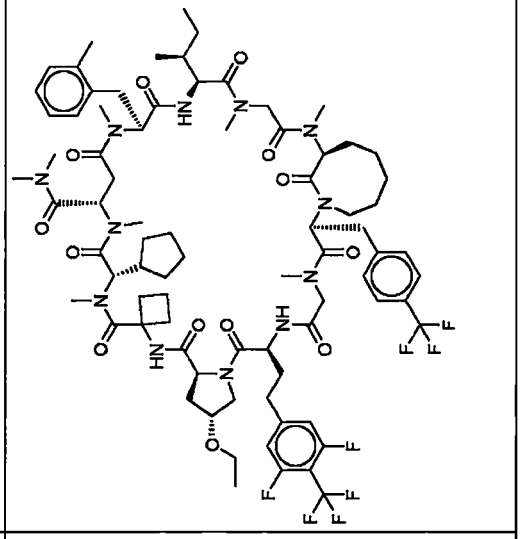
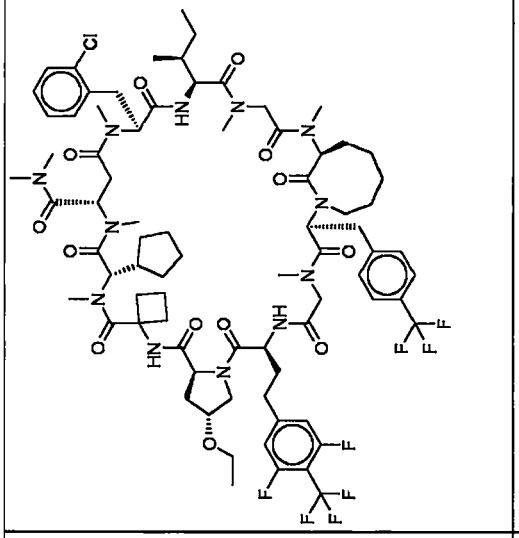
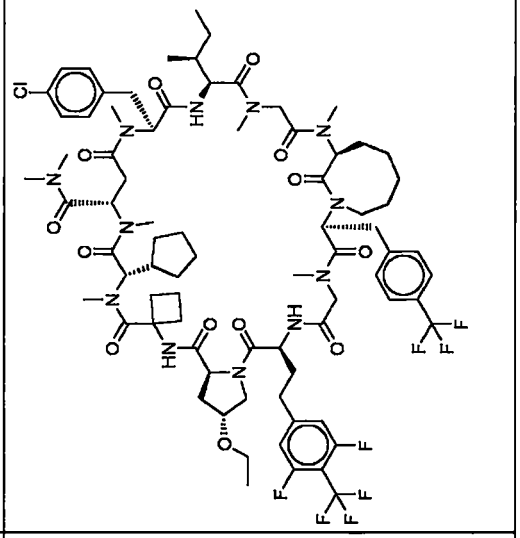
[3273]

 PP0 931	 PP0 933
 PP0 930	 PP0 932

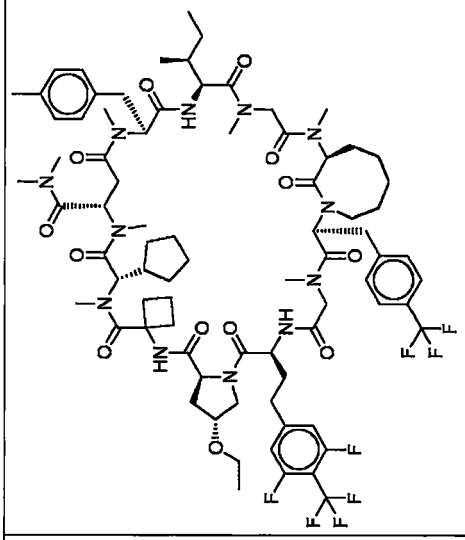
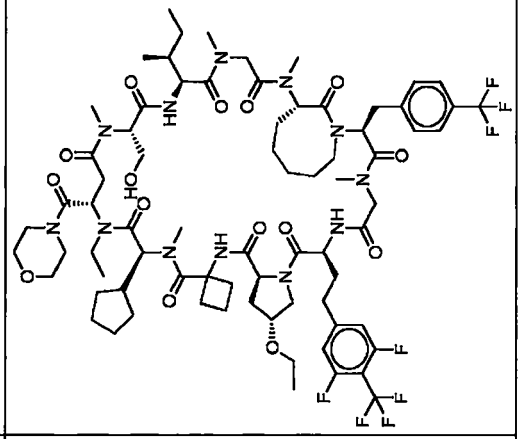
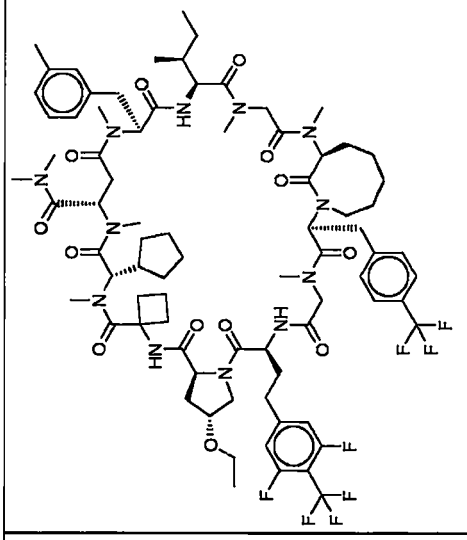
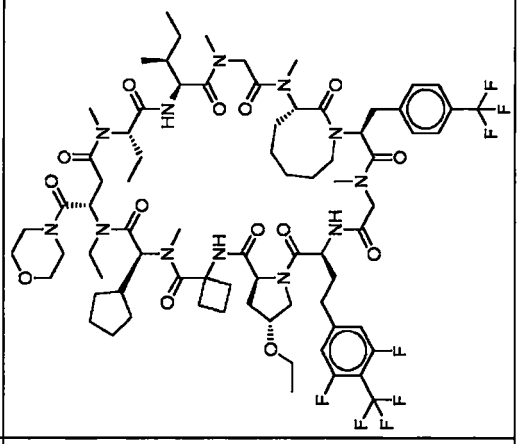
[3274]

	
PP0 935	PP0 937
	
PP0 934	PP0 936

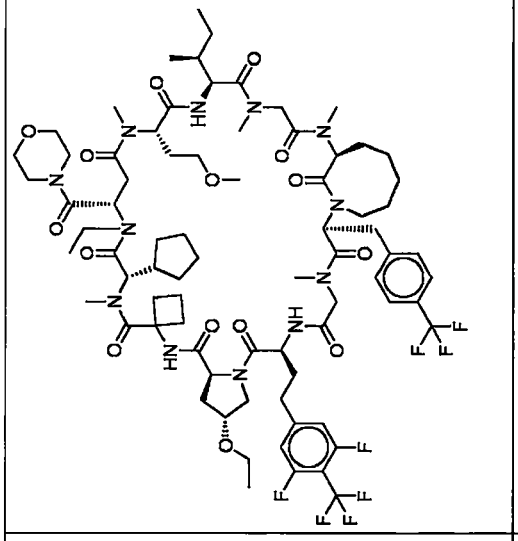
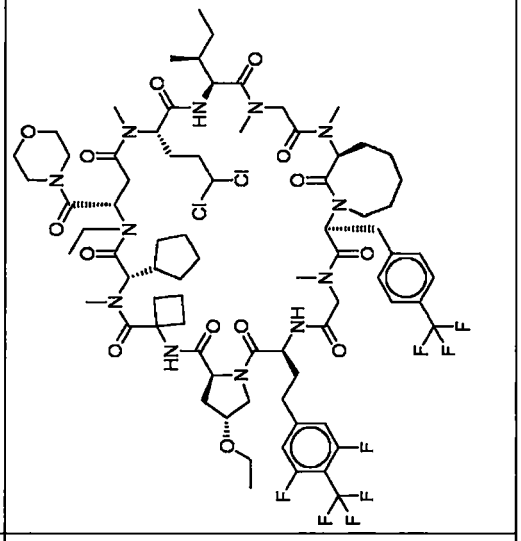
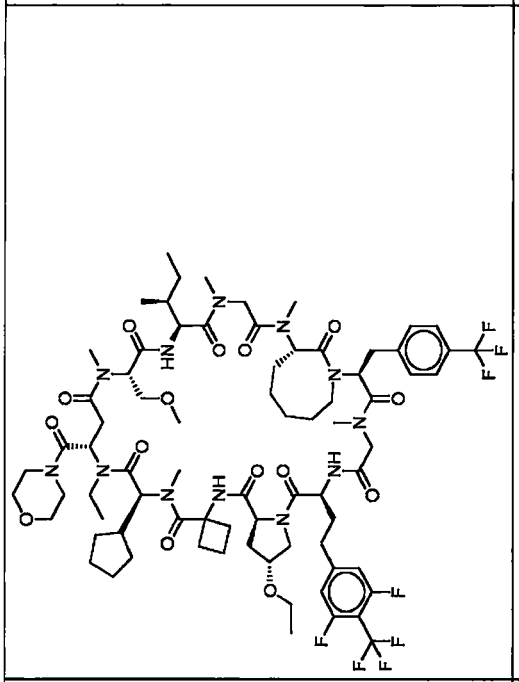
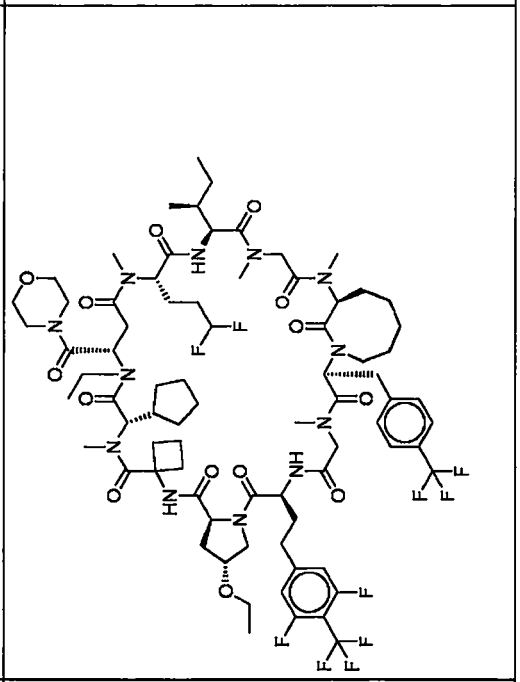
[3275]

	
PP0 939	PP0 941
	
PP0 938	PP0 940

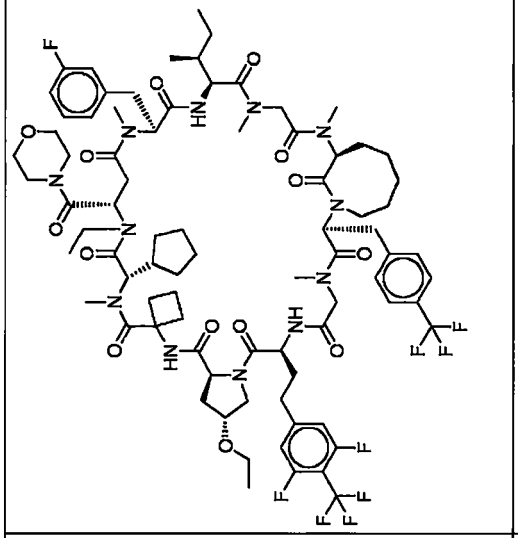
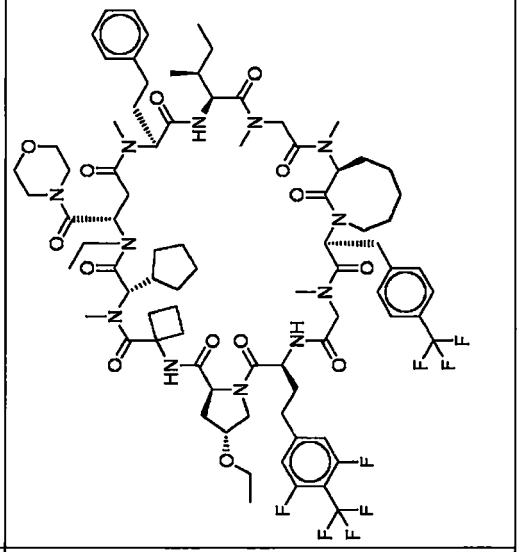
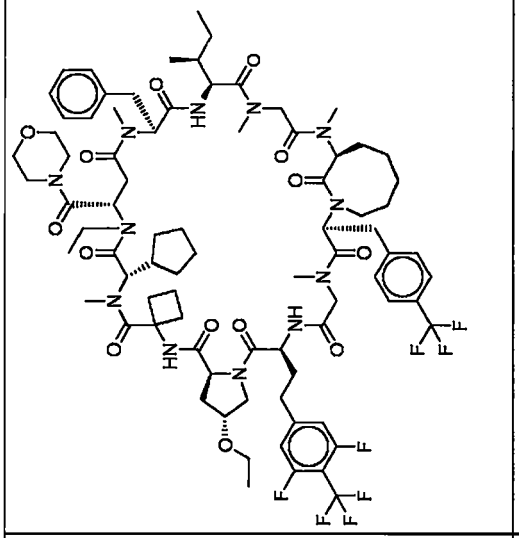
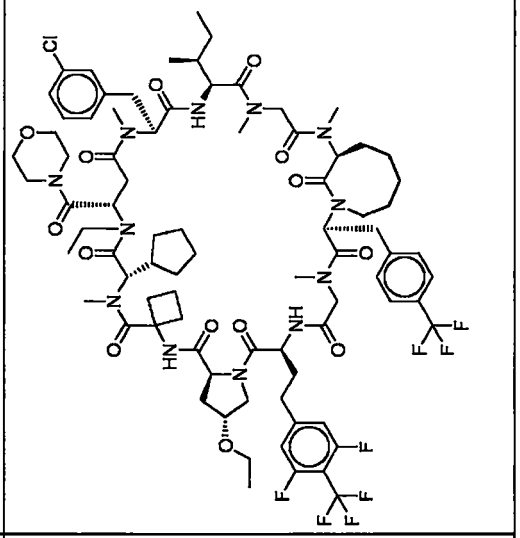
[3276]

	
PP0 943	PP0 945
	
PP0 942	PP0 944

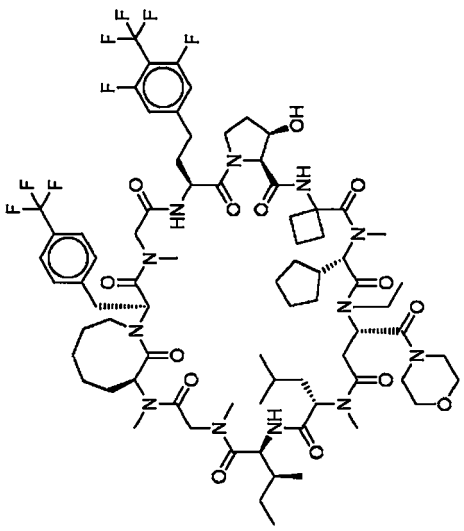
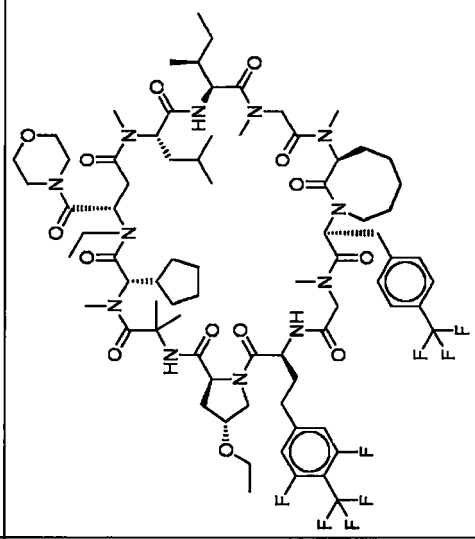
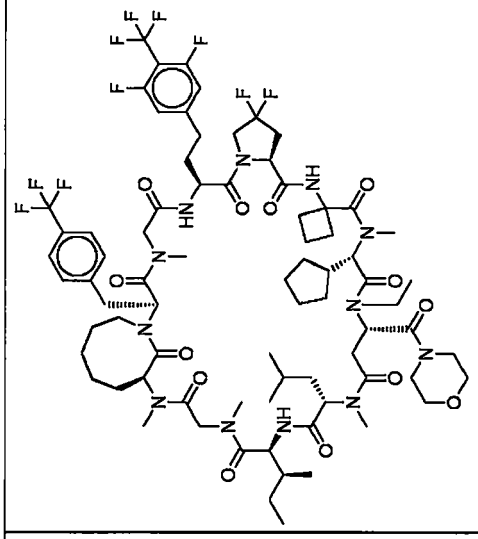
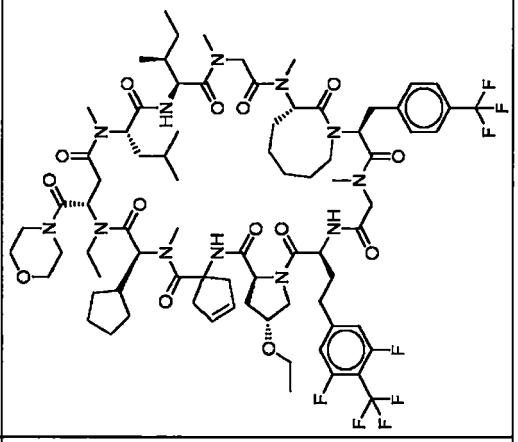
[3277]

	
PP0 947	PP0 949
	
PP0 946	PP0 948

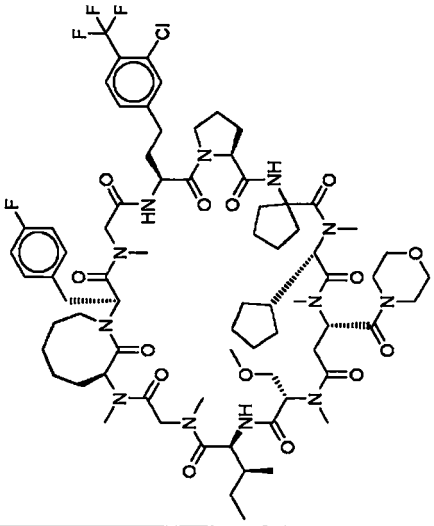
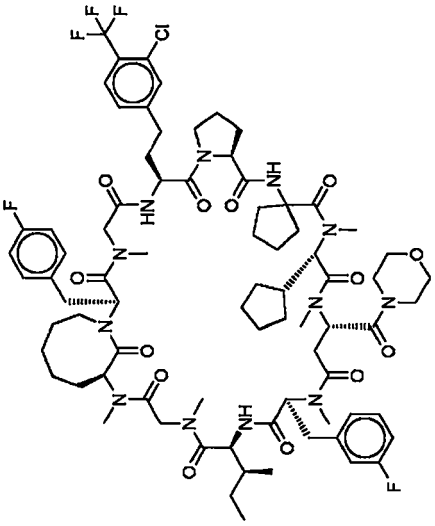
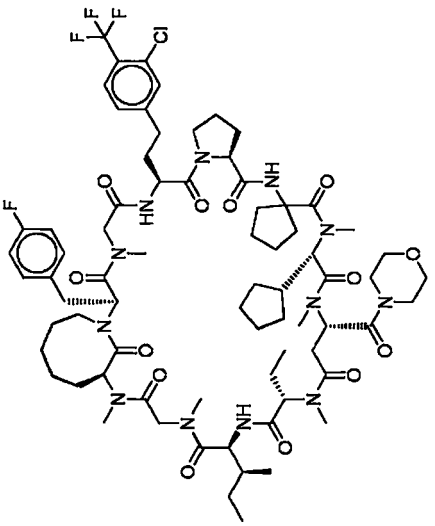
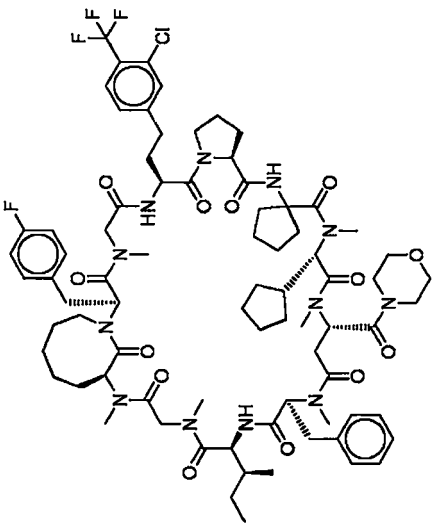
[3278]

 PP0 951	 PP0 953
 PP0 950	 PP0 952

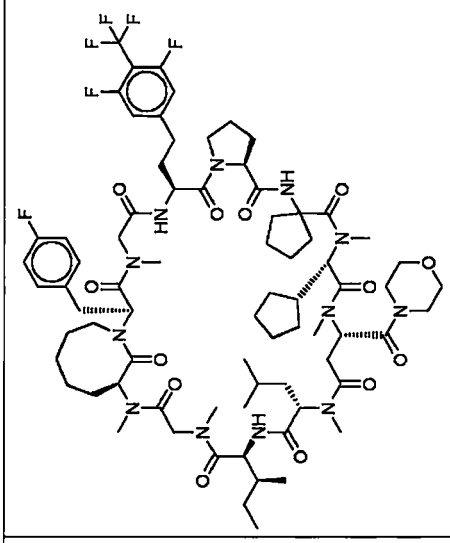
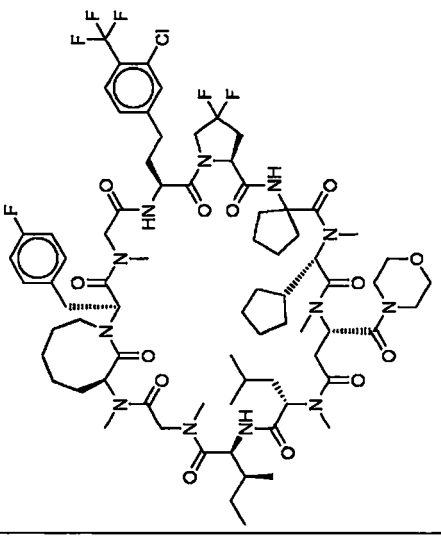
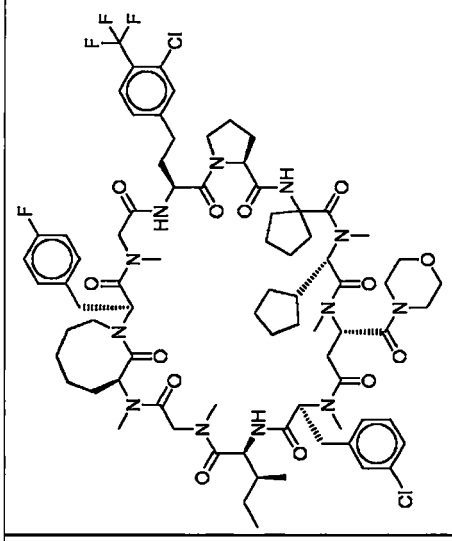
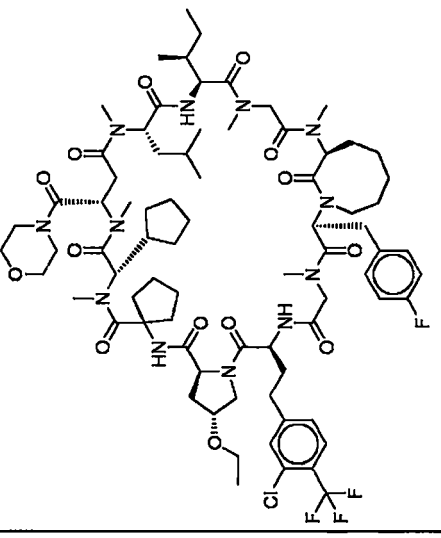
[3279]

 PP0 955	 PP0 958
 PP0 954	 PP0 956

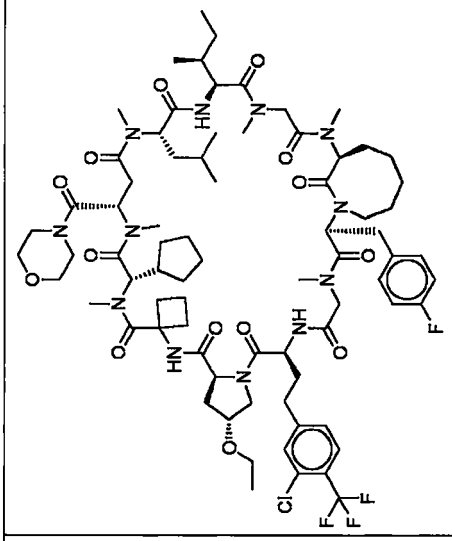
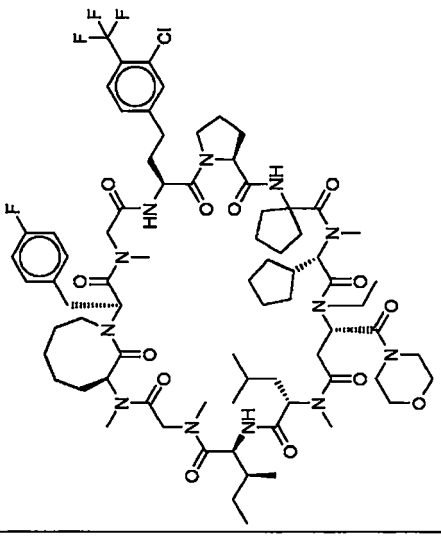
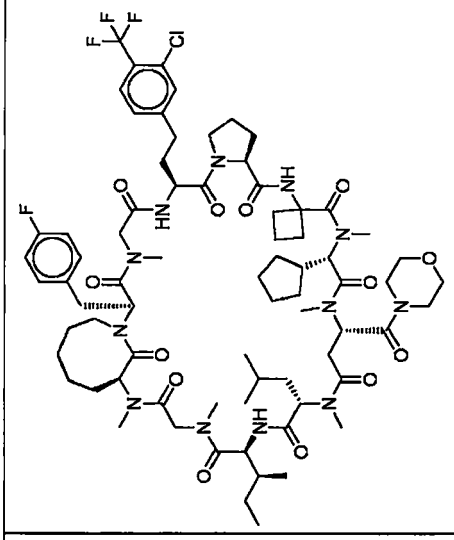
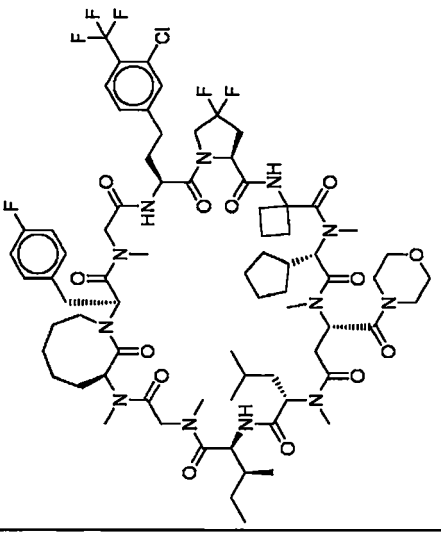
[3280]

 PP0 960	 PP0 962
 PP0 959	 PP0 961

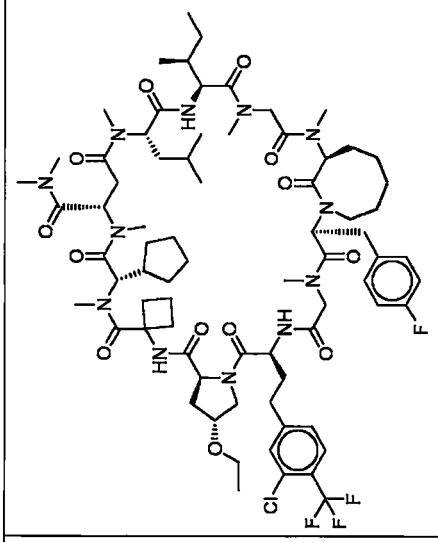
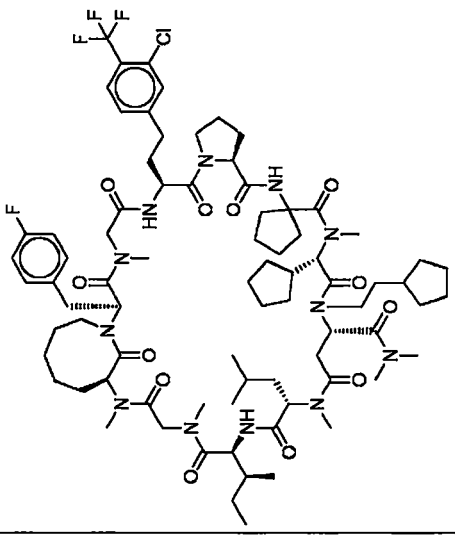
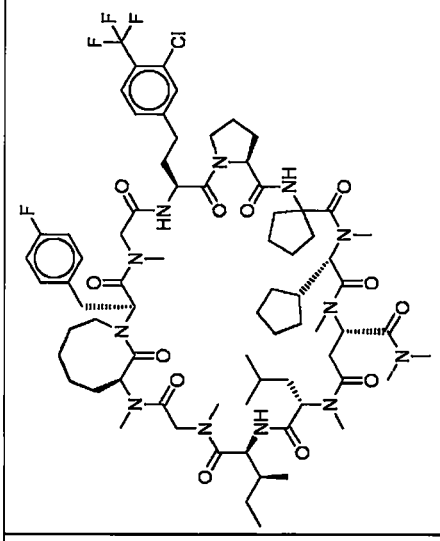
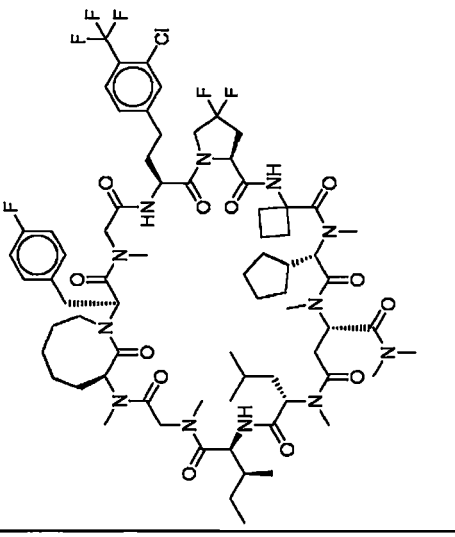
[3281]

 PP0 964	 PP0 966
 PP0 963	 PP0 965

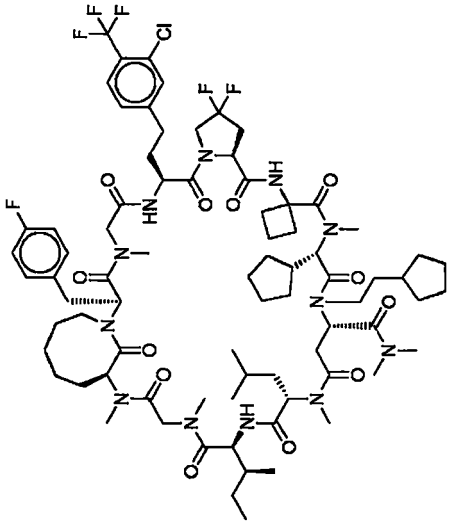
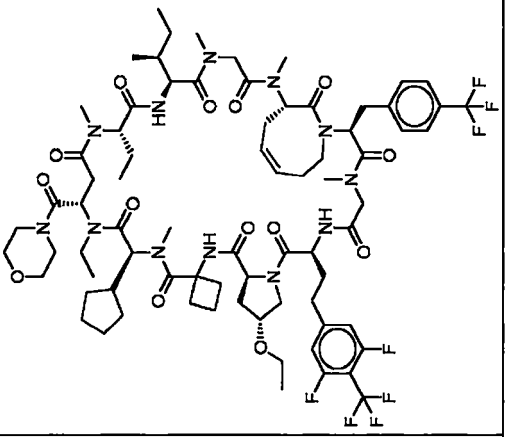
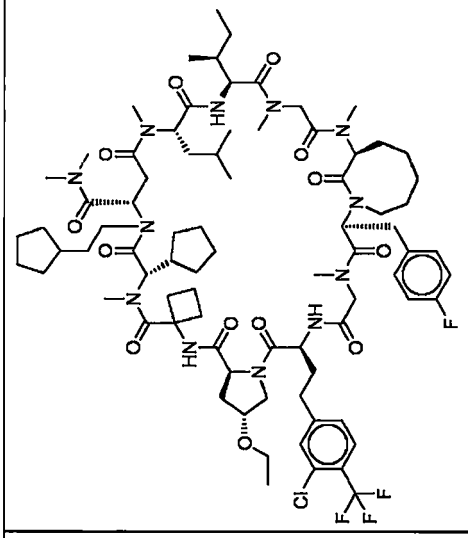
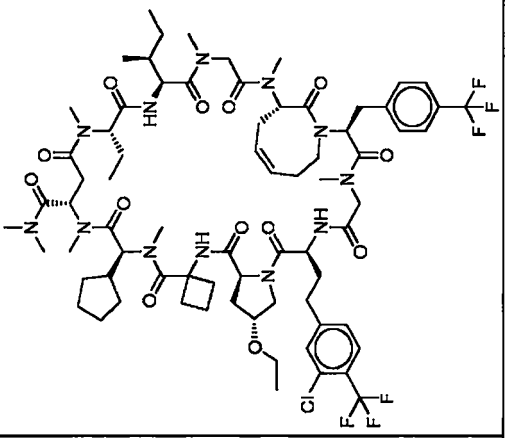
[3282]

	
PP0 968	PP0 970
	
PP0 967	PP0 969

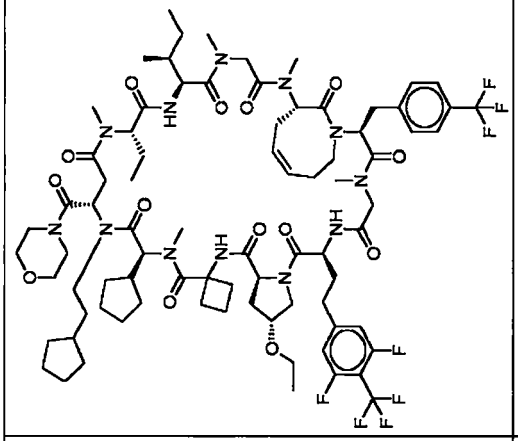
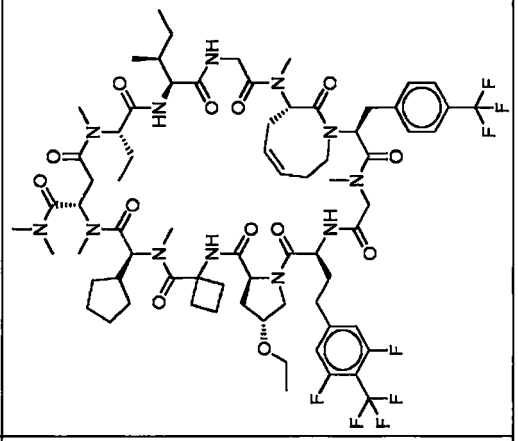
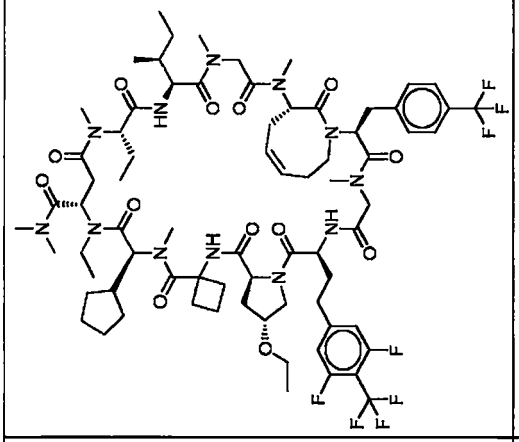
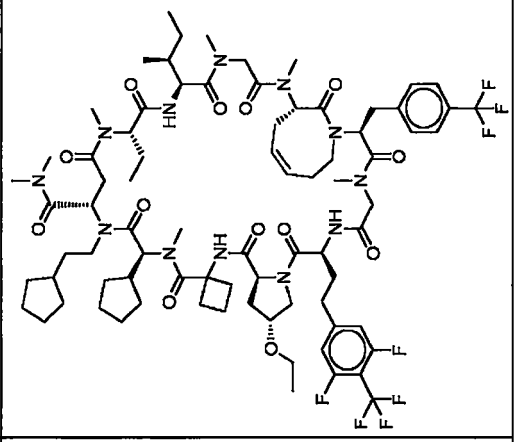
[3283]

	
PP0 972	PP0 975
	
PP0 971	PP0 973

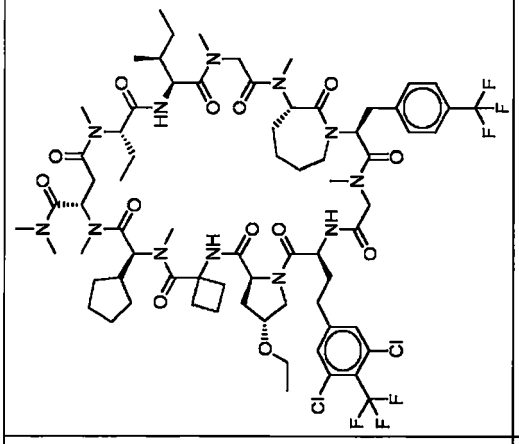
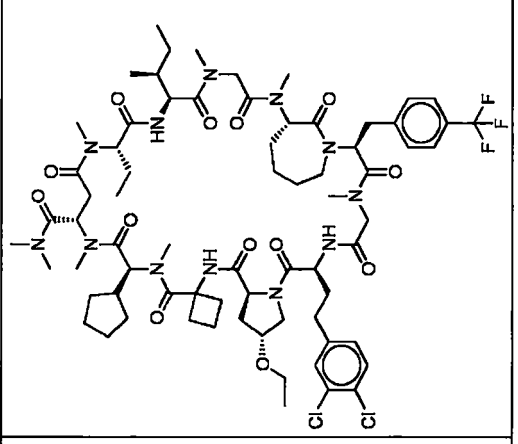
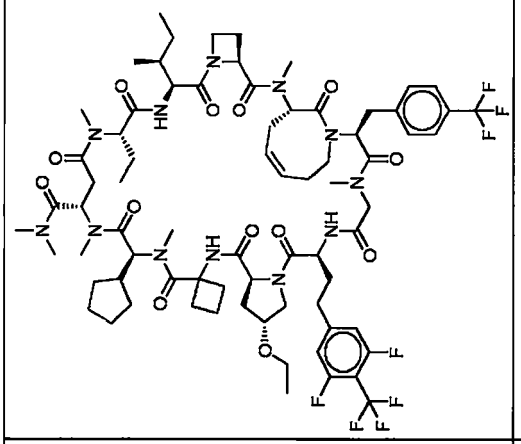
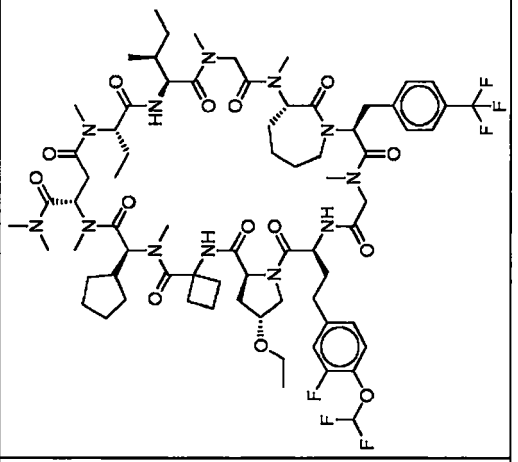
[3284]

	
PP0 977	PP0 979
	
PP0 976	PP0 978

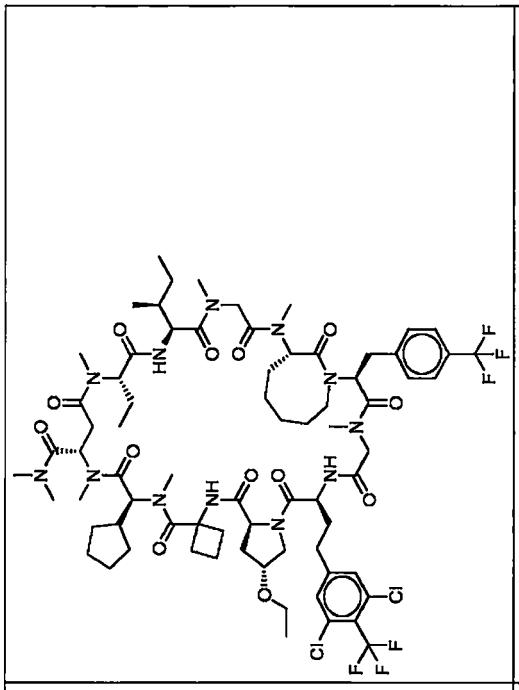
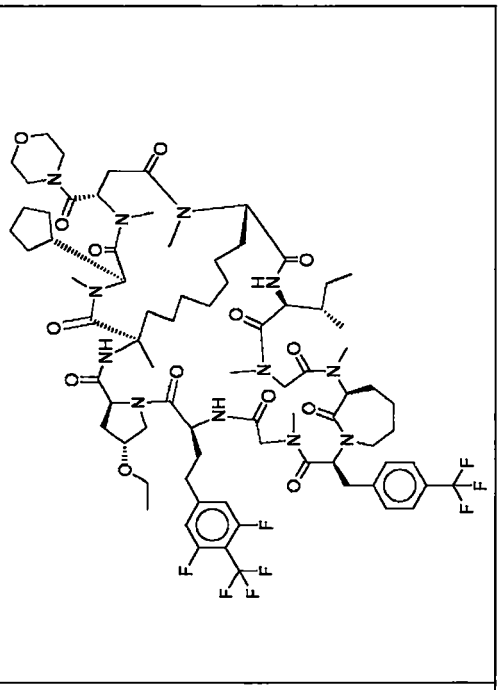
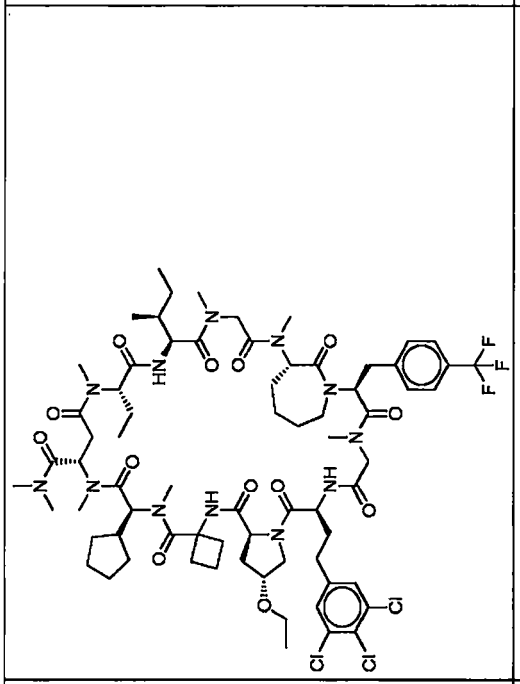
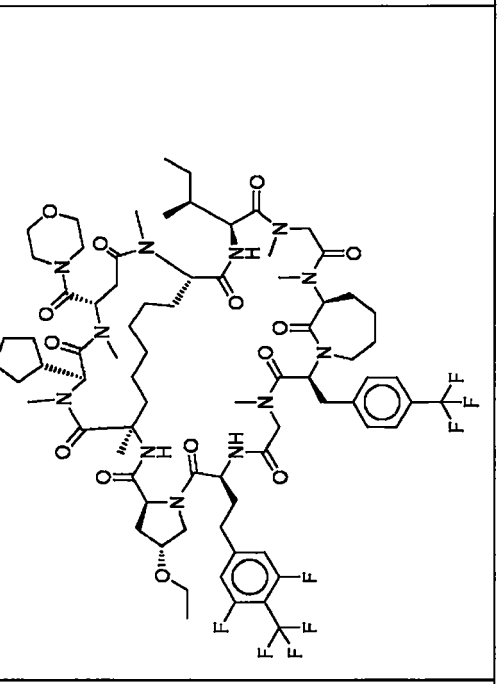
[3285]

 PP0 981	 PP0 983
 PP0 980	 PP0 982

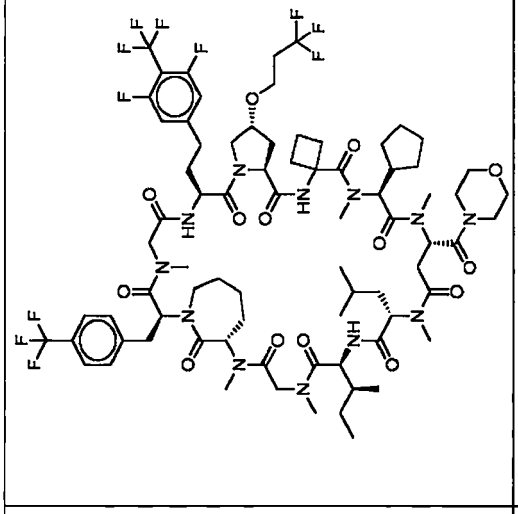
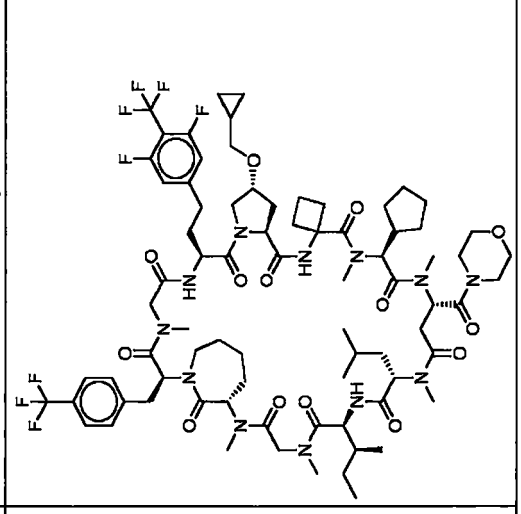
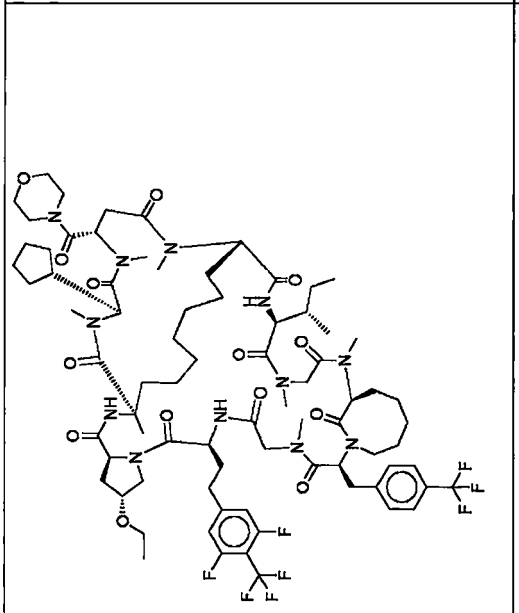
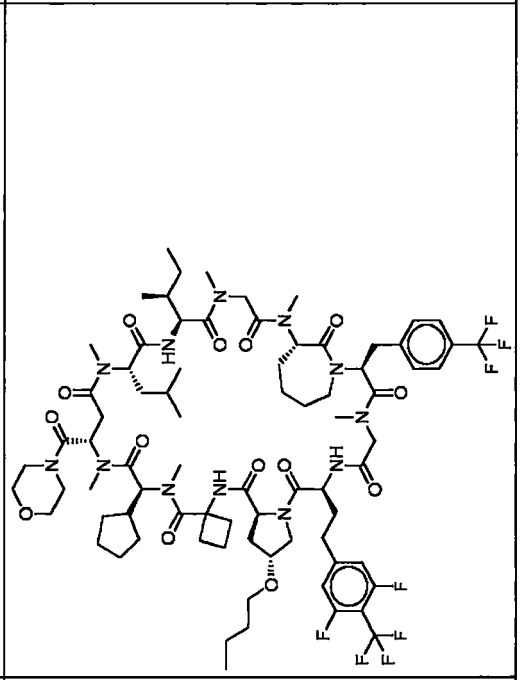
[3286]

 PP0 985	 PP0 987
 PP0 984	 PP0 986

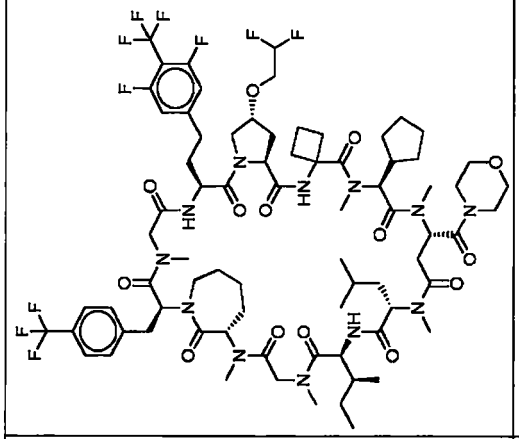
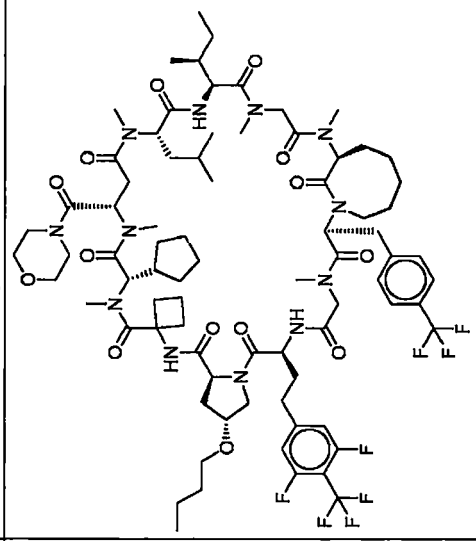
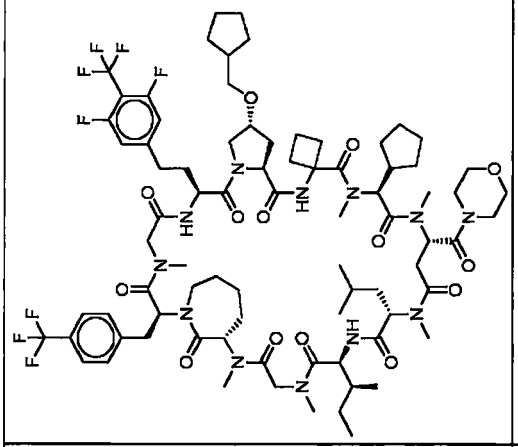
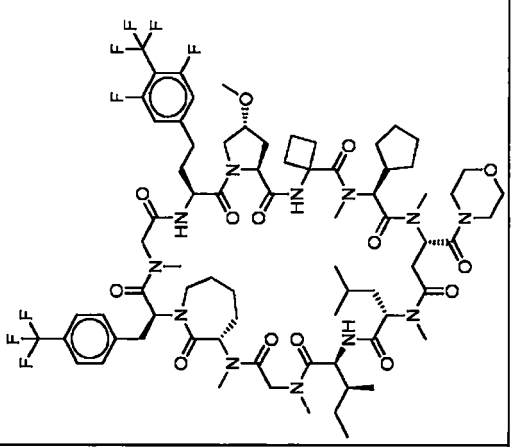
[3287]

	
PP0 989	PP0 993
	
PP0 988	PP0 992

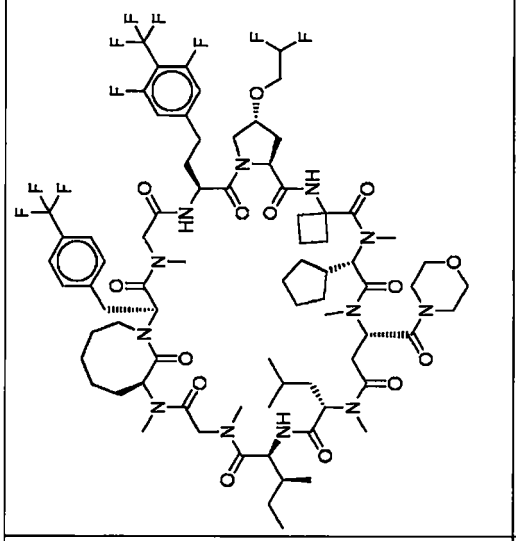
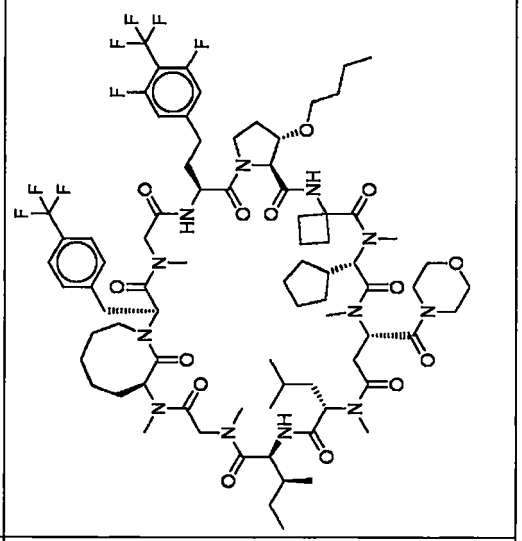
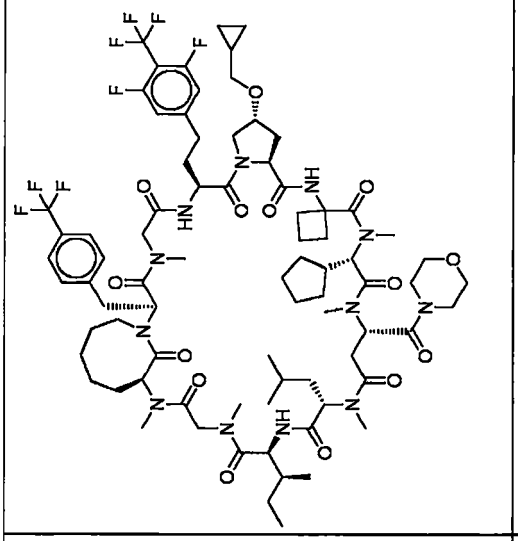
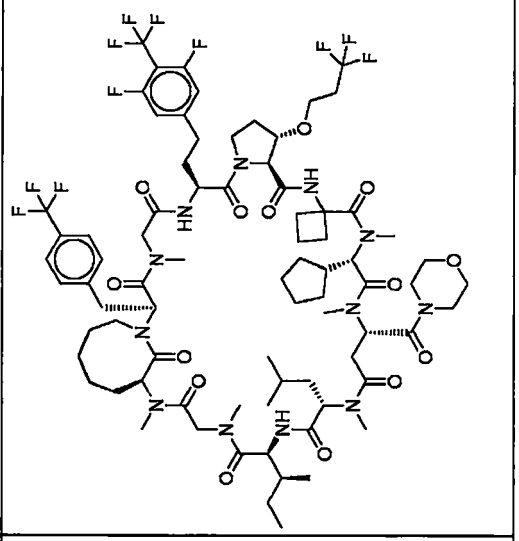
[3288]

	
PP0998	PP1000
	
PP0997	PP0999

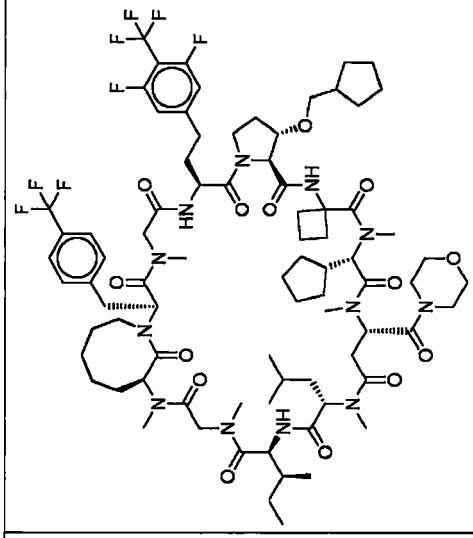
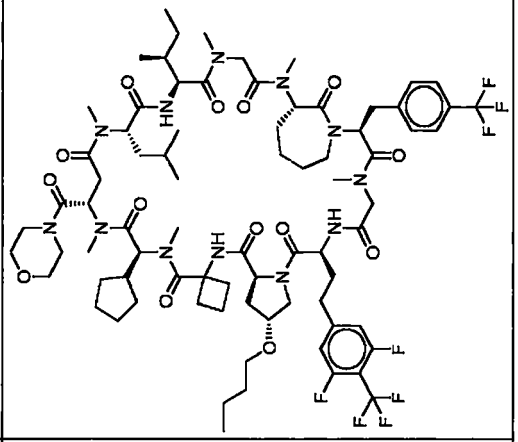
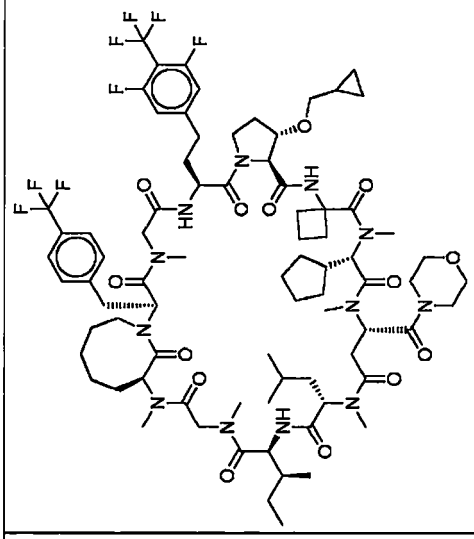
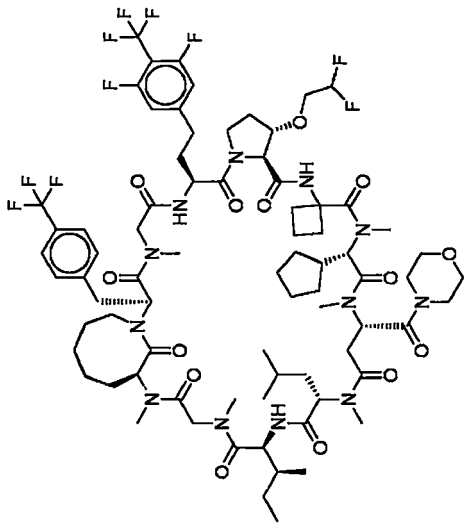
[3289]

	
PP1 002	PP1 004
	
PP1 001	PP1 003

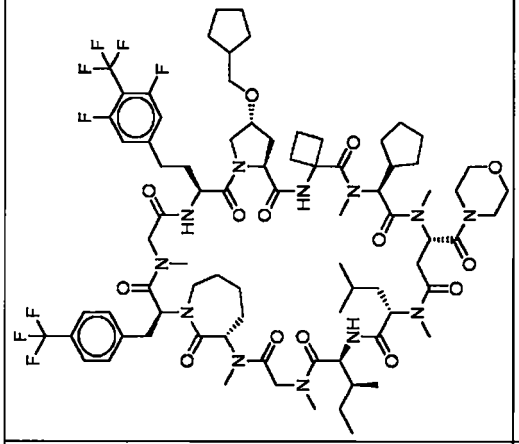
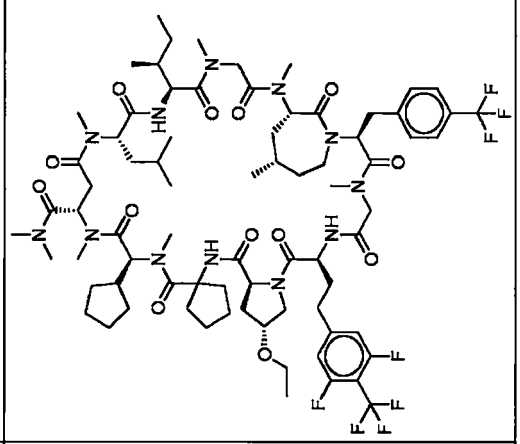
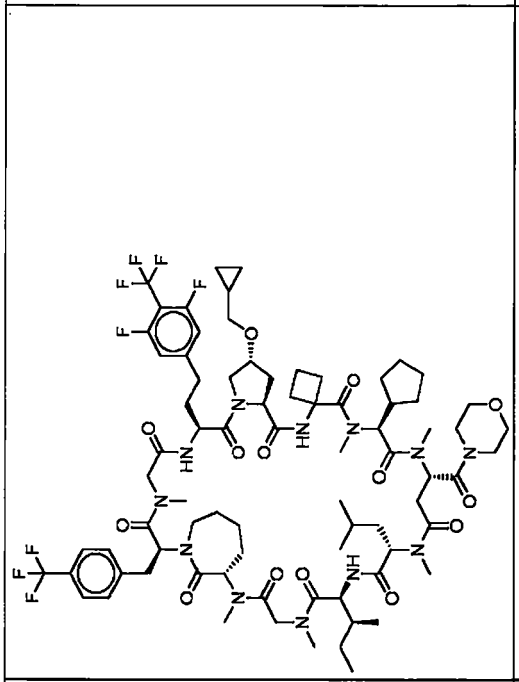
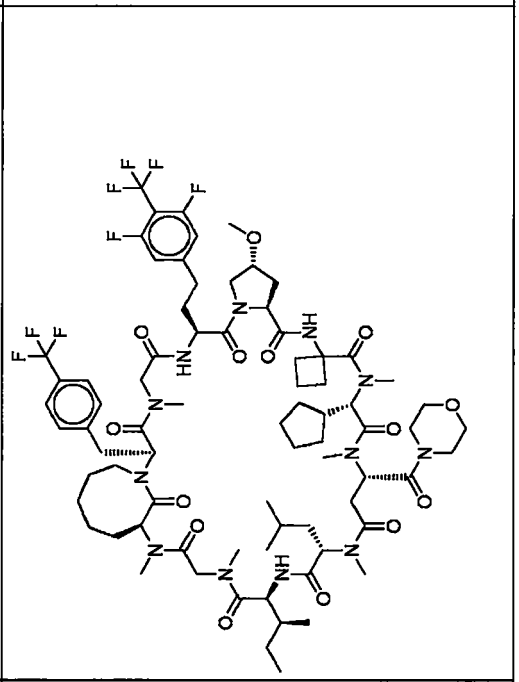
[3290]

	
PP1 006	PP1 009
	
PP1 005	PP1 008

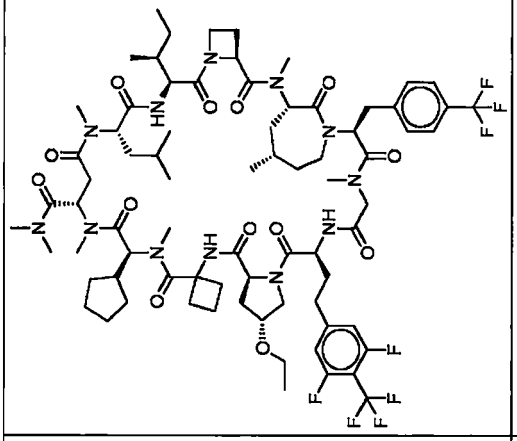
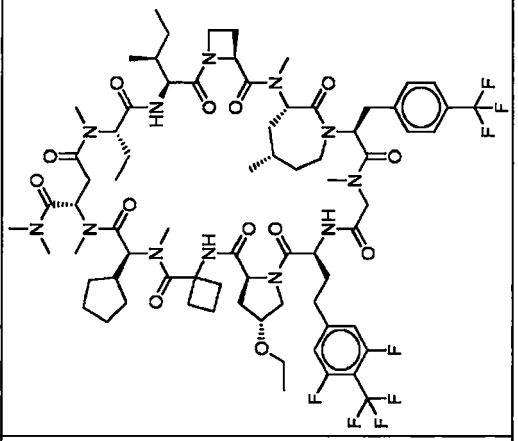
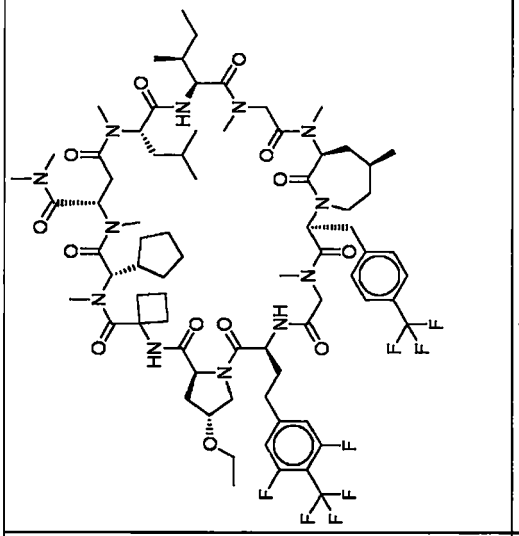
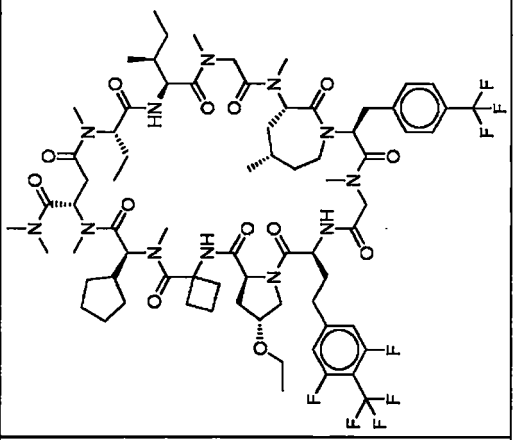
[3291]

	
PP1 011	PP1 013
	
PP1 010	PP1 012

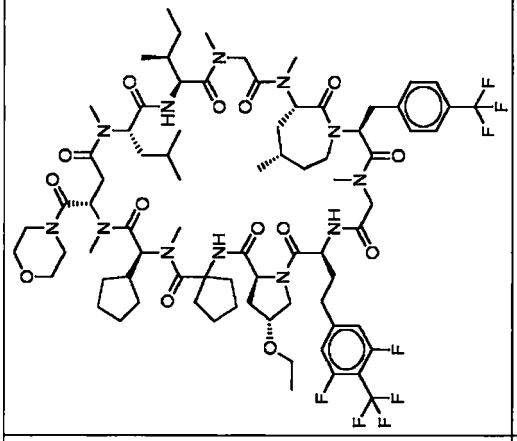
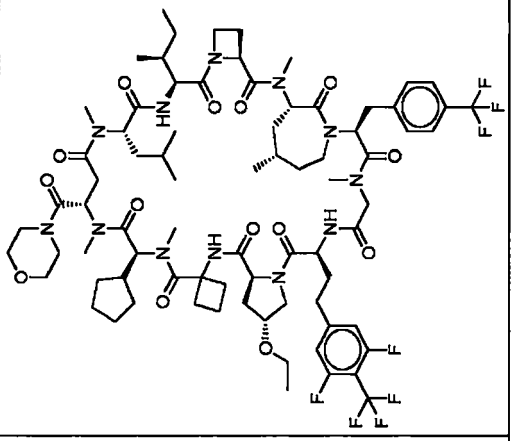
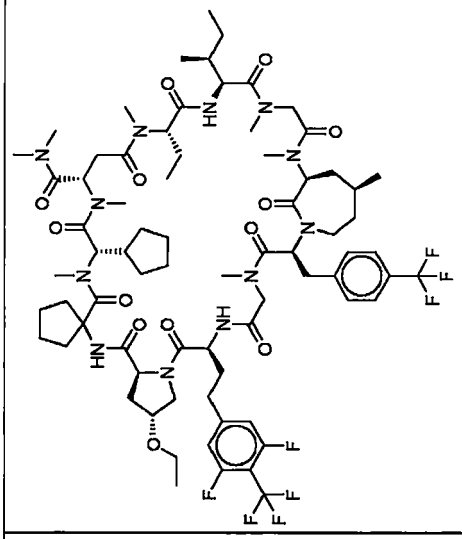
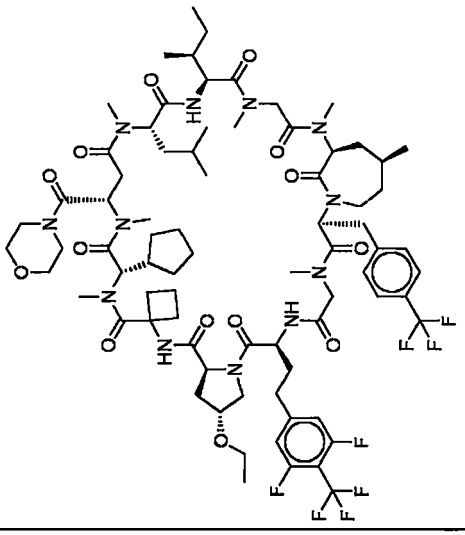
[3292]

 PP1 015	 PP1 017
 PP1 014	 PP1 016

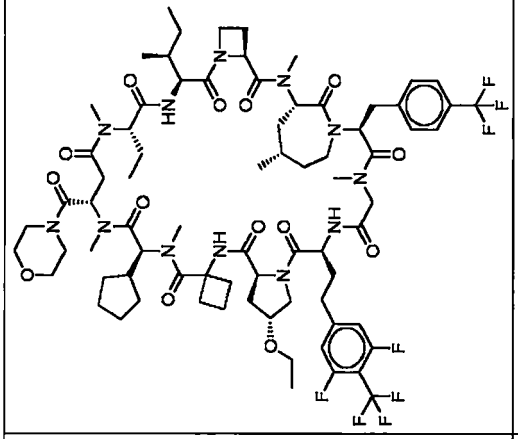
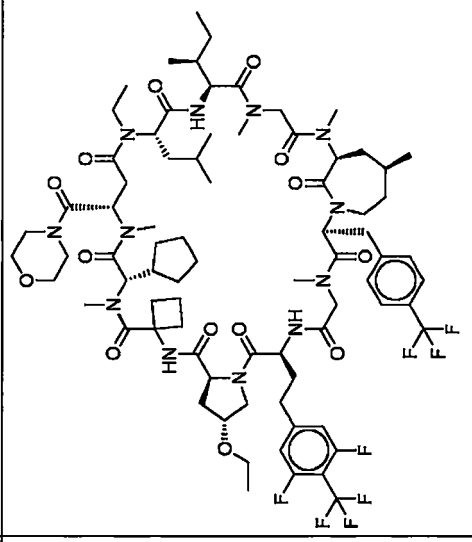
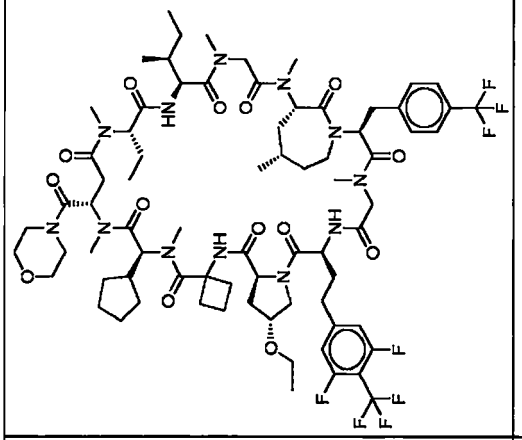
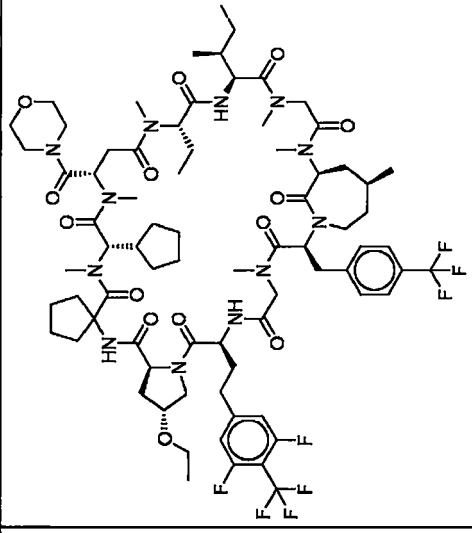
[3293]

	
PP1 019	PP1 021
	
PP1 018	PP1 020

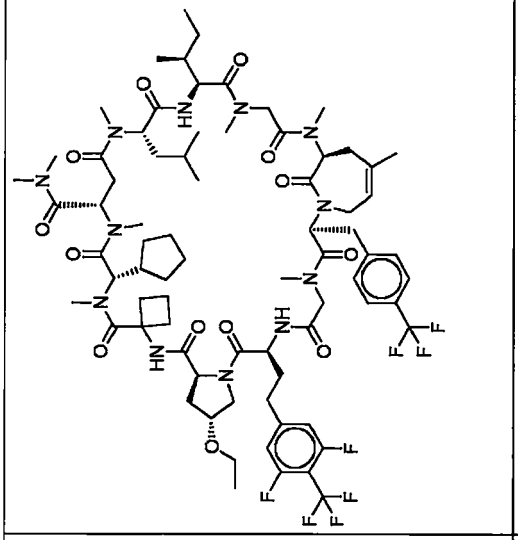
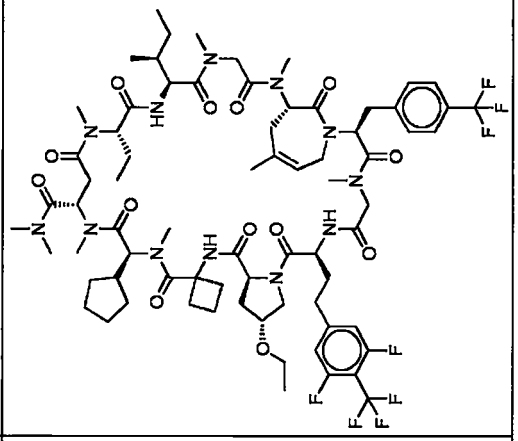
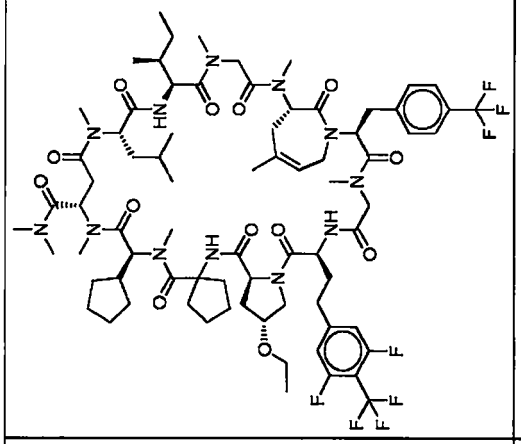
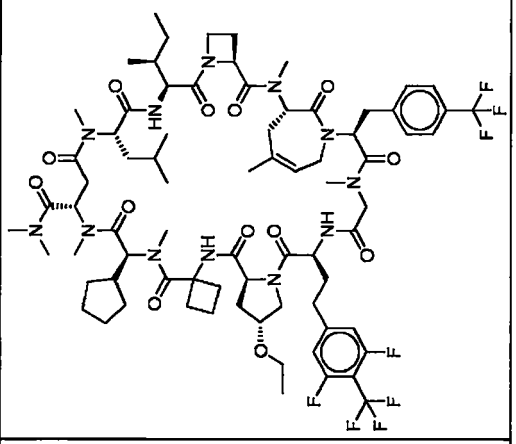
[3294]

 PP1 024	 PP1 026
 PP1 022	 PP1 025

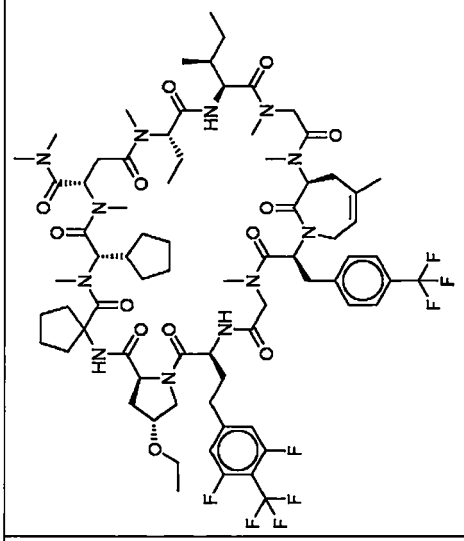
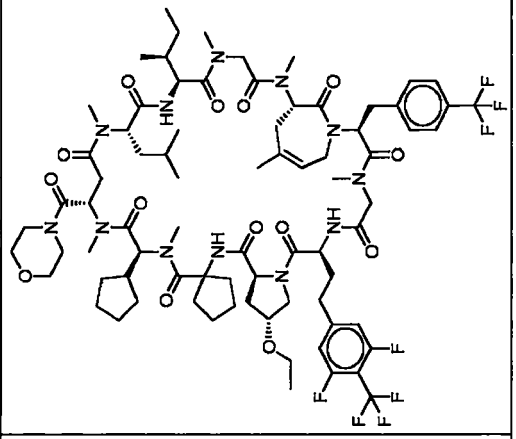
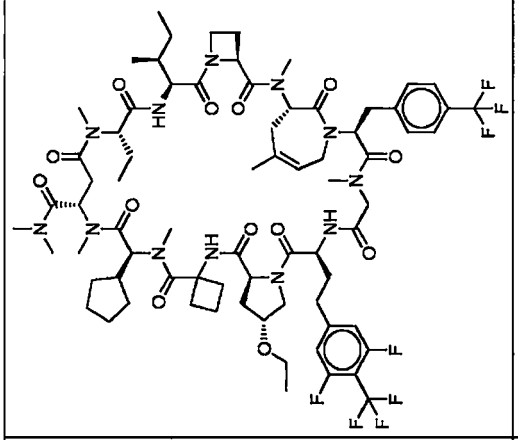
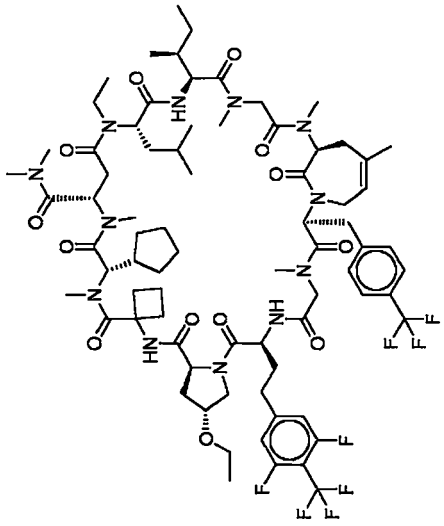
[3295]

 PP1 028	 PP1 030
 PP1 027	 PP1 029

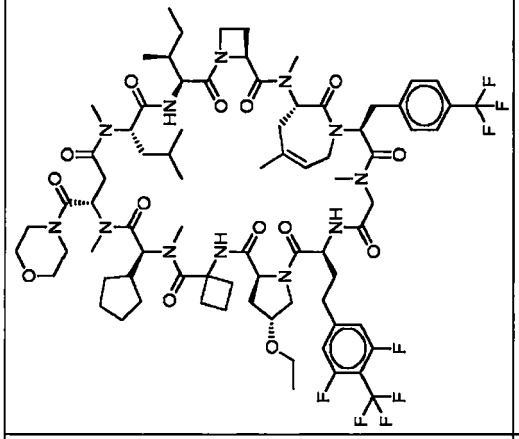
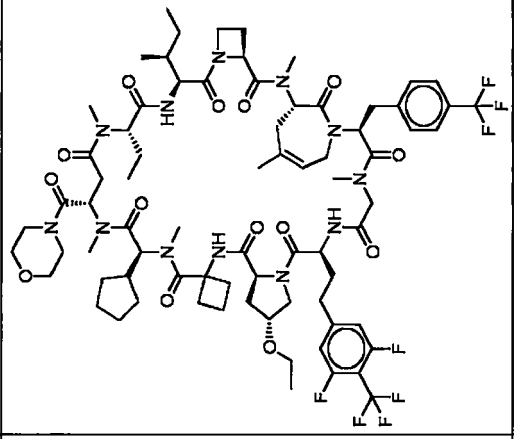
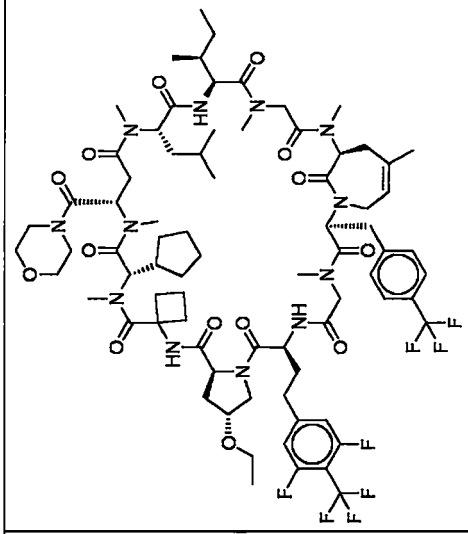
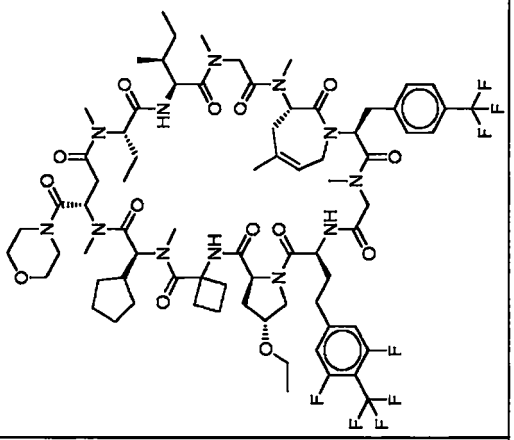
[3296]

	
PP1 032	PP1 034
	
PP1 031	PP1 033

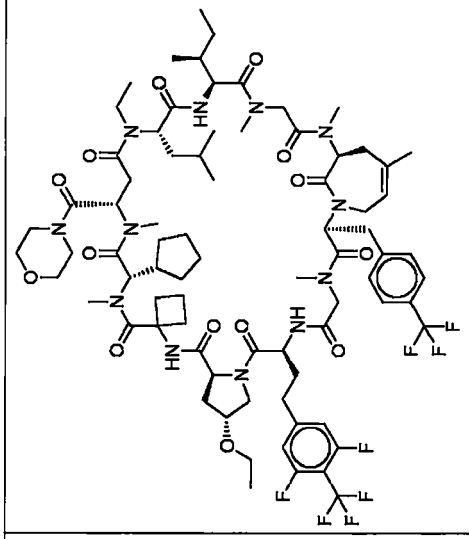
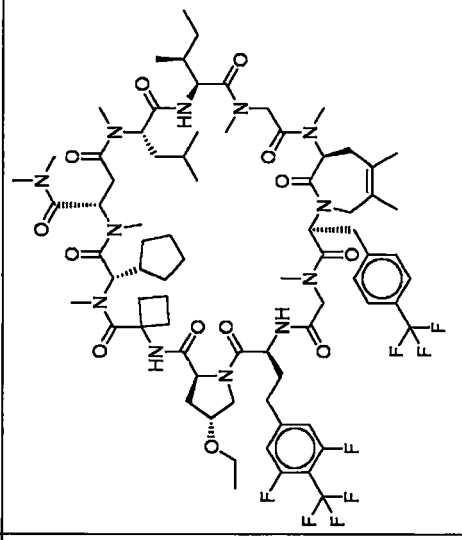
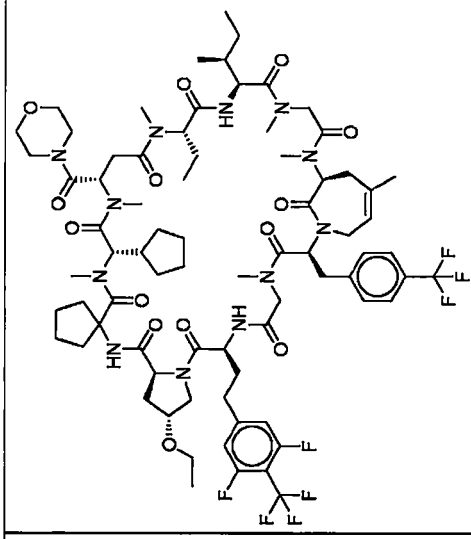
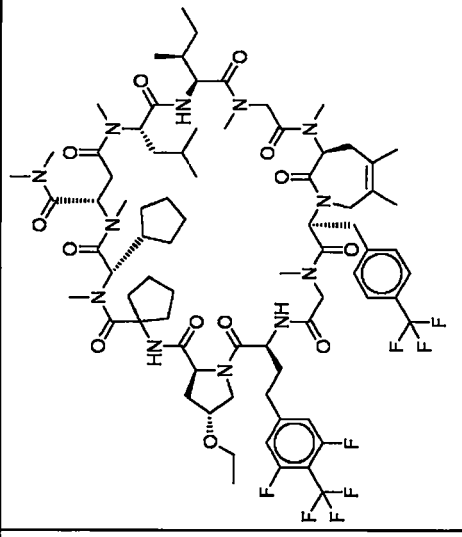
[3297]

	
PP1 036	PP1 038
	
PP1 035	PP1 037

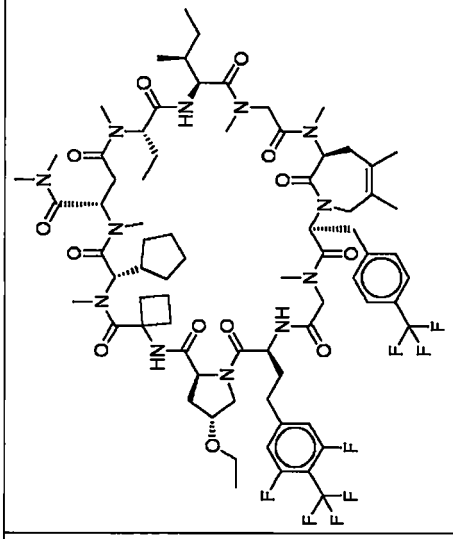
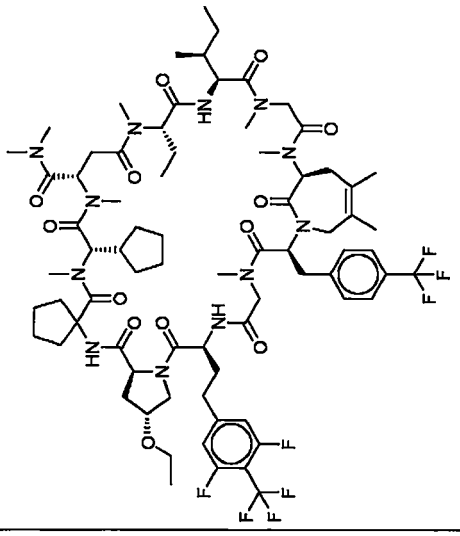
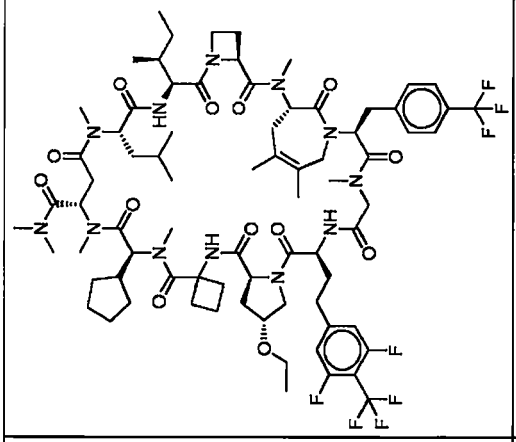
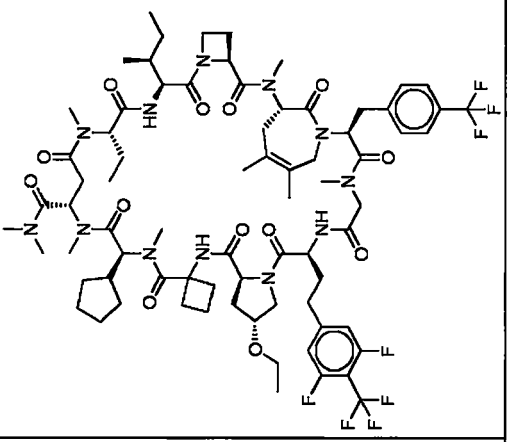
[3298]

	
PP1 040	PP1 042
	
PP1 039	PP1 041

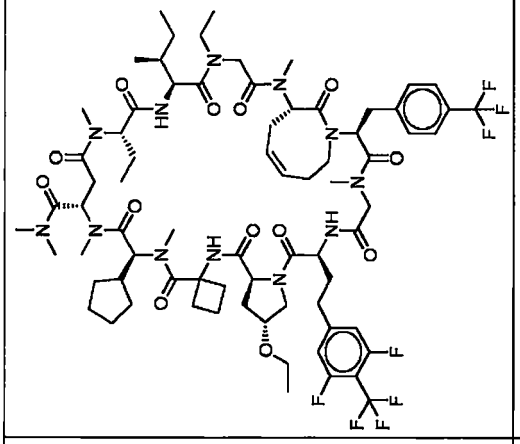
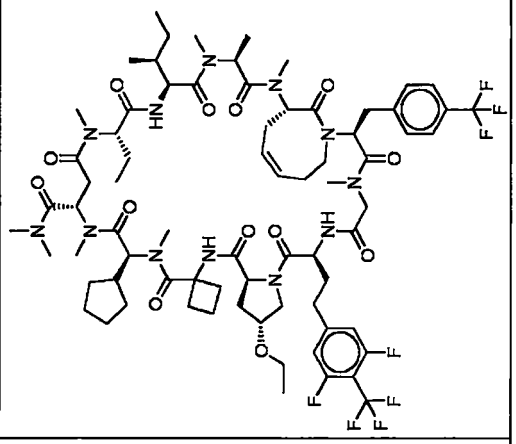
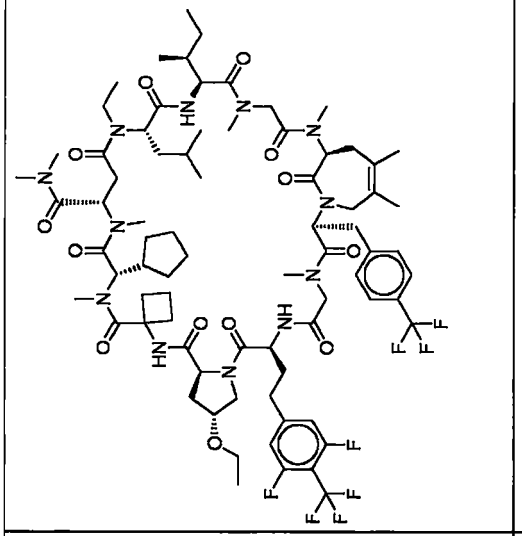
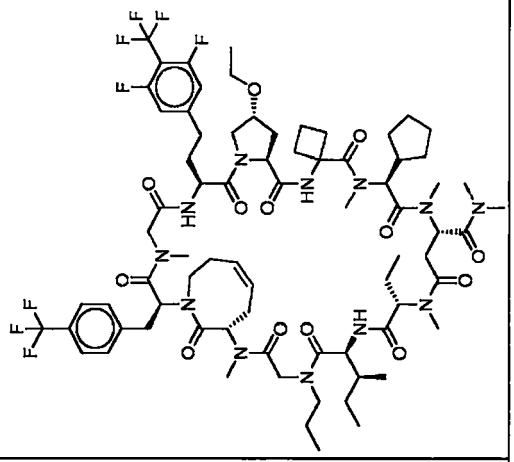
[3299]

	
PP1 044	PP1 046
	
PP1 043	PP1 045

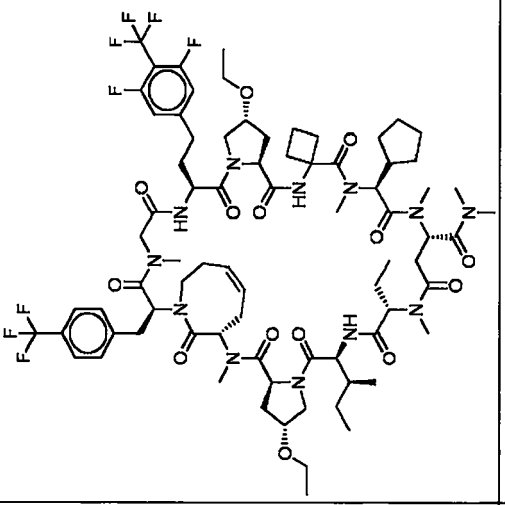
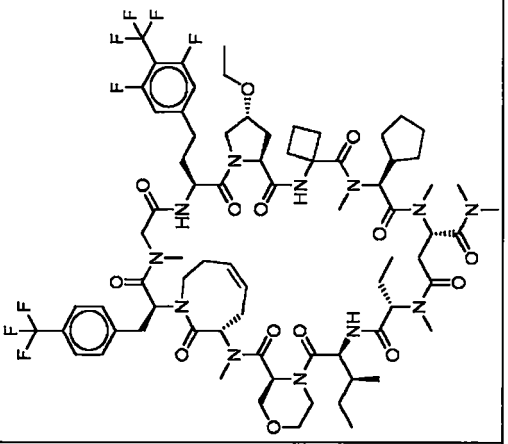
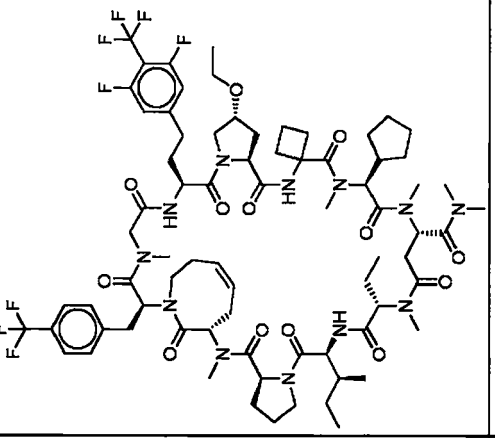
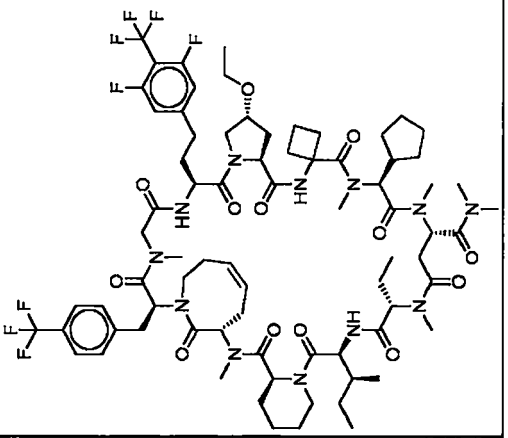
[3300]

 PP1 048	 PP1 050
 PP1 047	 PP1 049

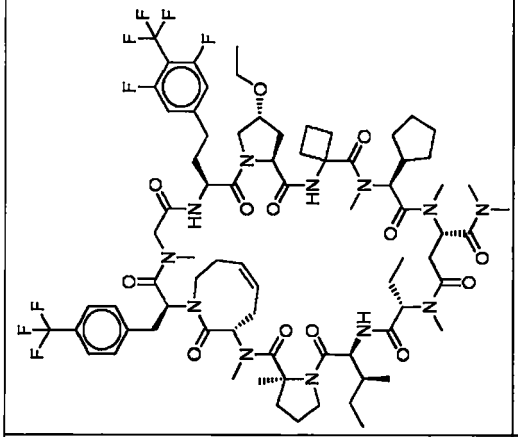
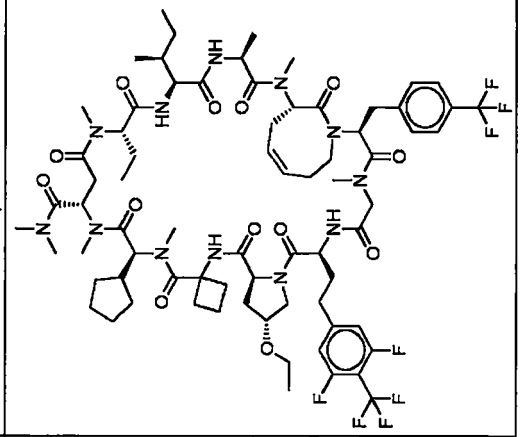
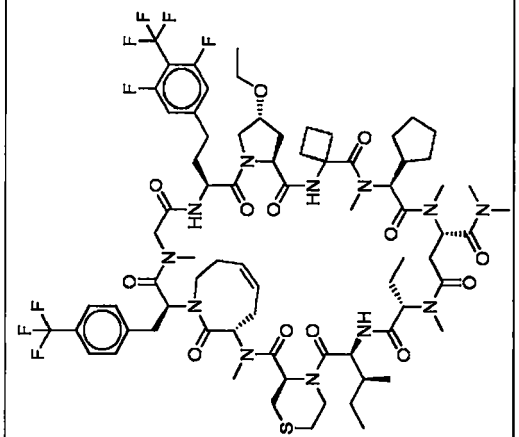
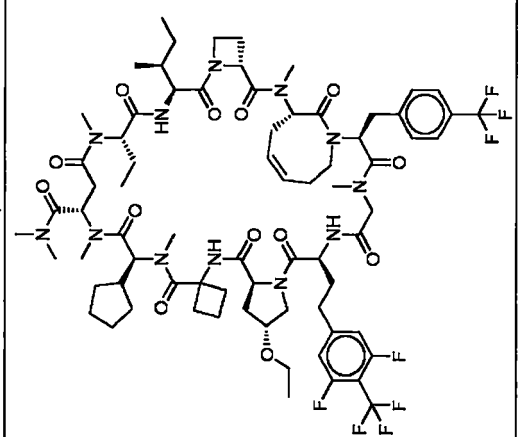
[3301]

	
PP1 052	PP1 054
	
PP1 051	PP1 053

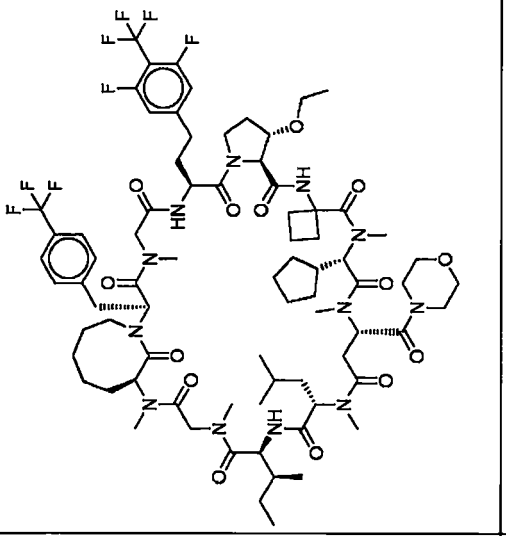
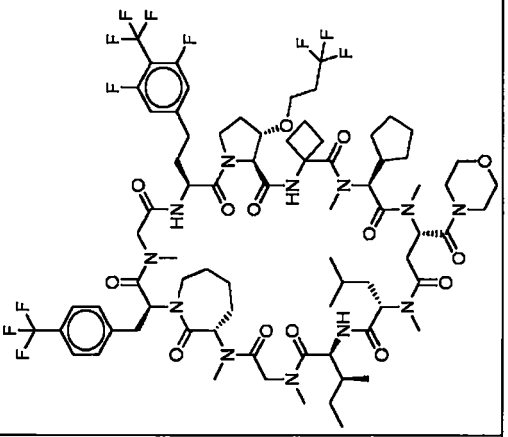
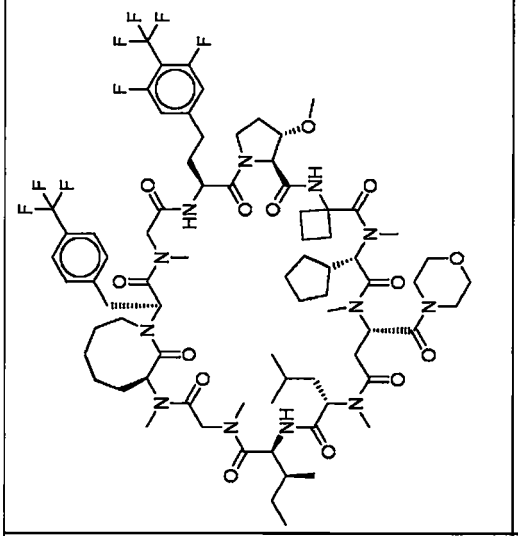
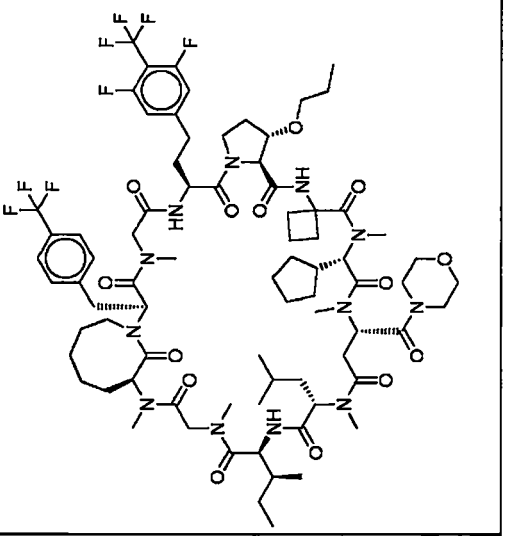
[3302]

 PP1 057	 PP1 059
 PP1 056	 PP1 058

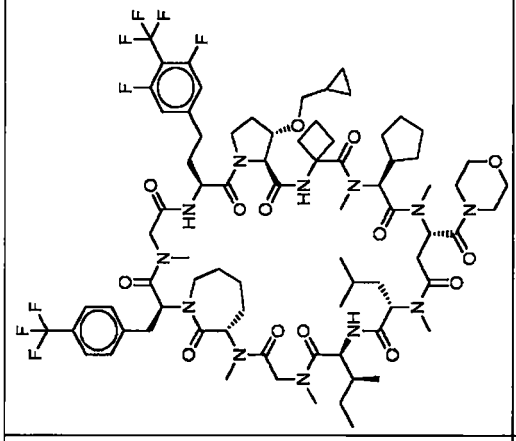
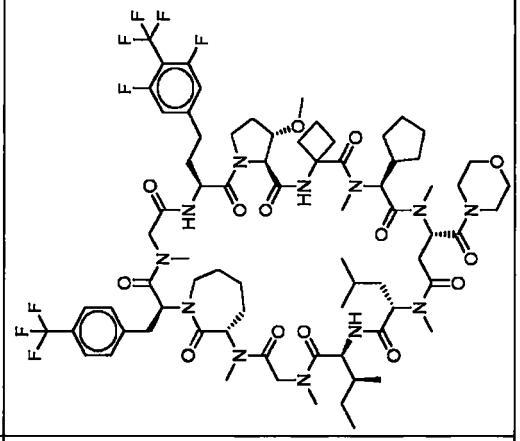
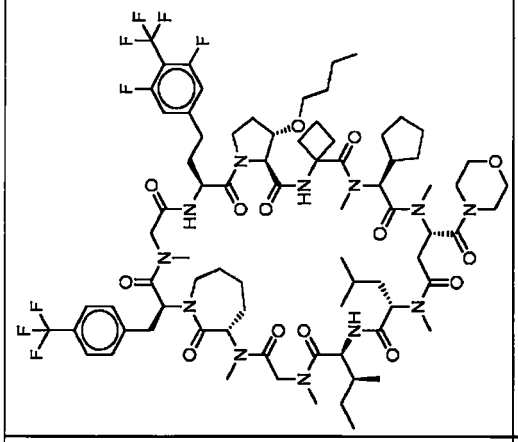
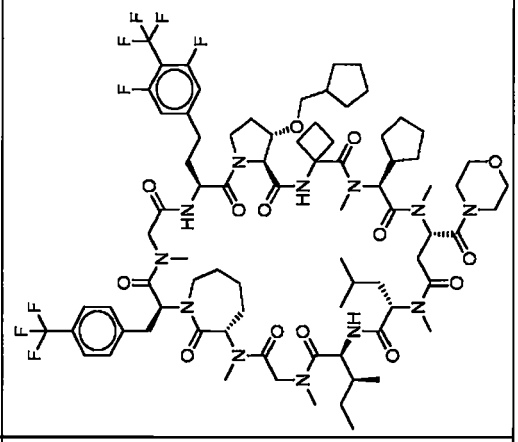
[3303]

	
PP1 063	PP1 065
	
PP1 060	PP1 064

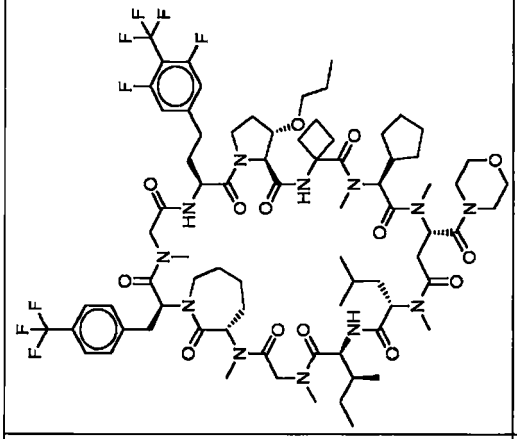
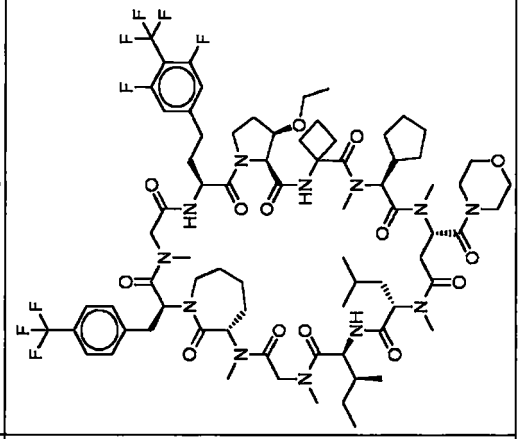
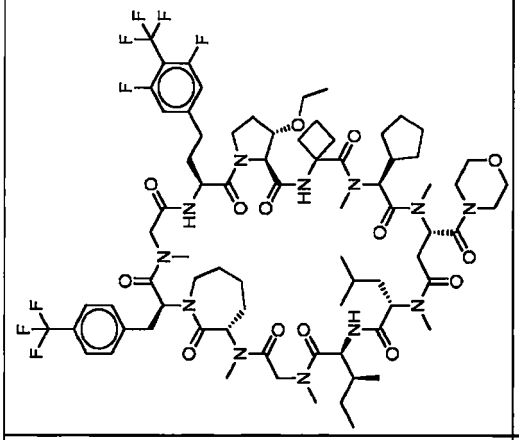
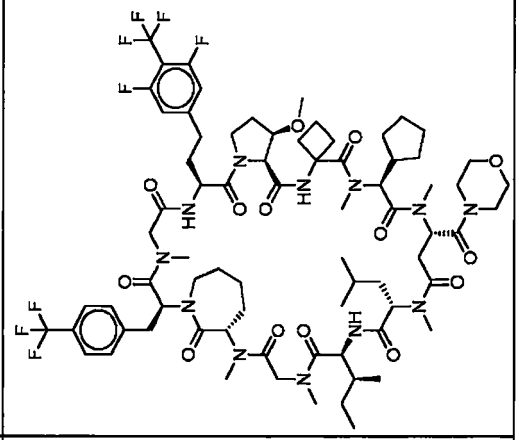
[3304]

	
PP1 068	PP1 070
	
PP1 067	PP1 069

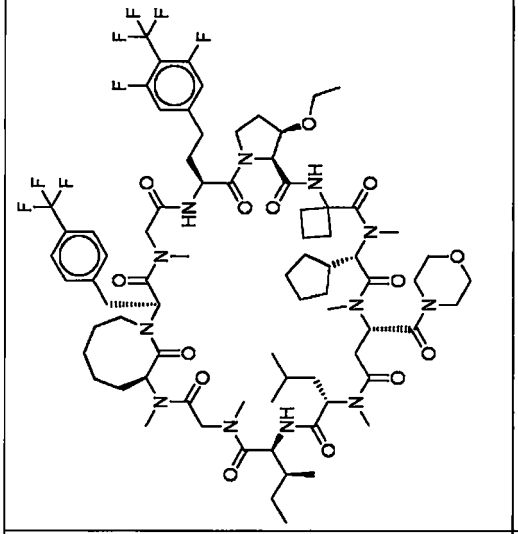
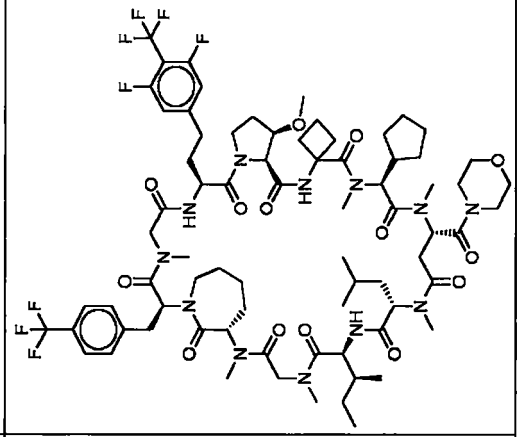
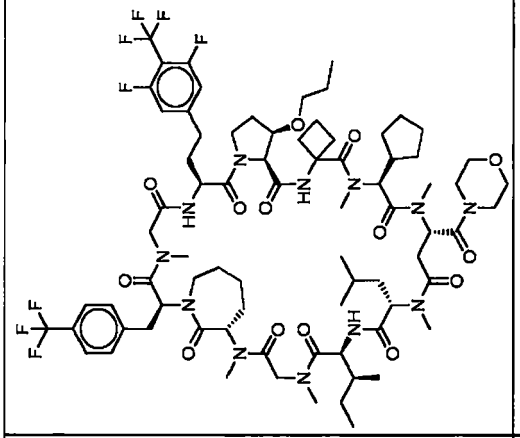
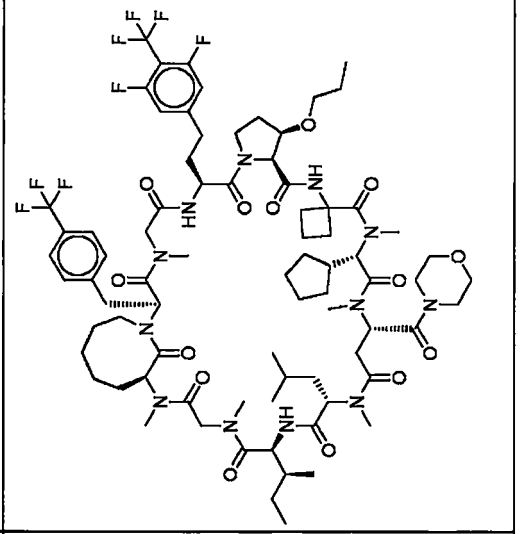
[3305]

	
PP1 072	PP1 075
	
PP1 071	PP1 073

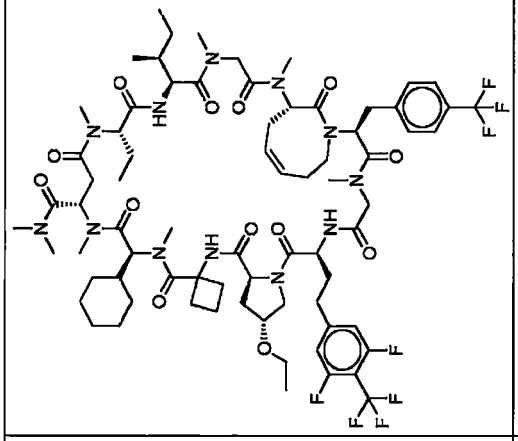
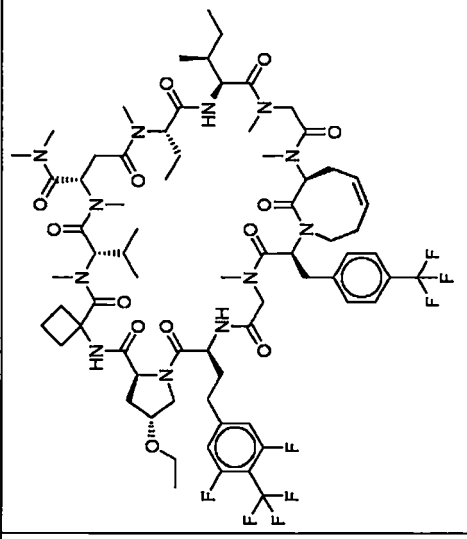
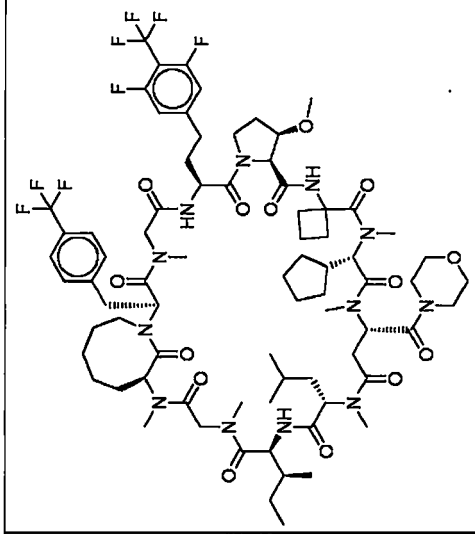
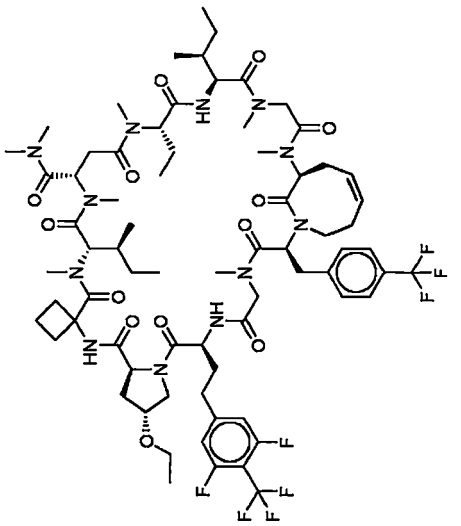
[3306]

	
PP1 077	PP1 079
	
PP1 076	PP1 078

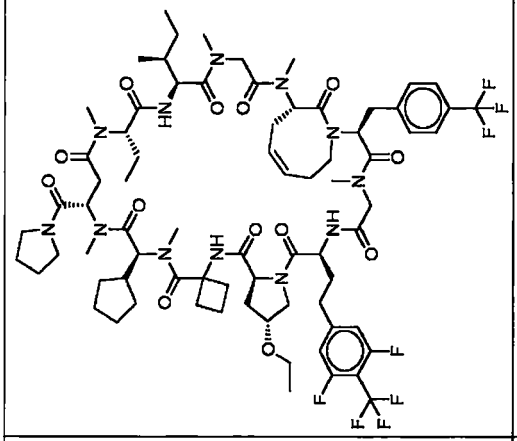
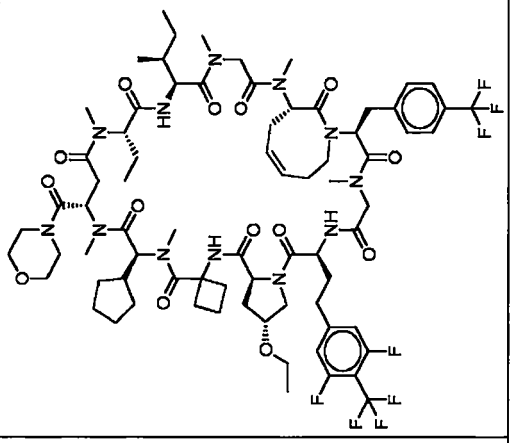
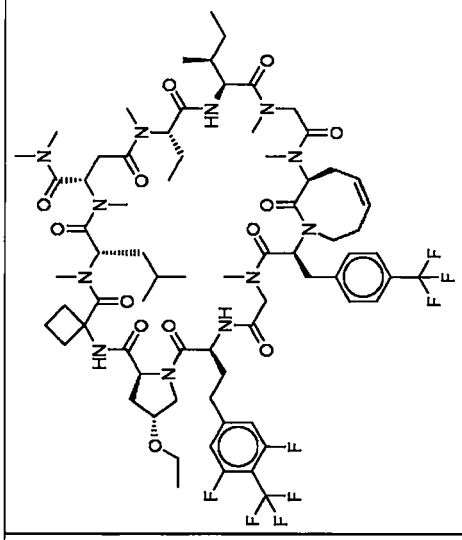
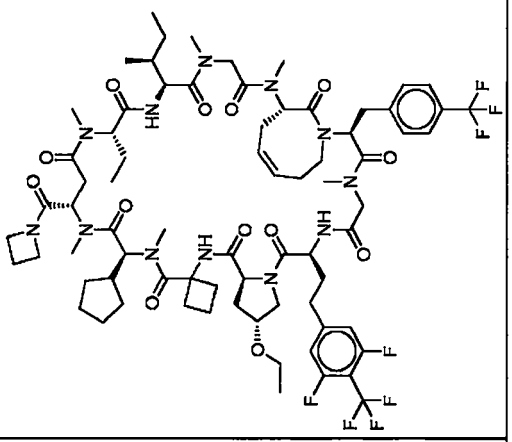
[3307]

	
PP1 082	PP1 084
	
PP1 080	PP1 083

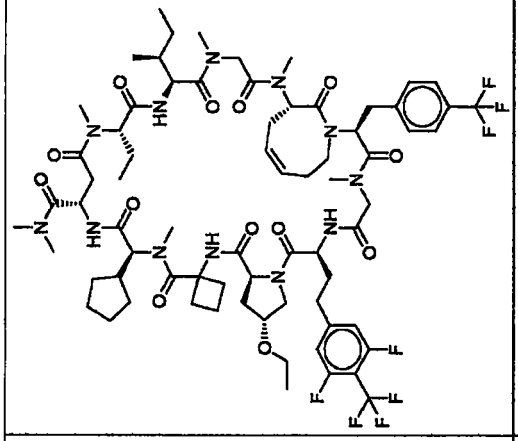
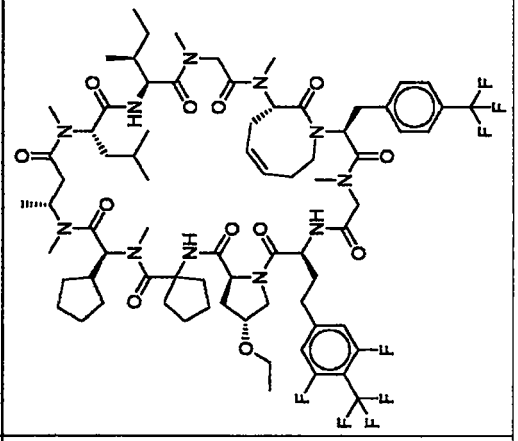
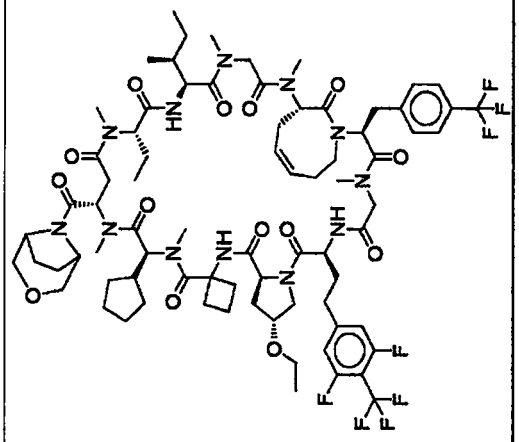
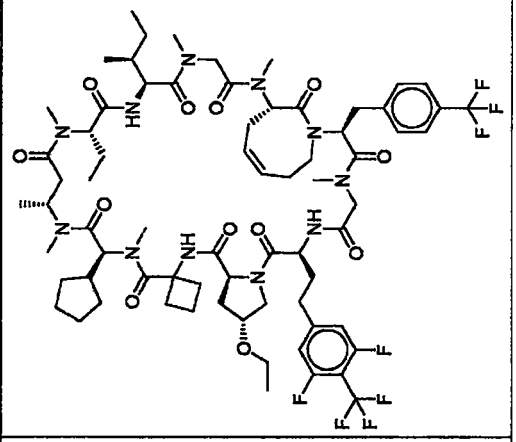
[3308]

	
PP1 086	PP1 088
	
PP1 085	PP1 087

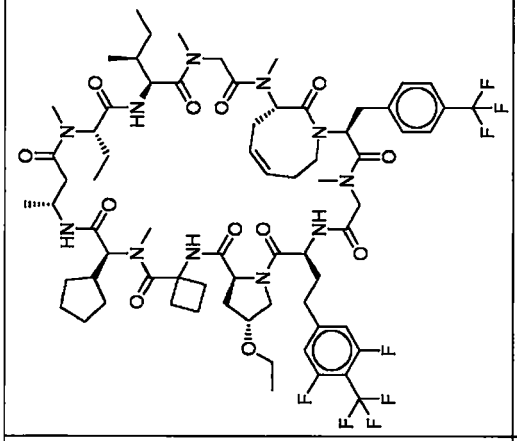
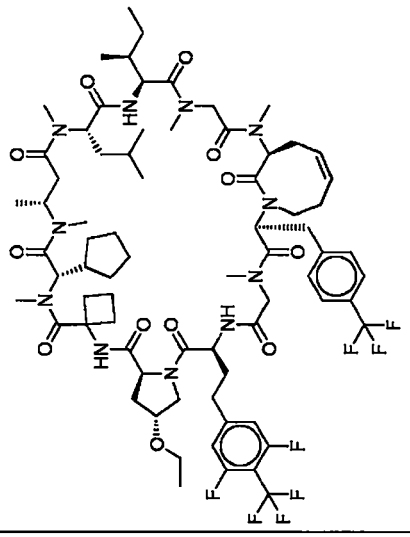
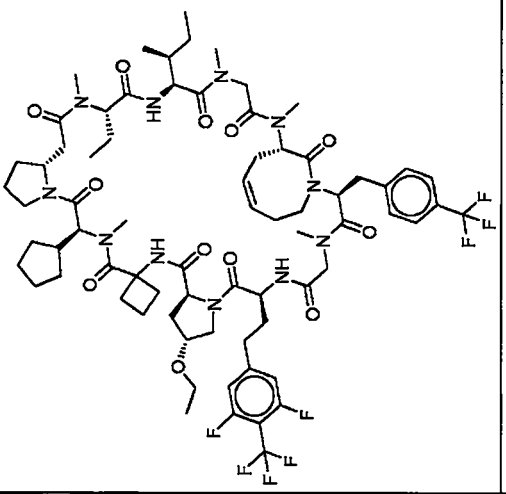
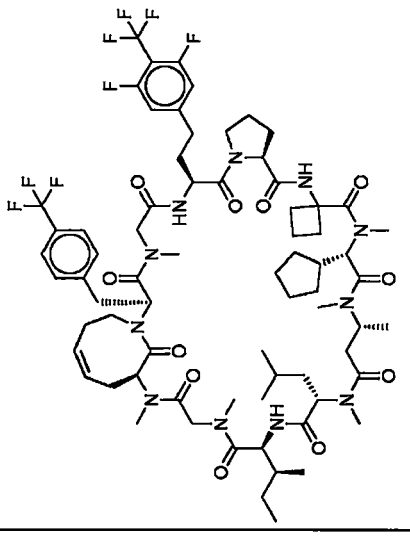
[3309]

 PP1 090	 PP1 092
 PP1 089	 PP1 091

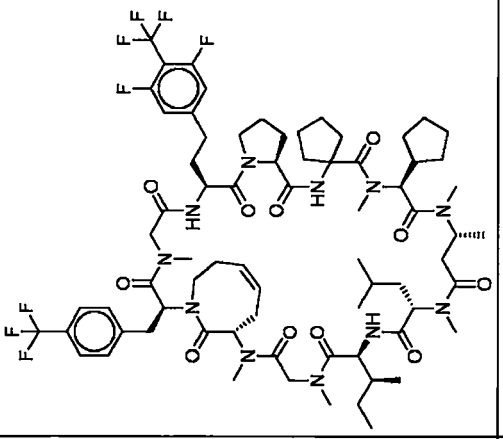
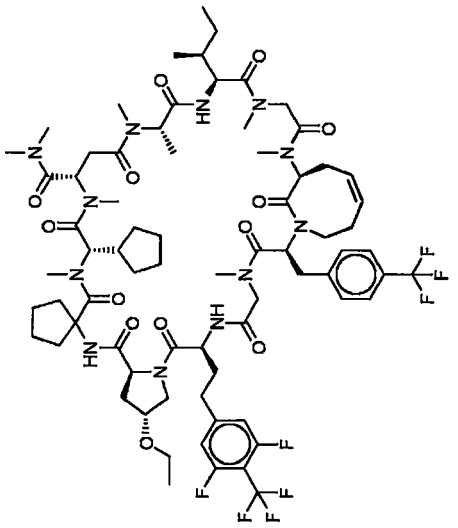
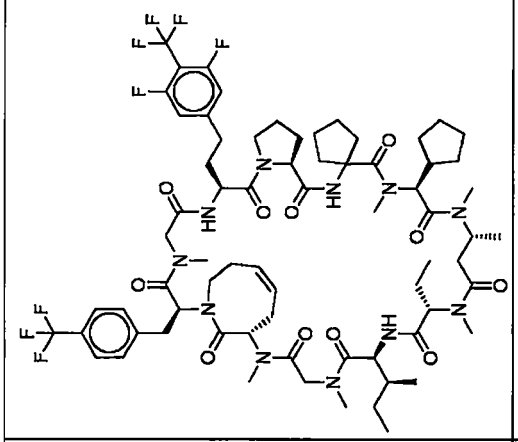
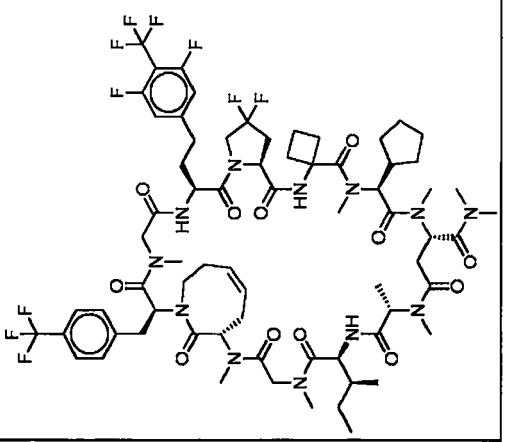
[3310]

	
PP1 094	PP1 096
	
PP1 093	PP1 095

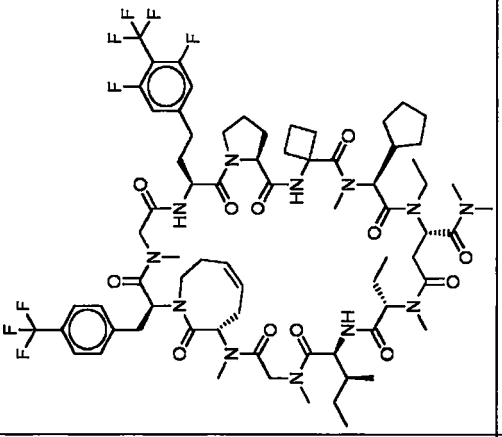
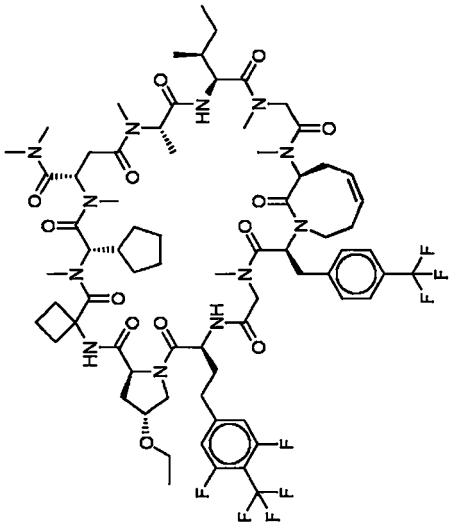
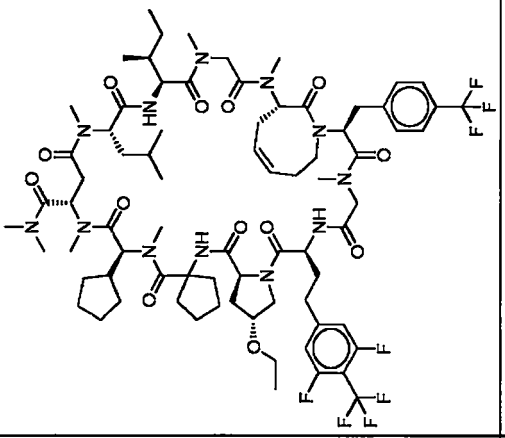
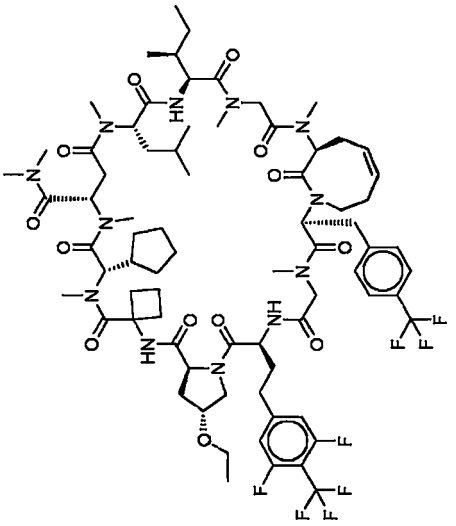
[3311]

	
PP1 098	PP1 100
	
PP1 097	PP1 099

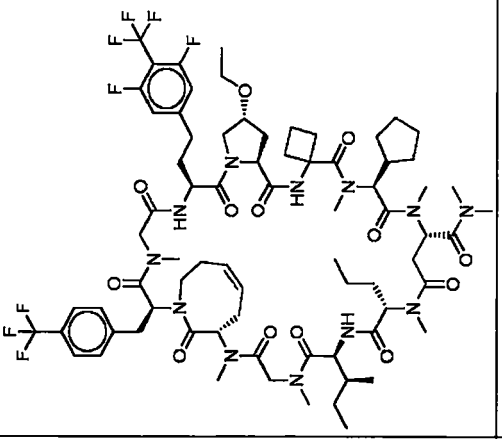
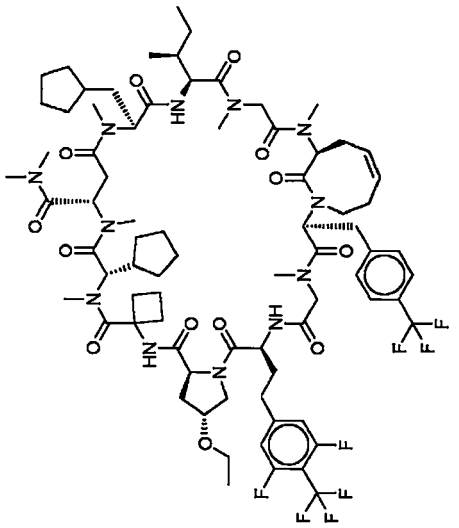
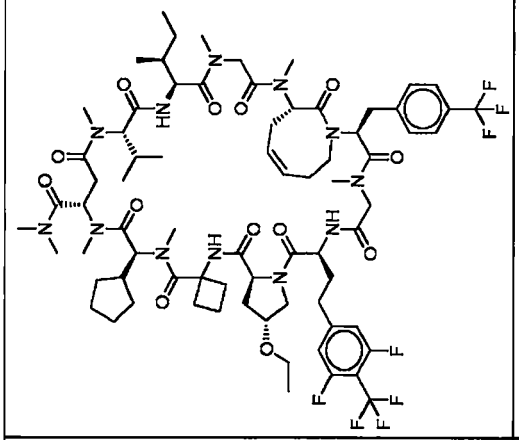
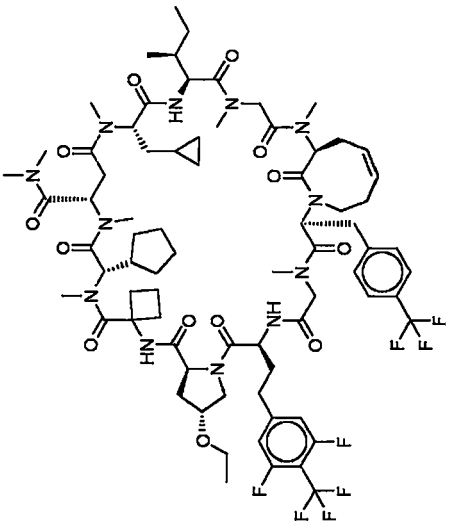
[3312]

 PP1 102	 PP1 104
 PP1 101	 PP1 103

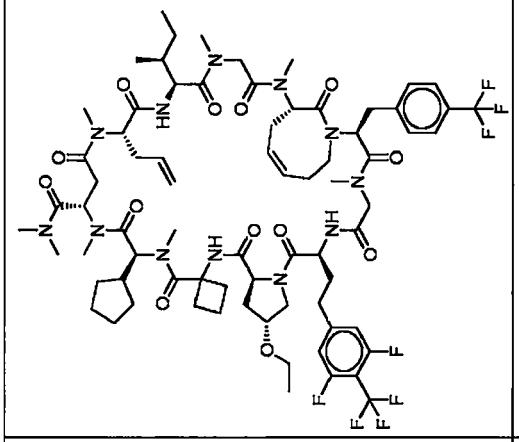
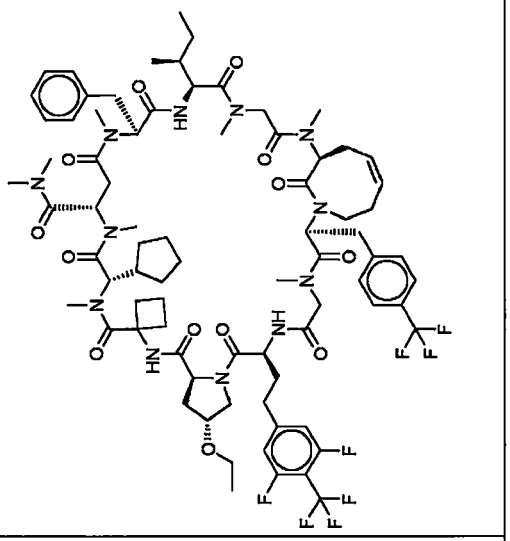
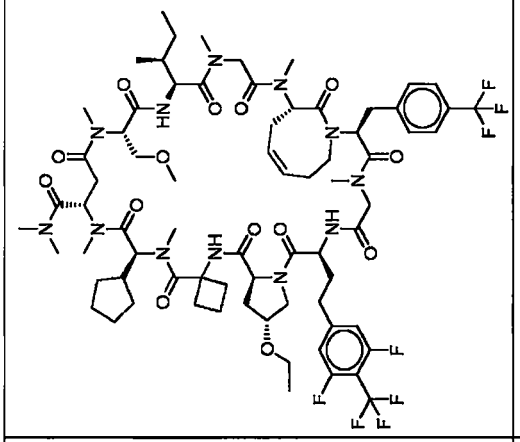
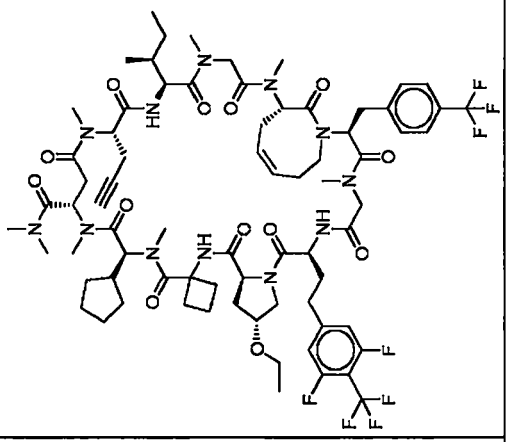
[3313]

	
PP1 106	PP1 108
	
PP1 105	PP1 107

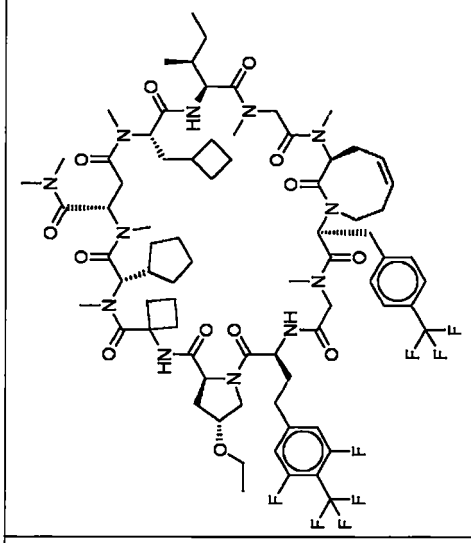
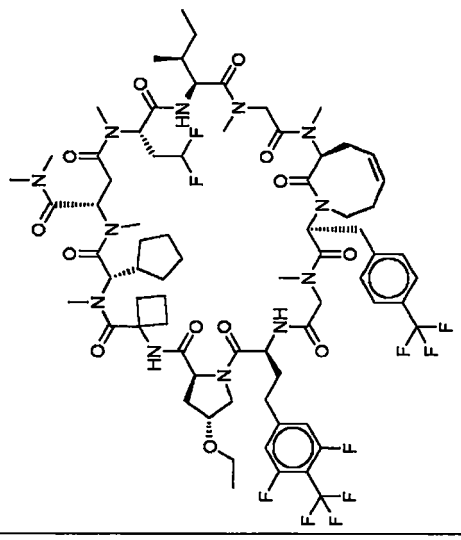
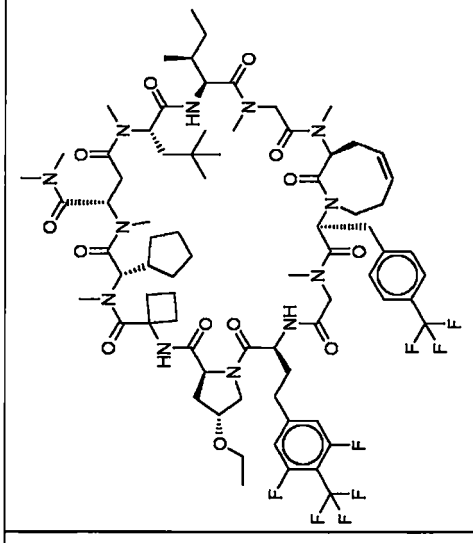
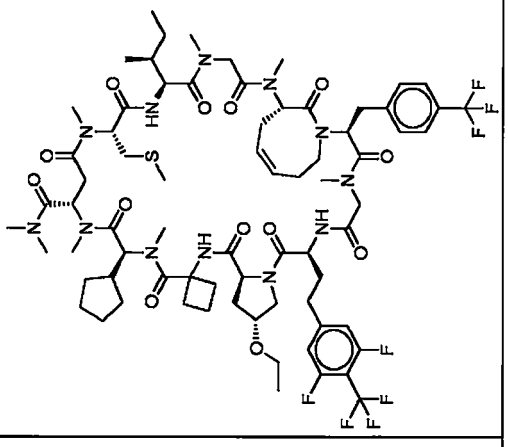
[3314]

 PP1 110	 PP1 112
 PP1 109	 PP1 111

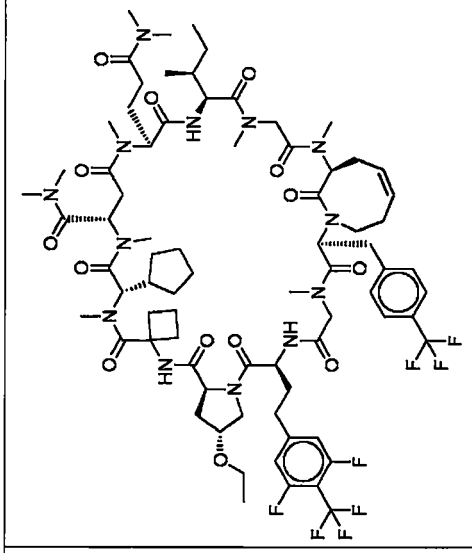
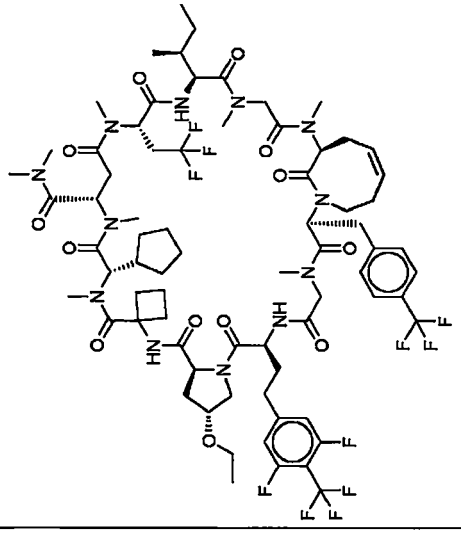
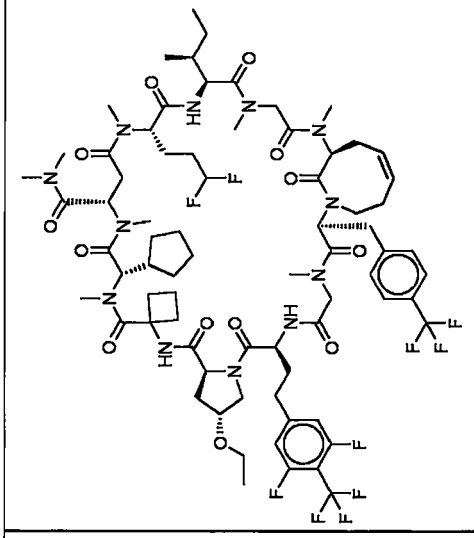
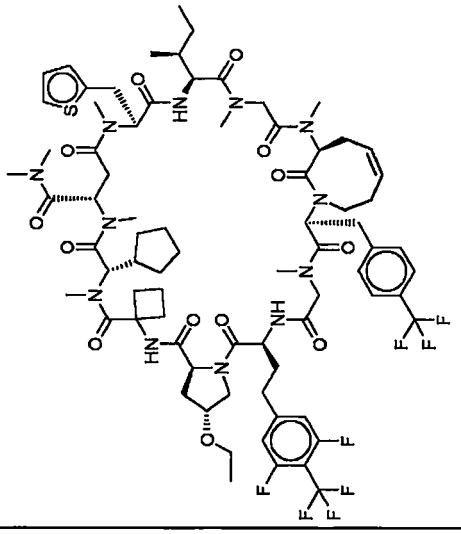
[3315]

 PP1 114	 PP1 116
 PP1 113	 PP1 115

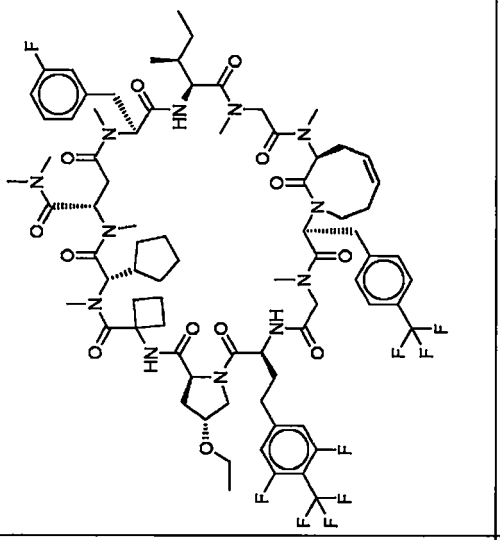
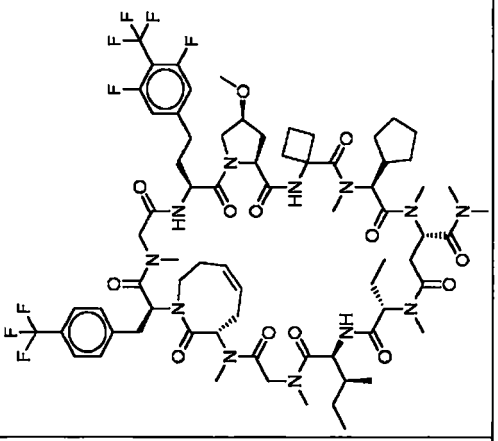
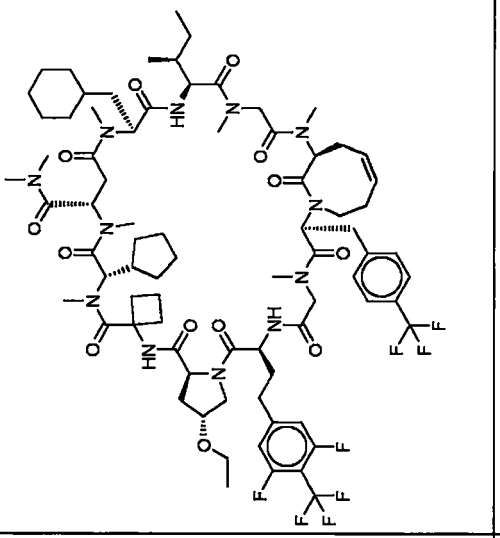
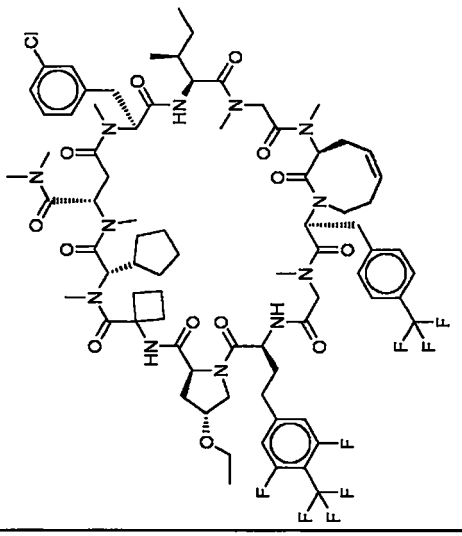
[3316]

	
PP1 118	PP1 120
	
PP1 117	PP1 119

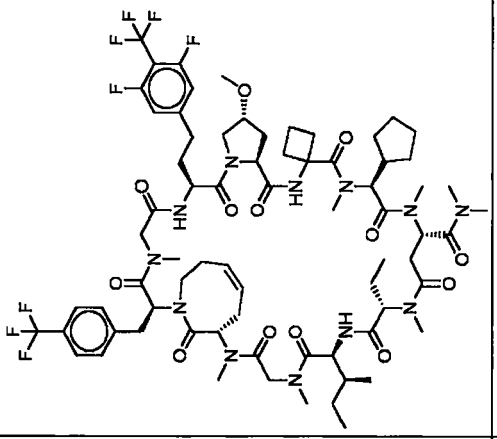
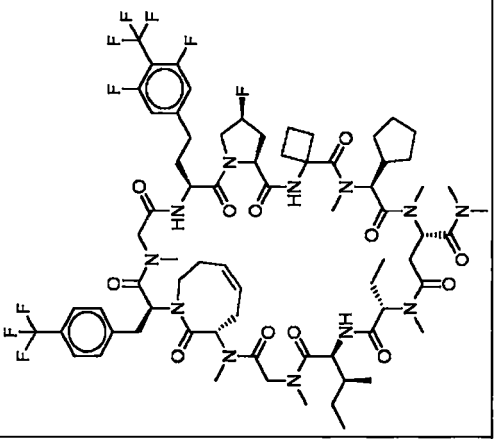
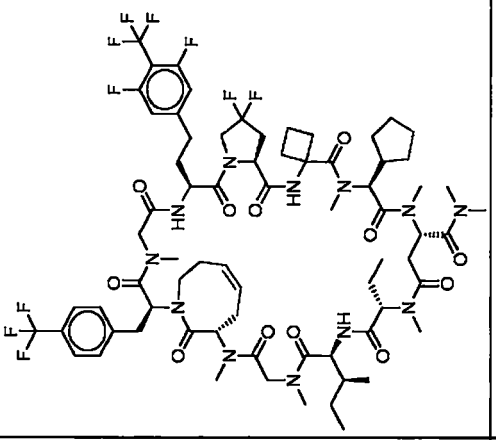
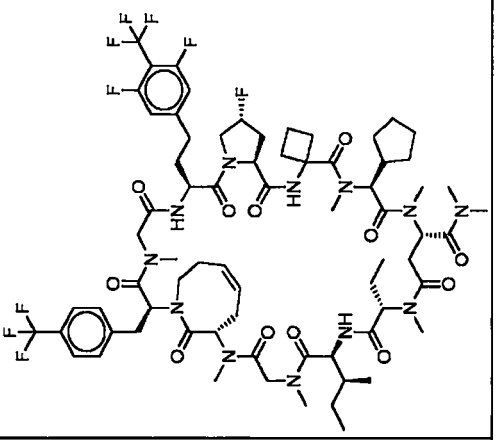
[3317]

 PP1 122	 PP1 124
 PP1 121	 PP1 123

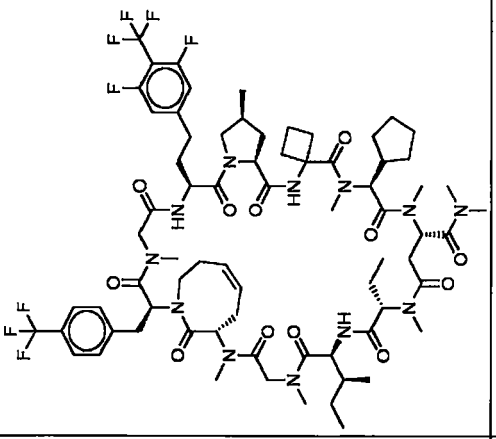
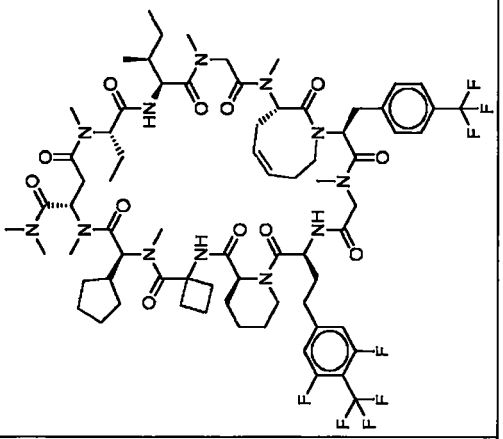
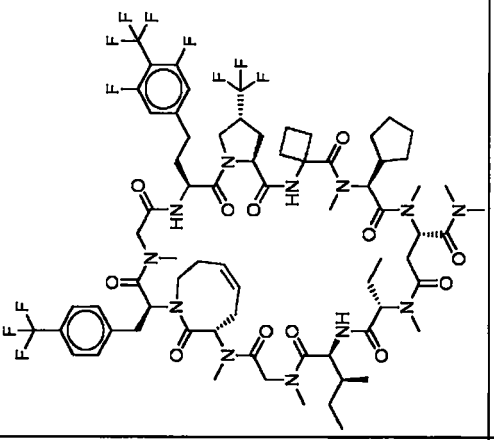
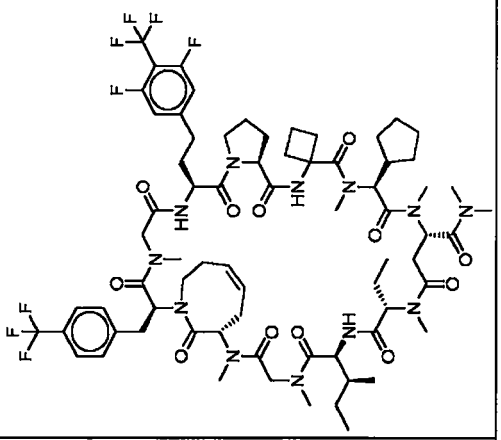
[3318]

	
PP1 126	PP1 128
	
PP1 125	PP1 127

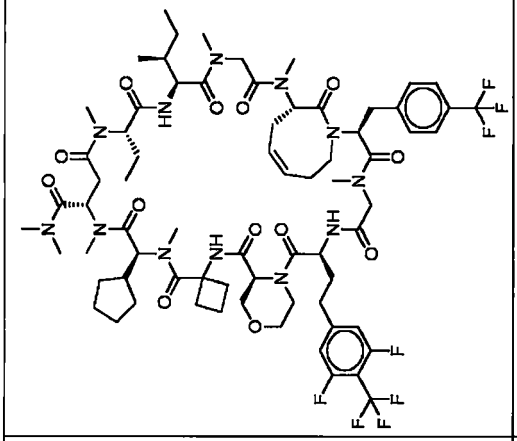
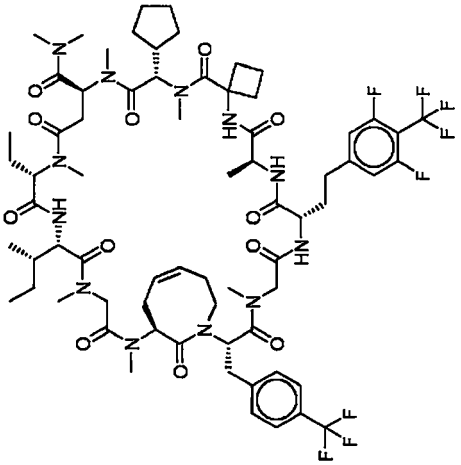
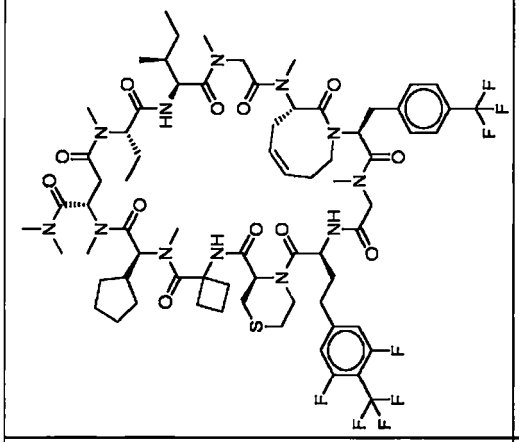
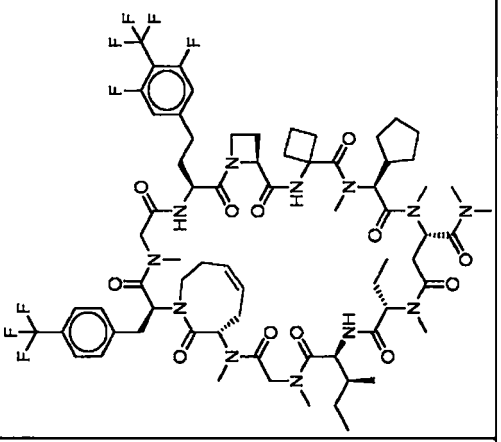
[3319]

 PP1 130	 PP1 132
 PP1 129	 PP1 131

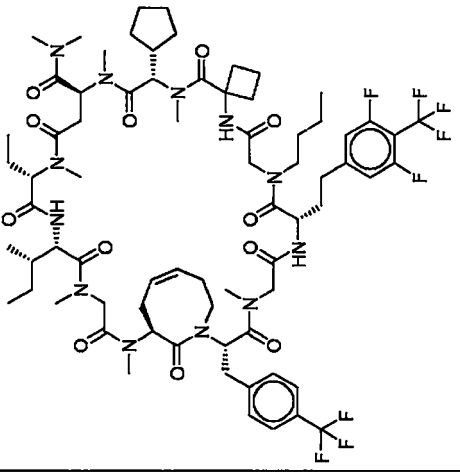
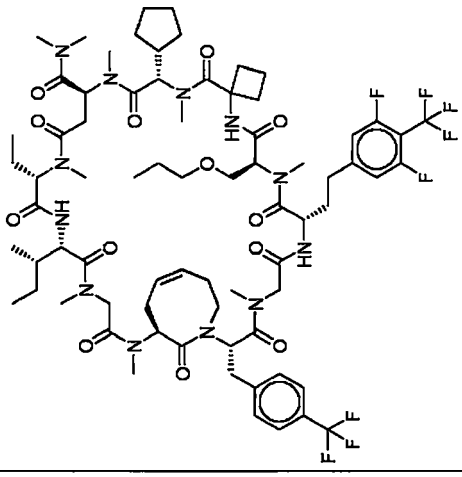
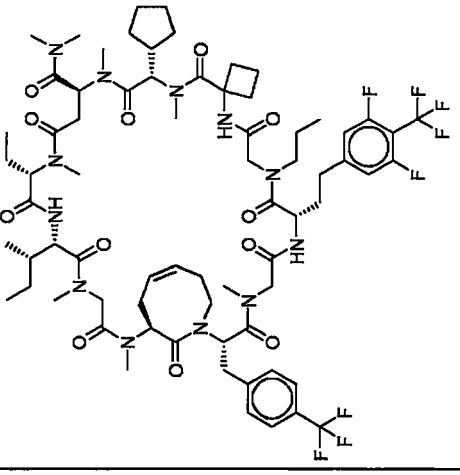
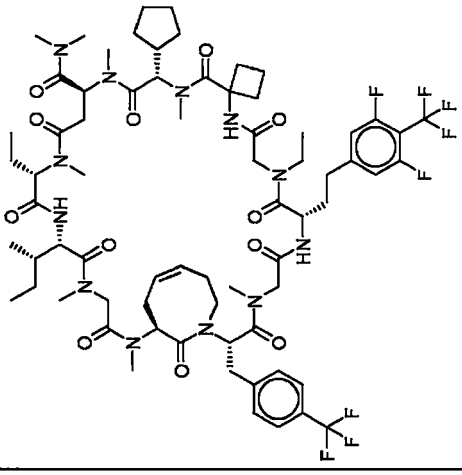
[3320]

	
PP1 134	PP1 136
	
PP1 133	PP1 135

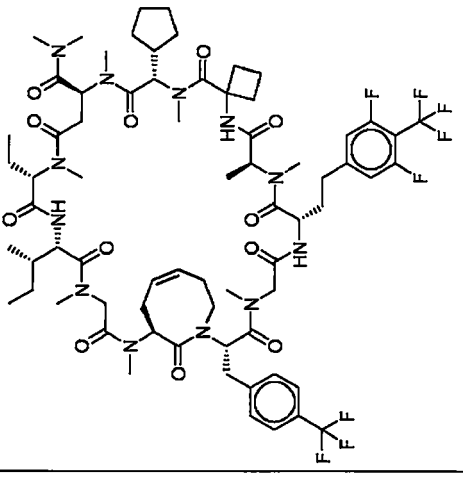
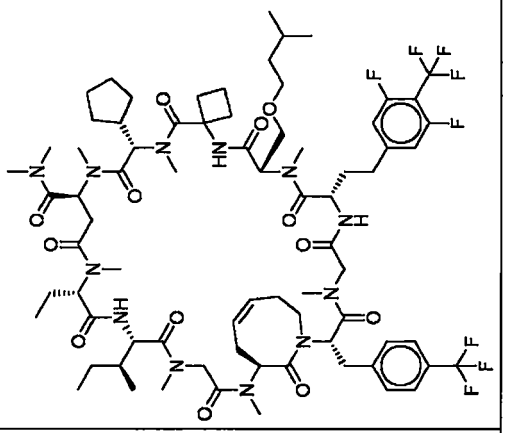
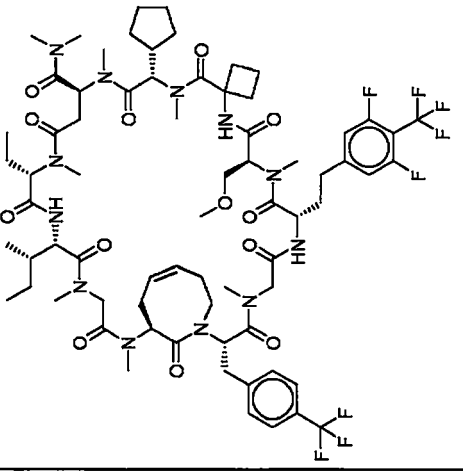
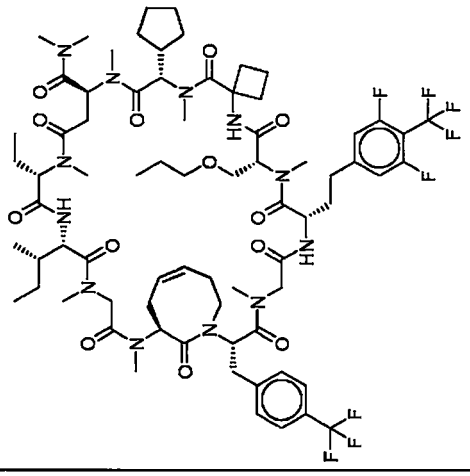
[3321]

	
PP1 138	PP1 140
	
PP1 137	PP1 139

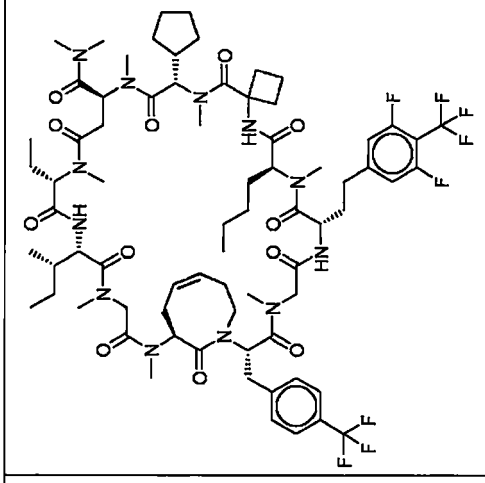
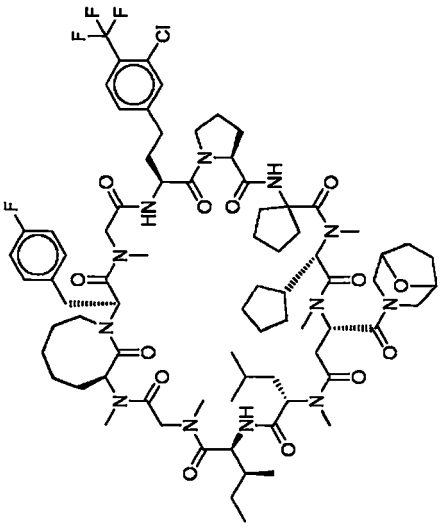
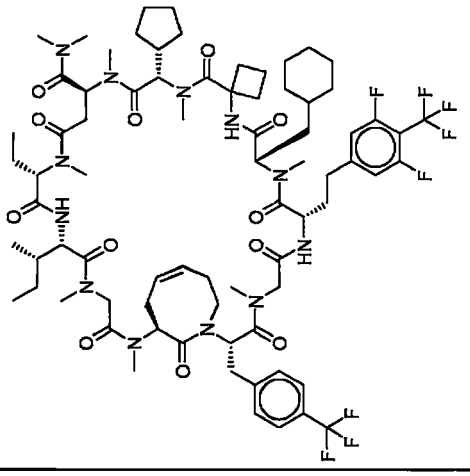
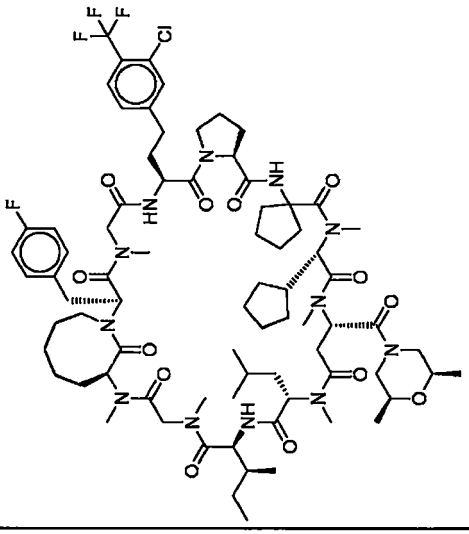
[3322]

	
PP1 142	PP1 144
	
PP1 141	PP1 143

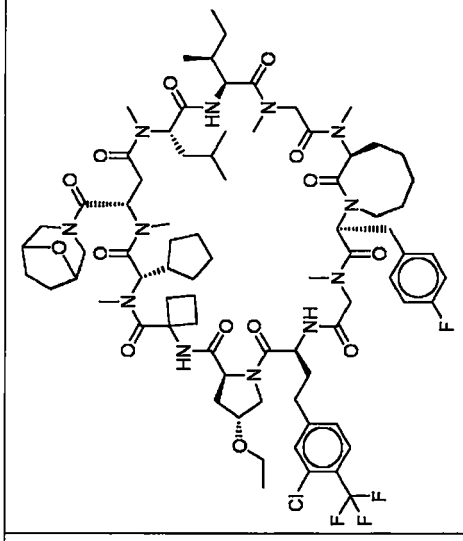
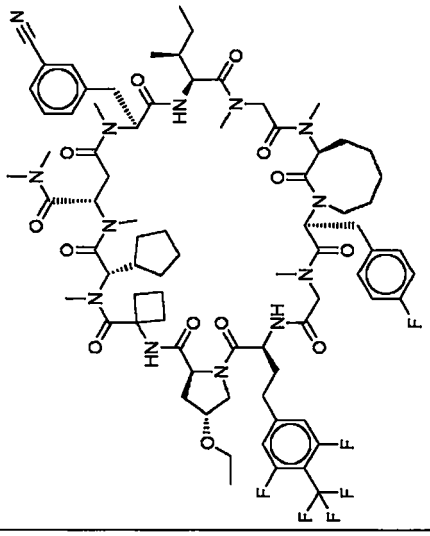
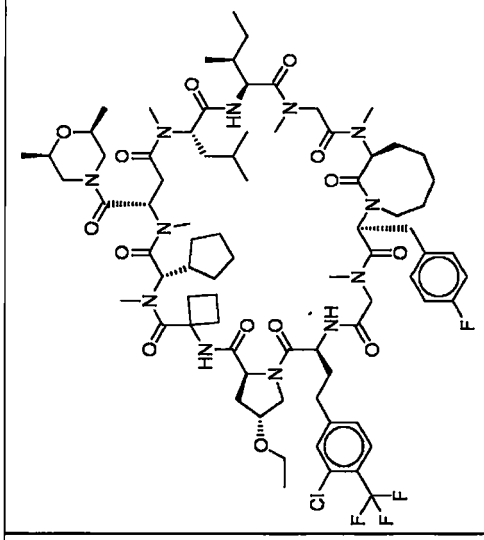
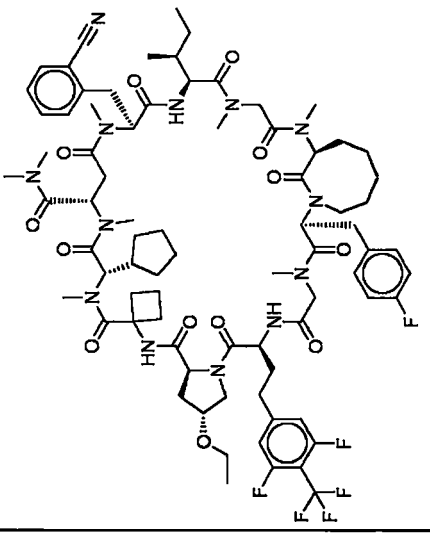
[3323]

	
PP1 146	PP1 148
	
PP1 145	PP1 147

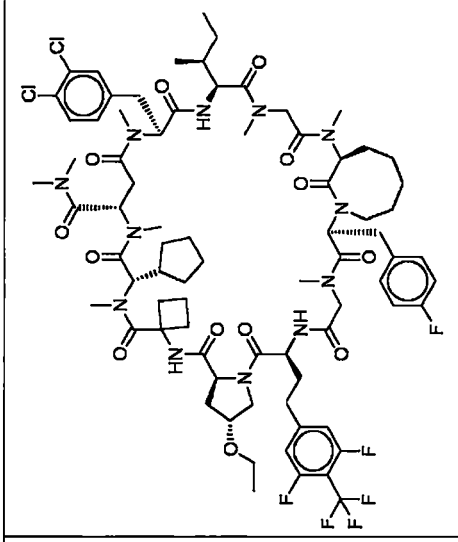
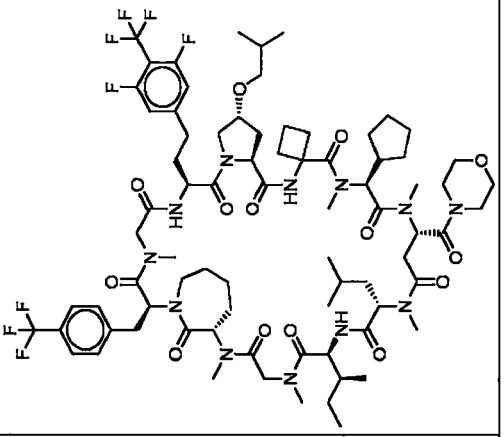
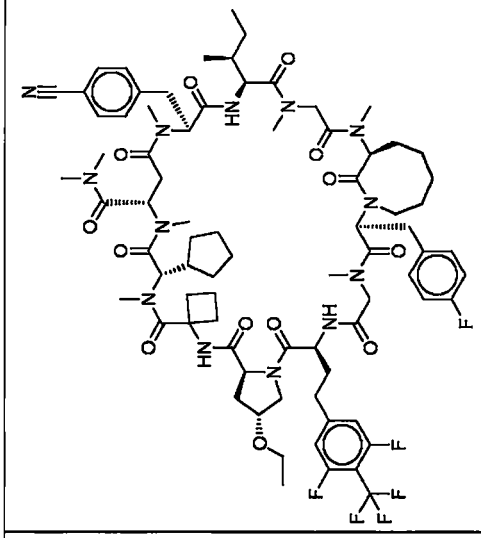
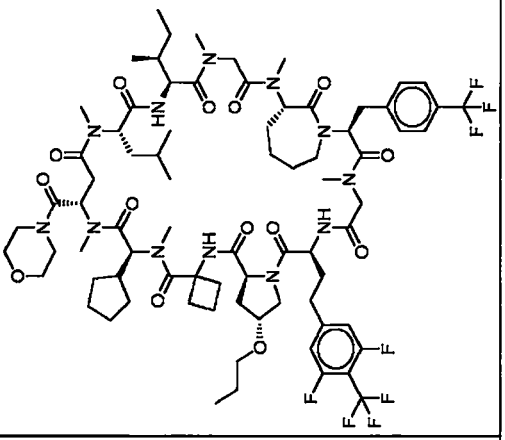
[3324]

	
PP1 150	PP1 152
	
PP1 149	PP1 151

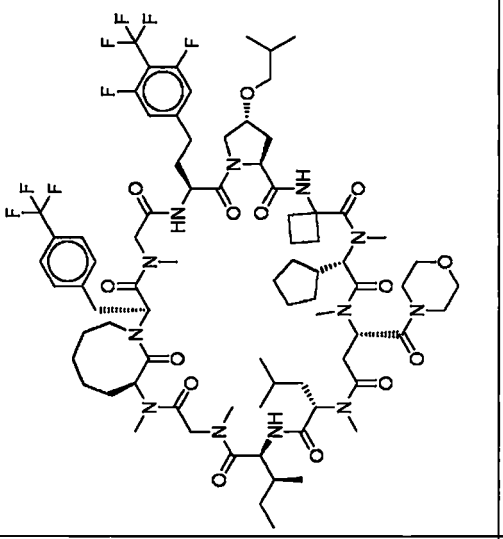
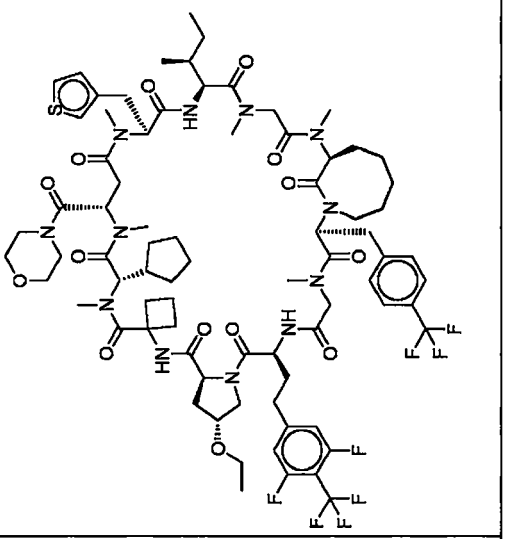
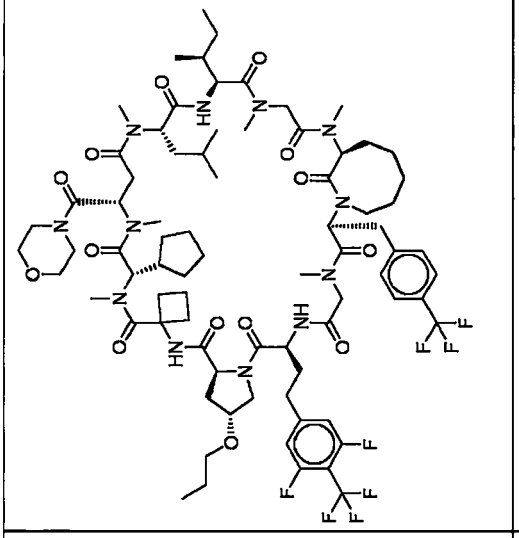
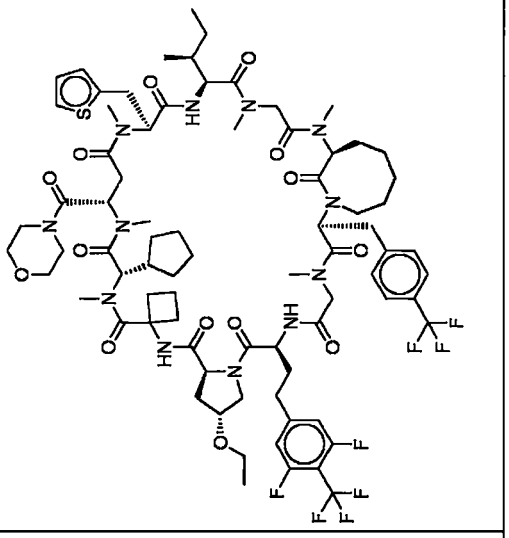
[3325]

	
PP1 154	PP1 156
	
PP1 153	PP1 155

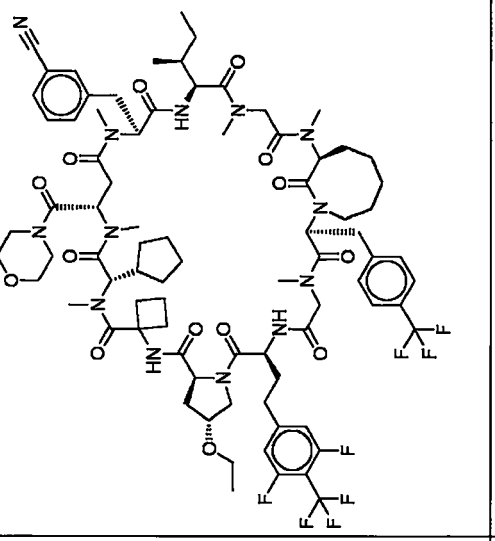
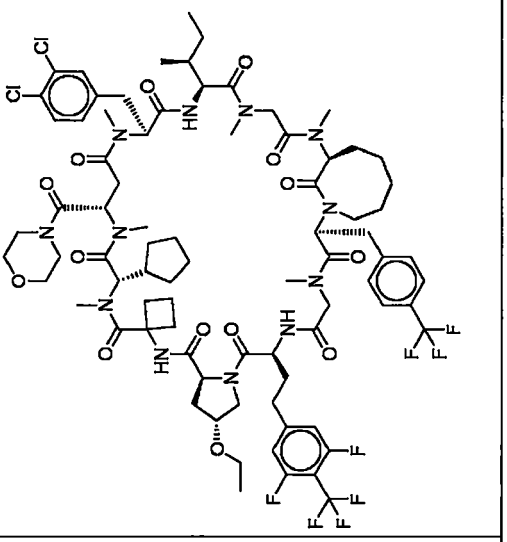
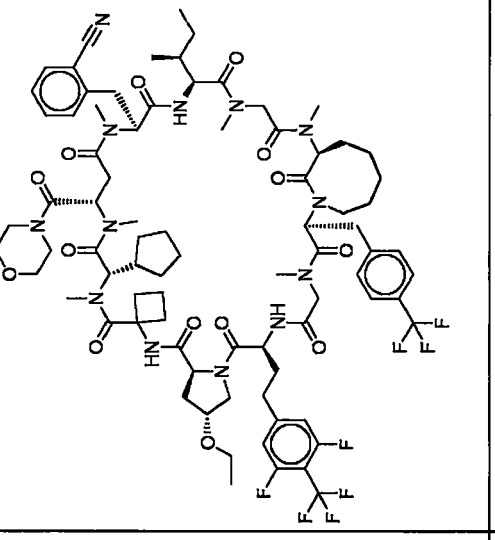
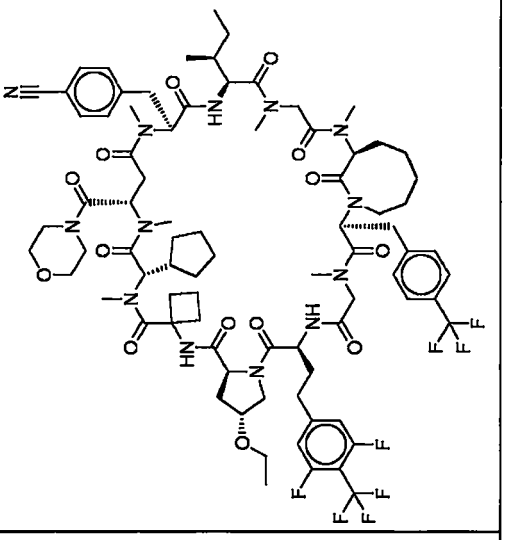
[3326]

	
PP1 158	PP1 160
	
PP1 157	PP1 159

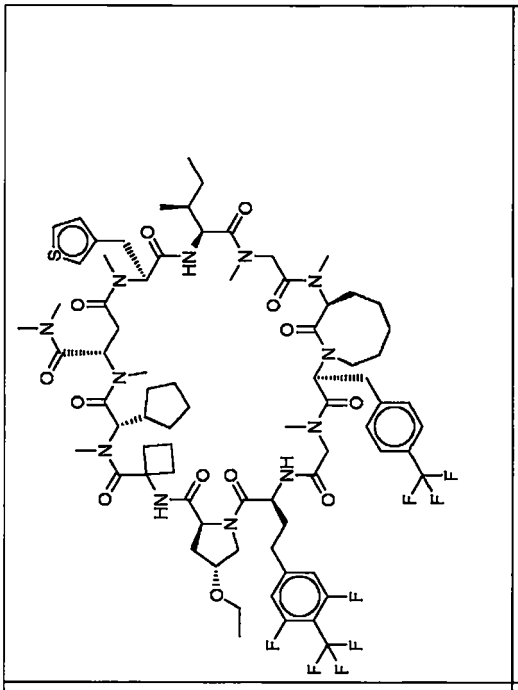
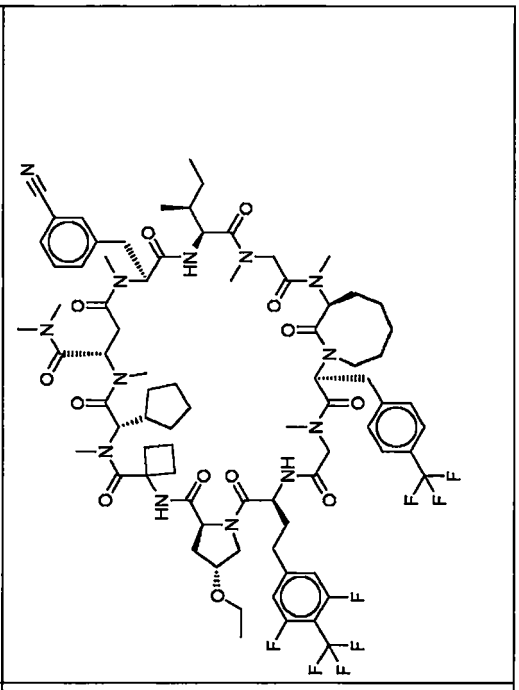
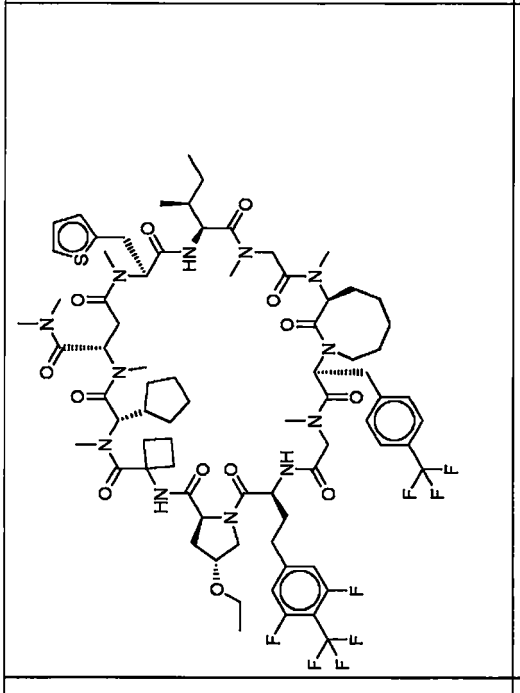
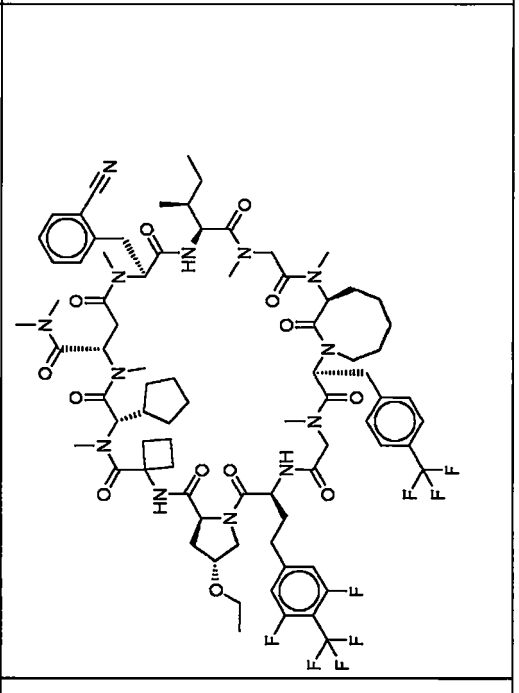
[3327]

	
PP1 162	PP1 164
	
PP1 161	PP1 163

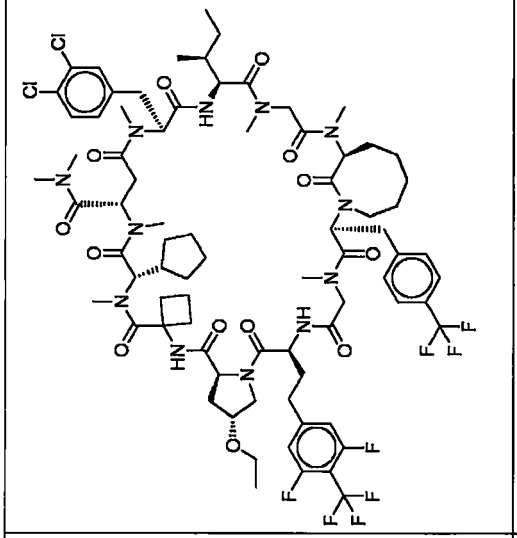
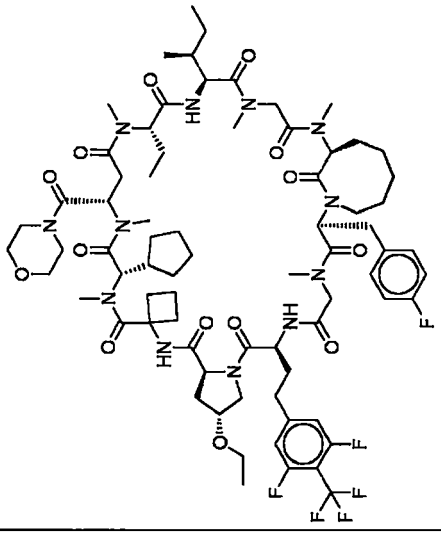
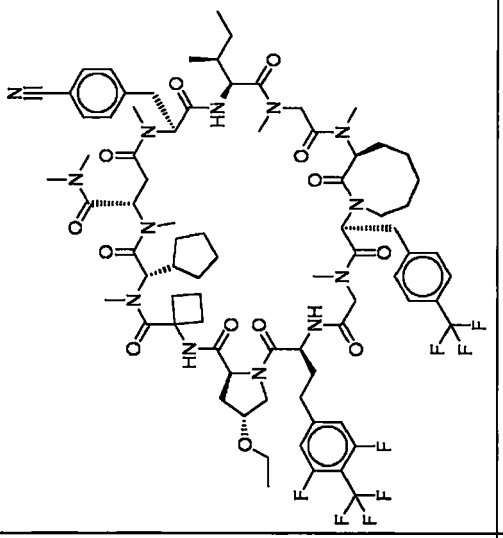
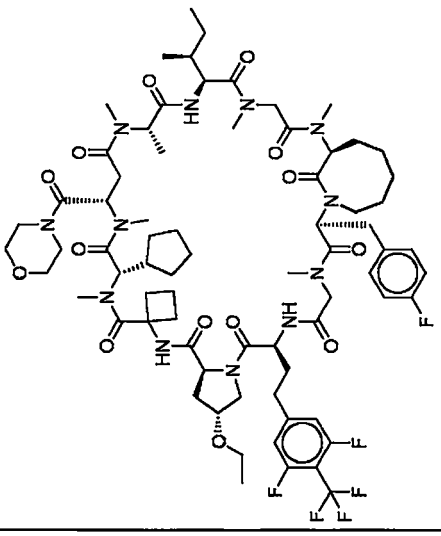
[3328]

	
PP1 166	PP1 168
	
PP1 165	PP1 167

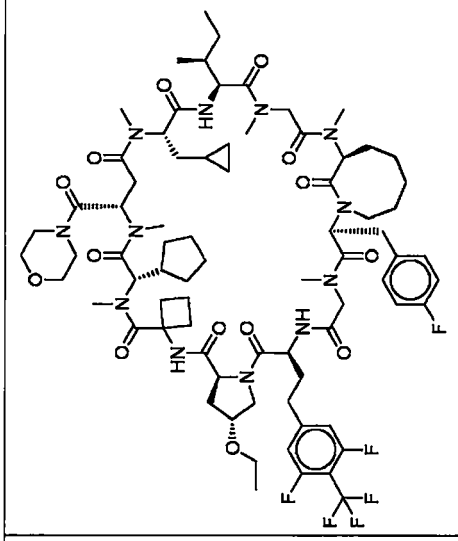
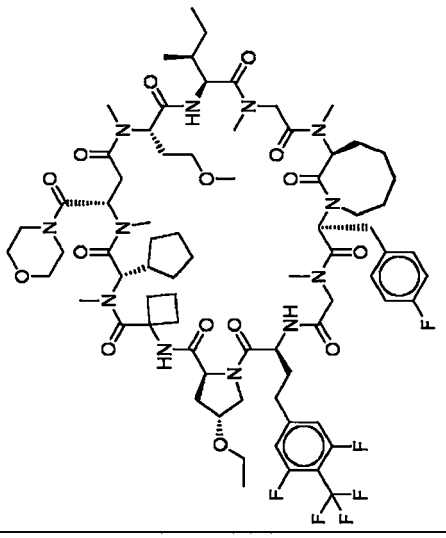
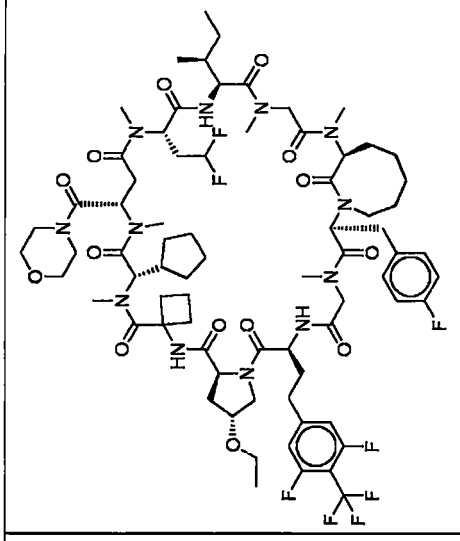
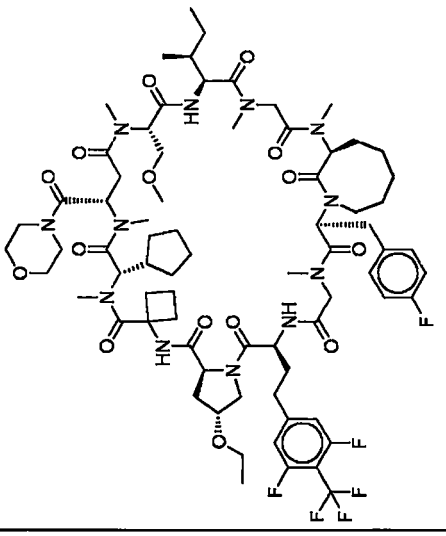
[3329]

	
PP1 170	PP1 172
	
PP1 169	PP1 171

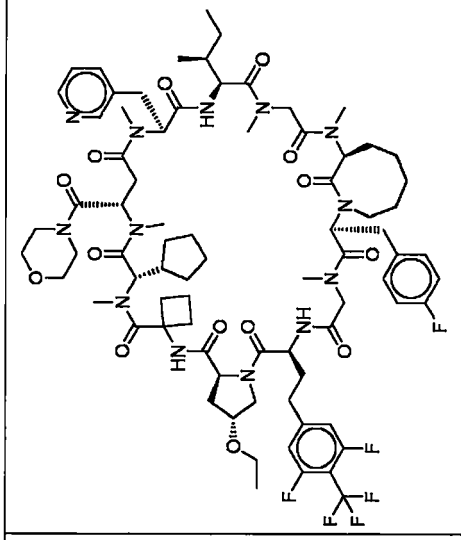
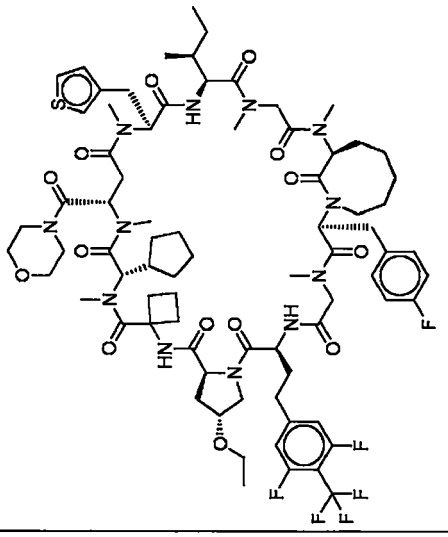
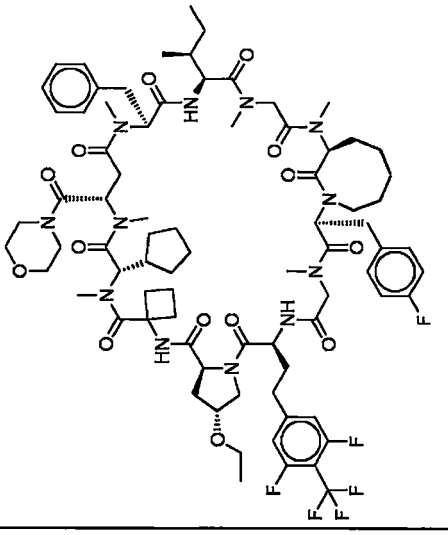
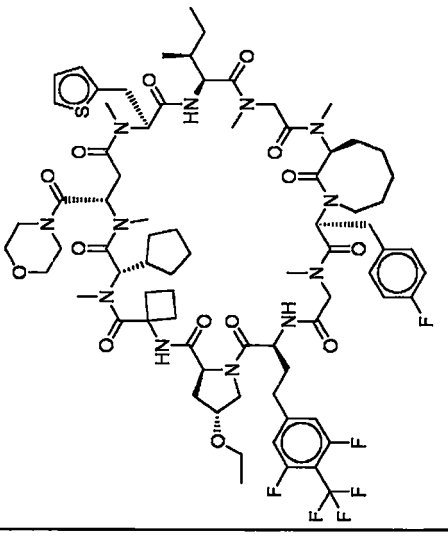
[3330]

 PP1 174	 PP1 176
 PP1 173	 PP1 175

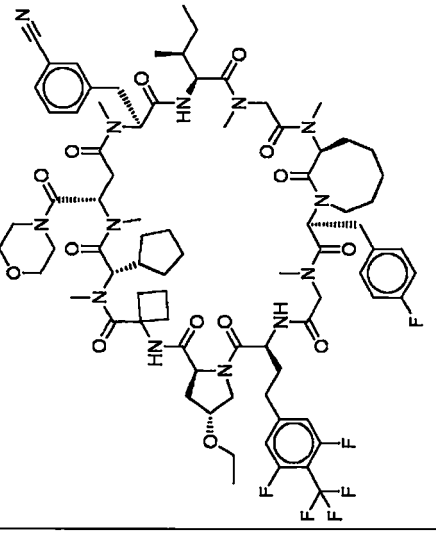
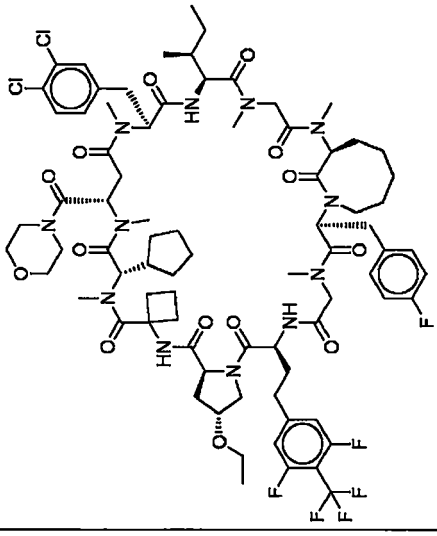
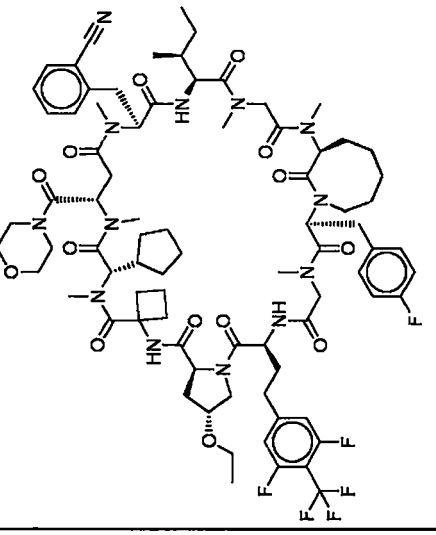
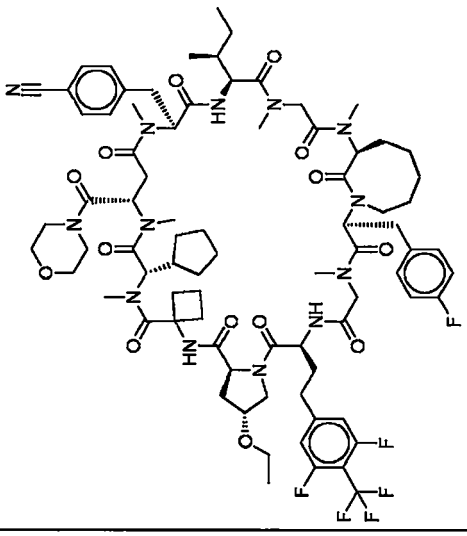
[3331]

 PP1 178	 PP1 180
 PP1 177	 PP1 179

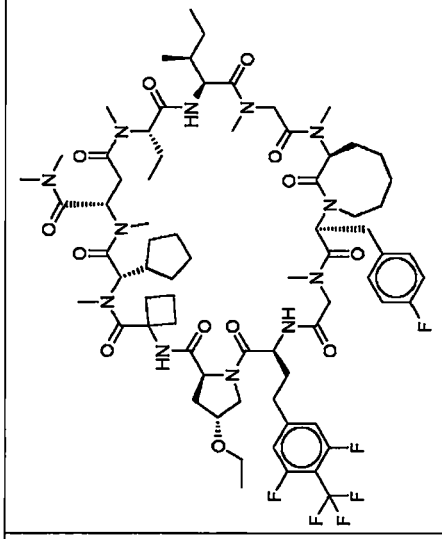
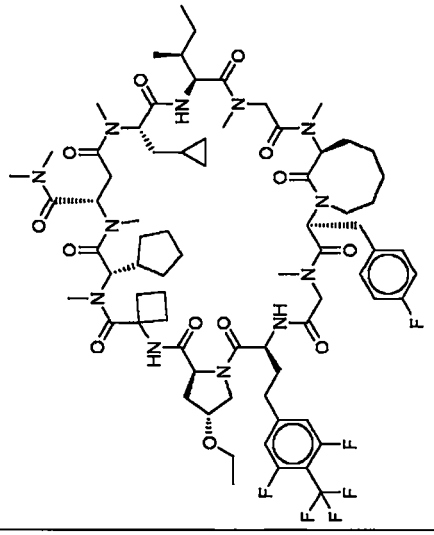
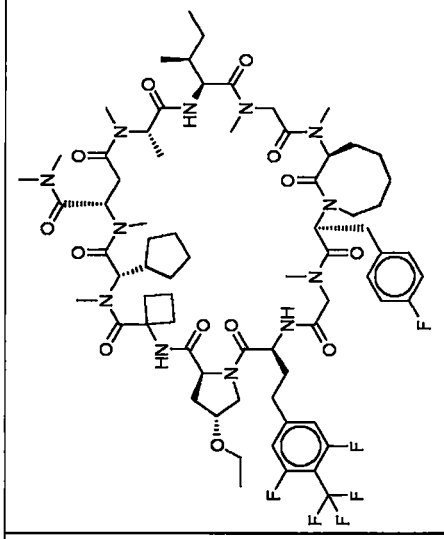
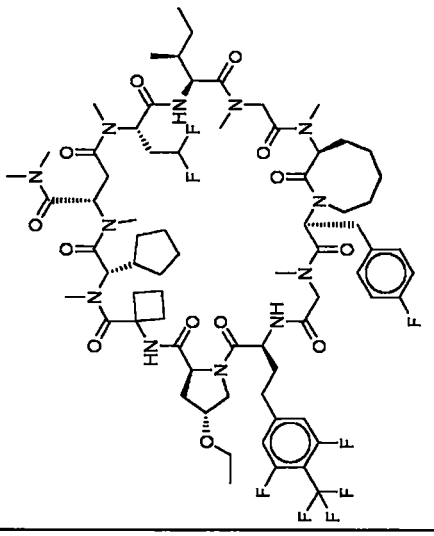
[3332]

 PP1 182	 PP1 184
 PP1 181	 PP1 183

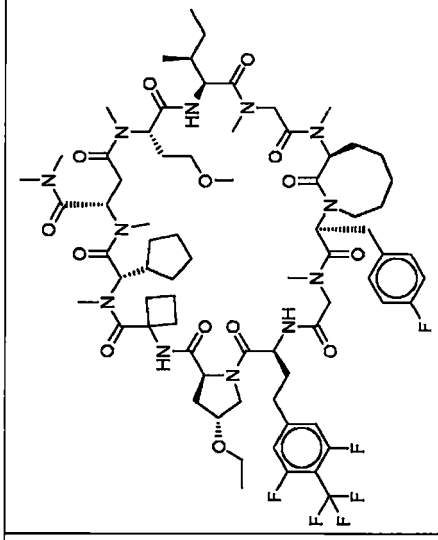
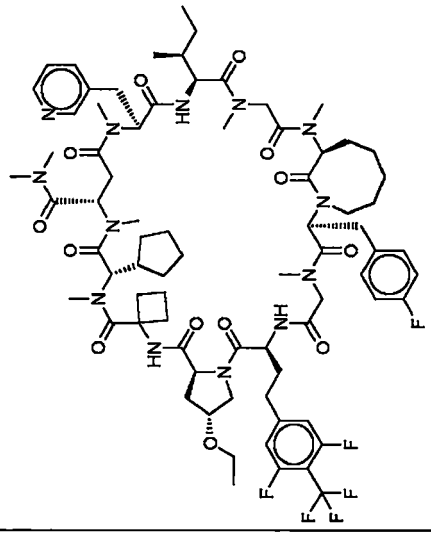
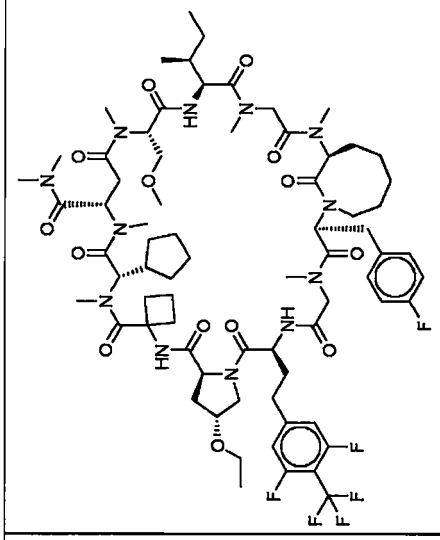
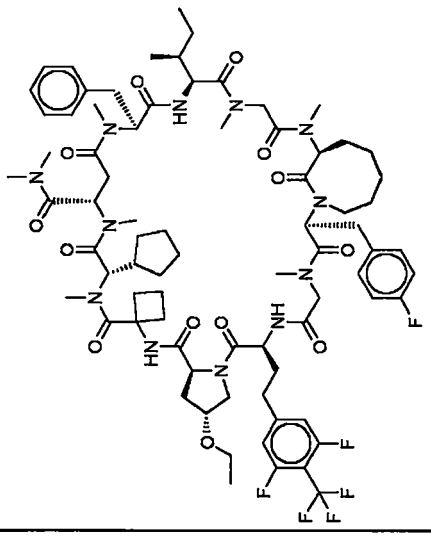
[3333]

	
PP1 186	PP1 188
	
PP1 185	PP1 187

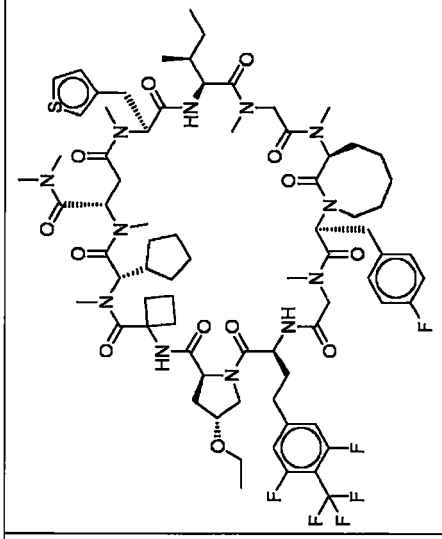
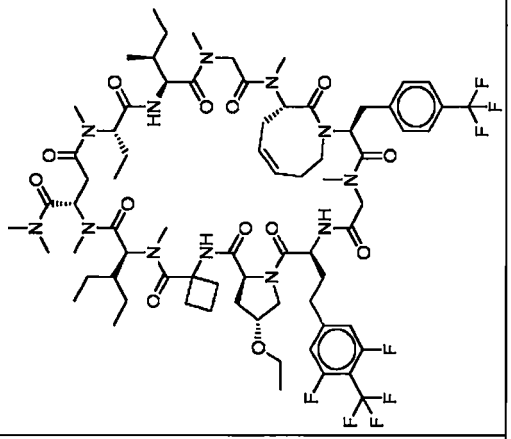
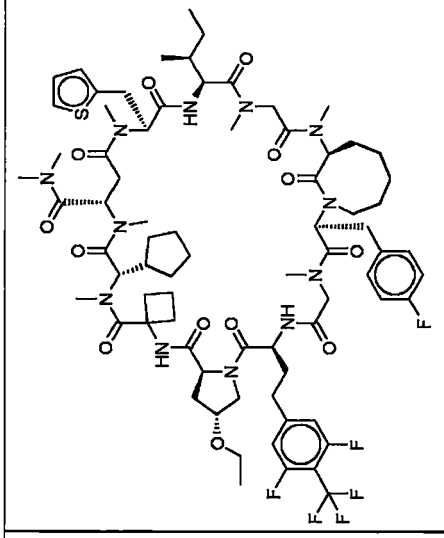
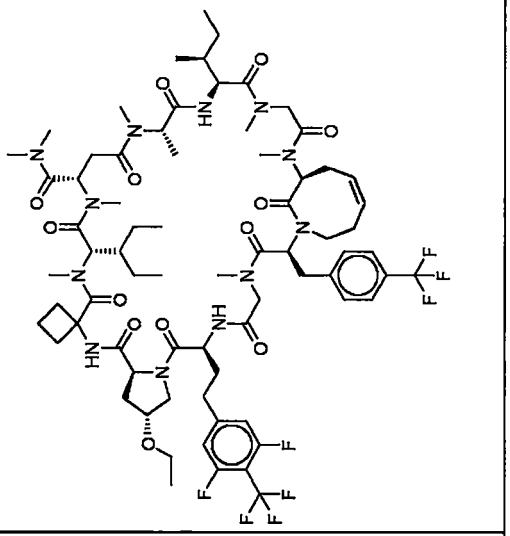
[3334]

 PP1 190	 PP1 192
 PP1 189	 PP1 191

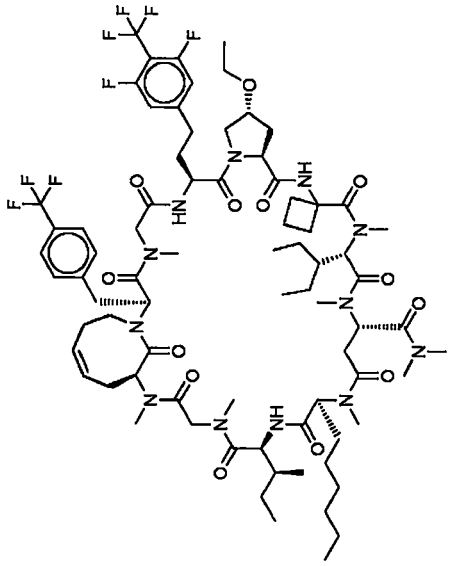
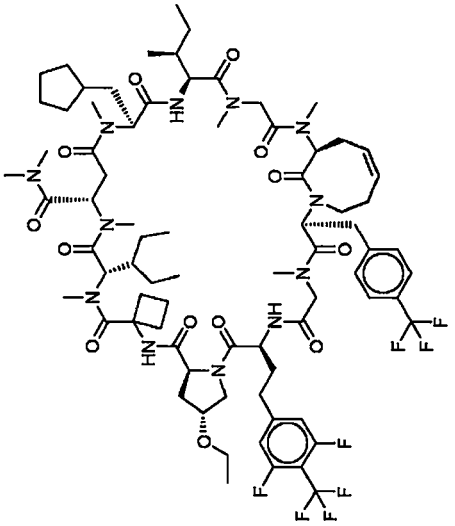
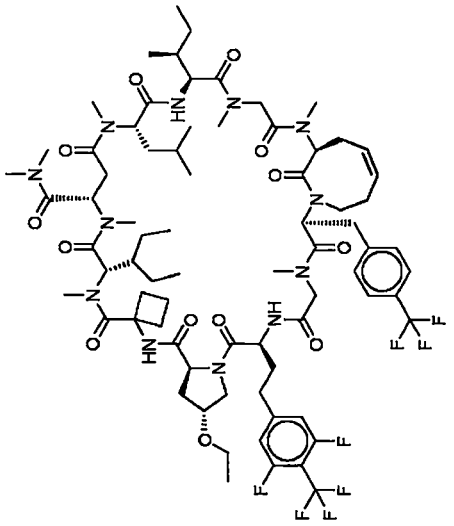
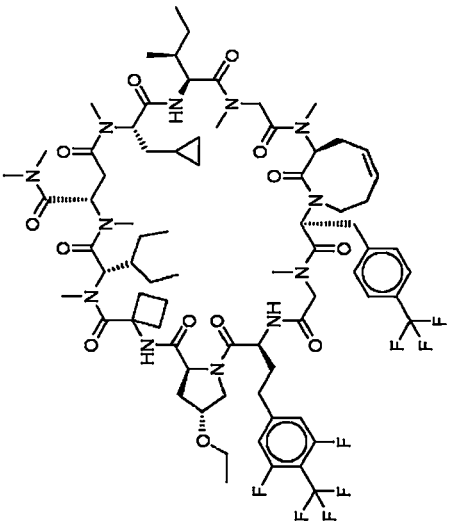
[3335]

	
PP1 194	PP1 196
	
PP1 193	PP1 195

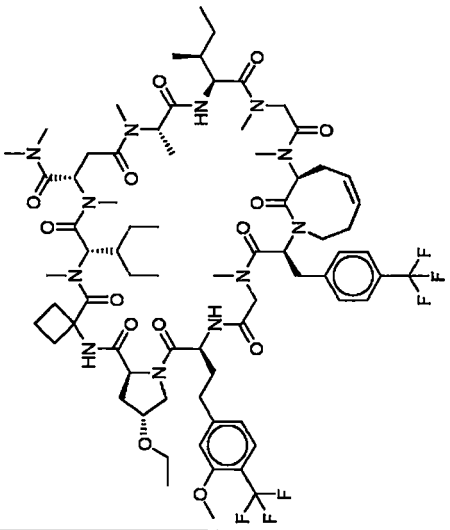
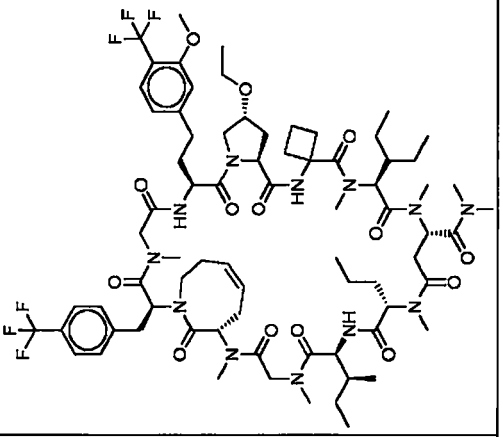
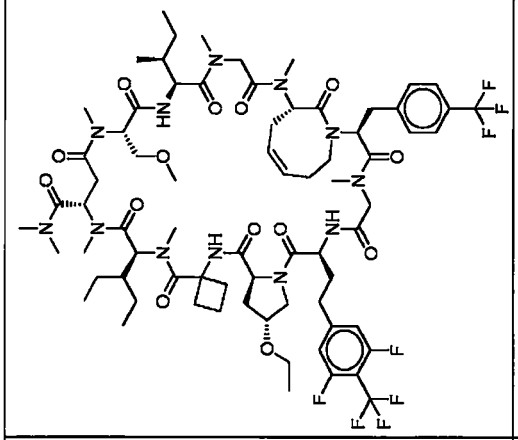
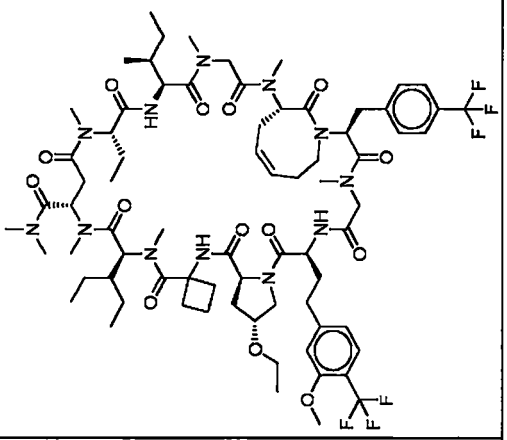
[3336]

 PP1 198	 PP1 200
 PP1 197	 PP1 199

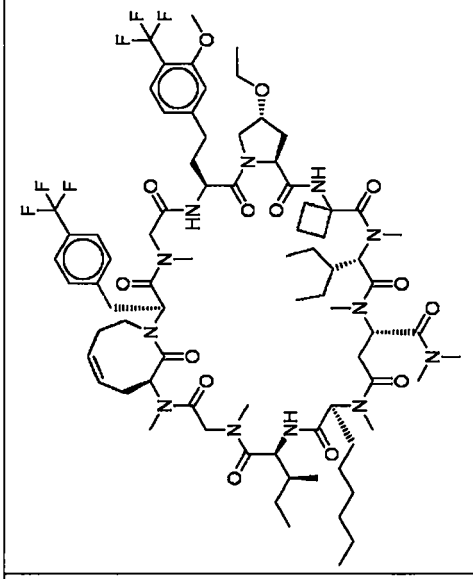
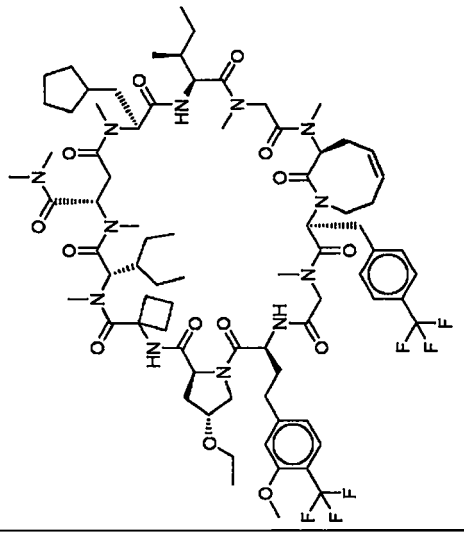
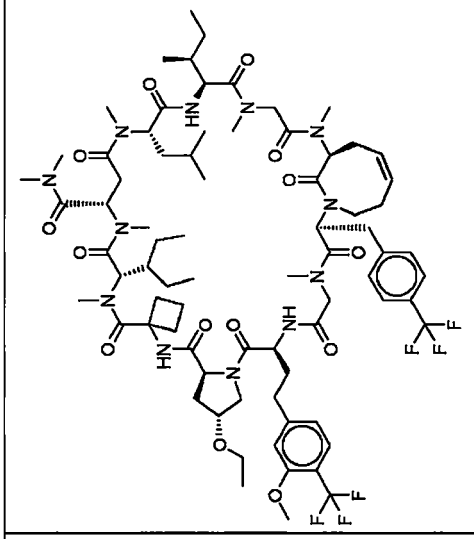
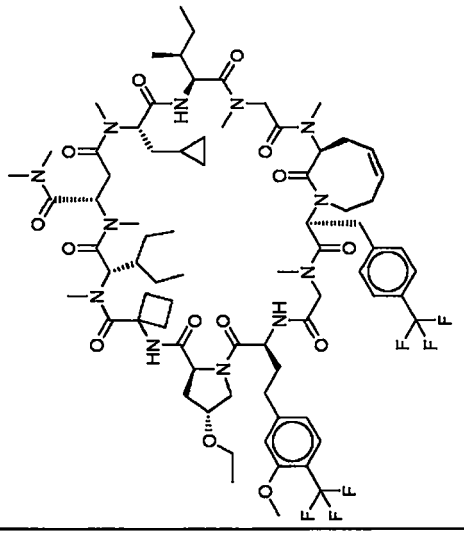
[3337]

	
PP1 202	PP1 204
	
PP1 201	PP1 203

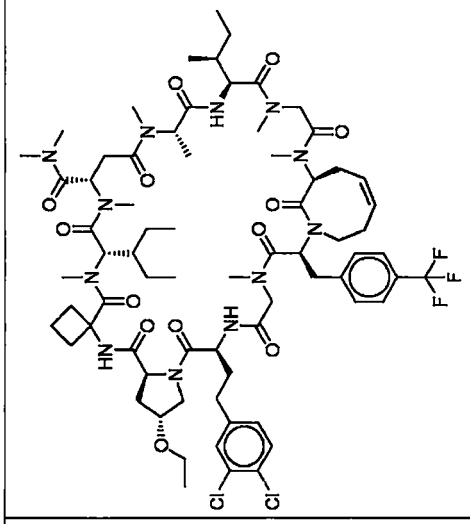
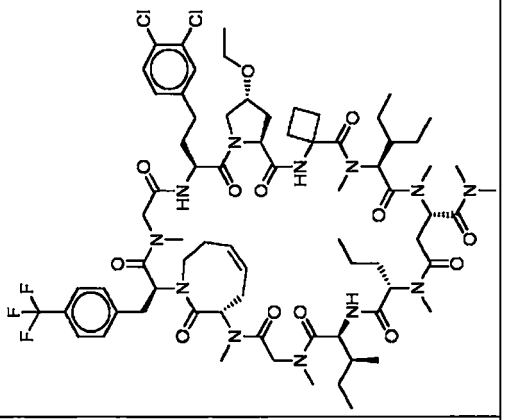
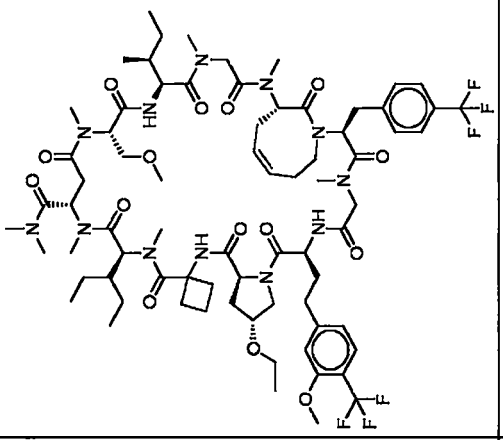
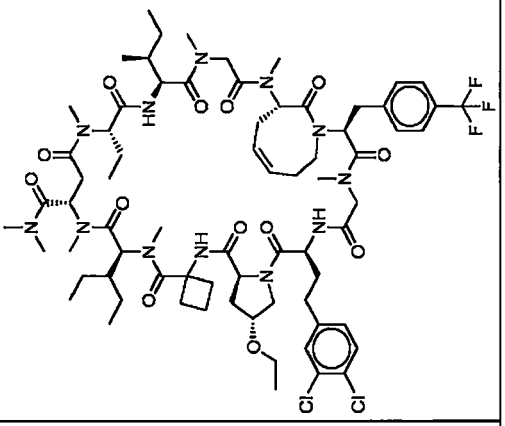
[3338]

	
PP1 206	PP1 208
	
PP1 205	PP1 207

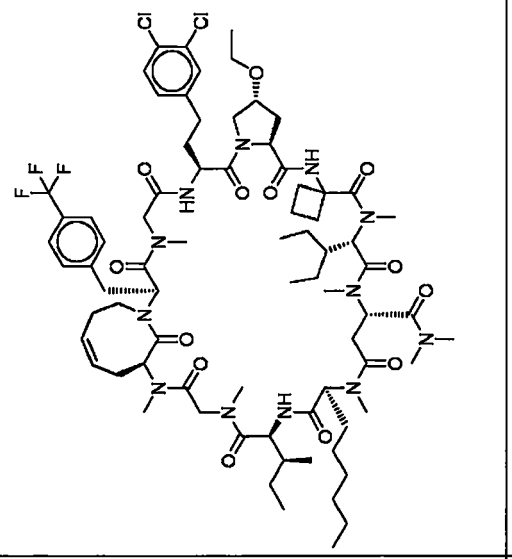
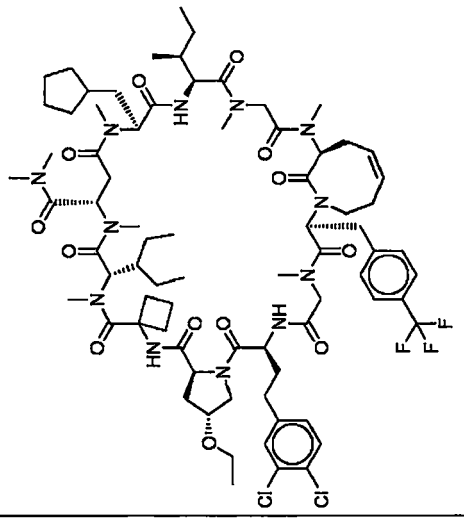
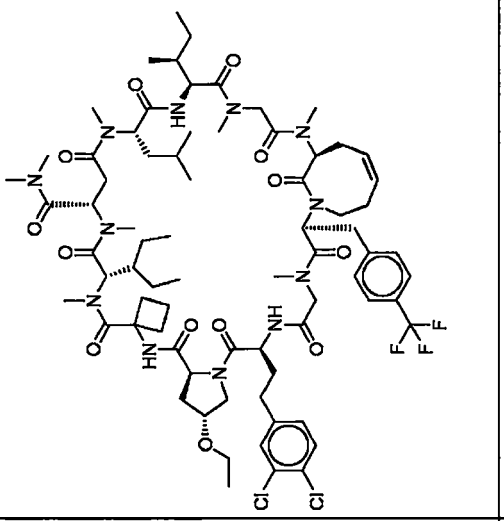
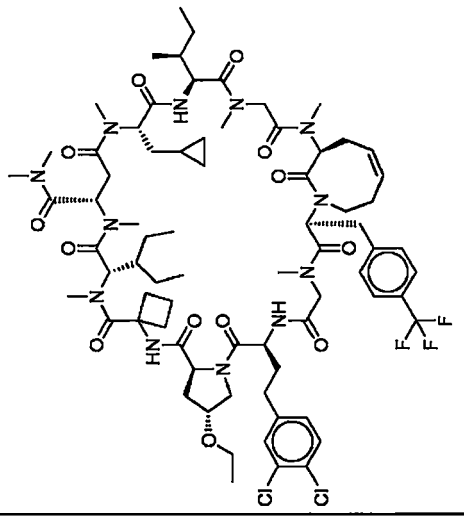
[3339]

	
PP1 210	PP1 212
	
PP1 209	PP1 211

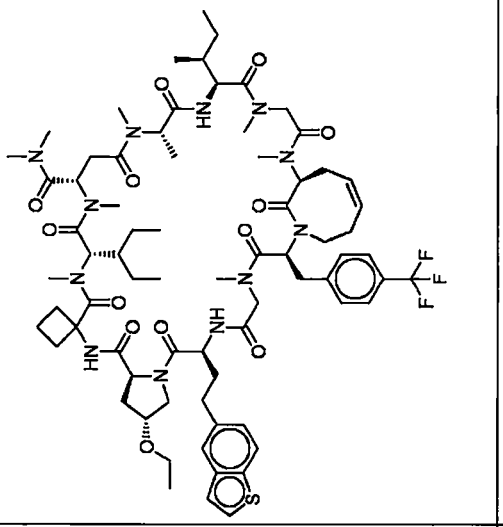
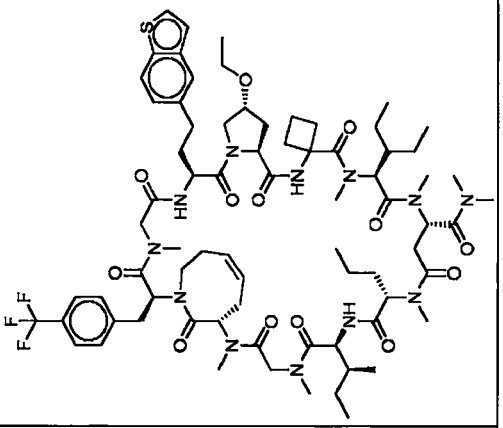
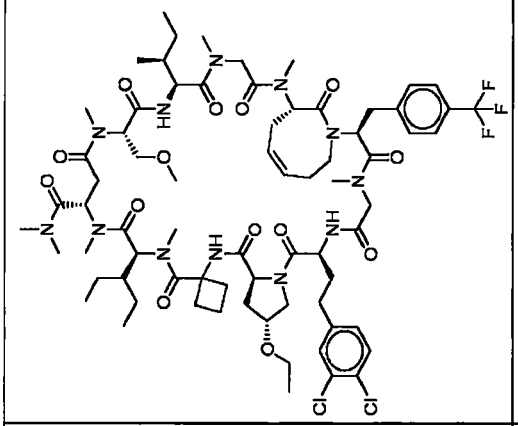
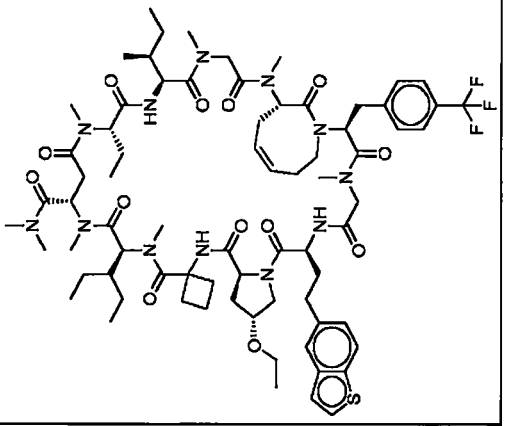
[3340]

	
PP1 214	PP1 216
	
PP1 213	PP1 215

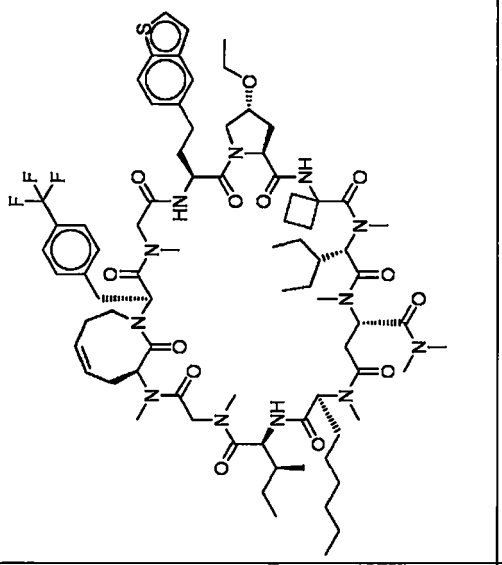
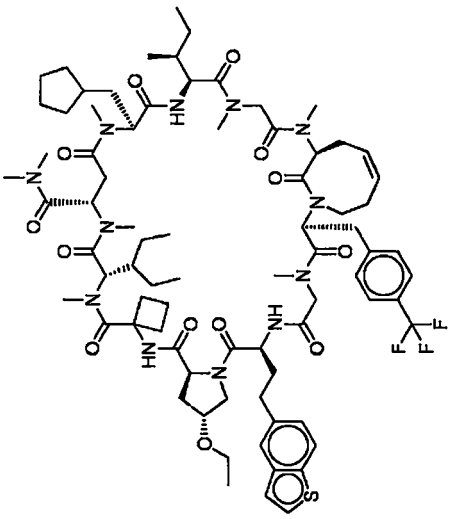
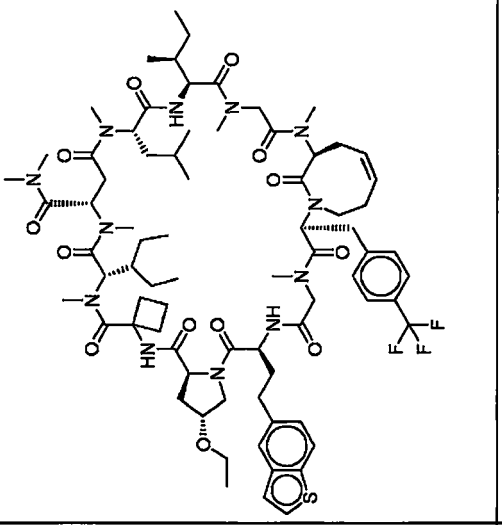
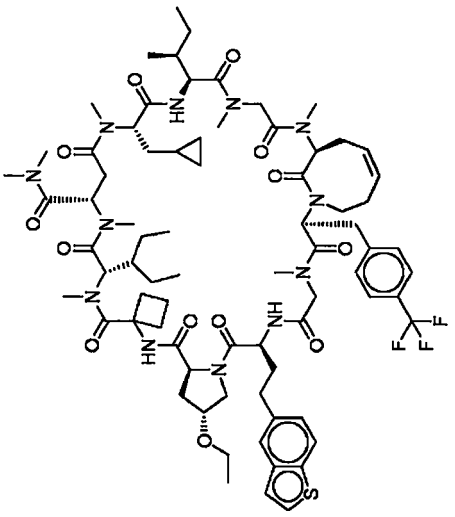
[3341]

	
PP1 218	PP1 220
	
PP1 217	PP1 219

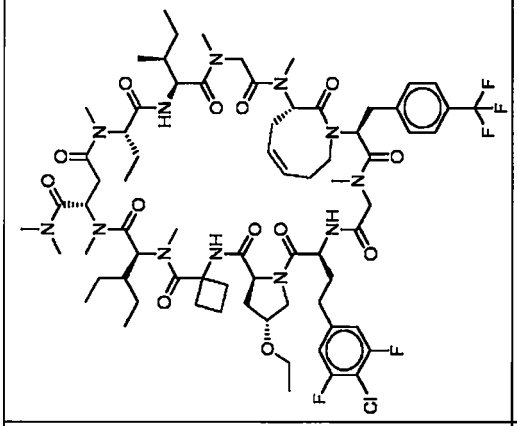
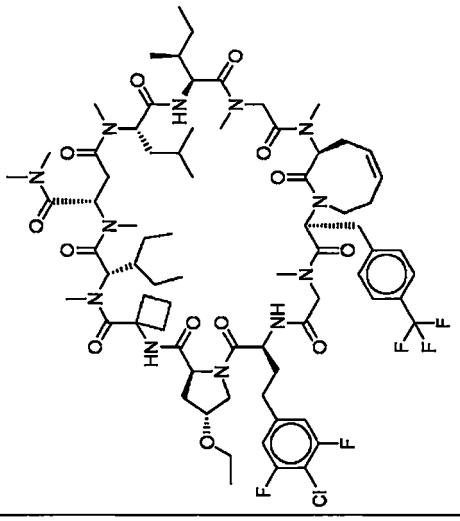
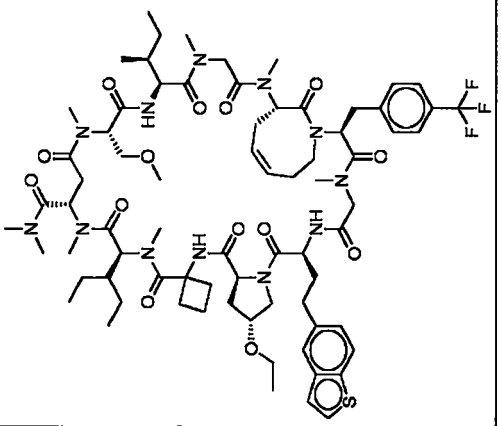
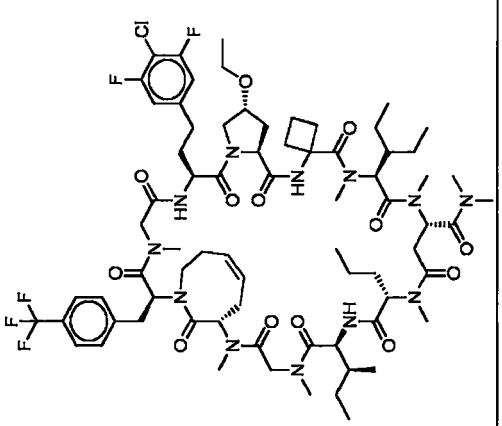
[3342]

	
PP1 222	PP1 224
	
PP1 221	PP1 223

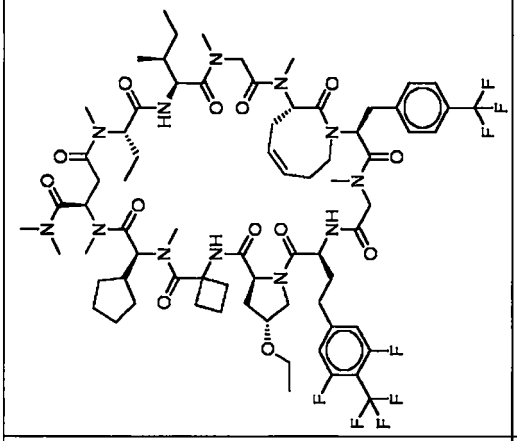
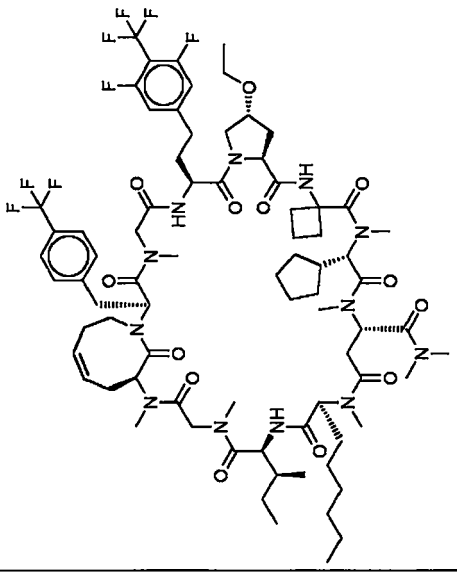
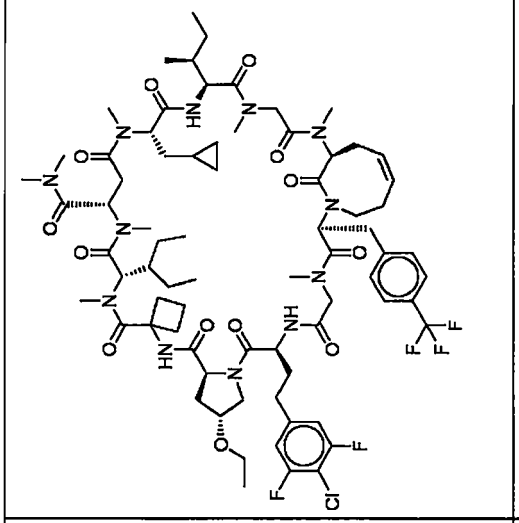
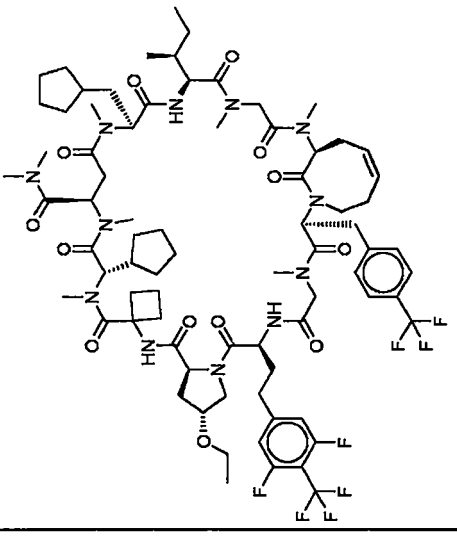
[3343]

	
PP1 226	PP1 228
	
PP1 225	PP1 227

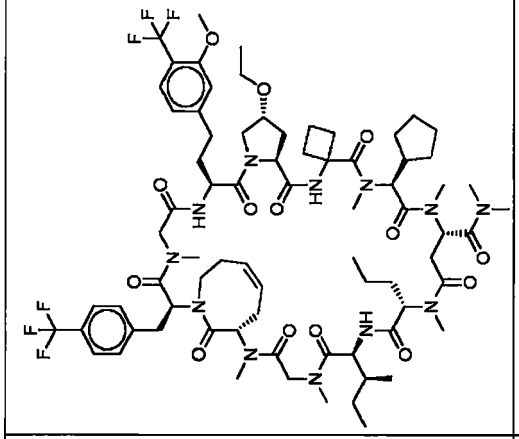
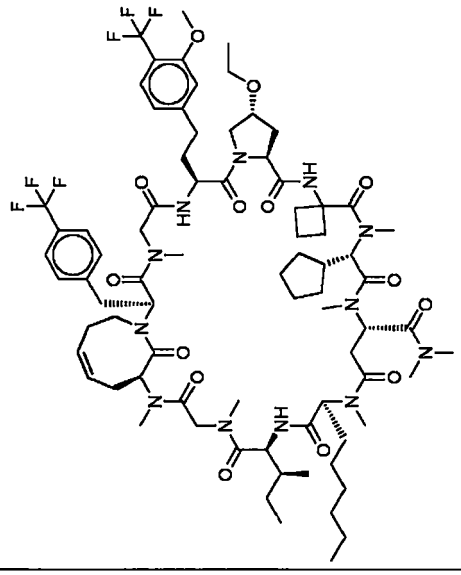
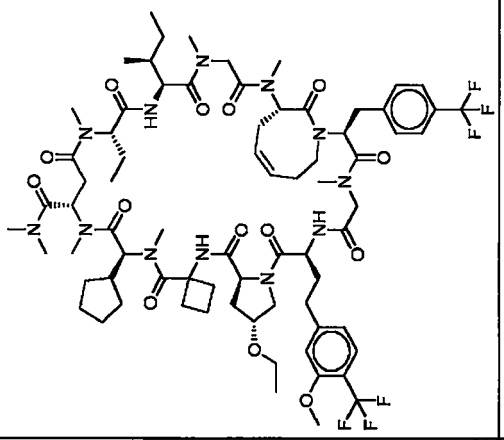
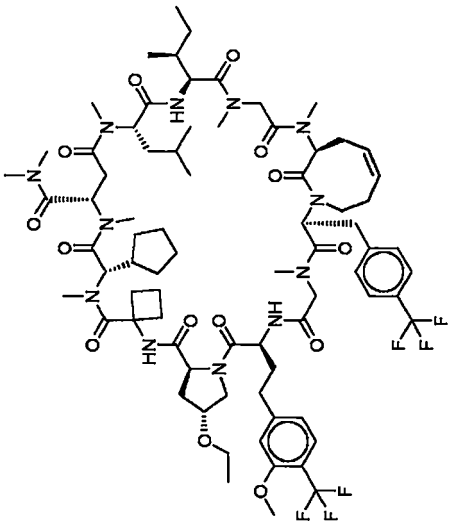
[3344]

	
PP1 230	PP1 232
	
PP1 229	PP1 231

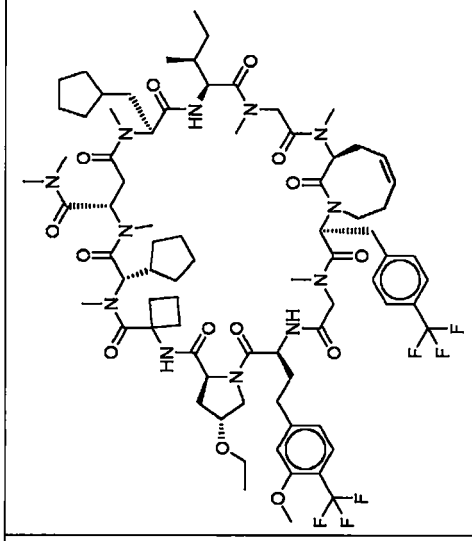
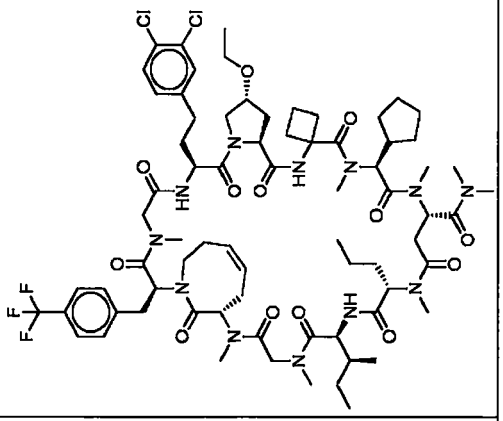
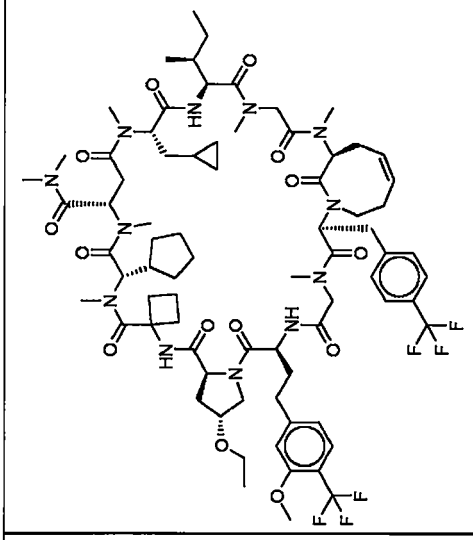
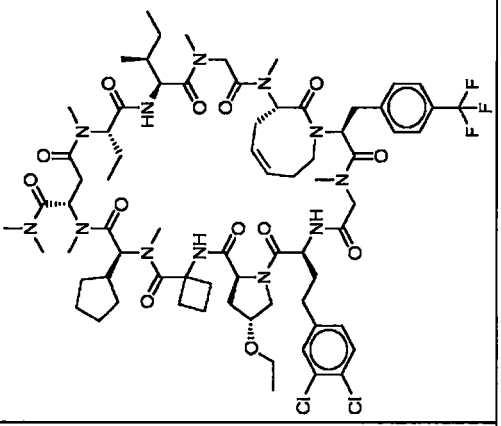
[3345]

	
PP1 234	PP1 242
	
PP1 233	PP1 235

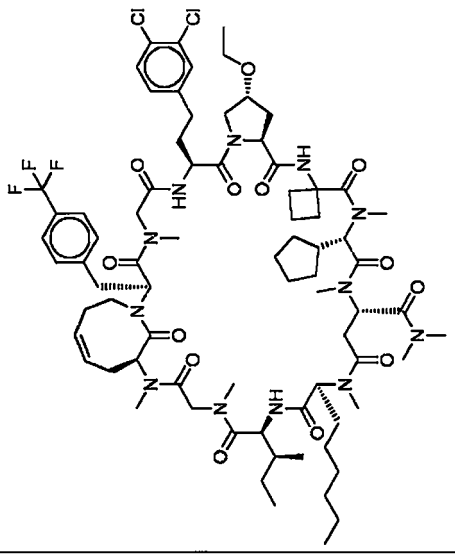
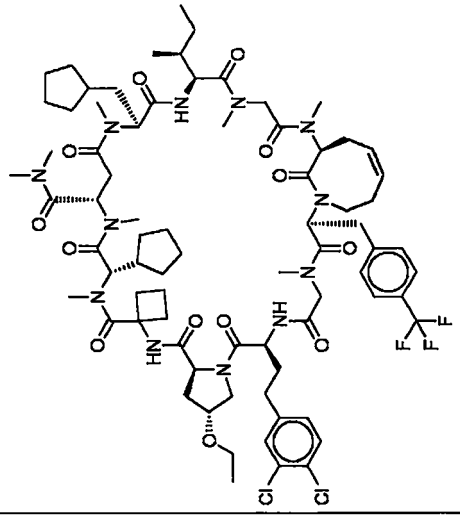
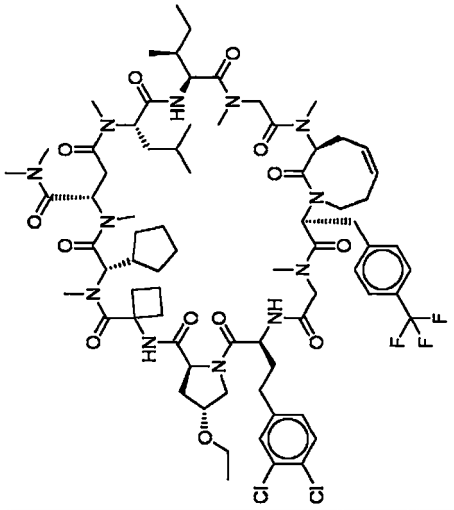
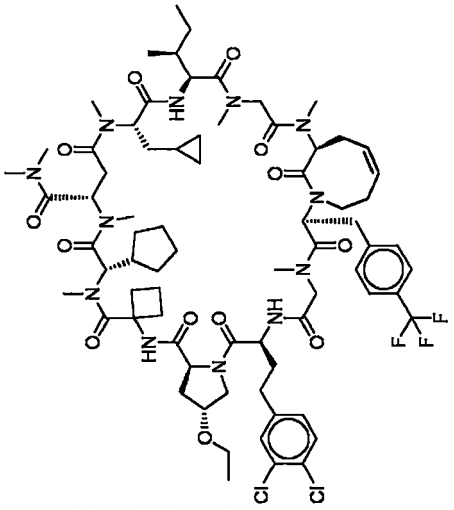
[3346]

	
PP1 244	PP1 246
	
PP1 243	PP1 245

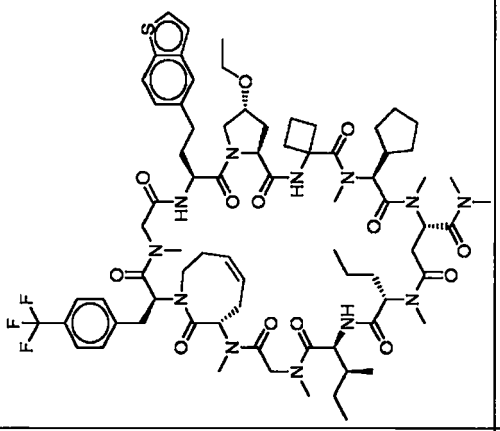
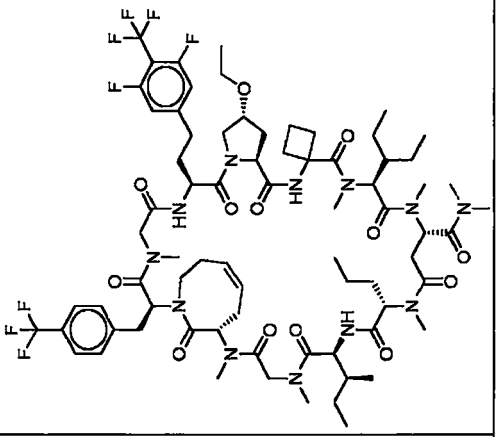
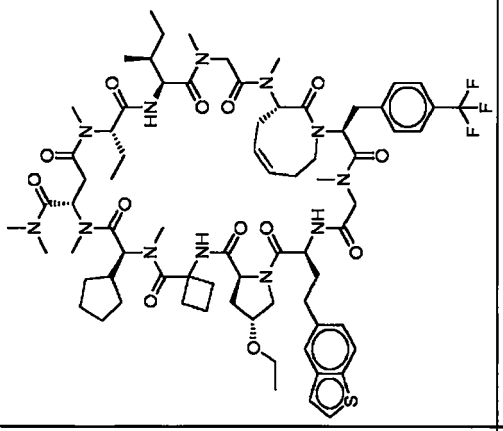
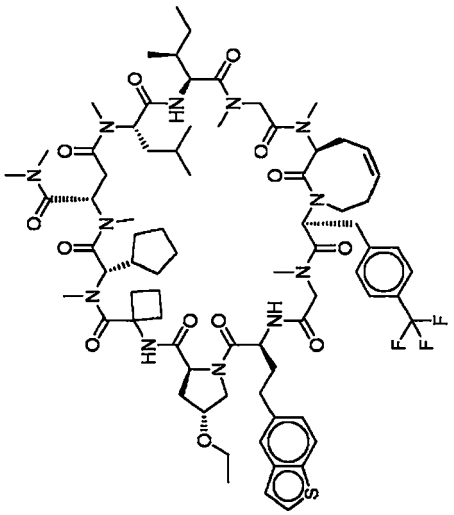
[3347]

	
PP1 248	PP1 250
	
PP1 247	PP1 249

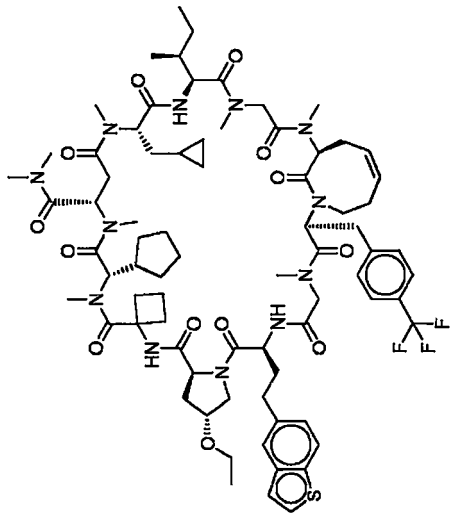
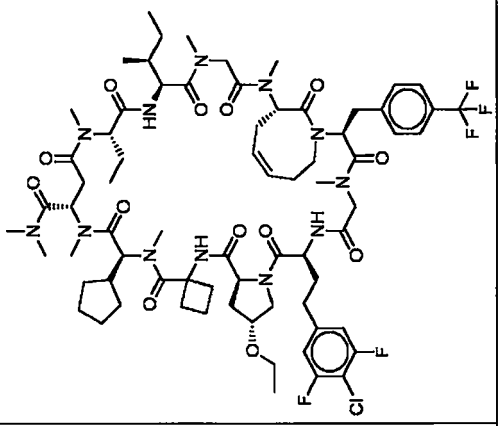
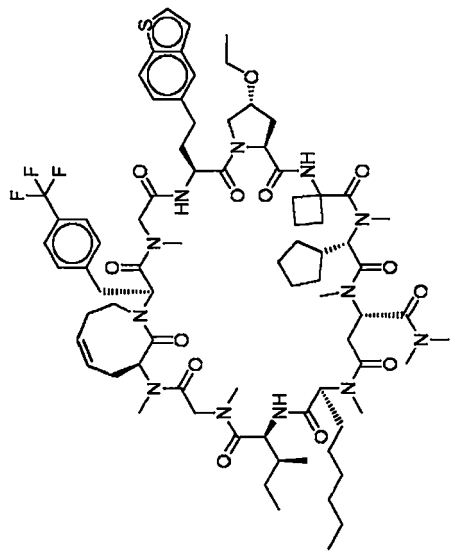
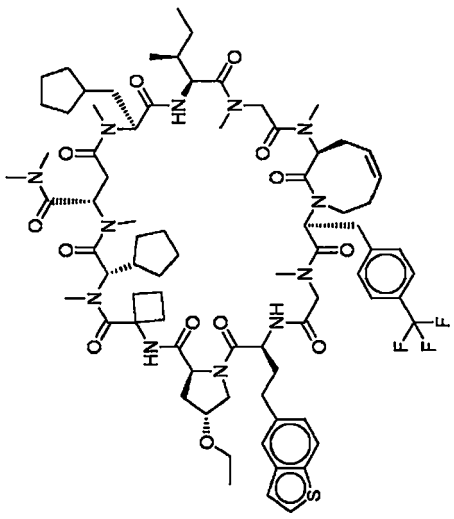
[3348]

	
PP1 252	PP1 254
	
PP1 251	PP1 253

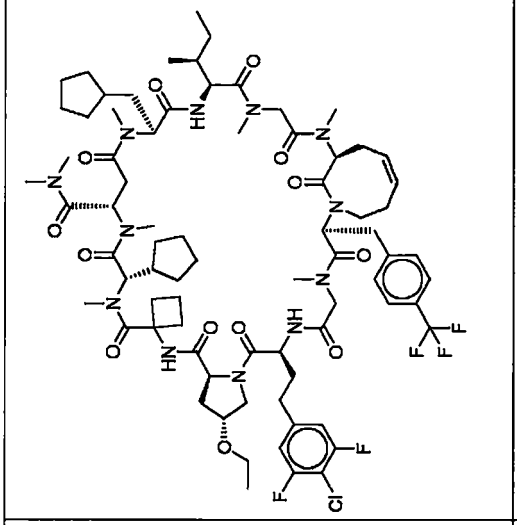
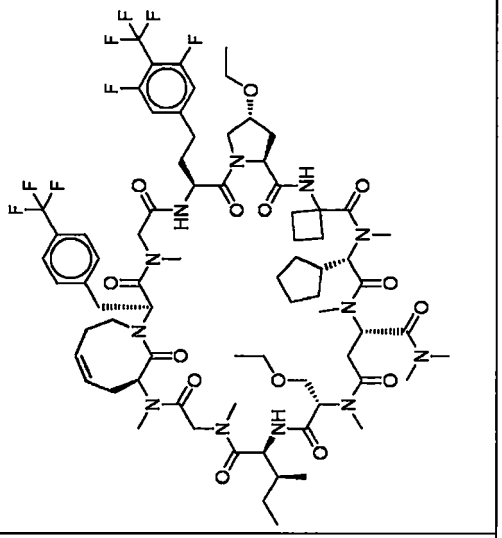
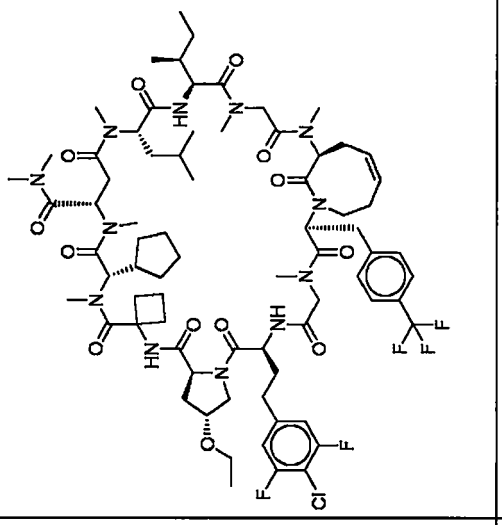
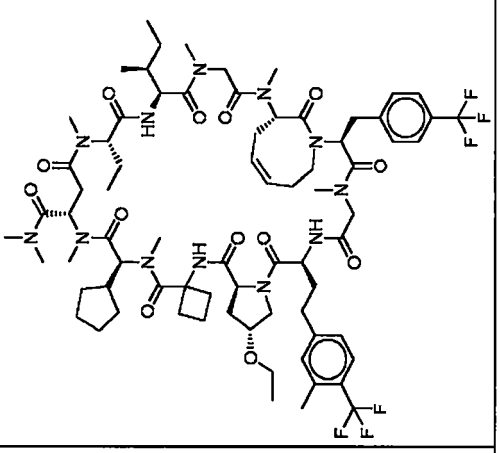
[3349]

	
PP1 256	PP1 258
	
PP1 255	PP1 257

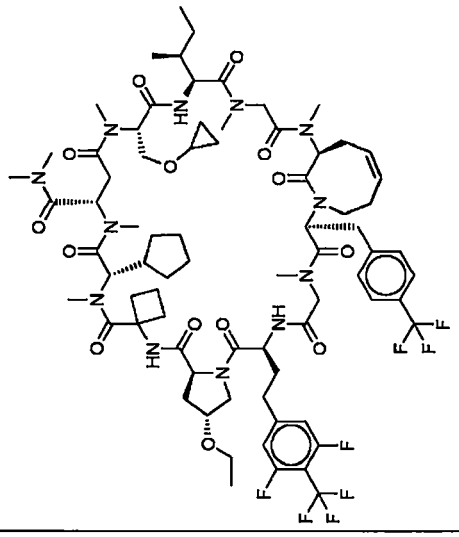
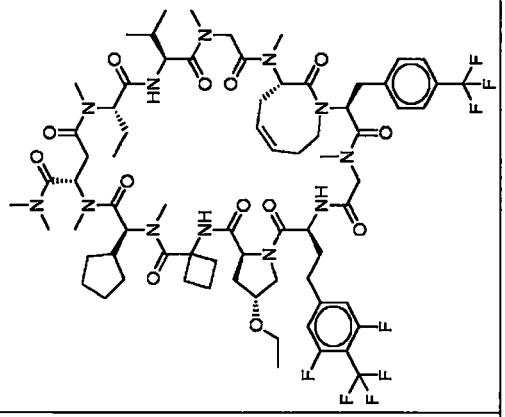
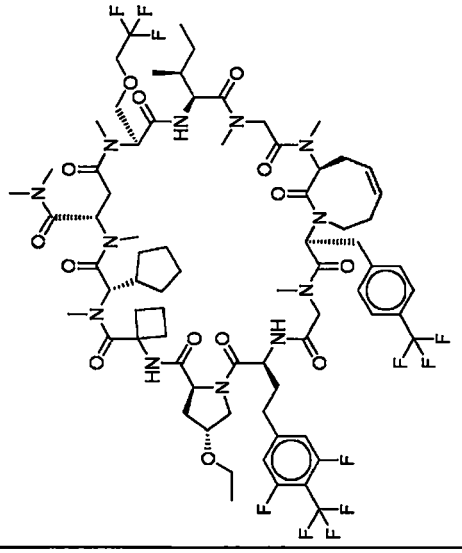
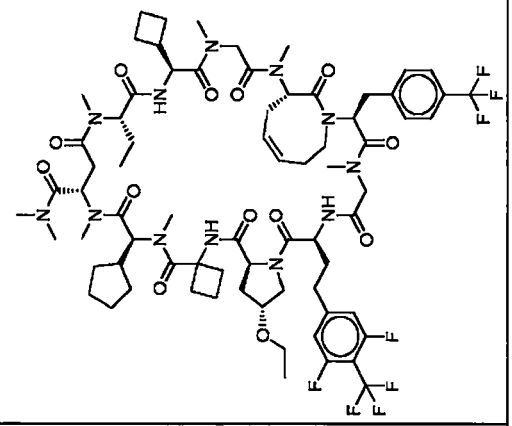
[3350]

	
PP1 260	PP1 262
	
PP1 259	PP1 261

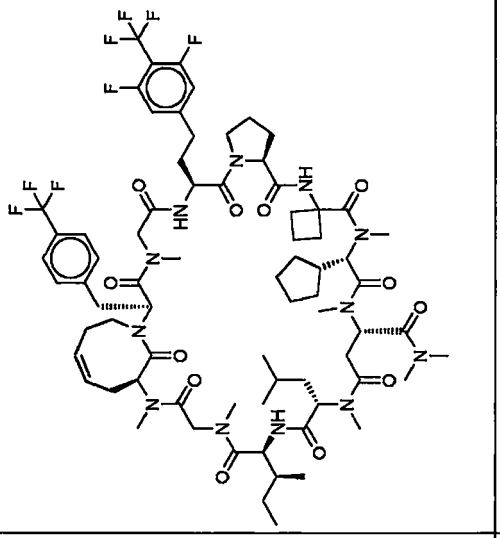
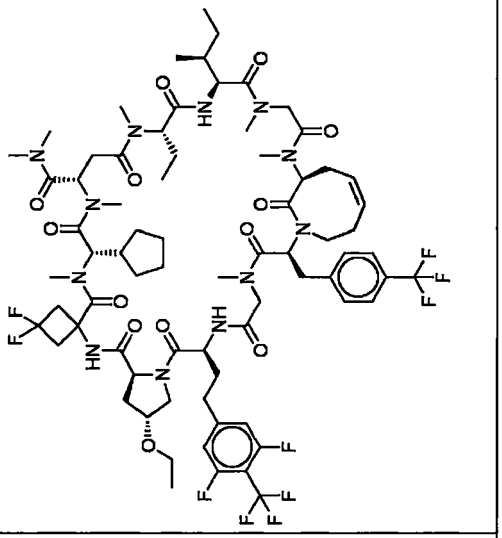
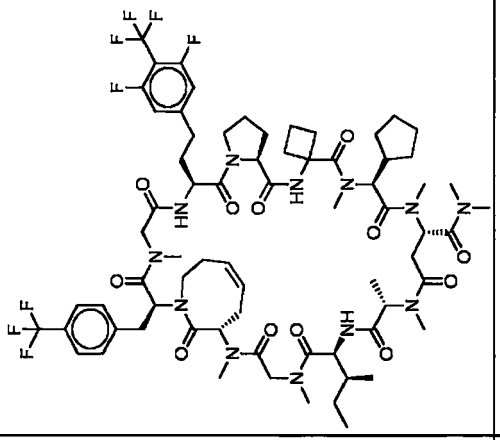
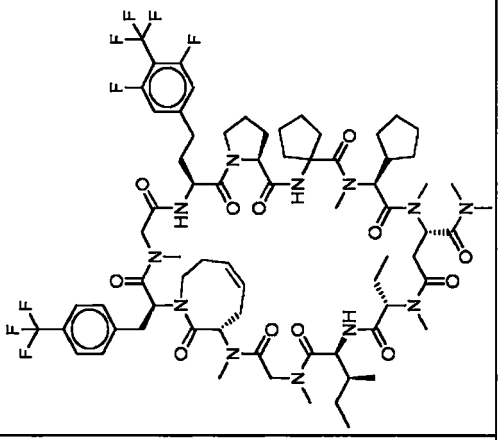
[3351]

	
PP1 264	PP1 266
	
PP1 263	PP1 265

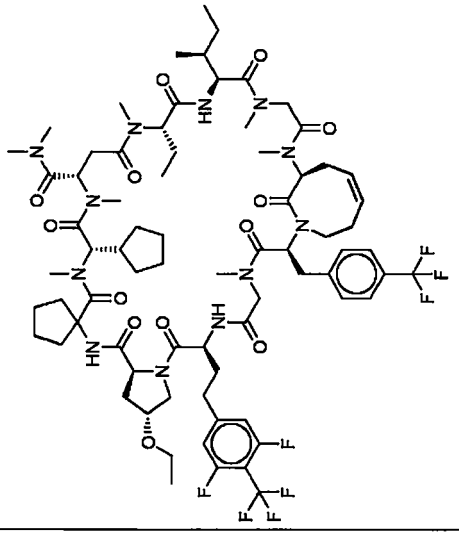
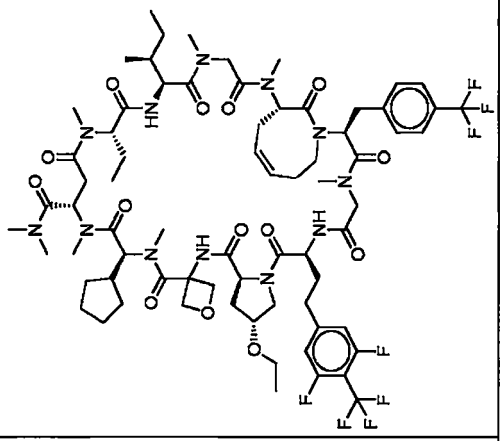
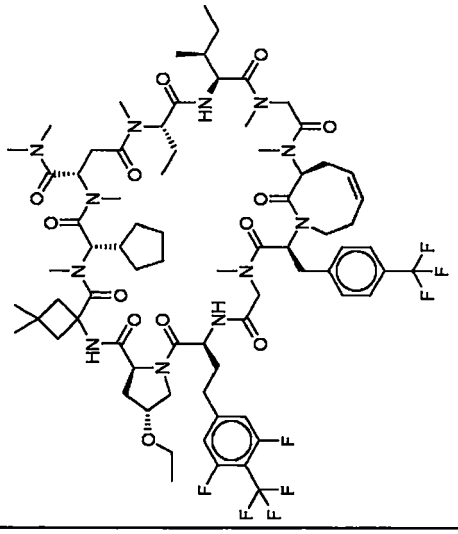
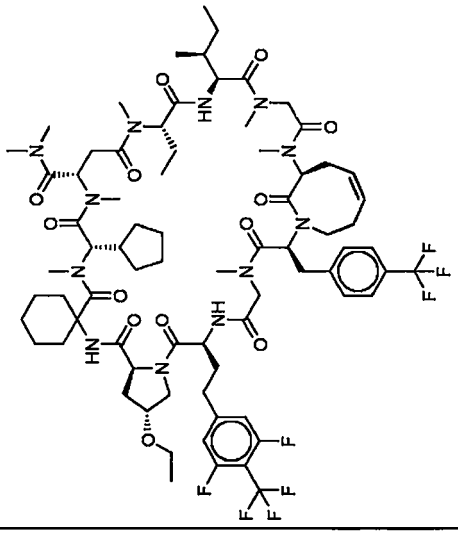
[3352]

	
PP1 268	PP1 270
	
PP1 267	PP1 269

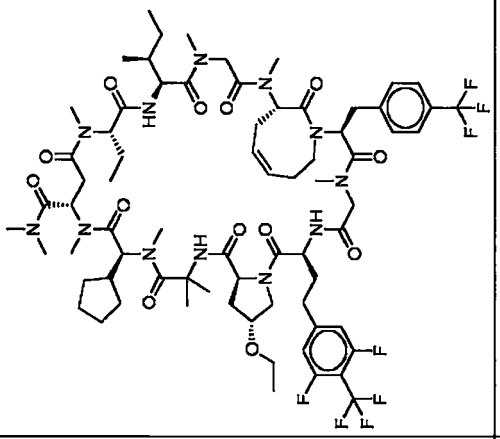
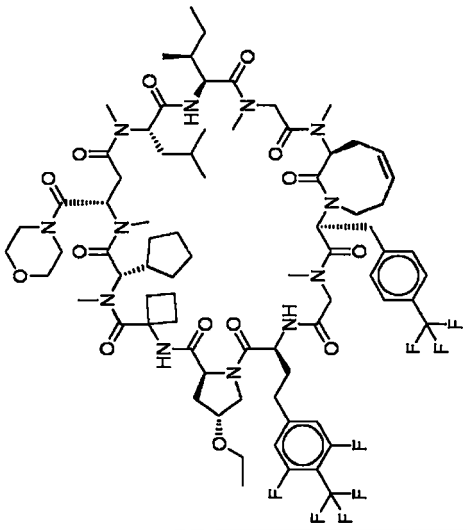
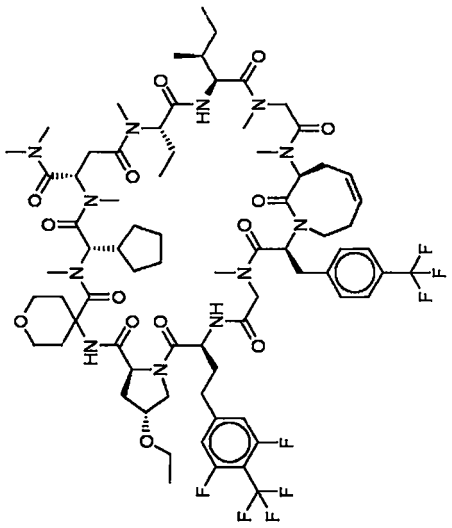
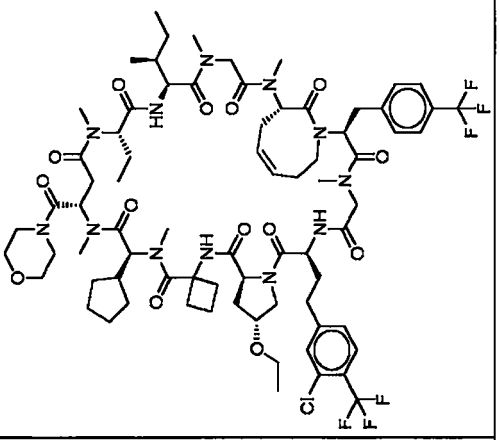
[3353]

	
PP1 272	PP1 274
	
PP1 271	PP1 273

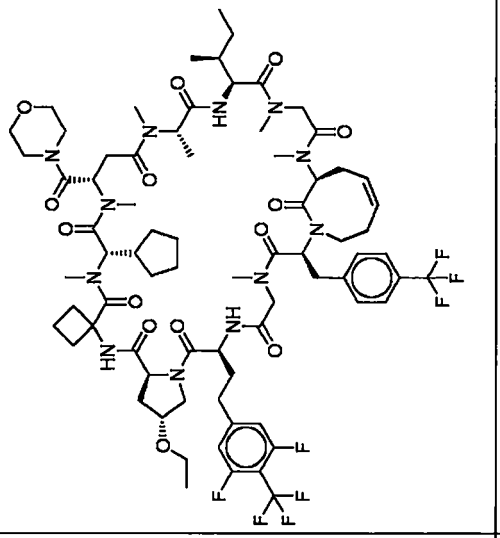
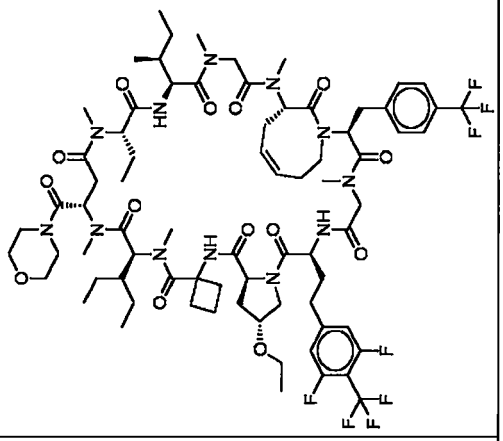
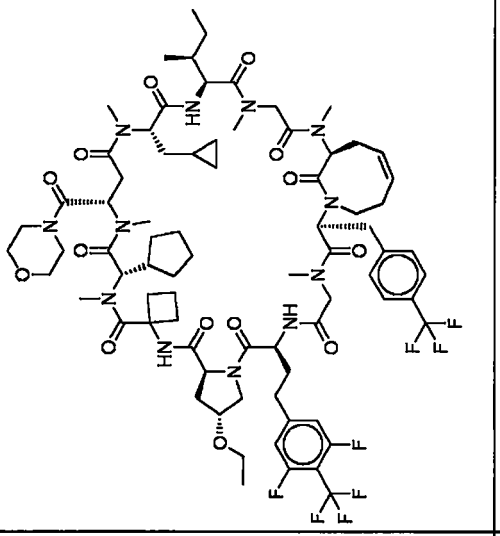
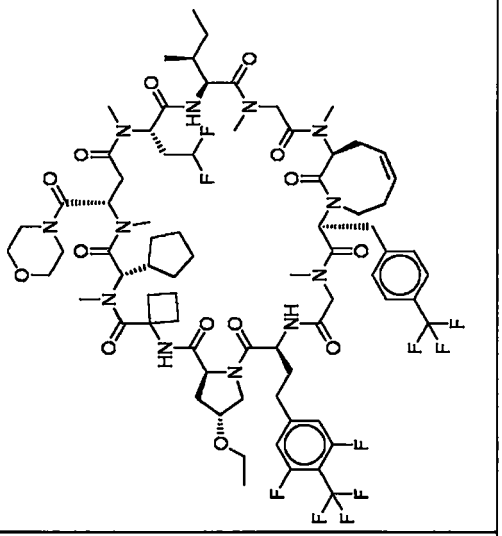
[3354]

	
PP1 276	PP1 278
	
PP1 275	PP1 277

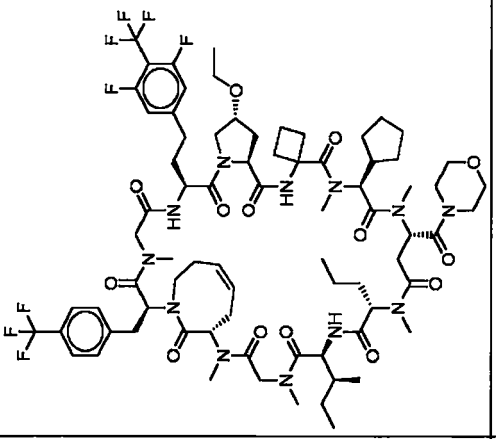
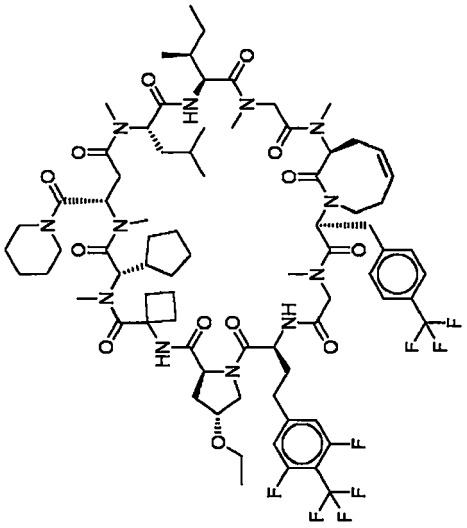
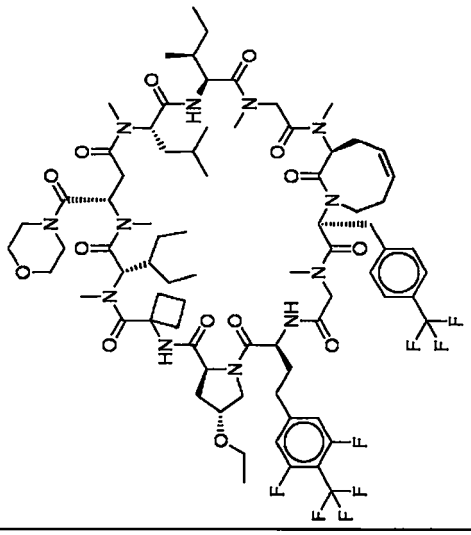
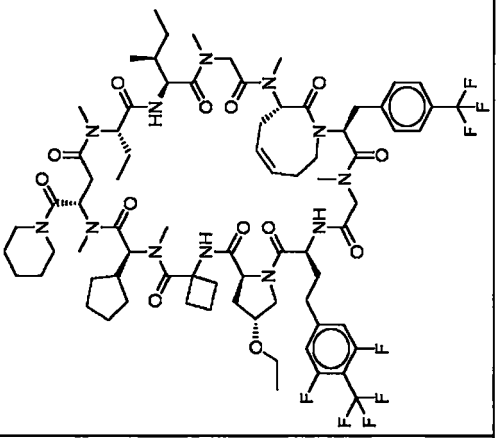
[3355]

	
PP1 280	PP1 282
	
PP1 279	PP1 281

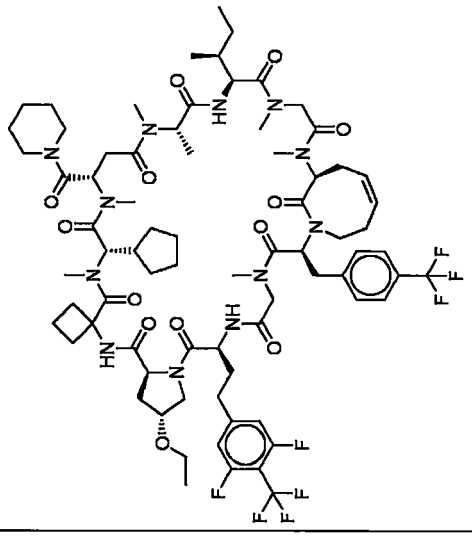
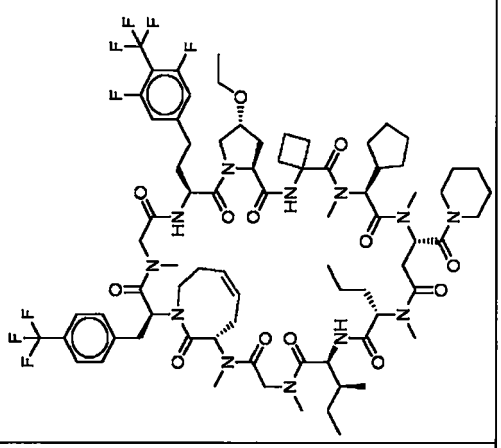
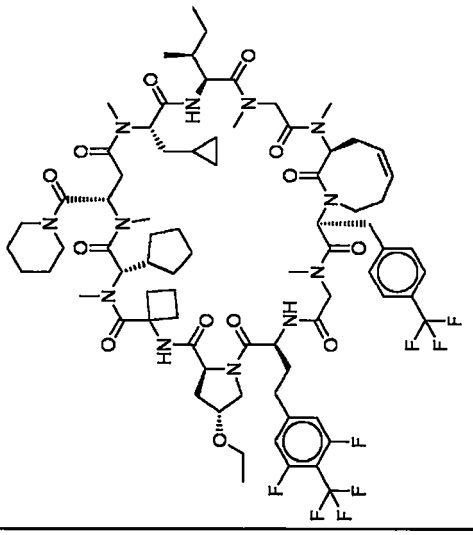
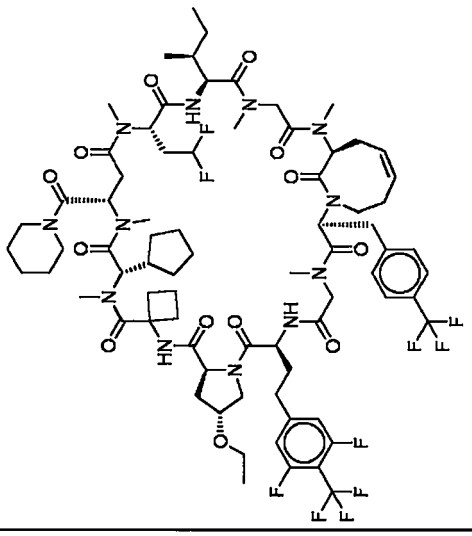
[3356]

	
PP1 284	PP1 286
	
PP1 283	PP1 285

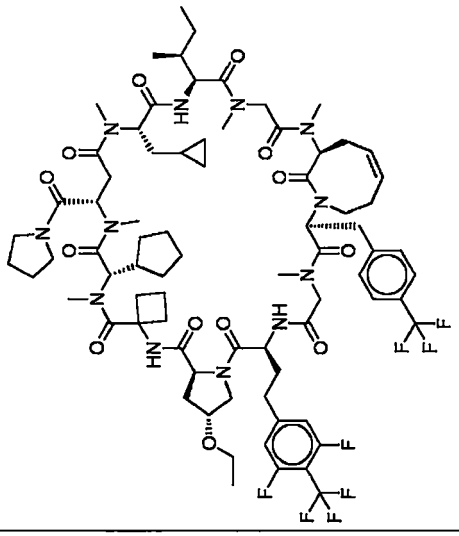
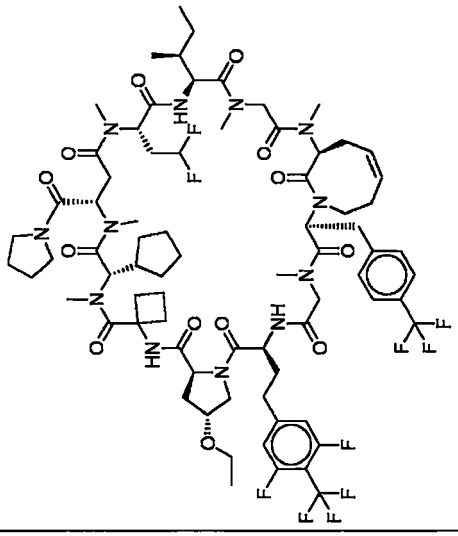
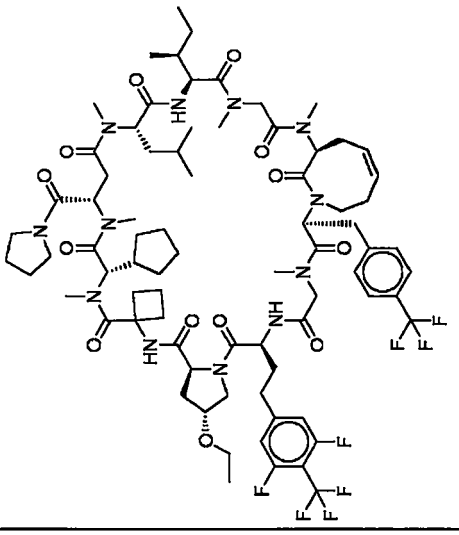
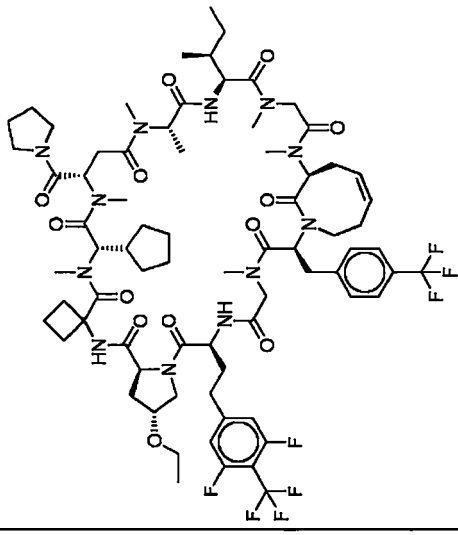
[3357]

	
PP1 288	PP1 290
	
PP1 287	PP1 289

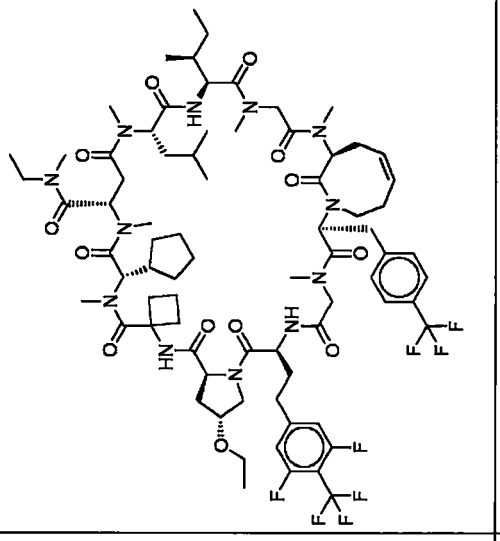
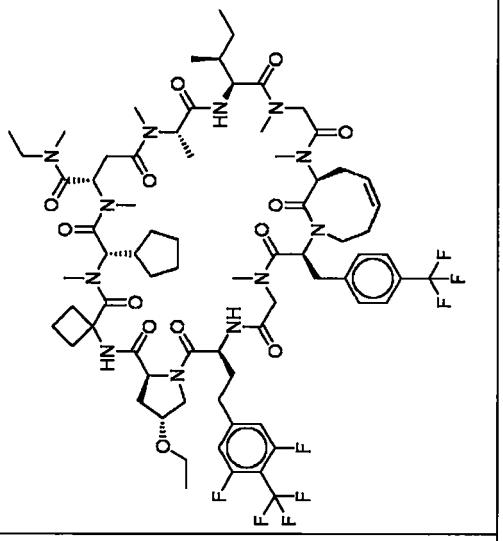
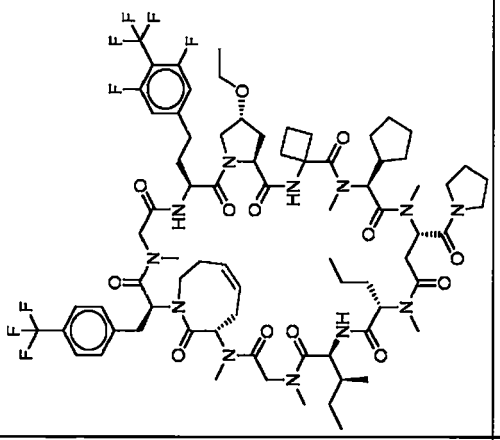
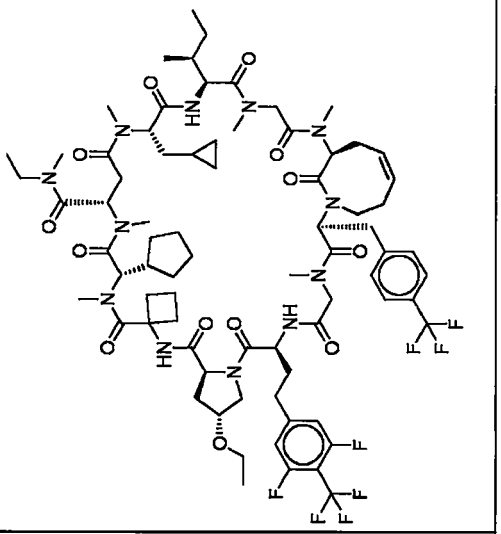
[3358]

	
PP1 292	PP1 294
	
PP1 291	PP1 293

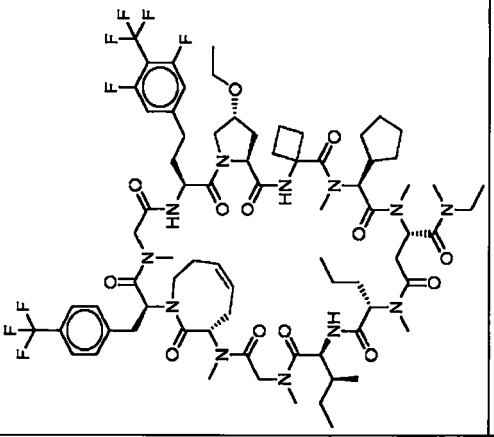
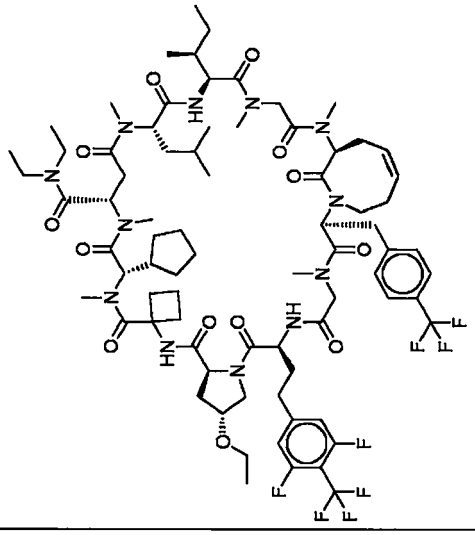
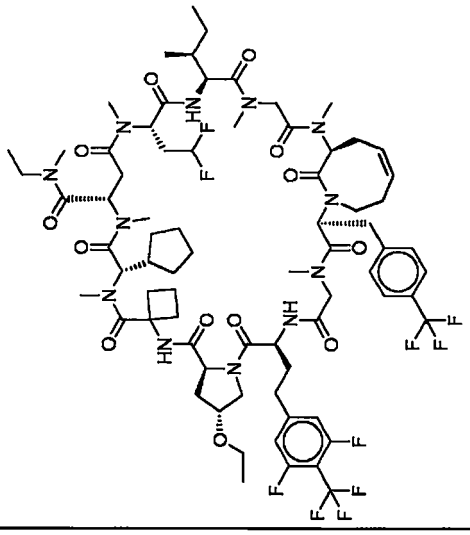
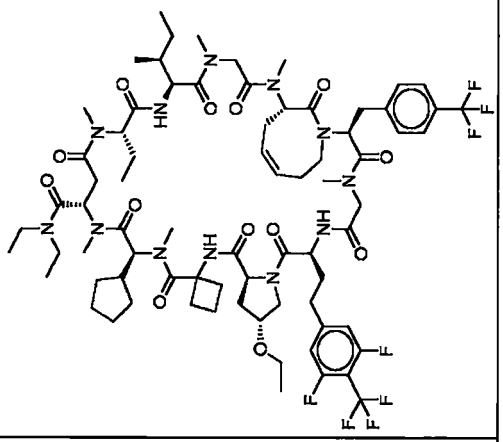
[3359]

	
PP1 296	PP1 298
	
PP1 295	PP1 297

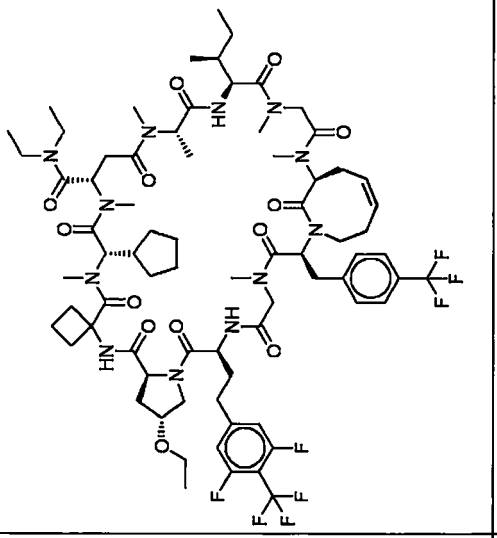
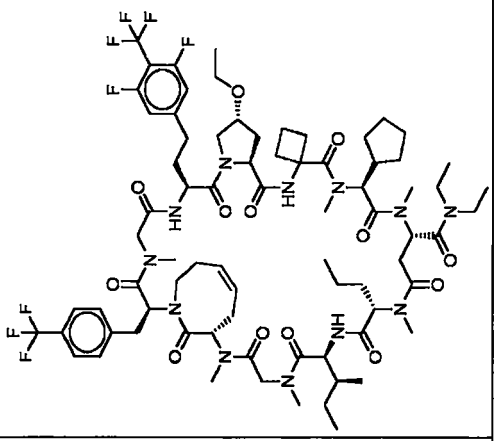
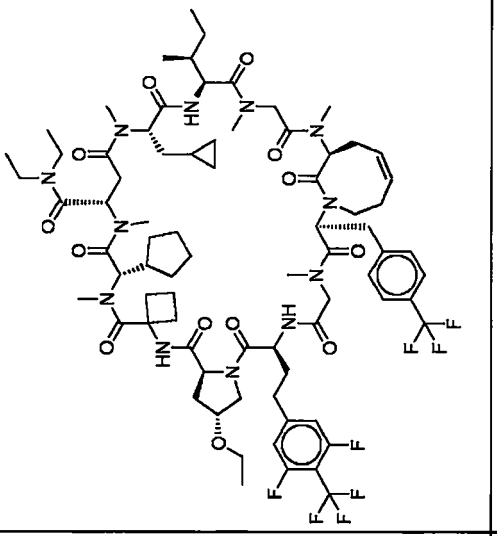
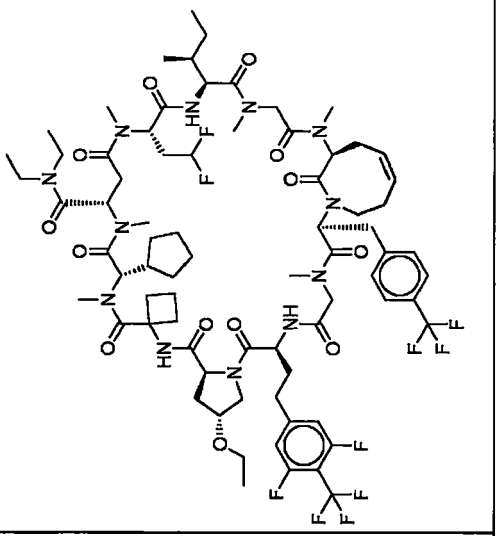
[3360]

	
PP1 300	PP1 302
	
PP1 299	PP1 301

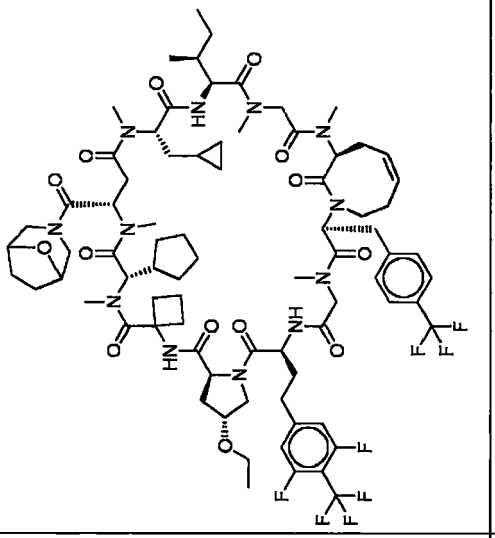
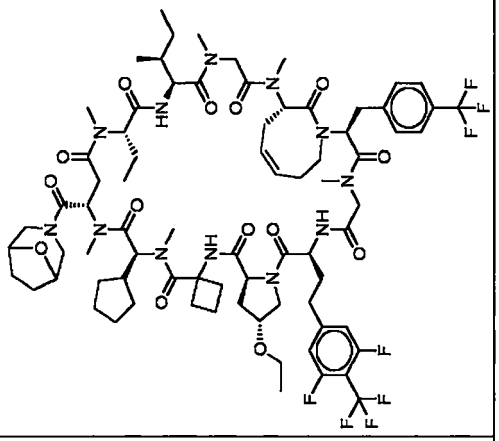
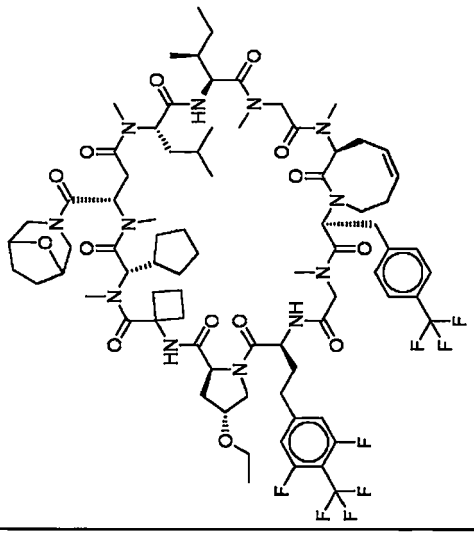
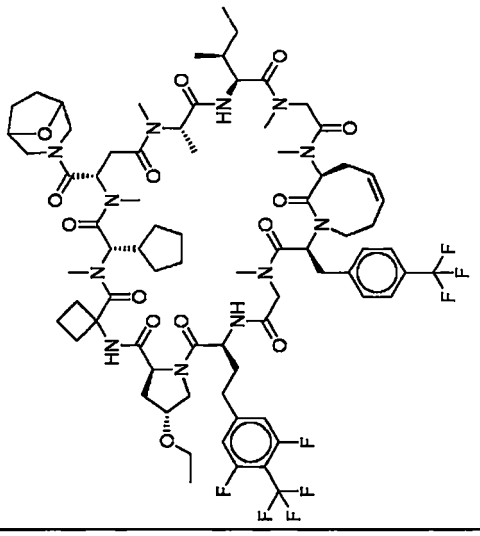
[3361]

	
PP1 304	PP1 306
	
PP1 303	PP1 305

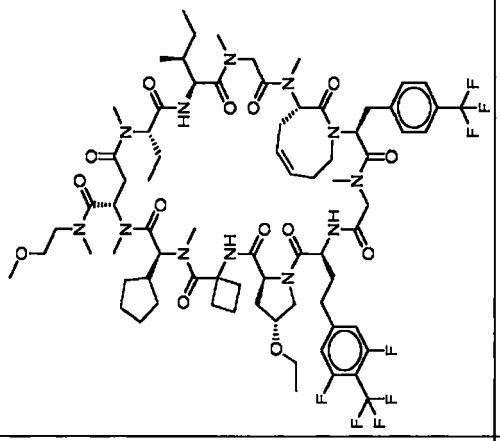
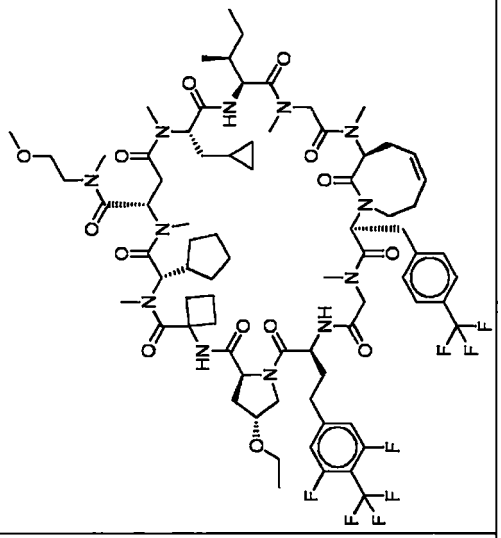
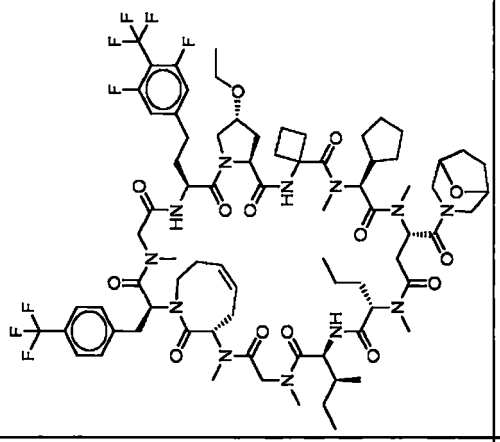
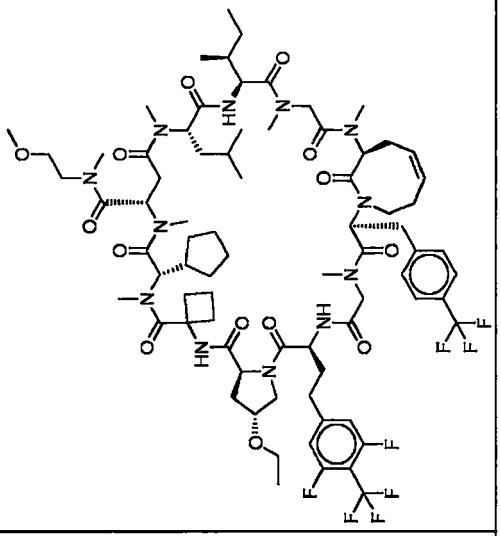
[3362]

	
PP1 308	PP1 310
	
PP1 307	PP1 309

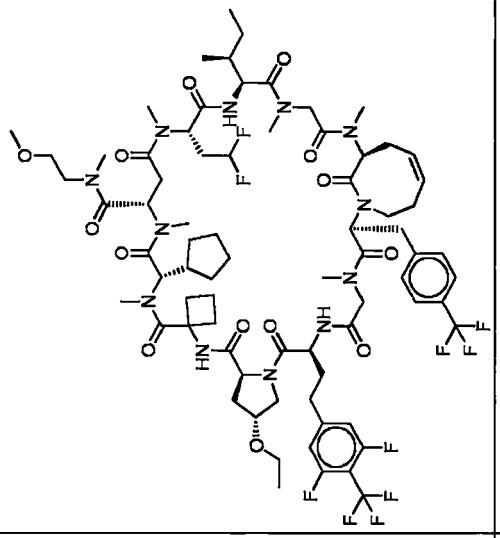
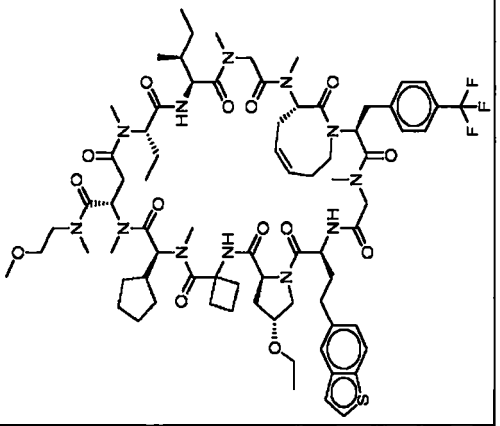
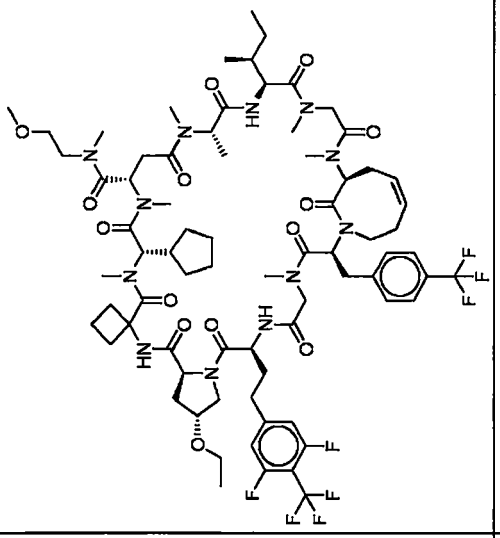
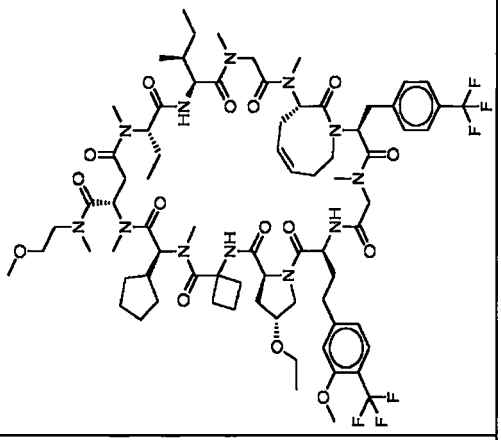
[3363]

	
PP1 312	PP1 314
	
PP1 311	PP1 313

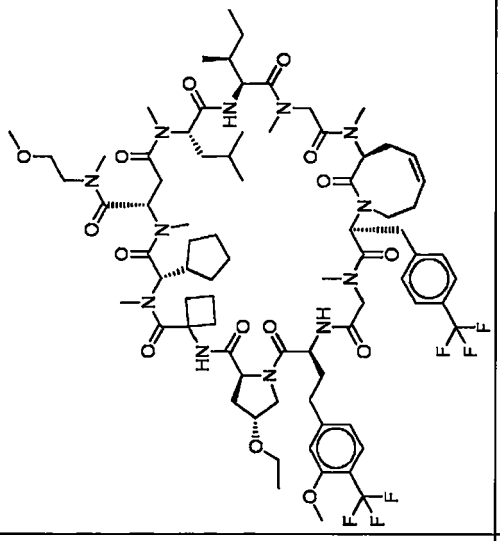
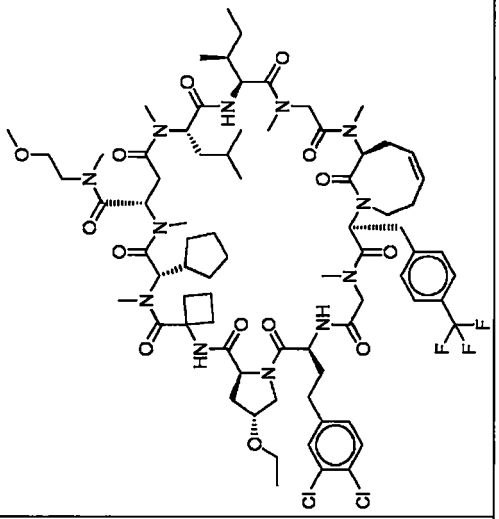
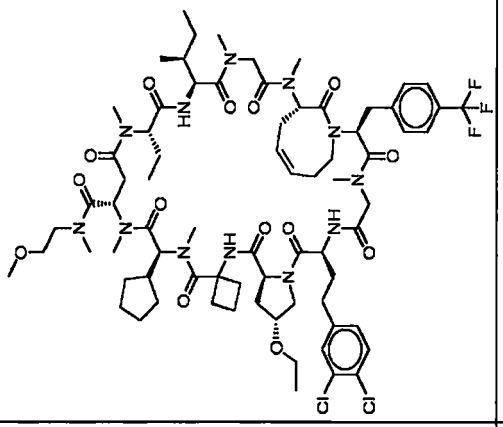
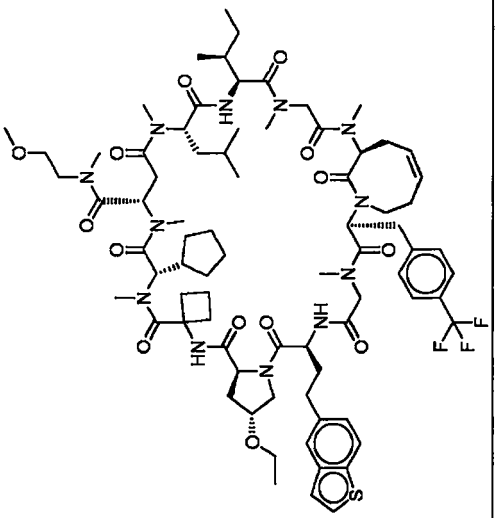
[3364]

 PP1 316	 PP1 318
 PP1 315	 PP1 317

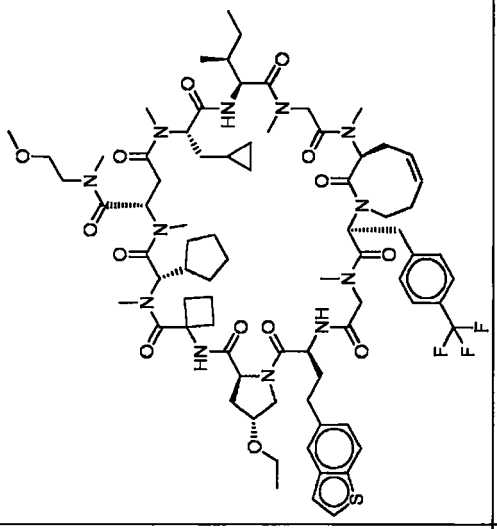
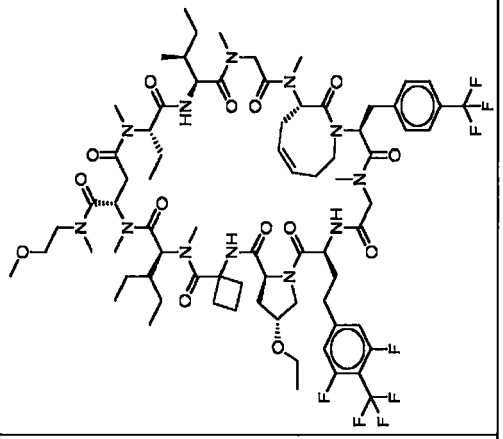
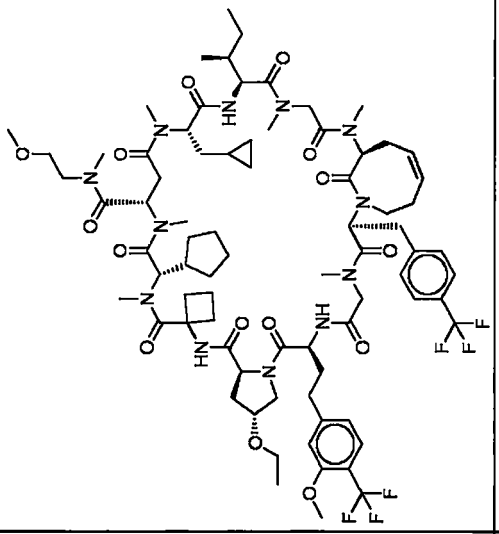
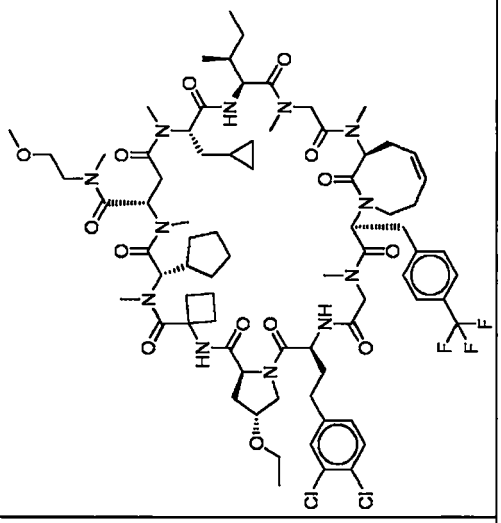
[3365]

	
PP1 320	PP1 322
	
PP1 319	PP1 321

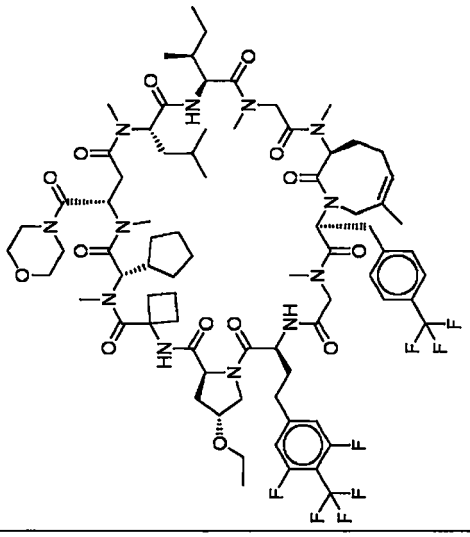
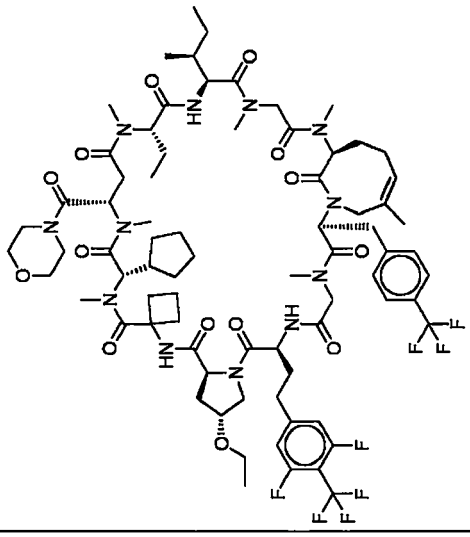
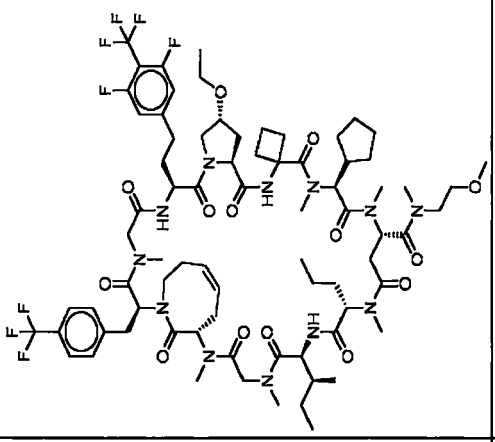
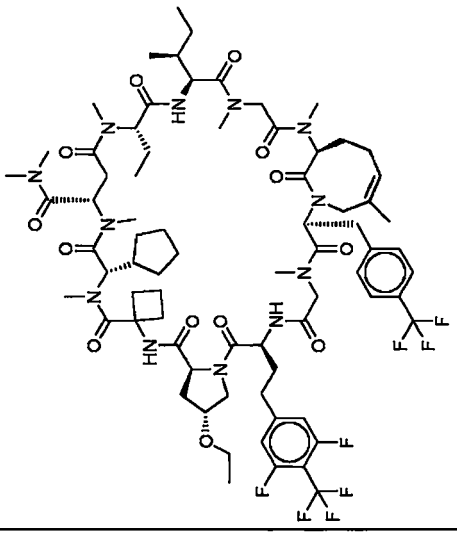
[3366]

	
PP1 324	PP1 326
	
PP1 323	PP1 325

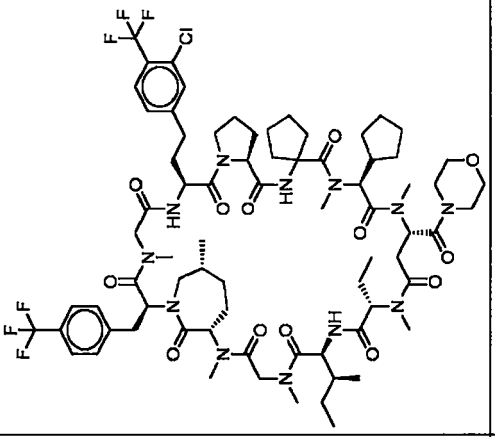
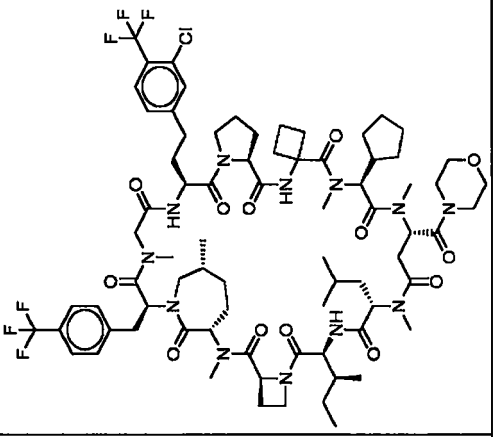
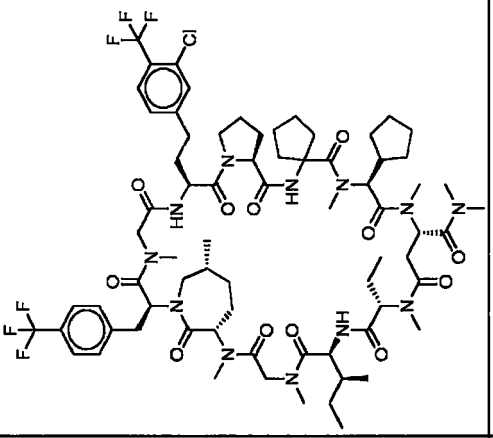
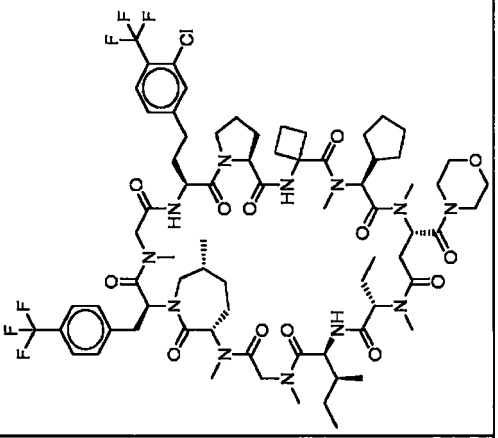
[3367]

	
PP1 328	PP1 330
	
PP1 327	PP1 329

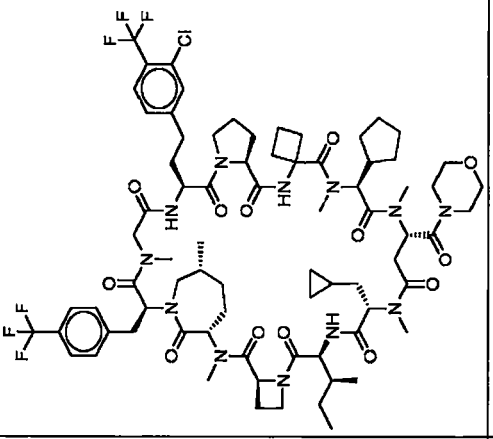
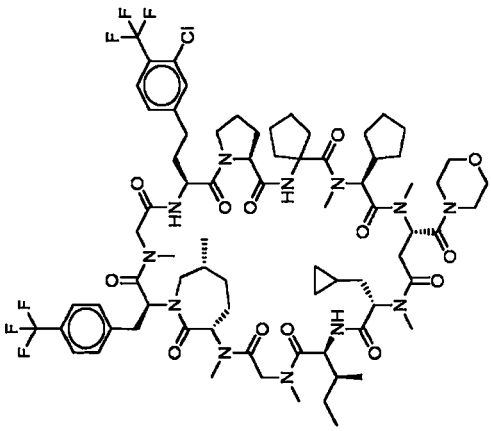
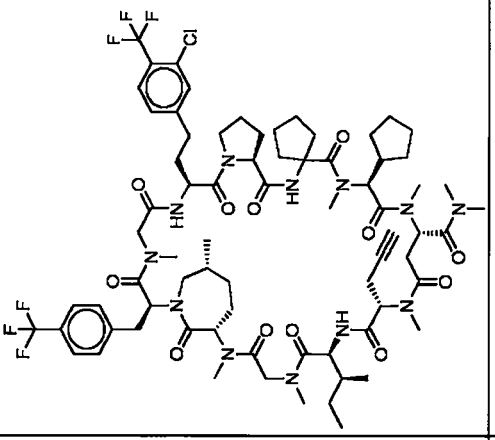
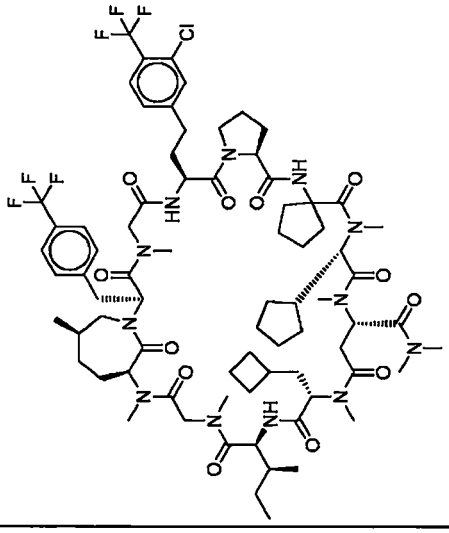
[3368]

	
PP1 333	PP1 335
	
PP1 331	PP1 334

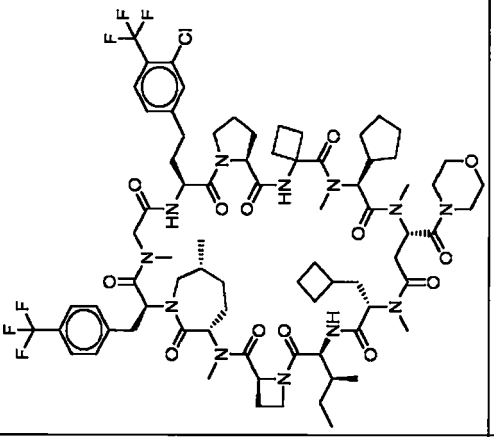
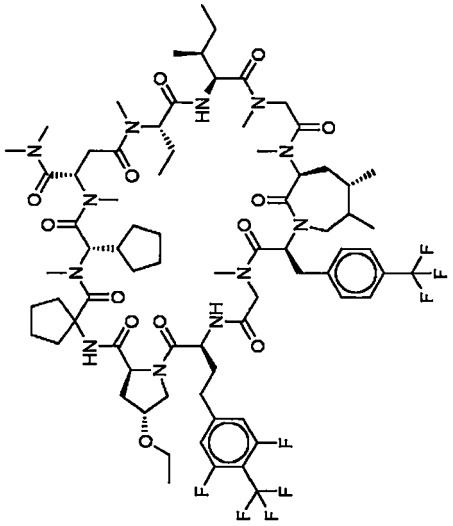
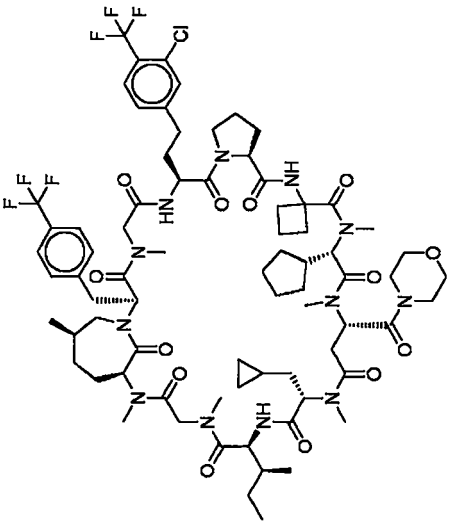
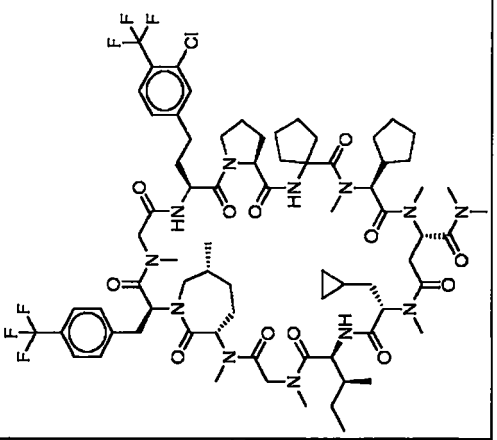
[3369]

	
PP1 337	PP1 339
	
PP1 336	PP1 338

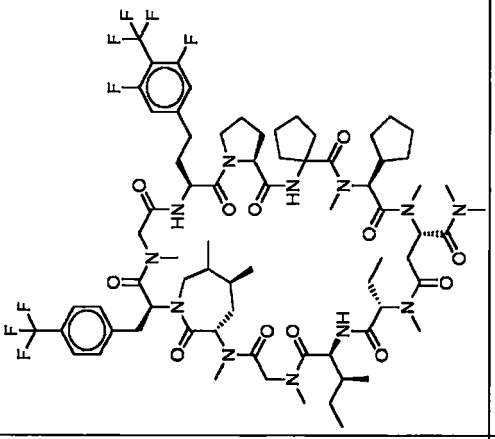
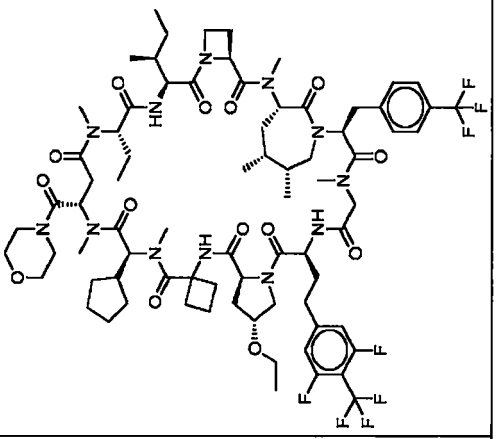
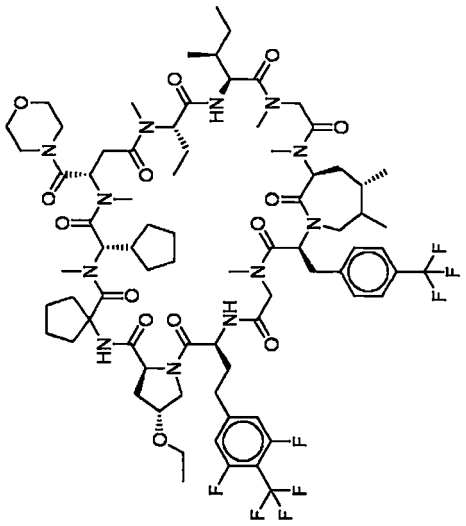
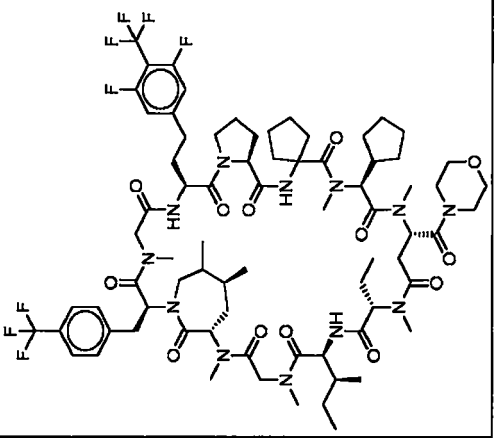
[3370]

 PP1 341	 PP1 343
 PP1 340	 PP1 342

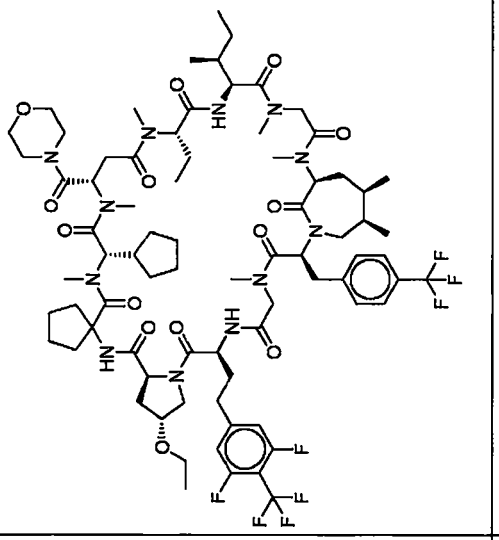
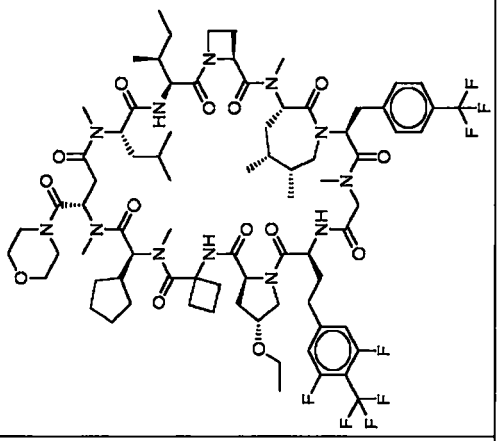
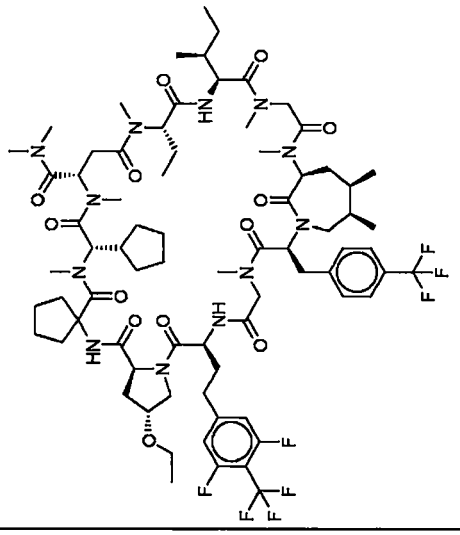
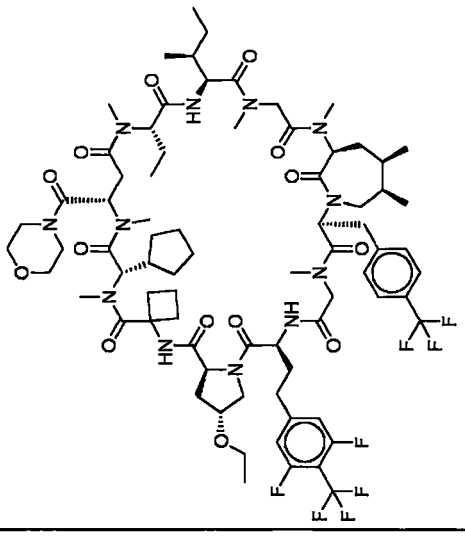
[3371]

	
PP1 345	PP1 347
	
PP1 344	PP1 346

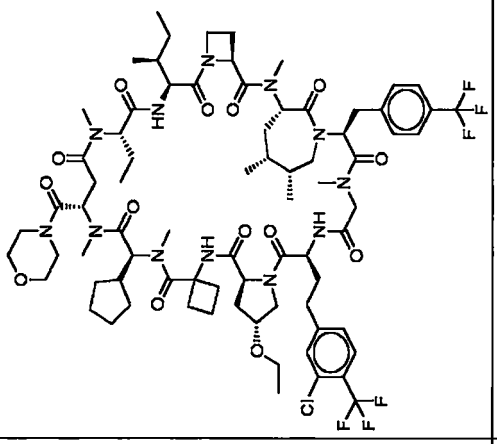
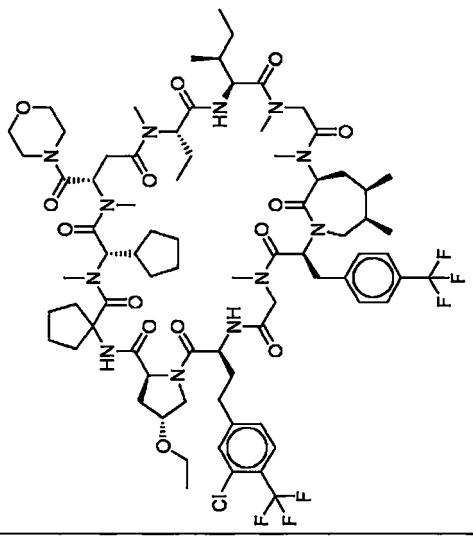
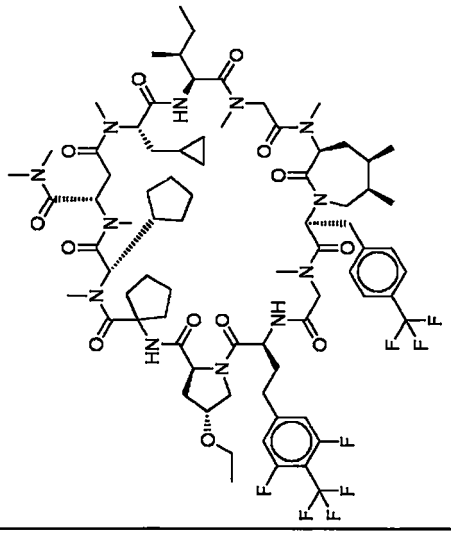
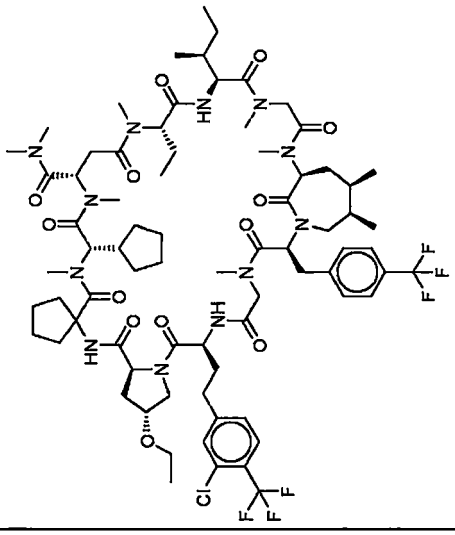
[3372]

	
PP1 349	PP1 351
	
PP1 348	PP1 350

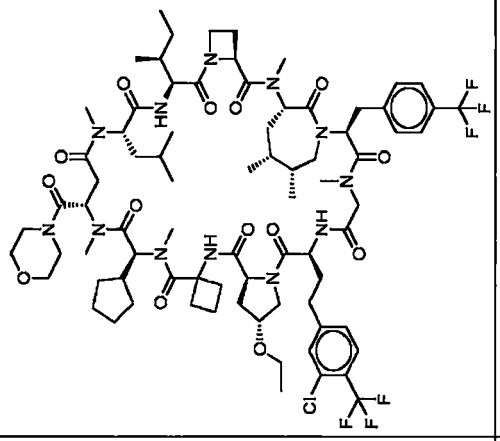
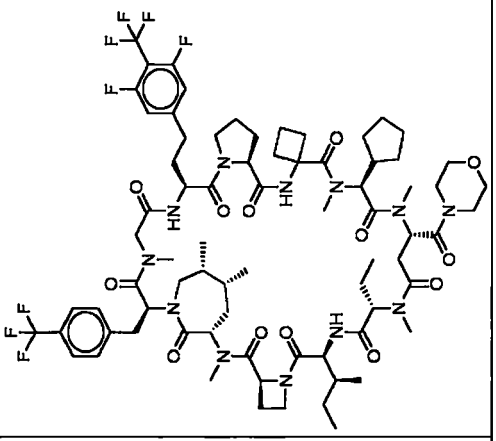
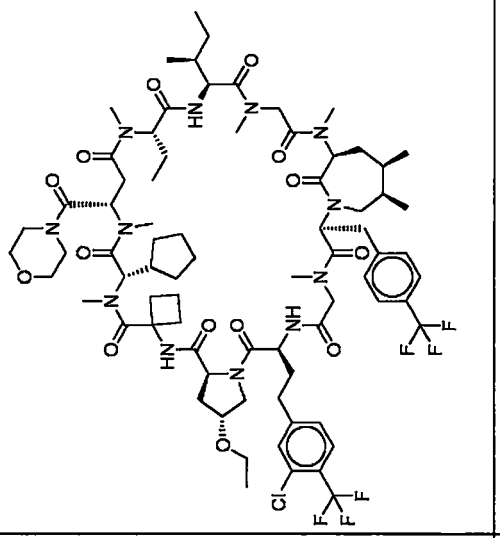
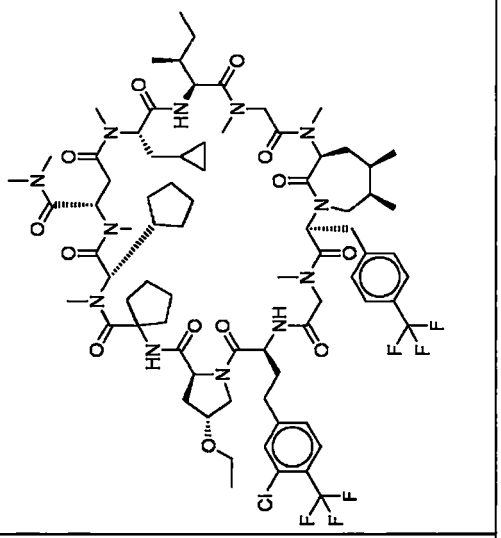
[3373]

	
PP1 353	PP1 355
	
PP1 352	PP1 354

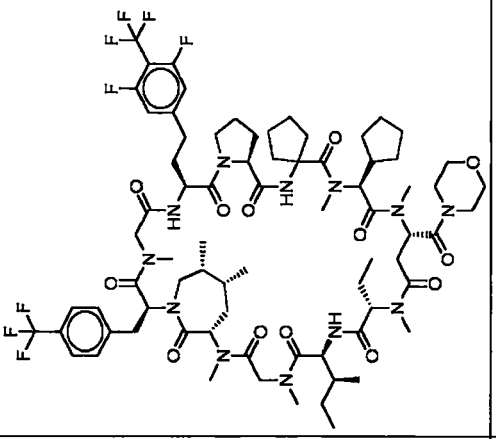
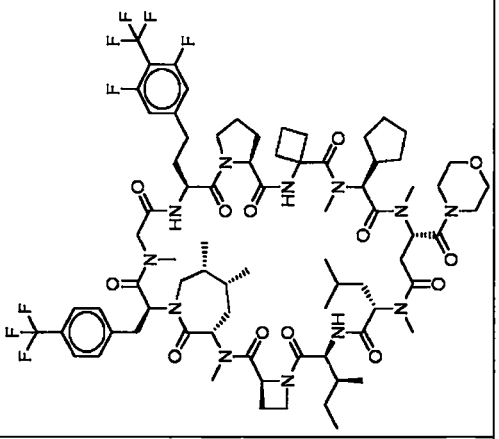
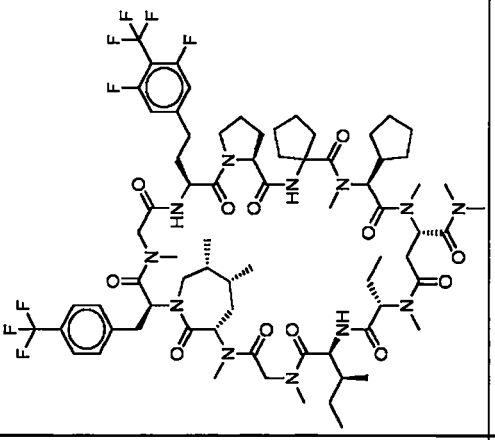
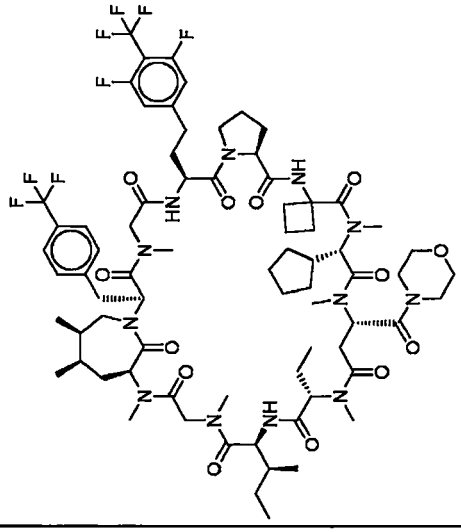
[3374]

	
PP1 357	PP1 359
	
PP1 356	PP1 358

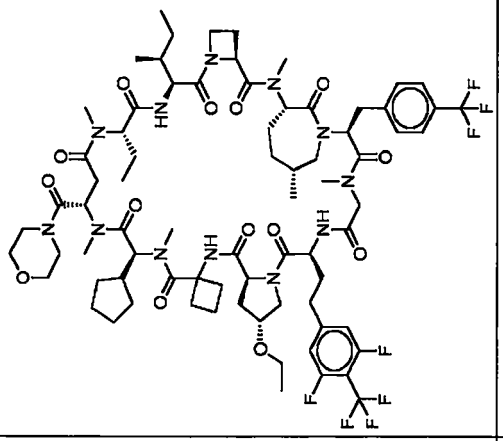
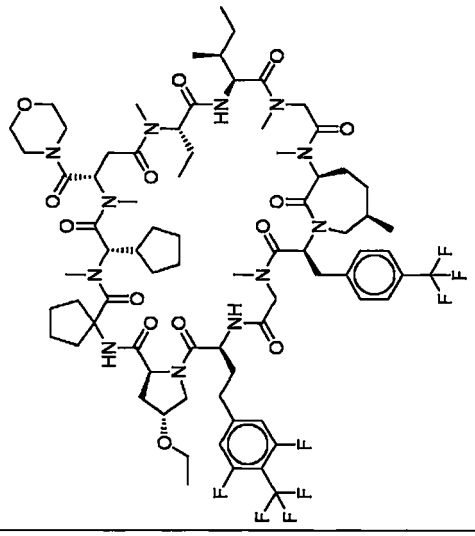
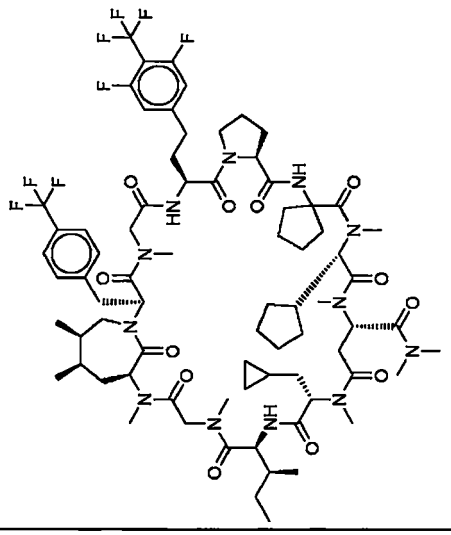
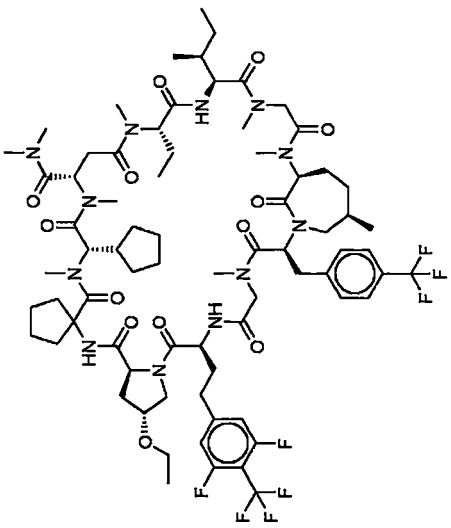
[3375]

	
PP1 361	PP1 363
	
PP1 360	PP1 362

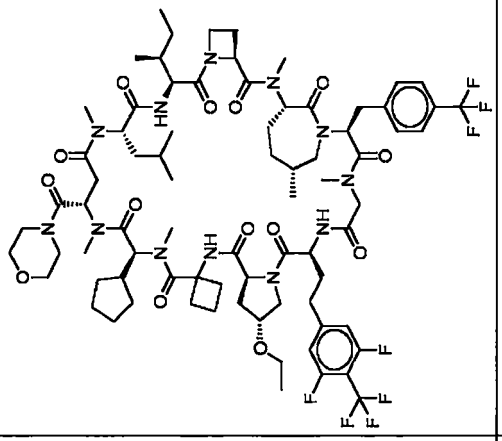
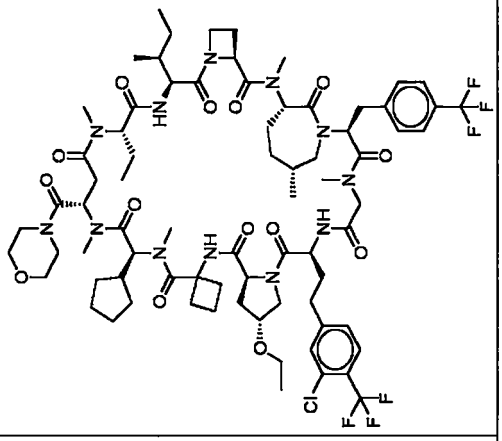
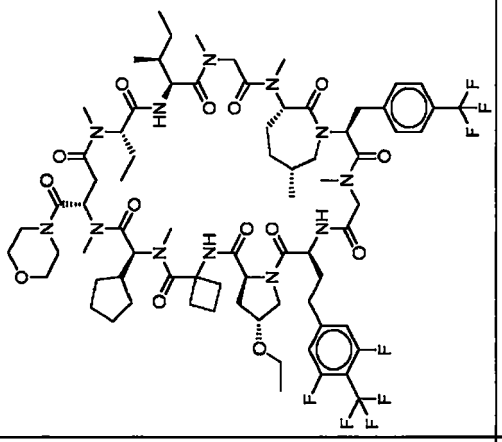
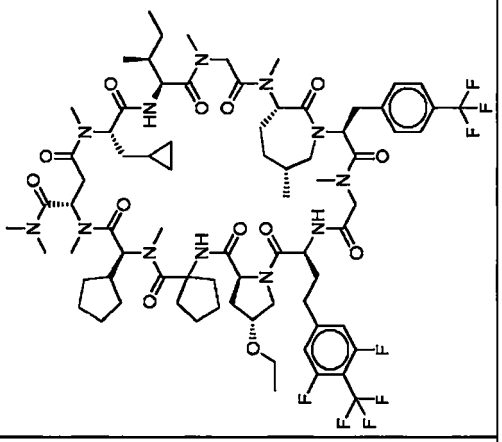
[3376]

 PP1 365	 PP1 367
 PP1 364	 PP1 366

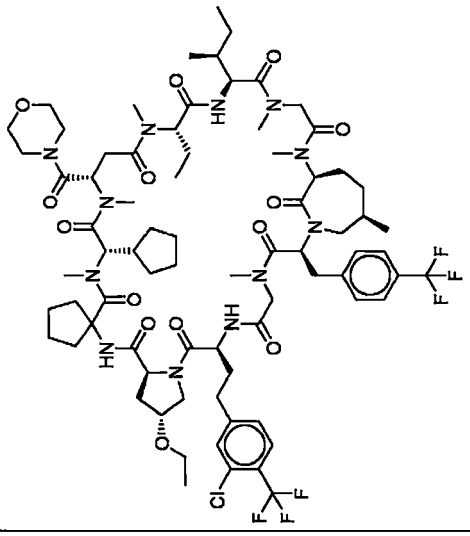
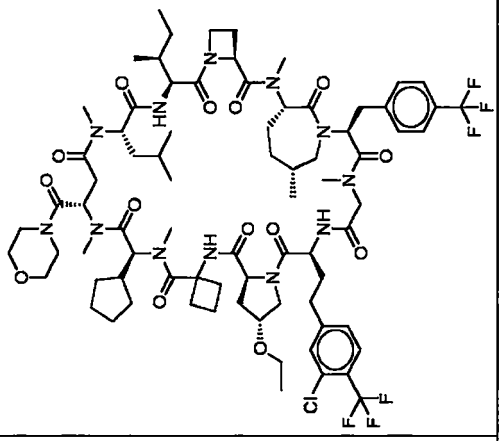
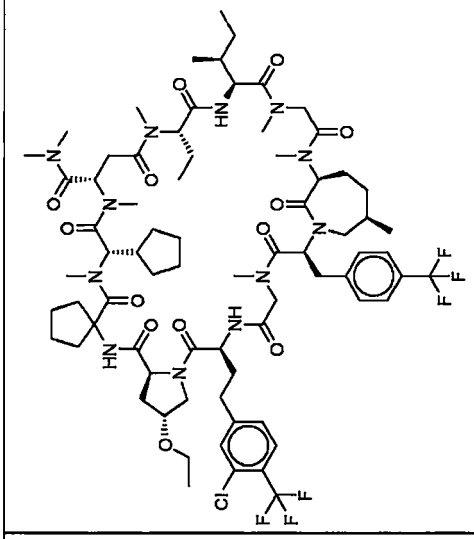
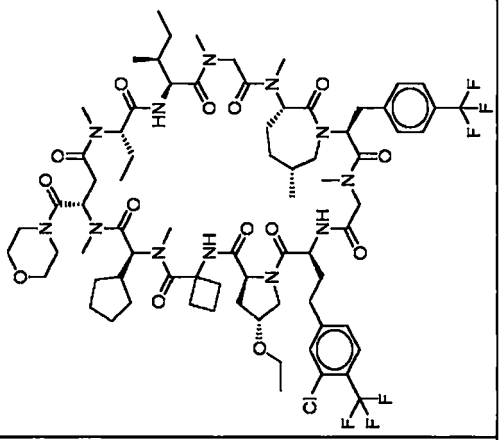
[3377]

	
PP1 369	PP1 371
	
PP1 368	PP1 370

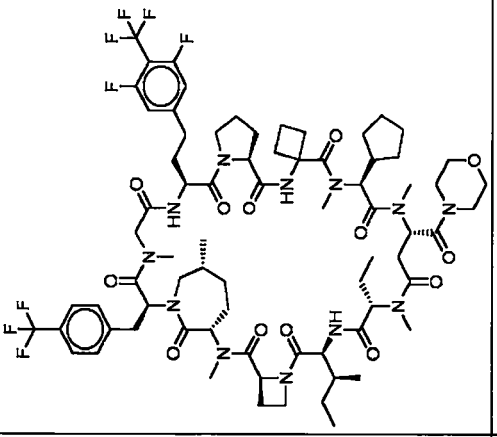
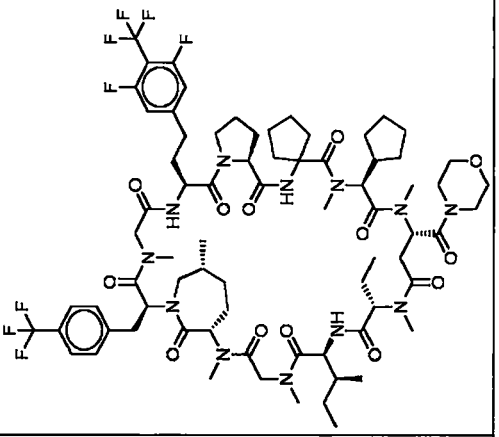
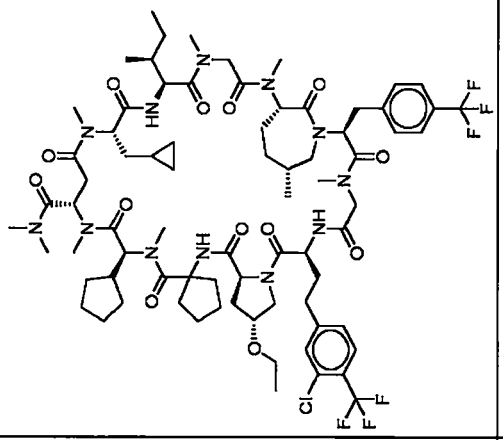
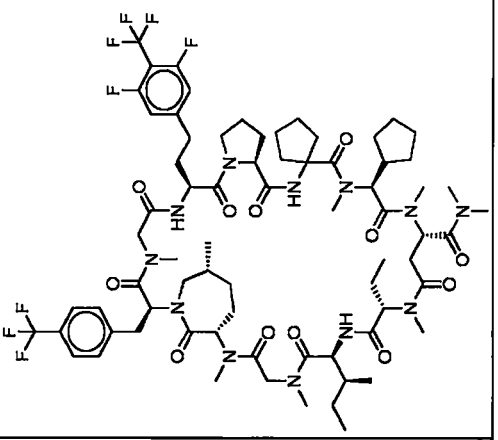
[3378]

	
PP1 373	PP1 375
	
PP1 372	PP1 374

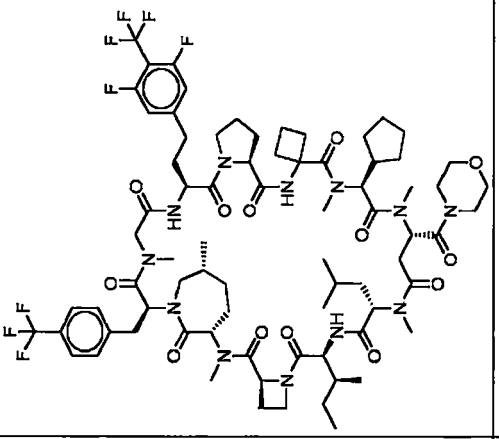
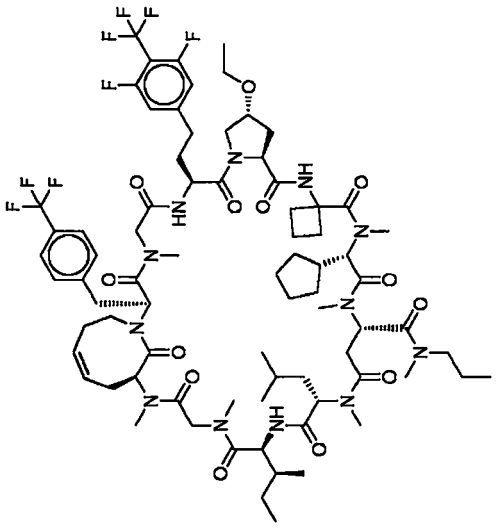
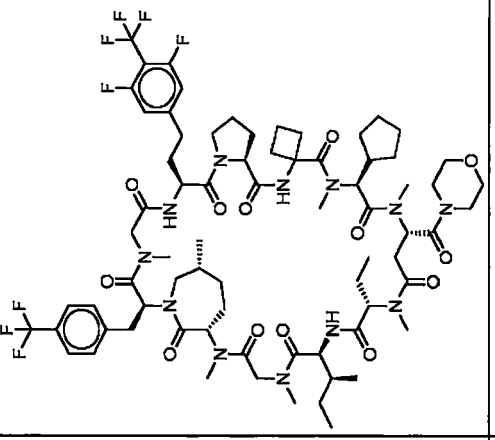
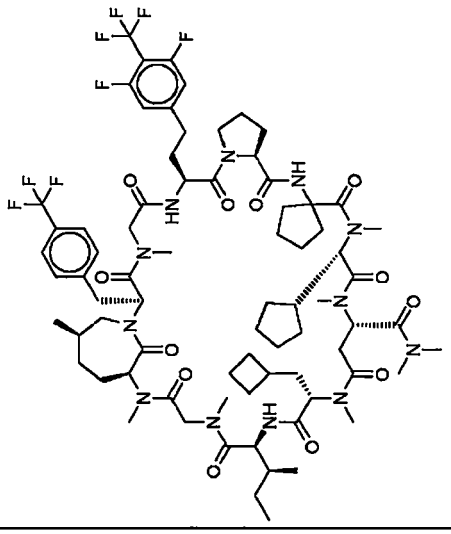
[3379]

	
PP1 377	PP1 379
	
PP1 376	PP1 378

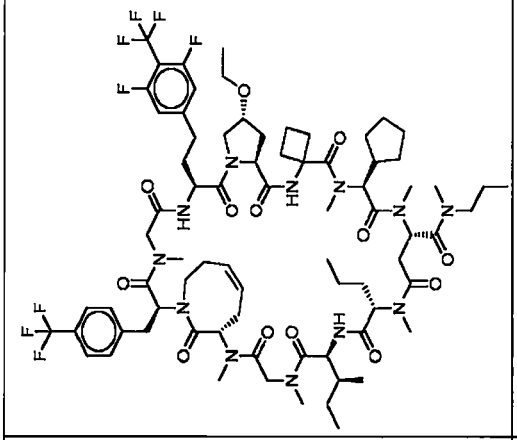
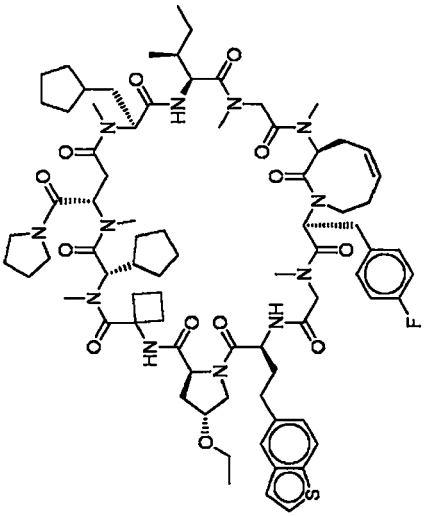
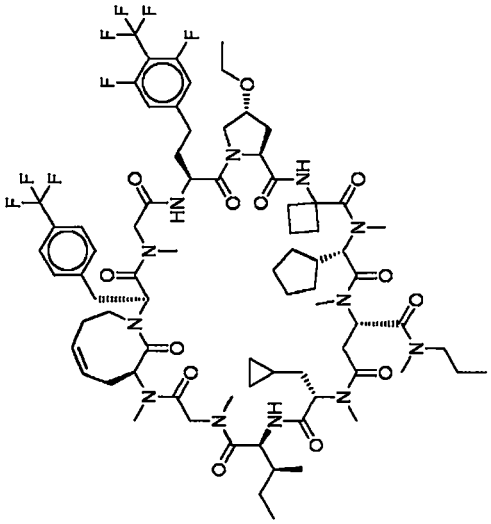
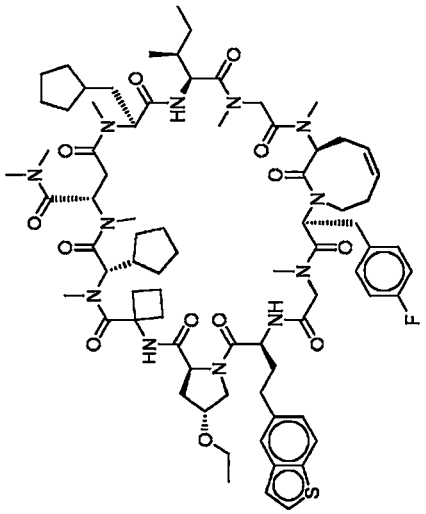
[3380]

	
PP1 381	PP1 383
	
PP1 380	PP1 382

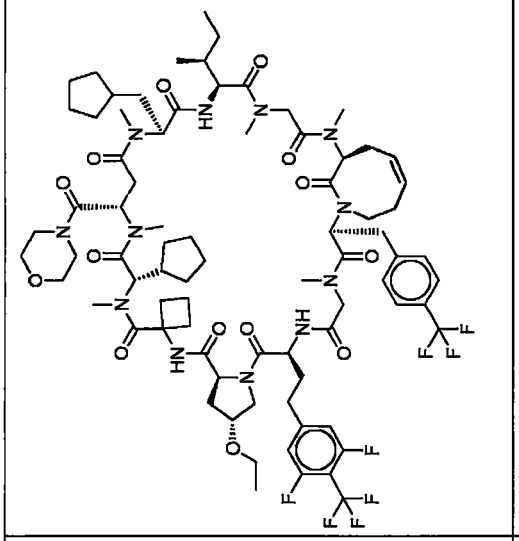
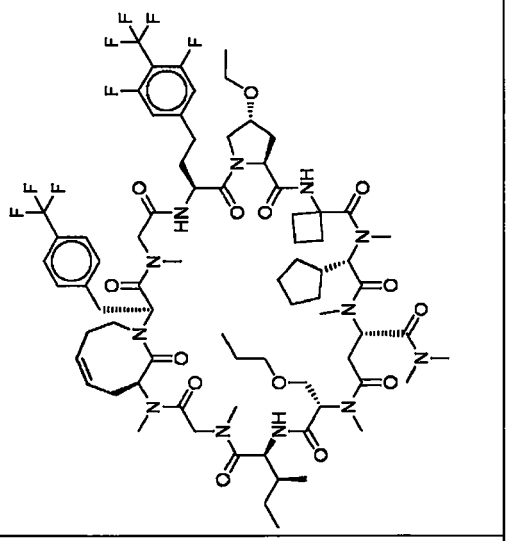
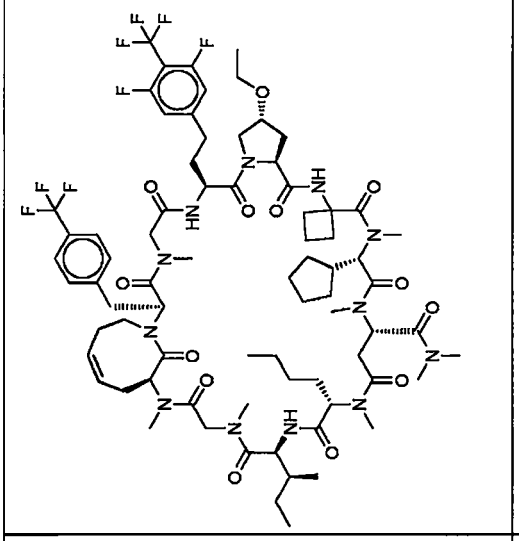
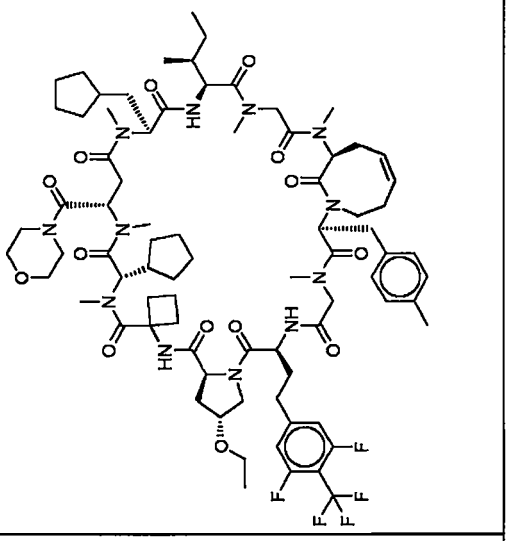
[3381]

	
PP1 385	PP1 387
	
PP1 384	PP1 386

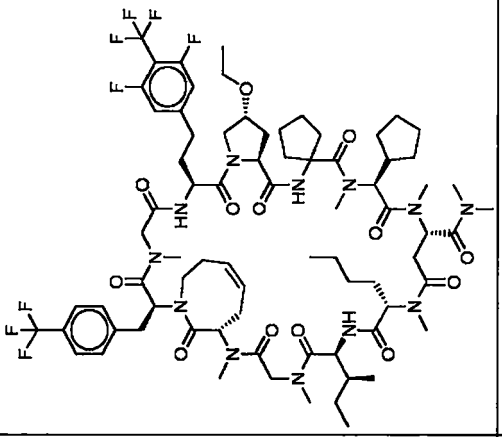
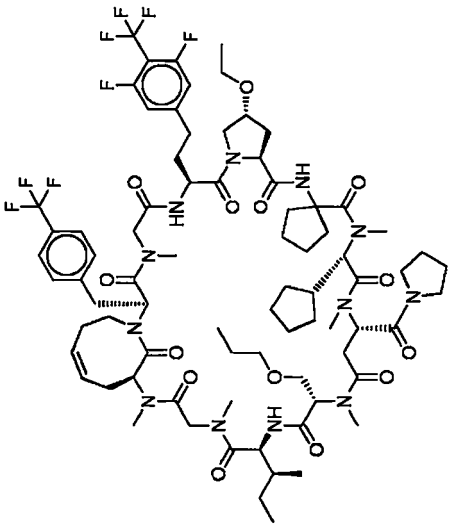
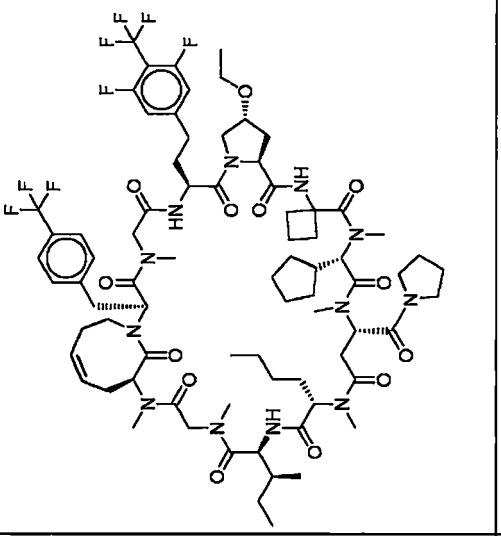
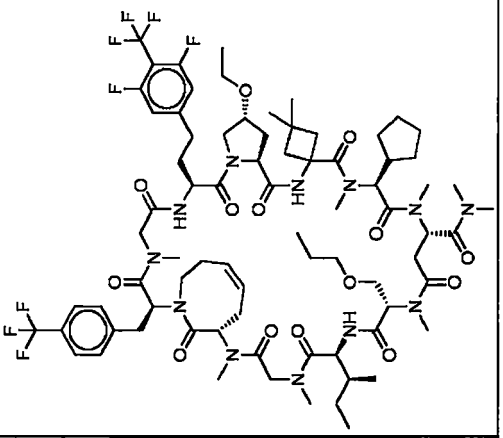
[3382]

	
PP1 389	PP1 391
	
PP1 388	PP1 390

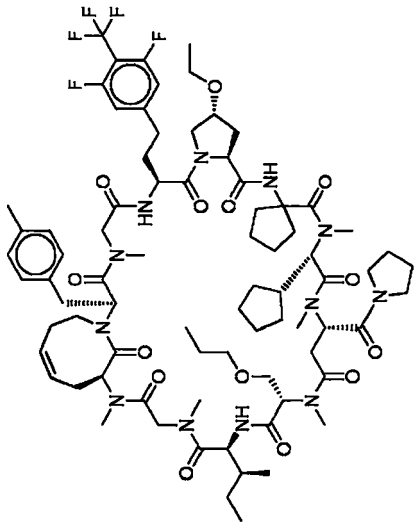
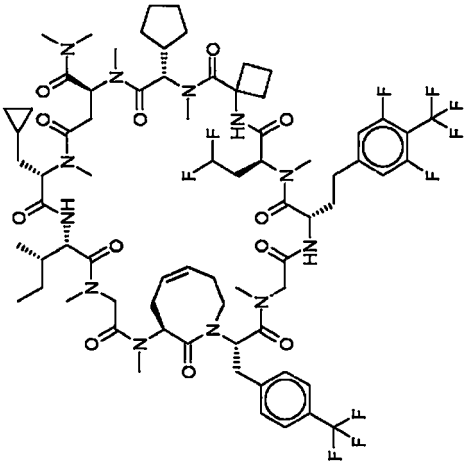
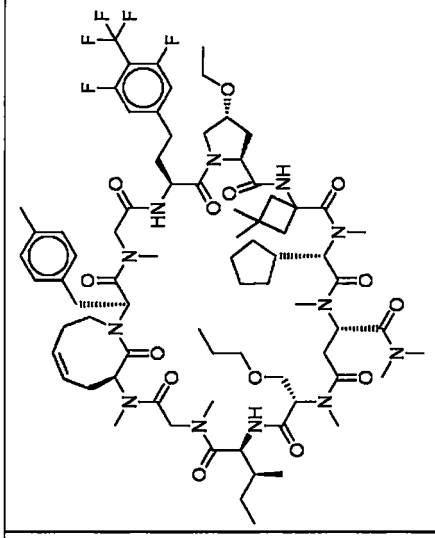
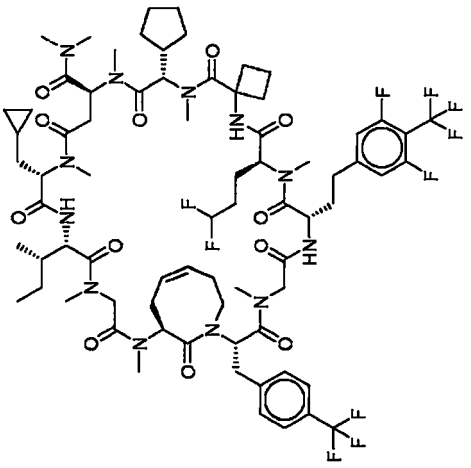
[3383]

	
PP1 393	PP1 395
	
PP1 392	PP1 394

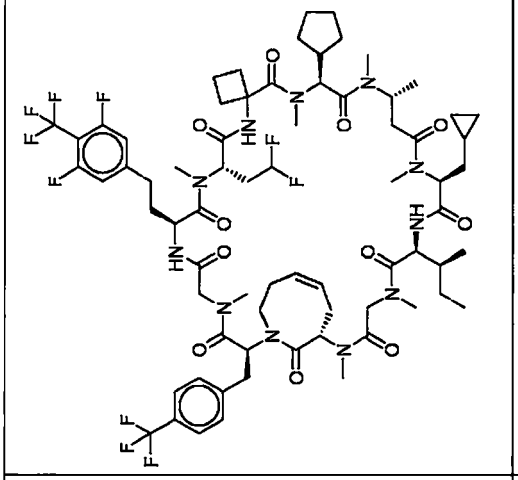
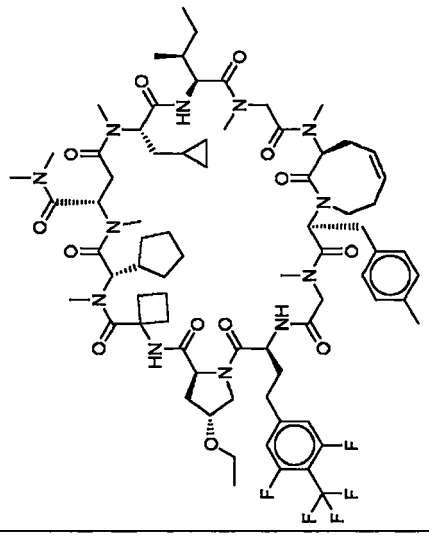
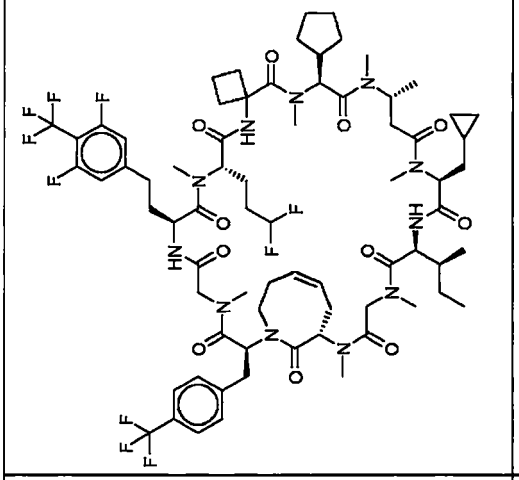
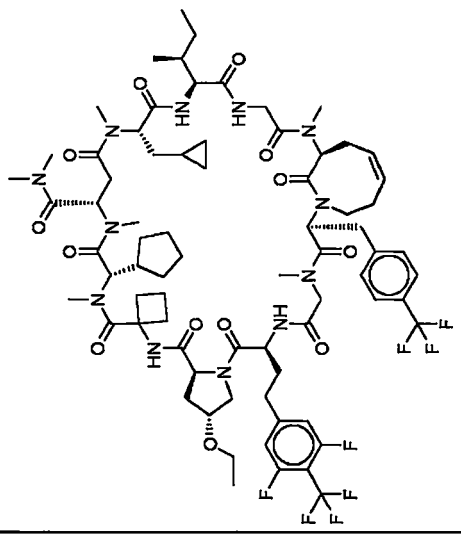
[3384]

	
PP1 397	PP1 399
	
PP1 396	PP1 398

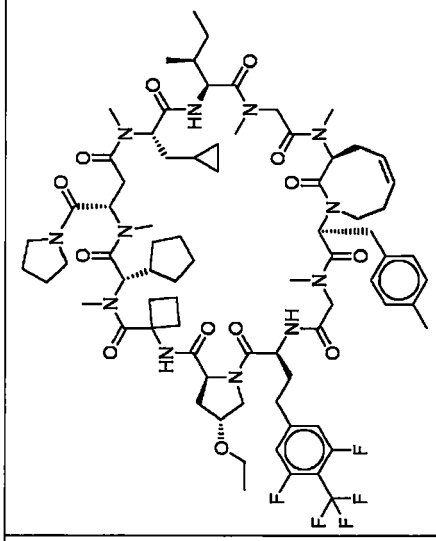
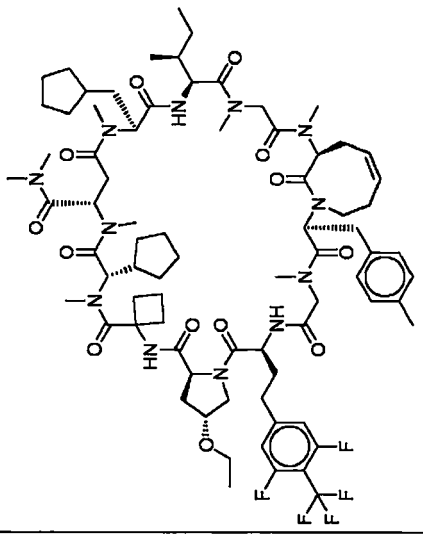
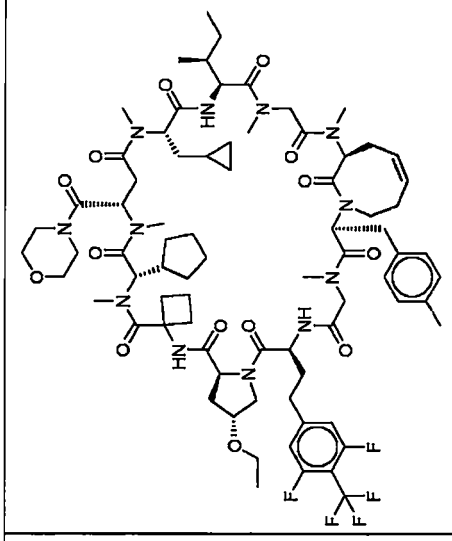
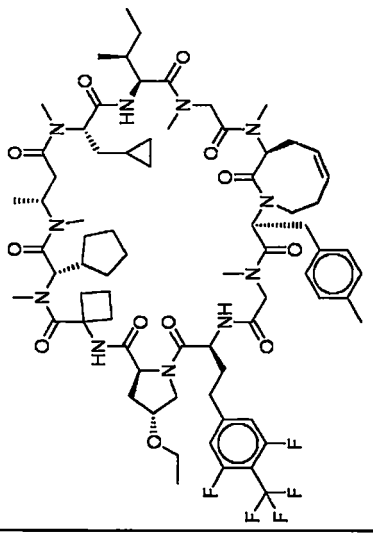
[3385]

	
PP1 401	PP1 403
	
PP1 400	PP1 402

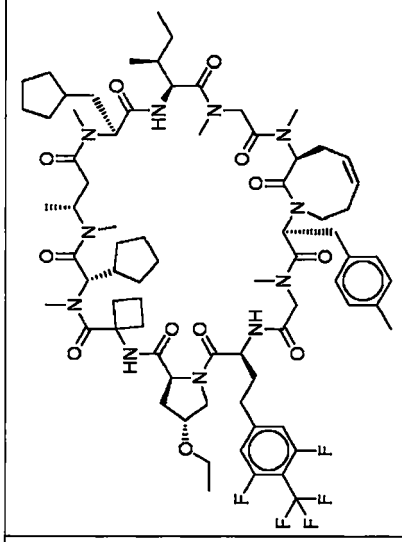
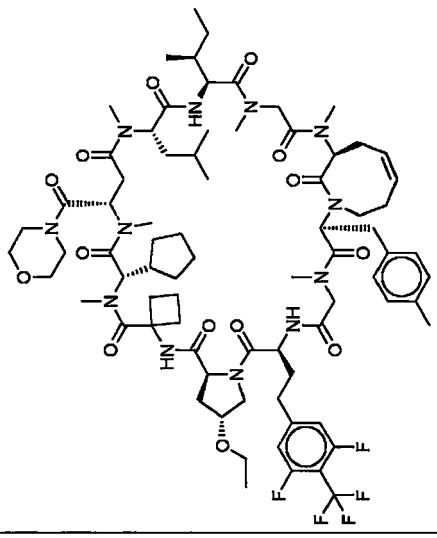
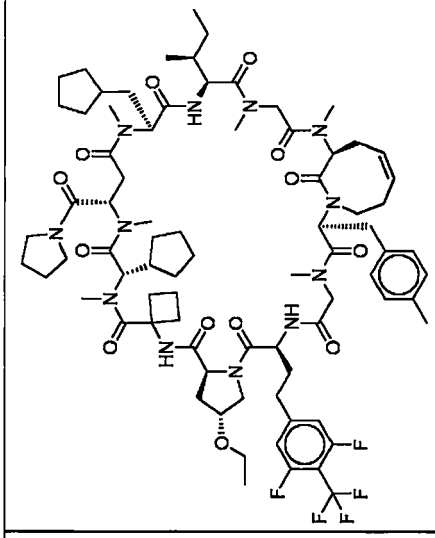
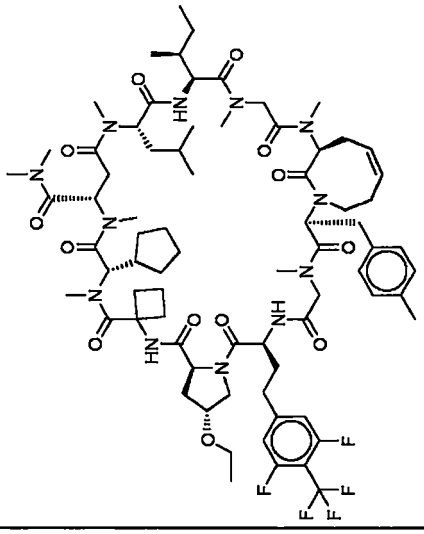
[3386]

	
PP1 405	PP1 407
	
PP1 404	PP1 406

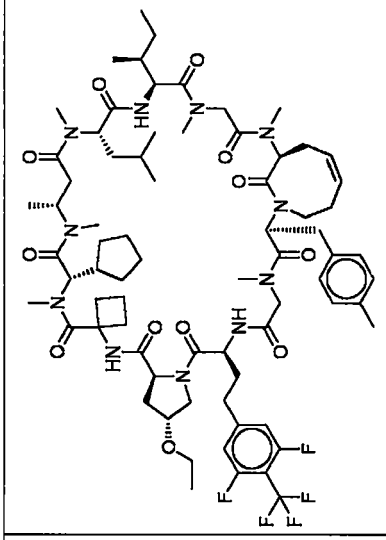
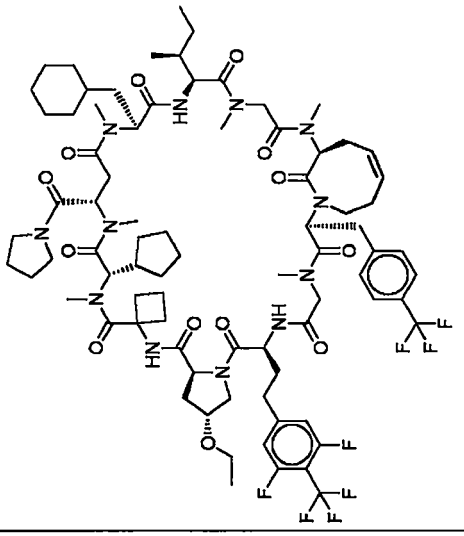
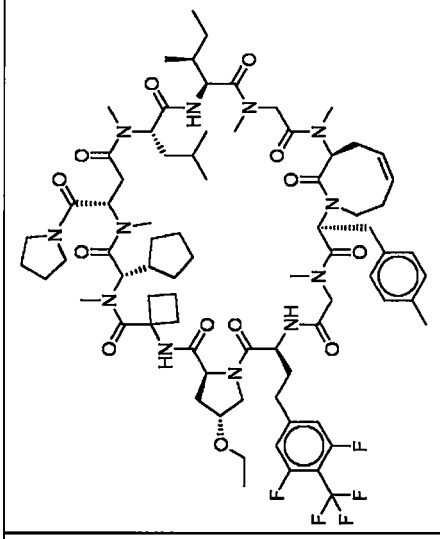
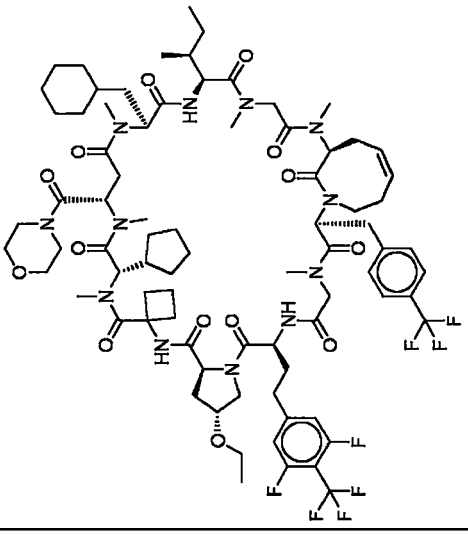
[3387]

 PP1 409	 PP1 411
 PP1 408	 PP1 410

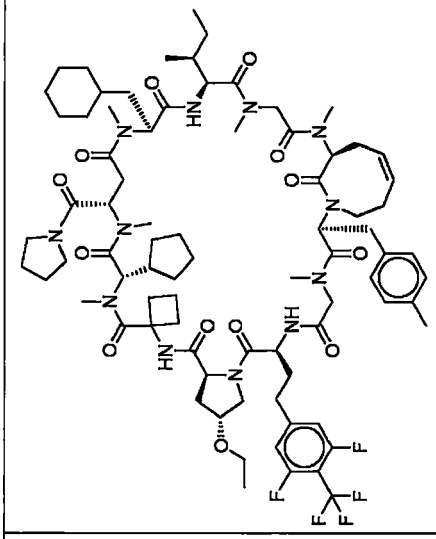
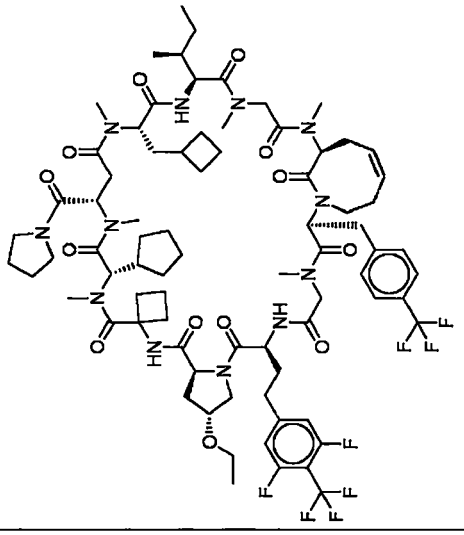
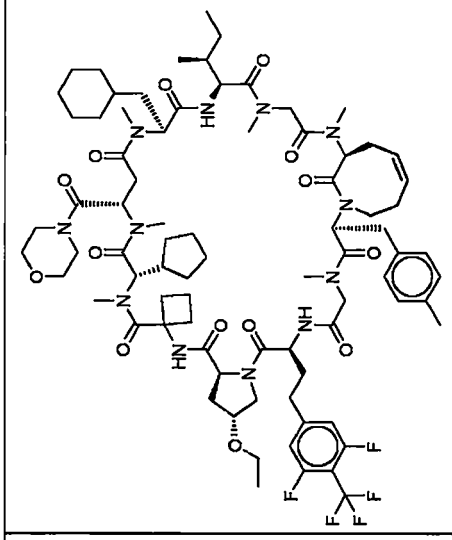
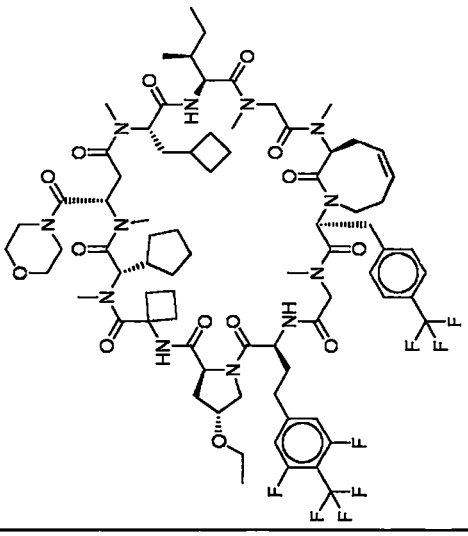
[3388]

 PP1 413	 PP1 415
 PP1 412	 PP1 414

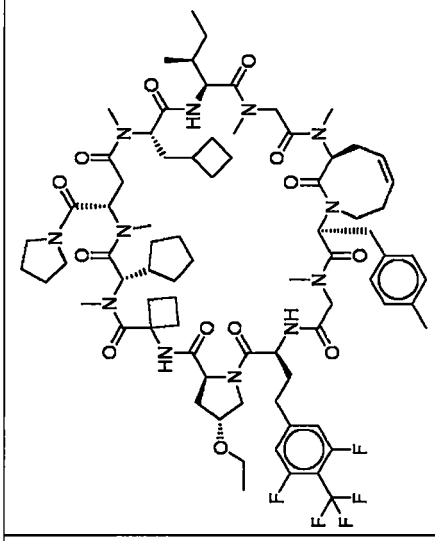
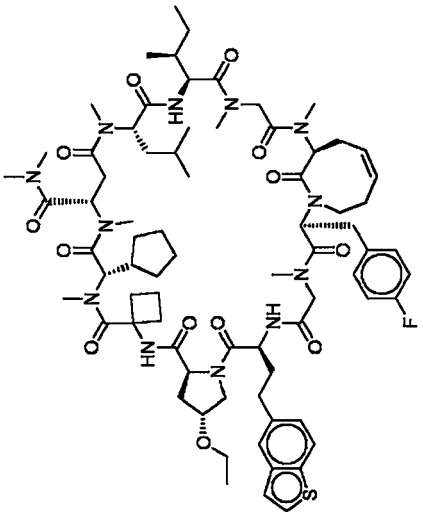
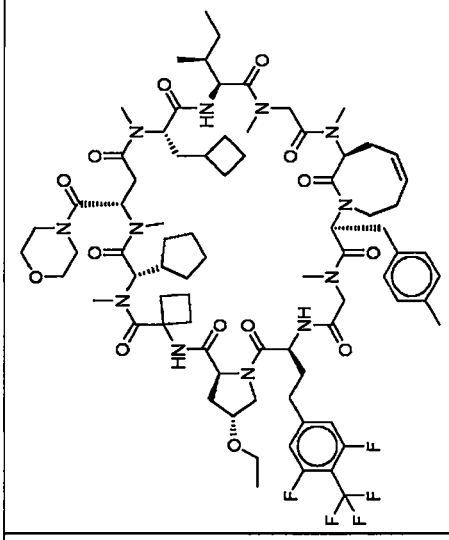
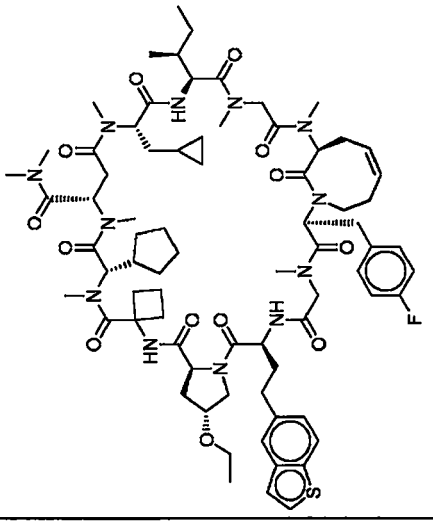
[3389]

	
PP1 417	PP1 419
	
PP1 416	PP1 418

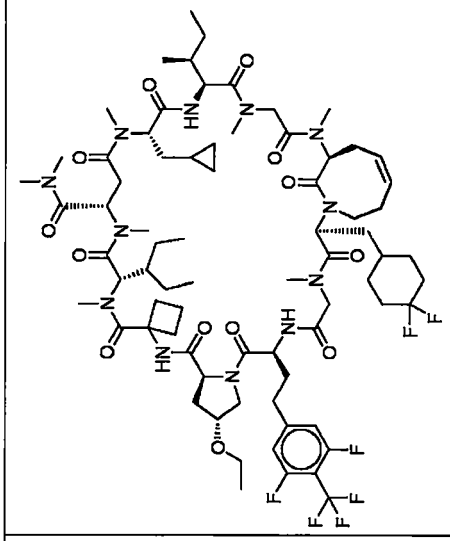
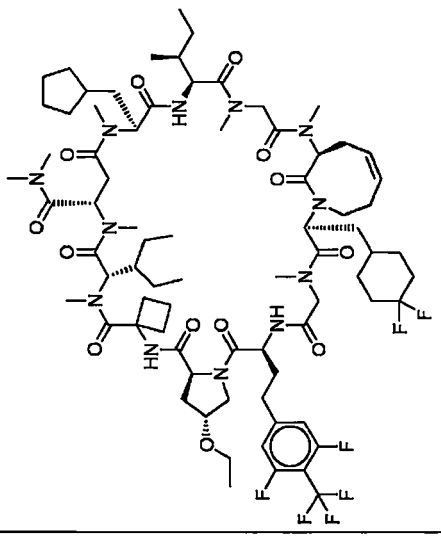
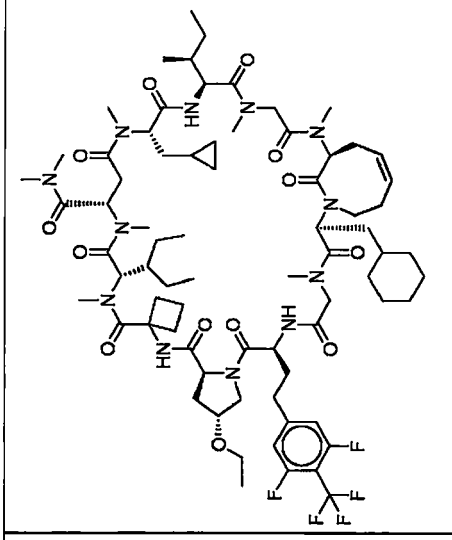
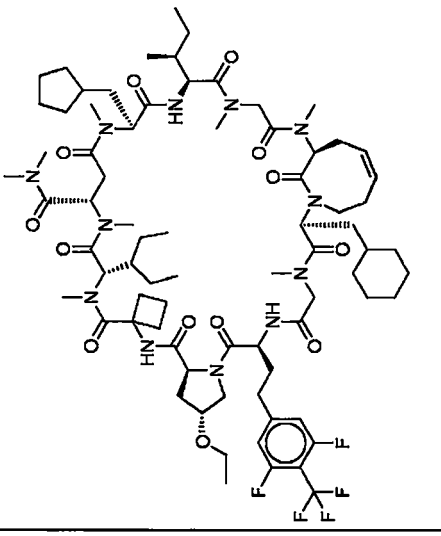
[3390]

	
PP1 421	PP1 423
	
PP1 420	PP1 422

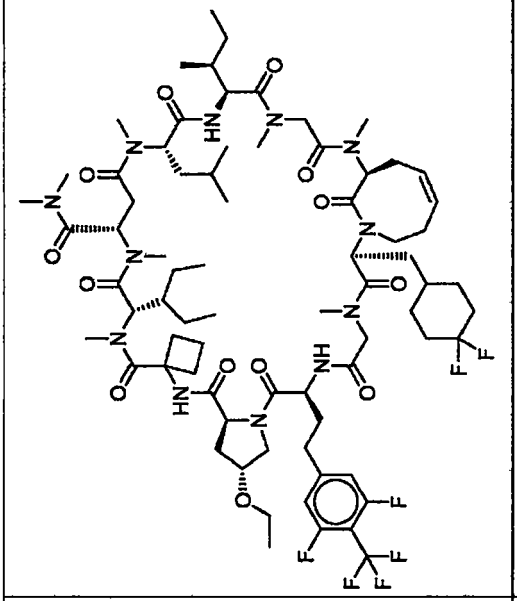
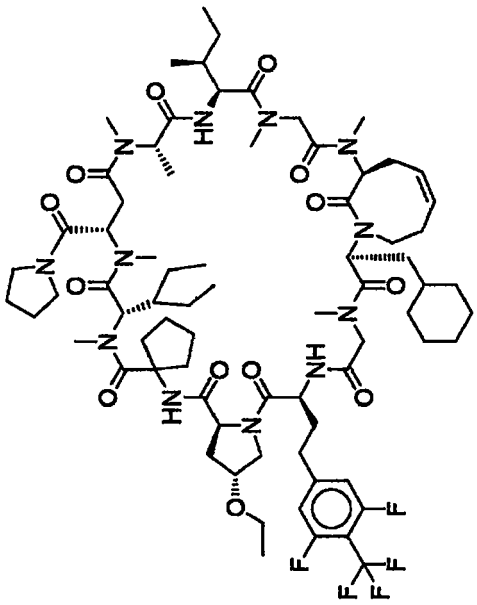
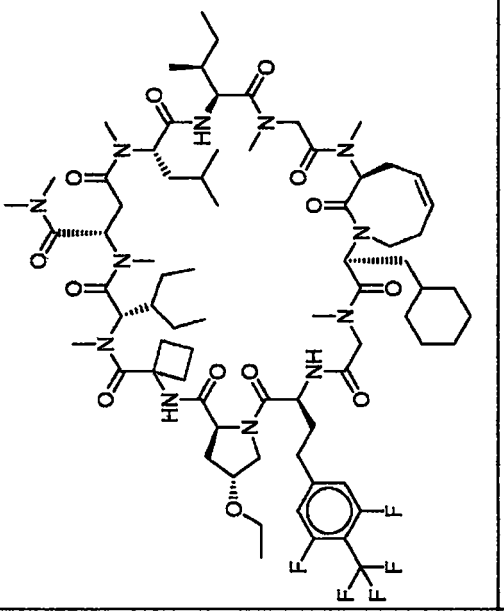
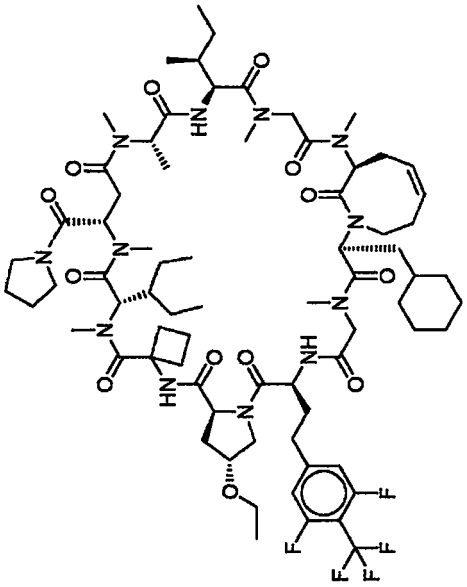
[3391]

 PP1 425	 PP1 427
 PP1 424	 PP1 426

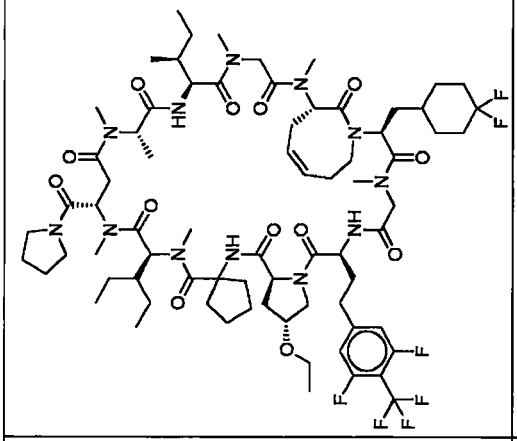
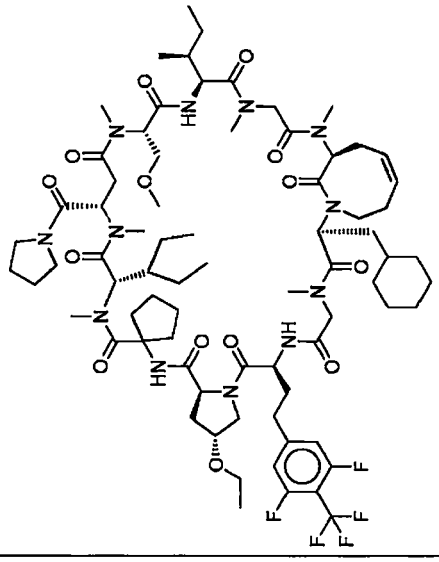
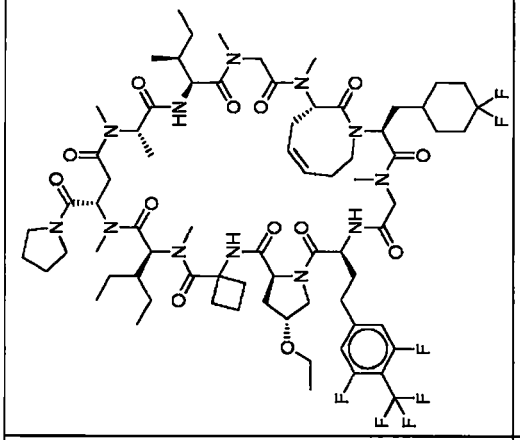
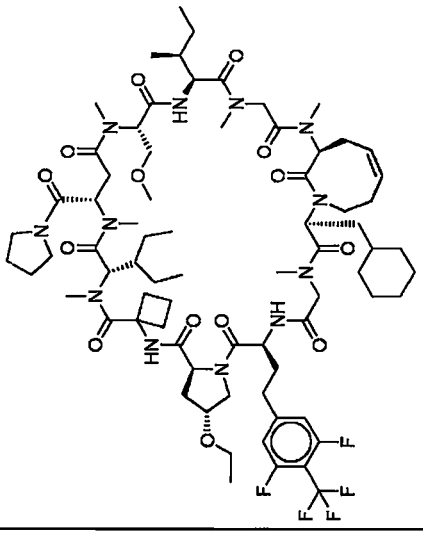
[3392]

	
PP1 429	PP1 431
	
PP1 428	PP1 430

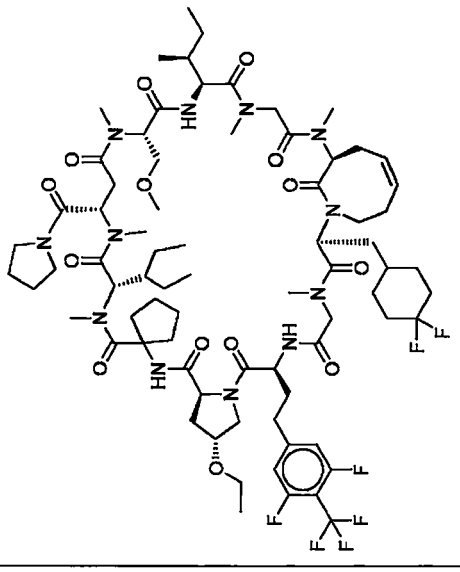
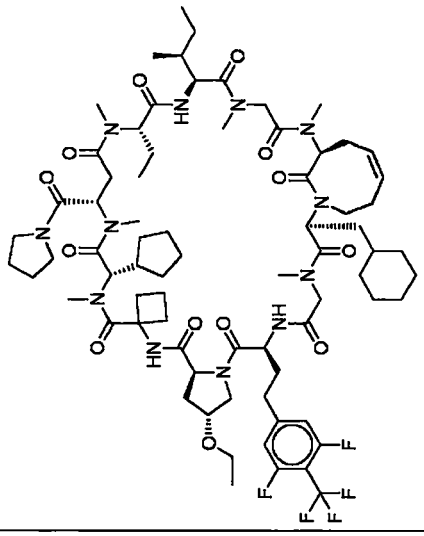
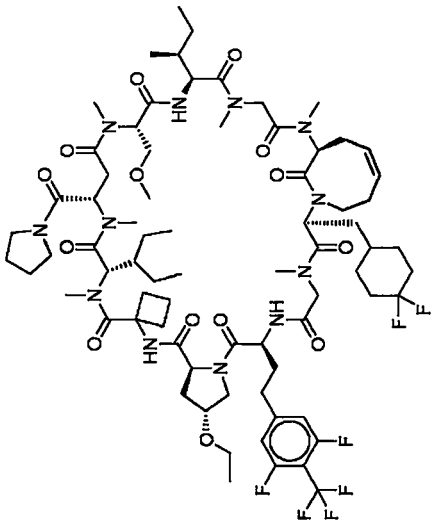
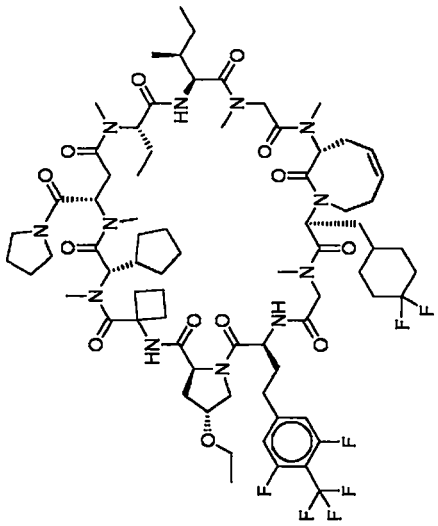
[3393]

	
PP1 433	PP1 435
	
PP1 432	PP1 434

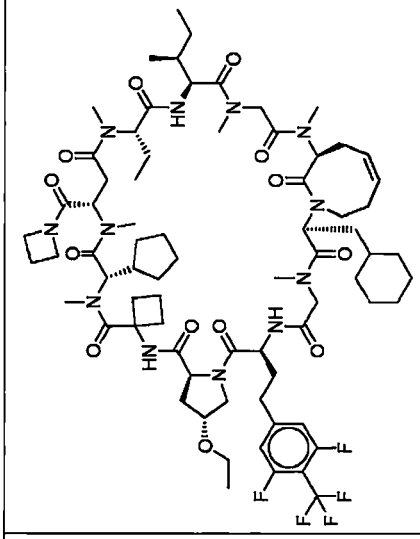
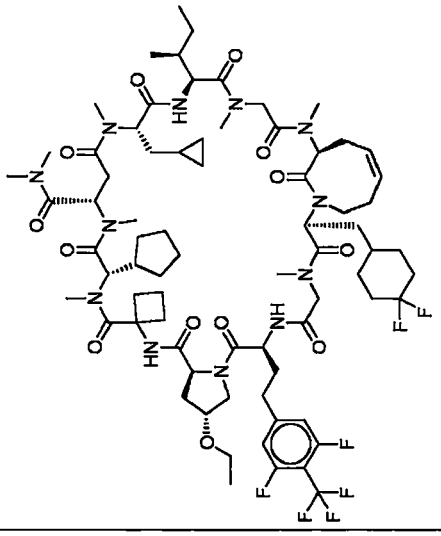
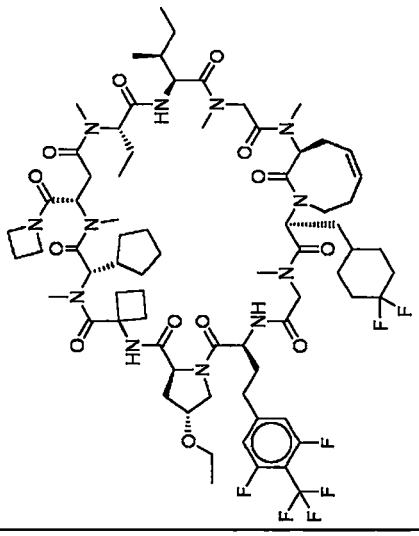
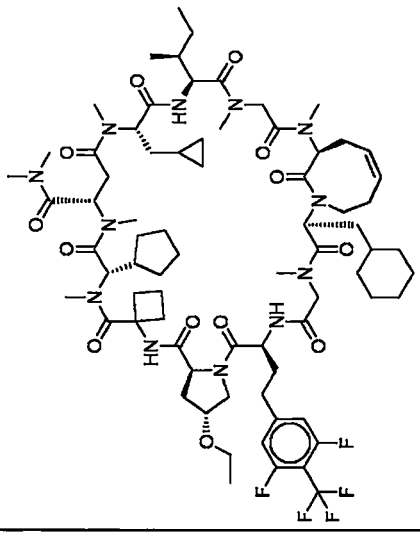
[3394]

	
PP1 437	PP1 439
	
PP1 436	PP1 438

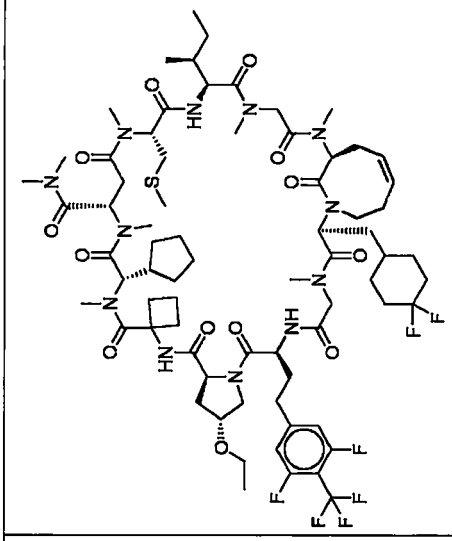
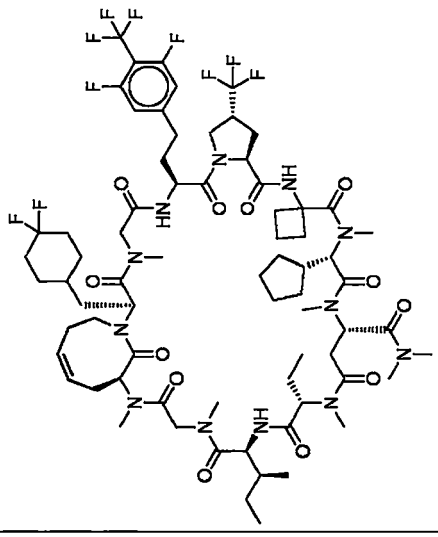
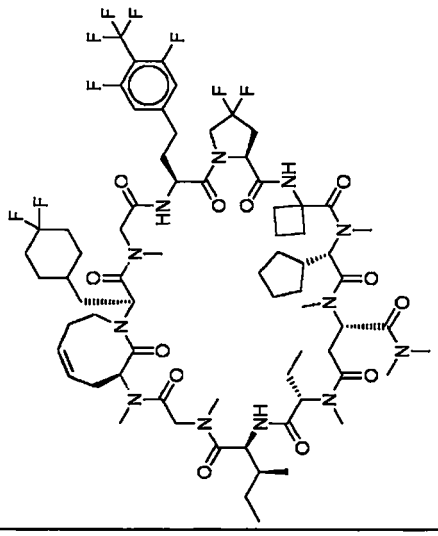
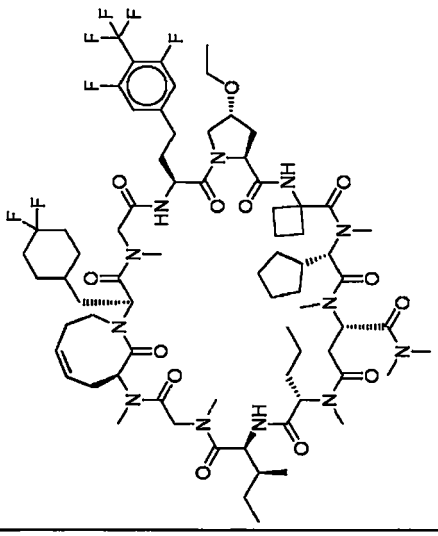
[3395]

 PP1 441	 PP1 443
 PP1 440	 PP1 442

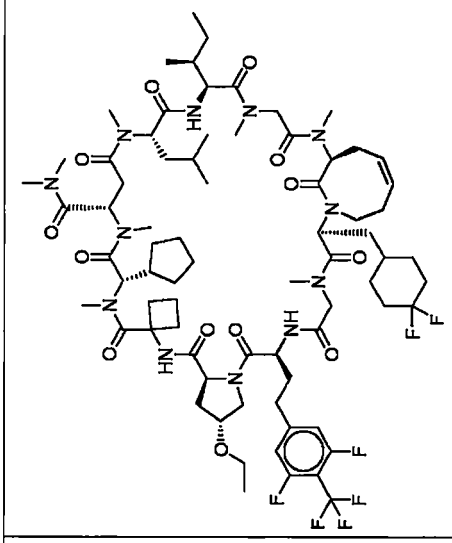
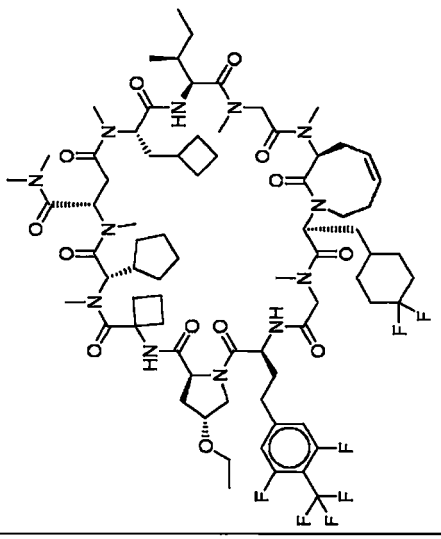
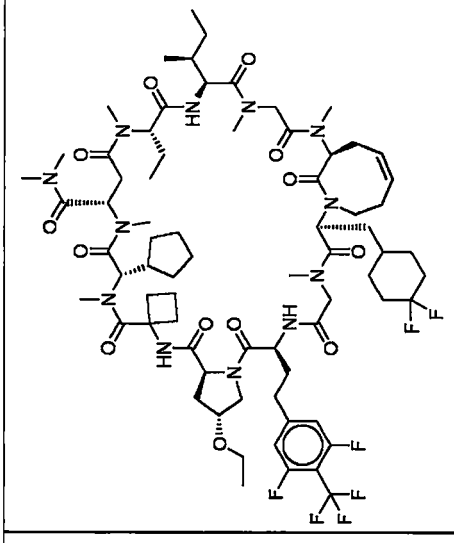
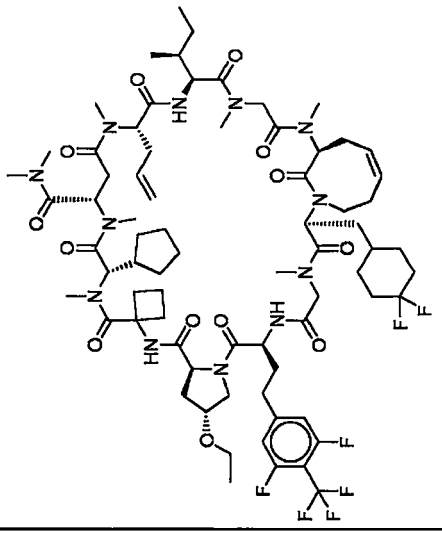
[3396]

	
PP1 445	PP1 447
	
PP1 444	PP1 446

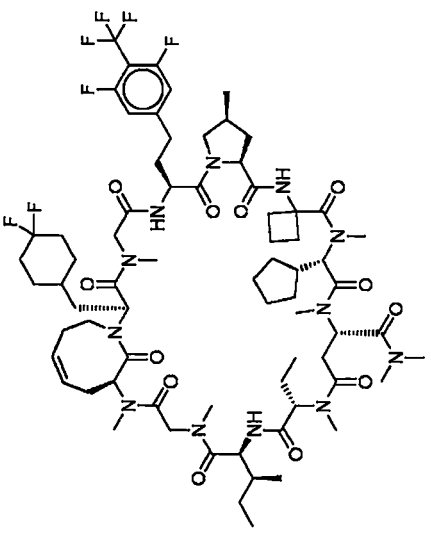
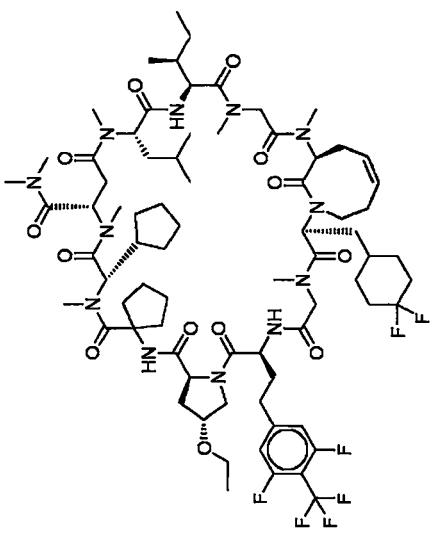
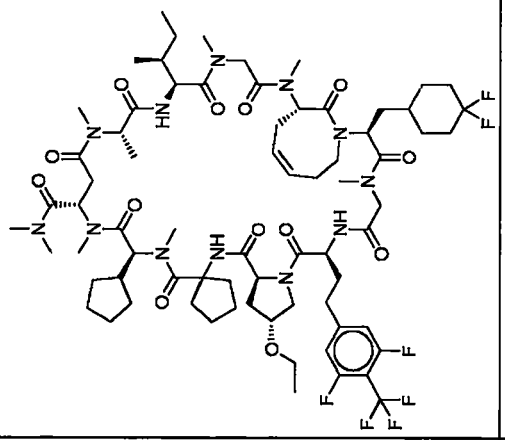
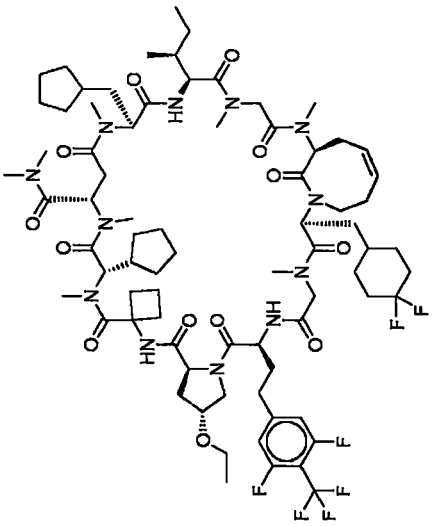
[3397]

 PP1 449	 PP1 451
 PP1 448	 PP1 450

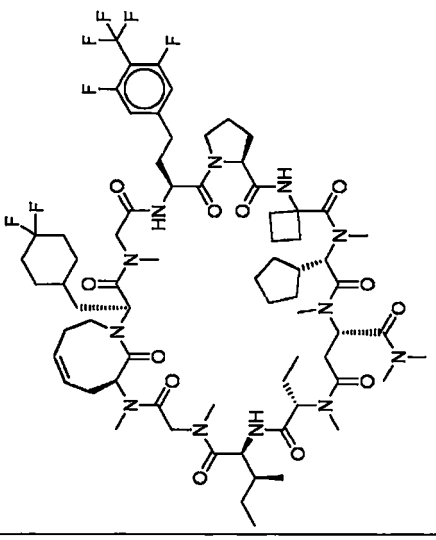
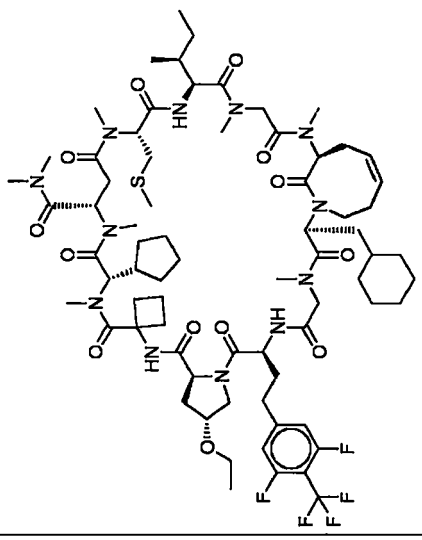
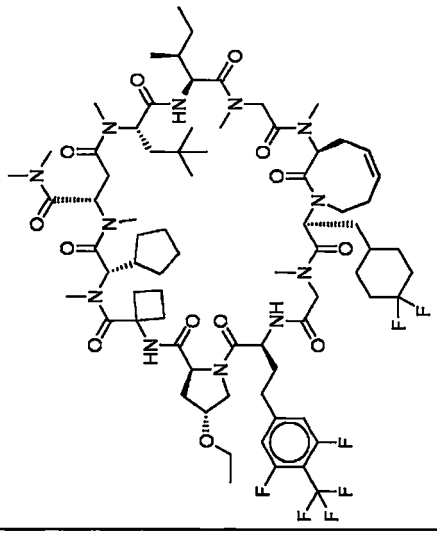
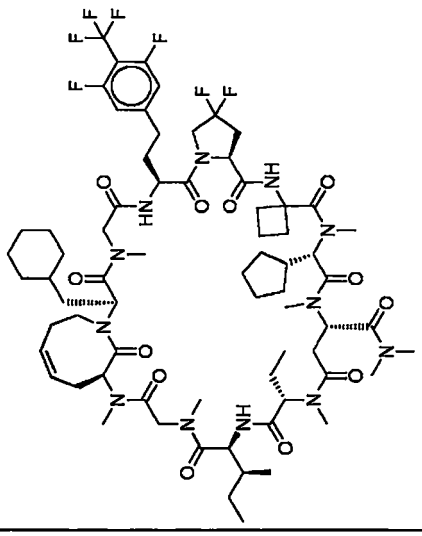
[3398]

 PP1 453	 PP1 455
 PP1 452	 PP1 454

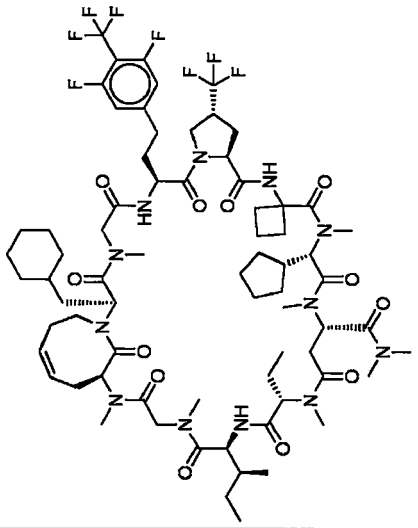
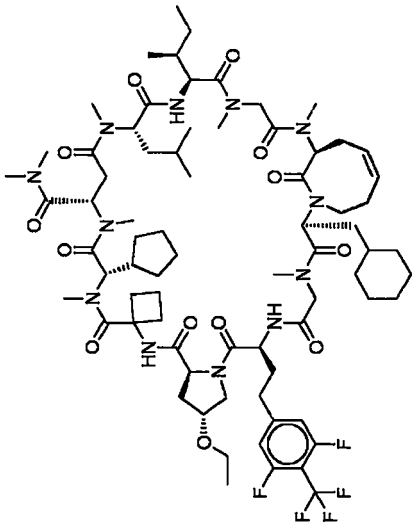
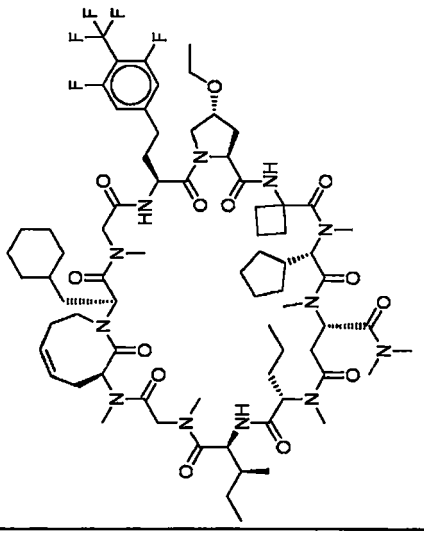
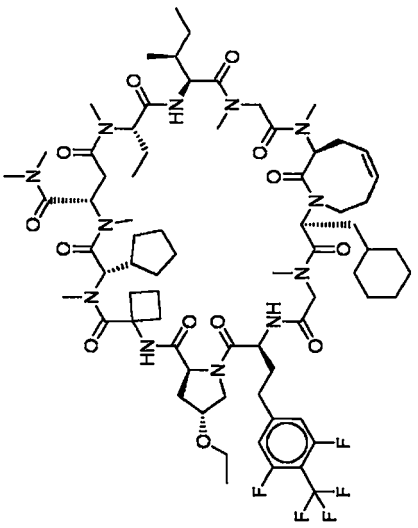
[3399]

	
PP1 457	PP1 459
	
PP1 456	PP1 458

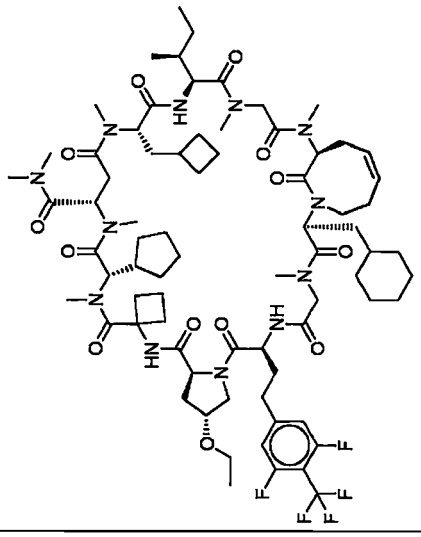
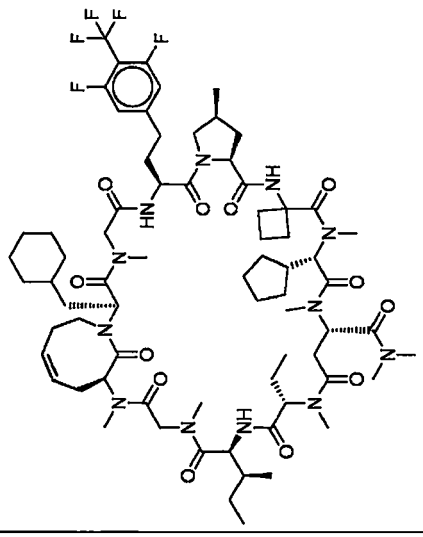
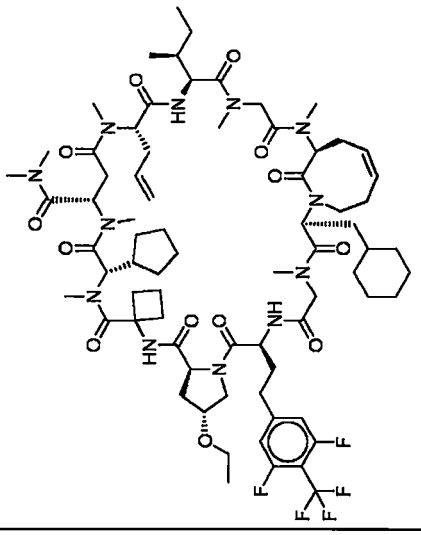
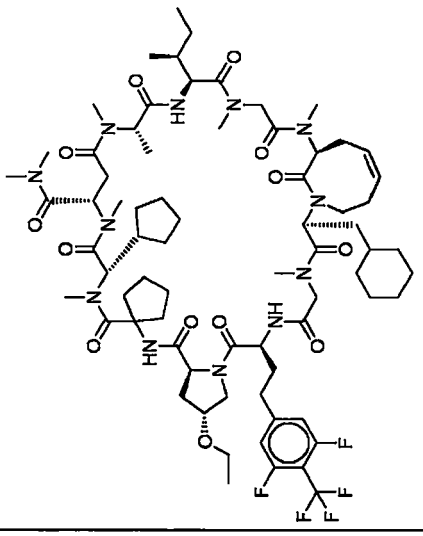
[3400]

	
PP1 461	PP1 463
	
PP1 460	PP1 462

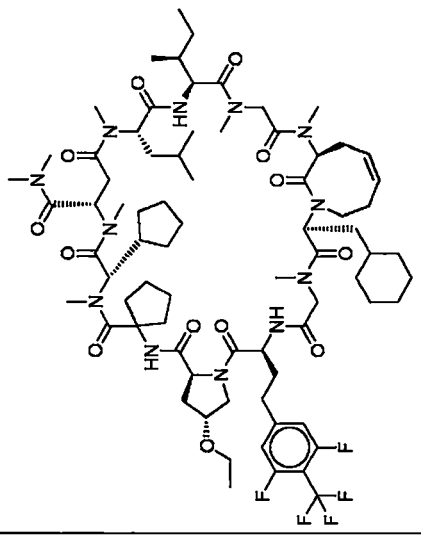
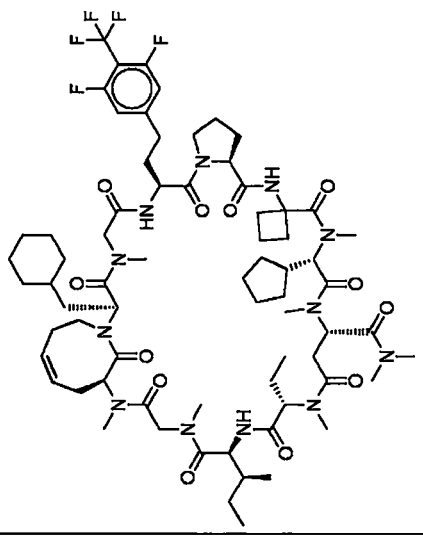
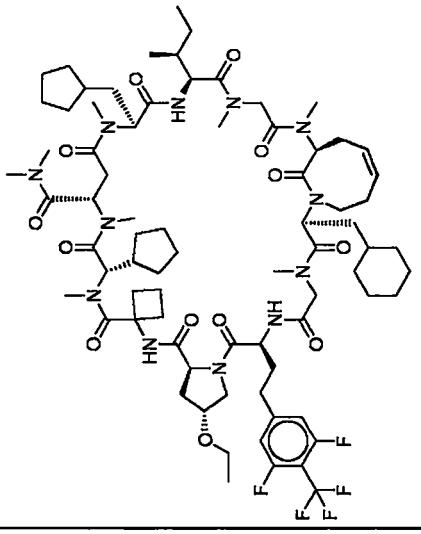
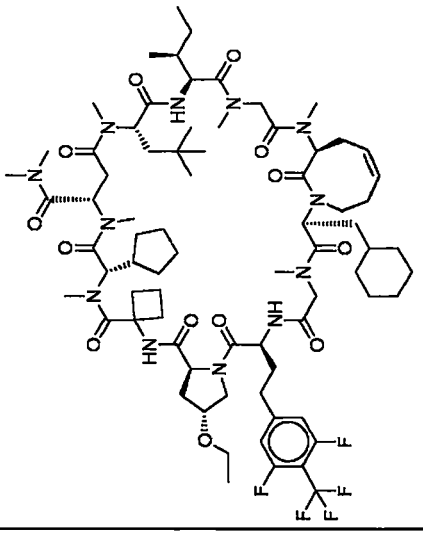
[3401]

	
PP1 465	PP1 467
	
PP1 464	PP1 466

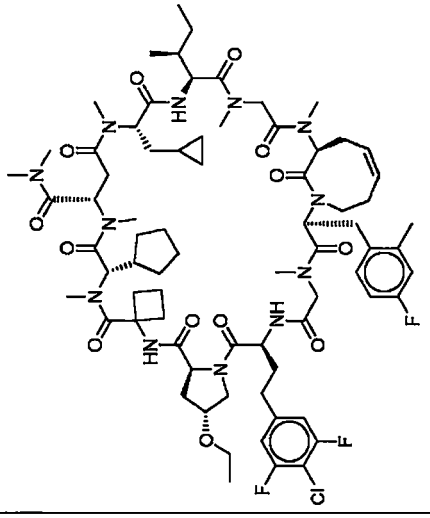
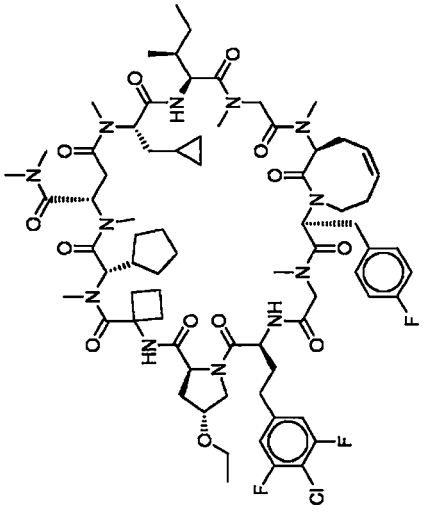
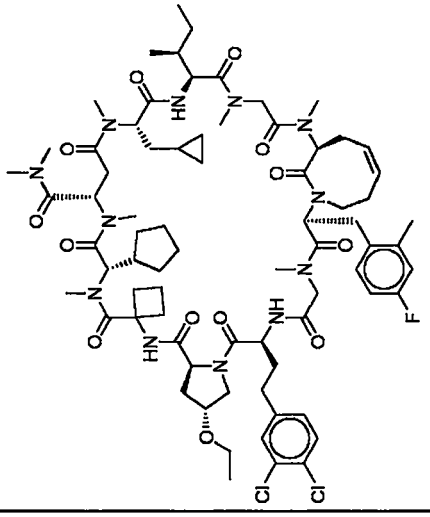
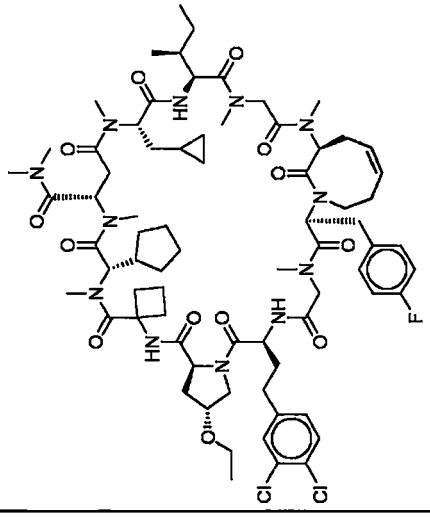
[3402]

	
PP1 469	PP1 471
	
PP1 468	PP1 470

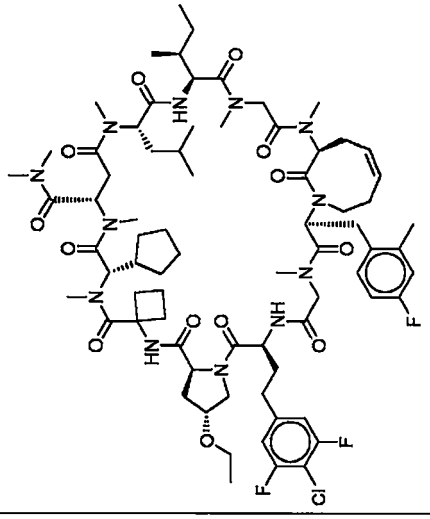
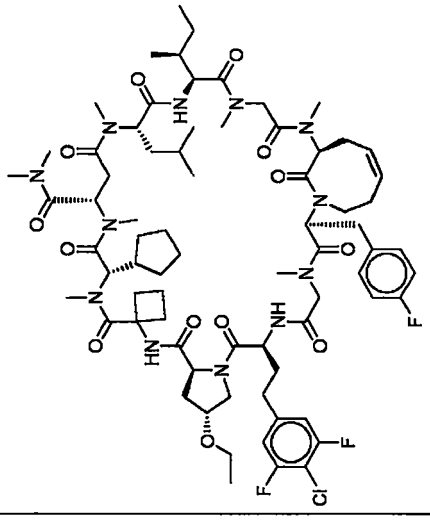
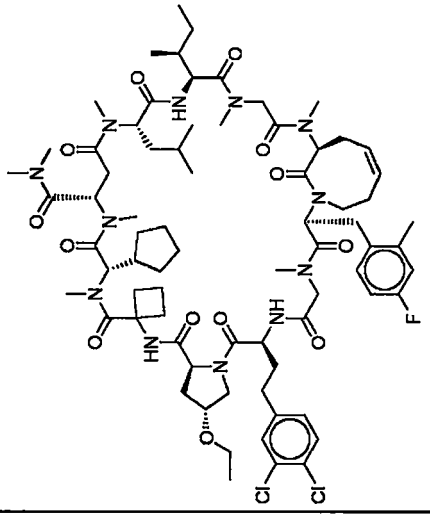
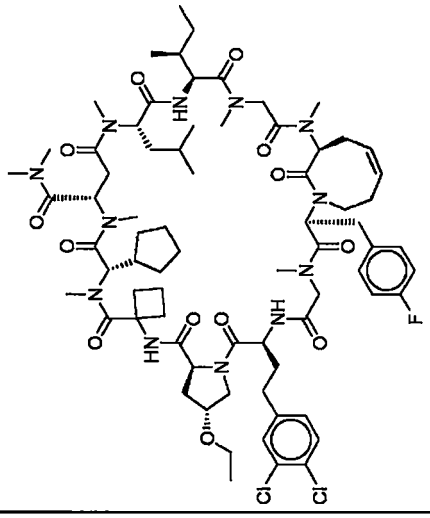
[3403]

	
PP1 473	PP1 475
	
PP1 472	PP1 474

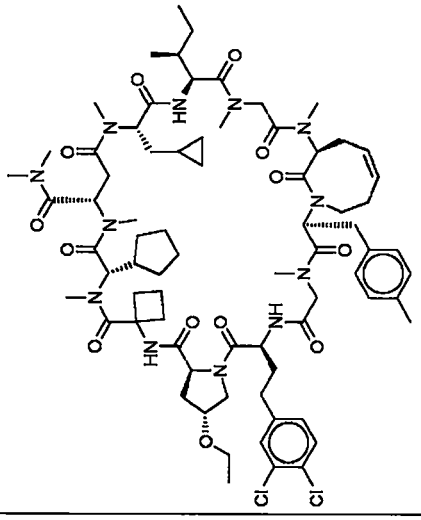
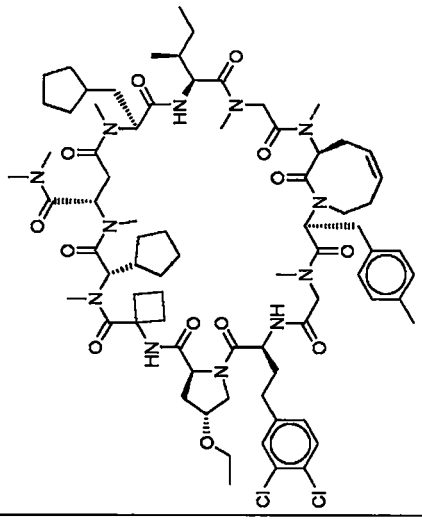
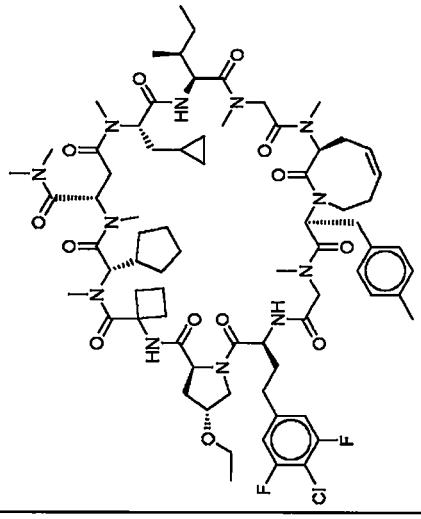
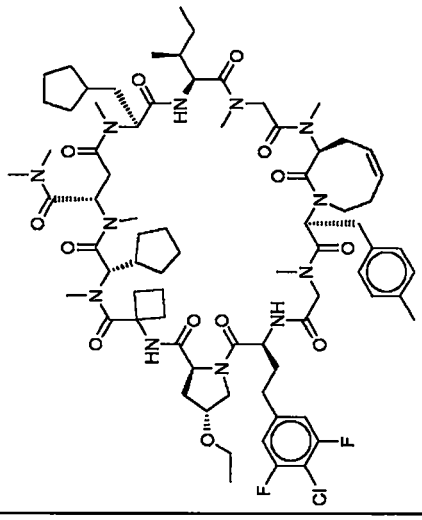
[3404]

 PP1 477	 PP1 479
 PP1 476	 PP1 478

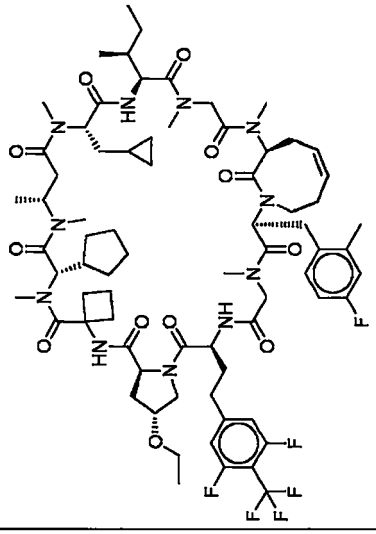
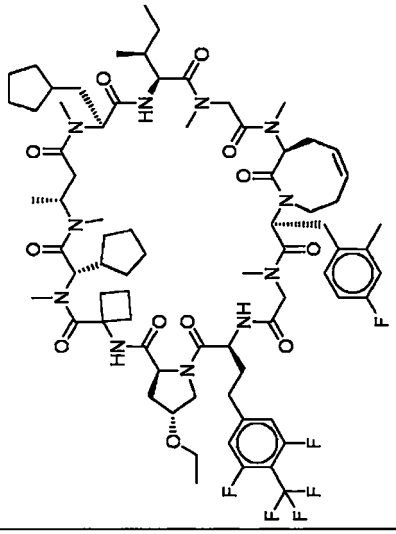
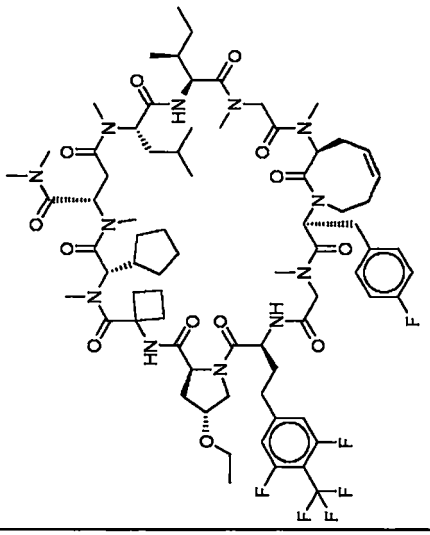
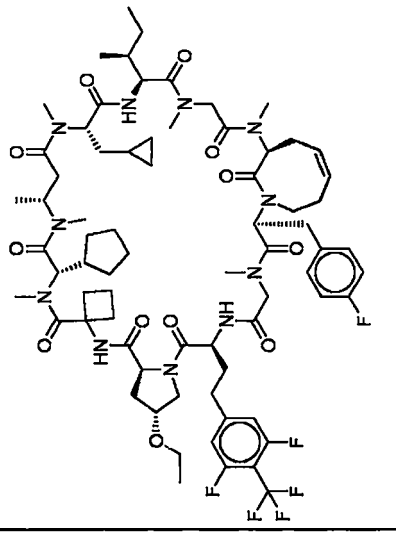
[3405]

 PP1 481	 PP1 483
 PP1 480	 PP1 482

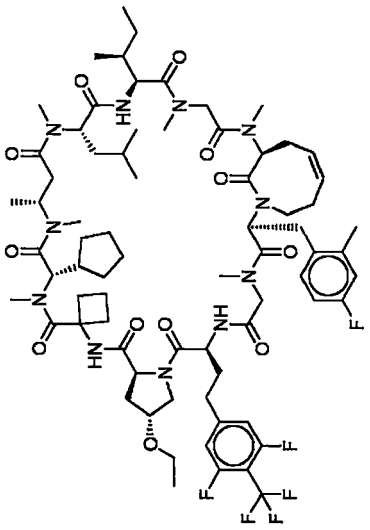
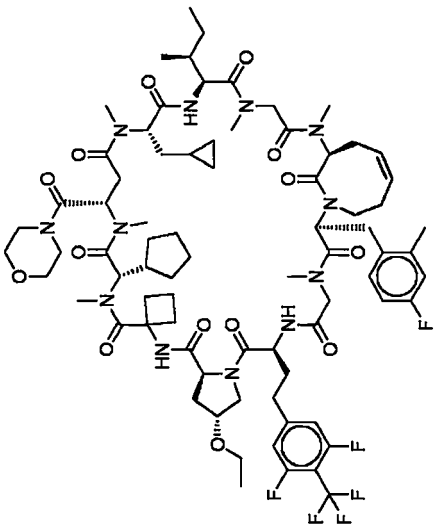
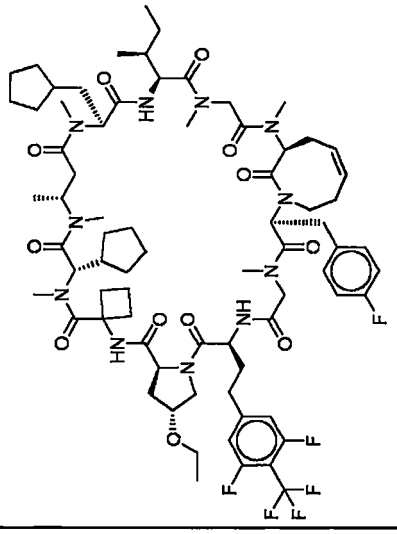
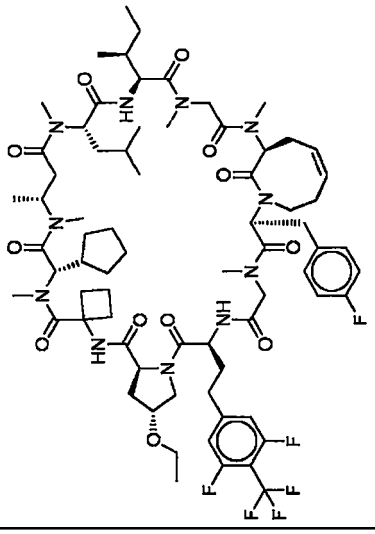
[3406]

	
PP1 485	PP1 487
	
PP1 484	PP1 486

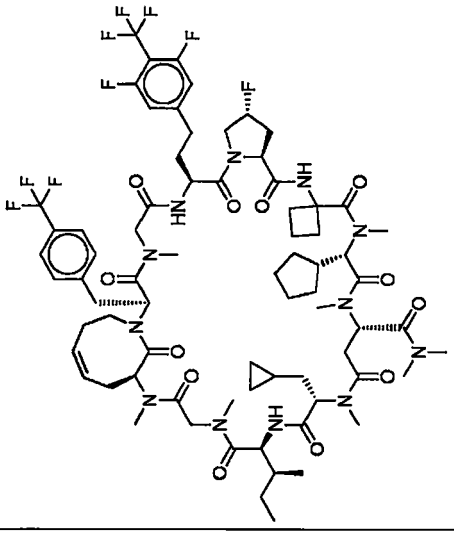
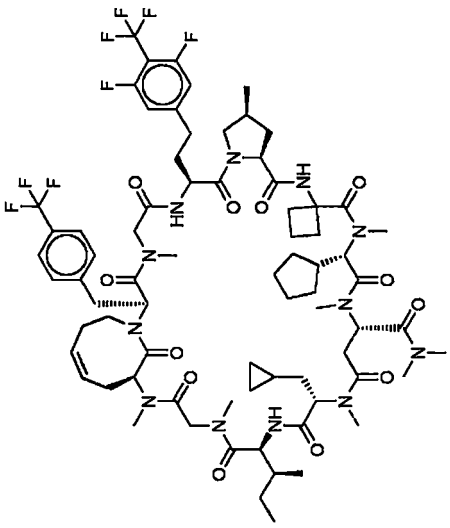
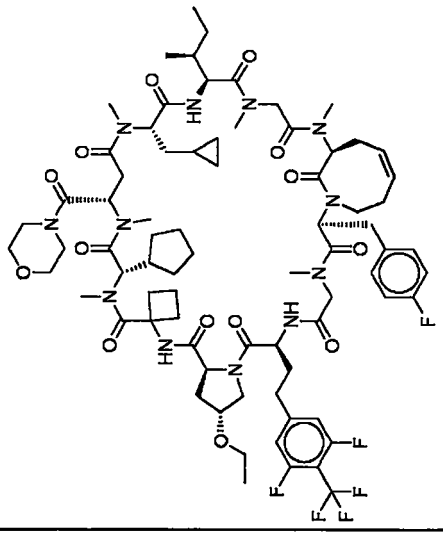
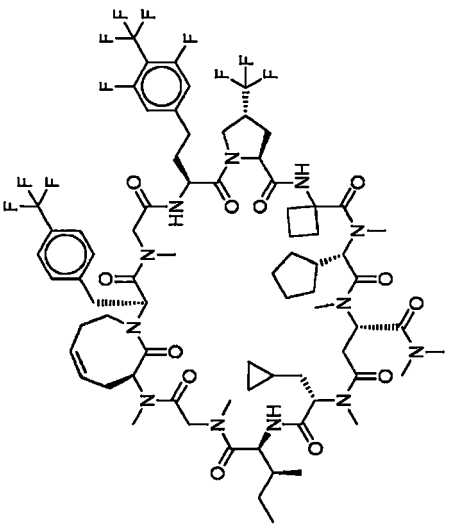
[3407]

	
PP1 489	PP1 491
	
PP1 488	PP1 490

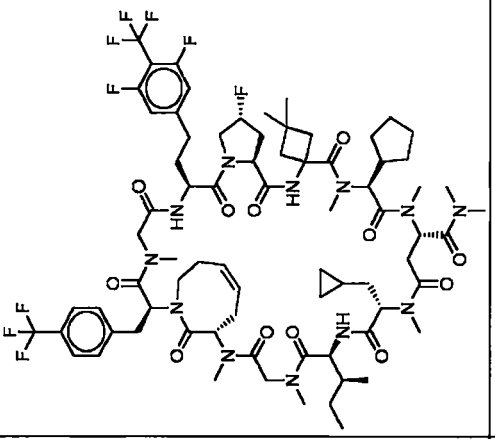
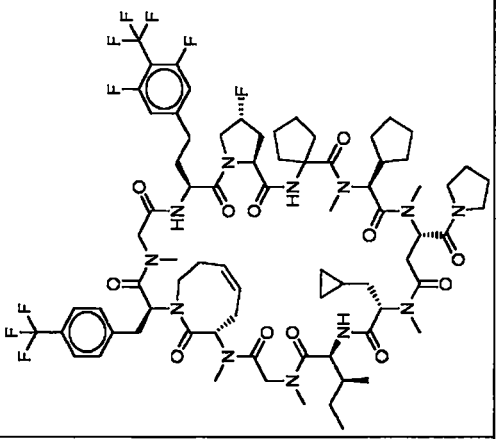
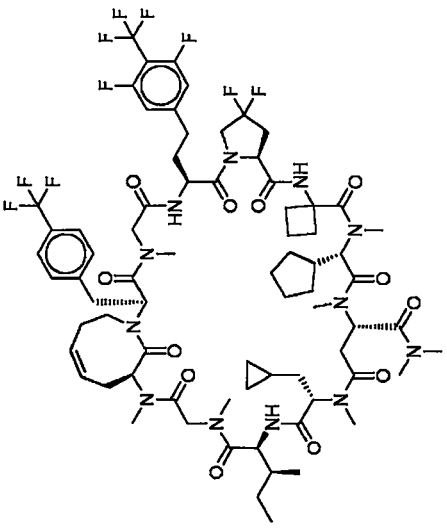
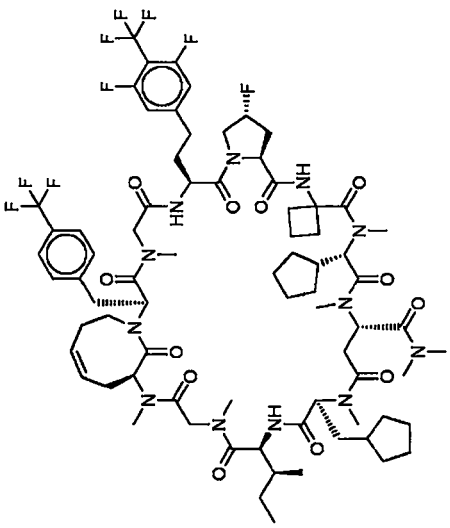
[3408]

 PP1 493	 PP1 495
 PP1 492	 PP1 494

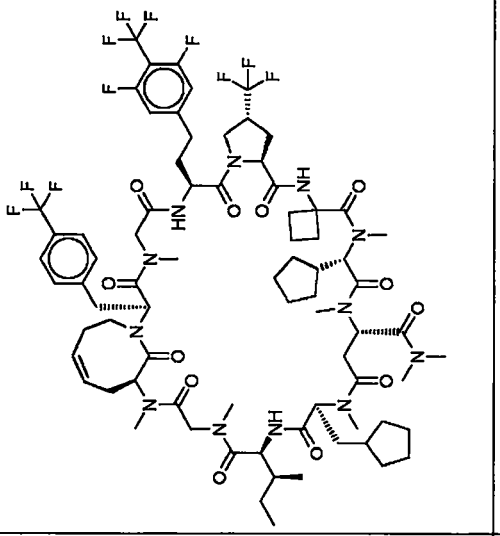
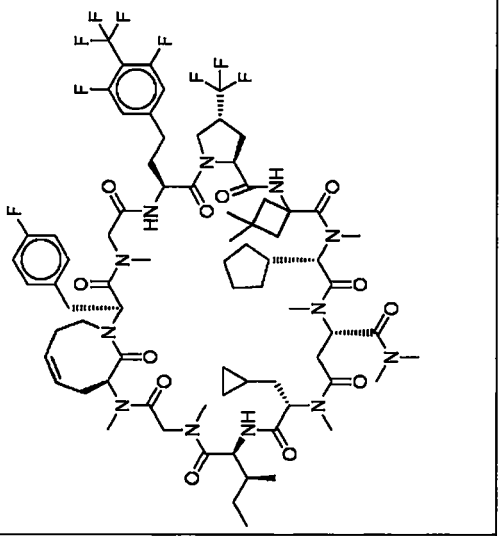
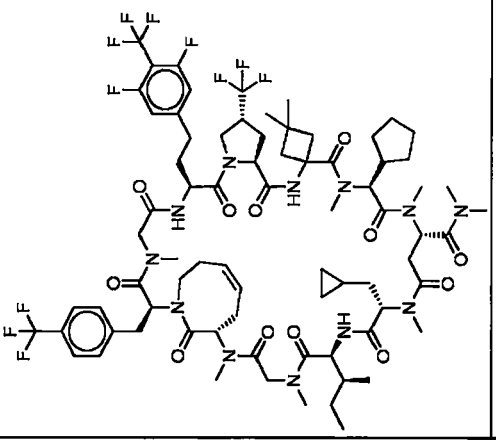
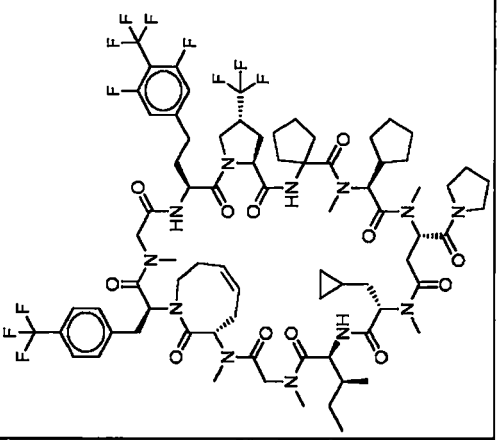
[3409]

 PP1 497	 PP1 499
 PP1 496	 PP1 498

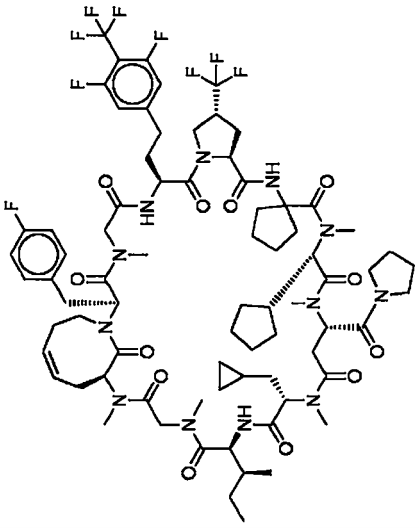
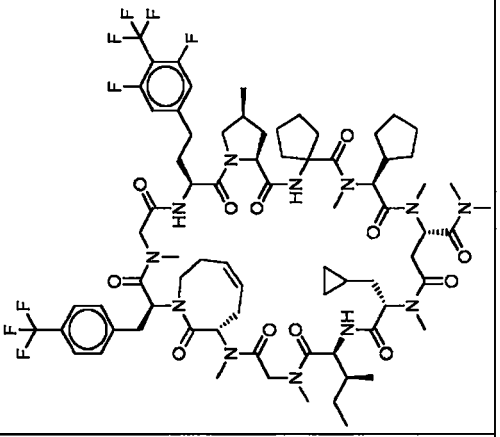
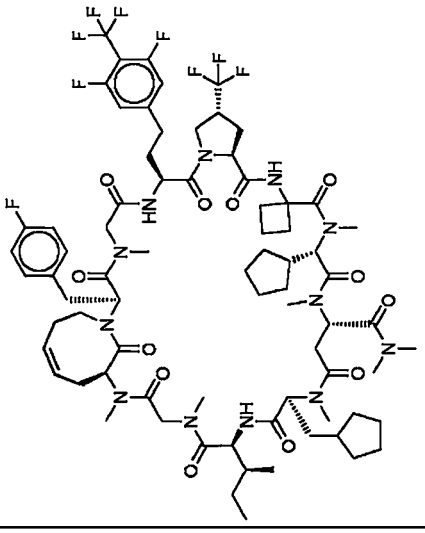
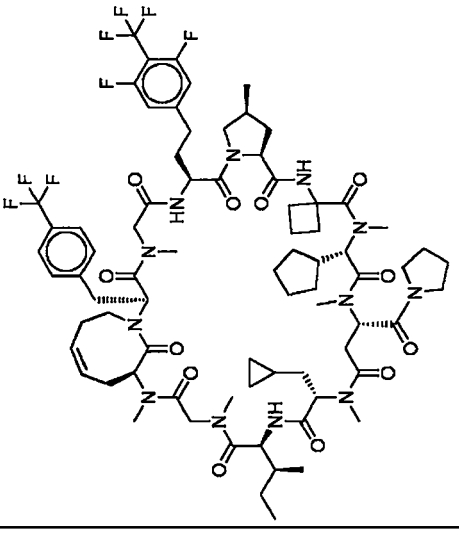
[3410]

	
PP1 501	PP1 503
	
PP1 500	PP1 502

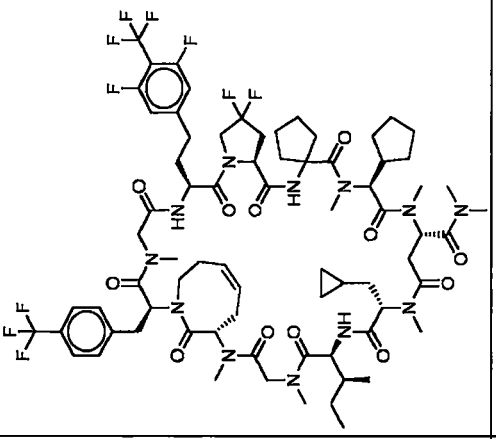
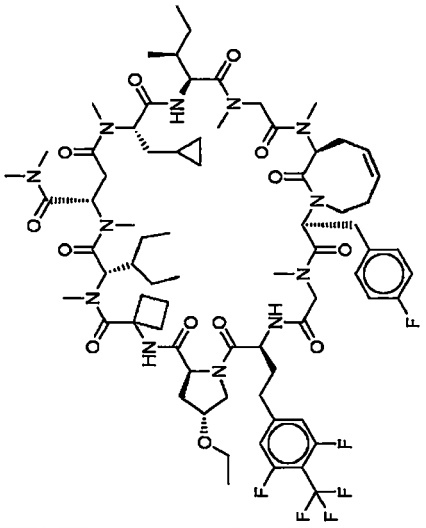
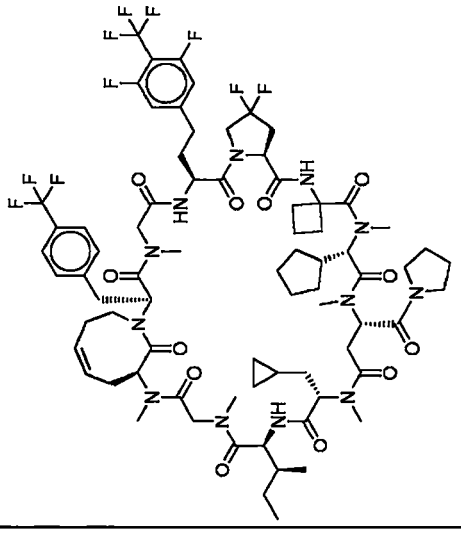
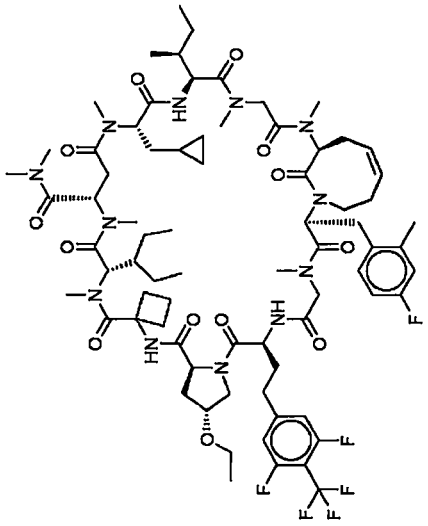
[3411]

	
PP1 505	PP1 507
	
PP1 504	PP1 506

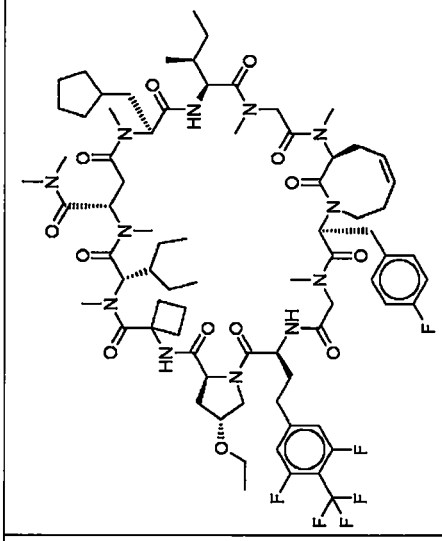
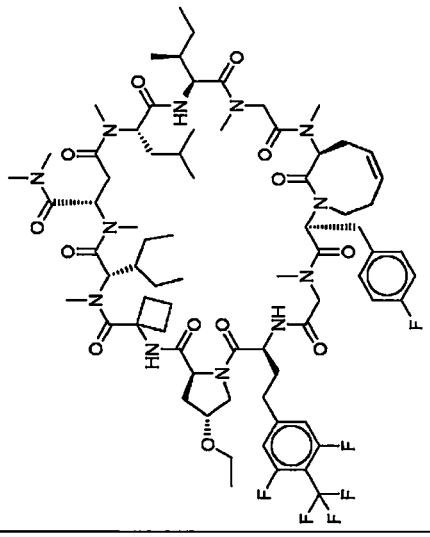
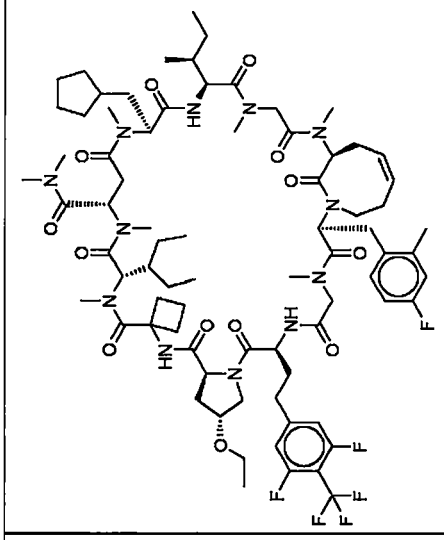
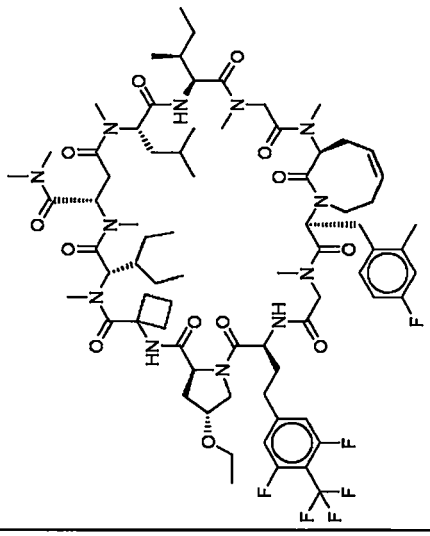
[3412]

	
PP1 509	PP1 511
	
PP1 508	PP1 510

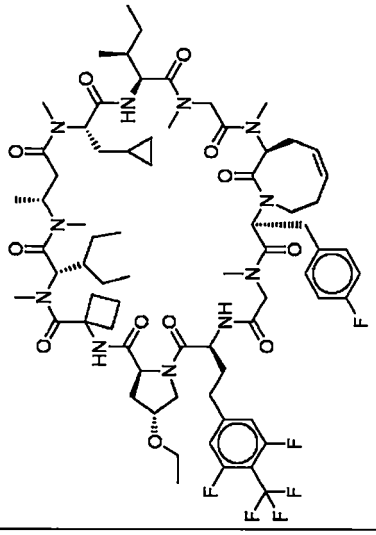
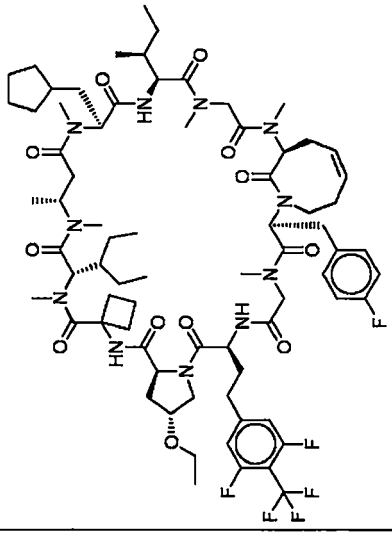
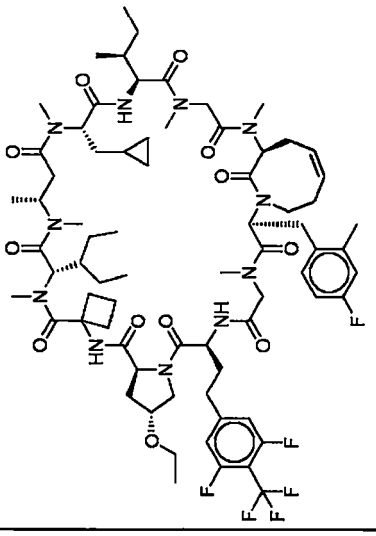
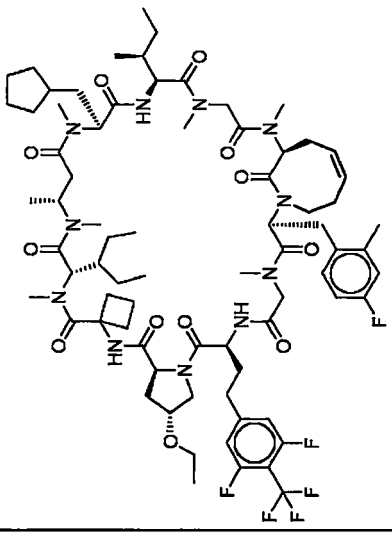
[3413]

 PP1 513	 PP1 515
 PP1 512	 PP1 514

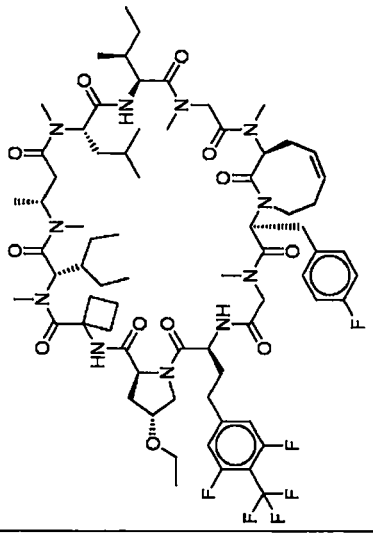
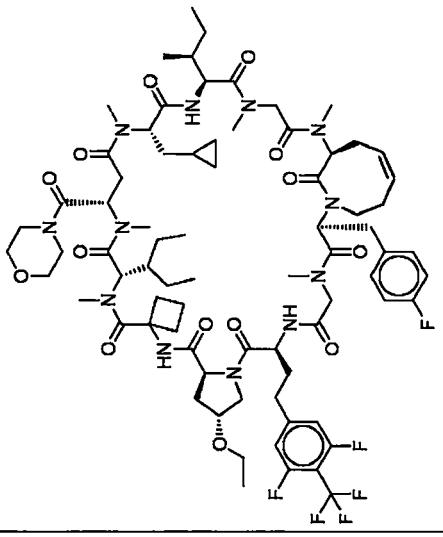
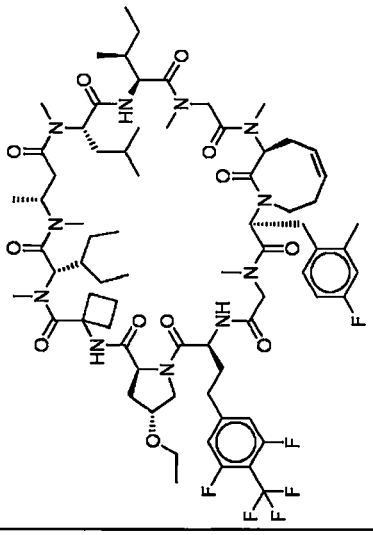
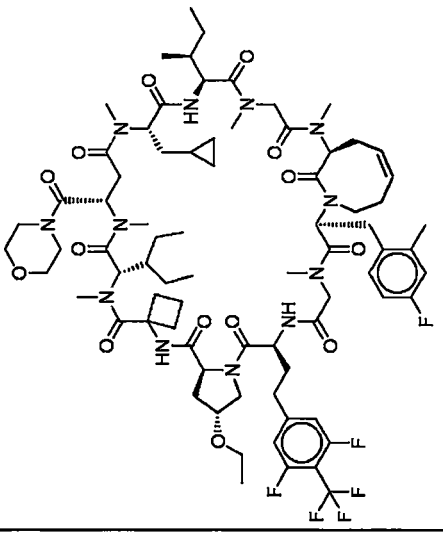
[3414]

 PP1 517	 PP1 519
 PP1 516	 PP1 518

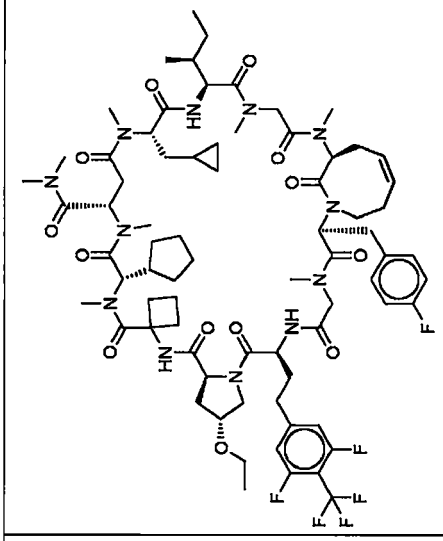
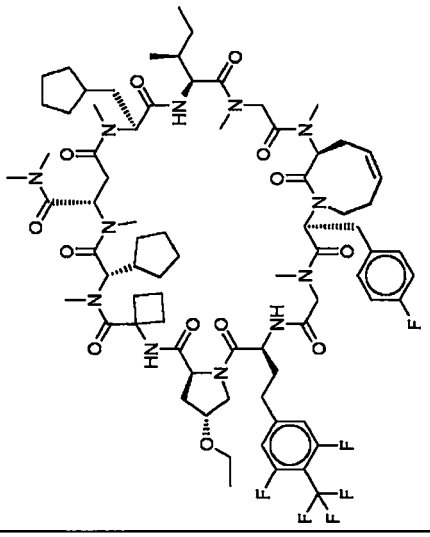
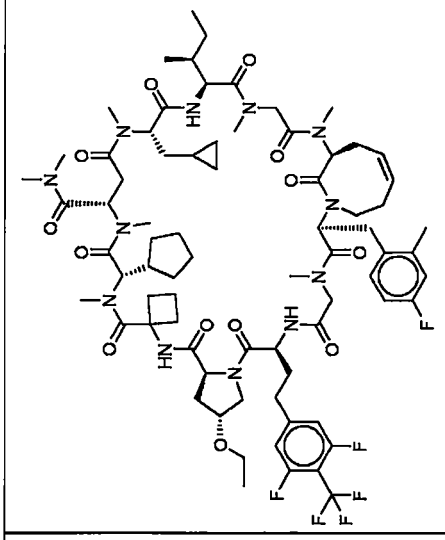
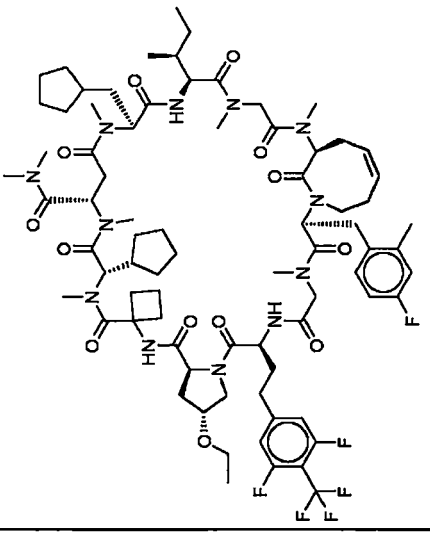
[3415]

 PP1 521	 PP1 523
 PP1 520	 PP1 522

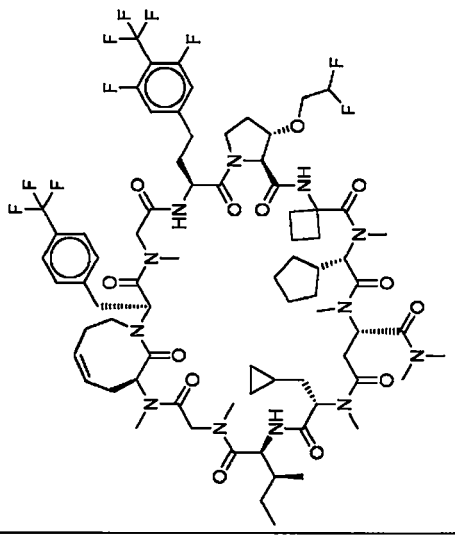
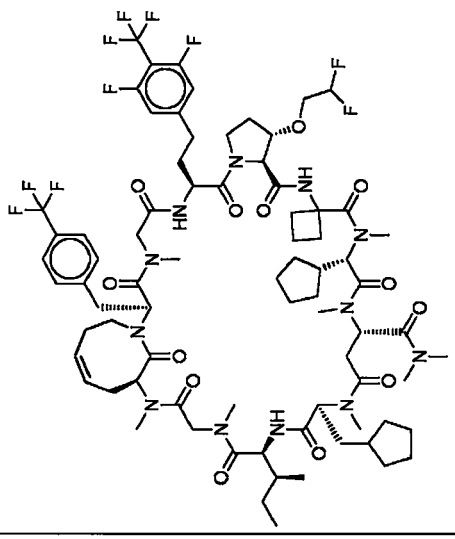
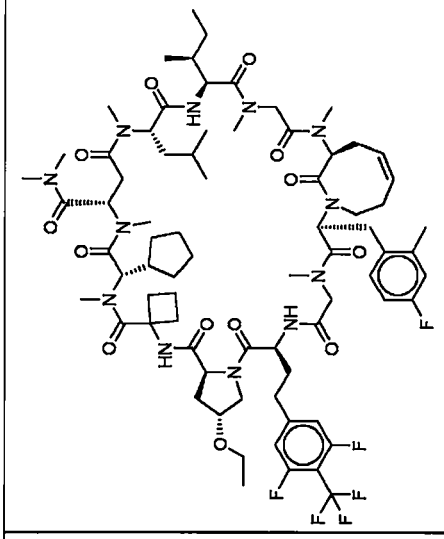
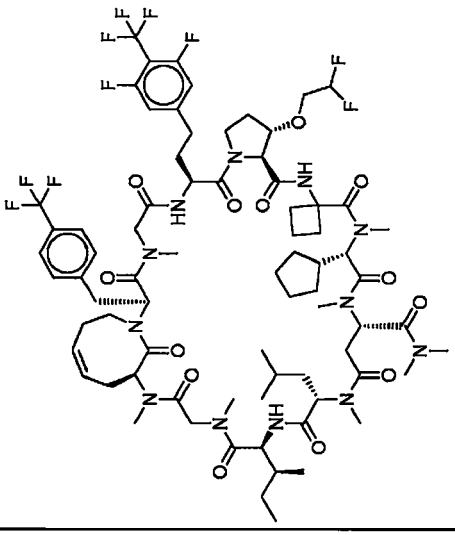
[3416]

 PP1 525	 PP1 527
 PP1 524	 PP1 526

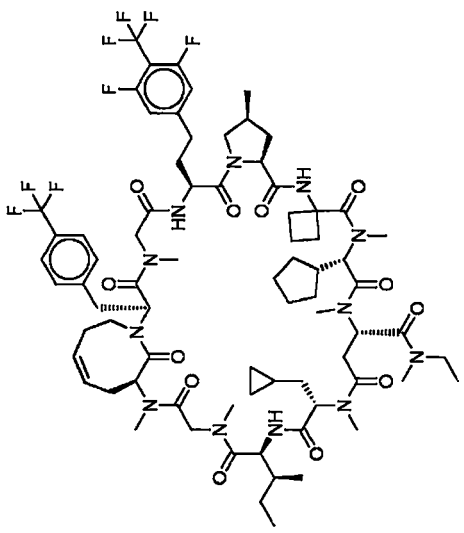
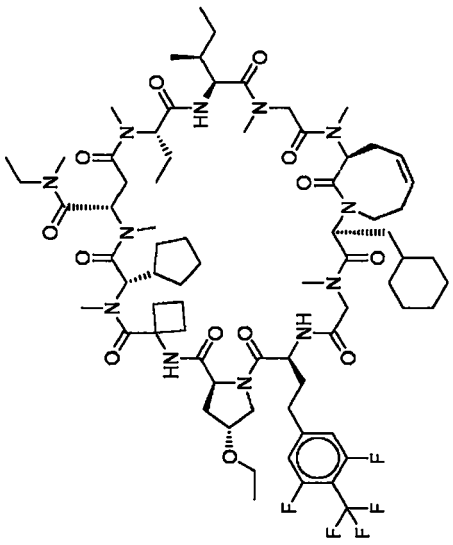
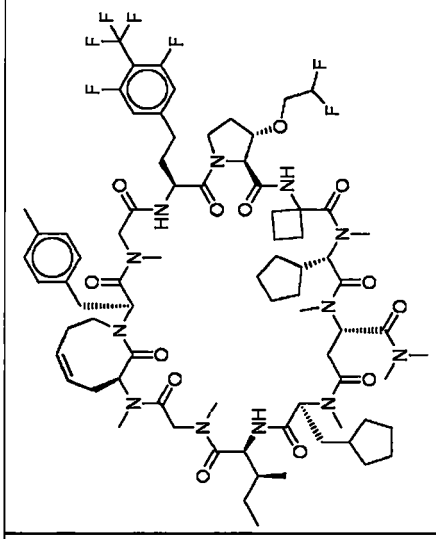
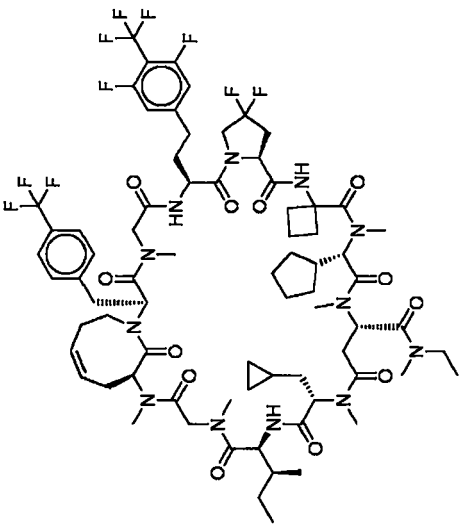
[3417]

	
PP1 529	PP1 531
	
PP1 528	PP1 530

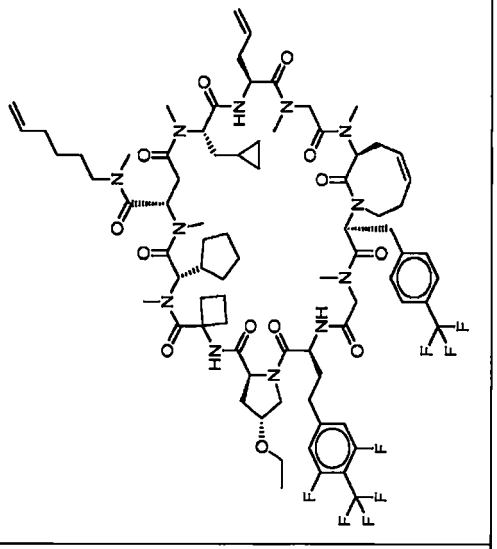
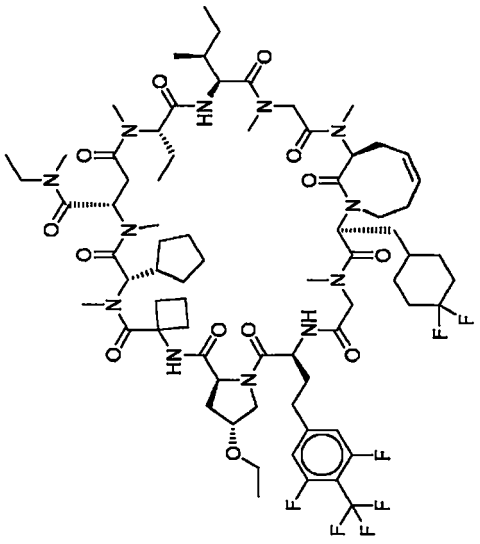
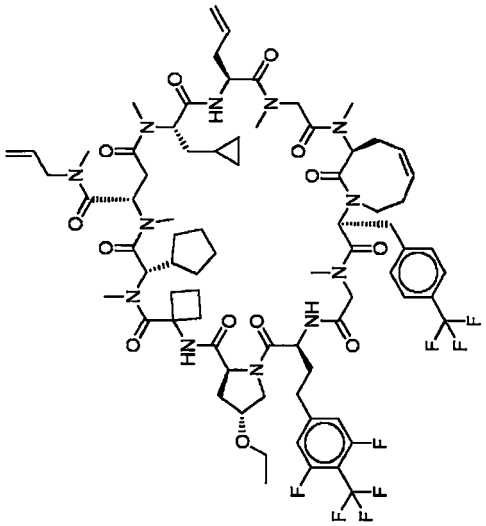
[3418]

	
PP1 533	PP1 535
	
PP1 532	PP1 534

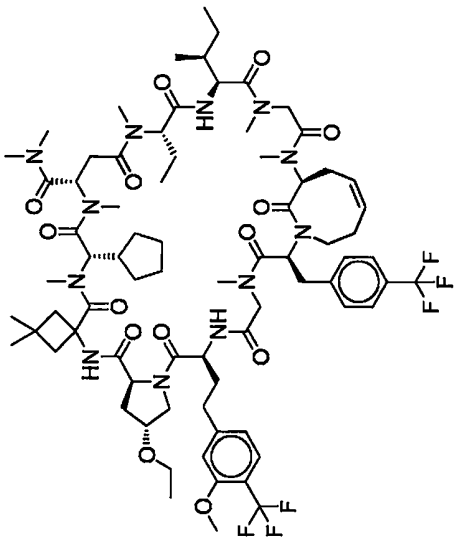
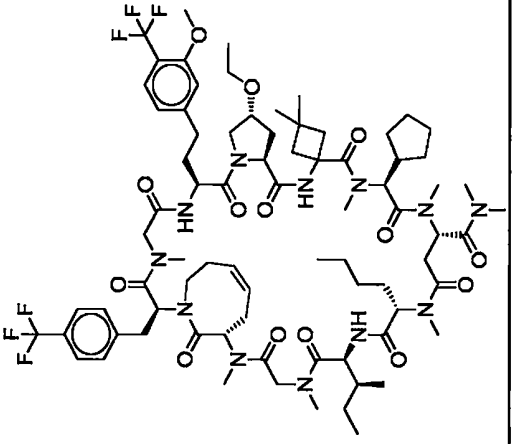
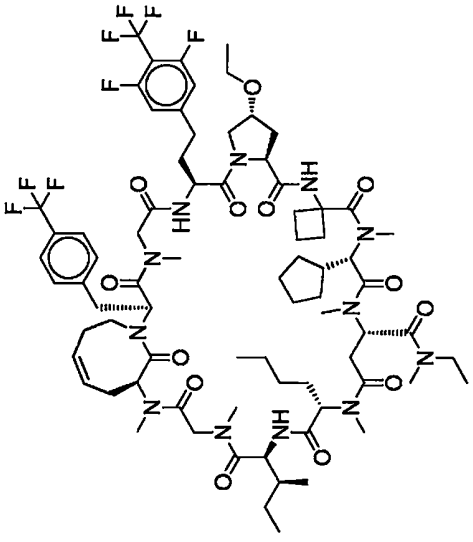
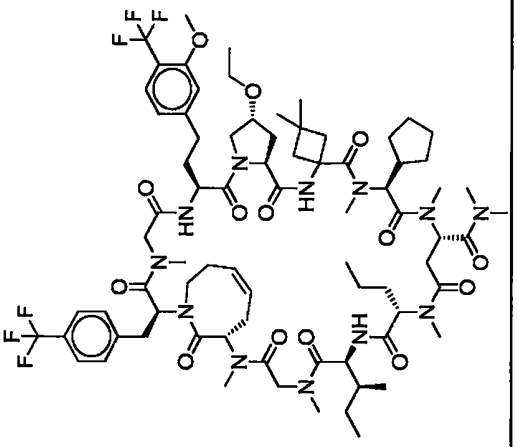
[3419]

	
PP1 537	PP1 552
	
PP1 536	PP1 538

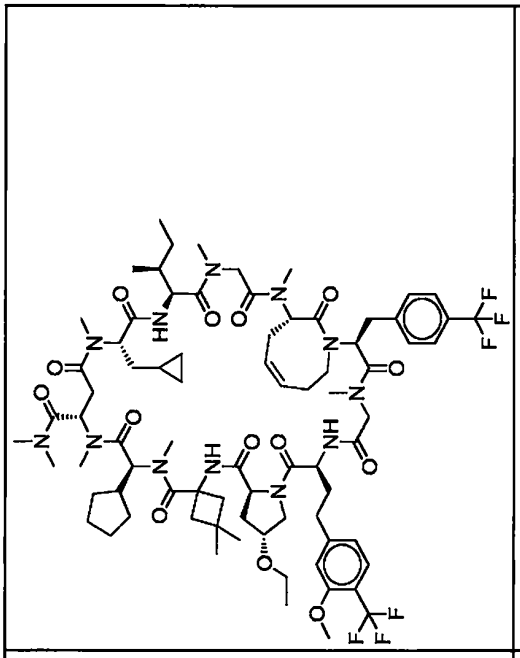
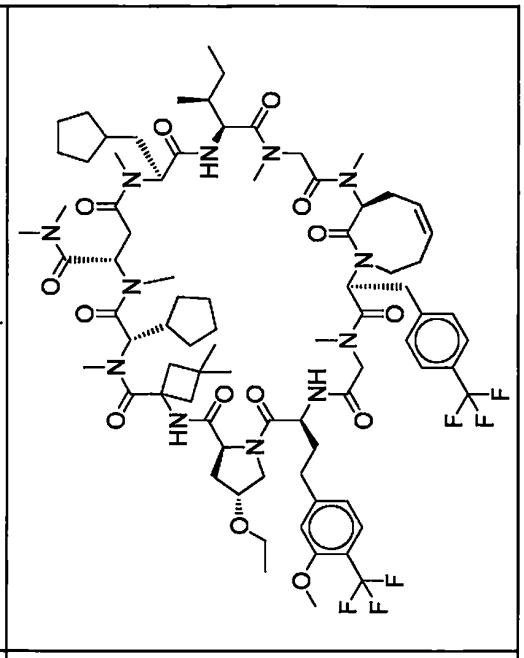
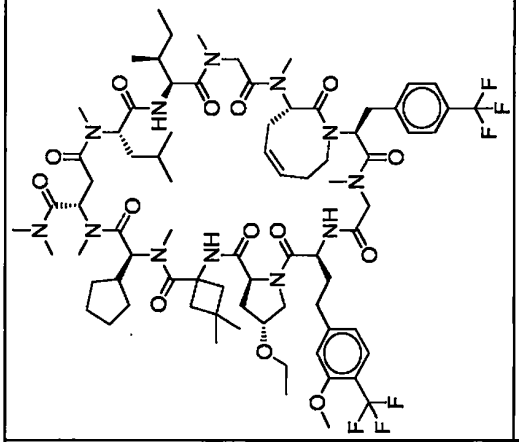
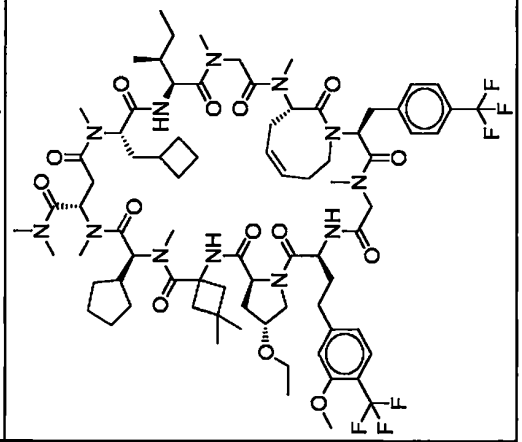
[3420]

	
PP1 554	
	
PP1 553	PP1 557

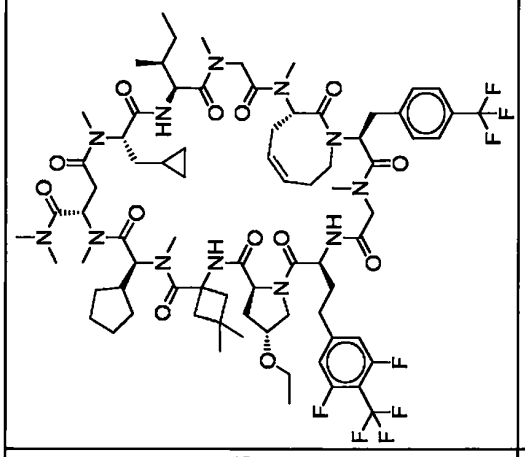
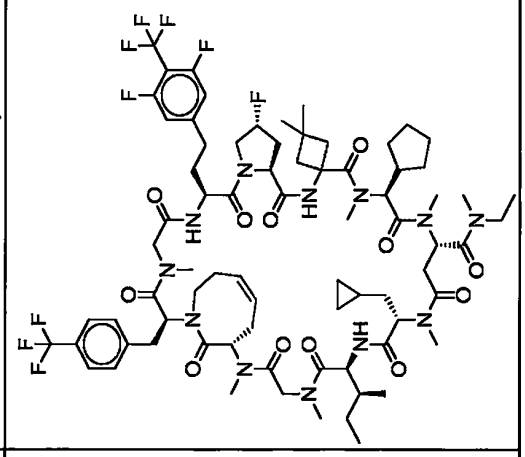
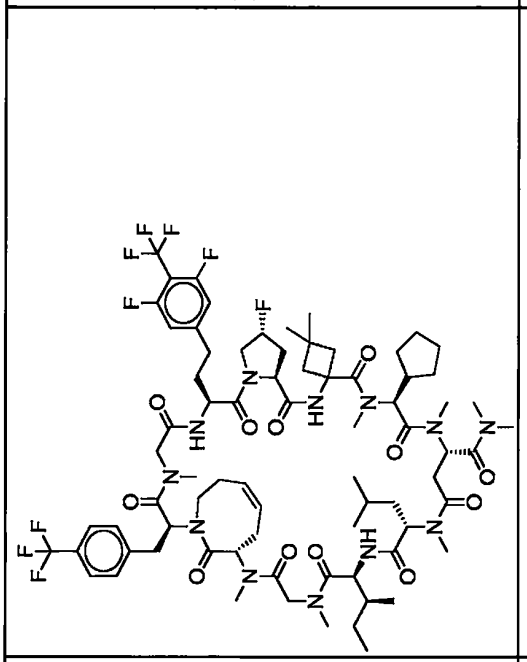
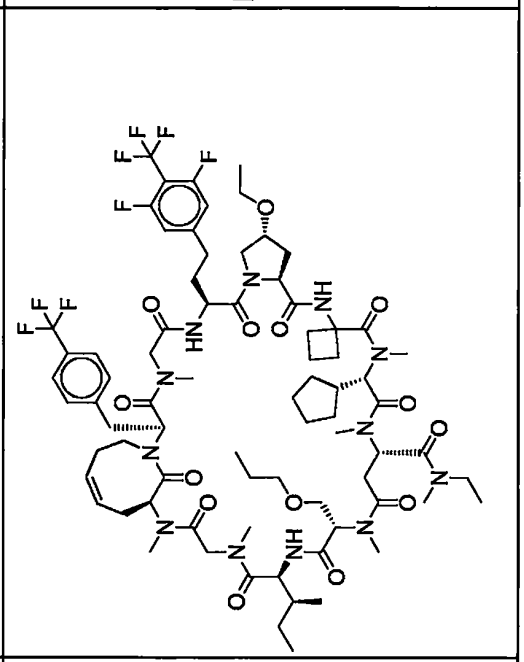
[3421]

	
PP1559	PP1561
	
PP1558	PP1560

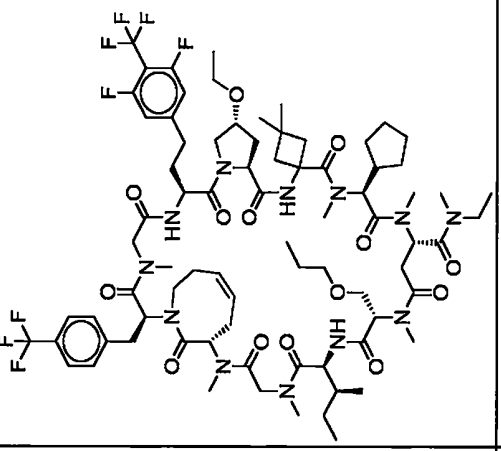
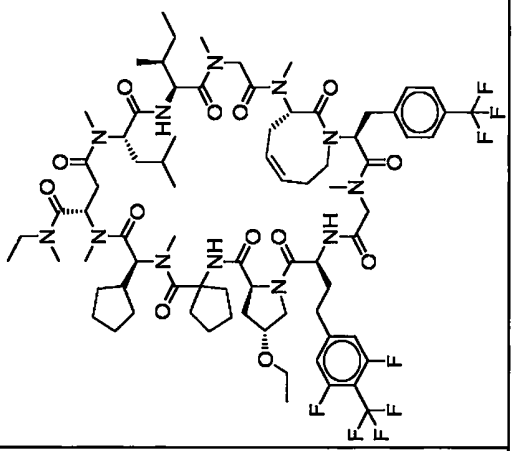
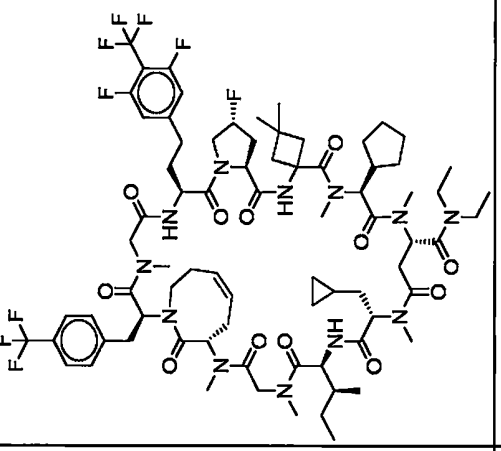
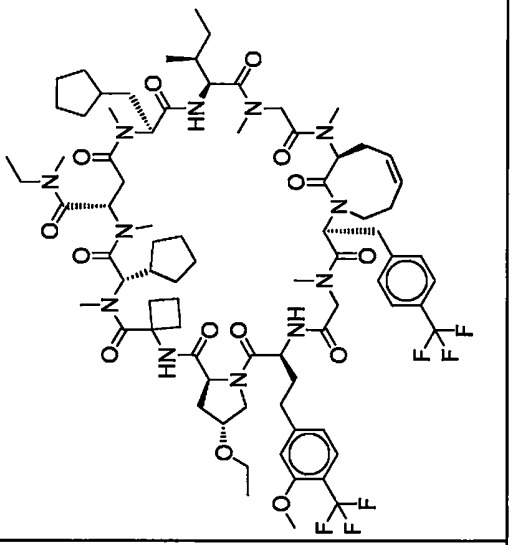
[3422]

	
PP1563	PP1565
	
PP1562	PP1564

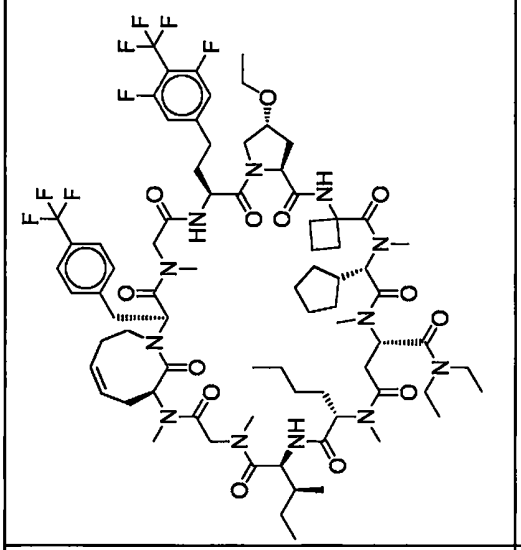
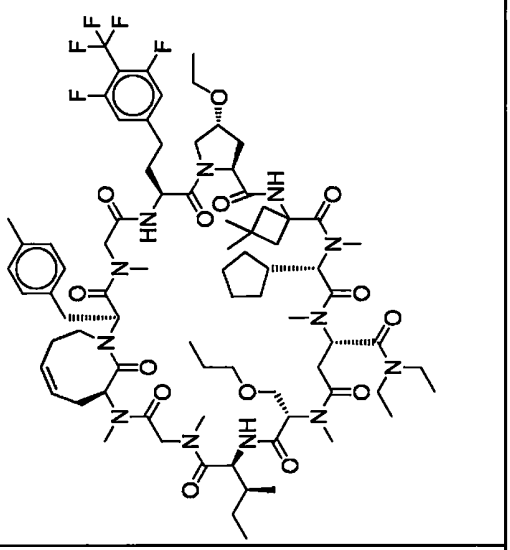
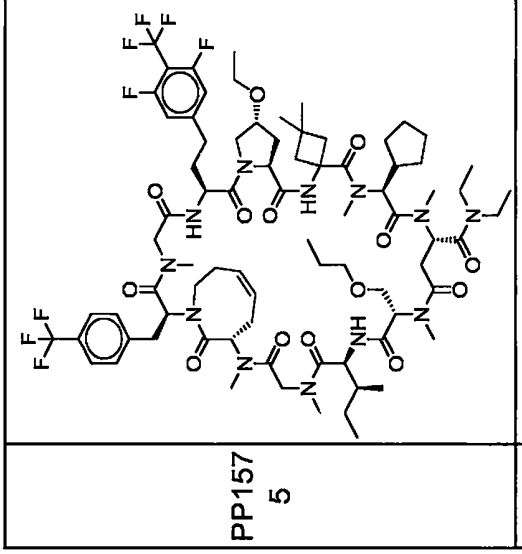
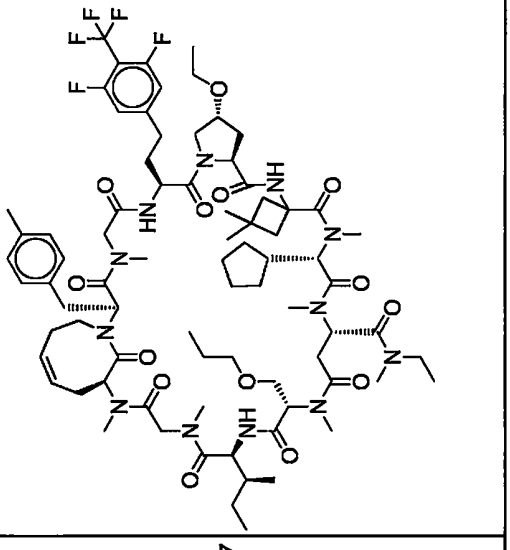
[3423]

	
PP1568	PP1570
	
PP1566	PP1569

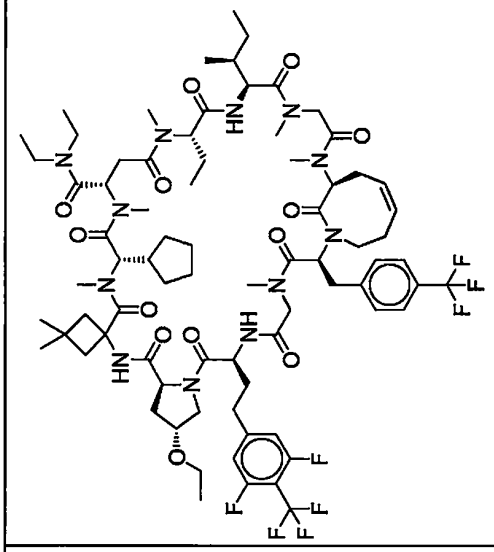
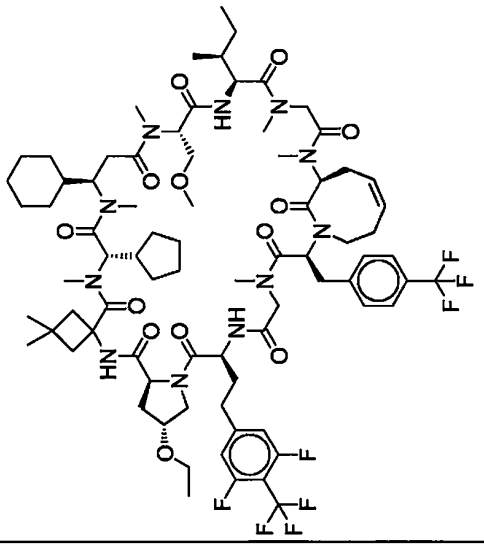
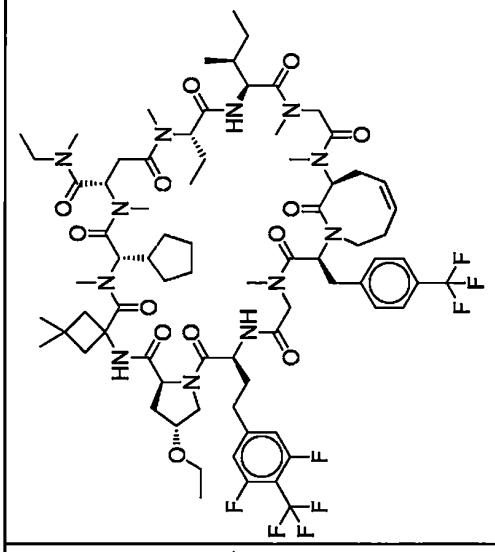
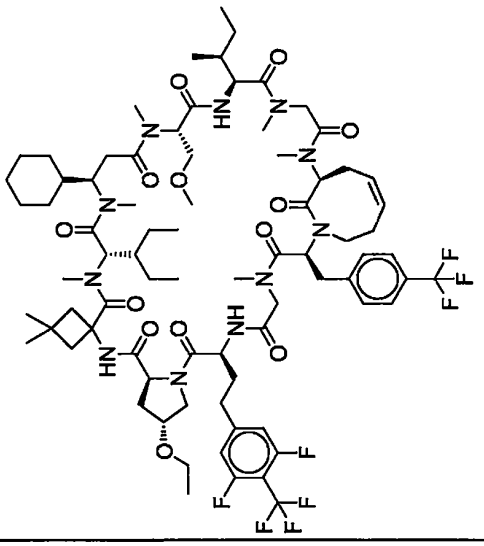
[3424]

 PP157 2	 PP157 4
 PP157 1	 PP157 3

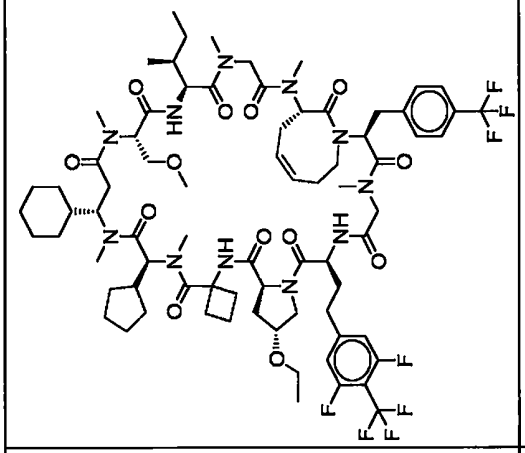
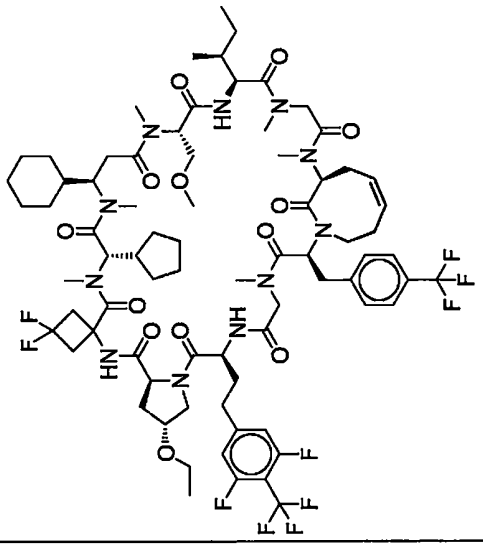
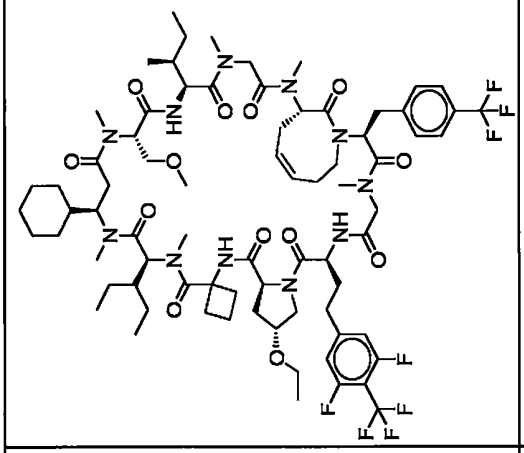
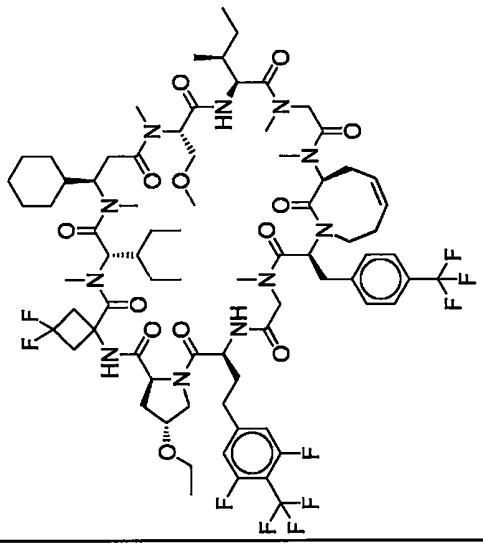
[3425]

 PP157 6	 PP157 8
 PP157 5	 PP157 7

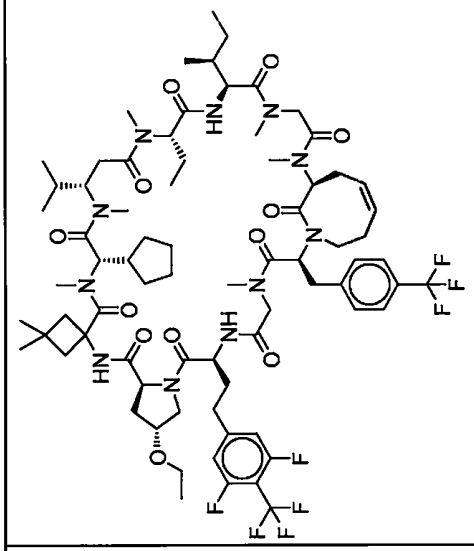
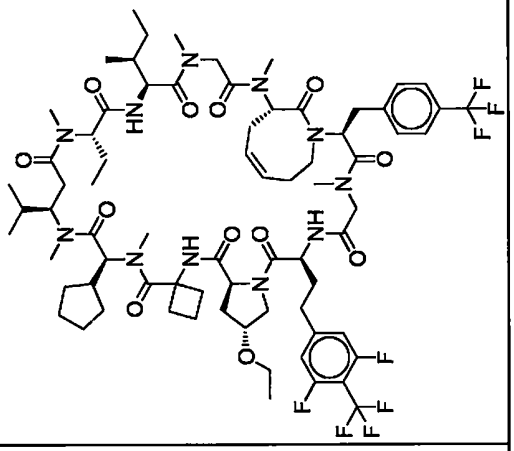
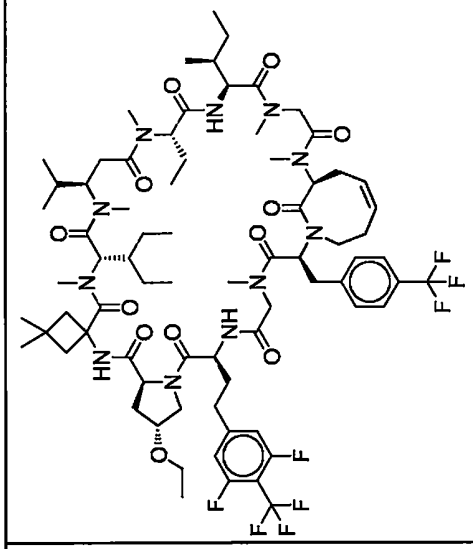
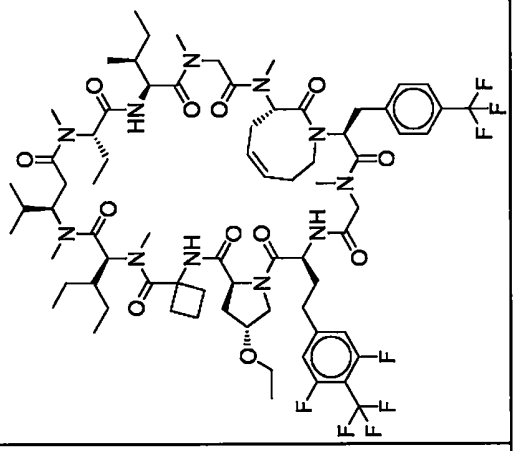
[3426]

	
PP1580	PP1582
	
PP1579	PP1581

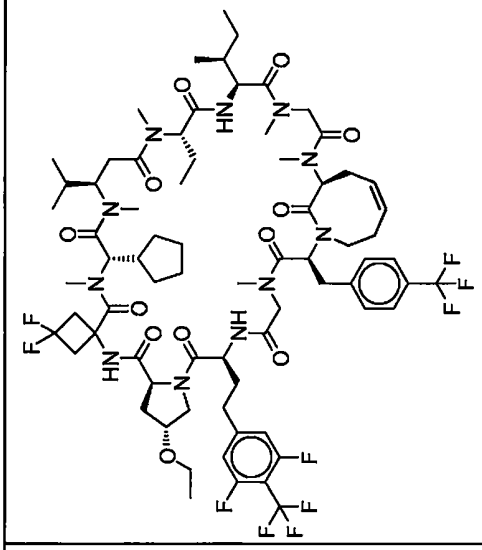
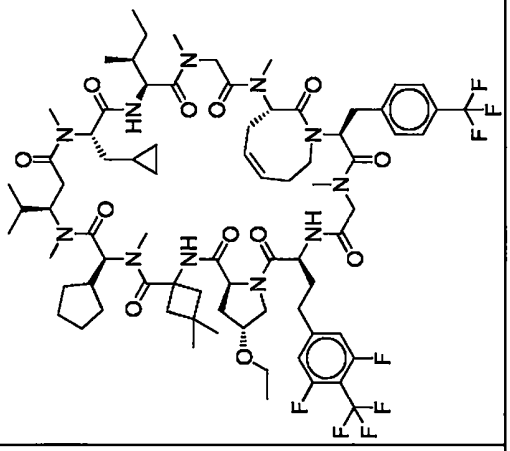
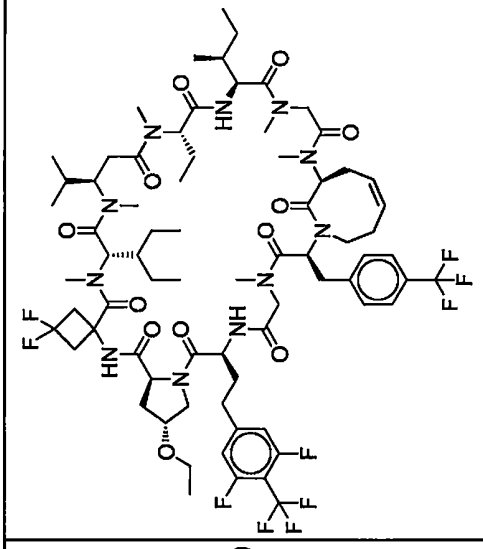
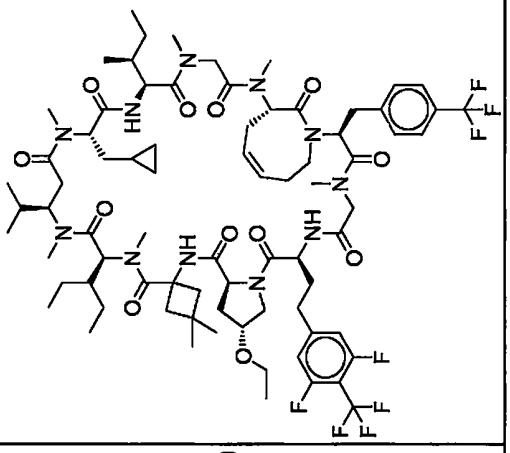
[3427]

	
PP158 4	PP158 6
	
PP158 3	PP158 5

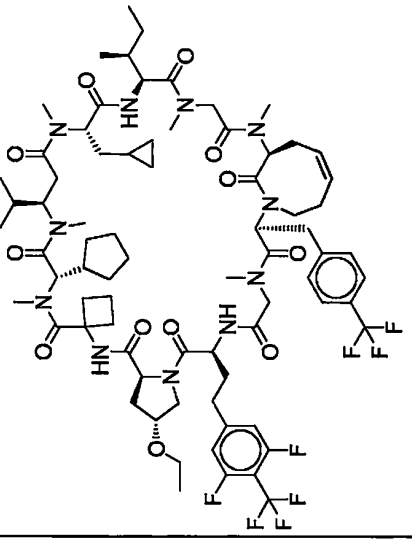
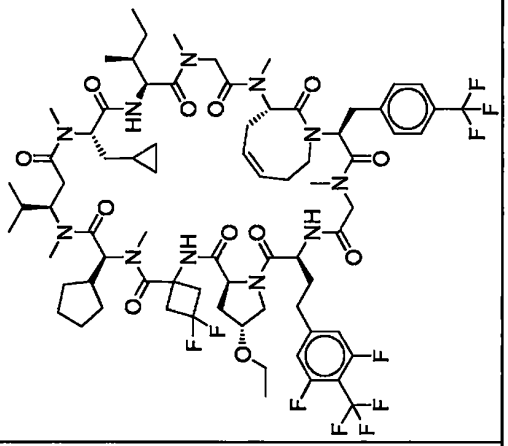
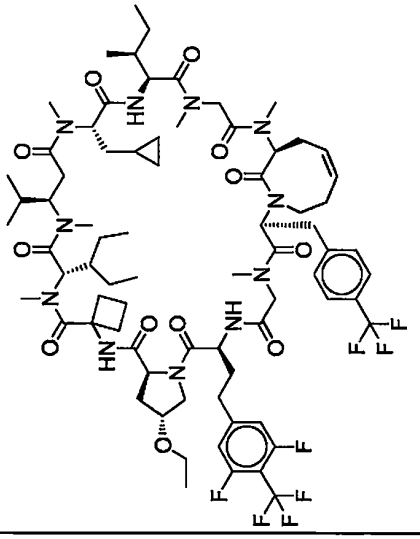
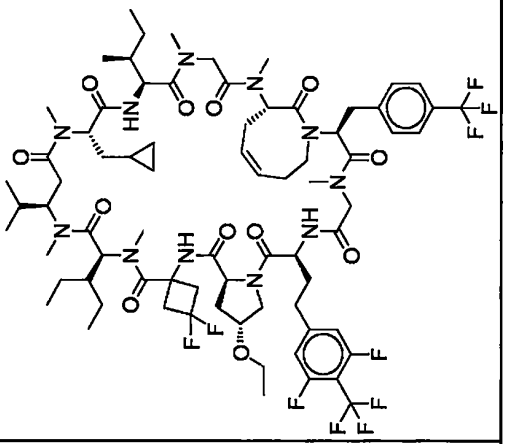
[3428]

	
PP1588	PP1590
	
PP1587	PP1589

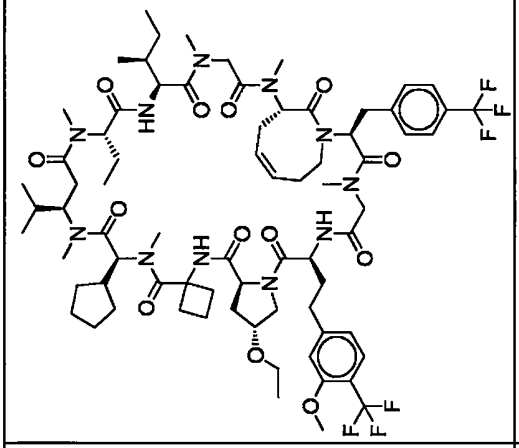
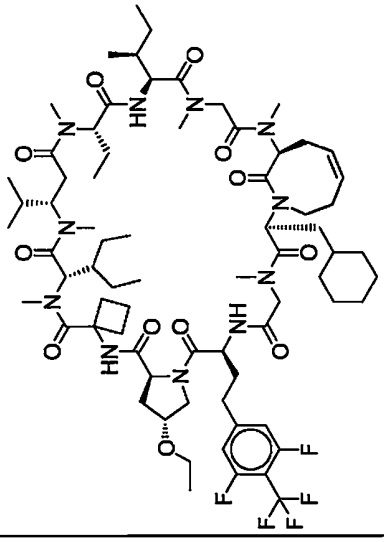
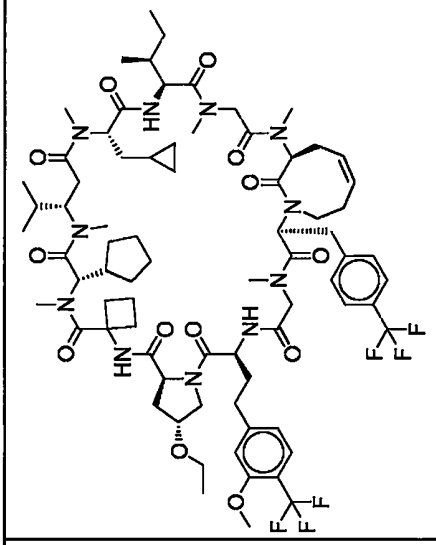
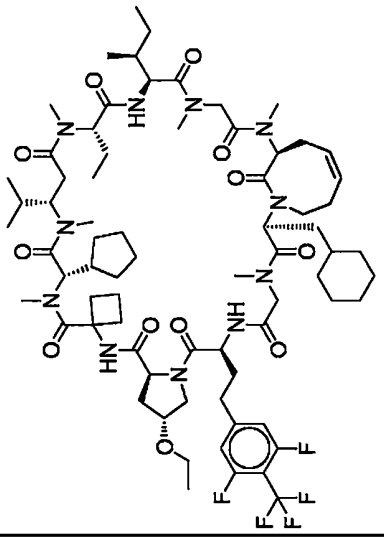
[3429]

 PP159 2	 PP159 4
 PP159 1	 PP159 3

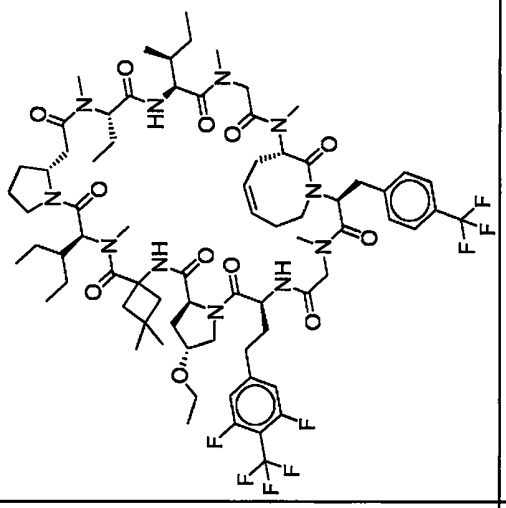
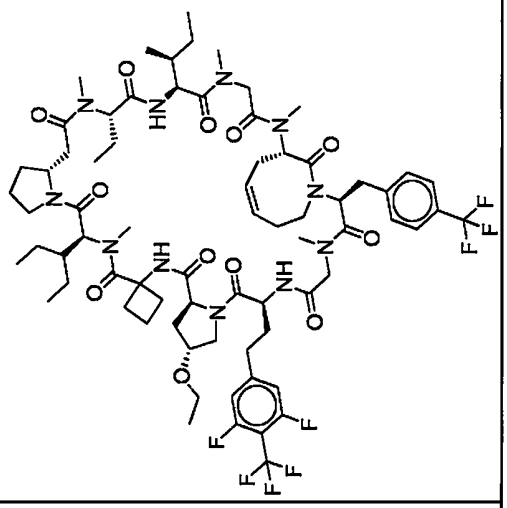
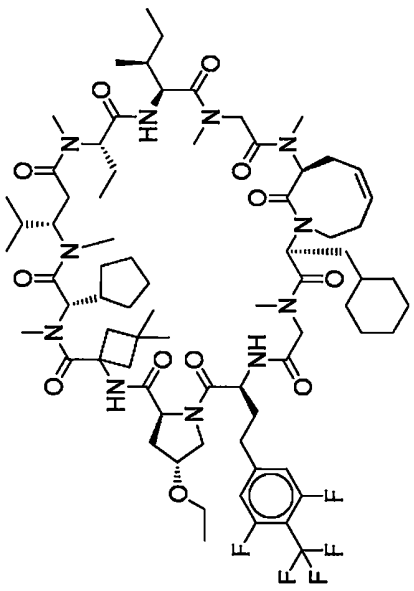
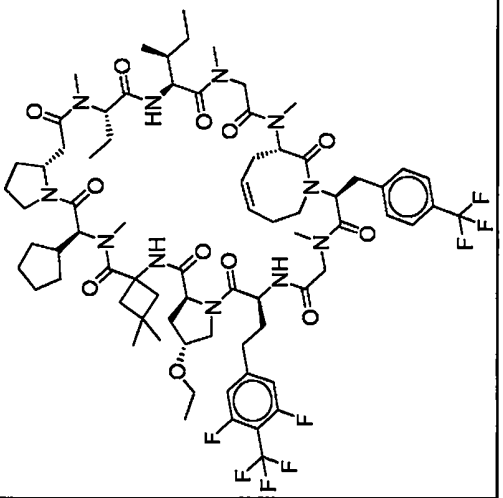
[3430]

	
PP159 6	PP159 8
	
PP159 5	PP159 7

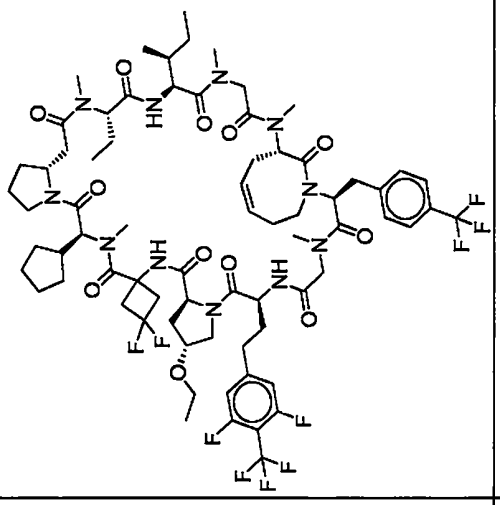
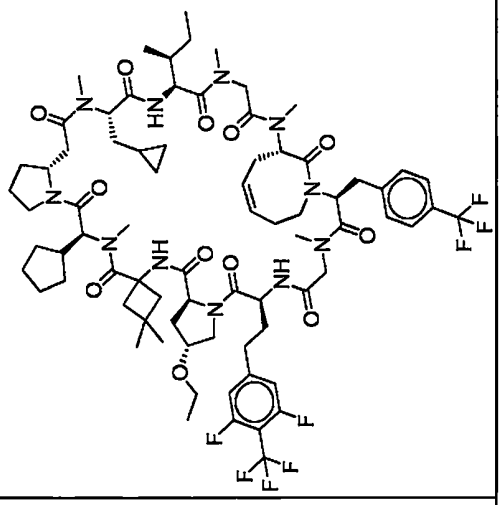
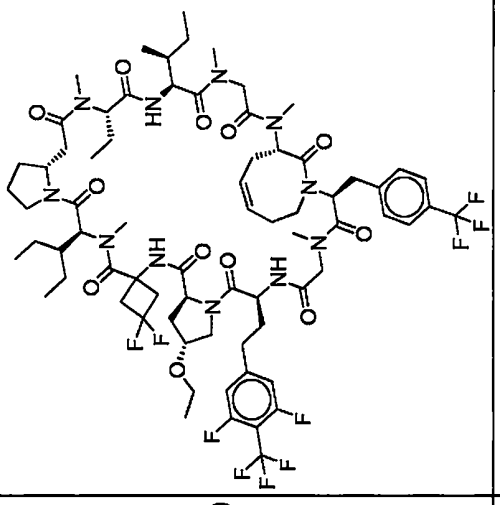
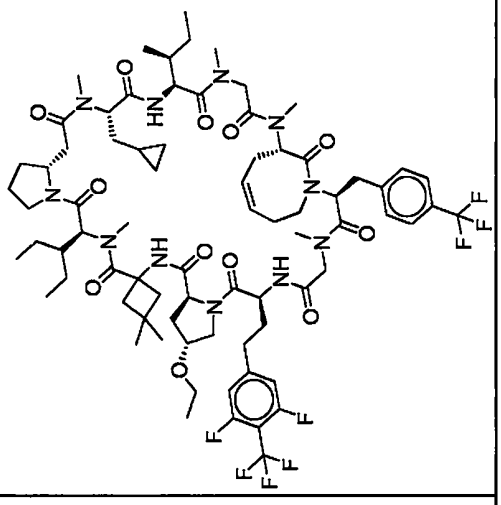
[3431]

 PP1600	 PP1602
 PP1599	 PP1601

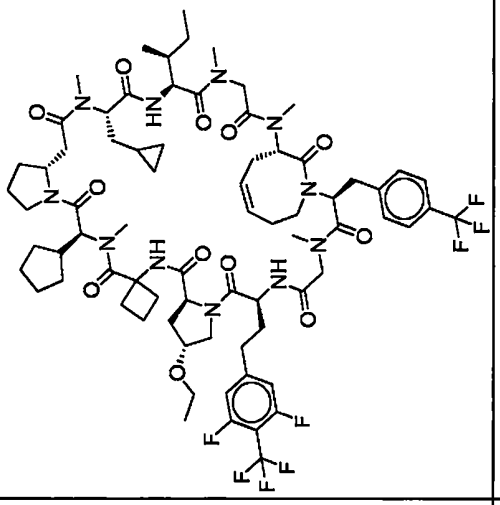
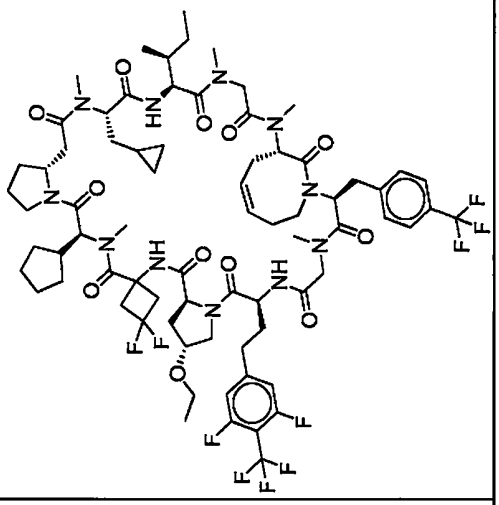
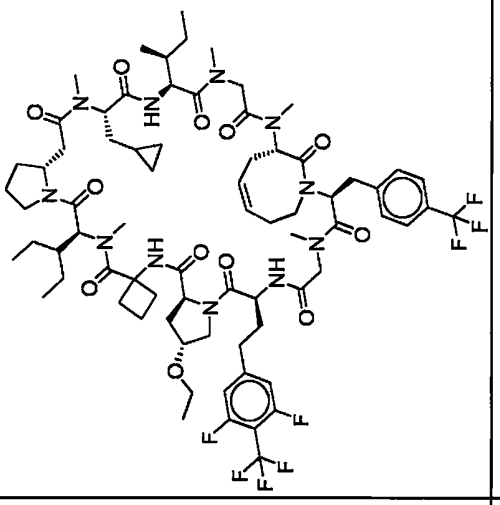
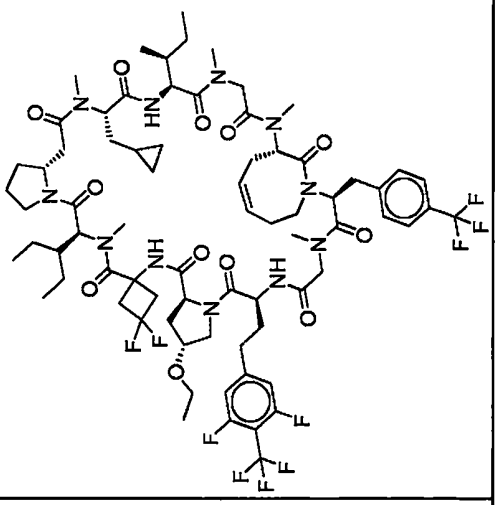
[3432]

	
PP160 5	PP160 7
	
PP160 3	PP160 6

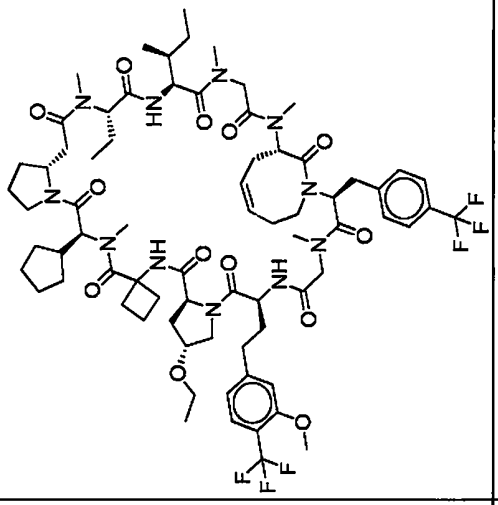
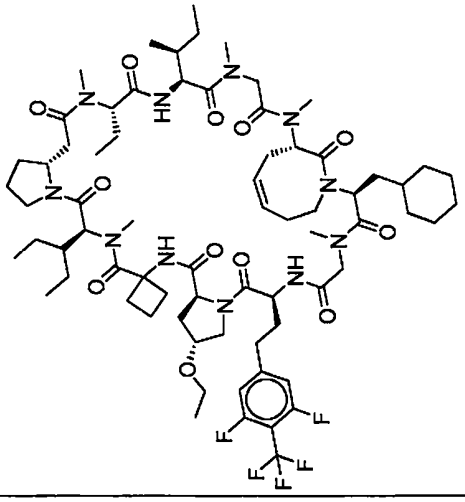
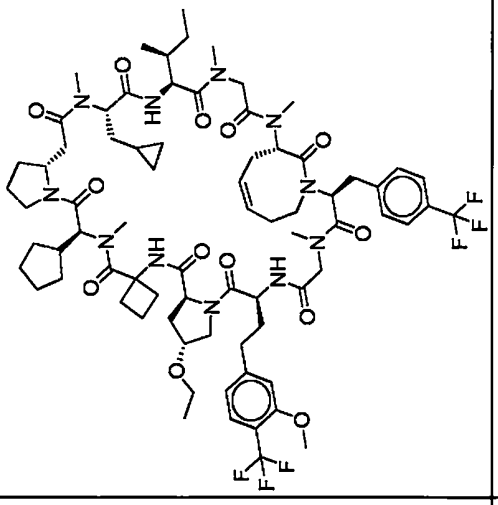
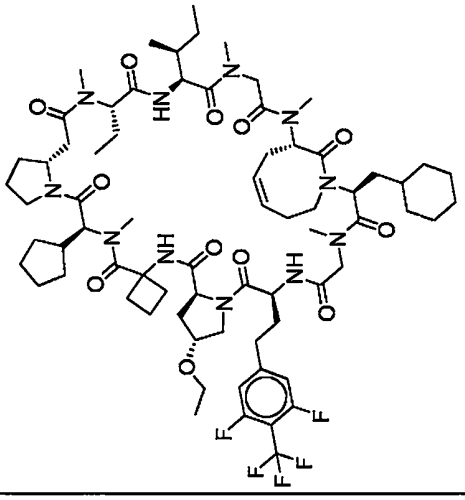
[3433]

	
PP1609	PP1611
	
PP1608	PP1610

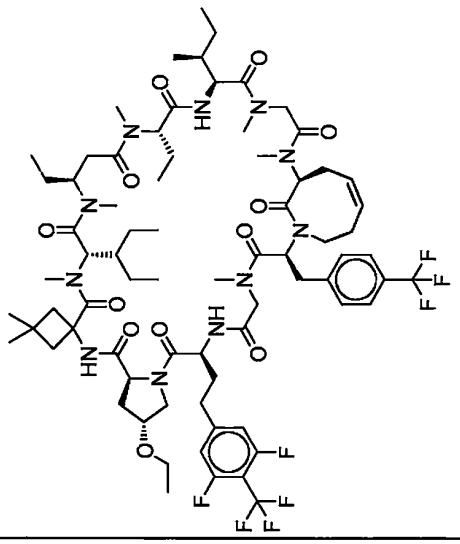
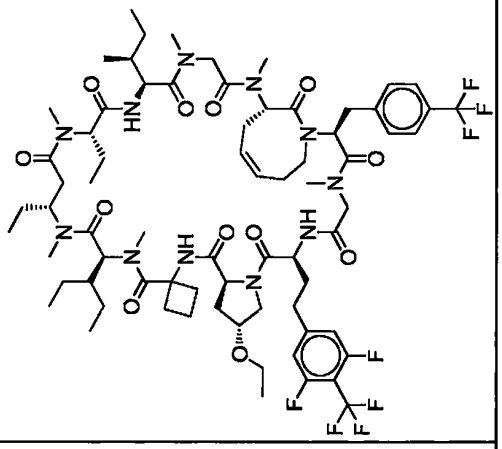
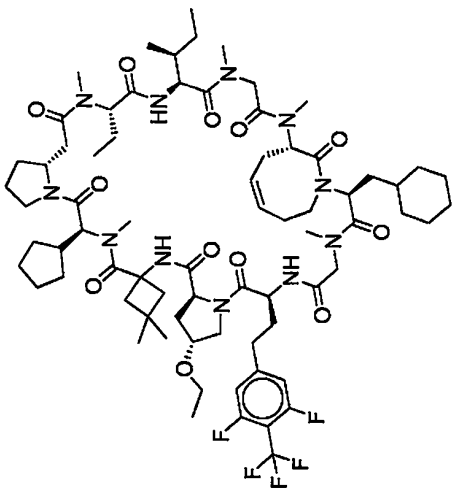
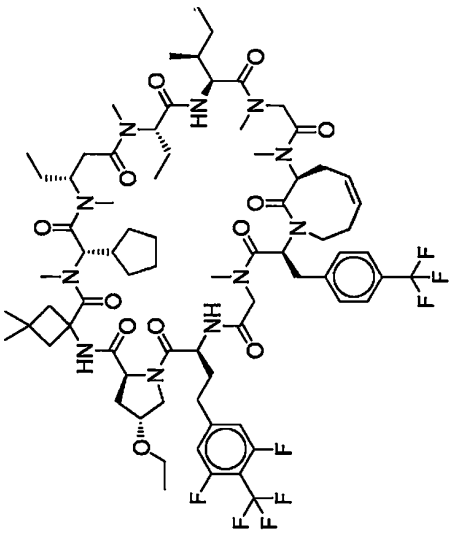
[3434]

	
PP1613	PP1615
	
PP1612	PP1614

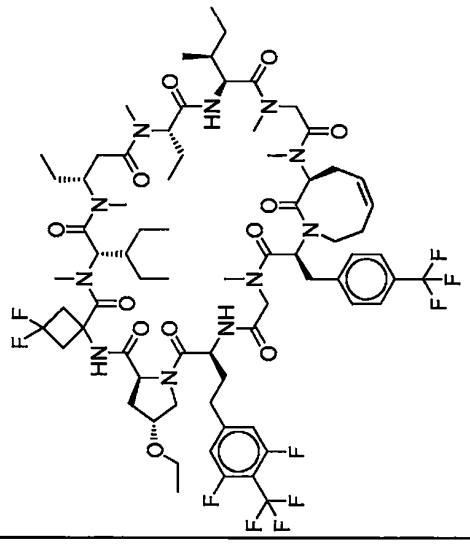
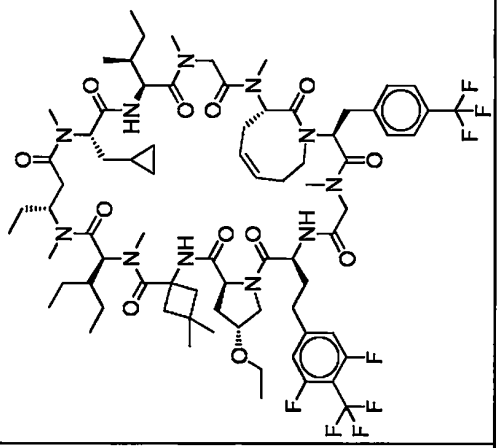
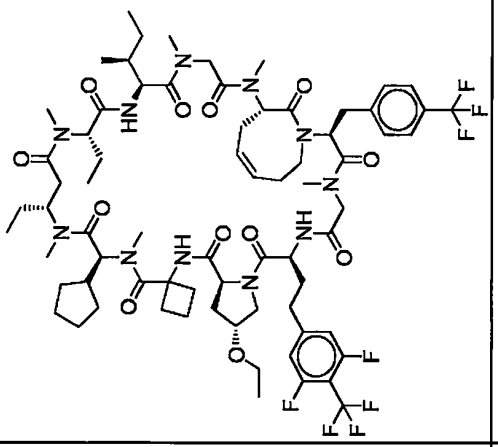
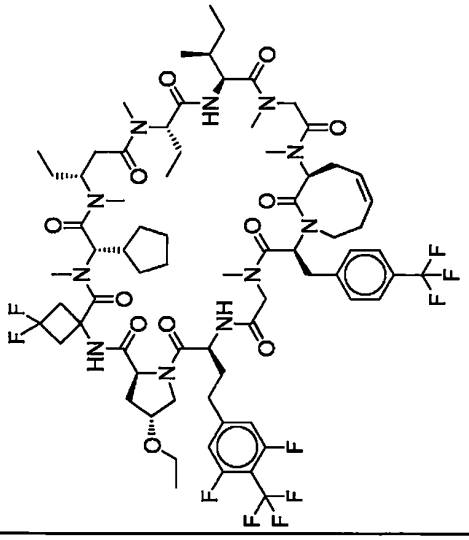
[3435]

	
PP1617	PP1619
	
PP1616	PP1618

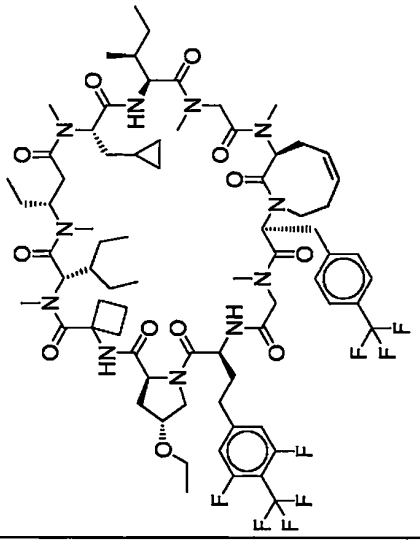
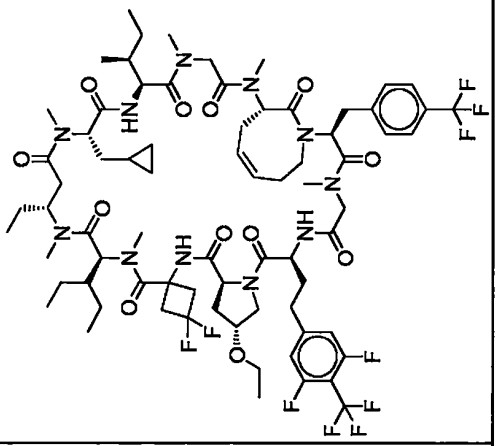
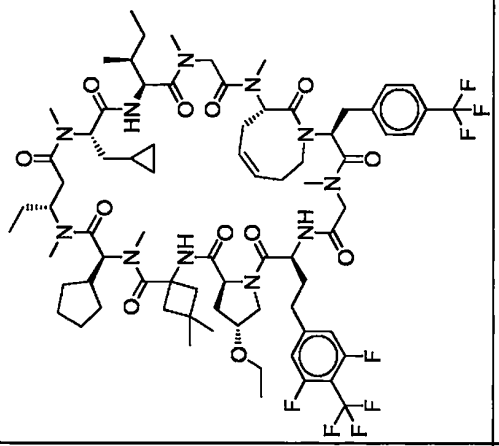
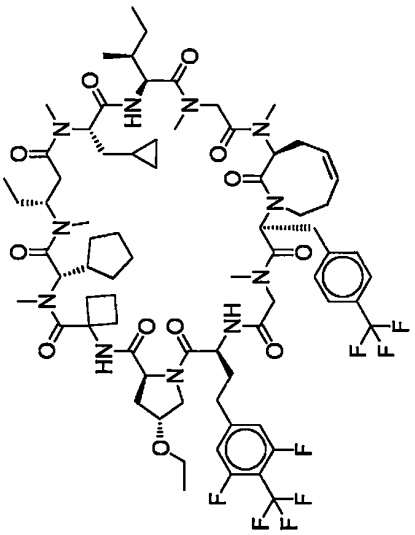
[3436]

	
PP1622	PP1624
	
PP1620	PP1623

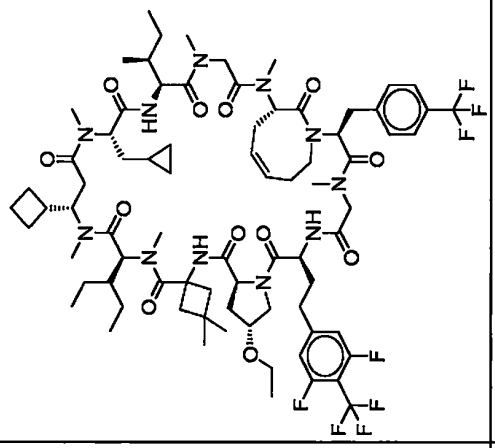
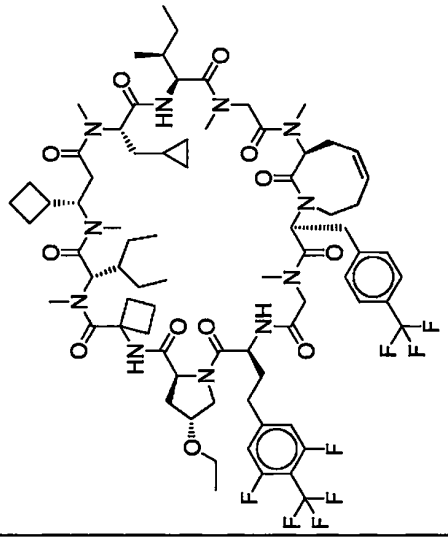
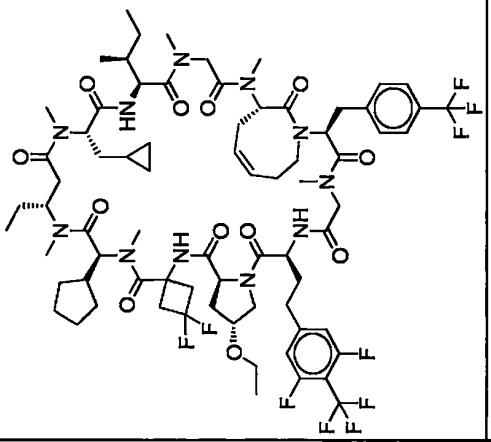
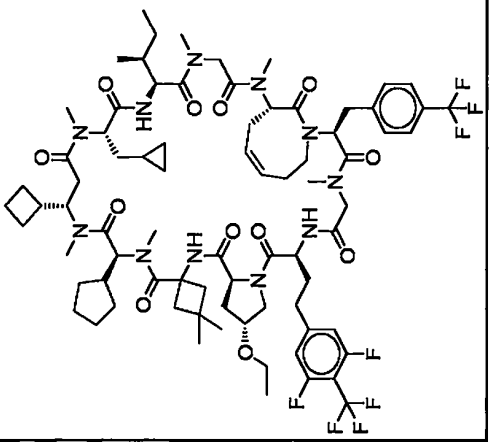
[3437]

 PP162 6	 PP162 8
 PP162 5	 PP162 7

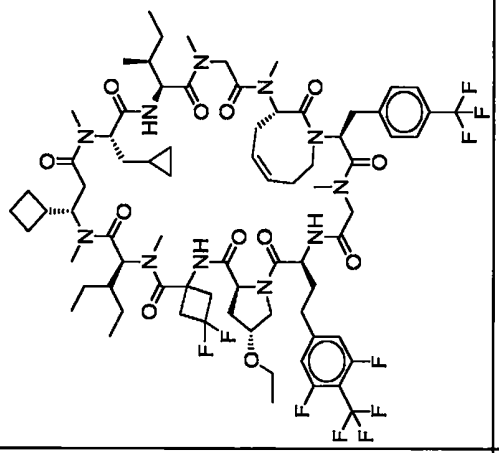
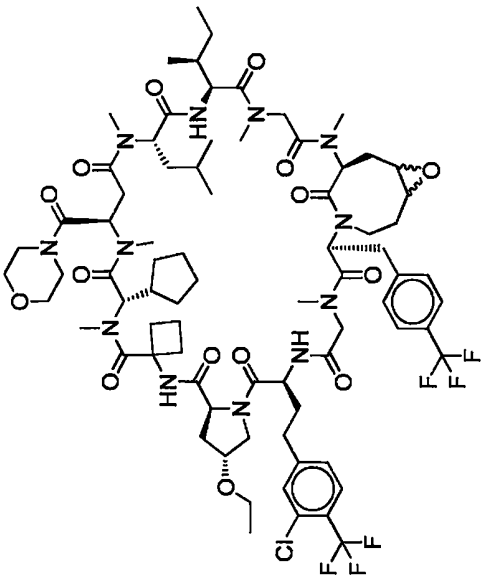
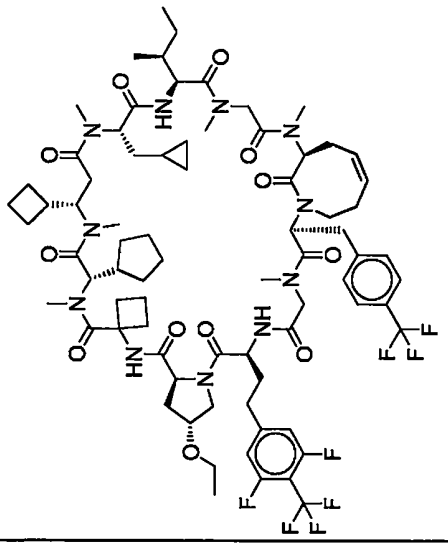
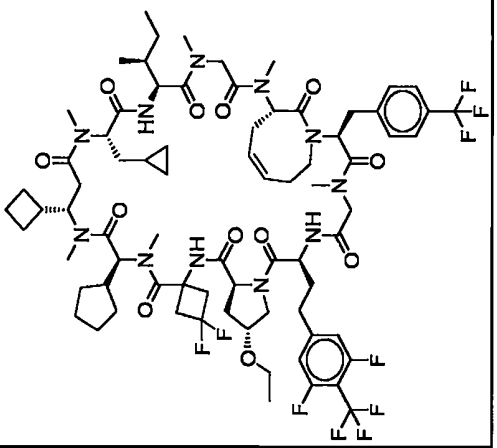
[3438]

	
PP1630	PP1632
	
PP1629	PP1631

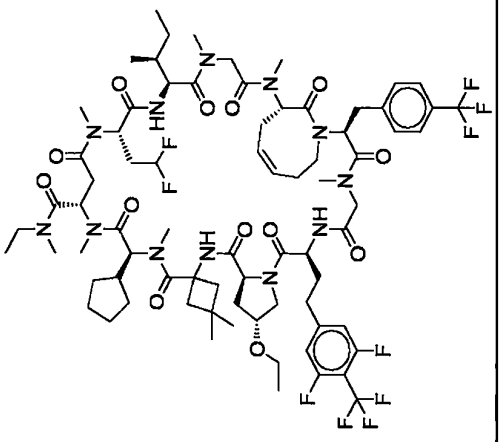
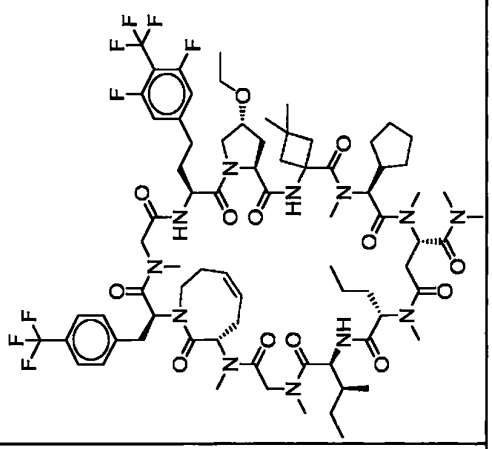
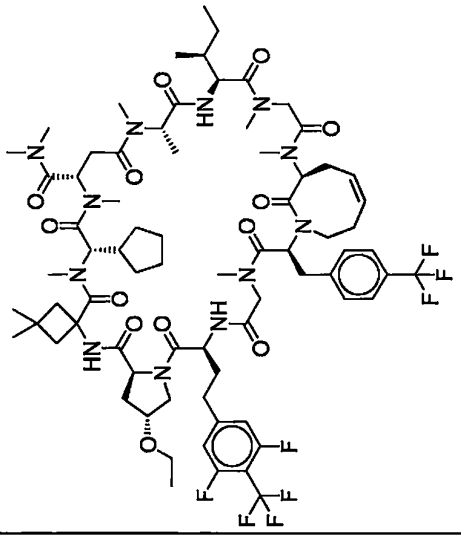
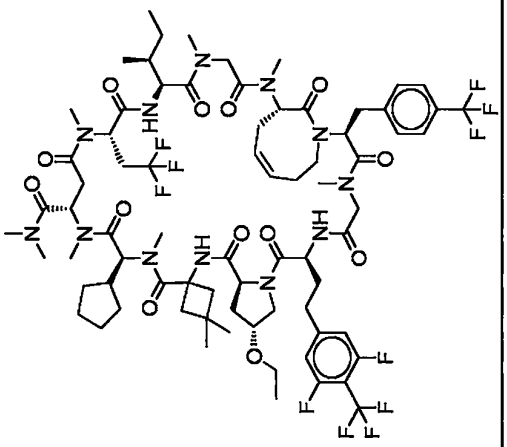
[3439]

 PP163 4	 PP163 6
 PP163 3	 PP163 5

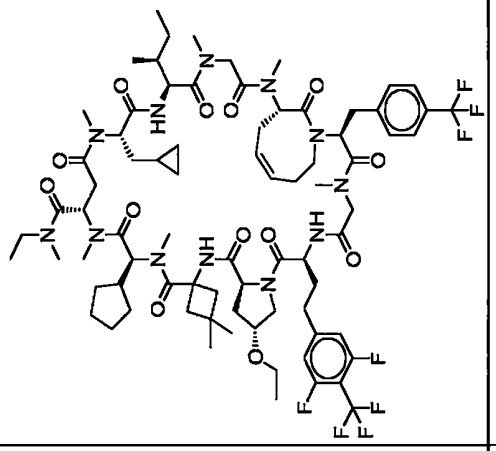
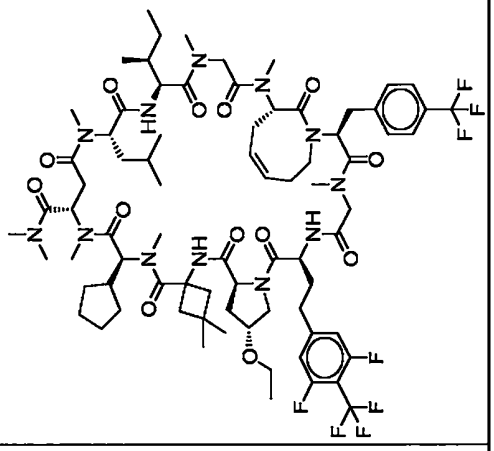
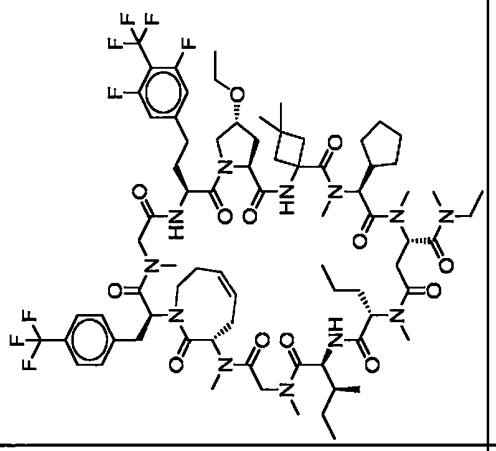
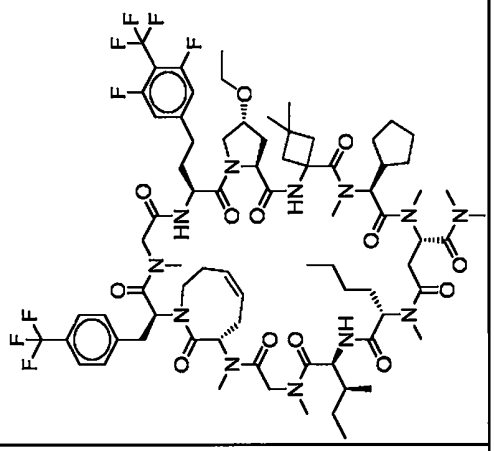
[3440]

	
PP1638	PP1640
	
PP1637	PP1639

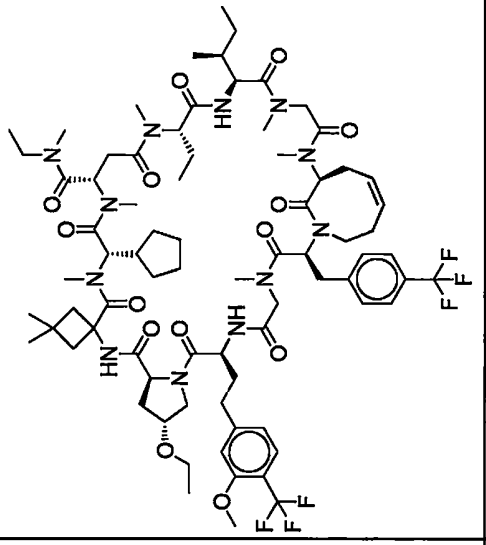
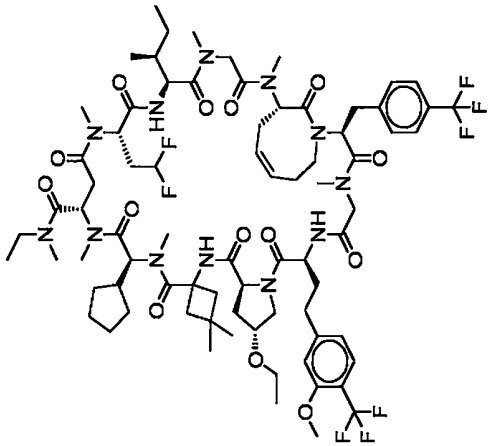
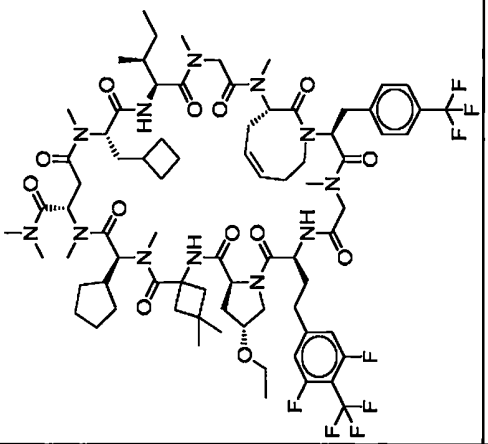
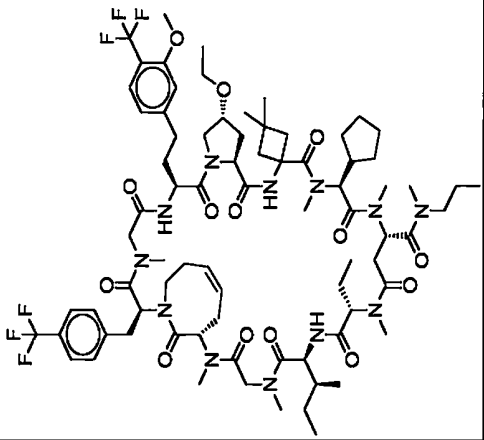
[3441]

 PP164 3	 PP164 5
 PP164 1	 PP164 4

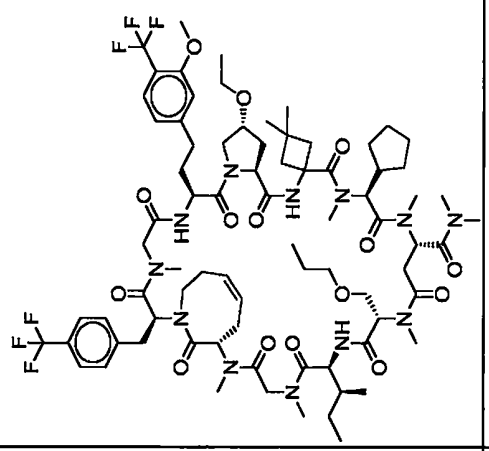
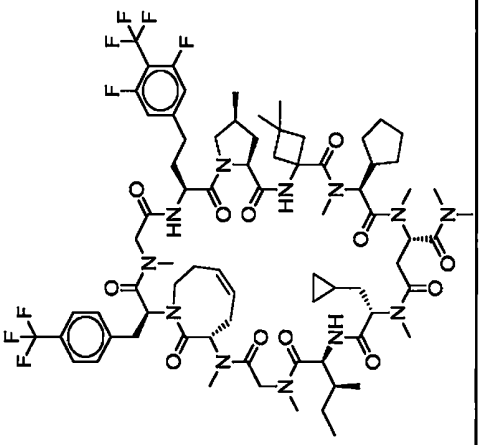
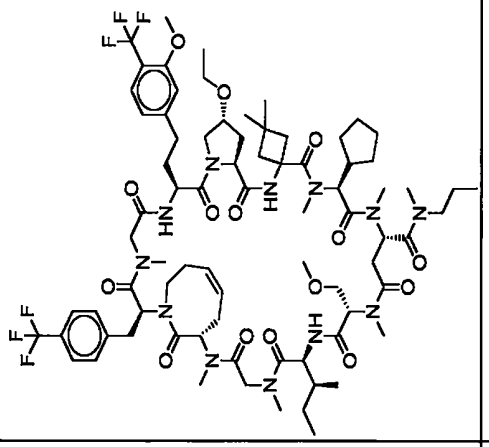
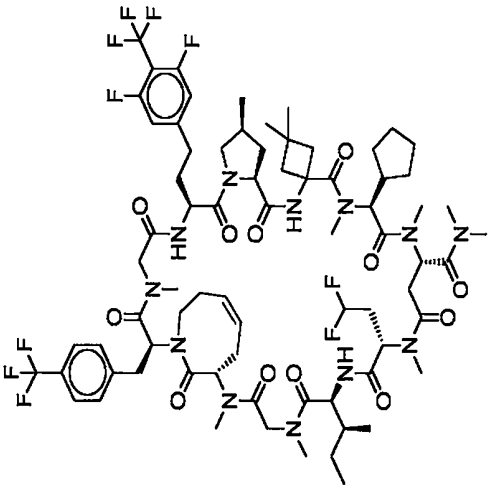
[3442]

 PP1648	 PP1650
 PP1646	 PP1649

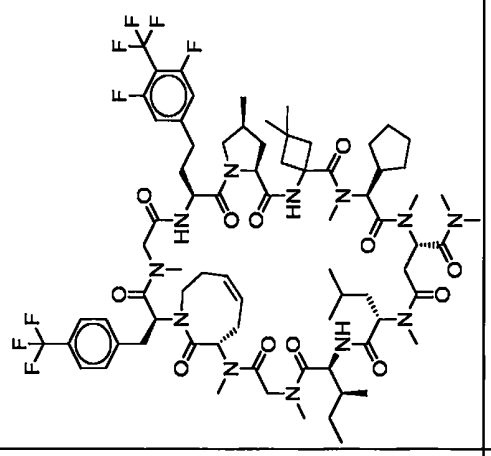
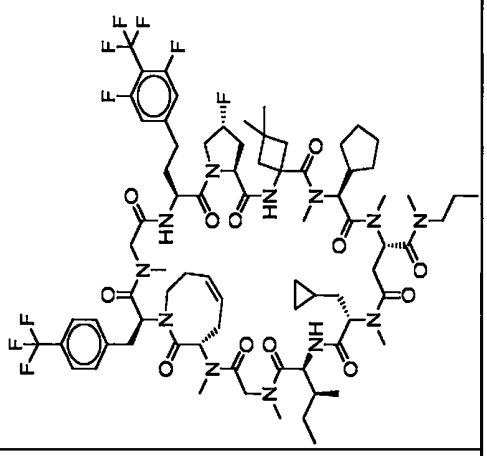
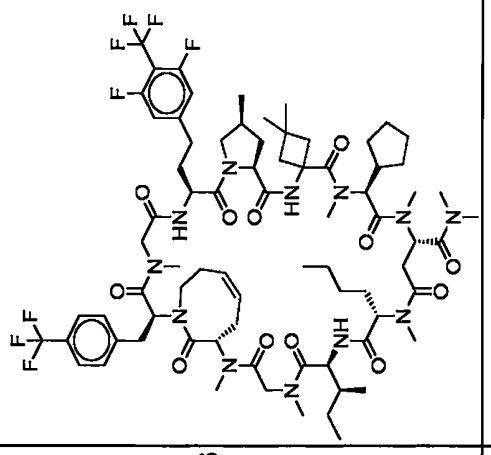
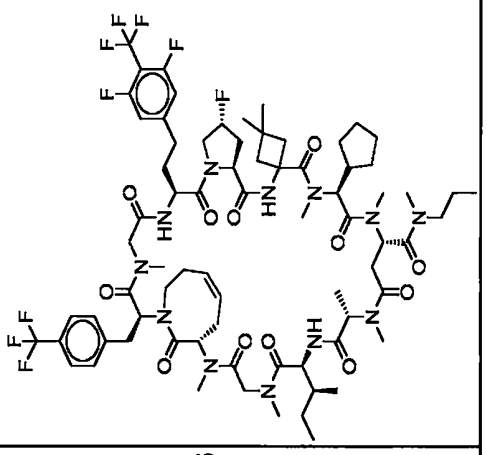
[3443]

 PP165 3	 PP165 5
 PP165 1	 PP165 4

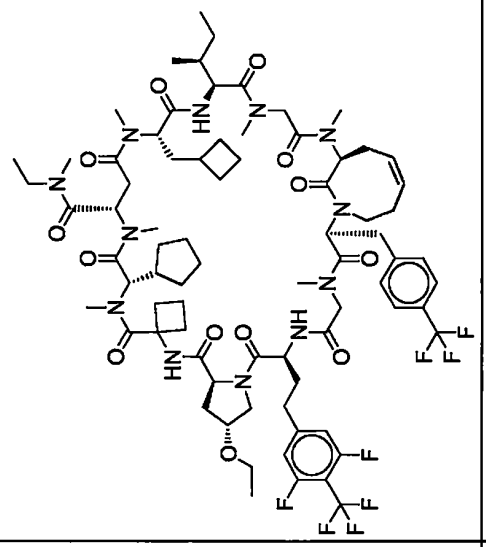
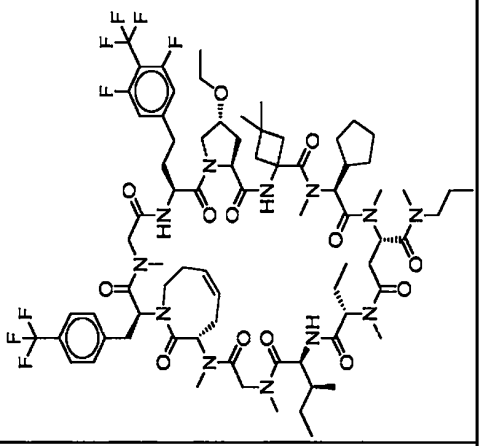
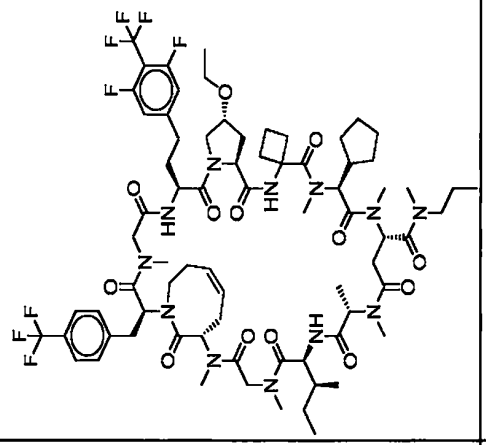
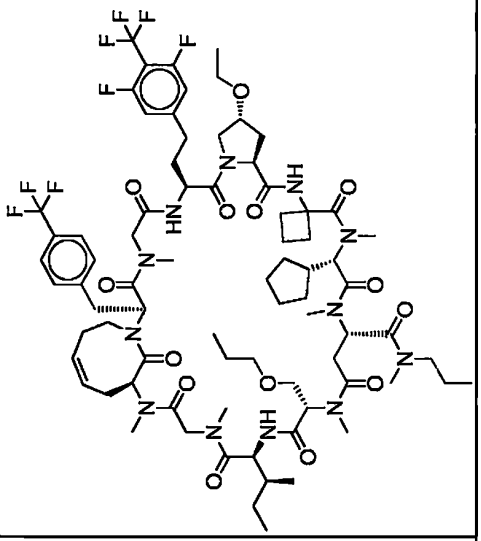
[3444]

	
PP1657	PP1660
	
PP1656	PP1658

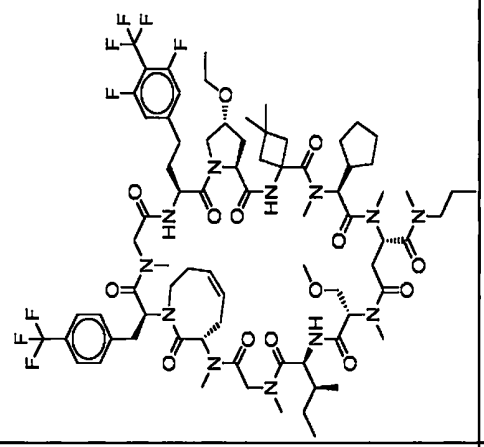
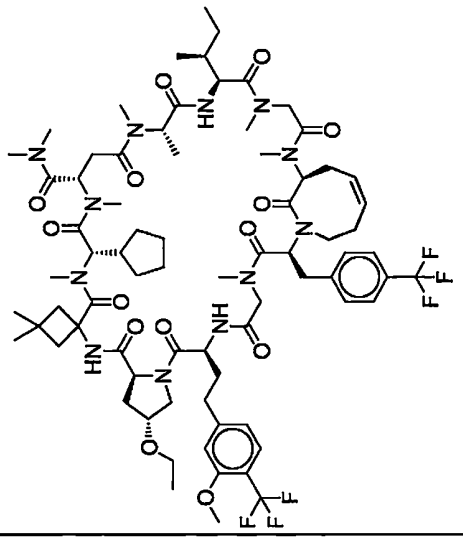
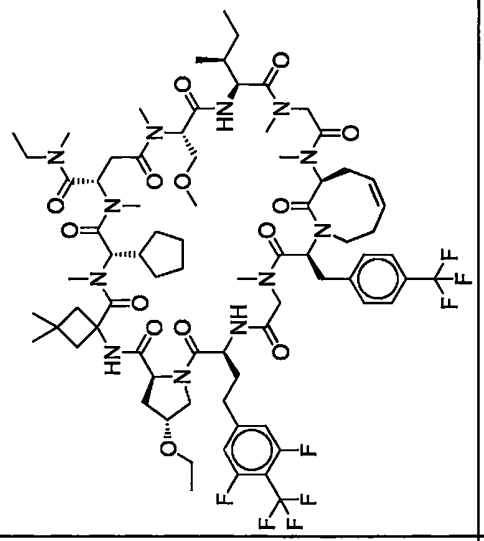
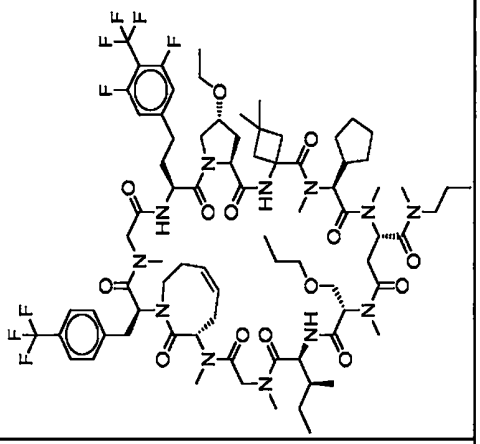
[3445]

 PP166 2	 PP166 5
 PP166 1	 PP166 3

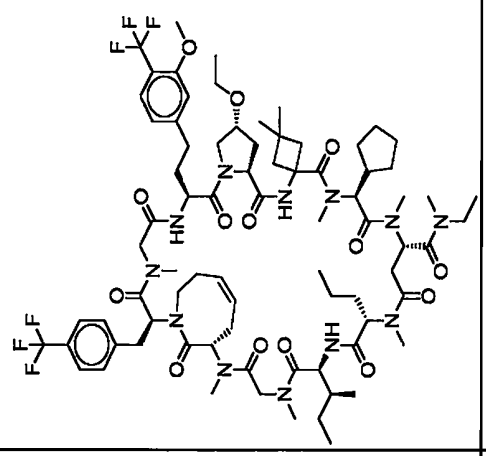
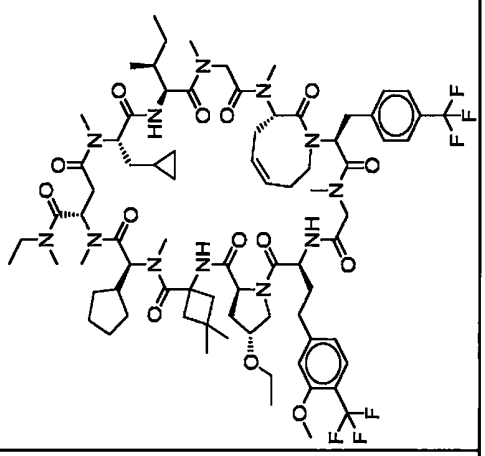
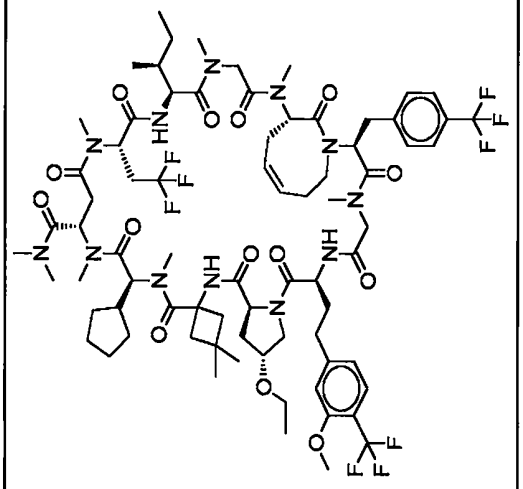
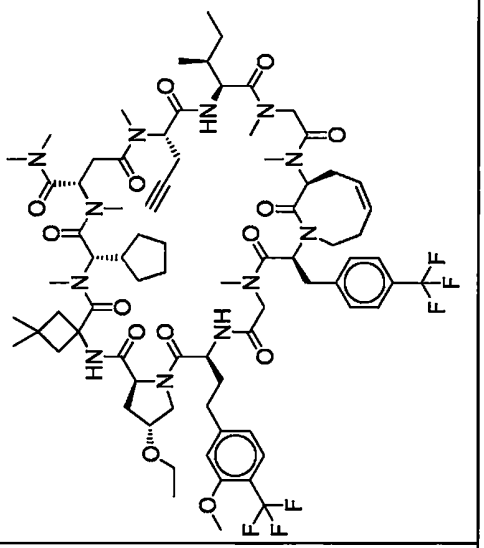
[3446]

	
PP1667	PP1670
	
PP1666	PP1668

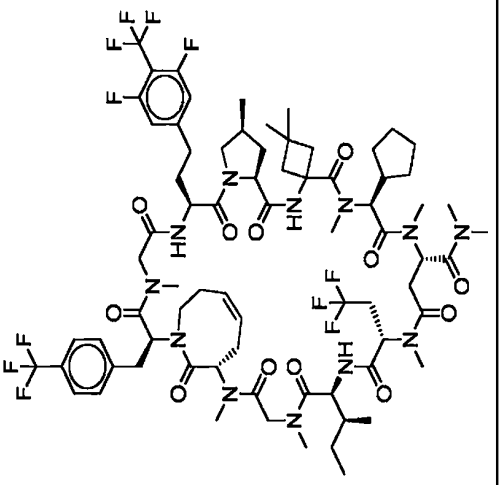
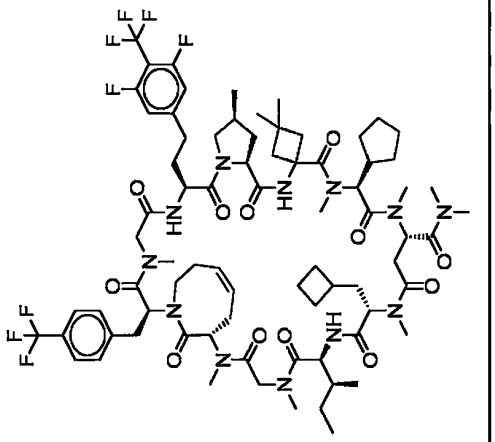
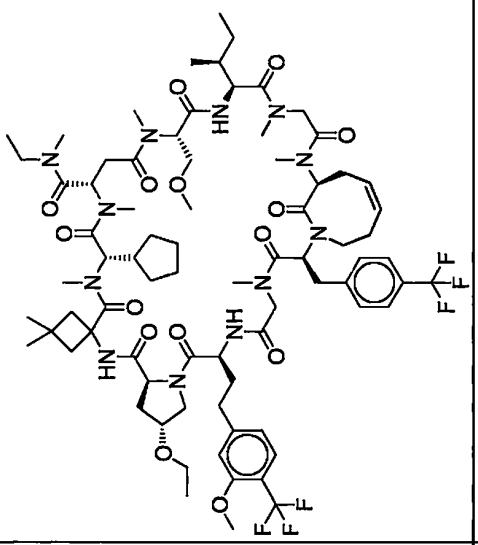
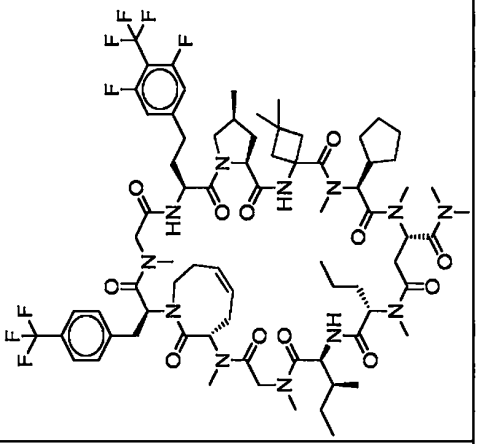
[3447]

 PP167 2	 PP167 4
 PP167 1	 PP167 3

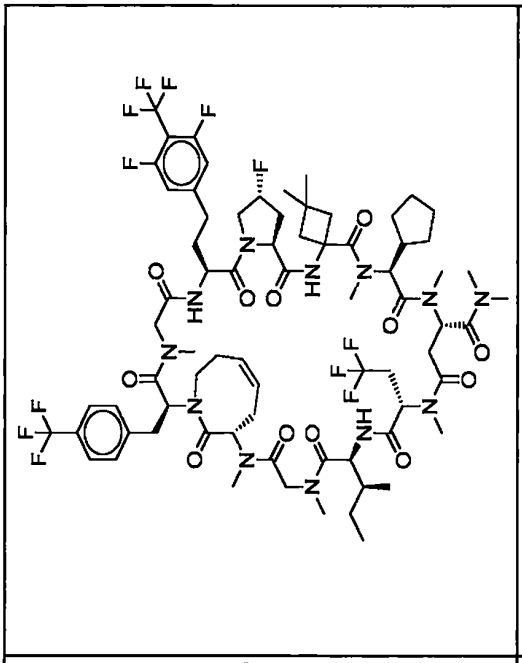
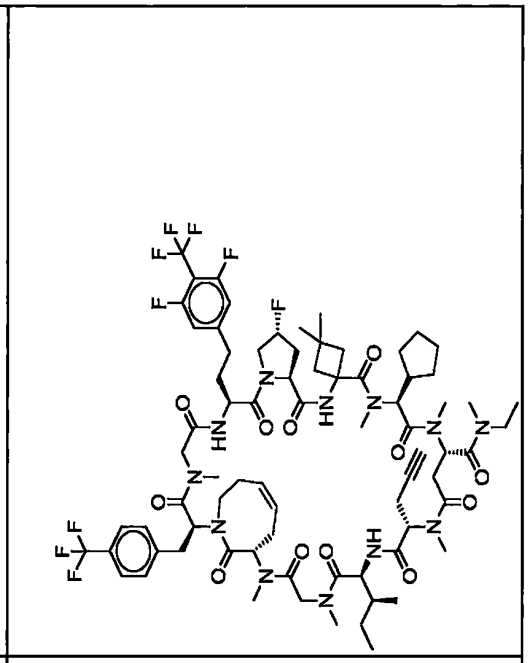
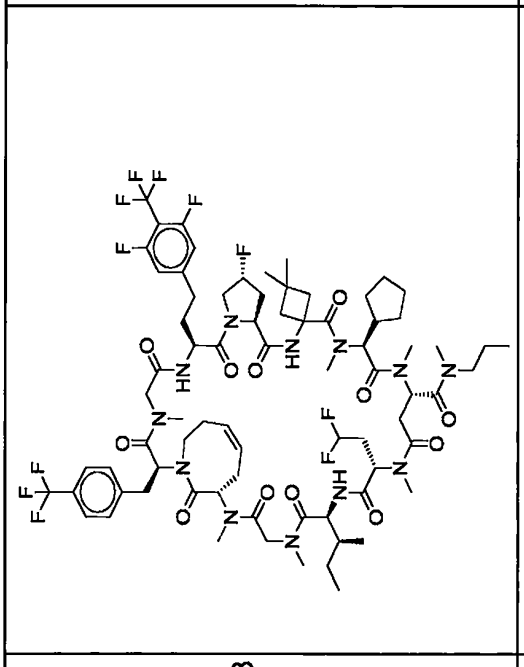
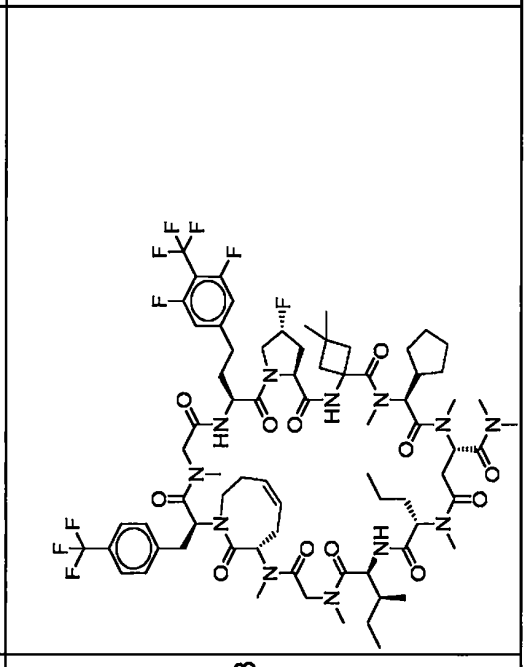
[3448]

 PP1676	 PP1678
 PP1675	 PP1677

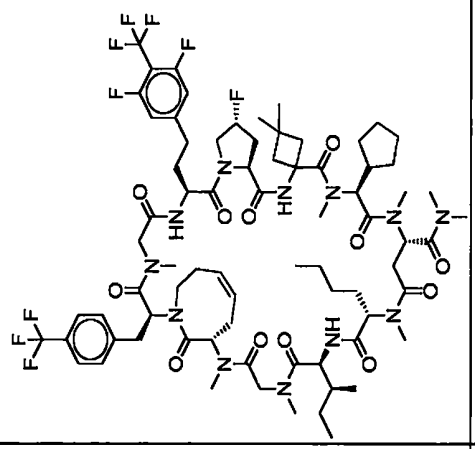
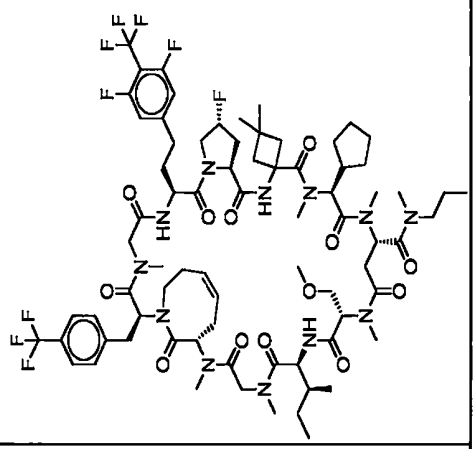
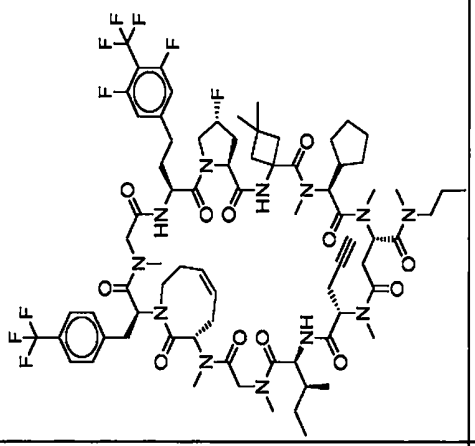
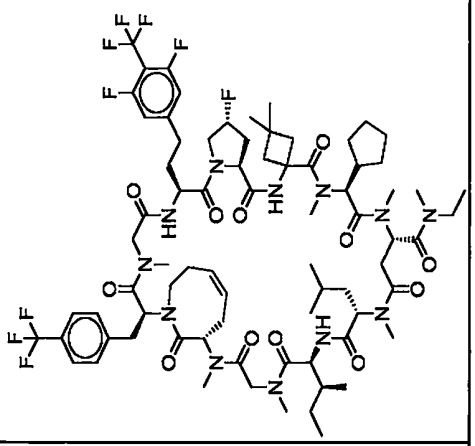
[3449]

	
PP168 2	PP168 4
	
PP167 9	PP168 3

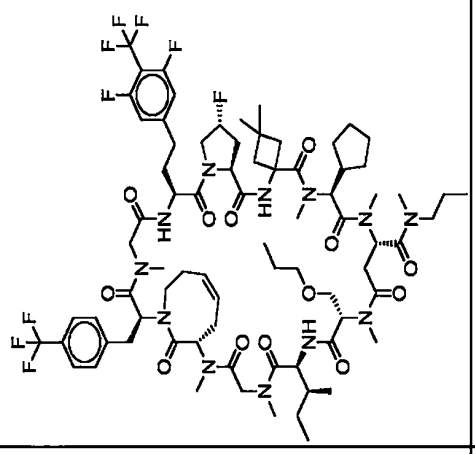
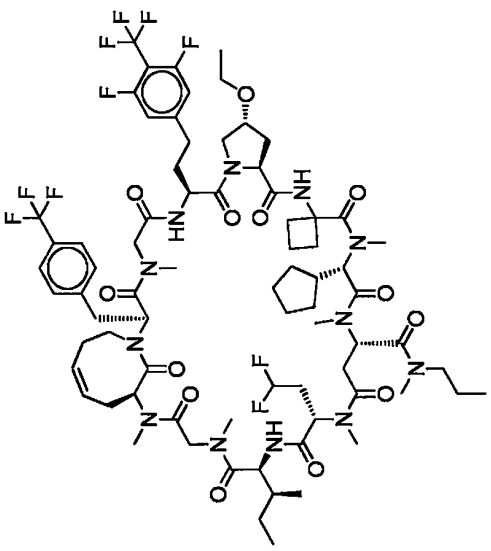
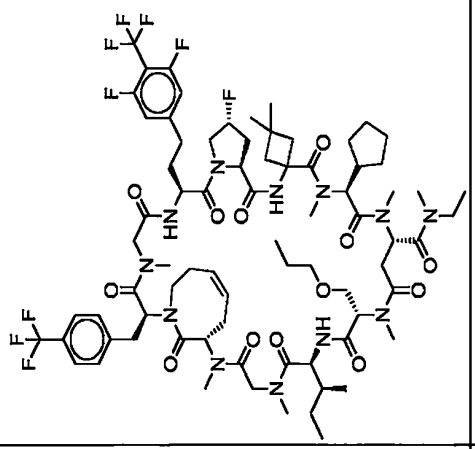
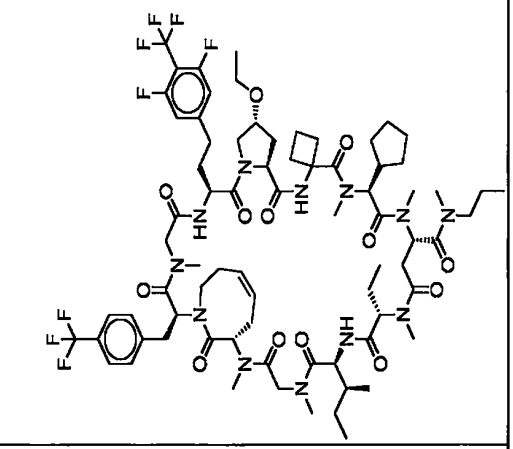
[3450]

	
PP168 8	PP169 1
	
PP168 7	PP168 9

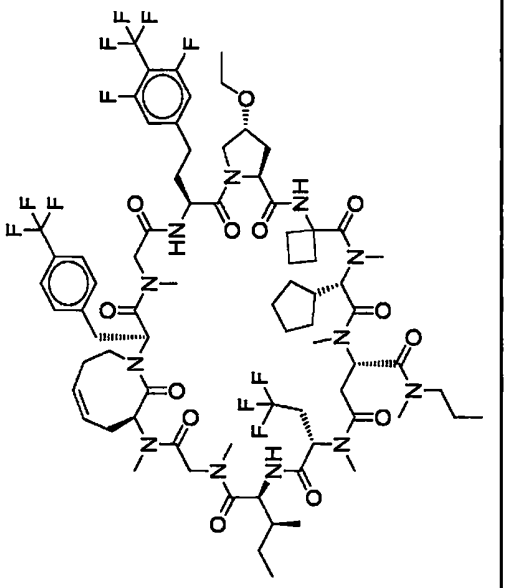
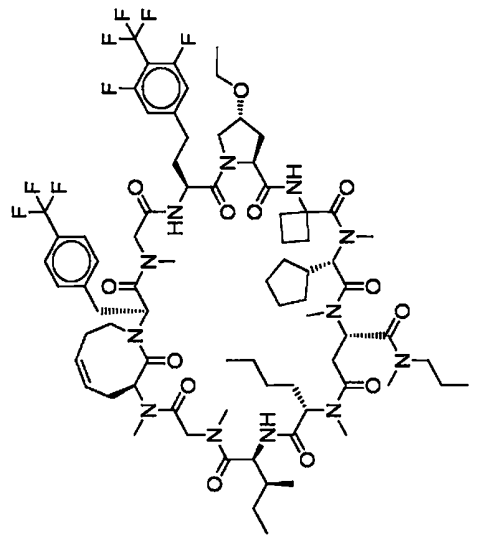
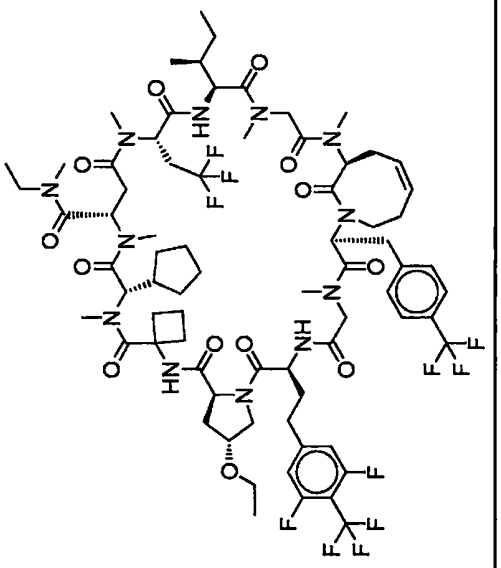
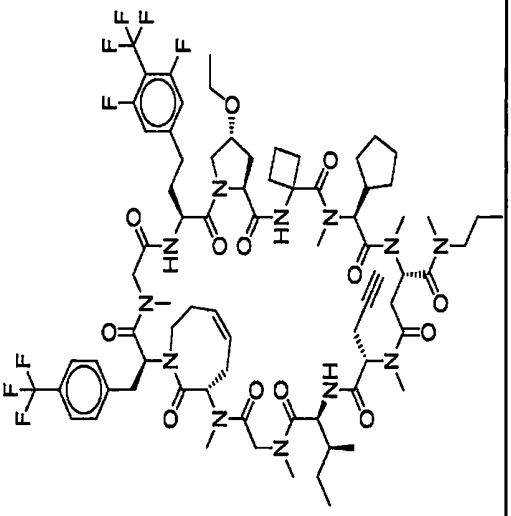
[3451]

	
PP169 3	PP169 6
	
PP169 2	PP169 4

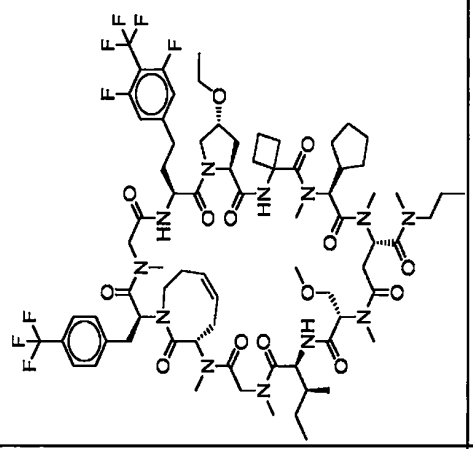
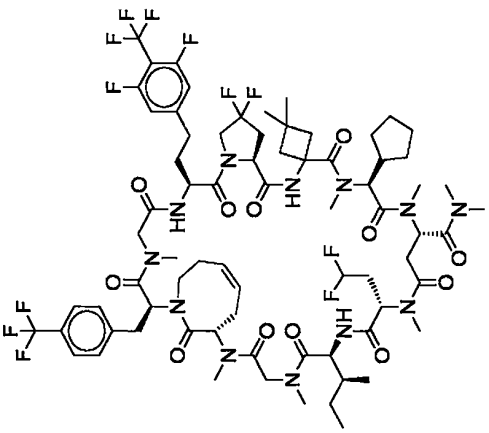
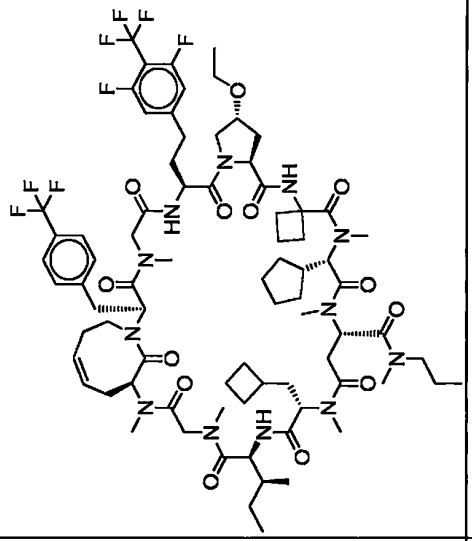
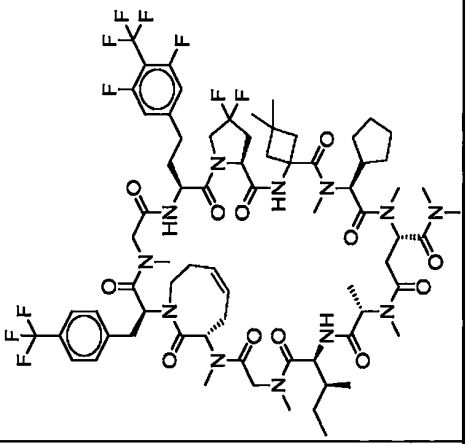
[3452]

	
PP1698	PP1700
	
PP1697	PP1699

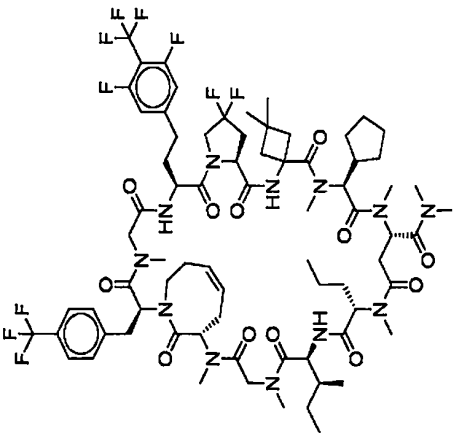
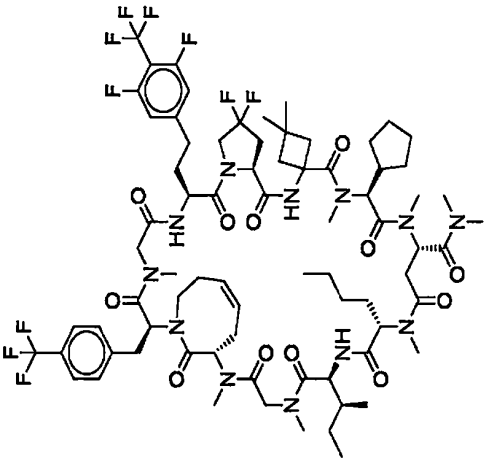
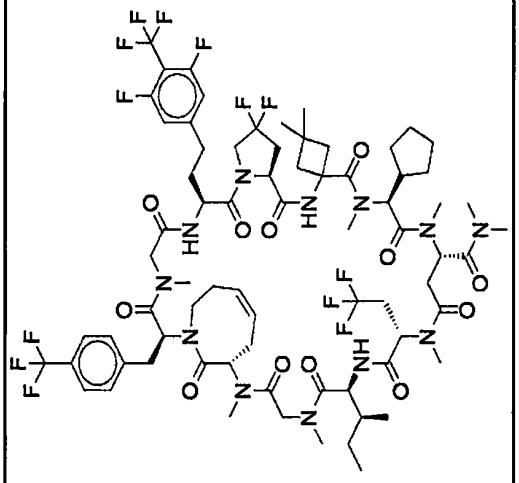
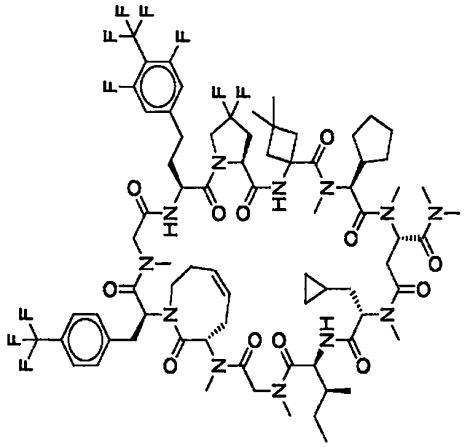
[3453]

	
PP1702	PP1704
	
PP1701	PP1703

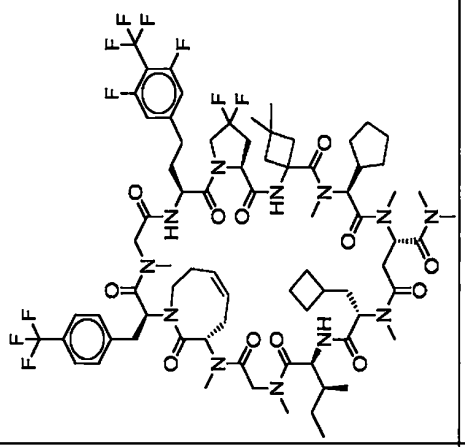
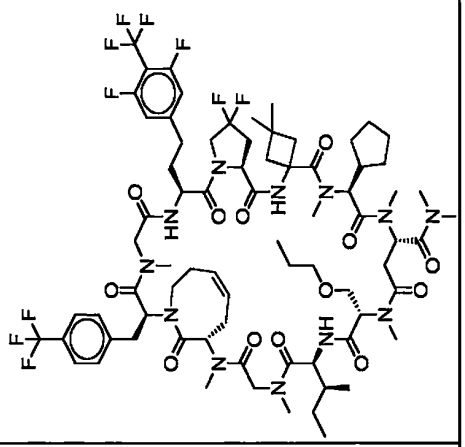
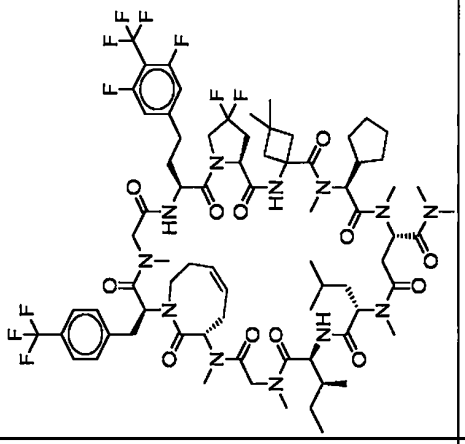
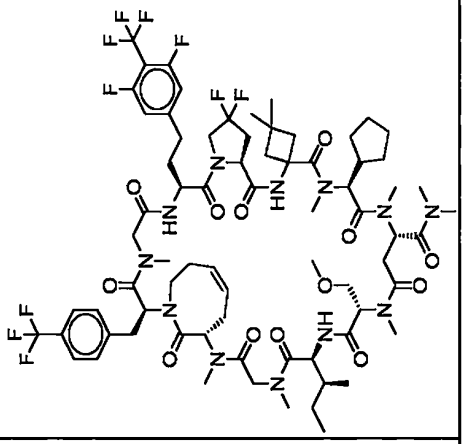
[3454]

 PP170 6	 PP170 9
 PP170 5	 PP170 7

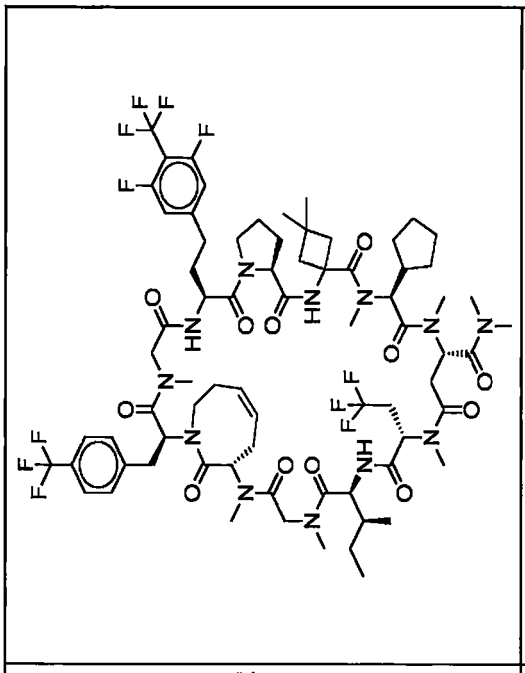
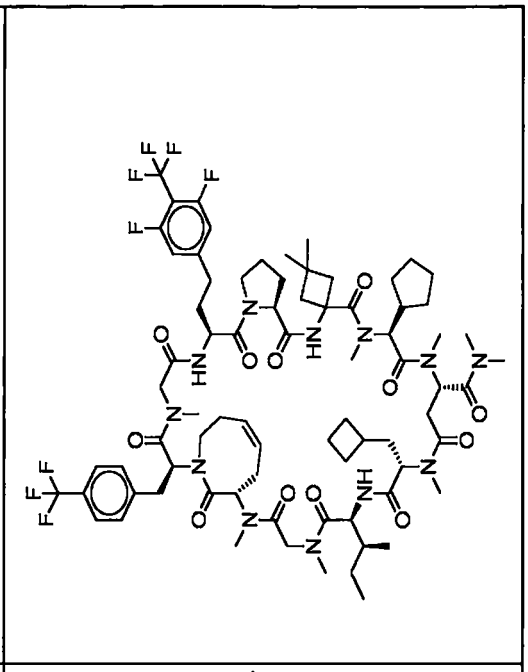
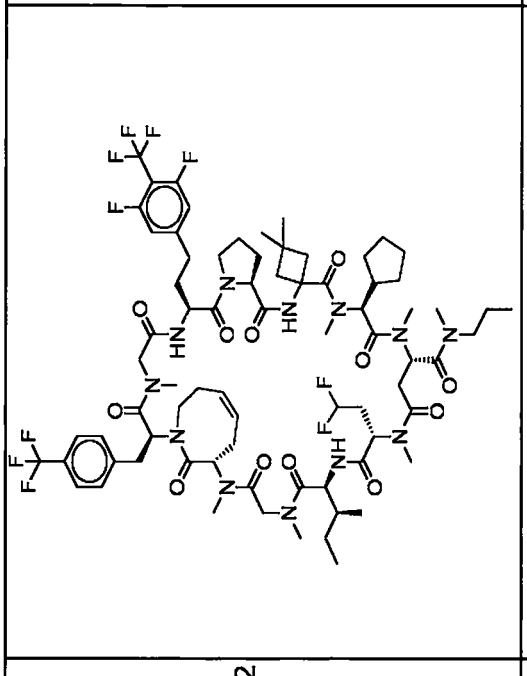
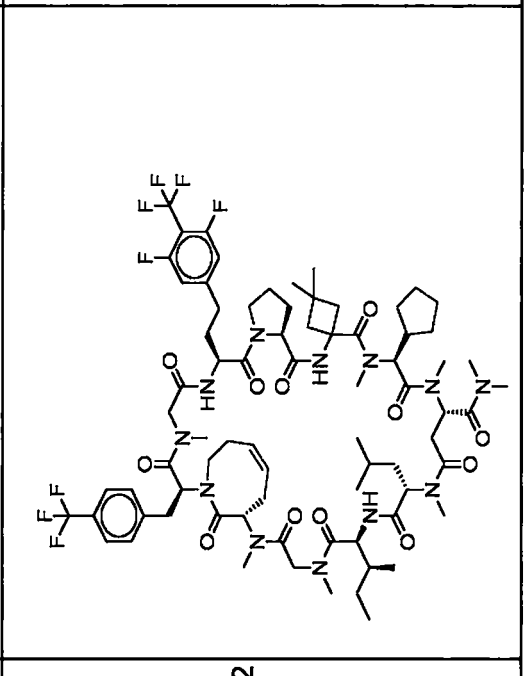
[3455]

	
PP1711	PP1714
	
PP1710	PP1713

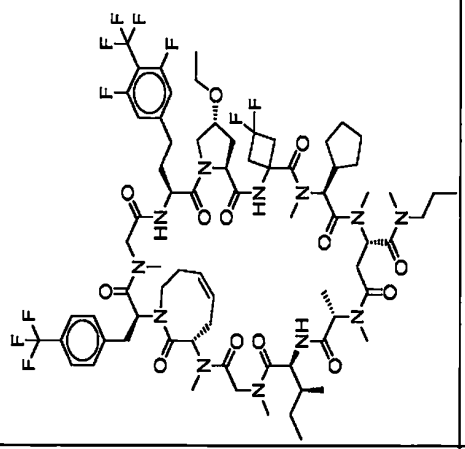
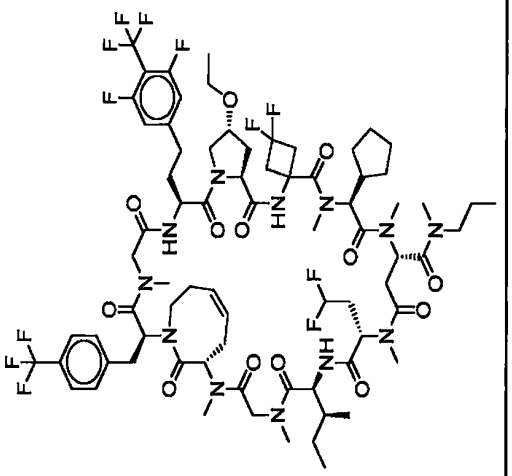
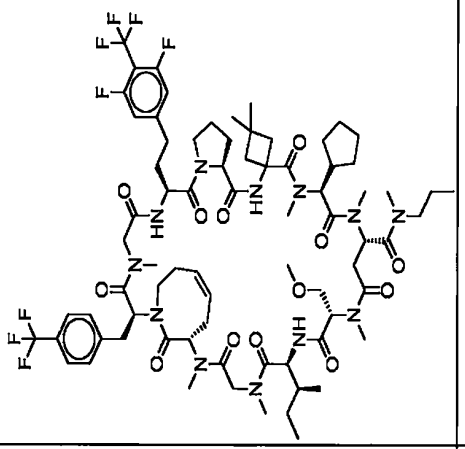
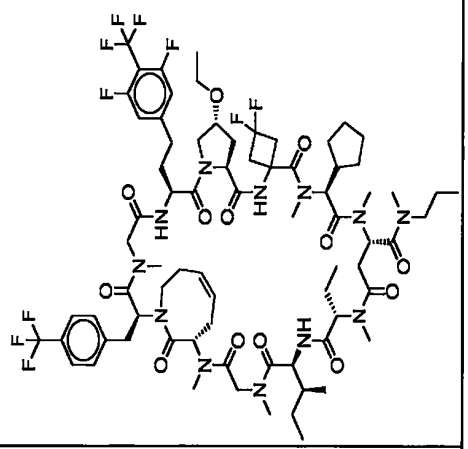
[3456]

	
PP171 6	PP171 8
	
PP171 5	PP171 7

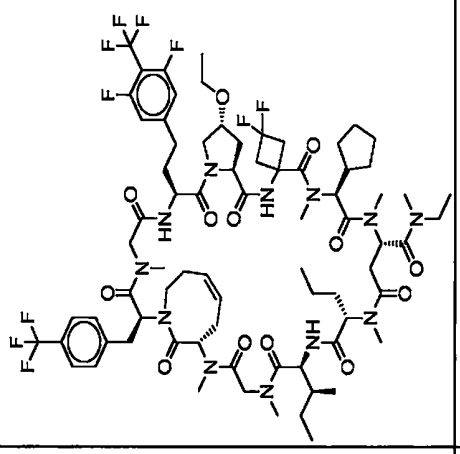
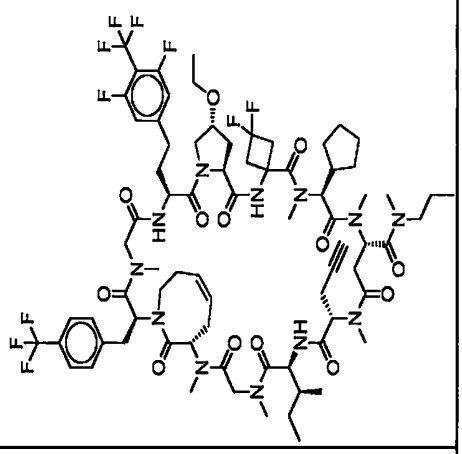
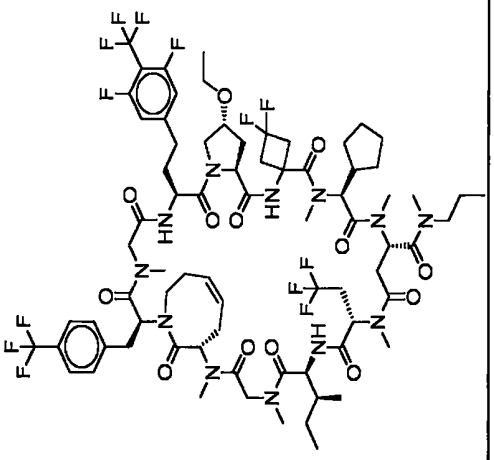
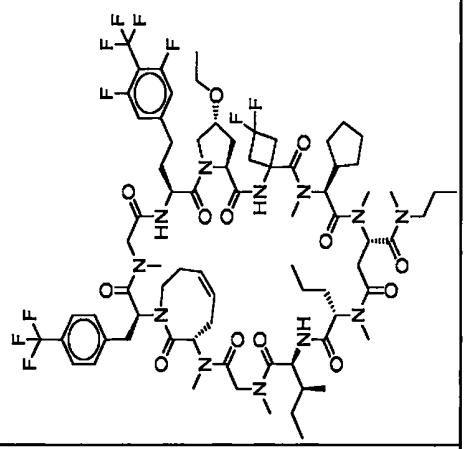
[3457]

	
PP172 2	PP172 8
	
PP172 1	PP172 7

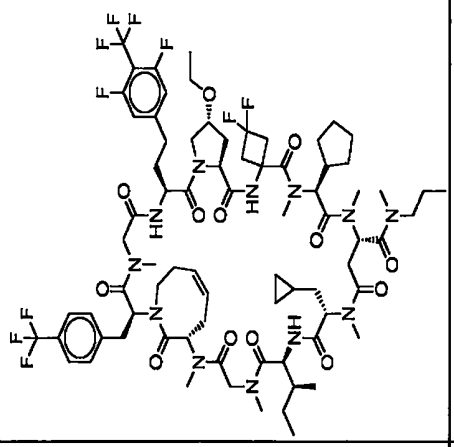
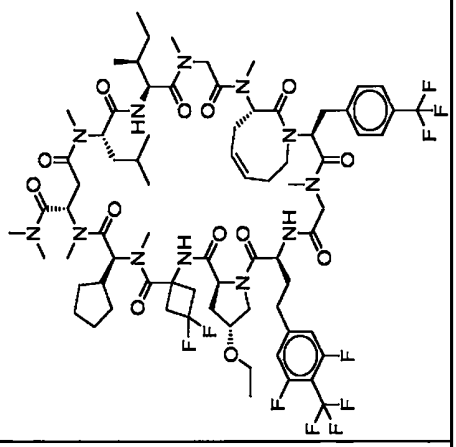
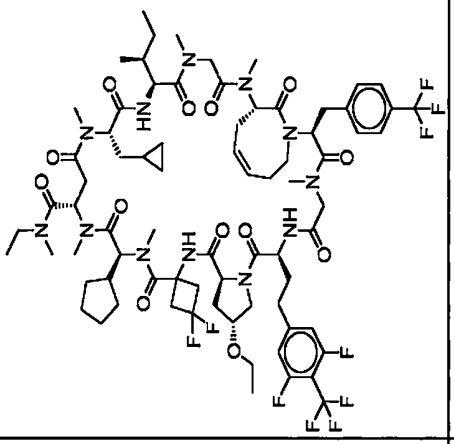
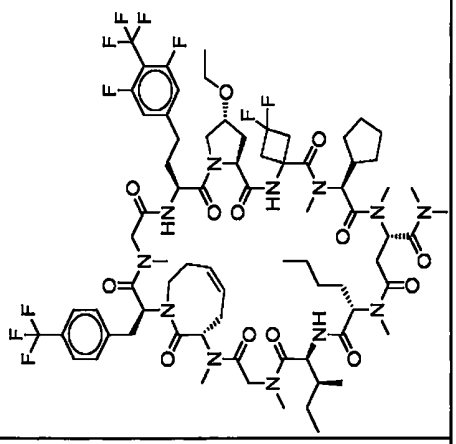
[3458]

 PP173 1	 PP173 3
 PP172 9	 PP173 2

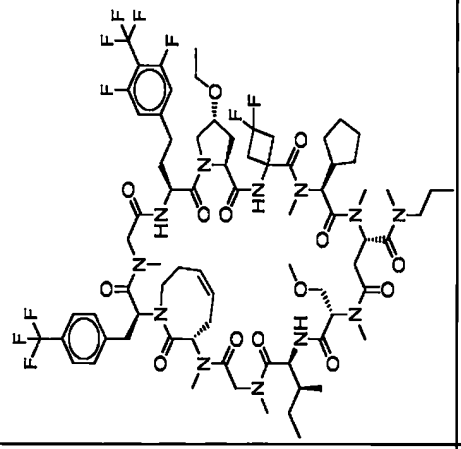
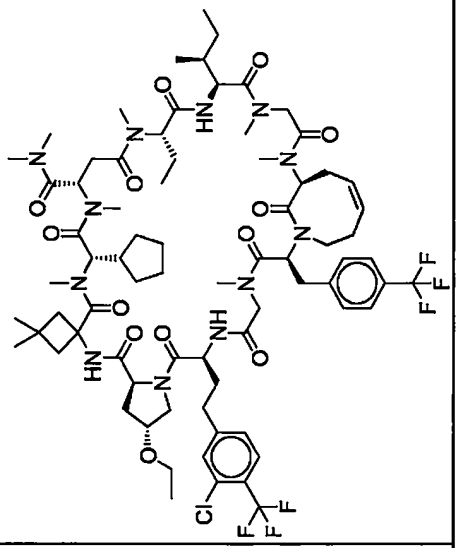
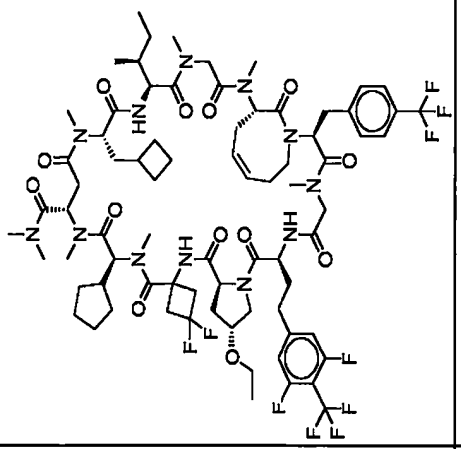
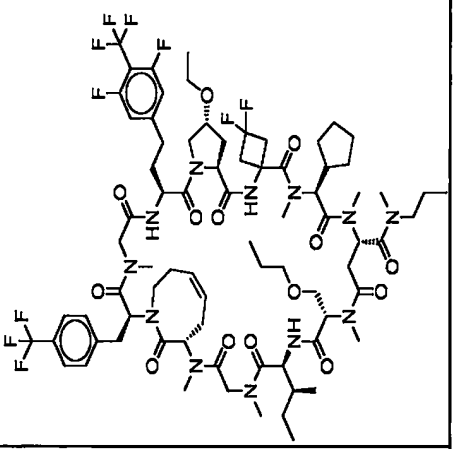
[3459]

 PP173 5	 PP173 7
 PP173 4	 PP173 6

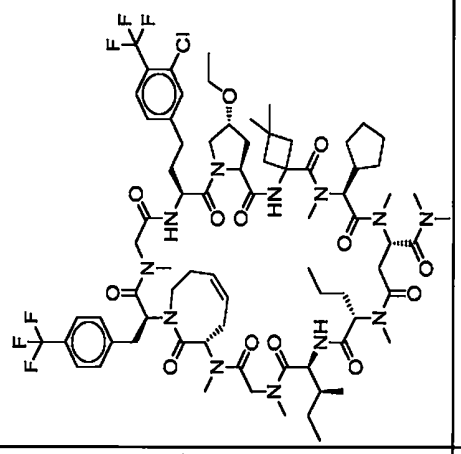
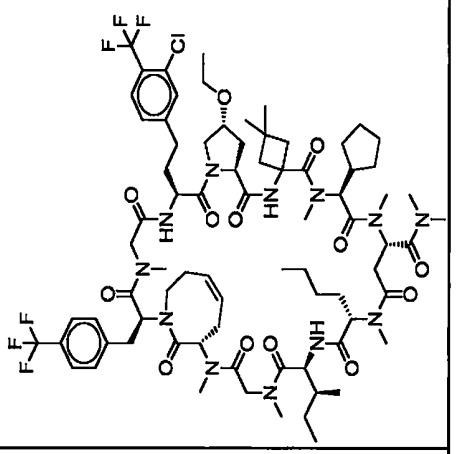
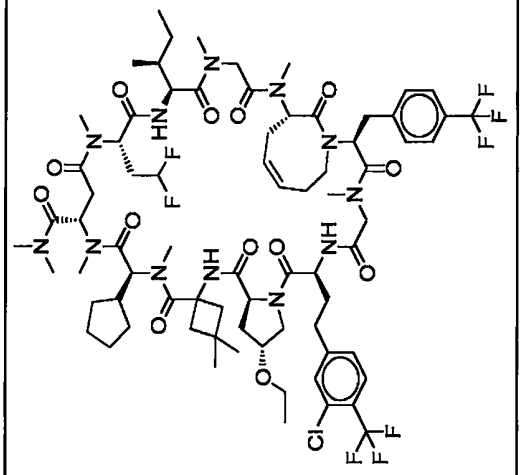
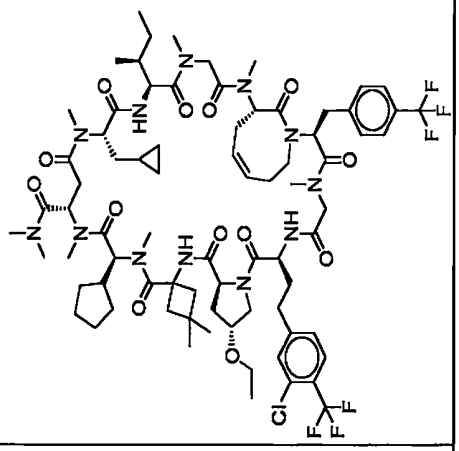
[3460]

 PP1739	 PP1741
 PP1738	 PP1740

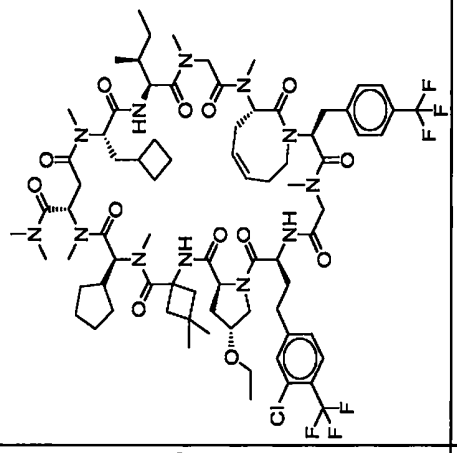
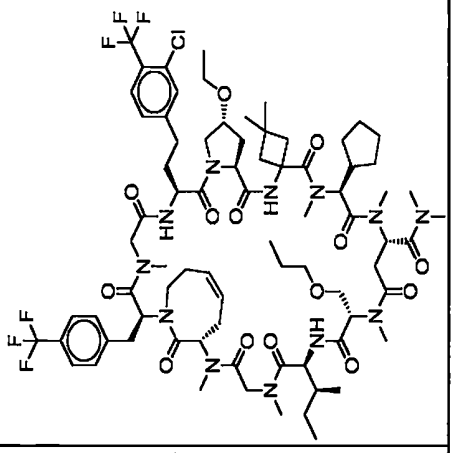
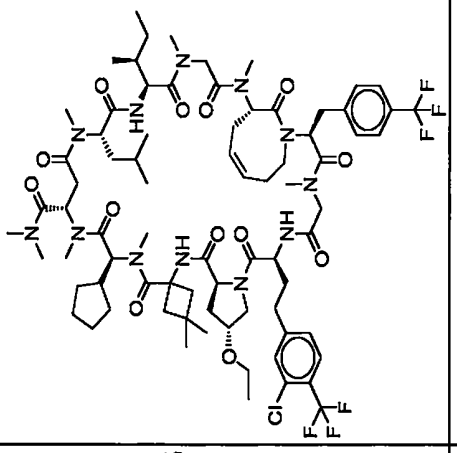
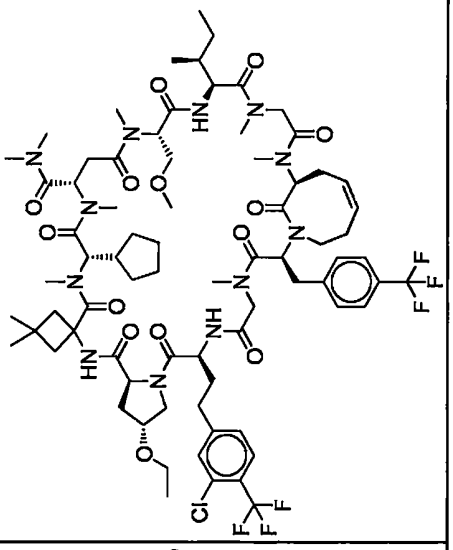
[3461]

	
PP1743	PP1746
	
PP1742	PP1744

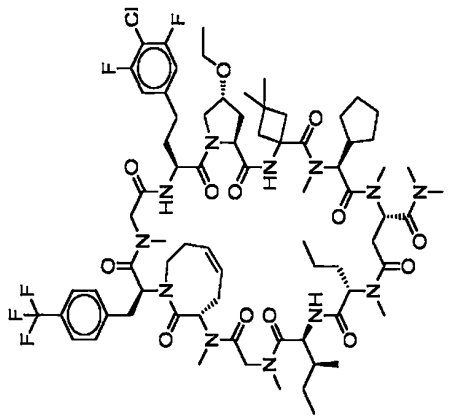
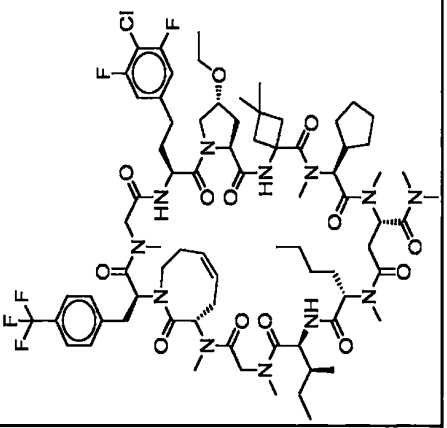
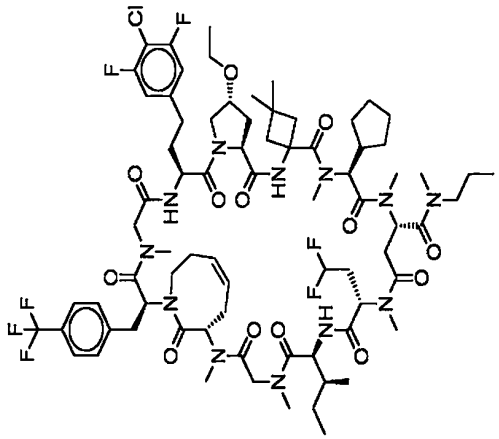
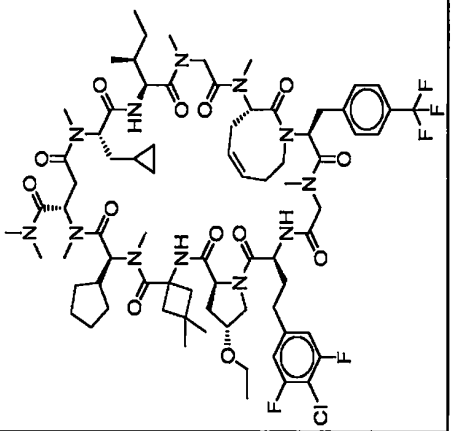
[3462]

	
PP1748	PP1750
	
PP1747	PP1749

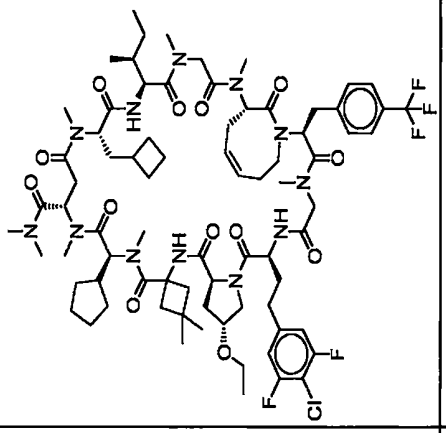
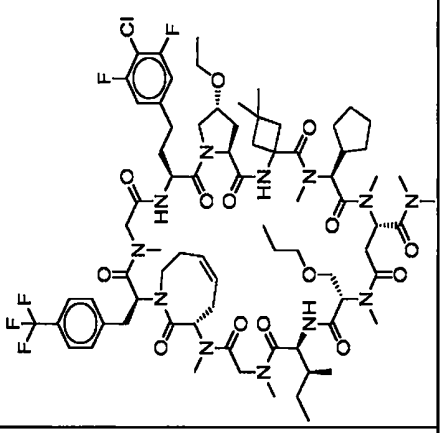
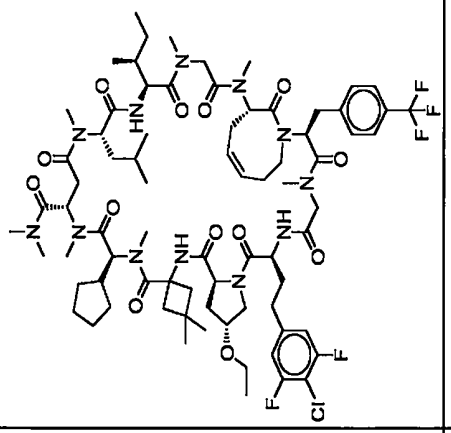
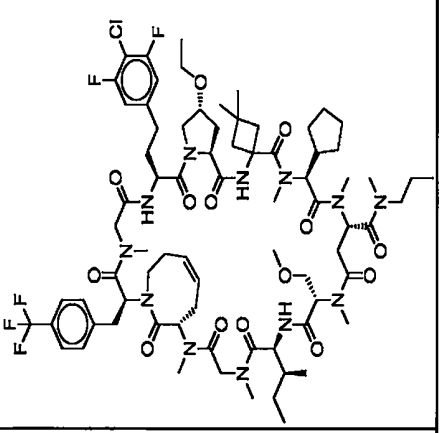
[3463]

 PP175 2	 PP175 4
 PP175 1	 PP175 3

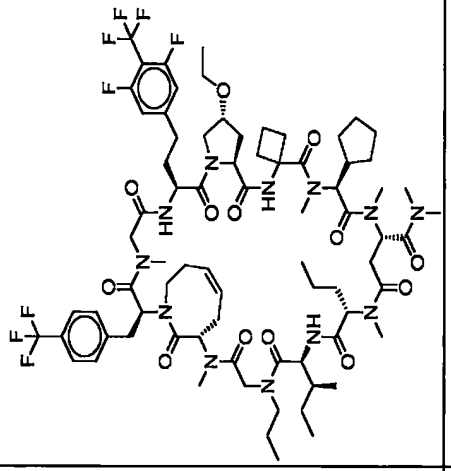
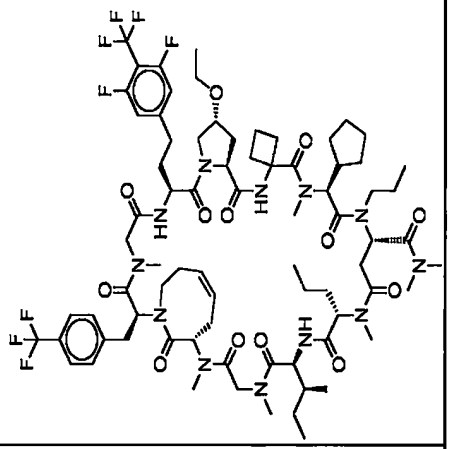
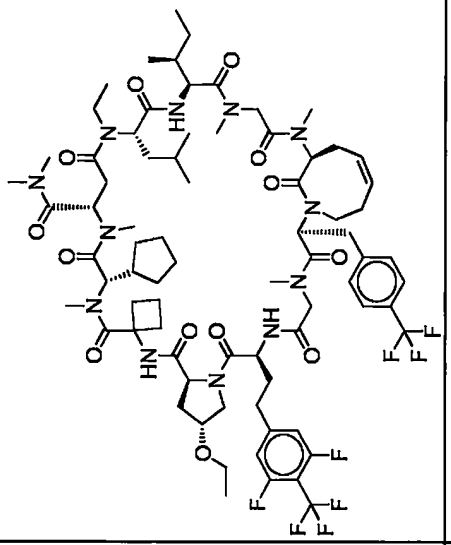
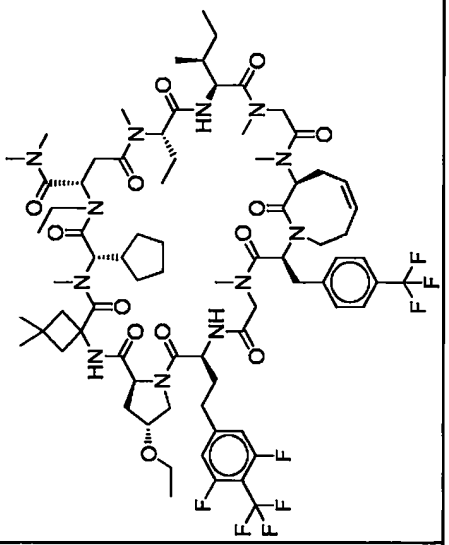
[3464]

	
PP1758	PP1760
	
PP1757	PP1759

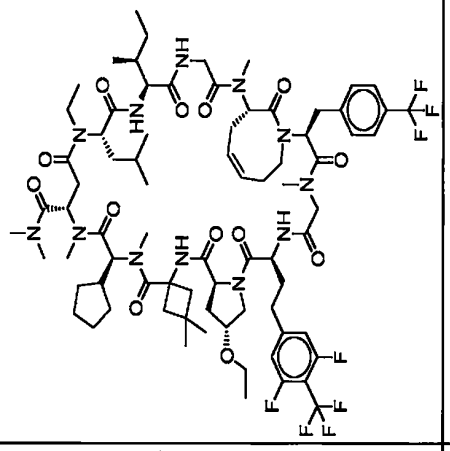
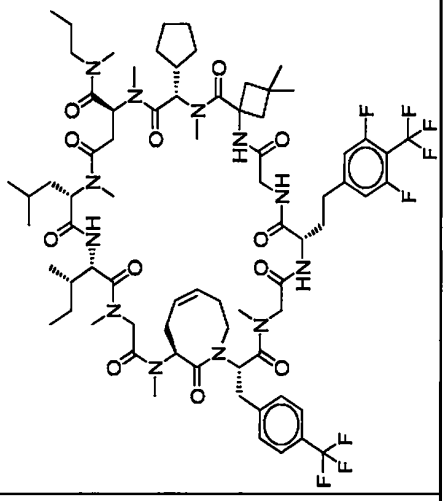
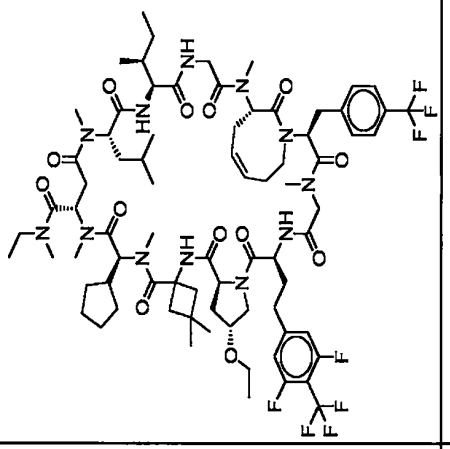
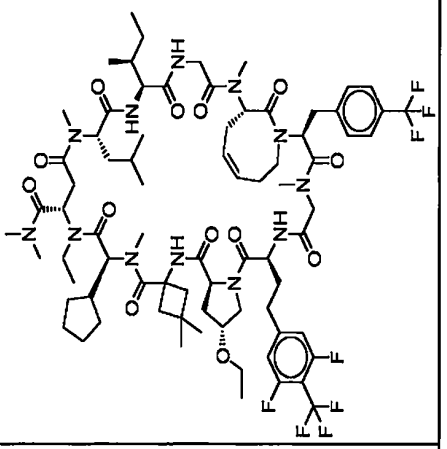
[3465]

 PP176 2	 PP176 4
 PP176 1	 PP176 3

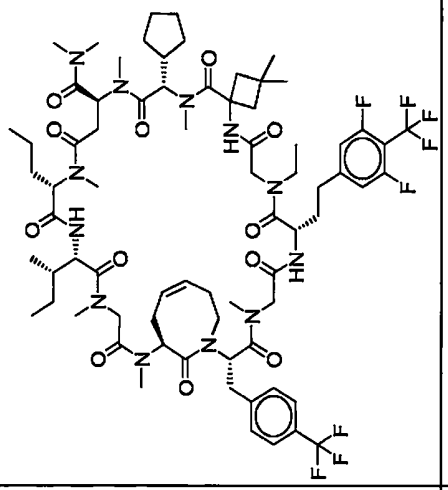
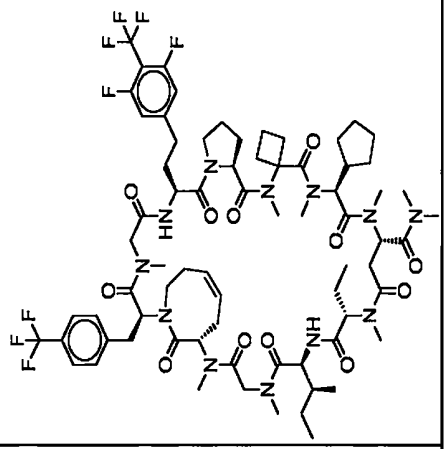
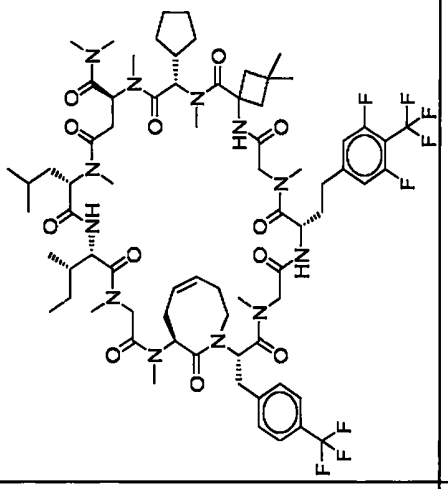
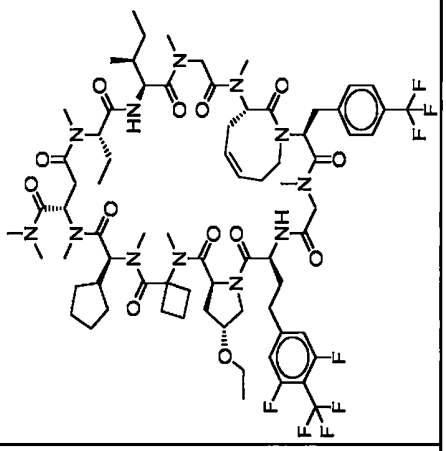
[3466]

	
PP1767	PP1769
	
PP1765	PP1768

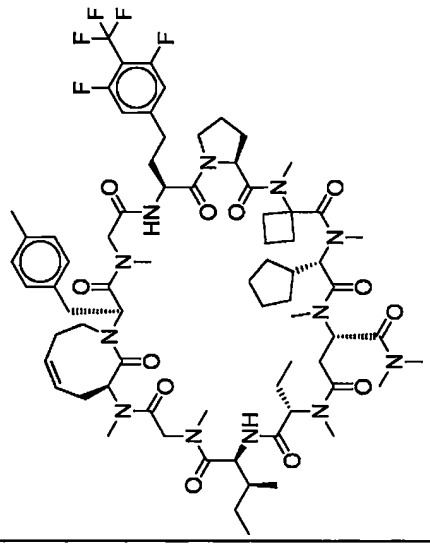
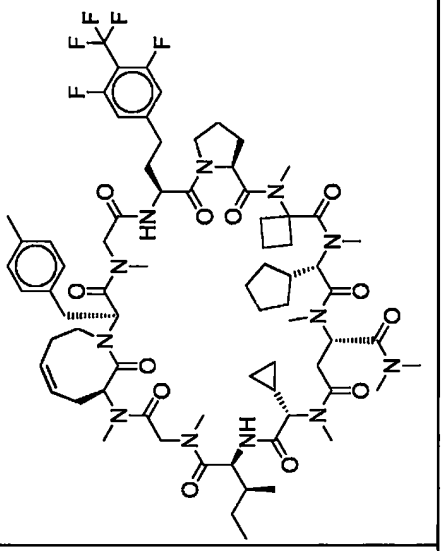
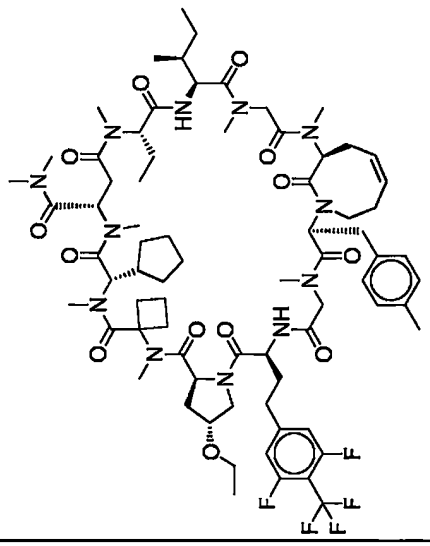
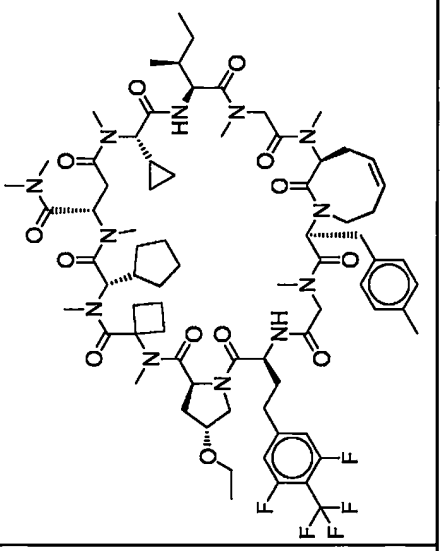
[3467]

	
PP1772	PP1775
	
PP1771	PP1773

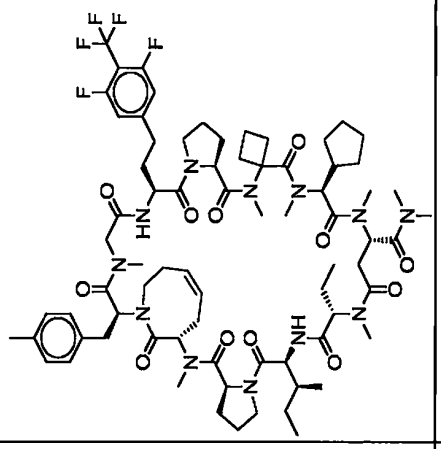
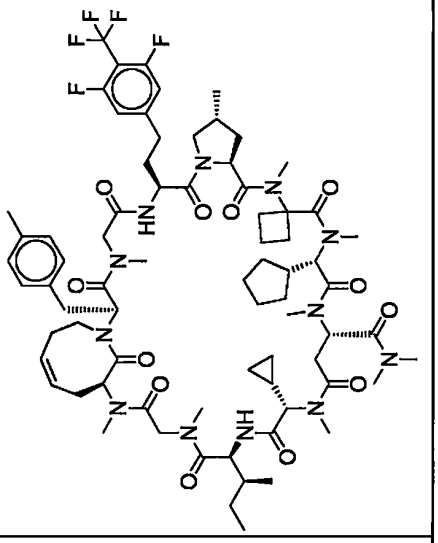
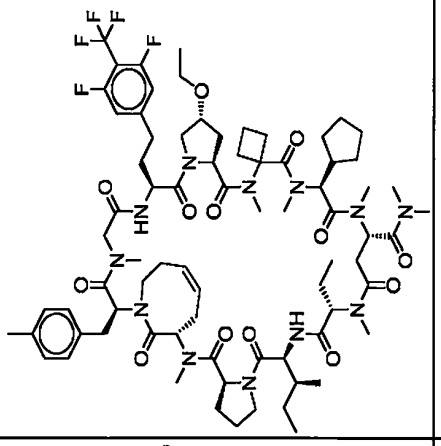
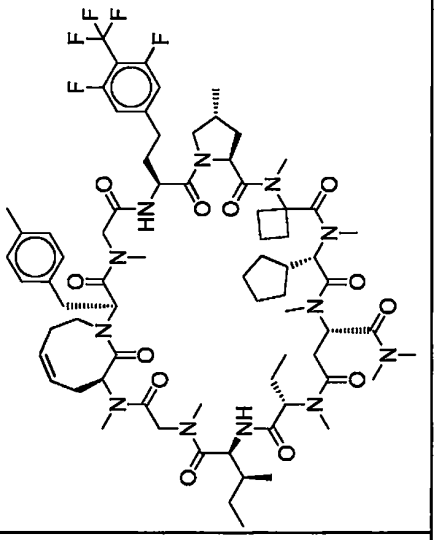
[3468]

	
PP1777	PP1780
	
PP1776	PP1779

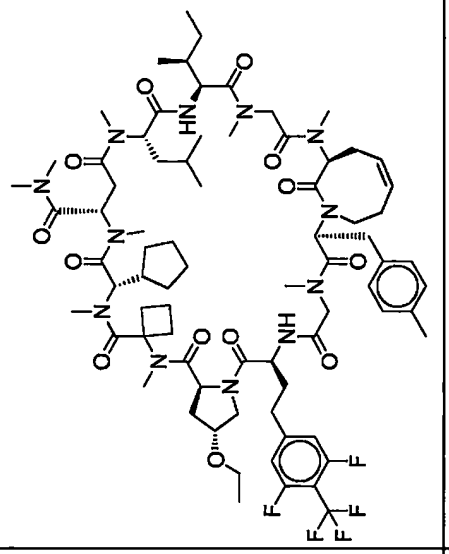
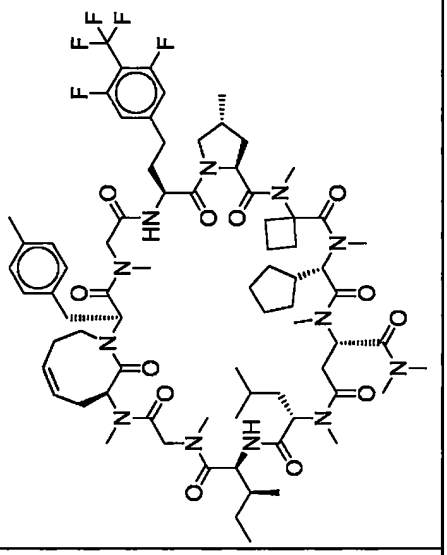
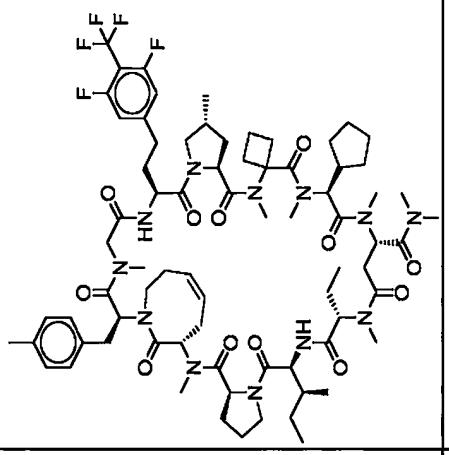
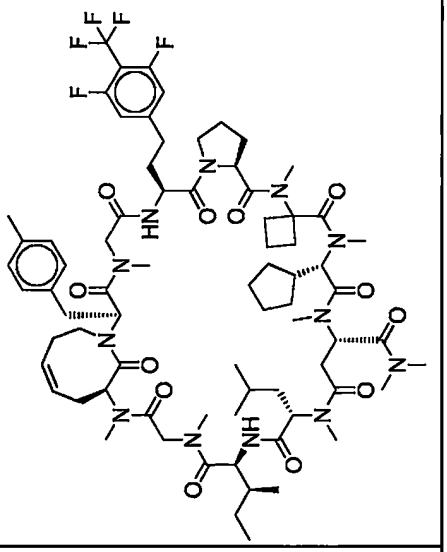
[3469]

 PP178 2	 PP178 4
 PP178 1	 PP178 3

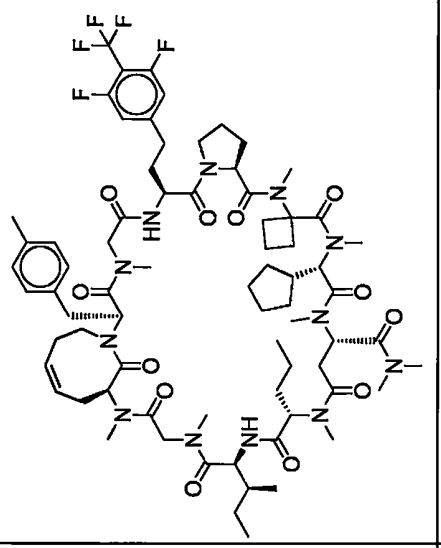
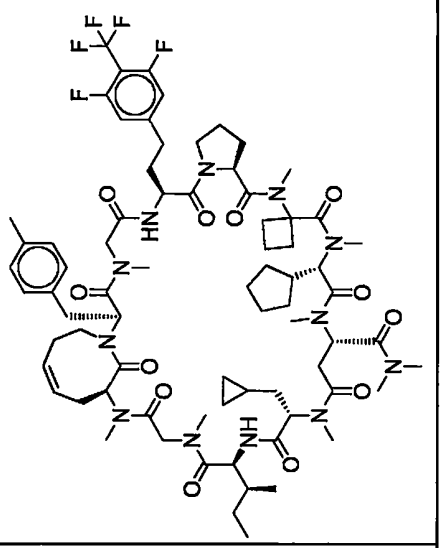
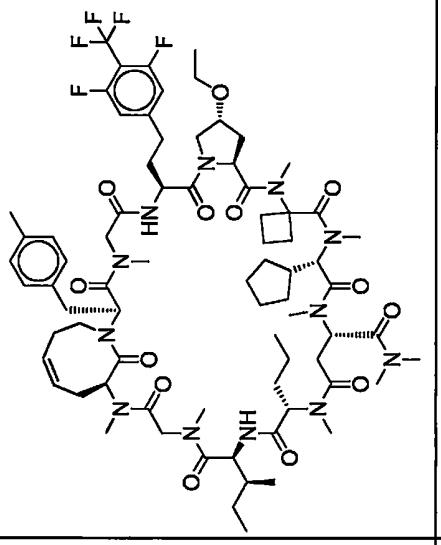
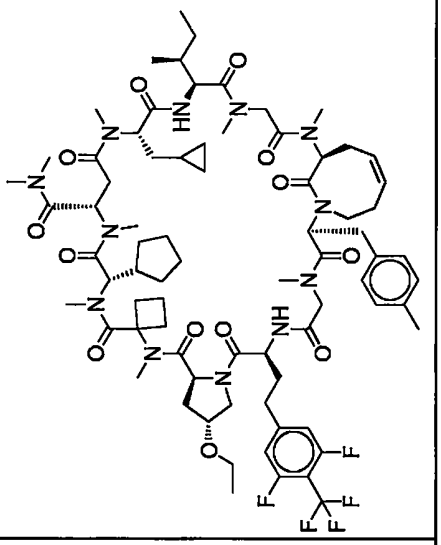
[3470]

 PP1786	 PP1788
 PP1785	 PP1787

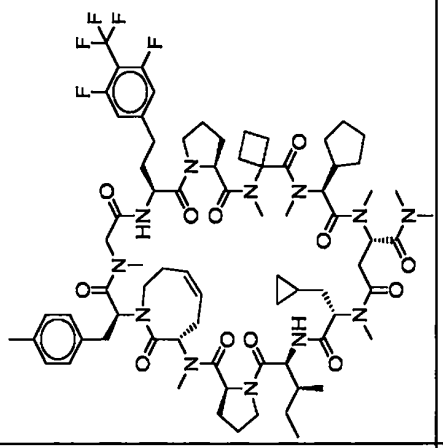
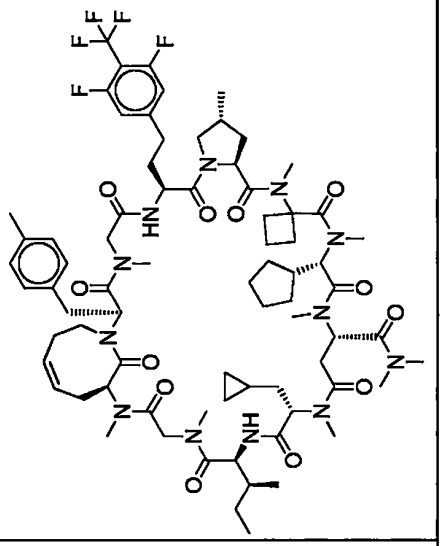
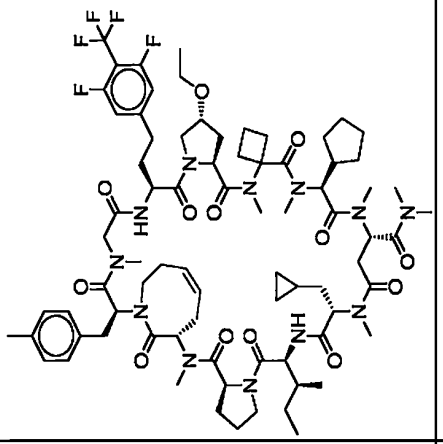
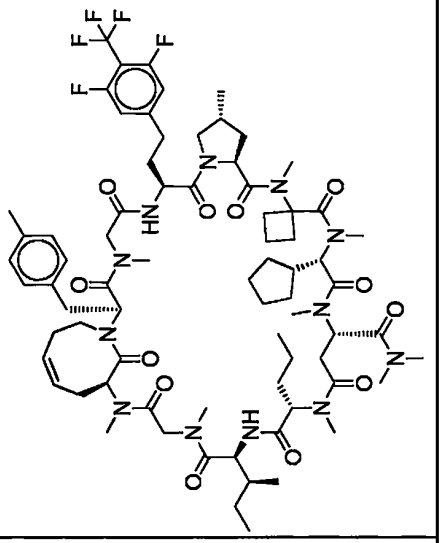
[3471]

	
PP1790	PP1792
	
PP1789	PP1791

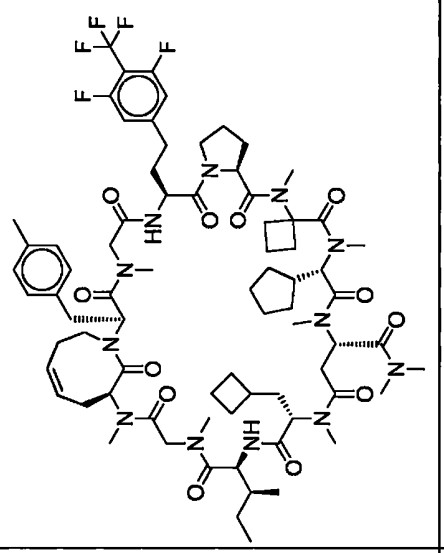
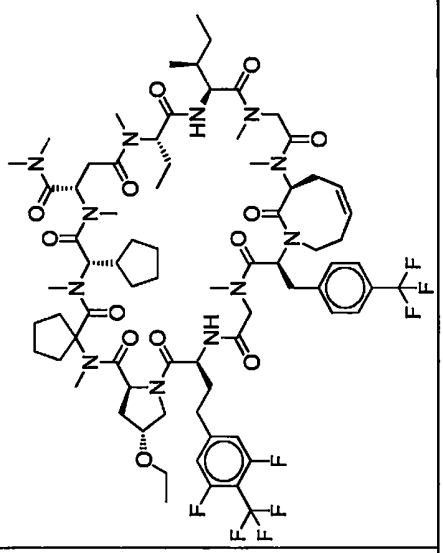
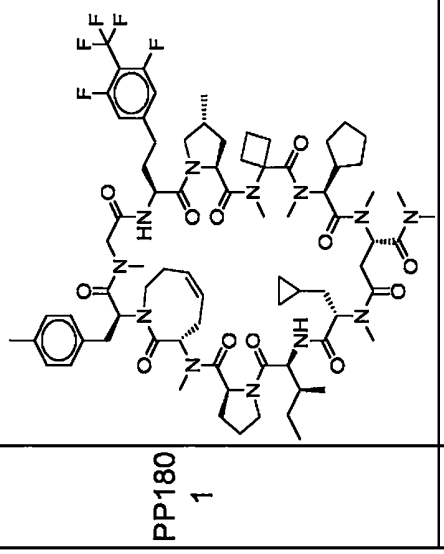
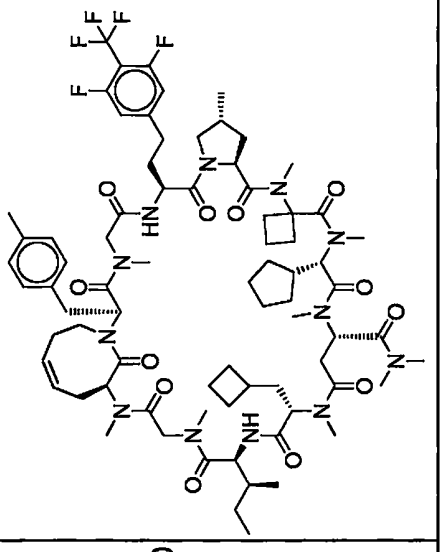
[3472]

	
PP179 4	PP179 6
	
PP179 3	PP179 5

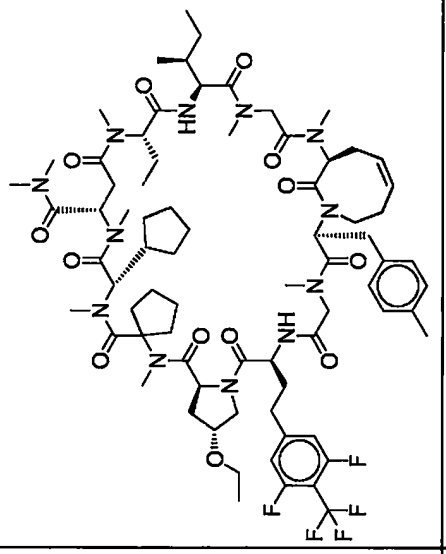
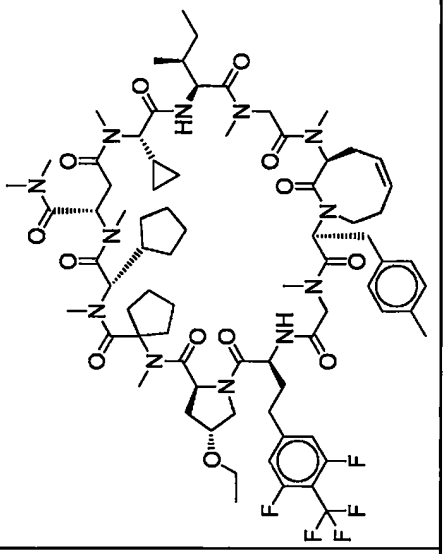
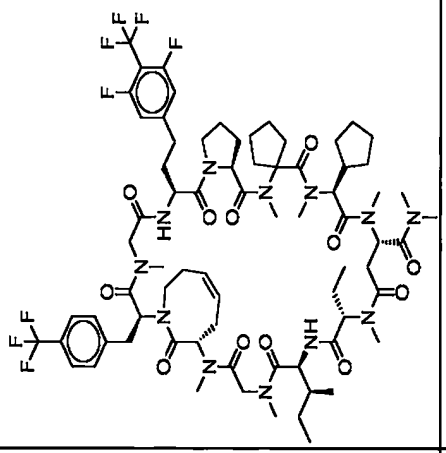
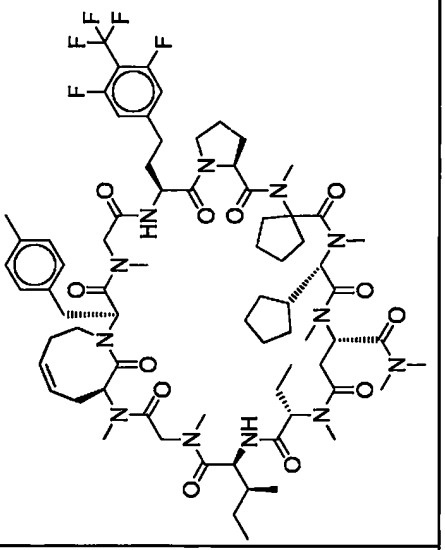
[3473]

 PP1798	 PP1800
 PP1797	 PP1799

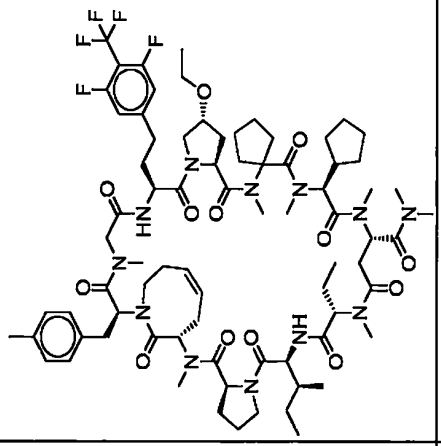
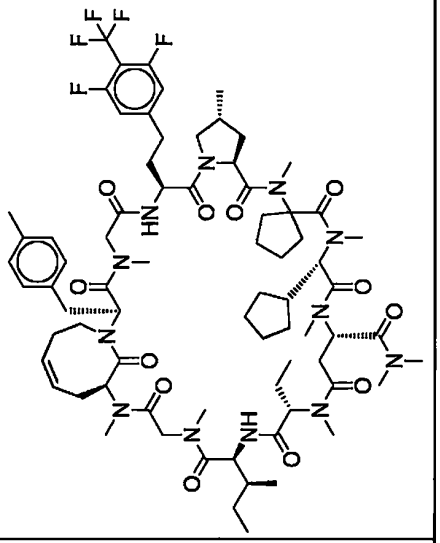
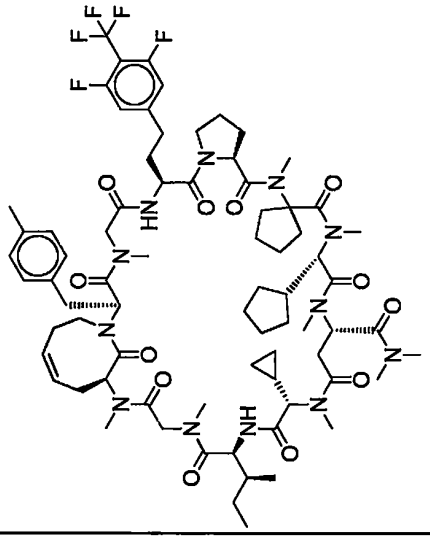
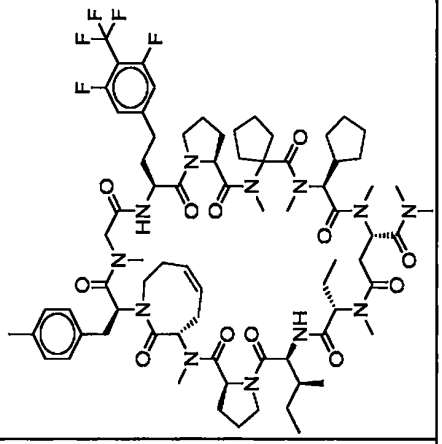
[3474]

 PP180 2	 PP180 4
 PP180 1	 PP180 3

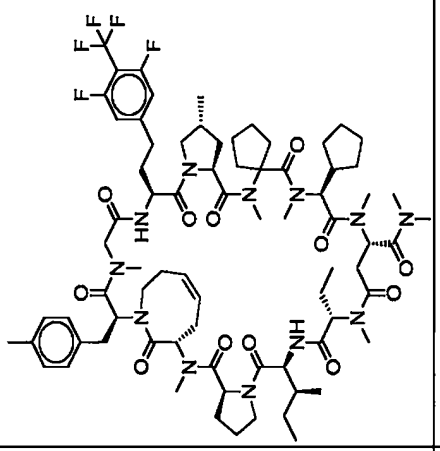
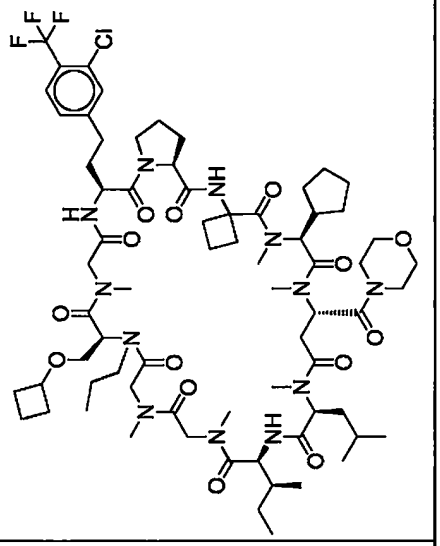
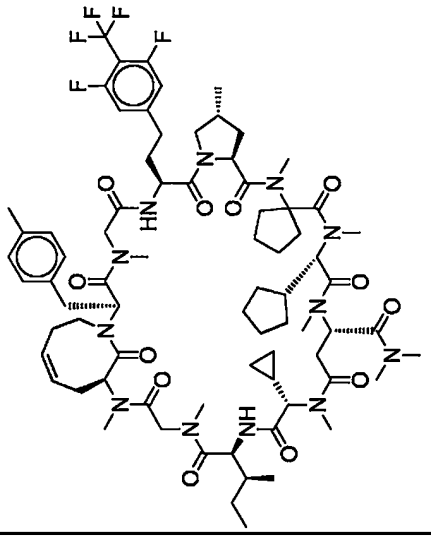
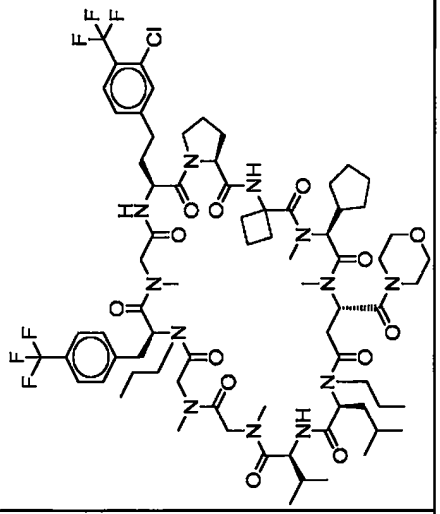
[3475]

	
PP1806	PP1808
	
PP1805	PP1807

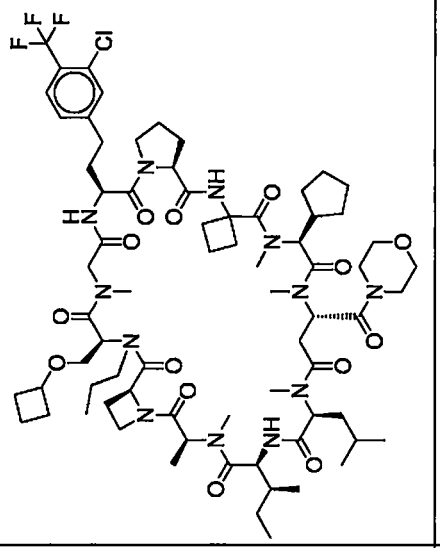
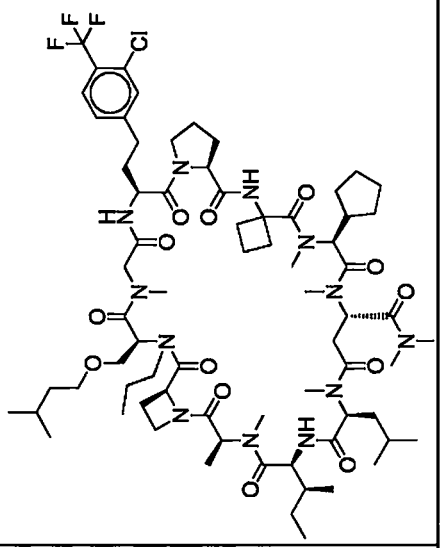
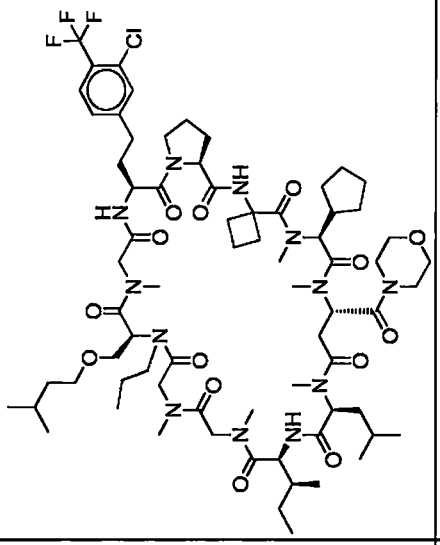
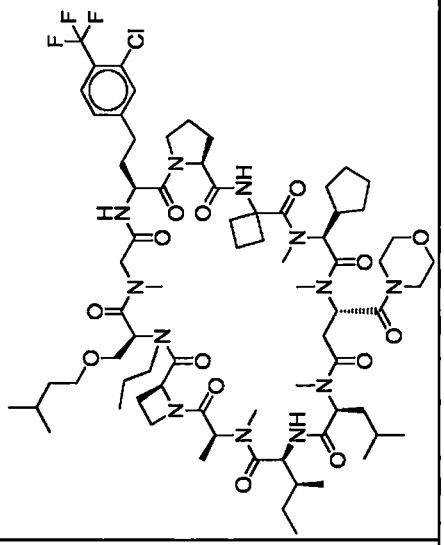
[3476]

 PP1810	 PP1812
 PP1809	 PP1811

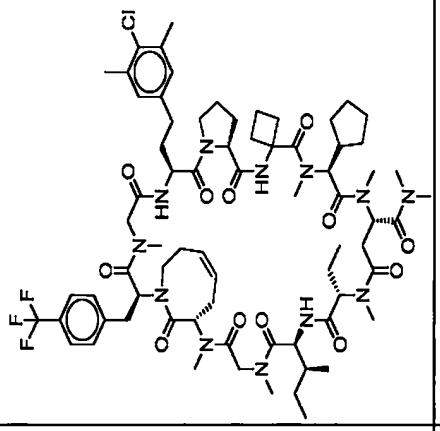
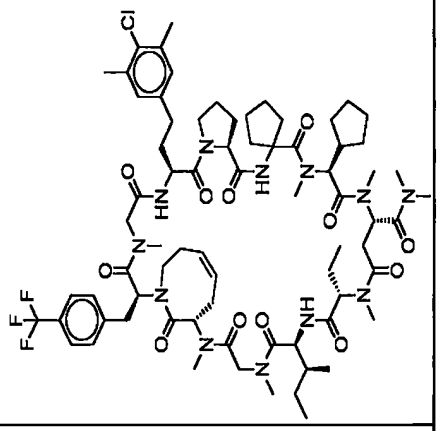
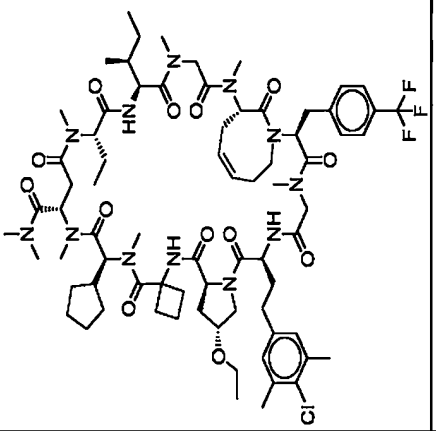
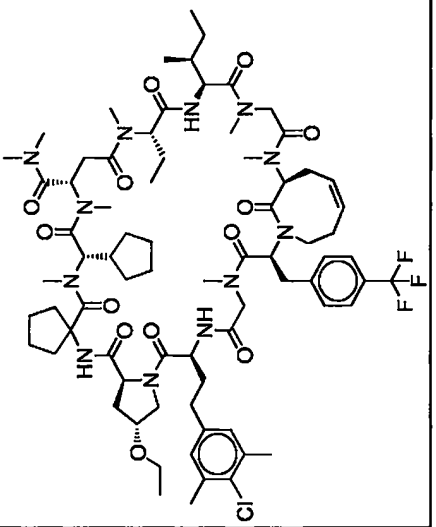
[3477]

 PP181 4	 PP181 6
 PP181 3	 PP181 5

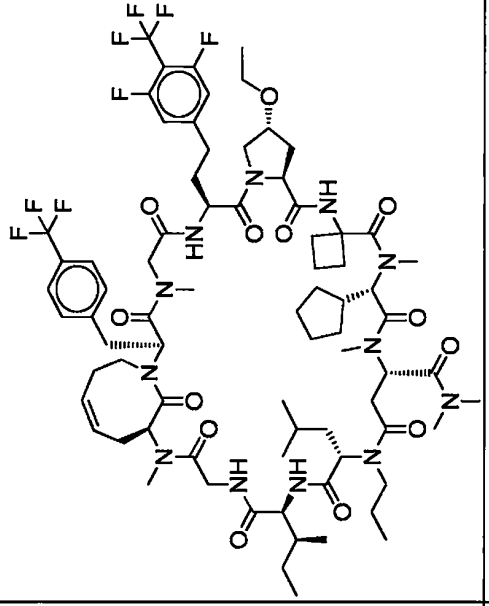
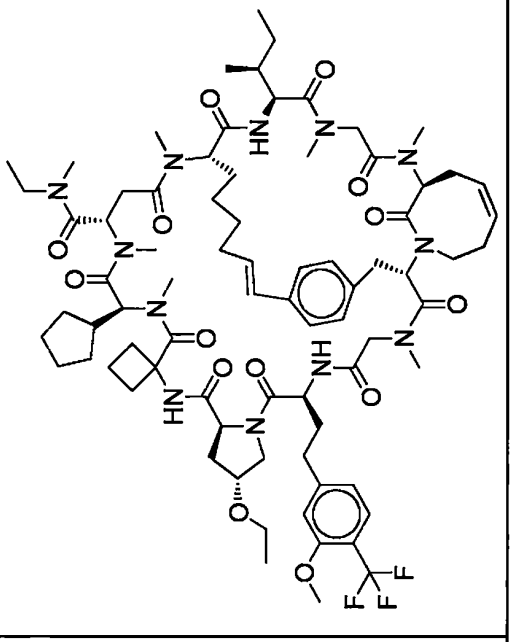
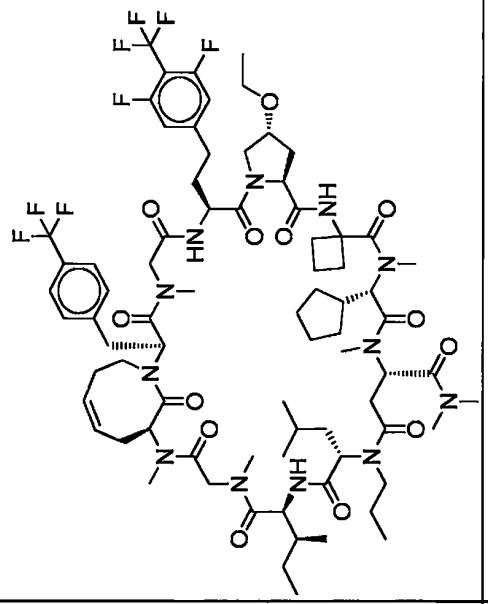
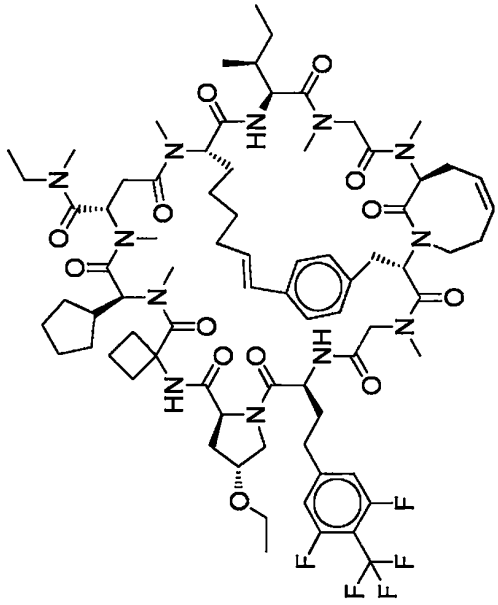
[3478]

	
PP1818	PP1820
	
PP1817	PP1819

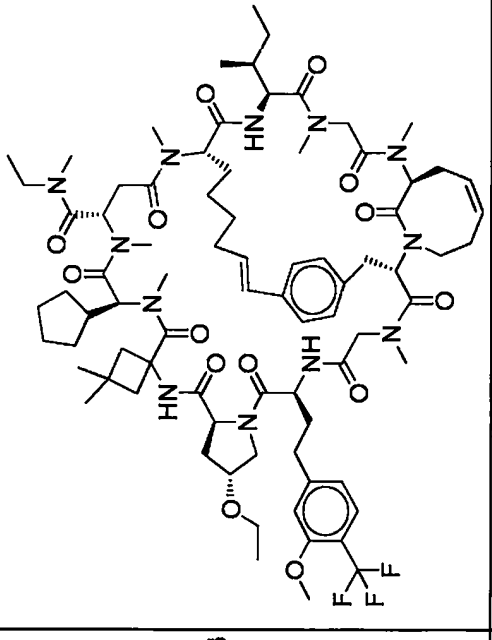
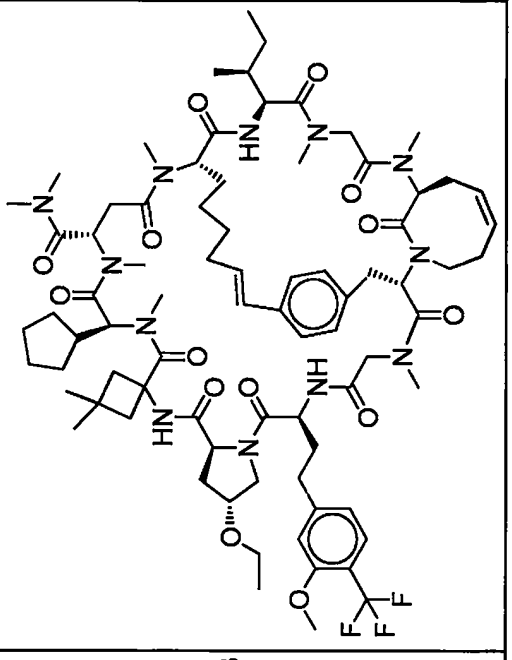
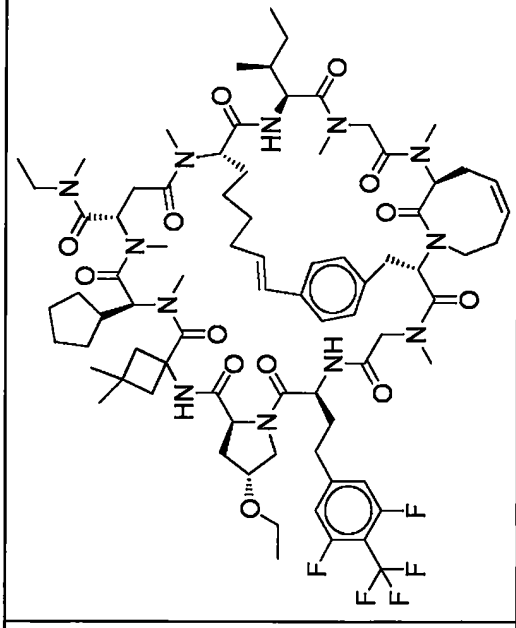
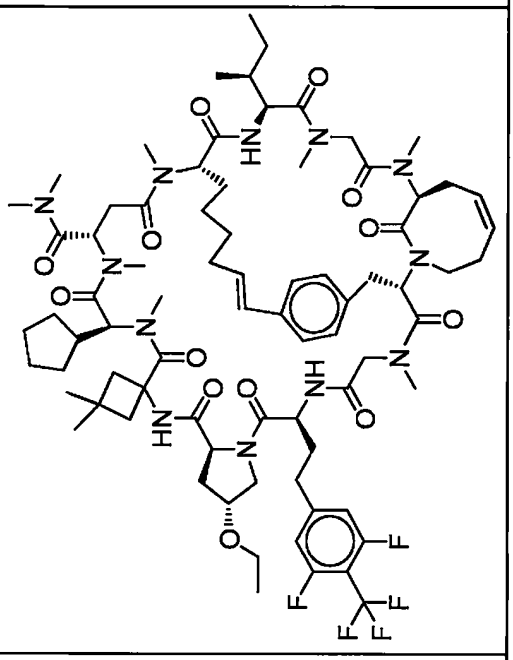
[3479]

 PP182 2	 PP182 4
 PP182 1	 PP182 3

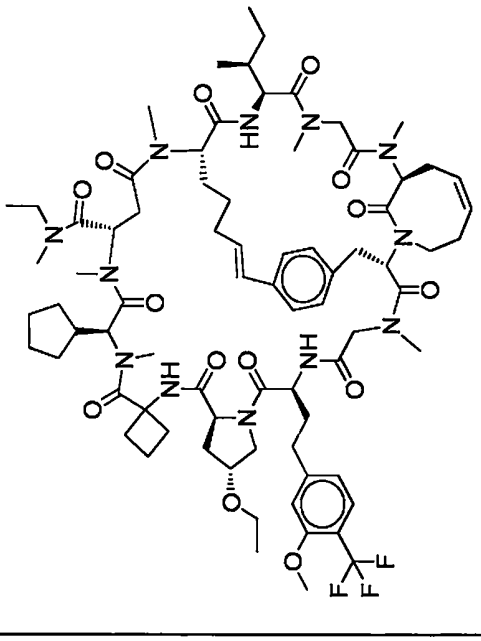
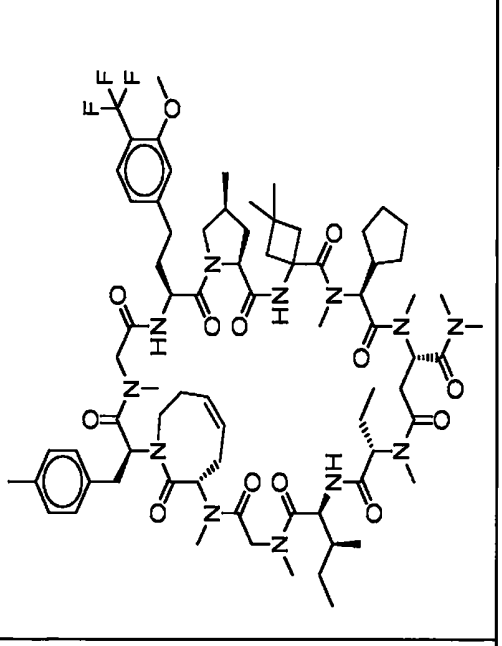
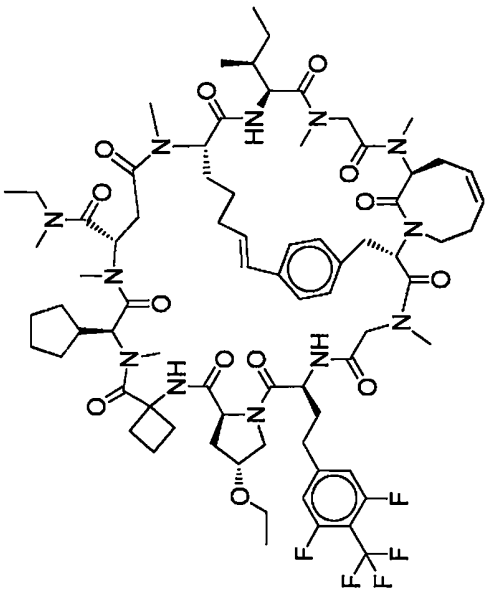
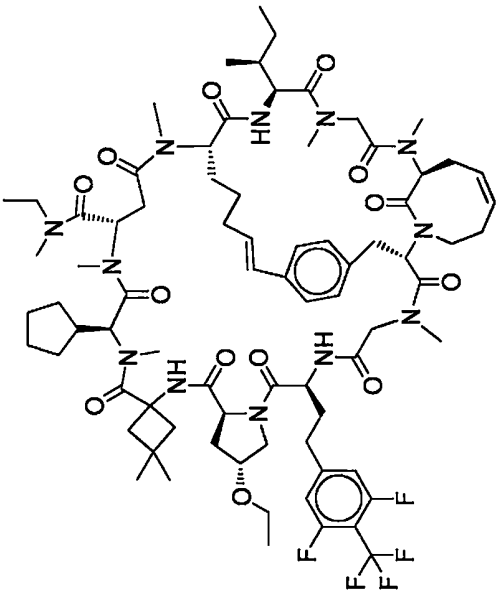
[3480]

	
PP182 6	PP182 8
	
PP182 5	PP182 7

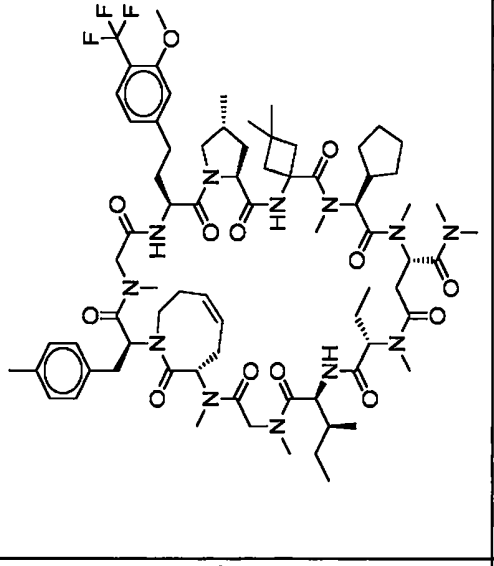
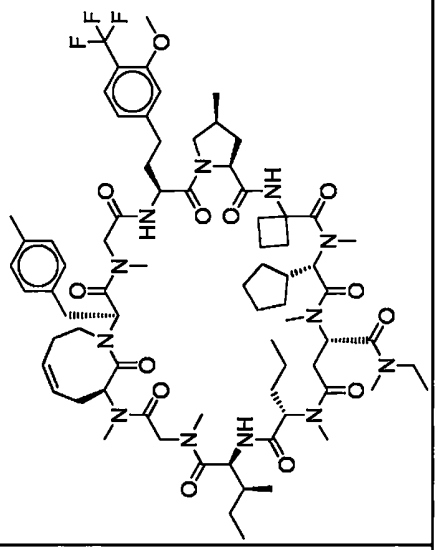
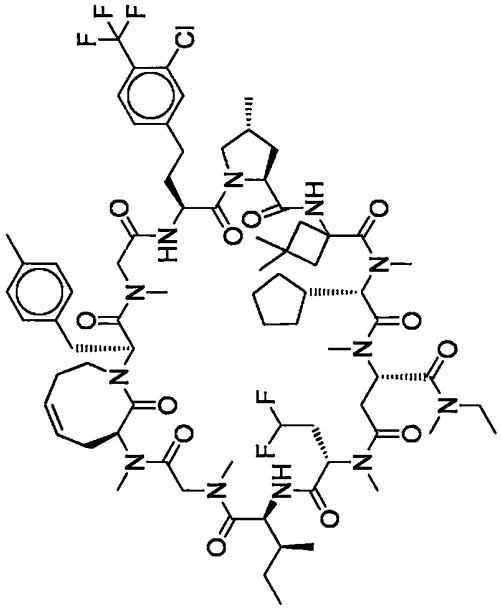
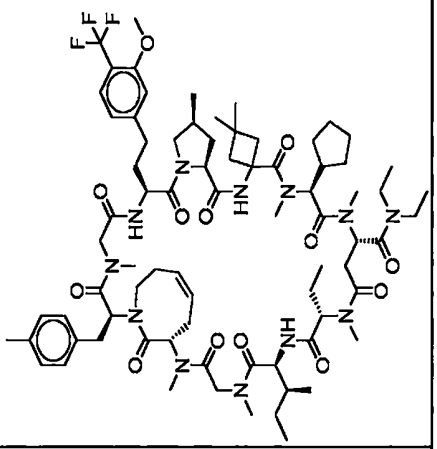
[3481]

	
PP1830	PP1832
	
PP1829	PP1831

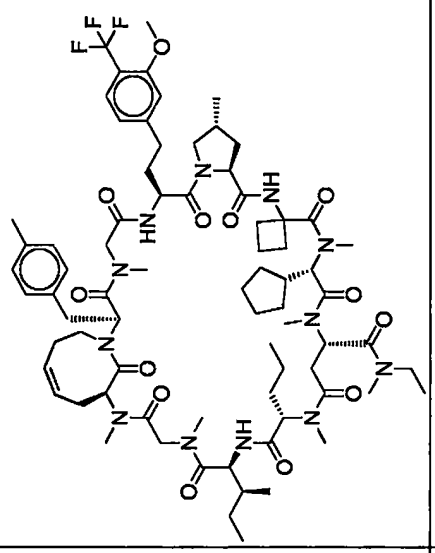
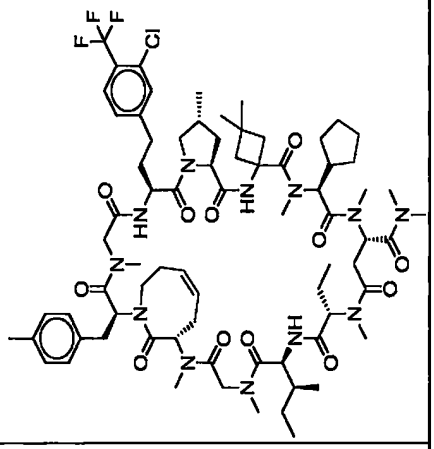
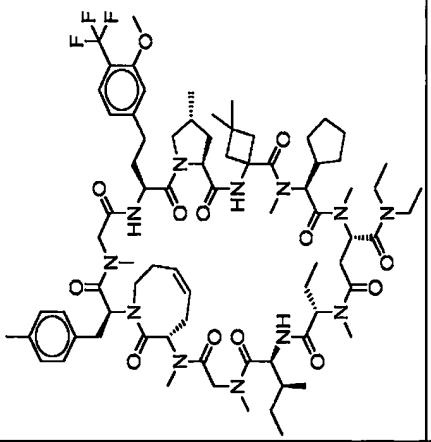
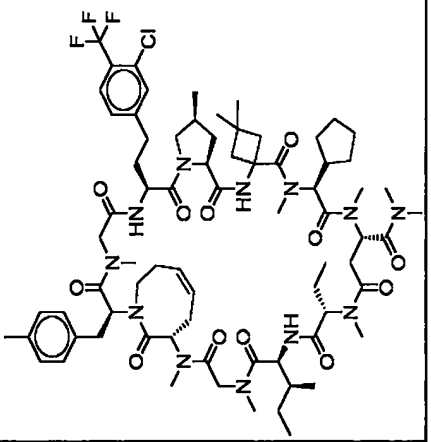
[3482]

	
PP183 4	PP183 6
	
PP183 3	PP183 5

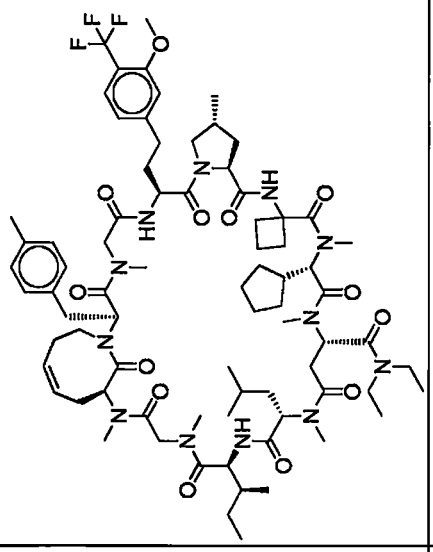
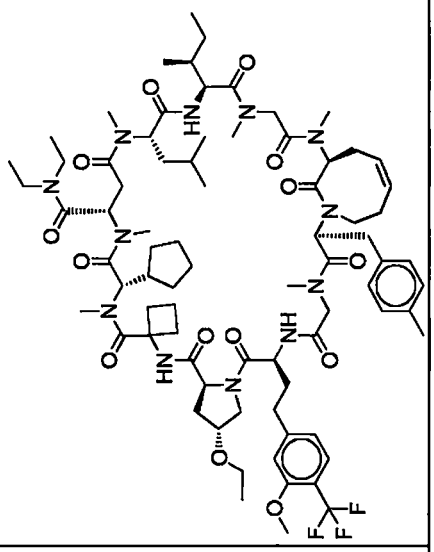
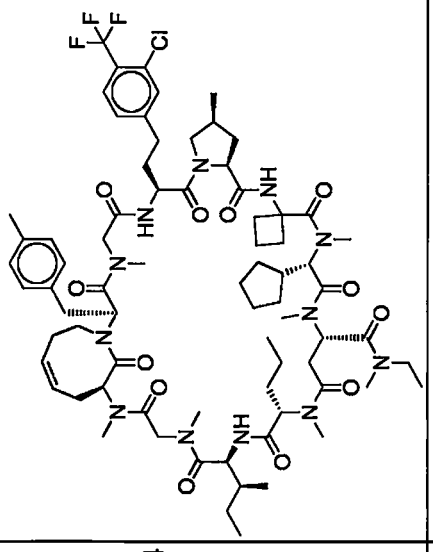
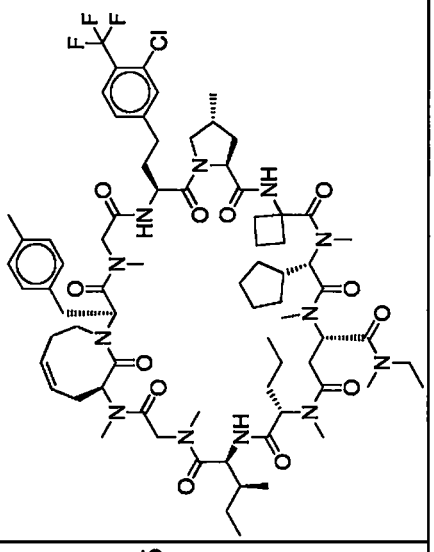
[3483]

	
PP1838	PP1840
	
PP1837	PP1839

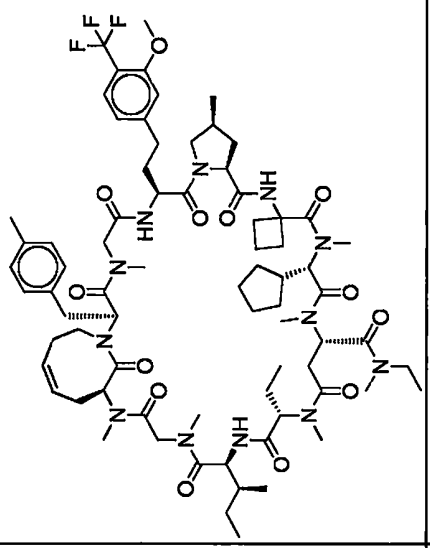
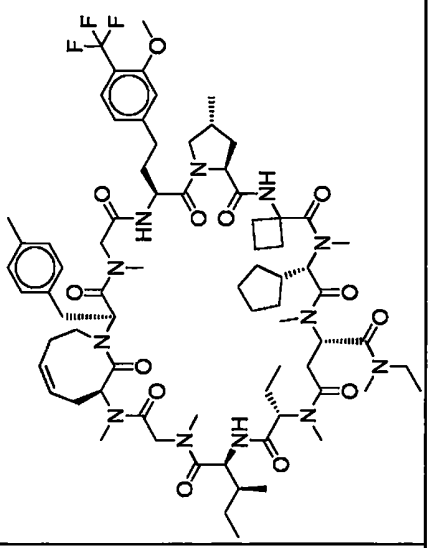
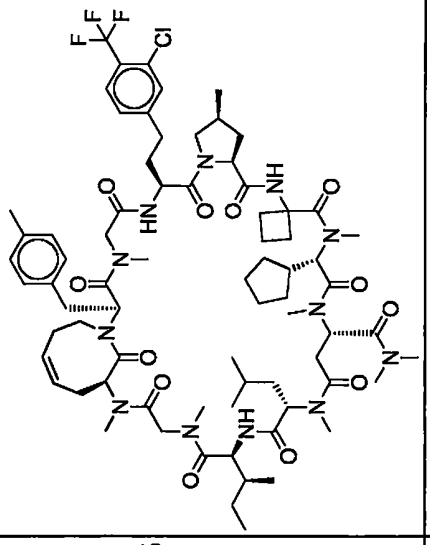
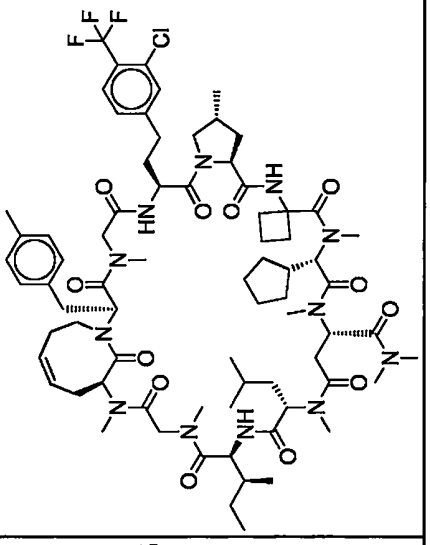
[3484]

 PP184 2	 PP184 6
 PP184 1	 PP184 4

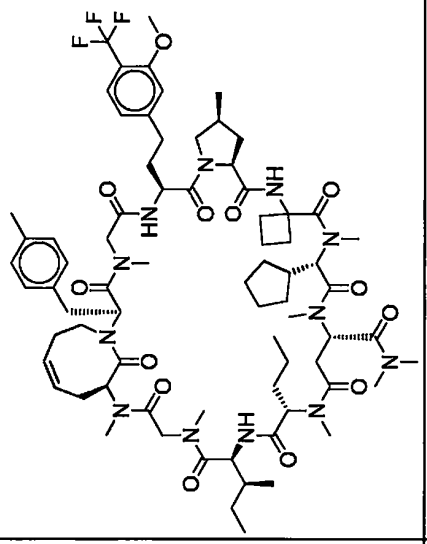
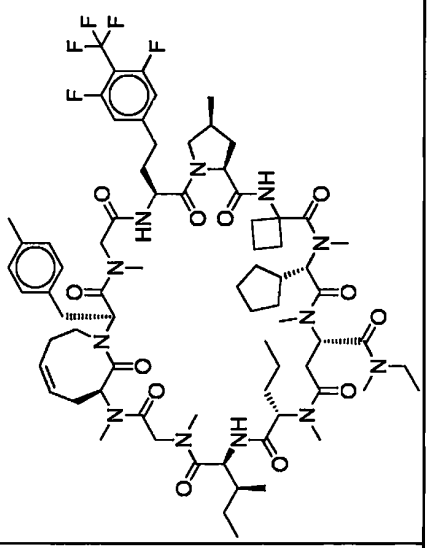
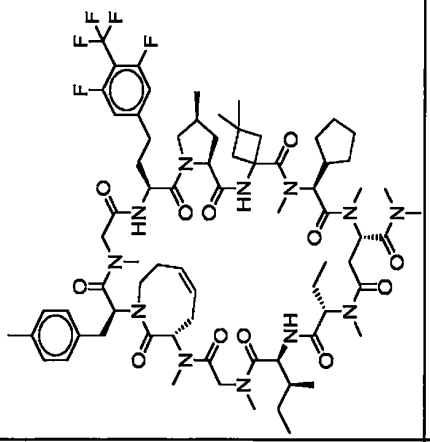
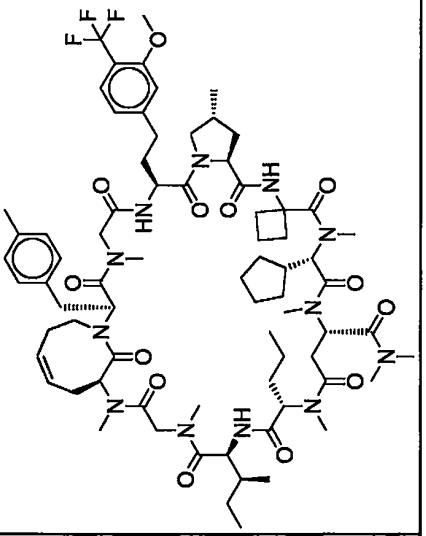
[3485]

	
PP1849	PP1851
	
PP1848	PP1850

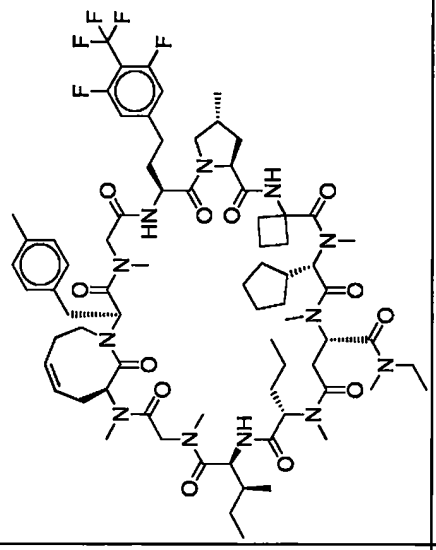
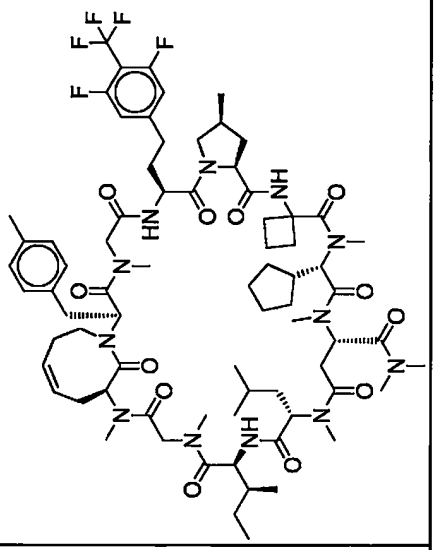
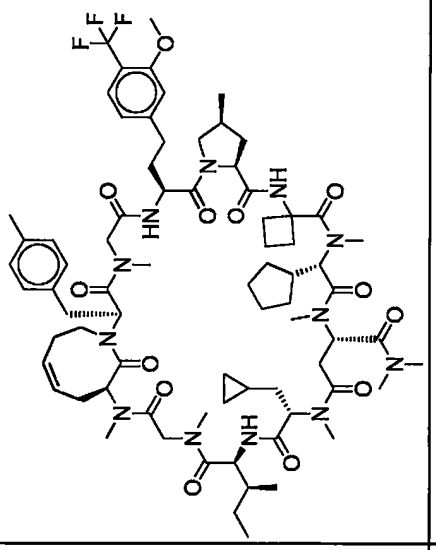
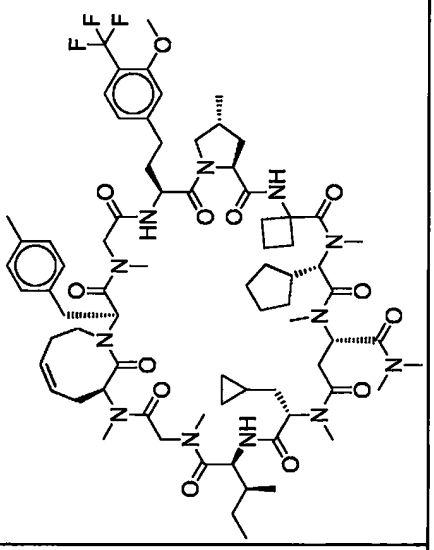
[3486]

	
PP1853	PP1855
	
PP1852	PP1854

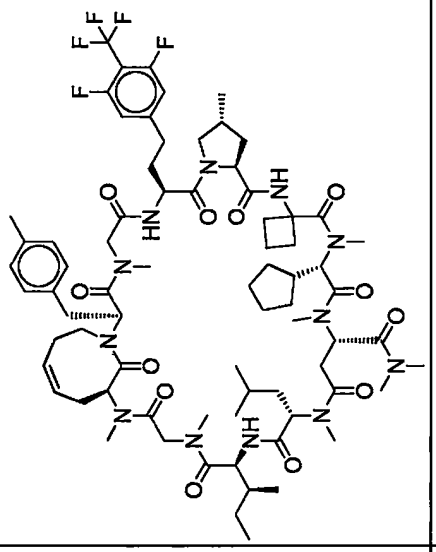
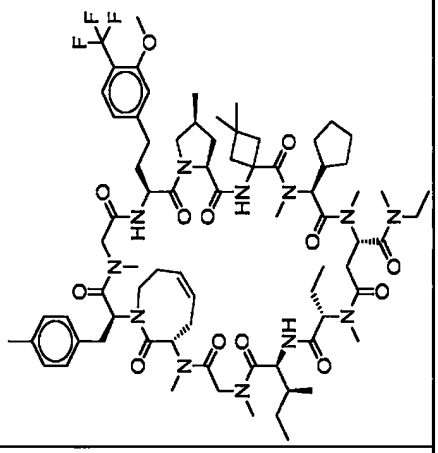
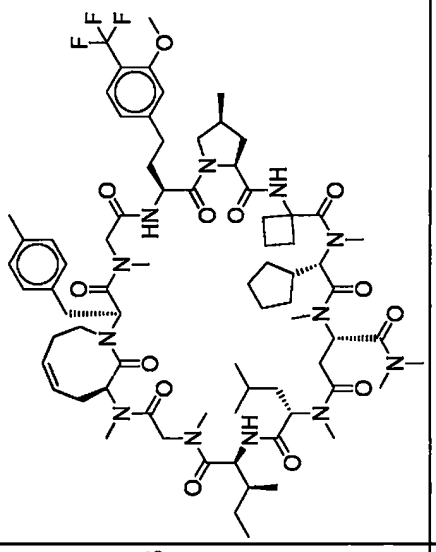
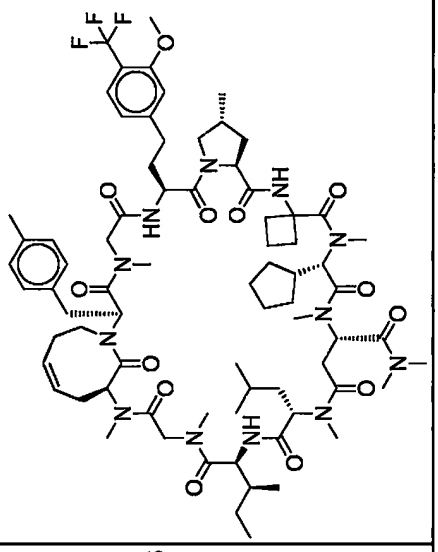
[3487]

	
PP1857	PP1860
	
PP1856	PP1859

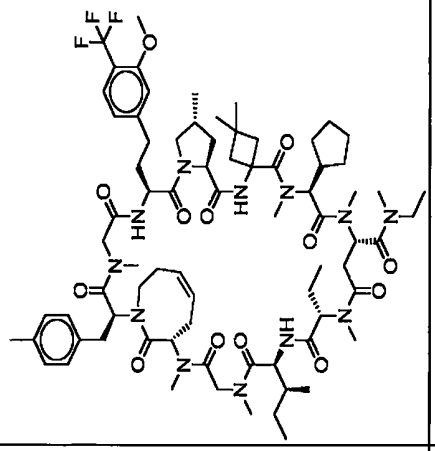
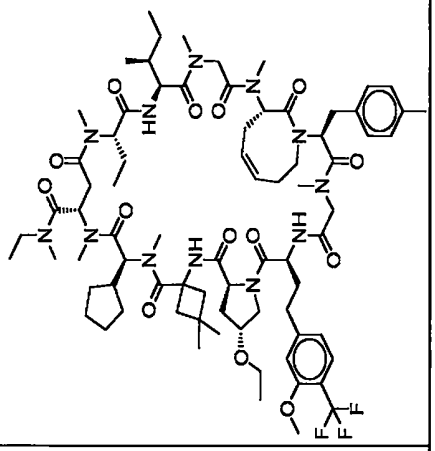
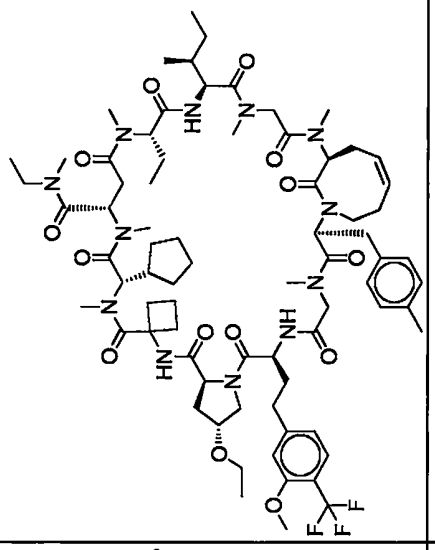
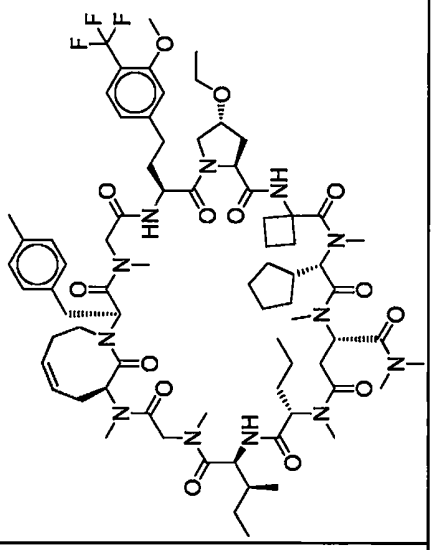
[3488]

	
PP186 2	PP186 4
	
PP186 1	PP186 3

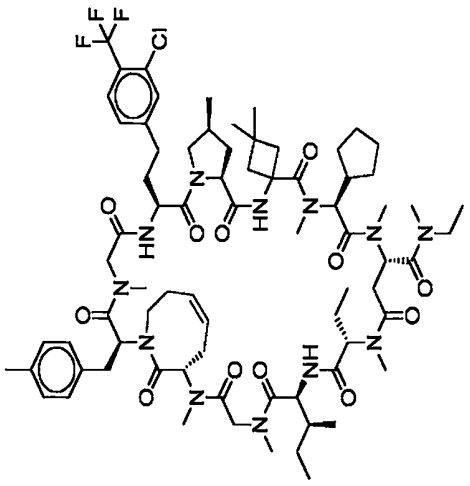
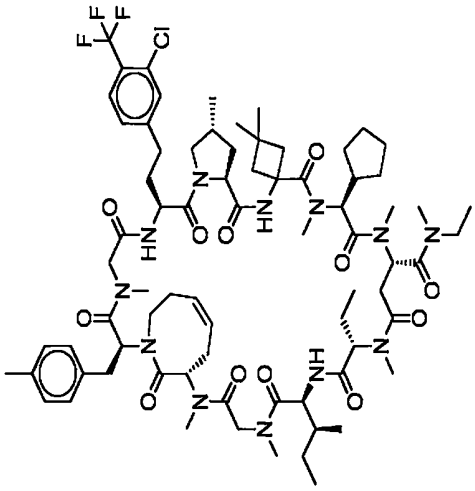
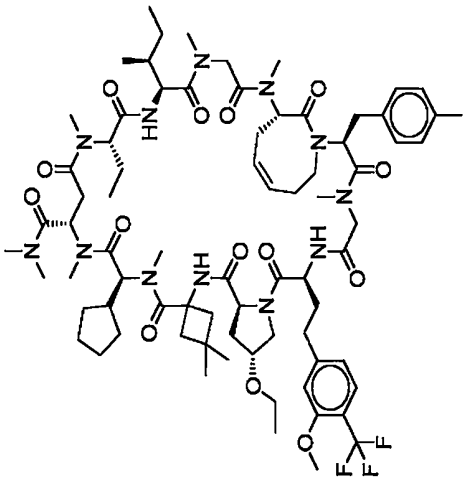
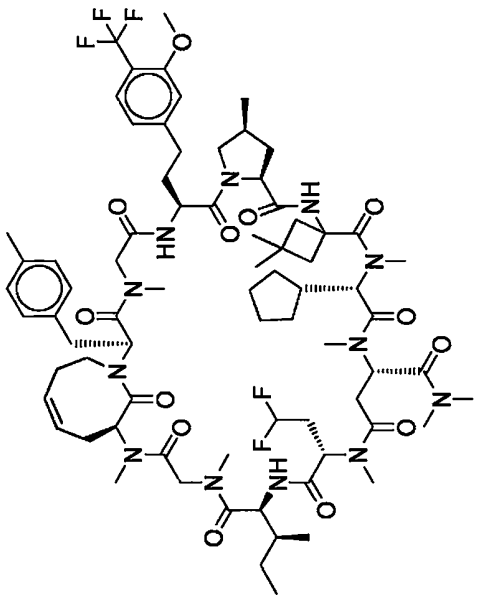
[3489]

	
PP1866	PP1868
	
PP1865	PP1867

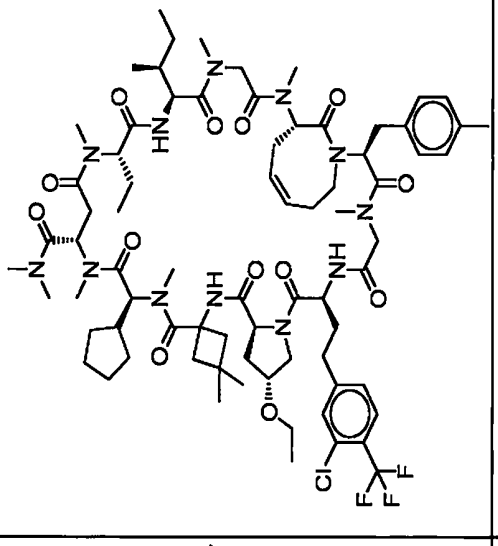
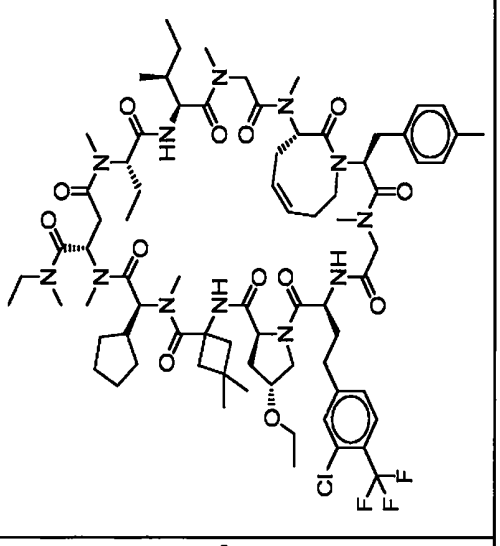
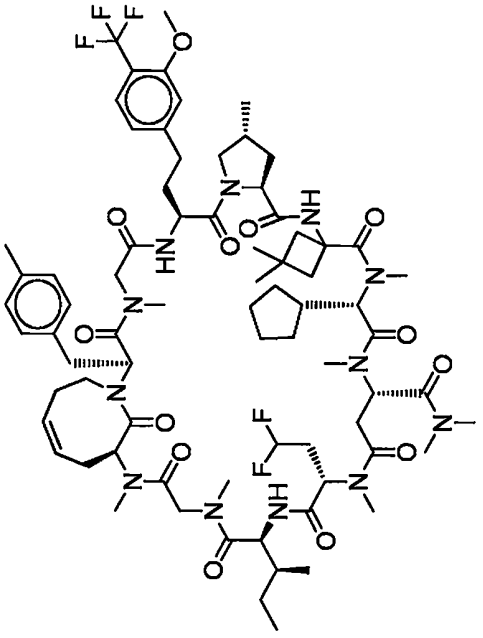
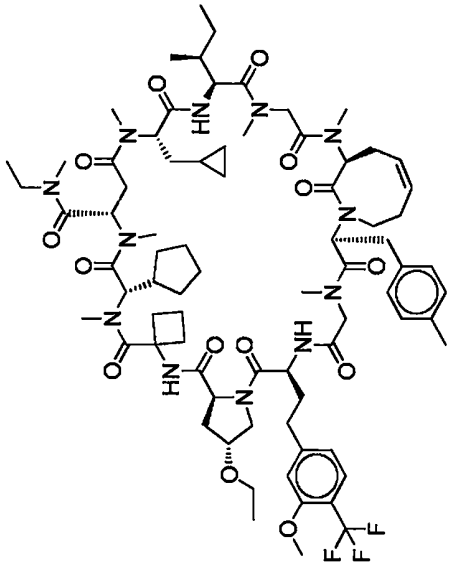
[3490]

 PP1870	 PP1872
 PP1869	 PP1871

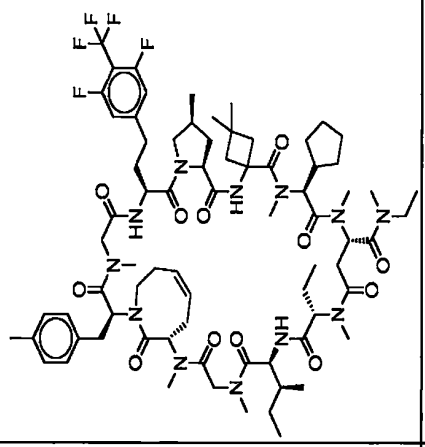
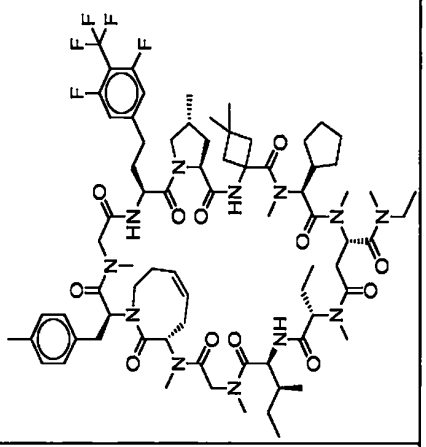
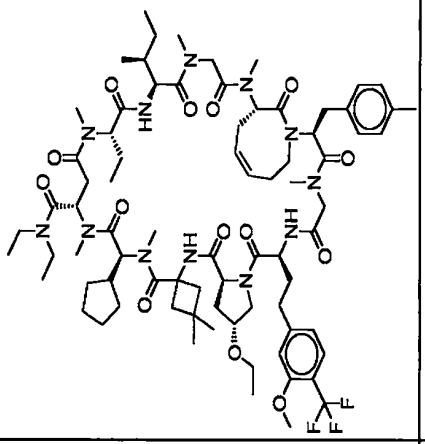
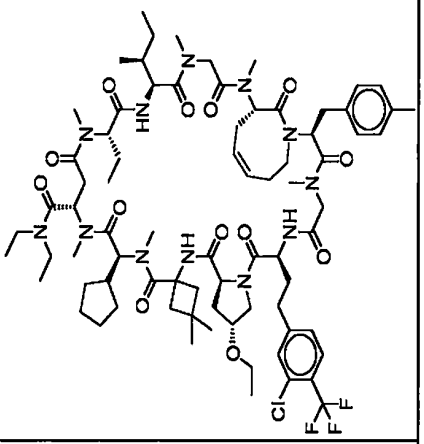
[3491]

	
PP187 4	PP187 6
	
PP187 3	PP187 5

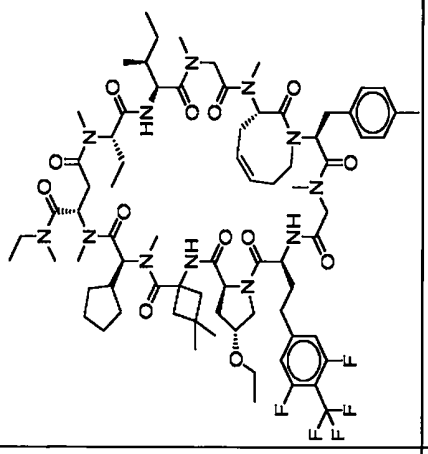
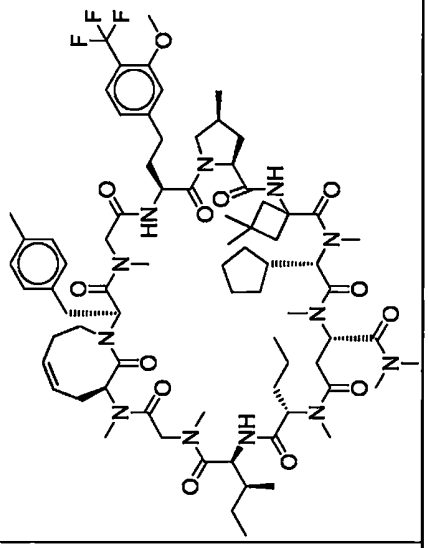
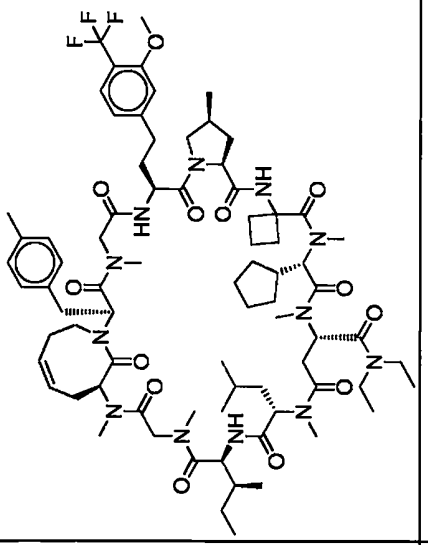
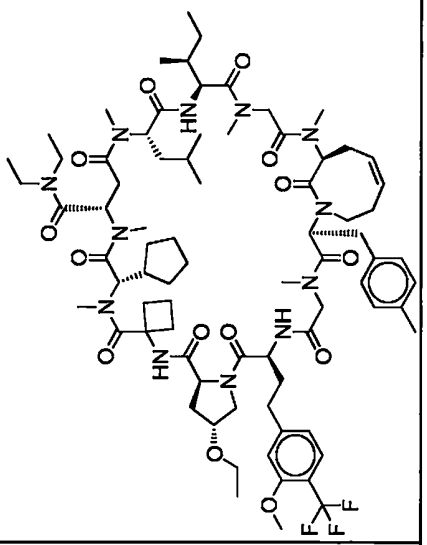
[3492]

	
PP1878	PP1880
	
PP1877	PP1879

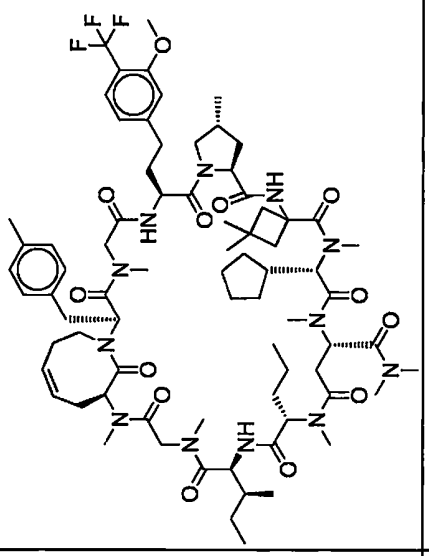
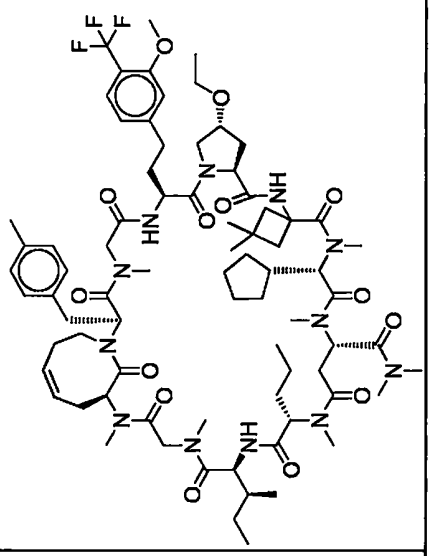
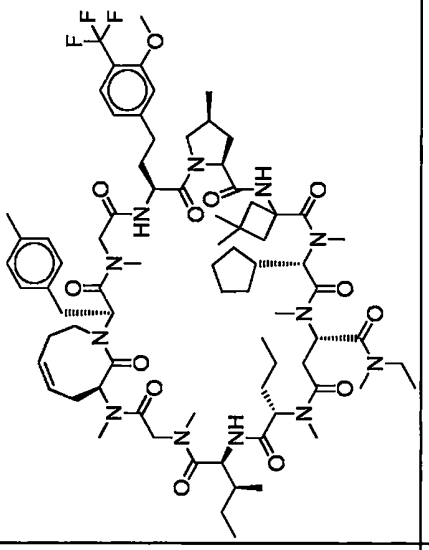
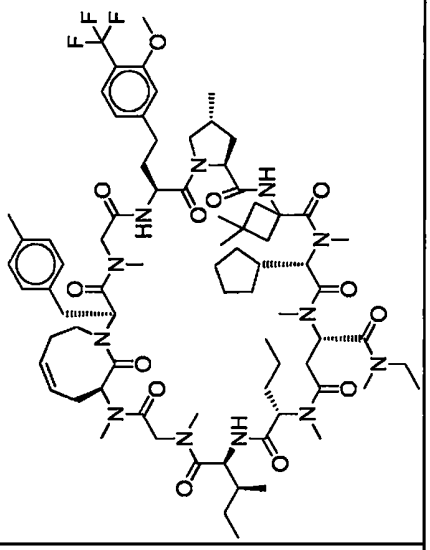
[3493]

 PP188 2	 PP188 4
 PP188 1	 PP188 3

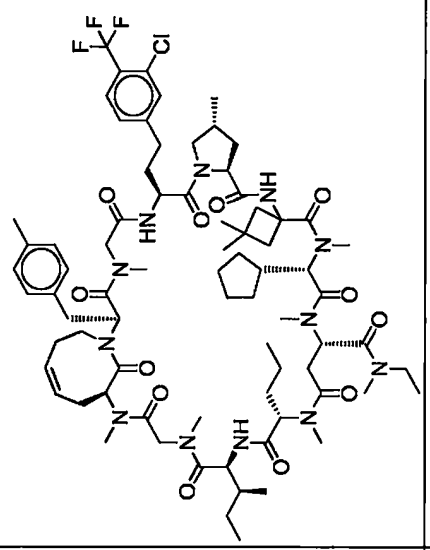
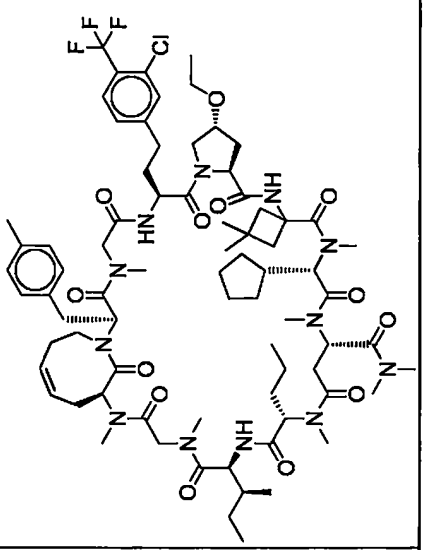
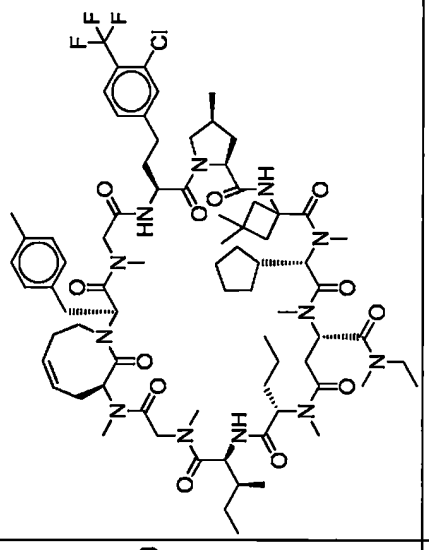
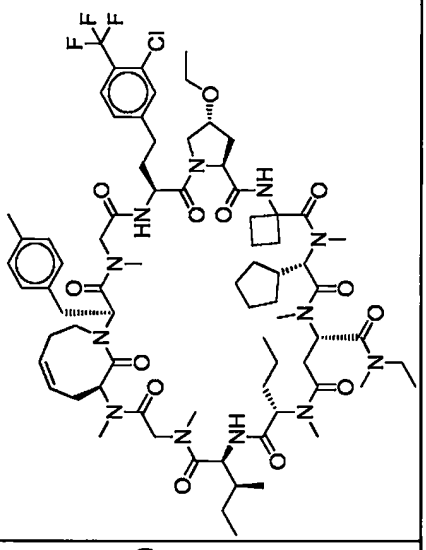
[3494]

	
PP1886	PP1888
	
PP1885	PP1887

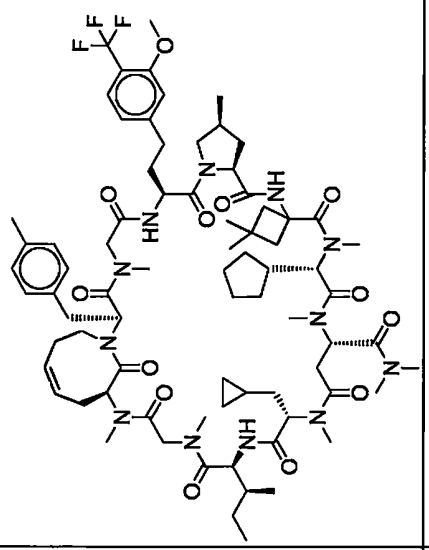
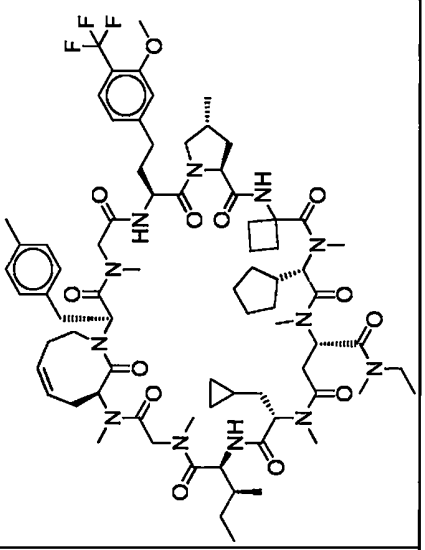
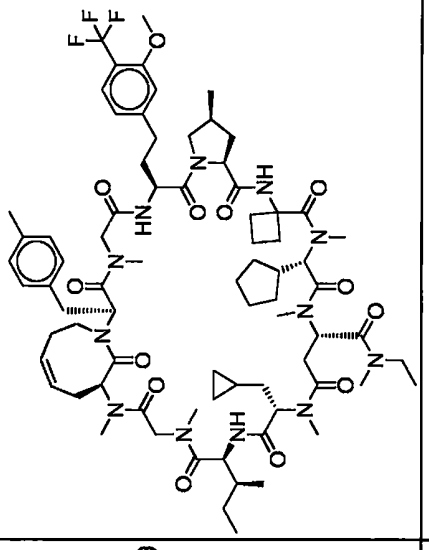
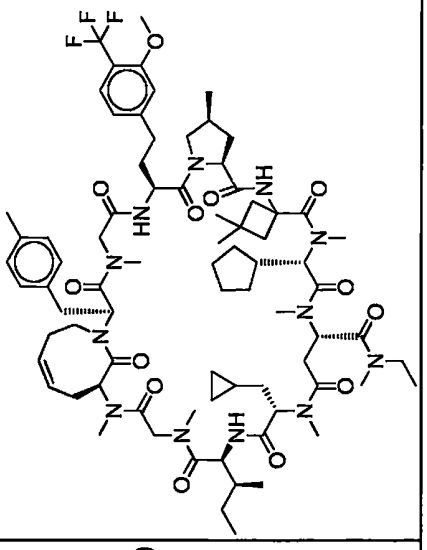
[3495]

	
PP1890	PP1892
	
PP1889	PP1891

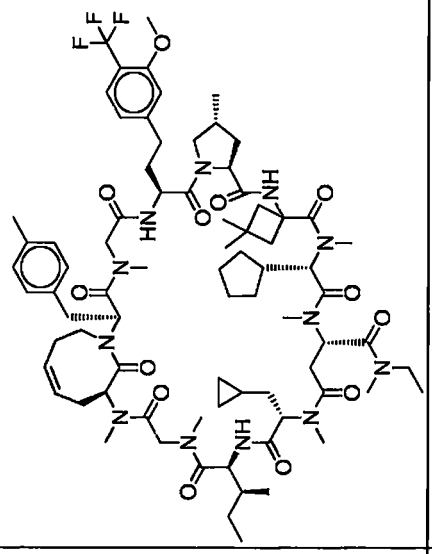
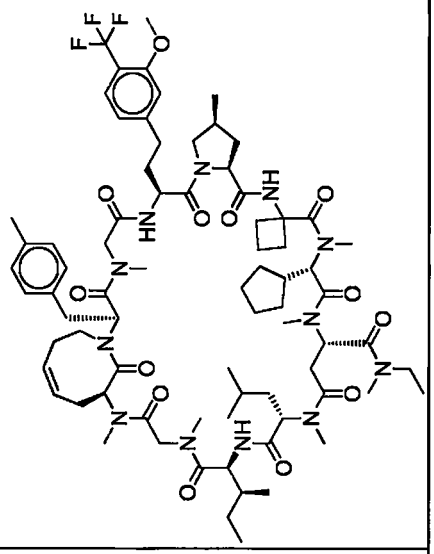
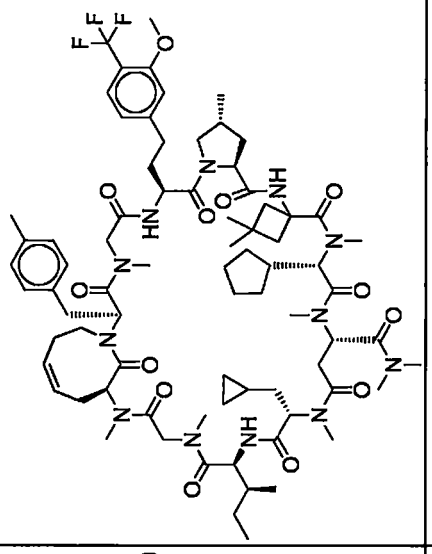
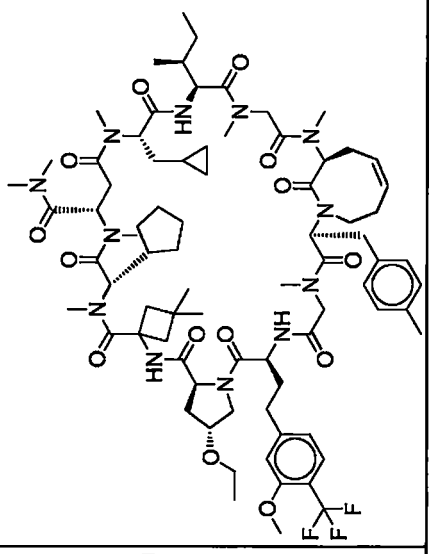
[3496]

	
PP1894	PP1896
	
PP1893	PP1895

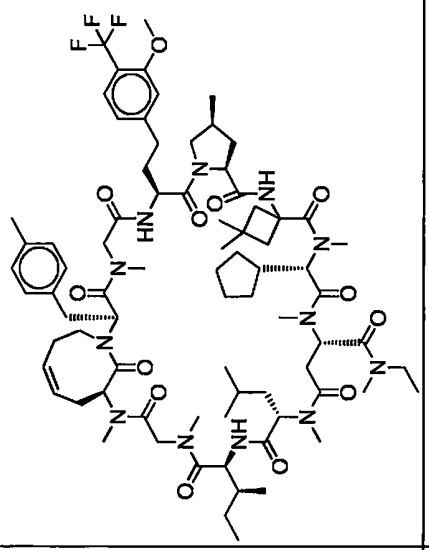
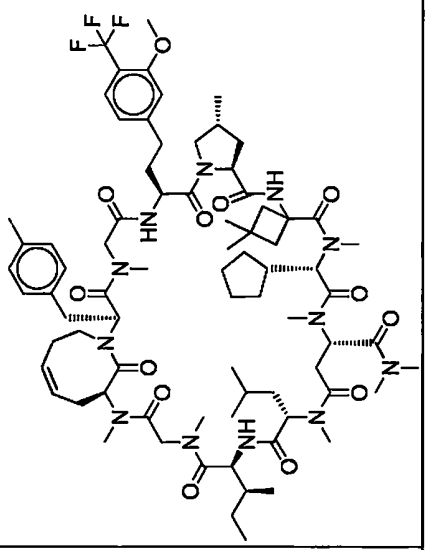
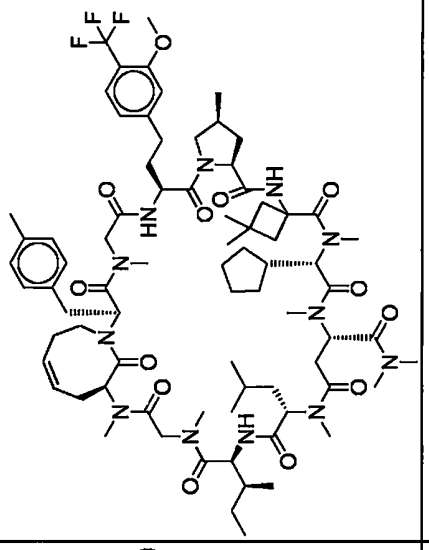
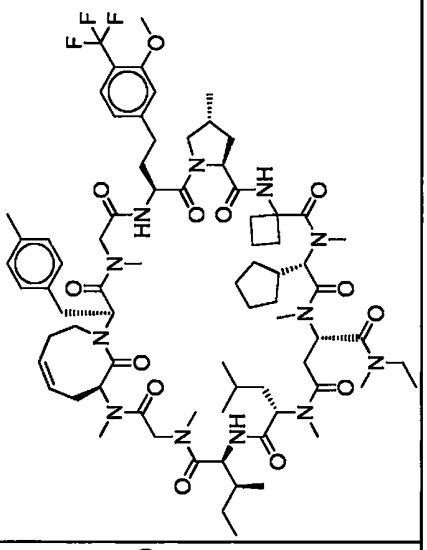
[3497]

	
PP1898	PP1900
	
PP1897	PP1899

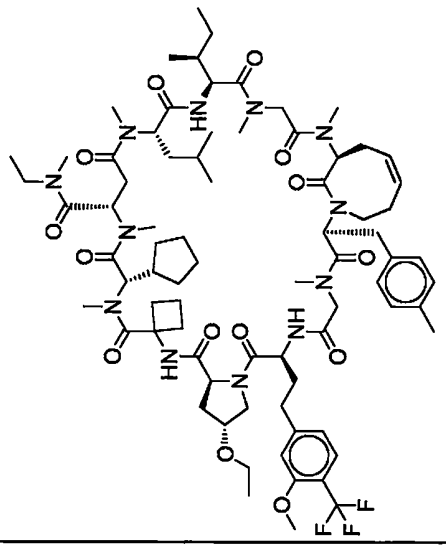
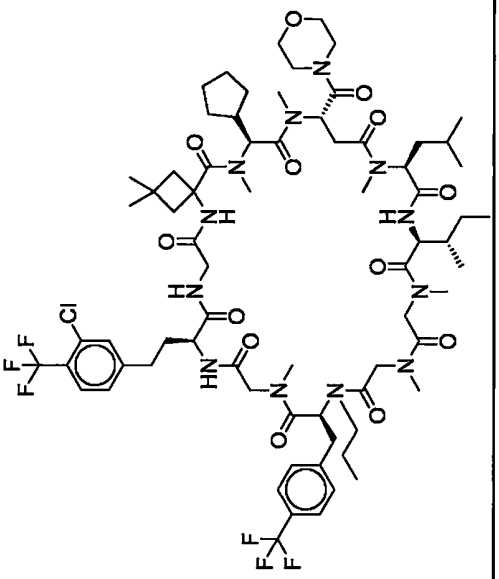
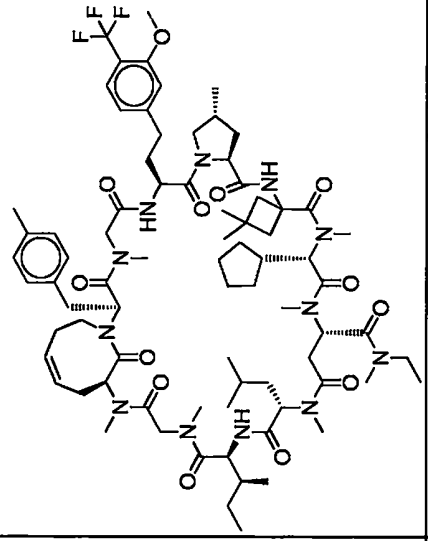
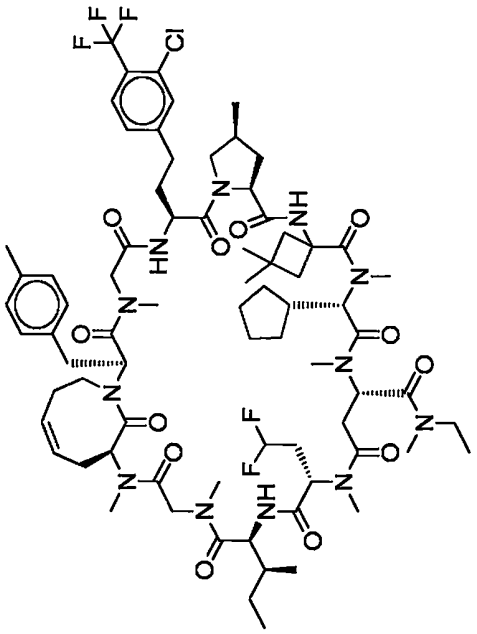
[3498]

	
PP190 2	PP190 4
	
PP190 1	PP190 3

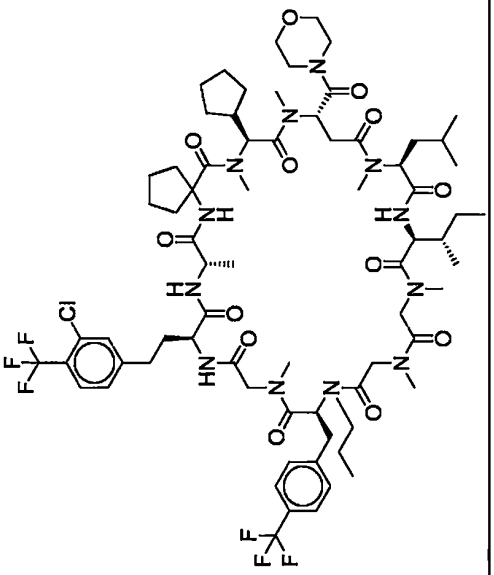
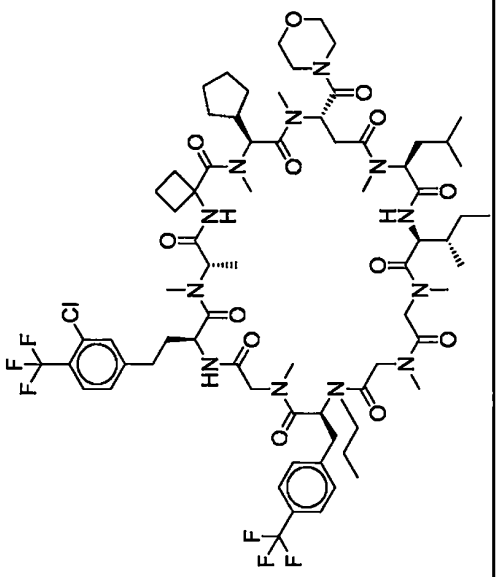
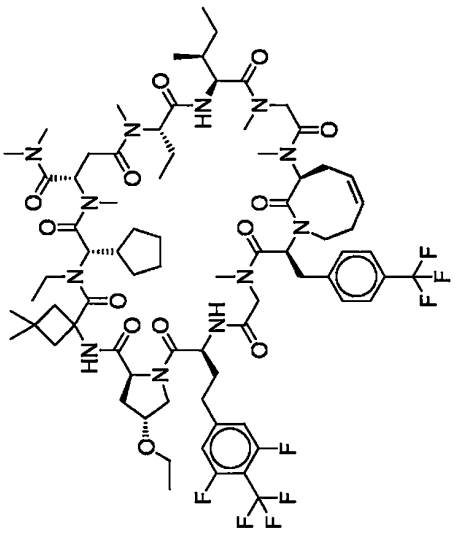
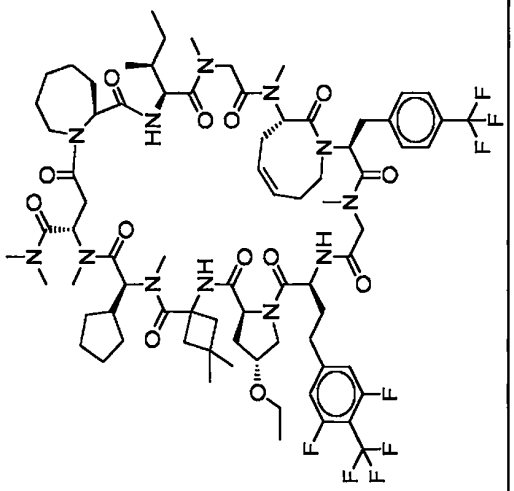
[3499]

	
PP1906	PP1908
	
PP1905	PP1907

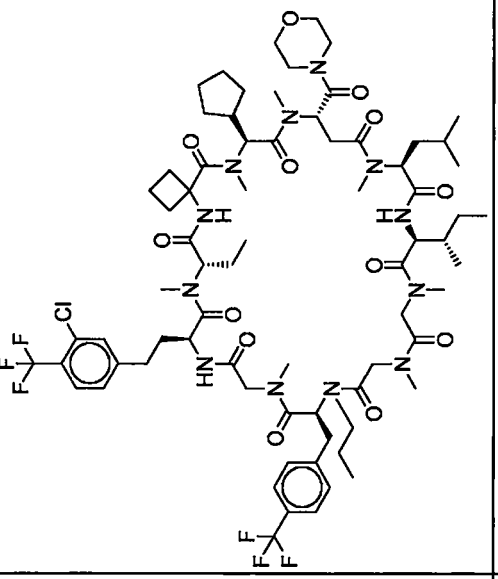
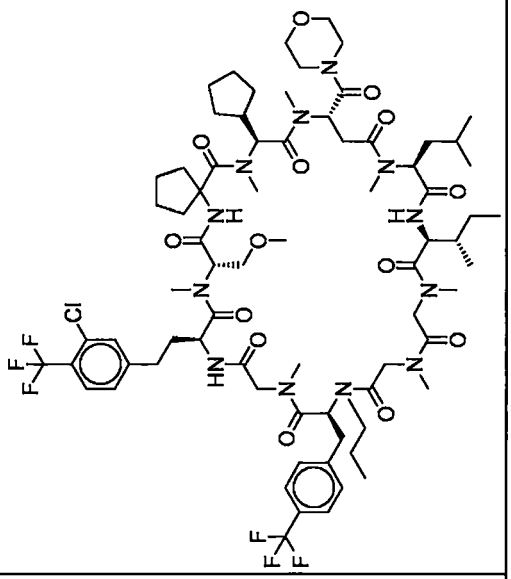
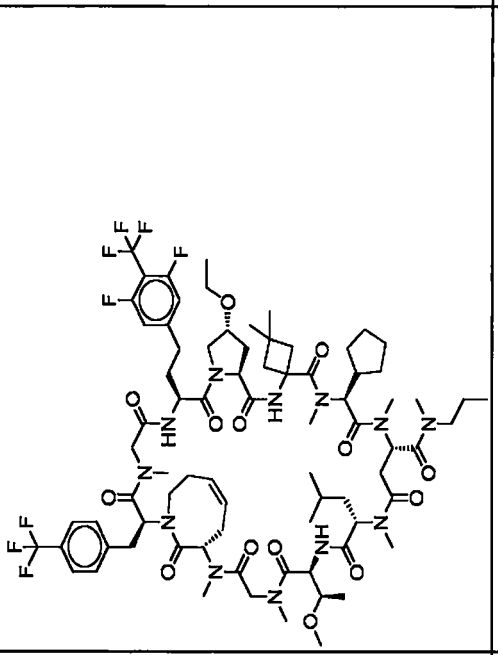
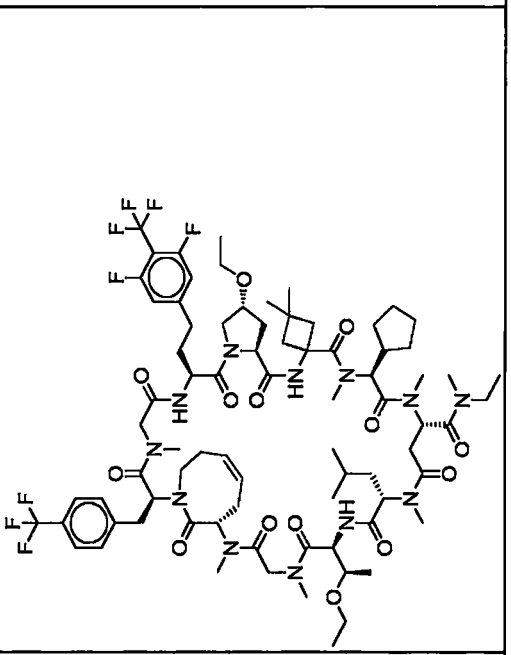
[3500]

	
PP1910	PP1912
	
PP1909	PP1911

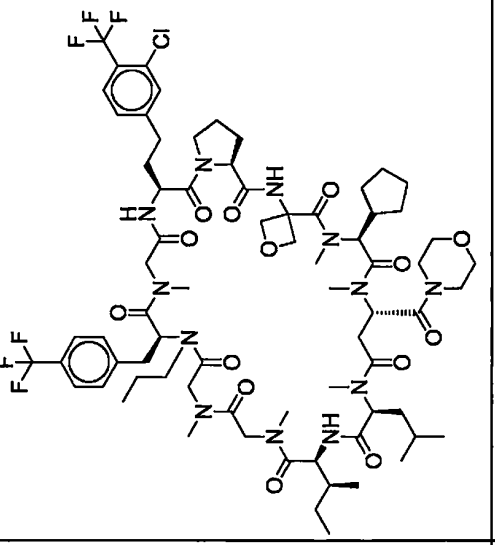
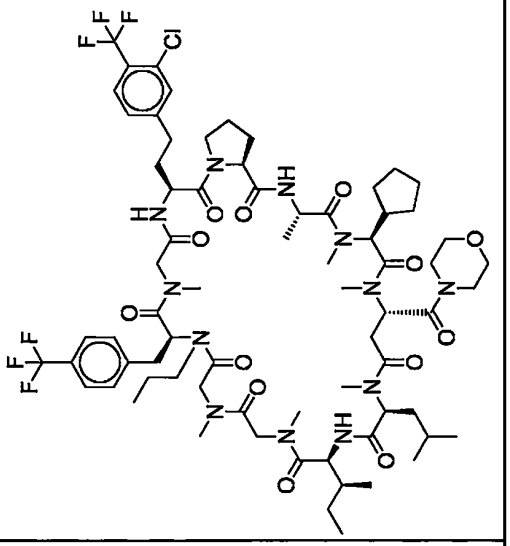
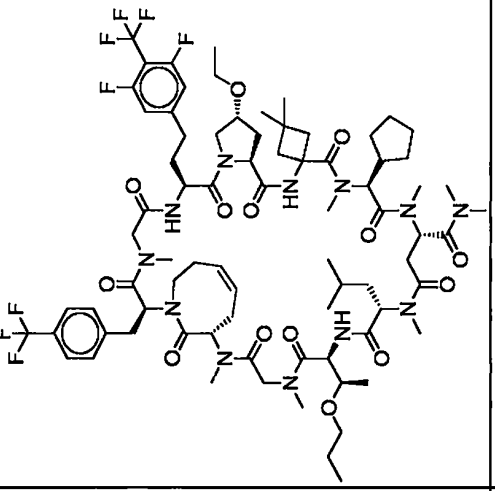
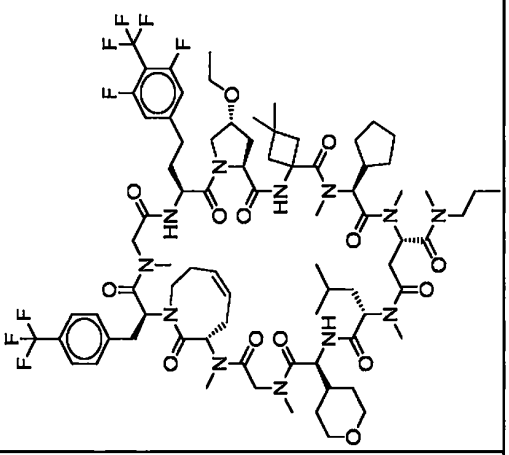
[3501]

	
PP191 4	PP191 6
	
PP191 3	PP191 5

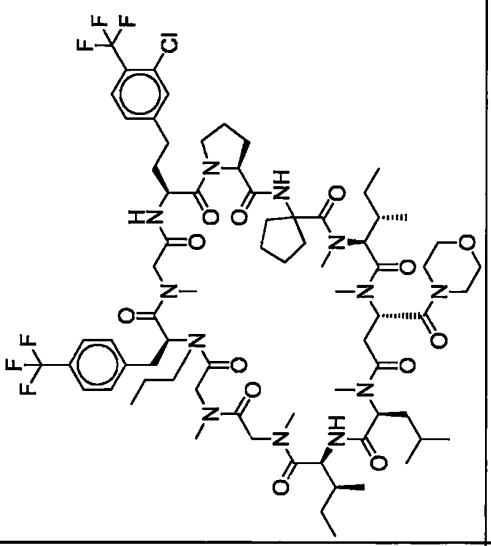
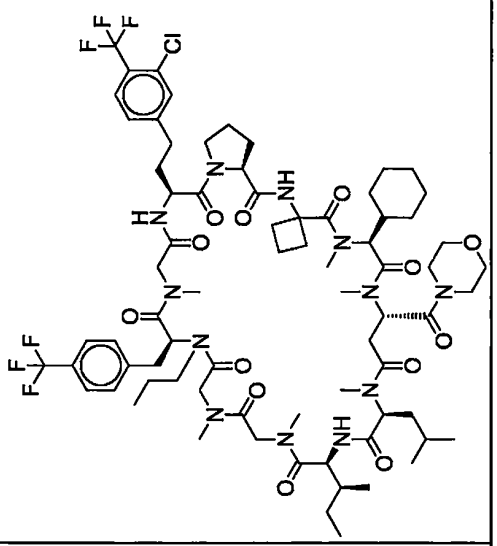
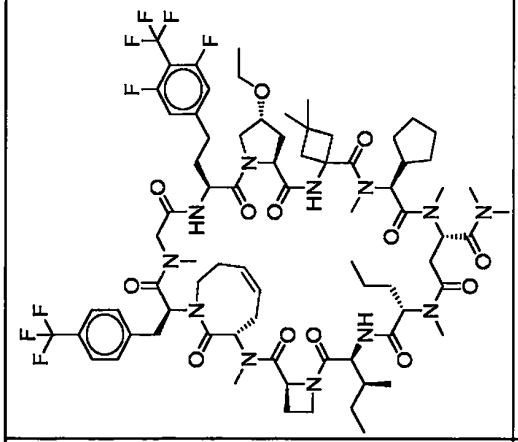
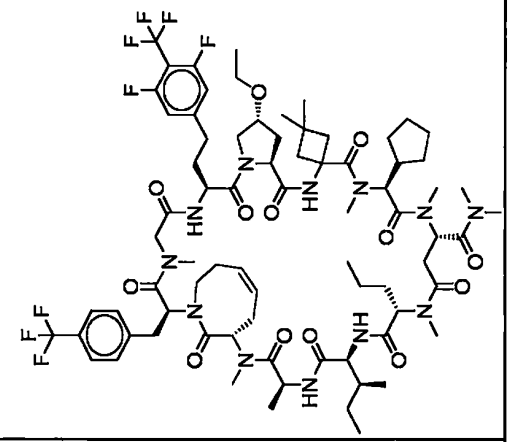
[3502]

 PP1918	 PP1920
 PP1917	 PP1919

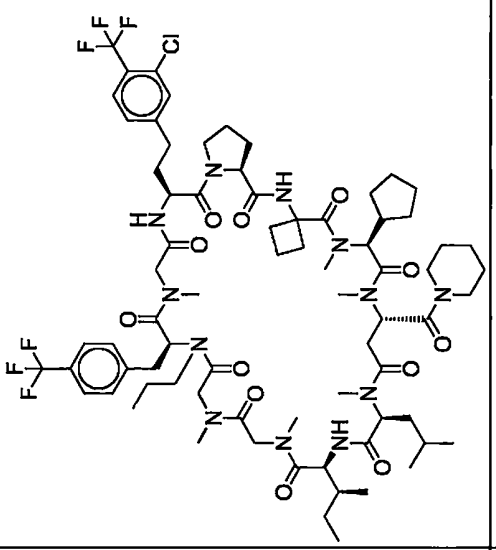
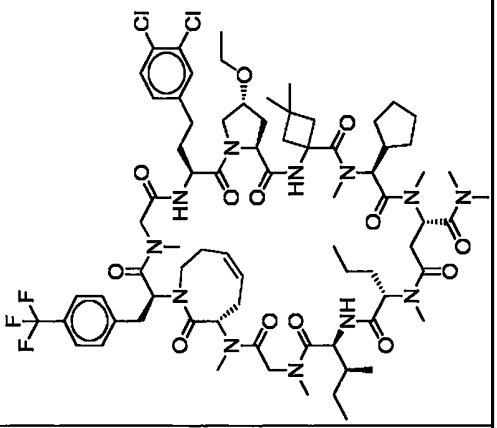
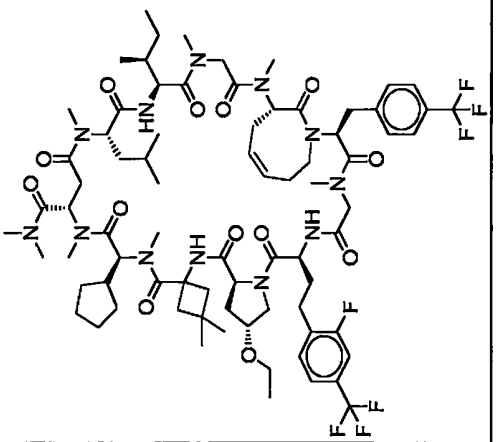
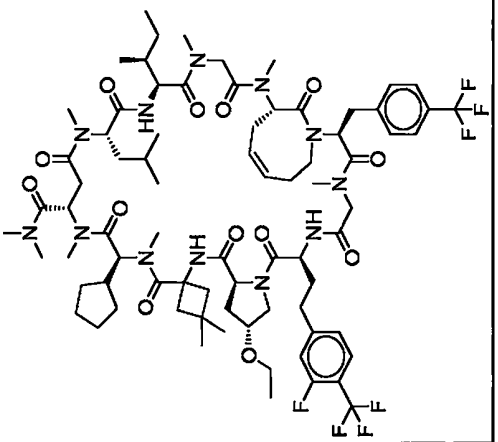
[3503]

	
PP192 2	PP192 4
	
PP192 1	PP192 3

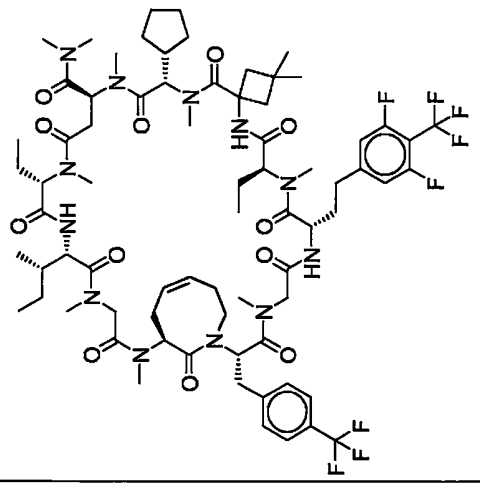
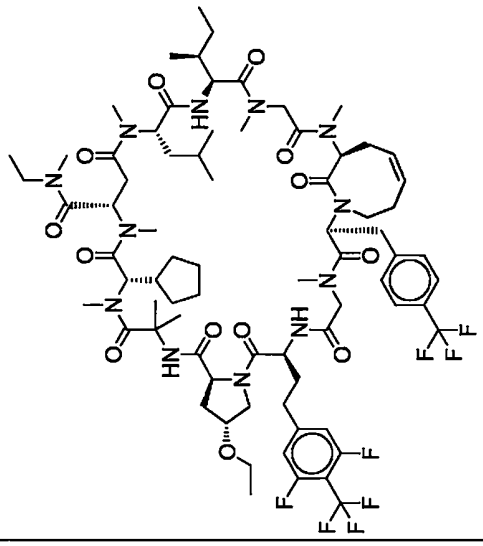
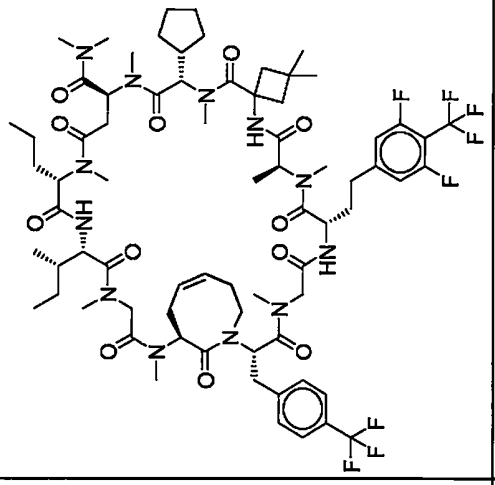
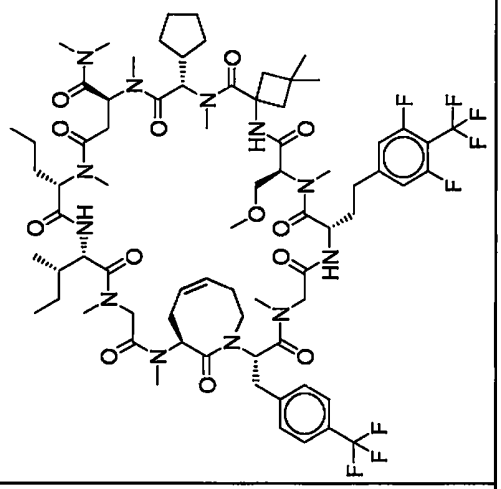
[3504]

	
PP1926	PP1928
	
PP1925	PP1927

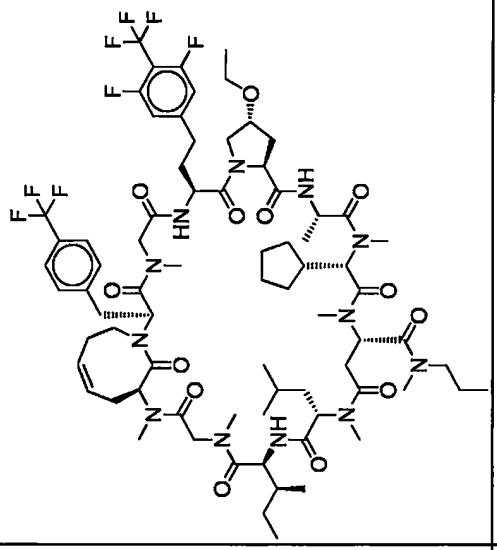
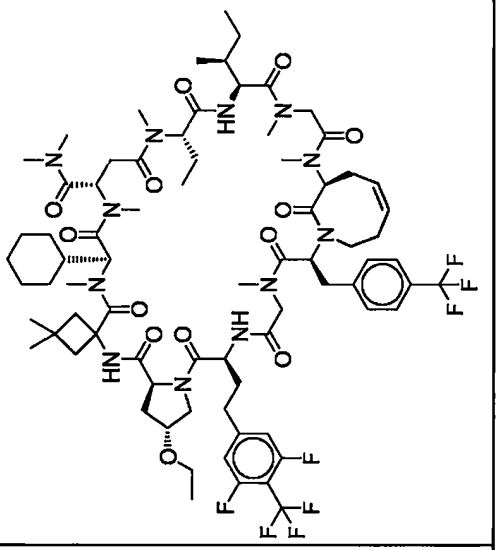
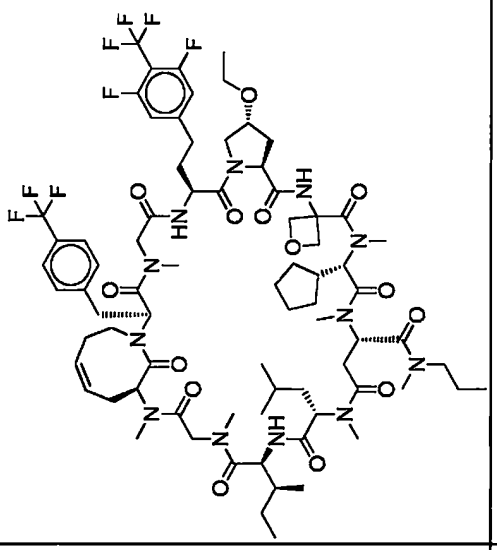
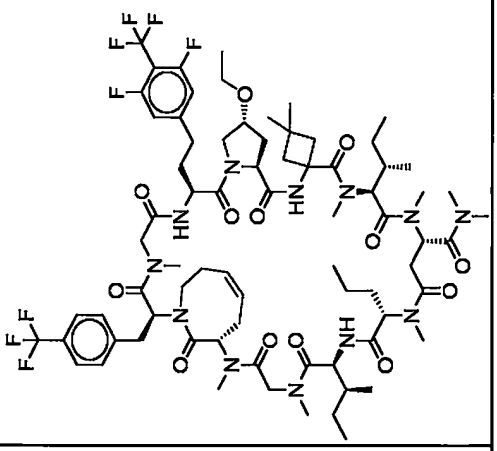
[3505]

	
PP1930	PP1932
	
PP1929	PP1931

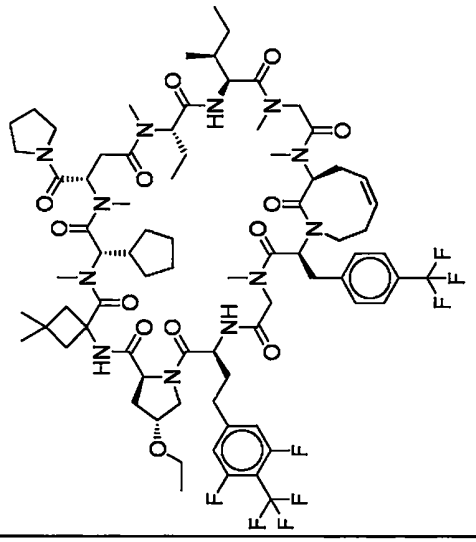
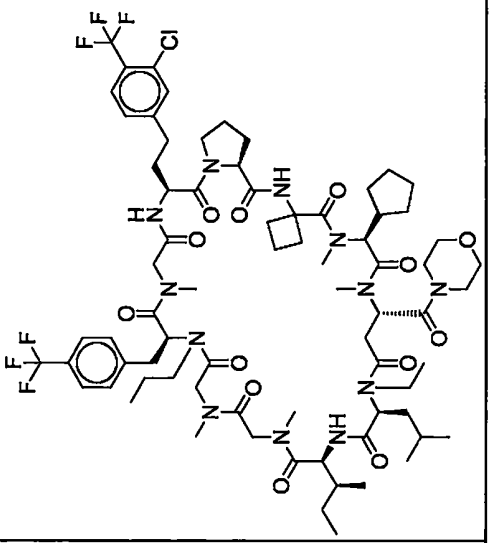
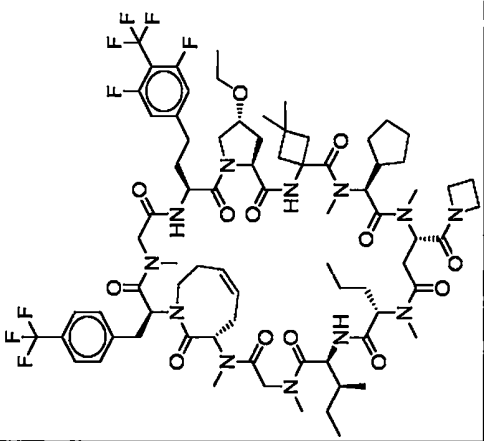
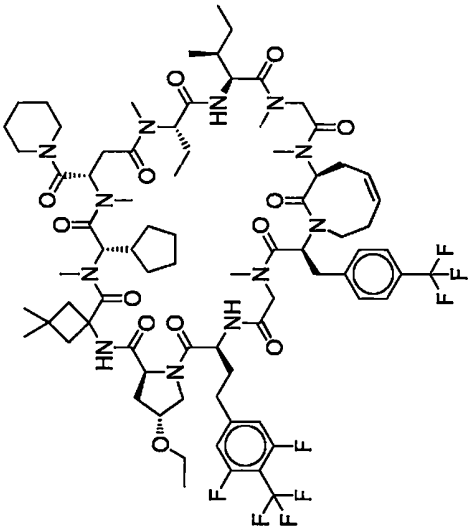
[3506]

	
PP1935	PP1937
	
PP1934	PP1936

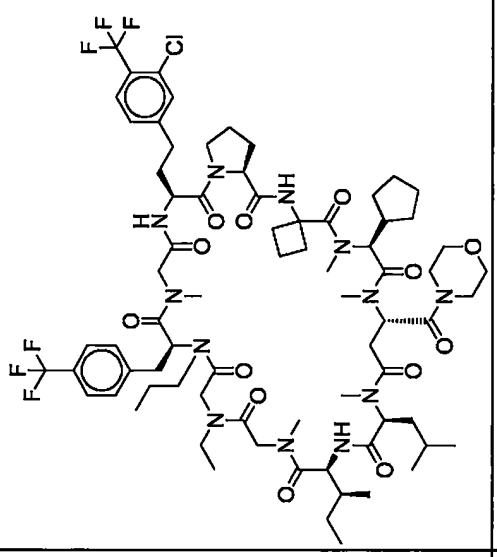
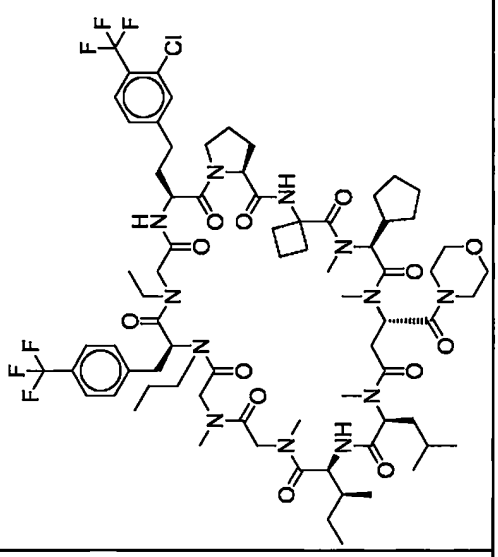
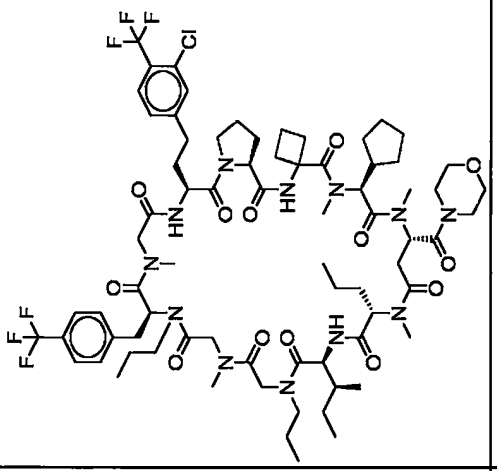
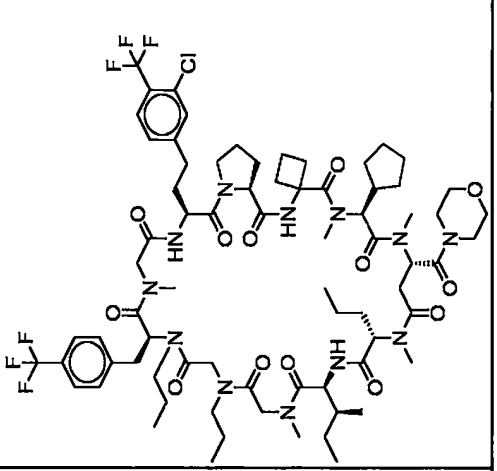
[3507]

	
PP1939	PP1942
	
PP1938	PP1941

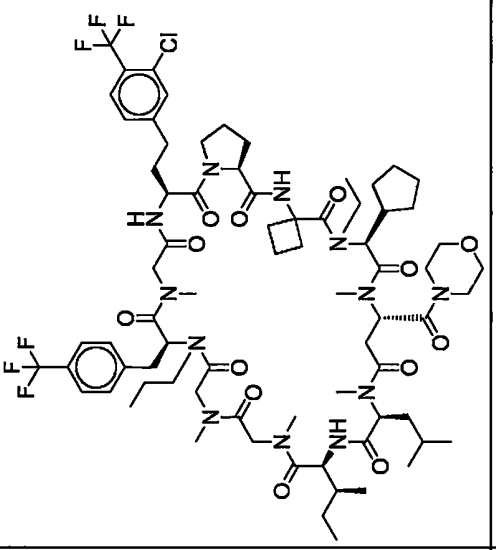
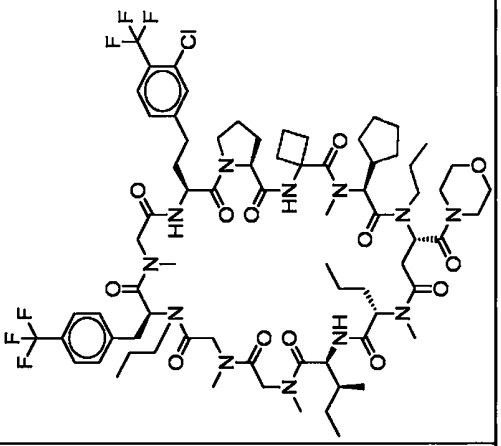
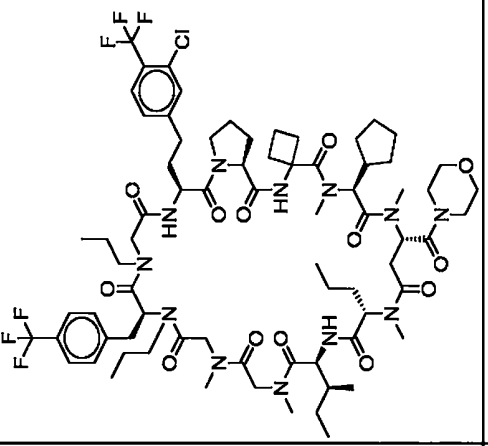
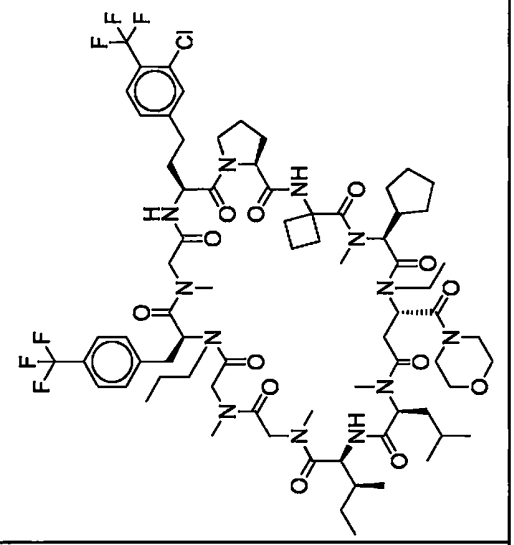
[3508]

 PP194 4	 PP194 6
 PP194 3	 PP194 5

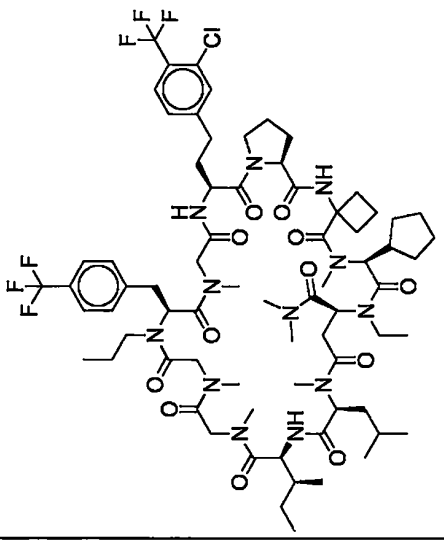
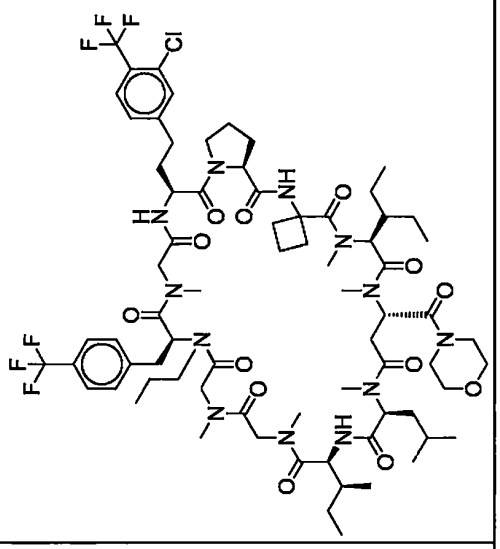
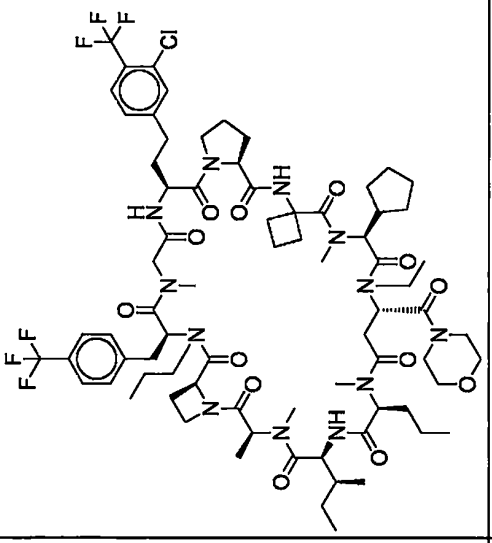
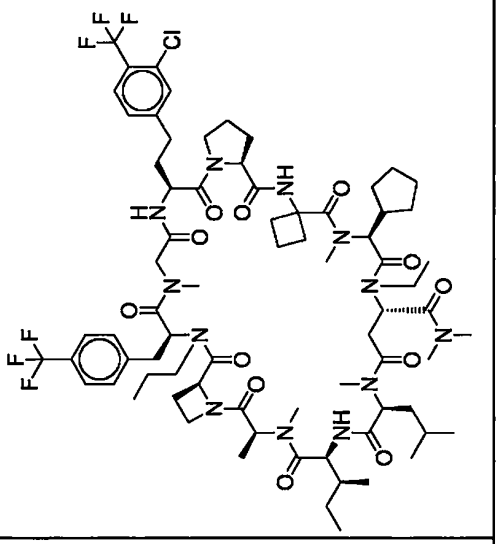
[3509]

	
PP1948	PP1950
	
PP1947	PP1949

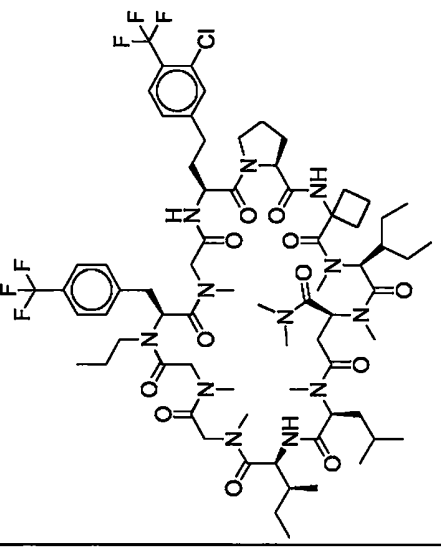
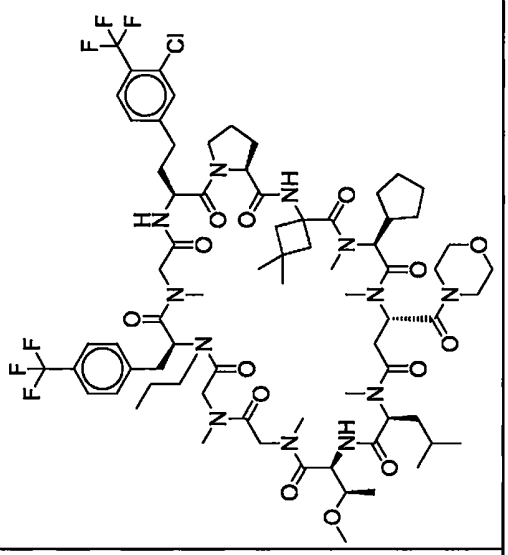
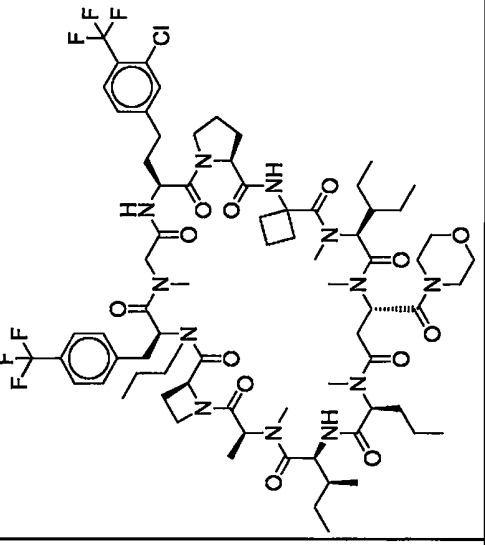
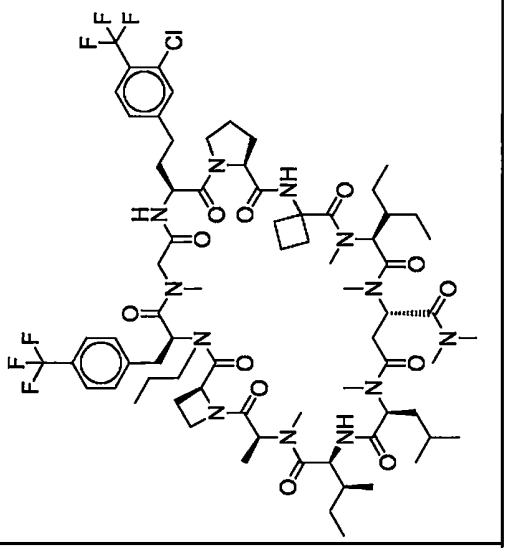
[3510]

 PP1952	 PP1954
 PP1951	 PP1953

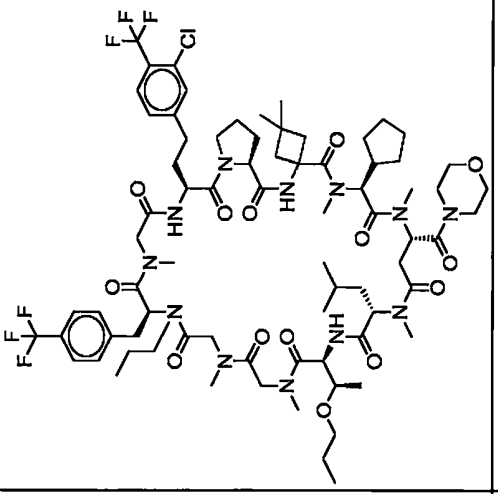
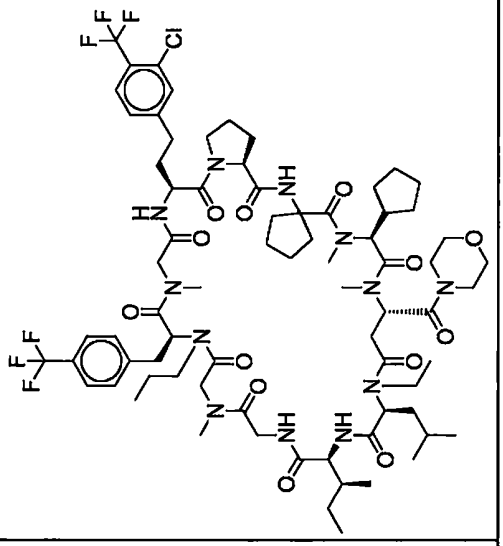
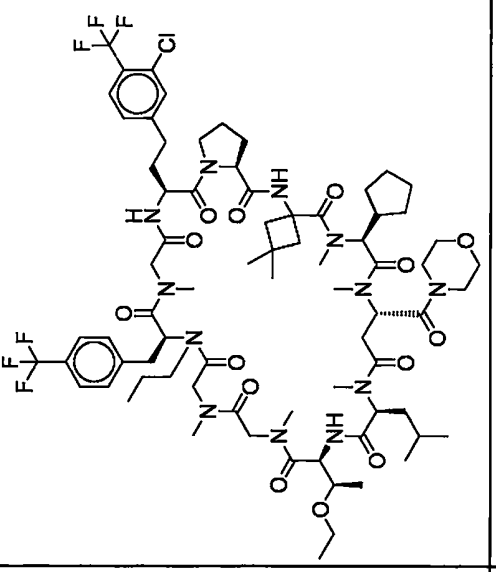
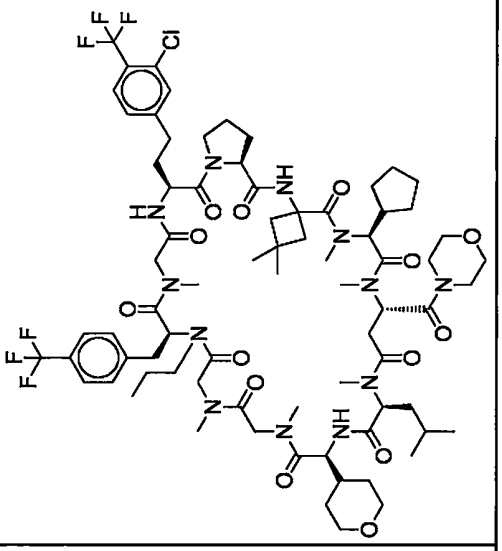
[3511]

	
PP1956	PP1958
	
PP1955	PP1957

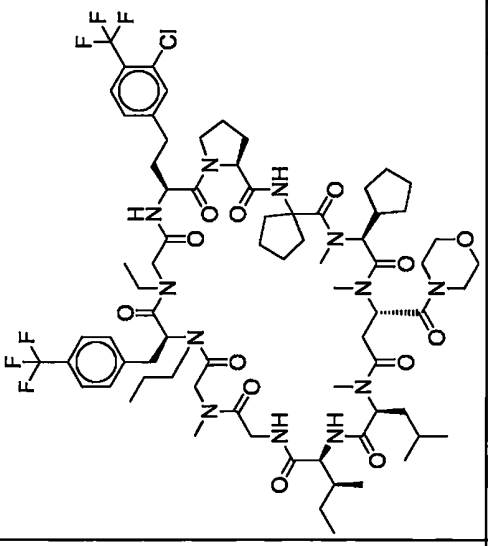
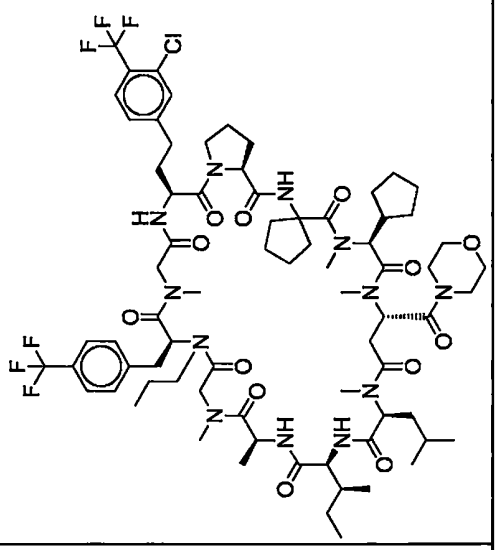
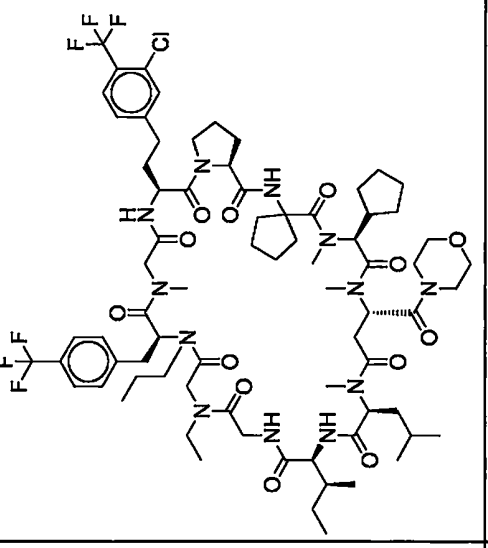
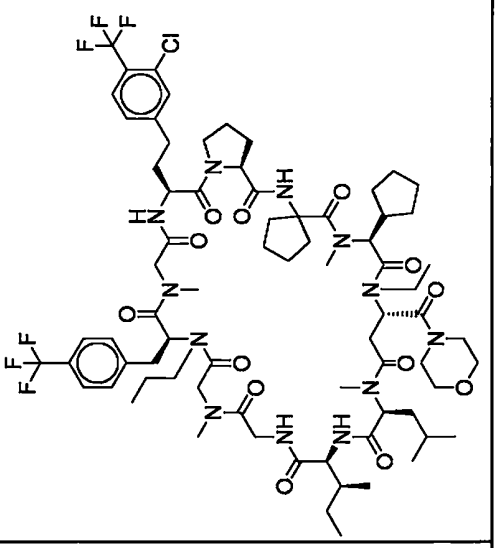
[3512]

	
PP1960	PP1963
	
PP1959	PP1961

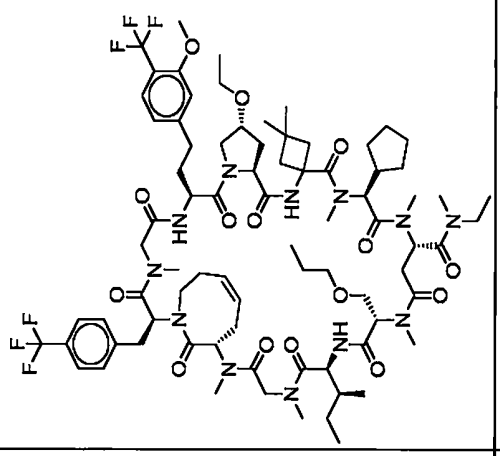
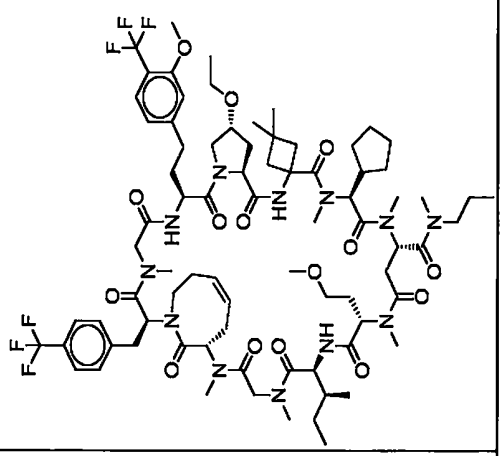
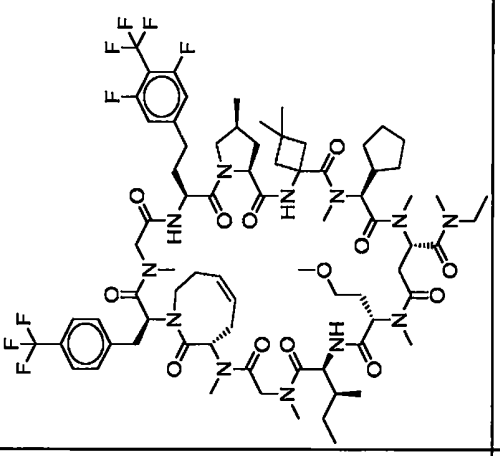
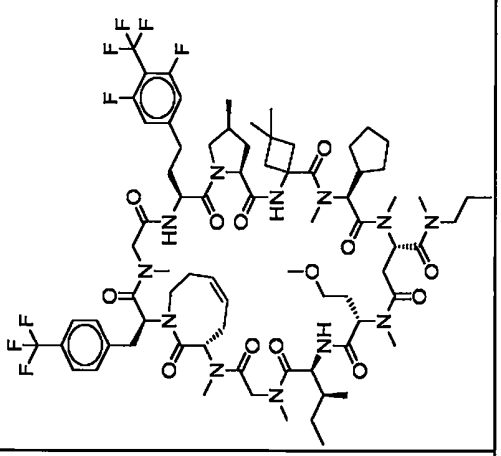
[3513]

 PP1965	 PP1967
 PP1964	 PP1966

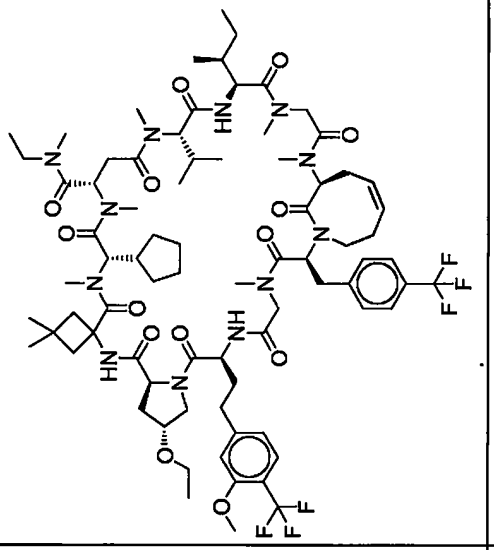
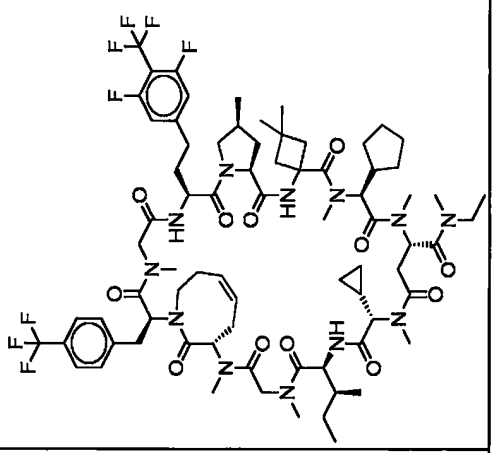
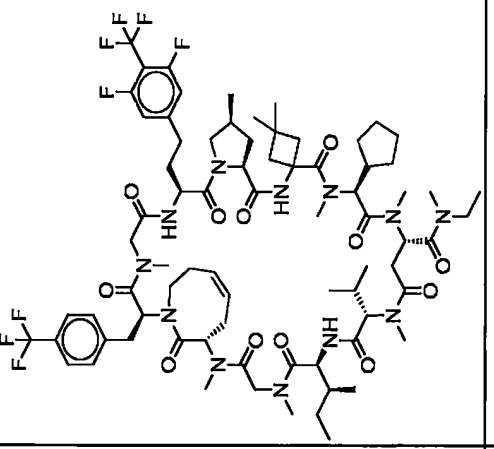
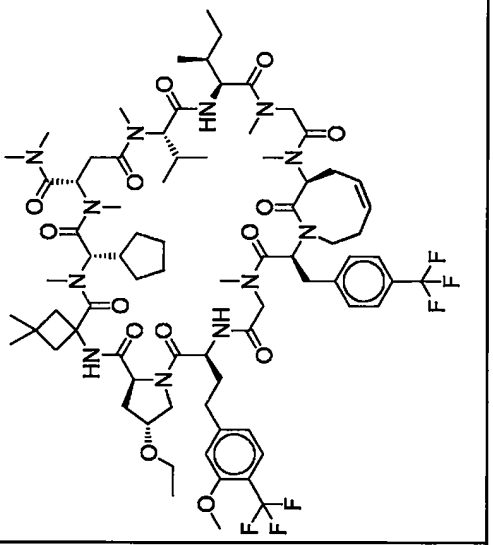
[3514]

	
PP1969	PP1971
	
PP1968	PP1970

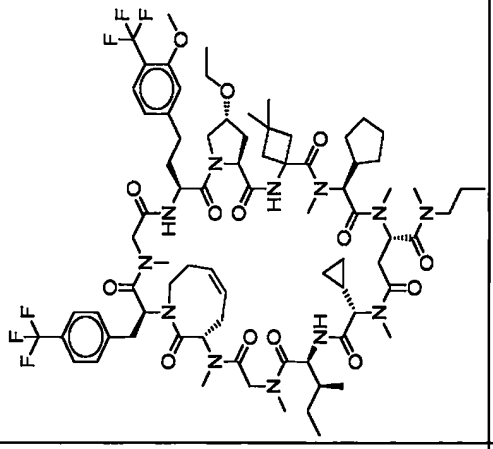
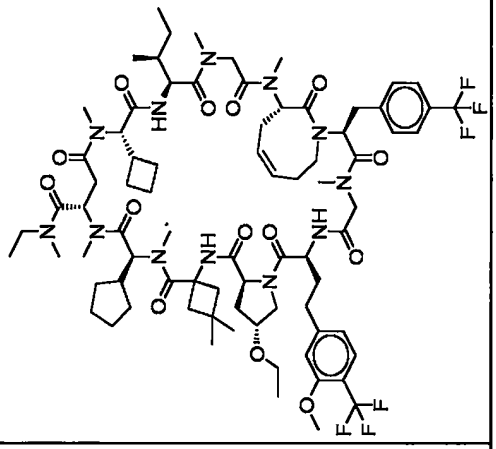
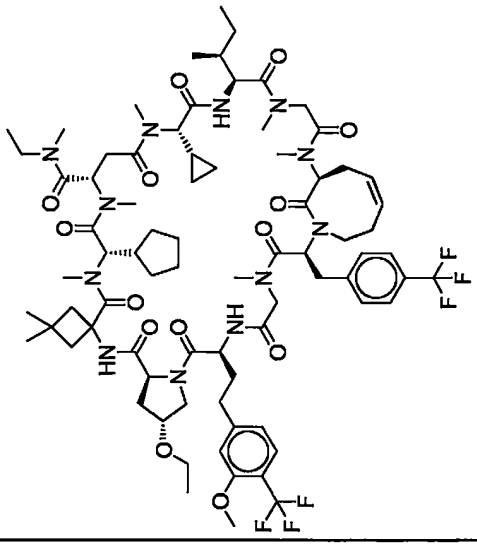
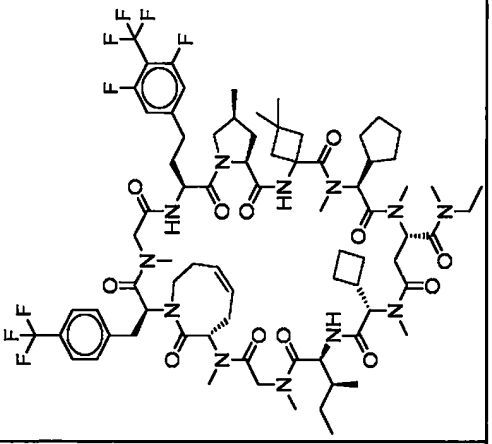
[3515]

	
PP197 3	PP197 5
	
PP197 2	PP197 4

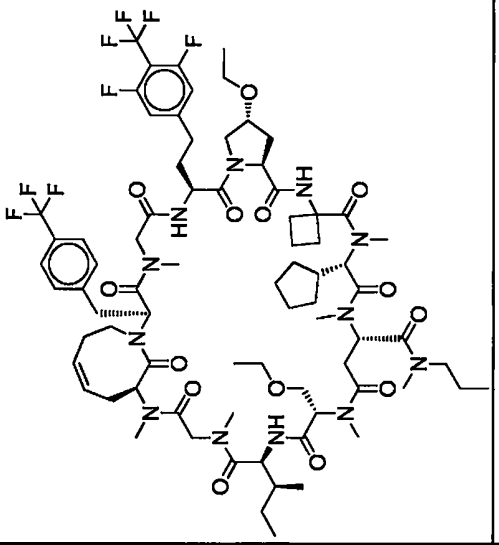
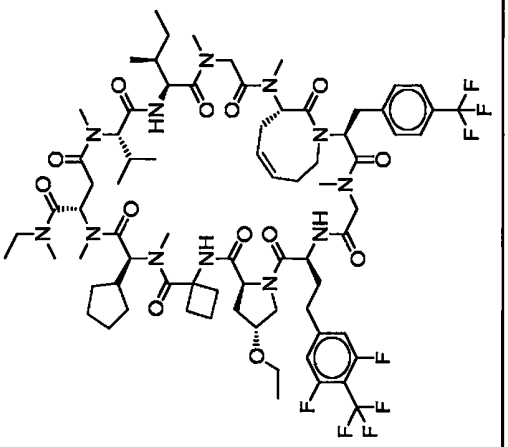
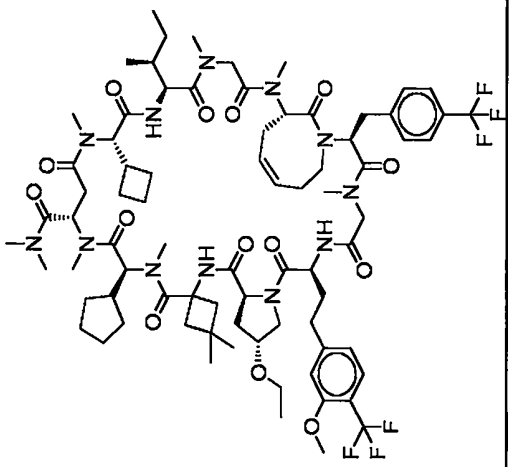
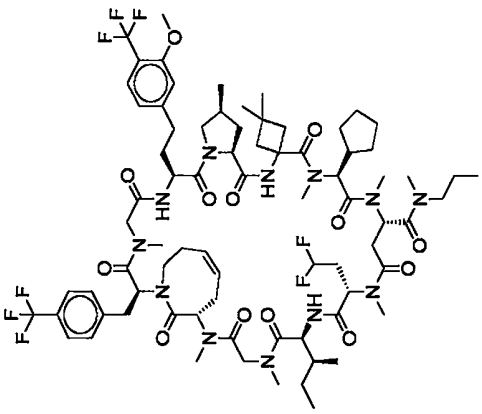
[3516]

 PP1977	 PP1980
 PP1976	 PP1979

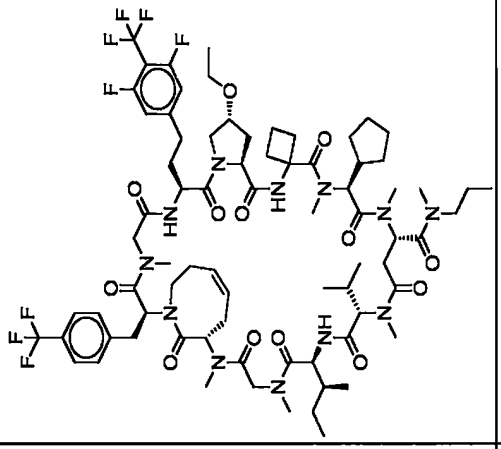
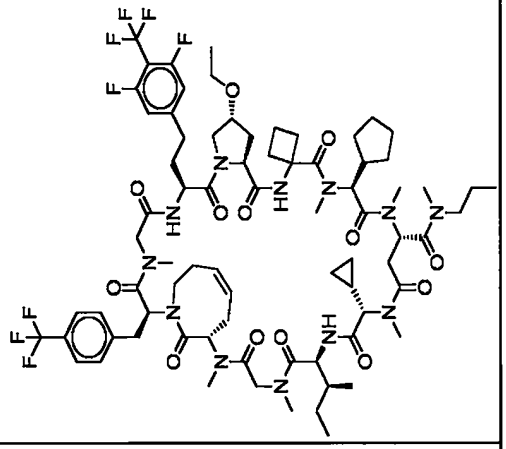
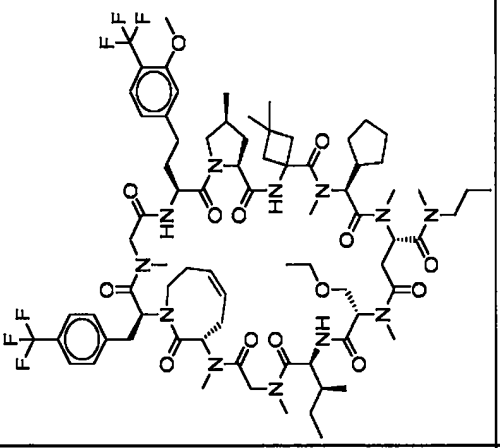
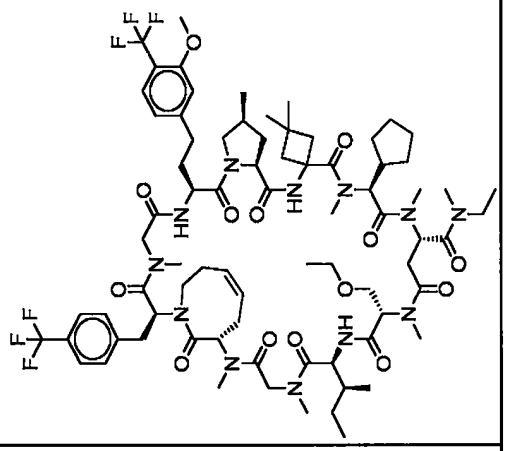
[3517]

	
PP198 3	PP198 5
	
PP198 1	PP198 4

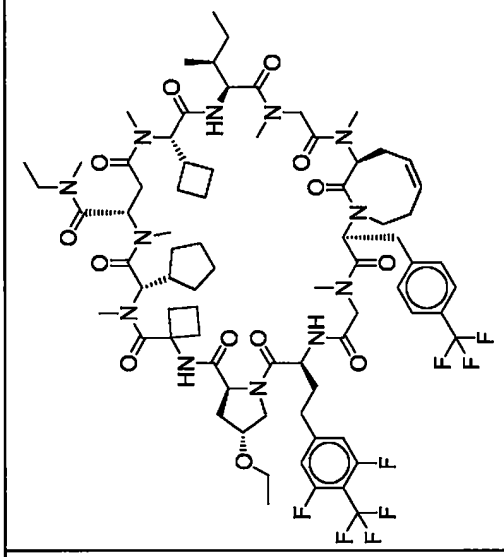
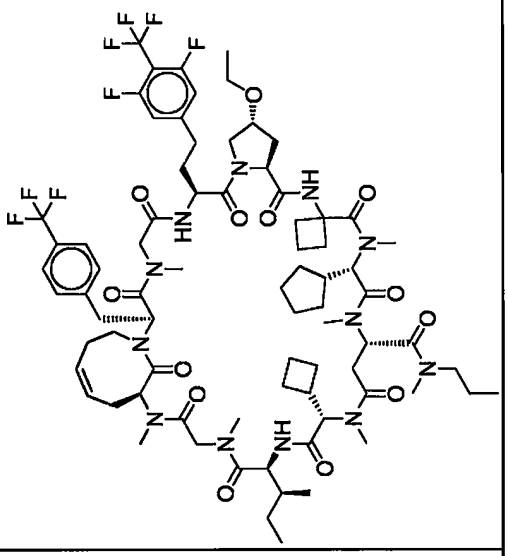
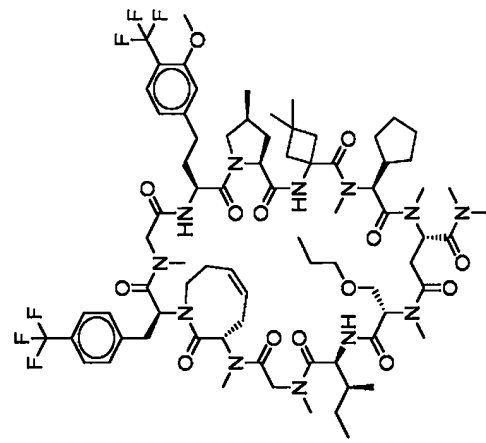
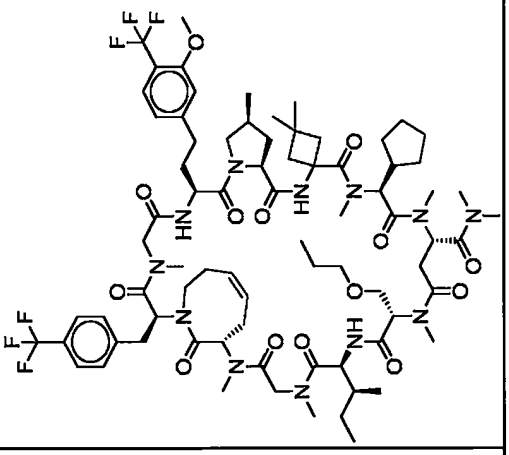
[3518]

	
PP1988	PP1990
	
PP1987	PP1989

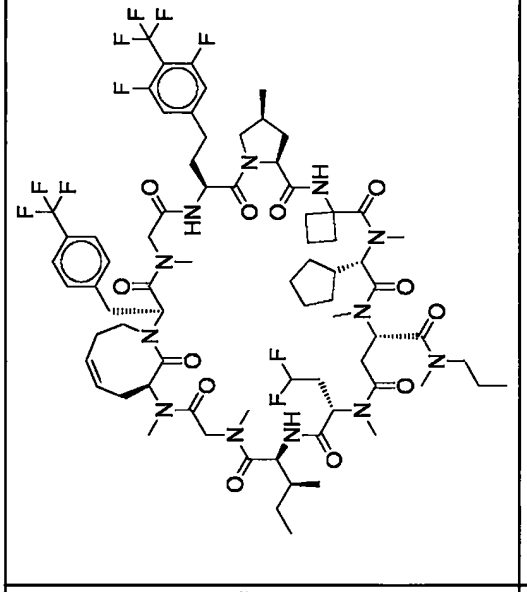
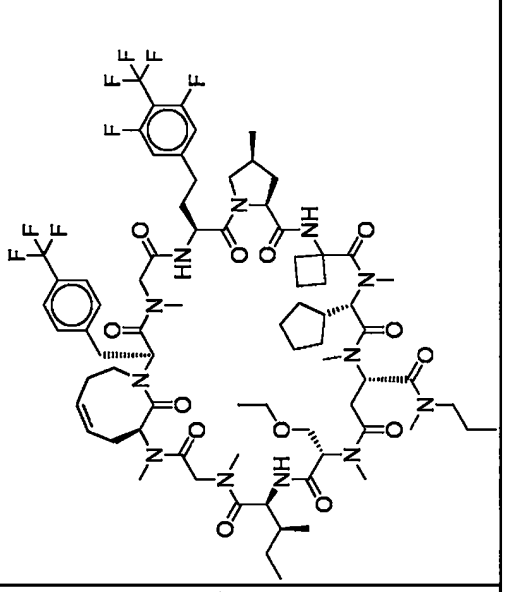
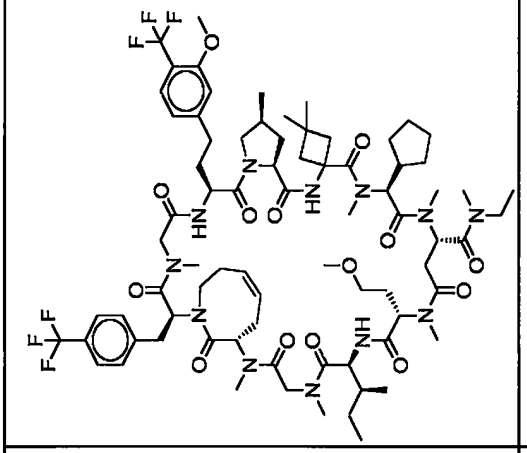
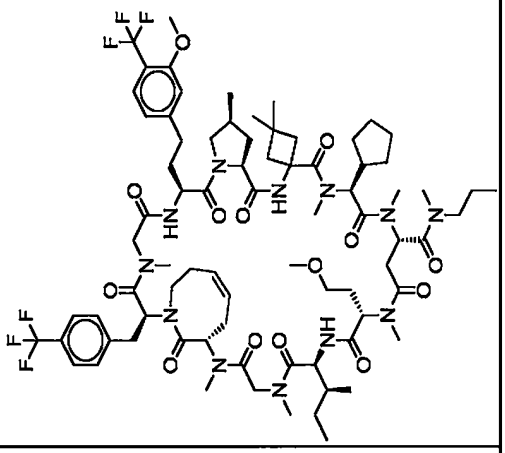
[3519]

	
PP199 2	PP199 4
	
PP199 1	PP199 3

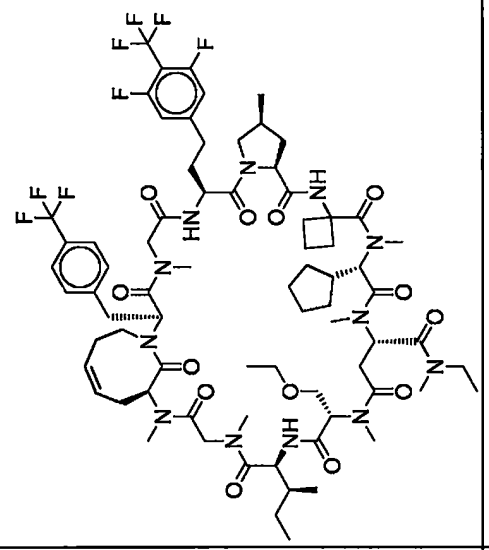
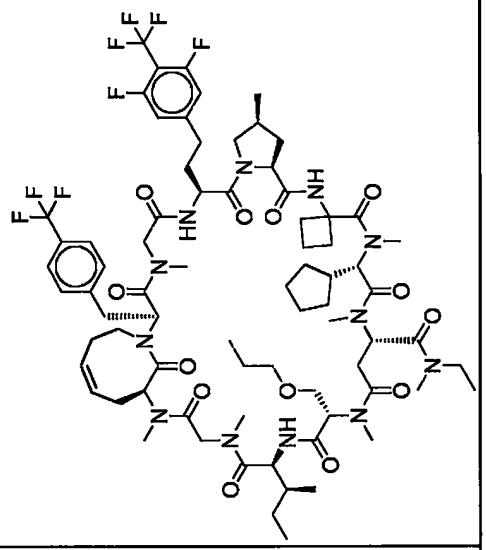
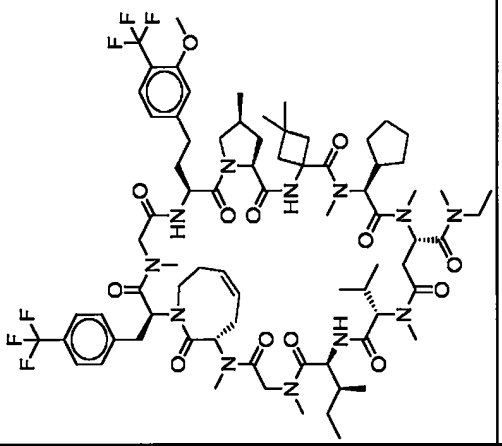
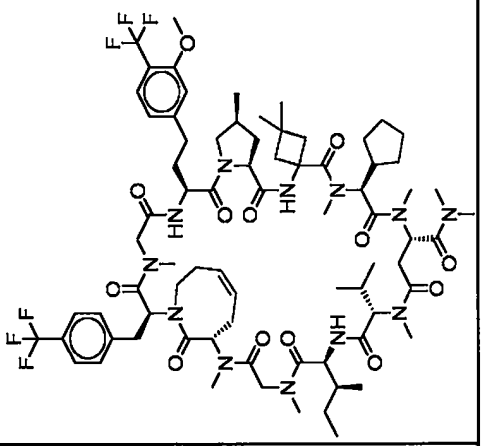
[3520]

	
PP1996	PP1998
	
PP1995	PP1997

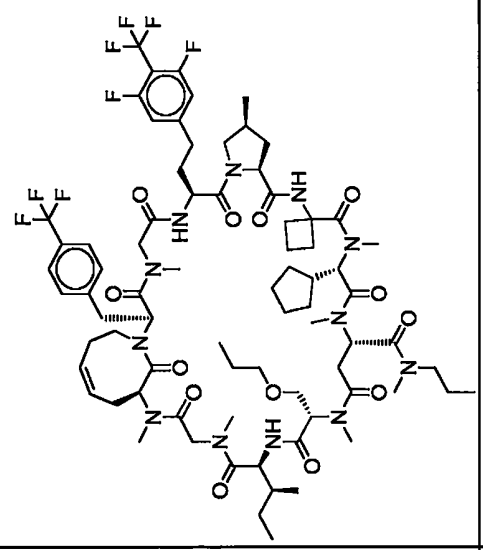
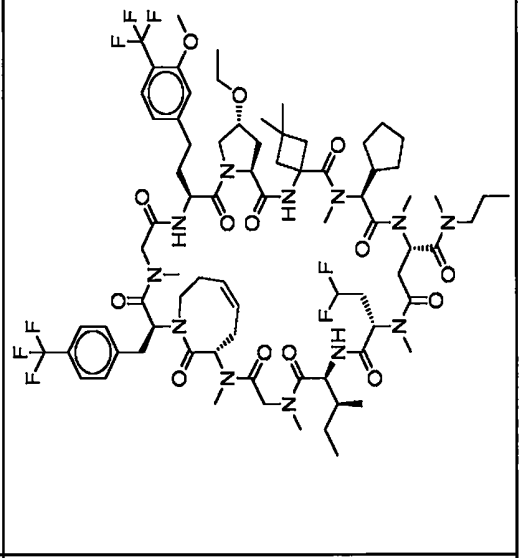
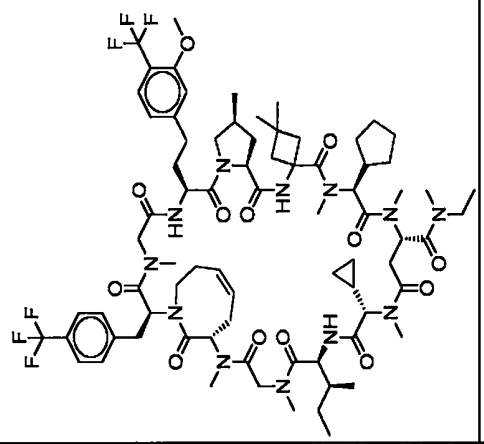
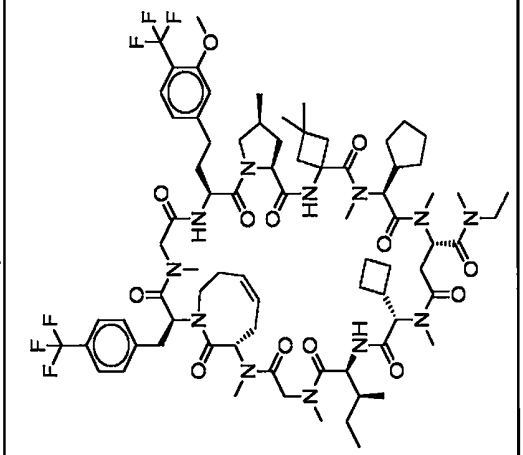
[3521]

	
PP2000	PP2002
	
PP1999	PP2001

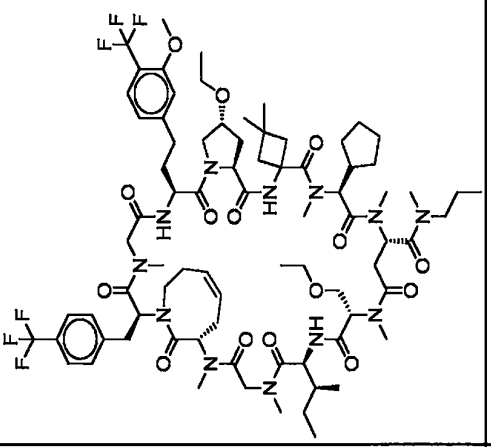
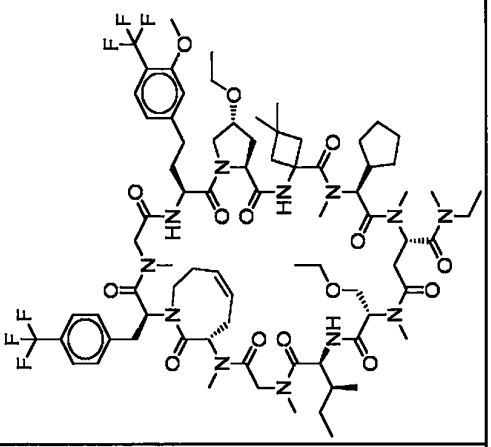
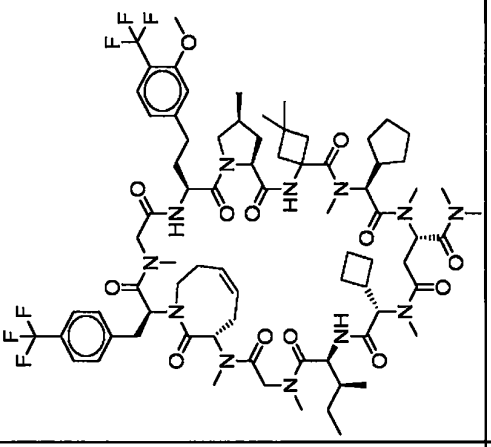
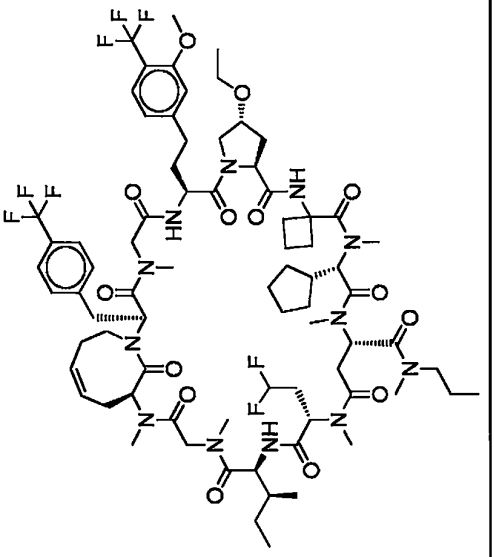
[3522]

	
PP2004	PP2006
	
PP2003	PP2005

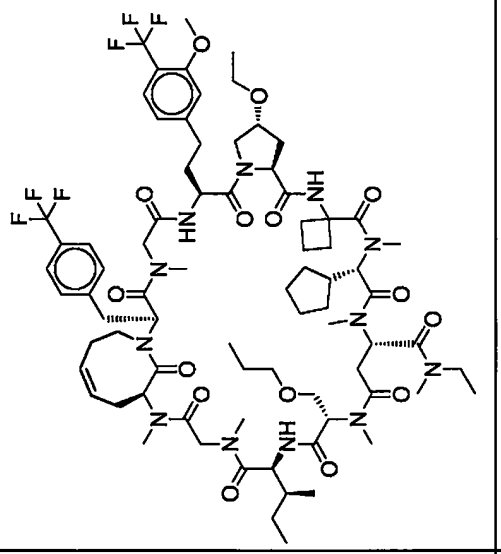
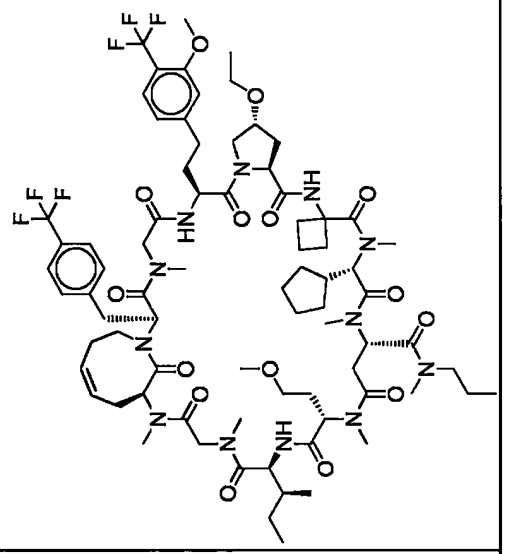
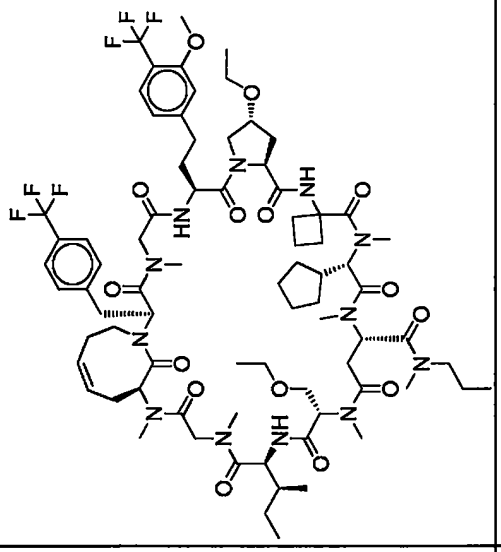
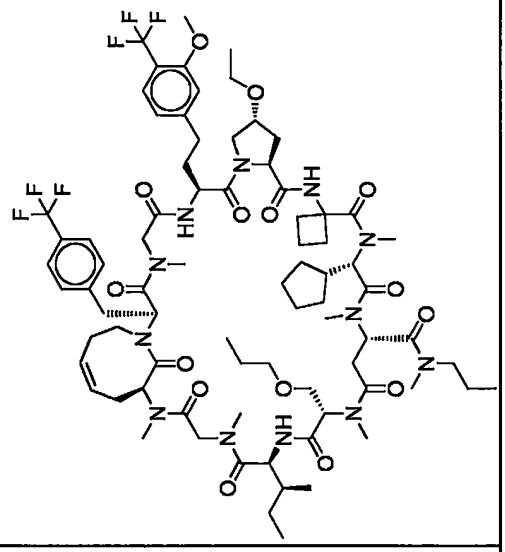
[3523]

	
PP2008	PP2010
	
PP2007	PP2009

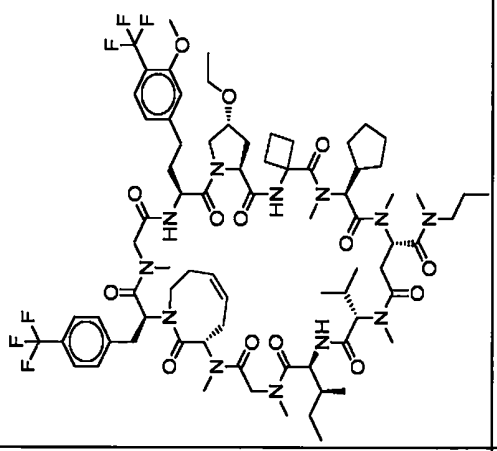
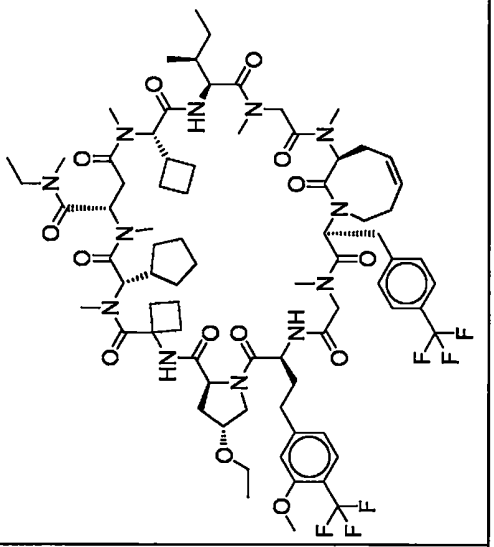
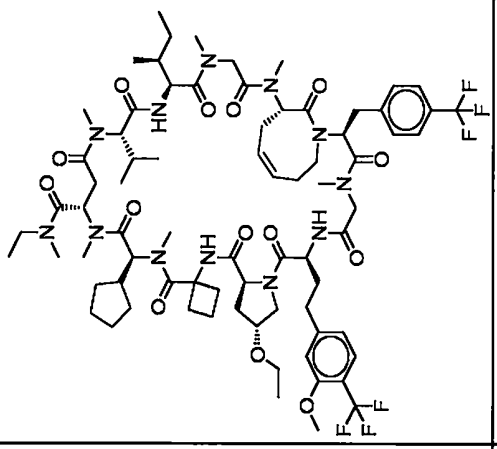
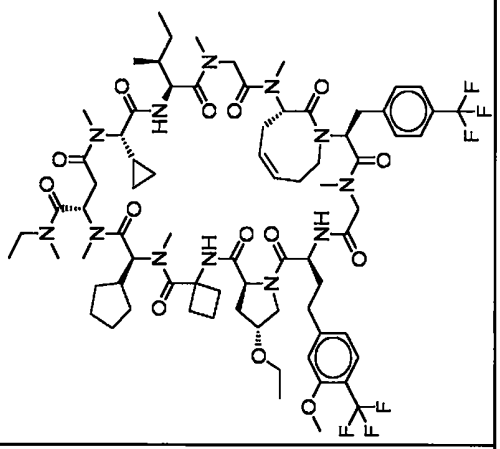
[3524]

 PP2012	 PP2014
 PP2011	 PP2013

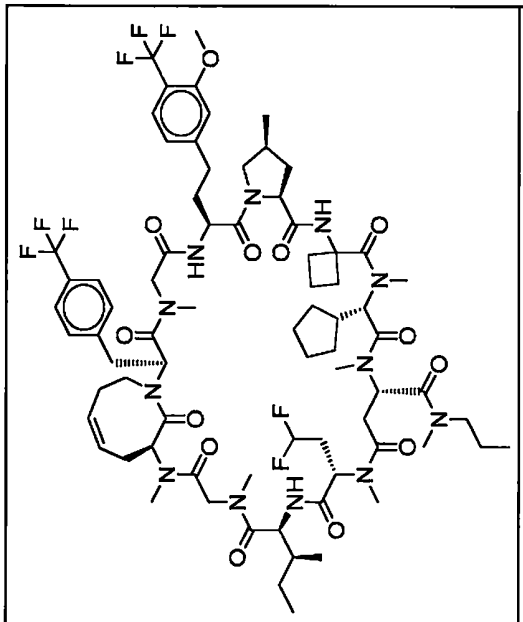
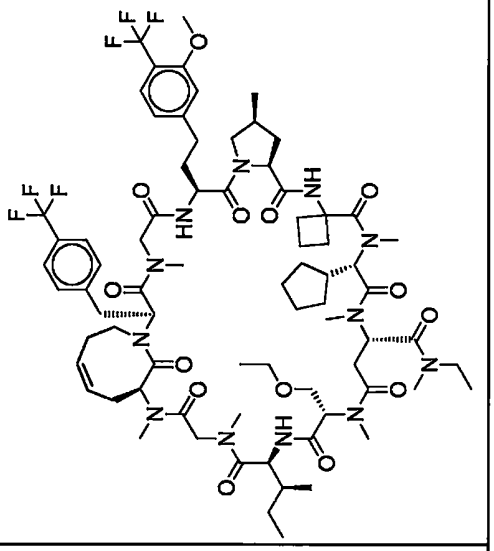
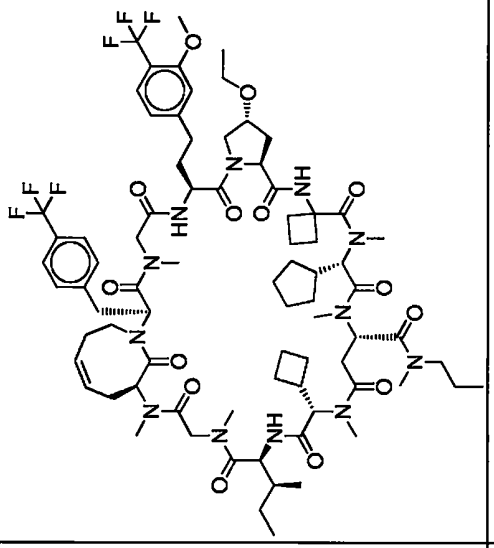
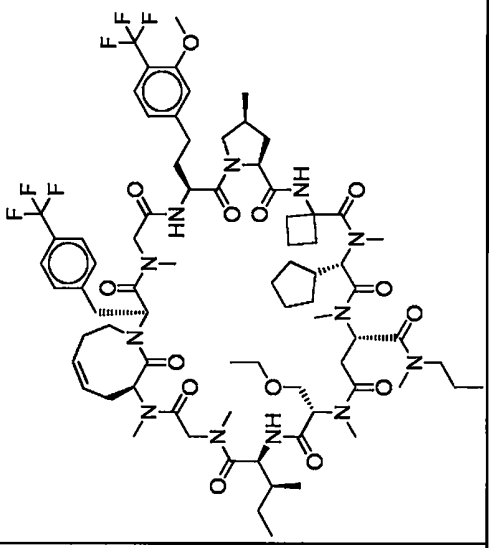
[3525]

	
PP2016	PP2018
	
PP2015	PP2017

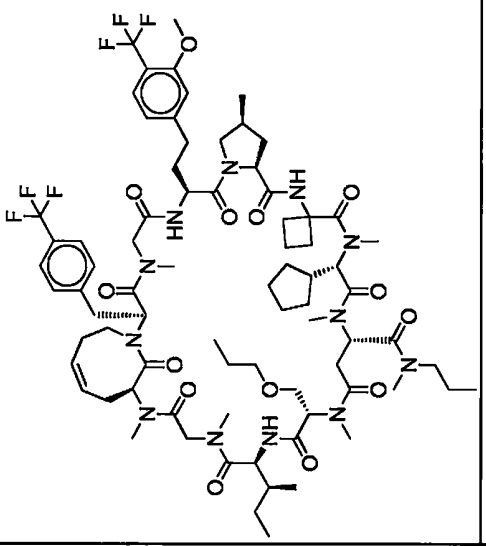
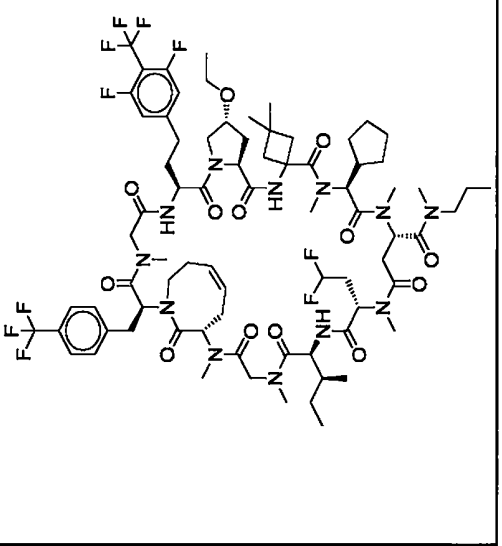
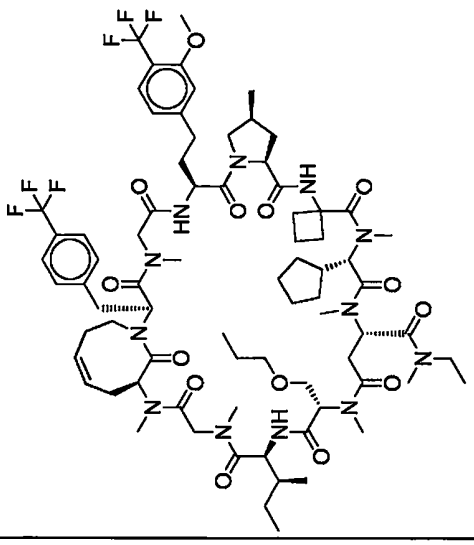
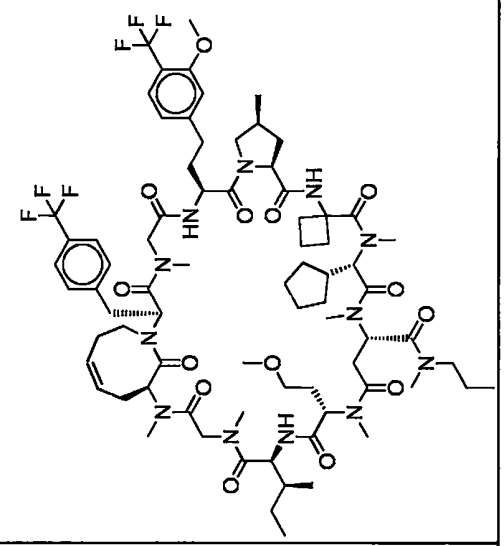
[3526]

	
PP2020	PP2022
	
PP2019	PP2021

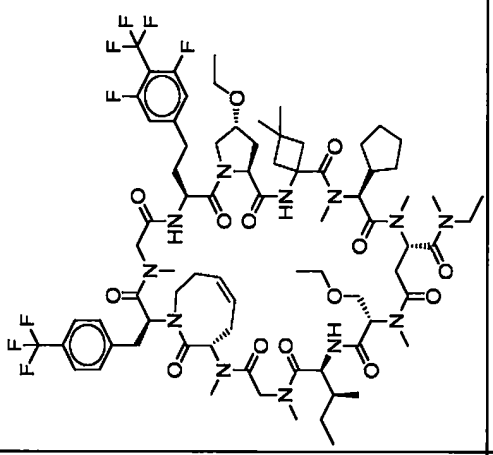
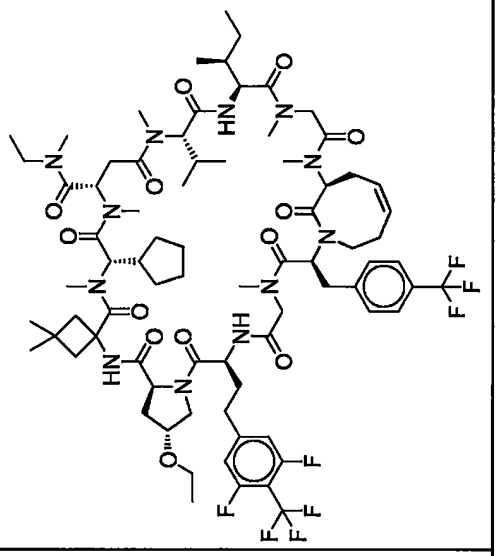
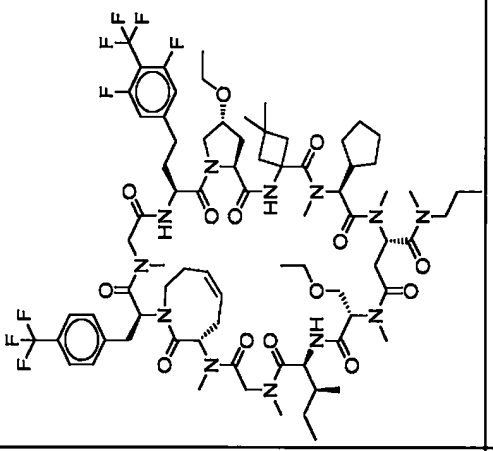
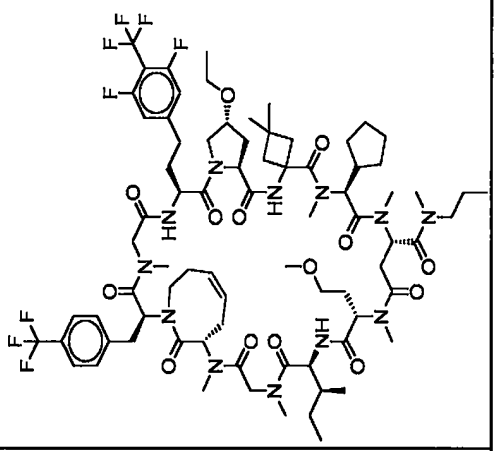
[3527]

	
PP202 4	PP202 6
	
PP202 3	PP202 5

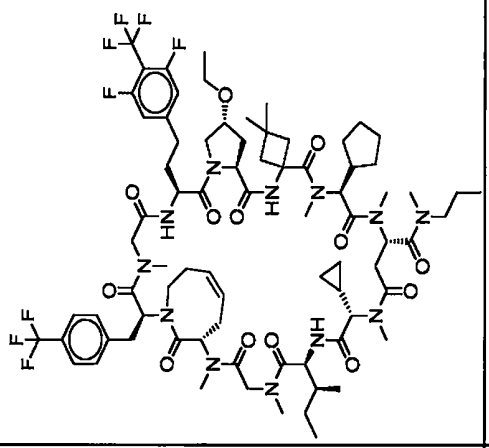
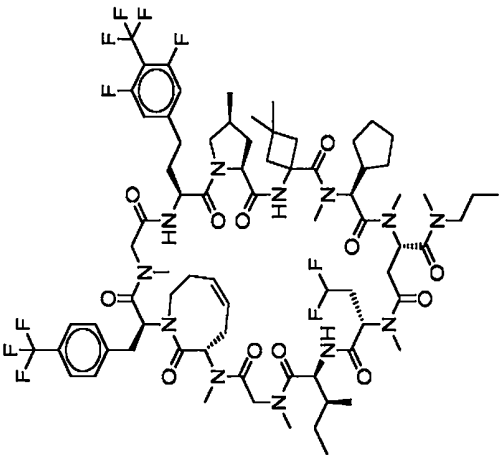
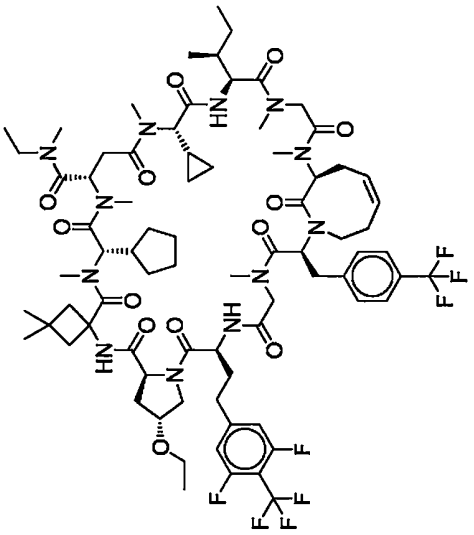
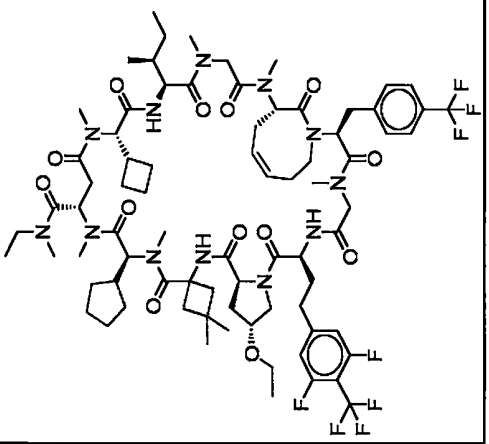
[3528]

	
PP2028	PP2030
	
PP2027	PP2029

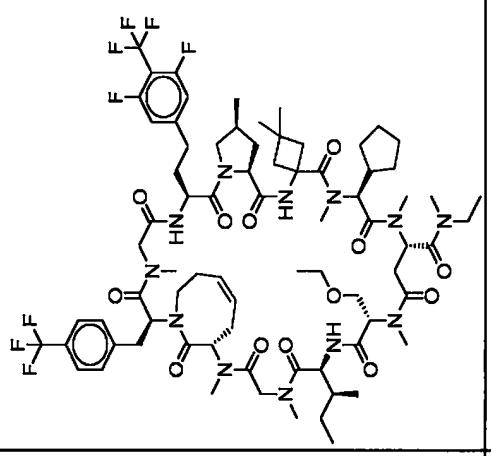
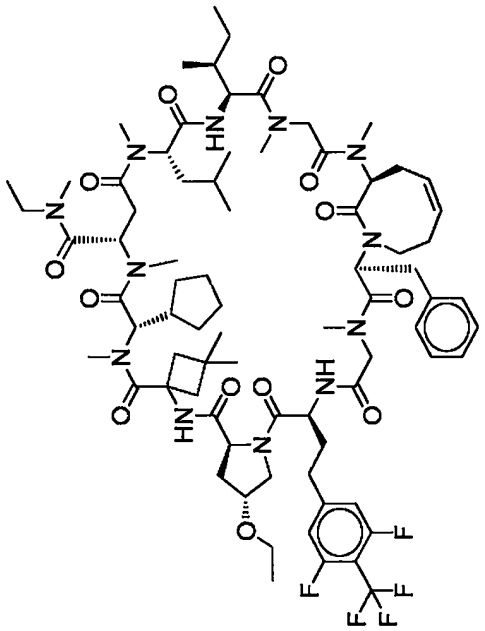
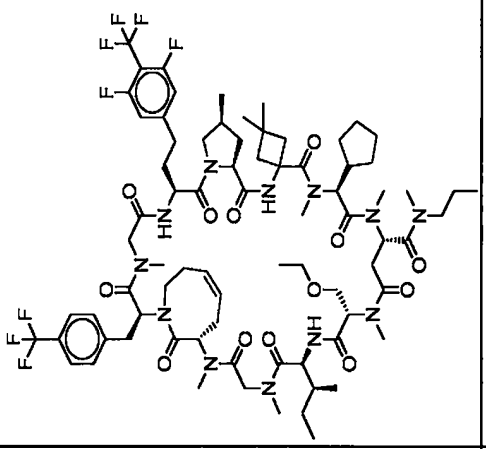
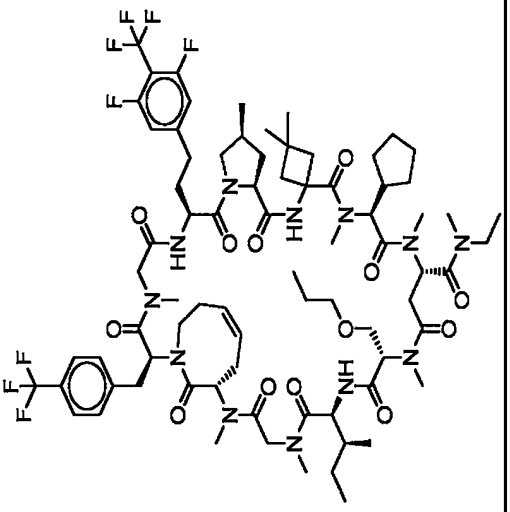
[3529]

	
PP203 2	PP203 4
	
PP203 1	PP203 3

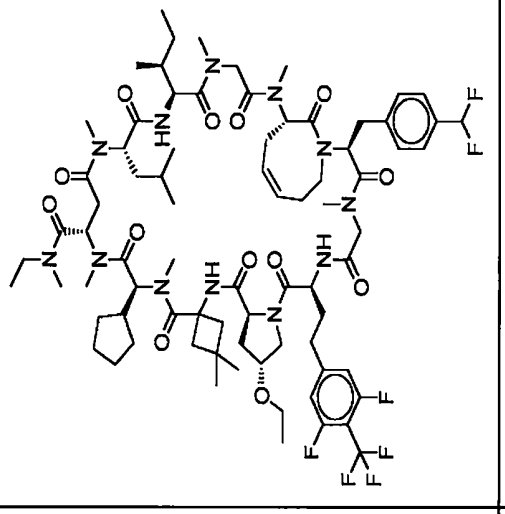
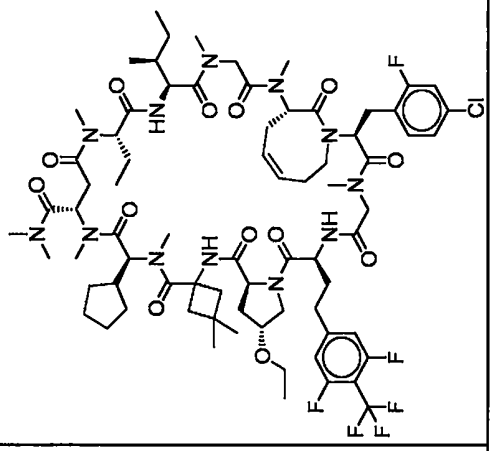
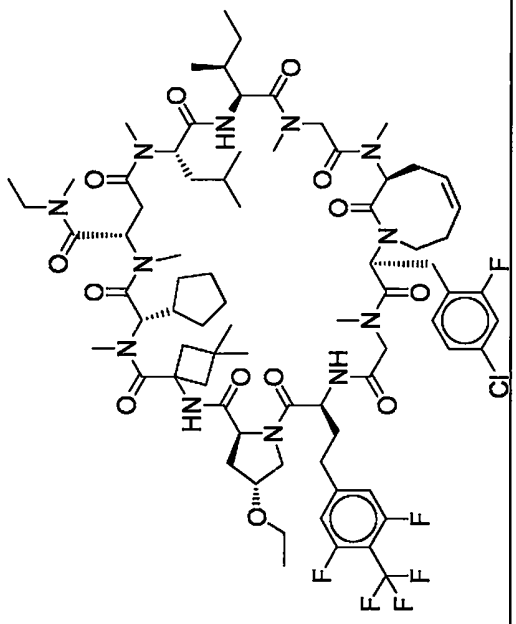
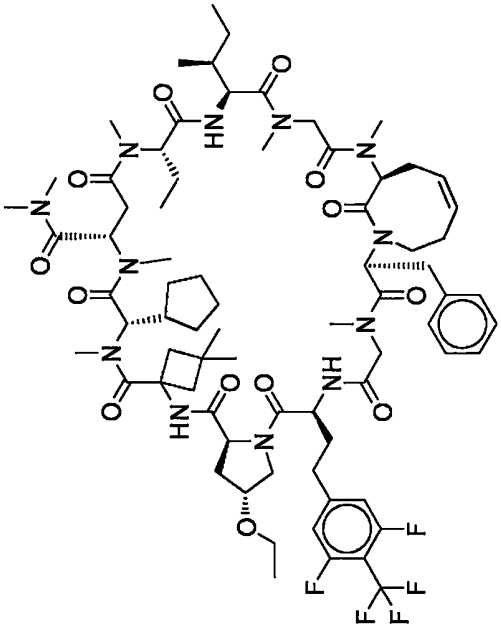
[3530]

	
PP2037	PP2040
	
PP2036	PP2038

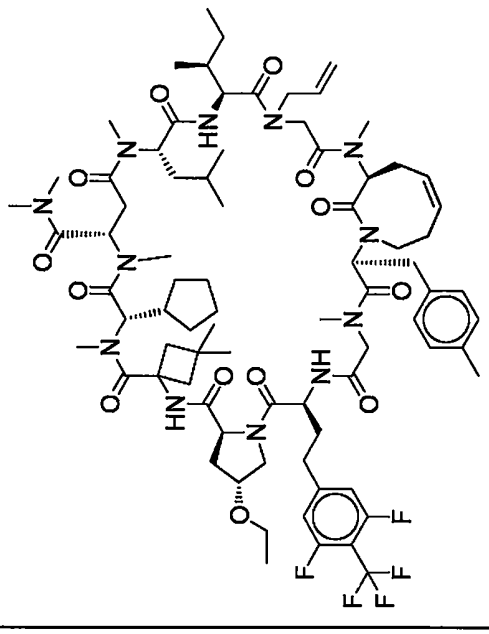
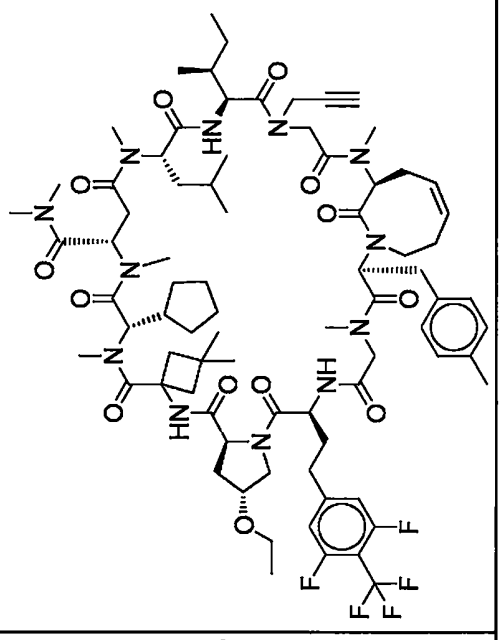
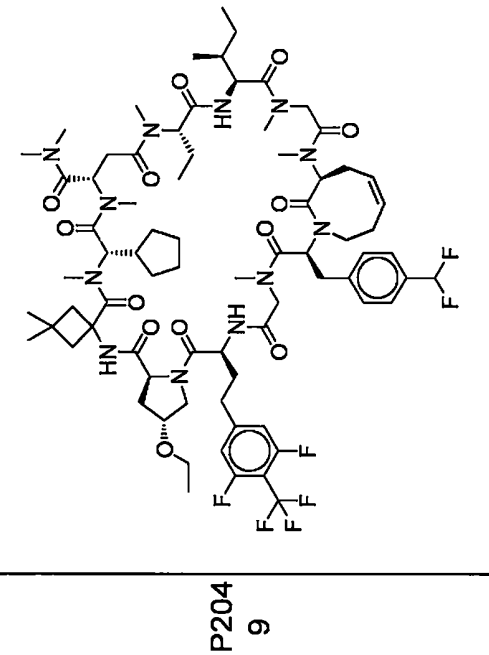
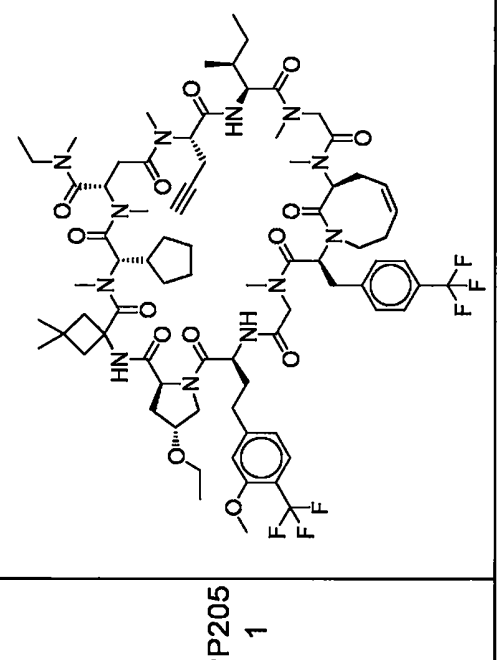
[3531]

	
PP204 2	PP204 4
	
PP204 1	PP204 3

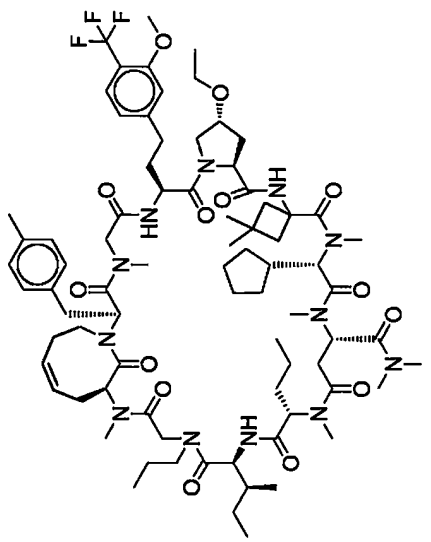
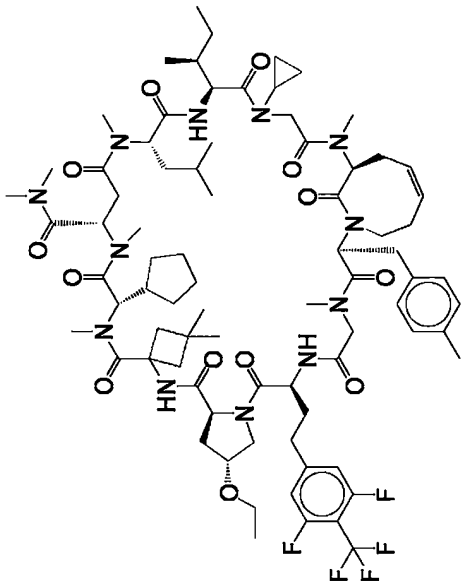
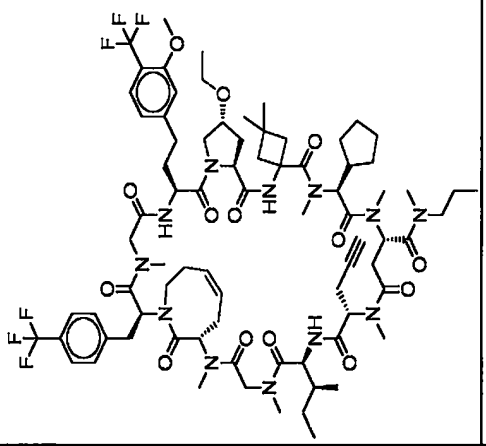
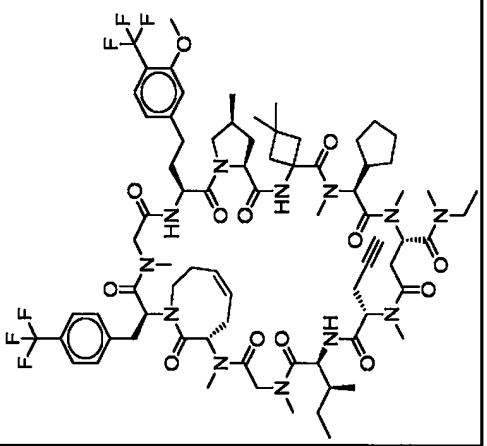
[3532]

	
PP2046	PP2048
	
PP2045	PP2047

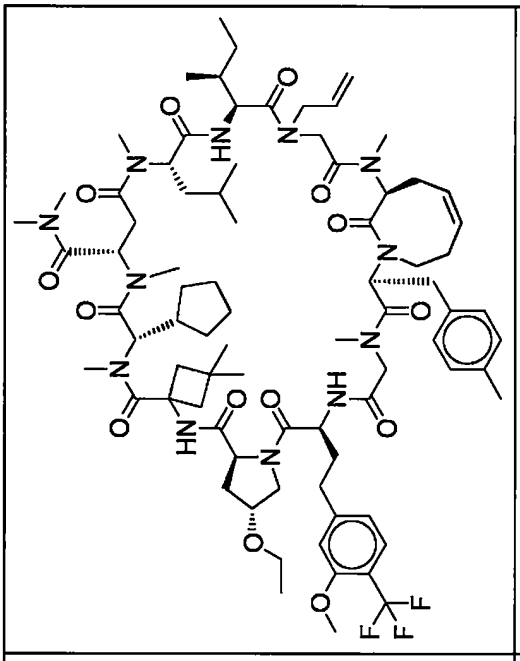
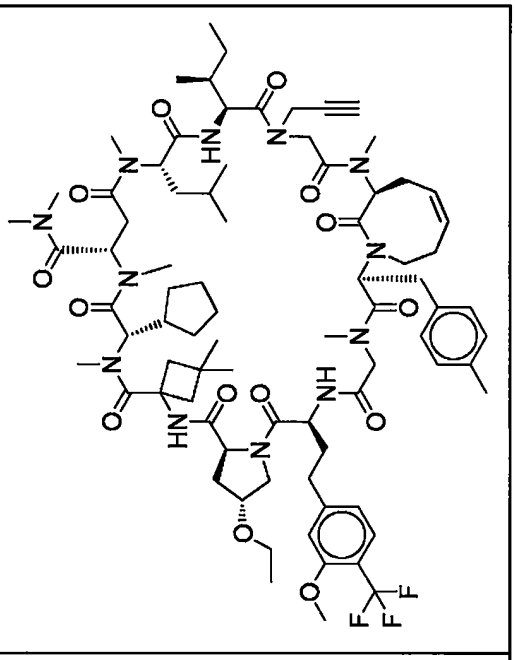
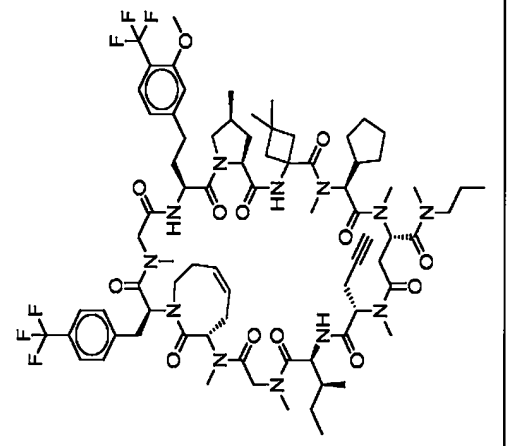
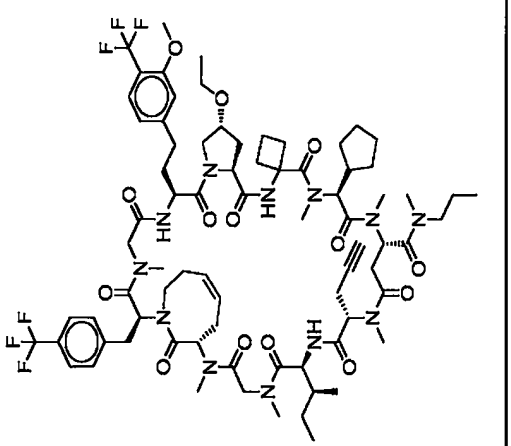
[3533]

 PP2050	 PP2052
 PP2049	 PP2051

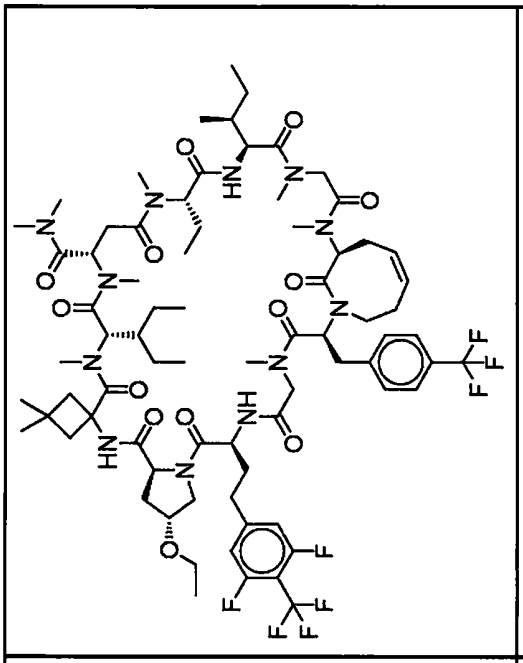
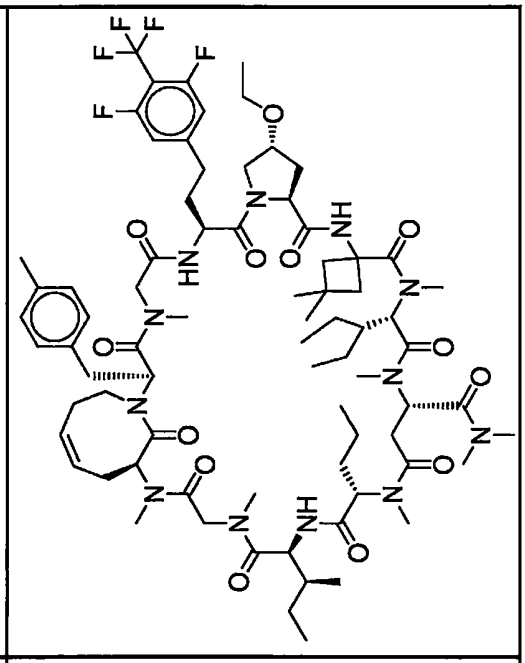
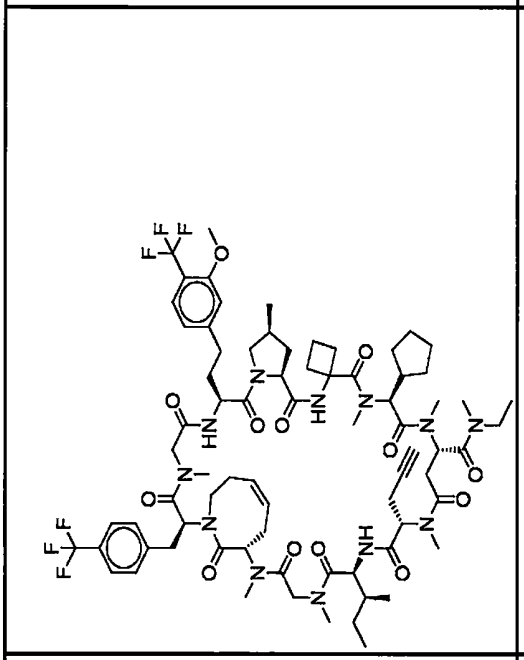
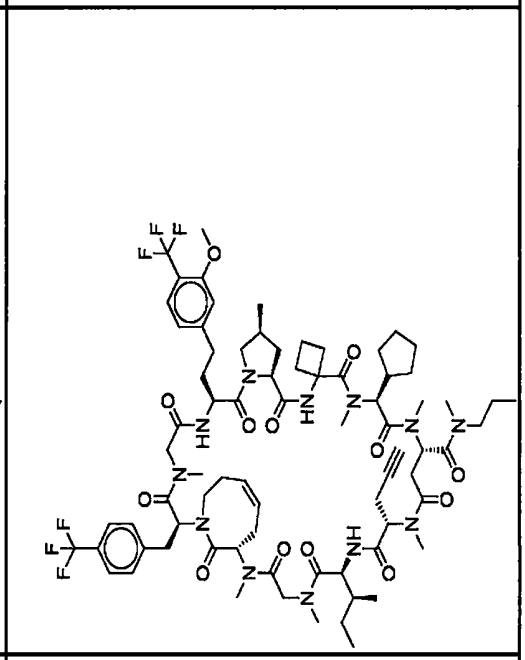
[3534]

 PP205 4	 PP205 6
 PP205 3	 PP205 5

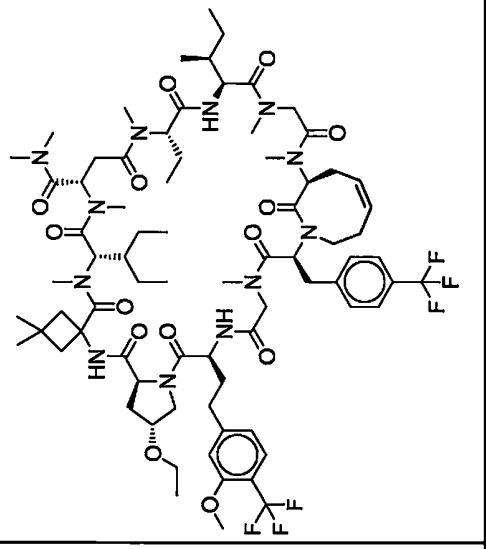
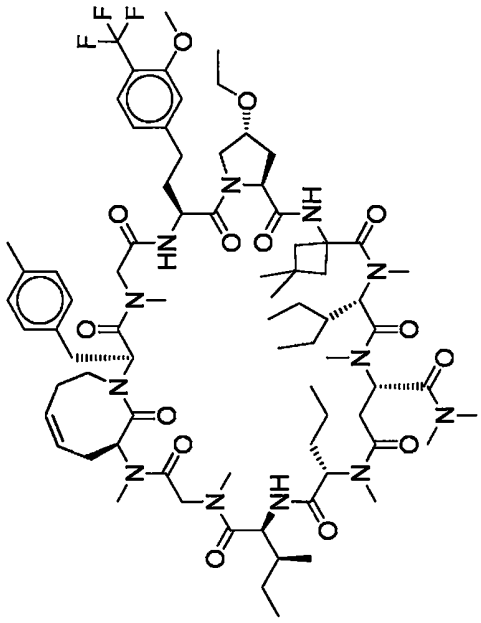
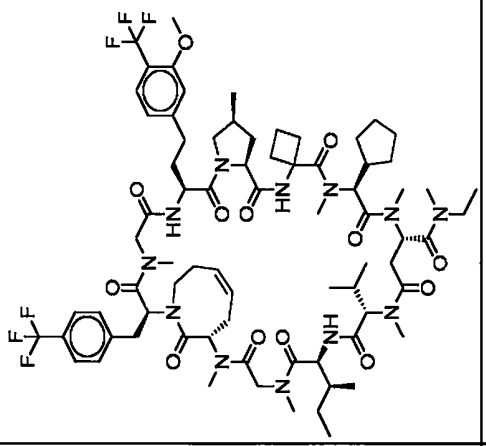
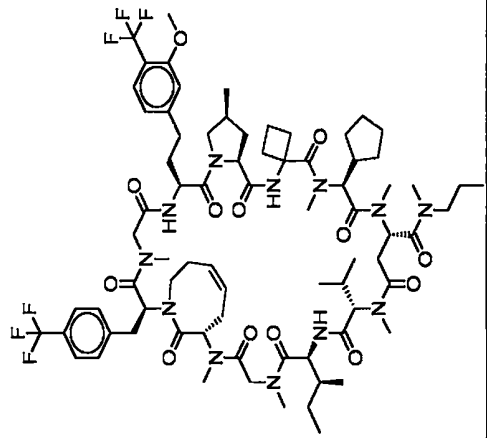
[3535]

	
PP2058	PP2060
	
PP2057	PP2059

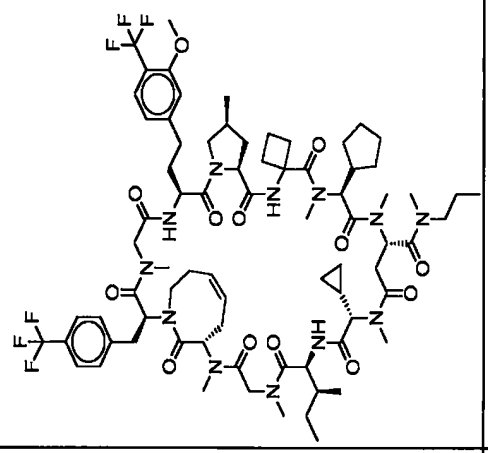
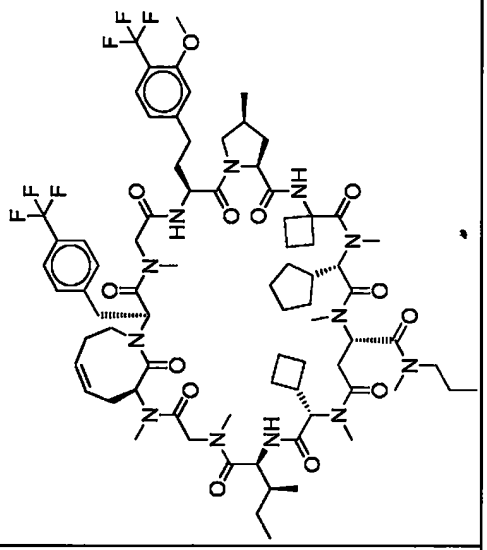
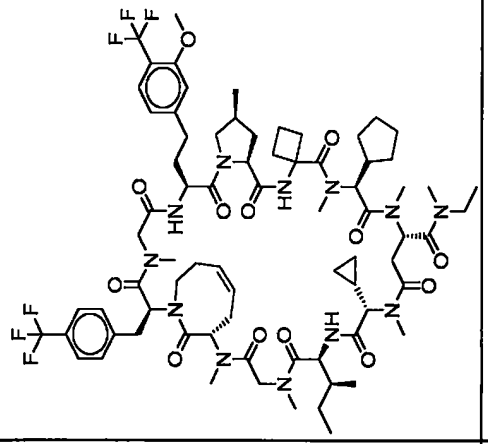
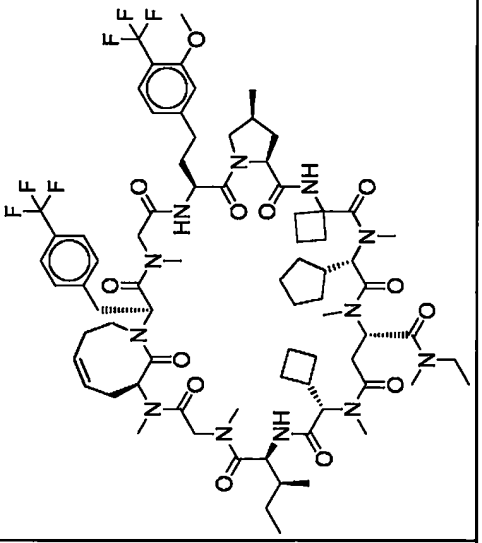
[3536]

	
PP206 2	PP206 4
	
PP206 1	PP206 3

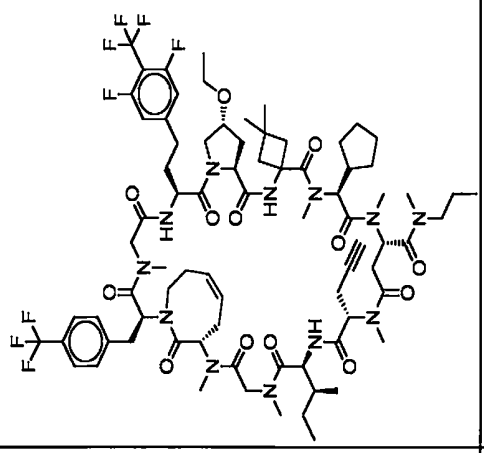
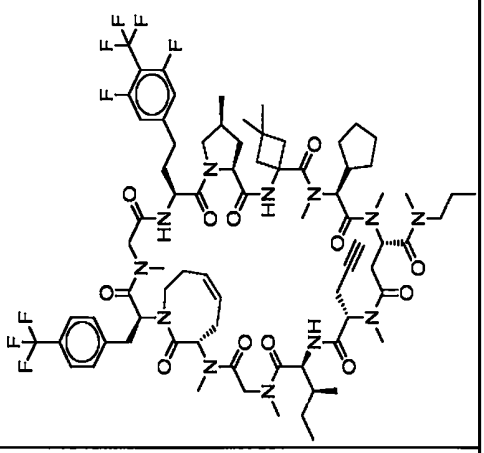
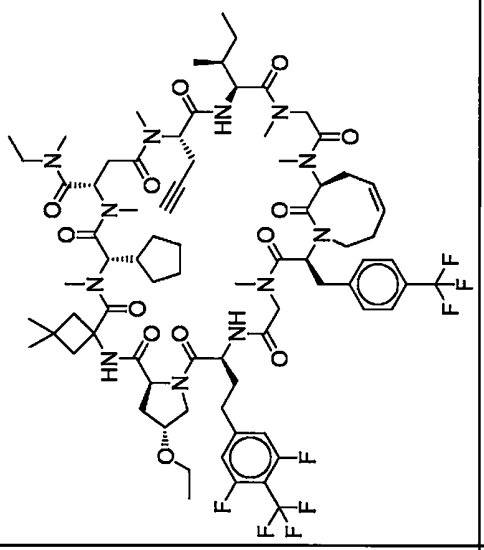
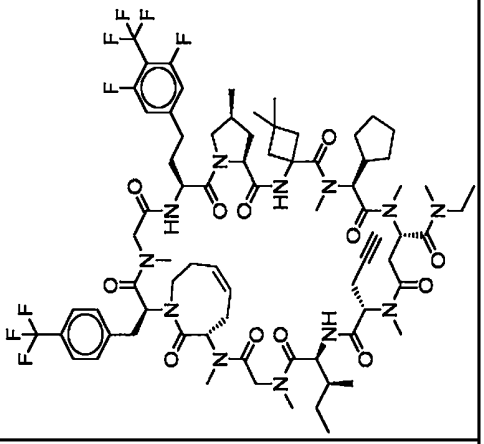
[3537]

	
PP206 6	PP206 8
	
PP206 5	PP206 7

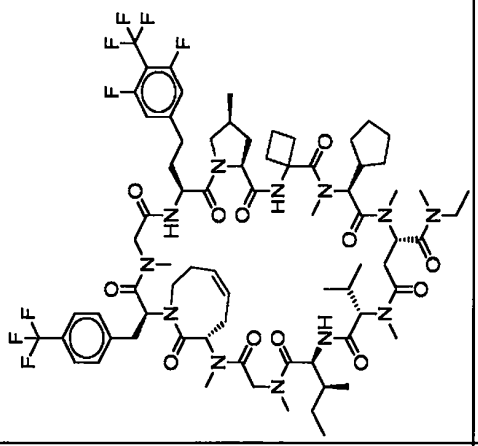
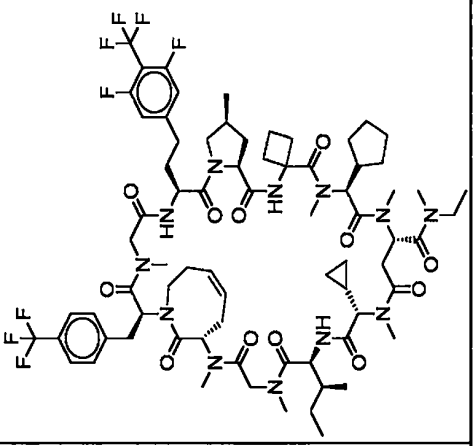
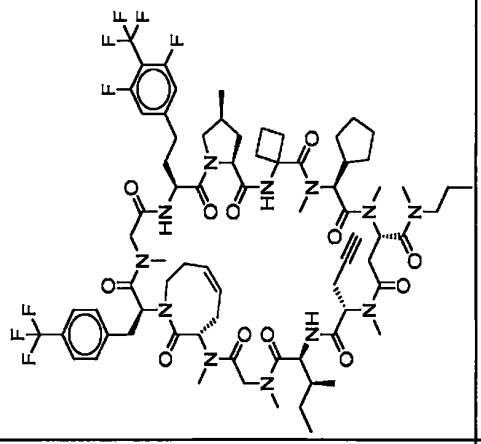
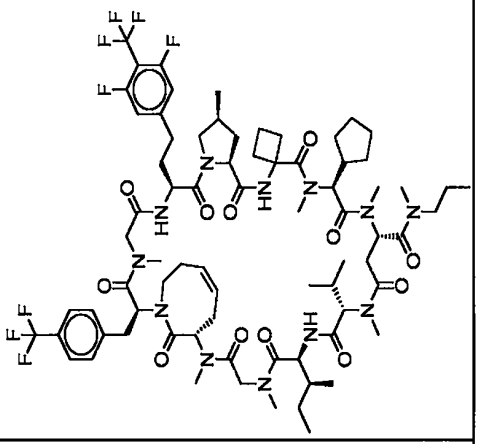
[3538]

	
PP2070	PP2072
	
PP2069	PP2071

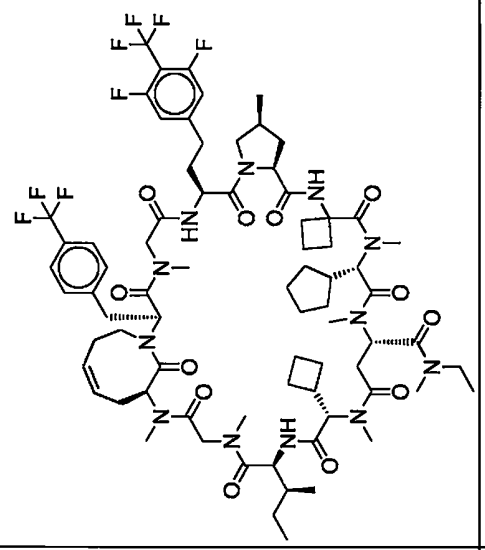
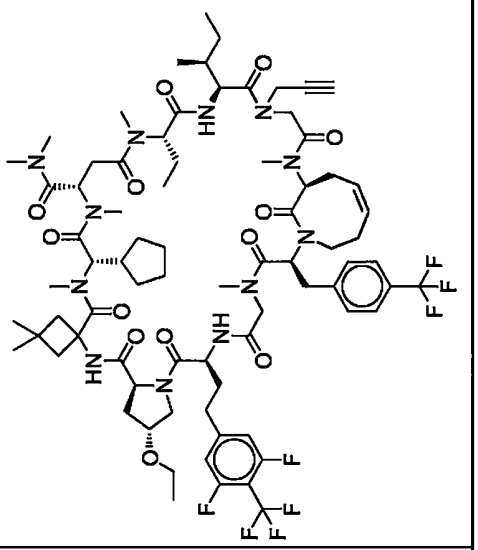
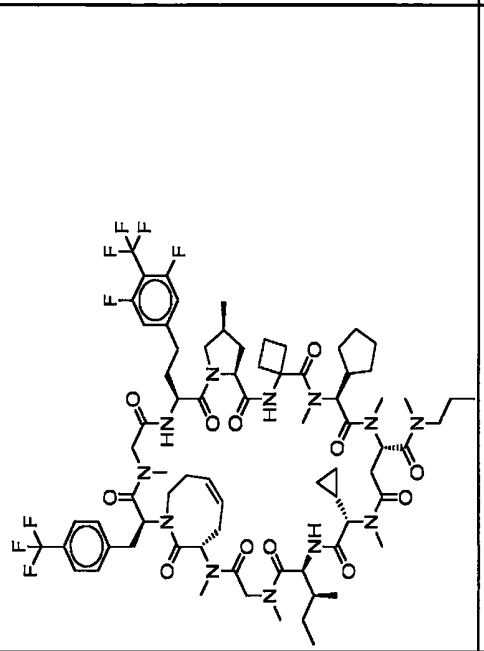
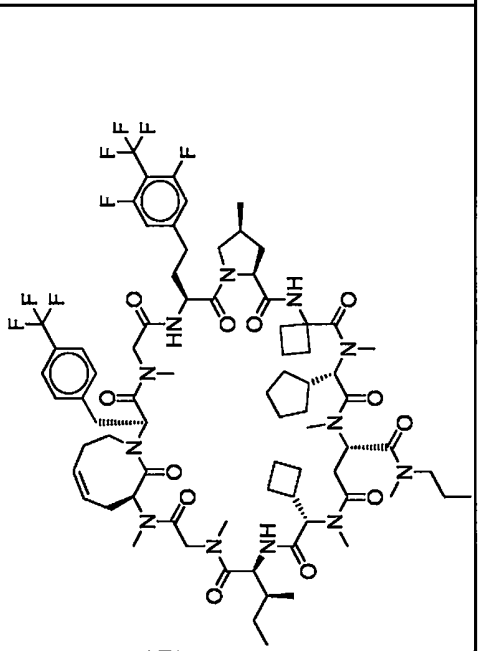
[3539]

	
PP207 4	PP207 6
	
PP207 3	PP207 5

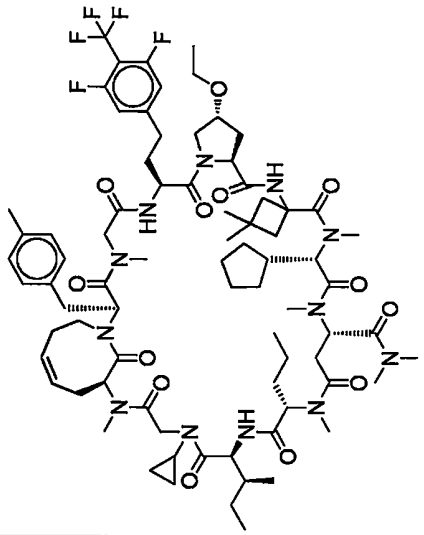
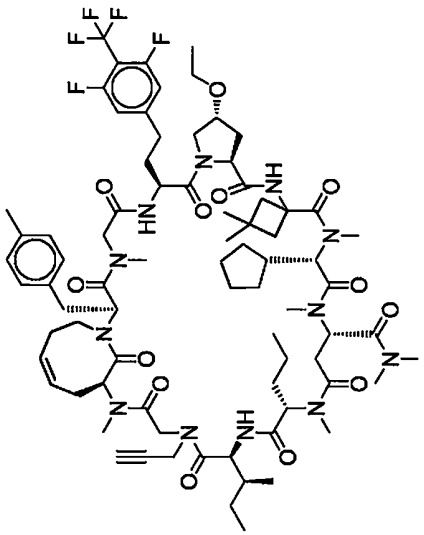
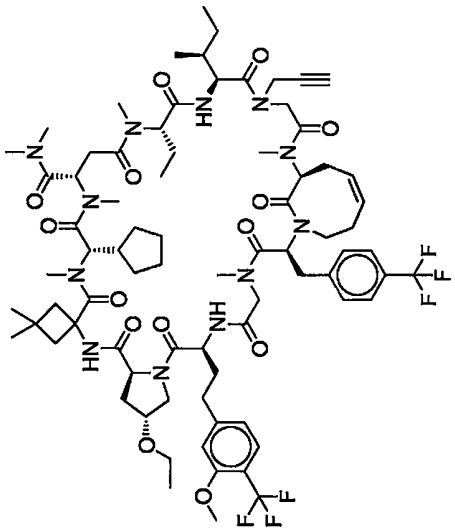
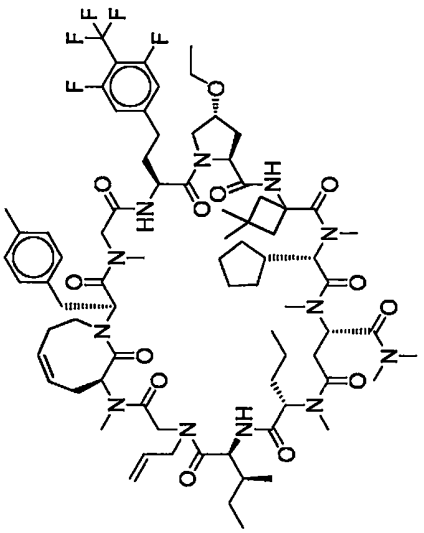
[3540]

	
PP2078	PP2080
	
PP2077	PP2079

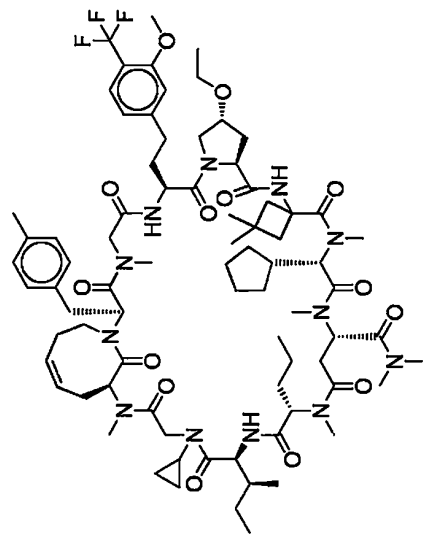
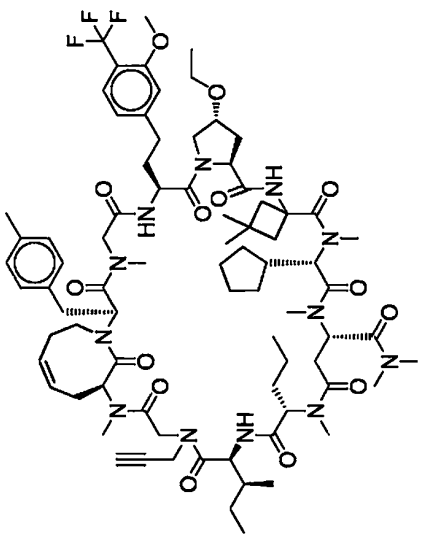
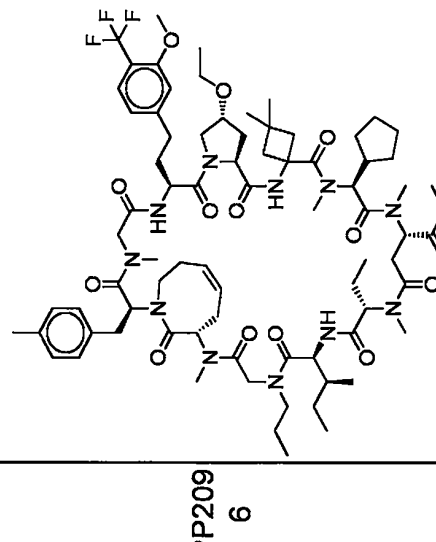
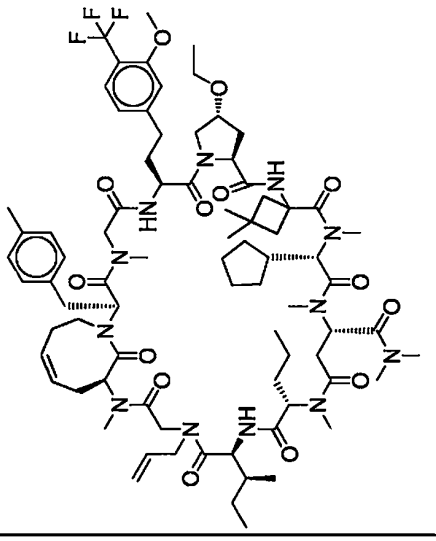
[3541]

	
PP208 2	PP208 7
	
PP208 1	PP208 3

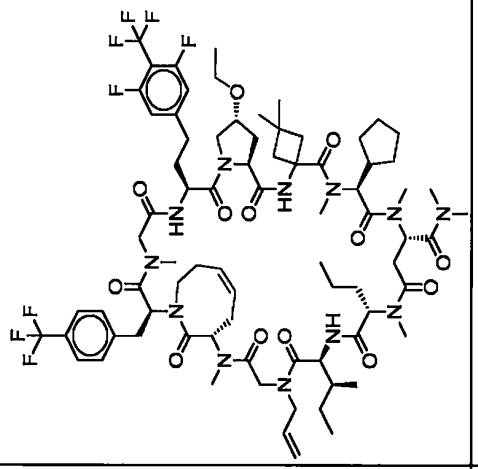
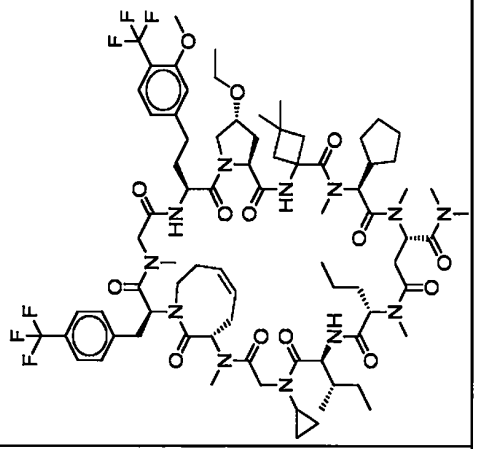
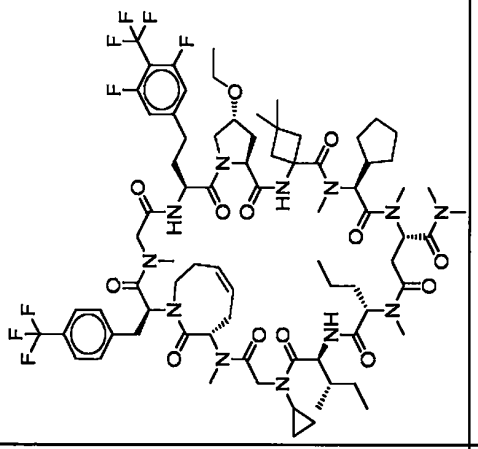
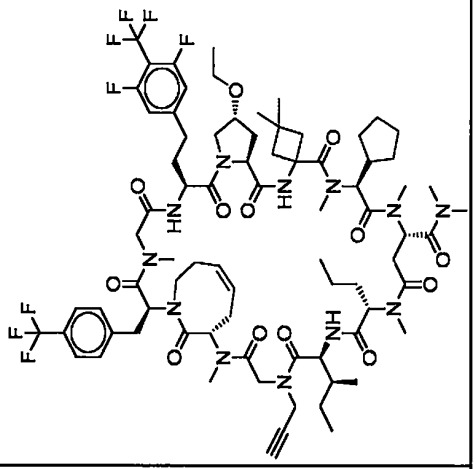
[3542]

 PP209 3	 PP209 5
 PP209 1	 PP209 4

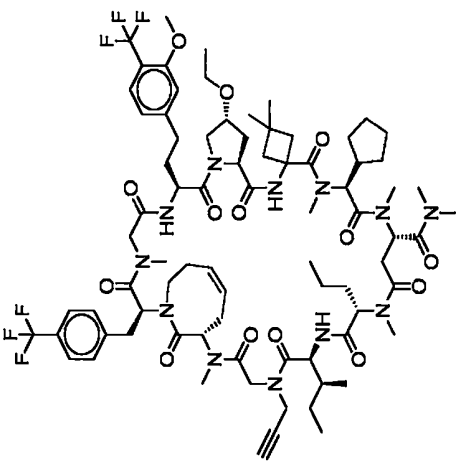
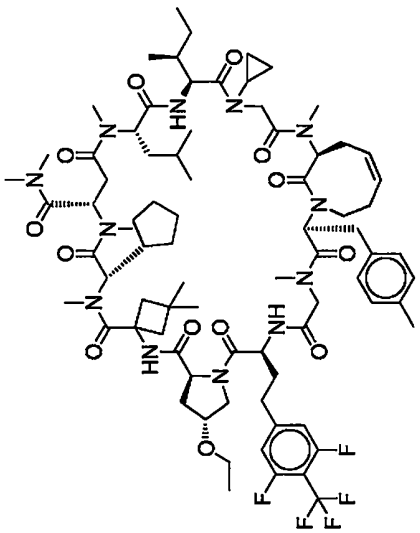
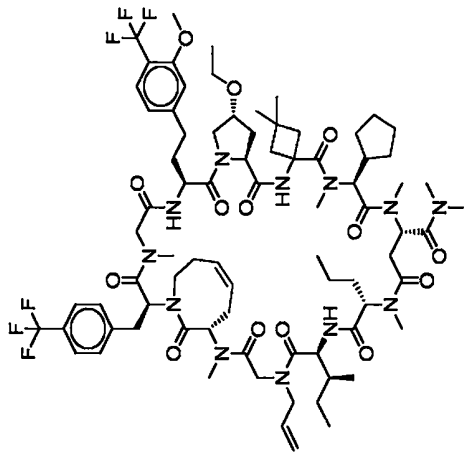
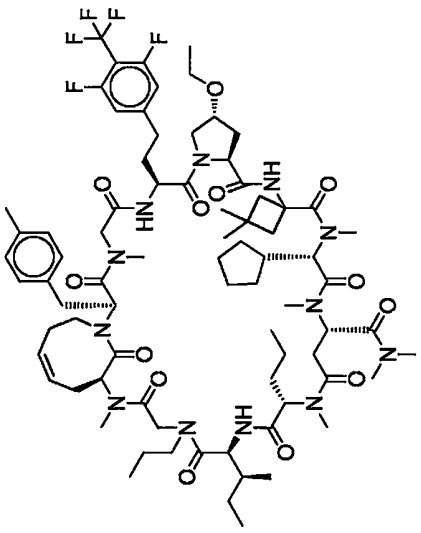
[3543]

 PP2097	 PP2099
 PP2096	 PP2098

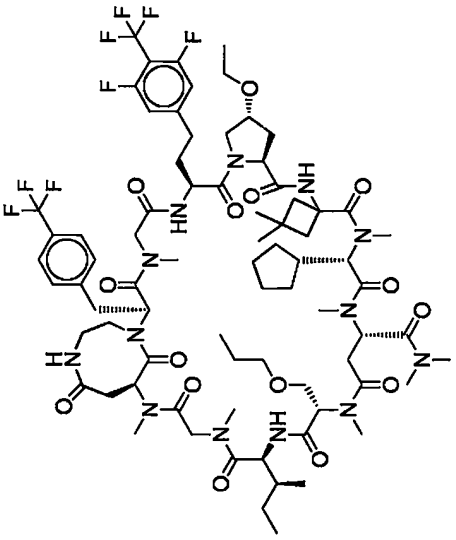
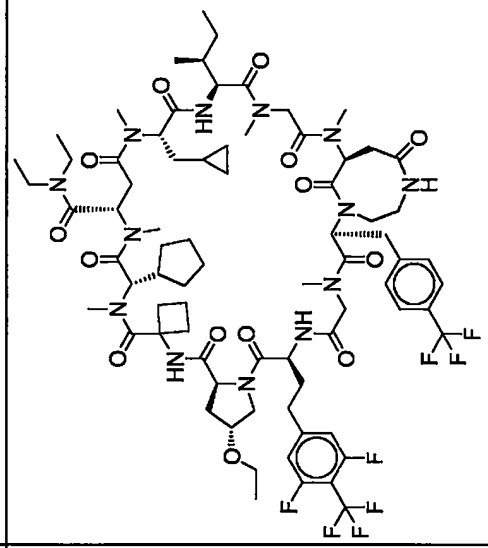
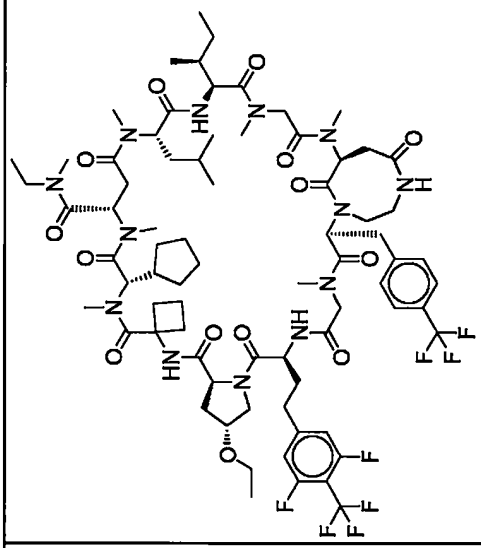
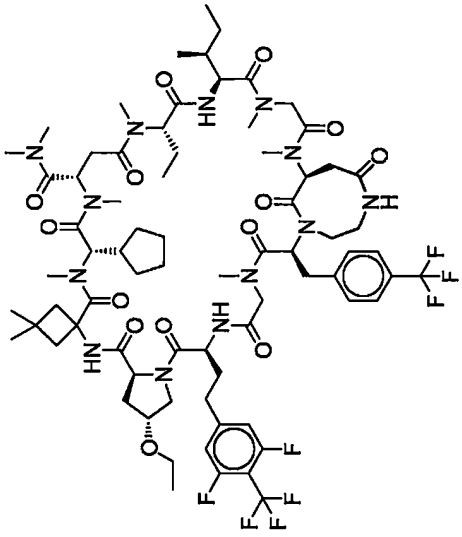
[3544]

	
PP2102	PP2105
	
PP2101	PP2103

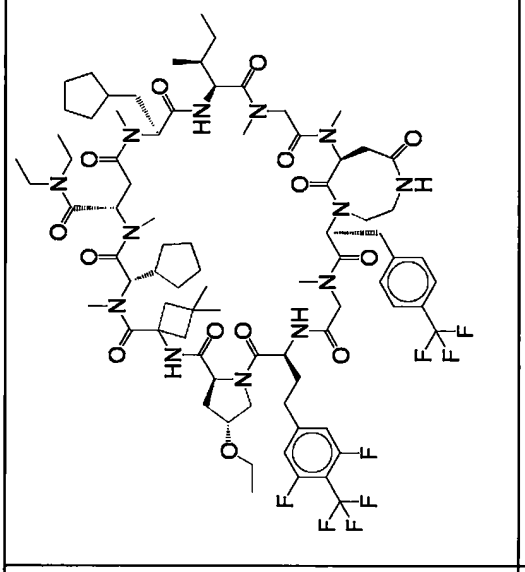
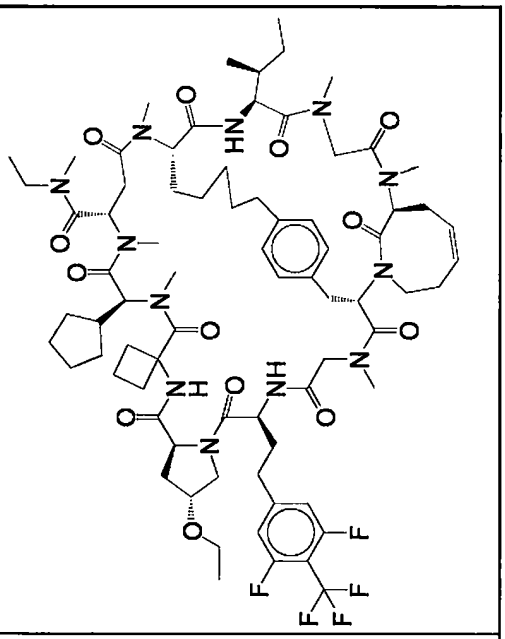
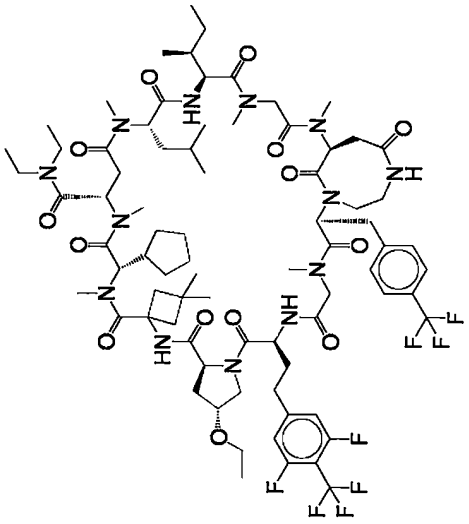
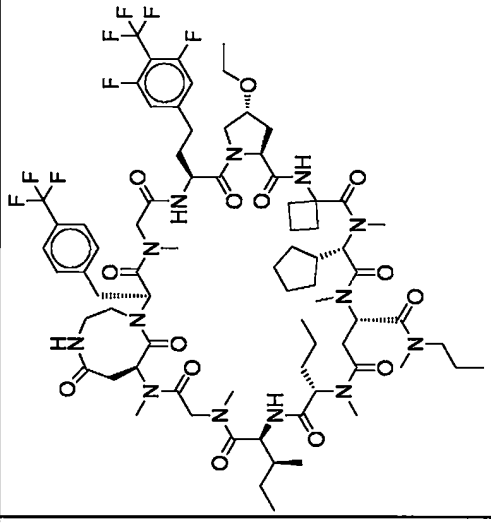
[3545]

	
PP2107	PP2109
	
PP2106	PP2108

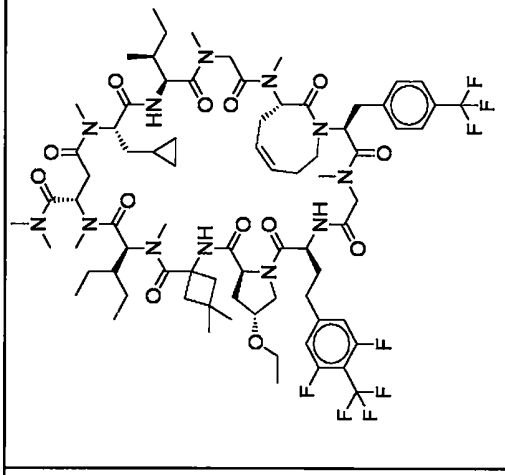
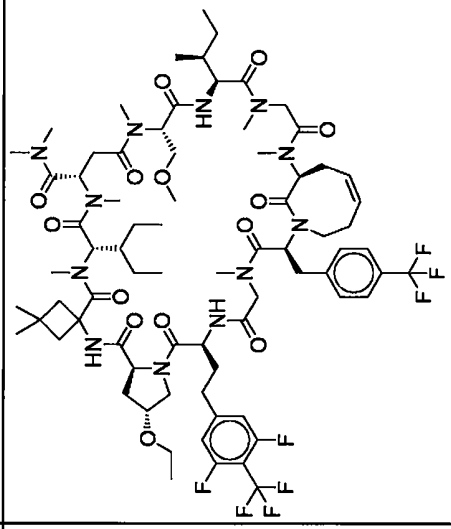
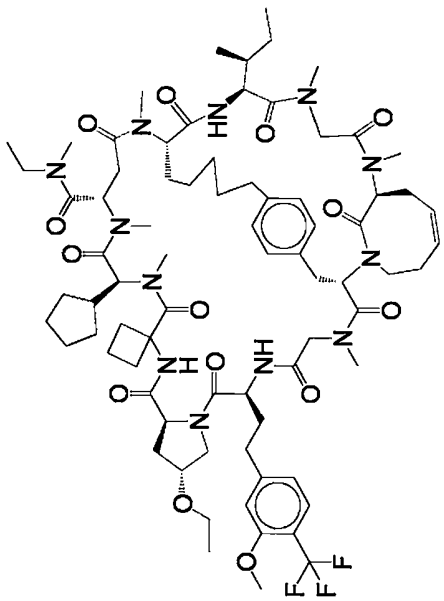
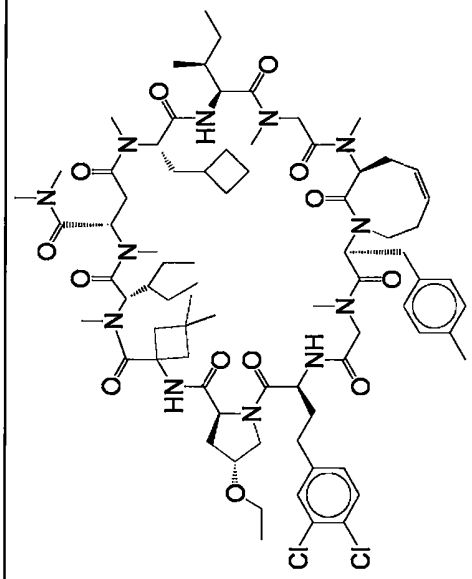
[3546]

	
PP2111	PP2113
	
PP2110	PP2112

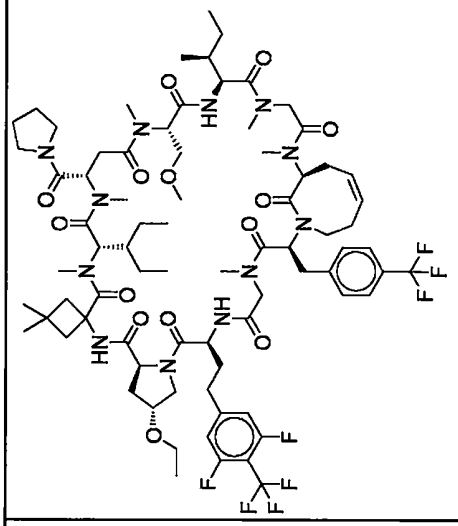
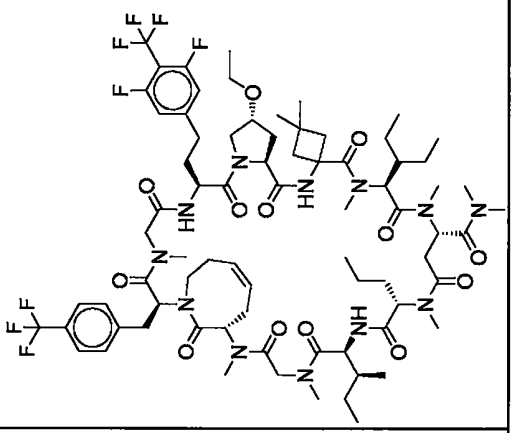
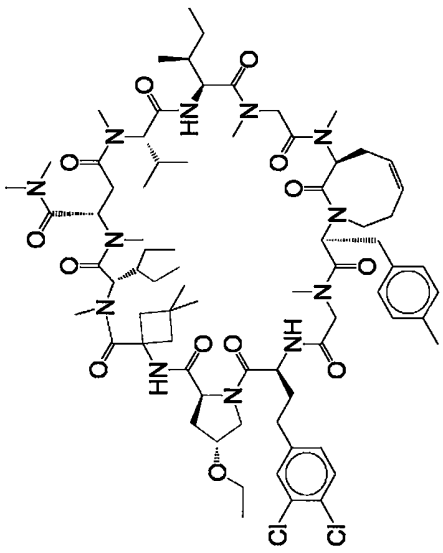
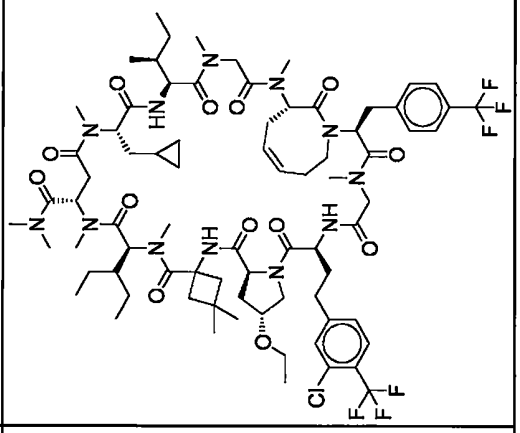
[3547]

	
PP211 5	PP211 7
	
PP211 4	PP211 6

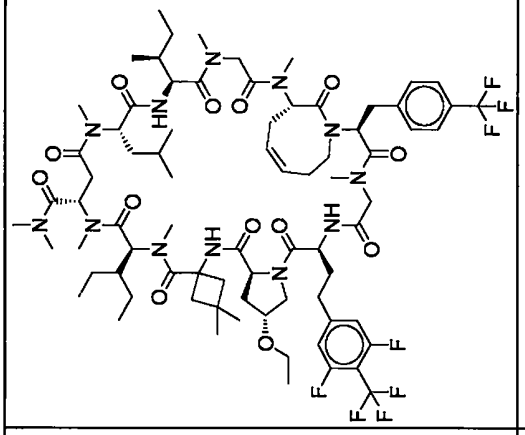
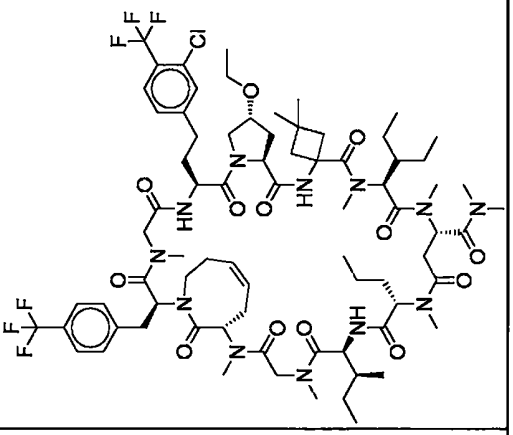
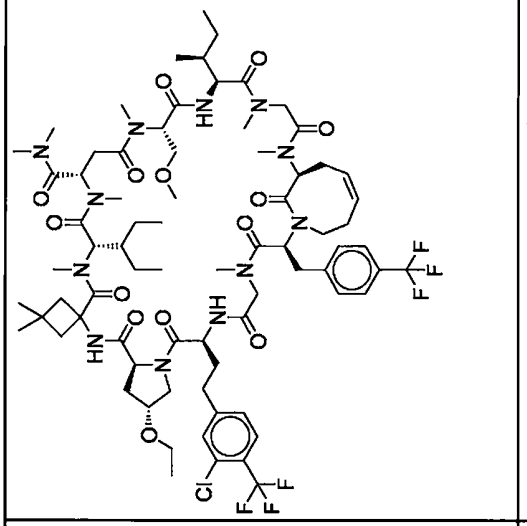
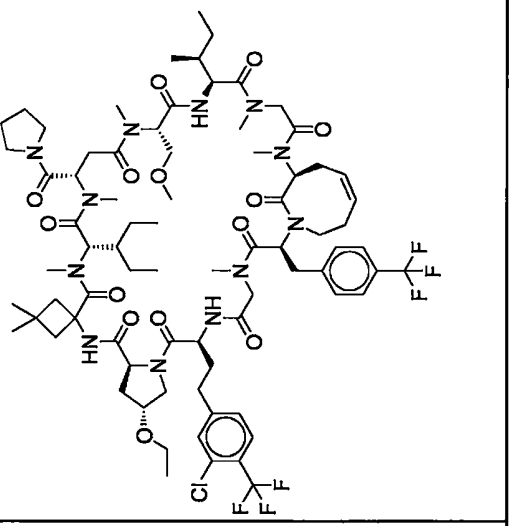
[3548]

	
PP2119	PP2121
	
PP2118	PP2120

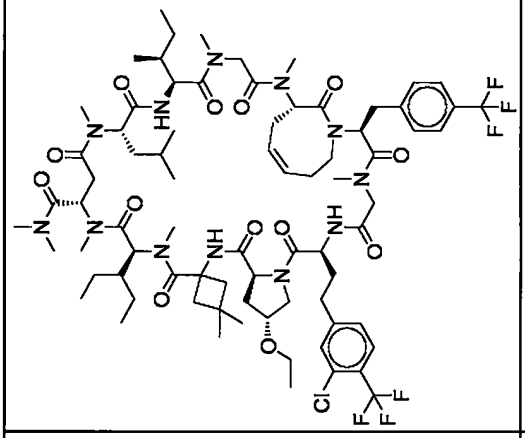
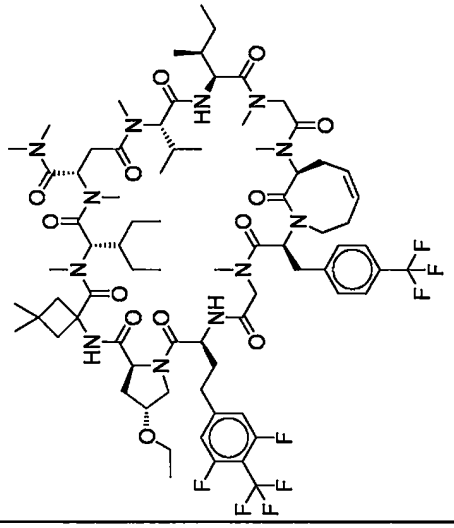
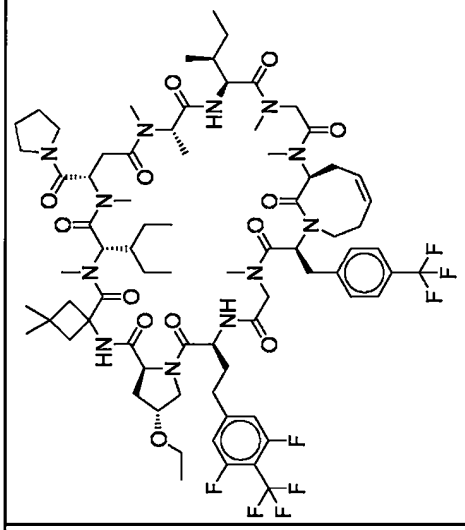
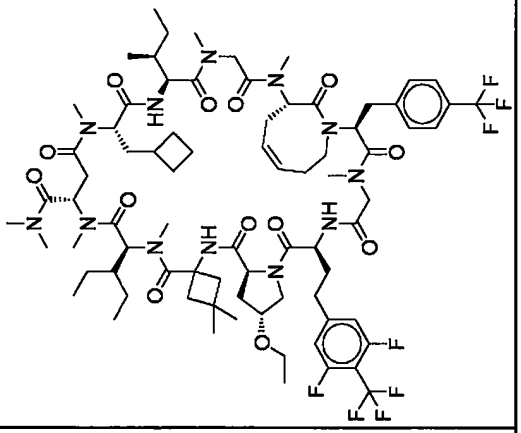
[3549]

	
PP212 3	PP212 5
	
PP212 2	PP212 4

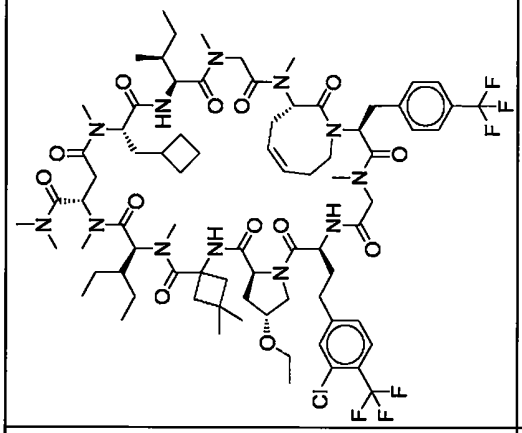
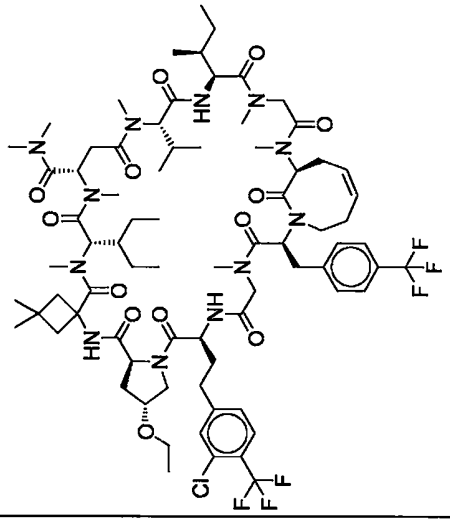
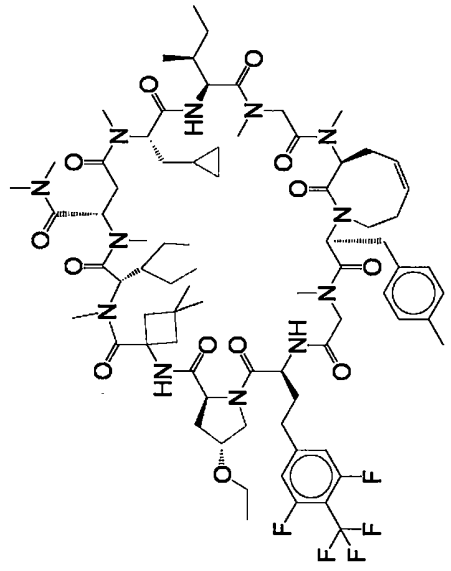
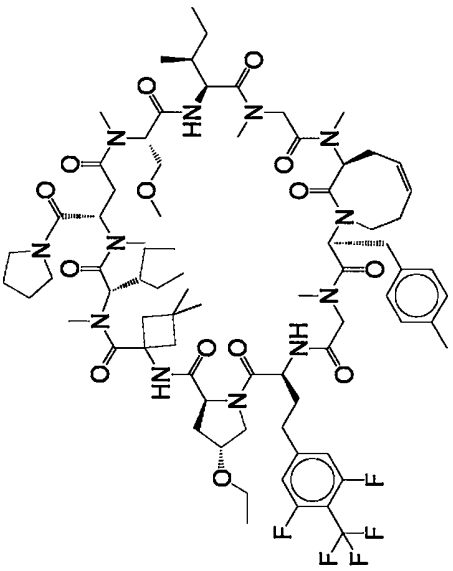
[3550]

 PP2127	 PP2130
 PP2126	 PP2128

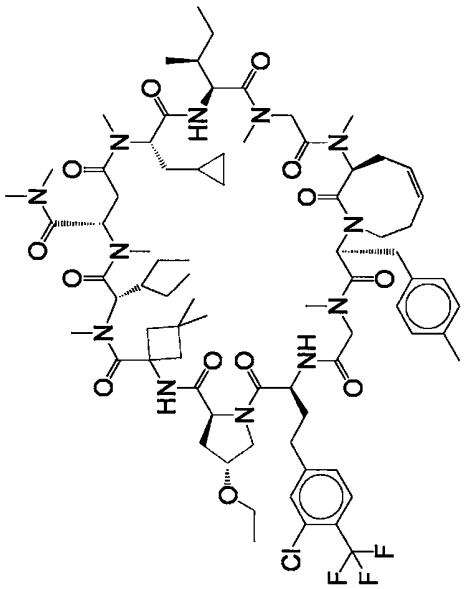
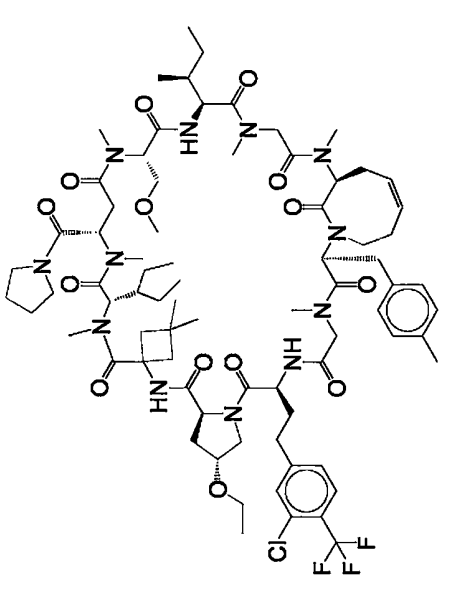
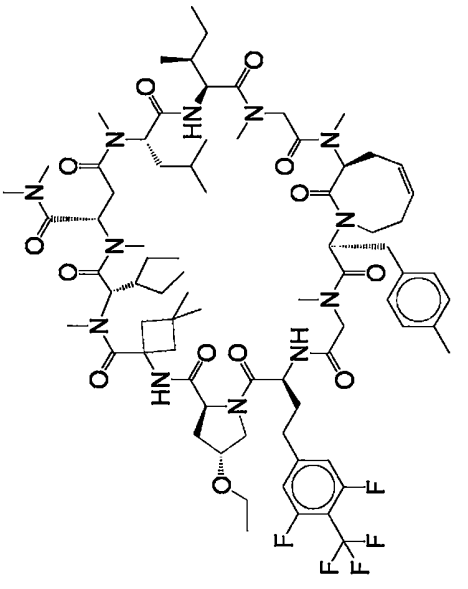
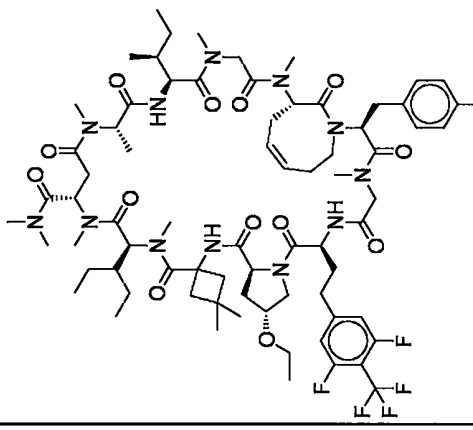
[3551]

	
PP213 2	PP213 5
	
PP213 1	PP213 3

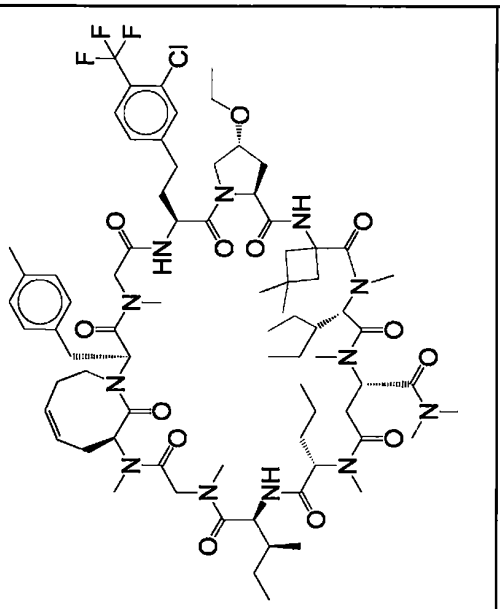
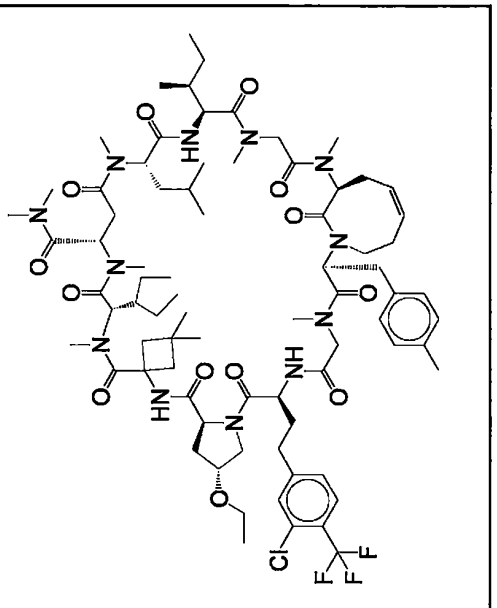
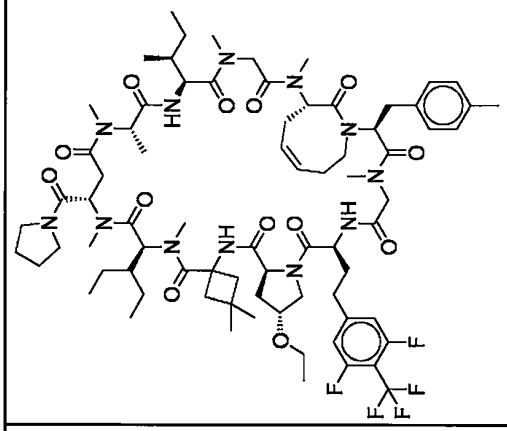
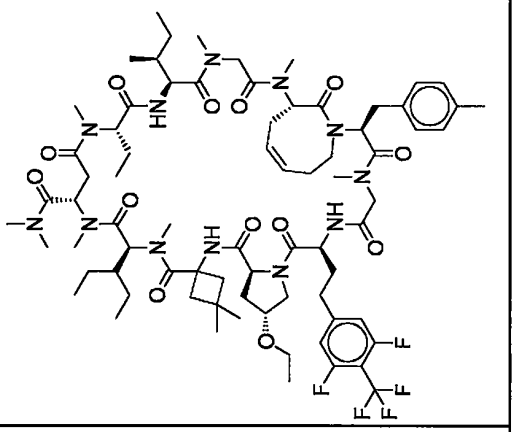
[3552]

	
PP2138	PP2140
	
PP2137	PP2139

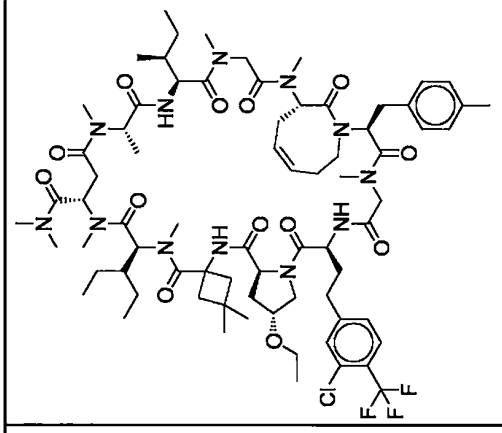
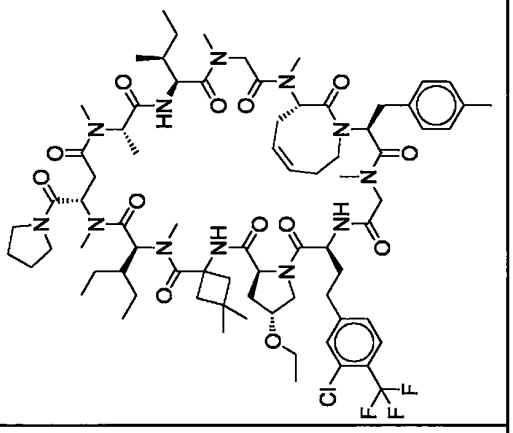
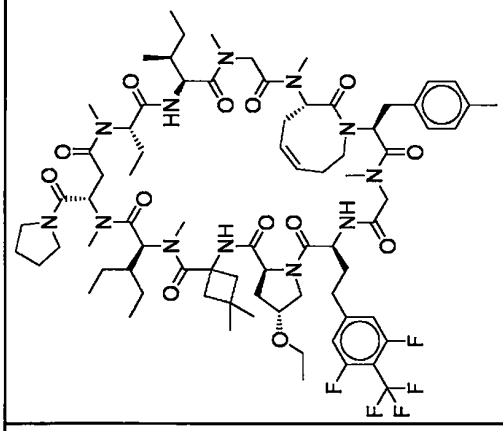
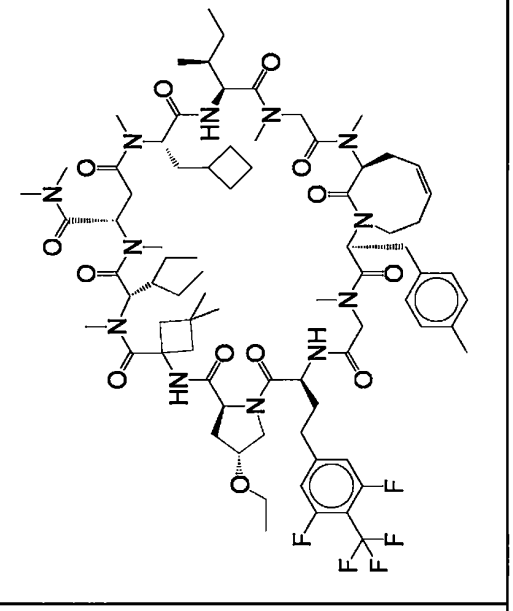
[3553]

	
PP2142	PP2144
	
PP2141	PP2143

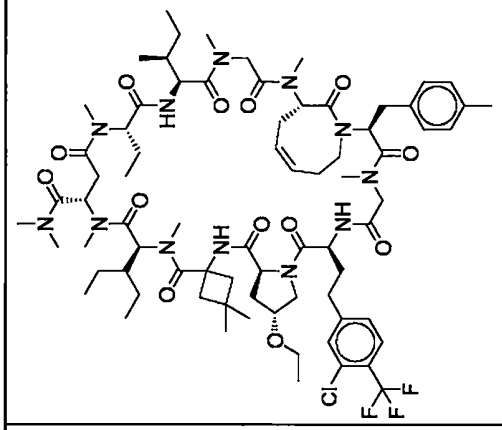
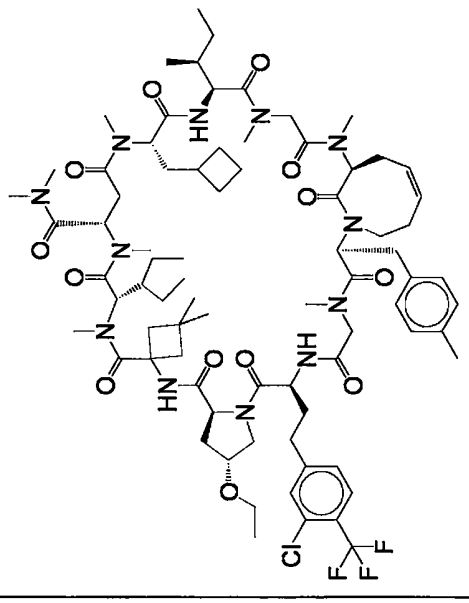
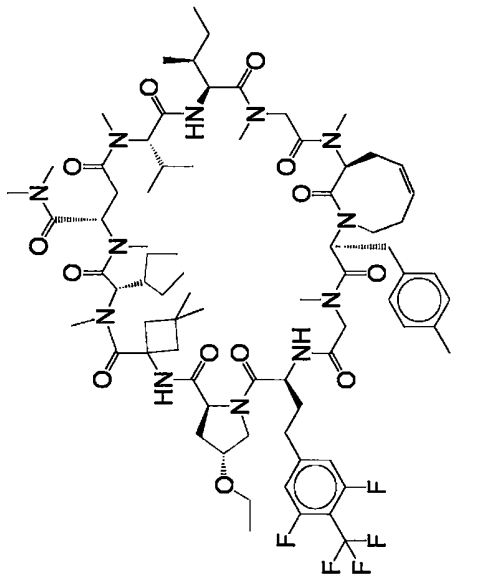
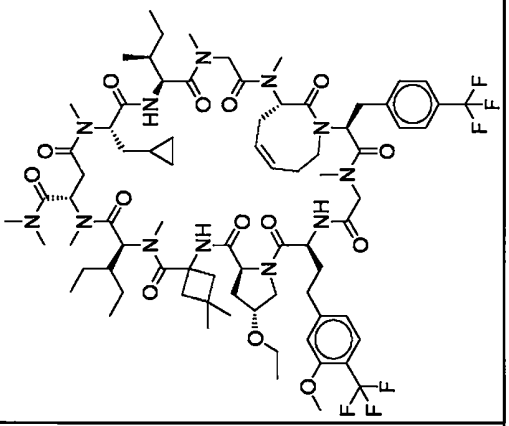
[3554]

	
PP214 6	PP214 8
	
PP214 5	PP214 7

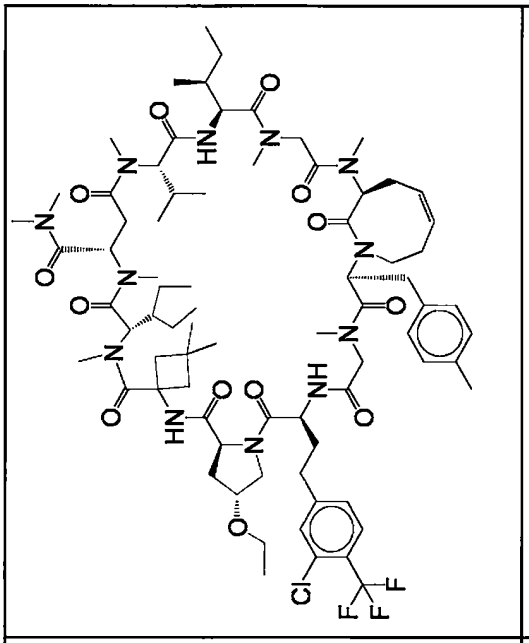
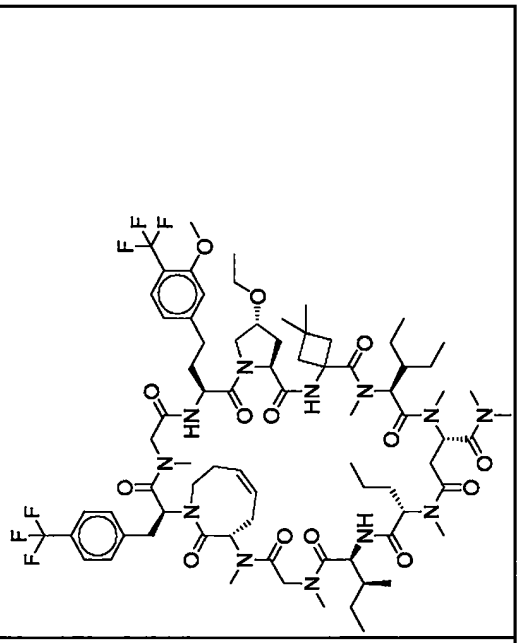
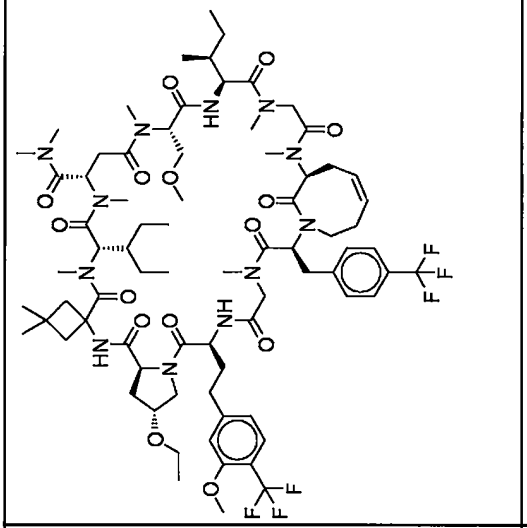
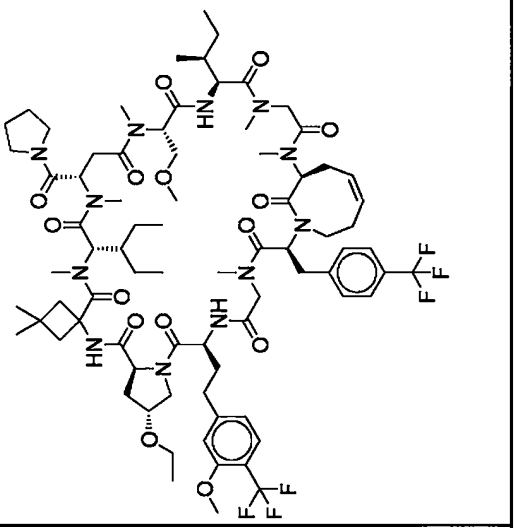
[3555]

	
PP2150	PP2152
	
PP2149	PP2151

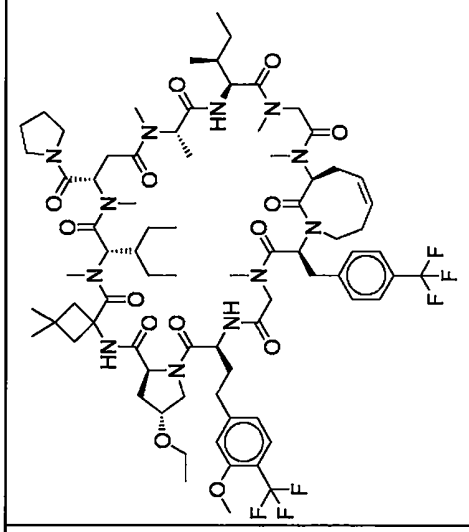
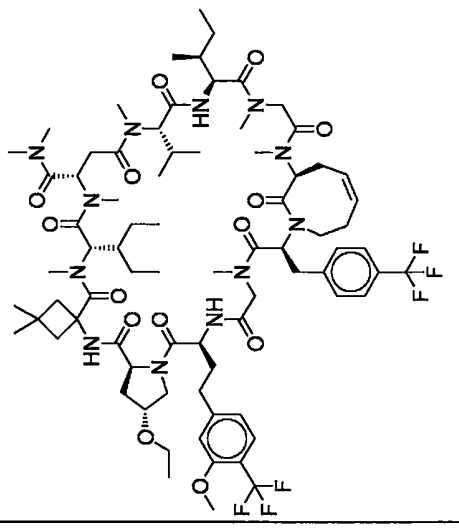
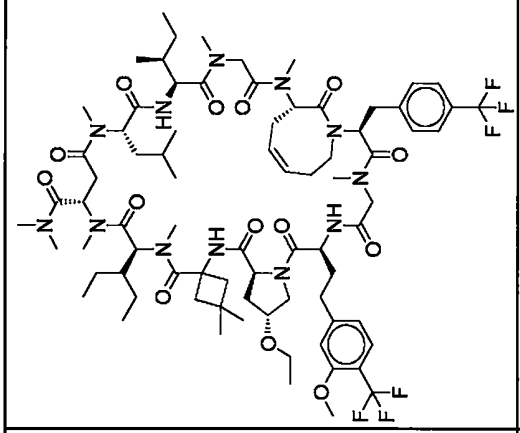
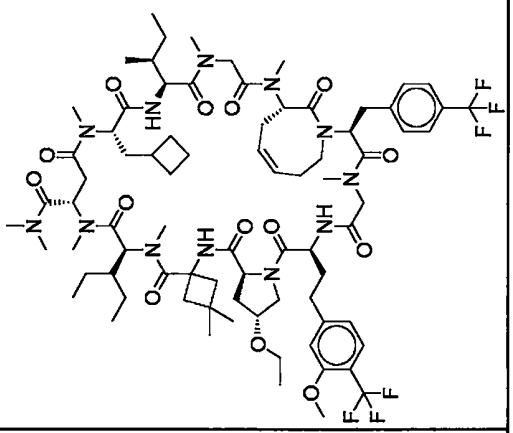
[3556]

	
PP2154	PP2156
	
PP2153	PP2155

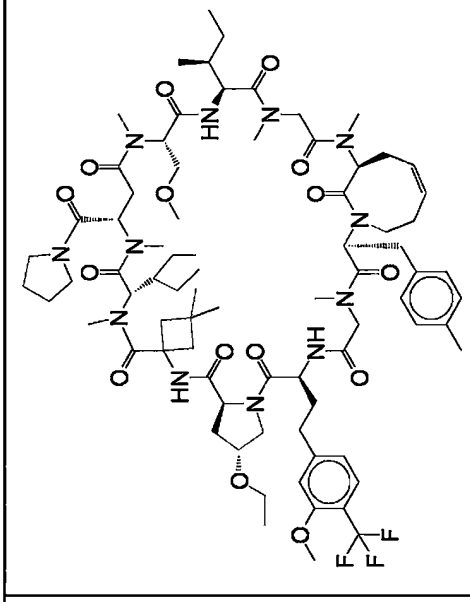
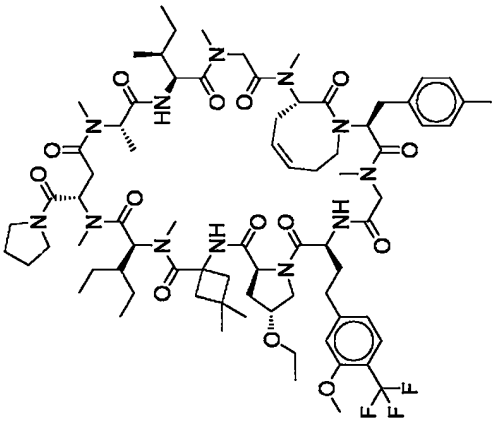
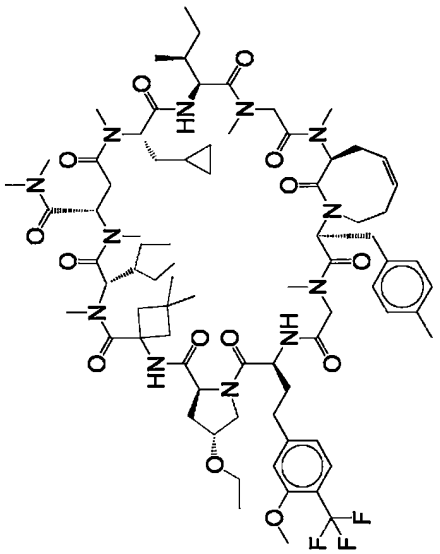
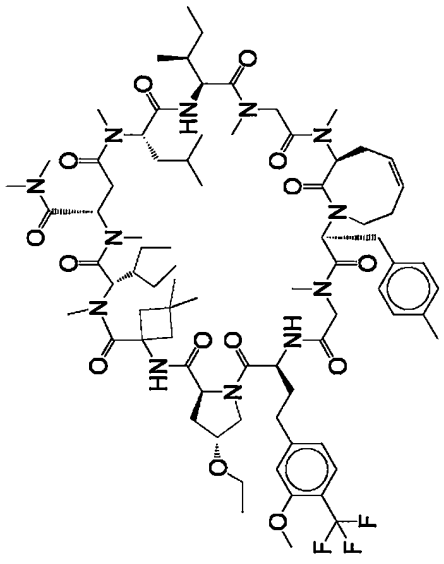
[3557]

	
PP2158	PP2160
	
PP2157	PP2159

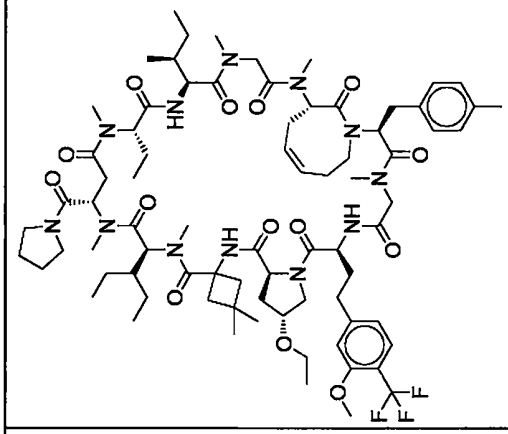
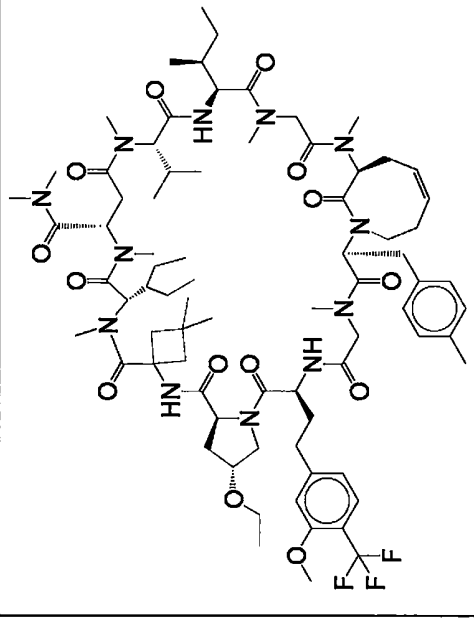
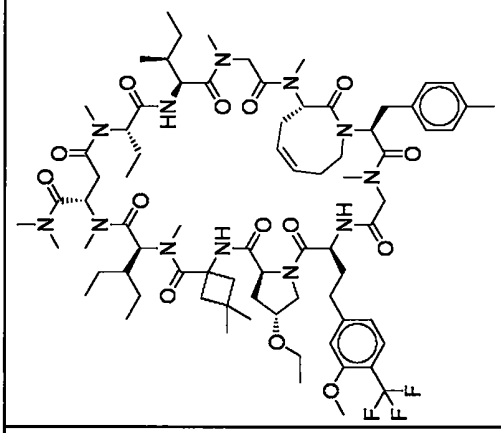
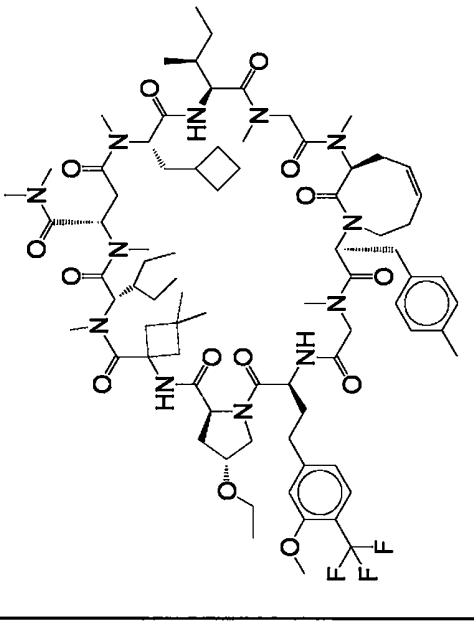
[3558]

 PP216 3	 PP216 5
 PP216 1	 PP216 4

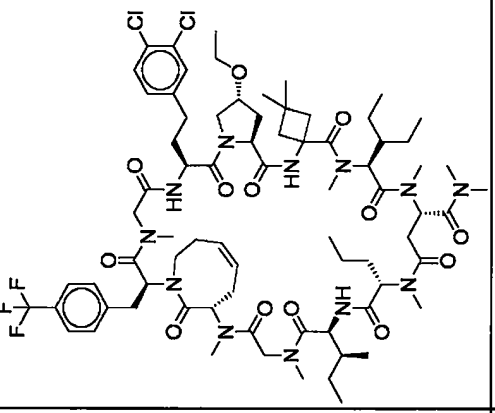
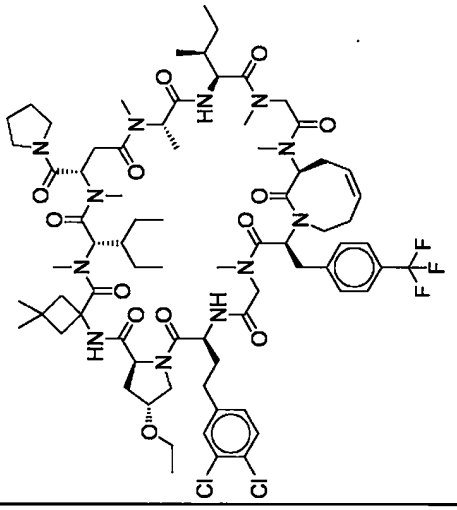
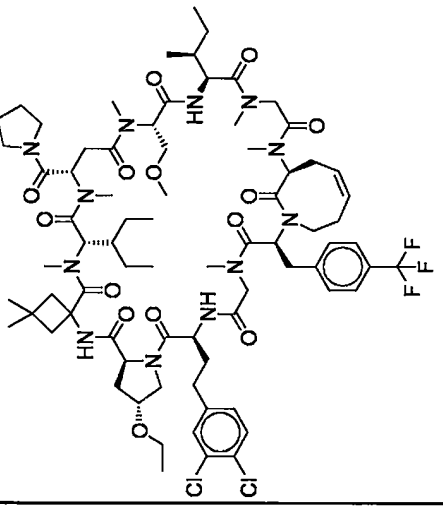
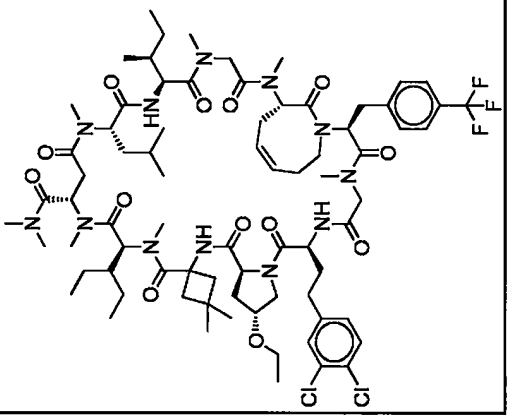
[3559]

	
PP2167	PP2169
	
PP2166	PP2168

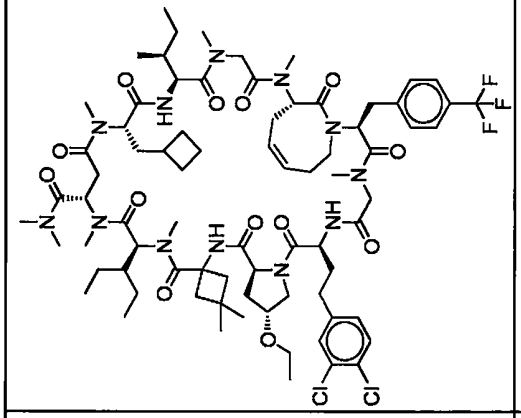
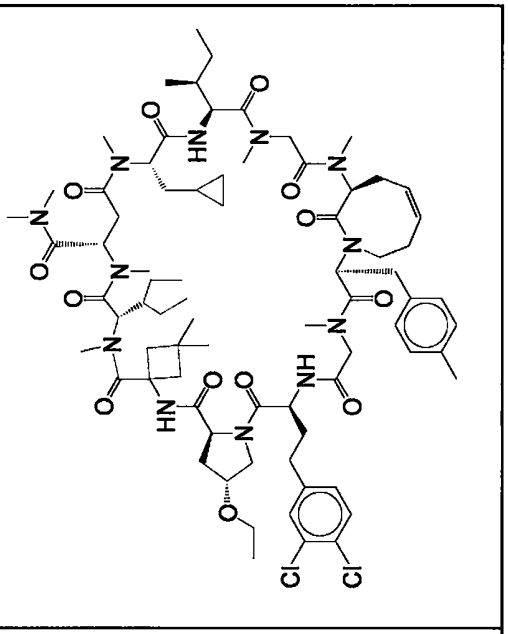
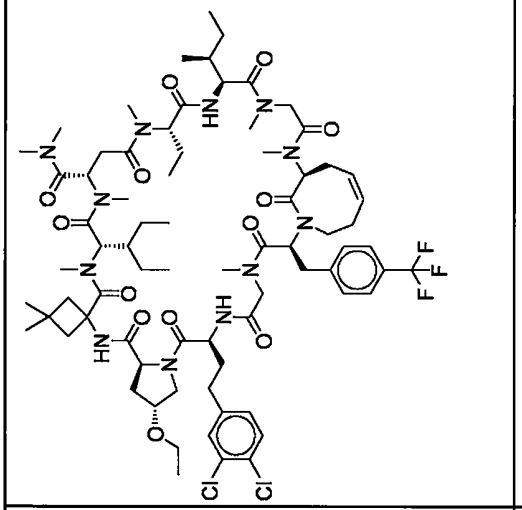
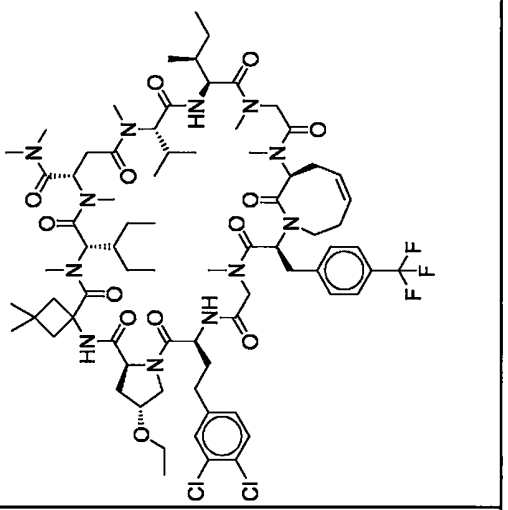
[3560]

 PP2171	 PP2173
 PP2170	 PP2172

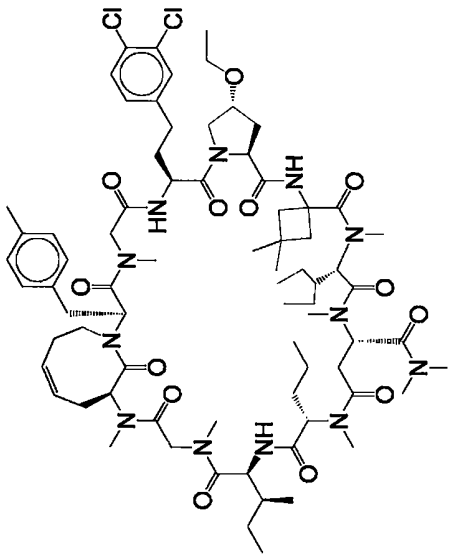
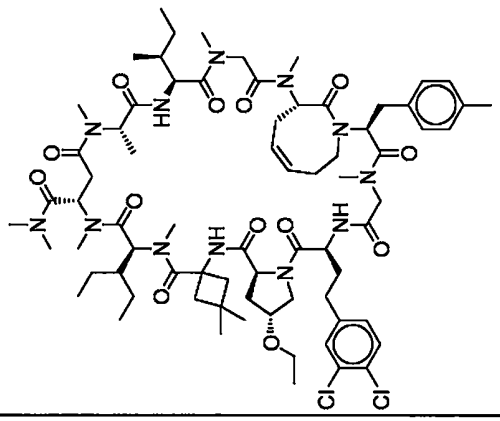
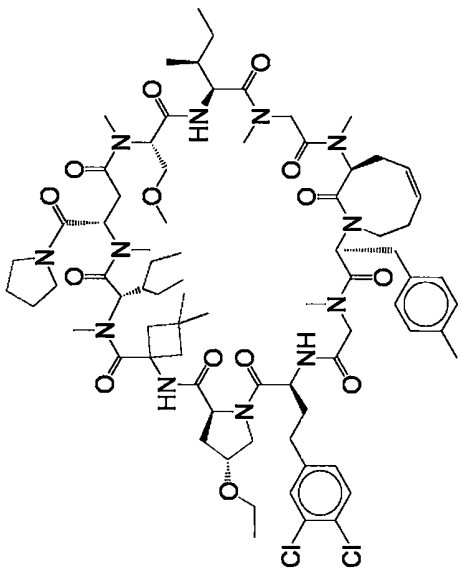
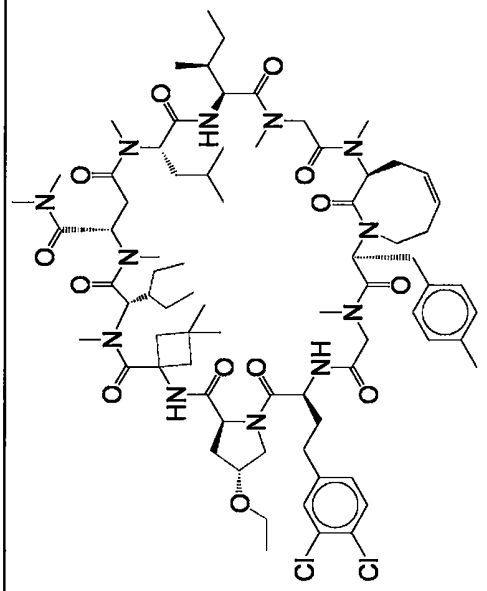
[3561]

 PP2175	 PP2178
 PP2174	 PP2176

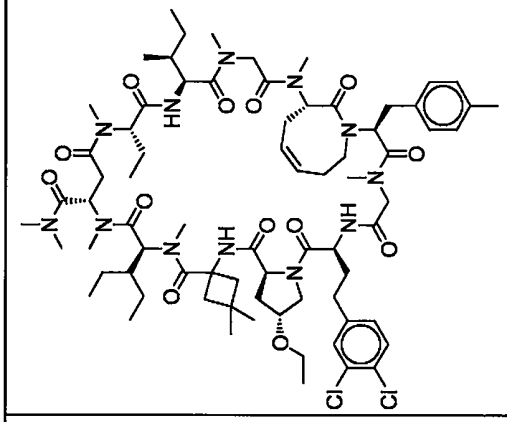
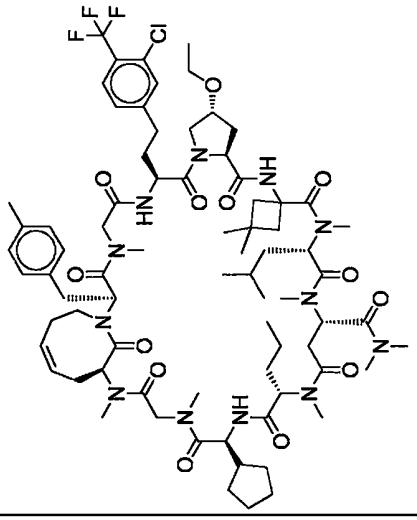
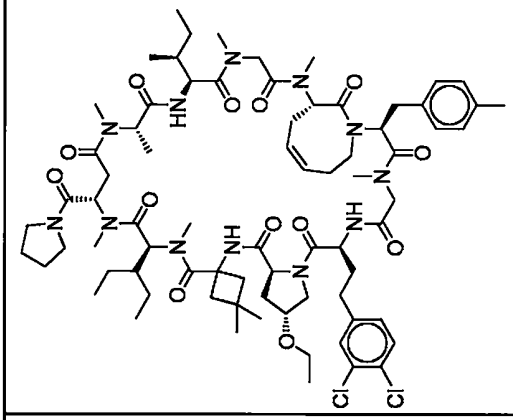
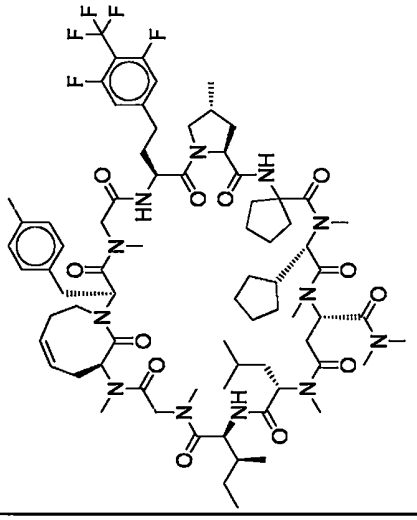
[3562]

 PP2180	 PP2182
 PP2179	 PP2181

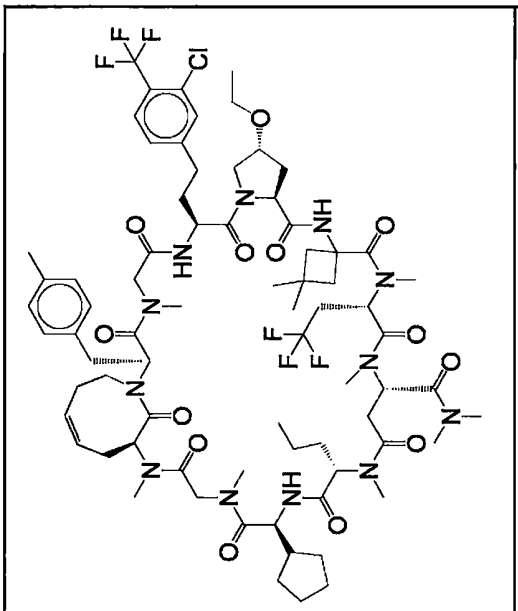
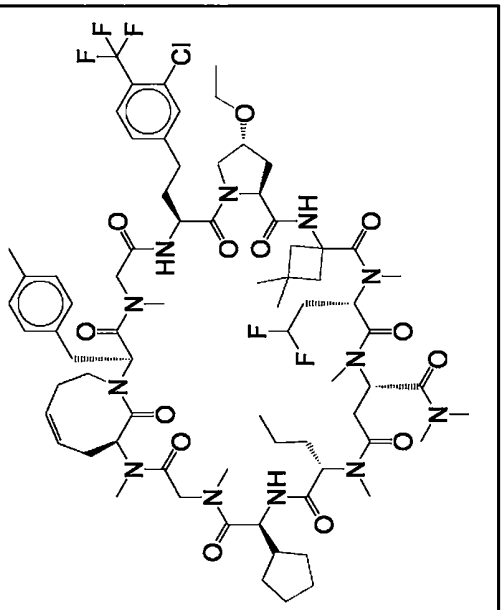
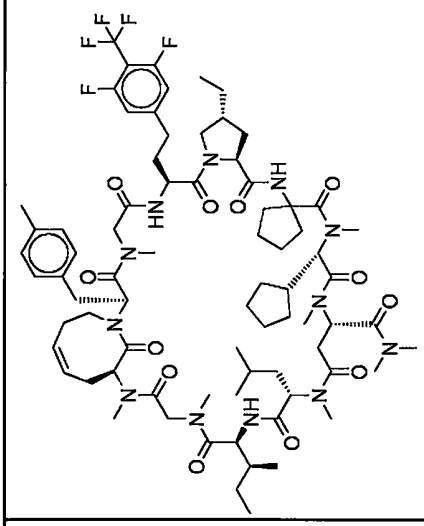
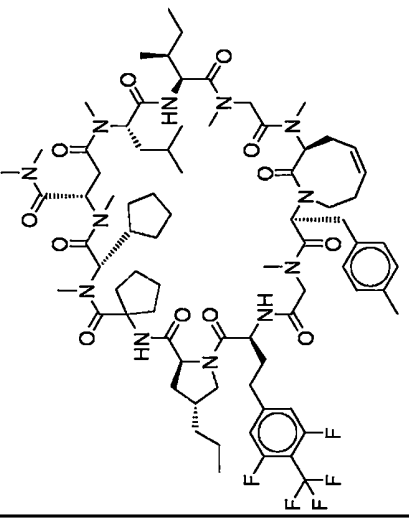
[3563]

	
PP2184	PP2186
	
PP2183	PP2185

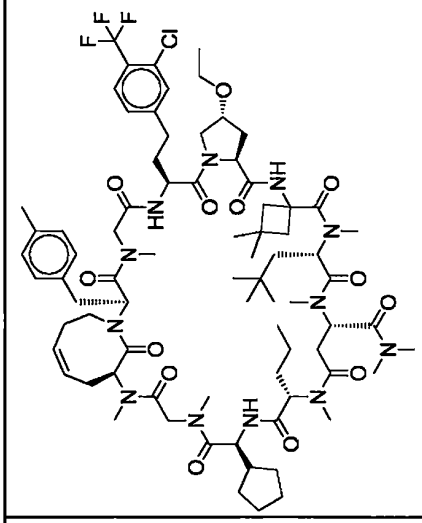
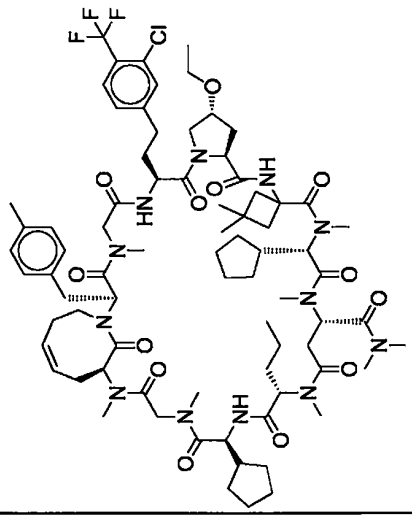
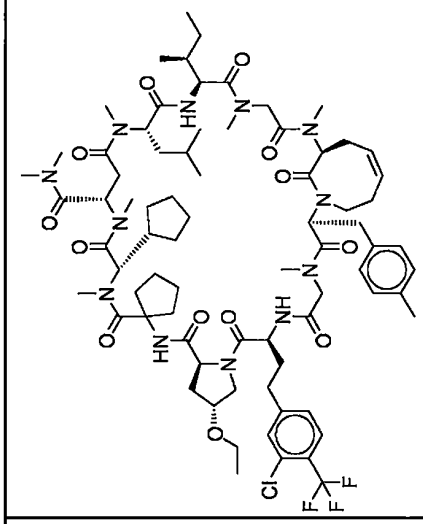
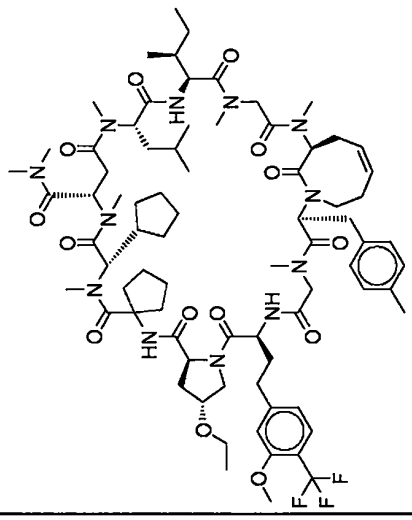
[3564]

	
PP2188	PP2190
	
PP2187	PP2189

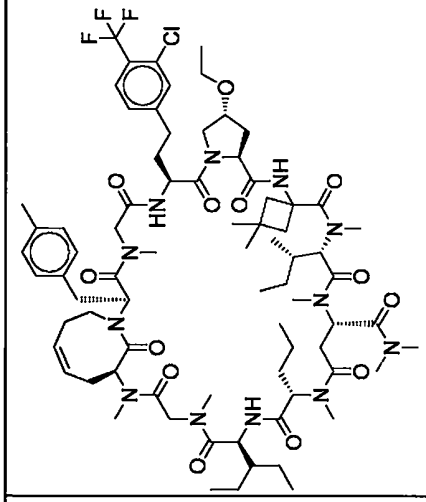
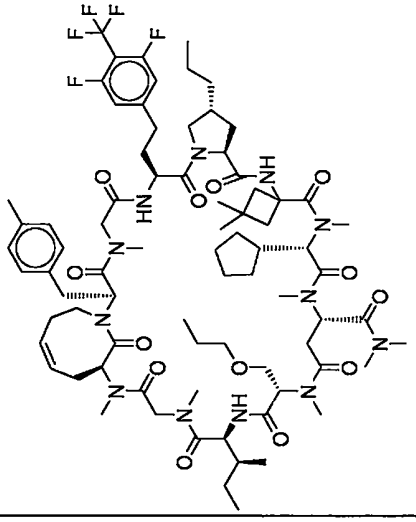
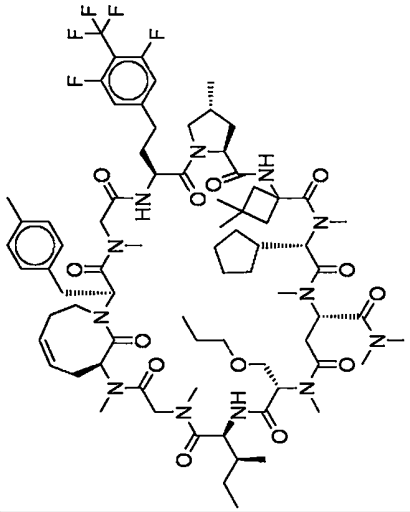
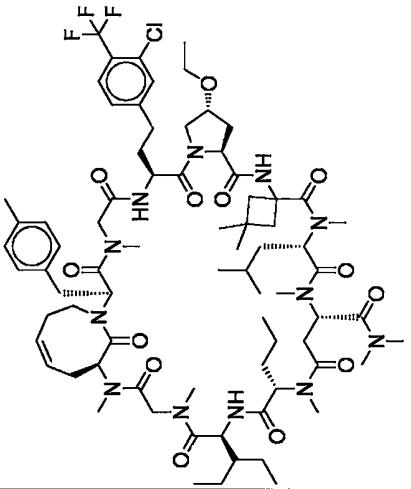
[3565]

	
PP219 2	PP219 4
	
PP219 1	PP219 3

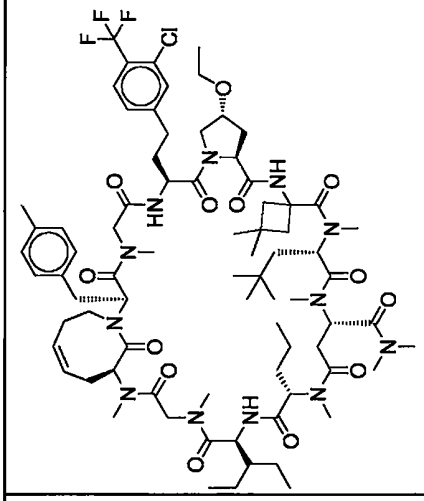
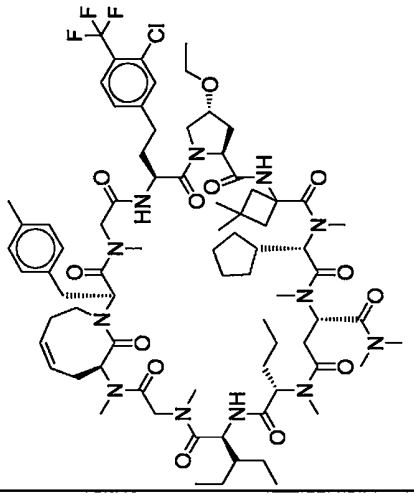
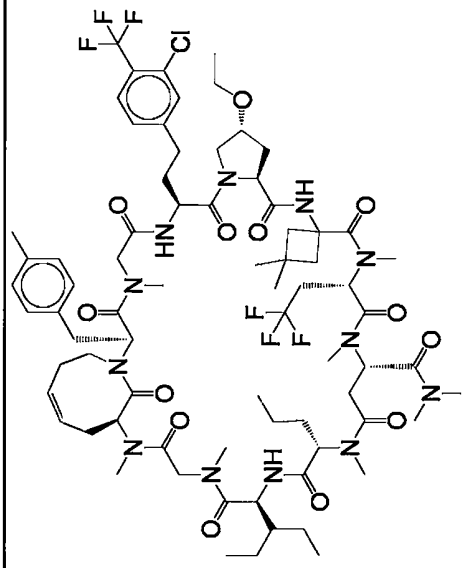
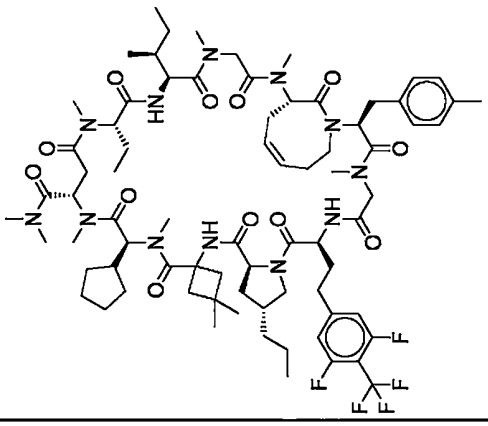
[3566]

	
PP2196	PP2198
	
PP2195	PP2197

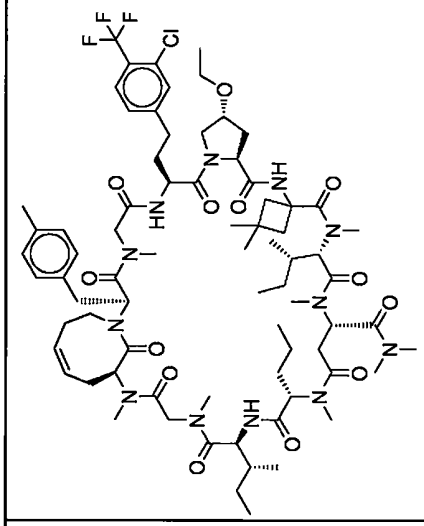
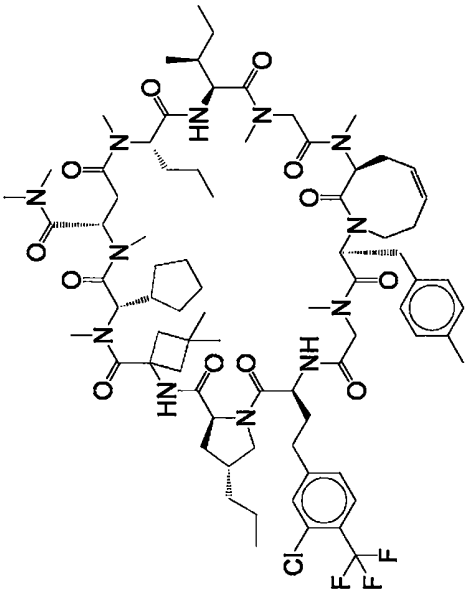
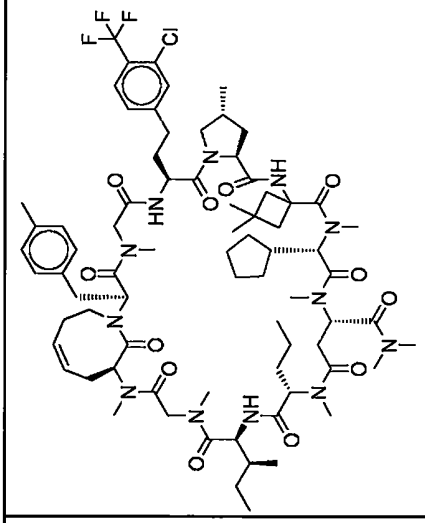
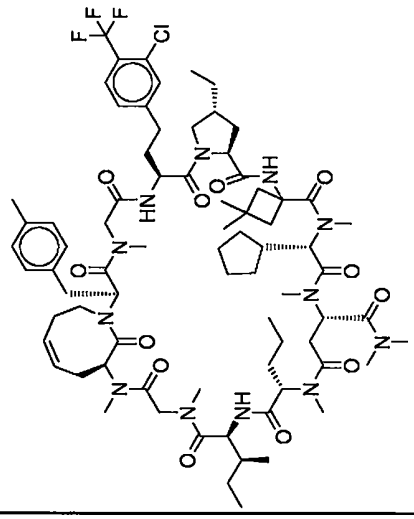
[3567]

	
PP2200	PP2203
	
PP2199	PP2202

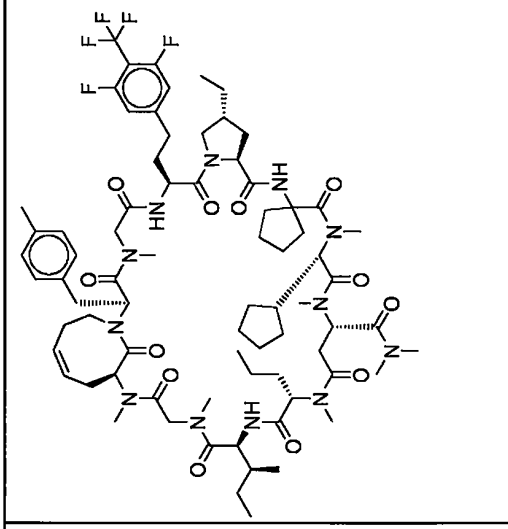
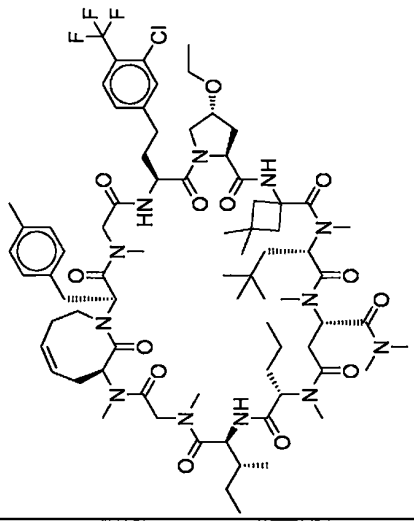
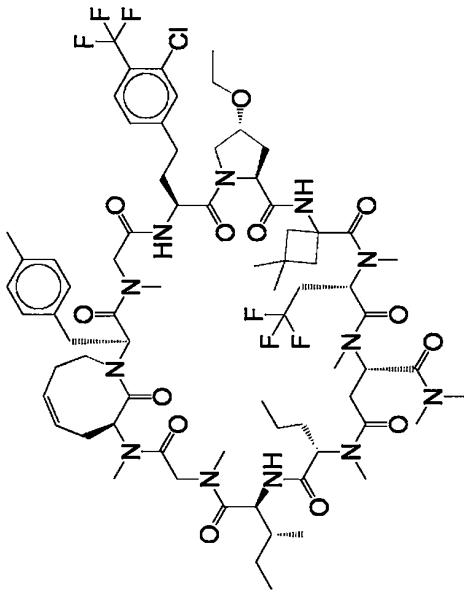
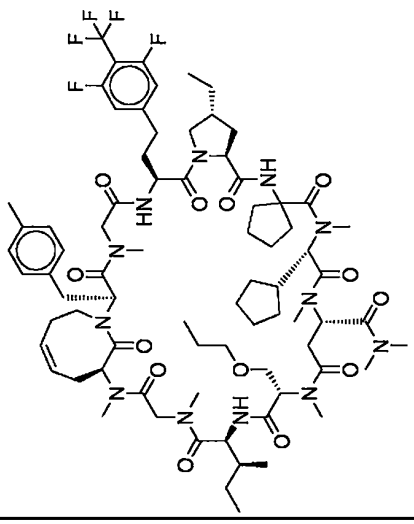
[3568]

	
PP220 7	PP220 9
	
PP220 4	PP220 8

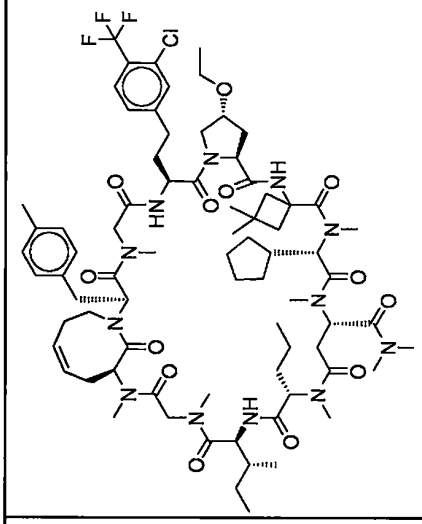
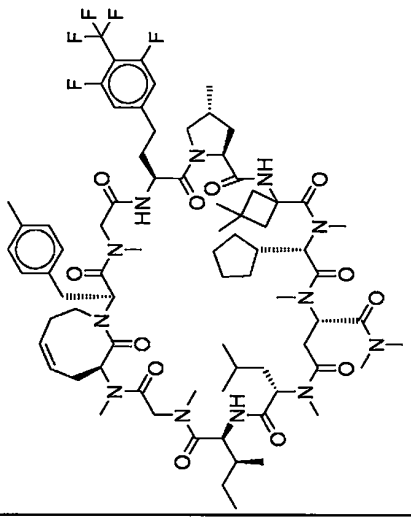
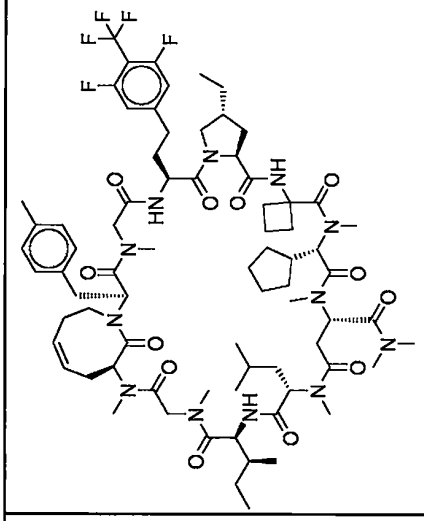
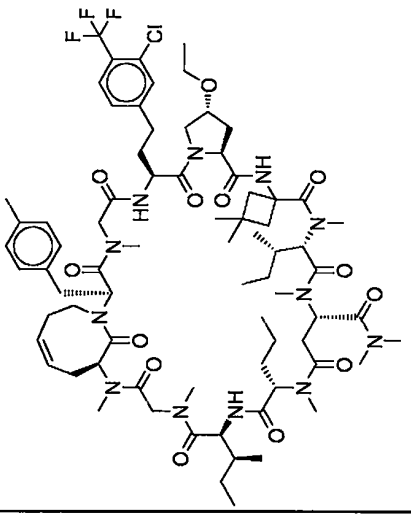
[3569]

 PP2211	 PP2214
 PP2210	 PP2212

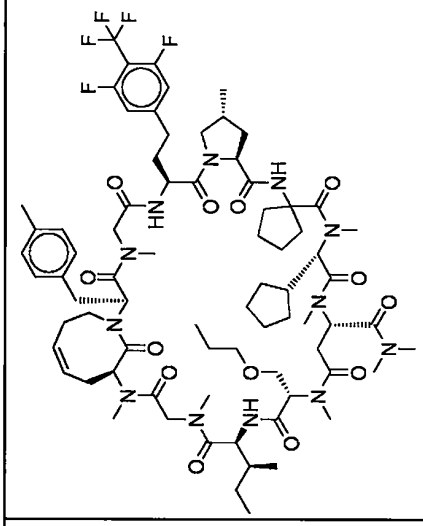
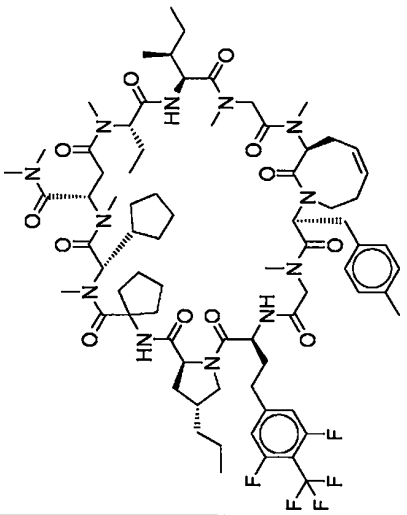
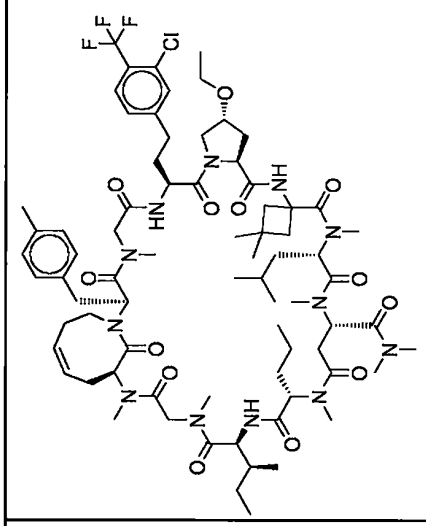
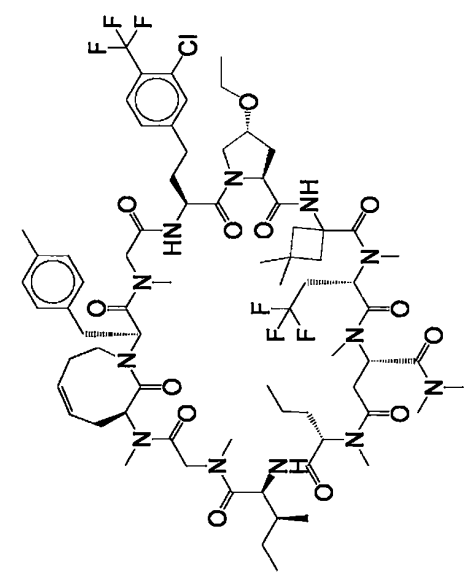
[3570]

	
PP2216	PP2219
	
PP2215	PP2218

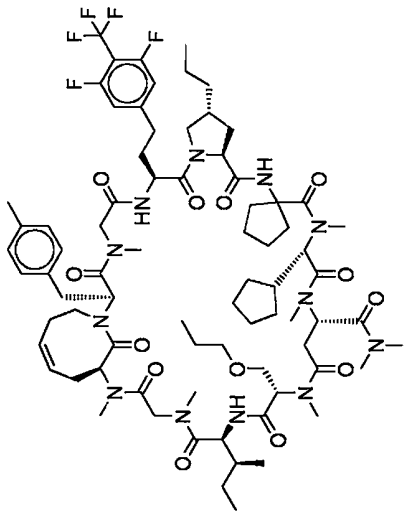
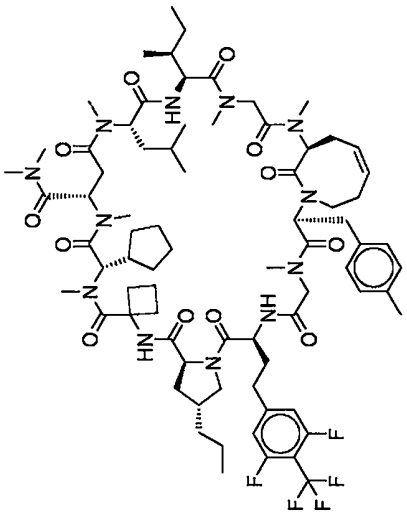
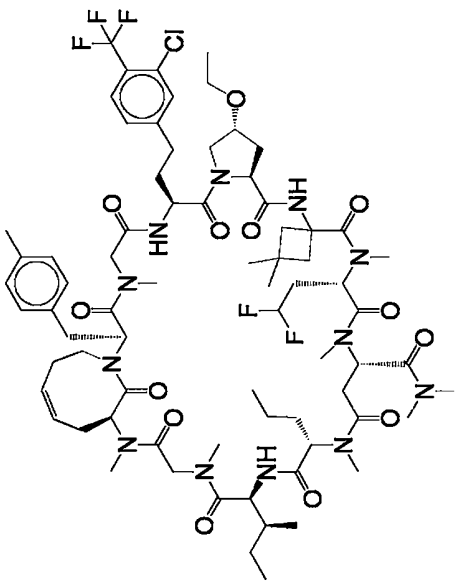
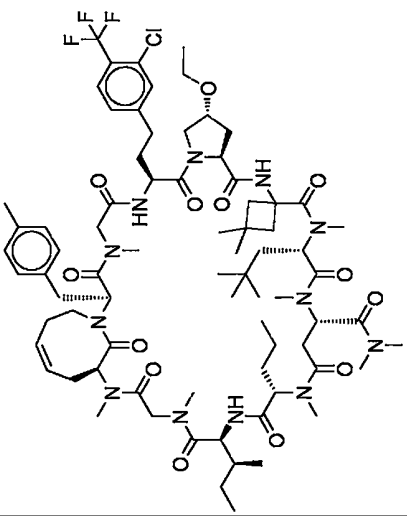
[3571]

 PP2221	 PP2223
 PP2220	 PP2222

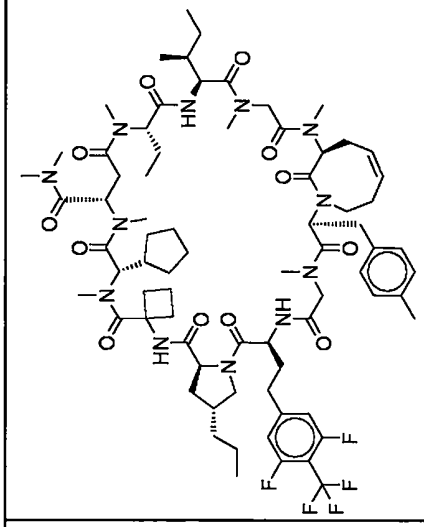
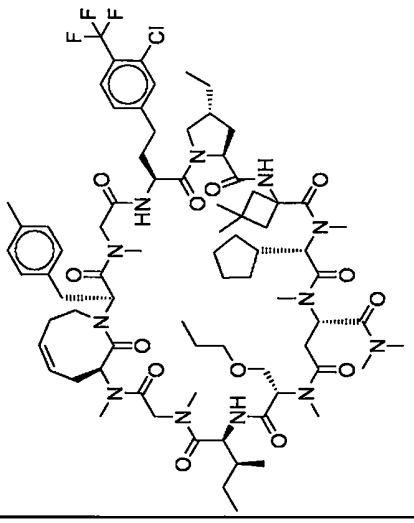
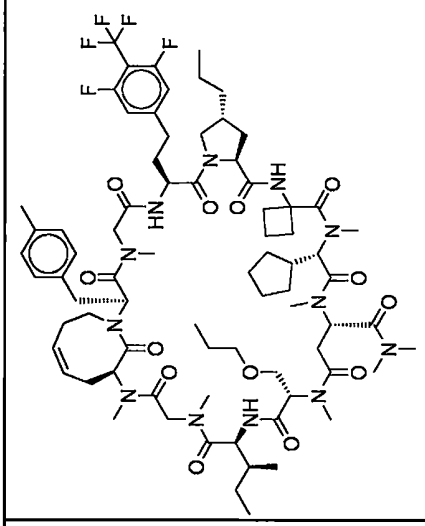
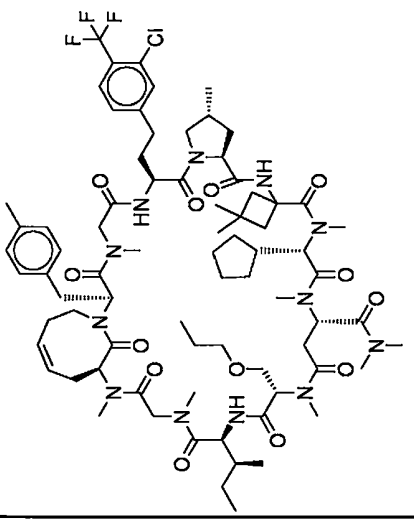
[3572]

	
PP222 5	PP222 7
	
PP222 4	PP222 6

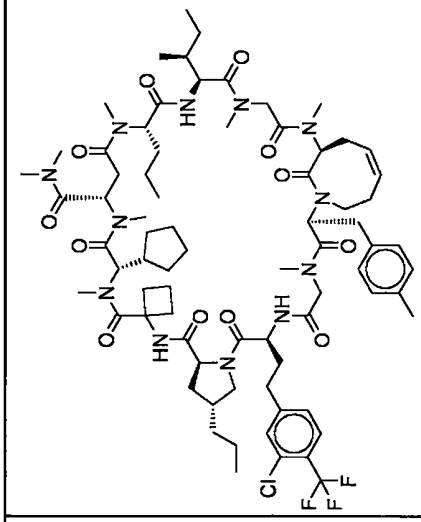
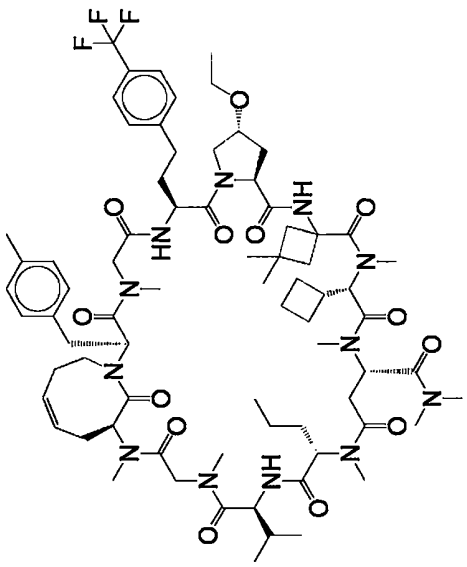
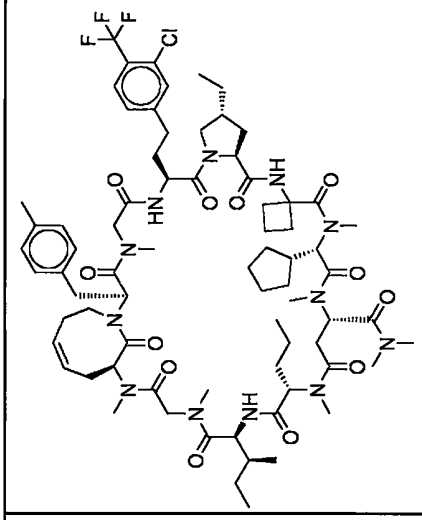
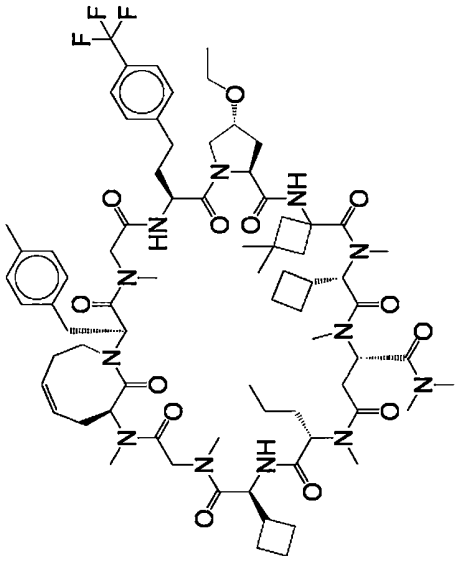
[3573]

	
PP2229	PP2231
	
PP2228	PP2230

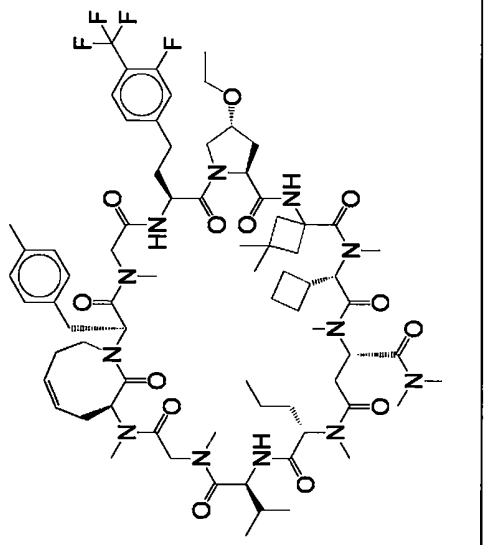
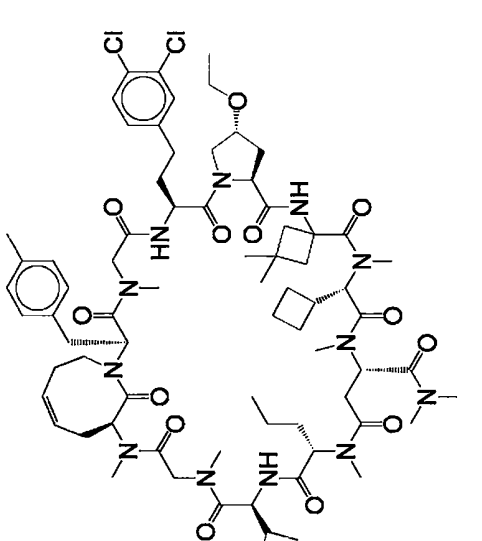
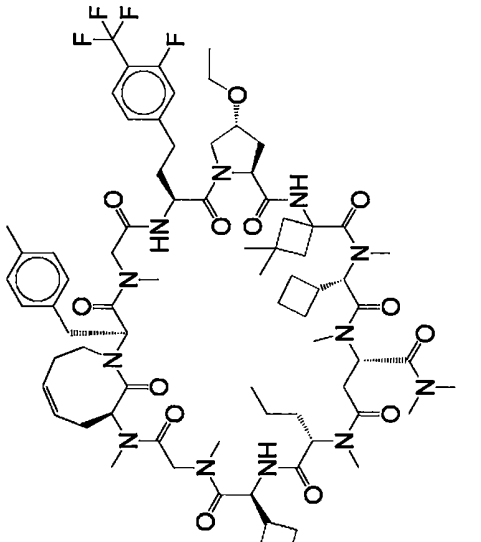
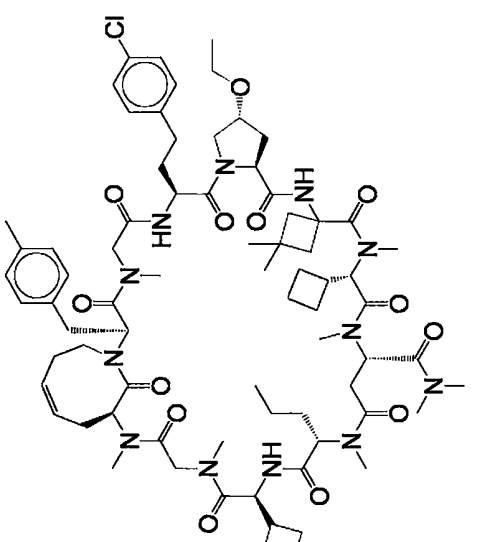
[3574]

 PP223 3	 PP223 5
 PP223 2	 PP223 4

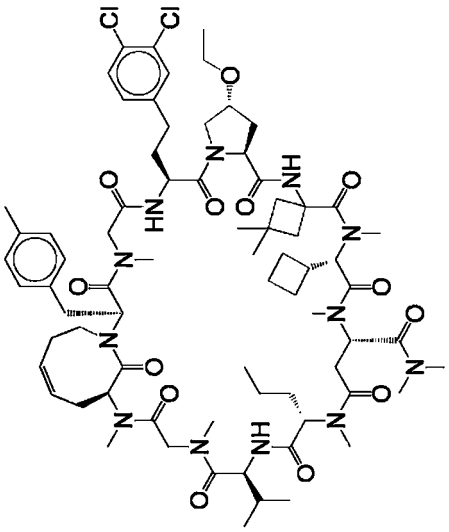
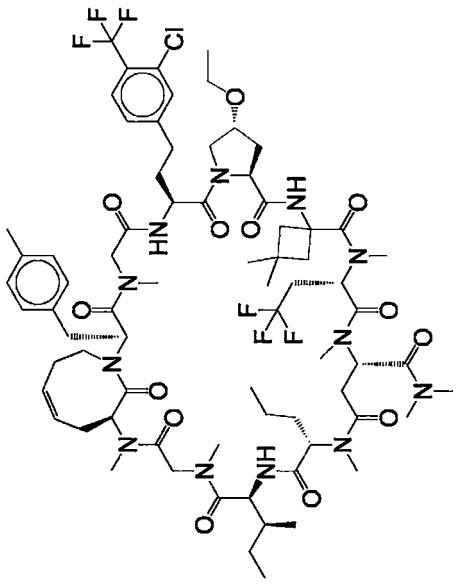
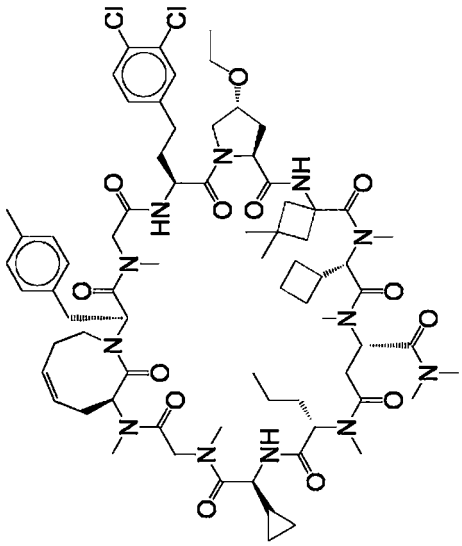
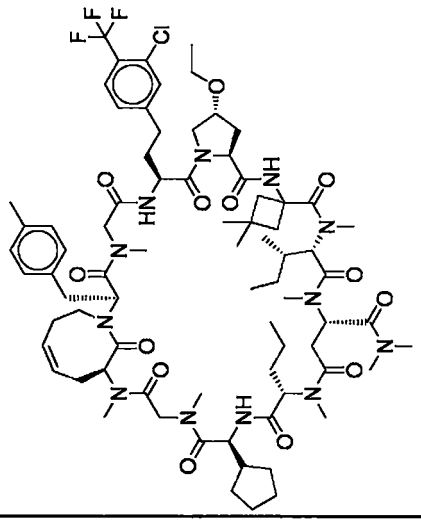
[3575]

	
PP2238	PP2241
	
PP2237	PP2239

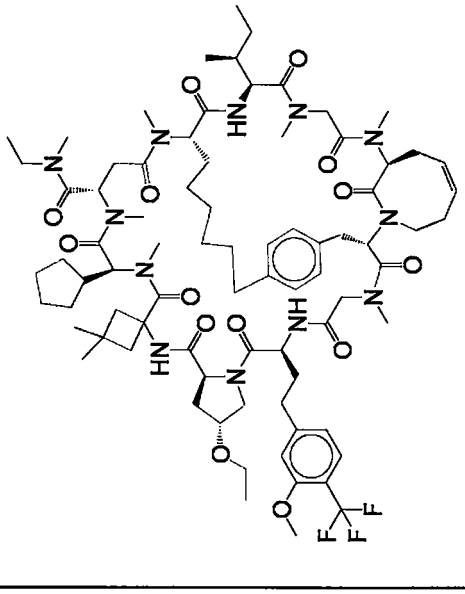
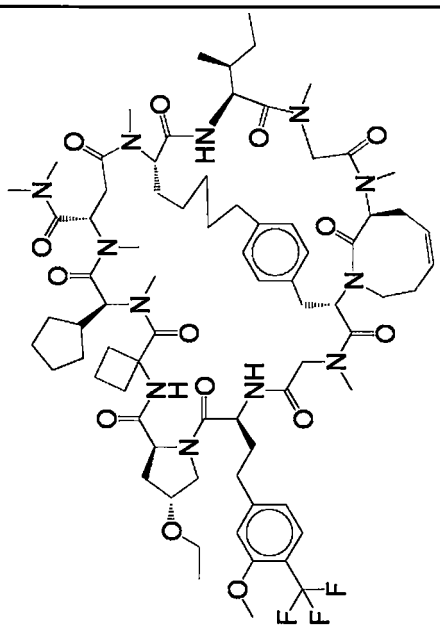
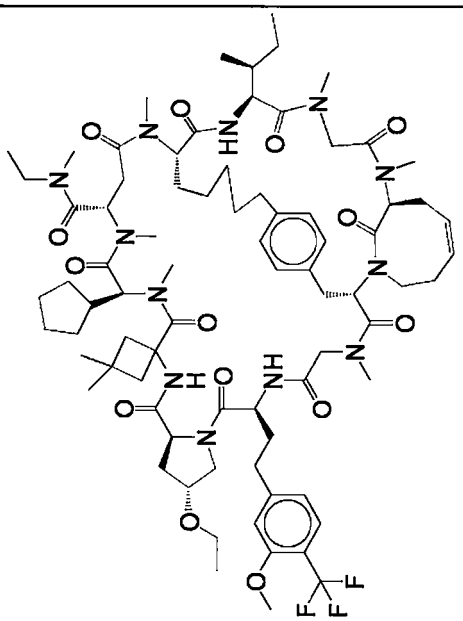
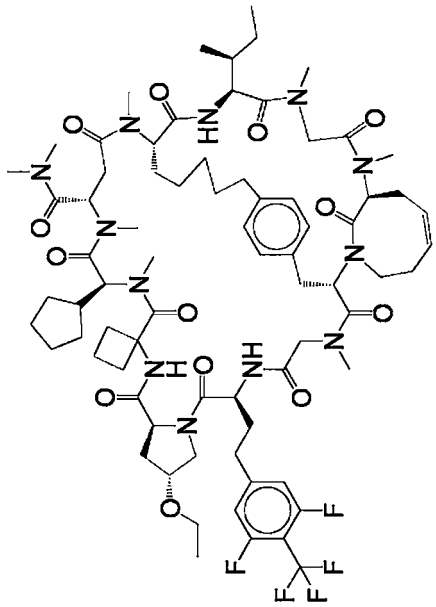
[3576]

	
PP224 4	PP224 8
	
PP224 2	PP224 5

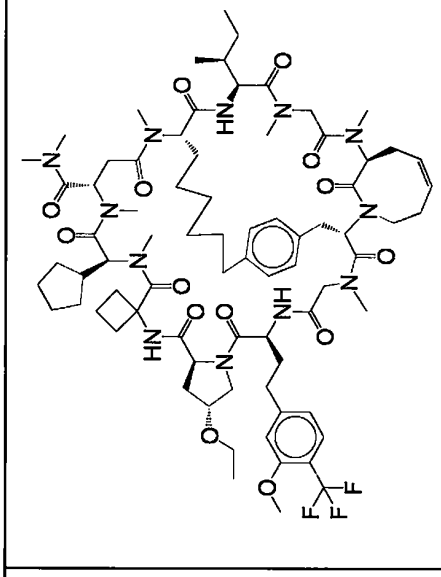
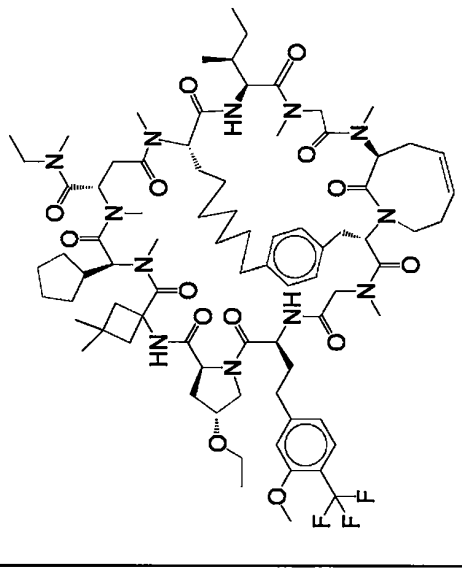
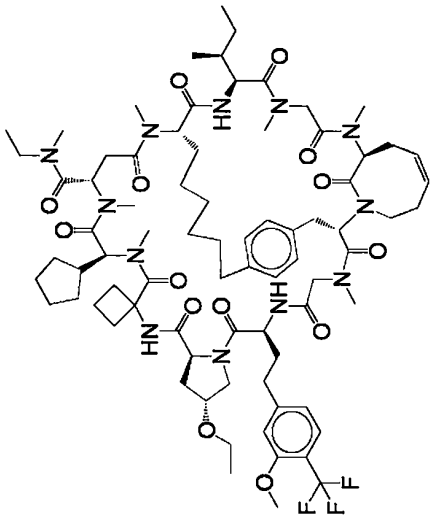
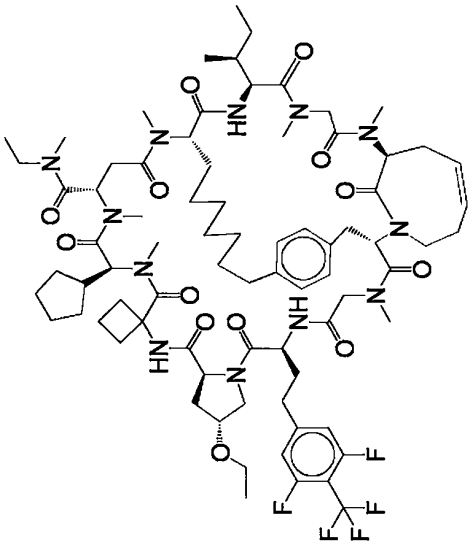
[3577]

	
PP2250	PP2258
	
PP2249	PP2257

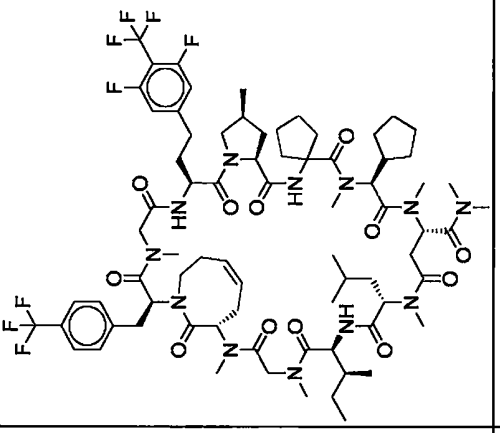
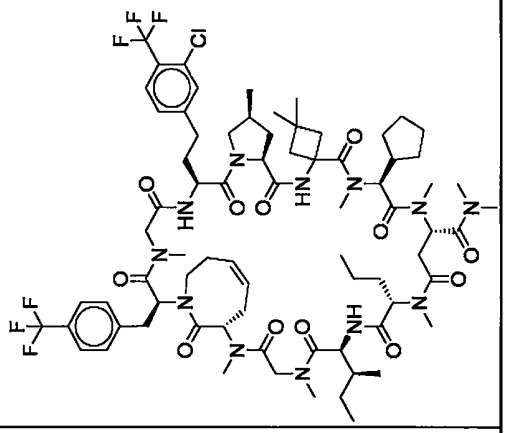
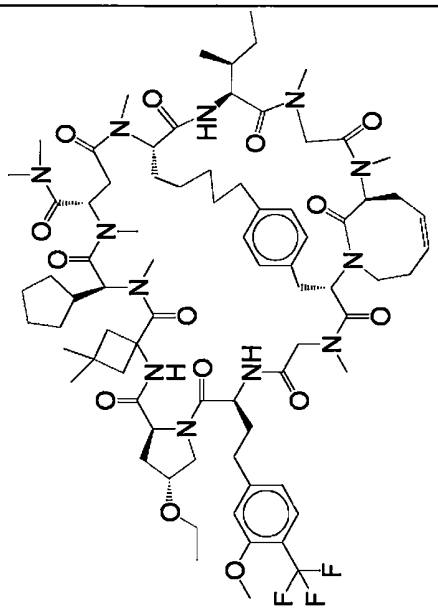
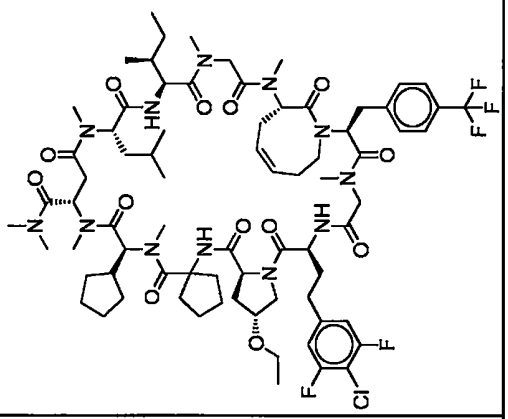
[3578]

	
PP2260	PP2262
	
PP2259	PP2261

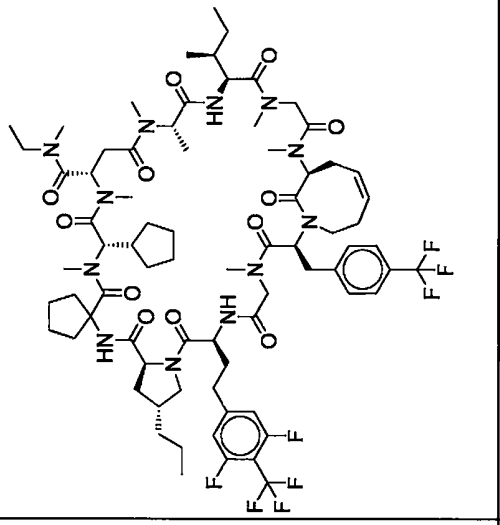
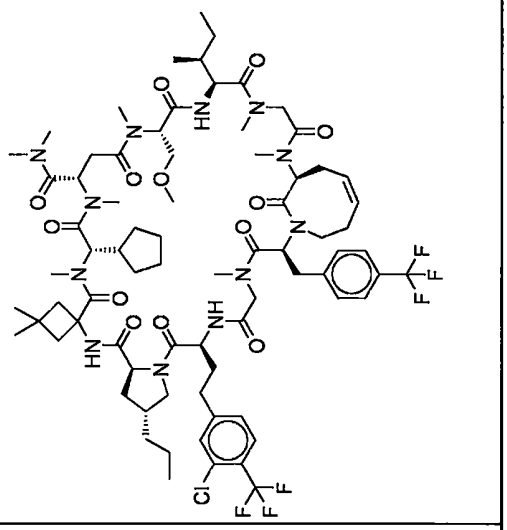
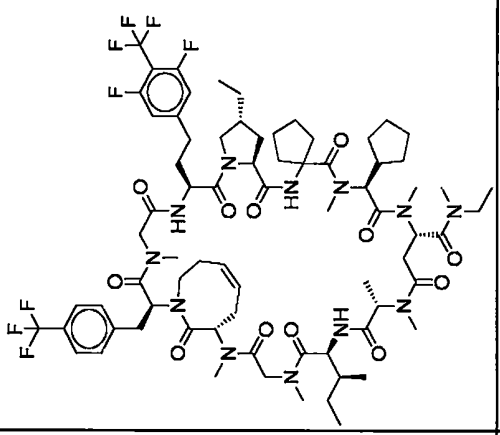
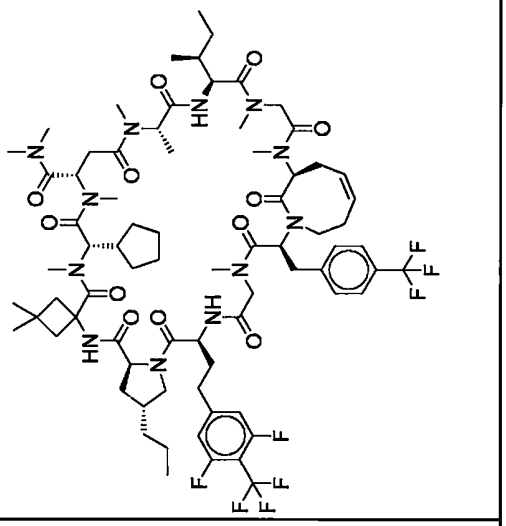
[3579]

	
PP226 4	PP226 6
	
PP226 3	PP226 5

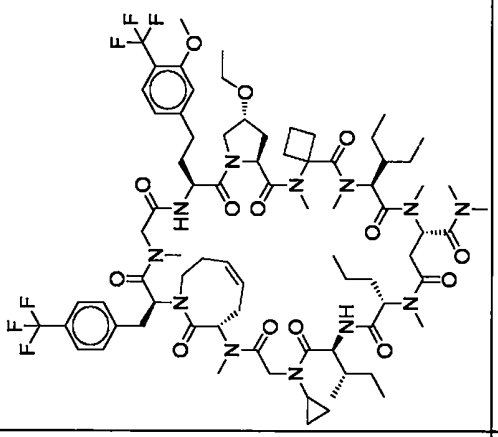
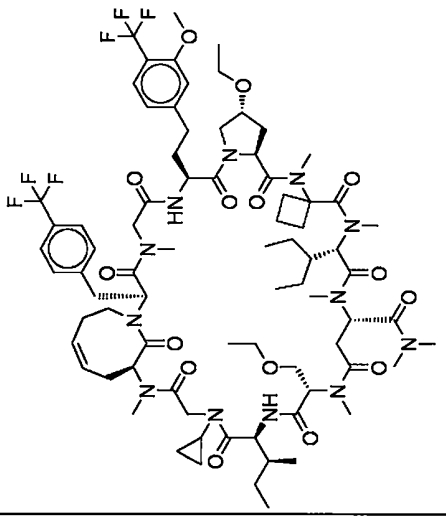
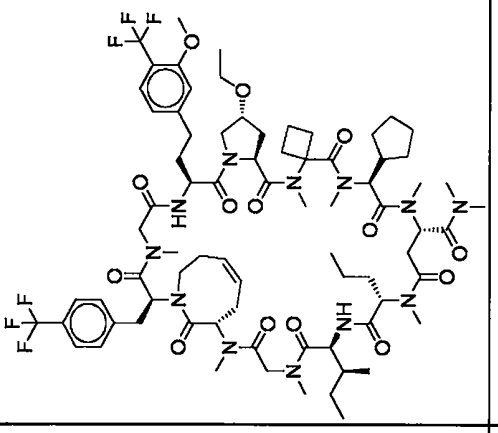
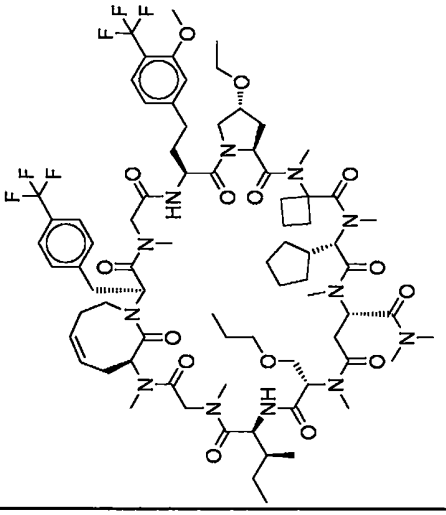
[3580]

	
PP2268	PP2270
	
PP2267	PP2269

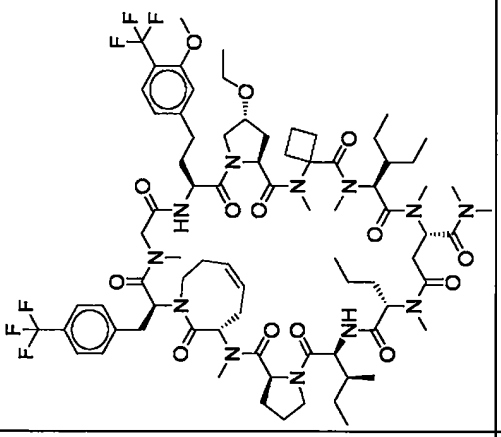
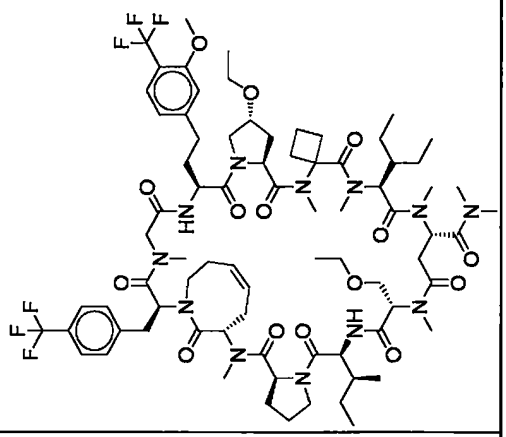
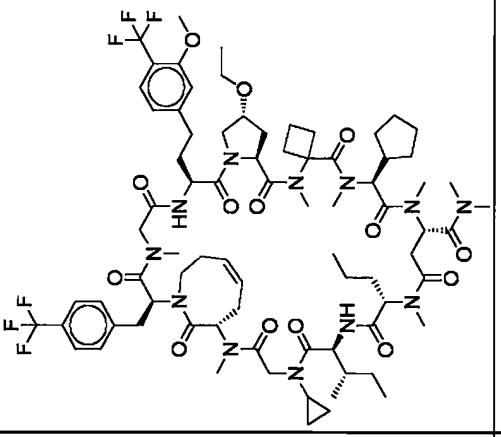
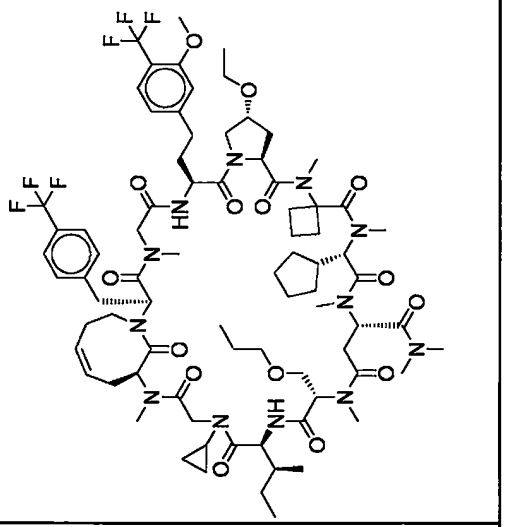
[3581]

	
PP227 2	PP227 5
	
PP227 1	PP227 3

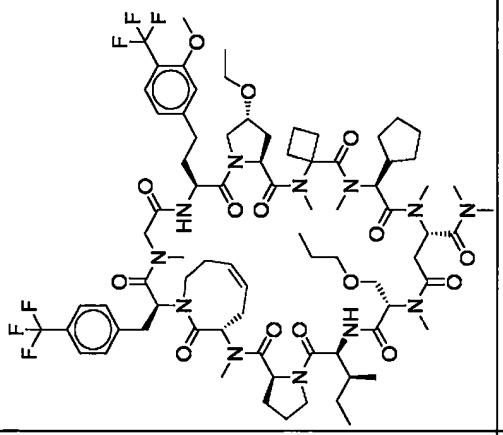
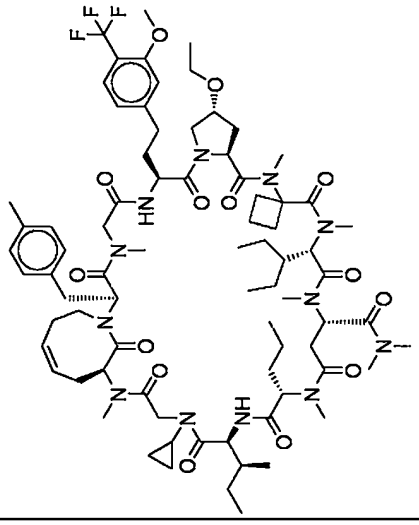
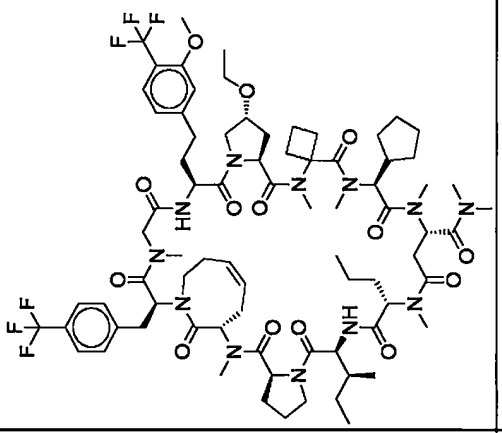
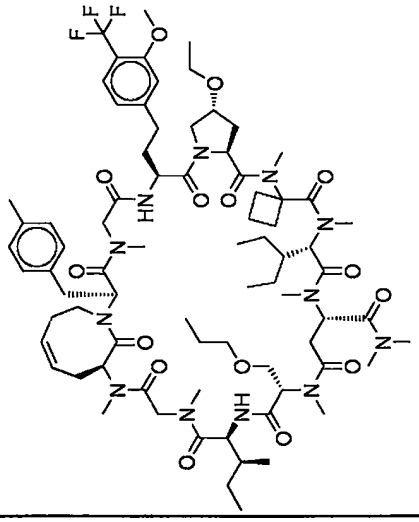
[3582]

 PP231 3	 PP231 5
 PP231 2	 PP231 4

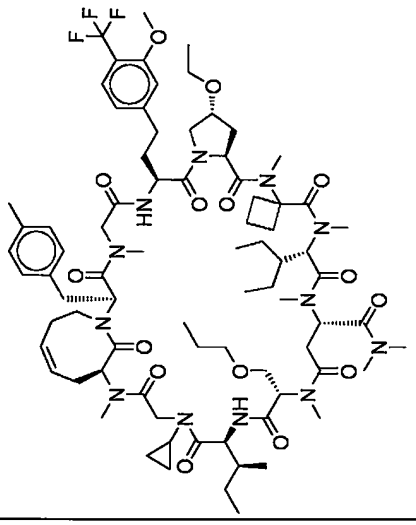
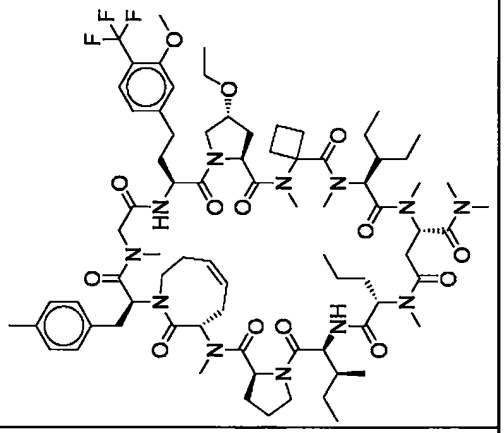
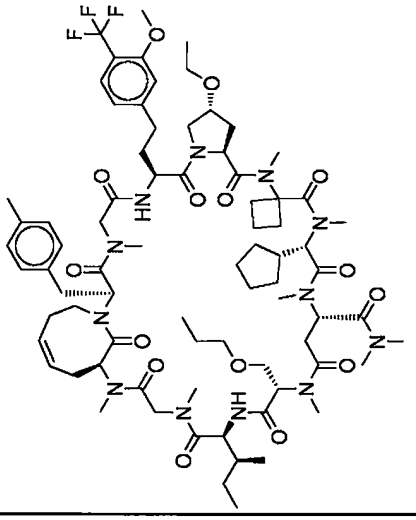
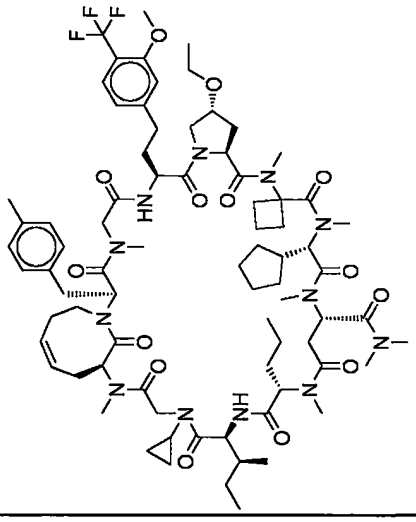
[3583]

 PP231 7	 PP231 9
 PP231 6	 PP231 8

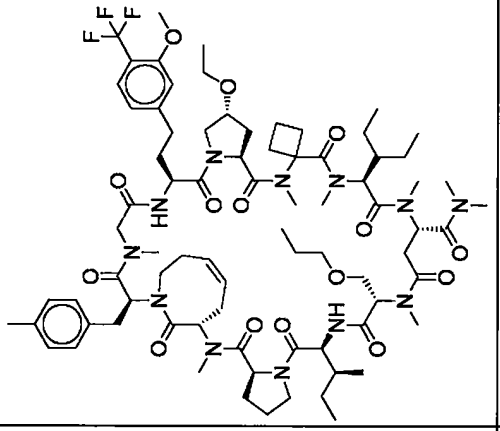
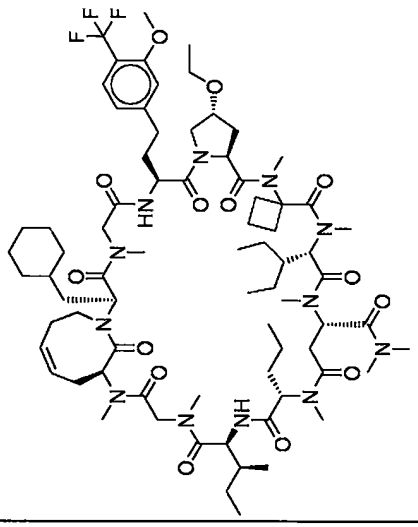
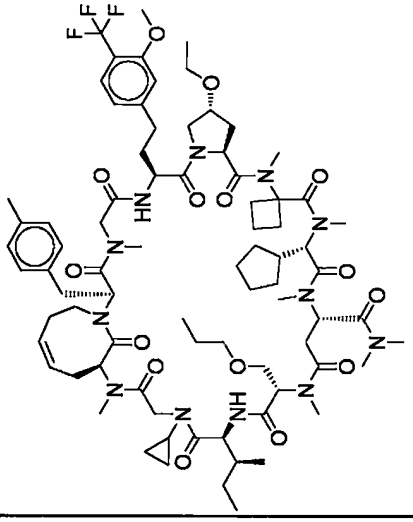
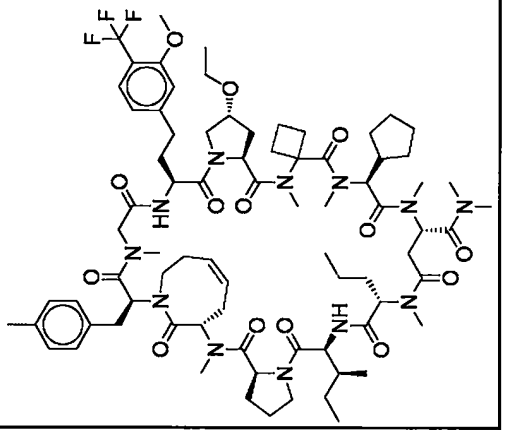
[3584]

 PP232 2	 PP232 5
 PP232 0	 PP232 3

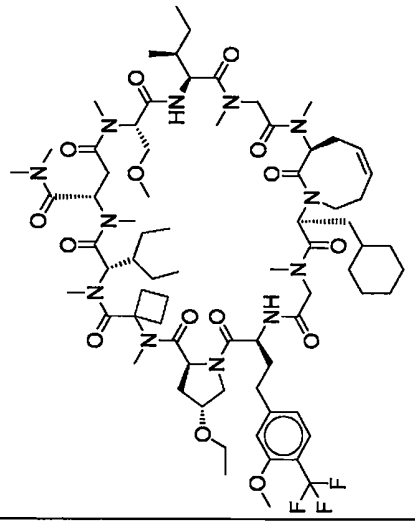
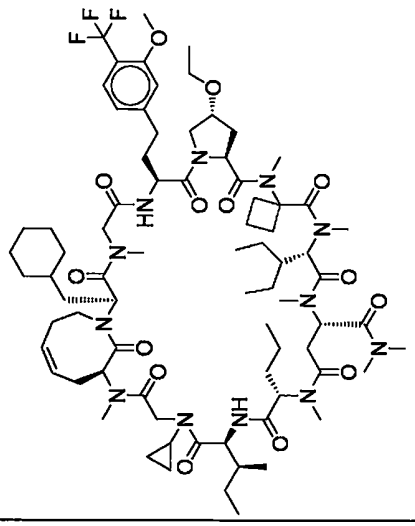
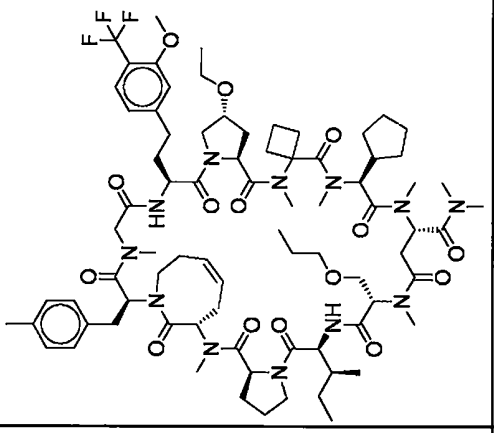
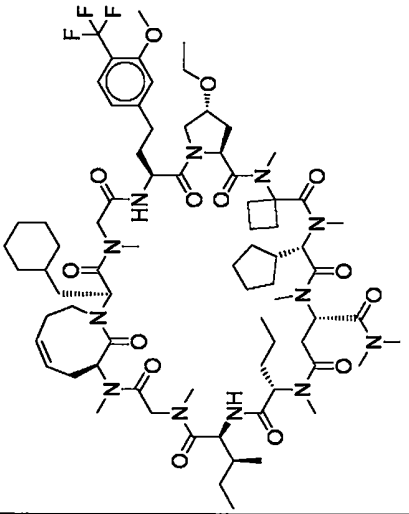
[3585]

	
PP232 7	PP232 9
	
PP232 6	PP232 8

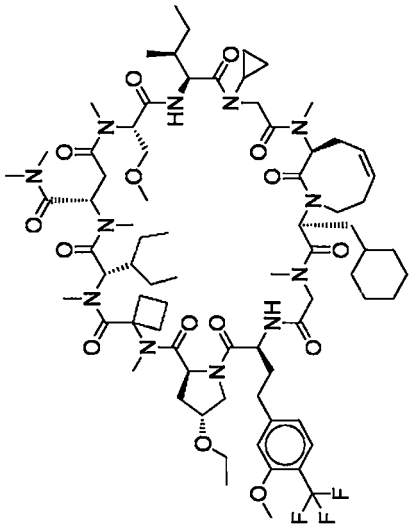
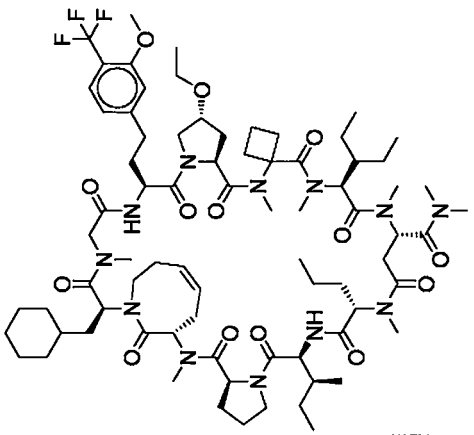
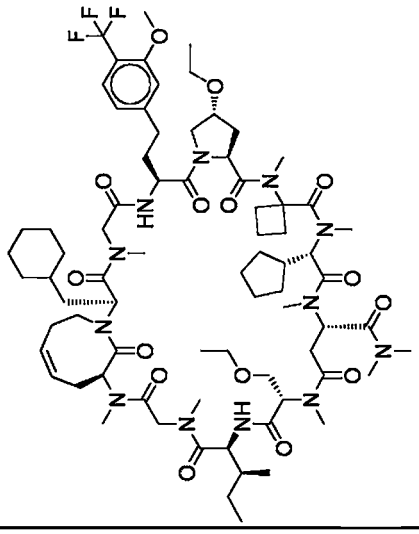
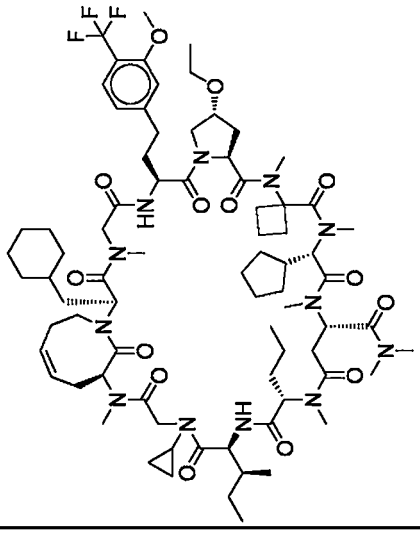
[3586]

 PP2331	 PP2333
 PP2330	 PP2332

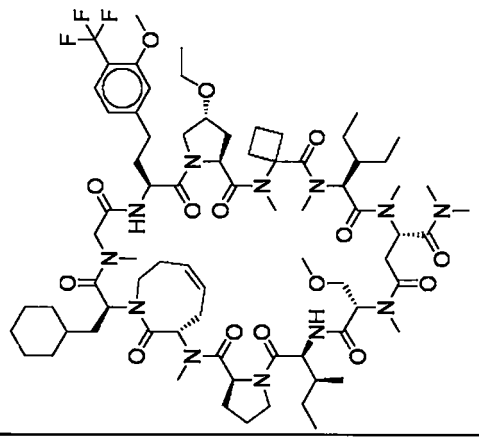
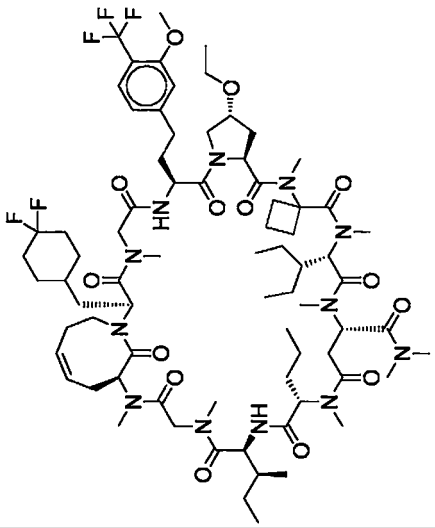
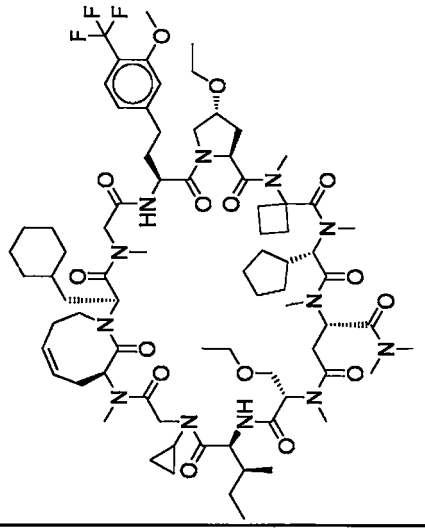
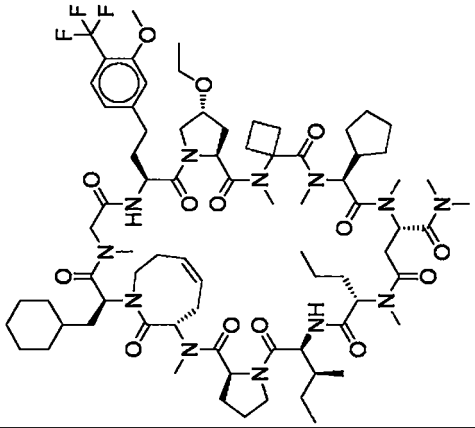
[3587]

	
PP233 5	PP233 7
	
PP233 4	PP233 6

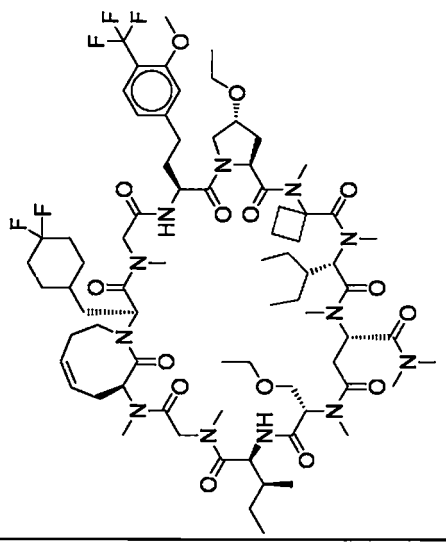
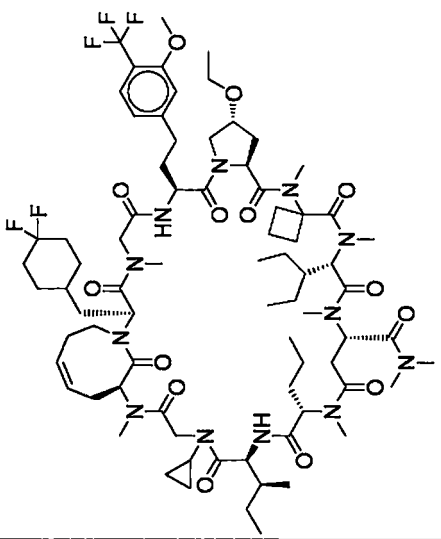
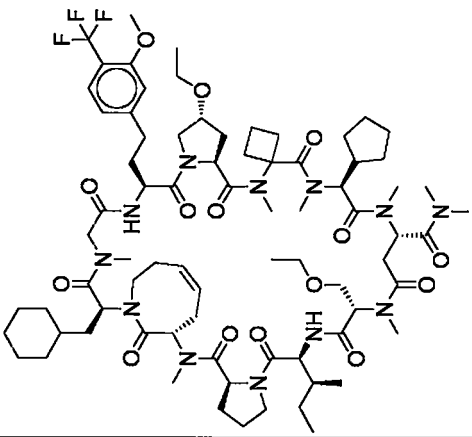
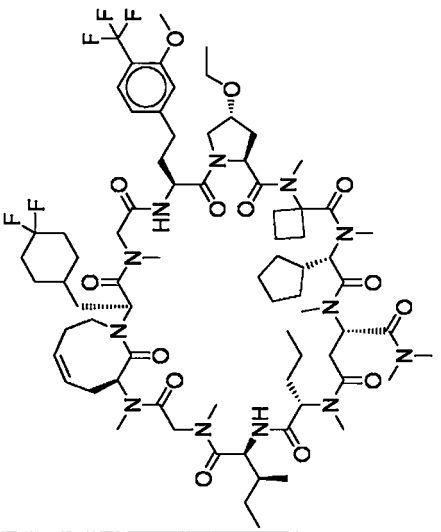
[3588]

	
PP2339	PP2341
	
PP2338	PP2340

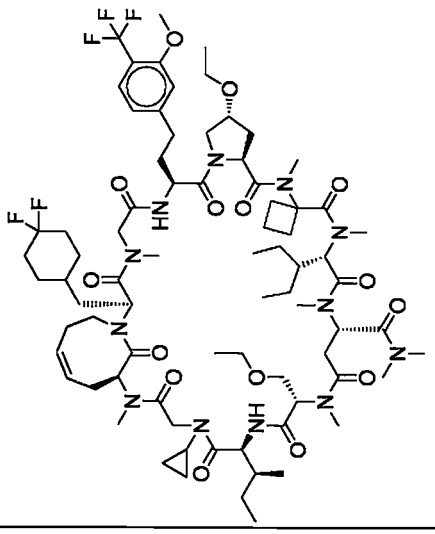
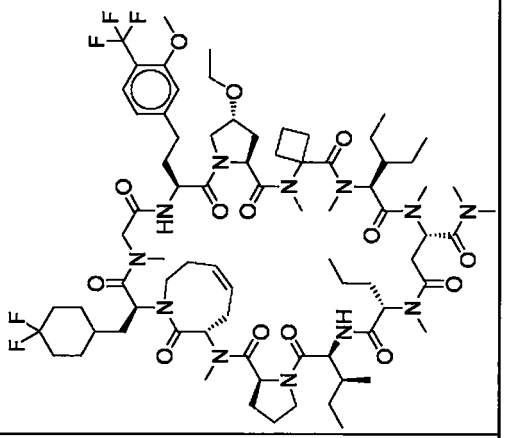
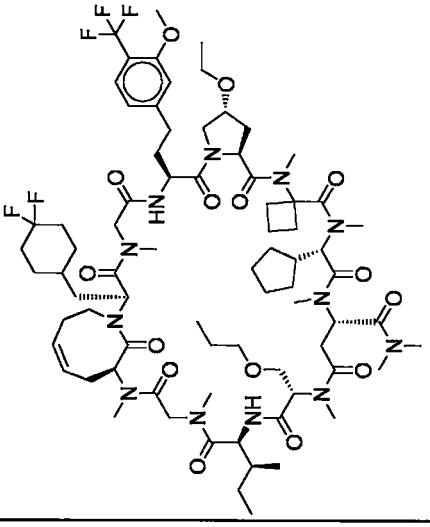
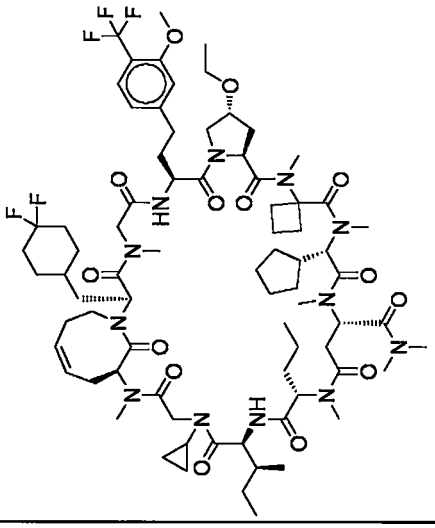
[3589]

	
PP234 3	PP234 5
	
PP234 2	PP234 4

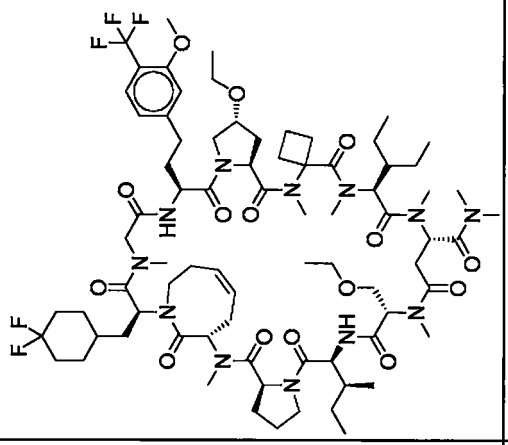
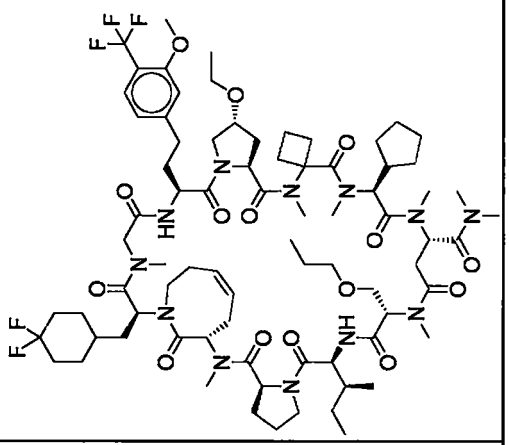
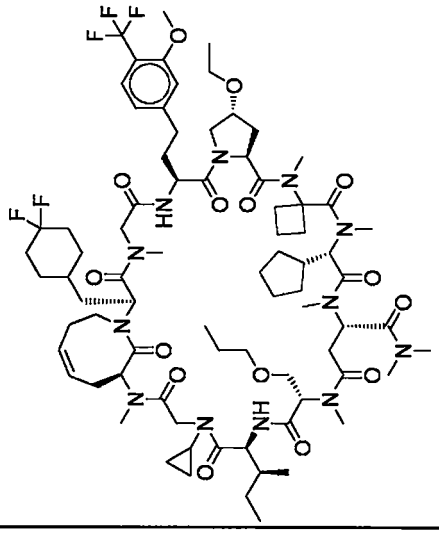
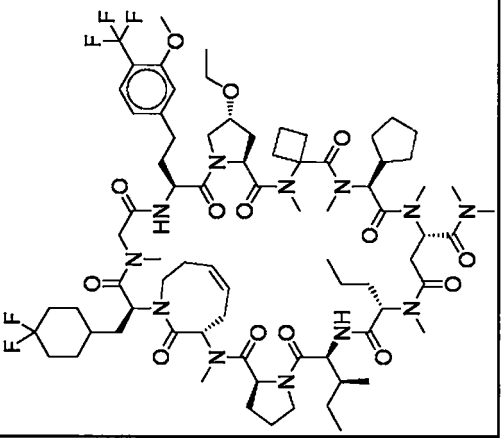
[3590]

	
PP234 7	PP234 9
	
PP234 6	PP234 8

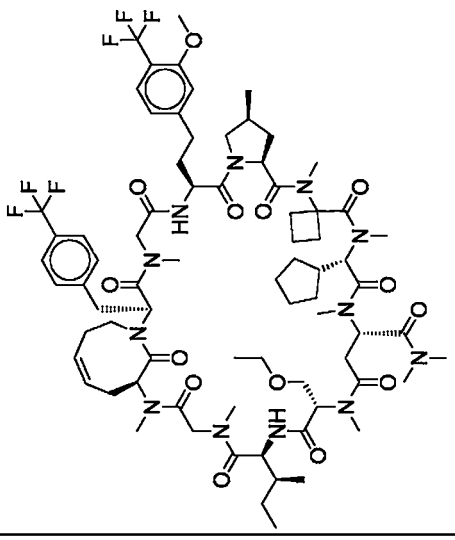
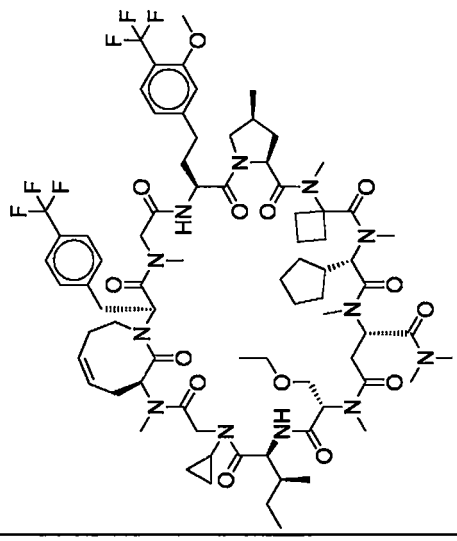
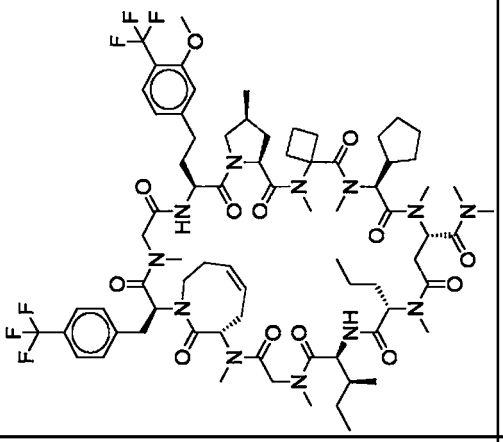
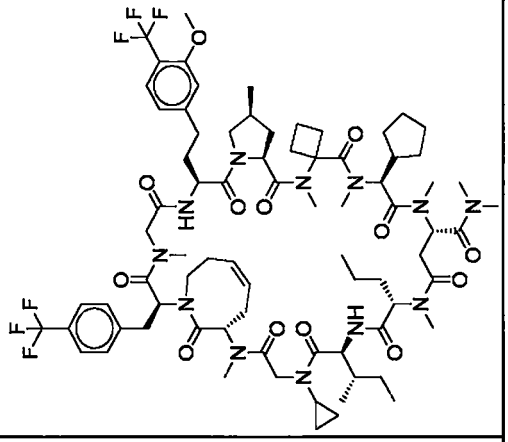
[3591]

	
PP2351	PP2353
	
PP2350	PP2352

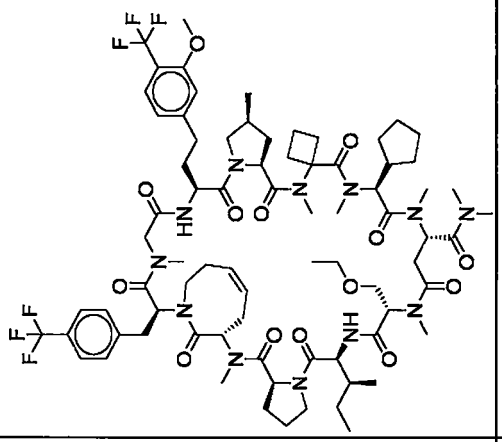
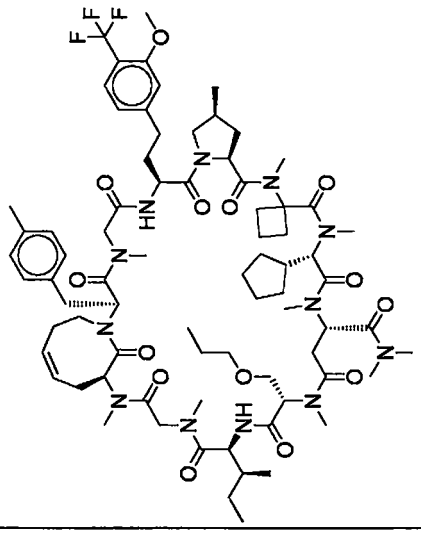
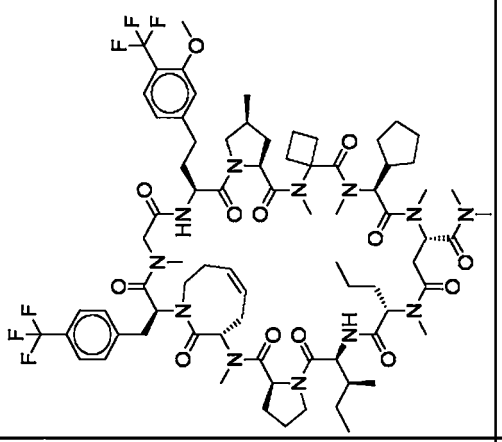
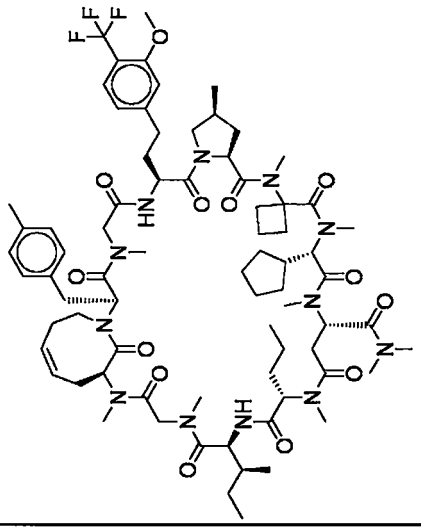
[3592]

	
PP235 5	PP235 7
	
PP235 4	PP235 6

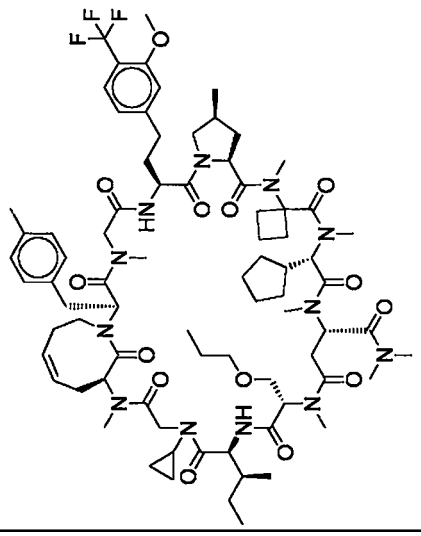
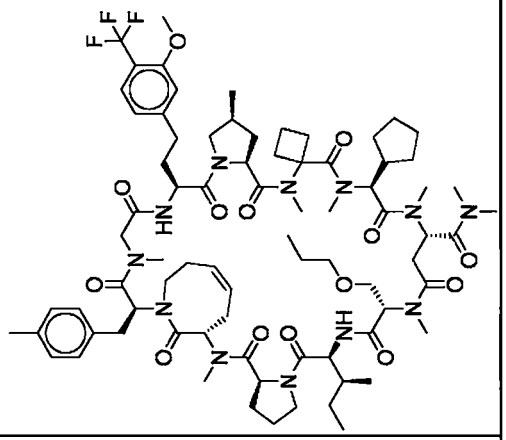
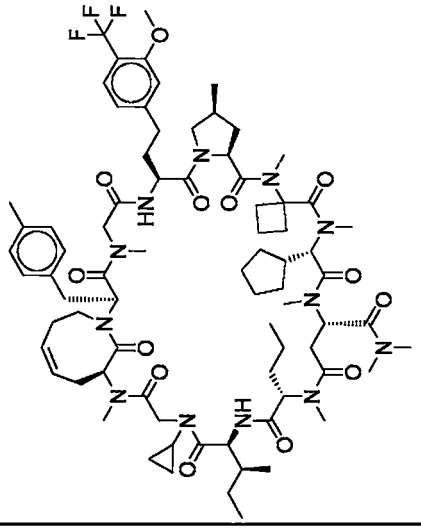
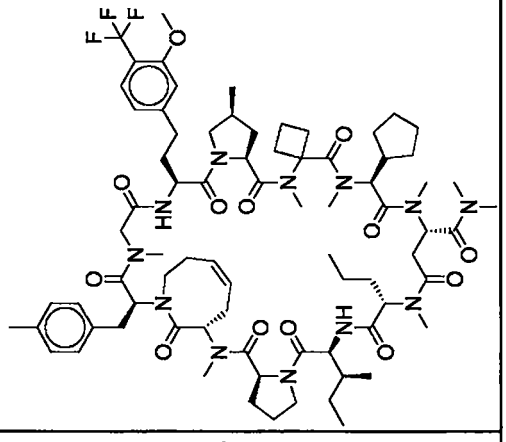
[3593]

	
PP2359	PP2361
	
PP2358	PP2360

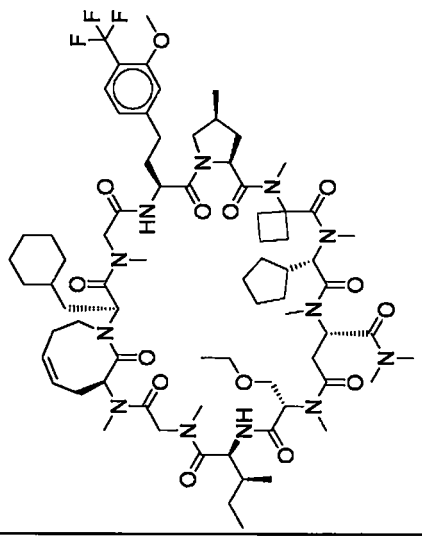
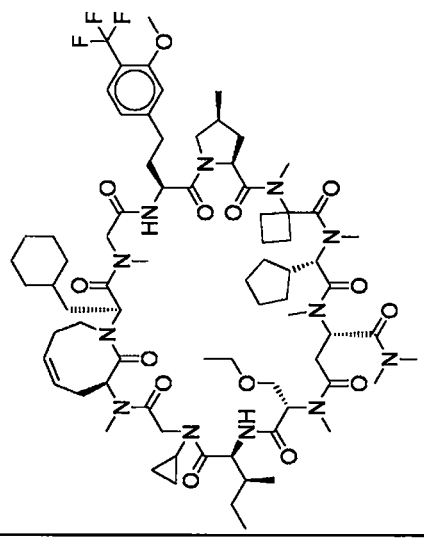
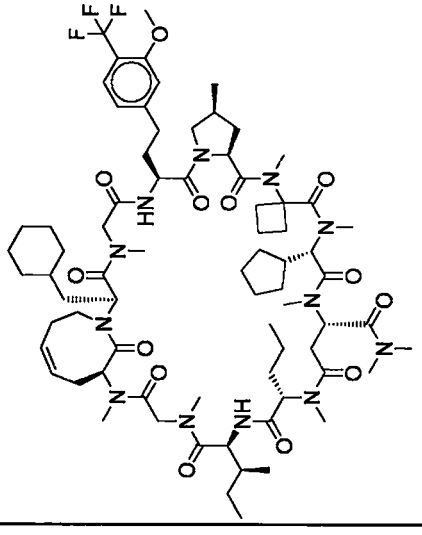
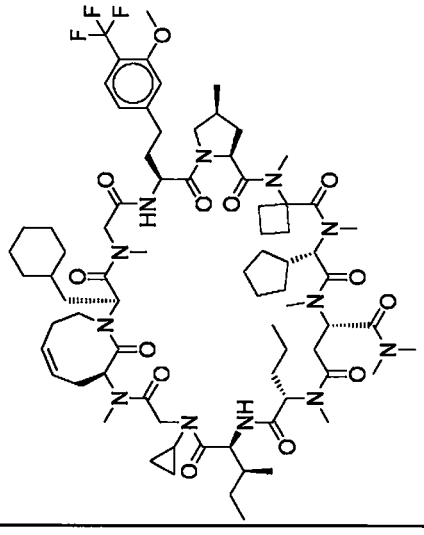
[3594]

 PP2363	 PP2365
 PP2362	 PP2364

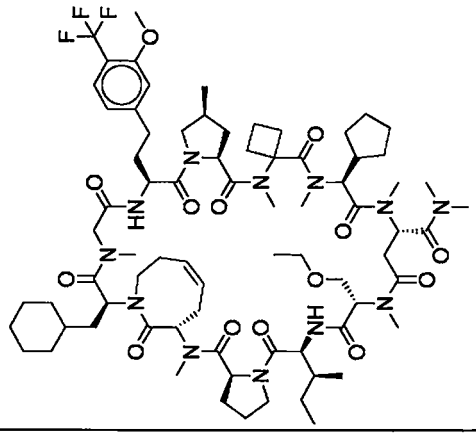
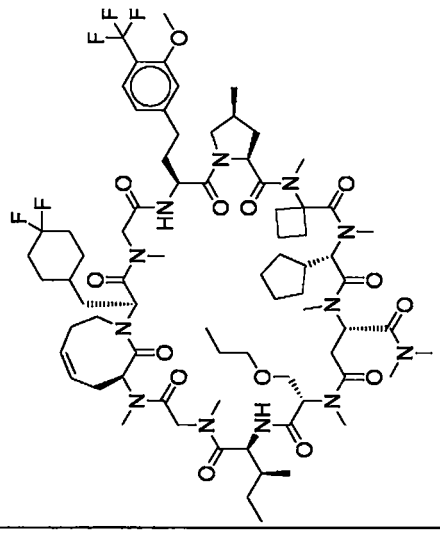
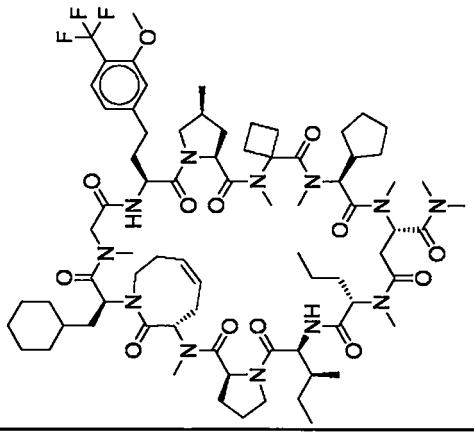
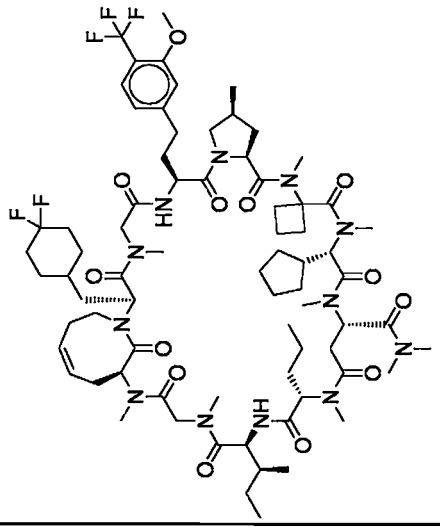
[3595]

	
PP2367	PP2369
	
PP2366	PP2368

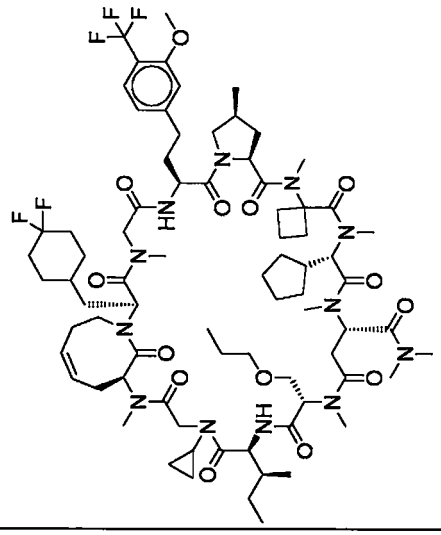
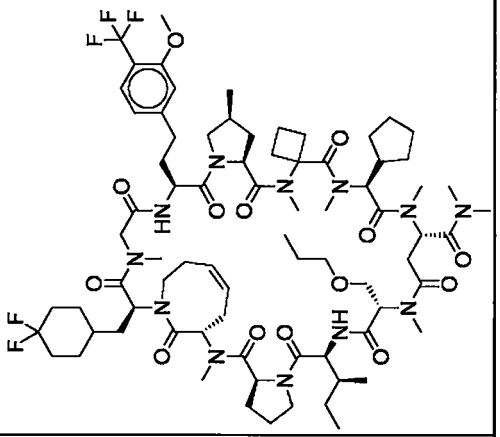
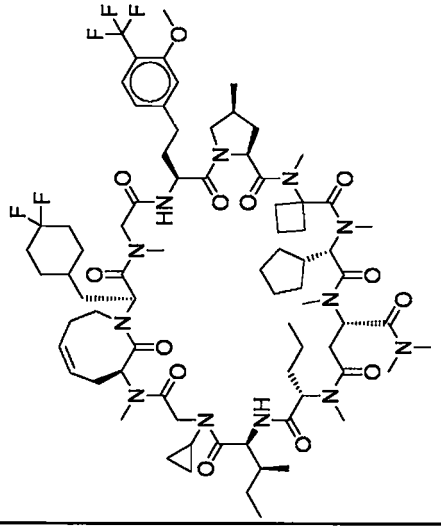
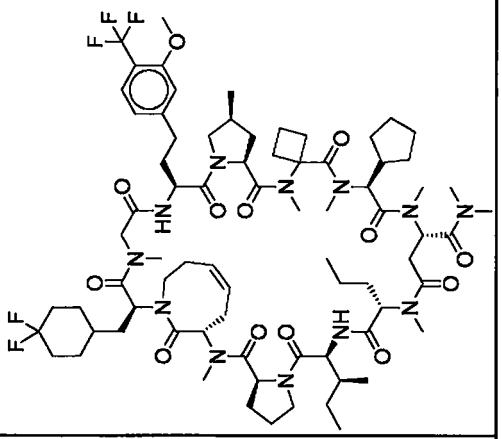
[3596]

	
PP2371	PP2373
	
PP2370	PP2372

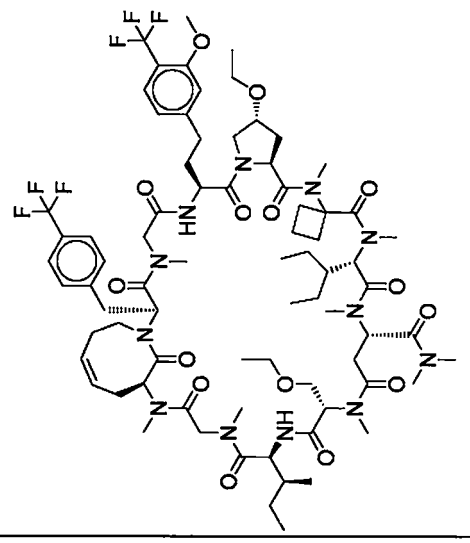
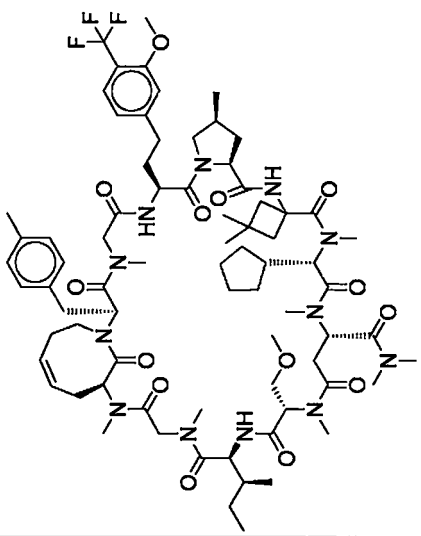
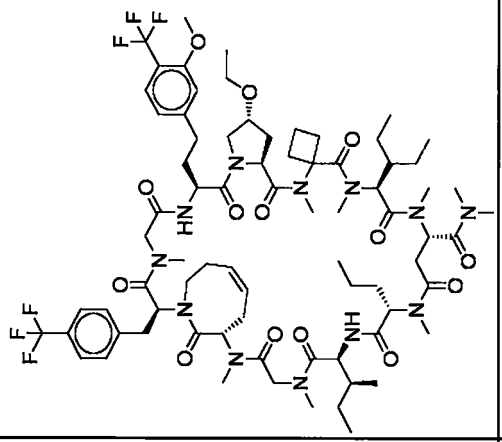
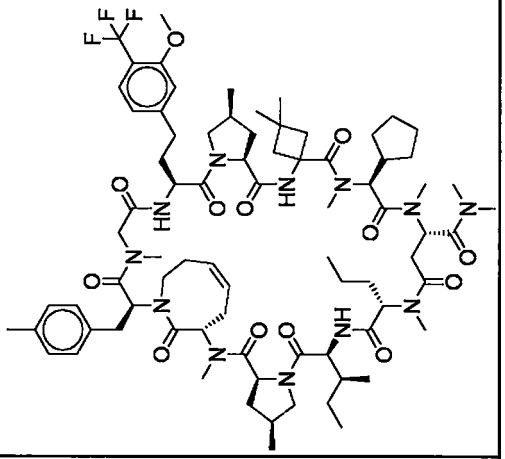
[3597]

	
PP237 5	PP237 7
	
PP237 4	PP237 6

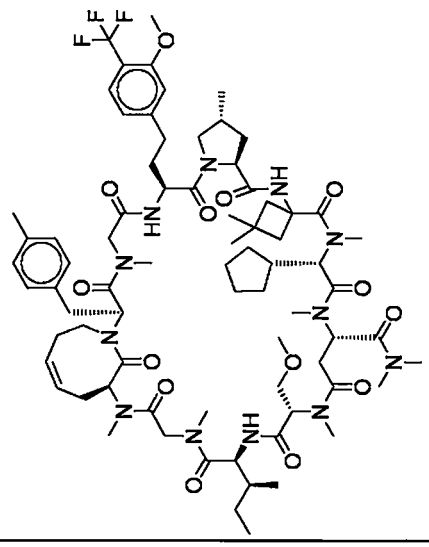
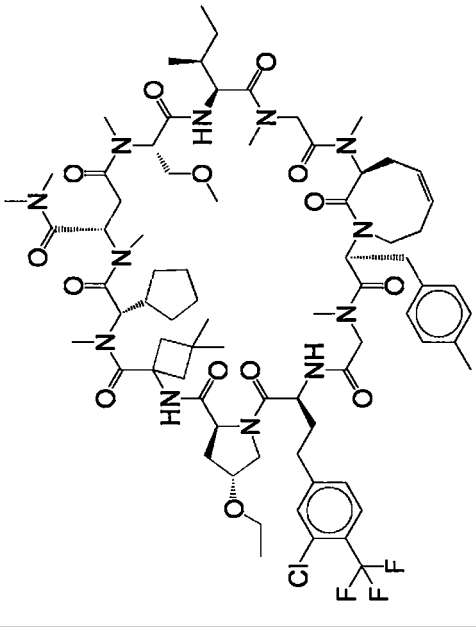
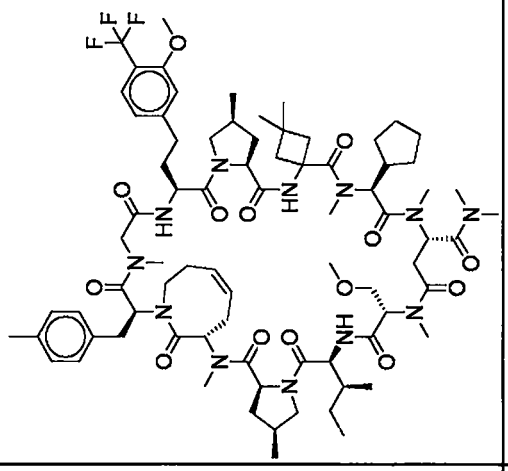
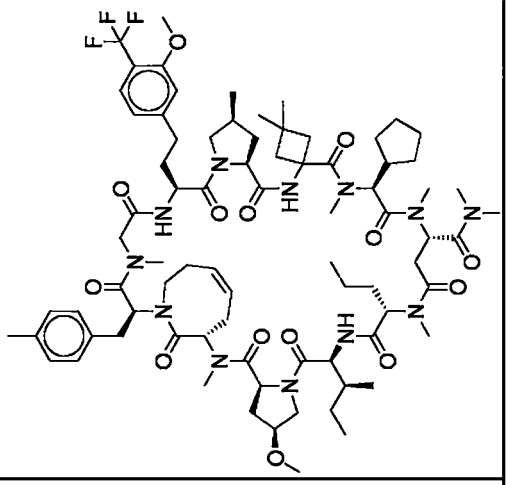
[3598]

	
PP2379	PP2381
	
PP2378	PP2380

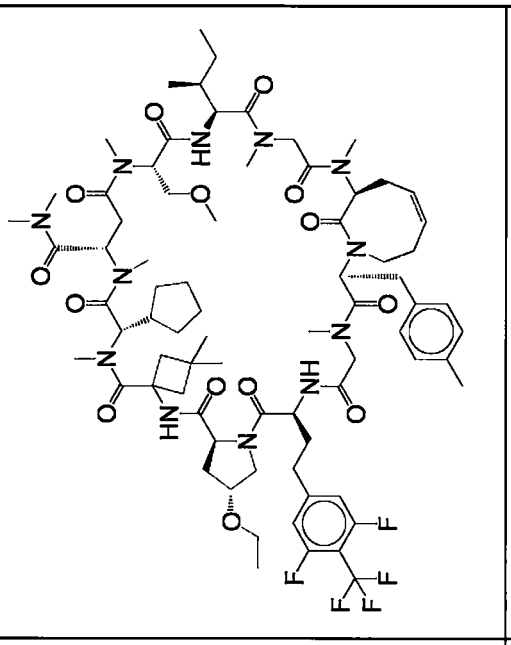
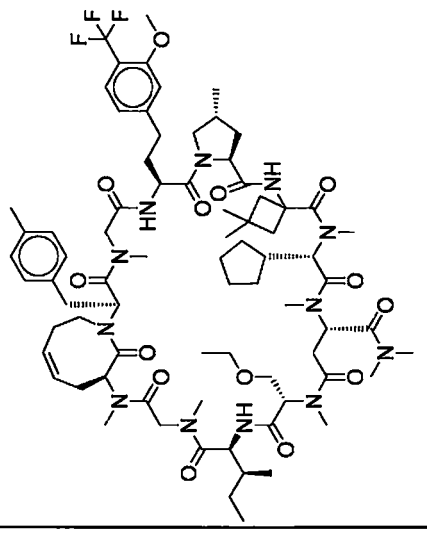
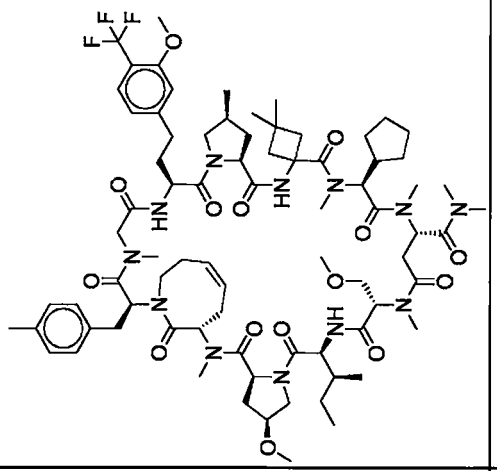
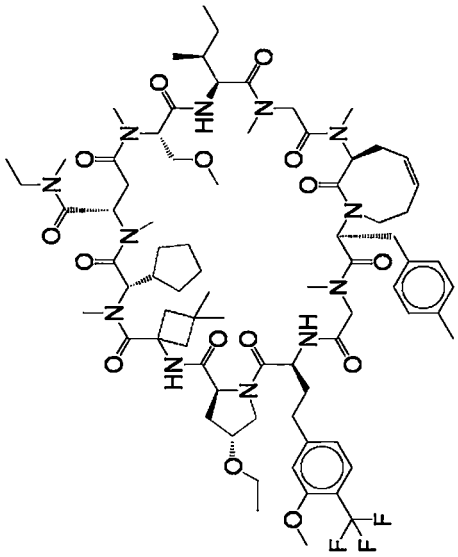
[3599]

	
PP238 3	PP238 5
	
PP238 2	PP238 4

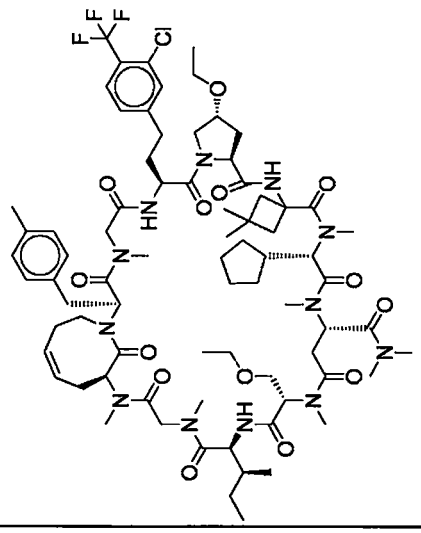
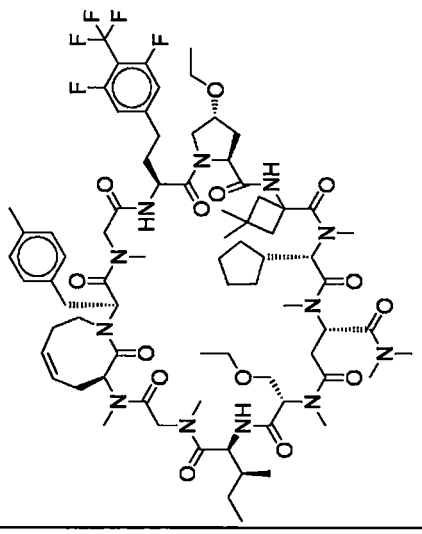
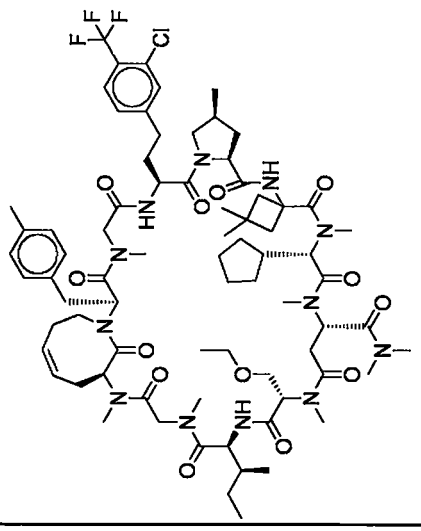
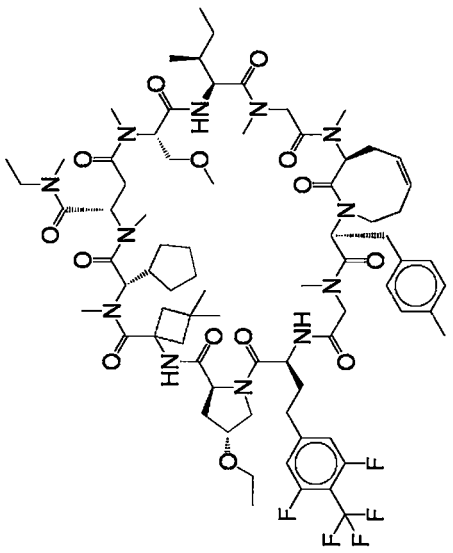
[3600]

	
PP2387	PP2389
	
PP2386	PP2388

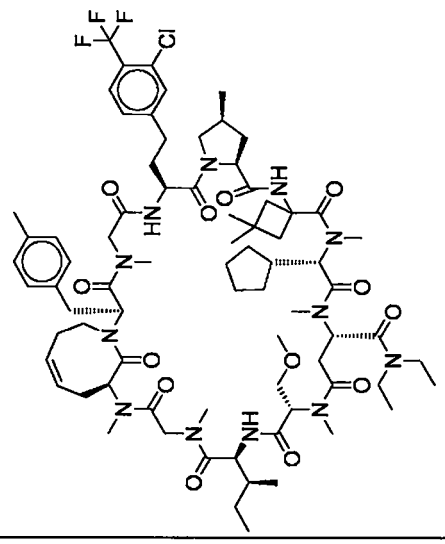
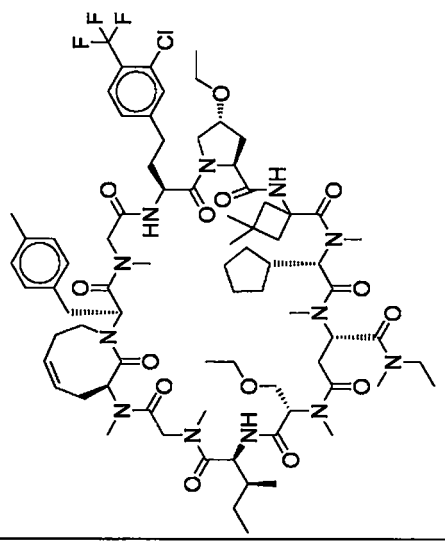
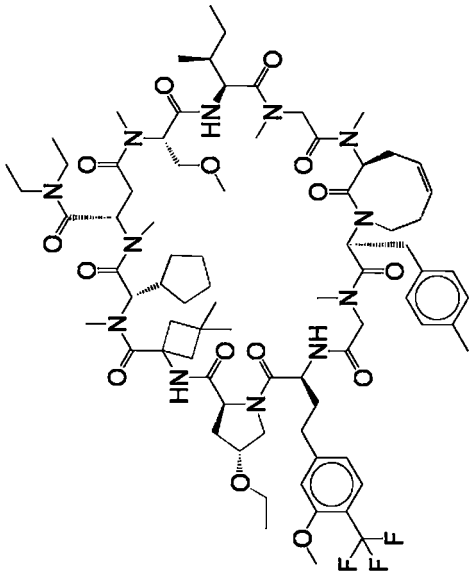
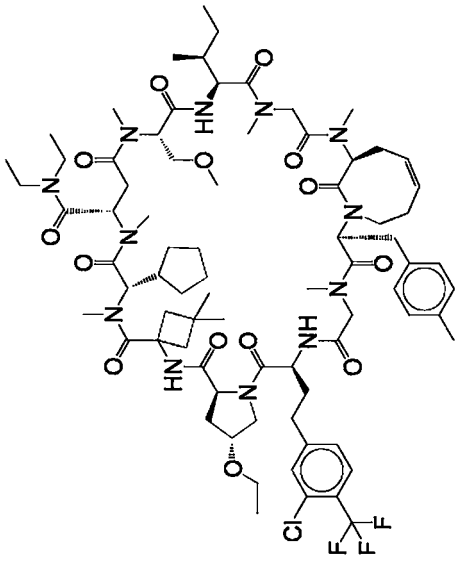
[3601]

	
PP2391	PP2393
	
PP2390	PP2392

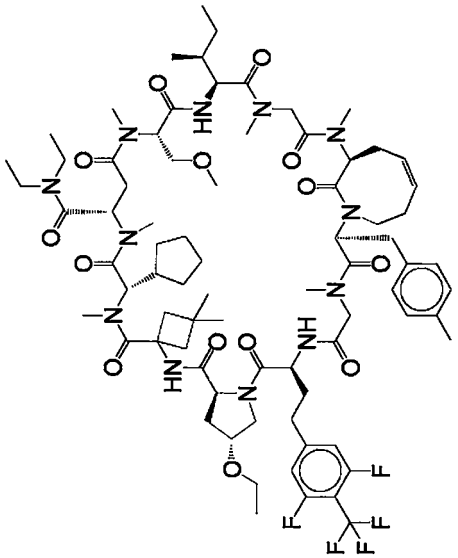
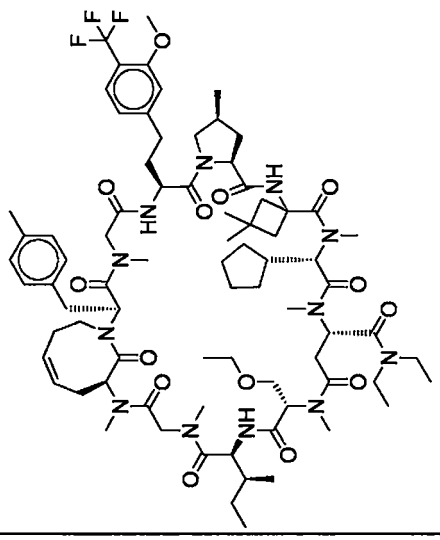
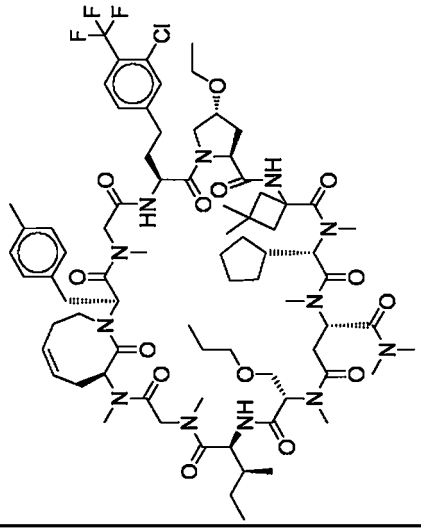
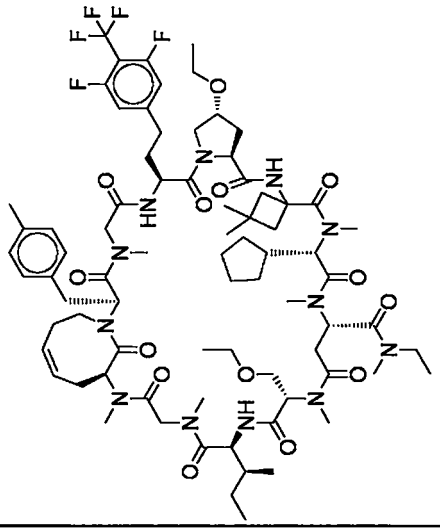
[3602]

	
PP239 5	PP239 7
	
PP239 4	PP239 6

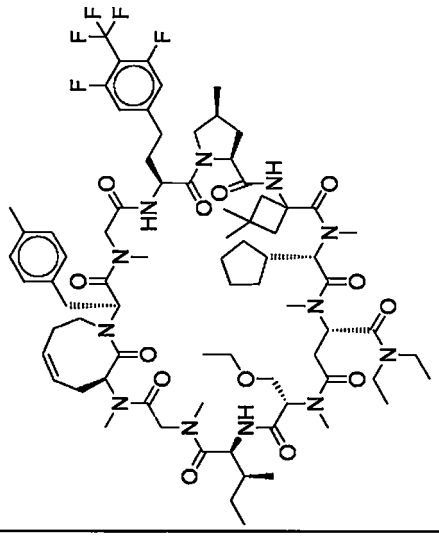
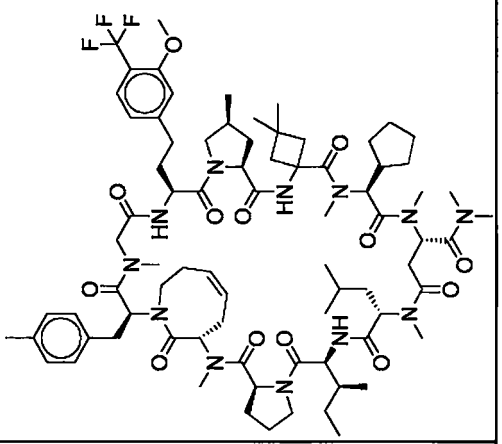
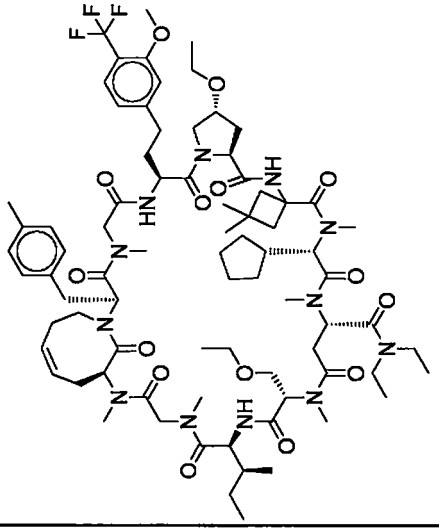
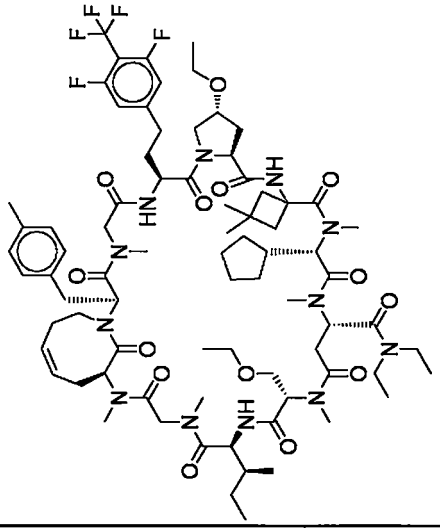
[3603]

	
PP2399	PP2401
	
PP2398	PP2400

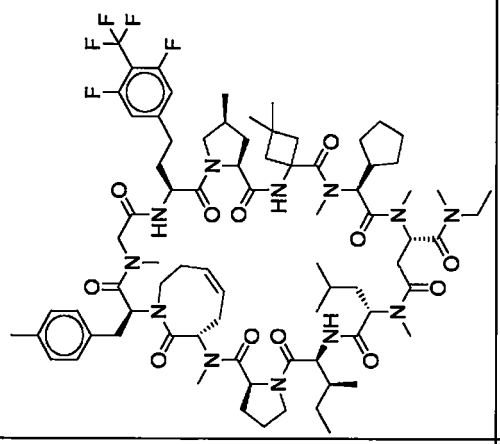
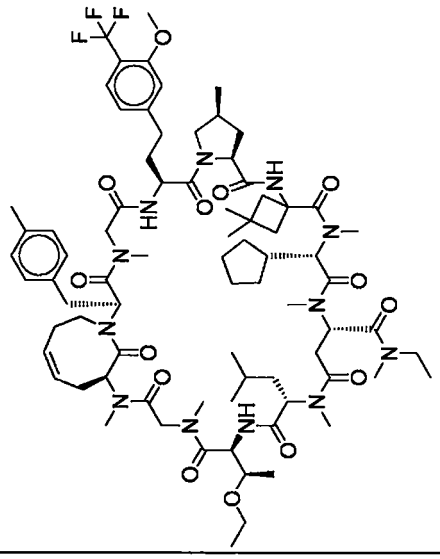
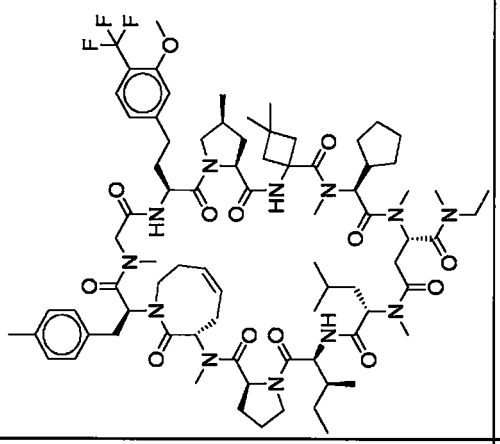
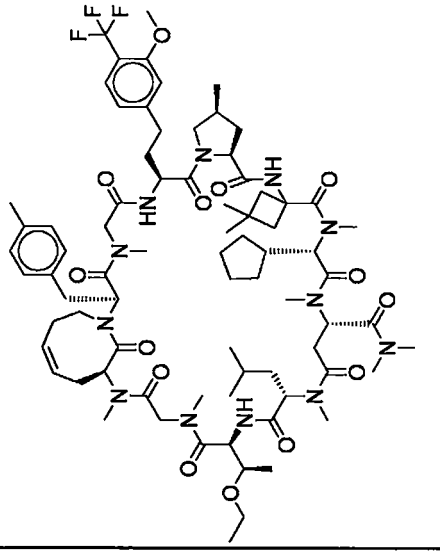
[3604]

	
PP240 3	PP240 5
	
PP240 2	PP240 4

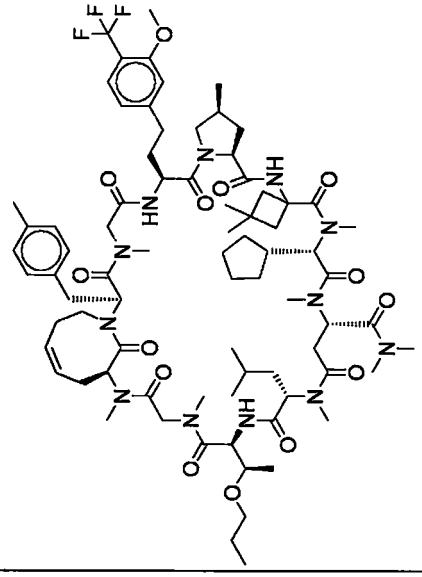
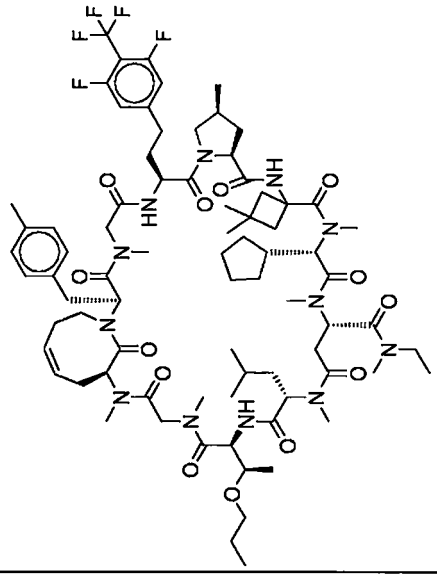
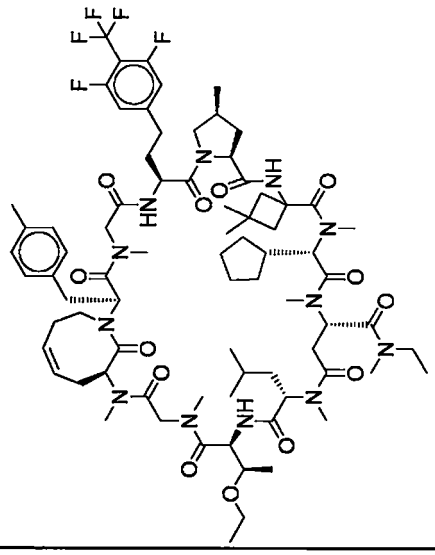
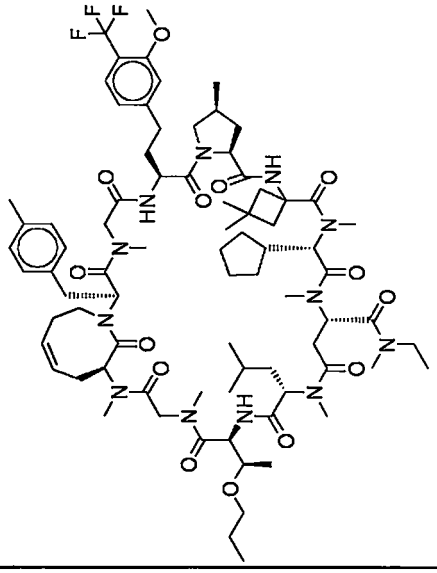
[3605]

	
PP240 7	PP240 9
	
PP240 6	PP240 8

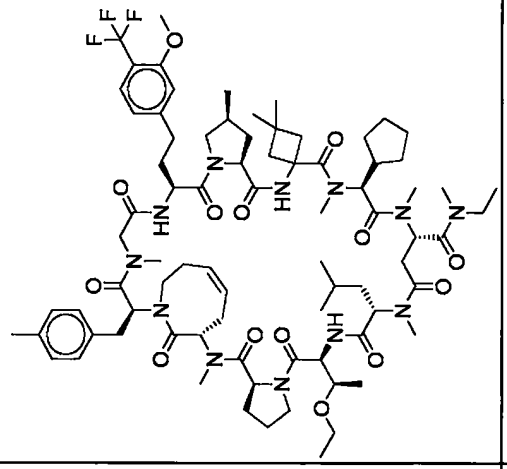
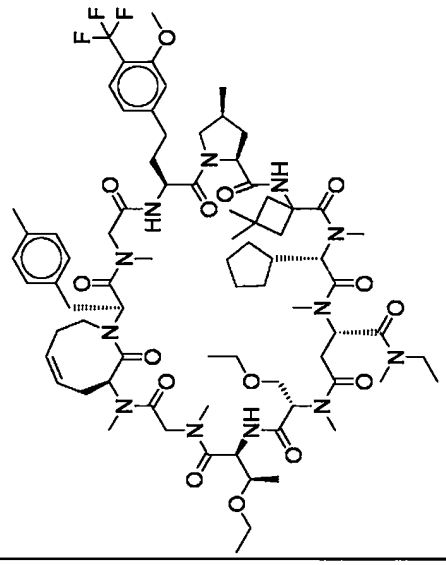
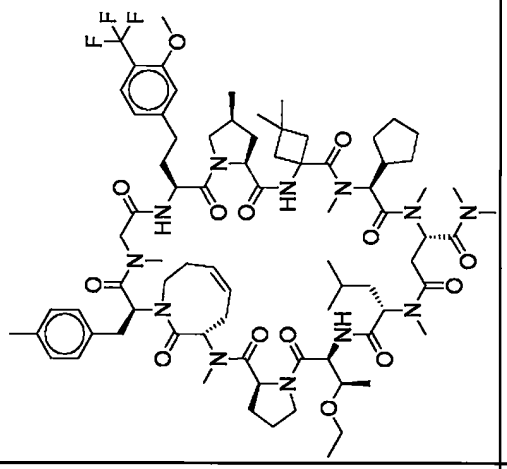
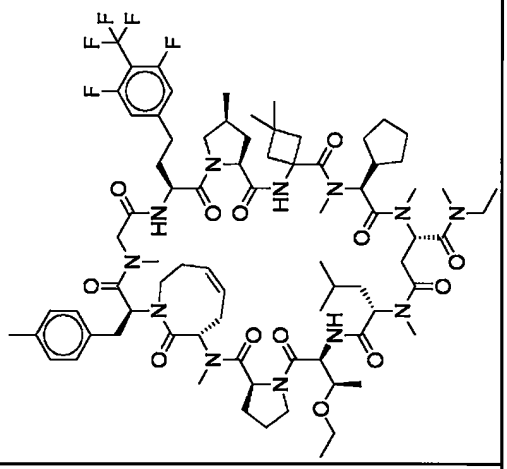
[3606]

	
PP2411	PP2413
	
PP2410	PP2412

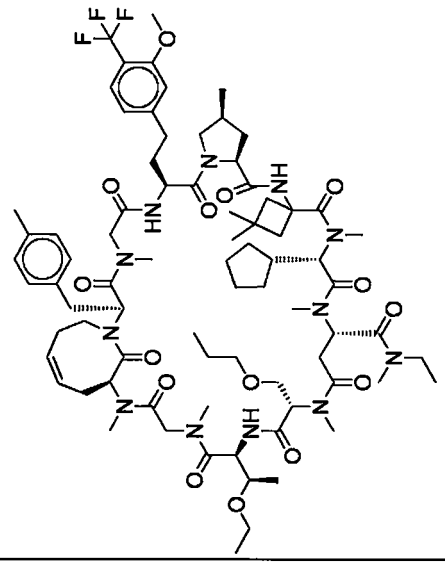
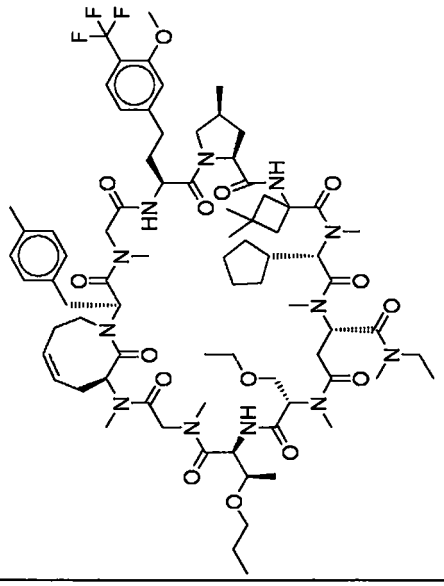
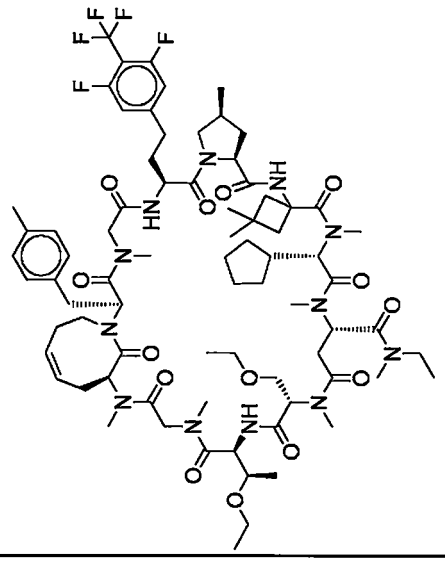
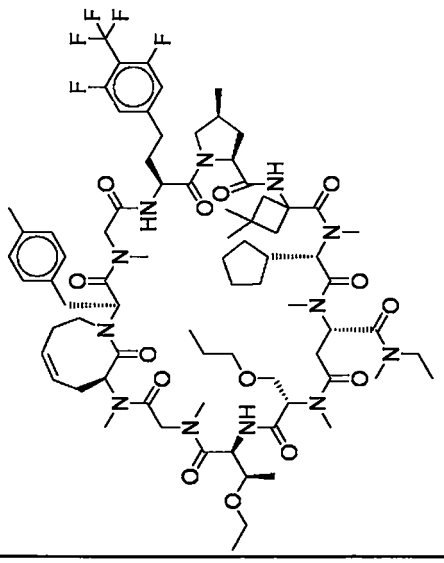
[3607]

	
PP2415	PP2417
	
PP2414	PP2416

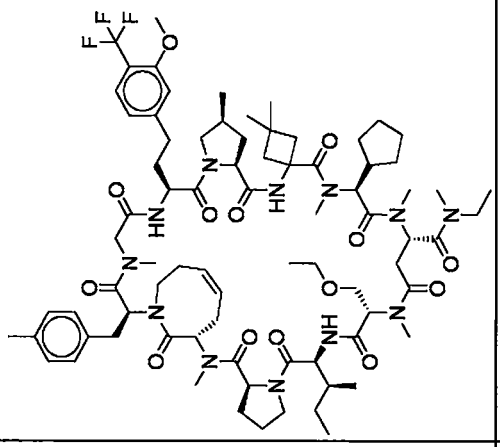
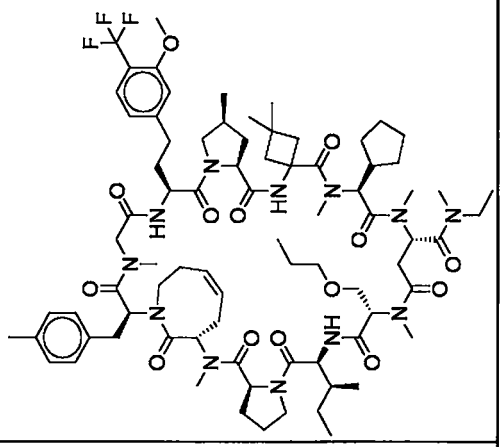
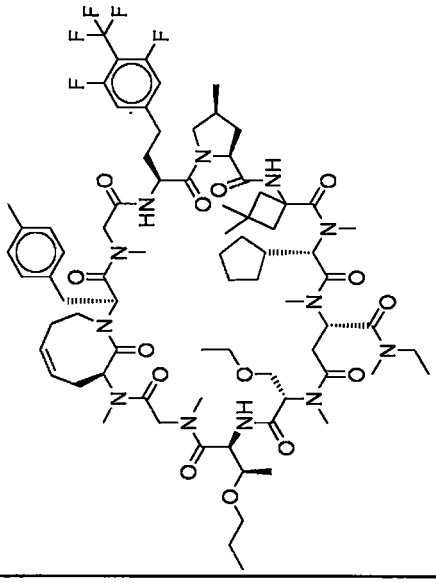
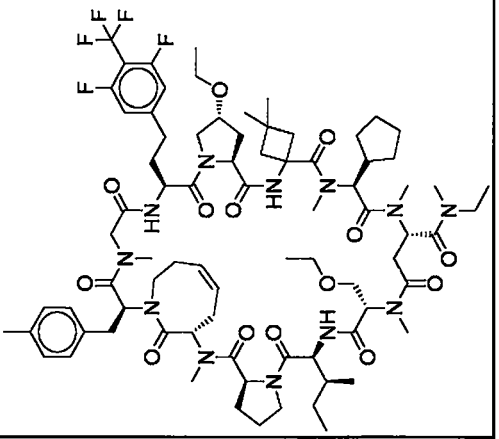
[3608]

	
PP2419	PP2421
	
PP2418	PP2420

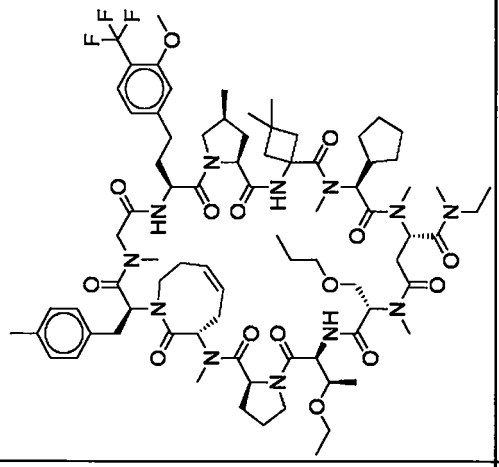
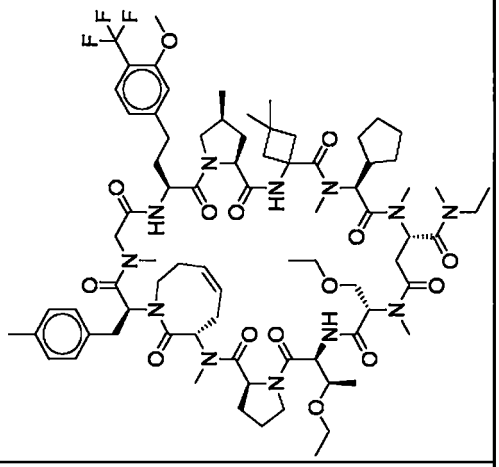
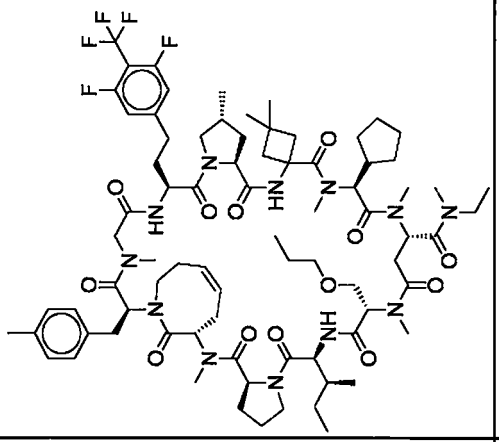
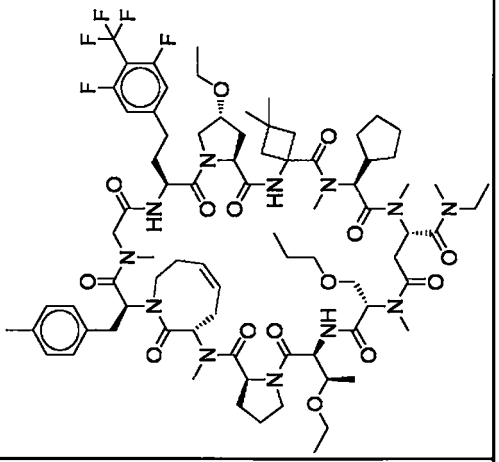
[3609]

	
PP242 3	PP242 5
	
PP242 2	PP242 4

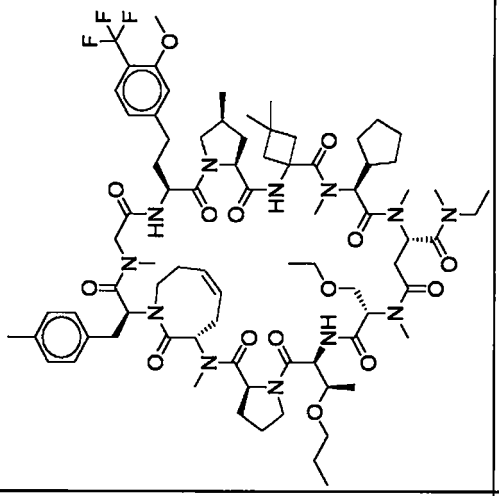
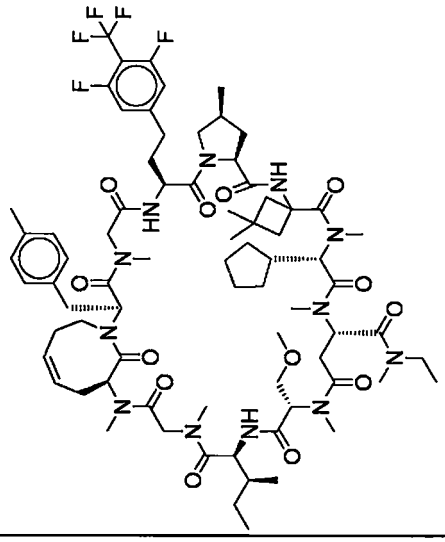
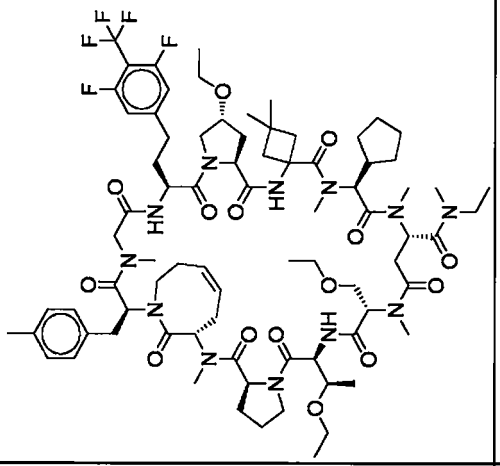
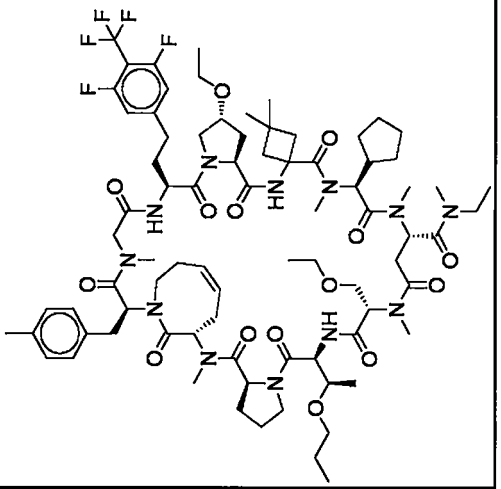
[3610]

	
PP242 7	PP242 9
	
PP242 6	PP242 8

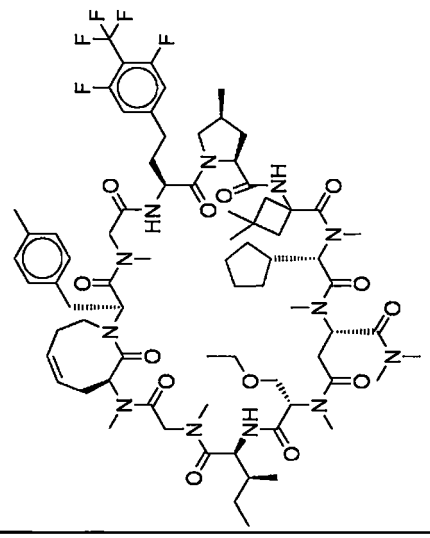
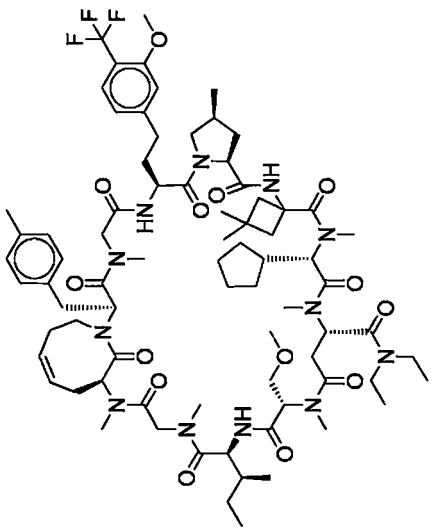
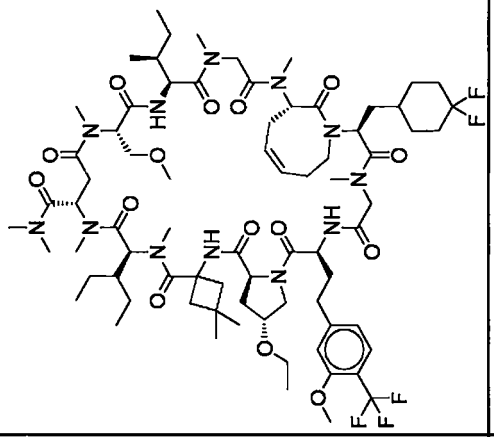
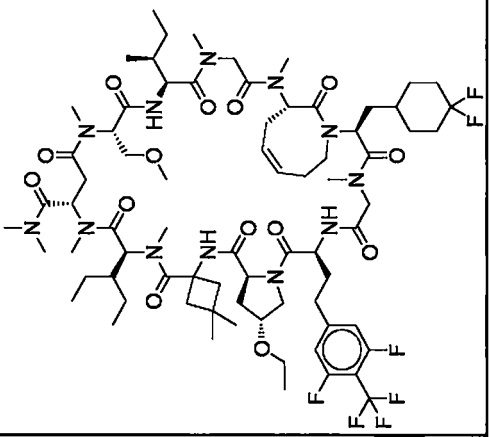
[3611]

 PP2431	 PP2433
 PP2430	 PP2432

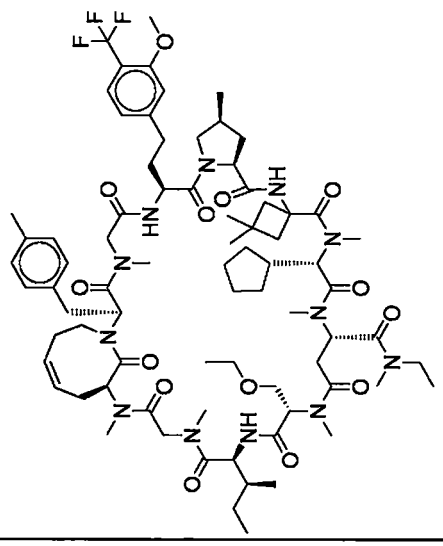
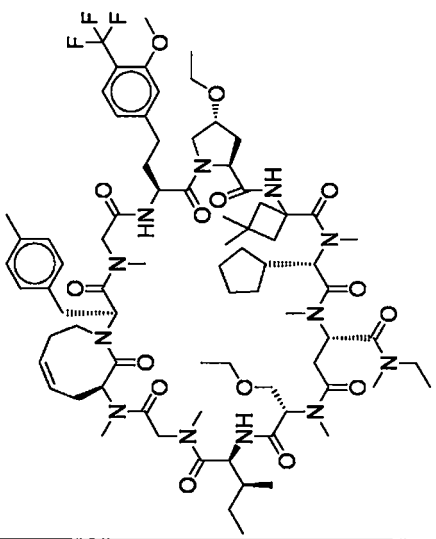
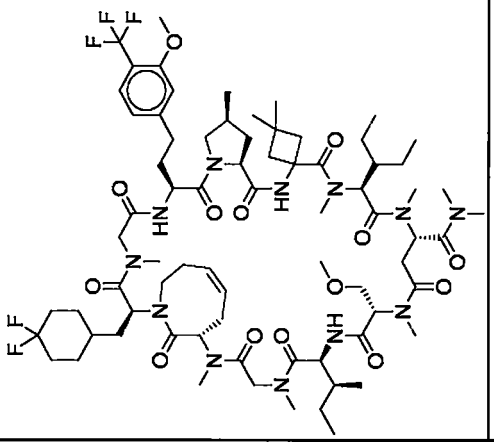
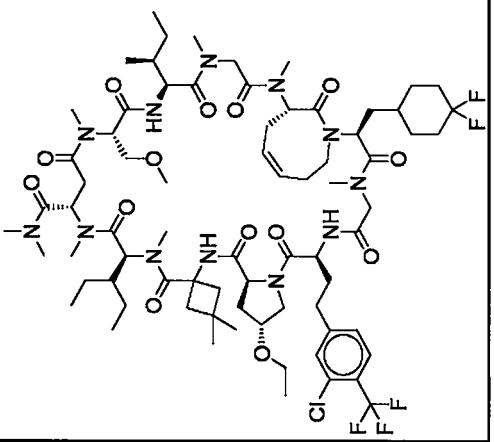
[3612]

	
PP243 5	PP243 7
	
PP243 4	PP243 6

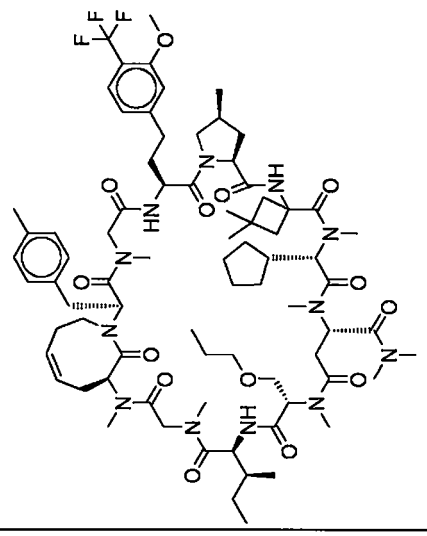
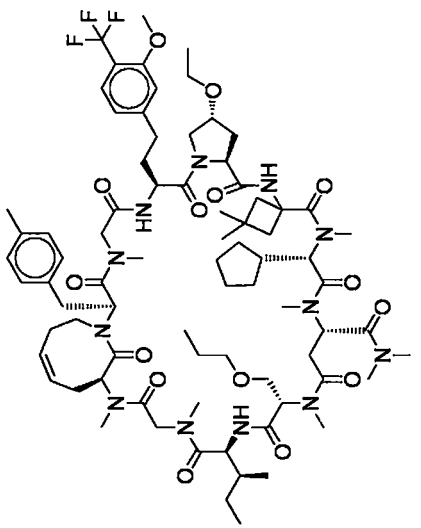
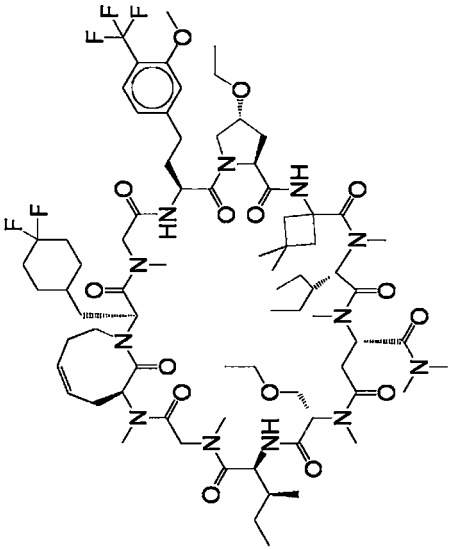
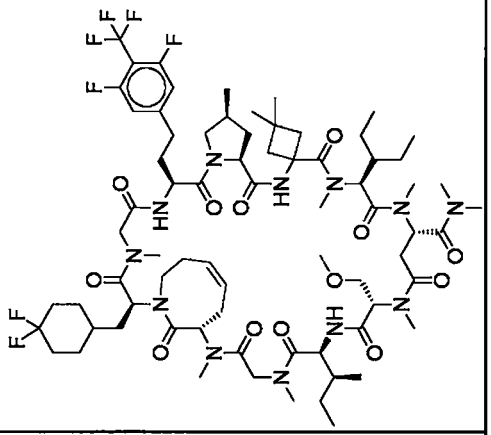
[3613]

	
PP2439	PP2441
	
PP2438	PP2440

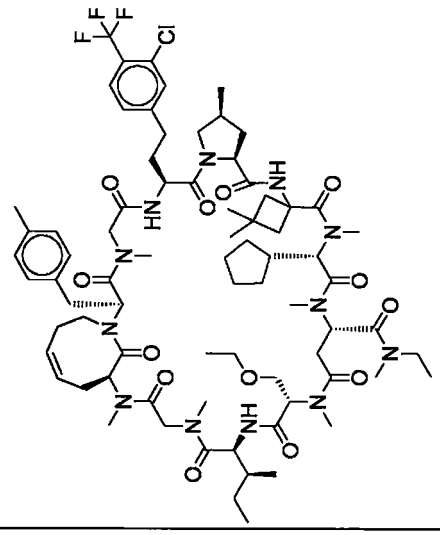
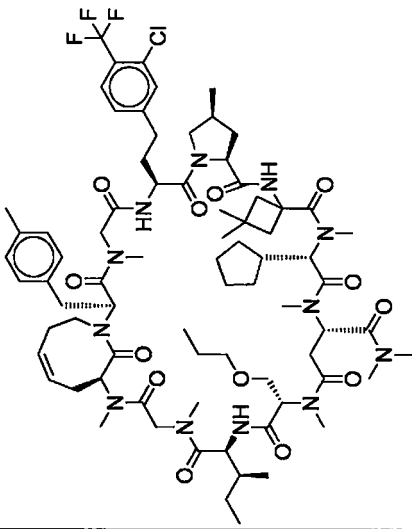
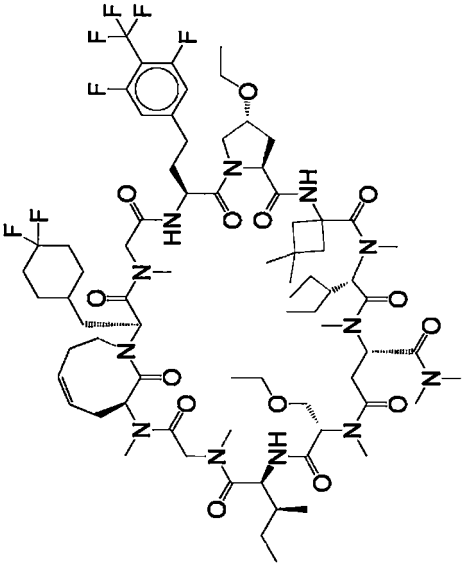
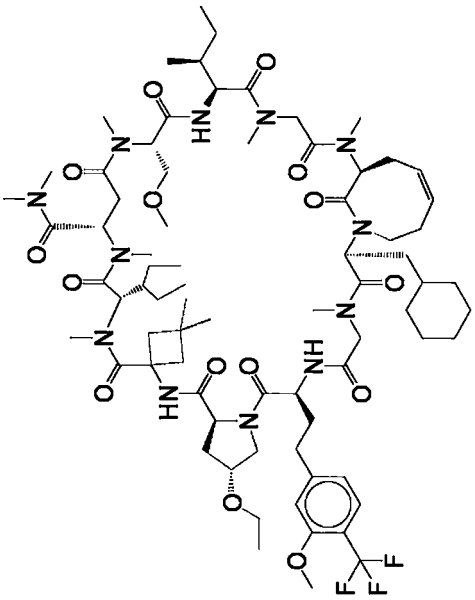
[3614]

	
PP244 3	PP244 5
	
PP244 2	PP244 4

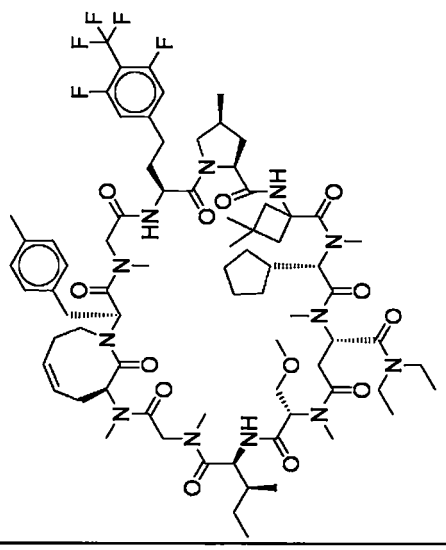
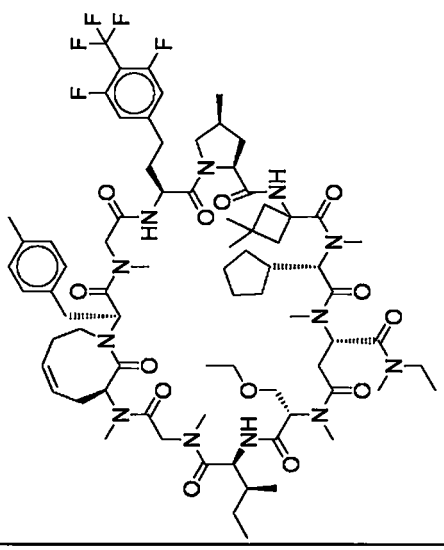
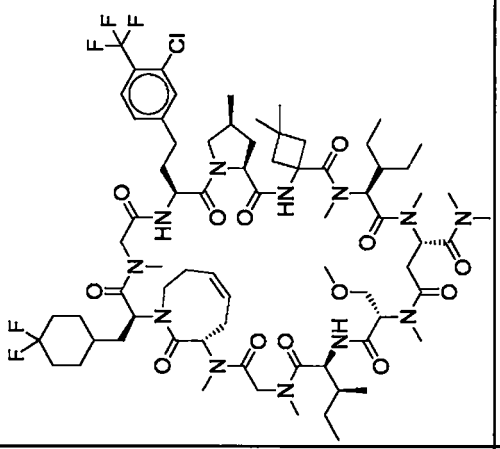
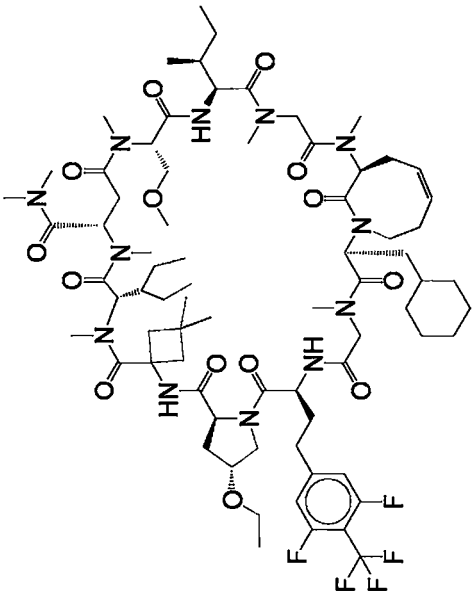
[3615]

 PP2447	 PP2449
 PP2446	 PP2448

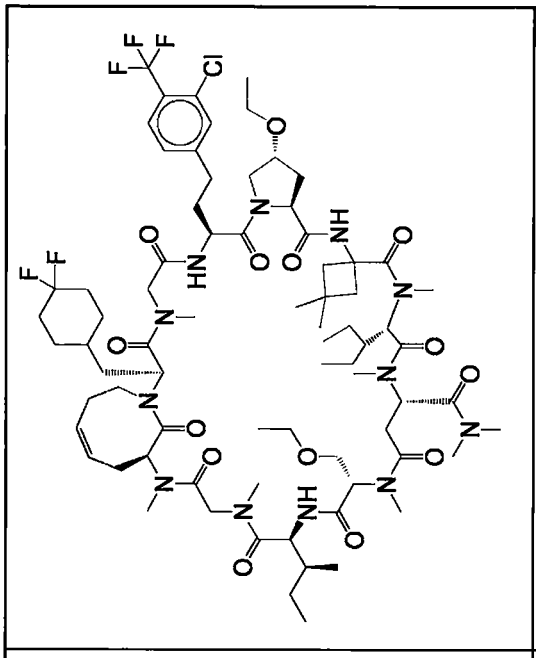
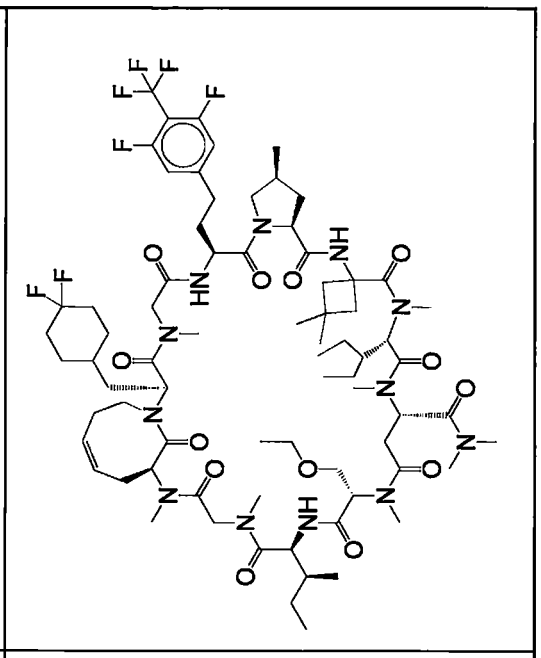
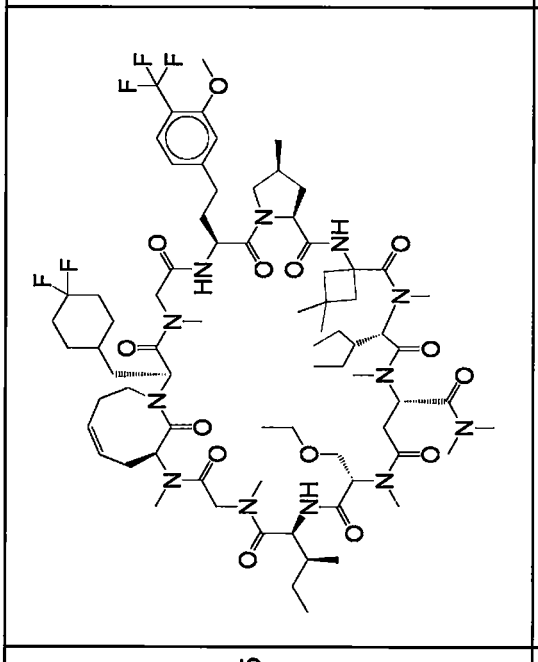
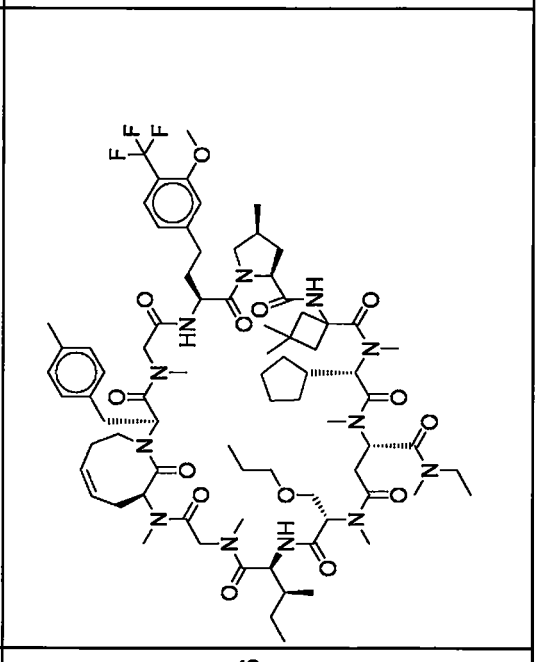
[3616]

	
PP2451	PP2453
	
PP2450	PP2452

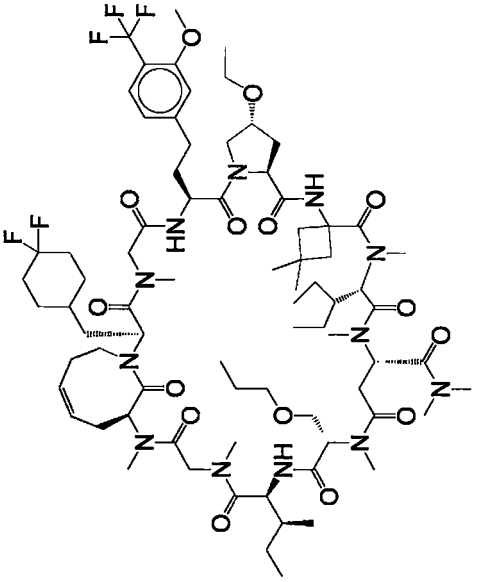
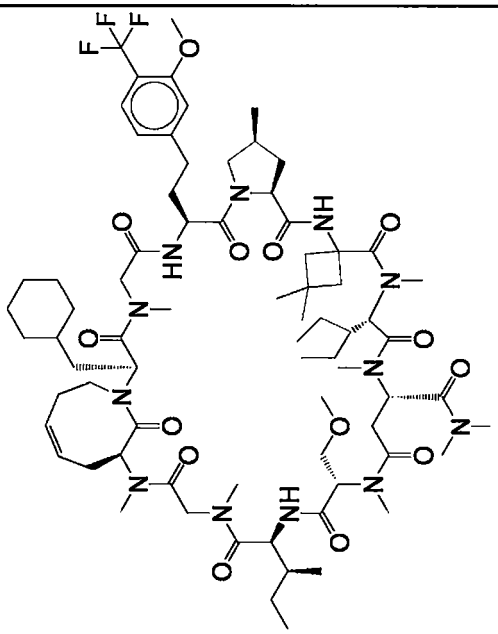
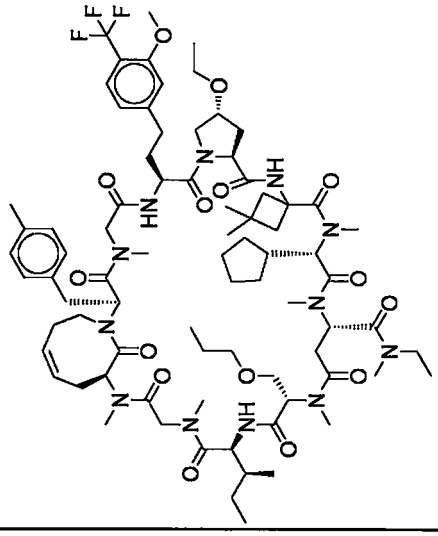
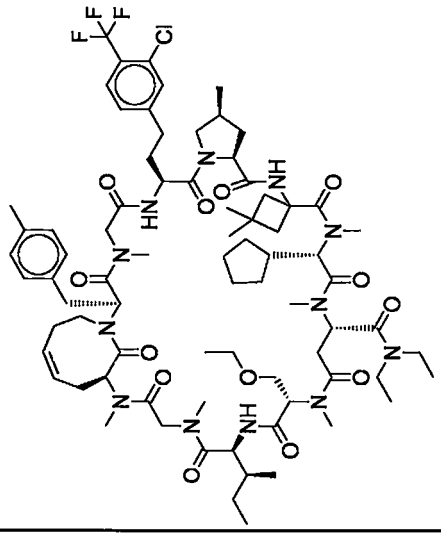
[3617]

	
PP2455	PP2457
	
PP2454	PP2456

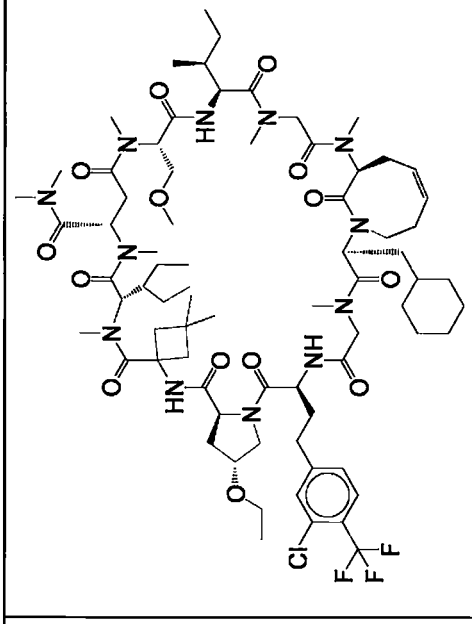
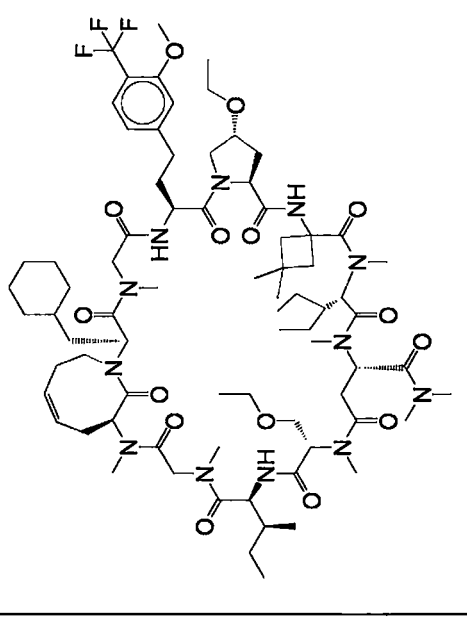
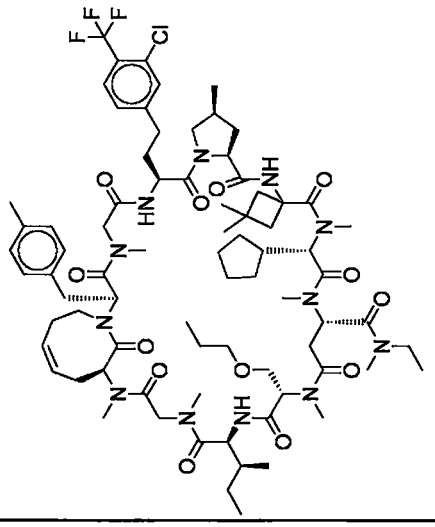
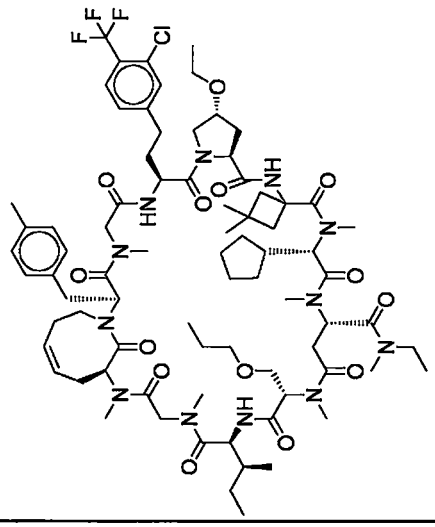
[3618]

	
PP2460	PP2462
	
PP2458	PP2461

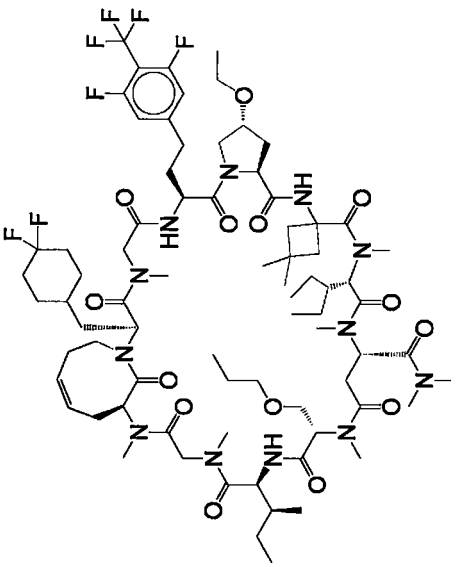
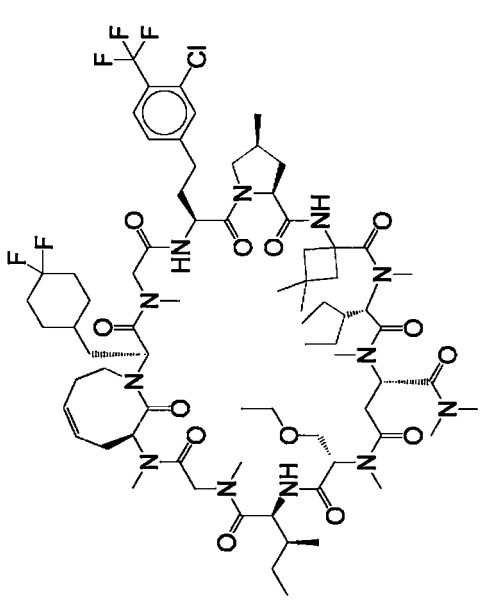
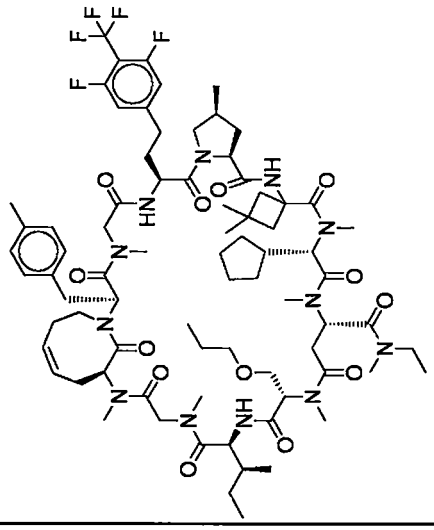
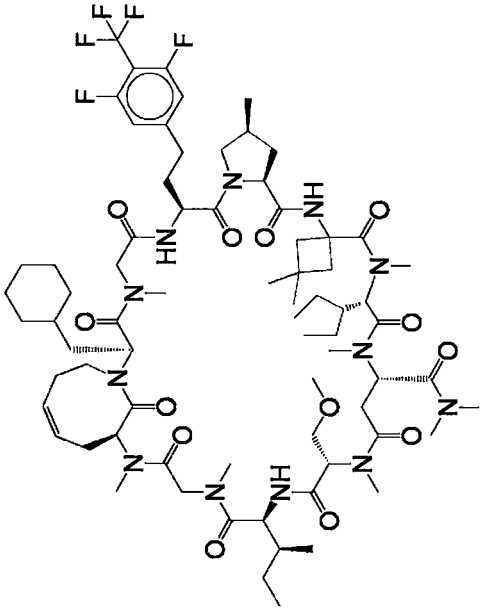
[3619]

	
PP2464	PP2466
	
PP2463	PP2465

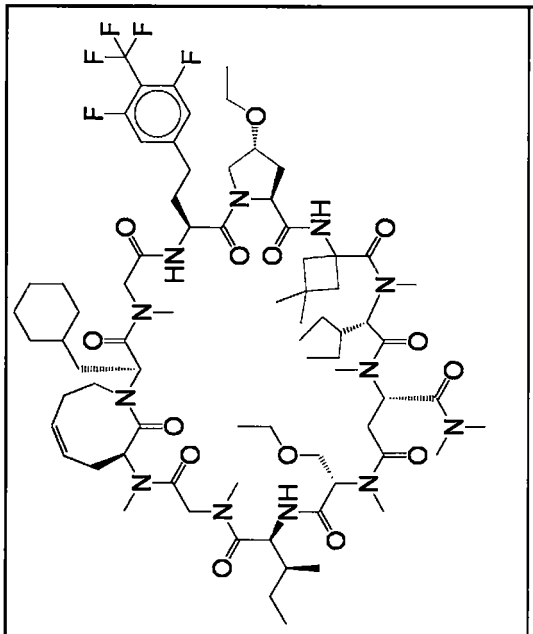
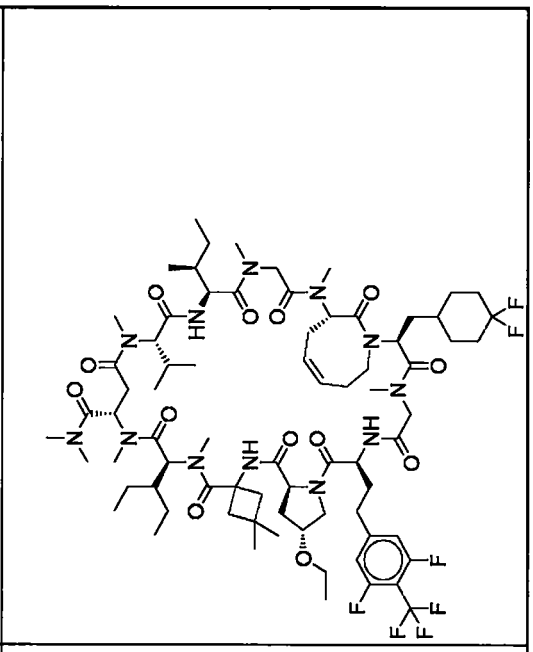
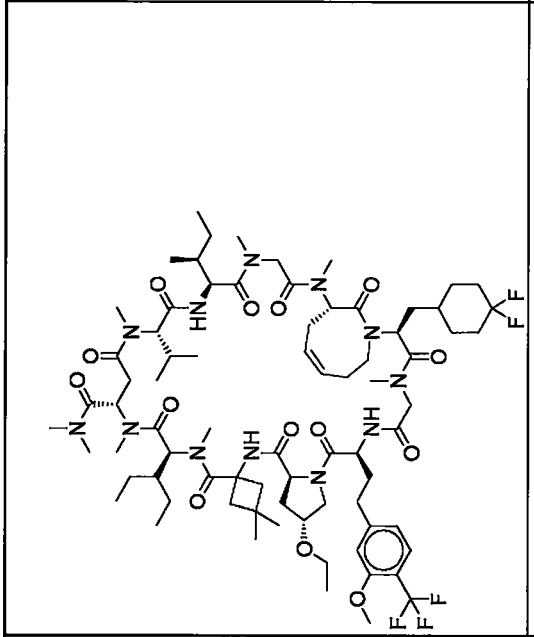
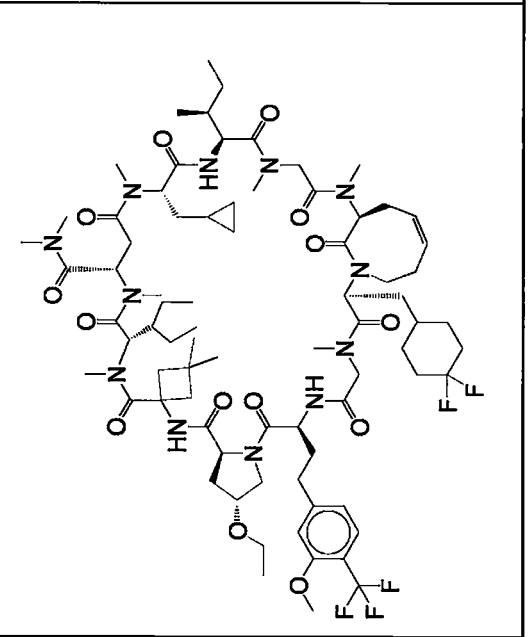
[3620]

	
PP2468	PP2470
	
PP2467	PP2469

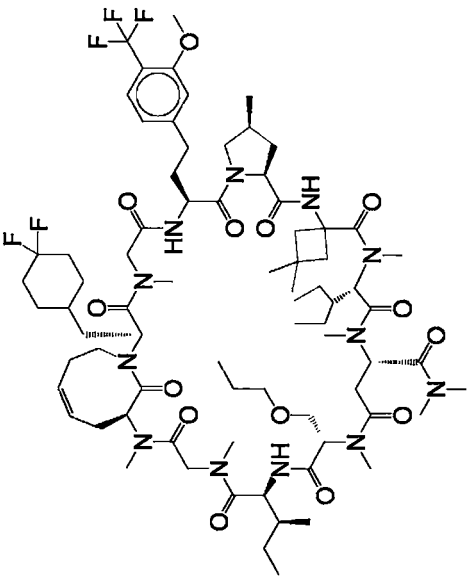
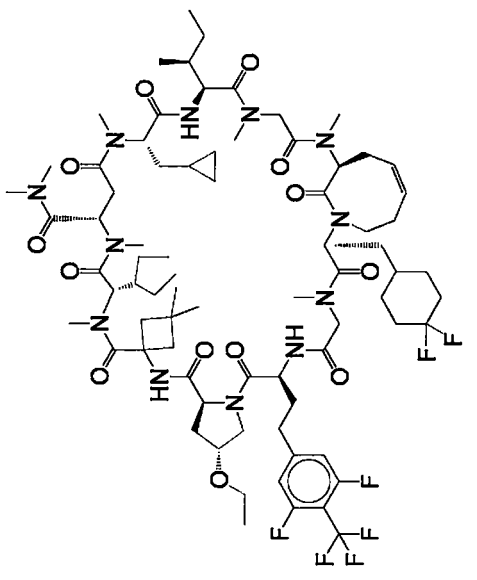
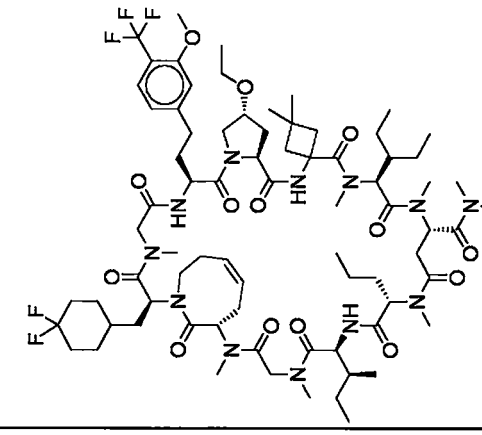
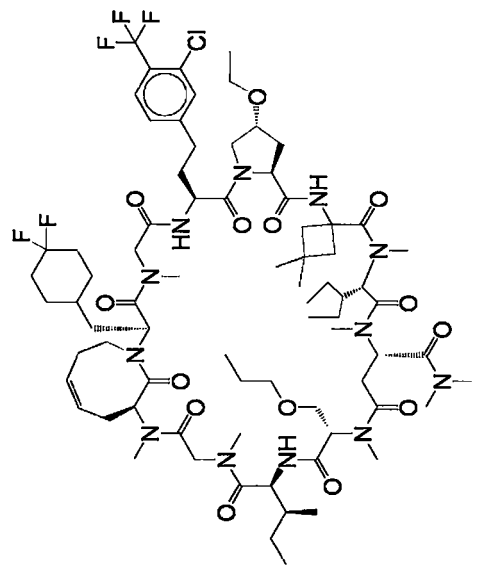
[3621]

	
PP2472	PP2475
	
PP2471	PP2473

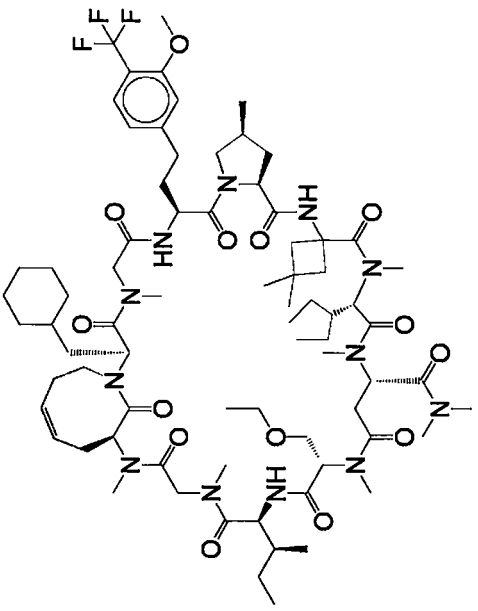
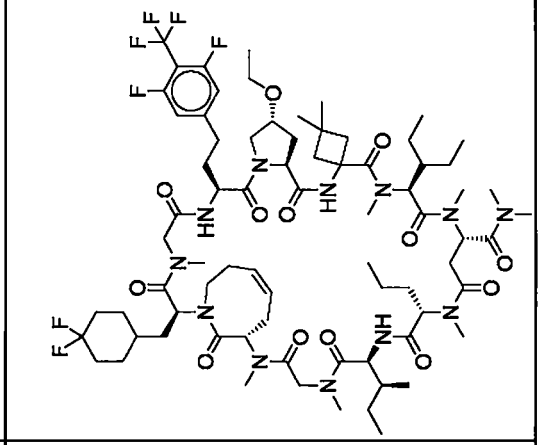
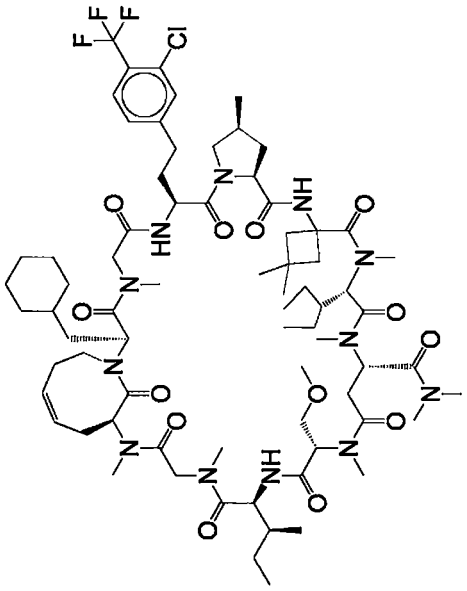
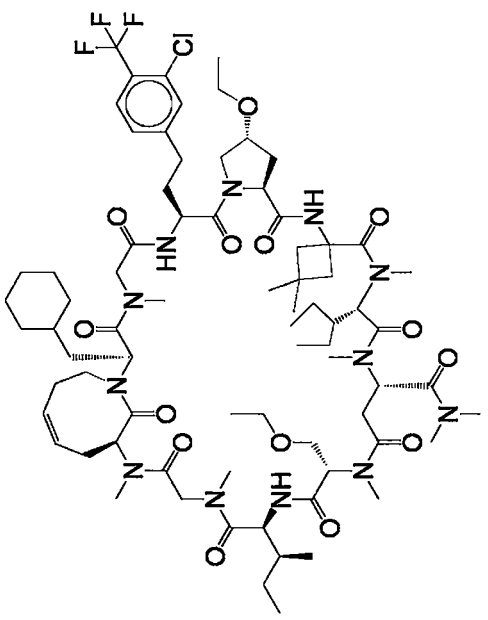
[3622]

	
PP2479	PP2481
	
PP2477	PP2480

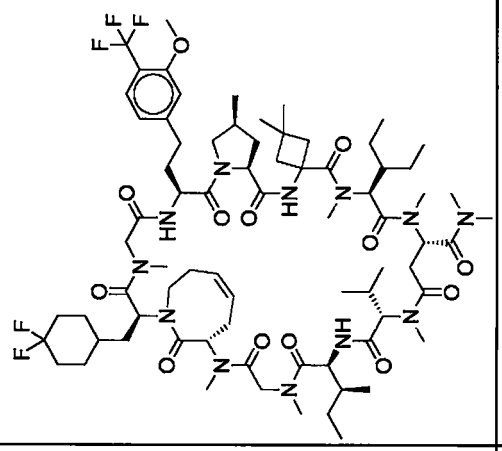
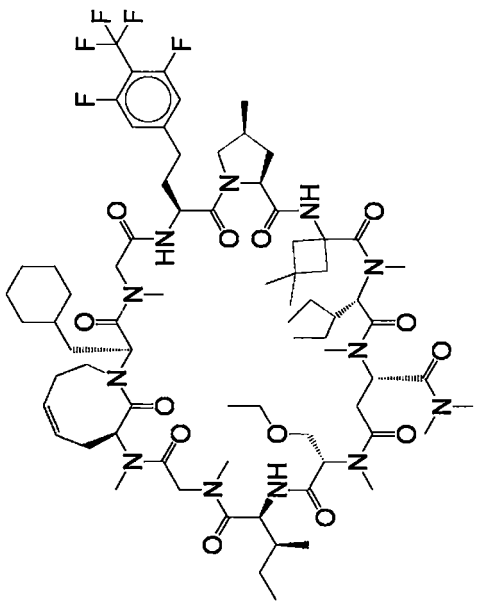
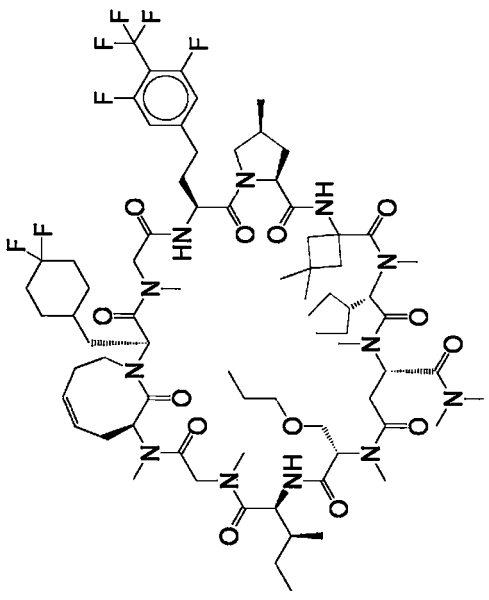
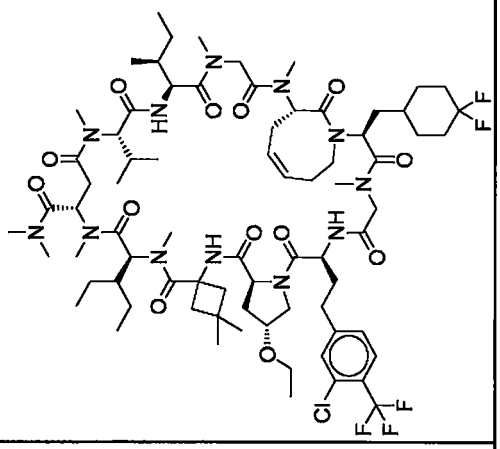
[3623]

	
PP248 3	PP248 5
	
PP248 2	PP248 4

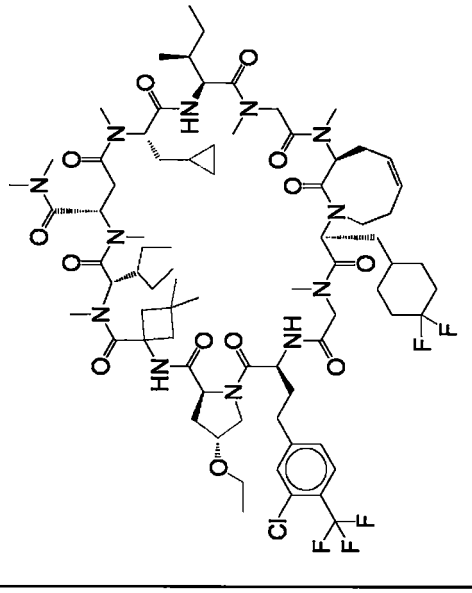
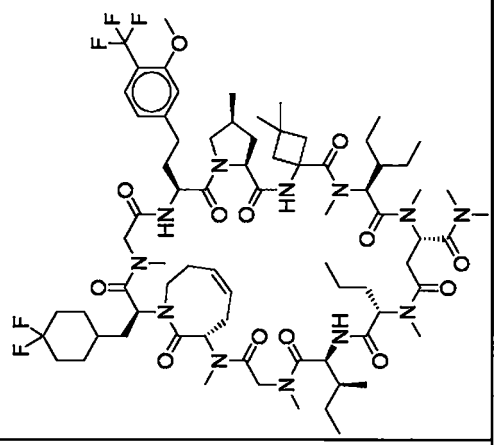
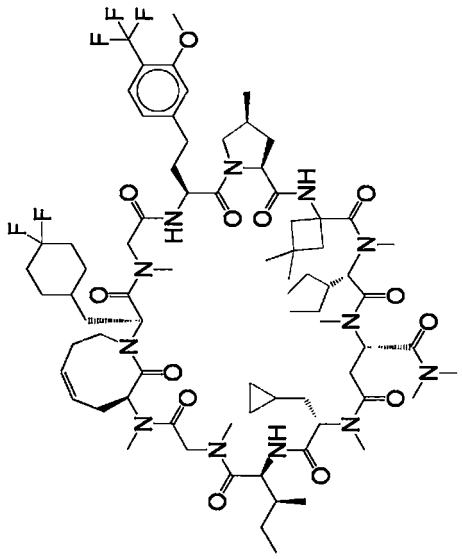
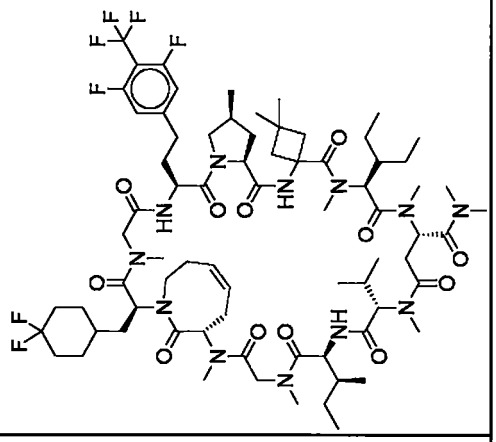
[3624]

	
PP2487	PP2489
	
PP2486	PP2488

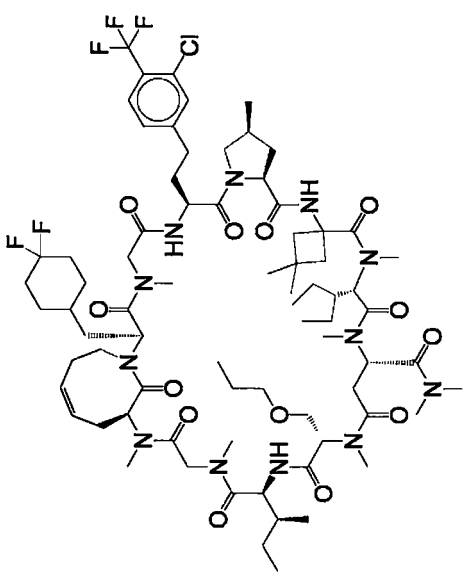
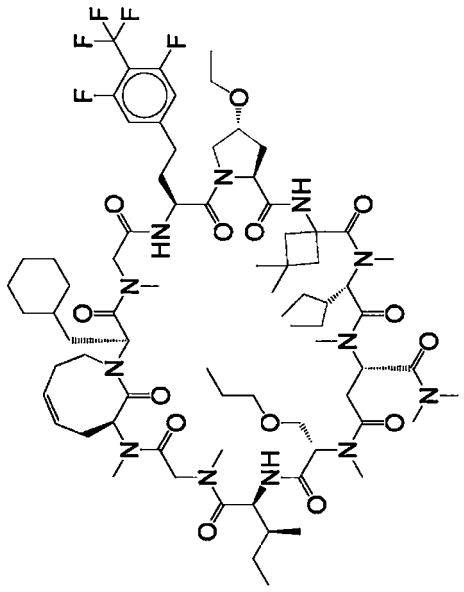
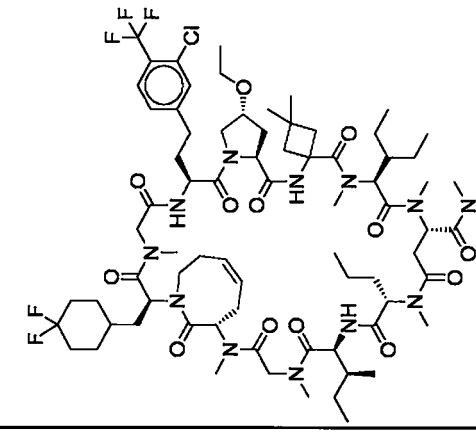
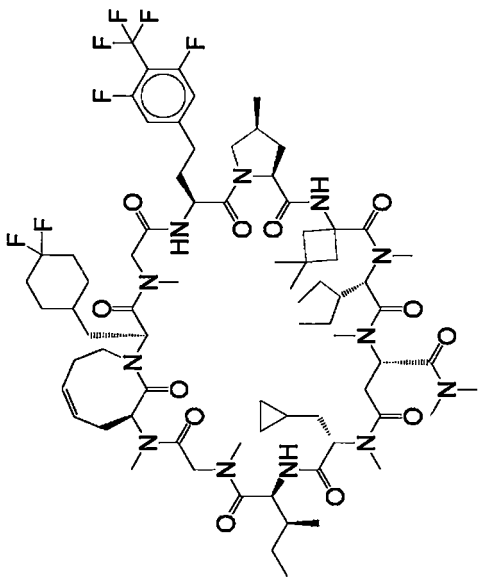
[3625]

	
PP2491	PP2493
	
PP2490	PP2492

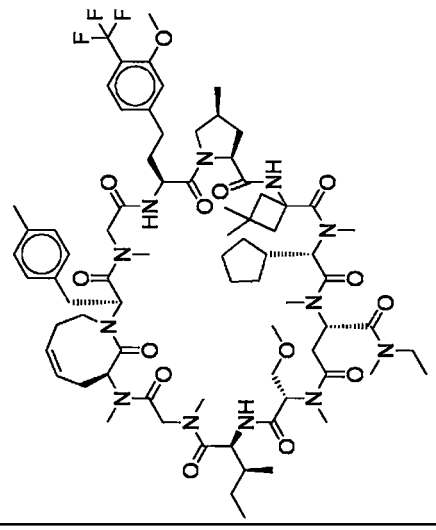
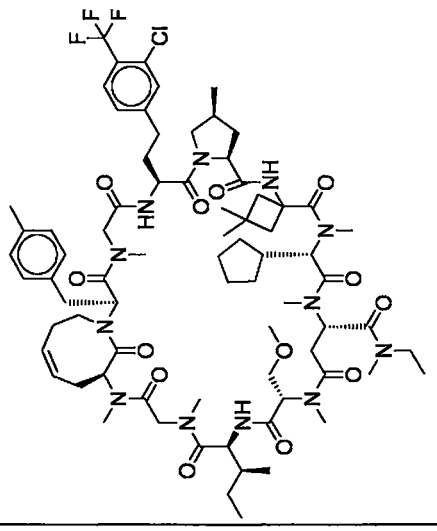
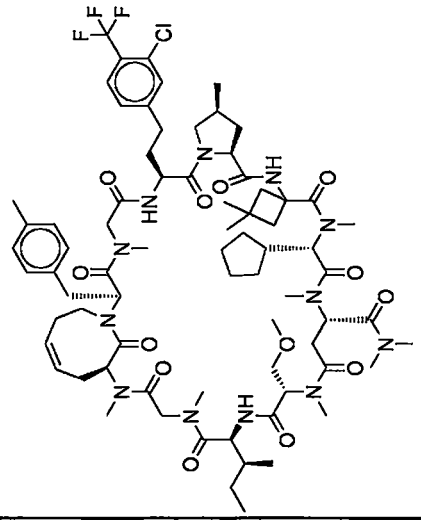
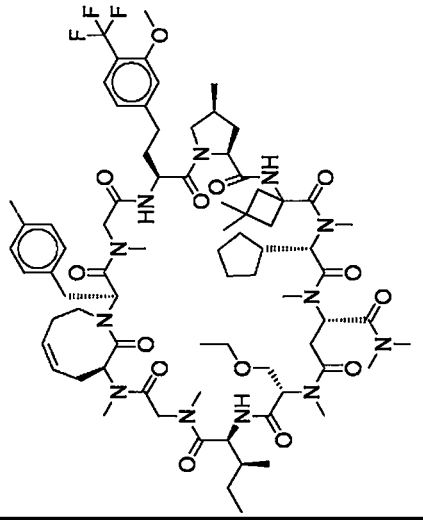
[3626]

	
PP2495	PP2497
	
PP2494	PP2496

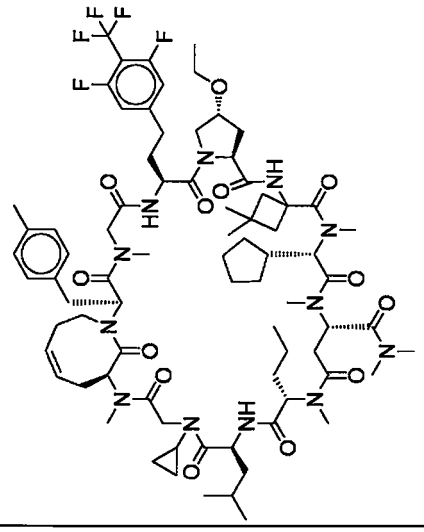
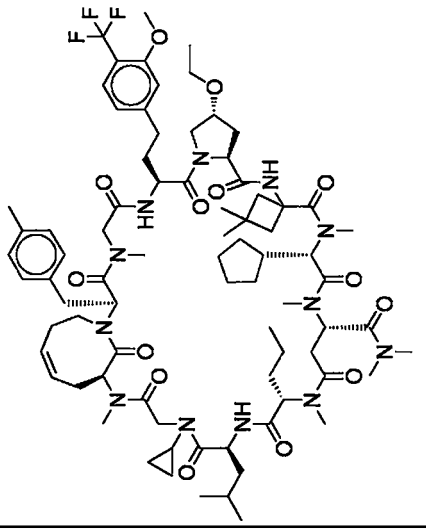
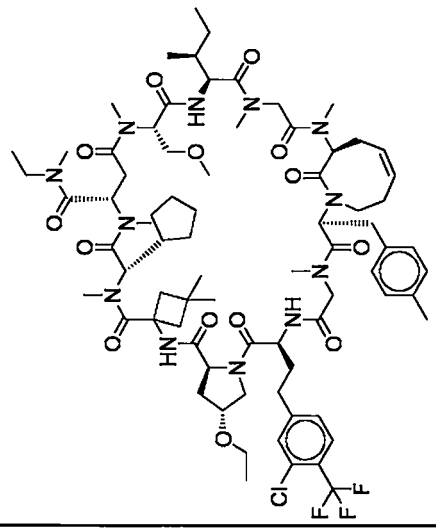
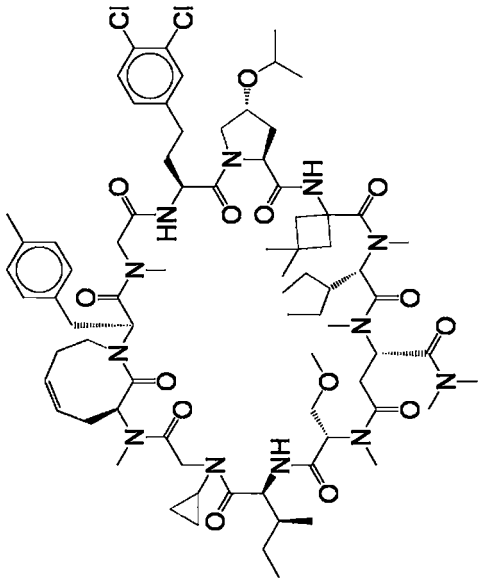
[3627]

	
PP2499	PP2501
	
PP2498	PP2500

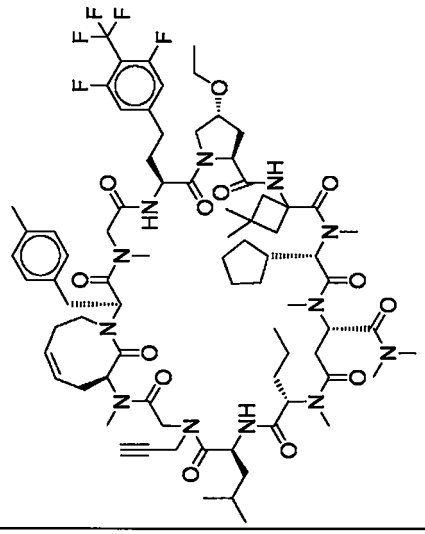
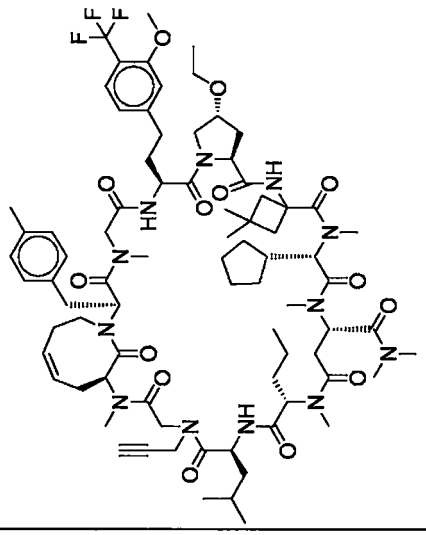
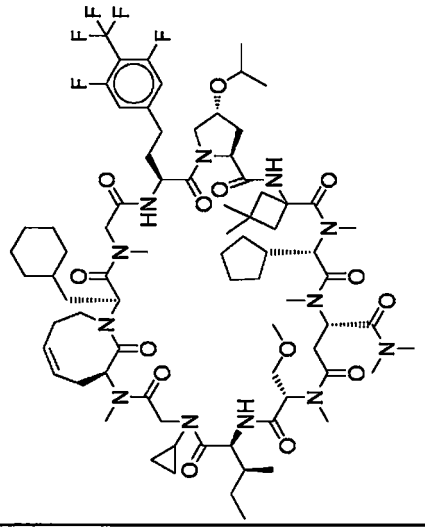
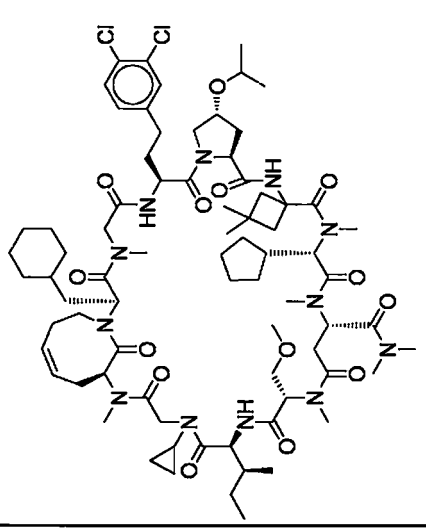
[3628]

	
PP2504	PP2506
	
PP2502	PP2505

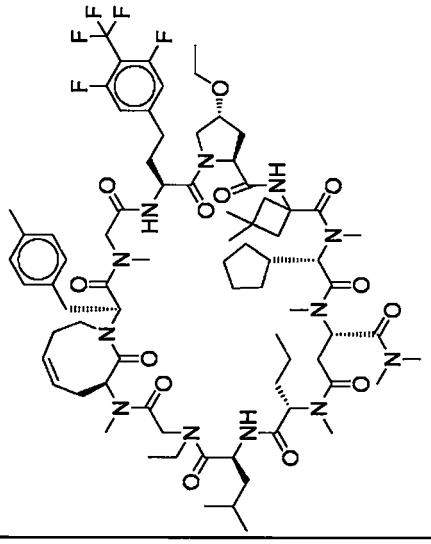
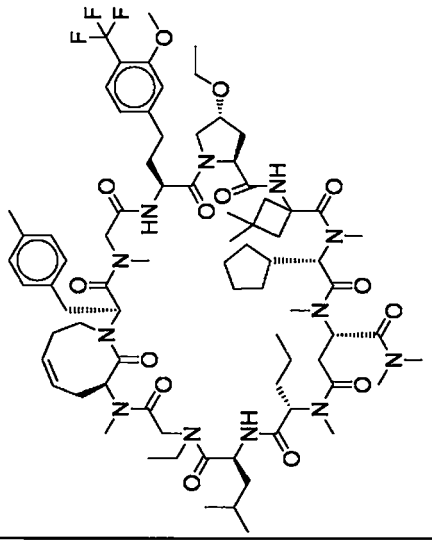
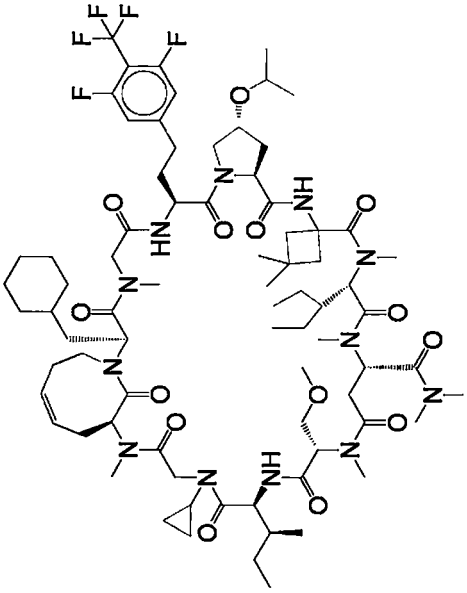
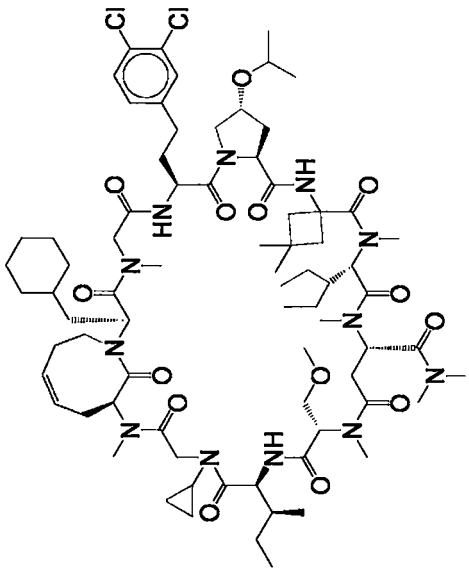
[3629]

	
PP2508	PP2510
	
PP2507	PP2509

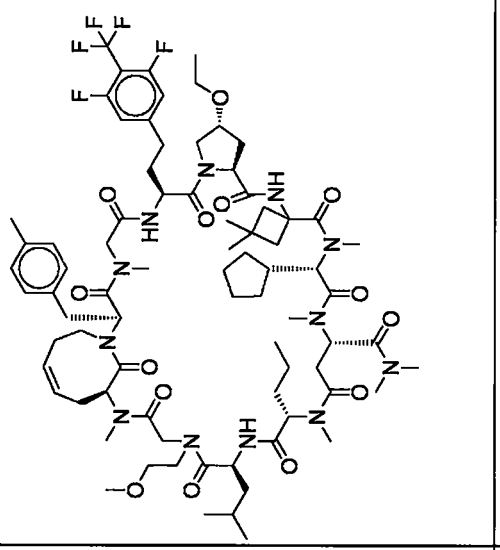
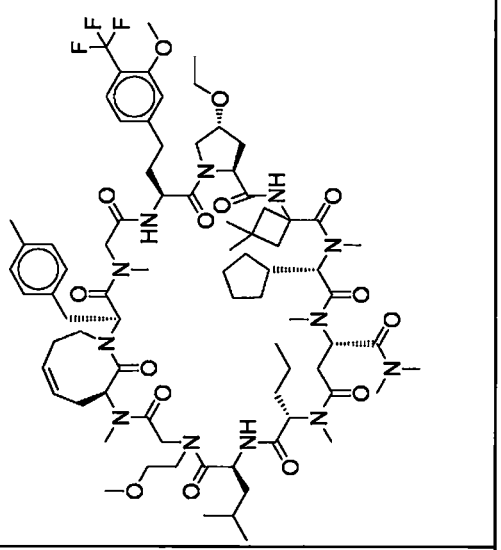
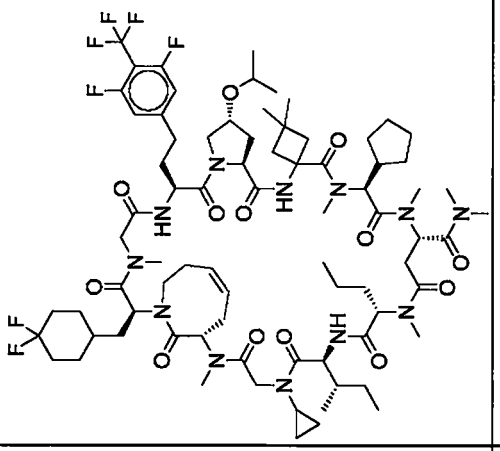
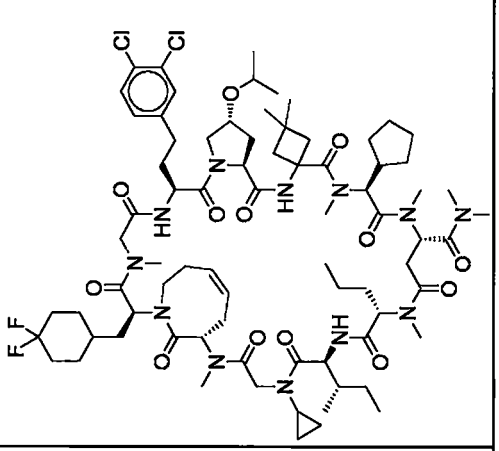
[3630]

 PP251 2	 PP251 4
 PP251 1	 PP251 3

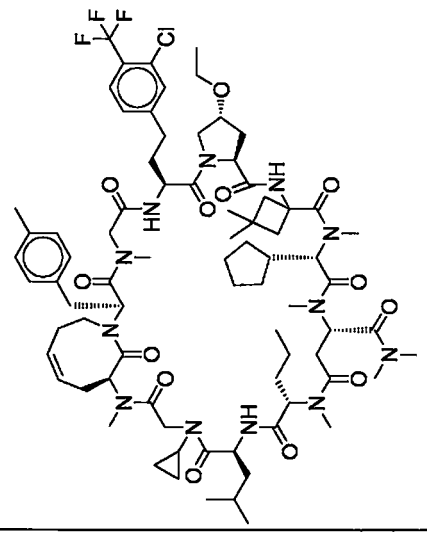
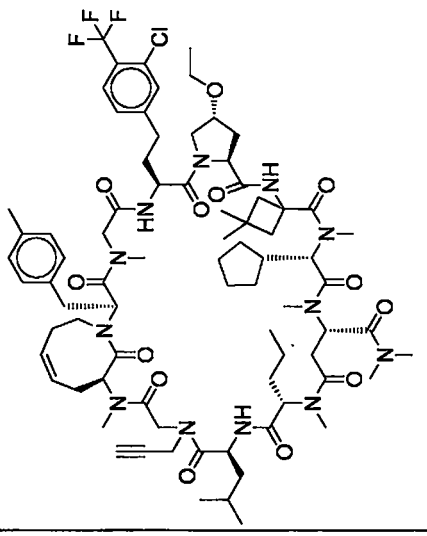
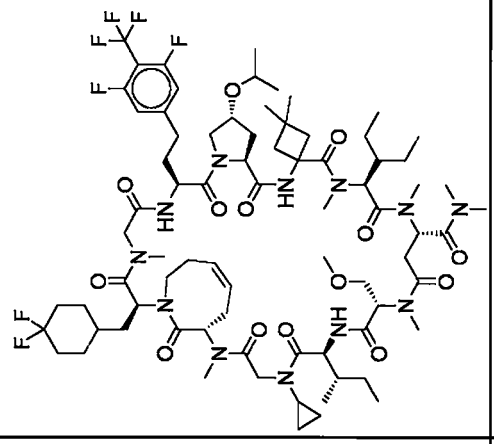
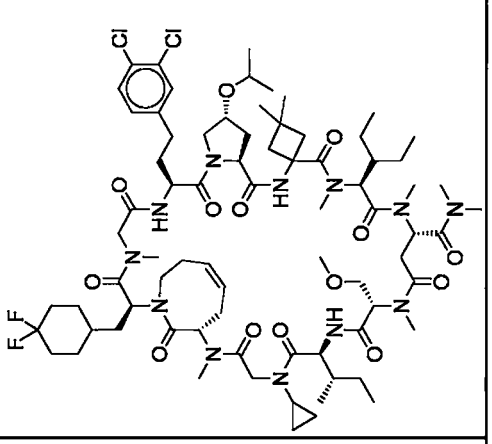
[3631]

	
PP251 6	PP251 8
	
PP251 5	PP251 7

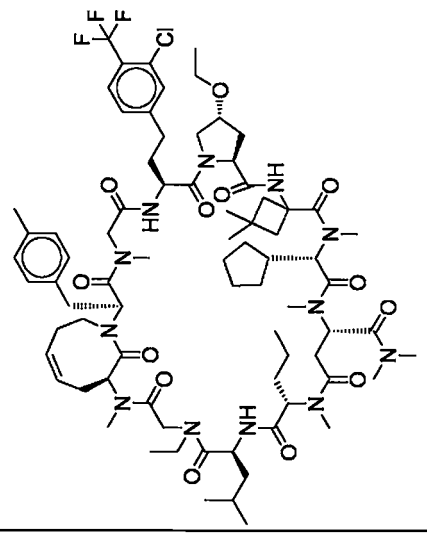
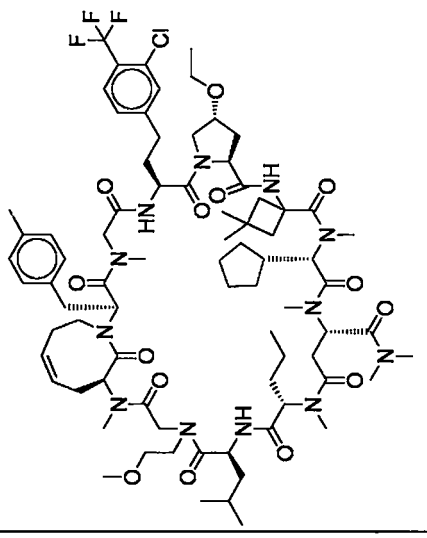
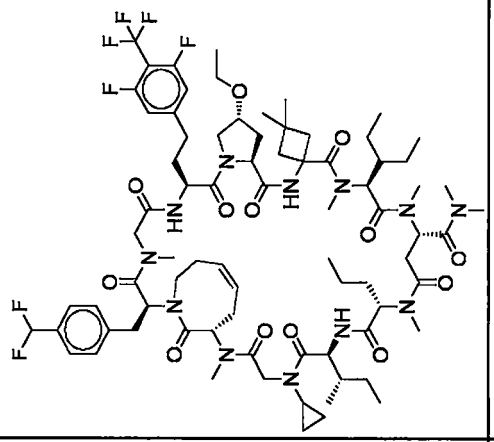
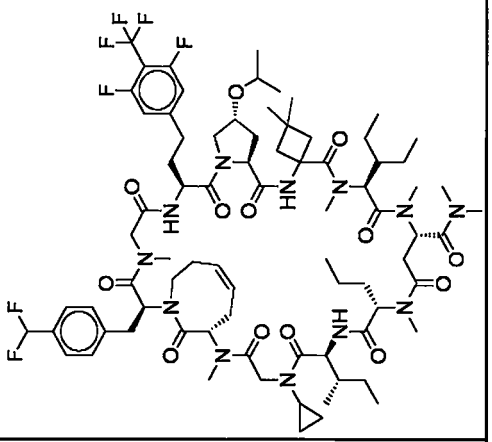
[3632]

	
PP2520	PP2522
	
PP2519	PP2521

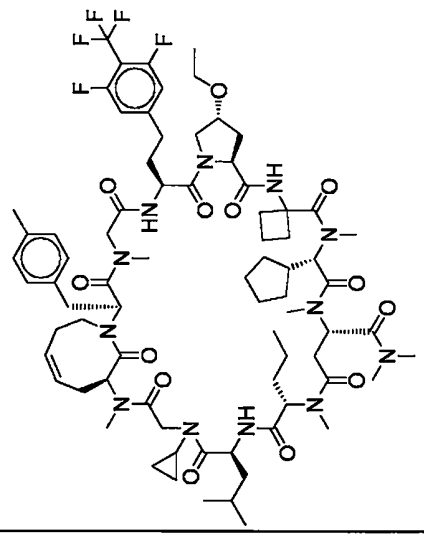
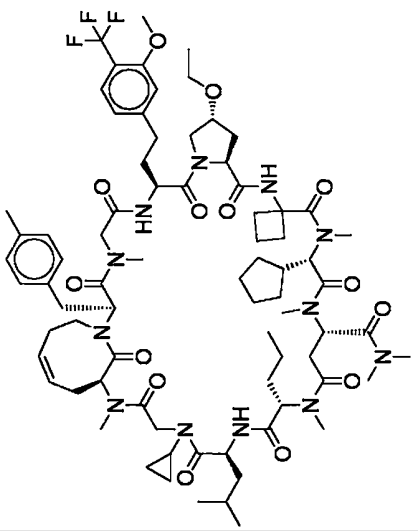
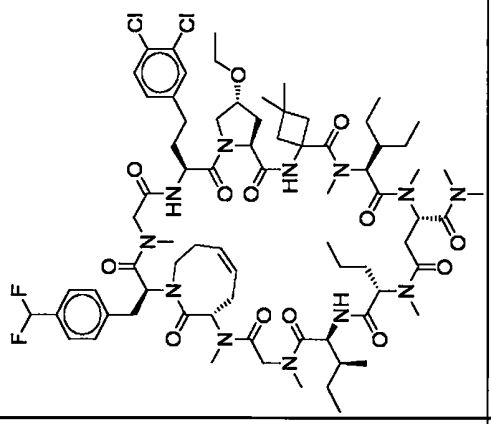
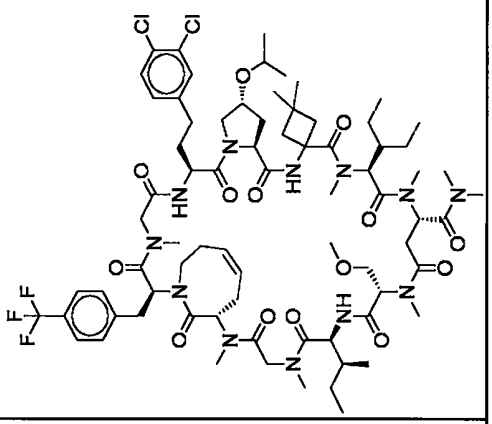
[3633]

	
PP252 4	PP252 6
	
PP252 3	PP252 5

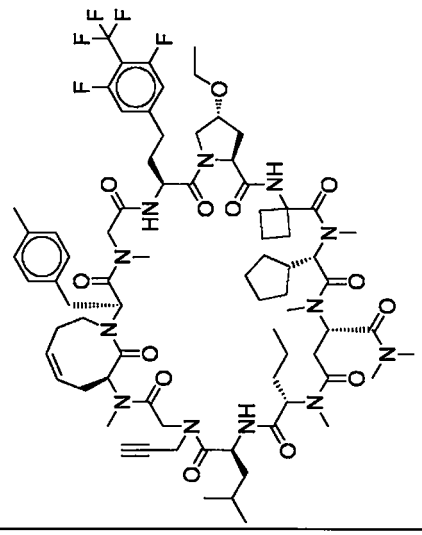
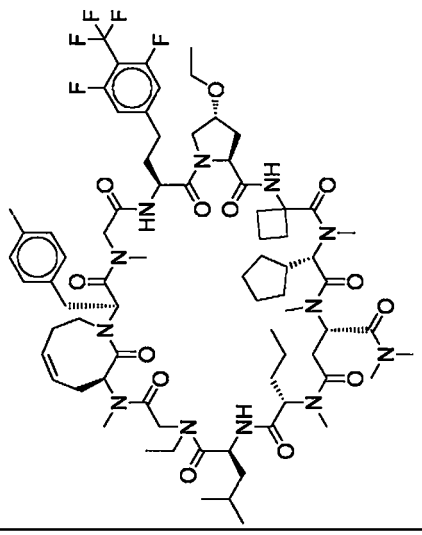
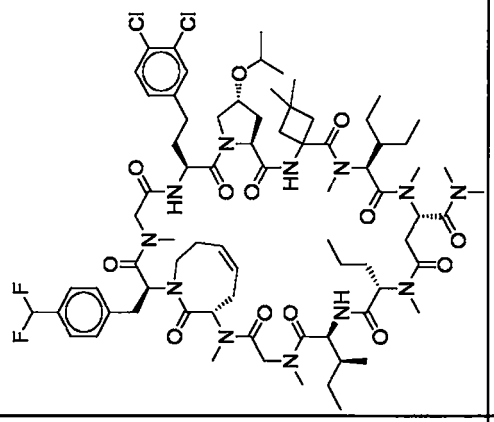
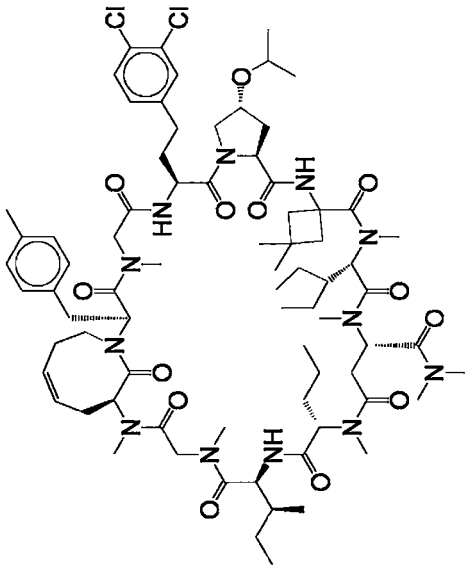
[3634]

	
PP2528	PP2530
	
PP2527	PP2529

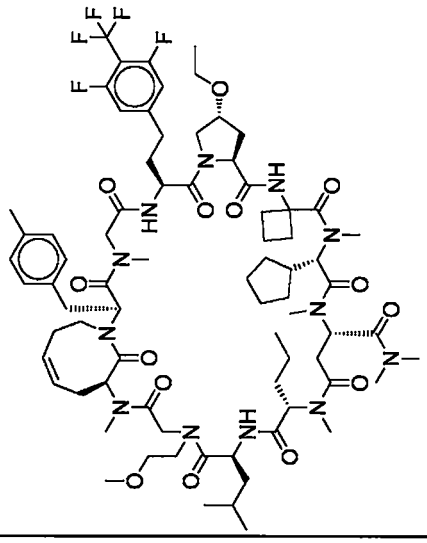
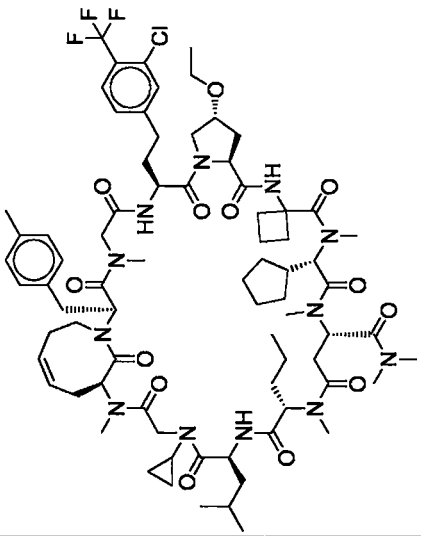
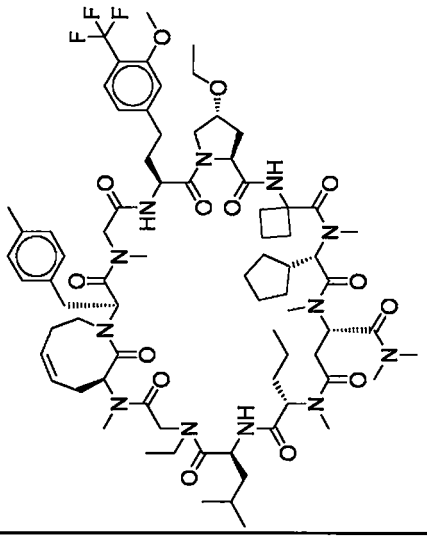
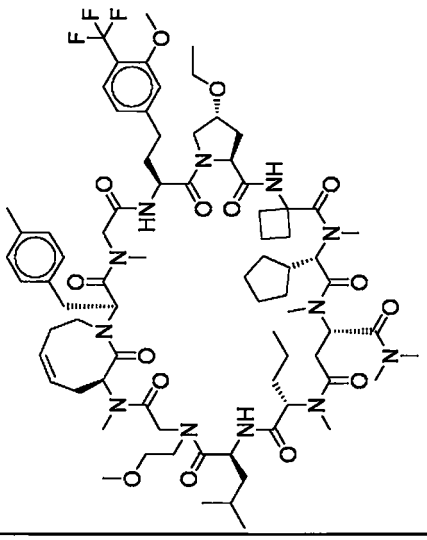
[3635]

 PP2532	 PP2534
 PP2531	 PP2533

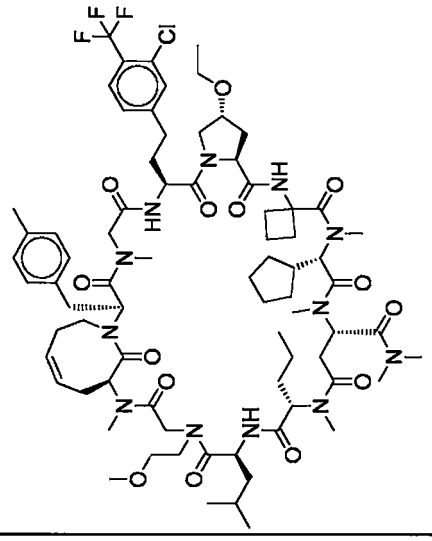
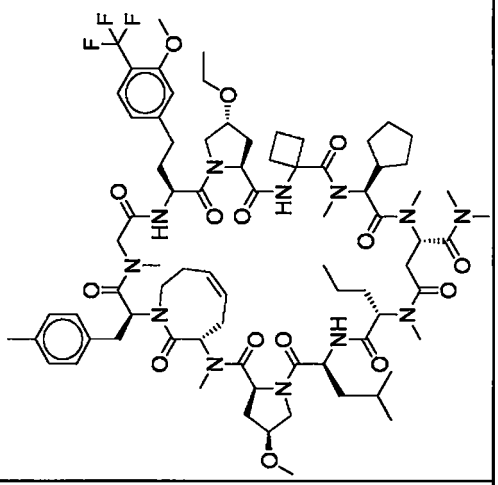
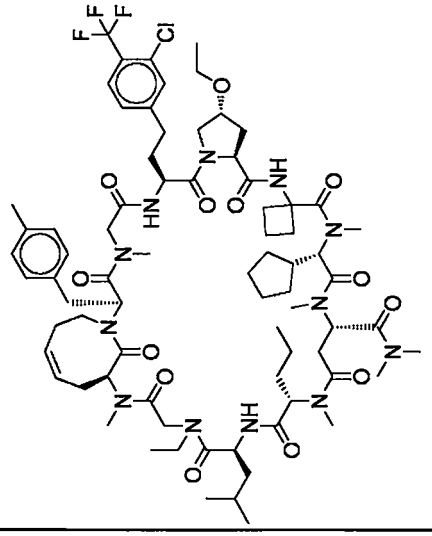
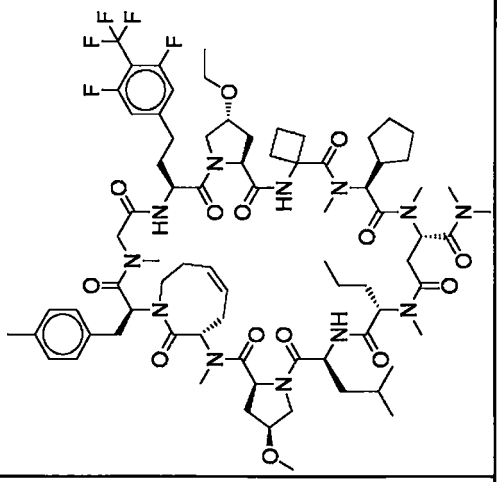
[3636]

 PP2536	 PP2539
 PP2535	 PP2537

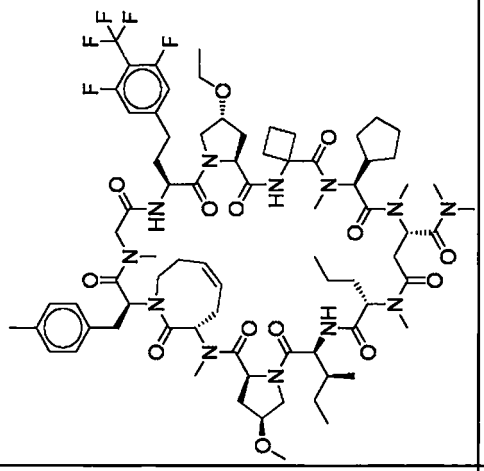
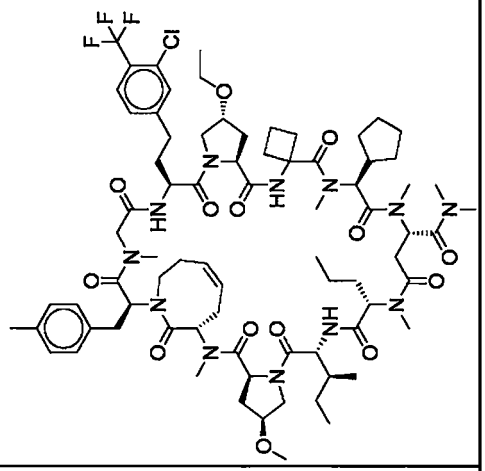
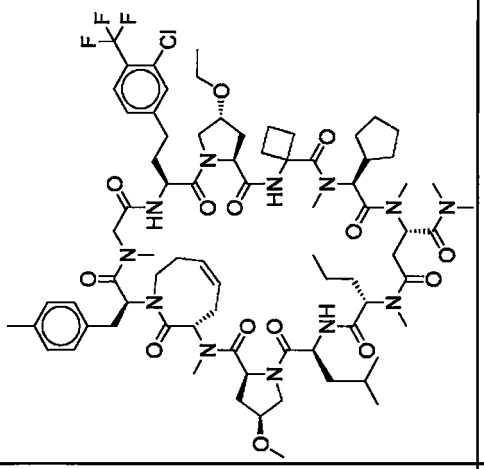
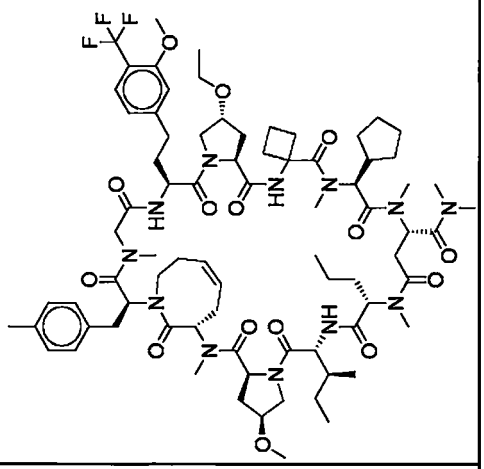
[3637]

	
PP254 1	PP254 3
	
PP254 0	PP254 2

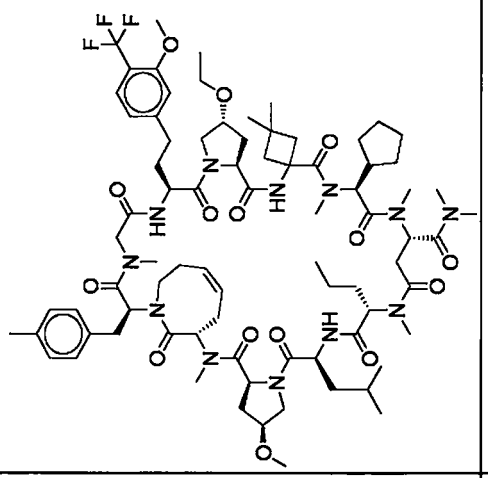
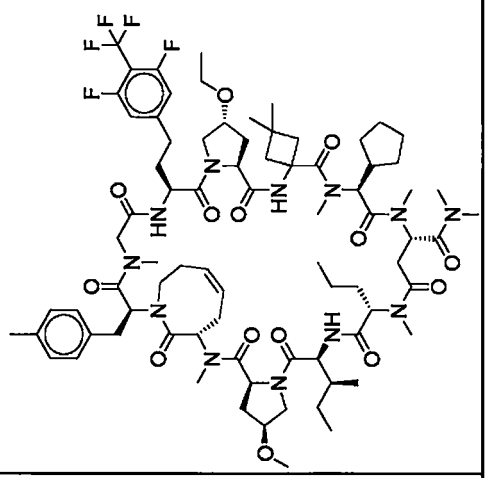
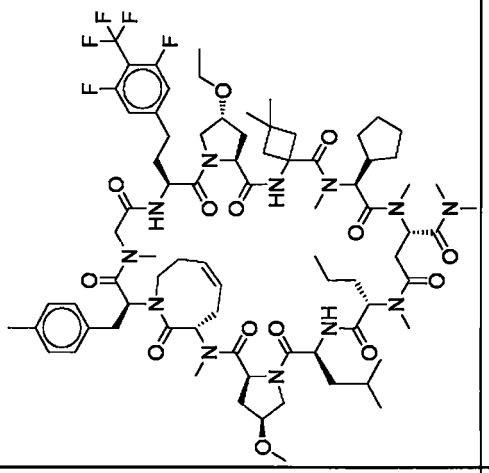
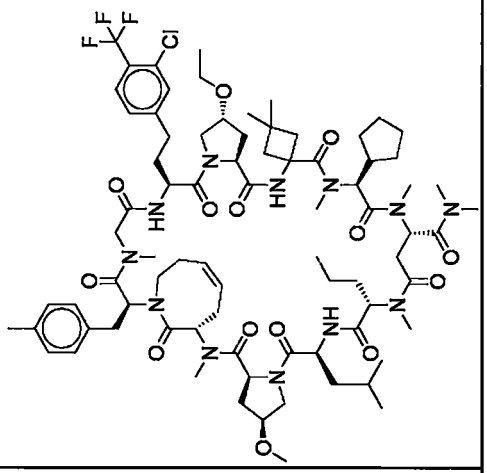
[3638]

	
PP254 6	PP254 8
	
PP254 5	PP254 7

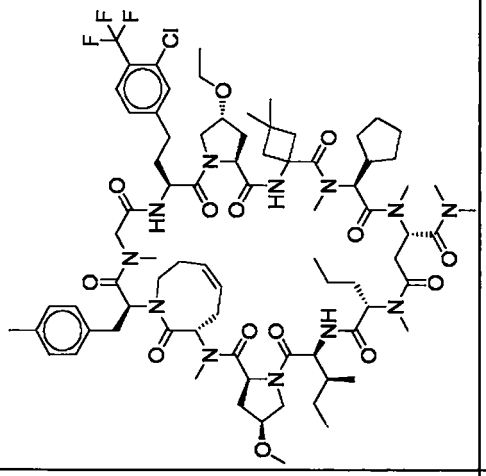
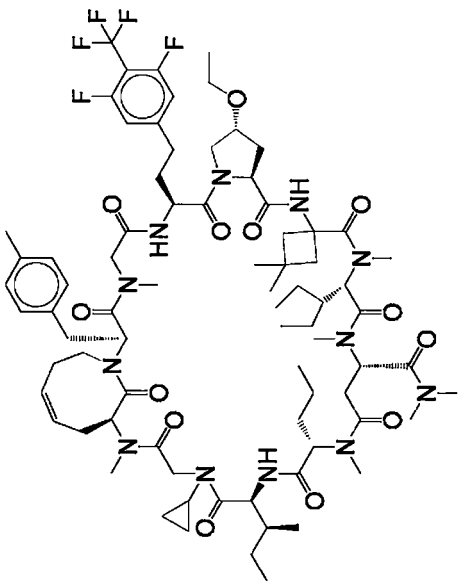
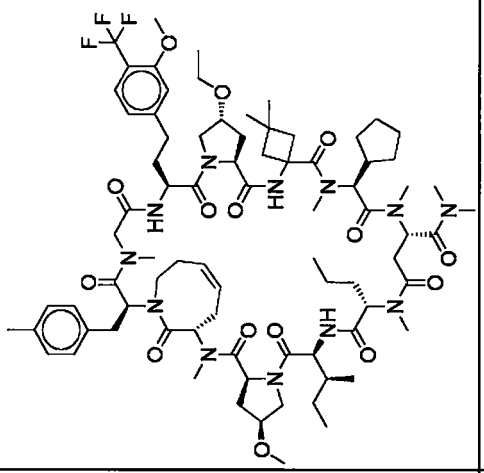
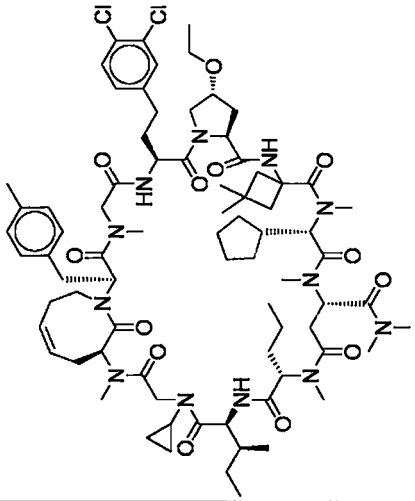
[3639]

	
PP2550	PP2552
	
PP2549	PP2551

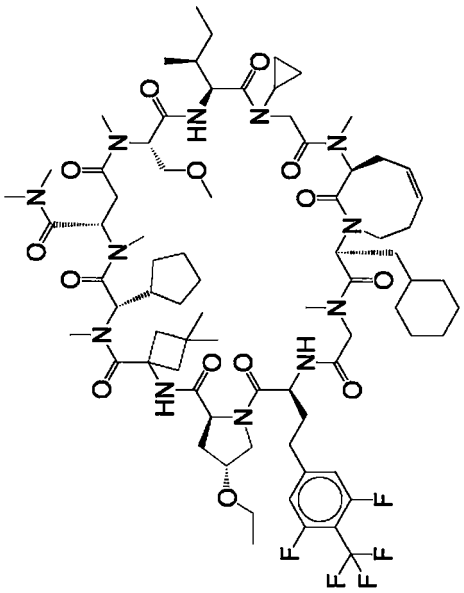
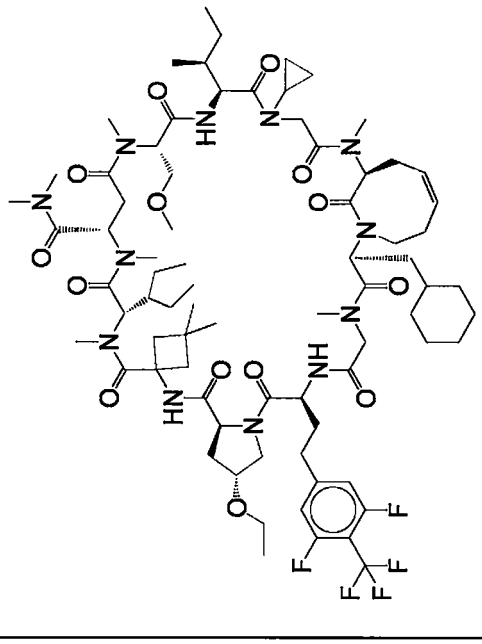
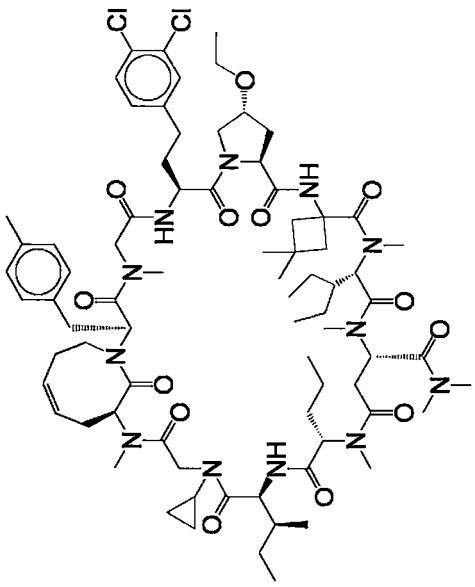
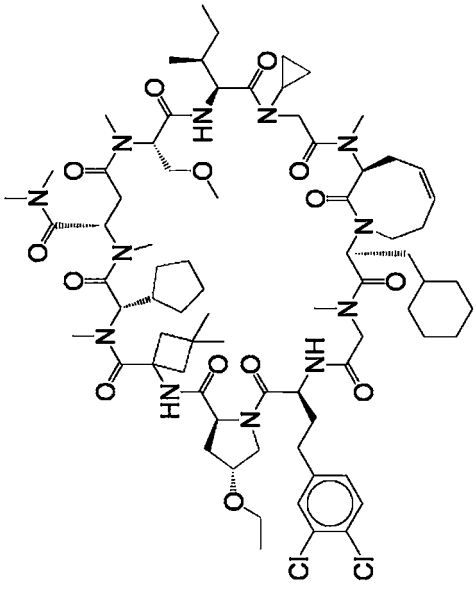
[3640]

	
PP255 4	PP255 6
	
PP255 3	PP255 5

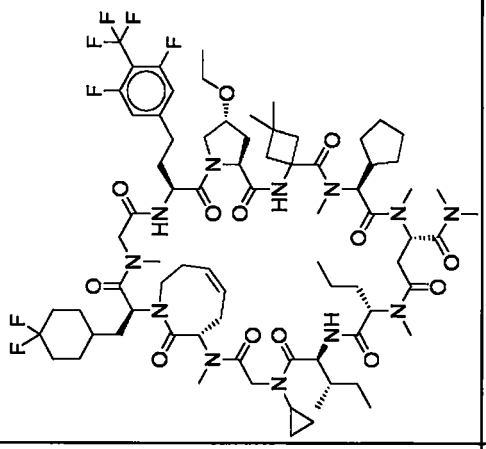
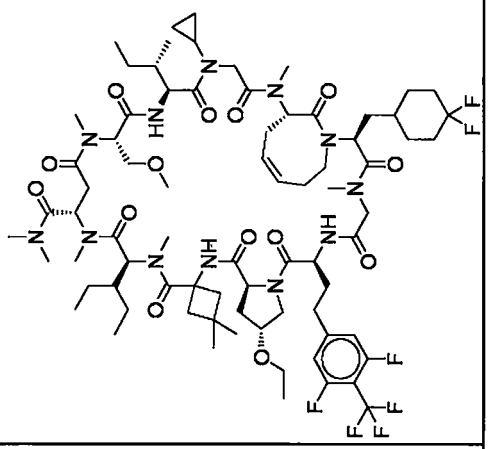
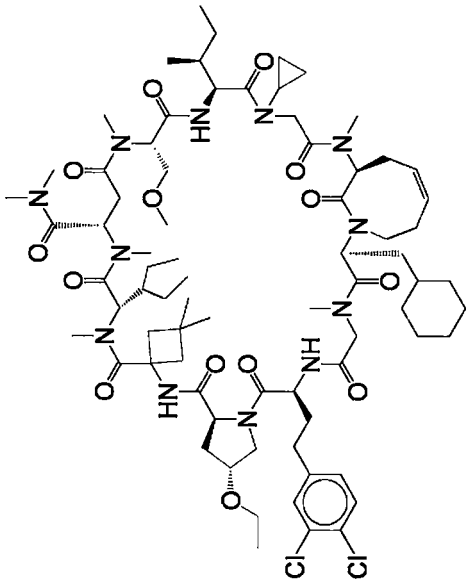
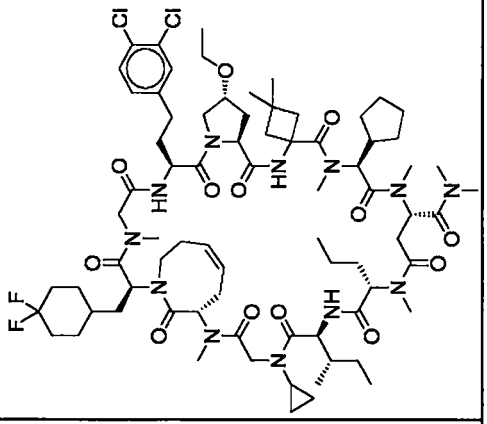
[3641]

	
PP2558	PP2560
	
PP2557	PP2559

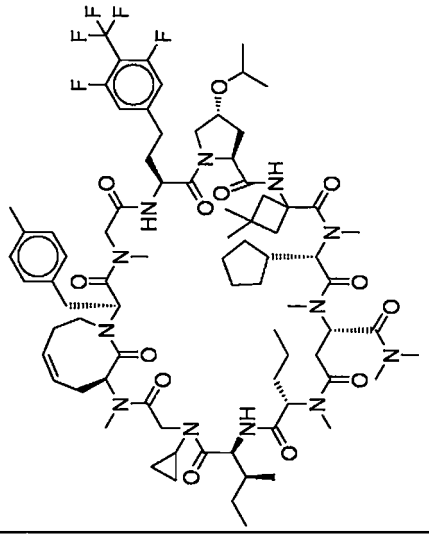
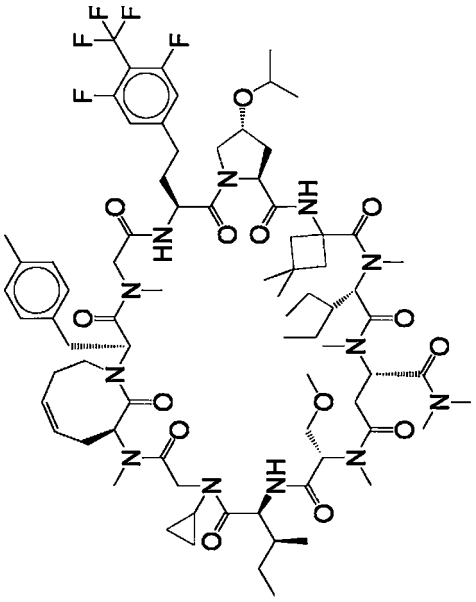
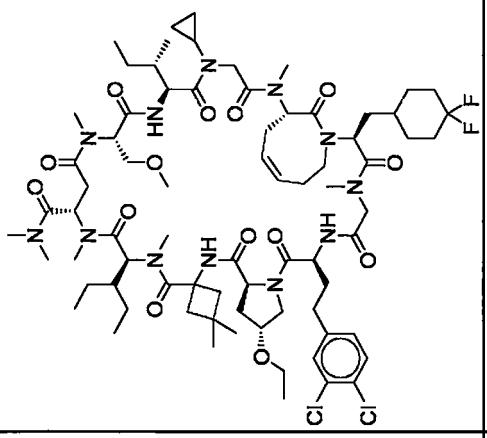
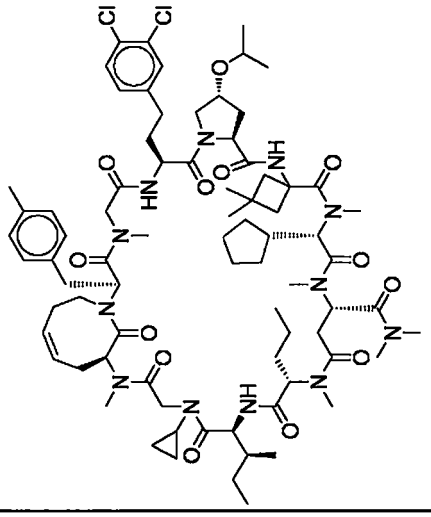
[3642]

	
PP256 2	PP256 4
	
PP256 1	PP256 3

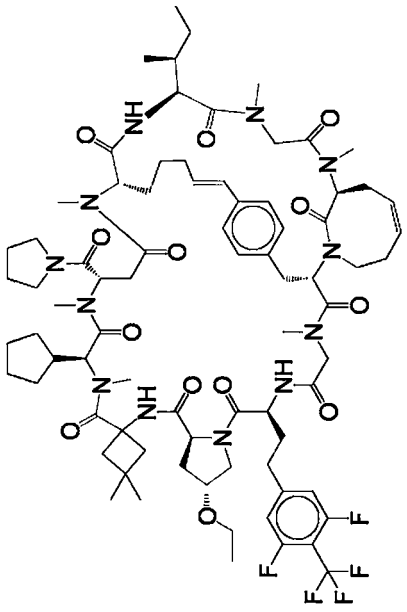
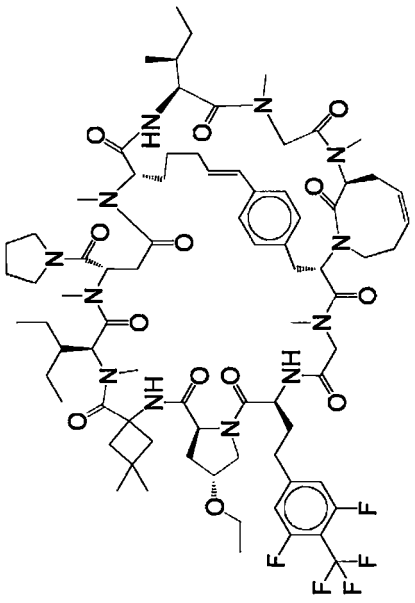
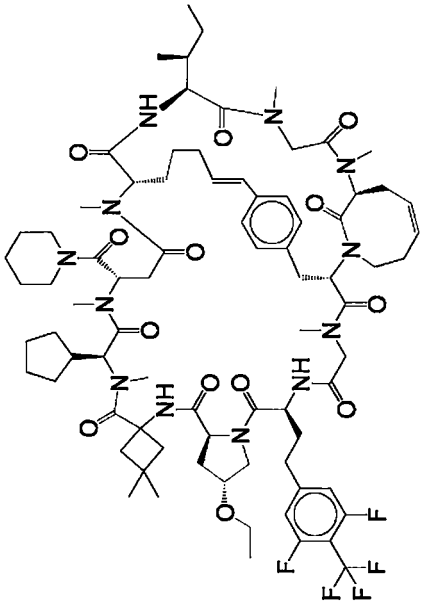
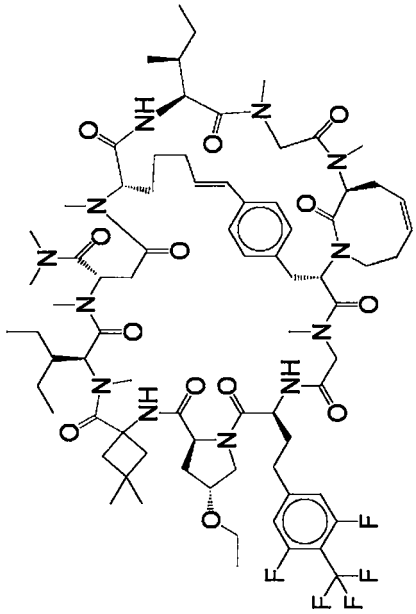
[3643]

	
PP256 6	PP256 8
	
PP256 5	PP256 7

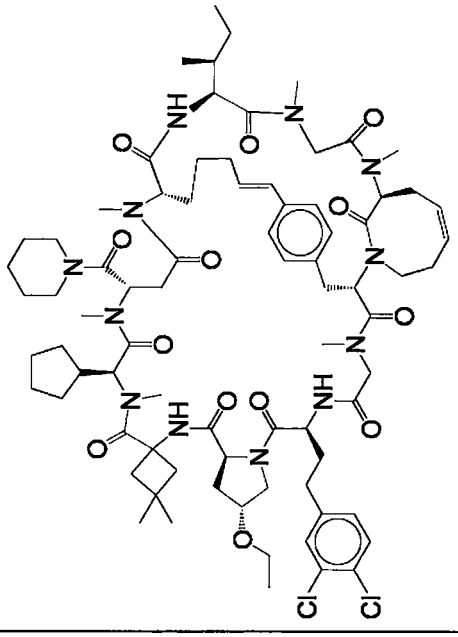
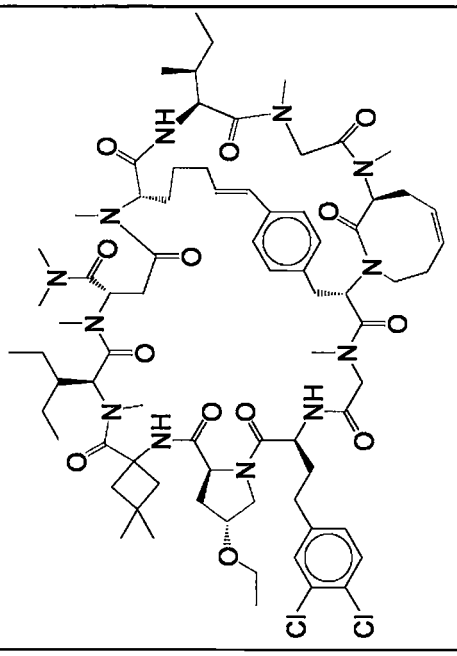
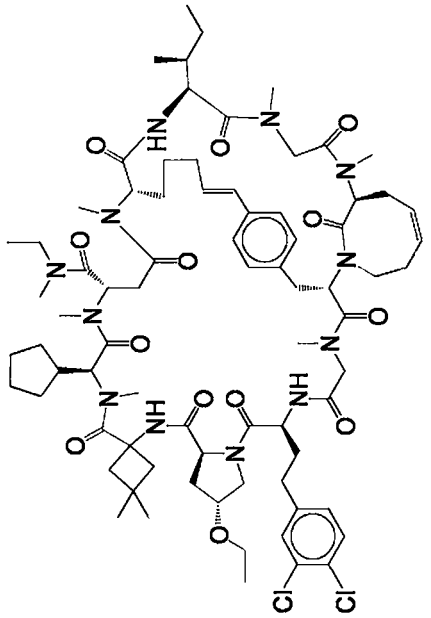
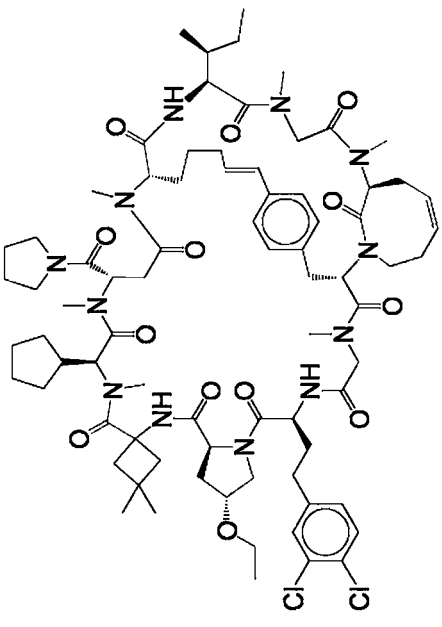
[3644]

 PP2570	 PP2572
 PP2569	 PP2571

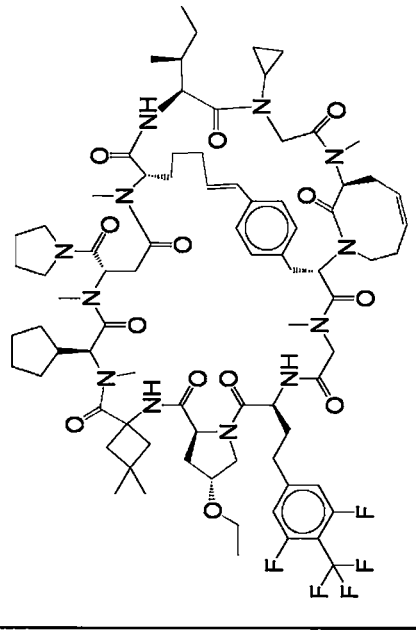
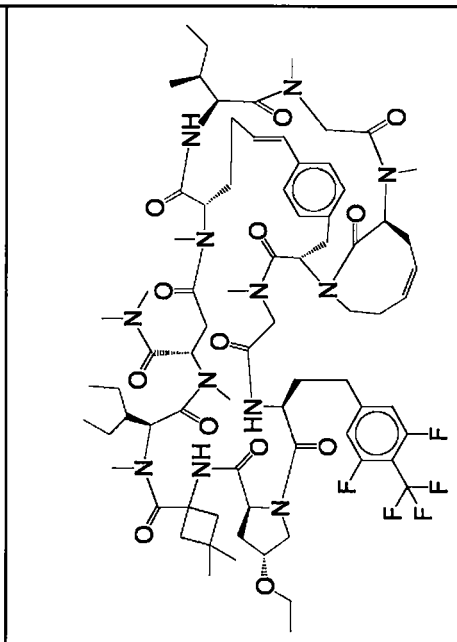
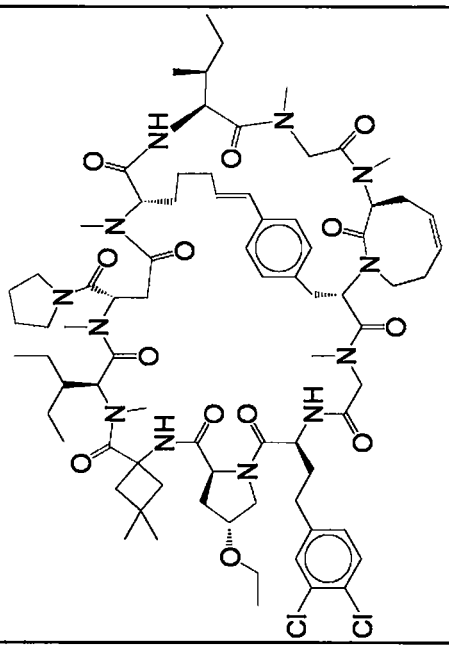
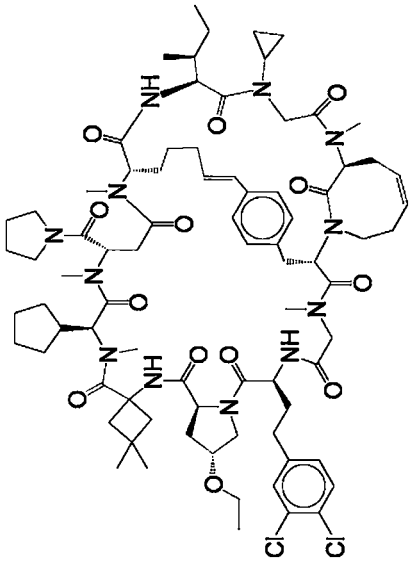
[3645]

	
PP257 4	PP257 6
	
PP257 3	PP257 5

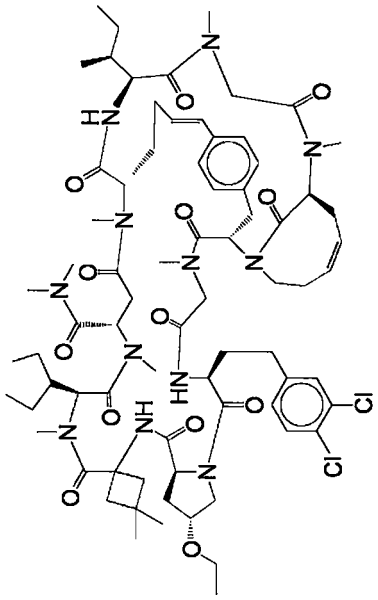
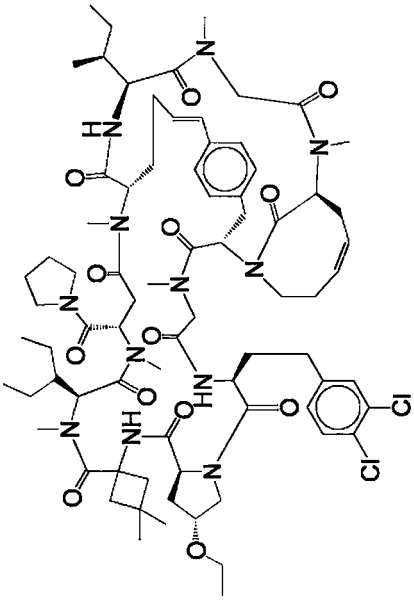
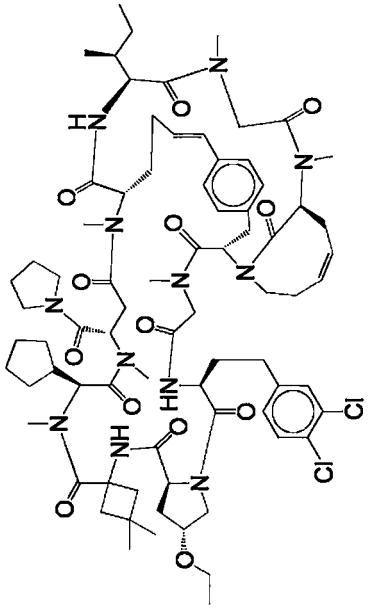
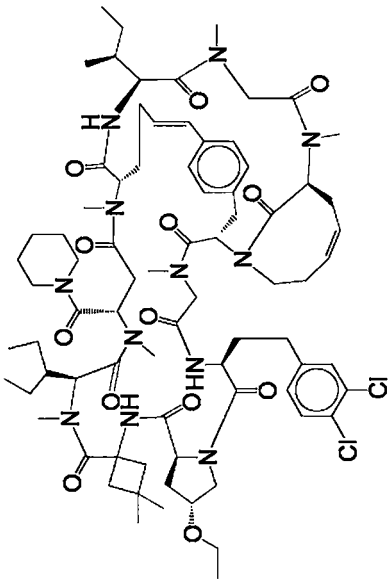
[3646]

	
PP2578	PP2580
	
PP2577	PP2579

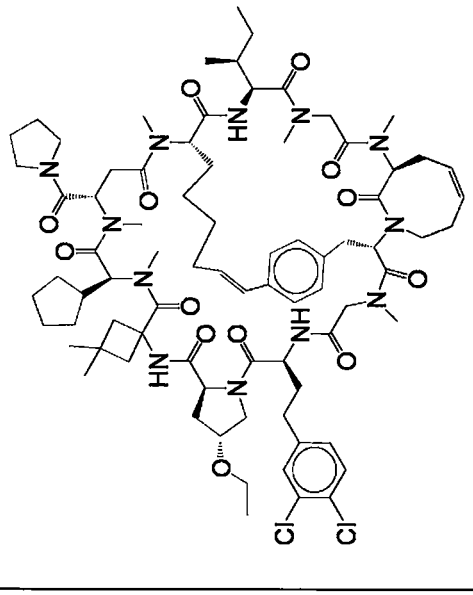
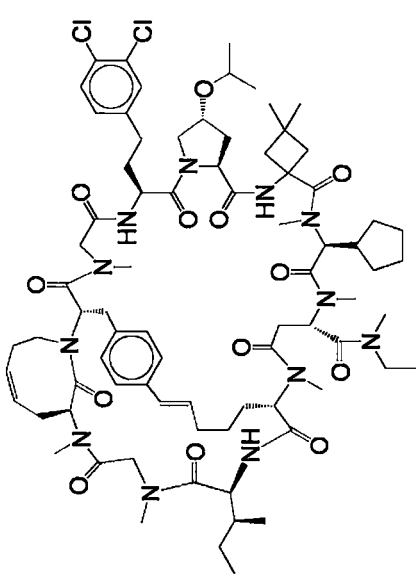
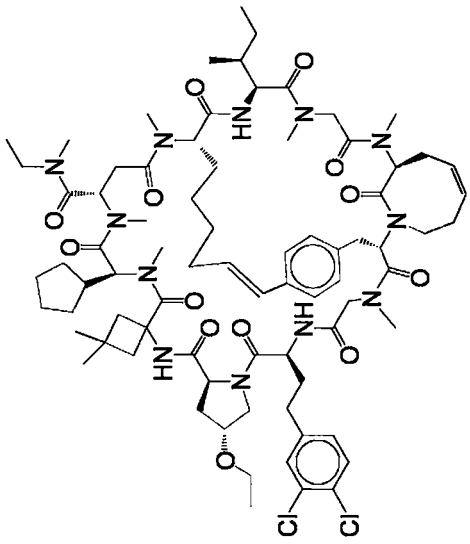
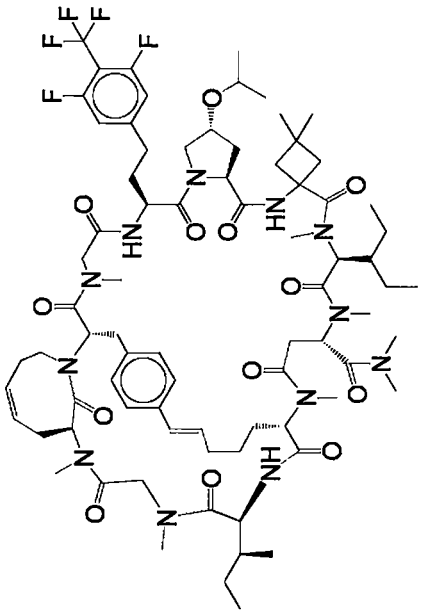
[3647]

	
PP258 3	PP258 6
	
PP258 1	PP258 5

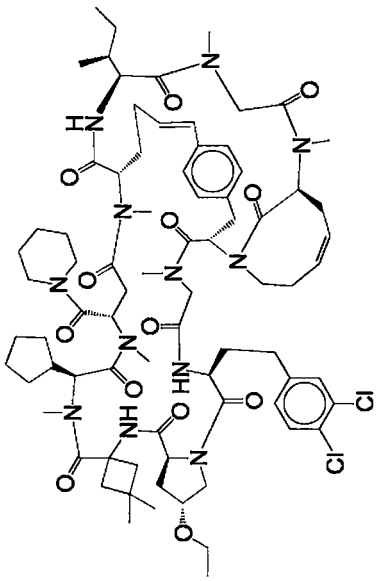
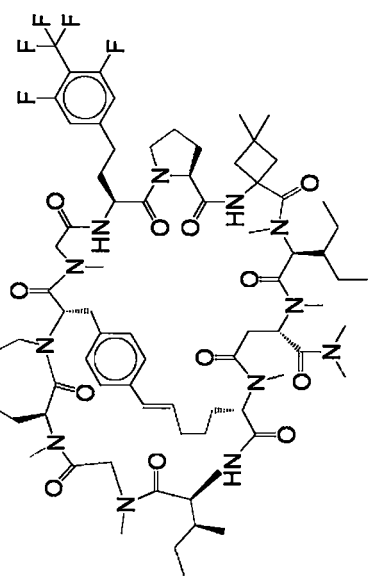
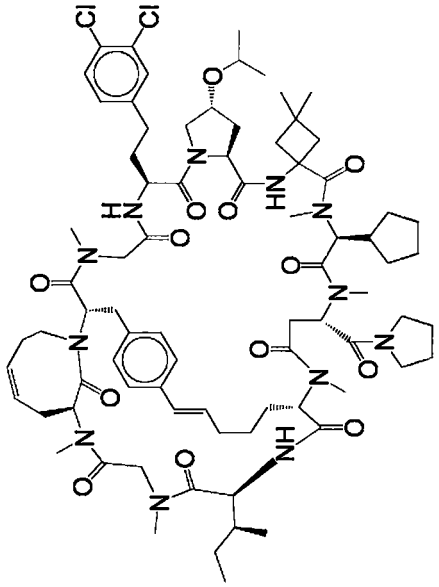
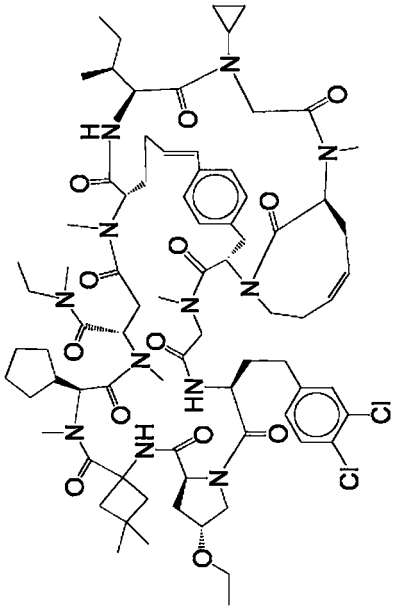
[3648]

	
PP2589	PP2591
	
PP2588	PP2590

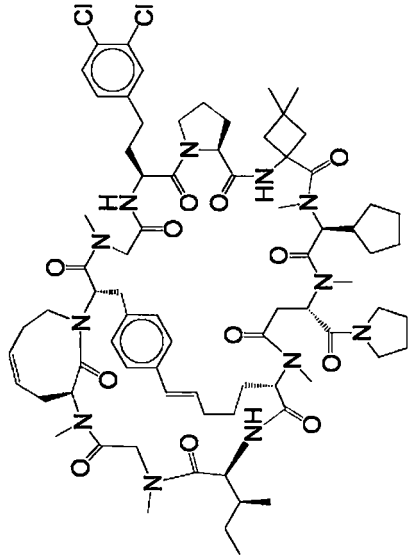
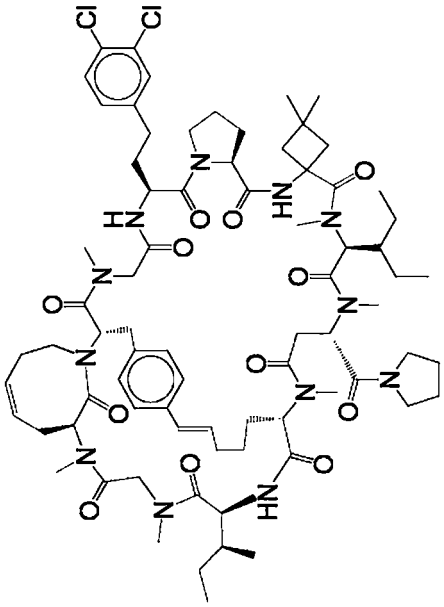
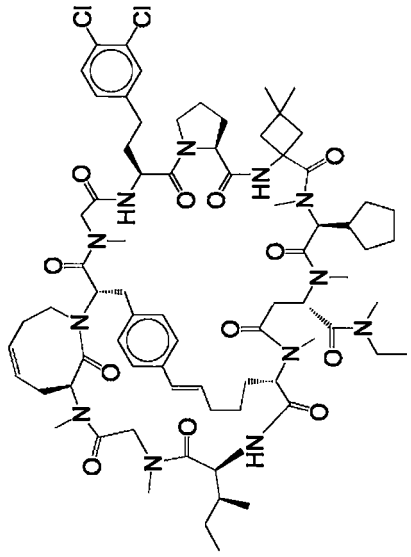
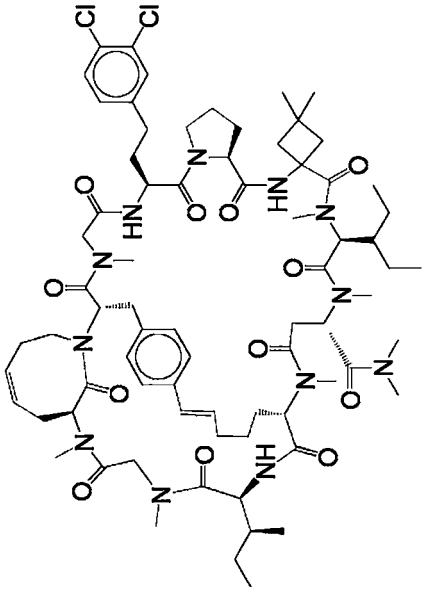
[3649]

	
PP2593	PP2595
	
PP2592	PP2594

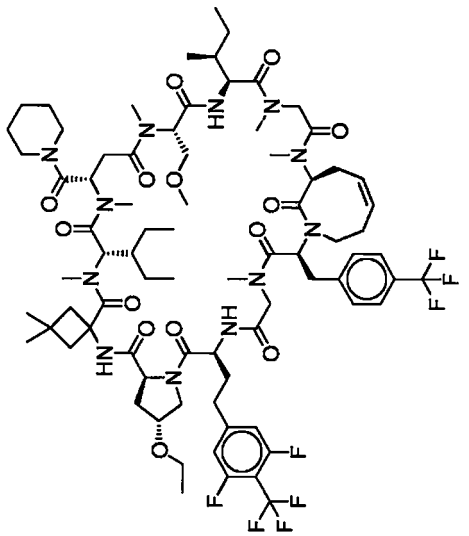
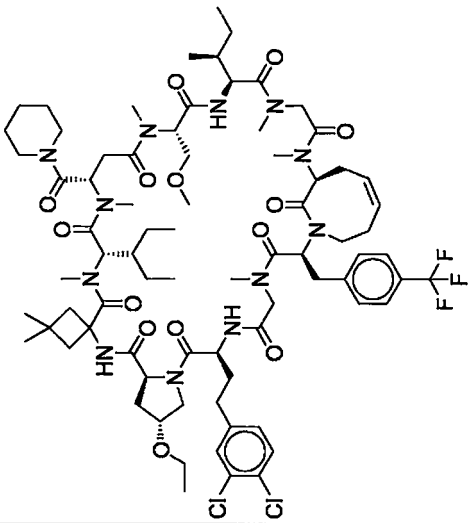
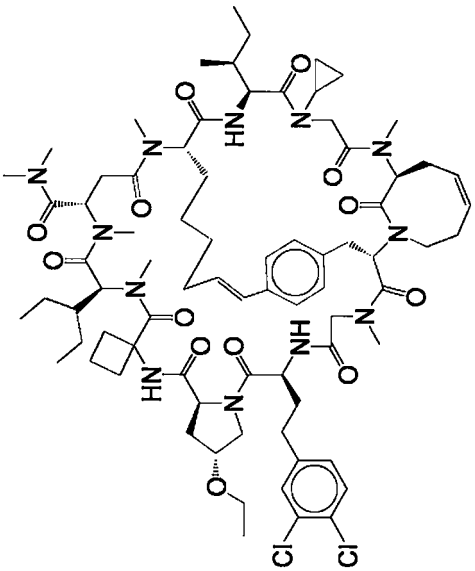
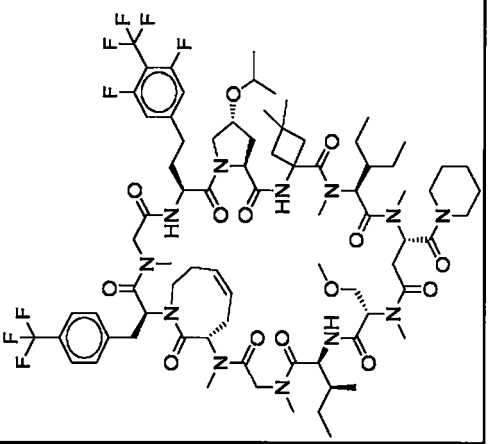
[3650]

	
PP2597	PP2600
	
PP2596	PP2598

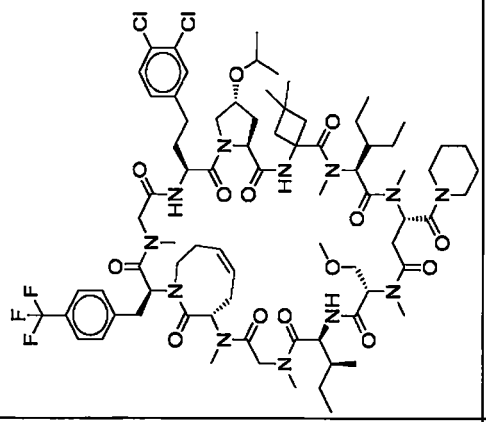
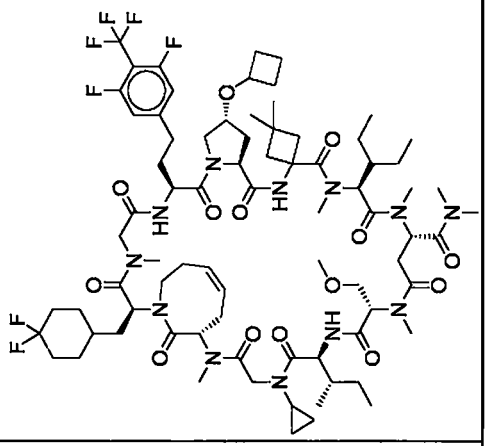
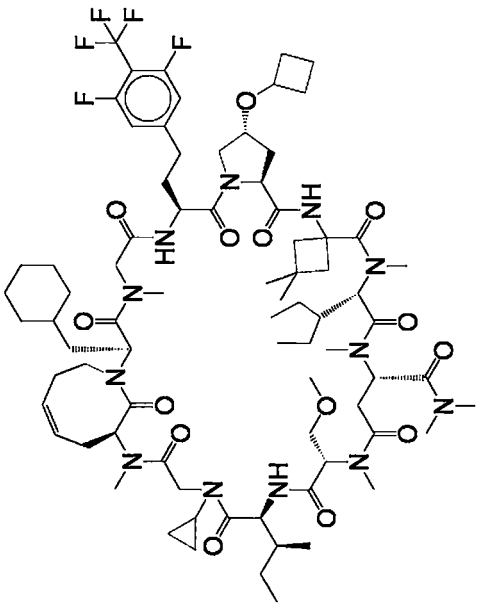
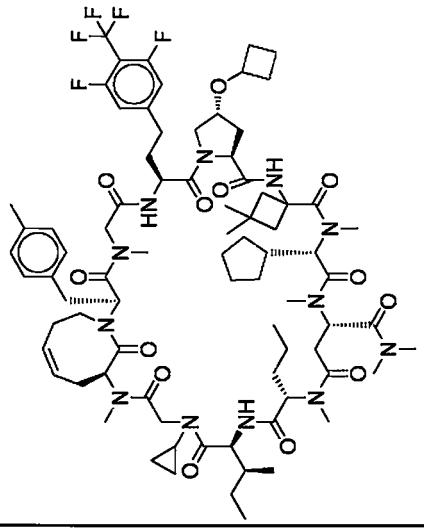
[3651]

	
PP2602	PP2604
	
PP2601	PP2603

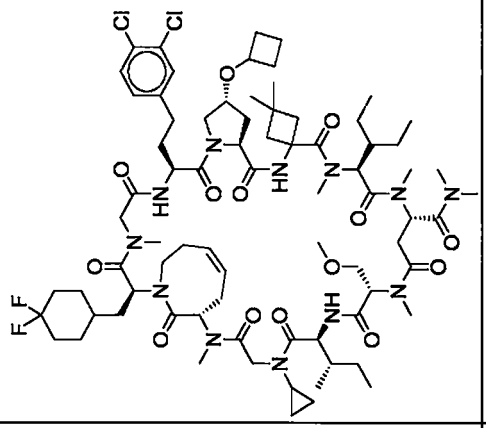
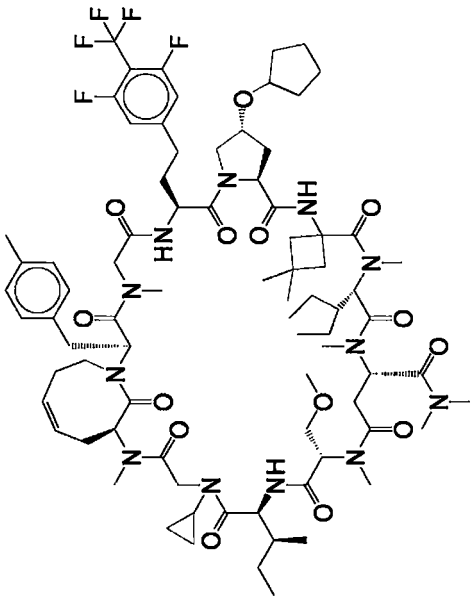
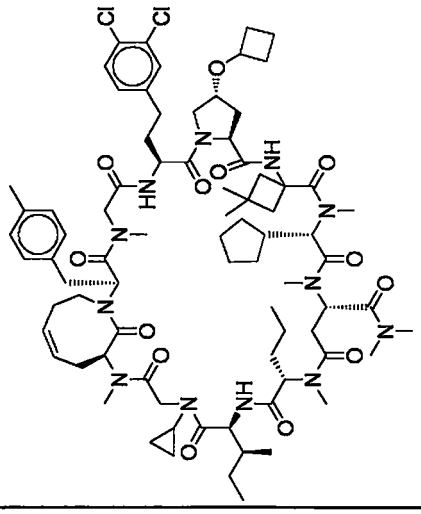
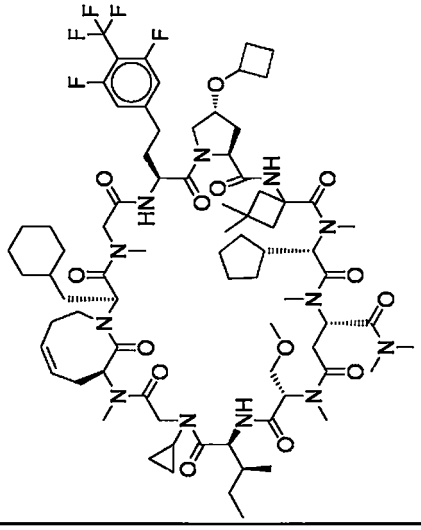
[3652]

	
PP2606	PP2610
	
PP2605	PP2608

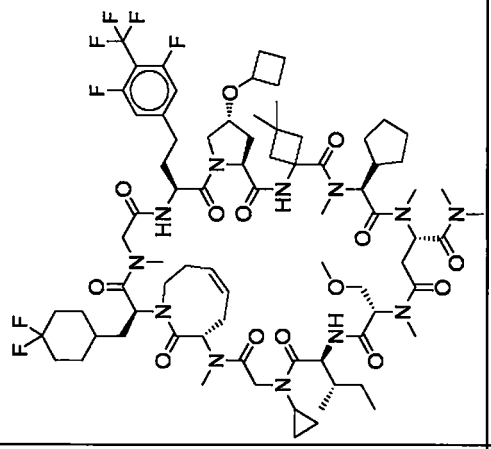
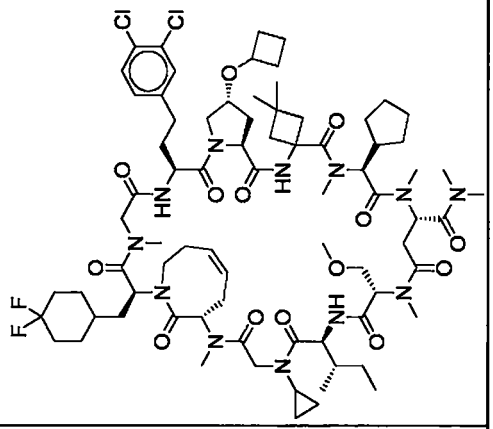
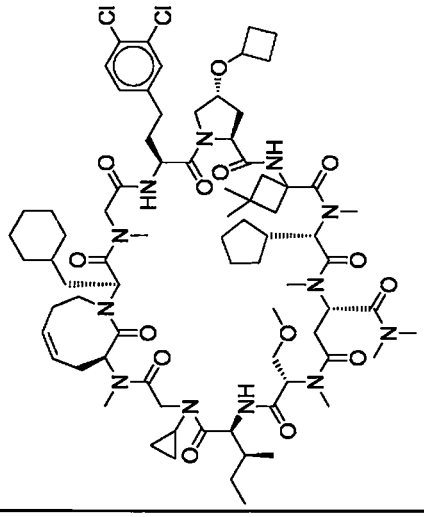
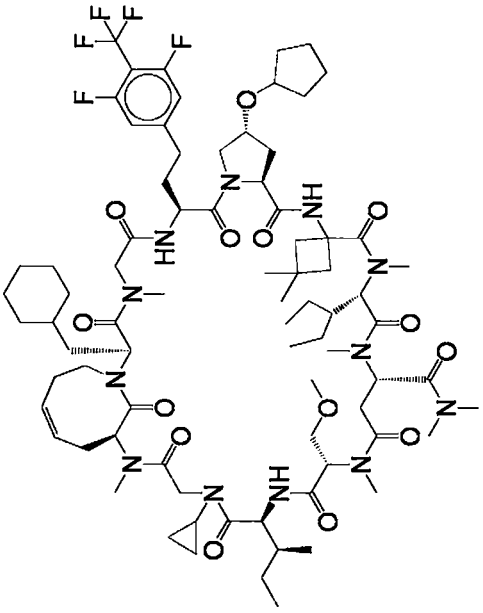
[3653]

	
PP2612	PP2615
	
PP2611	PP2614

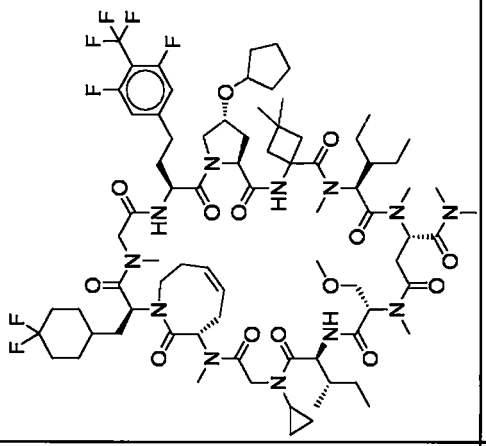
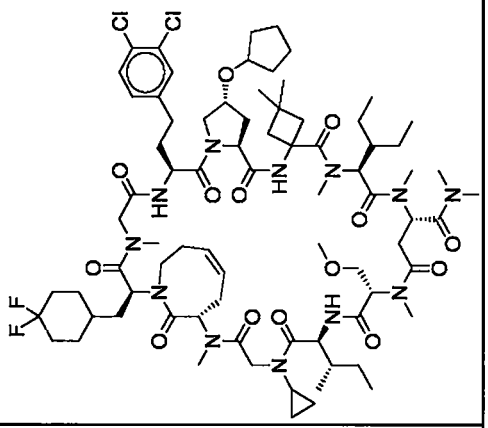
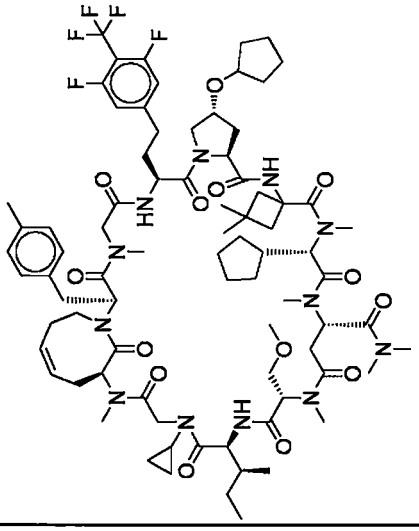
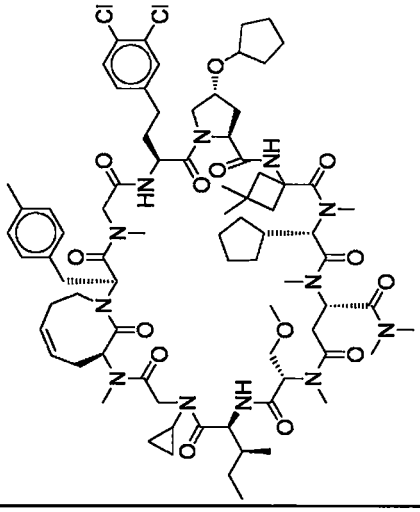
[3654]

	
PP2617	PP2619
	
PP2616	PP2618

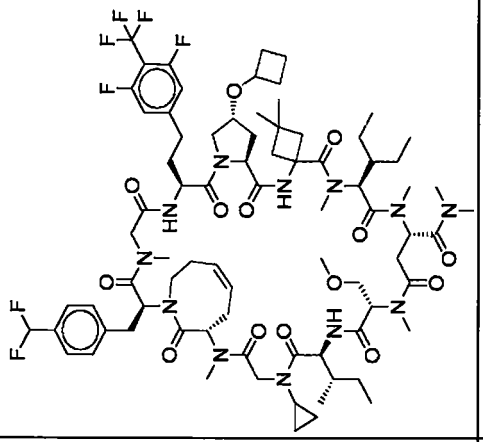
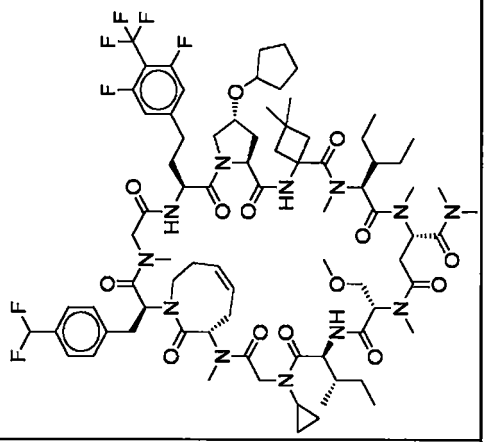
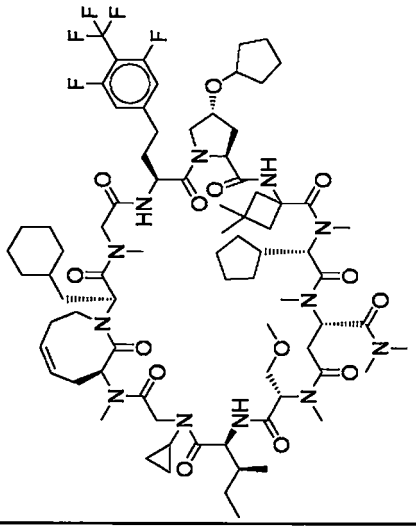
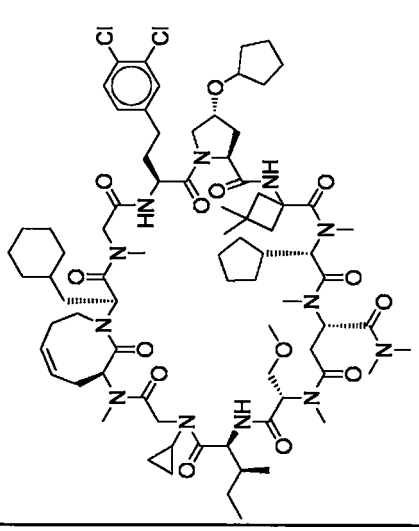
[3655]

	
PP2622	PP2624
	
PP2620	PP2623

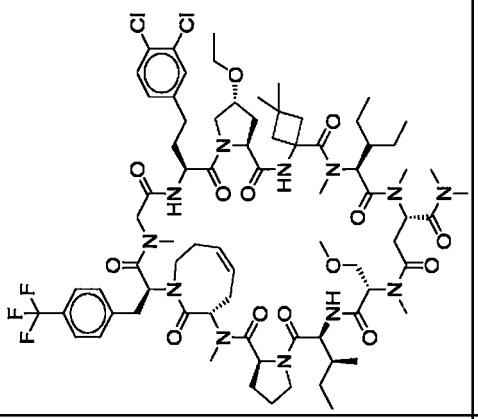
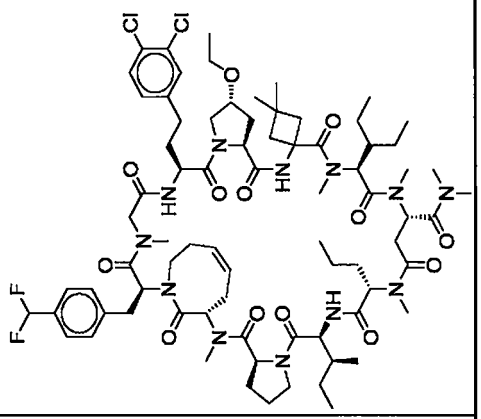
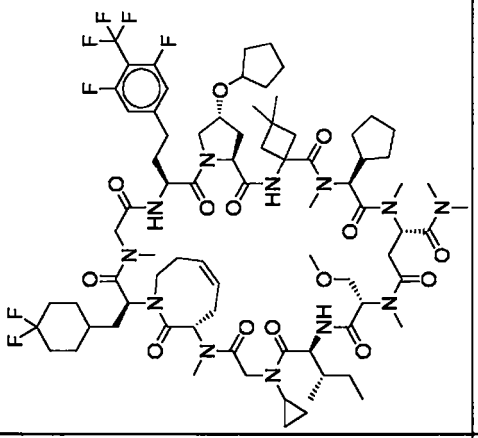
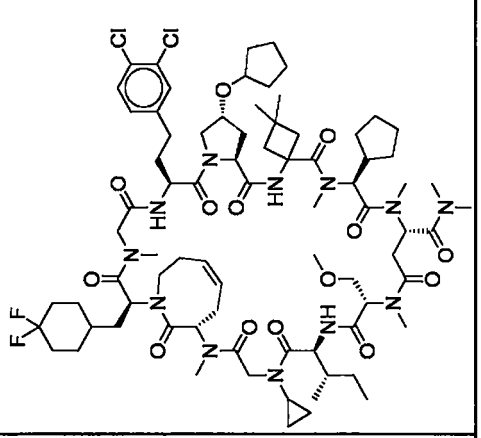
[3656]

	
PP262 7	PP262 9
	
PP262 6	PP262 8

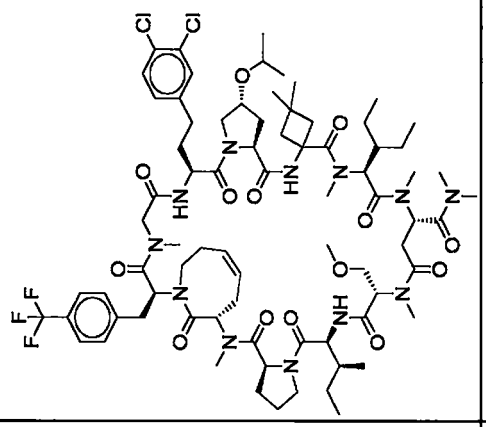
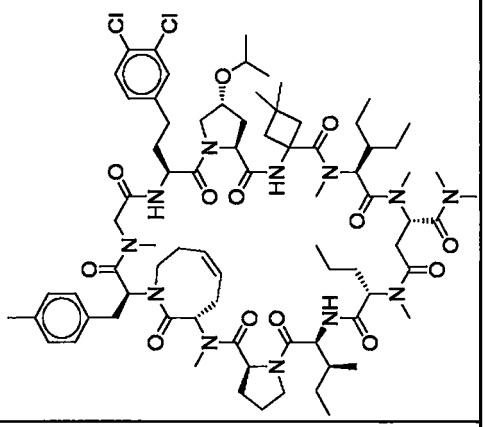
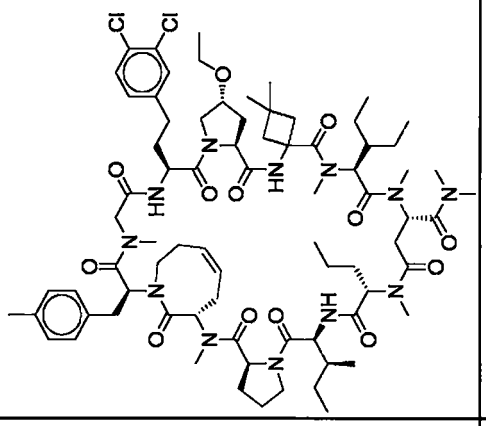
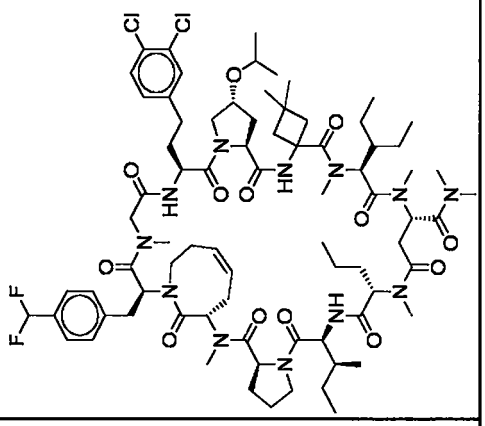
[3657]

	
PP2631	PP2633
	
PP2630	PP2632

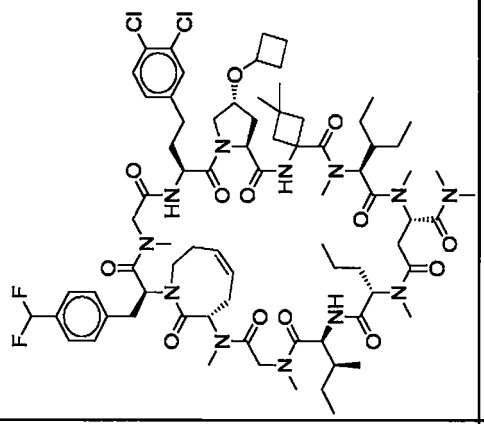
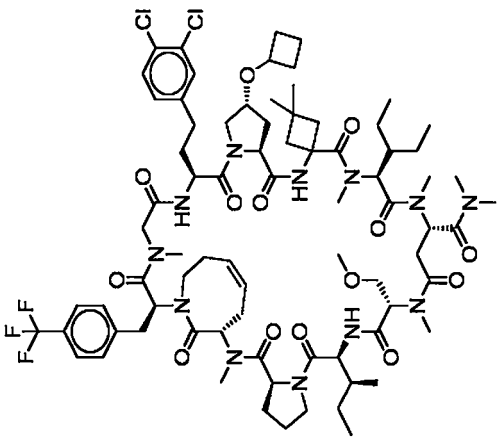
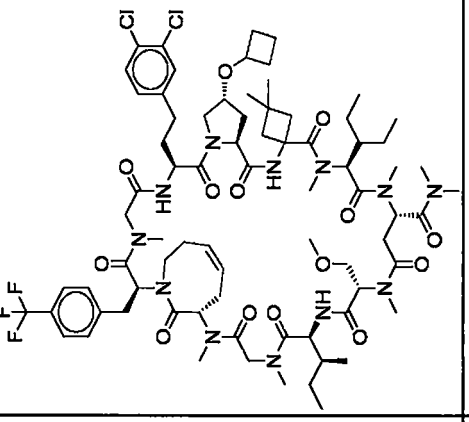
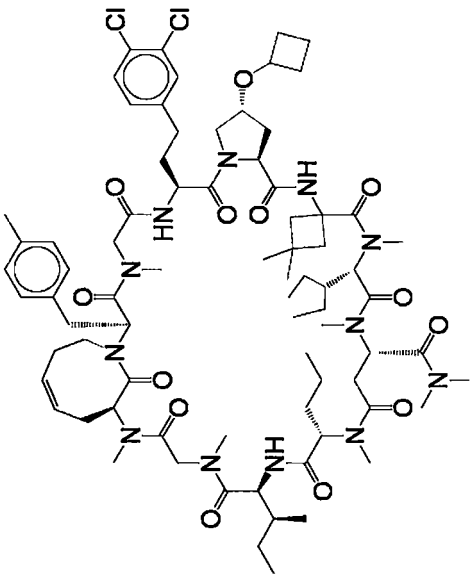
[3658]

	
PP263 5	PP263 7
	
PP263 4	PP263 6

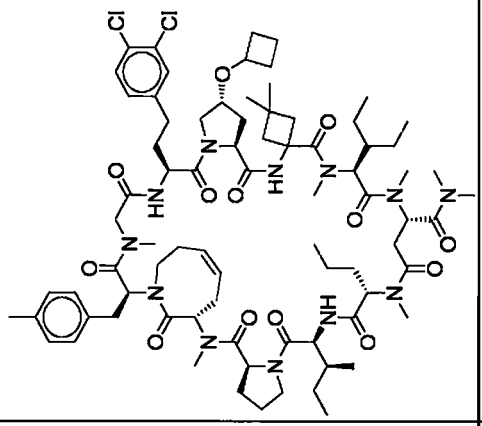
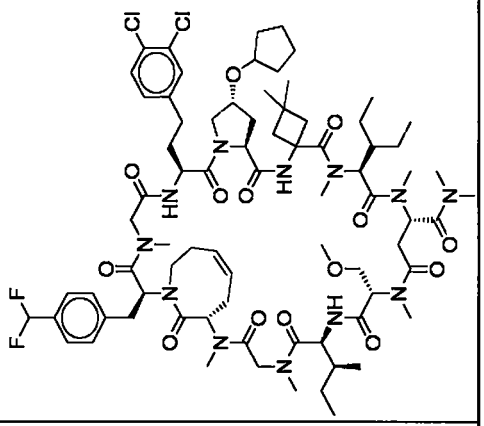
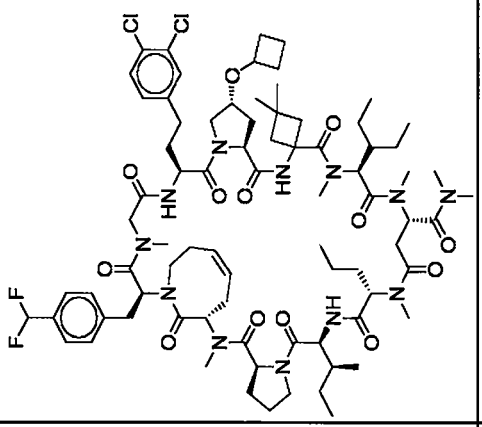
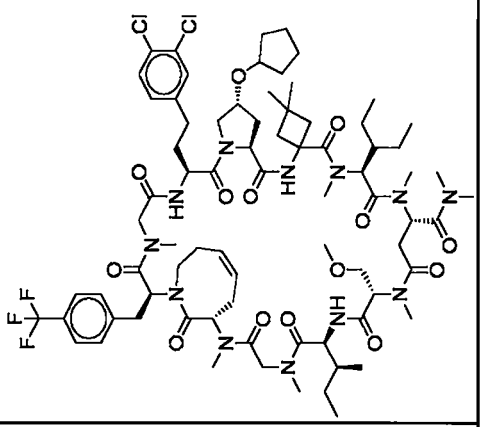
[3659]

	
PP2639	PP2641
	
PP2638	PP2640

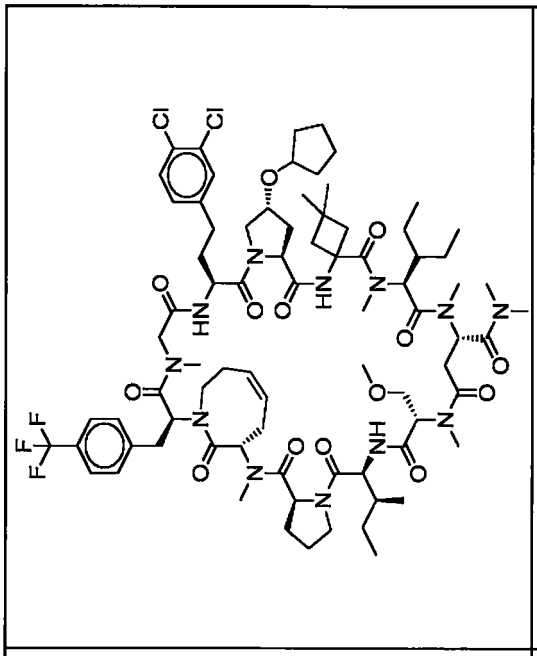
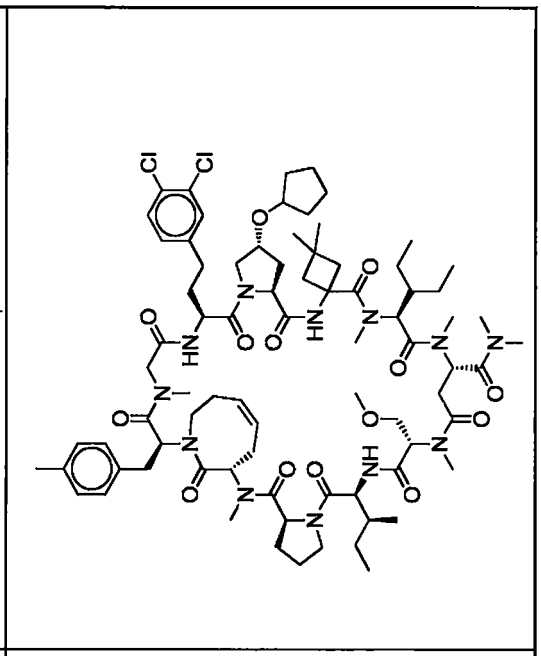
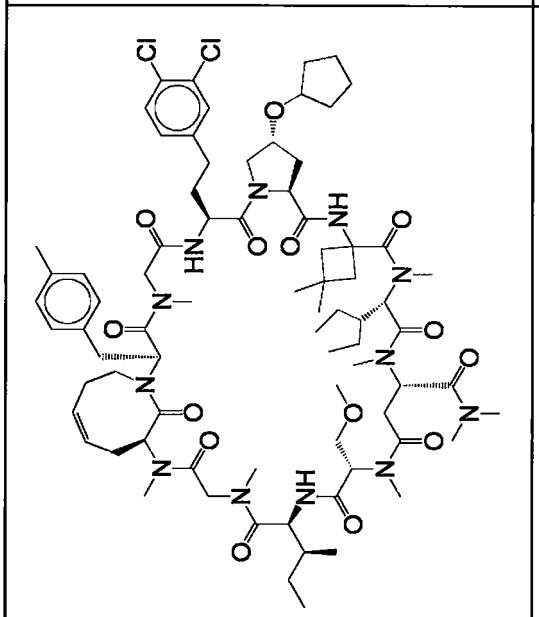
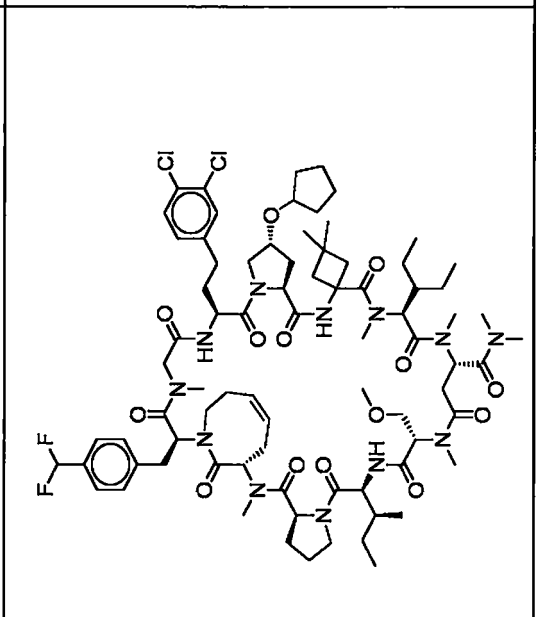
[3660]

	
PP264 3	PP264 5
	
PP264 2	PP264 4

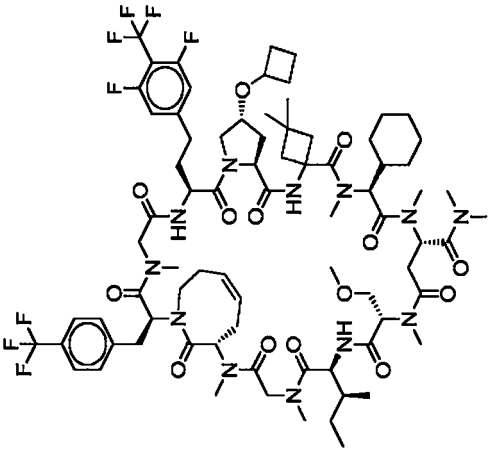
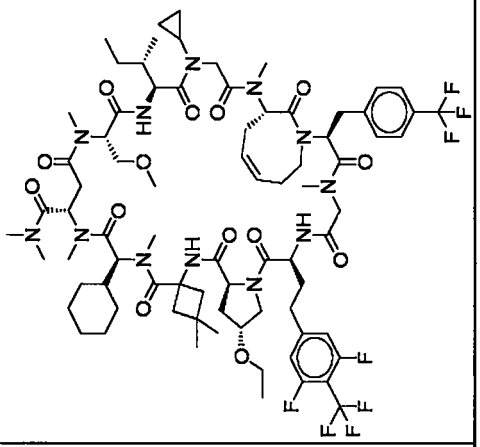
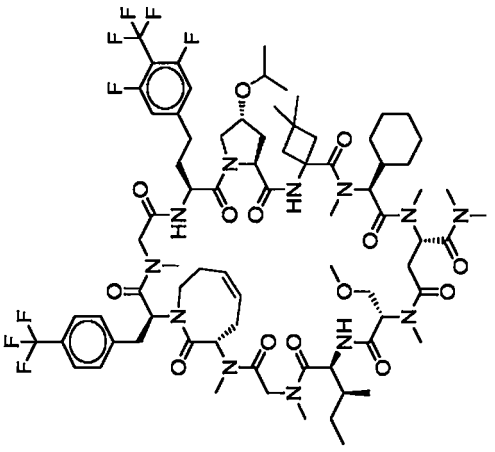
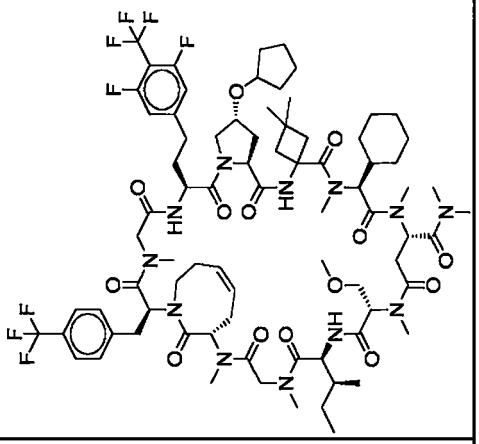
[3661]

	
PP264 7	PP264 9
	
PP264 6	PP264 8

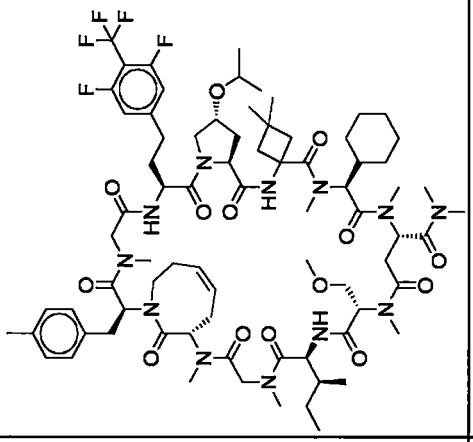
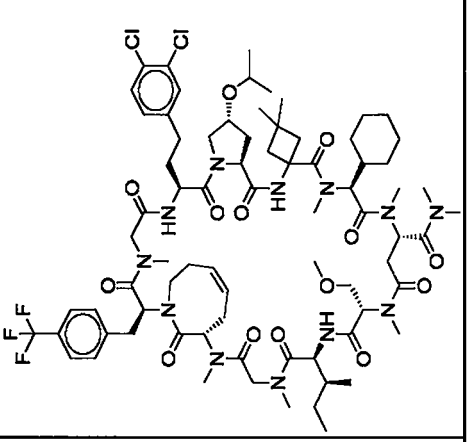
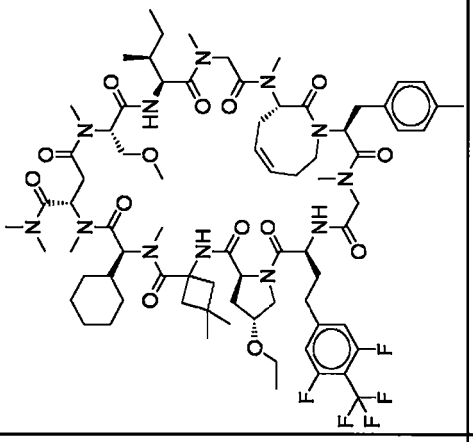
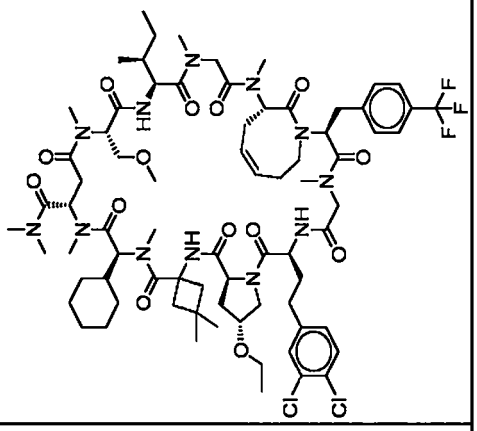
[3662]

	
PP2651	PP2653
	
PP2650	PP2652

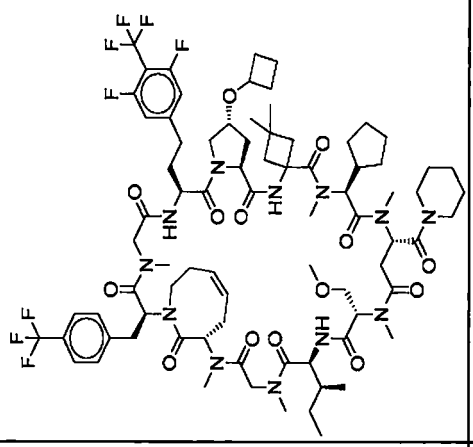
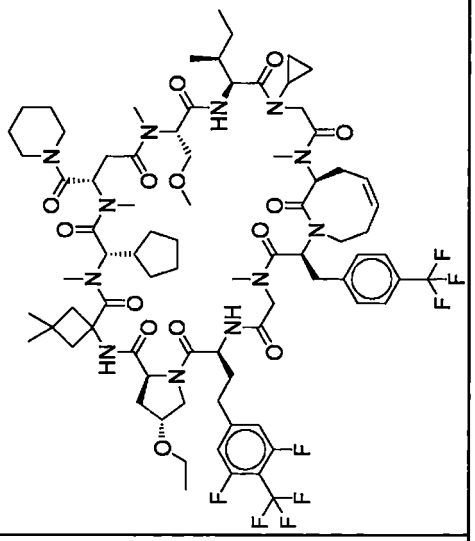
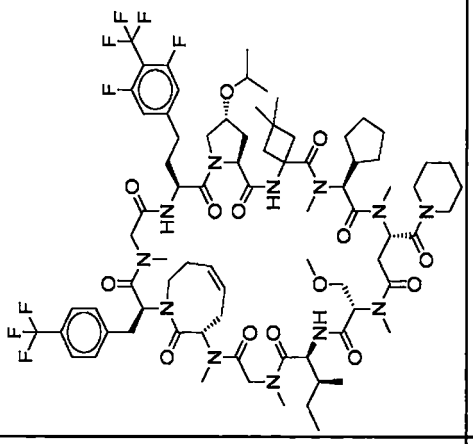
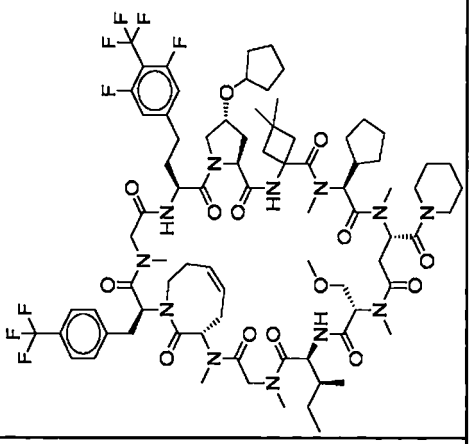
[3663]

	
PP265 5	PP265 7
	
PP265 4	PP265 6

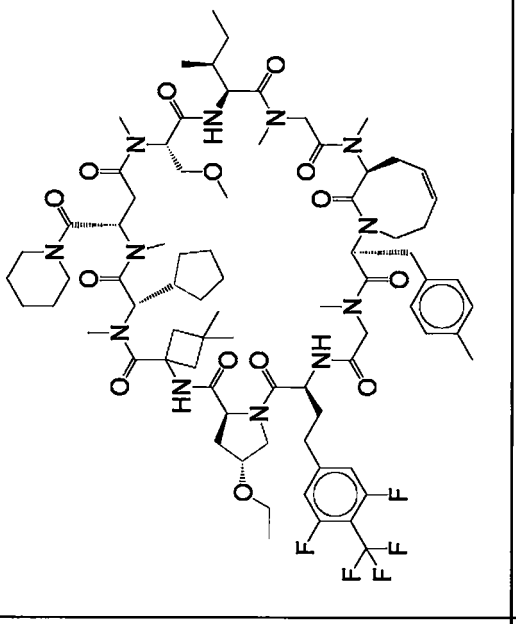
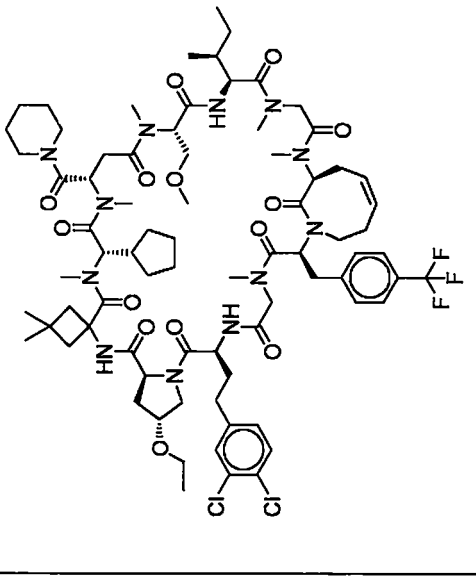
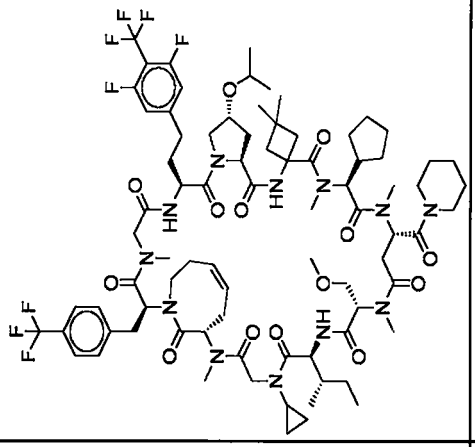
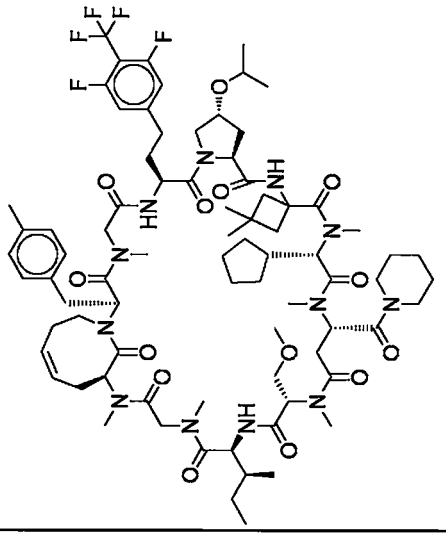
[3664]

	
PP2660	PP2662
	
PP2659	PP2661

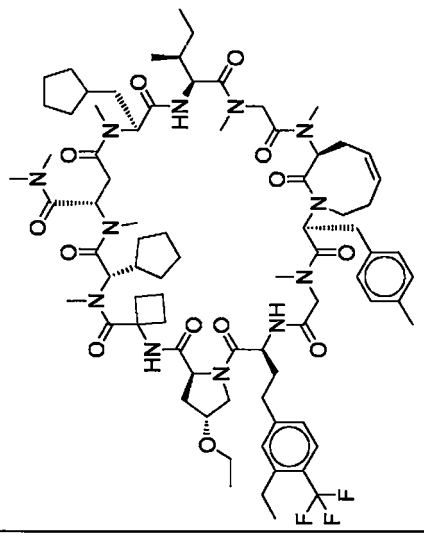
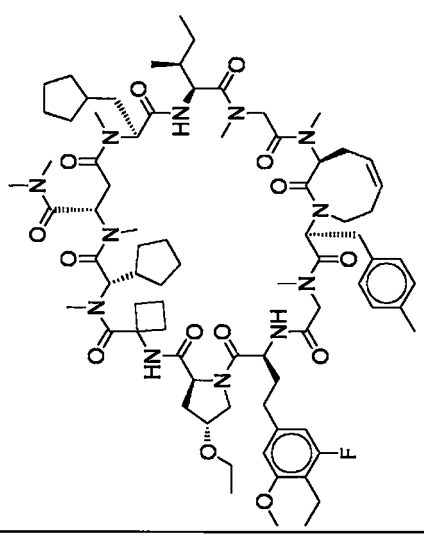
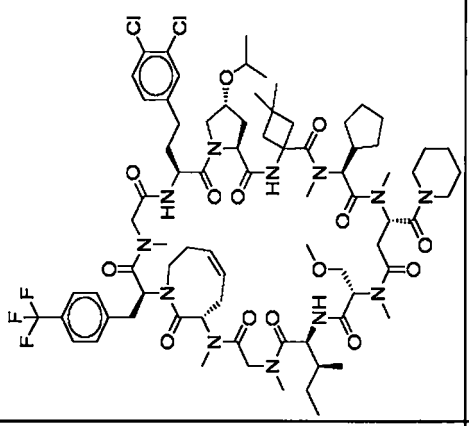
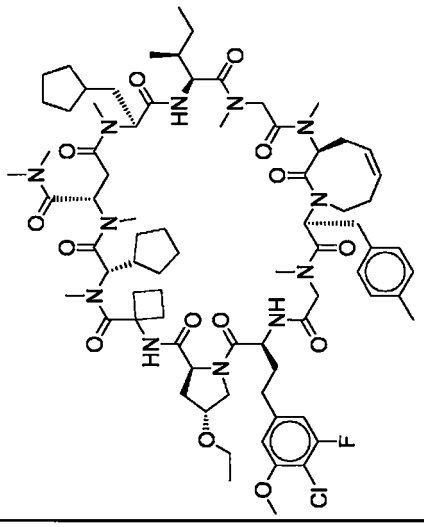
[3665]

	
PP266 4	PP266 6
	
PP266 3	PP266 5

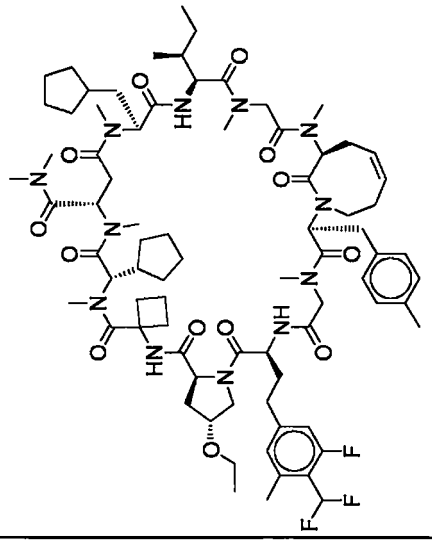
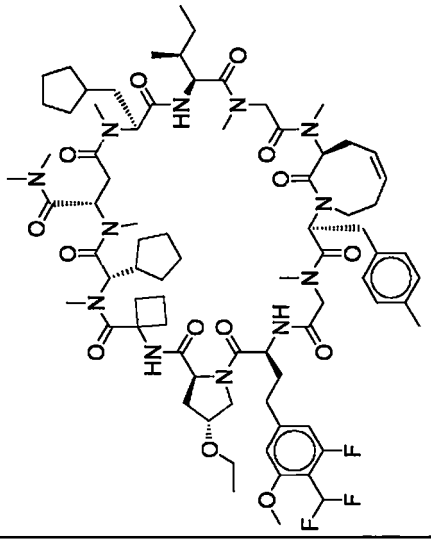
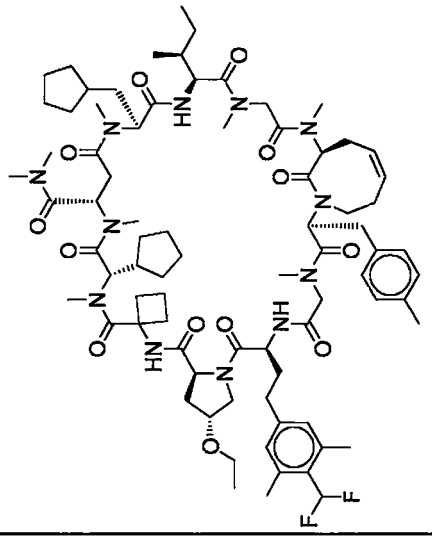
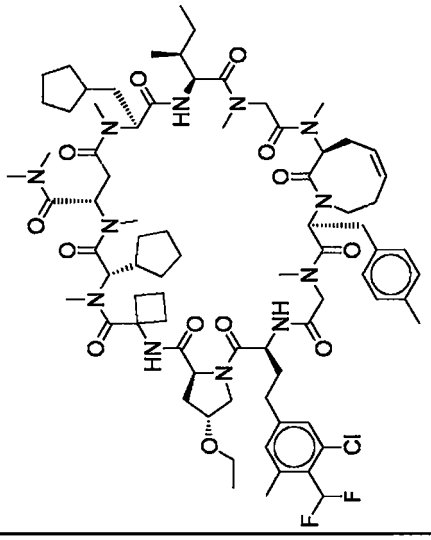
[3666]

	
PP2668	PP2670
	
PP2667	PP2669

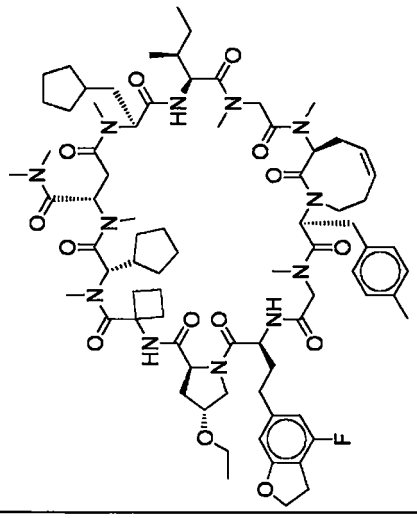
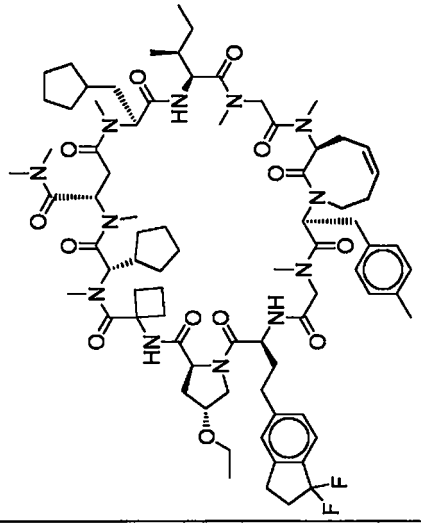
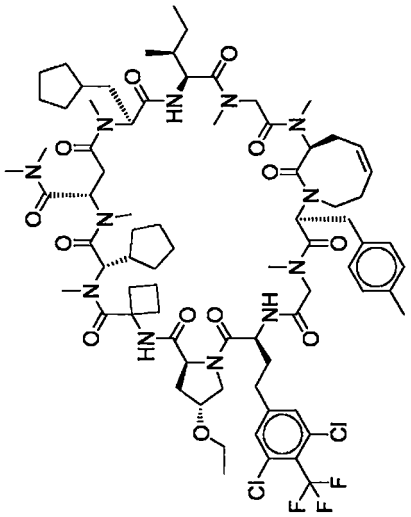
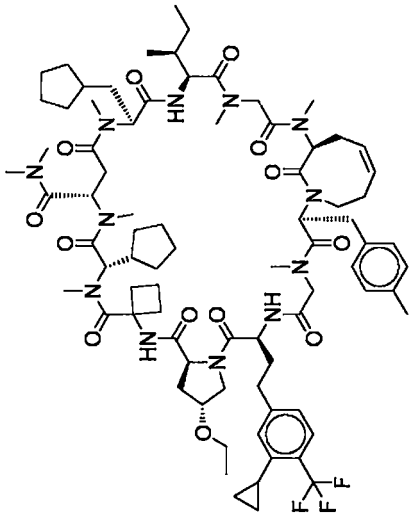
[3667]

 PP267 2	 PP267 4
 PP267 1	 PP267 3

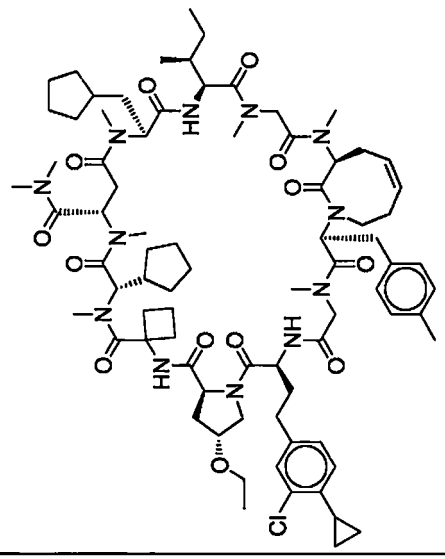
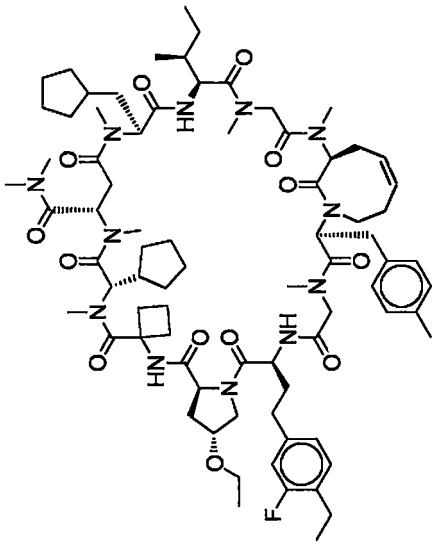
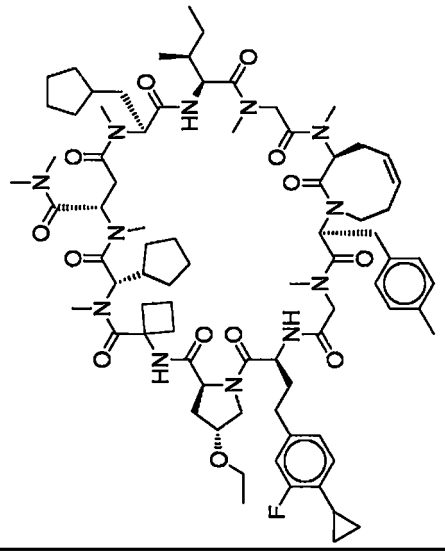
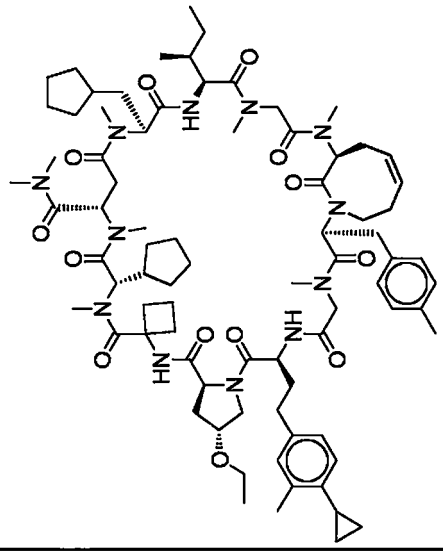
[3668]

 PP2676	 PP2678
 PP2675	 PP2677

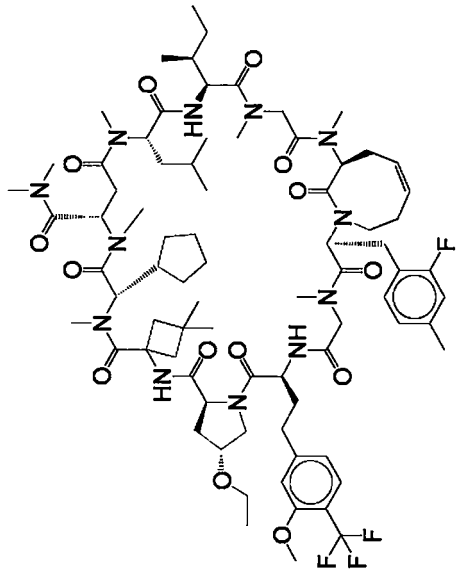
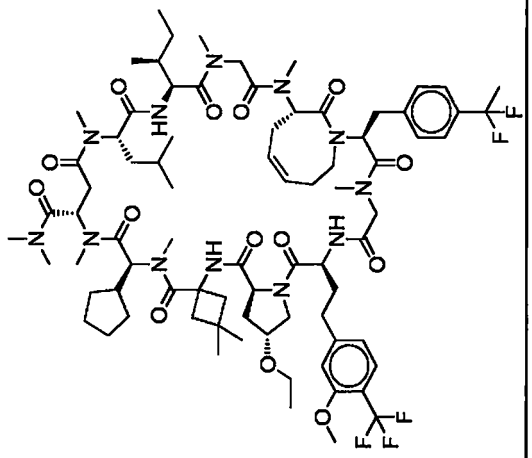
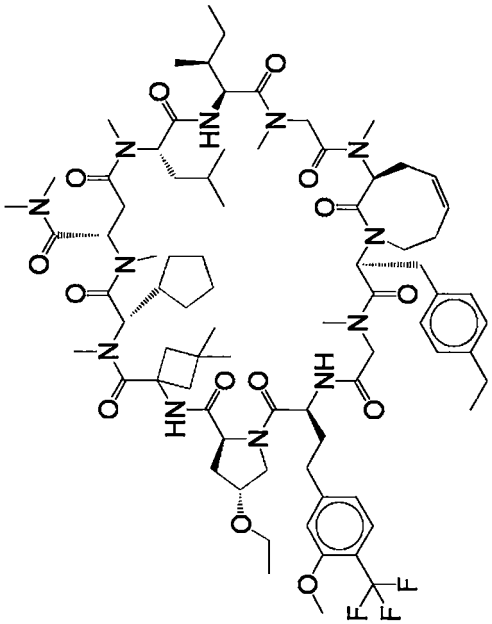
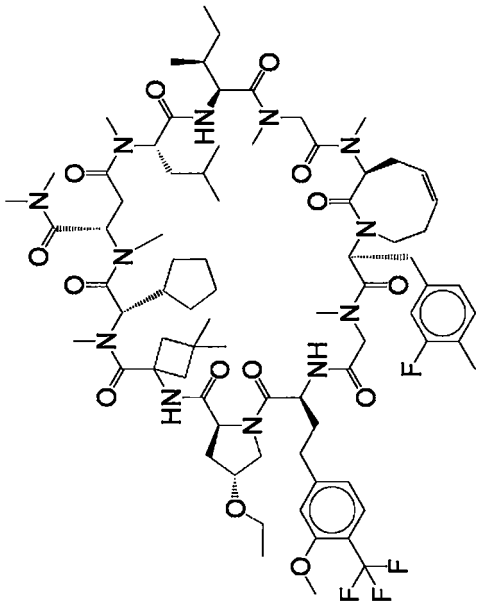
[3669]

	
PP2680	PP2682
	
PP2679	PP2681

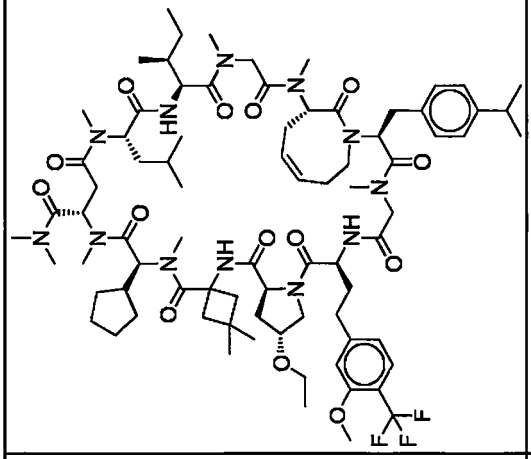
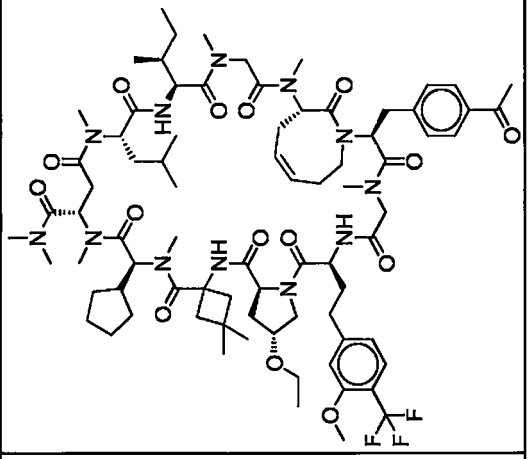
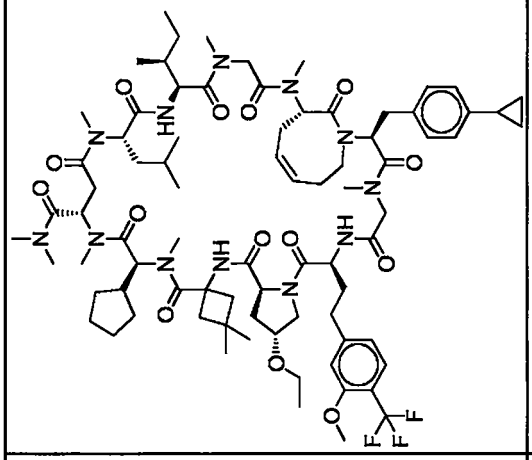
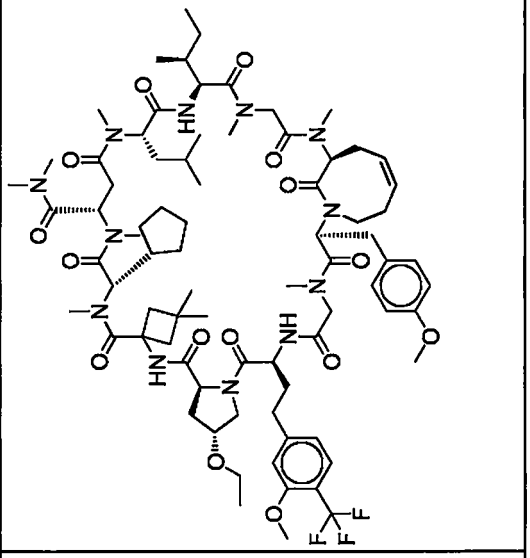
[3670]

	
PP268 4	PP268 6
	
PP268 3	PP268 5

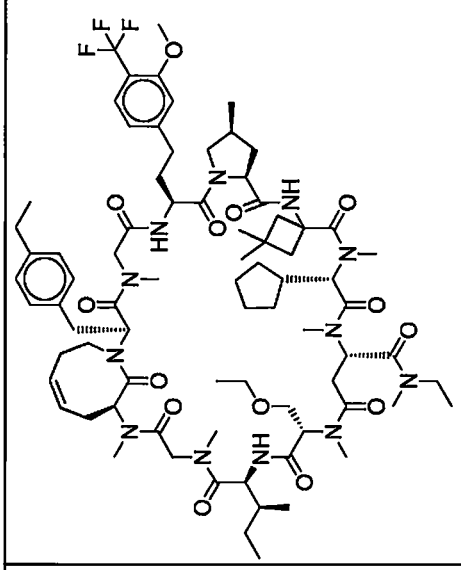
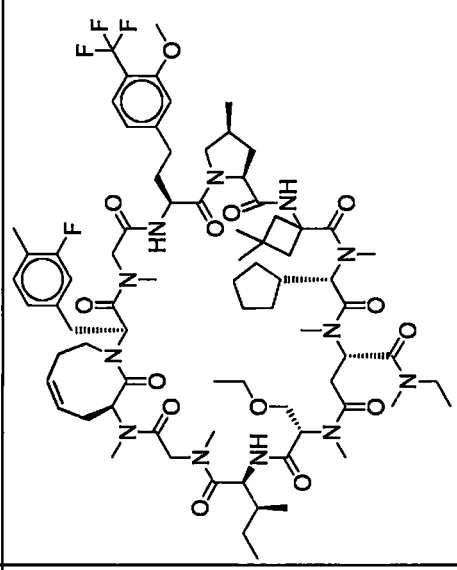
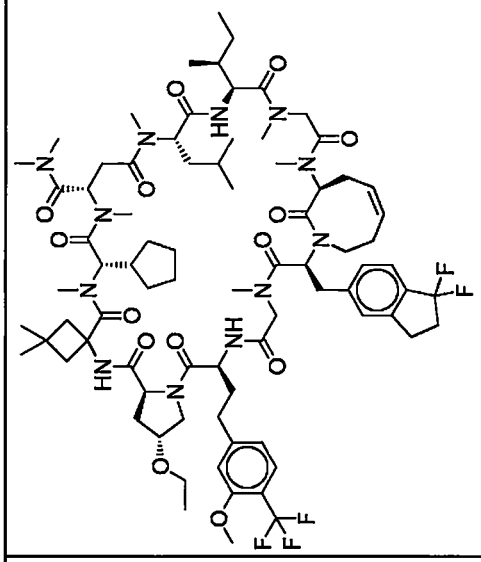
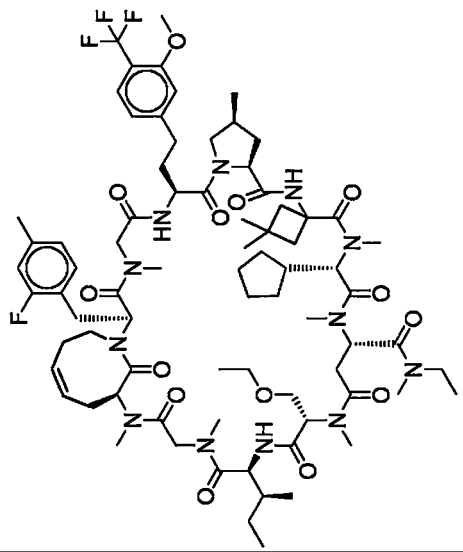
[3671]

	
PP2688	PP2690
	
PP2687	PP2689

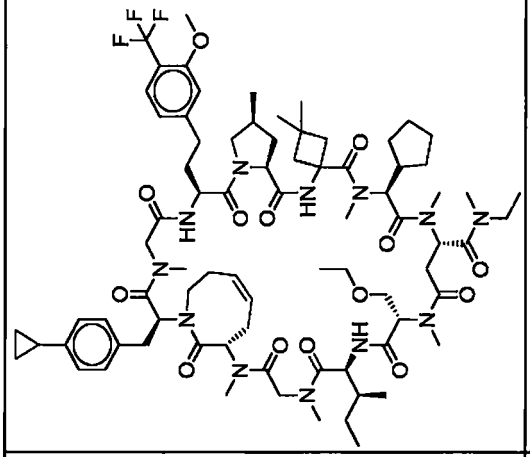
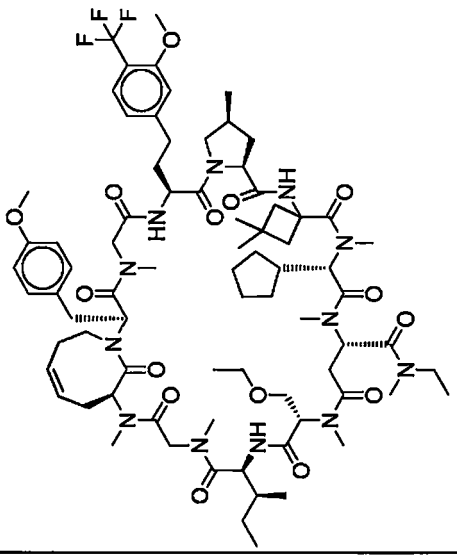
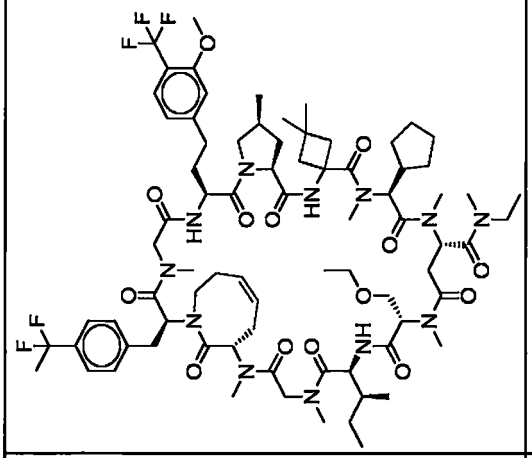
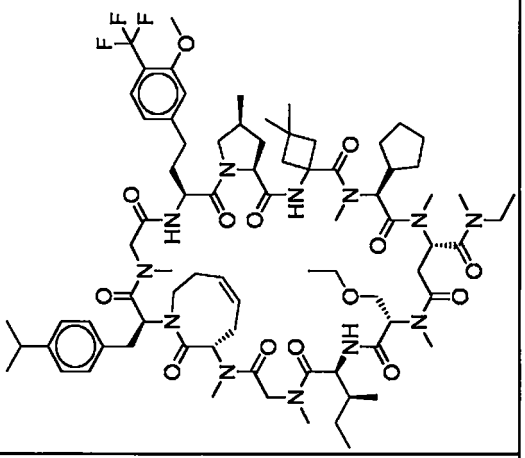
[3672]

 PP269 2	 PP269 4
 PP269 1	 PP269 3

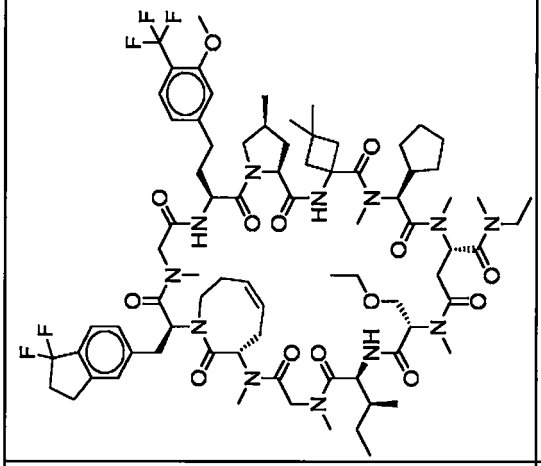
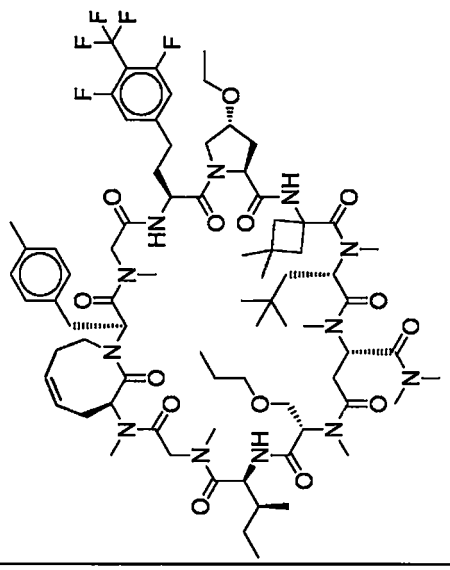
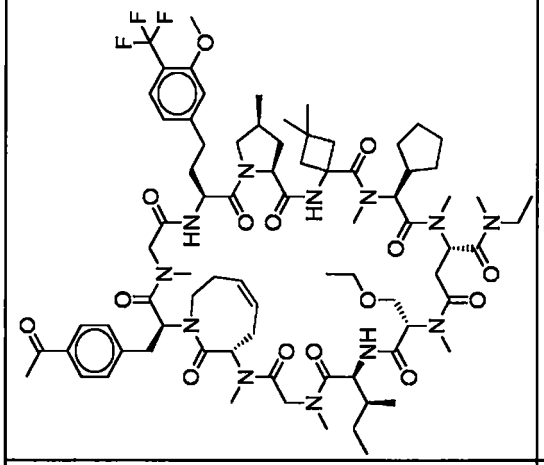
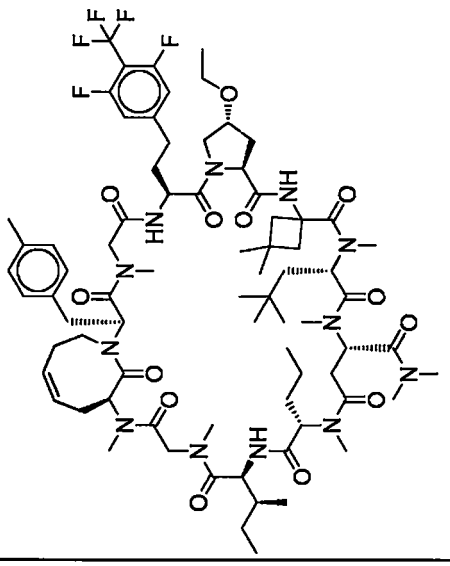
[3673]

	
PP269 6	PP269 8
	
PP269 5	PP269 7

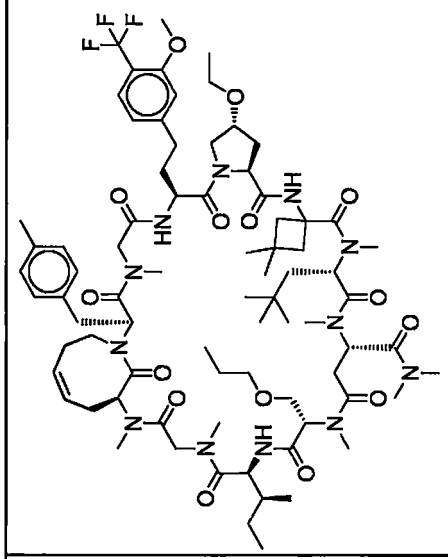
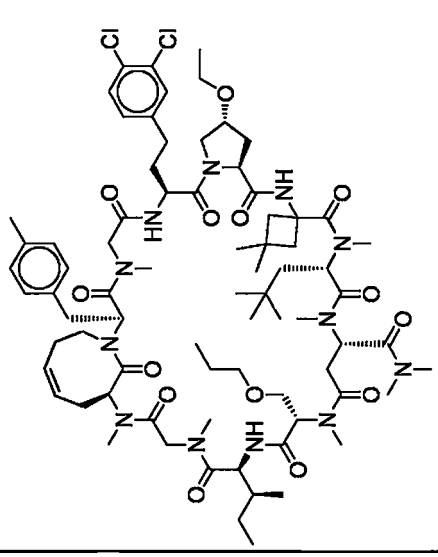
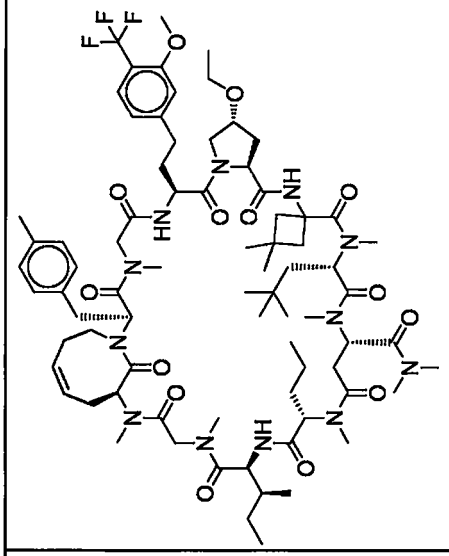
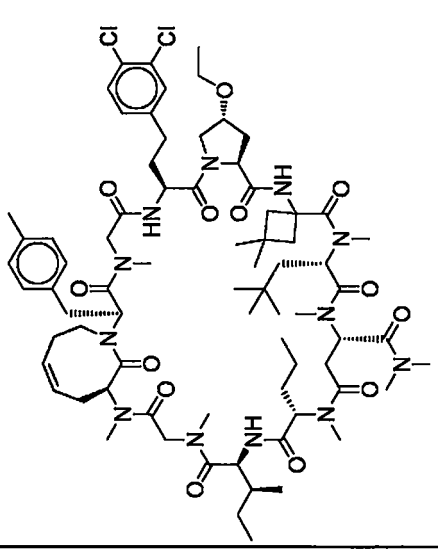
[3674]

	
PP2700	PP2702
	
PP2699	PP2701

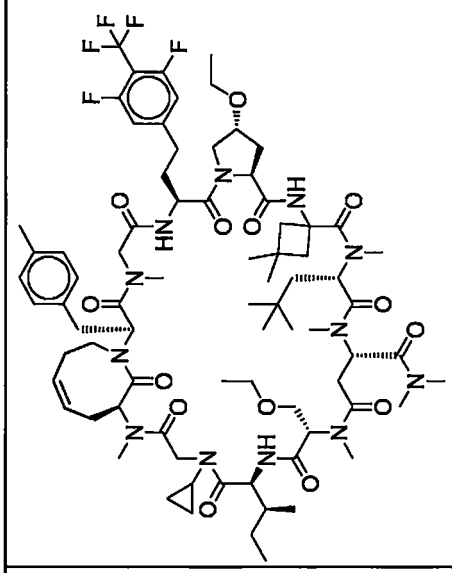
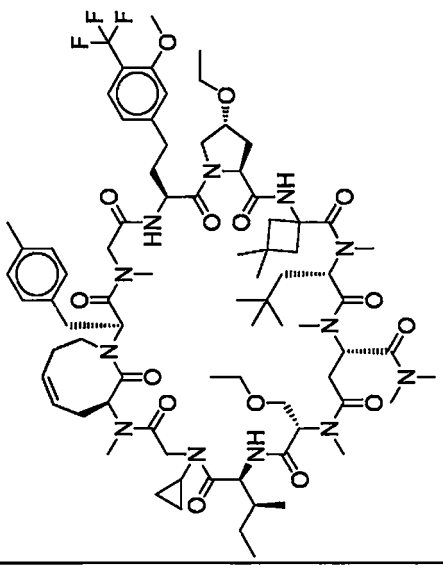
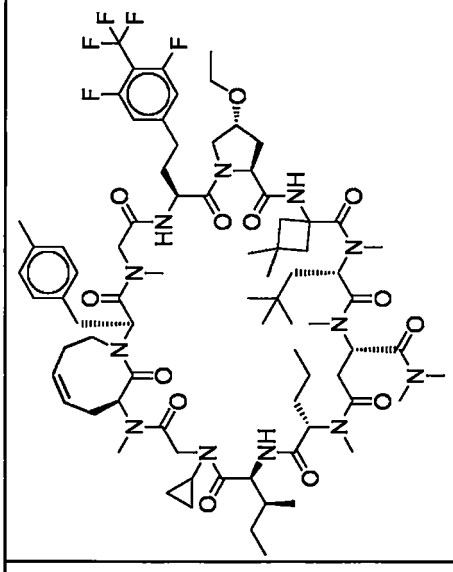
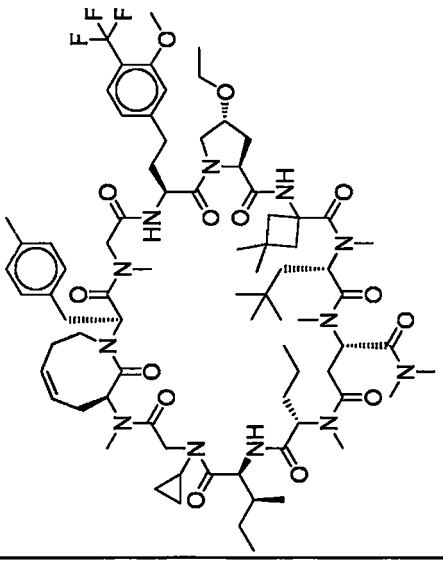
[3675]

	
PP270 4	PP270 8
	
PP270 3	PP270 6

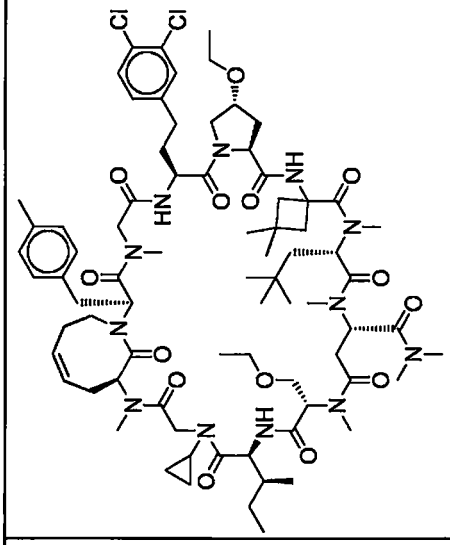
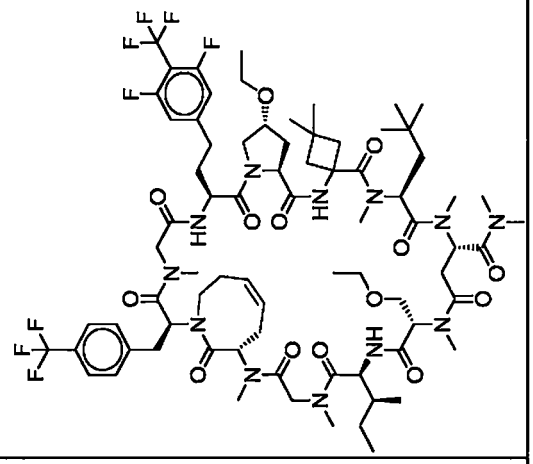
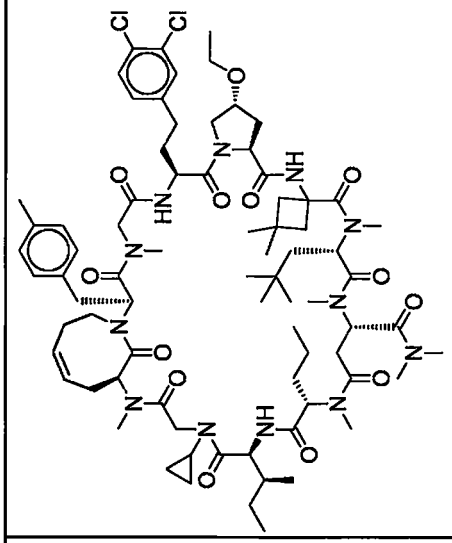
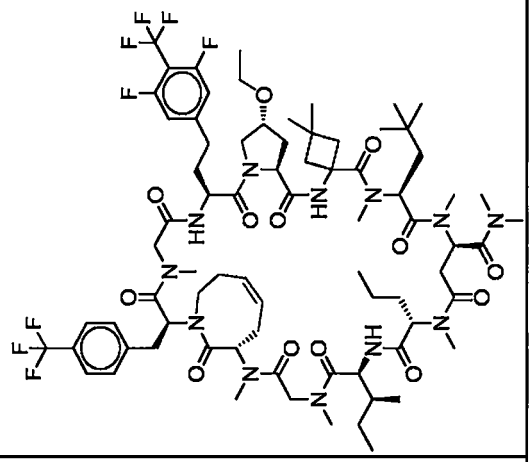
[3676]

	
PP2712	PP2716
	
PP2710	PP2714

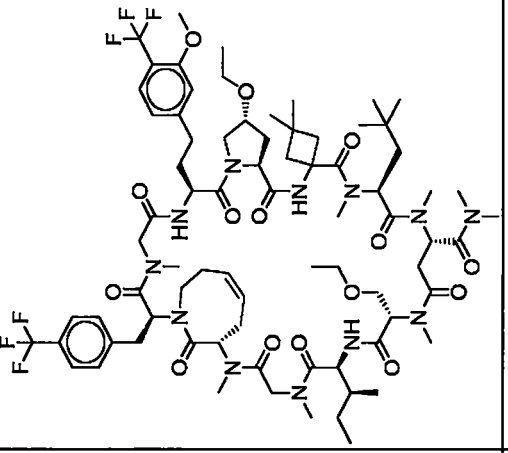
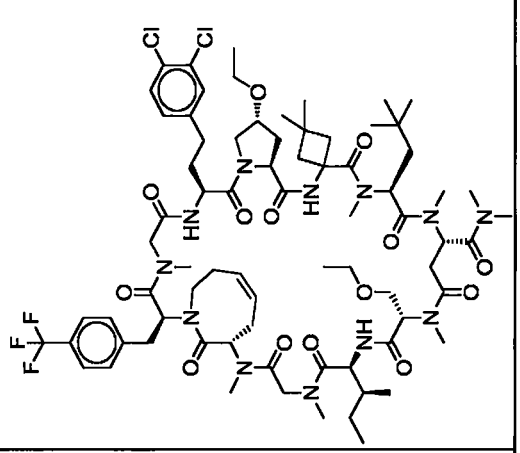
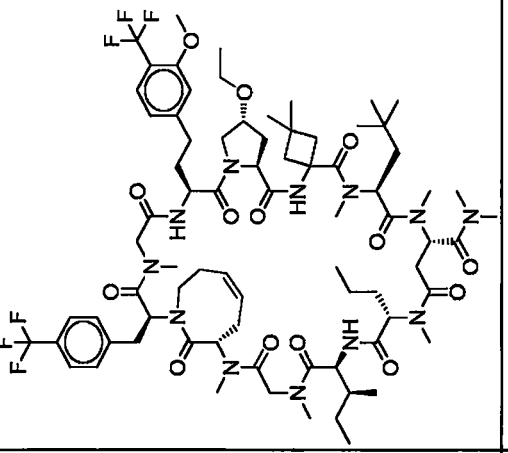
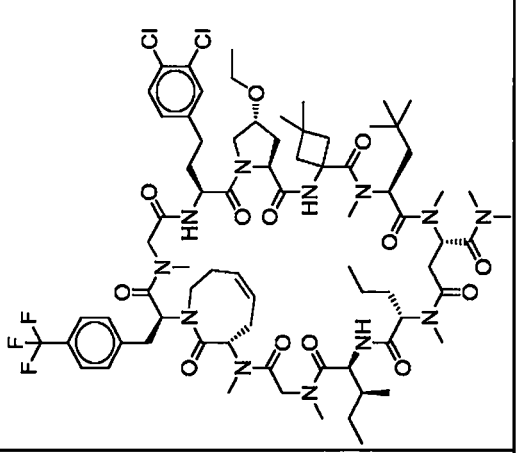
[3677]

	
PP2720	PP2724
	
PP2718	PP2722

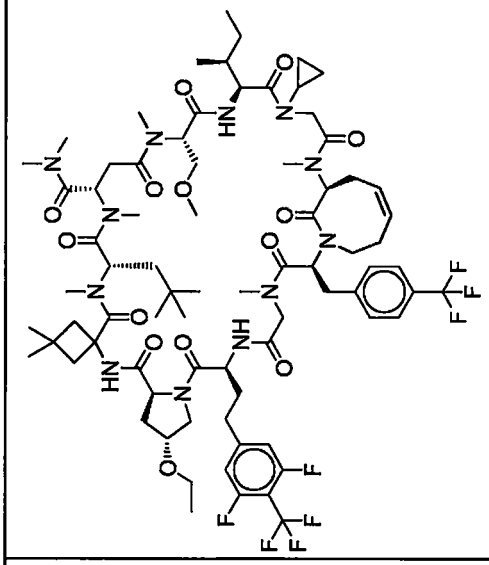
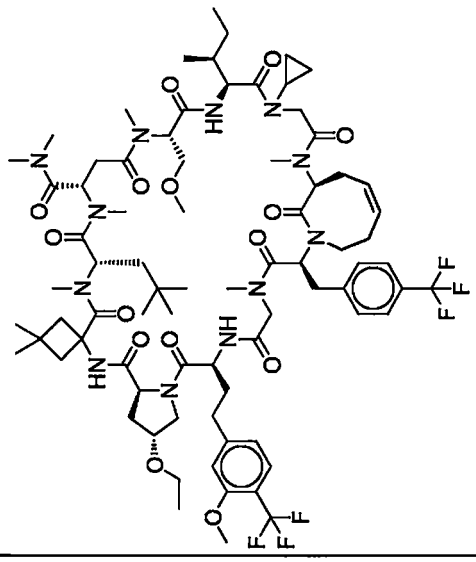
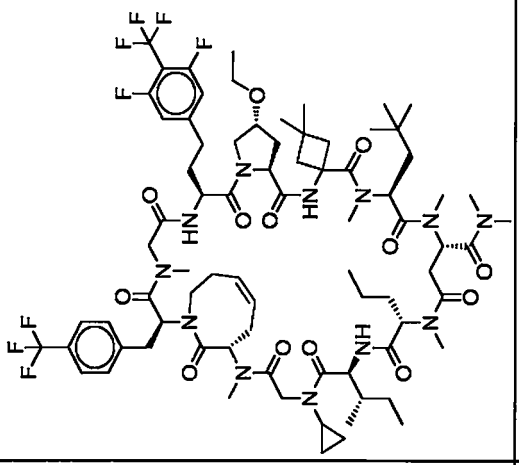
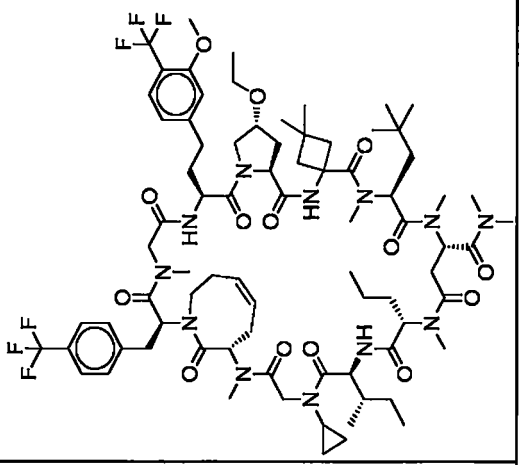
[3678]

 PP2728	 PP2732
 PP2726	 PP2730

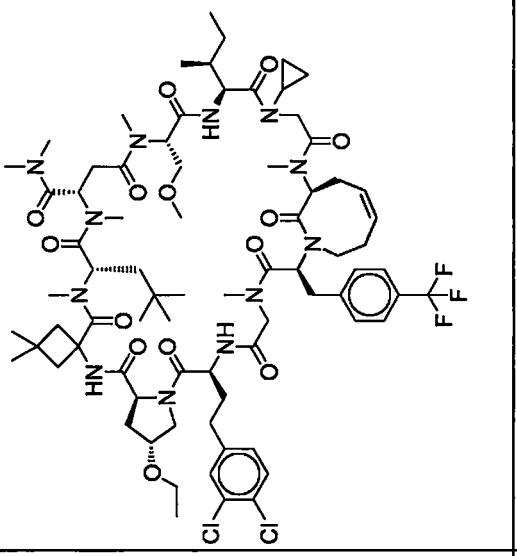
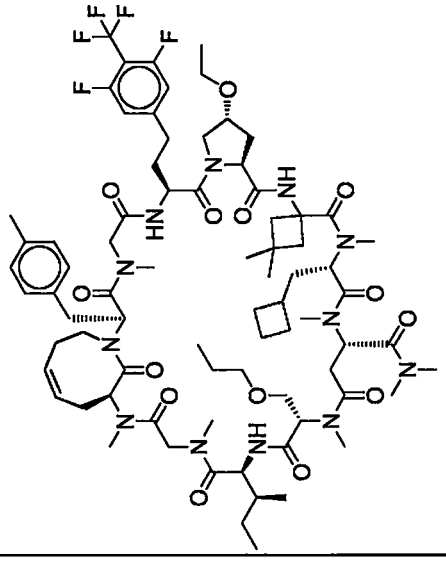
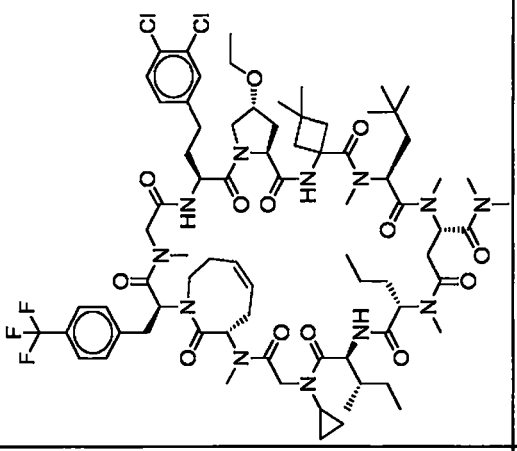
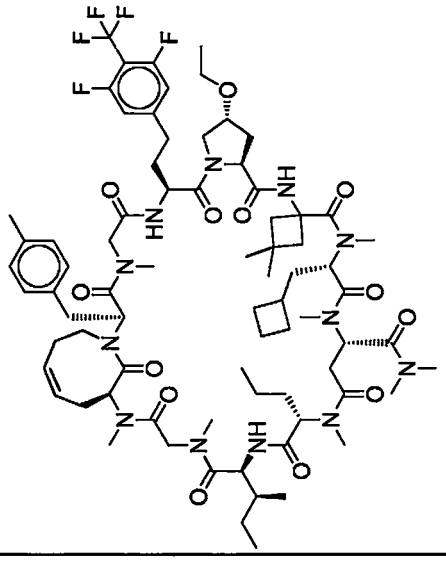
[3679]

	
PP2736	PP2740
	
PP2734	PP2738

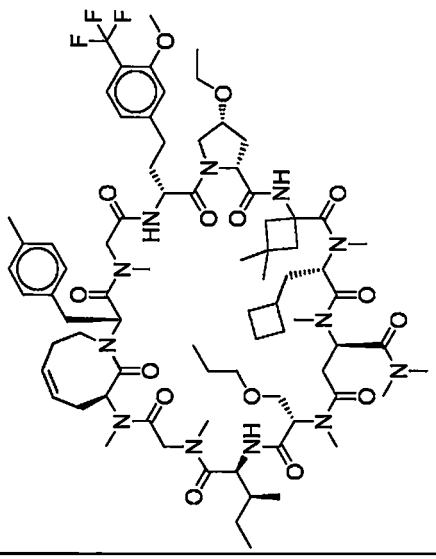
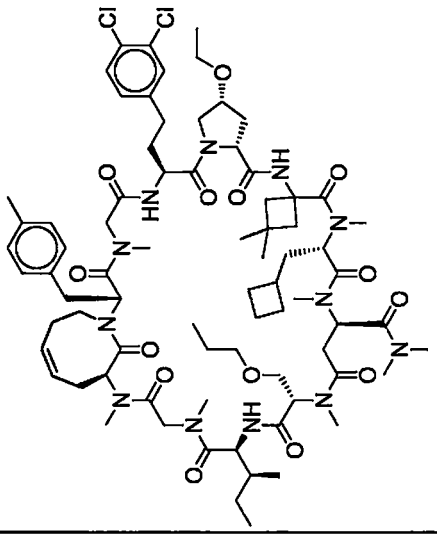
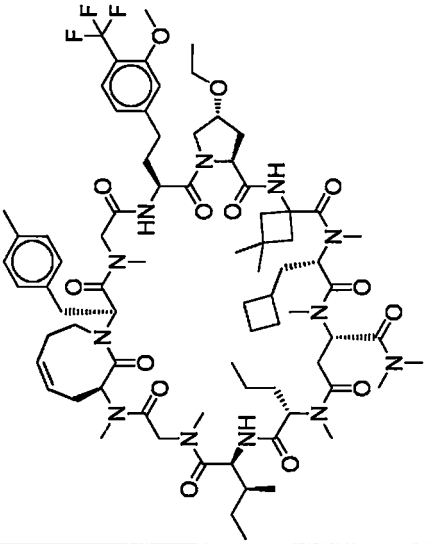
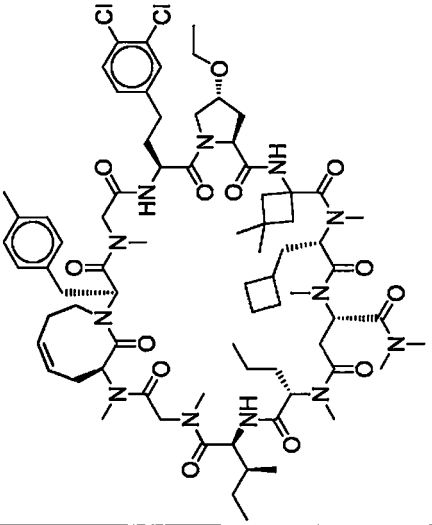
[3680]

	
PP274 4	PP274 8
	
PP274 2	PP274 6

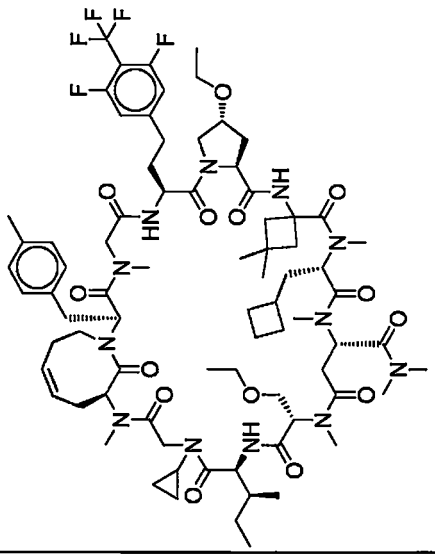
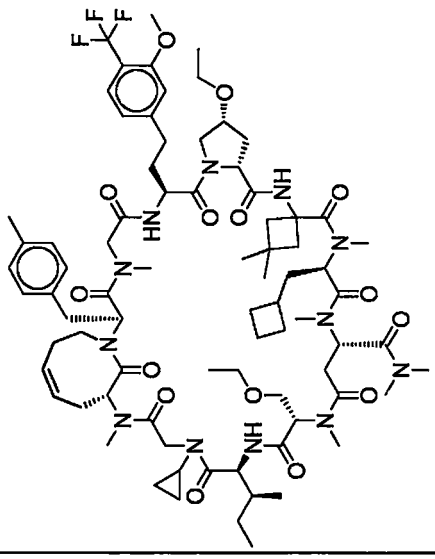
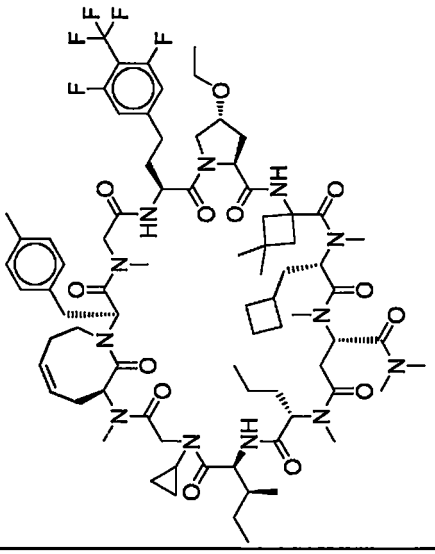
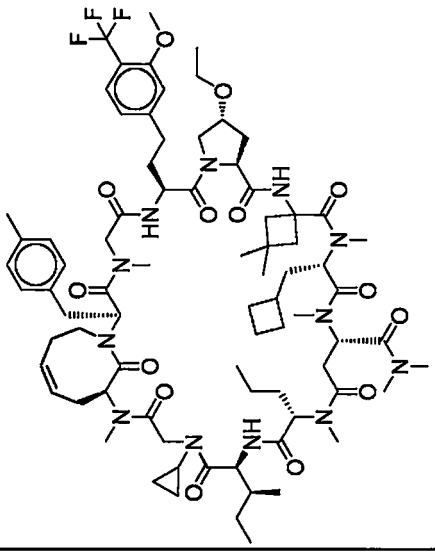
[3681]

	
PP2750	PP2752
	
PP2749	PP2751

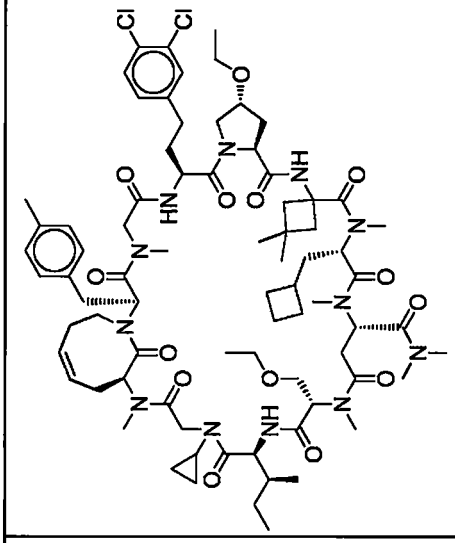
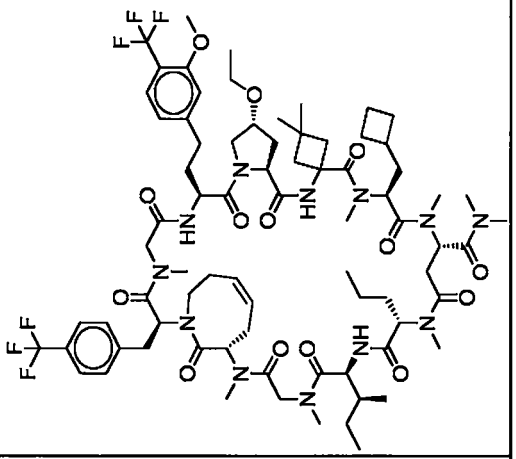
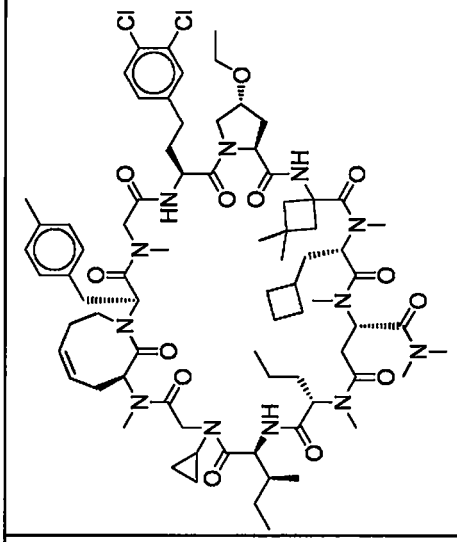
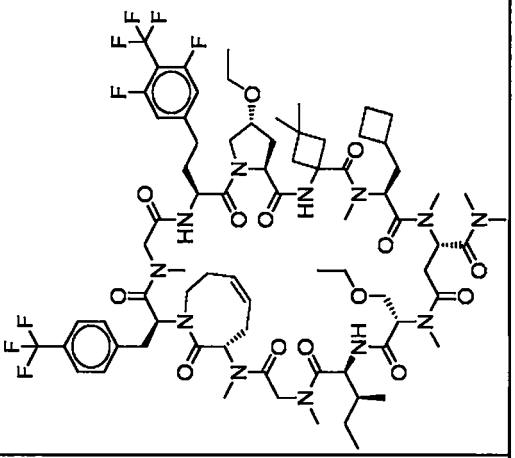
[3682]

	
PP2754	PP2756
	
PP2753	PP2755

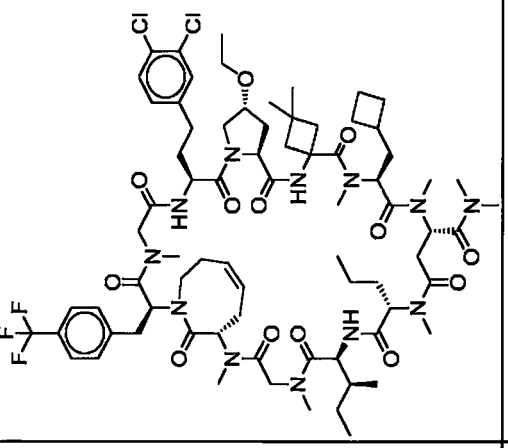
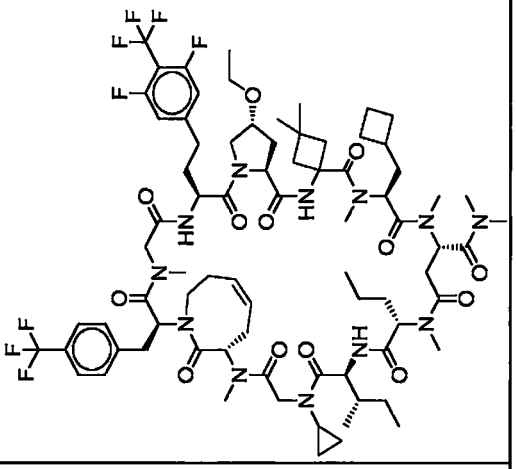
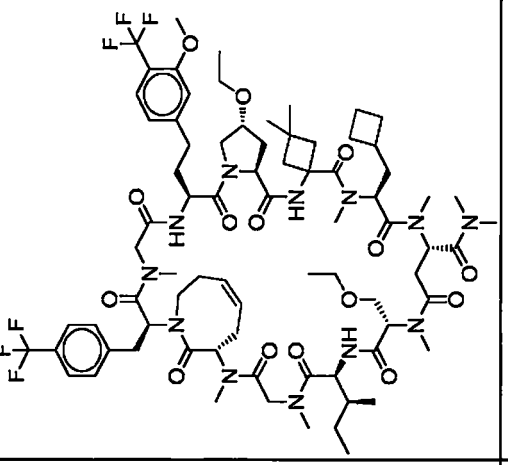
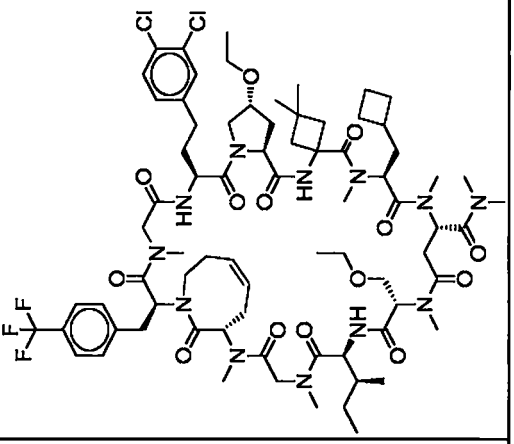
[3683]

	
PP2758	PP2760
	
PP2757	PP2759

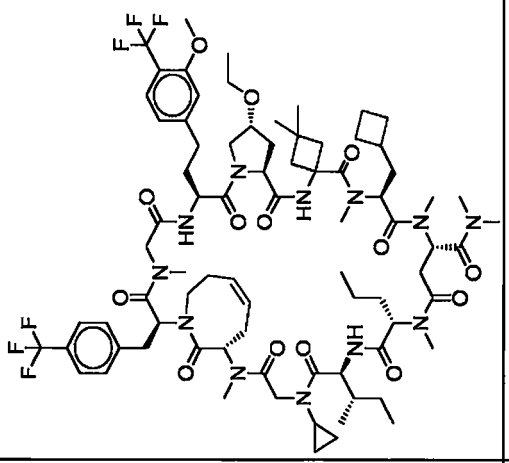
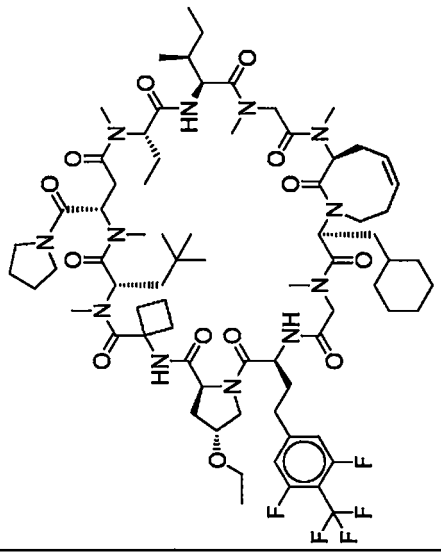
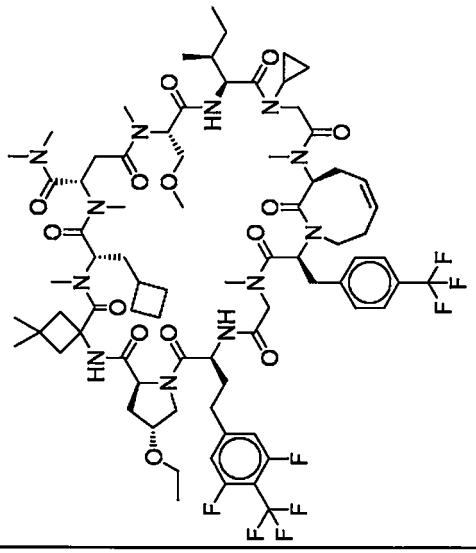
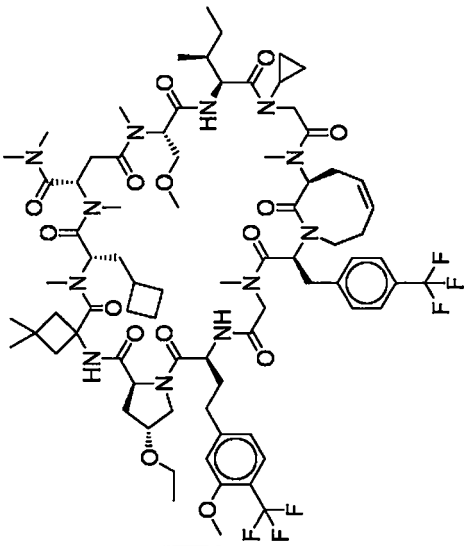
[3684]

	
PP276 2	PP276 4
	
PP276 1	PP276 3

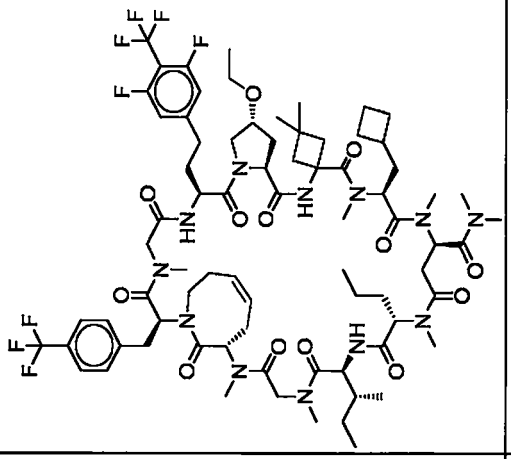
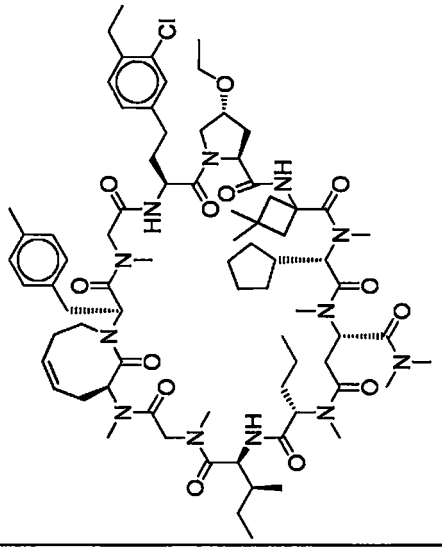
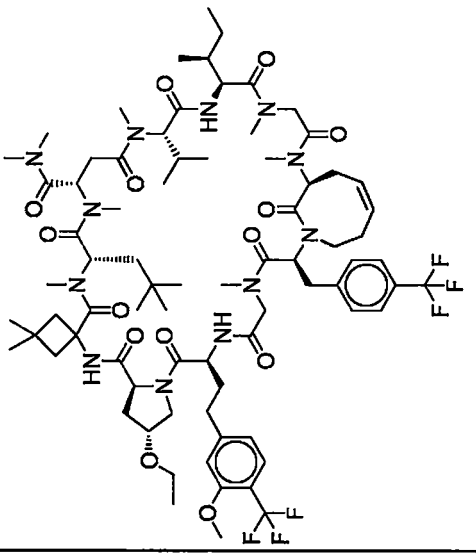
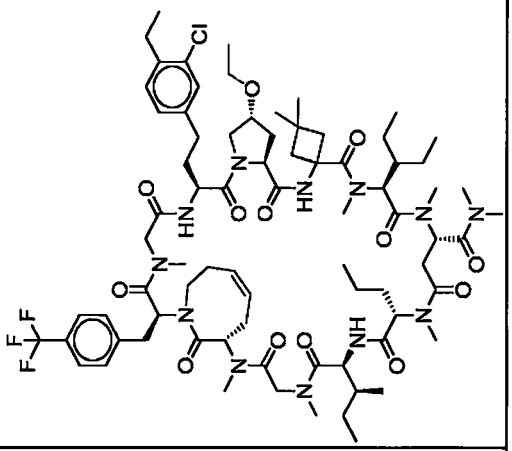
[3685]

	
PP276 6	PP276 8
	
PP276 5	PP276 7

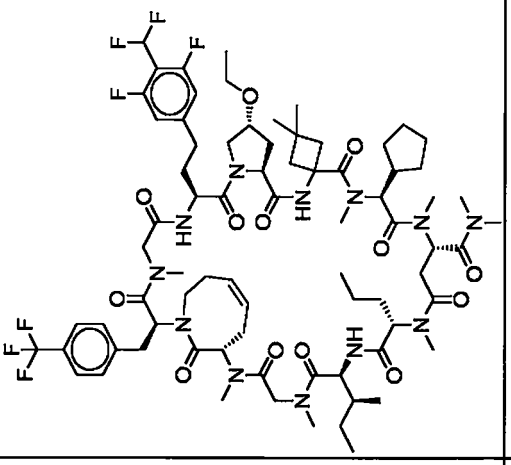
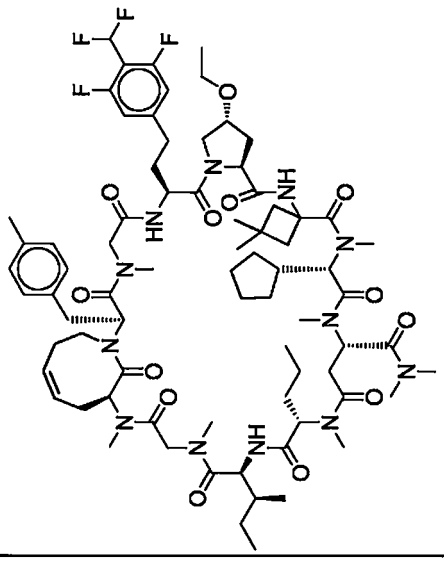
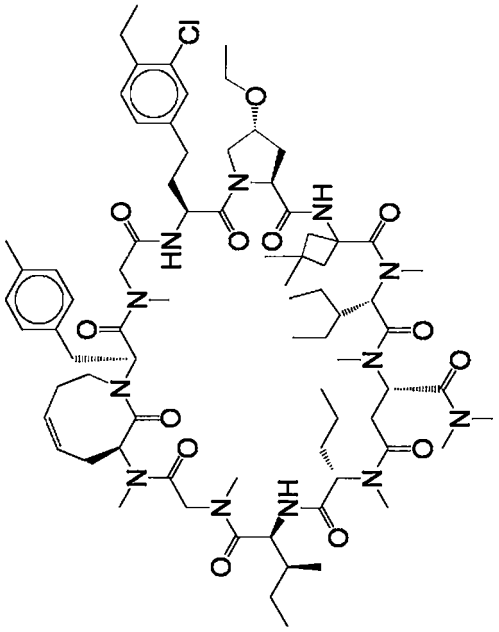
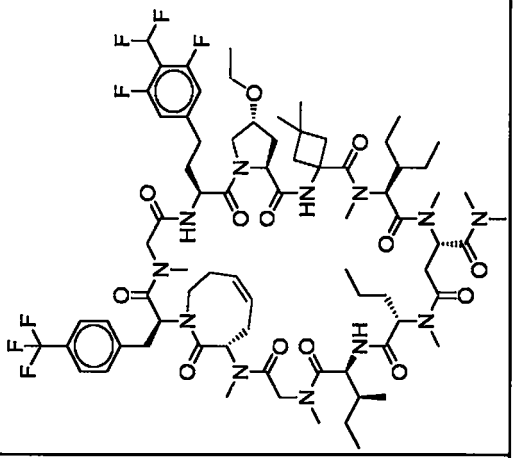
[3686]

	
PP2770	PP2772
	
PP2769	PP2771

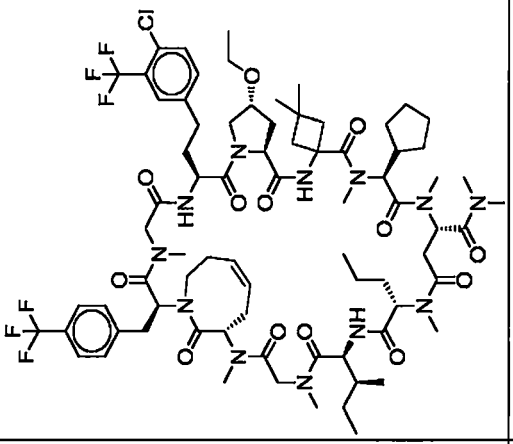
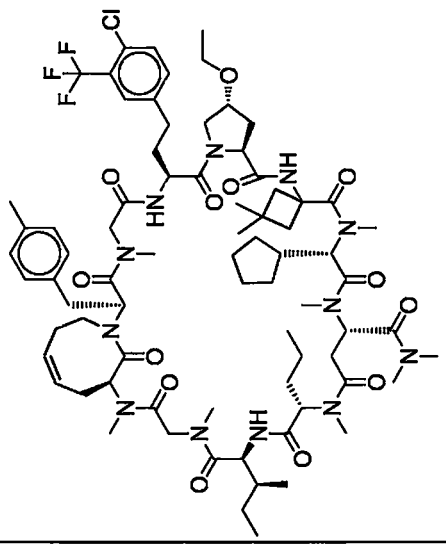
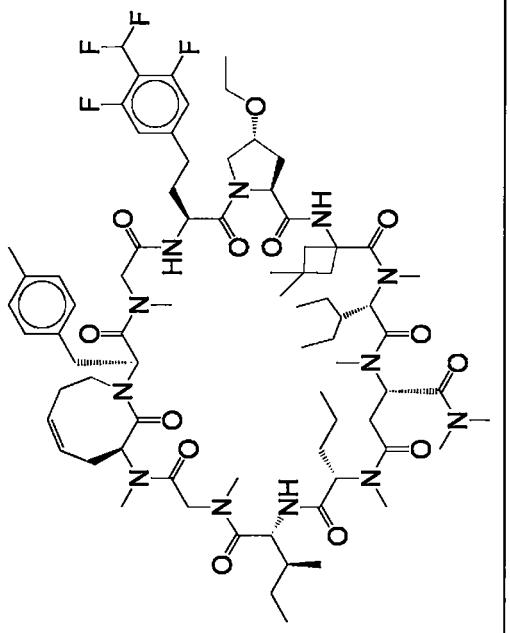
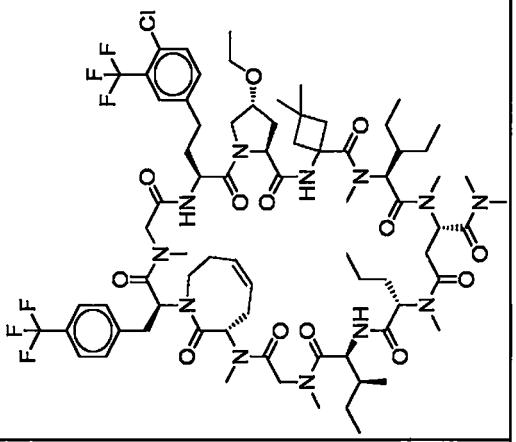
[3687]

	
PP277 6	PP277 8
	
PP277 3	PP277 7

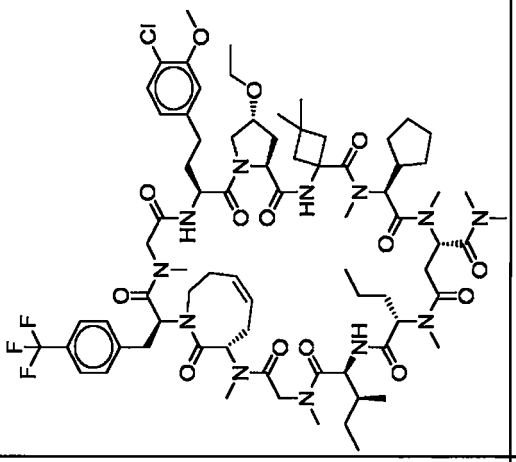
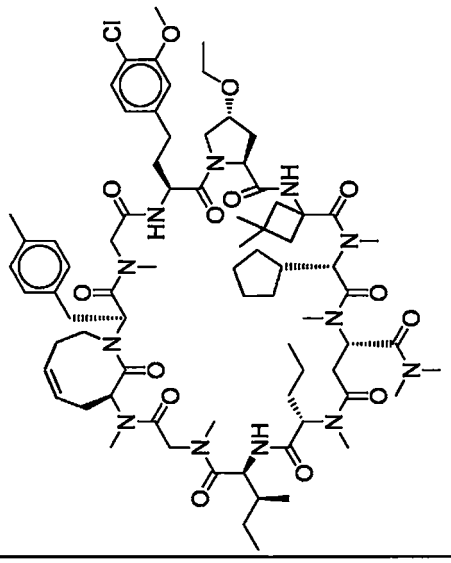
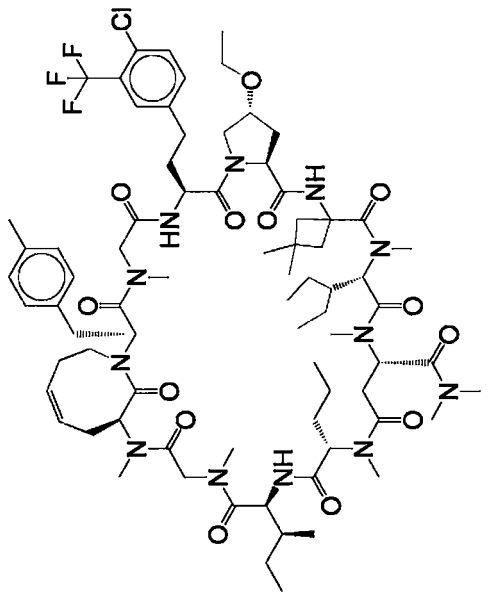
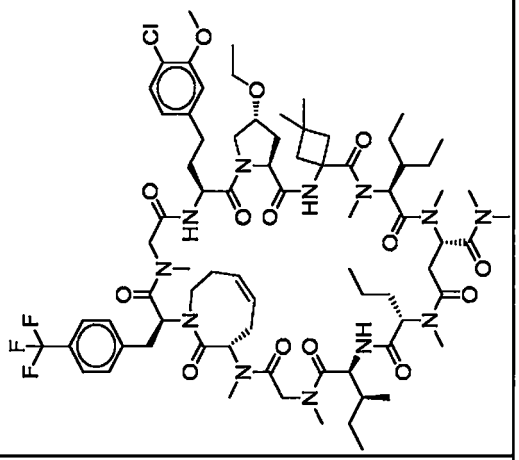
[3688]

	
PP2780	PP2782
	
PP2779	PP2781

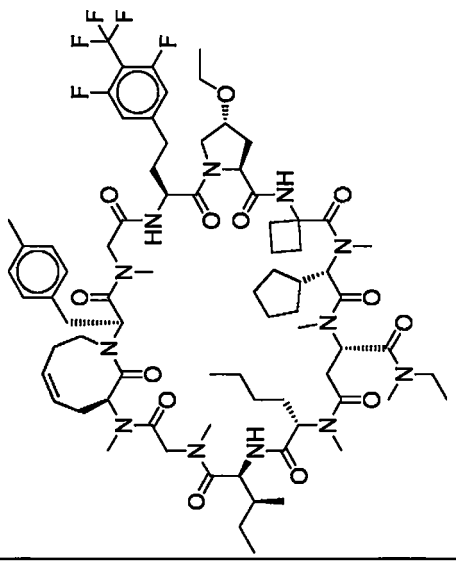
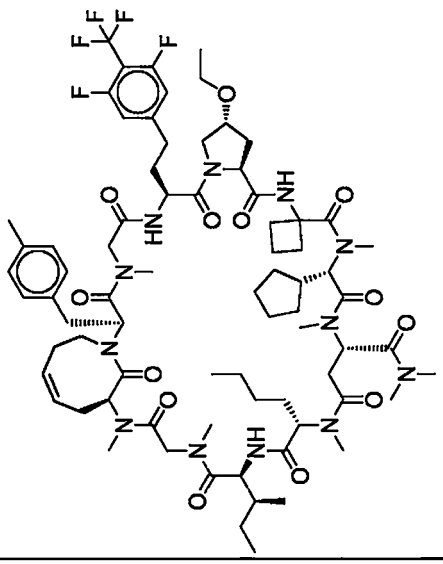
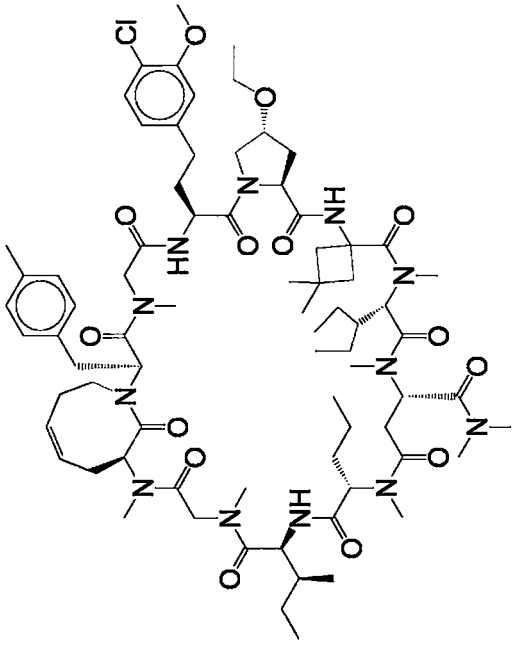
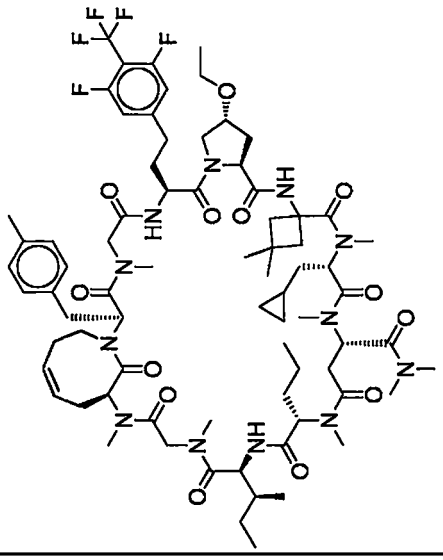
[3689]

	
PP278 4	PP278 6
	
PP278 3	PP278 5

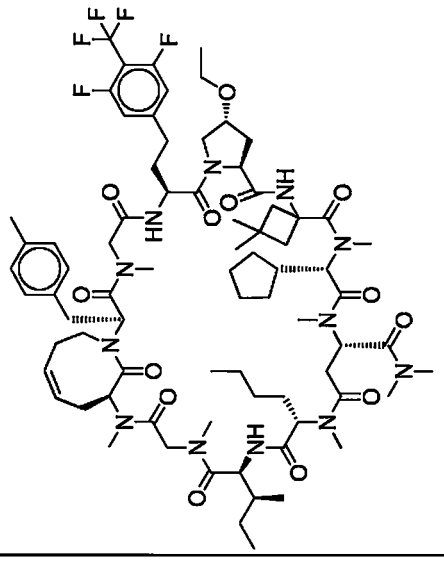
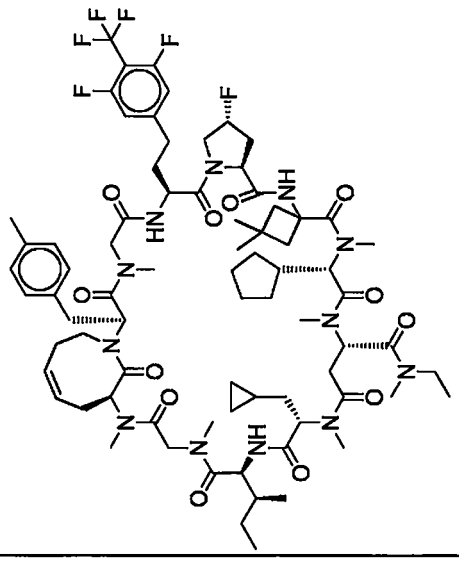
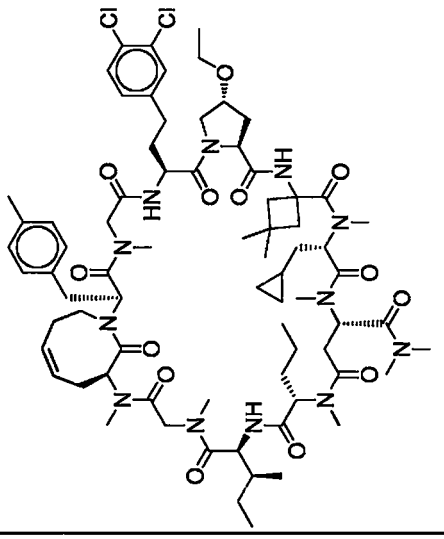
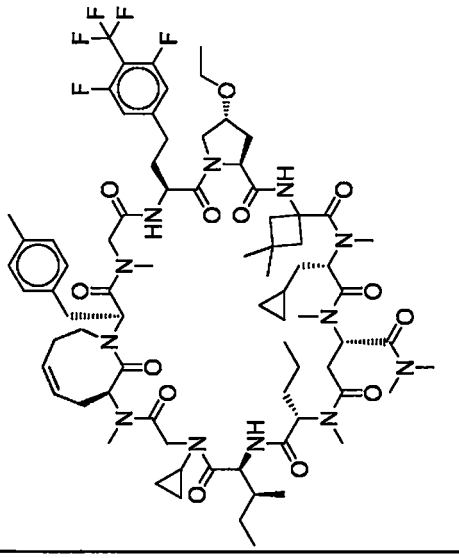
[3690]

	
PP2788	PP2790
	
PP2787	PP2789

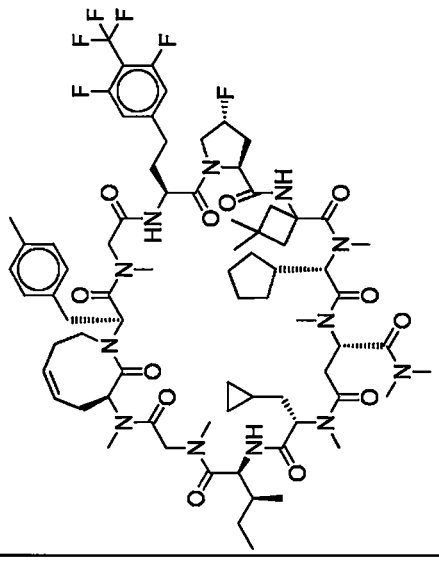
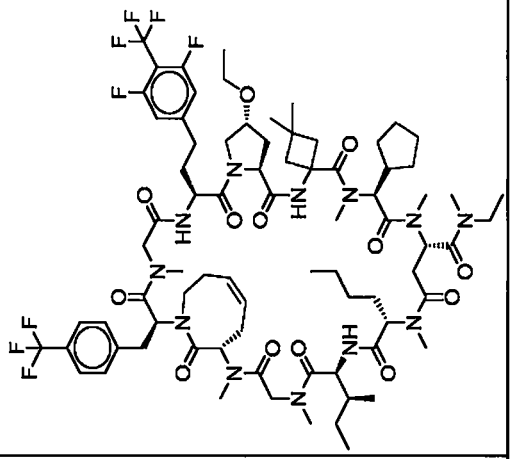
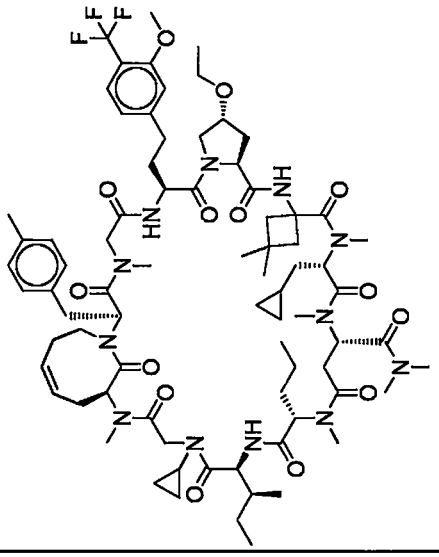
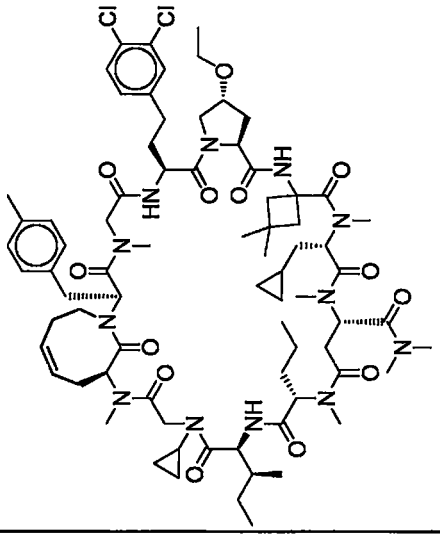
[3691]

	
PP279 6	PP279 8
	
PP279 1	PP279 7

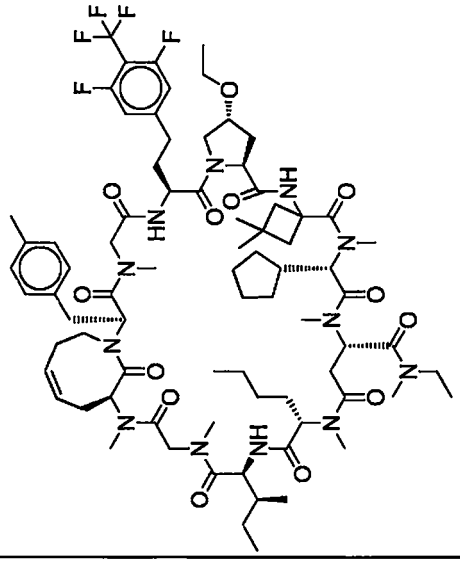
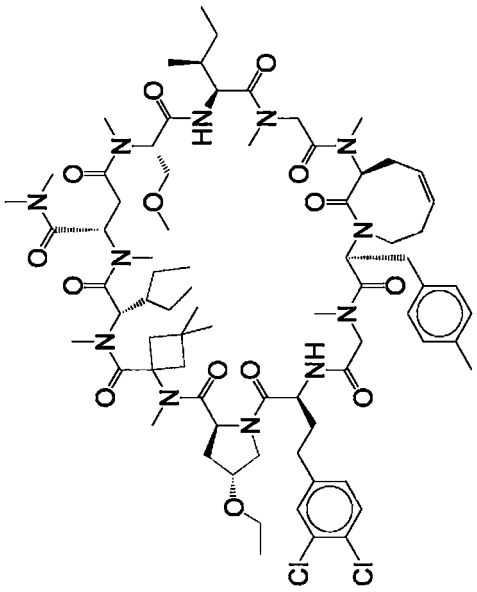
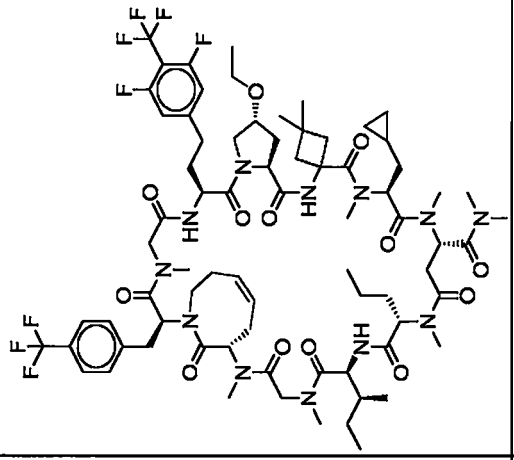
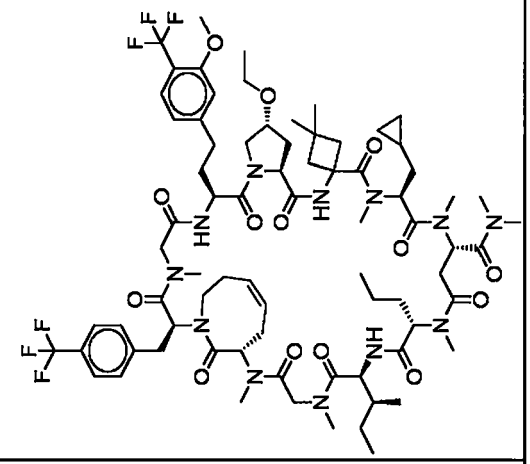
[3692]

	
PP2800	PP2802
	
PP2799	PP2801

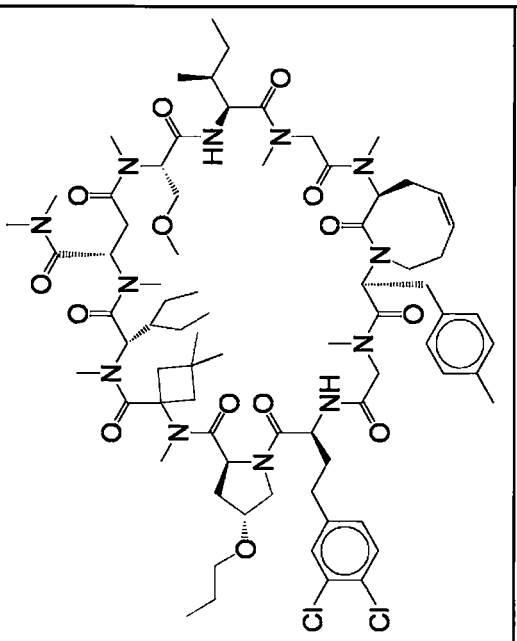
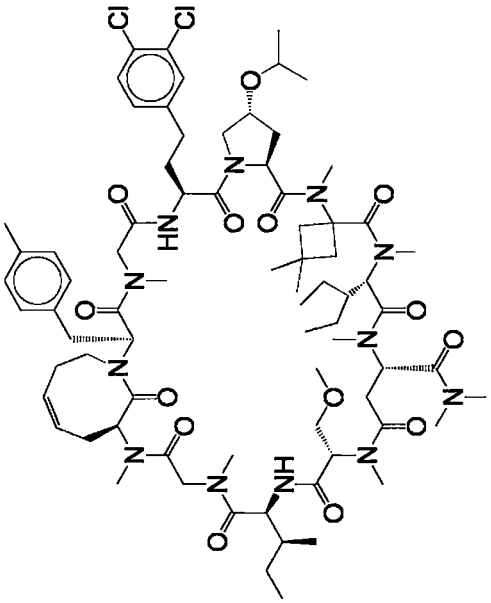
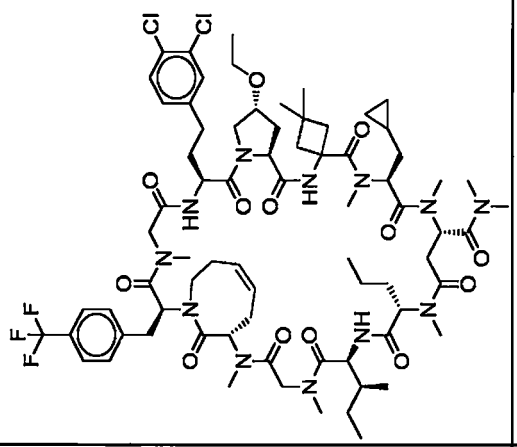
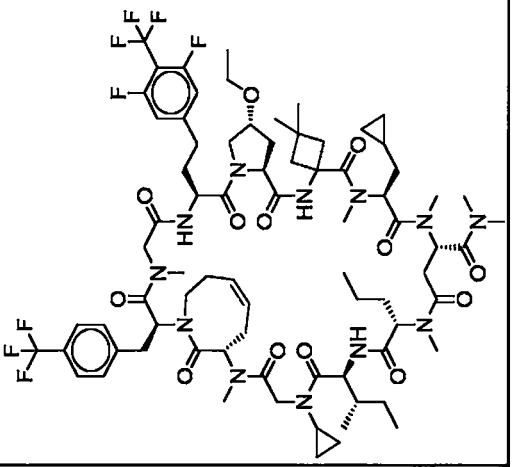
[3693]

	
PP280 4	PP280 6
	
PP280 3	PP280 5

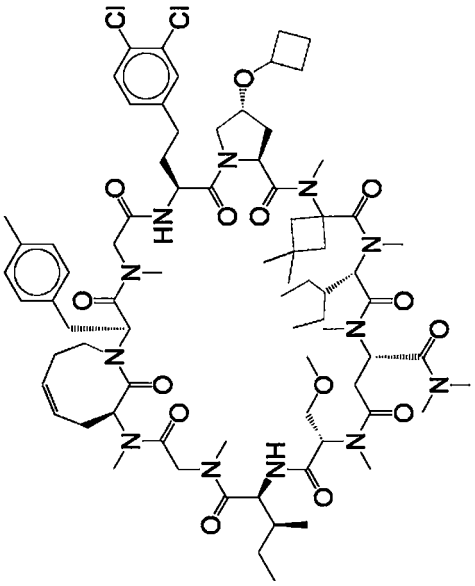
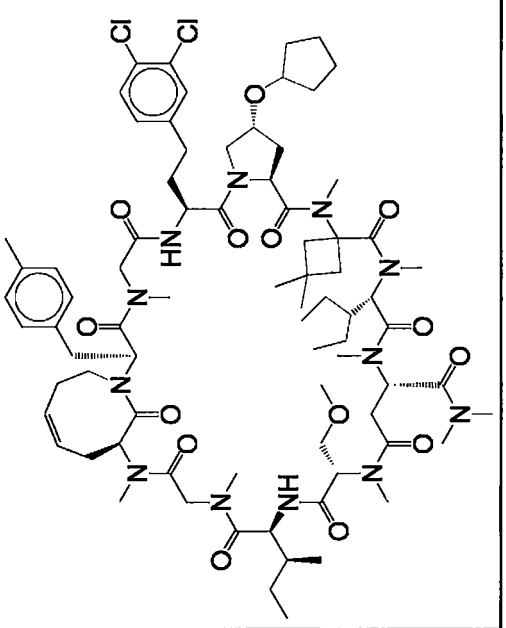
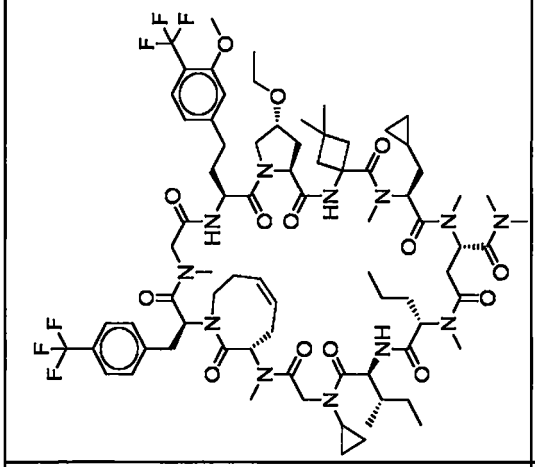
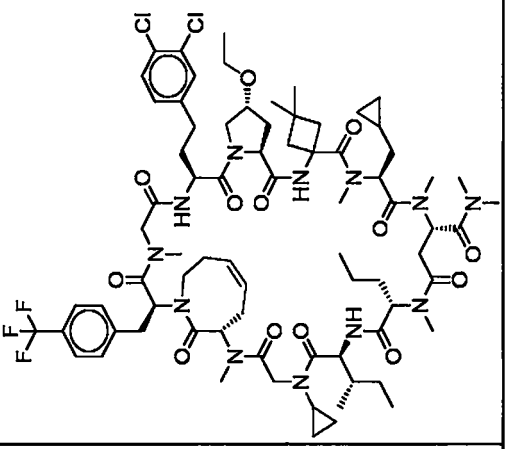
[3694]

	
PP2808	PP2810
	
PP2807	PP2809

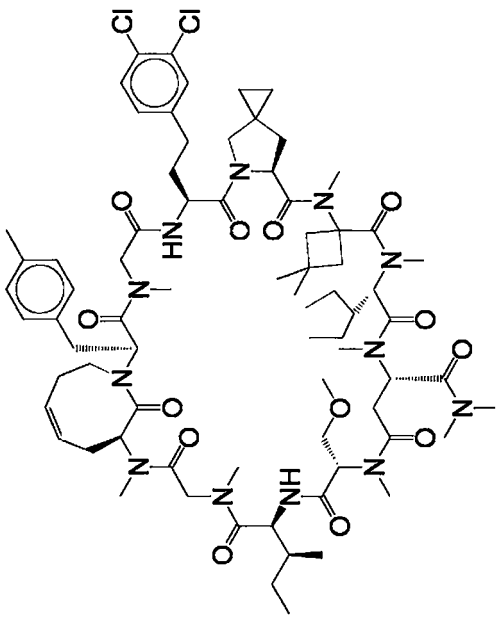
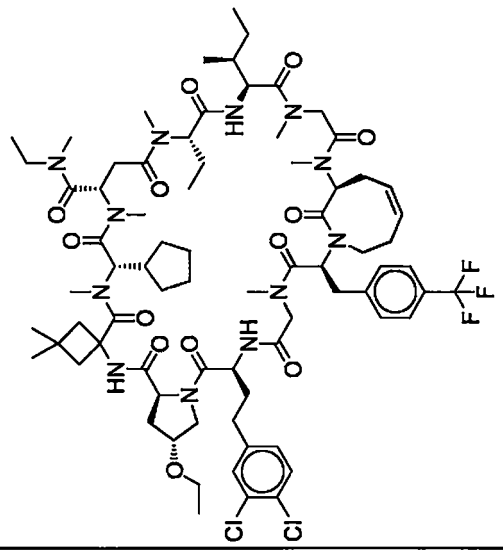
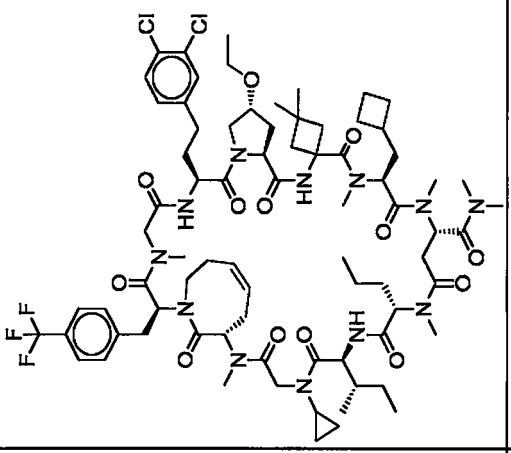
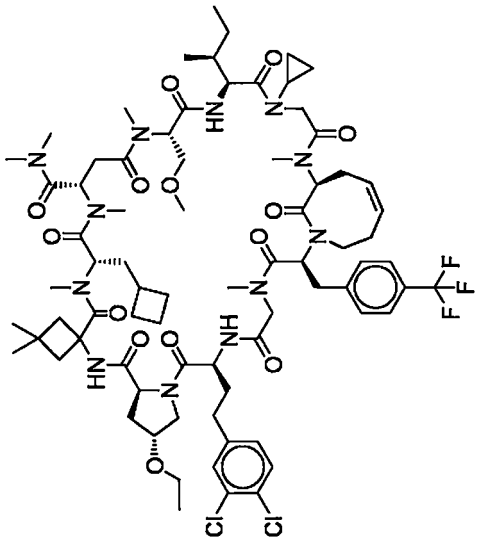
[3695]

	
PP281 2	PP281 4
	
PP281 1	PP281 3

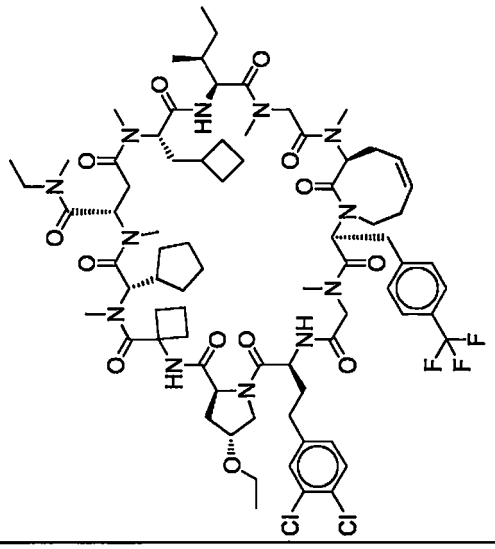
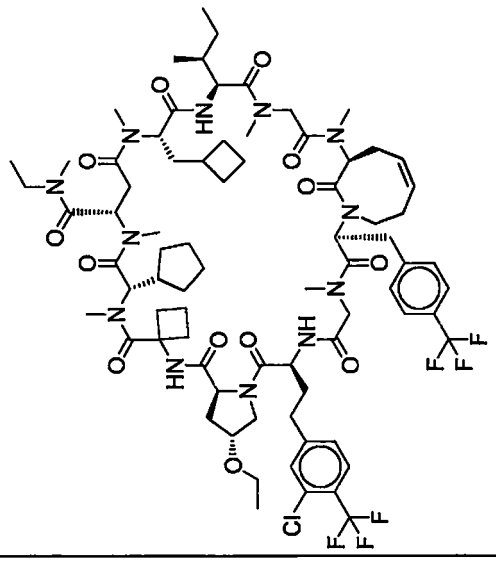
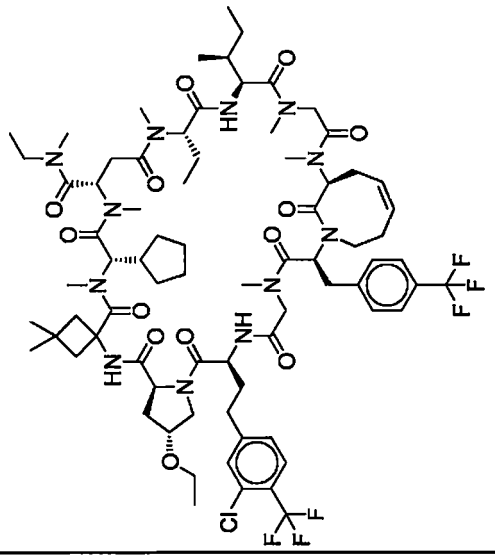
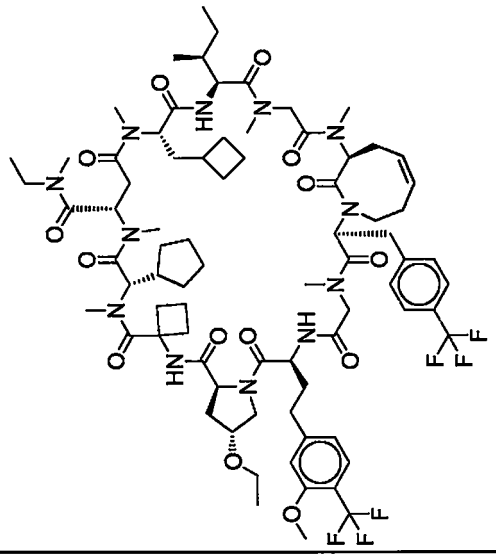
[3696]

	
PP281 6	PP281 8
	
PP281 5	PP281 7

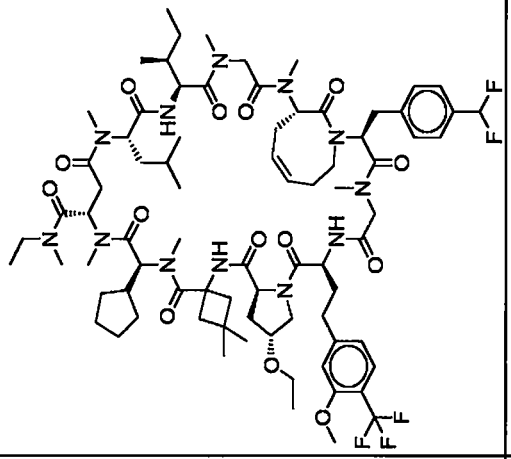
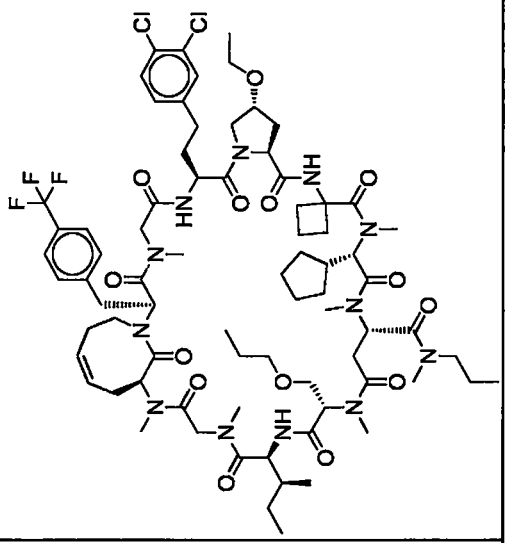
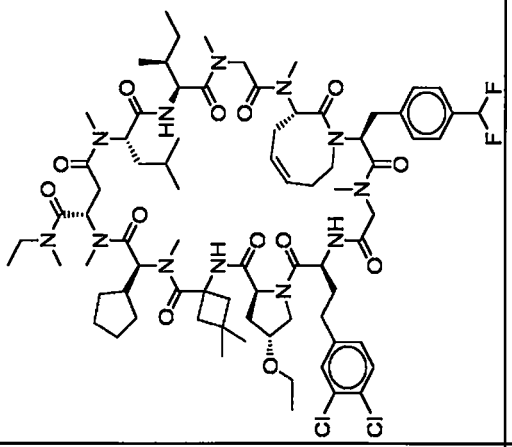
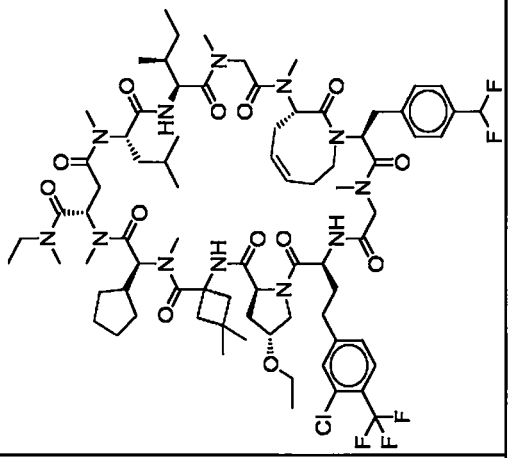
[3697]

	
PP2820	PP2822
	
PP2819	PP2821

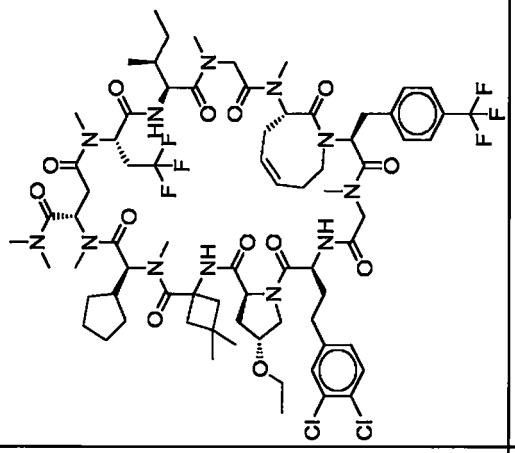
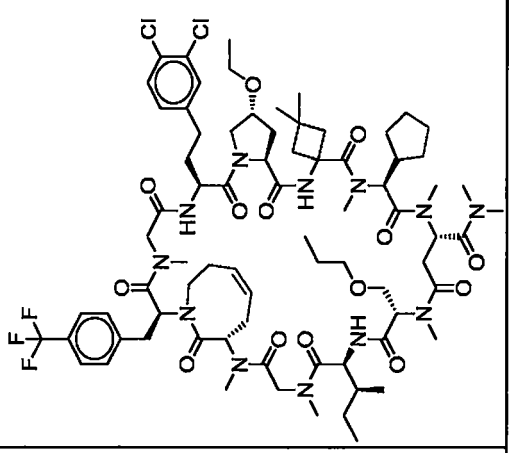
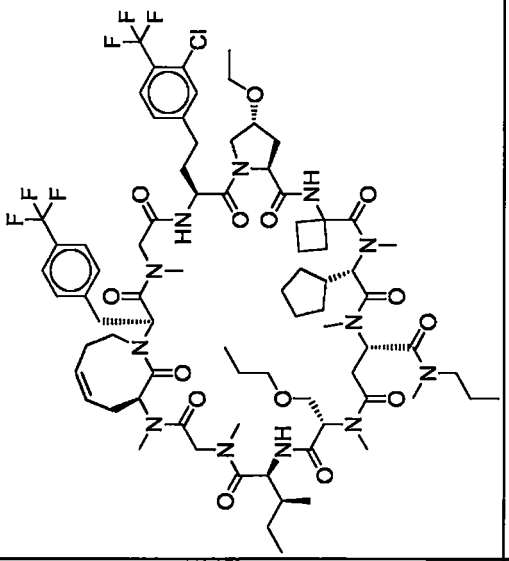
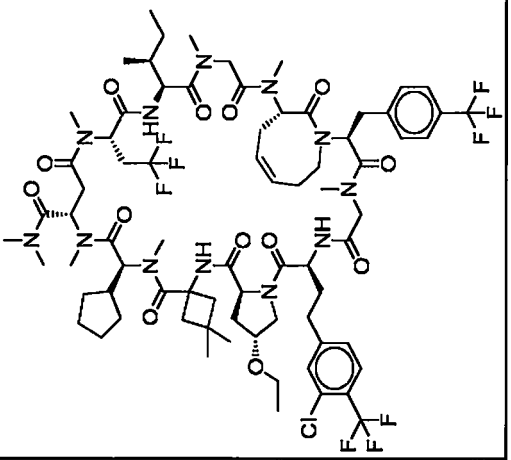
[3698]

	
PP282 4	PP282 6
	
PP282 3	PP282 5

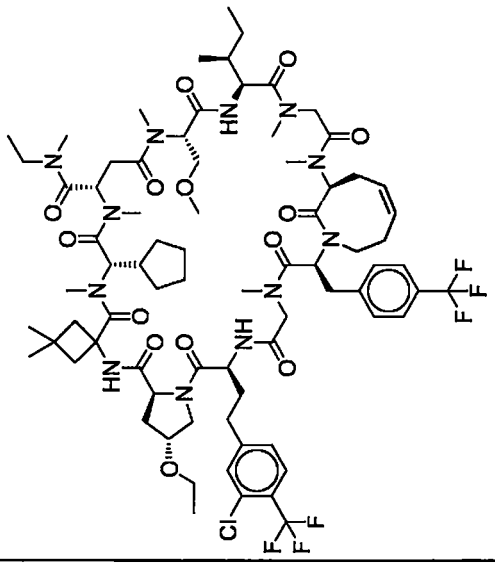
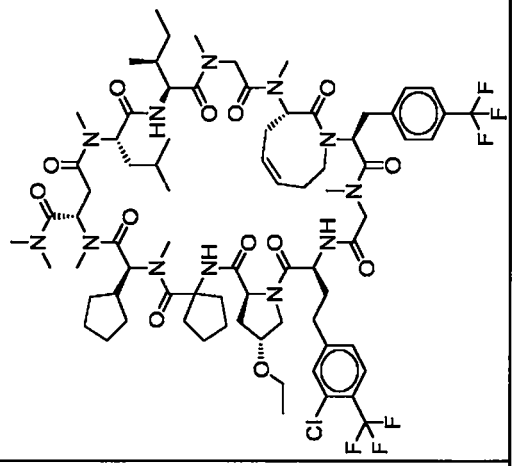
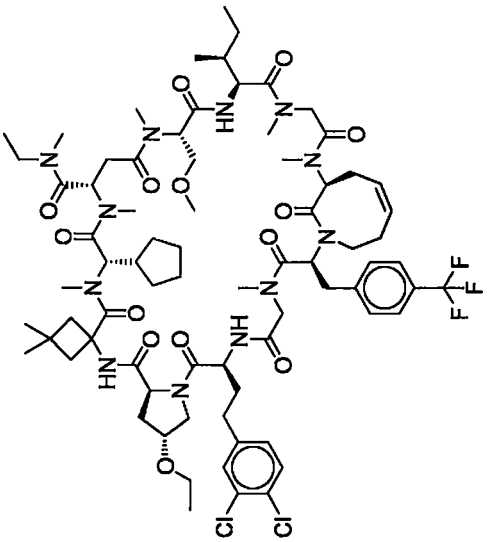
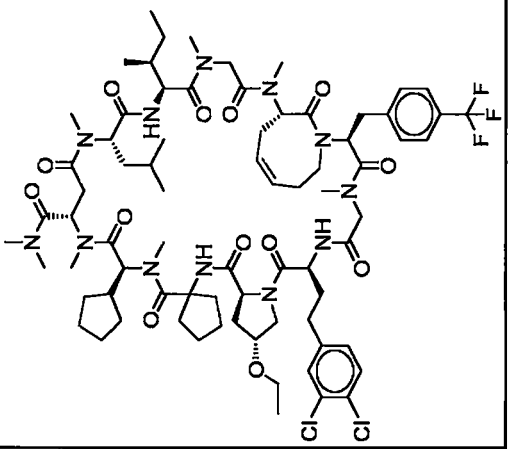
[3699]

 PP2828	 PP2830
 PP2827	 PP2829

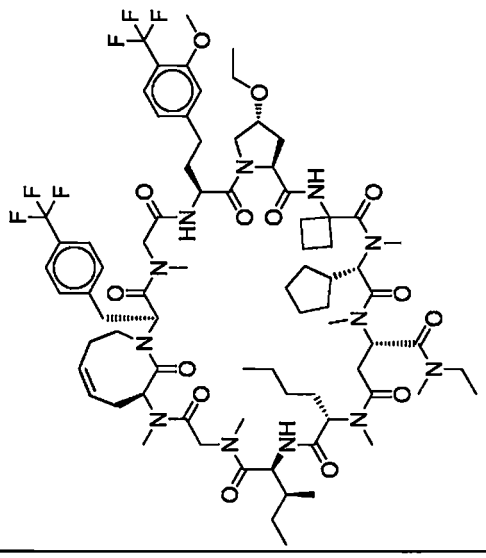
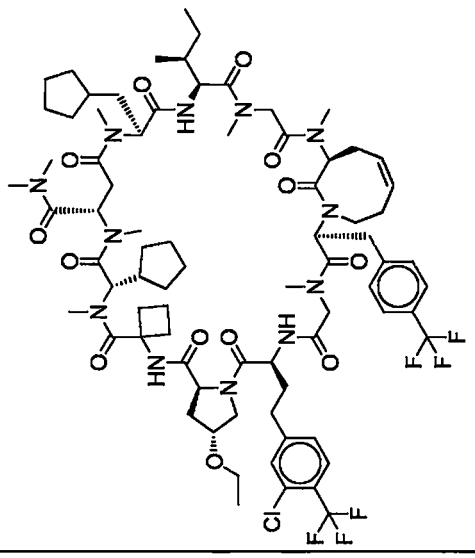
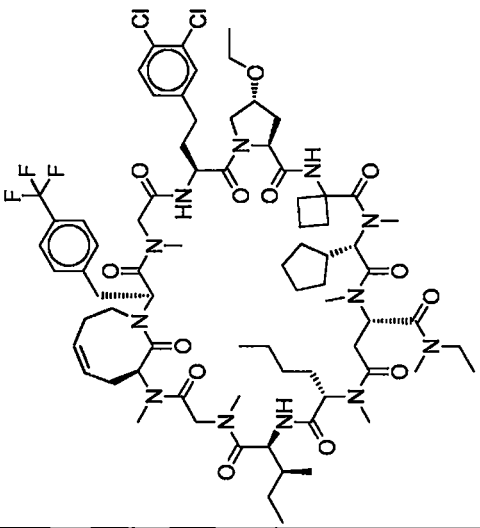
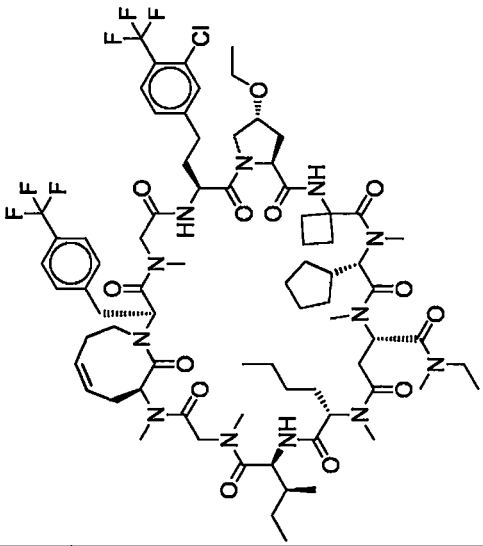
[3700]

	
PP283 2	PP283 4
	
PP283 1	PP283 3

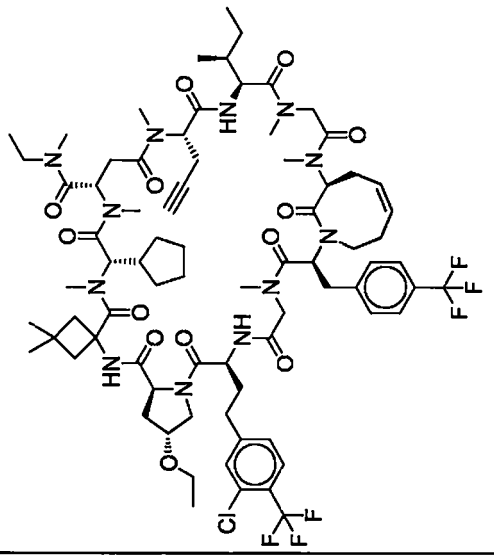
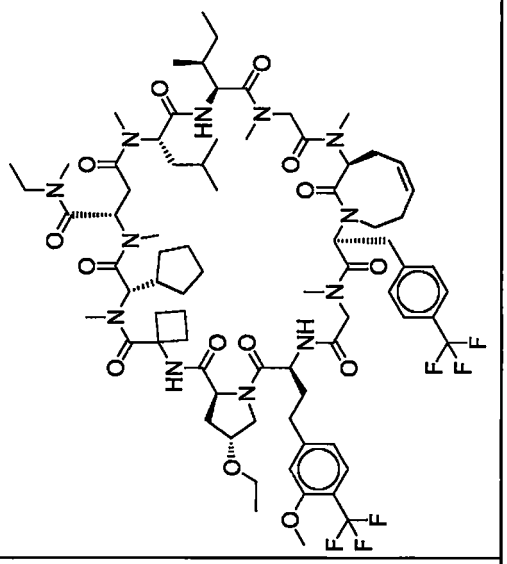
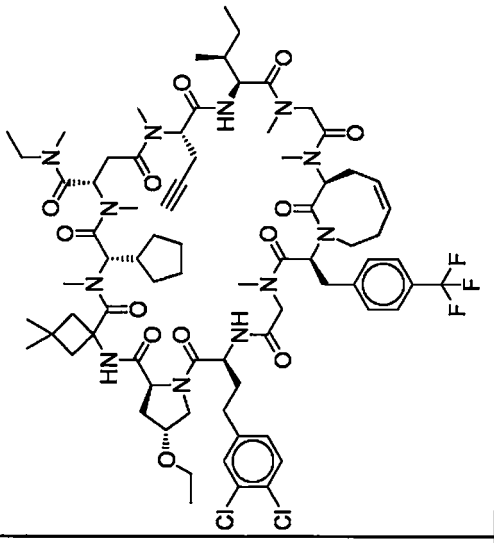
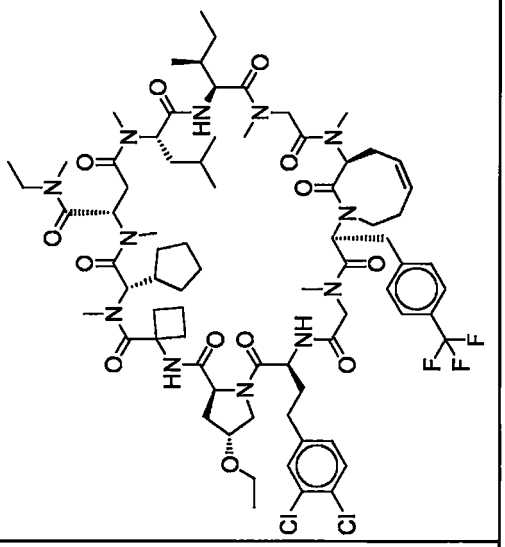
[3701]

	
PP283 6	PP283 8
	
PP283 5	PP283 7

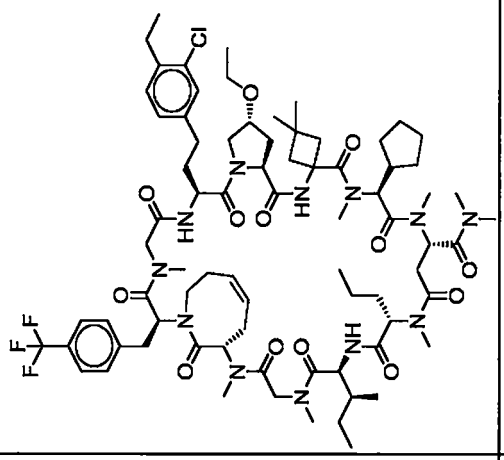
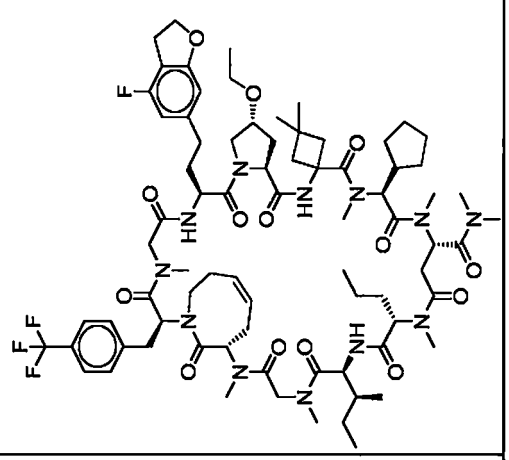
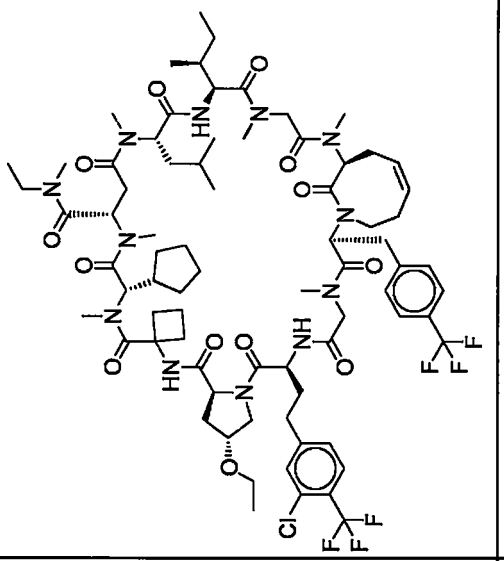
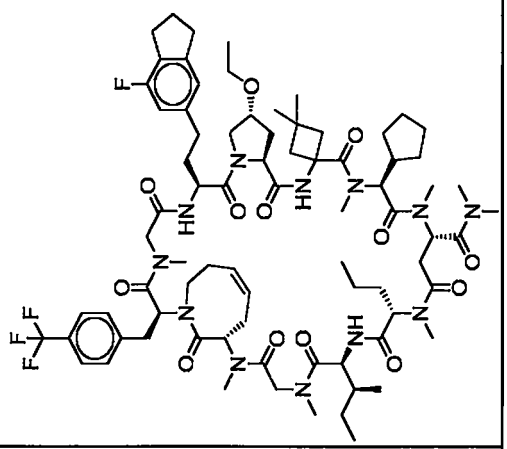
[3702]

	
PP2840	PP2842
	
PP2839	PP2841

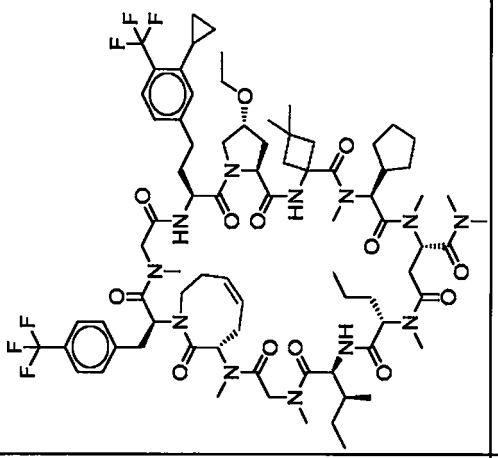
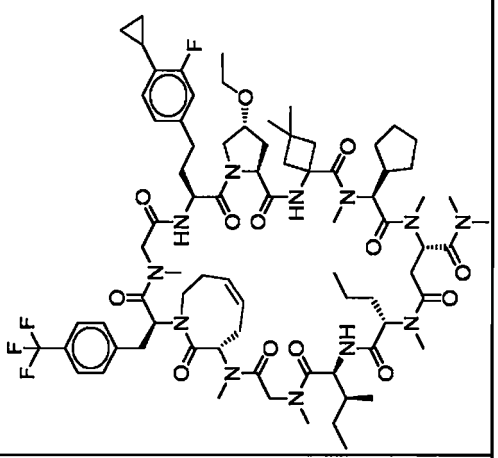
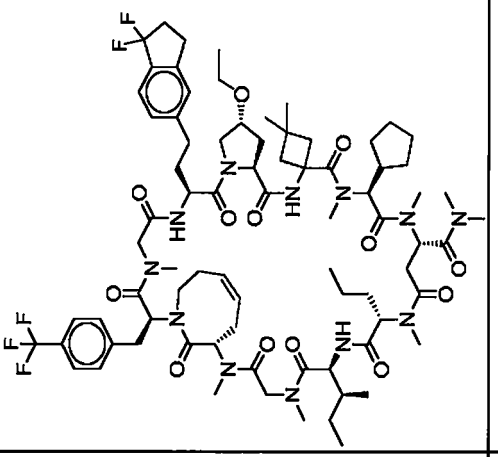
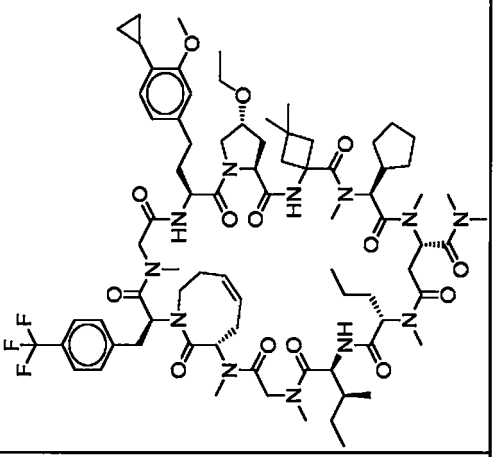
[3703]

	
PP284 4	PP284 6
	
PP284 3	PP284 5

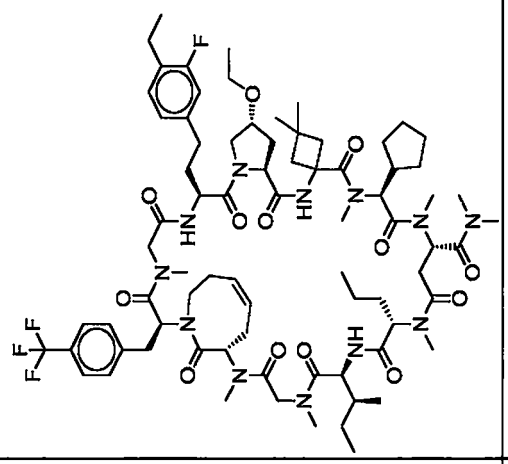
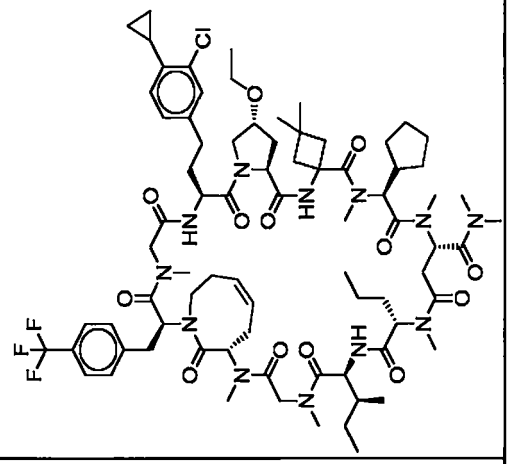
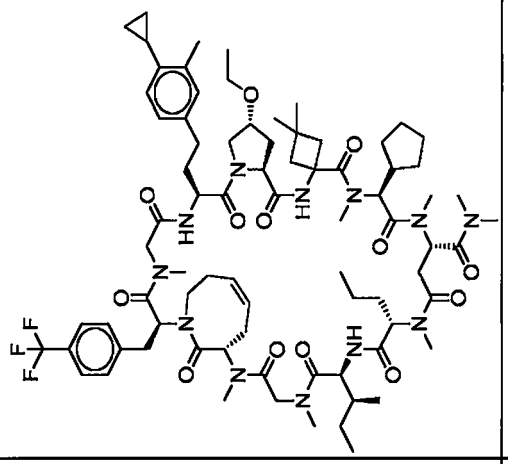
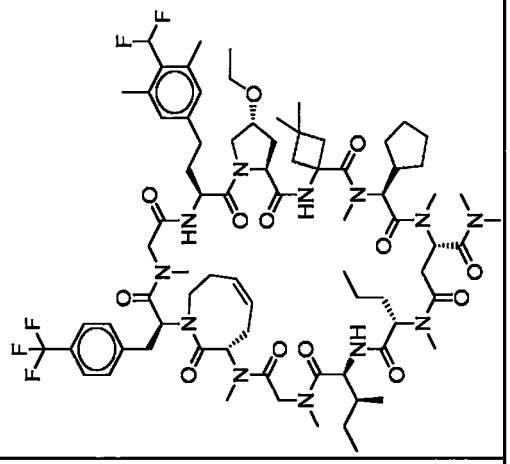
[3704]

	
PP2848	PP2850
	
PP2847	PP2849

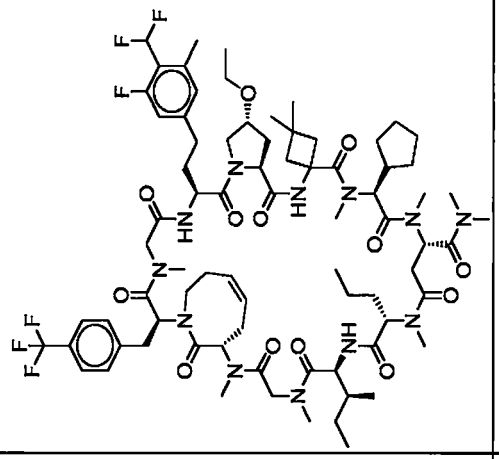
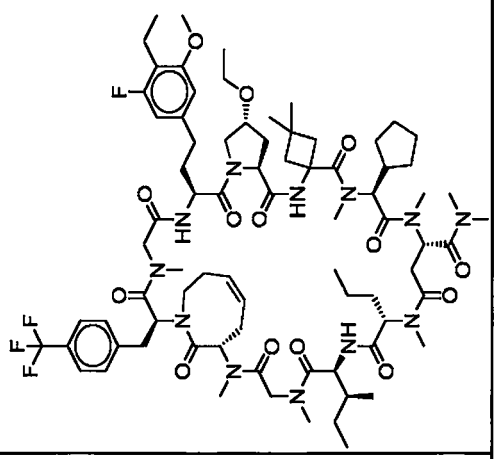
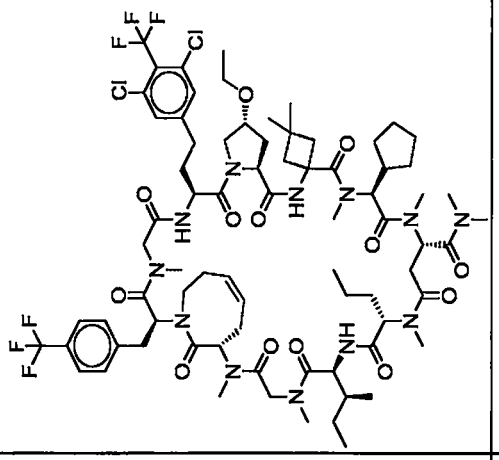
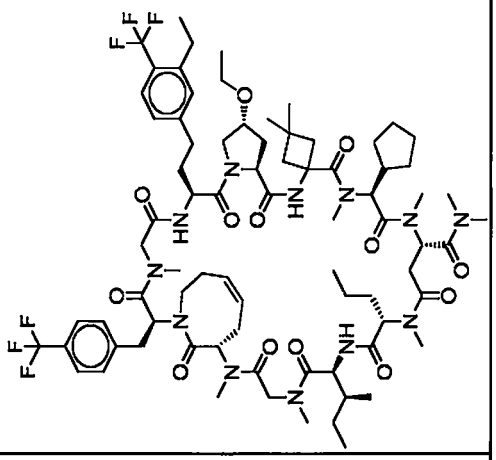
[3705]

	
PP285 2	PP285 4
	
PP285 1	PP285 3

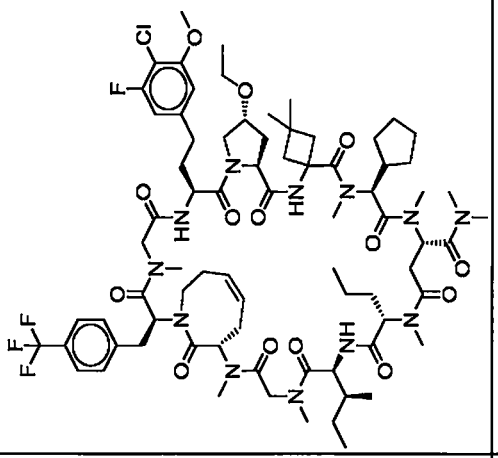
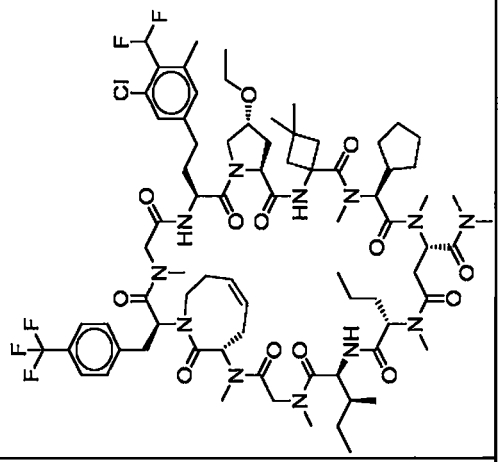
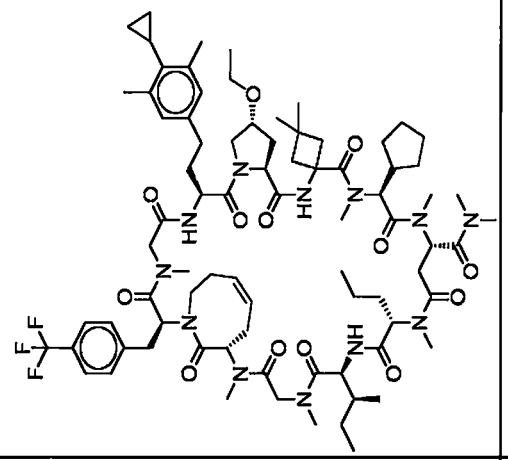
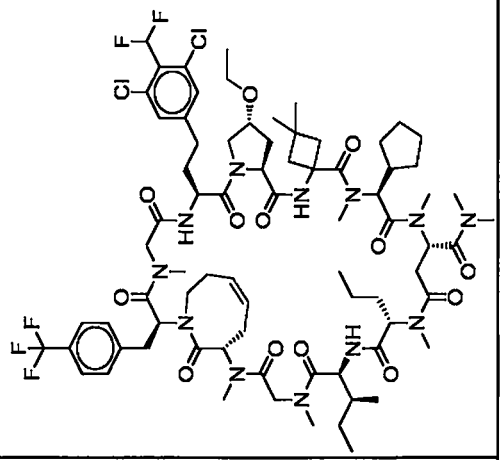
[3706]

	
PP285 6	PP285 8
	
PP285 5	PP285 7

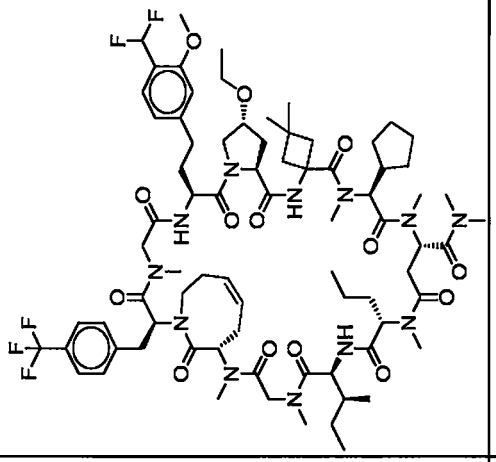
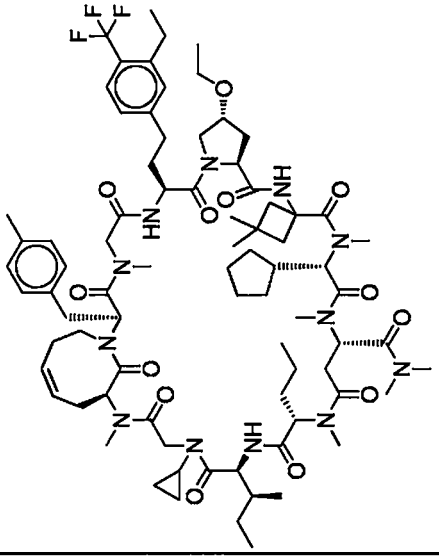
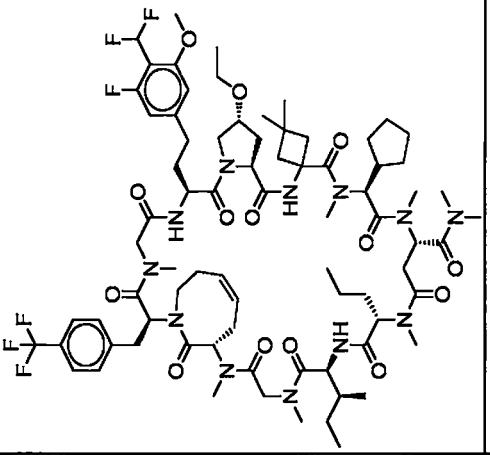
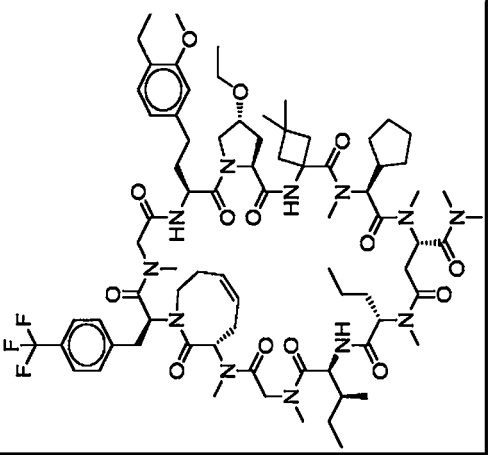
[3707]

	
PP2860	PP2862
	
PP2859	PP2861

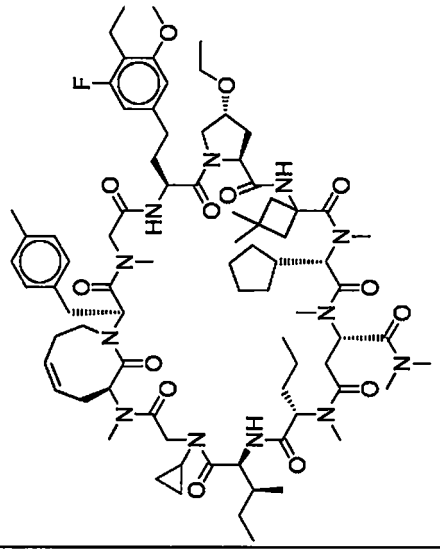
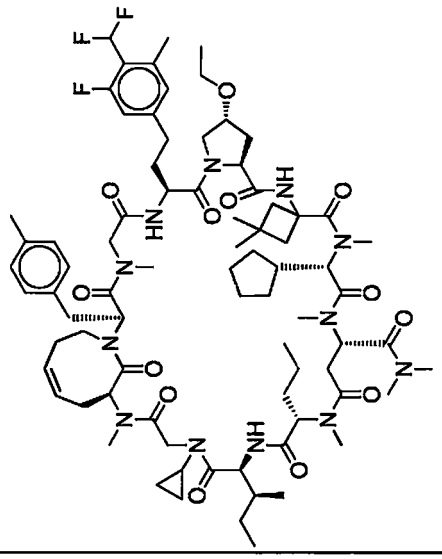
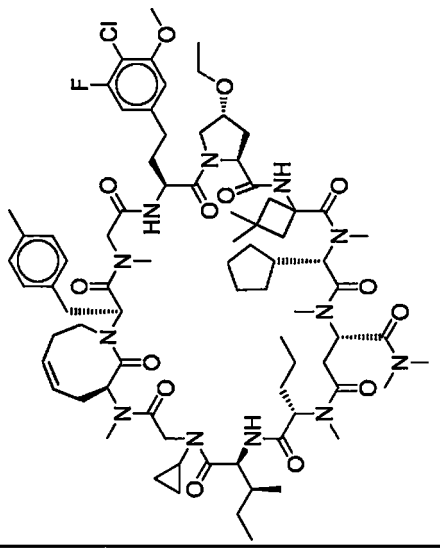
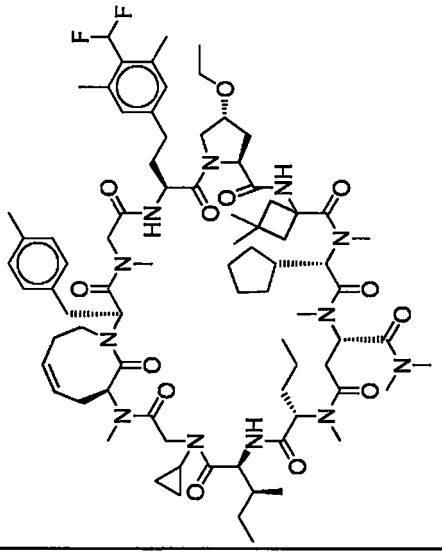
[3708]

	
PP286 4	PP286 6
	
PP286 3	PP286 5

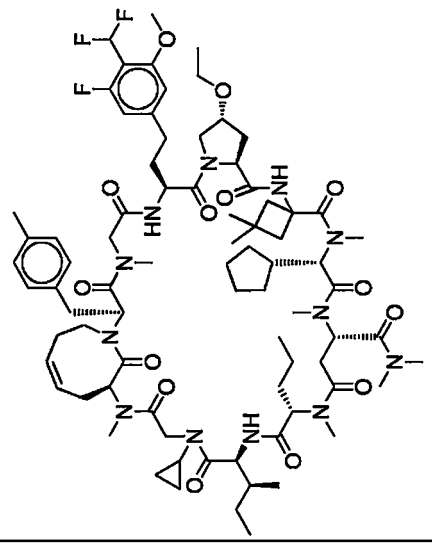
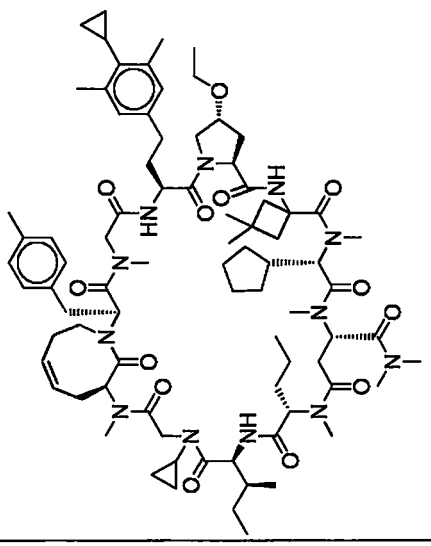
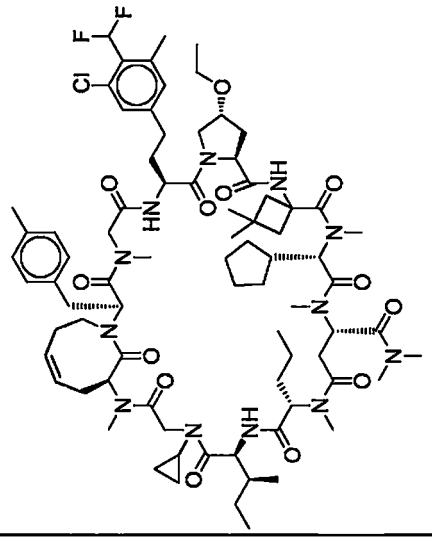
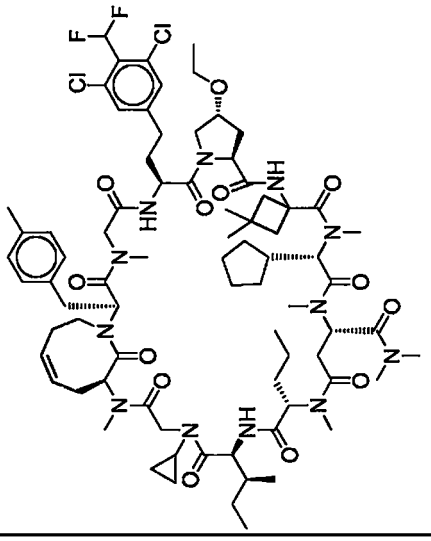
[3709]

	
PP2868	PP2870
	
PP2867	PP2869

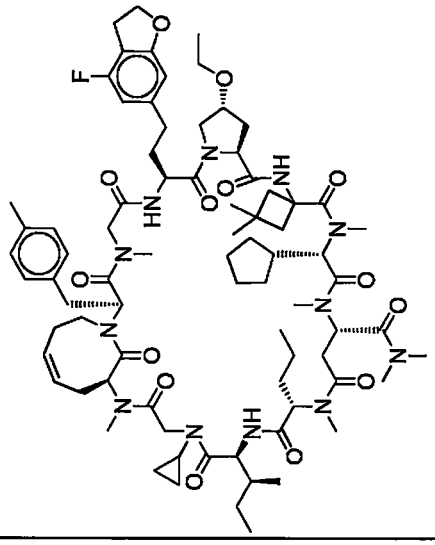
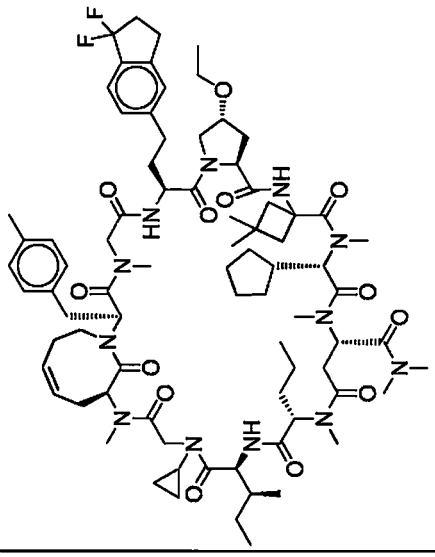
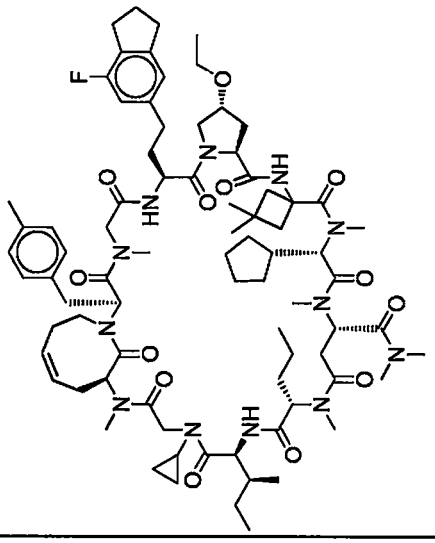
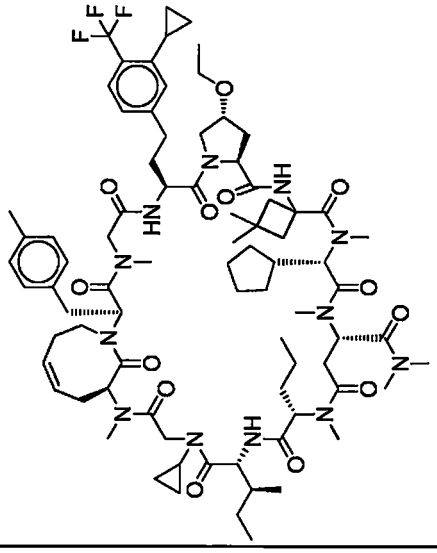
[3710]

	
PP287 2	PP287 4
	
PP287 1	PP287 3

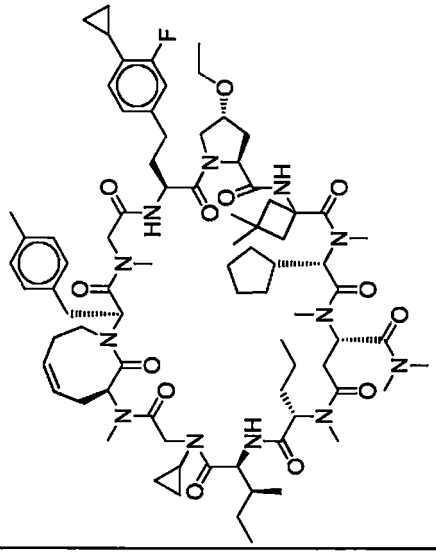
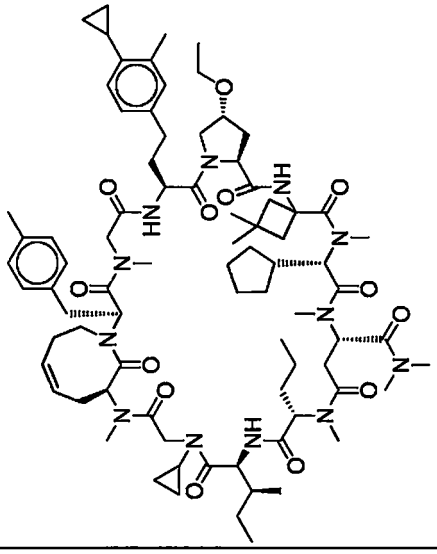
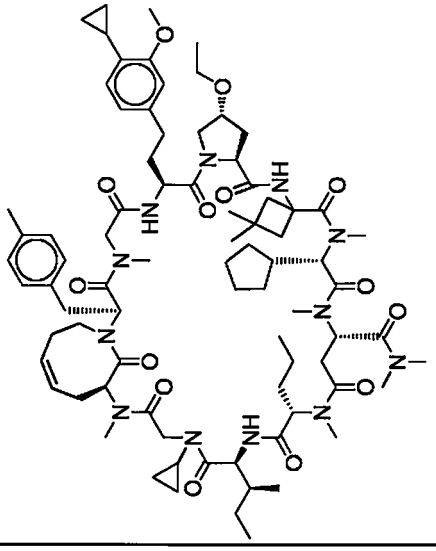
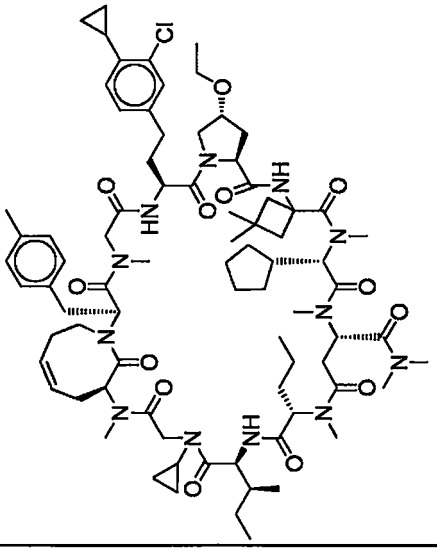
[3711]

	
PP2876	PP2878
	
PP2875	PP2877

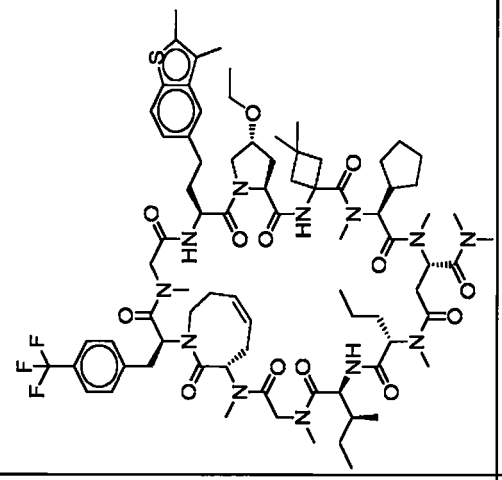
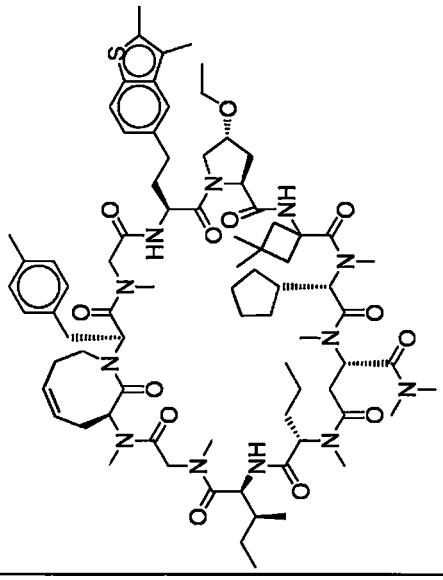
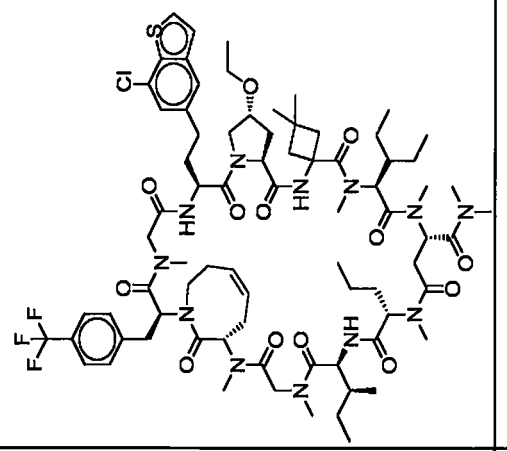
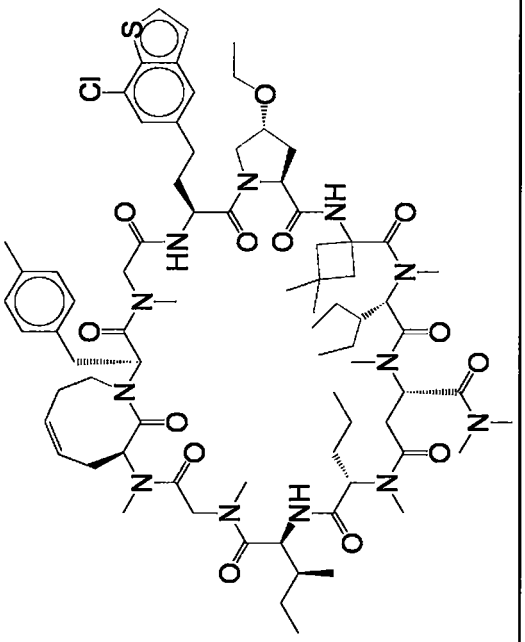
[3712]

	
PP2880	PP2882
	
PP2879	PP2881

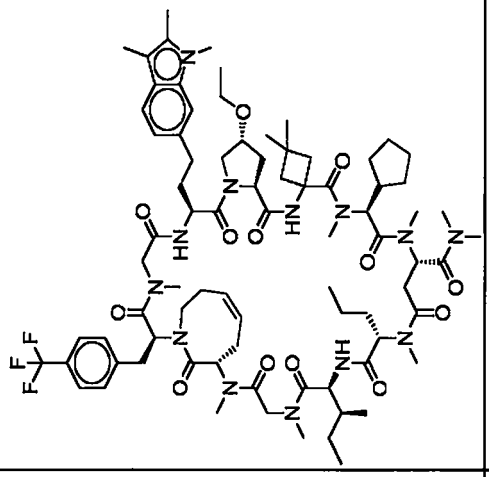
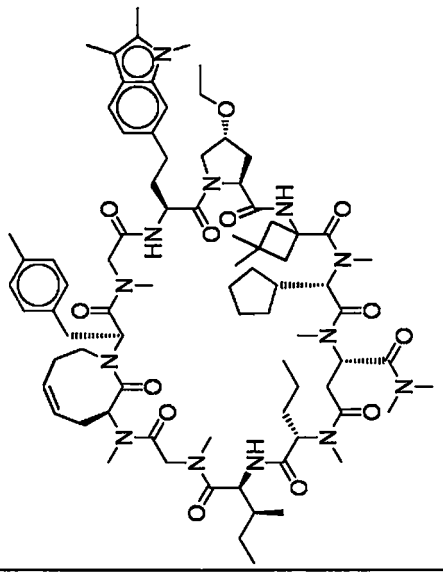
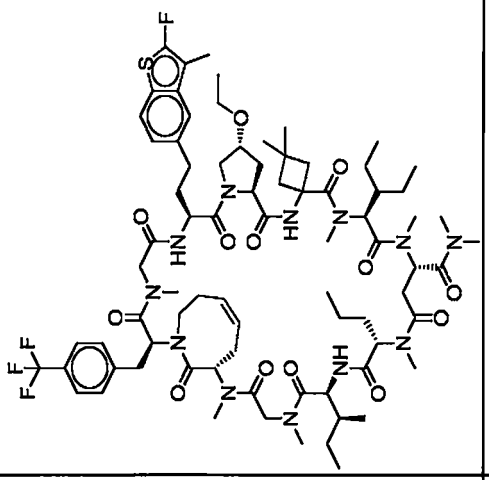
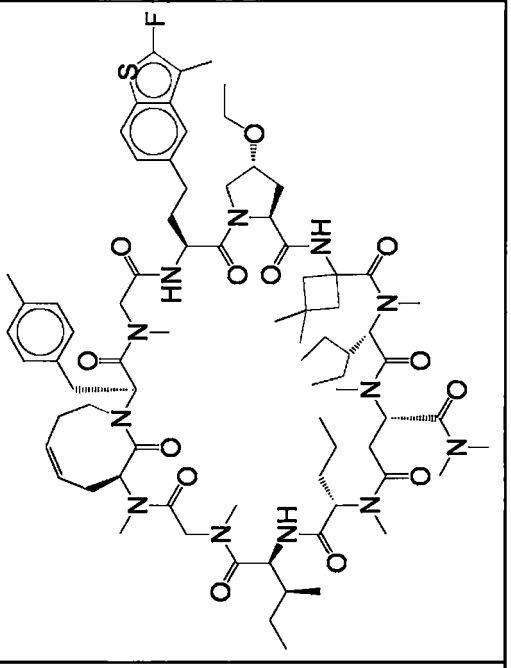
[3713]

	
PP288 4	PP288 6
	
PP288 3	PP288 5

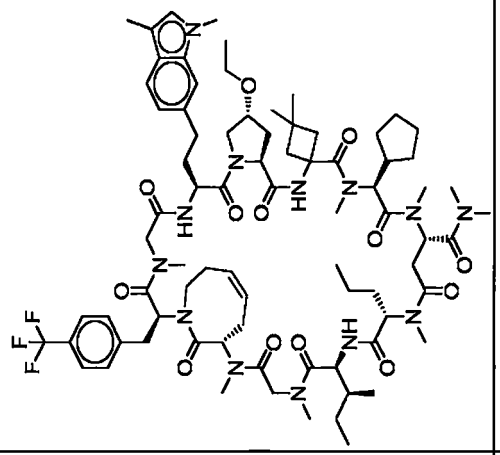
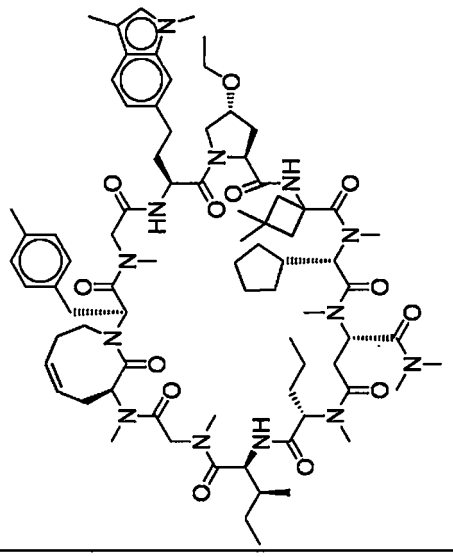
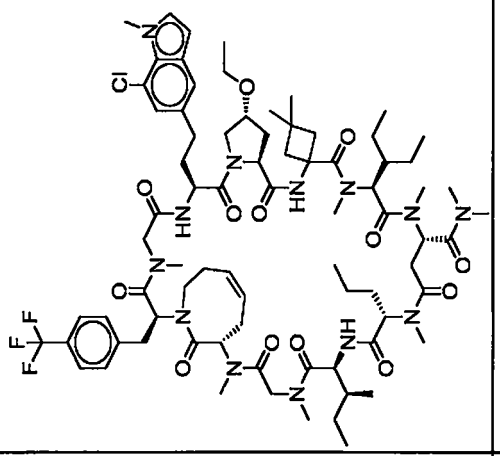
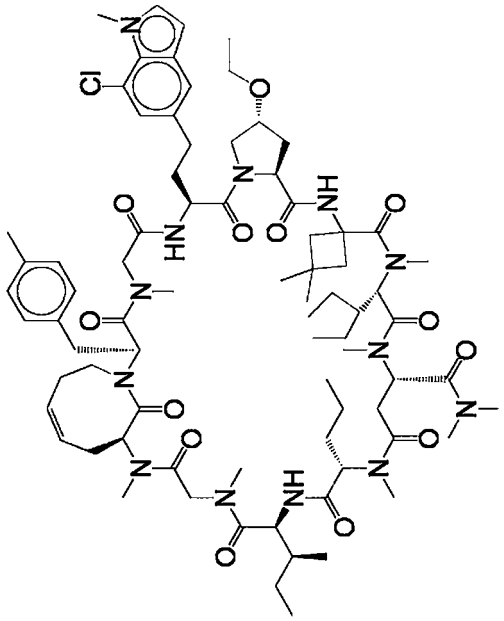
[3714]

	
PP2889	PP2891
	
PP2888	PP2890

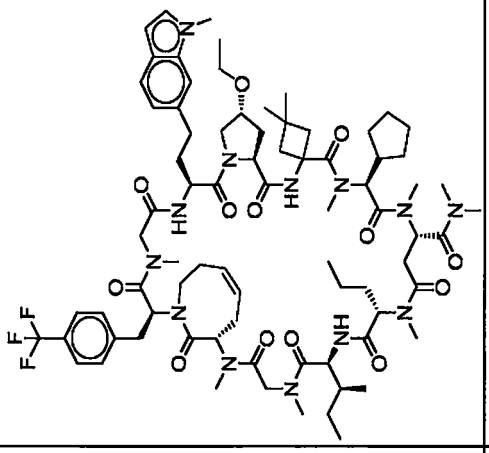
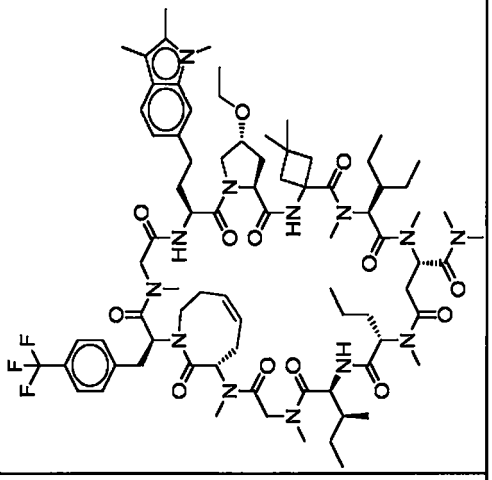
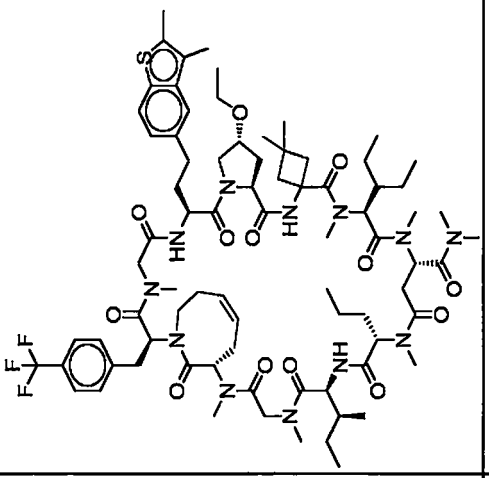
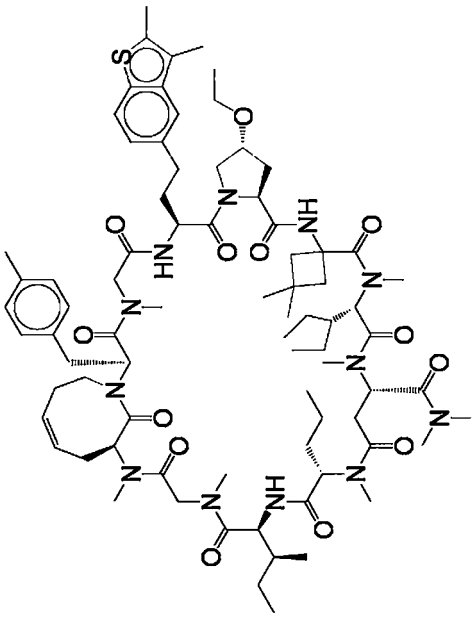
[3715]

	
PP2893	PP2895
	
PP2892	PP2894

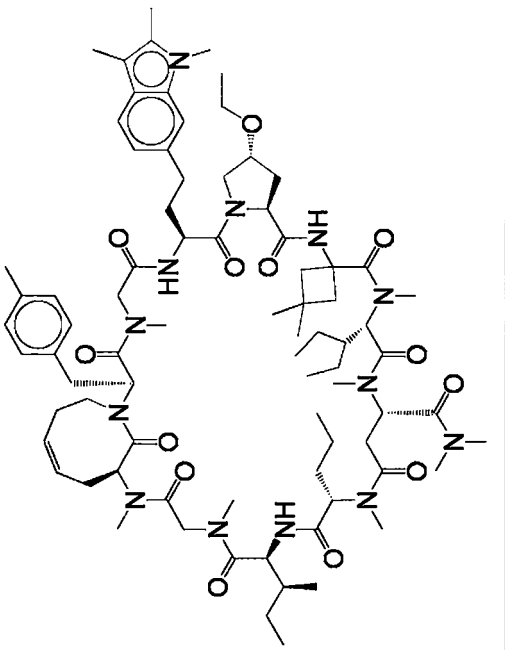
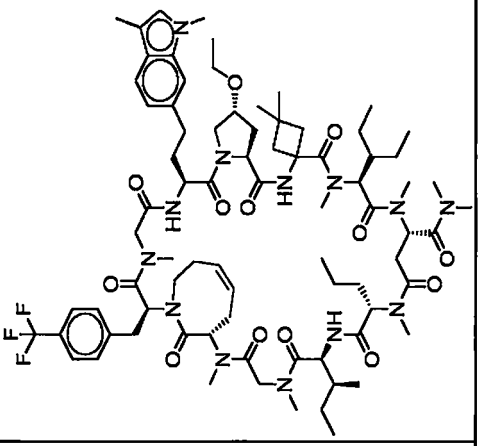
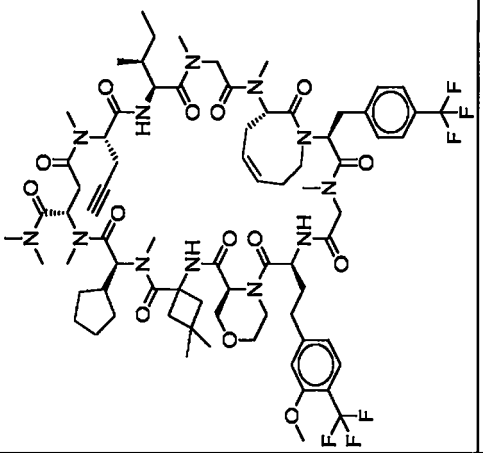
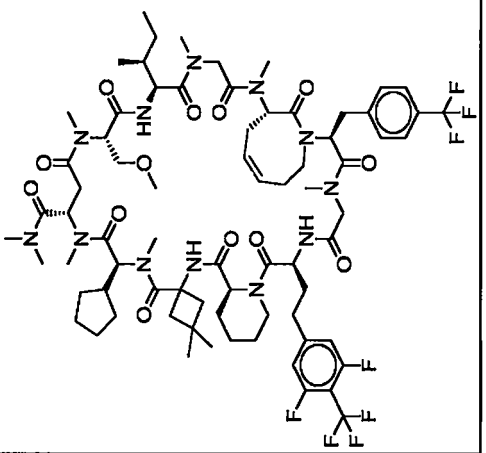
[3716]

	
PP2897	PP2899
	
PP2896	PP2898

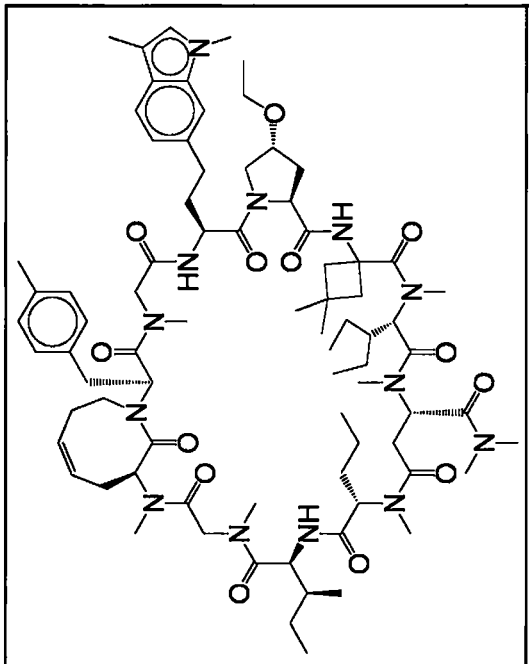
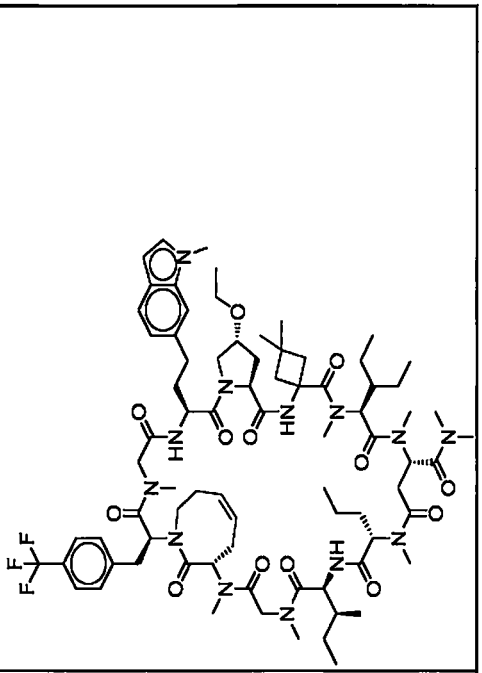
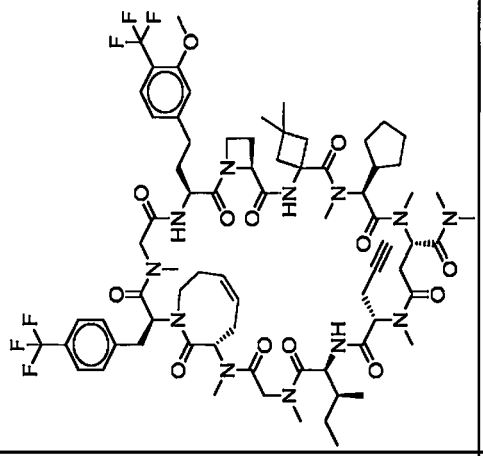
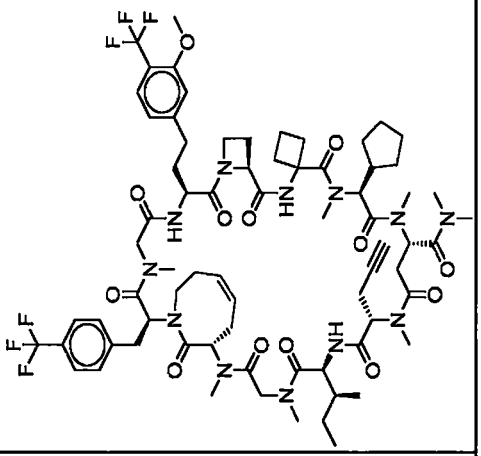
[3717]

	
PP2901	PP2904
	
PP2900	PP2902

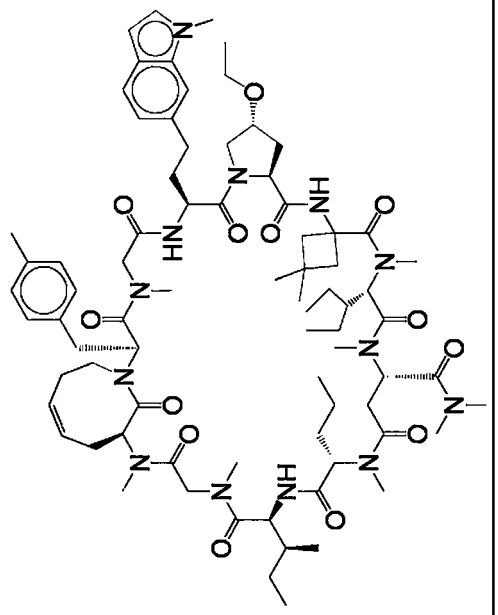
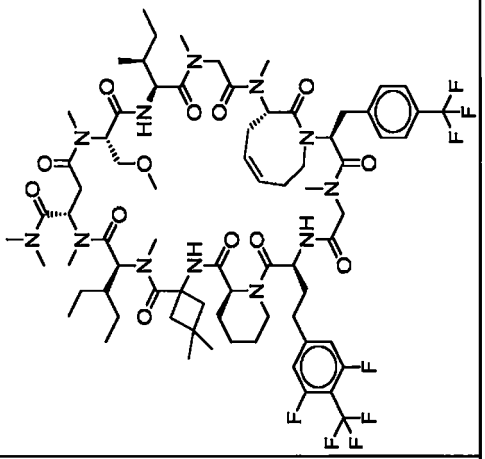
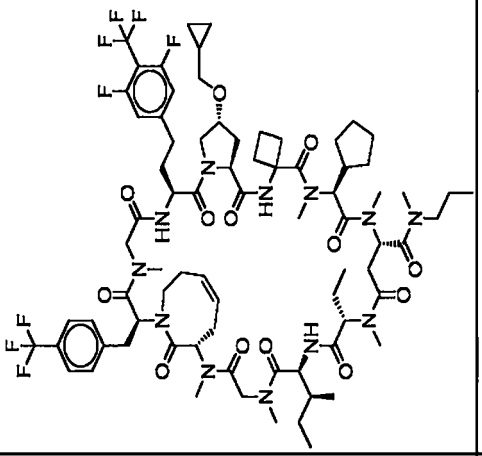
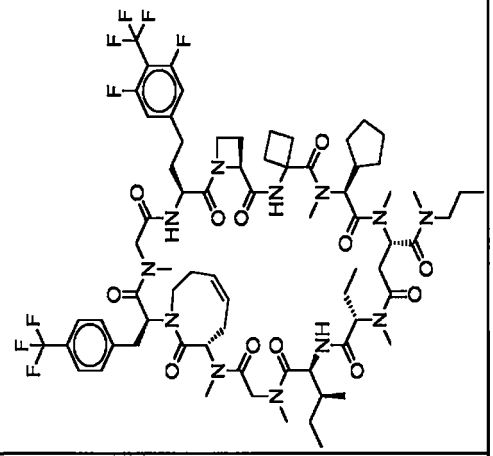
[3718]

	
PP2906	PP2908
	
PP2905	PP2907

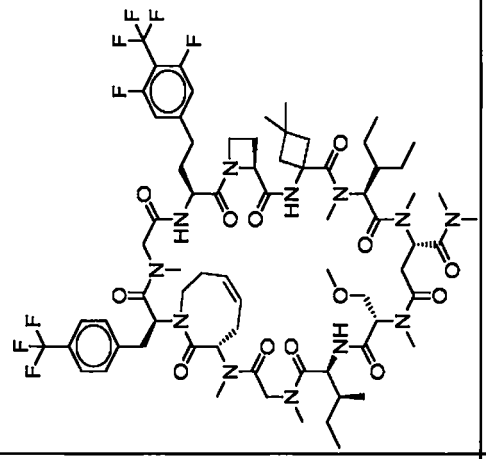
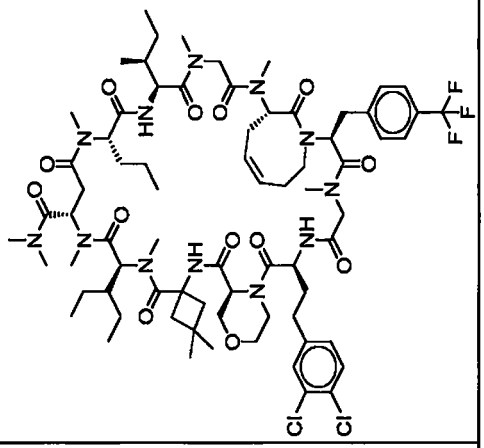
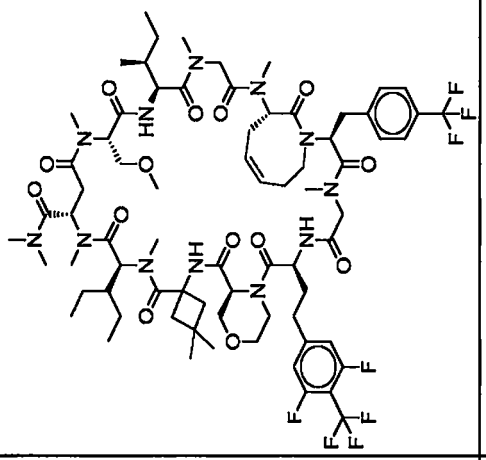
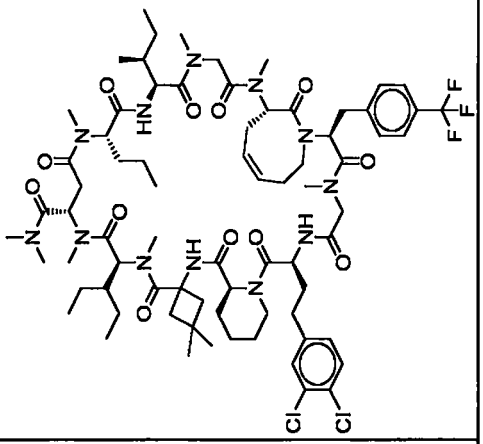
[3719]

	
PP2910	PP2912
	
PP2909	PP2911

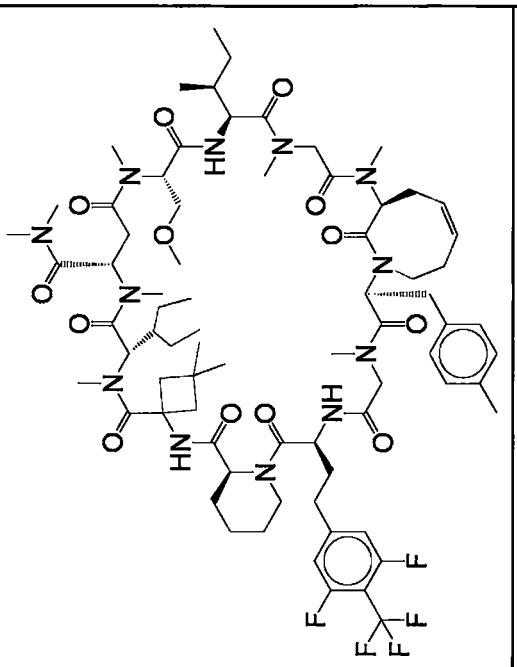
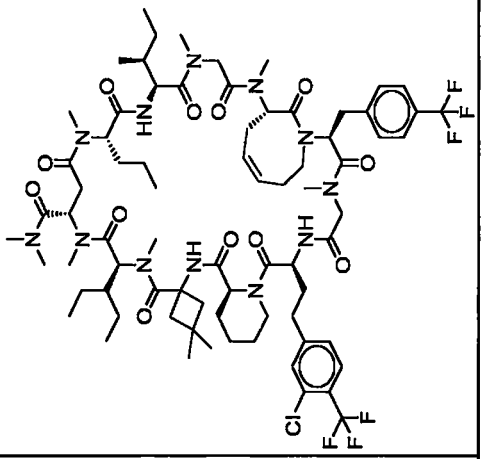
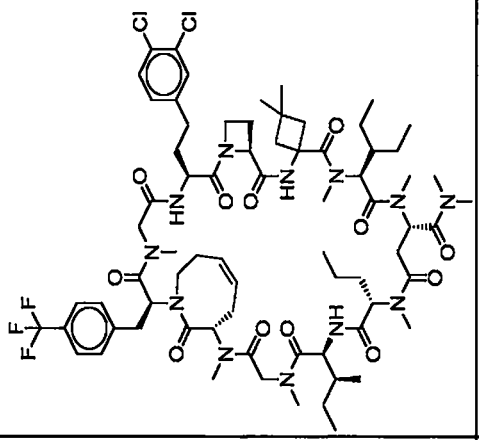
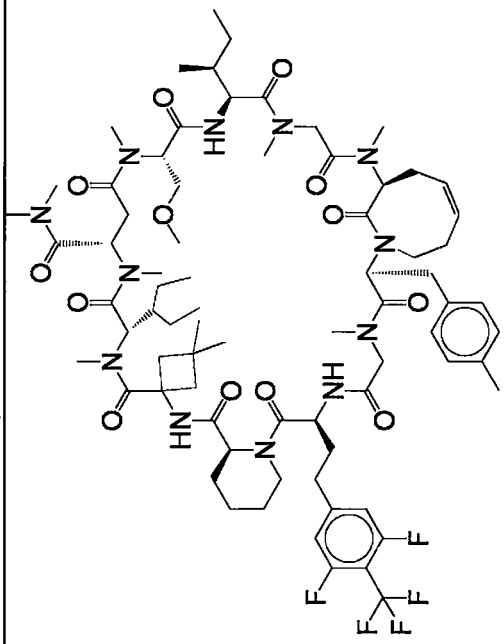
[3720]

	
PP2914	PP2916
	
PP2913	PP2915

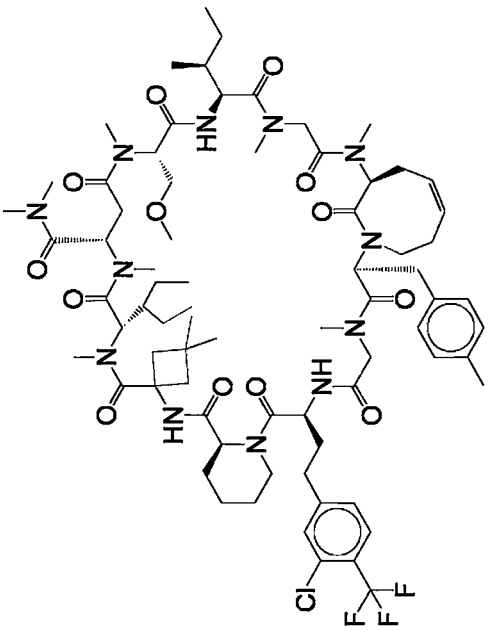
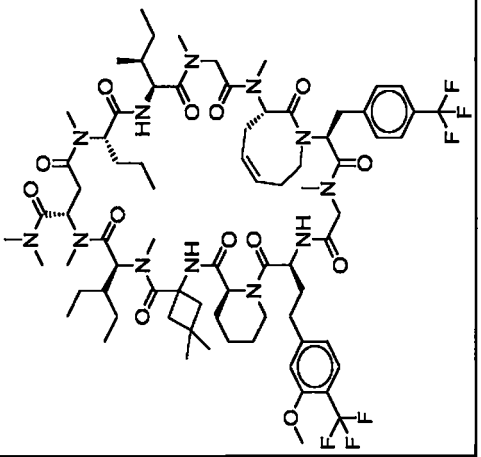
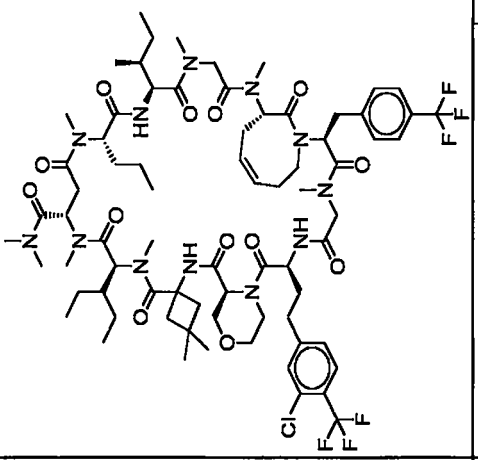
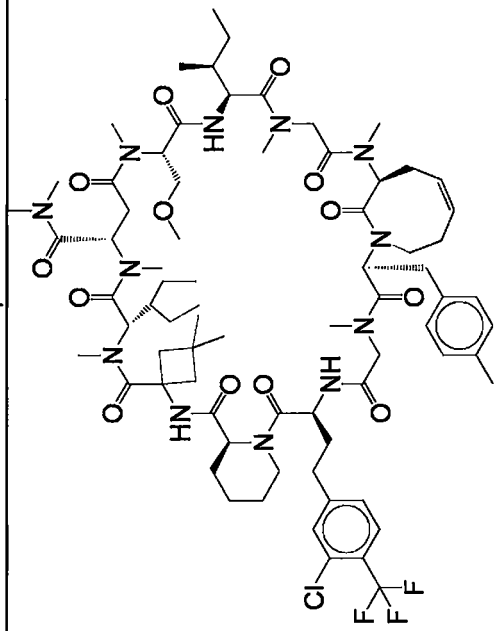
[3721]

	
PP2918	PP2920
	
PP2917	PP2919

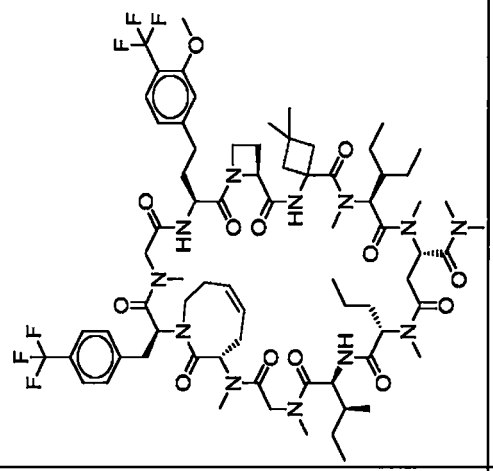
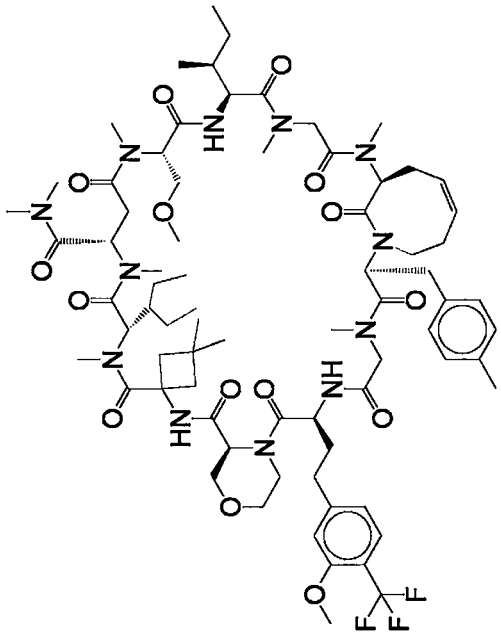
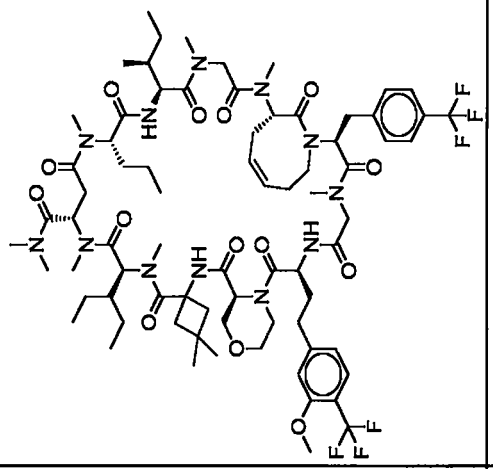
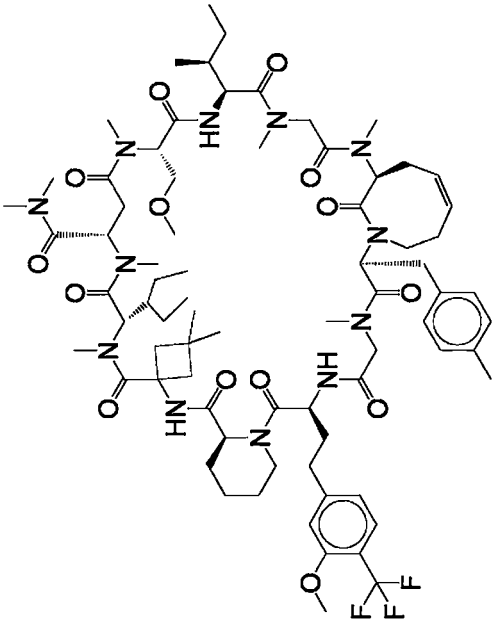
[3722]

	
PP292 2	PP292 8
	
PP292 1	PP292 3

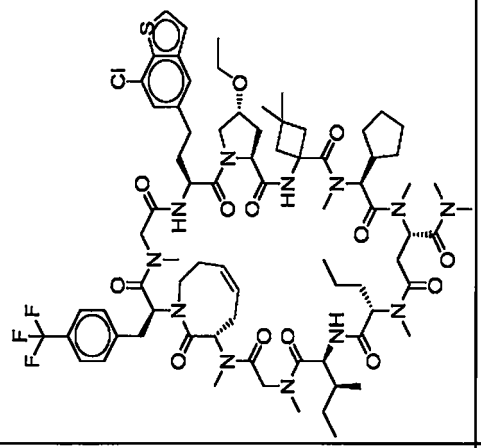
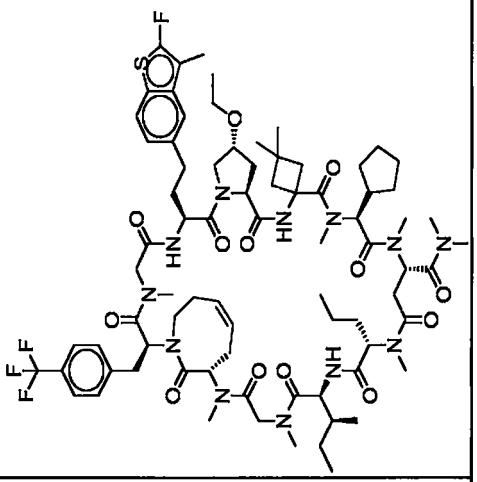
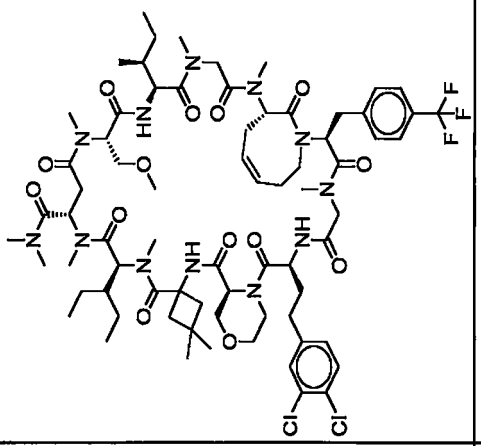
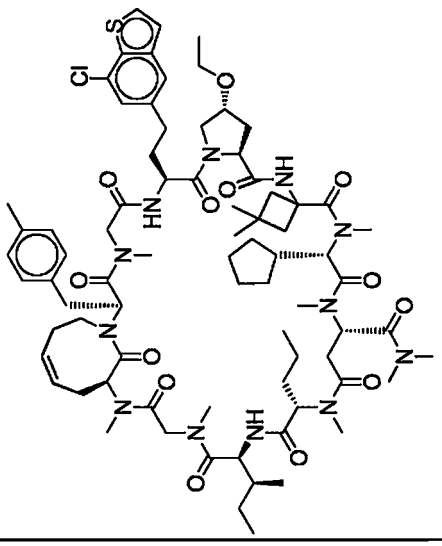
[3723]

	
PP293 1	PP293 4
	
PP292 9	PP293 2

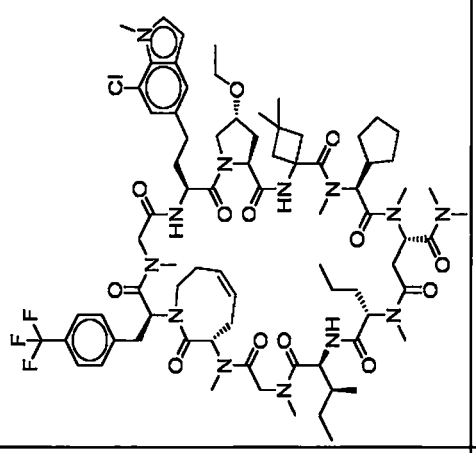
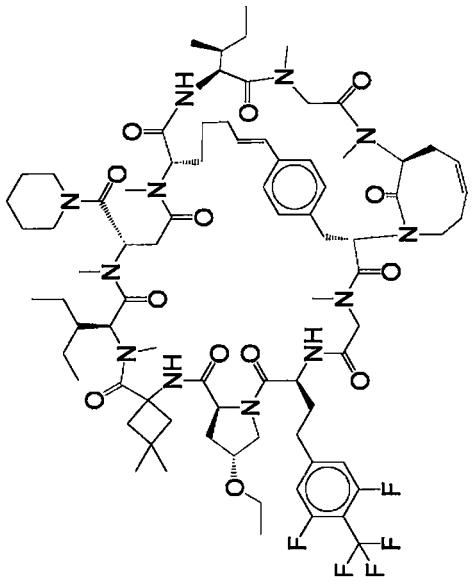
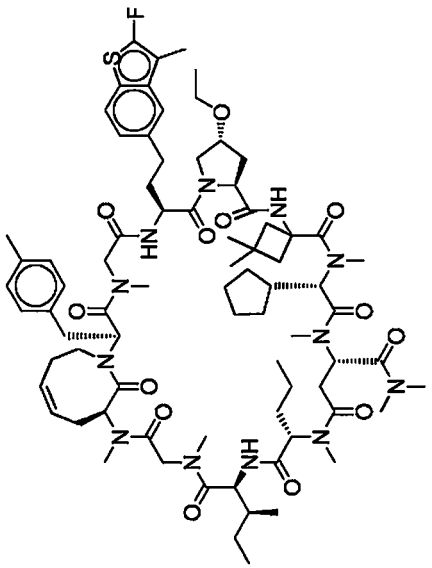
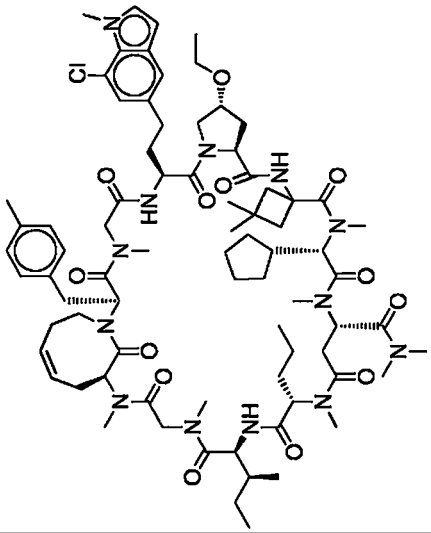
[3724]

	
PP293 6	PP293 8
	
PP293 5	PP293 7

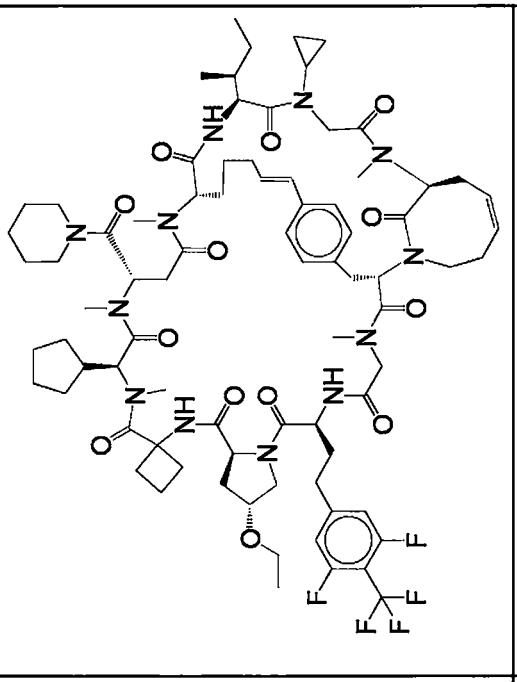
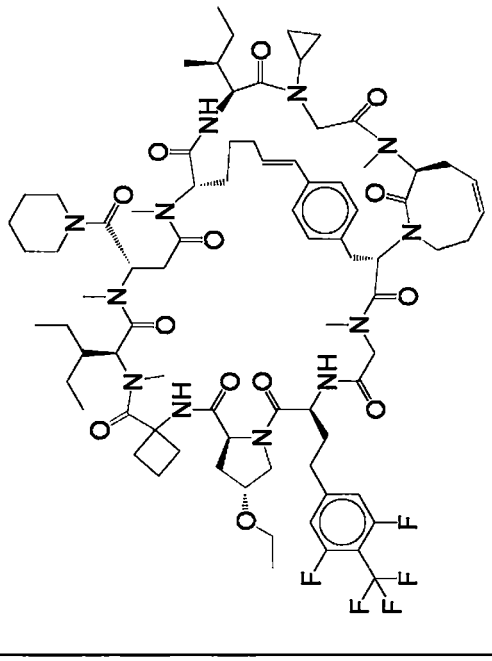
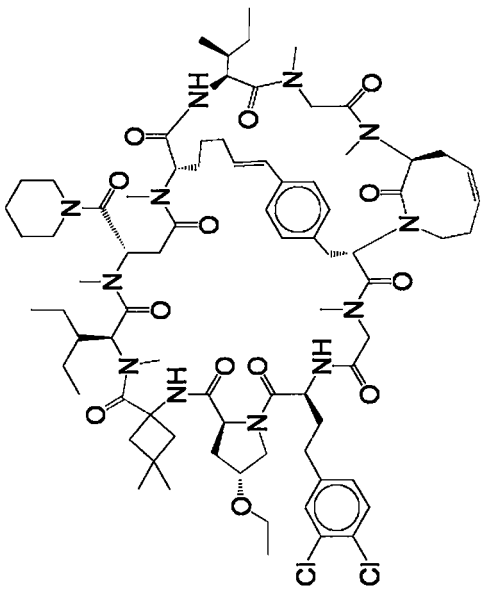
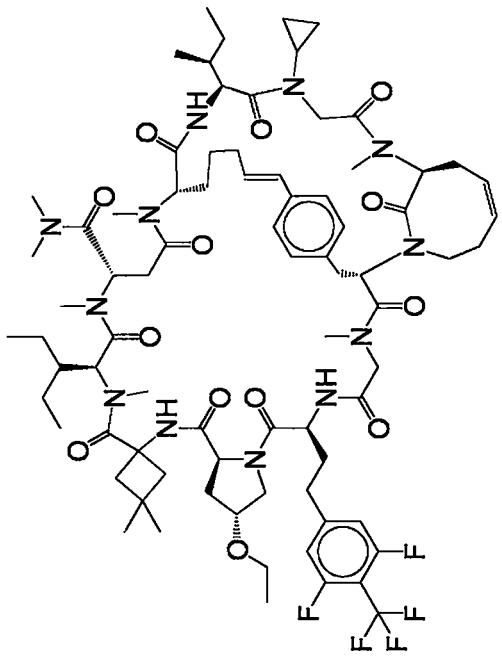
[3725]

	
PP294 6	PP294 8
	
PP294 1	PP294 7

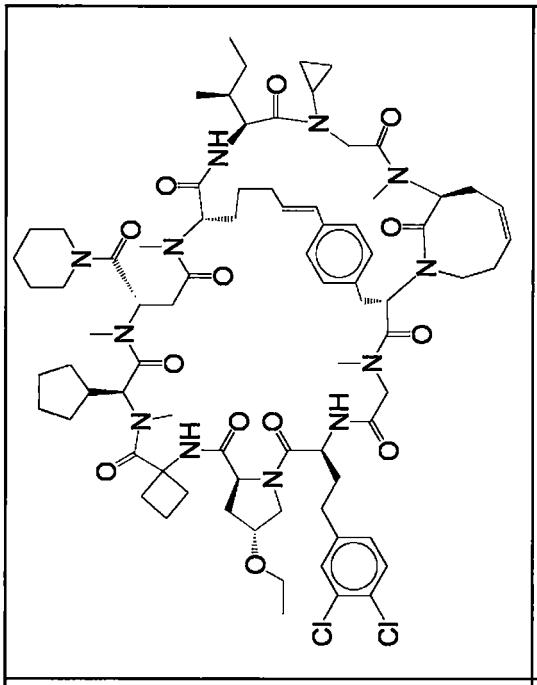
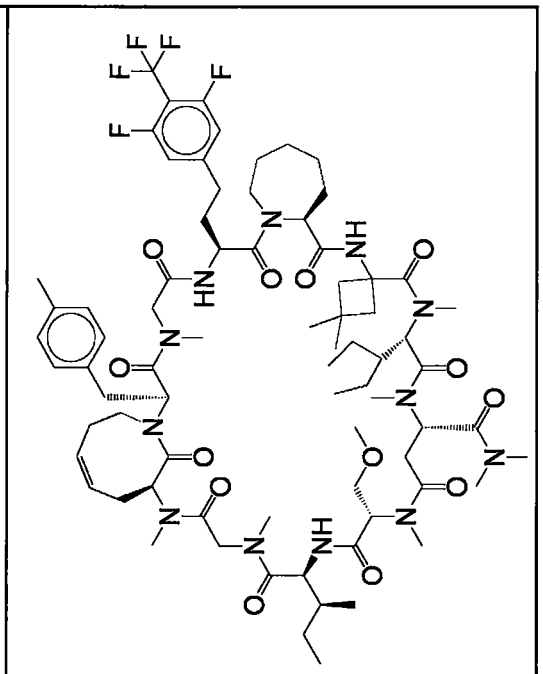
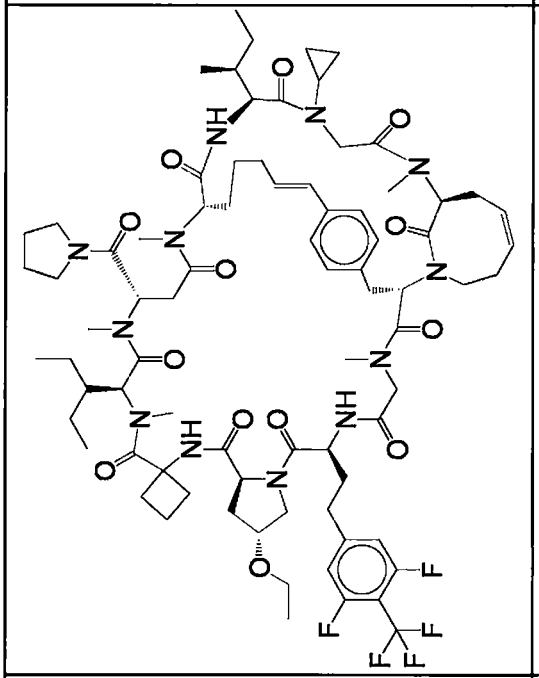
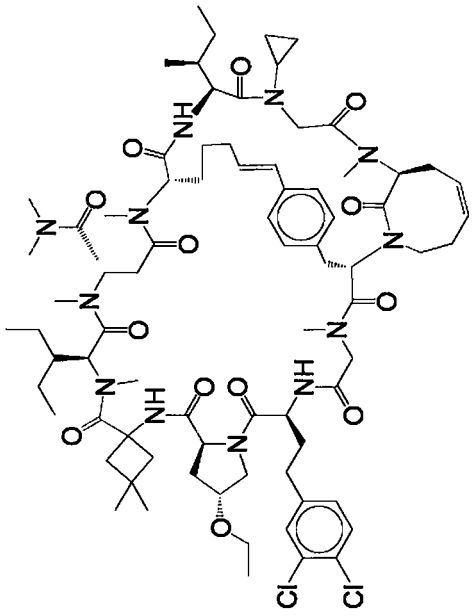
[3726]

	
PP2950	PP2952
	
PP2949	PP2951

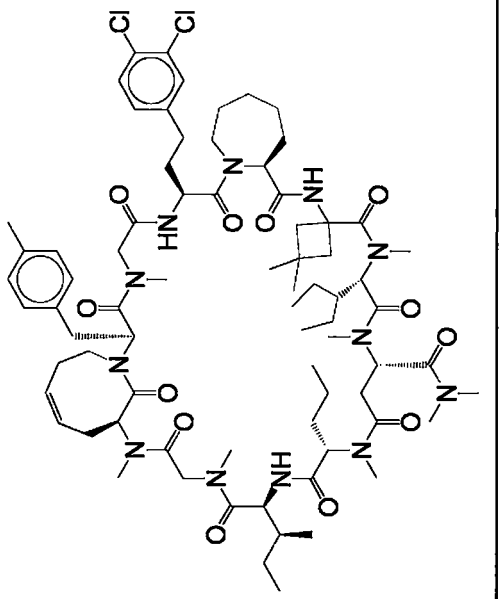
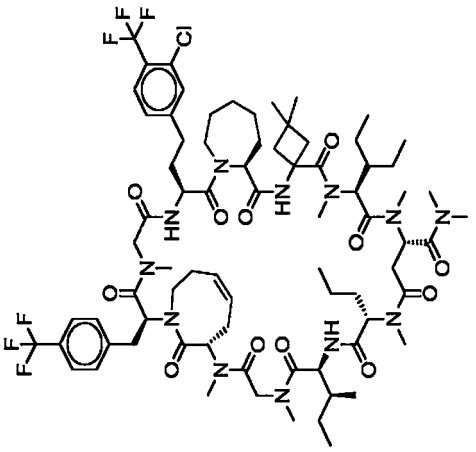
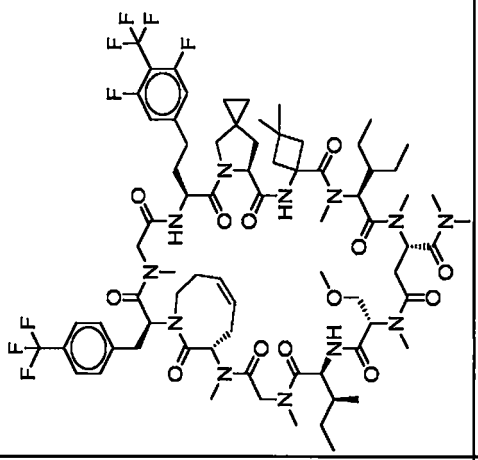
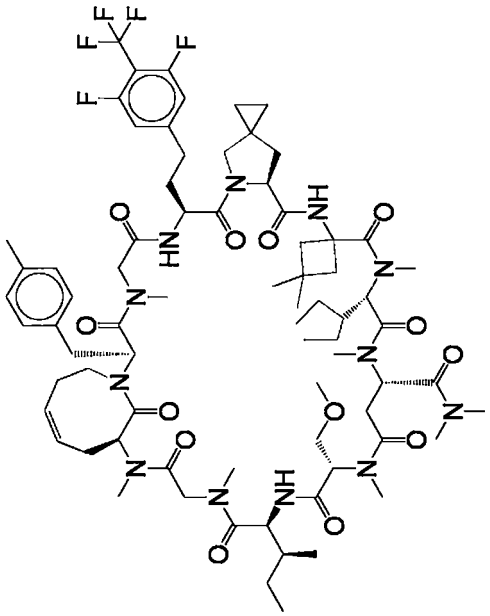
[3727]

	
PP2954	PP2956
	
PP2953	PP2955

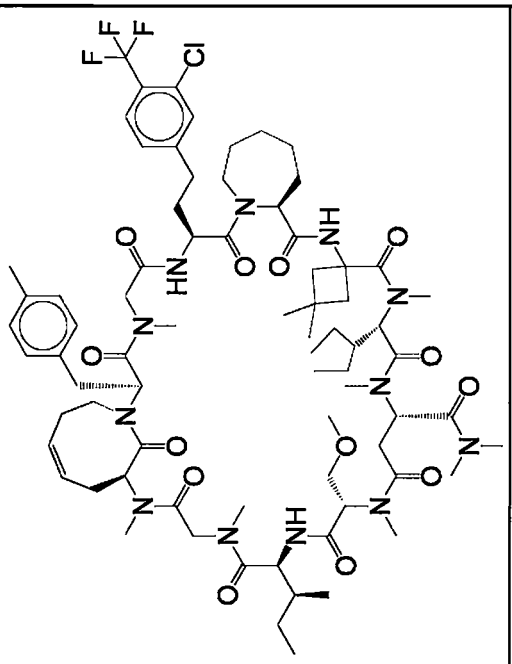
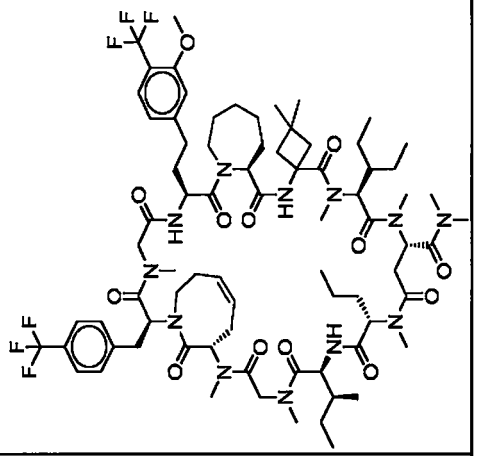
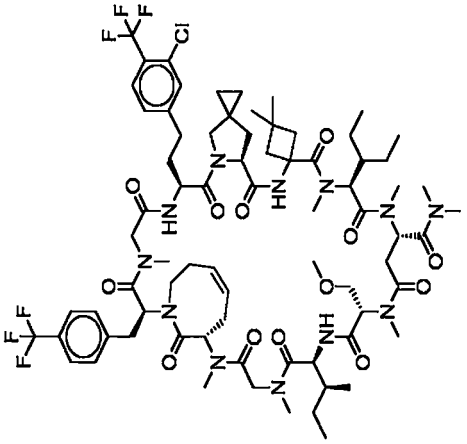
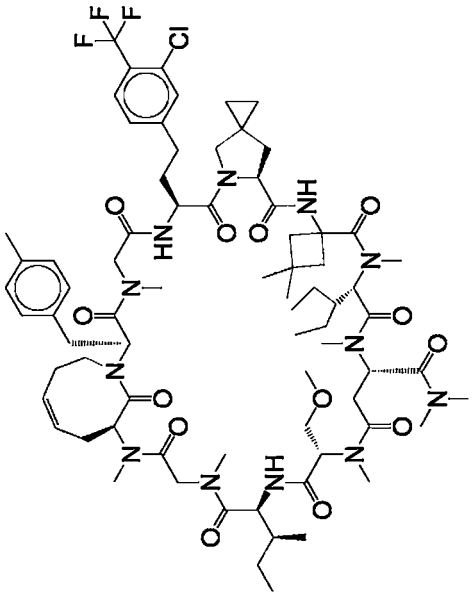
[3728]

	
PP2958	PP2960
	
PP2957	PP2959

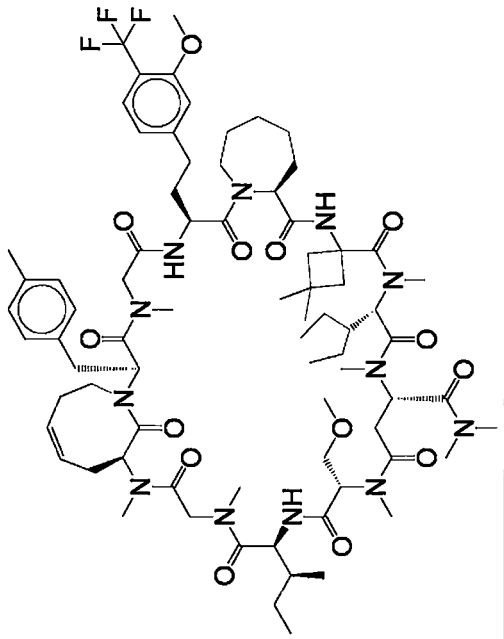
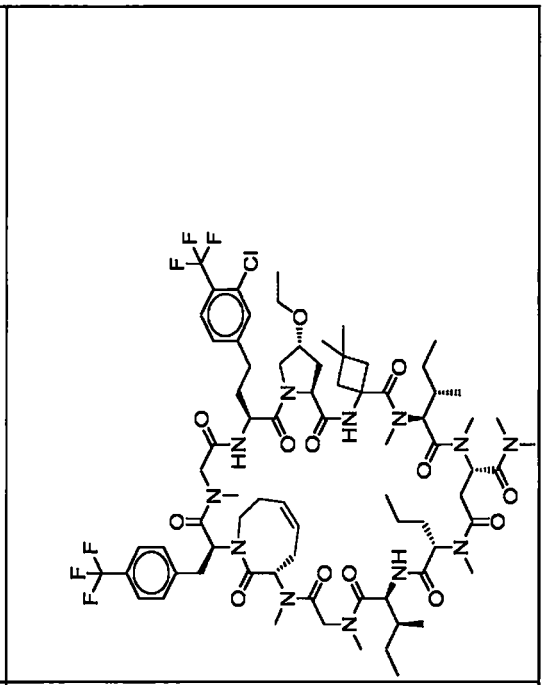
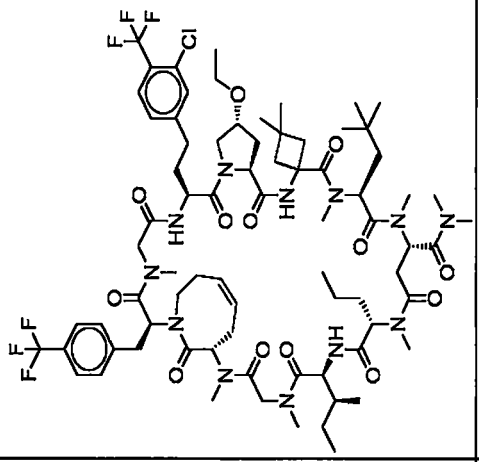
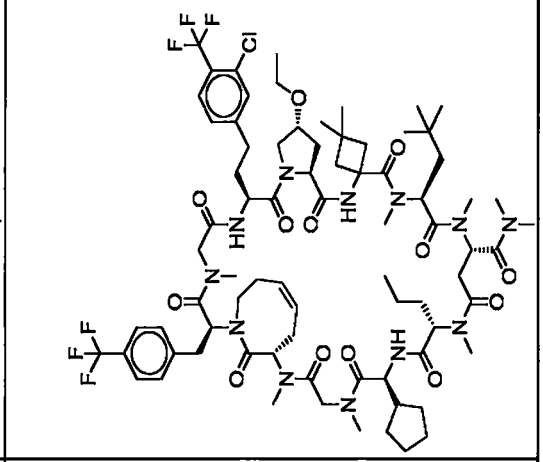
[3729]

	
PP296 2	PP296 4
	
PP296 1	PP296 3

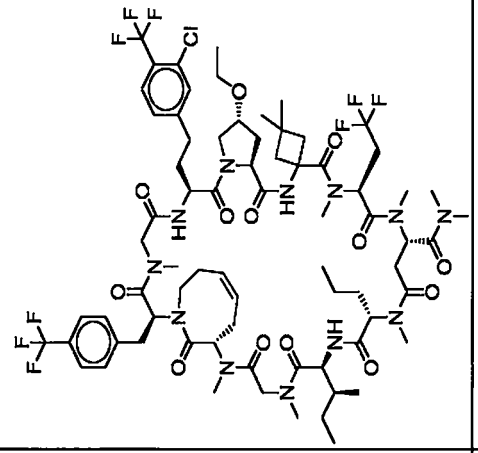
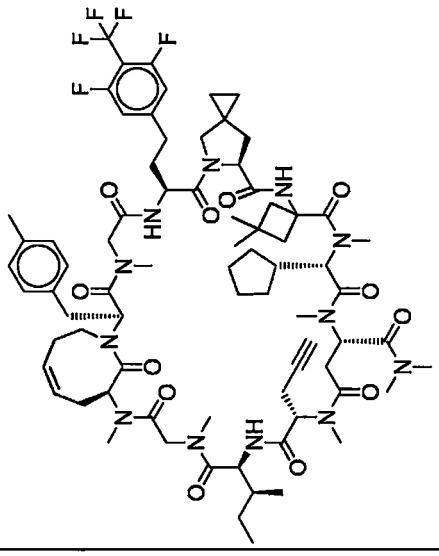
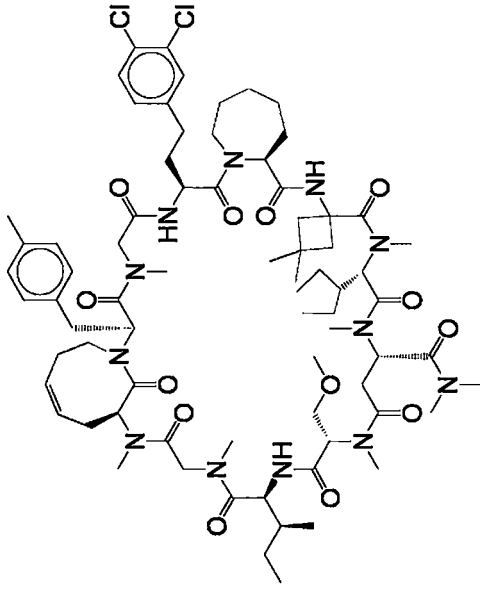
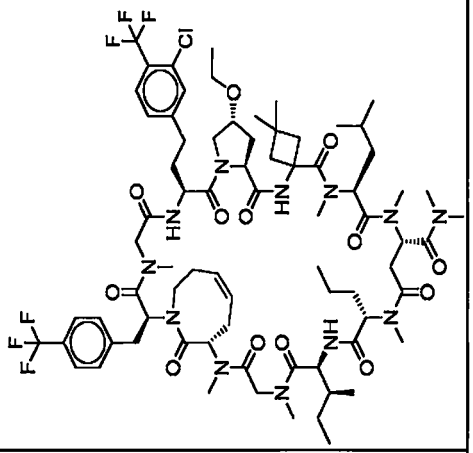
[3730]

	
PP2966	PP2968
	
PP2965	PP2967

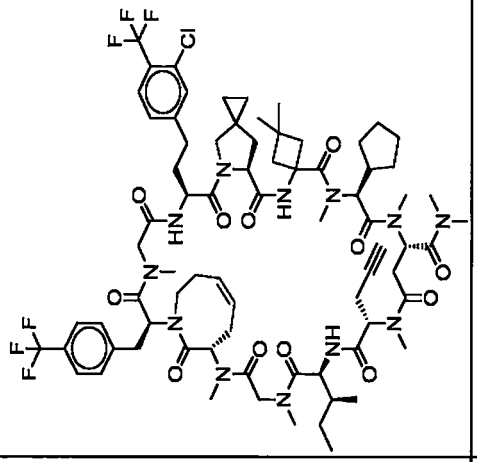
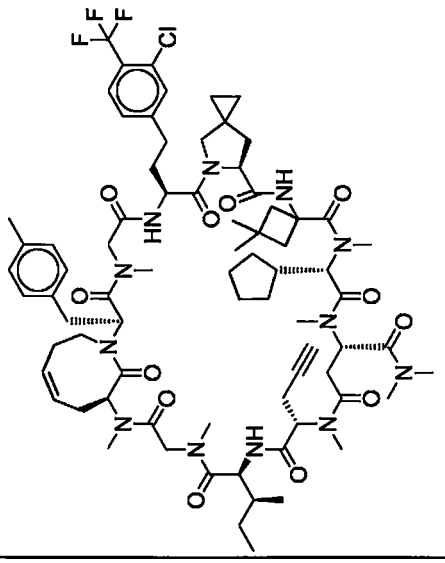
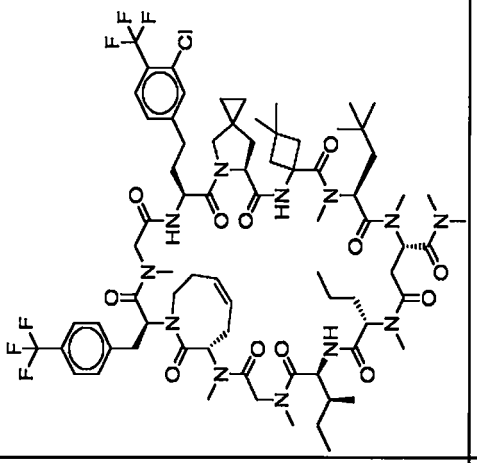
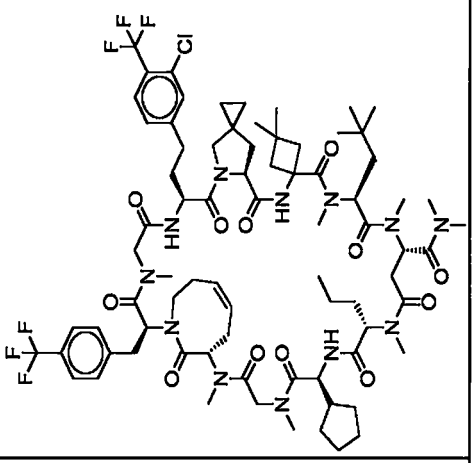
[3731]

	
PP2970	PP2973
	
PP2969	PP2971

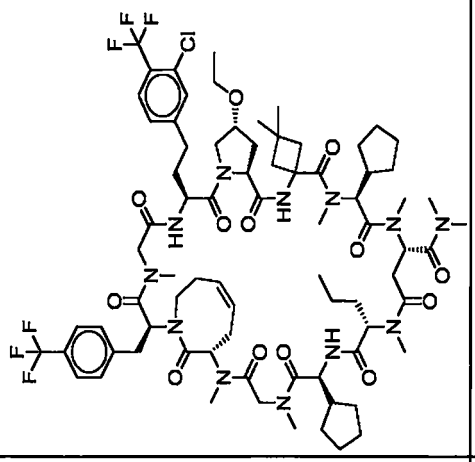
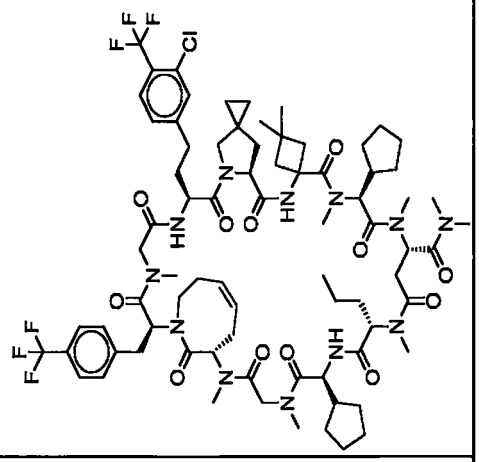
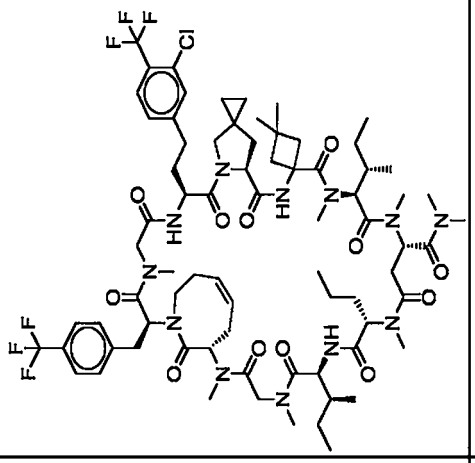
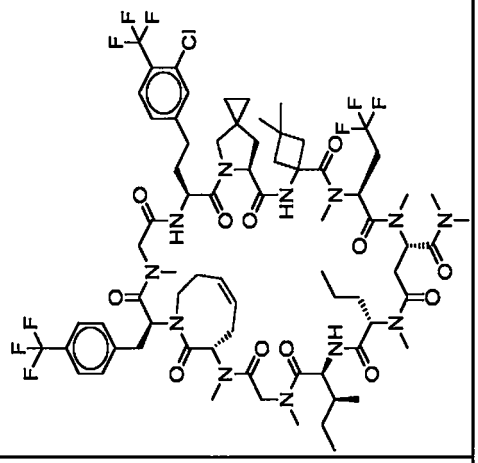
[3732]

	
PP297 5	PP297 8
	
PP297 4	PP297 7

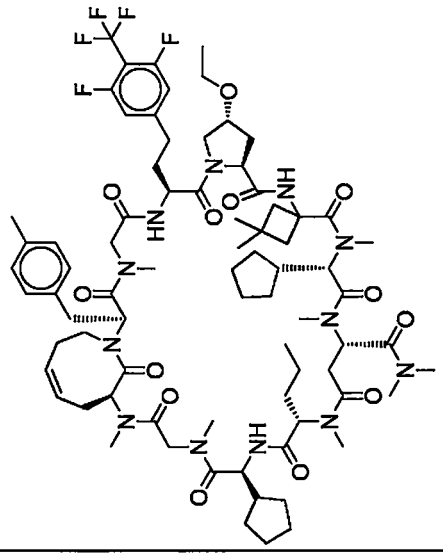
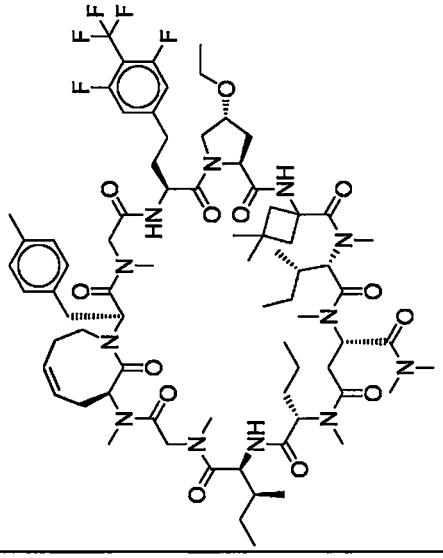
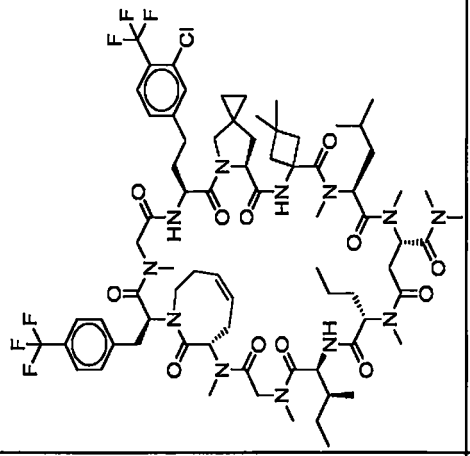
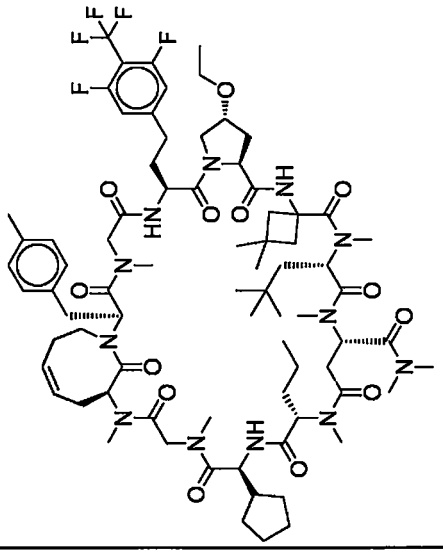
[3733]

	
PP2980	PP2982
	
PP2979	PP2981

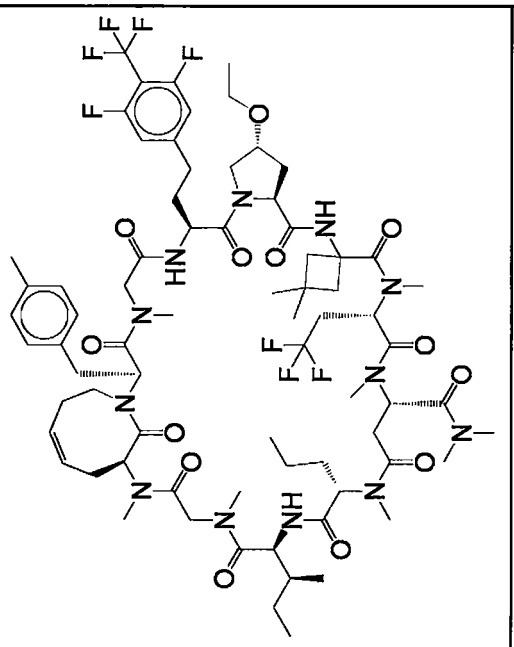
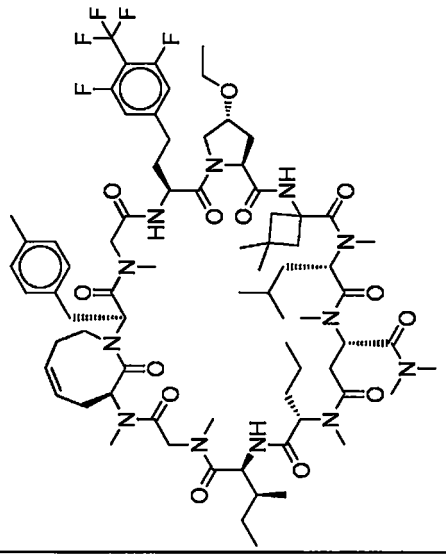
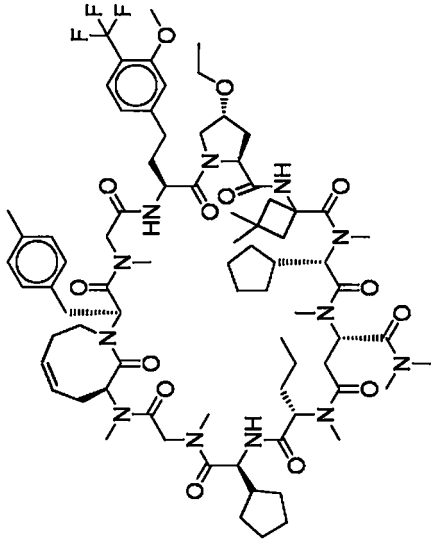
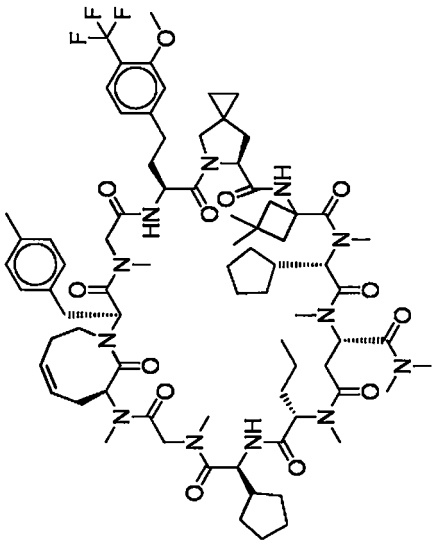
[3734]

	
PP298 4	PP298 6
	
PP298 3	PP298 5

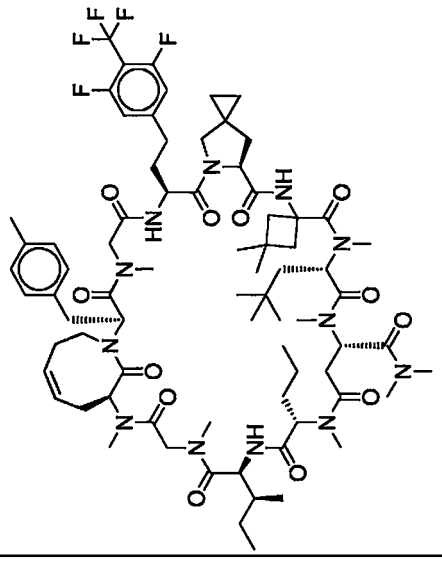
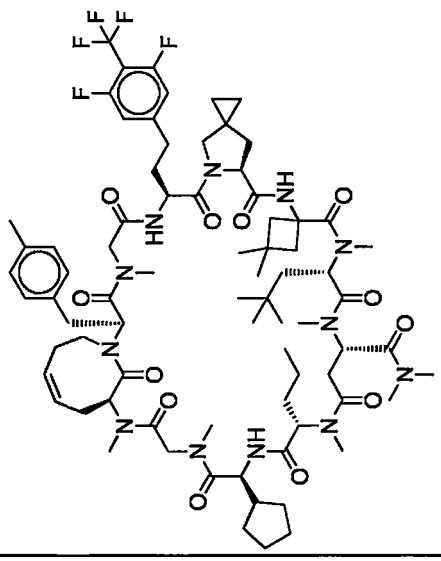
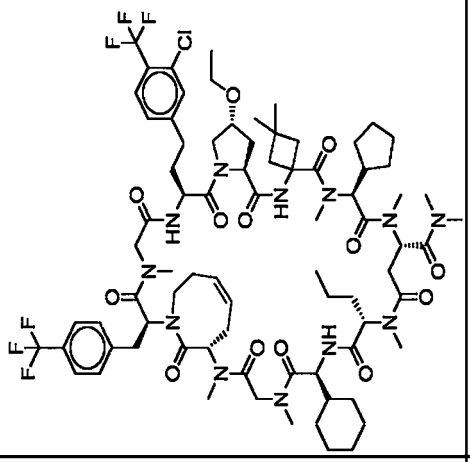
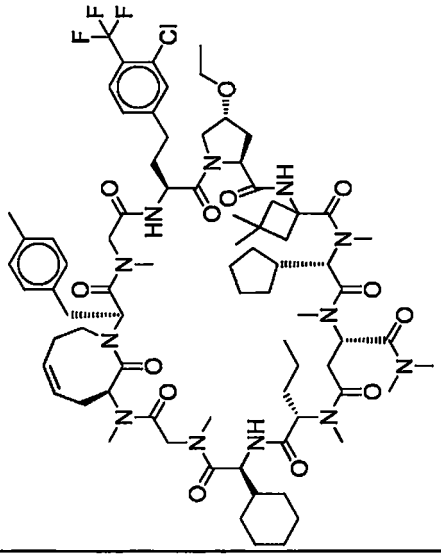
[3735]

	
PP2988	PP2991
	
PP2987	PP2989

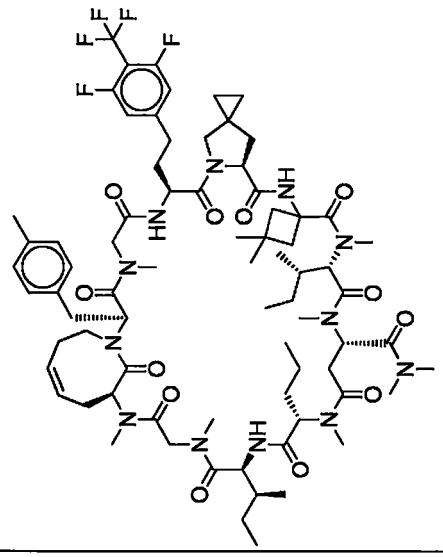
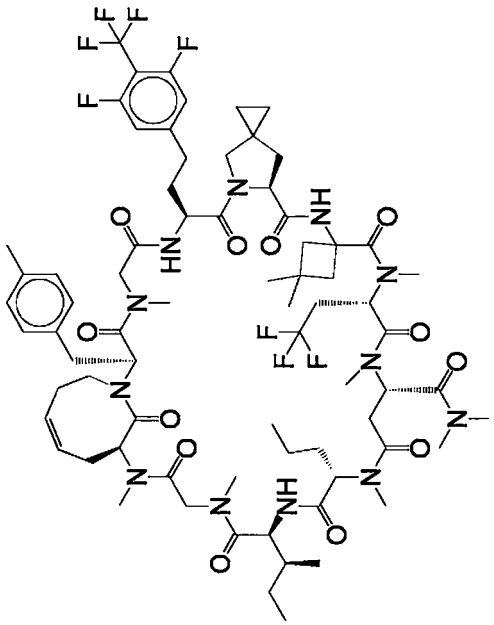
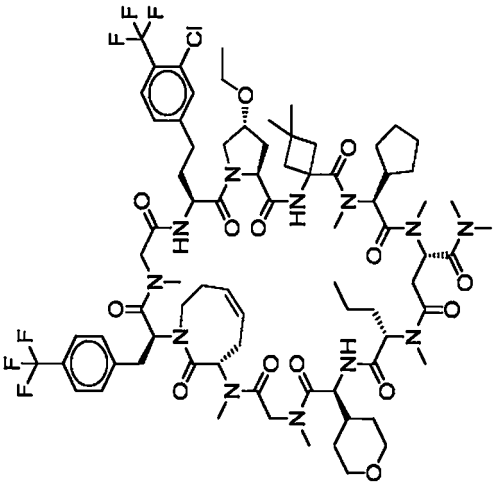
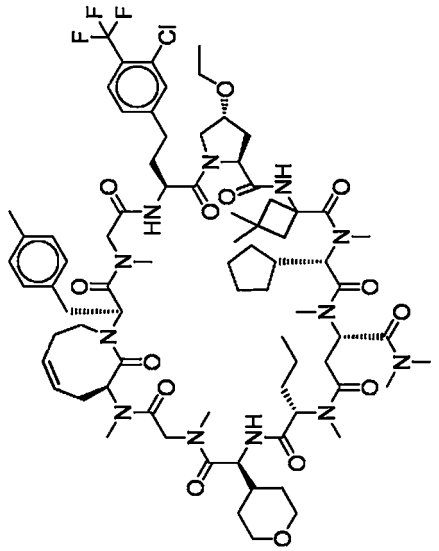
[3736]

	
PP299 3	PP299 5
	
PP299 2	PP299 4

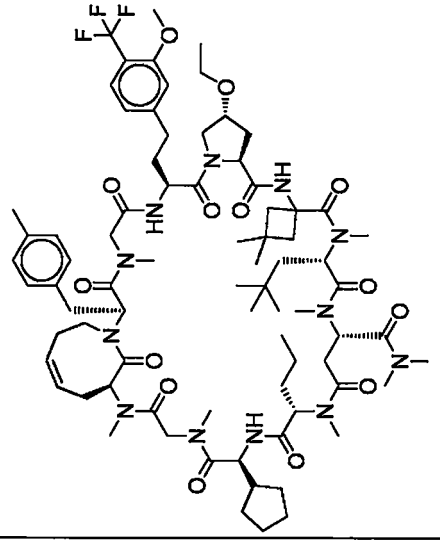
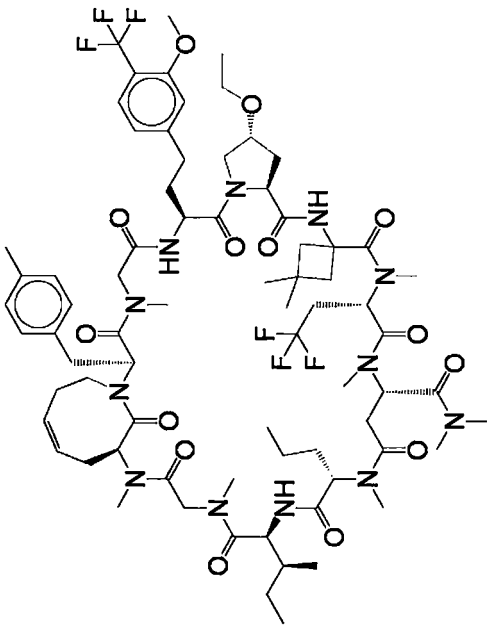
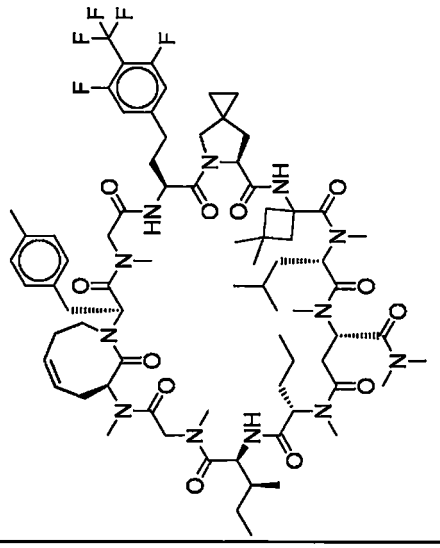
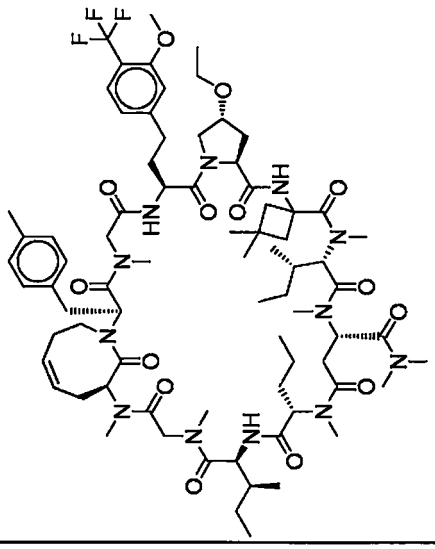
[3737]

	
PP299 7	PP299 9
	
PP299 6	PP299 8

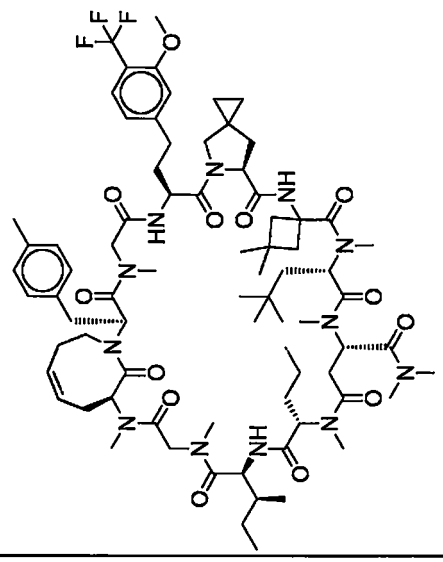
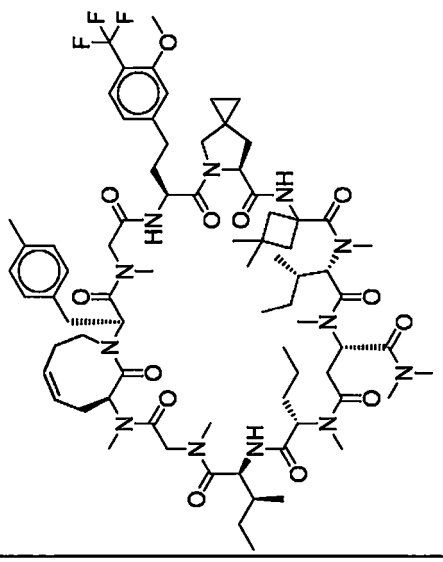
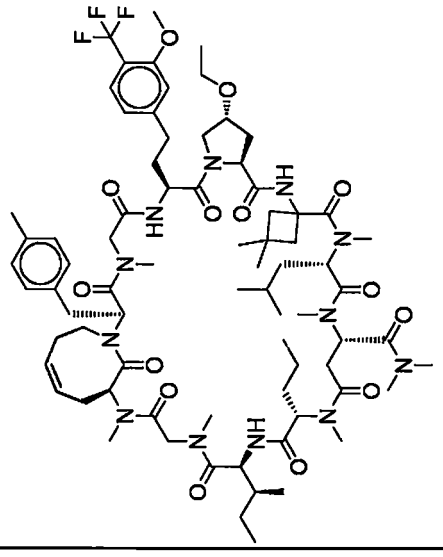
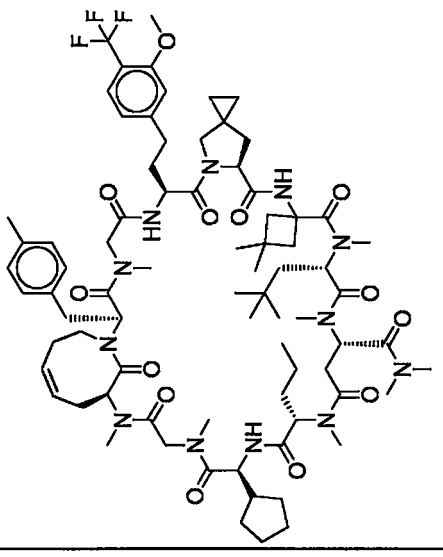
[3738]

	
PP3001	PP3003
	
PP3000	PP3002

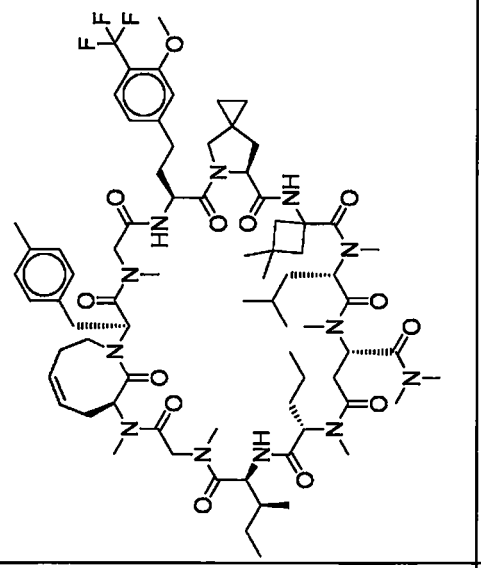
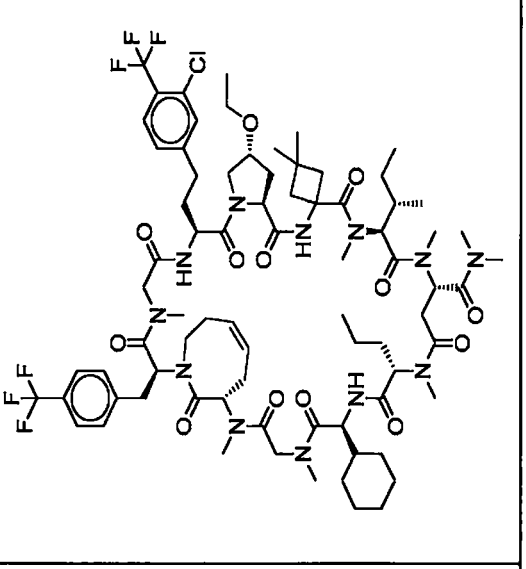
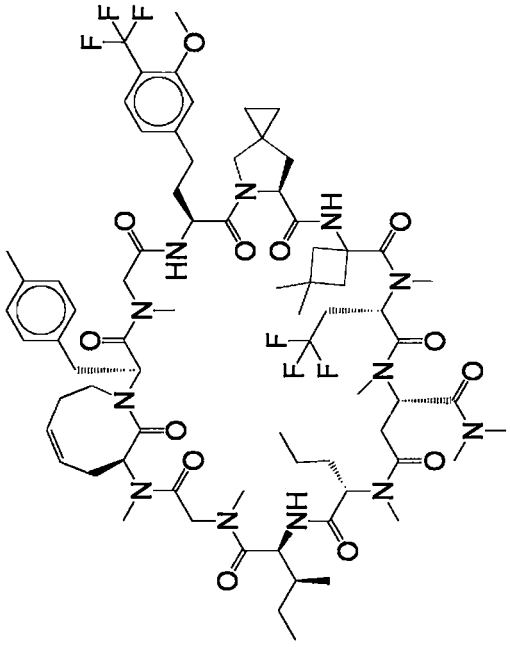
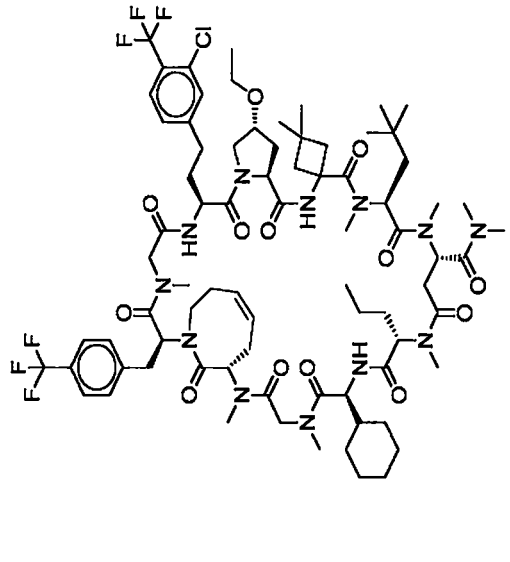
[3739]

	
PP3005	PP3007
	
PP3004	PP3006

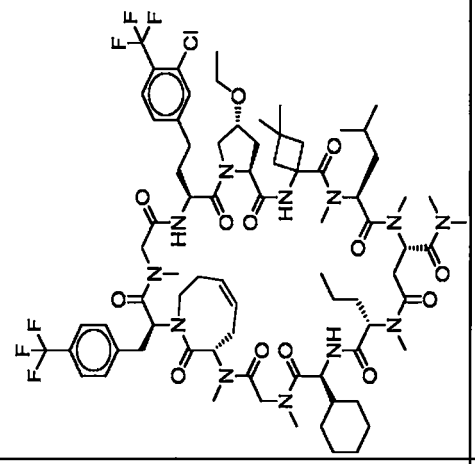
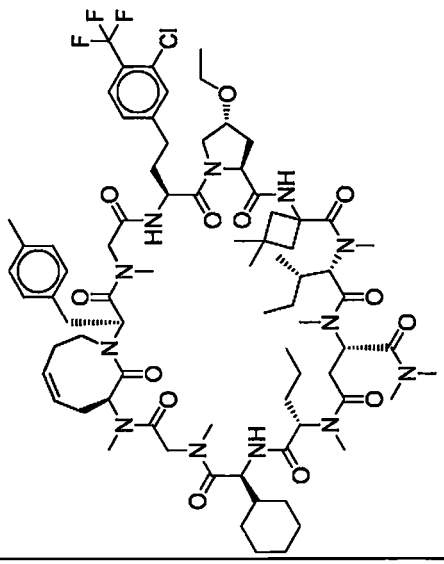
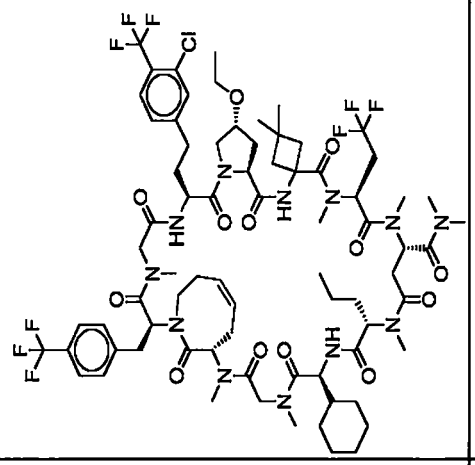
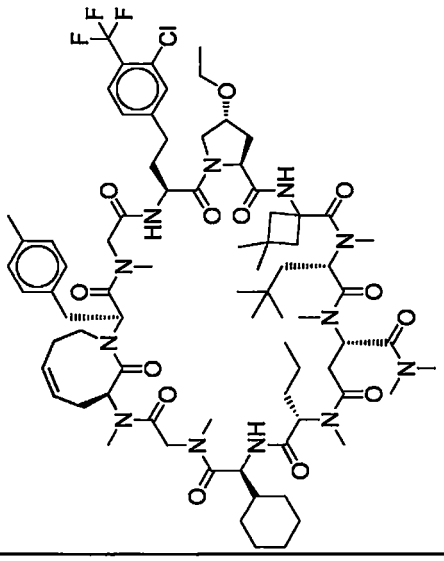
[3740]

	
PP3009	PP3011
	
PP3008	PP3010

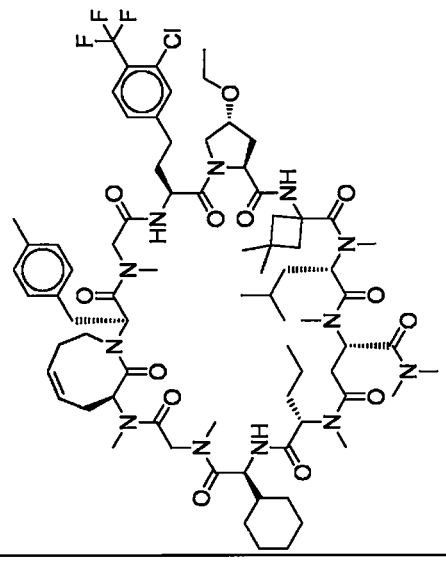
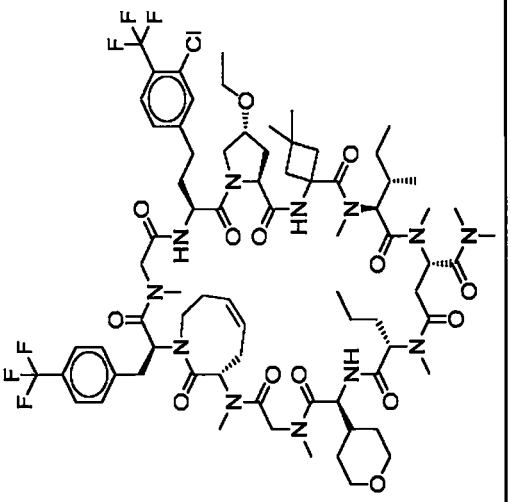
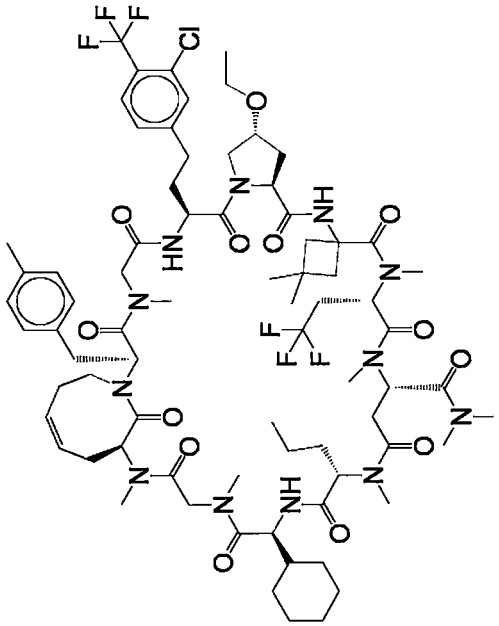
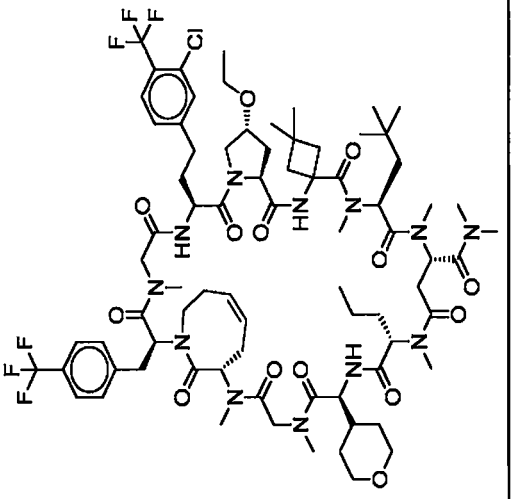
[3741]

	
PP301 3	PP301 5
	
PP301 2	PP301 4

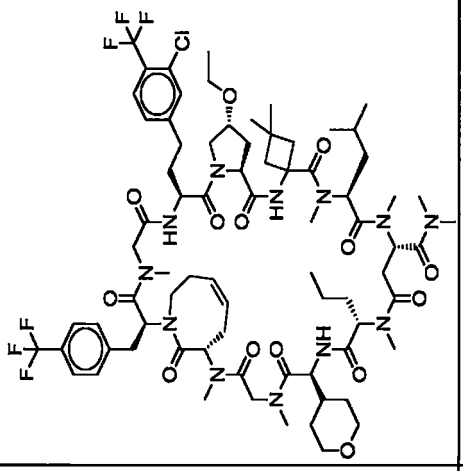
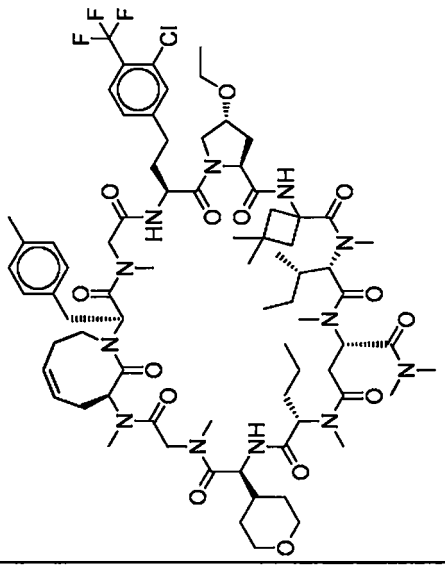
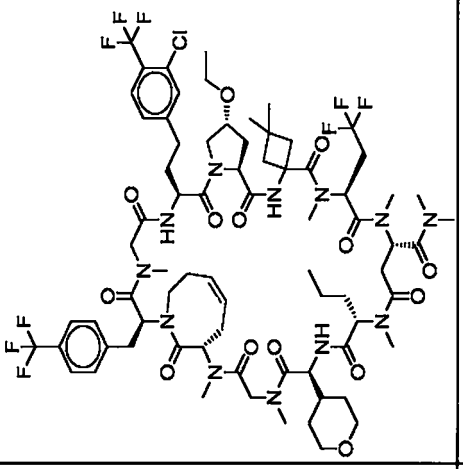
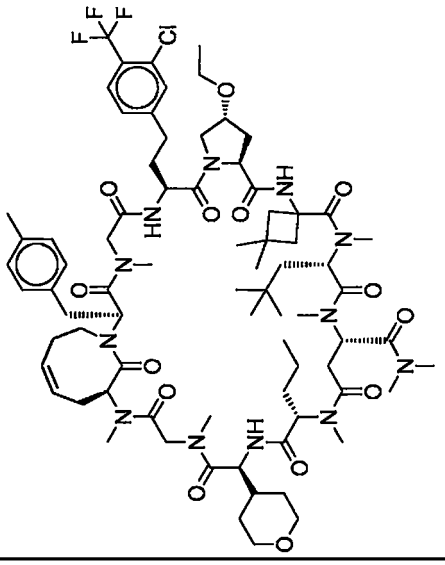
[3742]

 PP3017	 PP3019
 PP3016	 PP3018

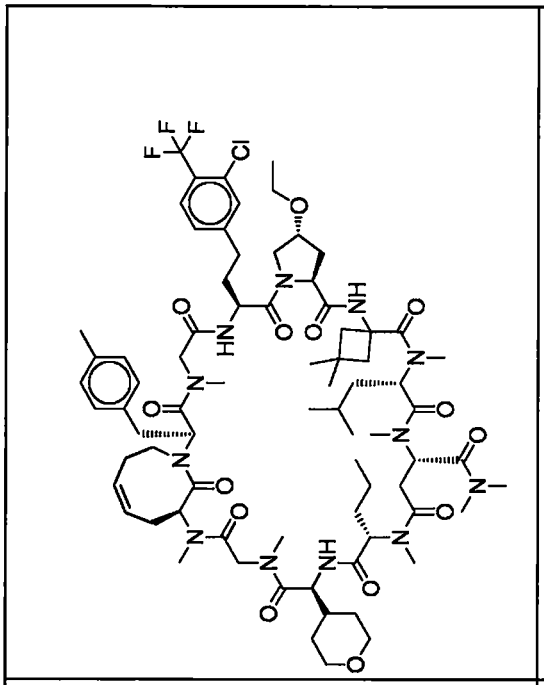
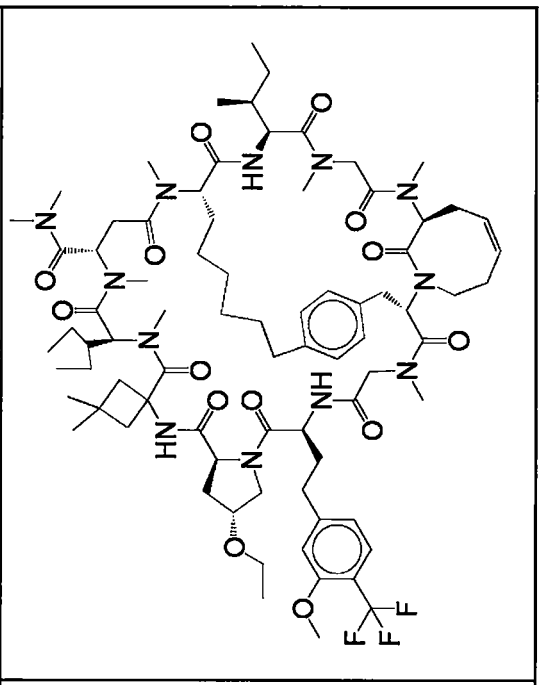
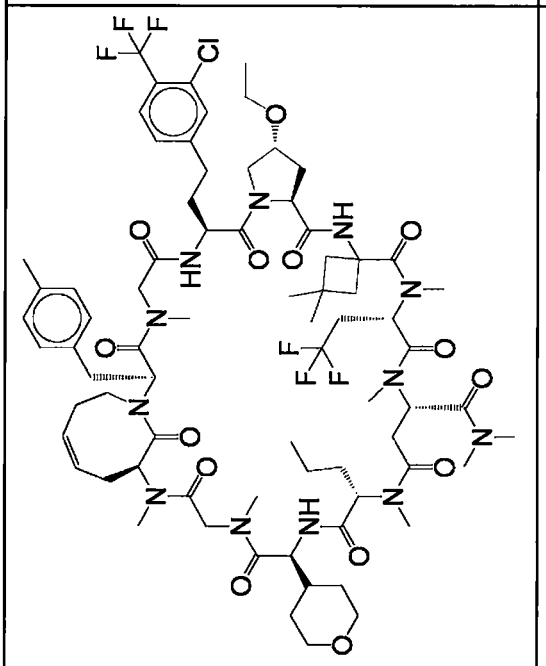
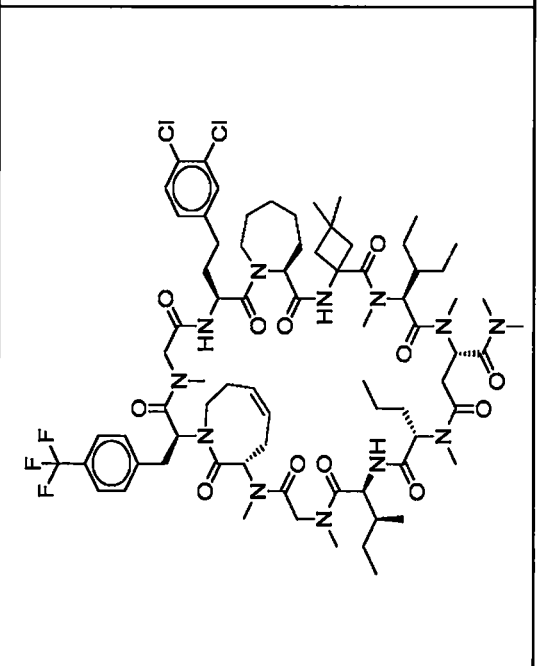
[3743]

	
PP3021	PP3023
	
PP3020	PP3022

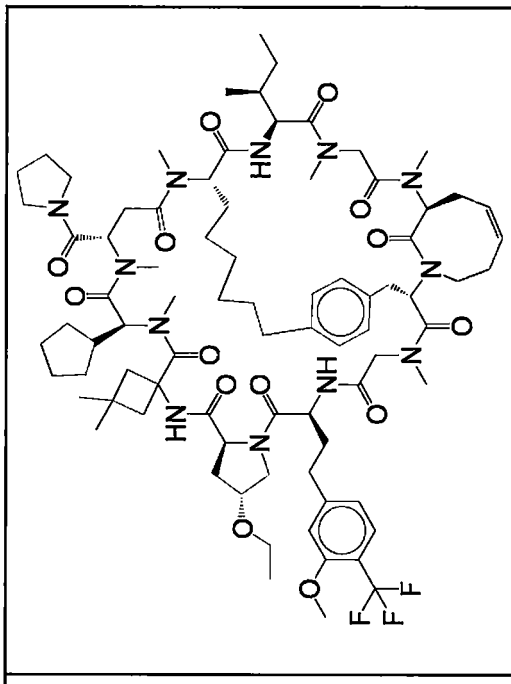
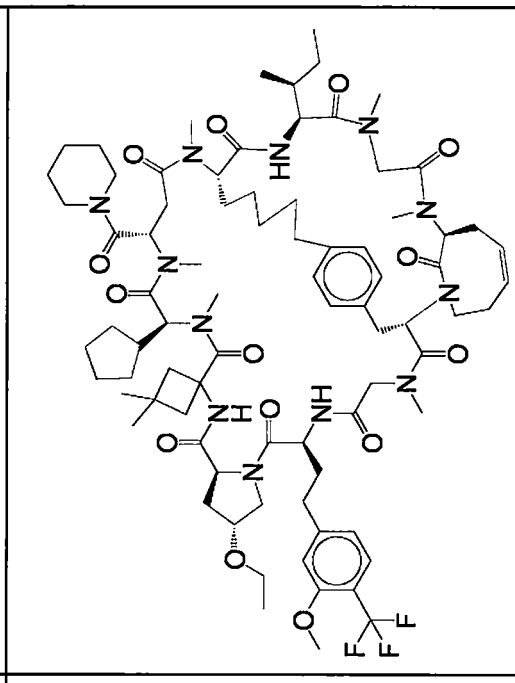
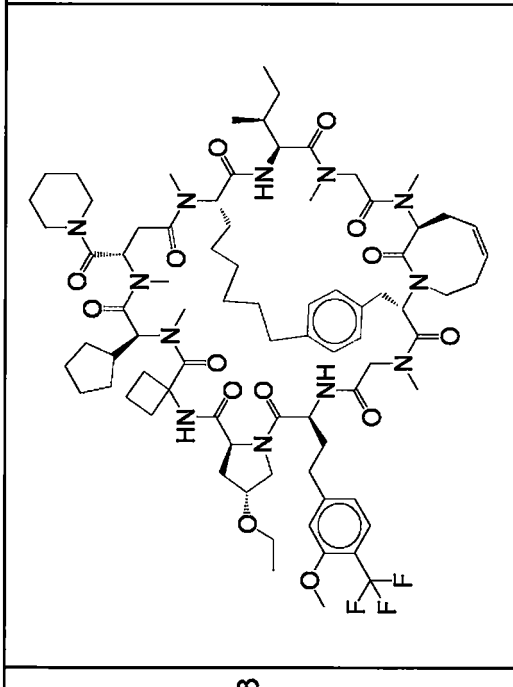
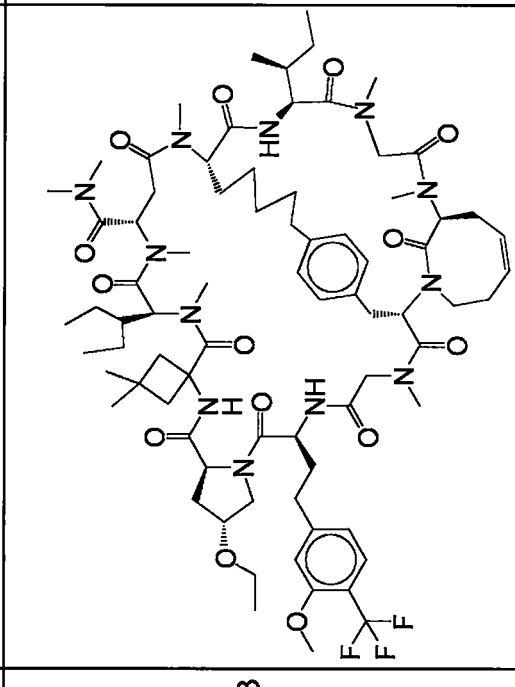
[3744]

	
PP302 5	PP302 7
	
PP302 4	PP302 6

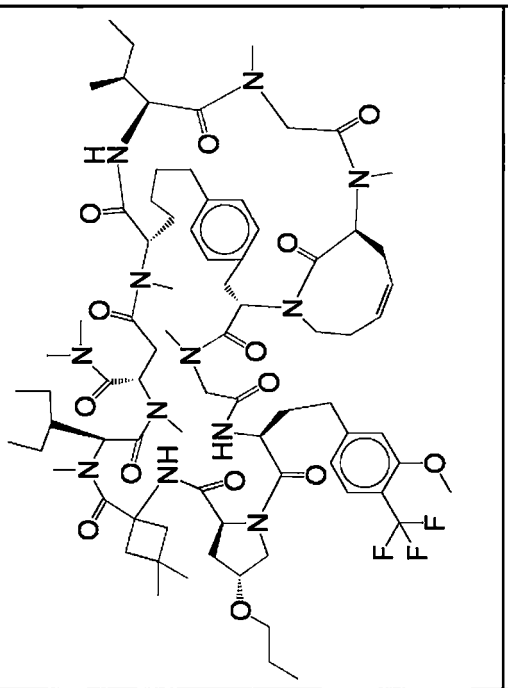
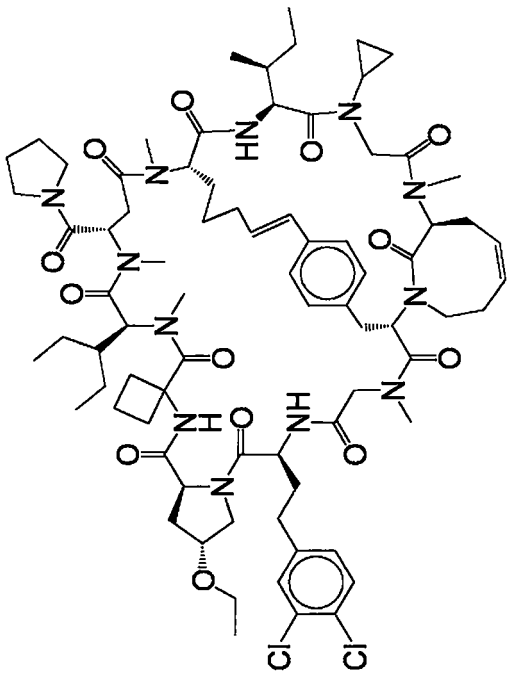
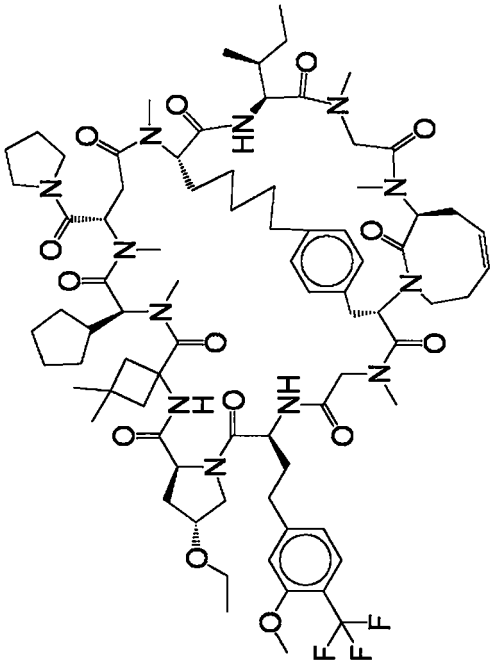
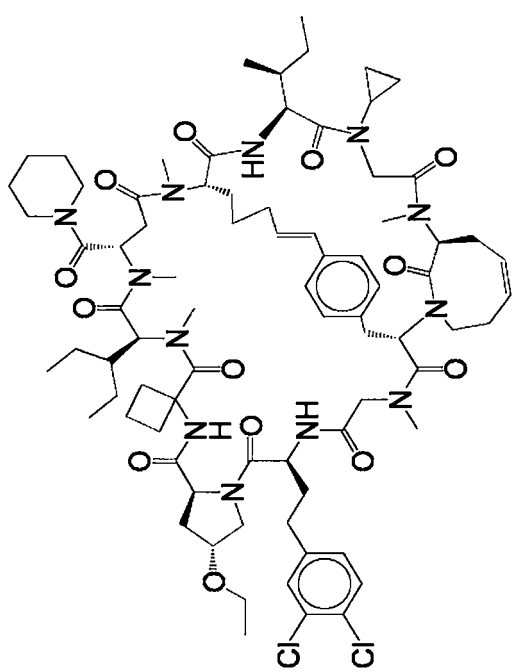
[3745]

	
PP3029	PP3032
	
PP3028	PP3031

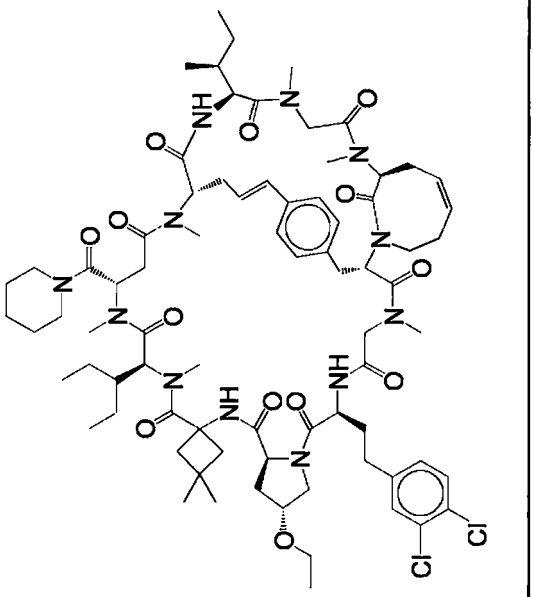
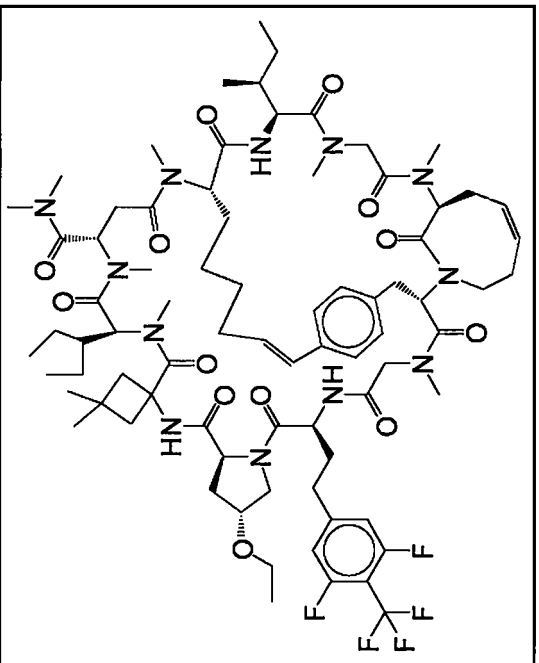
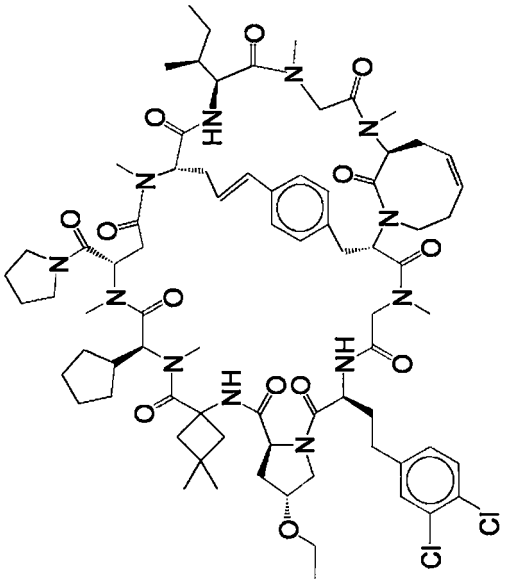
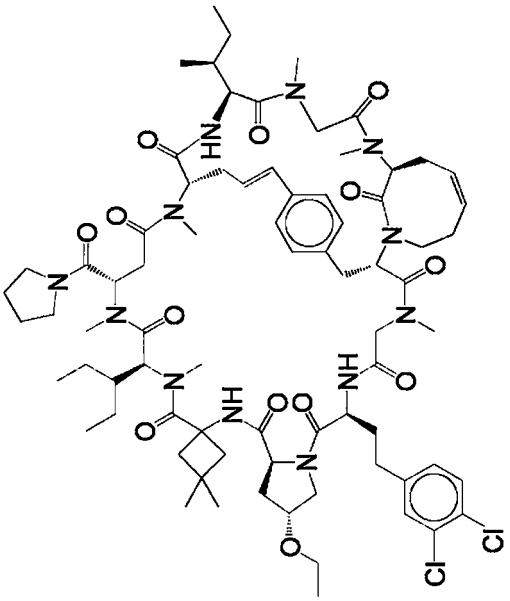
[3746]

	
PP303 4	PP303 6
	
PP303 3	PP303 5

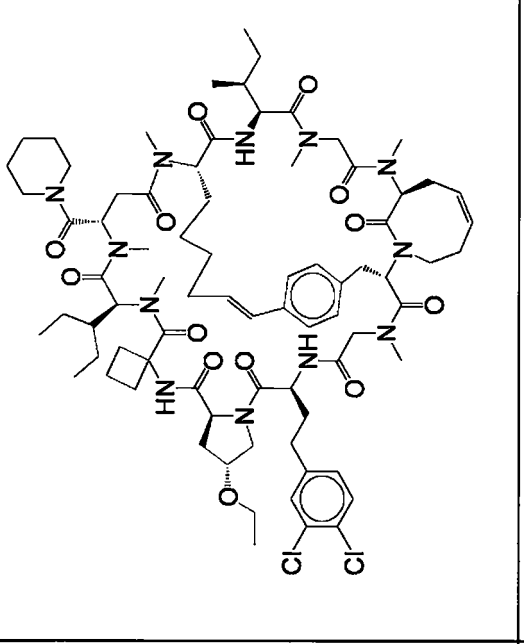
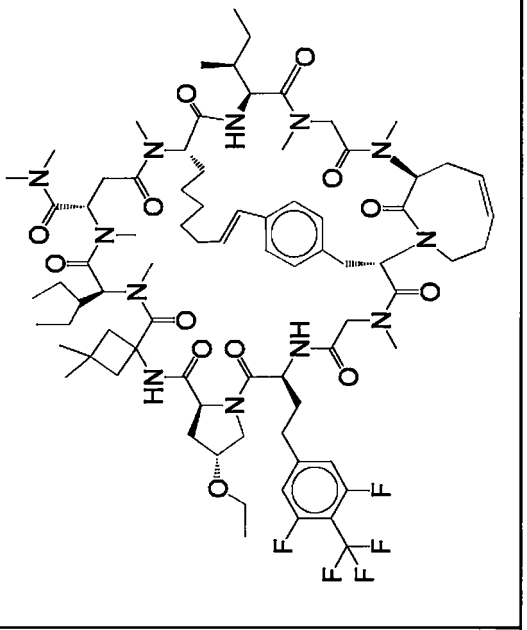
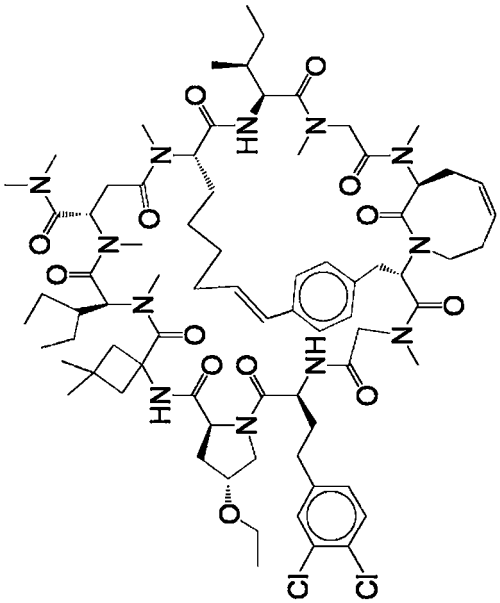
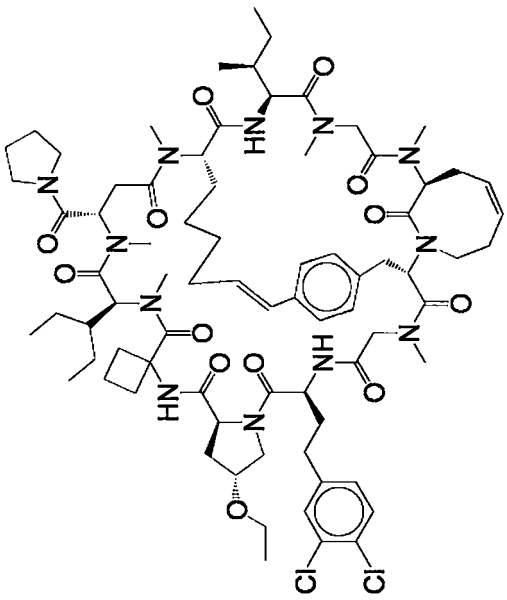
[3747]

	
PP3038	PP3040
	
PP3037	PP3039

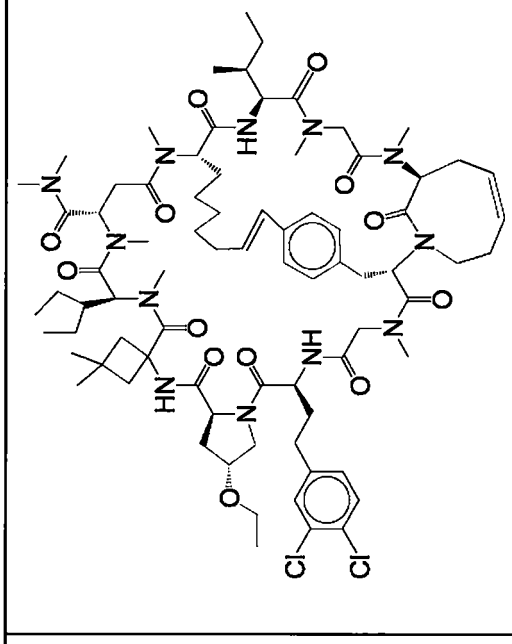
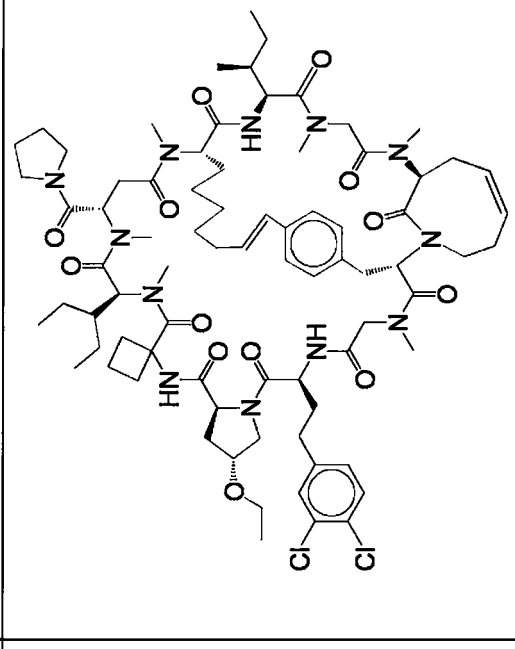
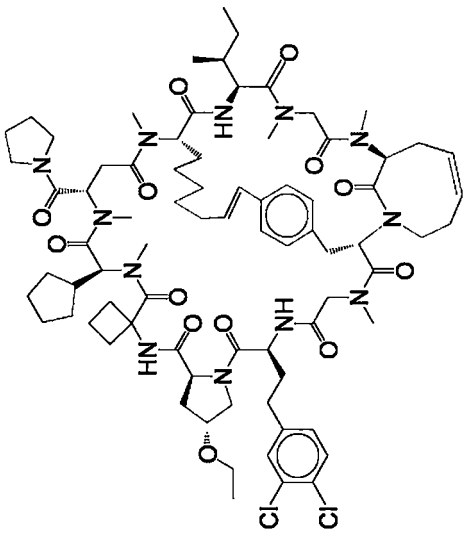
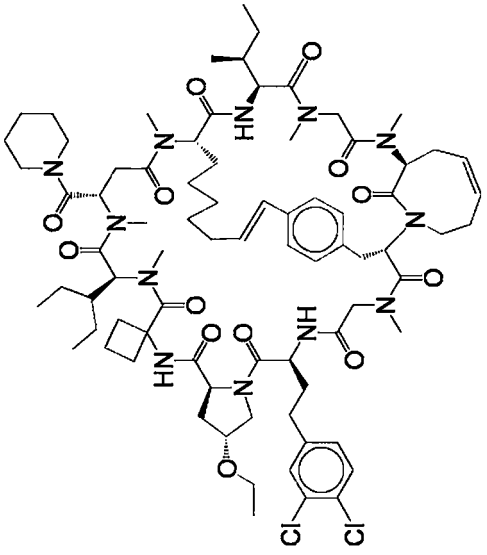
[3748]

	
PP304 2	PP304 4
	
PP304 1	PP304 3

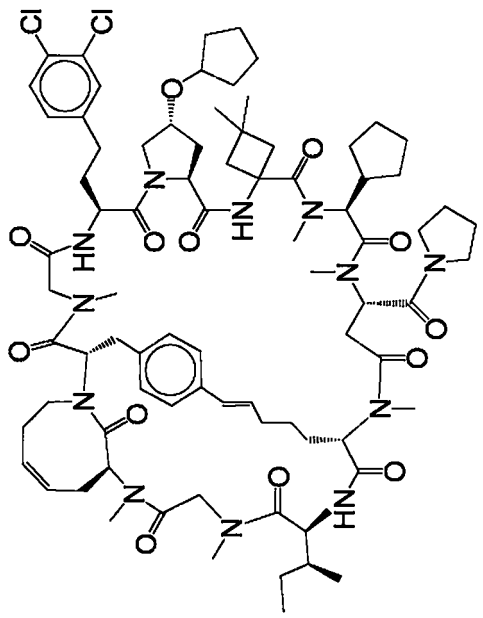
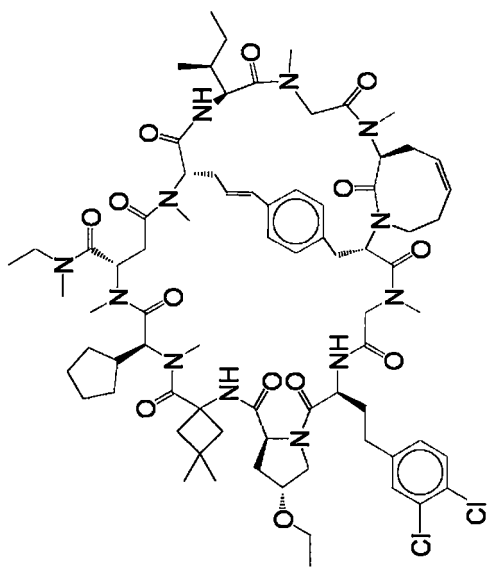
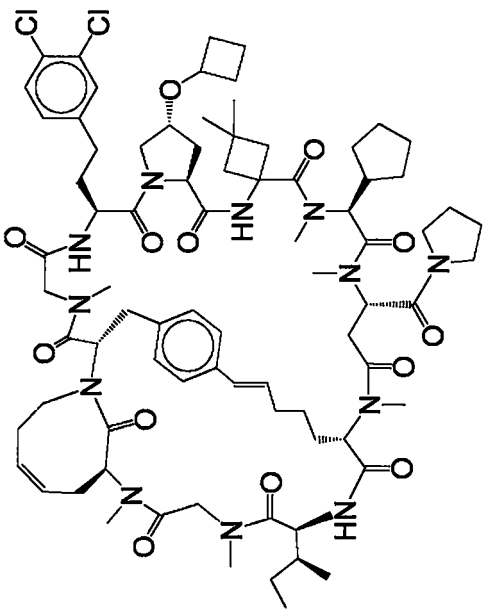
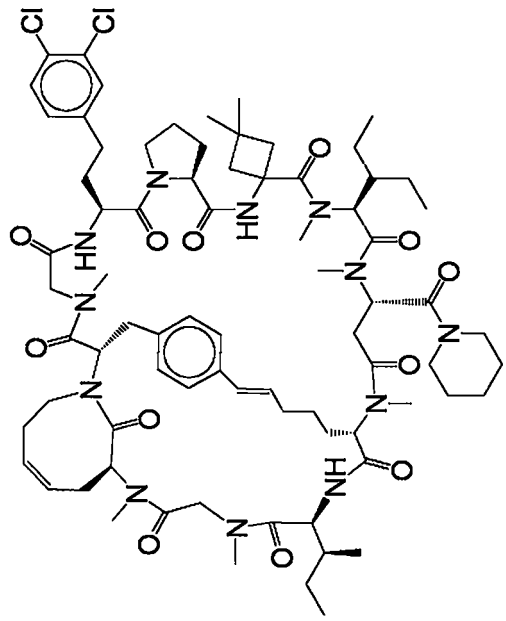
[3749]

	
PP304 6	PP304 8
	
PP304 5	PP304 7

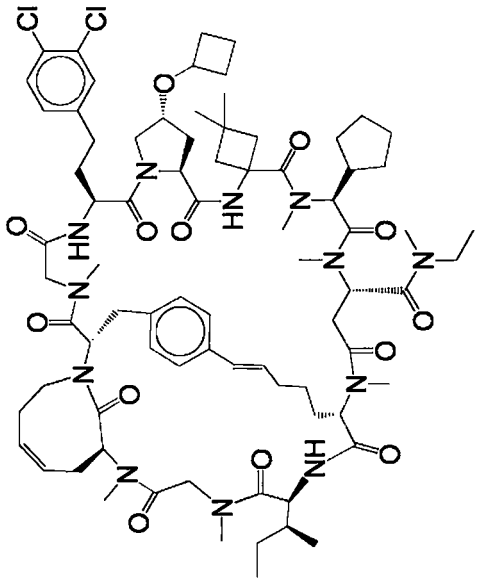
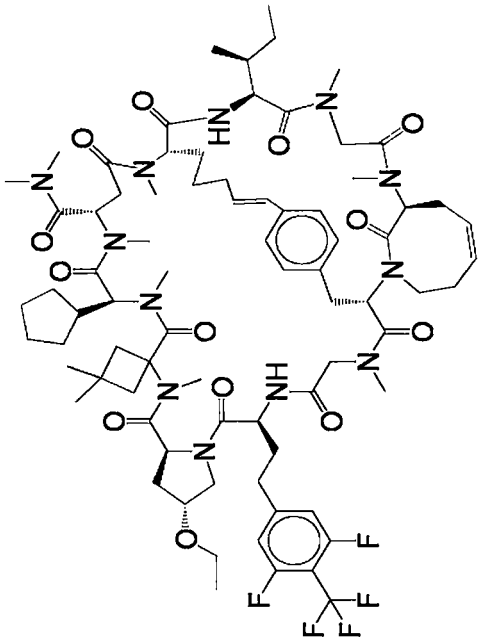
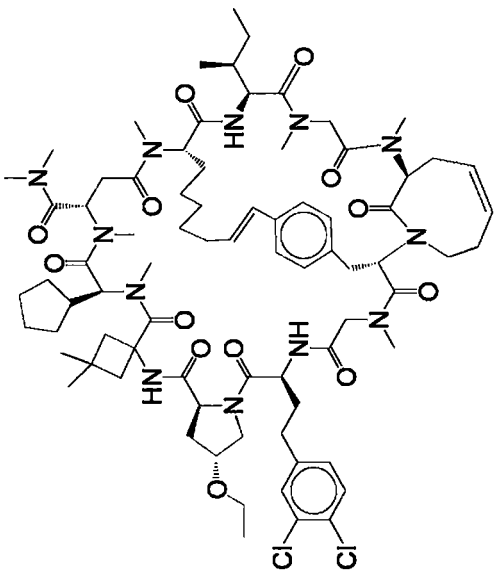
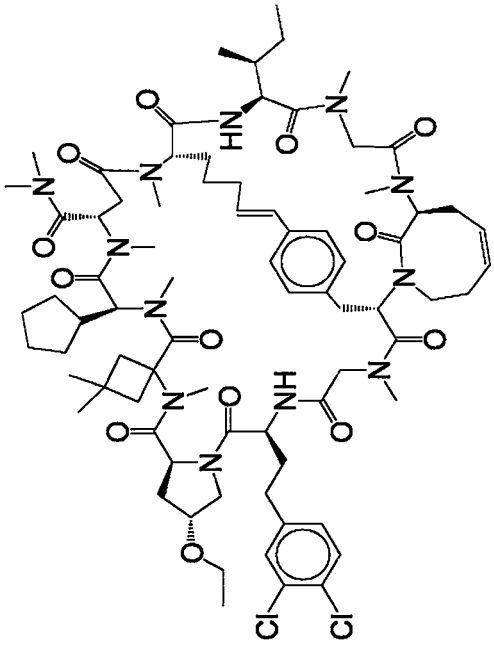
[3750]

	
PP3050	PP3052
	
PP3049	PP3051

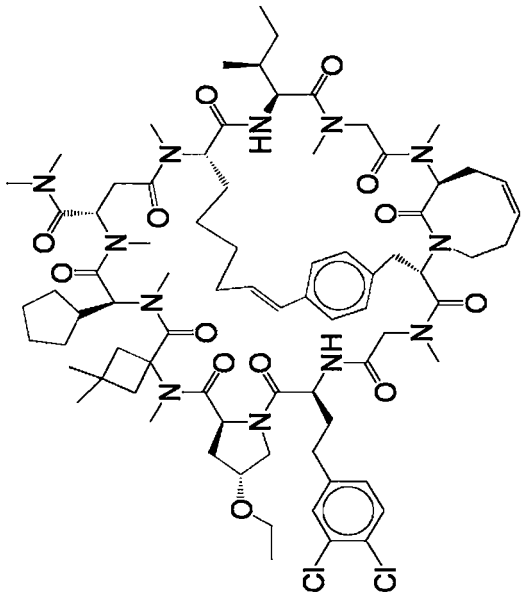
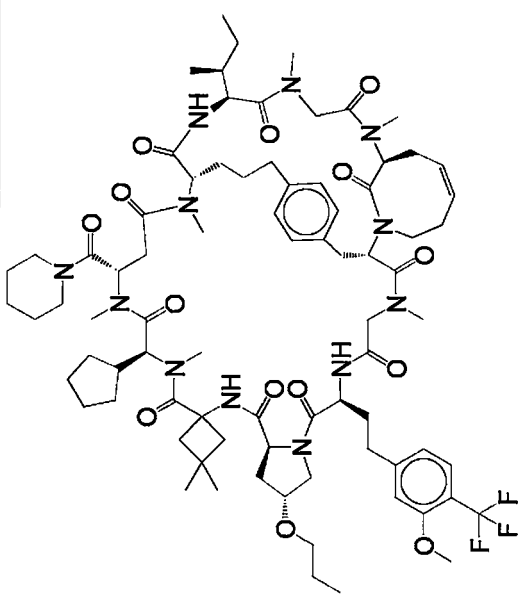
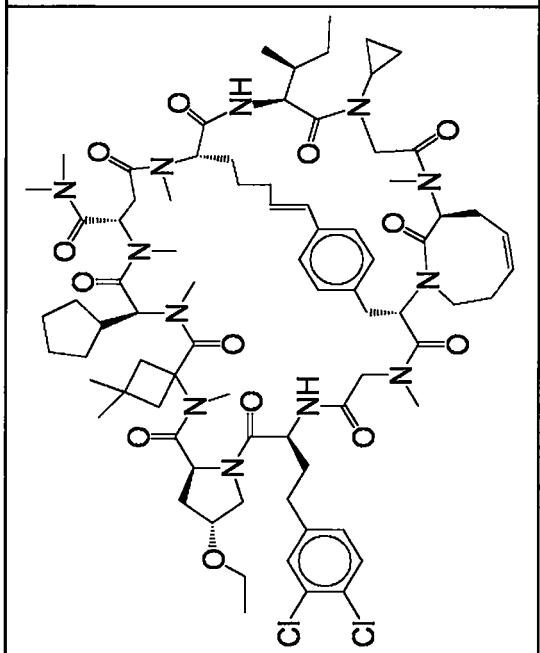
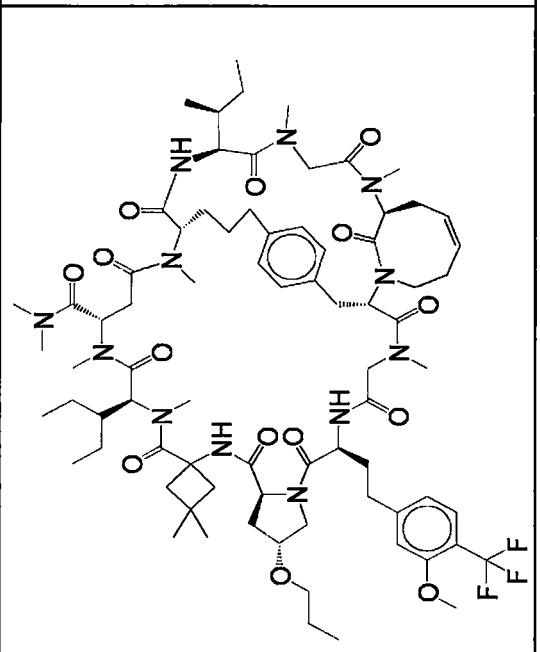
[3751]

	
PP3054	PP3056
	
PP3053	PP3055

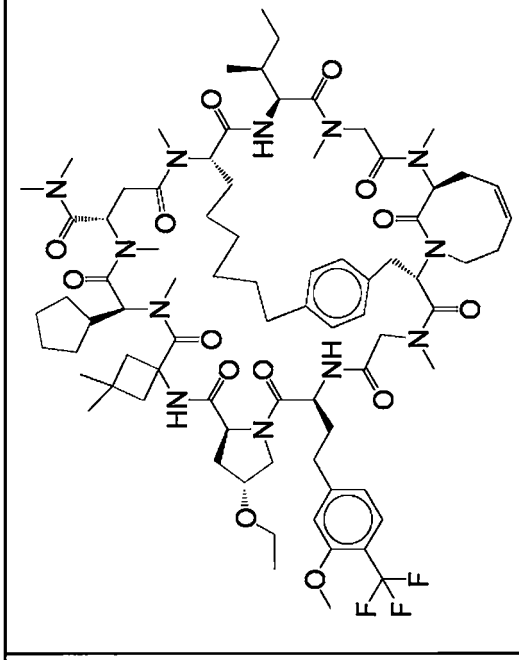
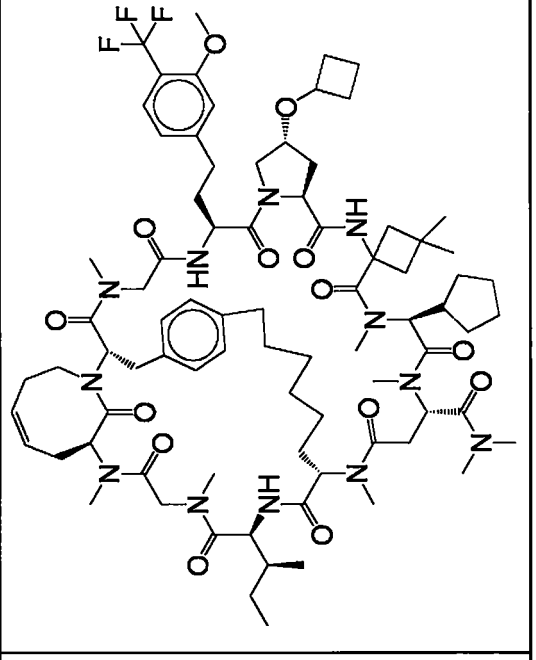
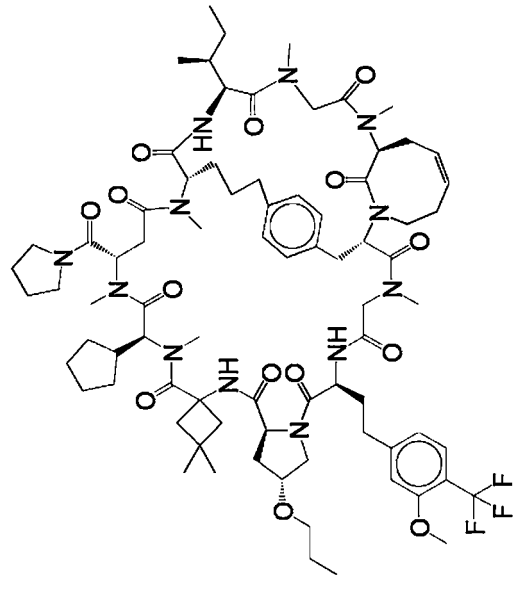
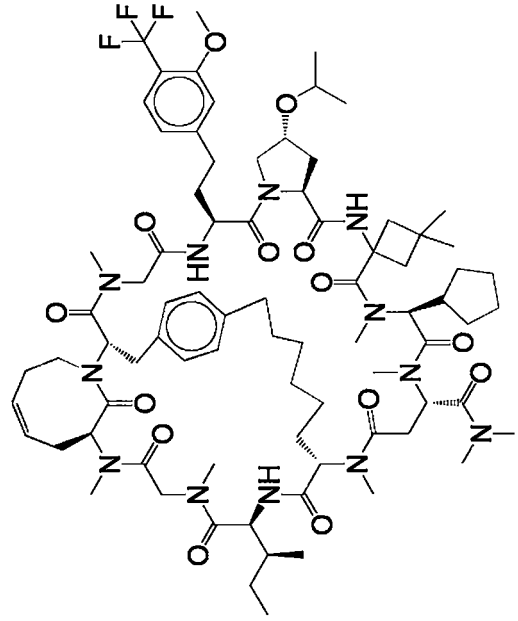
[3752]

	
PP3058	PP3060
	
PP3057	PP3059

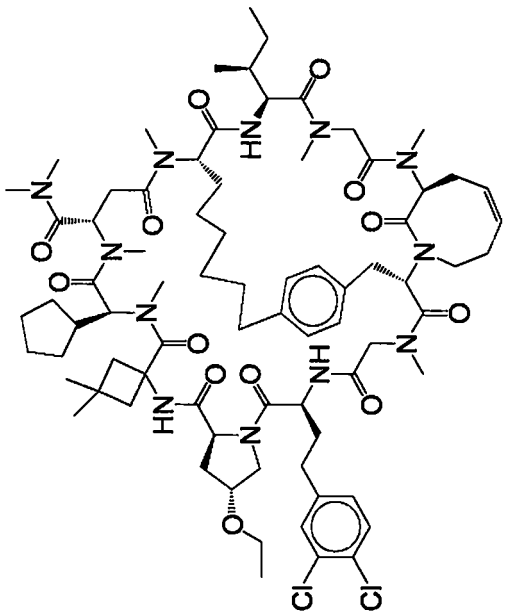
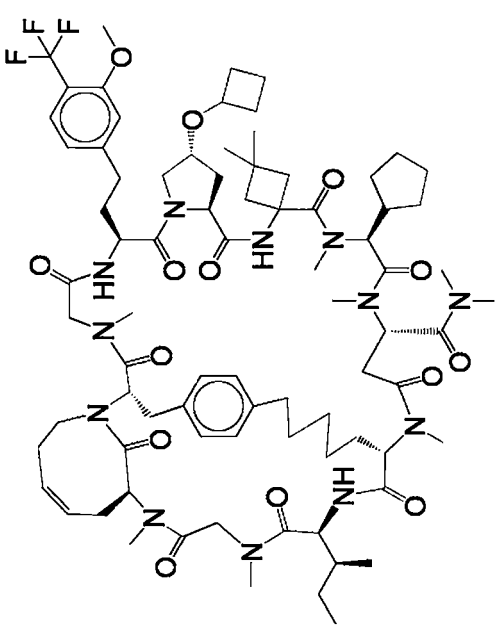
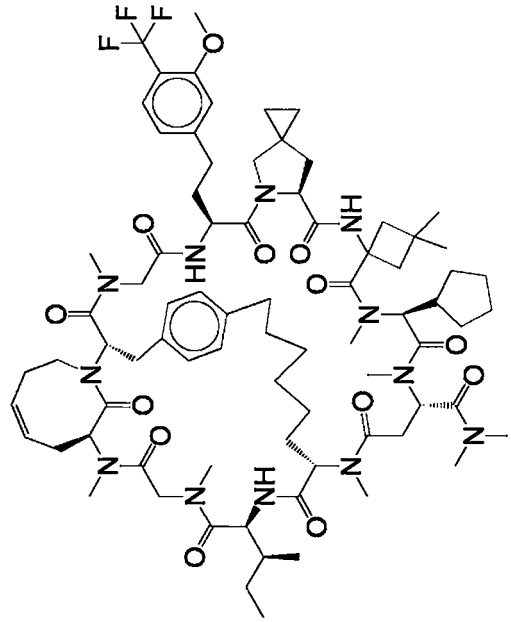
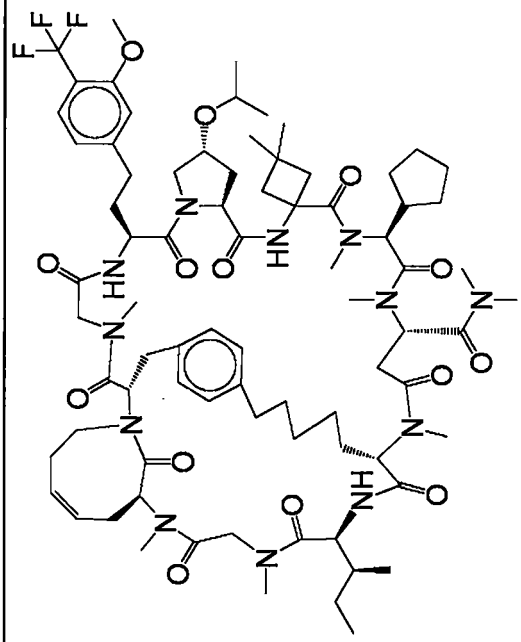
[3753]

	
PP306 2	PP306 4
	
PP306 1	PP306 3

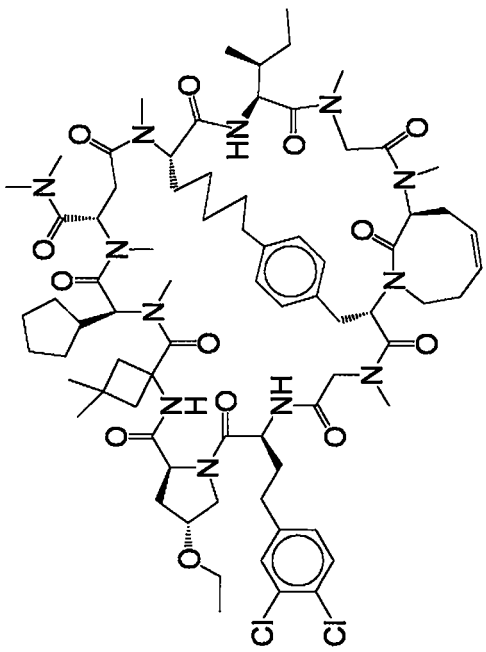
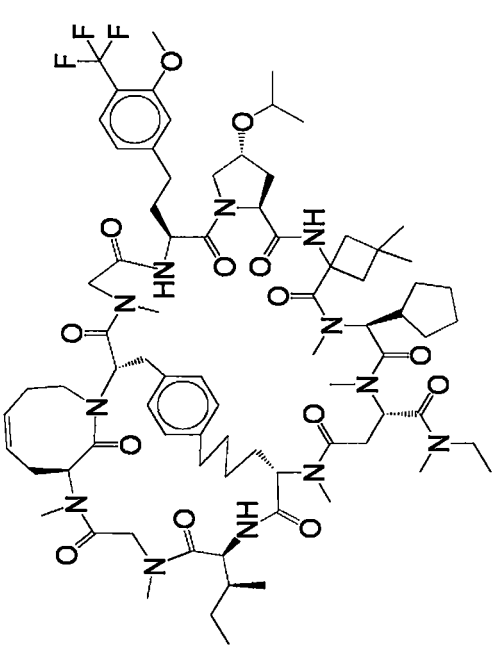
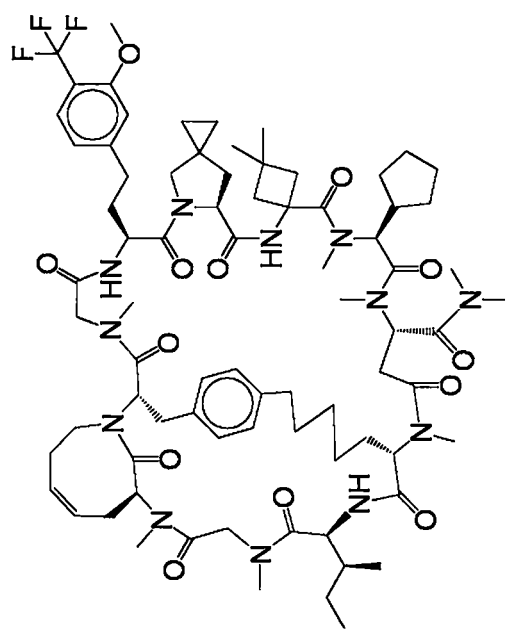
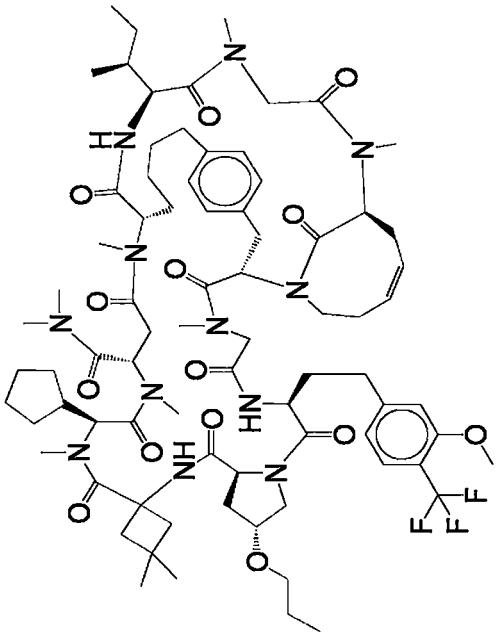
[3754]

	
PP306 6	PP306 8
	
PP306 5	PP306 7

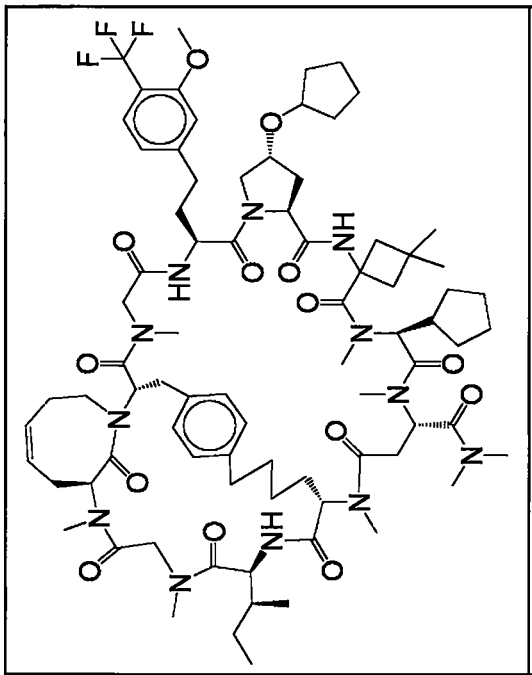
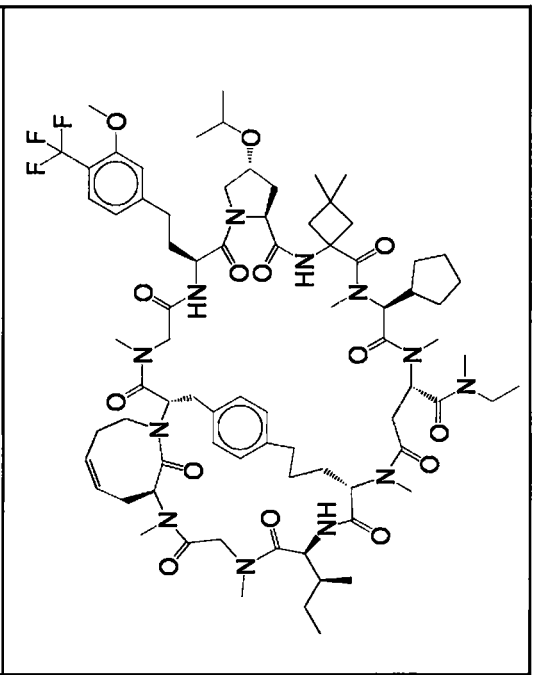
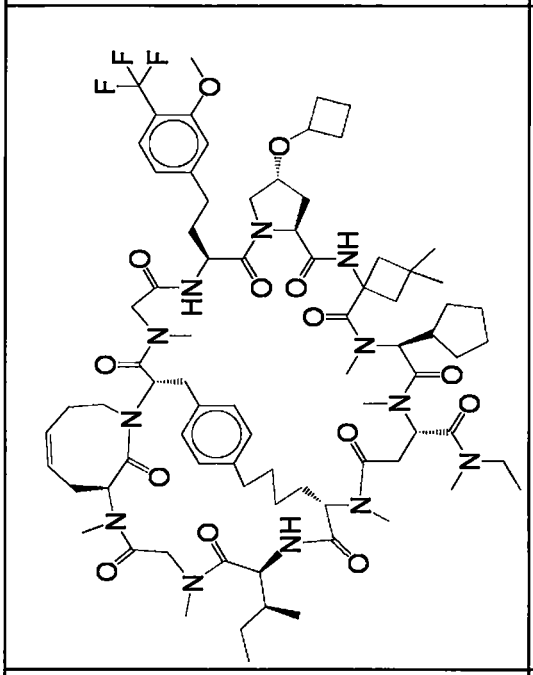
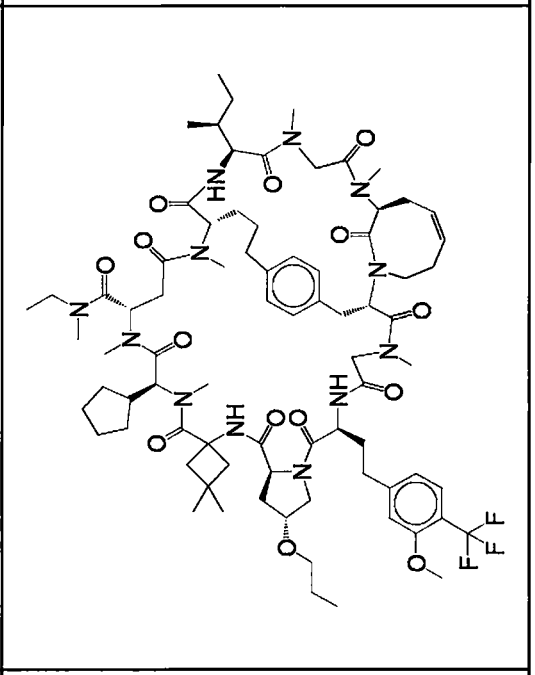
[3755]

	
PP307 1	PP307 3
	
PP306 9	PP307 2

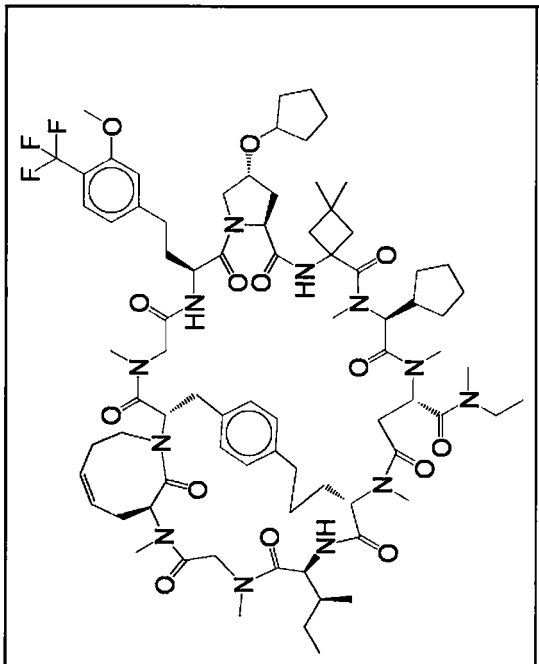
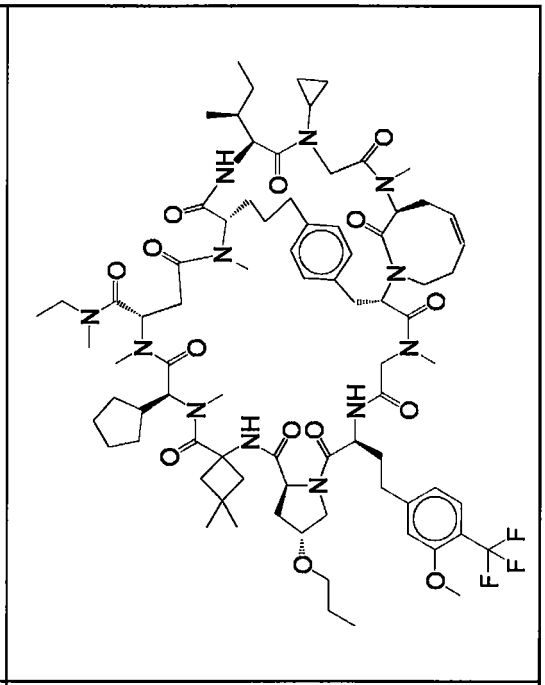
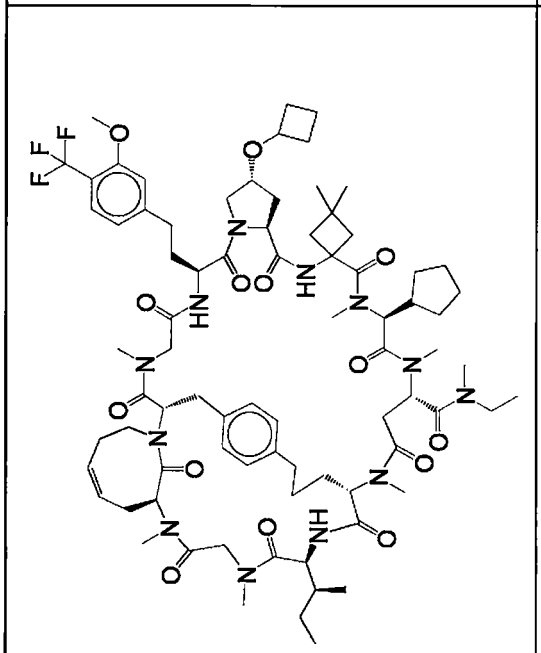
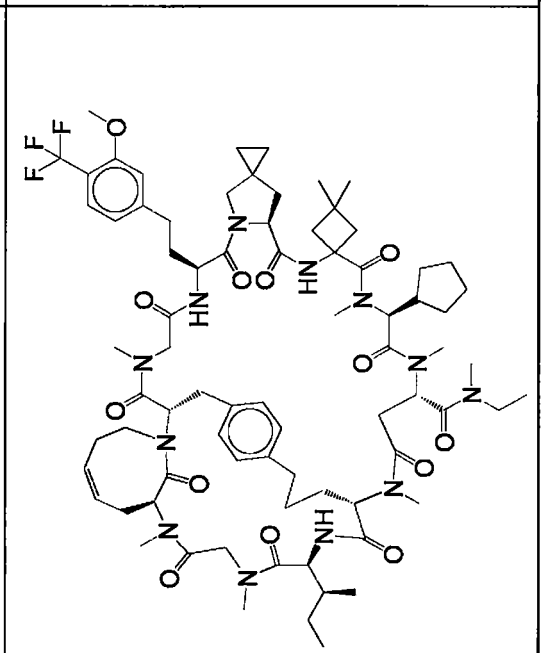
[3756]

	
PP307 6	PP307 8
	
PP307 4	PP307 7

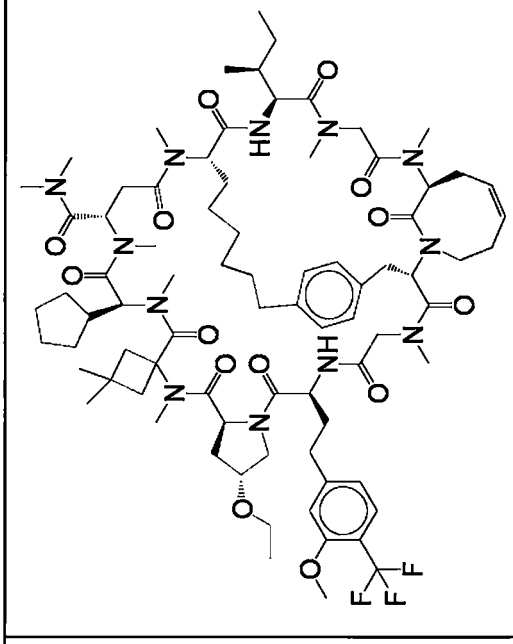
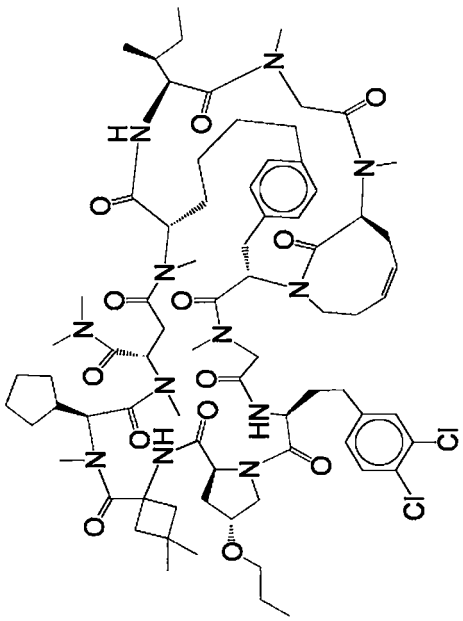
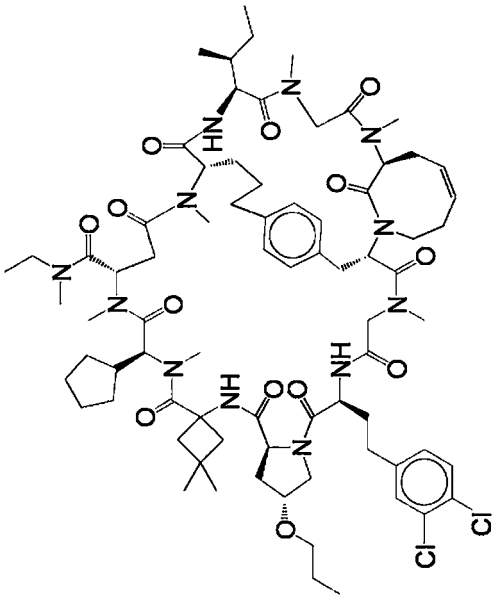
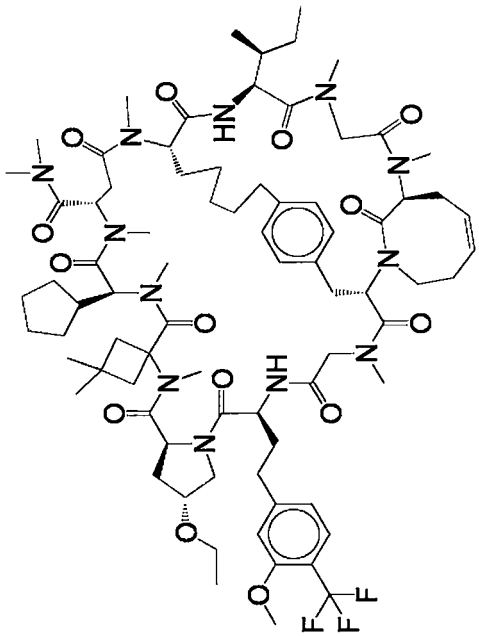
[3757]

	
PP3080	PP3084
	
PP3079	PP3083

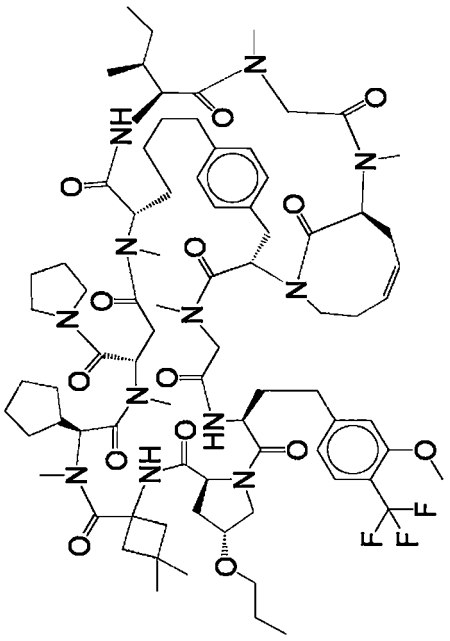
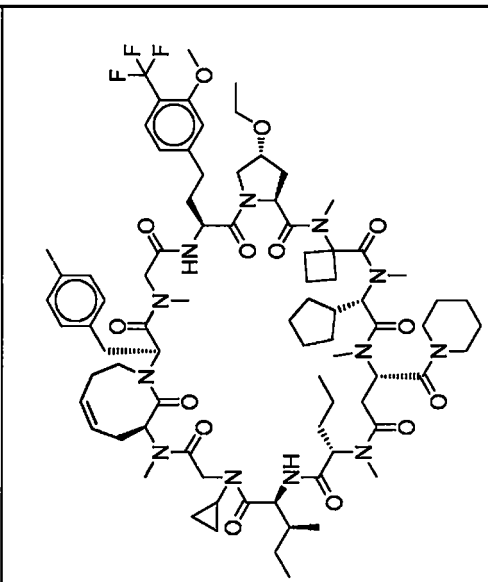
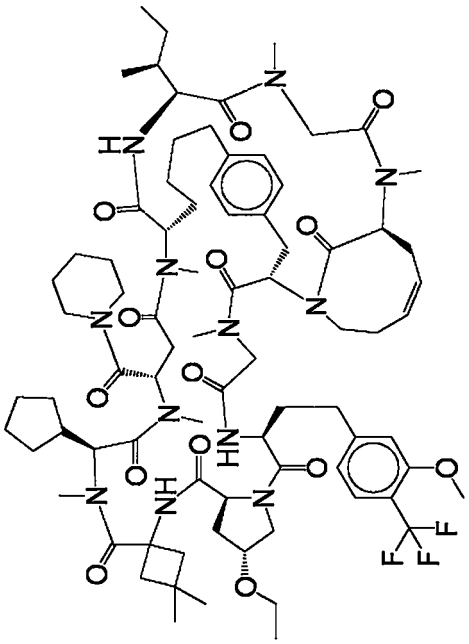
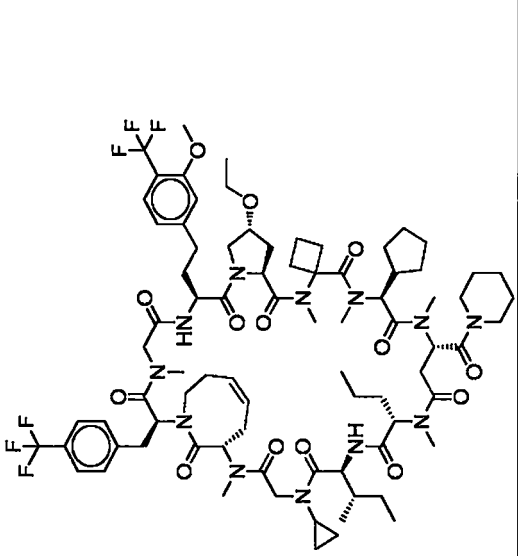
[3758]

	
PP308 6	PP308 8
	
PP308 5	PP308 7

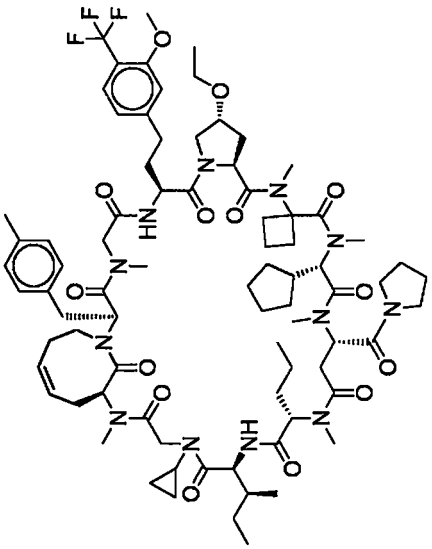
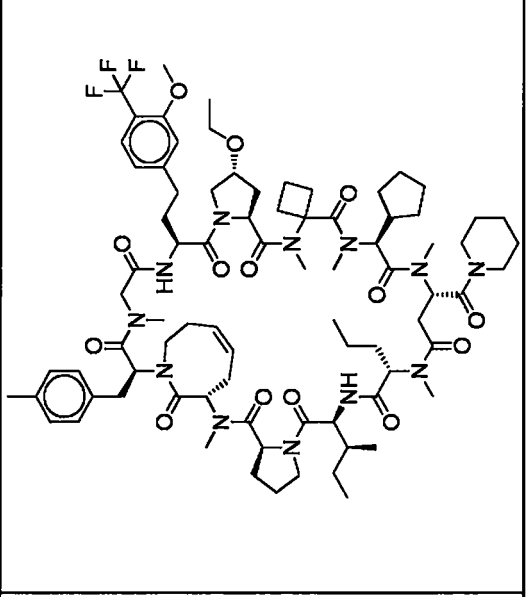
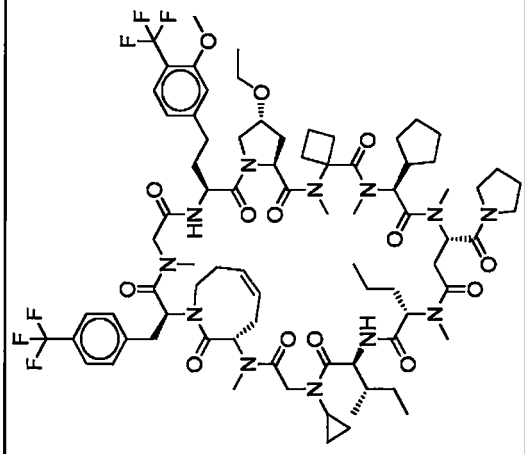
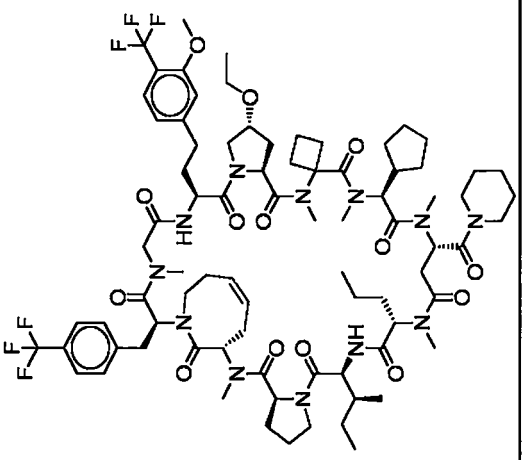
[3759]

	
PP3090	PP3092
	
PP3089	PP3091

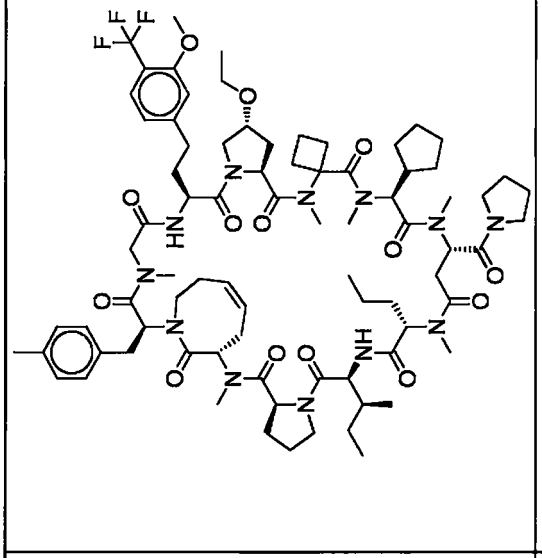
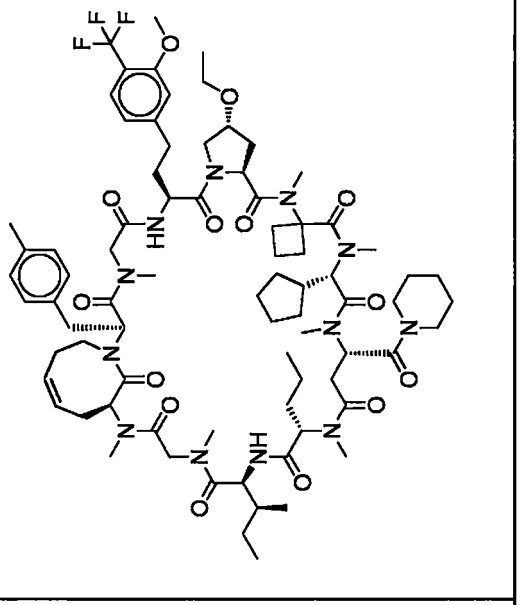
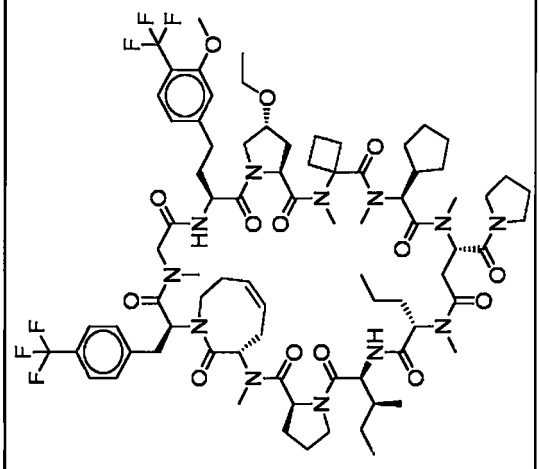
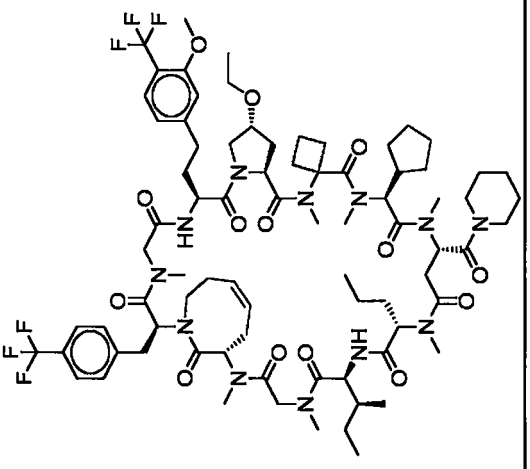
[3760]

	
PP309 4	PP309 6
	
PP309 3	PP309 5

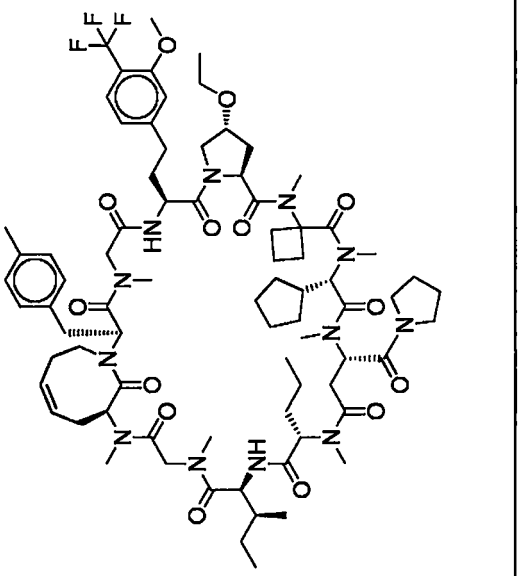
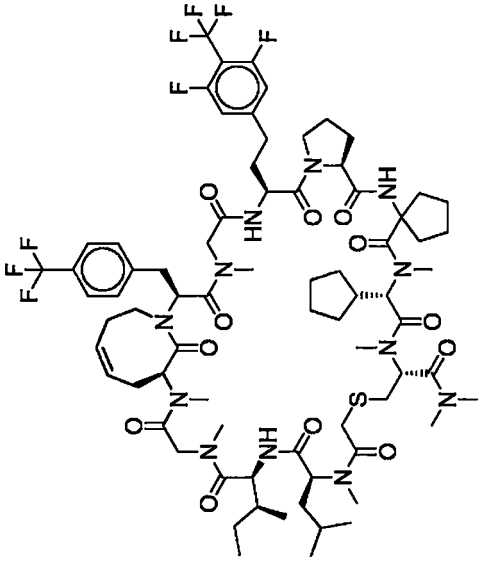
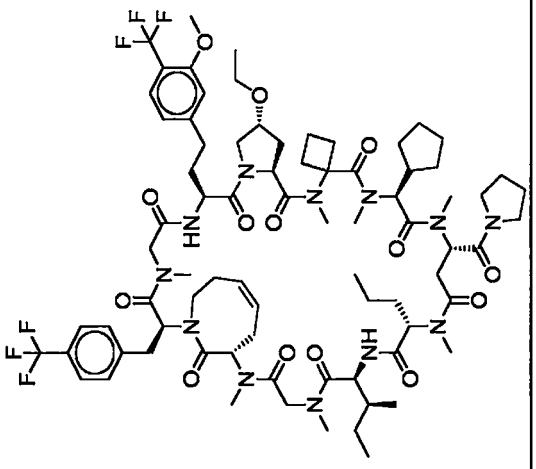
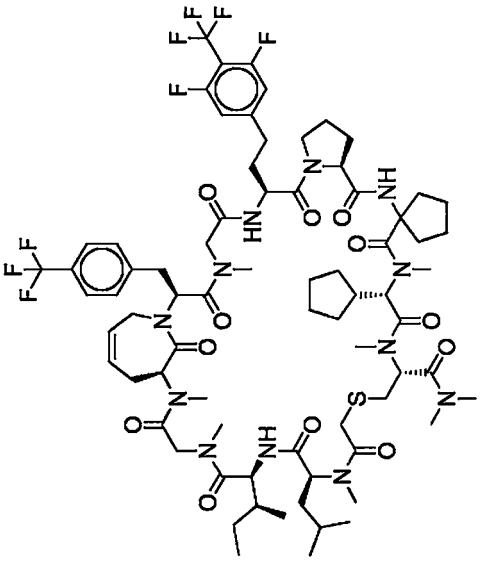
[3761]

	
PP3098	PP3100
	
PP3097	PP3099

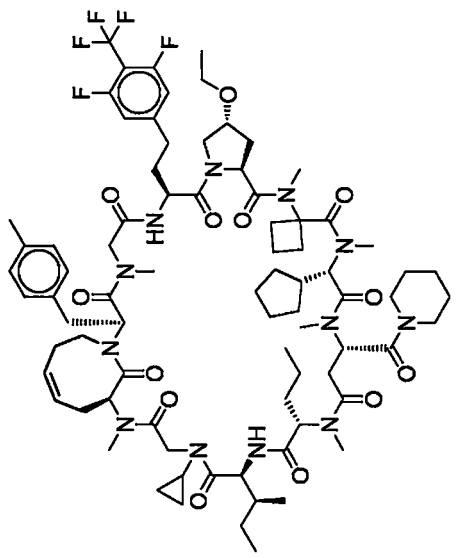
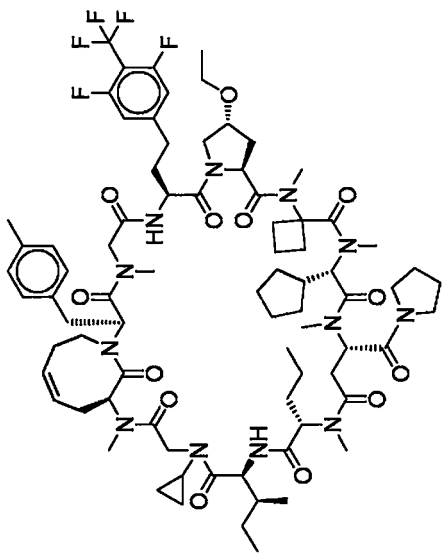
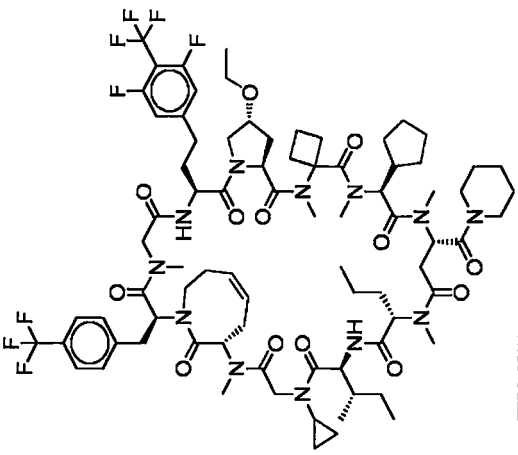
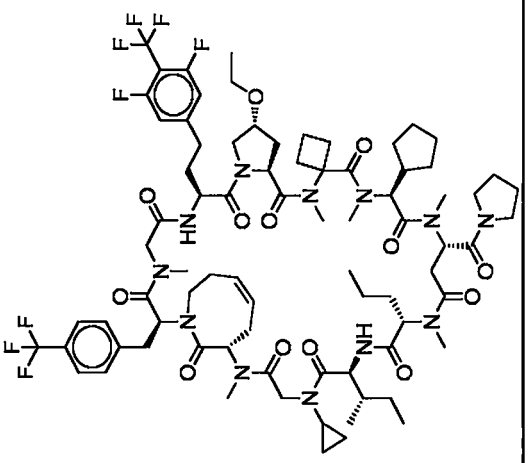
[3762]

	
PP3102	PP3104
	
PP3101	PP3103

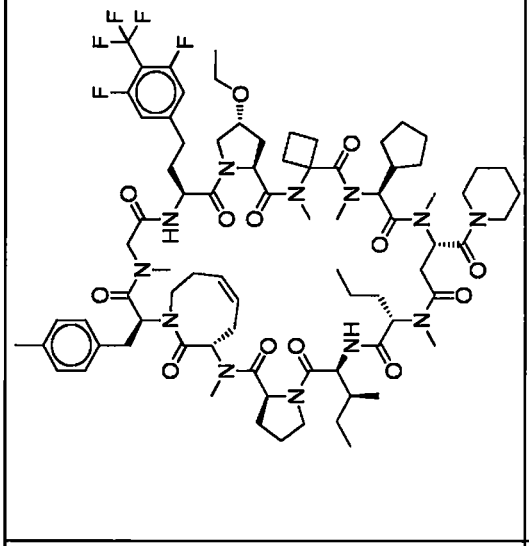
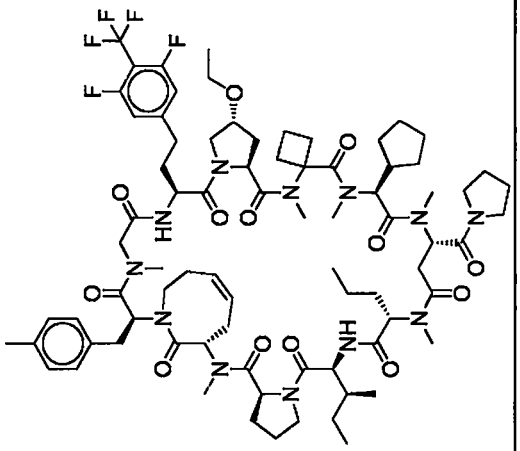
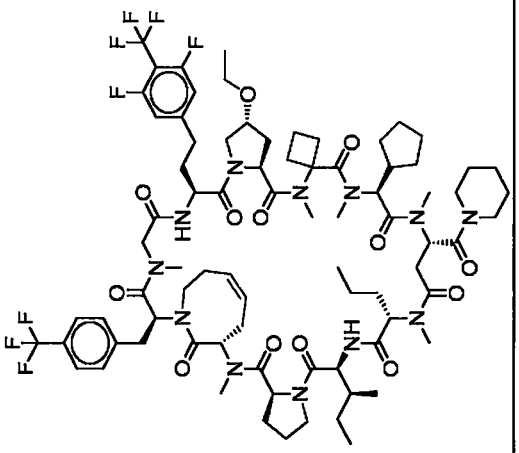
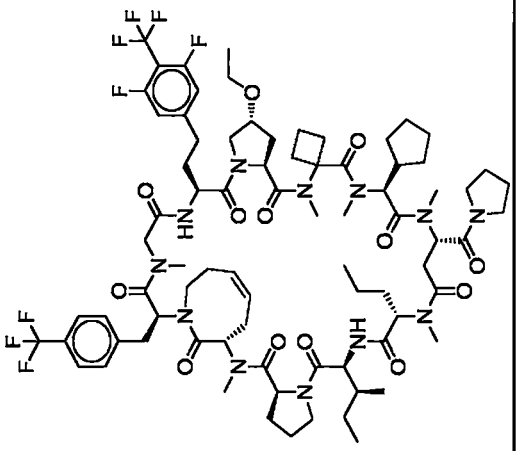
[3763]

	
PP3106	PP3109
	
PP3105	PP3108

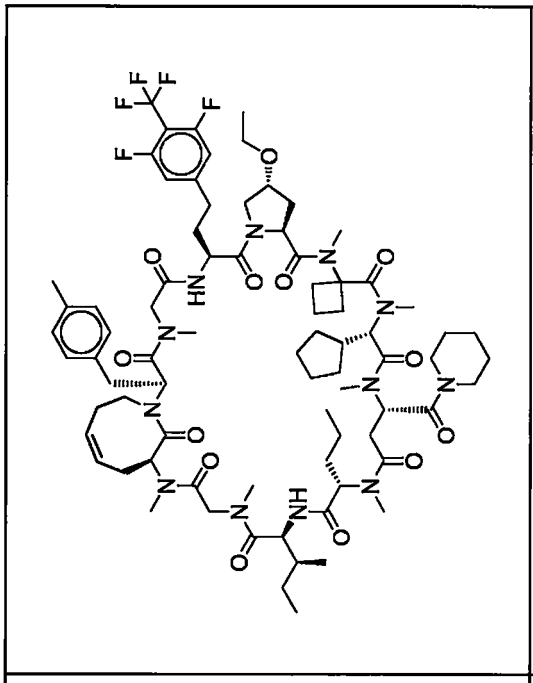
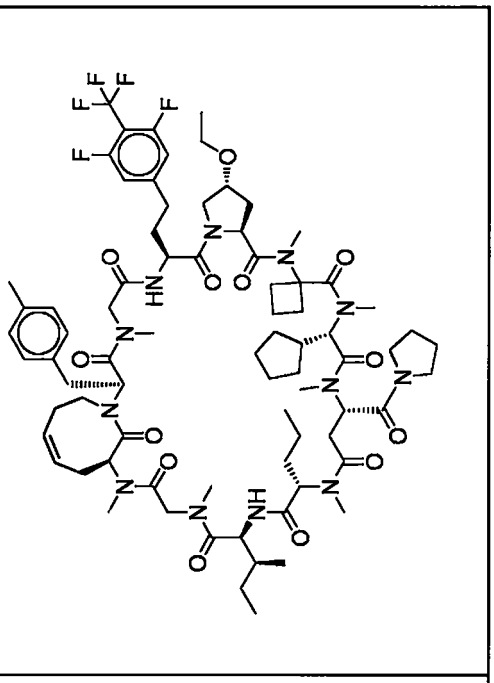
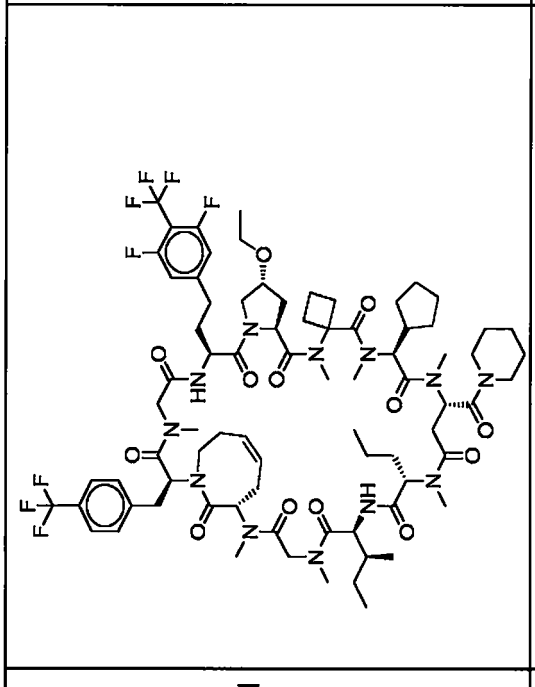
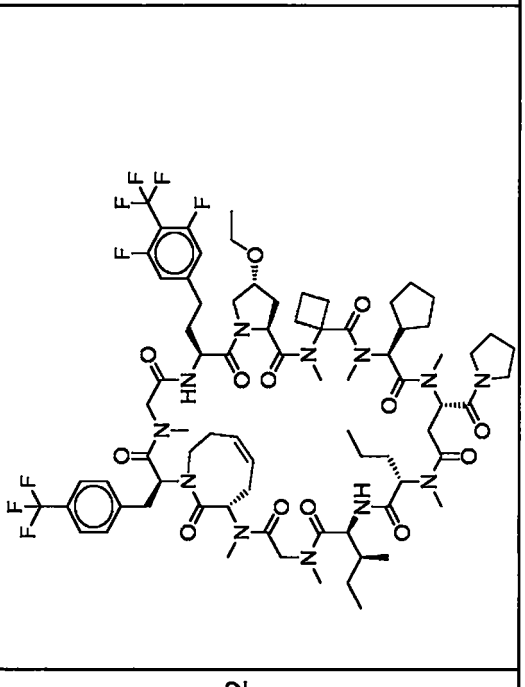
[3764]

	
PP3111	PP3113
	
PP3110	PP3112

[3765]

	
PP3115	PP3117
	
PP3114	PP3116

[3766]

	
PP3119	PP3121
	
PP3118	PP3120

[3767] [工业实用性]

[3768] 本发明提供选择性地抑制KRAS的环状化合物。