

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6405457号
(P6405457)

(45) 発行日 平成30年10月17日(2018.10.17)

(24) 登録日 平成30年9月21日(2018.9.21)

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 K	7/64	(2006.01)	C 0 7 K	7/64	Z N A
A 6 1 K	38/12	(2006.01)	A 6 1 K	38/12	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	

請求項の数 13 (全 1215 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-514316 (P2017-514316)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月11日(2014.9.11)
 (65) 公表番号 特表2017-536330 (P2017-536330A)
 (43) 公表日 平成29年12月7日(2017.12.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/055093
 (87) 国際公開番号 WO2016/039749
 (87) 国際公開日 平成28年3月17日(2016.3.17)
 審査請求日 平成29年9月8日(2017.9.8)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PD-1/PD-L1およびCD80 (B7-1) /PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用の大環状阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2-[(1R,4S,7S,10S,13S,17R,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-13,25-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-28-(2-メトキシエチル)-9,39,42-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-48-オキサ-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-4-イル]酢酸;

10

2-[(1R,4S,7S,10S,13S,17R,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-13-(3-アミノプロピル)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-25-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-28-(2-メトキシエチル)-9,39,42-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-48-オキサ-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-4-イル]酢酸;

20

2-[(1R,4S,7S,10S,13S,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-13,25-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-28-(2-メトキシエチル)-9,39,42-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-48-オキサ-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-4-イル]酢酸;

2-[(1R,4S,7S,10S,13S,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-13-(3-アミノプロピル)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-25-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-28-(2-メトキシエチル)-9,39,42-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-48-オキサ-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-4-イル]酢酸;

10

2-[(3R,6S,9S,12S,18S,21S,24S,27S,33S,36S,39S)-9-{[4-(アミノメチル)フェニル]メチル}-21,36,39-トリベンジル-33-ブチル-27-(カルバモイルメチル)-3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-16,22,31,34,37-ペンタメチル-6-(2-メチルプロピル)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41-トリデカオキソ-24-(プロパン-2-イル)-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-18-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3,36-ビス(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3-(2-アミノエチル)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3-(2-アミノエチル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,

50

2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5}, 1⁹]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;

2-[(3 S, 6 R, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R)-3-(3-アミノプロピル)-6, 2 4-ジベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2 7-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1 7, 4 7-ジヒドロキシ-3 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチル-3 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5}, 1⁹]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;

10

2-[(3 S, 6 R, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R)-3-(4-アミノブチル)-3 6-(3-アミノプロピル)-6, 2 4-ジベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2 7-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1 7, 4 7-ジヒドロキシ-3 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチル-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5}, 1⁹]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;

20

2-[(3 S, 6 R, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R)-3-(4-アミノブチル)-6, 2 4-ジベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2 7-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1 7, 4 7-ジヒドロキシ-3 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチル-3 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5}, 1⁹]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;

2-[(3 S, 6 R, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R)-3 6-(3-アミノプロピル)-6, 2 4-ジベンジル-2 1-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2 7-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1 7, 4 7-ジヒドロキシ-3 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチル-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5}, 1⁹]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;

30

2-[(3 S, 6 R, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R)-3 6-(3-アミノプロピル)-6, 2 4-ジベンジル-2 1-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2 7-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-1 7, 4 7-ジヒドロキシ-3 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチル-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5}, 1⁹]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;

40

2-[(3 S, 6 R, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R)-3 6-(3-アミノプロピル)-6, 2 4-ジベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-

50

27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-(2-メトキシエチル)-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オ

50

クタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-(2-メトキシエチル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

10

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

20

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-6,24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-(2-メトキシエチル)-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

30

2-[(3S,6R,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)-6,24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-(2-メトキシエチル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

40

2-[(3S,6S,9S,12R,18S,21S,24S,30S,33S,36S,39S,43S,44aR)-18,21,36-トリベンジル-24-ブチル-12-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-43-ヒドロキシ-6,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-20,23,26,33,35-ペ

50

ンタメチル-9-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカオキソ-ドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[2,1-o]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-30-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12R,18S,21S,24S,30S,33S,36S,39S,44aR)-18,21,36-トリベンジル-24-ブチル-12-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-6,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-20,23,26,33,35-ペンタメチル-9-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカオキソ-ドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[2,1-o]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-30-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12R,18S,21S,24S,30S,33S,36S,39S,44aR)-18,21,36-トリベンジル-24-ブチル-12-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-6,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-20,23,26,35,42,42-ヘキサメチル-9-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカオキソ-33-(プロパン-2-イル)-ドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[2,1-o]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-30-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12R,18S,21S,24S,30S,33S,36S,39S,45aR)-18,21,36-トリベンジル-24-ブチル-12-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-6,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-20,23,26,33,35-ペンタメチル-9-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカオキソ-テトラテトラコンタヒドロピリド[2,1-o]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-30-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43,47-テトラデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵,1⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール

50

ー3-イル)メチル]ー7,22,25-トリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソー9-(プロパンー2-イル)ー27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]ー47-オキサー31-チアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー3-(3-アミノプロピル)ー6,24-ジベンジルー21-ブチルー33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17-ヒドロキシー39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドールー3-イル)メチル]ー36-(2-メトキシエチル)ー7,22,25-トリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソー9-(プロパンー2-イル)ー27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]ー31-チアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタンー12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー3-(3-アミノプロピル)ー6,24-ジベンジルー21-ブチルー33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17-ヒドロキシー39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドールー3-イル)メチル]ー36-(2-メトキシエチル)ー7,22,25-トリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソー9-(プロパンー2-イル)ー27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]ー47-オキサー31-チアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー6,24-ジベンジルー21-ブチルー33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17-ヒドロキシー3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドールー3-イル)メチル]ー36-(2-メトキシエチル)ー7,22,25-トリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソー9-(プロパンー2-イル)ー27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]ー31-チアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタンー12-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー6,24-ジベンジルー21-ブチルー33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17-ヒドロキシー3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドールー3-イル)メチル]ー36-(2-メトキシエチル)ー7,22,25-トリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソー9-(プロパンー2-イル)ー27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]ー47-オキサー31-チアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー6,24-ジベンジルー21-ブチルー33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17-ヒドロキシー3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドールー3-イル)メチル]ー7,22,25-トリメチルー36-(2-メチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソー9-(プロパンー2-イル)ー27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]ー31-チアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43,47-テトラデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー12-イル]酢酸;

50

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-3-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-39-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,2

10

20

30

40

50

9, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-[(2-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-3-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-3, 36-ビス(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-3-(2-アミノエチル)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,

50

3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 - (2 - アミノエチル) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 - (2 - アミノエチル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 7 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

10

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 7 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

20

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 7 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

30

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 7 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

40

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 7 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4

50

ートリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3-(4-アミノブチル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(2-アミノエチル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(2-アミノエチル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(2-アミノエチル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(2-アミノエチル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-

10

20

30

40

50

21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,1

50

9, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,
1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,
39S, 42S, 45R, 47R)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-2
1-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-
27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-
ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22,
25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリ
デカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22,
25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オ
クタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,
39S, 42S, 45R, 47R)-36-(4-アミノブチル)-6, 24-ジベンジル-2
1-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイ
ル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1
H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14,
20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル
)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 1
3, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,
1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,
39S, 42S, 45R, 47R)-36-(4-アミノブチル)-6, 24-ジベンジル-2
1-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイ
ル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-
インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20,
23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-2
7-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 1
9, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,
1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,
39S, 42S, 45R, 47R)-36-(4-アミノブチル)-6, 24-ジベンジル-2
1-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-
3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イ
ル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 3
5, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-
トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28
, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラ
コンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,
39S, 42S, 45R, 47R)-36-(4-アミノブチル)-6, 24-ジベンジル-2
1-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-1
7, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-イ
ンドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 2
3, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27
-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19,
22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹
]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,
39S, 42S, 45R, 47R)-36-(アミノメチル)-6, 24-ジベンジル-21-
ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイ
ル]-

50

17,47-ジヒドロキシ-3,9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3,6-(アミノメチル)-6,24-ジベンジル-2,1-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-3,9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3,6-(アミノメチル)-6,24-ジベンジル-2,1-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-3,9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3,6-(アミノメチル)-6,24-ジベンジル-2,1-ブチル-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-3,3,9-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-3,6-(アミノメチル)-6,24-ジベンジル-2,1-ブチル-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17,47-ジヒドロキシ-3,9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-2,1-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-3,9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-3,6-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

50

¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]

50

ー7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 36-ビス(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

50

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 2

10

20

30

40

50

0, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31, 47-ジチア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,

50

3 9 S, 4 2 S, 4 5 S) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 - (カルボキシメチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1, 4 7 - ジチア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 S, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 3, 3 6 - ビス(3 - アミノプロピル) - 2 4 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 6 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

10

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 S, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 3, 3 6 - ビス(3 - アミノプロピル) - 2 4 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

20

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 S, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 4 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 6 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

30

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 S, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 3 - (3 - アミノプロピル) - 2 4 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸;

40

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 S, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 - (カルボキシメチル) - 4 2 - { [1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2

50

－イル)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チア
ア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリ
シクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－12－イル]酢酸；

2－[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R)－36－(3－アミノプロピル)－6,24－ジベンジル－3－(2
－カルバモイルエチル)－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－17－ヒドロキ
シ－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)
メチル]－21－(2－メトキシエチル)－7,22,25－トリメチル－2,5,8,11,1
4,20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－
イル)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チア
ア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシ
クロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－12－イル]酢酸；

10

2－[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R)－36－(3－アミノプロピル)－6,24－ジベンジル－33－[(
カルバモイルメチル)カルバモイル]－17－ヒドロキシ－3,39－ビス[(4－ヒドロキ
シフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－(2－メト
キシエチル)－7,22,25－トリメチル－2,5,8,11,14,20,23,26,29,3
5,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3,4,5－
トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チアア－1,4,7,10,13,19,
22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]
ノナテトラコンタン－12－イル]酢酸；

20

2－[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R)－36－(3－アミノプロピル)－6,24－ジベンジル－33－[(
カルバモイルメチル)カルバモイル]－3－(カルボキシメチル)－17－ヒドロキシ－39
－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－
21－(2－メトキシエチル)－7,22,25－トリメチル－2,5,8,11,14,20,2
3,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27
－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チアア－1,4,7,
10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.
4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－12－イル]酢酸；

30

2－[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R)－6,24－ジベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメ
チル)カルバモイル]－17－ヒドロキシ－3,39－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メ
チル]－42－[(1S)－1－(1H－インドール－3－イル)エチル]－7,22,25－トリ
メチル－36－(2－メチルプロピル)－2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,
38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3,4,5－トリ
フルオロフェニル)メチル]－31－チアア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,3
4,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコ
ンタン－12－イル]酢酸；

2－[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R)－6,24－ジベンジル－3－(2－カルバモイルエチル)－33－
[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－17－ヒドロキシ－39－[(4－ヒドロキシフェ
ニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－(2－メトキシエ
チル)－7,22,25－トリメチル－36－(2－メチルプロピル)－2,5,8,11,14,
20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル
)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チアア－1,
4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[
43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－12－イル]酢酸；

40

2－[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R)－6,24－ジベンジル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモ

50

イル]ー17ーヒドロキシー3,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー21ー(2ーメトキシエチル)ー7,22,25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー47ーオキサー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,1⁹]ノナテトラコンタンー12ーイル]酢酸；

2ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)ー36ー(3ーアミノプロピル)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17,47ージヒドロキシー3,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,1⁹]オクタテトラコンタンー12ーイル]酢酸；

10

2ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17,47ージヒドロキシー3,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,1⁹]オクタテトラコンタンー12ーイル]酢酸；

20

2ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)ー36ー(3ーアミノプロピル)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー17,47ージヒドロキシー3,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,1⁹]オクタテトラコンタンー12ーイル]酢酸；

30

2ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)ー36ー(3ーアミノプロピル)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー27ー[(3,4ージフルオロフェニル)メチル]ー17,47ージヒドロキシー3,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,1⁹]オクタテトラコンタンー12ーイル]酢酸；

40

2ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47S)ー36ー(3ーアミノプロピル)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー27ー[(3,4ージフルオロフェニル)メチル]ー17,47ージヒドロキシー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー3ー[(4ーメトキシフェニル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー31ーチアー1,4,7,10,

50

13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-(2-メトキシエチル)-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-(2-メトキシエチル)-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24, 27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 9, 22, 25-テトラメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール

50

ー3-イル)メチル]ー3-[(4-メトキシフェニル)メチル]ー7,22,25-トリメチル
ー36-(2-メチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,
41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー31-チア-1,4,7,10,
13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.
0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R,47S)ー6,24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カル
バモイル]ー27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]ー17,47-ジヒドロキシ
ー3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドール-3-
イル)メチル]ー21-(2-メトキシエチル)ー7,22,25-トリメチル-36-(2-
メチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリ
デカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー31-チア-1,4,7,10,13,19,22
,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オ
クタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,
39S,42S,45R,47S)ー6,24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カル
バモイル]ー27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]ー17,47-ジヒドロキシ
ー39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドール-3-イル)メ
チル]ー21-(2-メトキシエチル)ー3-[(4-メトキシフェニル)メチル]ー7,22,
25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,
29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー31-チア-
1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシク
ロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)ー12-(2-アミノエチル)ー6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カル
バモイルメチル)カルバモイル]ー24-[(4-フルオロフェニル)メチル]ー39-[(4
-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,2
2,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,2
6,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー27-[(
3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]ー31-チア-1,4,7,10,13,19,22
,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノ
ナテトラコンタン-3-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)ー12-(アミノメチル)ー6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバ
モイルメチル)カルバモイル]ー24-[(4-フルオロフェニル)メチル]ー39-[(4-ヒ
ドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,22,2
5-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,2
9,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー27-[(3,4,
5-トリフルオロフェニル)メチル]ー31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,
28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテ
トラコンタン-3-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)ー24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)ー33
-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー27-[(4-フルオロフェニル)メチル]ー39
-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー
6-(2-メトキシエチル)ー7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)ー
2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-
(プロパン-2-イル)ー31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,3
7,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン
ー12-イル]酢酸;

50

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6-(2-メトキシエチル)-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-6, 9-ビス(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-6, 9-ビス(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-6, 36-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-6, 36-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6-(2-メトキシエチル)-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデ

10

20

30

40

50

カアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;
 2-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S,
 4 2 S, 4 5 R)-2 4-ベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバ
 モイル]-2 7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 3 9-ビス[(4-ヒドロキシフェ
 ニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-6-(2-メトキシエチ
 ル)-7, 2 2, 2 5-トリメチル-3 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2
 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)
 -3 1-チア-1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデ
 カアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;
 2-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S,
 4 2 S, 4 5 R)-2 4-ベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバ
 モイル]-2 7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 3 9-ビス[(4-ヒドロキシフェ
 ニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチ
 ル-3 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8
 , 4 1, 4 4-トリデカオキソ-6, 9-ビス(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4,
 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4
 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;
 2-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S,
 4 2 S, 4 5 R)-2 4-ベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバ
 モイル]-2 7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 3 9-ビス[(4-ヒドロキシフェ
 ニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチ
 ル-3 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8
 , 4 1, 4 4-トリデカオキソ-6, 9-ビス(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4,
 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4
 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;
 2-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S,
 4 2 S, 4 5 R)-2 4-ベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバ
 モイル]-2 7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 3 9-ビス[(4-ヒドロキシフェ
 ニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチ
 ル-6, 3 6-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3
 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4,
 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4
 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;
 2-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S,
 4 2 S, 4 5 R)-2 4-ベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバ
 モイル]-2 7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 3 9-ビス[(4-ヒドロキシフェ
 ニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7, 2 2, 2 5-トリメチ
 ル-6, 3 6-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3
 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4,
 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4
 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン-1 2-イル]酢酸;
 2-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S,
 4 2 S, 4 5 R)-2 4-ベンジル-2 1-ブチル-3 3-[(カルバモイルメチル)カルバ
 モイル]-3-(カルボキシメチル)-2 7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3 9-[(
 4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 2-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-7,
 2 2, 2 5-トリメチル-6-[(4-メチルフェニル)メチル]-3 6-(2-メチルプロピ
 ル)-2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4-トリデカオキソ
 -9-(プロパン-2-イル)-3 1-チア-1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8,
 3 4, 3 7, 4 0, 4 3-トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラ
 コンタン-1 2-イル]酢酸;

10

20

30

40

50

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-6, 27-ビス[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6, 21-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6, 21-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6, 21-ジブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6, 21-ジブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6-(ブタン-2-イル)-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

50

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6-(ブタン-2-イル)-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6-(ブタン-2-イル)-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-6-(ブタン-2-イル)-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-3, 36-ビス(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-3-(2-アミノエチル)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-6-[(4-メチルフェニル)メチル]-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-3-(2-アミノエチル)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-6, 27-ビス[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

20

30

40

50

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(2-アミノエチル)-36-(3-アミノプロピル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(2-アミノエチル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-6-[(4-メチルフェニル)メチル]-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-6,27-ビス[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)

10

20

30

40

50

ー31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデ
カアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチ
ル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メ
チル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-3
6-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,
44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,
19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,
19]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチ
ル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メ
チル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-3
6-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,
44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,
19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,
19]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3
3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3
9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]
-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,
23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3
1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカア
ザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸；

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3
3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4
-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2
2,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44
-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニ
ル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,4
3-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イ
ル]酢酸；

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-3-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3
3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-
42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2
-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-
トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニ
ル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43
-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル
]酢酸；

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-36-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カル
バモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェ
ニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-
3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,2
9,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,

50

5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-6,9-ビス(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-6,9-ビス(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-6-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-6-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6-(2-メトキシエチル)-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,3

50

9-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6-(2-メトキシエチル)-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1,5},^{1,9}]ノナテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3,6-(3-アミノプロピル)-2,4-ベンジル-2,1-ブチル-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2,7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,3,9-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-6,9-ビス(プロパン-2-イル)-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3,6-(3-アミノプロピル)-2,4-ベンジル-2,1-ブチル-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2,7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,3,9-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-6,9-ビス(プロパン-2-イル)-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1,5},^{1,9}]ノナテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3,6-(3-アミノプロピル)-2,4-ベンジル-2,1-ブチル-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2,7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,3,9-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-6-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3,6-(3-アミノプロピル)-2,4-ベンジル-2,1-ブチル-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2,7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,3,9-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-6-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1,5},^{1,9}]ノナテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3,6-(3-アミノプロピル)-2,4-ベンジル-6,2,1-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2,7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,2,2,2,5-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,1-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-1,2-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3,6-(3-アミノプロピル)-2,4-ベンジル-6,2,1-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-3,3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-2,7-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4,2-[(1

50

H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-6-(ブタン-2-イル)-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-6-(ブタン-2-イル)-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-24-ベンジル-6-(ブタン-2-イル)-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(4-アミノブチル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(4-アミノブチル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25

50

ートリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデ
カオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチ
ル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリ
リデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢
酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-36-(アミノメチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバ
モイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)
メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-
イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,
35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-
トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,
34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラ
コンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメ
チル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-
インドール-3-イル)メチル]-6,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロ
ピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキ
ソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,
34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラ
コンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメ
チル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-
インドール-3-イル)メチル]-7,9,22,25-テトラメチル-36-(2-メチル
プロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカ
オキソ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-
トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]
酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメ
チル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-
インドール-3-イル)メチル]-7,9,22,25-テトラメチル-36-(2-メチル
プロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカ
オキソ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-
トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢
酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメ
チル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1S)-
1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-
メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリ
リデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,
25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オ
クタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カル
バモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インド
ール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-7,22,25-トリメチル-2

50

, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43, 47-テトラデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(2-ヒドロキシエチル)-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(カルボキシメチル)-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(ヒドロキシメチル)-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロ

10

20

30

40

50

ロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-9-tert-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-9-tert-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,27-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,21,22,25-テトラメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-12-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-12-(ヒドロキシメチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-36-(ヒドロキシメチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,

50

29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 21, 22, 25-テトラメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-3-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-47-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S,

50

4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 6 - (4 - アミノブチル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 - (カルボキシメチル) - 4 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸 ;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 - (カルボキシメチル) - 4 7 - ヒドロキシ - 3 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸 ;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 7 - ヒドロキシ - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 3 6 - (2 - メトキシエチル) - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸 ;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 S) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 7 - ヒドロキシ - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸 ;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 S) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 7 - ヒドロキシ - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 1 2 - イル]酢酸 ;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1, 4 7 - ジチア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2

10

20

30

40

50

5, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45S)-6, 24, 27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 9, 22, 25-テトラメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-31, 47-ジチア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31, 47-ジチア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31, 47-ジチア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 22S, 25S, 28S, 34R, 37S, 40S, 43S, 46R)-3-(2-アミノエチル)-37-(3-アミノプロピル)-6-ベンジル-22-ブチル-34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-25, 40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 23, 26-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 21, 24, 27, 30, 36, 39, 42, 45-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-28-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-17, 48-ジオキサ-32-チア-1, 4, 7, 10, 13, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカアザトリシクロ[4.4.4.0.0¹⁵,²⁰]ペンタコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 22S, 25S, 28S, 34R, 37S, 40S, 43S, 46R)-37-(3-アミノプロピル)-6, 25-ジベンジル-22-ブチル-34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 23, 26-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 21, 24, 27, 30, 36, 39, 42, 45-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-28-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-17, 48-ジオキサ-32-チア-1, 4, 7, 10, 13, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカアザトリシクロ[4.4.4.0.0¹⁵,²⁰]ペンタコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 22S, 25S, 28S, 34R, 37S, 40S, 43S, 46R)-6, 25, 28-トリベンジル-22-ブチル-34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 9, 23, 26-テトラメチル-37-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 21, 24, 27, 30, 36, 39, 42, 45-トリデカ

50

オキソ-3,2-チア-1,4,7,10,13,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカアザトリシクロ[4.4.4.0.0^{1,5},^{2,0}]ペンタコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15R,22S,25S,28S,34R,37S,40S,43S,46R)-6,25-ジベンジル-22-ブチル-34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3,40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,23,26-トリメチル-37-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-28-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-17,48-ジオキサ-3,2-チア-1,4,7,10,13,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカアザトリシクロ[4.4.4.0.0^{1,5},^{2,0}]ペンタコンタン-12-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,15S,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45S,47R)-6,24,27-トリベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-17,47-ジヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-21-[2-(メチルスルファニル)エチル]-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,12S,15S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-17,31-ジチア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,12S,15S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-17,31-ジチア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,12S,15S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-17,31-ジチア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,12S,15S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45S)-6,24,27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,9,22,25-テトラメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-17,31,47-トリチア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,3

50

7, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-12-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 43S, 44aR)-9, 33, 36-トリベンジル-39-ブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-43-ヒドロキシ-12, 21-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-18-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6, 8, 14, 35, 38-ペンタメチル-24-(2-メチルプロピル)-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40-トリデカオキソ-1H-ピロロ[1, 2-m]1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)-9, 36-ジベンジル-39-ブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12, 21-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-18-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6, 8, 14, 35, 38-ペンタメチル-24-(2-メチルプロピル)-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40-トリデカオキソ-33-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-ドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-m]1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 45aR)-9, 33, 36-トリベンジル-39-ブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12, 21-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-18-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6, 8, 14, 35, 38-ペンタメチル-24-(2-メチルプロピル)-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40-トリデカオキソ-テトラテトラコンタヒドロピリド[1, 2-m]1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]酢酸;

20

2-[(5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S, 29R, 32S, 35S, 38S, 41R)-38-(3-アミノプロピル)-8, 23-ジベンジル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 11, 13, 14, 22, 28, 29-オクタメチル-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

30

2-[(5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S, 29R, 32S, 35S, 38S, 41R)-8, 23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 14, 22, 28, 29-ヘプタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

40

2-[(5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S, 29R, 32S, 35S, 38S, 41R)-8, 23-ジベンジル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 11, 13, 14, 22, 28, 29-オクタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

50

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-20-tert-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

10

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(2-フェニルエチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

20

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

30

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-32-[(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)メチル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-35-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-26, 32-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

40

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-23, 32-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 28-テトラメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-2

50

0-(プロパン-2-イル)-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S,8S,11S,17S,20S,23S,26S,32S,35S,38S,41R)-5,8-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-35-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-23,26,32-トリス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,10,13,28-テトラメチル-38-(2-メチルプロピル)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S,8S,11S,17S,20S,23S,26S,32S,35S,38S,41R)-5-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-8,23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26,35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,10,13,22,28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S,8S,11S,17S,20S,23S,26S,32S,35S,38S,41R)-8,23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26,35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,10,13,22,28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(ピリジン-3-イル)メチル]-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S,8S,11S,17S,20S,23S,26S,32S,35S,38S,41R)-8,23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26,35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,10,13,22,28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(ピリジン-4-イル)メチル]-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S,8S,11S,17S,20S,23S,26S,32S,35S,38S,41R)-8,23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26,35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,10,13,22,28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-5-[(4-ニトロフェニル)メチル]-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S,8S,11S,17S,20S,23S,26S,32S,35S,38S,41R)-8,23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26,35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,10,13,22,28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-5-[(ナフタレン-1-イル)メチル]-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S,8S,11S,17S,20S,23S,26S,32S,35S,38S,41R

10

20

30

40

50

)-8, 23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-5-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-8, 23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-5-(シクロヘキシルメチル)-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

10

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-8, 23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-5-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

20

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28, 32-ヘキサメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

30

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28, 32-ヘキサメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28, 32-ヘキサメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

40

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-32-({1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル}メチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 2

50

2, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 20S, 23S, 26S, 35S, 38S, 41R)-8, 23-ジベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-5-(シクロヘキシルメチル)-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-32-({1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル} メチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

10

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(1-フェニルエチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(1-フェニルエチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

20

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(1-フェニルエチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

30

2-[(5S, 8S, 11S, 17S, 23S, 26S, 32S, 35S, 38S, 41R)-5, 8, 23-トリベンジル-11-ブチル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 13, 22, 28-ペンタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(1-フェニルエチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]酢酸;

2-[(6S, 9S, 12S, 15S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 44a S)-9, 24, 27-トリベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-6, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-10, 12, 19, 22, 25-ペンタメチル-36-(2-メチルプロピル)-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-ドテトラコンタヒドロ-[1, 3]チアゾロ[4, 3-o]1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-15-イル]酢酸;

40

2-[(6S, 9S, 12S, 18R, 21S, 24S, 27S, 33S, 36S, 39S, 42S, 44a S)-9, 12, 36-トリベンジル-6-ブチル-18-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24, 33-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-27-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 31, 37, 39-ペンタメチル-21-(2-メ

50

チルプロピル)－5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 44－トリデカオキソードテトラコンタヒドロ－[1, 3]チアゾロ[3, 4－m]1－チア－4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40－トリデカアザシクロドテトラコンタン－42－イル]酢酸；

2－{[(3R, 6S, 9S, 12S, 15R, 18S, 21S, 24S, 27S, 30R, 33S, 36S, 39S)－21, 36－ジベンジル－27－(2－ヒドロキシエチル)－9, 18－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－12－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－15, 16, 22, 30, 31, 33, 34, 37－オクタメチル－6－(2－メチルプロピル)－5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41－トリデカオキソ－24－(プロパン－2－イル)－39－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－1－チア－4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40－トリデカアザシクロドテトラコンタン－3－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

10

2－{[(3R, 6S, 9S, 12S, 15R, 18S, 21S, 24S, 27S, 30R, 33S, 36S, 39S)－21, 36－ジベンジル－27－(カルバモイルメチル)－9, 18－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－12－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－15, 16, 22, 30, 31, 33, 34, 37－オクタメチル－6－(2－メチルプロピル)－5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41－トリデカオキソ－24－(プロパン－2－イル)－39－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－1－チア－4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40－トリデカアザシクロドテトラコンタン－3－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

20

2－{[(3R, 6S, 9S, 12S, 15R, 18S, 21S, 24S, 27S, 30R, 33S, 36S, 39S)－6－(3－アミノプロピル)－21, 36－ジベンジル－27－(カルバモイルメチル)－9, 18－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－12－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－15, 16, 22, 30, 31, 33, 34, 37－オクタメチル－5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41－トリデカオキソ－24－(プロパン－2－イル)－39－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－1－チア－4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40－トリデカアザシクロドテトラコンタン－3－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

2－{[(3R, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27S, 33S, 36S, 39S)－21, 36, 39－トリベンジル－33－ブチル－27－(カルバモイルメチル)－9, 18－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－12－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－16, 22, 31, 34, 37－ペンタメチル－6－(2－メチルプロピル)－5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41－トリデカオキソ－24－(プロパン－2－イル)－1－チア－4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40－トリデカアザシクロドテトラコンタン－3－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

30

2－{[(3R, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27S, 33S, 36S, 39S)－6－(3－アミノプロピル)－21, 39－ジベンジル－33－ブチル－27－(カルバモイルメチル)－9, 18－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－12－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－16, 22, 31, 34, 37－ペンタメチル－5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41－トリデカオキソ－24－(プロパン－2－イル)－36－[(1, 3－チアゾール－4－イル)メチル]－1－チア－4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40－トリデカアザシクロドテトラコンタン－3－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

40

2－{[(3R, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27S, 33S, 36S, 39S)－6－(3－アミノプロピル)－21, 39－ジベンジル－33－ブチル－27－(カルバモイルメチル)－9, 18－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－12－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－16, 22, 31, 34, 37－ペンタメチル－5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41－トリデカオキソ－24－(プロパン－2－イル)－36－[(ピリジン－3－イル)メチル]－1－チア－4, 7, 10, 13, 16,

50

19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3R, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27S, 33S, 36S, 39S)-6-(3-アミノプロピル)-21, 39-ジベンジル-33-ブチル-27-(カルバモイルメチル)-9, 18-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-12-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-16, 22, 31, 34, 37-ペンタメチル-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41-トリデカオキソ-24-(プロパン-2-イル)-36-[(ピリジン-4-イル)メチル]-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3R, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27S, 33S, 36S, 39S)-6-(3-アミノプロピル)-21, 39-ジベンジル-33-ブチル-27-(カルバモイルメチル)-9, 18-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-12-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-16, 22, 31, 34, 37-ペンタメチル-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41-トリデカオキソ-24-(プロパン-2-イル)-36-[(ピリジン-4-イル)メチル]-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3R, 6S, 9S, 18S, 21S, 24S, 27S, 33S, 36S, 39S)-21, 36, 39-トリベンジル-33-ブチル-27-(カルバモイルメチル)-9, 18-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-16, 22, 31, 34, 37-ペンタメチル-6-(2-メチルプロピル)-5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41-トリデカオキソ-24-(プロパン-2-イル)-12-({1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル} メチル)-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3R, 9S, 12S, 15S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33R, 40S, 43S, 46S, 49S)-12, 43-ジベンジル-9-ブチル-27, 40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-30-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-10, 13, 44-トリメチル-24-(2-メチルプロピル)-2, 8, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 39, 42, 45, 48-トリデカオキソ-46-(プロパン-2-イル)-15-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-19-チア-1, 7, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 31, 38, 41, 44, 47, 51-テトラデカアザテトラシクロ[4.7.4.0.0³, 7.0³, 3⁸]トリペンタコンタン-21-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3R, 9S, 12S, 15S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33R, 40S, 43S, 46S, 49S)-12, 43-ジベンジル-9-ブチル-27, 40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-30-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-10, 13, 44-トリメチル-24-(2-メチルプロピル)-2, 8, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 39, 42, 45, 48-トリデカオキソ-46-(プロパン-2-イル)-15-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-19-チア-1, 7, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 31, 38, 41, 44, 47-トリデカアザテトラシクロ[4.7.4.0.0³, 7.0³, 3⁸]トリペンタコンタン-21-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3R, 9S, 12S, 15S, 21R, 24S, 27S, 30S, 33R, 40S, 43S, 46S, 49S)-12, 43-ジベンジル-9-ブチル-27, 40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-30-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-10, 13, 44-トリメチル-24-(2-メチルプロピル)-2, 8, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 39, 42, 45, 48-トリデカオキソ-46-(プロパン-2-イル)-15-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-51-オキサ-19-チア-1, 7, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 31, 38, 41, 44, 47-トリデカアザテトラシクロ[4.7.4.0.0³, 7.0³, 3⁸]トリペンタコンタン-21-イル]ホルムアミド} アセトアミド

50

;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 R, 1 8 S, 2 1 S, 2 4 S, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 5 a R) - 1 8, 2 1, 3 6 - トリベンジル - 2 4 - ブチル - 3 0 - (ヒドロキシメチル) - 6, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 3 - [(1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 2 0, 2 3, 2 6, 3 3, 3 5 - ペンタメチル - 9 - (2 - メチルプロピル) - 1, 4, 7, 1 0, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0 - トリデカオキソ - テトラテトラコンタヒドロピリド[2, 1 - o] 1 - チア - 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0 - トリデカアザシクロドテトラコンタン - 1 2 - イル] ホルムアミド } アセトアミド ;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 R, 1 8 S, 2 1 S, 2 4 S, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 5 a R) - 1 8, 2 1, 3 6 - トリベンジル - 2 4 - ブチル - 3 0 - (ヒドロキシメチル) - 6, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 3 - [(1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 2 0, 2 3, 2 6, 3 5 - テトラメチル - 9 - (2 - メチルプロピル) - 1, 4, 7, 1 0, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0 - トリデカオキソ - 3 3 - (プロパン - 2 - イル) - テトラテトラコンタヒドロピリド[2, 1 - o] 1 - チア - 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0 - トリデカアザシクロドテトラコンタン - 1 2 - イル] ホルムアミド } アセトアミド ;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 R, 1 8 S, 2 1 S, 2 4 S, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 5 a R) - 1 8, 2 1, 3 6 - トリベンジル - 2 4 - ブチル - 3 3 - エチル - 3 0 - (ヒドロキシメチル) - 6, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 3 - [(1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 2 0, 2 3, 2 6, 3 5 - テトラメチル - 9 - (2 - メチルプロピル) - 1, 4, 7, 1 0, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0 - トリデカオキソ - テトラテトラコンタヒドロピリド[2, 1 - o] 1 - チア - 4, 7, 1 0, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0 - トリデカアザシクロドテトラコンタン - 1 2 - イル] ホルムアミド } アセトアミド ;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6, 2 7 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (カルバモイルメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 4 - [(ピリジン - 4 - イル) メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1 5}, 1⁹] ノナテトラコンタン - 3 3 - イル] ホルムアミド } アセトアミド ;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1 5}, 1⁹] オクタテトラコンタン - 3 3 - イル] ホルムアミド } アセトアミド ;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル) メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル) メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1 5}, 1⁹] ノナテトラコンタン - 3 3 - イル] ホルムアミド } アセトアミド ;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S

10

20

30

40

50

, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 9, 2 2, 2 5 - テトラメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 3 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 9 - エチル - 1 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 3 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 3 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S) - 1 2 - (アミノメチル) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1, 4 7 - ジチア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 3 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (カルバモイルメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1, 4 7 - ジチア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 3 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S) - 6, 2 4, 2 7 - トリベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3 1, 4 7 - ジチア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 3 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 1 2 - (ヒドロキシメチル) - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)

50

メチル]ー7, 22, 25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3, 4, 5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31, 47ージチアー1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43ートリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタンー33ーイル]ホルムアミド} アセトアミド ;

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45S, 47R)ー6, 24, 27ートリベンジルー12ー(カルバモイルメチル)ー17, 47ージヒドロキシー3, 39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7, 22, 25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー21ー[2ー(メチルスルファニル)エチル]ー2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー31ーチアー1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43ートリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタンー33ーイル]ホルムアミド} アセトアミド ;

10

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)ー12ー(アミノメチル)ー6, 24, 27ートリベンジルー21ーブチルー3, 39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7, 22, 25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー17, 31ージチアー1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43ートリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタンー33ーイル]ホルムアミド} アセトアミド ;

20

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)ー6, 24, 27ートリベンジルー21ーブチルー12ー(カルバモイルメチル)ー3, 39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7, 22, 25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー17, 31ージチアー1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43ートリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタンー33ーイル]ホルムアミド} アセトアミド ;

30

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)ー6, 24, 27ートリベンジルー21ーブチルー12ー(ヒドロキシメチル)ー3, 39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7, 22, 25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー17, 31ージチアー1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43ートリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタンー33ーイル]ホルムアミド} アセトアミド ;

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 17R, 23S, 26S, 29S, 35R, 38S, 41S, 44S, 47R)ー6, 26ージベンジルー23ーブチルー3, 41ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー44ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7, 24, 27ートリメチルー38ー(2ーメチルプロピル)ー2, 5, 8, 11, 16, 22, 25, 28, 31, 37, 40, 43, 46ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー29ー[(3, 4, 5ートリフルオロフェニル)メチル]ー33ーチアー1, 4, 7, 10, 15, 21, 24, 27, 30, 36, 39, 42, 45ートリデカアザテトラシクロ[4.5.4.0.0¹², ¹⁵.0¹⁷, ²¹]ヘンペンタコンタンー35ーイル]ホルムアミド} アセトアミド ;

40

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)ー18ー[(1ーベンゾチオフェンー3ーイル)メチル]ー9, 33, 36ートリベンジルー39ーブチルー3ー(ヒドロキシメチル)ー12, 21ービス[(4ーヒドロキシフ

50

エニル)メチル]ー6, 8, 14, 35, 38ーペンタメチルー24ー(2ーメチルプロピル)ー1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40ートリデカオキソードテトラコンタヒドロー1Hーピロロ[1, 2ーm]1ーチアー4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40ートリデカアザシクロドテトラコンタンー27ーイル]ホルムアミド} アセトアミド;

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)ー18ー[(1ーベンゾチオフェンー3ーイル)メチル]ー9, 33, 36ートリベンジルー39ーブチルー3ー(ヒドロキシメチル)ー12, 21ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー8, 14, 35, 38ーテトラメチルー24ー(2ーメチルプロピル)ー1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40ートリデカオキソー6ー(プロパンー2ーイル)ードテトラコンタヒドロー1Hーピロロ[1, 2ーm]1ーチアー4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40ートリデカアザシクロドテトラコンタンー27ーイル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)ー18ー[(1ーベンゾチオフェンー3ーイル)メチル]ー9, 33, 36ートリベンジルー39ーブチルー6ーエチルー3ー(ヒドロキシメチル)ー12, 21ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー8, 14, 35, 38ーテトラメチルー24ー(2ーメチルプロピル)ー1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40ートリデカオキソードテトラコンタヒドロー1Hーピロロ[1, 2ーm]1ーチアー4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40ートリデカアザシクロドテトラコンタンー27ーイル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)ー9, 33, 36ートリベンジルー39ーブチルー3ー(ヒドロキシメチル)ー12, 21ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー18ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー6, 8, 14, 35, 38ーペンタメチルー24ー(2ーメチルプロピル)ー1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40ートリデカオキソードテトラコンタヒドロー1Hーピロロ[1, 2ーm]1ーチアー4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40ートリデカアザシクロドテトラコンタンー27ーイル]ホルムアミド} アセトアミド;

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)ー9, 33, 36ートリベンジルー39ーブチルー3ー(ヒドロキシメチル)ー12, 21ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー18ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー8, 14, 35, 38ーテトラメチルー24ー(2ーメチルプロピル)ー1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40ートリデカオキソー6ー(プロパンー2ーイル)ードテトラコンタヒドロー1Hーピロロ[1, 2ーm]1ーチアー4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40ートリデカアザシクロドテトラコンタンー27ーイル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)ー9, 33, 36ートリベンジルー39ーブチルー3ー(ヒドロキシメチル)ー12, 21ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー18ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー8, 14, 35, 38ーテトラメチルー24ー(2ーメチルプロピル)ー1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40ートリデカオキソー6ー(プロパンー2ーイル)ードテトラコンタヒドロー1Hーピロロ[1, 2ーm]1ーチアー4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40ートリデカアザシクロドテトラコンタンー27ーイル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2ー{[(3S, 6S, 9S, 12S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 44aR)ー9, 33, 36ートリベンジルー39ーブチルー3ー(ヒドロキシメチル)ー12, 21ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー18ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー8, 14, 35, 38ーテトラメチルー24ー(2ーメチルプロピル)ー1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40ートリデカオキソー6ー(プロ

50

パン-2-イル)-ドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-m]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2-{[(3S,6S,9S,12S,18S,21S,24S,27R,33S,36S,39S,44aR)-9,33,36-トリベンジル-39-ブチル-6-エチル-3-(ヒドロキシメチル)-12,21-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-18-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-8,14,35,38-テトラメチル-24-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,31,34,37,40-トリデカオキソ-ドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-m]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

3-[(1R,4S,7S,10S,13S,17R,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-25-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-28-(2-メトキシエチル)-9,39,42-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-48-オキサ-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-13-イル]プロパン酸;

20

3-[(1R,4S,7S,10S,13S,17R,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-25-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-9,39,42-トリメチル-28-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45,48-テトラデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-13-イル]プロパン酸;

3-[(1R,4S,7S,10S,13S,17S,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-28-(3-アミノプロピル)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-25-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-9,39,42-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-48-オキサ-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-13-イル]プロパン酸;

30

3-[(1R,4S,7S,10S,13S,18R,21S,24S,27S,30R,36S,39S,42S,46R)-27-(3-アミノプロピル)-10,39-ジベンジル-42-ブチル-30-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-46-ヒドロキシ-24-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-21-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-9,38,41-トリメチル-2,5,8,11,14,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-36-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-32-チア-3,6,9,12,15,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカアザトリシクロ[42.3.0.0¹⁵,¹⁸]ヘプタテトラコンタン-13-イル]プロパン酸;

40

3-[(1R,4S,7S,10S,13S,19R,22S,25S,28S,31R,37S,40S,43S)-10,40-ジベンジル-43-ブチル-31-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-25-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-

50

22-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-28-(2-メトキシエチル)-9,39,42-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-7-(プロパン-2-イル)-37-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-48-オキサ-33-チア-3,6,9,12,15,21,24,27,30,36,39,42,45-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-13-イル]プロパン酸;

3-[(3R,6S,9S,12S,18S,21S,24S,27S,33S,36S,39S)-9-{[4-(アミノメチル)フェニル]メチル}-21,36,39-トリベンジル-33-ブチル-27-(カルバモイルメチル)-3-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-16,22,31,34,37-ペンタメチル-6-(2-メチルプロピル)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41-トリデカオキソ-24-(プロパン-2-イル)-1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-18-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6R,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-36-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6R,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(2-カルボキシエチル)-12-(カルボキシメチル)-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,14R,18R,20R,24S,27S,30S,36R,39S,42S,45S,48R)-14-アミノ-6,27-ジベンジル-24-ブチル-36-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-42-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,25,28-トリメチル-39-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,17,23,26,29,32,38,41,44,47-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-30-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-34-チア-1,4,7,10,16,22,25,28,31,37,40,43,46-トリデカアザテトラシクロ[46.4.0.0¹²,¹⁶.0¹⁸,²²]ドペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,14R,18R,20R,24S,27S,30S,36R,39S,42S,45S,48R)-14-アミノ-6,27-ジベンジル-24-ブチル-36-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-42-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,25,28-トリメチル-39-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,17,23,26,29,32,38,41,44,47-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-30-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-50-オキサ-34-チア-1,4,7,10,16,22,25,28,31,37,40,43,46-トリデカアザテトラシクロ[46.4.0.0¹²,¹⁶.0¹⁸,²²]ドペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

20

30

40

50

3-[(3S,6S,9S,12S,14R,18R,20R,24S,27S,30S,36R,39S,42S,45S,48R)-39-(3-アミノプロピル)-6,27-ジベンジル-24-ブチル-36-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-14,20-ジヒドロキシ-42-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,25,28-トリメチル-2,5,8,11,17,23,26,29,32,38,41,44,47-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-30-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-34-チア-1,4,7,10,16,22,25,28,31,37,40,43,46-トリデカアザテトラシクロ[4.6.4.0.0^{1,2},^{1,6}.0^{1,8},^{2,2}]ドペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1,5},^{1,9}]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43,47-テトラデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1,5},^{1,9}]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43,47-テトラデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0^{1,5},^{1,9}]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0^{1,5},^{1,9}]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29

10

20

30

40

50

, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(3-クロロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(4-アミノブチル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43, 47-テトラデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(4-アミノブチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S,

50

3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 3 6 - (アミノメチル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4-フルオロフェニル)メチル] - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン-2-イル) - 2 7 - [(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル] - 4 7 - オキサ - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 3 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 9 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン-2-イル) - 2 7 - [(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 7 - テトラデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 3 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 9 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン-2-イル) - 2 7 - [(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 3 6 - (2-ヒドロキシエチル) - 3 9 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン-2-イル) - 2 7 - [(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル] - 4 7 - オキサ - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 3 6 - (2-メトキシエチル) - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン-2-イル) - 2 7 - [(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 3 6 - (2-メトキシエチル) - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン-2-イル) - 2 7 - [(3, 4,

50

5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43,47-テトラデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-21-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-3,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-24-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,

50

3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 6 - (カルバモイルメチル) - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 7 - ヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 4 7 - オキサ - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 6 - (2 - アミノエチル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

10

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

20

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 2 4, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

30

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.3.0.0^{1 5},^{1 9}]オクタテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

40

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 1 7 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R, 4 7 R) - 3 6 - (4 - アミノブチル) - 6, 2 4 - ジベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 1 7, 4 7 - ジヒドロキシ - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2

50

7-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-36-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-36-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-36-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-3-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-36-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバ

50

モイルメチル)カルバモイル]ー12,36ービス(カルボキシメチル)ー17,47ージヒドロキシー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー17,47ージヒドロキシー3,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタンー36ーイル]プロパン酸;

10

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー17,47ージヒドロキシー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー36ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタンー3ーイル]プロパン酸;

20

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー3,12ービス(カルボキシメチル)ー17,47ージヒドロキシー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタンー36ーイル]プロパン酸;

30

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー3,12ービス(カルボキシメチル)ー27ー[(3,4ージフルオロフェニル)メチル]ー17,47ージヒドロキシー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタンー36ーイル]プロパン酸;

40

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,17R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー36ー(2ーカルボキシエチル)ー12ー(カルボキシメチル)ー17,47ージヒドロキシー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,1

50

3, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(2-カルボキシエチル)-12-(カルボキシメチル)-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(2-カルボキシエチル)-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-

50

17, 47-ジヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-36-(2-ヒドロキシエチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31, 47-ジチア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31, 47-ジチア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, 1⁹]オ

50

クタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸；

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-6-[(4-メチルフェニル)メチル]-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸；

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-6-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵, ¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸；

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(2-アミノエチル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-42-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸；

20

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(2-アミノエチル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-42-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸；

30

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵, ¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸；

40

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3

50

－イル)メチル]－7, 22, 25－トリメチル－2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チア－1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)－36－(3－アミノプロピル)－6, 24－ジベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－27－[(3, 4－ジフルオロフェニル)メチル]－17－ヒドロキシ－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7, 22, 25－トリメチル－2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－47－オキサ－31－チア－1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

10

3－[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)－36－(3－アミノプロピル)－6, 24－ジベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－42－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－17－ヒドロキシ－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－7, 22, 25－トリメチル－2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チア－1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

20

3－[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)－36－(3－アミノプロピル)－6, 24－ジベンジル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－17－ヒドロキシ－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－(2－メトキシエチル)－7, 22, 25－トリメチル－2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チア－1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

30

3－[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)－36－(4－アミノブチル)－6－ベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－24－[(4－フルオロフェニル)メチル]－17－ヒドロキシ－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7, 22, 25－トリメチル－2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－31－チア－1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

40

3－[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)－36－(アミノメチル)－6－ベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－24－[(4－フルオロフェニル)メチル]－17－ヒドロキシ－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7, 22, 25－トリメチル－2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3, 4, 5－トリフルオロフェニル)メチル]－31－チア－1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

50

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-42-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-36-(ヒドロキシメチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-17-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[4.3.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,17S,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R,47R)-36-(3-アミノプロピル)-6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17,47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,2

10

20

30

40

50

0, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹₅, ¹₉]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹₅, ¹₉]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹₅, ¹₉]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹₅, ¹₉]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹₅, ¹₉]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 17S, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-17, 47-ジヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹₅, ¹₉]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 20S, 23S, 26S, 32R, 35S, 38S,

10

20

30

40

50

4 1 S, 4 4 R) - 3 5 - (3 - アミノプロピル) - 6, 2 3 - ジベンジル - 2 0 - ブチル - 3 2 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 3 8 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 1 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 1, 2 4 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 6 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 4 6 - オキサ - 3 0 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 8, 2 1, 2 4, 2 7, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2 - トリデカアザトリシクロ[4 2.4.0.0^{1 5},^{1 8}]オクタテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 R, 4 5 R) - 3 - (2 - アミノエチル) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 4 2 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 R, 4 5 R) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 4 2 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 R, 4 5 R) - 3 6 - (3 - アミノプロピル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 2 - (2 - カルボキシエチル) - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 1 2 - (2 - アミノエチル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 1 2 - (アミノメチル) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4,

10

20

30

40

50

5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-27-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-6-[(4-メチルフェニル)メチル]-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-24-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-6,27-ビス[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-3-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-36-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24,39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7,22,25-トリメチル-2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)-36-(2-アミノエチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カル

50

ルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー24ー[(4ーフルオロフェニル)メチル]ー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー36ー(2ーアミノエチル)ー6ーベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー24ー[(4ーフルオロフェニル)メチル]ー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー47ーオキサー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー36ー(2ーアミノエチル)ー6ーベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー24ー[(4ーメトキシフェニル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー36ー(3ーアミノプロピル)ー6,24ージベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー39ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー47ーオキサー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー36ー(3ーアミノプロピル)ー6ーベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー24,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)ー36ー(3ーアミノプロピル)ー6ーベンジルー21ーブチルー33ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12ー(カルボキシメチル)ー24,39ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,22,25ートリメチルー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44ートリデカオキソー9ー(プロパンー2ーイル)ー27ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メチル]ー47ーオキサー31ーチアー1,4,7,10,13,19,22,25,28,3

10

20

30

40

50

4, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(3-アミノプロピル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(4-アミノブチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(4-アミノブチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(アミノメチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(アミノメチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-36-(アミノメチル)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵, 1⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

50

ル)メチル]－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7,22,25－トリメチル－2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－31－チア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)－36－(アミノメチル)－6－ベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－24－[(4－フルオロフェニル)メチル]－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7,22,25－トリメチル－2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－47－オキサ－31－チア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

10

3－[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)－6,21－ジベンジル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－24－[(4－フルオロフェニル)メチル]－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7,22,25－トリメチル－36－(2－メチルプロピル)－2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－31－チア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

20

3－[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)－6,24－ジベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－27－[(4－フルオロフェニル)メチル]－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7,22,25－トリメチル－36－(2－メチルプロピル)－2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－31－チア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

30

3－[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)－6,24－ジベンジル－21－ブチル－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－12－(カルボキシメチル)－3,39－ビス[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7,22,25－トリメチル－2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－31－チア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン－36－イル]プロパン酸；

40

3－[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,42S,45R)－6－ベンジル－21－ブチル－12－(カルバモイルメチル)－33－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－24－[(4－フルオロフェニル)メチル]－39－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－42－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－7,22,25－トリメチル－36－(2－メチルプロピル)－2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44－トリデカオキソ－9－(プロパン－2－イル)－27－[(3,4,5－トリフルオロフェニル)メチル]－31－チア－1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,40,43－トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,

50

4 2 S, 4 5 R) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4, 3 9 - ビス[(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 4 7 - オキサ - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

10

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

20

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

30

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 2 4 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メチル] - 4 7 - オキサ - 3 1 - チア - 1, 4, 7, 1 0, 1 3, 1 9, 2 2, 2 5, 2 8, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3 - トリデカアザトリシクロ[4 3.4.0.0^{1 5},^{1 9}]ノナテトラコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

40

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 2 S, 1 5 R, 2 1 S, 2 4 S, 2 7 S, 3 3 R, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 R) - 6 - ベンジル - 2 1 - ブチル - 3 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 2 - (カルボキシメチル) - 3 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 2 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 4 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 7, 2 2, 2 5 - トリメチル - 3 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 1, 1 4, 2 0, 2 3, 2 6, 2 9, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4 - トリデカオキソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 2 7 - [(

50

3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-12-(ヒドロキシメチル)-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(2-カルボキシエチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-12-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-47-オキサ-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-24-[(4-フルオロフェニル)メチル]-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33

50

—[(カルバモイルメチル)カルバモイル]—12—(カルボキシメチル)—24—[(4-フル
 オロフェニル)メチル]—39—[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]—42—[(1H-イン
 ドール—3-イル)メチル]—7,22,25—トリメチル—2,5,8,11,14,20,23
 ,26,29,35,38,41,44—トリデカオキソ—9—(プロパン—2-イル)—27—
 [(3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]—47—オキサ—31—チア—1,4,7,1
 0,13,19,22,25,28,34,37,40,43—トリデカアザトリシクロ[43.4.
 0.0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン—3-イル]プロパン酸;

3—[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
 42S,45R)—6-ベンジル—21-ブチル—36—(カルバモイルメチル)—33—[(
 カルバモイルメチル)カルバモイル]—12—(カルボキシメチル)—24—[(4-フル
 オロフェニル)メチル]—39—[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]—42—[(1H-イン
 ドール—3-イル)メチル]—7,22,25—トリメチル—2,5,8,11,14,20,23,2
 6,29,35,38,41,44—トリデカオキソ—9—(プロパン—2-イル)—27—[(
 3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]—31—チア—1,4,7,10,13,19,22
 ,25,28,34,37,40,43—トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノ
 ナテトラコンタン—3-イル]プロパン酸;

10

3—[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
 42S,45R)—6-ベンジル—21-ブチル—36—(カルバモイルメチル)—33—[(
 カルバモイルメチル)カルバモイル]—12—(カルボキシメチル)—24—[(4-フル
 オロフェニル)メチル]—39—[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]—42—[(1H-イン
 ドール—3-イル)メチル]—7,22,25—トリメチル—2,5,8,11,14,20,23,2
 6,29,35,38,41,44—トリデカオキソ—9—(プロパン—2-イル)—27—[(
 3,4,5-トリフルオロフェニル)メチル]—47—オキサ—31—チア—1,4,7,10,
 13,19,22,25,28,34,37,40,43—トリデカアザトリシクロ[43.4.0.
 0¹⁵,¹⁹]ノナテトラコンタン—3-イル]プロパン酸;

20

3—[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
 42S,45R)—6-ベンジル—33—[(カルバモイルメチル)カルバモイル]—12—(
 カルボキシメチル)—24—[(4-フルオロフェニル)メチル]—21,39—ビス[(4-ヒ
 ドロキシフェニル)メチル]—42—[(1H-インドール—3-イル)メチル]—7,22,2
 5—トリメチル—36—(2-メチルプロピル)—2,5,8,11,14,20,23,26,2
 9,35,38,41,44—トリデカオキソ—9—(プロパン—2-イル)—27—[(3,4,
 5-トリフルオロフェニル)メチル]—31—チア—1,4,7,10,13,19,22,25,
 28,34,37,40,43—トリデカアザトリシクロ[43.4.0.0¹⁵,¹⁹]ノナテ
 ラコンタン—3-イル]プロパン酸;

30

3—[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
 42S,45R,47R)—36—(3-アミノプロピル)—6-ベンジル—21-ブチル—
 33—[(カルバモイルメチル)カルバモイル]—12—(カルボキシメチル)—47—ヒドロ
 キシ—24,39—ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]—42—[(1H-インドール
 —3-イル)メチル]—7,22,25—トリメチル—2,5,8,11,14,20,23,26,
 29,35,38,41,44—トリデカオキソ—9—(プロパン—2-イル)—27—[(3,
 4,5-トリフルオロフェニル)メチル]—31—チア—1,4,7,10,13,19,22,2
 5,28,34,37,40,43—トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オク
 タテトラコンタン—3-イル]プロパン酸;

40

3—[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
 42S,45R,47R)—6,24-ジベンジル—21-ブチル—33—[(カルバモイルメ
 チル)カルバモイル]—12—(カルボキシメチル)—47—ヒドロキシ—39—[(4-ヒ
 ドロキシフェニル)メチル]—42—[(1H-インドール—3-イル)メチル]—36—(2-
 メトキシエチル)—7,22,25—トリメチル—2,5,8,11,14,20,23,26,2
 9,35,38,41,44—トリデカオキソ—9—(プロパン—2-イル)—27—[(3,4,
 5-トリフルオロフェニル)メチル]—31—チア—1,4,7,10,13,19,22,25,

50

28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-47-ヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-36-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(2-カルボキシエチル)-12-(カルボキシメチル)-47-ヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(2-カルバモイルエチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-47-ヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47R)-6-ベンジル-21-ブチル-36-(カルバモイルメチル)-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-47-ヒドロキシ-24, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-36-(3-アミノプロピル)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-47-ヒドロキシ-39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 22, 25-トリメチル-2, 5, 8, 11, 14, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-27-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-31-チア-1, 4, 7, 10, 13, 19, 22, 25, 28, 34, 37, 40, 43-トリデカアザトリシクロ[4.3.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 21S, 24S, 27S, 33R, 36S, 39S, 42S, 45R, 47S)-6, 24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-47-ヒドロキシ-39-[(4-ヒド

50

ロキシフェニル)メチル]ー42ー[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,22,25
ートリメチル-36-(2-メチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29
,35,38,41,44ートリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー27ー[(3,4,5
ートリフルオロフェニル)メチル]ー31ーチア-1,4,7,10,13,19,22,25,2
8,34,37,40,43ートリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテ
トラコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,21S,24S,27S,33R,36S,39S,
42S,45S)ー6,24-ジベンジル-21-ブチル-33-[(カルバモイルメチル)カル
バモイル]ー12-(カルボキシメチル)ー39-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]ー
42-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,22,25-トリメチル-36-(2
ーメチルプロピル)ー2,5,8,11,14,20,23,26,29,35,38,41,44-
トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー27-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)
(メチル]ー31,47-ジチア-1,4,7,10,13,19,22,25,28,34,37,4
0,43-トリデカアザトリシクロ[43.3.0.0¹⁵,¹⁹]オクタテトラコンタン-3
-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,22S,25S,28S,34R,37S,40S,
43S,46R)ー3-(2-アミノエチル)ー6-ベンジル-22-ブチル-34-[(カル
バモイルメチル)カルバモイル]ー12-(カルボキシメチル)ー25,40-ビス[(4-ヒ
ドロキシフェニル)メチル]ー43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,23,2
6-トリメチル-2,5,8,11,14,21,24,27,30,36,39,42,45-トリ
デカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー28-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)メ
チル]ー17,48-ジオキサ-32-チア-1,4,7,10,13,20,23,26,29,
35,38,41,44-トリデカアザトリシクロ[44.4.0.0¹⁵,²⁰]ペンタコンタ
ン-37-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,22S,25S,28S,34R,37S,40S,
43S,46R)ー37-(3-アミノプロピル)ー6,25-ジベンジル-22-ブチル-
34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12-(カルボキシメチル)ー40-[(4-
ヒドロキシフェニル)メチル]ー43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,23,
26-トリメチル-2,5,8,11,14,21,24,27,30,36,39,42,45-トリ
デカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー28-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)
メチル]ー17,48-ジオキサ-32-チア-1,4,7,10,13,20,23,26,29
,35,38,41,44-トリデカアザトリシクロ[44.4.0.0¹⁵,²⁰]ペンタコンタ
ン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,22S,25S,28S,34R,37S,40S,
43S,46R)ー37-(3-アミノプロピル)ー6,25-ジベンジル-22-ブチル-
34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12-(カルボキシメチル)ー40-[(4-
ヒドロキシフェニル)メチル]ー43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,23,
26-トリメチル-2,5,8,11,14,21,24,27,30,36,39,42,45-トリ
デカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー28-[(3,4,5-トリフルオロフェニル)
メチル]ー48-オキサ-32-チア-1,4,7,10,13,20,23,26,29,35,
38,41,44-トリデカアザトリシクロ[44.4.0.0¹⁵,²⁰]ペンタコンタン-3
-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,12S,15R,22S,25S,28S,34R,37S,40S,
43S,46R)ー37-(3-アミノプロピル)ー6-ベンジル-22-ブチル-34-[(
カルバモイルメチル)カルバモイル]ー12-(カルボキシメチル)ー25,40-ビス[(4-
ヒドロキシフェニル)メチル]ー43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]ー7,2
3,26-トリメチル-2,5,8,11,14,21,24,27,30,36,39,42,45-
トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)ー28-[(3,4,5-トリフルオロフェニ
ル)メチル]ー17,48-ジオキサ-32-チア-1,4,7,10,13,20,23,26,
29,35,38,41,44-トリデカアザトリシクロ[44.4.0.0¹⁵,²⁰]ペンタコ

50

ンタン-3-イル]プロパン酸；

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 22S, 25S, 28S, 34R, 37S, 40S, 43S, 46R)-6, 25-ジベンジル-22-ブチル-34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-28-[(3, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-40-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 23, 26-トリメチル-37-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 21, 24, 27, 30, 36, 39, 42, 45-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-17, 48-ジオキサ-32-チア-1, 4, 7, 10, 13, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカアザトリシクロ[44.4.0.0¹⁵, 2⁰]ペンタコンタン-3-イル]プロパン酸；

10

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15R, 22S, 25S, 28S, 34R, 37S, 40S, 43S, 46R)-6-ベンジル-22-ブチル-34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12-(カルボキシメチル)-25, 40-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-43-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 23, 26-トリメチル-37-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 11, 14, 21, 24, 27, 30, 36, 39, 42, 45-トリデカオキソ-9-(プロパン-2-イル)-28-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-17, 48-ジオキサ-32-チア-1, 4, 7, 10, 13, 20, 23, 26, 29, 35, 38, 41, 44-トリデカアザトリシクロ[44.4.0.0¹⁵, 2⁰]ペンタコンタン-3-イル]プロパン酸；

3-[(3S, 6S, 9S, 12S, 15S, 18S, 21S, 24S, 27R, 33S, 36S, 39S, 43R, 44aR)-12, 24-ビス(3-アミノプロピル)-9, 36-ジベンジル-39-ブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(カルボキシメチル)-43-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-18-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-8, 14, 35, 38-テトラメチル-1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 31, 34, 37, 40-トリデカオキソ-6-(プロパン-2-イル)-33-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-ドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-m]1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-15-イル]プロパン酸；

20

3-[(5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S, 29R, 32S, 35S, 38S, 41R)-38-(3-アミノプロピル)-8, 23-ジベンジル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 11, 13, 14, 22, 28, 29-オクタメチル-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]プロパンアミド；

30

3-[(5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S, 29R, 32S, 35S, 38S, 41R)-38-(3-アミノプロピル)-8, 23-ジベンジル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 11, 13, 14, 22, 28, 29-オクタメチル-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メチル]-1-チア-4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-17-イル]プロパン酸；

40

3-[(5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 20S, 23S, 26S, 29R, 32S, 35S, 38S, 41R)-8, 23-ジベンジル-41-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-26, 35-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-32-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-7, 10, 11, 13, 14, 22, 28, 29-オクタメチル-38-(2-メチルプロピル)-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39-トリデカオキソ-20-(プロパン-2-イル)-5-[(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)メ

50

チル]ー1ーチアー4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40ー
トリデカアザシクロドテトラコンタンー17ーイル]プロパンアミド;および

3ー[(5S,8S,11S,14R,17S,20S,23S,26S,29R,32S,35S,38S,41R)ー8,23ージベンジルー41ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー
26,35ービス[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー32ー[(1Hーインドールー3ー
イル)メチル]ー7,10,11,13,14,22,28,29ーオクタメチルー38ー(2ーメ
チルプロピル)ー3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39ートリ
デカオキソー20ー(プロパンー2ーイル)ー5ー[(3,4,5ートリフルオロフェニル)メ
チル]ー1ーチアー4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40ー
トリデカアザシクロドテトラコンタンー17ーイル]プロパン酸;

10

から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

(2S)ー2ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)ー36ーブチルー30ー(3ーカルバムイミドアミドプロ
ピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー6,42ービス(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4
ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル
]ー18,19,33,34,37ーペンタメチルー3ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,1
4,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチ
アー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカ
アザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー27ーイル]ホルムアミド
}ー3ーヒドロキシプロパンアミド;

20

(2S)ー2ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)ー39ー[(1ーベンゾチオフエンー3ーイル)メチル]
ー36ーブチルー30ー(3ーカルバムイミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメ
チル)ー6,42ービス(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー
45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,33,34,37ーペンタメチ
ルー3ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,
41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,
31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘ
ンペンタコンタンー27ーイル]ホルムアミド}ー3ーヒドロキシプロパンアミド;

30

(2S)ー2ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー36ーブチルー30ー(3ーカルバムイミド
アミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー50ーヒドロキシー6,42ービス(ヒ
ドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hー
インドールー3ーイル)メチル]ー18,19,33,34,37ーペンタメチルー3ー(2ー
メチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47
ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,
40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタ
ンー27ーイル]ホルムアミド}ー3ーヒドロキシプロパンアミド;

(2S)ー2ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー39ー[(1ーベンゾチオフエンー3ーイル)
メチル]ー36ーブチルー30ー(3ーカルバムイミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモ
イルメチル)ー50ーヒドロキシー6,42ービス(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒド
ロキシフェニル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,3
3,34,37ーペンタメチルー3ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,2
3,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,1
3,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[
46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー27ーイル]ホルムアミド}ー3ーヒドロキ
シプロパンアミド;

40

(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S

50

, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 6, 1 5 - ビス(カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 5 - [(1 S) - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル] - 3 9 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6. 3. 0. 0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - カルボキサミド;

(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 6 - (アミノメチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 4 5 - [(1 S) - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル] - 3 9 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3, 3 0 - ビス(2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6. 3. 0. 0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - カルボキサミド;

10

2 - (3 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3, 4 2 - ビス(4 - アミノブチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6. 3. 0. 0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 9 - イル]メチル} - 1 H - インドール - 1 - イル)酢酸;

20

2 - (3 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3, 4 2 - ビス(4 - アミノブチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6. 3. 0. 0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 9 - イル]メチル} - 1 H - インドール - 1 - イル)酢酸;

30

2 - (3 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 0, 4 2 - ビス(2 - アミノエチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6. 3. 0. 0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 9 - イル]メチル} - 1 H - インドール - 1 - イル)酢酸;

40

2 - (3 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 0, 4 2 - ビス(2 - アミノエチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(

50

カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー30,42ービス(2ーアミノエチル)ー33,36ージブチルー3ー(2ーカルバモイルエチル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

10

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー3ー(2ーカルバモイルエチル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

20

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー3ー(2ーカルバモイルエチル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

30

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー3ー(2ーカルバモイルエチル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

40

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー30ー(3ーカルバミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カル

50

バモイル]ー50ーヒドロキシー3,42ービス(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー30ー(3ーカルバミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー6,42ービス(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー3ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

10

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー42ー(2ーアミノエチル)ー33,36ージブチルー3ー(2ーカルバモイルエチル)ー6,15ービス(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

20

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー6ー(アミノメチル)ー33,36ージブチルー30ー(3ーカルバミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー3ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー42ー(プロパンー2ーイル)ー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

30

2ー(3ー{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー6ー(アミノメチル)ー42ー(3ーアミノプロピル)ー33,36ージブチルー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー3,30ービス(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー39ーイル]メチル}ー1Hーインドールー1ーイル)酢酸;

40

2ー[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)ー13ー(アミノメチル)ー31ー[(1ーベンゾチオフェンー3ーイル)メチル]ー34,37ージブチルー16ー(2ーカルバモイルエチル)ー43ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー20ーヒドロキシー28ー(ヒドロキシメチル)ー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25ー[(1Hーインドールー3ーイル)メ

50

チル]－33,36,40－トリメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－4－イル]酢酸；

2－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－13－(アミノメチル)－34,37－ジブチル－16－(2－カルバモイルエチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36,40－トリメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－4－イル]酢酸；

10

2－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－16,28－ビス(4－アミノブチル)－34,37－ジブチル－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－40－(カルボキシメチル)－20－ヒドロキシ－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36－ジメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－4－イル]酢酸；

20

2－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－31－[(1－ベンゾチオフエン－3－イル)メチル]－34,37－ジブチル－16－(2－カルバモイルエチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－4－イル)メチル]－25－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36,40－トリメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－4－イル]酢酸；

30

2－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－34,37－ジブチル－16－(2－カルバモイルエチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36,40－トリメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－4－イル]酢酸；

40

2－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－34,37－ジブチル－16－(2－カルバモイルエチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36,40－トリメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－54－オキサ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－4－イル]酢酸；

50

2-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-3,4,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36,40-トリメチル-31-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[4.9.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-4-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,12S,18S,21S,24S,27R,33S,36S,39S,44aR)-9,33,36-トリベンジル-39-ブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-12,21-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-18-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6,8,14,35,38-ペンタメチル-24-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,31,34,37,40-トリデカオキソドテトラコンタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-m]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-トリデカアザシクロドテトラコンタン-3-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-18-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19,30,33,34,36,37-ヘキサメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-

50

1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33,36-ジブチル-30-(3-カルバミドア

50

ミドプロピル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21
 －[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－4－イル)メチル]－
 45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－
 2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキ
 ソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46
 －テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－15－イル]
 酢酸；

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
 42S,45S,48S,50R)－3－(2－アミノエチル)－33,36－ジブチル－27
 －[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－42－(ヒドロキシメチル)
 －21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メ
 チル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,30,34,
 37－ペンタメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,
 47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,
 37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコ
 ンタン－15－イル]酢酸；

10

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
 42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－15－(2－アミノエチル)－
 30－(3－アミノプロピル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カル
 バモイル]－50－ヒドロキシ－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－39,4
 5－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチ
 ル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,
 35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,
 22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]
 ヘンペンタコンタン－42－イル]酢酸；

20

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
 42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－15－(2－アミノエチル)－
 6－(アミノメチル)－30－(3－アミノプロピル)－33,36－ジブチル－27－[(カ
 ルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－39,45－ビス[(1H－インド
 ール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,3
 7－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,4
 7－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,3
 7,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコン
 タン－42－イル]酢酸；

30

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
 42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－30－(3－アミノプロピル)
 －33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カ
 ルバモイル]－50－ヒドロキシ－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－39,
 45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メ
 チル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32
 ,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19
 ,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]
 ヘンペンタコンタン－42－イル]酢酸；

40

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
 42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－30－(3－アミノプロピル)
 －33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－15－(カルボキ
 シメチル)－50－ヒドロキシ－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－39,4
 5－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチ
 ル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,
 35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,

50

22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9, 13}]ヘンペンタコンタン-42-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9, 13}]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-42-(2-アミノエチル)-30-(3-アミノプロピル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9, 13}]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-30-(3-アミノプロピル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9, 13}]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-6-(アミノメチル)-30-(3-アミノプロピル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9, 13}]ヘンペンタコンタン-42-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-6-(アミノメチル)-30-(3-アミノプロピル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9, 13}]ヘンペンタコンタン-42-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50

50

ーヒドロキシー４２－(ヒドロキシメチル)ー２１－[(４－ヒドロキシフェニル)メチル]ー
 ６－[(１Ｈ－イミダゾールー４－イル)メチル]ー３９,４５ービス[(１Ｈ－インドールー
 ３－イル)メチル]ー１８,１９,３４,３７ーテトラメチルー２,５,８,１４,１７,２０,２
 ３,２９,３２,３５,３８,４１,４４,４７ーテトラデカオキソー２５ーチアー１,４,７,１
 ３,１６,１９,２２,２８,３１,３４,３７,４０,４３,４６ーテトラデカアザトリシクロ[
 ４６.３.０.０^９,^１^３]ヘンペンタコンタンー１５－イル]酢酸；

２－[(３Ｓ,６Ｓ,９Ｓ,１５Ｓ,１８Ｓ,２１Ｓ,２７Ｒ,３０Ｓ,３３Ｓ,３６Ｓ,３９Ｓ,
 ４２Ｓ,４５Ｓ,４８Ｓ,５０Ｒ)ー３０－(４－アミノブチル)ー３３,３６ージブチルー２
 ７－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー５０ーヒドロキシー４２－(ヒドロキシメチ
 ル)ー２１－[(４－ヒドロキシフェニル)メチル]ー６－[(１Ｈ－イミダゾールー４－イル)
 メチル]ー３９,４５ービス[(１Ｈ－インドールー３－イル)メチル]ー１８,１９,３４,３
 ７ーテトラメチルー３－(２－メチルプロピル)ー２,５,８,１４,１７,２０,２３,２９,３
 ２,３５,３８,４１,４４,４７ーテトラデカオキソー２５ーチアー１,４,７,１３,１６,１
 ９,２２,２８,３１,３４,３７,４０,４３,４６ーテトラデカアザトリシクロ[４６.３.０.
 ０^９,^１^３]ヘンペンタコンタンー１５－イル]酢酸；

２－[(３Ｓ,６Ｓ,９Ｓ,１５Ｓ,１８Ｓ,２１Ｓ,２７Ｒ,３０Ｓ,３３Ｓ,３６Ｓ,３９Ｓ,
 ４２Ｓ,４５Ｓ,４８Ｓ,５０Ｒ)ー３０－(アミノメチル)ー３３,３６ージブチルー３－(２
 ーカルバモイルエチル)ー２７－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー３９ー{[１－(
 カルボキシメチル)ー１Ｈ－インドールー３－イル]メチル}ー５０ーヒドロキシー４２－
 (ヒドロキシメチル)ー２１－[(４－ヒドロキシフェニル)メチル]ー６－[(１Ｈ－イミダ
 ズールー４－イル)メチル]ー４５－[(１Ｈ－インドールー３－イル)メチル]ー１８,１９,３
 ４,３７ーテトラメチルー２,５,８,１４,１７,２０,２３,２９,３２,３５,３８,４１,４
 ４,４７ーテトラデカオキソー２５ーチアー１,４,７,１３,１６,１９,２２,２８,３１,３
 ４,３７,４０,４３,４６ーテトラデカアザトリシクロ[４６.３.０.０^９,^１^３]ヘンペンタ
 コンタンー１５－イル]酢酸；

２－[(３Ｓ,６Ｓ,９Ｓ,１５Ｓ,１８Ｓ,２１Ｓ,２７Ｒ,３０Ｓ,３３Ｓ,３６Ｓ,３９Ｓ,
 ４２Ｓ,４５Ｓ,４８Ｓ,５０Ｒ)ー３０－(アミノメチル)ー３３ーブチルー３－(２ーカル
 バモイルエチル)ー２７－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー５０ーヒドロキシー４
 ２－(ヒドロキシメチル)ー２１－[(４－ヒドロキシフェニル)メチル]ー６－[(１Ｈ－イミ
 ダゾールー４－イル)メチル]ー３９,４５ービス[(１Ｈ－インドールー３－イル)メチル]
 ー３６－(２ーメトキシエチル)ー１８,１９,３４,３７ーテトラメチルー２,５,８,１４,
 １７,２０,２３,２９,３２,３５,３８,４１,４４,４７ーテトラデカオキソー２５ーチア
 ー１,４,７,１３,１６,１９,２２,２８,３１,３４,３７,４０,４３,４６ーテトラデカア
 ザトリシクロ[４６.３.０.０^９,^１^３]ヘンペンタコンタンー１５－イル]酢酸；

２－[(３Ｓ,６Ｓ,９Ｓ,１５Ｓ,１８Ｓ,２１Ｓ,２７Ｒ,３０Ｓ,３３Ｓ,３６Ｓ,３９Ｓ,
 ４２Ｓ,４５Ｓ,４８Ｓ,５０Ｒ)ー３０－(アミノメチル)ー３６ーブチルー３－(２ーカル
 バモイルエチル)ー２７－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー５０ーヒドロキシー４
 ２－(ヒドロキシメチル)ー２１－[(４－ヒドロキシフェニル)メチル]ー６－[(１Ｈ－イミ
 ダゾールー４－イル)メチル]ー３９,４５ービス[(１Ｈ－インドールー３－イル)メチル]
 ー３３－(２ーメトキシエチル)ー１８,１９,３４,３７ーテトラメチルー２,５,８,１４,
 １７,２０,２３,２９,３２,３５,３８,４１,４４,４７ーテトラデカオキソー２５ーチア
 ー１,４,７,１３,１６,１９,２２,２８,３１,３４,３７,４０,４３,４６ーテトラデカア
 ザトリシクロ[４６.３.０.０^９,^１^３]ヘンペンタコンタンー１５－イル]酢酸；

２－[(３Ｓ,６Ｓ,９Ｓ,１５Ｓ,１８Ｓ,２１Ｓ,２７Ｒ,３０Ｓ,３３Ｓ,３６Ｓ,３９Ｓ,
 ４２Ｓ,４５Ｓ,４８Ｓ,５０Ｒ)ー３３,３６ージブチルー２７－[(カルバモイルメチル)カル
 バモイル]ー３９ー{[１－(カルボキシメチル)ー１Ｈ－インドールー３－イル]メチル
 }ー５０ーヒドロキシー６,３０,４２ートリス(ヒドロキシメチル)ー２１－[(４－ヒドロ
 キシフェニル)メチル]ー４５－[(１Ｈ－インドールー３－イル)メチル]ー１８,１９,３４
 ,３７ーテトラメチルー３－(２ーメチルプロピル)ー２,５,８,１４,１７,２０,２３,２９
 ,３２,３５,３８,４１,４４,４７ーテトラデカオキソー２５ーチアー１,４,７,１３,１６

10

20

30

40

50

, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

20

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-39-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

30

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

40

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(4-アミノブチル)-3,3,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(4-アセトアミドブチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,

50

4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 4 2 - (4 - アミノブチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 1 5 - イル]酢酸;

2 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 6 - (4 - アミノブチル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 0, 3 4, 3 7 - ペンタメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 3 3 - イル]酢酸;

2 - [(4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S) - 1 6, 2 8 - ビス(3 - アミノプロピル) - 3 1 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 4, 3 7 - ジブチル - 4 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 0 - (カルボキシメチル) - 2 0 - ヒドロキシ - 4 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 1 3 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 2 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6 - ジメチル - 2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0 - テトラデカオキソ - 4 5 - チア - 3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1 - テトラデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶,^{1 0}.0^{1 8},^{2 2}]ペンタペンタコンタン - 4 - イル]酢酸;

2 - [(4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S) - 1 6 - (3 - アミノプロピル) - 3 4, 3 7 - ジブチル - 4 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 4 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 2 0 - ヒドロキシ - 2 8 - (ヒドロキシメチル) - 4 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 1 3 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 2 5, 3 1 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6 - ジメチル - 2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0 - テトラデカオキソ - 4 5 - チア - 3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1 - テトラデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶,^{1 0}.0^{1 8},^{2 2}]ペンタペンタコンタン - 4 - イル]酢酸;

2 - {[(1 R, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S) - 4 0 - (3 - アミノプロピル) - 3 4, 3 7 - ジブチル - 4 - (カルバモイルメチル) - 2 0 - ヒドロキシ - 2 8 - (ヒドロキシメチル) - 4 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 1 3 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 2 5, 3 1 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1, 3 3, 3 6 - トリメチル - 1 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0 - テトラデカオキソ - 4 5 - チア - 3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1 - テトラデカアザテトラシクロ[4 9.3.0.0⁶,^{1 0}.0^{1 8},^{2 2}]テトラペンタコンタン - 4 3 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S) - 1 3 - (アミノメチル) - 3 4, 3 7 - ジブチル - 4 - (カルバモイルメチル) - 2 0 - ヒドロキシ - 2 8 - (ヒドロキシメチル) - 4 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 2 5, 3 1 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6, 4 0 - トリメチル - 1 6 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0 - テトラデカオキソ - 4 5 - チア - 3, 6,

10

20

30

40

50

1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1-テトラデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-4 3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S)-1 3-(アミノメチル)-3 4, 3 7-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-2 0-ヒドロキシ-2 8-(ヒドロキシメチル)-4 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2 5, 3 1-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-3 3, 3 6, 4 0-トリメチル-1 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0-テトラデカオキソ-5 4-オキサ-4 5-チア-3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1-テトラデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-4 3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S)-3 4, 3 7-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-2 0-ヒドロキシ-2 8-(ヒドロキシメチル)-4 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1 3-[(1 H-イミダゾール-4-イル)メチル]-2 5, 3 1-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-3 3, 3 6, 4 0-トリメチル-1 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0-テトラデカオキソ-4 5-チア-3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1, 5 4-ペンタデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-4 3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S)-3 4, 3 7-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-2 0-ヒドロキシ-2 8-(ヒドロキシメチル)-4 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1 3-[(1 H-イミダゾール-4-イル)メチル]-2 5, 3 1-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-3 3, 3 6, 4 0-トリメチル-1 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0-テトラデカオキソ-4 5-チア-3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1-テトラデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-4 3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S)-3 4, 3 7-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-2 0-ヒドロキシ-2 8-(ヒドロキシメチル)-4 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1 3-[(1 H-イミダゾール-4-イル)メチル]-2 5, 3 1-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-3 3, 3 6, 4 0-トリメチル-1 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0-テトラデカオキソ-5 4-オキサ-4 5-チア-3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1-テトラデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-4 3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S)-4 0-(3-アミノプロピル)-3 4, 3 7-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-2 0-ヒドロキシ-2 8-(ヒドロキシメチル)-4 9-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1 3-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-2 5, 3 1-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-3 3, 3 6, 5 4, 5 4-テトラメチル-1 6-(2-メチルプロピル)-2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0-テトラデカオキソ-4 5-チア-3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1-テトラデカアザテトラシクロ[4 9.3.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]テトラペンタコンタン-4 3-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 R, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S

50

, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 R, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 3 4 - (¹³C)メチル - 1 8, 1 9, 3 7 - トリメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 R, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4 - トリメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 R, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4 - トリメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 R, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 0 - (3 - アミノプロピル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 9 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 0 - (2 - アミノエチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 6, 1 5 -

10

20

30

40

50

ビス(カルバモイルメチル)－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)－30－(2－アミノエチル)－45－[(1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]－33,36－ジブチル－6,15－ビス(カルバモイルメチル)－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

10

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)－30－(3－アミノプロピル)－18－ブチル－15－(カルバモイルメチル)－3,42－ビス(2－ヒドロキシエチル)－6－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－19,33,34,36,37－ペンタメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

20

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)－30－(3－アミノプロピル)－18－ブチル－15－(カルバモイルメチル)－3－(2－ヒドロキシエチル)－6,42－ビス(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－19,33,34,36,37－ペンタメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

30

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)－30－(3－アミノプロピル)－33,36－ジブチル－6,15－ビス(カルバモイルメチル)－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)－30－(3－アミノプロピル)－39－[(1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]－33,36－ジブチル－6,15－ビス(カルバモイルメチル)－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

40

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)－30－(4－アミノブチル)－18－ブチル－15－(カルバモ

50

イルメチル)－3,42－ビス(2－ヒドロキシエチル)－6－(ヒドロキシメチル)－21－
 [(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メ
 チル]－19,33,34,36,37－ペンタメチル－2,5,8,14,17,20,23,29
 ,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16
 ,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.
 0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S
 ,42S,45S,48S)－30－(4－アミノブチル)－18－ブチル－15－(カルバモ
 イルメチル)－3－(2－ヒドロキシエチル)－6,42－ビス(ヒドロキシメチル)－21－
 [(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メ
 チル]－19,33,34,36,37－ペンタメチル－2,5,8,14,17,20,23,29
 ,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16
 ,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.
 0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

10

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S
 ,42S,45S,48S)－33,36－ジブチル－30－(3－カルバムイミドアミドプロ
 ピル)－15－(カルバモイルメチル)－3,42－ビス(2－ヒドロキシエチル)－6－(ヒ
 ドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－
 インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,
 17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア
 －1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカア
 ザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド}
 アセトアミド；

20

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S
 ,42S,45S,48S)－33,36－ジブチル－30－(3－カルバムイミドアミドプロ
 ピル)－15－(カルバモイルメチル)－3,6,42－トリス(ヒドロキシメチル)－21－[
 (4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メ
 チル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32
 ,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19
 ,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0
⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

30

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S
 ,42S,45S,48S)－33,36－ジブチル－30－(3－カルバムイミドアミドプロ
 ピル)－15－(カルバモイルメチル)－3,6－ビス(2－ヒドロキシエチル)－42－(ヒ
 ドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－
 インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,
 17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア
 －1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカア
 ザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド}
 アセトアミド；

40

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S
 ,42S,45S,48S)－33,36－ジブチル－30－(3－カルバムイミドアミドプロ
 ピル)－15－(カルバモイルメチル)－3－(2－ヒドロキシエチル)－42－(ヒドロキシ
 メチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－5－
 イル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,3
 4,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,4
 4,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,3
 4,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタ
 コンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S

50

, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロ
 ピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6, 4 2 - ビス(ヒ
 ドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H -
 インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4,
 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア
 - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカア
 ザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド}
 アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
 , 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロ
 ピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3, 4 2 - ビス(ヒ
 ドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H -
 インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4,
 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア
 - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカア
 ザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド}
 アセトアミド;

10

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
 , 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロ
 ピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 2 - (ヒドロキシ
 メチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール
 - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル)
) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオ
 キソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4
 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル
]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
 , 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロ
 ピル) - 3, 6, 1 5 - トリス(カルバモイルメチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [
 (4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メ
 チル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2
 , 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9
 , 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]
]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
 , 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロ
 ピル) - 6, 1 5 - ビス(カルバモイルメチル) - 4 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 1 - [
 (4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチ
 ル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4,
 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア
 - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカア
 ザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド}
 アセトアミド;

40

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
 , 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロ
 ピル) - 6 - (カルバモイルメチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキ
 シフェニル)メチル] - 1 5 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビ
 ス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (
 2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4,
 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4,

50

37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-33, 36-ジブチル-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-30, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-33, 36-ジブチル-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-33, 36-ジブチル-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3, 30-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3, 42-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41,

50

44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3, 6, 42-トリス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3, 6-ビス(2-ヒドロキシエチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-6, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S

50

, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3
6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチ
ル) - 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシ
シフェニル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4,
3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9,
3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6,
1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.
0.0⁹, ^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3
6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 3, 6, 1 5 - トリス(カル
バモイルメチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシシフェニル)メチル
] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル
- 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオ
キソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4
6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, ^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル
]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3
6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 6, 1 5 - ビス(カルバモイ
ルメチル) - 4 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシシフェニル)メチル
- 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル
- 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4
1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3
1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, ^{1 3}]ヘン
ペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3
6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 6 - (カルバモイルメチル)
- 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシシフェニル)メチル] - 1 5 - [(1 H
- イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1
8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2
0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4,
7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシ
クロ[4 6.3.0.0⁹, ^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトア
ミド;

30

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3
6 - ジブチル - 6, 1 5 - ビス(カルバモイルメチル) - 3 0, 4 2 - ビス(ヒドロキシメチ
ル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシシフェニル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)
メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8,
1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 -
チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデ
カアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, ^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミ
ド} アセトアミド;

40

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S
, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 3 9 - [(1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3
6 - ジブチル - 6, 1 5 - ビス(カルバモイルメチル) - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1
- [(4 - ヒドロキシシフェニル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] -
1 8, 1 9, 3 0, 3 4, 3 7 - ペンタメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4,

50

17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-42-(2-アミノエチル)-18-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-21, 39-ビス[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3, 30-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-42-(3-アミノプロピル)-18-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-42-(アミノメチル)-18-ブチル-30-(3-カルバム

50

イミドアミドプロピル)－15－(カルバモイルメチル)－3－(2－ヒドロキシエチル)－6－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－19,33,34,36,37－ペンタメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)－45－[(1－ベンゾチオフェン－3－イル)メチル]－33,36－ジブチル－6,15－ビス(カルバモイルメチル)－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3,30－ビス(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

10

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－3,42－ビス(4－アミノブチル)－15－(2－アミノエチル)－33,36－ジブチル－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－4－イル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

20

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－15,42－ビス(2－アミノエチル)－30－(3－アミノプロピル)－33,36－ジブチル－50－ヒドロキシ－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

30

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－15,42－ビス(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－30－(3－アミノプロピル)－33,36－ジブチル－50－ヒドロキシ－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

40

2－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－42－(2－アミノエチル)－30－(3－アミノプロピル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－50－ヒドロキシ－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－27－イル]ホルムアミド} アセトアミド；

50

3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3-(4-アミノブチル)-4 2-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-3 0-(3-アミノプロピル)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-2 1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 0-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-6, 1 5-ビス(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 0-(2-アミノエチル)-3 9-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-6, 1 5-ビス(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 0-(3-アミノプロピル)-1 8-ブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3, 4 2-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 9, 3 3, 3 4, 3 6, 3 7-ペンタメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 0-(3-アミノプロピル)-1 8-ブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-6, 4 2-ビス(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 9, 3 3, 3 4, 3 6, 3 7-ペンタメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 0-(3-アミノプロピル)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(

50

4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-39-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-30-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-フルオロ-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37,42-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-30-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-フルオロ-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37,42-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-30-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-30-(3-アミノプロピル)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-30-(4-アミノブチル)-18-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-3,42-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19,33,34,36,37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

50

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 30 - (4-アミノブチル) - 18 - ブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 50 - ヒドロキシ - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 6, 42 - ビス(ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 39, 45 - ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル] - 19, 33, 34, 36, 37 - ペンタメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47 - テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46 - テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 27 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 33, 36 - ジブチル - 30 - (3-カルバムイミドアミドプロピル) - 15 - (カルバモイルメチル) - 21 - [(3,4-ジメトキシフェニル)メチル] - 50 - ヒドロキシ - 42 - (ヒドロキシメチル) - 6 - [(1H-イミダゾール-5-イル)メチル] - 39, 45 - ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37 - テトラメチル - 3 - (2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47 - テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46 - テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 27 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 33, 36 - ジブチル - 30 - (3-カルバムイミドアミドプロピル) - 15 - (カルバモイルメチル) - 50 - ヒドロキシ - 3, 42 - ビス(2-ヒドロキシエチル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 39, 45 - ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37 - テトラメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47 - テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46 - テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 27 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 33, 36 - ジブチル - 30 - (3-カルバムイミドアミドプロピル) - 15 - (カルバモイルメチル) - 50 - ヒドロキシ - 3, 6, 42 - トリス(ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 39, 45 - ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37 - テトラメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47 - テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46 - テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 27 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 33, 36 - ジブチル - 30 - (3-カルバムイミドアミドプロピル) - 15 - (カルバモイルメチル) - 50 - ヒドロキシ - 3, 6 - ビス(2-ヒドロキシエチル) - 42 - (ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 39, 45 - ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37 - テトラメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47 - テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46 - テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 27 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 33, 36 - ジブチル - 30 - (3-カルバムイミドアミドプロピル) - 15 - (カルバモイルメチル) - 50 - ヒドロキシ - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 6, 42 - ビス(ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 39, 45 - ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37 - テト

10

20

30

40

50

ラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-21-[(4-メチルフエニル)メチル]-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)-3,42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

50

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-3,6,15-トリス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(2-ヒドロキシエチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-15-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-30,42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3,3,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,

10

20

30

40

50

29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3, 30-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド ;

10

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-3, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド ;

20

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-6, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド ;

30

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド ;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-3, 42-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド ;

40

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-

50

3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3, 6, 4 2-トリス(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3, 6-ビス(2-ヒドロキシエチル)-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-6, 4 2-ビス(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)-3, 4 2-ビス(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-3, 6, 1 5-トリス(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4

50

1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6, 1 5-ビス(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(2-ヒドロキシエチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-6-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1 5-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-6, 1 5-ビス(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3 0, 4 2-ビス(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 3, 3 6-ジブチル-6, 1 5-ビス(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 0, 3 4, 3 7-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 9-[(1-ベンゾチオフエン-3-イル)メチル]-3 6-ブチル-3 0-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-1 5-(カルバモイルメチル)-5 0-ヒドロキシ-3, 4 2-ビス(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 3, 3 4, 3 7-ペンタメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-2 7-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

20

30

40

50

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-6, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-36-ブチル-30-(3-カルバムイミドプロピル)-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 33, 34, 37-ペンタメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-18-ブチル-30-(3-カルバムイミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37, 40-ペンタメチル-3, 30-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(3-アミノプロピル)-18-ブチル-30-(3-カルバムイミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(アミノメチル)-18-ブチル-30-(3-カルバムイミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36,

10

20

30

40

50

37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,
47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,
37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコ
ンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
42S,45S,48S,50R)-6-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-42-
tert-ブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイ
ルメチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-
ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-
(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,4
4,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,3
4,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタ
コンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(
カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒ
ドロキシフェニル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]
-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル
-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35
,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22
,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,<sup>1
3</sup>]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(
カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒ
ドロキシフェニル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]
-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル
-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35
,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22
,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,<sup>1
3</sup>]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-30-(
3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-21-[(2,4-ジ
クロロフェニル)メチル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-39,45-
ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-
(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,4
4,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,3
4,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタ
コンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,
42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-30-(
3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-21-[(3,4-ジ
フルオロフェニル)メチル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-39,45-
ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-
3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,
44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,
34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペン
タコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S

50

, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 6 - (アミノメチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2 1 - [(4 - メチルフェニル)メチル] - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 6 - (アミノメチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} 酢酸;

20

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} 酢酸;

30

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} 酢酸;

40

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S) - 4 2 - (2 - アミノエチル) - 1 8 - ブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 9, 3 4, 3 6, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア

50

−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン−27−イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2−{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)−42−(3−アミノプロピル)−18−ブチル−30−(3−カルバミドプロピル)−15−(カルバモイルメチル)−3−(2−ヒドロキシエチル)−6−(ヒドロキシメチル)−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−19, 34, 36, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン−27−イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2−{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)−42−(アミノメチル)−18−ブチル−30−(3−カルバミドプロピル)−15−(カルバモイルメチル)−3−(2−ヒドロキシエチル)−6−(ヒドロキシメチル)−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−19, 34, 36, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン−27−イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

2−{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−42−(2−アミノエチル)−18−ブチル−30−(3−カルバミドプロピル)−15−(カルバモイルメチル)−50−ヒドロキシ−3−(2−ヒドロキシエチル)−6−(ヒドロキシメチル)−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−19, 34, 36, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン−27−イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2−{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−42−(3−アミノプロピル)−18−ブチル−30−(3−カルバミドプロピル)−15−(カルバモイルメチル)−50−ヒドロキシ−3−(2−ヒドロキシエチル)−6−(ヒドロキシメチル)−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−19, 34, 36, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン−27−イル]ホルムアミド} アセトアミド;

40

2−{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−42−(アミノメチル)−18−ブチル−30−(3−カルバミドプロピル)−15−(カルバモイルメチル)−50−ヒドロキシ−3−(2−ヒドロキシエチル)−6−(ヒドロキシメチル)−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−19, 34, 36, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン−27−イル]ホルムアミド} アセトアミド;

50

2−{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27S, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−6−(アミノメチル)−33, 36−ジブチル−30−(

3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

2- {[(4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-40-(3-アミノプロピル)-34,37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-16-(2-メチルプロピル)-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51,54-ペンタデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-43-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

10

2- {[(4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-40-(3-アミノプロピル)-34,37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-16-(2-メチルプロピル)-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-54-オキサ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-43-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

20

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-31-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36,40-トリメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

30

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-34,37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36,40,53,53-ペンタメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-54-オキサ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパンアミド;

40

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36,40-トリメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカ

50

アザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-40-(2-メチルプロピル)-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

10

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-40-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

20

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-40-(2-カルボキシエチル)-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

30

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-40-(2-カルボキシエチル)-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-54-オキサー-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-13-(アミノメチル)-34-ブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-40-(2-カルボキシエチル)-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28,37-ビス(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

40

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-28-(2-アミノエチル)-13,40-ビス(アミノメチル)-34,37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)

50

ル)カルバモイル]ー20ーヒドロキシー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25, 31ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー33, 36ージメチルー2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50ーテトラデカオキソー45ーチアー3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51ーテトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタンー16ーイル]プロパン酸;

3ー[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)ー28ー(2ーアミノエチル)ー13ー(アミノメチル)ー34, 37ージブチルー4ー(カルバモイルメチル)ー43ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー40ー(2ーカルボキシエチル)ー20ーヒドロキシー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25, 31ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー33, 36ージメチルー2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50ーテトラデカオキソー45ーチアー3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51ーテトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタンー16ーイル]プロパン酸;

10

3ー[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)ー28ー(2ーアミノエチル)ー13ー(アミノメチル)ー34, 37ージブチルー43ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー40ー(2ーカルボキシエチル)ー4ー(カルボキシメチル)ー20ーヒドロキシー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25, 31ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー33, 36ージメチルー2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50ーテトラデカオキソー45ーチアー3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51ーテトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタンー16ーイル]プロパン酸;

20

3ー[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)ー28ー(2ーアミノエチル)ー13ー(アミノメチル)ー34, 37ージブチルー43ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー40ー(2ーカルボキシエチル)ー4ー(カルボキシメチル)ー20ーヒドロキシー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25, 31ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー33, 36ージメチルー2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50ーテトラデカオキソー45ーチアー3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51ーテトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタンー16ーイル]プロパン酸;

30

3ー[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)ー28ー(2ーアミノエチル)ー13ー(アミノメチル)ー40ー(3ーアミノプロピル)ー34, 37ージブチルー43ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー4ー(カルボキシメチル)ー20ーヒドロキシー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25, 31ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー33, 36ージメチルー2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50ーテトラデカオキソー45ーチアー3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51ーテトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタンー16ーイル]プロパン酸;

40

3ー[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)ー31ー[(1ーベンゾチオフェンー3ーイル)メチル]ー34, 37ージブチルー16ー(2ーカルバモイルエチル)ー43ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー4ー(カルボキシメチル)ー20ーヒドロキシー13, 28ービス(ヒドロキシメチル)ー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー33, 36ージメチルー2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50ーテトラデカオキソー45ーチアー3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51ーテトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタンー16ーイル]プロパン酸;

50

0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-40-イル]プロパン酸;

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-31-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-34, 37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-40-イル]プロパン酸;

10

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-31-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-34, 37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36, 40-トリメチル-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパンアミド;

20

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-31-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-34, 37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-40-(2-メチルプロピル)-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパンアミド;

30

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-31-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-34, 37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-40-(2-カルボキシエチル)-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

40

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-34, 37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-25, 31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-40-イル]プロパン酸;

50

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-40-イル]プロパン酸;

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-54-オキサ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-40-イル]プロパン酸;

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-54-オキサ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-40-イル]プロパン酸;

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-40-イル]プロパン酸;

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36,40-トリメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51,54-ペンタデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパンアミド;

3-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25,31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36,40-トリメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51,54-ペンタデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパンアミド;

10

20

30

40

50

ル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36,40－トリメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－16－イル]プロパンアミド；

3－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－34,37－ジブチル－4－(カルバモイルメチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36－ジメチル－40－(2－メチルプロピル)－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－16－イル]プロパンアミド；

10

3－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－34,37－ジブチル－4－(カルバモイルメチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－40－(2－カルボキシエチル)－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－4－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36－ジメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－16－イル]プロパン酸；

20

3－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－34,37－ジブチル－4－(カルバモイルメチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－40－(2－カルボキシエチル)－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－4－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36－ジメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－16－イル]プロパン酸；

30

3－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－34,37－ジブチル－4－(カルバモイルメチル)－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－40－(2－カルボキシエチル)－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－25－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36－ジメチル－31－[(1－メチル－1H－インドール－3－イル)メチル]－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51－テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン－16－イル]プロパン酸；

40

3－[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)－34,37－ジブチル－43－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－40－(2－カルボキシエチル)－4－(カルボキシメチル)－20－ヒドロキシ－28－(ヒドロキシメチル)－49－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－13－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－25,31－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－33,36－ジメチル－2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50－テトラデカオキソ－45－チア－3,6,12,15,18,24,2

50

7, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-34, 37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-40-(2-カルボキシエチル)-4-(カルボキシメチル)-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-31-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

10

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S, 53R)-34, 37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-40-(2-カルボキシエチル)-20, 53-ジヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25, 31-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.3.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]テトラペンタコンタン-16-イル]プロパン酸;

20

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 23S, 26S, 29S, 32S, 35S, 38S, 41S, 44R, 50S)-35, 38-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-44-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-29-(ヒドロキシメチル)-50-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-26, 32-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-34, 37, 41-トリメチル-2, 5, 11, 14, 17, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカオキソ-21-オキサ-46-チア-3, 6, 12, 15, 18, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 49, 52-テトラデカアザテトラシクロ[50.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²³]ヘキサペンタコンタン-16-イル]プロパンアミド;

30

3-[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 23S, 26S, 29S, 32S, 35S, 38S, 41S, 44R, 50S)-35, 38-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-44-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-29-(ヒドロキシメチル)-50-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-26, 32-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-34, 37, 41-トリメチル-2, 5, 11, 14, 17, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカオキソ-46-チア-3, 6, 12, 15, 18, 21, 25, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 49, 52-ペンタデカアザテトラシクロ[50.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²³]ヘキサペンタコンタン-16-イル]プロパンアミド;

3-[(1S, 4S, 7S, 11R, 13S, 16S, 19S, 22S, 25S, 28S, 31S, 34R, 40S, 43S, 46S)-25, 28-ジブチル-46-(カルバモイルメチル)-34-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-11-ヒドロキシ-19-(ヒドロキシメチル)-40-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-16, 22-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-24, 27, 31, 42, 43-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 26, 29, 32, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-51-オキサ-36-チア-3, 6, 9, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 39, 42, 45, 48-テトラデカアザトリシクロ[46.4.0.0⁹,¹³]ドペンタコンタン-7-イル]プロパンアミド;

40

3-[(3S, 6R, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-39-[(1-ベンゾチオフ

50

エン-3-イル)メチル]-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-6,18,19,34,37-ペンタメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,12S,15S,18S,21R,27S,30S,33S,36R,39S,42S,46R,47aS)-12,15-ジブチル-33-(カルバモイルメチル)-21-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-46-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-27-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-3,9-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-11,14,29,30,36-ペンタメチル-18-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカオキソ-ヘキサテトラコンタヒドロピロロ[1,2-v]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカアザシクロペンタテトラコンタン-42-イル]プロパンアミド;

10

3-[(3S,6S,9S,12S,15S,18S,21R,27S,30S,33S,36S,39S,42S,46R,47aS)-12,15-ジブチル-33-(カルバモイルメチル)-21-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-46-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-27-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-3,9-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-11,14,29,30,35,36-ヘキサメチル-18-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカオキソ-ヘキサテトラコンタヒドロピロロ[1,2-v]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカアザシクロペンタテトラコンタン-42-イル]プロパンアミド;

20

3-[(3S,6S,9S,12S,15S,18S,21R,27S,30S,33S,36S,39S,42S,46R,47aS)-6-(2-アミノエチル)-9-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-12,15-ジブチル-33-(カルバモイルメチル)-21-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-46-ヒドロキシ-27-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-3-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-11,14,29,30,35,36-ヘキサメチル-18-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカオキソ-ヘキサテトラコンタヒドロピロロ[1,2-v]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカアザシクロペンタテトラコンタン-42-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,12S,15S,18S,21R,27S,30S,33S,39S,42S,46R,47aS)-6-(2-アミノエチル)-9-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-12,15-ジブチル-33-(カルバモイルメチル)-21-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-46-ヒドロキシ-27-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-3-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-11,14,29,30,35-ペンタメチル-18-(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,13,16,19,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカオキソ-ヘキサテトラコンタヒドロピロロ[1,2-v]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカアザシクロペンタテトラコンタン-42-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36R,39S,42S,45S,48S,50R)-3-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロ

50

キシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34-トリメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36R,39S,42S,45S,48S,50R)-3-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34-トリメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36R,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34-トリメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36R,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34-トリメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36R,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34-トリメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36R,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34-トリメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

50

⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36R, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34-トリメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0.⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-18-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3, 42-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0.⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-18-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-6, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0.⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46, 50-ペンタデカアザトリシクロ[46.4.0.0.⁹, ¹³]ドペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-50-オキサ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.4.0.0.⁹, ¹³]ドペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-33, 36-ジブチル-3, 15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(2-ヒドロキシエチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカ

50

オキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)-33,36-ジブチル-3,15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(カルボキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)-33,36-ジブチル-3,15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(2-ヒドロキシエチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(カルボキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-3,15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル

50

−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−30−イル]プロパン酸;

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)−42−(2−アミノエチル)−33, 36−ジブチル−6, 15−ビス(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−3−(2−メチルプロピル)−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−30−イル]プロパン酸;

10

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)−42−(アミノメチル)−33, 36−ジブチル−3, 15−ビス(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−6−[(1H−イミダゾール−4−イル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−30−イル]プロ

20

パン酸;

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)−42−(アミノメチル)−33, 36−ジブチル−6, 15−ビス(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−3−(2−メチルプロピル)−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−30−イル]プロパン酸;

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−15, 42−ビス(2−アミノエチル)−30−(3−アミノプロピル)−33, 36−ジブチル−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−50−ヒドロキシ−6−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−21−[(4−メトキシフェニル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸;

30

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−15, 42−ビス(2−アミノエチル)−33, 36−ジブチル−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−30−(2−カルボキシエチル)−50−ヒドロキシ−6−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−21−[(4−メトキシフェニル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸;

40

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−15, 42−ビス(2−アミノエチル)−6−(アミノメチル)−30−(3−アミノプロピル)−33, 36−ジブチル−27−[(カルバモイルメチル

50

)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー21ー[(4ーメトキシフェニル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー15,42ービス(2ーアミノエチル)ー6ー(アミノメチル)ー33,36ージブチルー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー30ー(2ーカルボキシエチル)ー50ーヒドロキシー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー21ー[(4ーメトキシフェニル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

10

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー15ー(2ーアミノエチル)ー30ー(3ーアミノプロピル)ー33,36ージブチルー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー42ー(カルボキシメチル)ー50ーヒドロキシー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー21ー[(4ーメトキシフェニル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

20

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー15ー(2ーアミノエチル)ー33,36ージブチルー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー30ー(2ーカルボキシエチル)ー42ー(カルボキシメチル)ー50ーヒドロキシー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー21ー[(4ーメトキシフェニル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

30

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー15ー(2ーアミノエチル)ー33,36ージブチルー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー39ー{[1ー(カルボキシメチル)ー1Hーインドールー3ーイル]メチル}ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

40

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー15ー(2ーアミノエチル)ー33,36ージブチルー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー39ー{[1ー(カルボキシメチル)ー1Hーインドールー3ーイル]メチル}ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー45ー[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,4

50

1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-1 5-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 9-{[1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3 0-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-1 5-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 9-{[1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3 0-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-1 5-(2-アミノエチル)-3 3-ブチル-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-4-イル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-3 6-(2-メトキシエチル)-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3 0-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-1 5-(2-アミノエチル)-3 6-ブチル-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-4-イル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-3 3-(2-メトキシエチル)-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3 0-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-1 5-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-3 0-(3-アミノプロピル)-3 3, 3 6-ジブチル-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-4 2-(カルボキシメチル)-5 0-ヒドロキシ-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-2 1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

50

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-15-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-42-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-18-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-3, 42-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-18-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)-6, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-18-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-30-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-18-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19, 33, 34, 36, 37-ペンタメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3, 42-ビス(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39- {

10

20

30

40

50

[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{ [1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{ [1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-15-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3-(4-アミノブチル)-15,42-ビス(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3-(4-アミノブチル)-15,42-ビス(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2

50

, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ
-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-
テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロ
パン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,
42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-15-(2-アミノエチル)-
33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(カルボキシ
メチル)-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45
-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]
-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35
, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22
, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]
ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,
42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-15-(2-アミノエチル)-
6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]
-42-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-39, 45-ビス[(1H-インドール
-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-
テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-
テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37,
40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン
-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,
42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-15-
(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(カルボ
キシメチル)-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,
45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メ
チル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32
, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19
, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹
1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,
42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-27-
[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15, 42-ビス(カルボキシメチル)-50-
ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-
インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 3
4, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 4
4, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 3
4, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタ
コンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,
42S, 45S, 48S, 50R)-3-(4-アミノブチル)-42-(2-アミノエチル)-
33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カル
バモイル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 4
5-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチ
ル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32,
35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19,
22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹
1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,

50

4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 4 2 - (2 - アミノエチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 4 2 - (2 - アミノエチル) - 6 - (アミノメチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 5 0 - ヒドロキシ - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

10

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 4 2 - (2 - アミノエチル) - 6 - (アミノメチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

20

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 6 - (アミノメチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 2 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

30

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 - (4 - アミノブチル) - 6 - (アミノメチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 5, 4 2 - ビス(カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

40

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 0 - (2 - アミノエチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 5 - (カルボキシメチル) - 3 9 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3

50

4, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-30-(2-アミノエチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-30-(3-アミノプロピル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-42-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-30-(3-アミノプロピル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15, 42-ビス(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-30-(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-30-(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

50

1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 0, 4 2-ビス(2-カルボキシエチル)-5 0-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 0-(2-カルボキシエチル)-4 2-(カルボキシメチル)-5 0-ヒドロキシ-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-2 1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 0-(2-カルボキシエチル)-5 0-ヒドロキシ-4 2-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 0-(2-カルボキシエチル)-5 0-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-4 2-イル]プロパン酸;

30

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 9-{[1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5 0-ヒドロキシ-6, 4 2-ビス(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3 0-イル]プロパン酸;

40

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-3 3, 3 6-ジブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-

50

27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-30,42-ビス(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-30-(1-ヒドロキシエチル)-42-(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-39-[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-39-[(ナフタレン-1-イル)メチル]-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テ

50

トラメチル-39-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6,30,42-トリス(ヒドロキシメチル)-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6,42-ビス(ヒドロキシメチル)-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-3-(4-アセトアミドブチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30,42-ビス(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,

50

4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 0, 4 2 - ビス(2 - カルボキシエチル) - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 0 - (2 - カルボキシエチル) - 1 5, 4 2 - ビス(カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

10

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 0 - (2 - カルボキシエチル) - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

20

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 0 - (2 - カルボキシエチル) - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 6, 4 2 - ビス(ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 - イル]プロパン酸;

30

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 5 0 - ヒドロキシ - 1 5, 4 2 - ビス(ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 - イル]プロパンアミド;

40

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3, 1 5 - ビス(カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 2 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1,

50

44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-3, 15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(2-ヒドロキシエチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-3, 15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-42-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S,

50

4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 5 - (カルボキシメチル) - 3 9 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 S) - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル)エチル] - 3 9 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 9 - [(1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3 0 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 0 - (2 - カルボキシエチル) - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 4 2 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 0 - (2 - カルボキシエチル) - 1 5 - (カルボキシメチル) - 5 0 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 3 9, 4 5 - ビス[(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 4 2 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 0 - (3 - カルバムイミドアミドプロピル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 2 7 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル

10

20

30

40

50

]ー21ー[(4ークロロフェニル)メチル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー30ー(3ーカルバムイミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー21ー[(4ーシアノフェニル)メチル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

10

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー30ー(3ーカルバムイミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー21ー[(4ーフルオロフェニル)メチル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

20

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー30ー(3ーカルバムイミドアミドプロピル)ー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー21ー[(4ーメトキシフェニル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパン酸;

30

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー6,15ービス(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー42ー(カルボキシメチル)ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー3ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー30ーイル]プロパン酸;

40

3ー[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー6,15ービス(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(2ーヒドロキシエチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー3ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3

50

0-イル]プロパン酸；

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33, 36-ジブチル-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸；

10

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-30, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド；

20

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸；

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-33-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸；

30

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-36-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-30, 42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33-(2-メトキシエチル)-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド；

40

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-36-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-

50

イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33-(2-メトキシエチル)-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-36-ブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33-(2-メトキシエチル)-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-39-[(7-プロモ-1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-18-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-19,33,34,36,37-ペンタメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-

10

20

30

40

50

テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-30-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-30-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-30-(アミノメチル)-33-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-30-(アミノメチル)-33-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-36,39,45-トリス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-30-(アミノメチル)-36-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-33-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-1

50

5-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1S)-1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-39-[(1H-

50

インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,4

50

1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 0-(2-カルボキシエチル)-1 5-(カルボキシメチル)-5 0-ヒドロキシ-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-2 1-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-3, 1 5-ビス(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-5 0-ヒドロキシ-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-4-イル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3 0-イル]プロパン酸;

20

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 9-{[1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5 0-ヒドロキシ-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3 0-イル]プロパン酸;

30

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 9-{[1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5 0-ヒドロキシ-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3 0-イル]プロパン酸;

40

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-5 0-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3 9, 4 5-ビス[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3 0-イル]プロパン酸;

50

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-21-[(4-クロロフェニル)メチル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-21-[(4-シアノフェニル)メチル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-21-[(4-フルオロフェニル)メチル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-33, 36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-33, 36-ジブチル-6, 15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, ¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

20

30

40

50

ル-3-イル)メチル]-18,19,31,34,37-ペンタメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-30-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-30-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

50

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシ

10

20

30

40

50

エチル)－15－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－30－(2－カルボキシエチル)－15－(カルボキシメチル)－50－ヒドロキシ－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

10

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－30－(2－カルボキシエチル)－15－(カルボキシメチル)－50－ヒドロキシ－39－[(5－ヒドロキシ－1H－インドール－3－イル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

20

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－3,15－ビス(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－4－イル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－30－イル]プロパン酸；

30

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－6,15－ビス(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－39,45－ビス[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－30－イル]プロパン酸；

40

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－6,30－ビス(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア

50

−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸；

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−6−(アミノメチル)−30−(3−アミノプロピル)−33, 36−ジブチル−15−(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−42−(カルボキシメチル)−50−ヒドロキシ−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−21−[(4−メトキシフェニル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸；

10

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−6−(アミノメチル)−30−(3−アミノプロピル)−33, 36−ジブチル−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−15, 42−ビス(カルボキシメチル)−50−ヒドロキシ−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−21−[(4−メトキシフェニル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸；

20

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−6−(アミノメチル)−33, 36−ジブチル−15−(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−30, 42−ビス(2−カルボキシエチル)−50−ヒドロキシ−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸；

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−6−(アミノメチル)−33, 36−ジブチル−15−(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−30−(2−カルボキシエチル)−42−(カルボキシメチル)−50−ヒドロキシ−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−21−[(4−メトキシフェニル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸；

30

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−6−(アミノメチル)−33, 36−ジブチル−15−(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−30−(2−カルボキシエチル)−50−ヒドロキシ−42−(ヒドロキシメチル)−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−39, 45−ビス[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18, 19, 34, 37−テトラメチル−2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47−テトラデカオキソ−25−チア−1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン−3−イル]プロパン酸；

40

3−[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)−6−(アミノメチル)−33, 36−ジブチル−15−(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−50−ヒドロキシ−

50

42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15,42-ビス(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-42-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-42-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,

10

20

30

40

50

46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,45S,48S,50R)-33-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-36-(2-メトキシエチル)-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,45S,48S,50R)-36-ブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33-(2-メトキシエチル)-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,31,34,37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパンアミド;

3-[(3S,6S,9S,15S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(

50

カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー6ー[(1Hーイミダゾールー5ーイル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー19,34,37ートリメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパンアミド;

3ー[(3S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー7,18,19,34,37ーペンタメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパンアミド;

10

3ー[(3S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー30ー(2ーメチルプロピル)ー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパンアミド;

20

3ー[(3S,9S,15S,18S,21S,27R,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー42ー(ヒドロキシメチル)ー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパンアミド;

30

3ー[(3S,9S,15S,18S,21S,27R,33S,36S,39S,45S,48S,50R)ー33,36ージブチルー15ー(カルバモイルメチル)ー27ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー50ーヒドロキシー21ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー39,45ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー18,19,34,37ーテトラメチルー2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47ーテトラデカオキソー25ーチアー1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46ーテトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタンー3ーイル]プロパンアミド;

40

3ー[(4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)ー13ー(アミノメチル)ー40ー(3ーアミノプロピル)ー34,37ージブチルー43ー[(カルバモイルメチル)カルバモイル]ー4ー(カルボキシメチル)ー20ーヒドロキシー28ー(ヒドロキシメチル)ー49ー[(4ーヒドロキシフェニル)メチル]ー25,31ービス[(1Hーインドールー3ーイル)メチル]ー33,36ージメチルー2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50ーテトラデカオキソー45ーチアー3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51ーテトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタンー16ーイル]プロパン酸;

3ー[(4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37

50

S, 40 S, 43 R, 49 S) - 16 - (3-アミノプロピル) - 34, 37 - ジブチル - 40 - (3-カルバムイミドアミドプロピル) - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 20 - ヒドロキシ - 28 - (ヒドロキシメチル) - 49 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 13 - [(1H-イミダゾール - 4-イル)メチル] - 25, 31 - ビス[(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン - 4-イル]プロパン酸;

3 - [(4 S, 10 S, 13 S, 16 S, 20 R, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 34 S, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 28 - (2-アミノエチル) - 40 - (3-アミノプロピル) - 34, 37 - ジブチル - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 - (カルボキシメチル) - 20 - ヒドロキシ - 49 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 13 - [(1H-イミダゾール - 4-イル)メチル] - 25, 31 - ビス[(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン - 16-イル]プロパン酸;

10

3 - [(4 S, 10 S, 13 S, 16 S, 20 R, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 34 S, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 40 - (3-アミノプロピル) - 34, 37 - ジブチル - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 - (カルボキシメチル) - 20 - ヒドロキシ - 28 - (ヒドロキシメチル) - 49 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 13 - [(1H-イミダゾール - 4-イル)メチル] - 25, 31 - ビス[(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン - 16-イル]プロパン酸;

20

N - {3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 33, 36 - ジブチル - 6, 15 - ビス(カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - フルオロ - 39, 45 - ビス[(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 21 - [(4-メトキシフェニル)メチル] - 18, 19, 34, 37, 42 - ペンタメチル - 3 - (2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47 - テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46 - テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン - 30-イル]プロピル} (2, 3 - ³H₂)プロパンアミド;

30

N - {3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 33, 36 - ジブチル - 6, 15 - ビス(カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - フルオロ - 39, 45 - ビス[(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 21 - [(4-メトキシフェニル)メチル] - 18, 19, 34, 37, 42 - ペンタメチル - 3 - (2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47 - テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46 - テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン - 30-イル]プロピル} プロパンアミド; および

40

N - {4 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 42 - (2-アミノエチル) - 33, 36 - ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1H-イミダゾール - 4-イル)メチル] - 39, 45 - ビス[(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37 - テトラメチル - 30 - (2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23,

50

29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]ブチル} アセトアミド;

から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

2-(3-{[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-28-(2-アミノエチル)-13, 40-ビス(アミノメチル)-34, 37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-16-(2-メチルプロピル)-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-31-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

10

2-(3-{[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-28-(2-アミノエチル)-13-(アミノメチル)-34, 37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-16, 40-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-31-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

20

2-(3-{[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-28-(2-アミノエチル)-13-(アミノメチル)-34, 37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-16, 40-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-31-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

30

2-(3-{[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-28-(2-アミノエチル)-13-(アミノメチル)-34, 37-ジブチル-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-16, 40-ビス(2-メチルプロピル)-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-31-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

40

2-(3-{[(1S, 4S, 10S, 13S, 16S, 20R, 22S, 25S, 28S, 31S, 34S, 37S, 40S, 43R, 49S)-28-(2-アミノエチル)-40-(アミノメチル)-34, 37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33, 36-ジメチル-2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50-テトラデカオキソ-45-チア-3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン-31-イル]メ

50

チル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-28-(2-アミノエチル)-40-(アミノメチル)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-31-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

10

2-(3-{[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-4-(カルバモイルメチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-20-ヒドロキシ-13,28-ビス(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-40-(2-メチルプロピル)-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-31-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

20

2-(3-{[(3S,6S,12S,15S,18S,21S,24S,27S,30R,36S,39S,42S,47aS)-15-(2-アミノエチル)-3-(アミノメチル)-21,24-ジブチル-42-(カルバモイルメチル)-30-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-36-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-12-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-8,20,23,38,39-ペンタメチル-6,27-ビス(2-メチルプロピル)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,34,37,40,43-テトラデカオキソ-ヘキサテトラコンタヒドロピロロ[1,2-m]1-チア-4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43-テトラデカアザシクロペンタテトラコンタン-18-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

30

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3-(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

40

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-30-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

50

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-30-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

10

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-30,42-ビス(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

20

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-30-(1-ヒドロキシエチル)-42-(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

30

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

40

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

50

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6,30,42-トリシメチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6,42-ビス(ヒドロキシメチル)-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-30-(3-カルバミミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-3,42-ビス(2-ヒドロキシエチル)-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-30-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-3-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-30-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,1³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル

10

20

30

40

50

ル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

10

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

20

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-6,15-ビス(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

30

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-6-(3-カルバムイミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

40

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6,30-ビス(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモ

50

イルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－39－イル]メチル}－1H－インドール－1－イル)酢酸；

2－(3－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－3,15－ジベンジル－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－39－イル]メチル}－1H－インドール－1－イル)酢酸；

10

2－(3－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－3－ベンジル－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－39－イル]メチル}－1H－インドール－1－イル)酢酸；

20

2－(3－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－3－ベンジル－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－39－イル]メチル}－1H－インドール－1－イル)酢酸；

30

2－(3－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－30－ベンジル－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－39－イル]メチル}－1H－インドール－1－イル)酢酸；

40

2－(3－{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－30－ベンジル－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－39－イル]メチル}－1H－インドール－1－イル)酢酸；

50

ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

10

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-30-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

20

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

30

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

40

2-(3-{[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,

50

39S, 42S, 45S, 48S, 50R) - 42 - (2-アミノエチル) - 6 - (アミノメチル) - 33, 36-ジブチル - 30 - (3-カルバムイミドプロピル) - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 45 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テトラメチル - 3 - (2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25-チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 39-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

2 - (3 - {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R) - 42 - (4-アミノブチル) - 6 - (アミノメチル) - 33, 36-ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 45 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テトラメチル - 3, 30-ビス(2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25-チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 39-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

2 - (3 - {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R) - 6, 30-ビス(アミノメチル) - 33, 36-ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 42 - (ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 45 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テトラメチル - 3 - (2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25-チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 39-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

2 - (3 - {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R) - 6, 30-ビス(アミノメチル) - 33, 36-ジブチル - 3 - (2-カルバモイルエチル) - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 42 - (ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 45 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テトラメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25-チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 39-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

2 - (3 - {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R) - 6, 42-ビス(アミノメチル) - 33, 36-ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 45 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テトラメチル - 3, 30-ビス(2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25-チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 39-イル]メチル} - 1H-インドール-1-イル)酢酸;

2 - (3 - {[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R) - 6 - (アミノメチル) - 33, 36-ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 42 - [(1H-イミダゾール-5-イル)メチル] - 45 - [(1H-インドール-3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テ

10

20

30

40

50

トラメチル-3,30-ビス(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-39-イル]メチル}-1H-インドール-1-イル)酢酸;

2-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-16,28-ビス(4-アミノブチル)-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-31-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-40-(2-メチルプロピル)-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-4-イル]酢酸;

10

2-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-16,28-ビス(4-アミノブチル)-34,37-ジブチル-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-40-(カルボキシメチル)-31-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-20-ヒドロキシ-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-4-イル]酢酸;

20

2-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-31-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36,40-トリメチル-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-4-イル]酢酸;

30

2-[(1S,4S,10S,13S,16S,20R,22S,25S,28S,31S,34S,37S,40S,43R,49S)-34,37-ジブチル-16-(2-カルバモイルエチル)-43-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-31-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-20-ヒドロキシ-28-(ヒドロキシメチル)-49-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-13-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-25-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-33,36-ジメチル-40-(2-メチルプロピル)-2,5,11,14,17,23,26,29,32,35,38,41,47,50-テトラデカオキソ-45-チア-3,6,12,15,18,24,27,30,33,36,39,42,48,51-テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶,¹⁰.0¹⁸,²²]ペンタペンタコンタン-4-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39R,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メト

50

キシフェニル)メチル]ー18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

10

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3,42-ビス(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

20

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-3-(3-アミノプロピル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,30,34,37-ペンタメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

30

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-30-(2-ヒドロキシエチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

40

2-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-30-(3-カルバムイミドアミドプロピル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6

50

−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−45−[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18,19,34,37−テトラメチル−2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47−テトラデカオキソ−25−チア−1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン−3−イル]酢酸;

2−[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)−42−(2−アミノエチル)−33,36−ジブチル−3−(2−カルバモイルエチル)−15−(カルバモイルメチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−39−{[1−(カルボキシメチル)−1H−インドール−3−イル]メチル}−50−ヒドロキシ−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−6−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−45−[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18,19,34,37−テトラメチル−2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47−テトラデカオキソ−25−チア−1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン−30−イル]酢酸;

10

2−[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)−42−(2−アミノエチル)−33,36−ジブチル−3−(2−カルバモイルエチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−30−(カルボキシメチル)−39−{[1−(カルボキシメチル)−1H−インドール−3−イル]メチル}−50−ヒドロキシ−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−6−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−45−[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18,19,34,37−テトラメチル−2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47−テトラデカオキソ−25−チア−1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン−15−イル]酢酸;

20

2−[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)−42−(2−アミノエチル)−33,36−ジブチル−3−(2−カルバモイルエチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−39−{[1−(カルボキシメチル)−1H−インドール−3−イル]メチル}−50−ヒドロキシ−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−6−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−45−[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18,19,34,37−テトラメチル−30−(2−メチルプロピル)−2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47−テトラデカオキソ−25−チア−1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン−15−イル]酢酸;

30

2−[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)−42−(2−アミノエチル)−33,36−ジブチル−3−(2−カルバモイルエチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−39−{[1−(カルボキシメチル)−1H−インドール−3−イル]メチル}−50−ヒドロキシ−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−6−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−45−[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18,19,34,37−テトラメチル−30−(2−メチルプロピル)−2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47−テトラデカオキソ−25−チア−1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン−15−イル]酢酸;

40

2−[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)−42−(2−アミノエチル)−33,36−ジブチル−3−(2−カルバモイルエチル)−27−[(カルバモイルメチル)カルバモイル]−39−{[1−(カルボキシメチル)−1H−インドール−3−イル]メチル}−50−ヒドロキシ−21−[(4−ヒドロキシフェニル)メチル]−6−[(1H−イミダゾール−5−イル)メチル]−45−[(1H−インドール−3−イル)メチル]−18,19,34,37−テトラメチル−30−(2−メチルプロピル)−2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47−テトラデカオキソ−25−チア−1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46−テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン−15−イル]酢酸;

50

ル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－15－イル]酢酸；

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6,30－ビス(アミノメチル)－33,36－ジブチル－3－(2－カルバモイルエチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－15－イル]酢酸；

10

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－30－イル]酢酸；

20

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－30－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－15－イル]酢酸；

30

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3,30－ビス(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－15－イル]酢酸；

40

2－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3,30－ビス(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－

50

1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

10

2-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-6, 30-ビス(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-15-イル]酢酸;

20

2-{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S)-30-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} アセトアミド;

30

2-{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3, 42-ビス(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-15, 30-ビス(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} 酢酸;

2-{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-3, 42-ビス(4-アミノブチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-27-イル]ホルムアミド} 酢酸;

40

2-{[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S

50

, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3, 4 2 - ビス(4 - アミノブチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルボキシメチル) - 3 9 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} 酢酸;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3, 4 2 - ビス(4 - アミノブチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 1 5 - (カルボキシメチル) - 3 9 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} 酢酸;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 0, 4 2 - ビス(2 - アミノエチル) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 3 9 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 5 0 - ヒドロキシ - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} 酢酸;

2 - {[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S, 4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R) - 3 3, 3 6 - ジブチル - 3 - (2 - カルバモイルエチル) - 1 5 - (カルバモイルメチル) - 3 9 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 5 0 - ヒドロキシ - 4 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 1 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1 H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 4 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 1 8, 1 9, 3 4, 3 7 - テトラメチル - 3 0 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7 - テトラデカオキソ - 2 5 - チア - 1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6 - テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン - 2 7 - イル]ホルムアミド} 酢酸;

3 - [(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S, 3 7 S, 4 0 S, 4 3 R, 4 9 S) - 1 3, 4 0 - ビス(アミノメチル) - 3 4, 3 7 - ジブチル - 4 - (カルバモイルメチル) - 4 3 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 3 1 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル]メチル} - 2 0 - ヒドロキシ - 2 8 - (ヒドロキシメチル) - 4 9 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 2 5 - [(1 H - インドール - 3 - イル)メチル] - 3 3, 3 6 - ジメチル - 2, 5, 1 1, 1 4, 1 7, 2 3, 2 6, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 7, 5 0 - テトラデカオキソ - 4 5 - チア - 3, 6, 1 2, 1 5, 1 8, 2 4, 2 7, 3 0, 3 3, 3 6, 3 9, 4 2, 4 8, 5 1 - テトラデカアザテトラシクロ[4 9.4.0.0⁶,^{1 0}.0^{1 8},^{2 2}]ペンタペンタコンタン - 1 6 - イル]プロパン酸;

3 - [(1 S, 4 S, 1 0 S, 1 3 S, 1 6 S, 2 0 R, 2 2 S, 2 5 S, 2 8 S, 3 1 S, 3 4 S

, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 13 - (アミノメチル) - 34, 37 - ジブチル - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 40 - (2 - カルボキシエチル) - 4 - (カルボキシメチル) - 31 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H - インドール - 3 - イル]メチル} - 20 - ヒドロキシ - 28 - (ヒドロキシメチル) - 49 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 25 - [(1H - インドール - 3 - イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン - 16 - イル]プロパン酸;

3 - [(1 S, 4 S, 10 S, 13 S, 16 S, 20 R, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 34 S, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 16, 28 - ビス(4 - アミノブチル) - 34, 37 - ジブチル - 4 - (カルバモイルメチル) - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 31 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H - インドール - 3 - イル]メチル} - 20 - ヒドロキシ - 49 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 13 - [(1H - イミダゾール - 5 - イル)メチル] - 25 - [(1H - インドール - 3 - イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン - 40 - イル]プロパン酸;

3 - [(1 S, 4 S, 10 S, 13 S, 16 S, 20 R, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 34 S, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 28 - (2 - アミノエチル) - 13, 40 - ビス(アミノメチル) - 34, 37 - ジブチル - 4 - (カルバモイルメチル) - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 31 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H - インドール - 3 - イル]メチル} - 20 - ヒドロキシ - 49 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 25 - [(1H - インドール - 3 - イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン - 16 - イル]プロパン酸;

3 - [(1 S, 4 S, 10 S, 13 S, 16 S, 20 R, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 34 S, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 28 - (2 - アミノエチル) - 13 - (アミノメチル) - 34, 37 - ジブチル - 4 - (カルバモイルメチル) - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 31 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H - インドール - 3 - イル]メチル} - 20 - ヒドロキシ - 49 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 25 - [(1H - インドール - 3 - イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 40 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン - 16 - イル]プロパン酸;

3 - [(1 S, 4 S, 10 S, 13 S, 16 S, 20 R, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 34 S, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 28 - (2 - アミノエチル) - 34, 37 - ジブチル - 4 - (カルバモイルメチル) - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 31 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H - インドール - 3 - イル]メチル} - 20 - ヒドロキシ - 13 - (ヒドロキシメチル) - 49 - [(4 - ヒドロキシフェニル)メチル] - 25 - [(1H - インドール - 3 - イル)メチル] - 33, 36 - ジメチル - 16 - (2 - メチルプロピル) - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン - 40 - イル]プロパン酸;

3 - [(1 S, 4 S, 10 S, 13 S, 16 S, 20 R, 22 S, 25 S, 28 S, 31 S, 34 S

10

20

30

40

50

, 37 S, 40 S, 43 R, 49 S) - 40 - (2-アミノエチル) - 34, 37-ジブチル - 43 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 4 - (カルボキシメチル) - 31 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H-インドール - 3-イル]メチル} - 20 - ヒドロキシ - 28 - (ヒドロキシメチル) - 49 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 13 - [(1H-イミダゾール - 5-イル)メチル] - 25 - [(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 33, 36-ジメチル - 2, 5, 11, 14, 17, 23, 26, 29, 32, 35, 38, 41, 47, 50 - テトラデカオキソ - 45 - チア - 3, 6, 12, 15, 18, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 48, 51 - テトラデカアザテトラシクロ[49.4.0.0⁶, 1⁰.0¹⁸, 2²]ペンタペンタコンタン - 16 - イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 R, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 42 - (2-アミノエチル) - 39 - [(1-ベンゾチオフェン - 3-イル)メチル] - 33, 36-ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1H-イミダゾール - 4-イル)メチル] - 45 - [(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 18, 19, 30, 34, 37-ペンタメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3-イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 R, 45 S, 48 S, 50 R) - 39 - [(1-ベンゾチオフェン - 3-イル)メチル] - 33, 36-ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 50 - ヒドロキシ - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1H-イミダゾール - 4-イル)メチル] - 45 - [(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37, 42-ペンタメチル - 30 - (2-メチルプロピル) - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3-イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 15 - (2-アミノエチル) - 33, 36-ジブチル - 30 - (3-カルバムイミドプロピル) - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 39 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H-インドール - 3-イル]メチル} - 50 - ヒドロキシ - 42 - (ヒドロキシメチル) - 21 - [(4-ヒドロキシフェニル)メチル] - 6 - [(1H-イミダゾール - 5-イル)メチル] - 45 - [(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テトラメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 3-イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 3 - (4-アミノブチル) - 42 - (2-アミノエチル) - 33, 36-ジブチル - 27 - [(カルバモイルメチル)カルバモイル] - 15 - (カルボキシメチル) - 39 - {[1 - (カルボキシメチル) - 1H-インドール - 3-イル]メチル} - 50 - ヒドロキシ - 6 - [(1H-イミダゾール - 4-イル)メチル] - 45 - [(1H-インドール - 3-イル)メチル] - 21 - [(4-メトキシフェニル)メチル] - 18, 19, 34, 37-テトラメチル - 2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ - 25 - チア - 1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン - 30-イル]プロパン酸;

3 - [(3 S, 6 S, 9 S, 15 S, 18 S, 21 S, 27 R, 30 S, 33 S, 36 S, 39 S, 42 S, 45 S, 48 S, 50 R) - 3 - (4-アミノブチル) - 42 - (2-アミノエチル) - 6 - (アミノメチル) - 33, 36-ジブチル - 15 - (カルバモイルメチル) - 27 - [(カル

10

20

30

40

50

ルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－30－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－3－(4－アミノブチル)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－15－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－21－[(4－メトキシフェニル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－30－イル]プロパン酸；

10

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－30,42－ビス(2－アミノエチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

20

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－30－(3－アミノプロピル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－15－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

30

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－30－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－42－(ヒドロキシメチル)－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－6－[(1H－イミダゾール－5－イル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

40

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－30－(2－カルボキシエチル)－50－ヒ

50

ドロキシ-6,42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6,42-ビス[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-6,42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-42-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-42-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-6,42-ビス(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,

50

4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-3
0-イル]プロパン酸;

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S,
4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 0-(アミノメチル)-3
3, 3 6-ジブチル-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-1 5-(カルボキシメ
チル)-3 9-{[1-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5
0-ヒドロキシ-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール
-4-イル)メチル]-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4,
3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4,
4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4,
3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコ
ンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S,
4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 0-(アミノメチル)-3
3-ブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]
-5 0-ヒドロキシ-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾ
ール-4-イル)メチル]-3 6, 3 9, 4 5-トリス[(1 H-インドール-3-イル)メチ
ル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2,
3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9,
2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S,
4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 0-(アミノメチル)-3
6-ブチル-1 5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]
-5 0-ヒドロキシ-2 1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾ
ール-4-イル)メチル]-3 3, 3 9, 4 5-トリス[(1 H-インドール-3-イル)メチ
ル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2,
3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9,
2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

30

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S,
4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-1
5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 9-{[1
-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5 0-ヒドロキシ-2
1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]
-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 0, 3 4, 3 7-ペンタメ
チル-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8, 4 1, 4 4, 4 7-テトラデ
カオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8, 3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3
, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘンペンタコンタン-3-イ
ル]プロパン酸;

40

3-[(3 S, 6 S, 9 S, 1 5 S, 1 8 S, 2 1 S, 2 7 R, 3 0 S, 3 3 S, 3 6 S, 3 9 S,
4 2 S, 4 5 S, 4 8 S, 5 0 R)-4 2-(2-アミノエチル)-3 3, 3 6-ジブチル-1
5-(カルバモイルメチル)-2 7-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-3 9-{[1
-(カルボキシメチル)-1 H-インドール-3-イル]メチル}-5 0-ヒドロキシ-2
1-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1 H-イミダゾール-5-イル)メチル]
-4 5-[(1 H-インドール-3-イル)メチル]-1 8, 1 9, 3 4, 3 7-テトラメチル
-3 0-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 1 4, 1 7, 2 0, 2 3, 2 9, 3 2, 3 5, 3 8,
4 1, 4 4, 4 7-テトラデカオキソ-2 5-チア-1, 4, 7, 1 3, 1 6, 1 9, 2 2, 2 8,
3 1, 3 4, 3 7, 4 0, 4 3, 4 6-テトラデカアザトリシクロ[4 6.3.0.0⁹,^{1 3}]ヘ
ンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

50

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15,30-ビス(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-39-[(1-ベンゾチオフェン-3-イル)メチル]-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-30-(2-メチルプロピル)-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6,30-ビス(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

50

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6,30-ビス(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

ル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－15－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－30－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

10

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

20

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

30

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

40

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0⁹,¹³]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

50

イル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－15－(カルバモイルメチル)－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－15,30－ビス(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－15－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－3－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－30－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－15－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インドール－3－イル]メチル}－50－ヒドロキシ－21－[(4－ヒドロキシフェニル)メチル]－45－[(1H－インドール－3－イル)メチル]－18,19,34,37－テトラメチル－30－(2－メチルプロピル)－2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47－テトラデカオキソ－25－チア－1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46－テトラデカアザトリシクロ[4.6.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン－3－イル]プロパン酸；

3－[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)－42－(2－アミノエチル)－6－(アミノメチル)－33,36－ジブチル－27－[(カルバモイルメチル)カルバモイル]－30－(2－カルボキシエチル)－15－(カルボキシメチル)－39－{[1－(カルボキシメチル)－1H－インド

10

20

30

40

50

ールー3-イル]メチル} - 50-ヒドロキシ-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-21-[(4-メトキシフェニル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39,45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(2-アミノエチル)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-15-(カルボキシメチル)-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

30

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-42-(4-アミノブチル)-33,36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-6-[(1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-2,5,8,14,17,20,23,29,32,35,38,41,44,47-テトラデカオキソ-25-チア-1,4,7,13,16,19,22,28,31,34,37,40,43,46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0^{9,13}]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

40

3-[(3S,6S,9S,15S,18S,21S,27R,30S,33S,36S,39S,42S,45S,48S,50R)-6-(アミノメチル)-33,36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18,19,34,37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル

50

)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-39-{[1-(カルボキシメチル)-1H-インドール-3-イル]メチル}-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-45-[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-3-(2-メチルプロピル)-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸;

10

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-3-イル]プロパン酸;

20

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-15-(カルバモイルメチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-50-ヒドロキシ-42-(ヒドロキシメチル)-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-30-イル]プロパン酸; および

30

3-[(3S, 6S, 9S, 15S, 18S, 21S, 27R, 30S, 33S, 36S, 39S, 42S, 45S, 48S, 50R)-6-(アミノメチル)-33, 36-ジブチル-3-(2-カルバモイルエチル)-27-[(カルバモイルメチル)カルバモイル]-30-(2-カルボキシエチル)-15-(カルボキシメチル)-50-ヒドロキシ-21-[(4-ヒドロキシフェニル)メチル]-39, 45-ビス[(1H-インドール-3-イル)メチル]-18, 19, 34, 37-テトラメチル-2, 5, 8, 14, 17, 20, 23, 29, 32, 35, 38, 41, 44, 47-テトラデカオキソ-25-チア-1, 4, 7, 13, 16, 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 46-テトラデカアザトリシクロ[46.3.0.0⁹, 1³]ヘンペンタコンタン-42-イル]プロパン酸;

40

から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか少なくとも1個の化合物を含む、免疫応答を増強、刺激および／または上昇させる薬剤。

【請求項5】

該薬剤の前、後または同時に別の薬剤を投与することを特徴とする、請求項4記載の薬剤。

【請求項6】

別の薬剤が、抗菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤および／または免疫応答修飾剤である

50

、請求項 5 記載の薬剤。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 個以上の化合物を含む、癌細胞の成長、増殖または転移を阻害する薬剤。

【請求項 8】

癌が黒色腫、腎細胞癌、扁平非小細胞性肺癌（NSCLC）、非扁平NSCLC、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、食道、消化管および乳房の癌ならびに造血器腫瘍から選択される、請求項 7 に記載の薬剤。

【請求項 9】

10

請求項 1 ～ 3 のいずれか少なくとも 1 個の化合物を含む、感染性疾患の治療剤。

【請求項 10】

感染性疾患がウイルスを原因とする、請求項 9 に記載の薬剤。

【請求項 11】

ウイルスが HIV、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、ヘルペスウイルスおよびインフルエンザから選択される、請求項 10 に記載の薬剤。

【請求項 12】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 個以上の化合物を含む、敗血症性ショックの治療剤。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 3 のいずれか少なくとも 1 個の化合物を含む、PD-L1 と PD-1 および 20
／または CD80 の相互作用の遮断剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PD-1 / PD-L1 および CD80 / PD-L1 タンパク質 / タンパク質相互作用を阻害し、それゆえに、癌および感染症を含む種々の疾患の改善に有用である、新規大環状ペプチドを提供する。

【背景技術】

【0002】

タンパク質プログラム細胞死 1 (PD-1) は、CD28、CTLA-4、ICOS および 30
BTLA も含む受容体の CD28 ファミリーの阻害性メンバーである。PD-1 は活性化 B 細胞、T 細胞および骨髄球性細胞上に発現される (Agata et al., supra; Okazaki et al., Curr. Opin. Immunol., 14:779-782 (2002); Bennett et al., J. Immunol., 170:711-718 (2003))。

【0003】

PD-1 タンパク質は、Ig 遺伝子スーパーファミリーの一部である 55 kDa I 型膜貫通型タンパク質である (Agata et al., Int. Immunol., 8:765-772 (1996))。PD-1 は、膜近位免疫受容体チロシン阻害モチーフ (ITIM) および膜遠位チロシンベーススイッチモチーフ (ITSM) (Thomas, M.L., J. Exp. Med., 181:1953-1956 (1995); Vivier, E. et al., Immunol. Today, 18:286-291 (1997)) を含む。PD-1 は、CTLA-4 40
と構造は類似するが、CD80 CD86 (B7-2) 結合に重要な MYPY モチーフを欠く。PD-1 に対する 2 個のリガンドである PD-L1 (B7-H1) および PD-L2 (b7-DC) が同定されている。PD-1 を発現する T 細胞の活性化は、PD-L1 または PD-L2 を発現する細胞との相互作用により下方制御されることが示されている (Freeman et al., J. Exp. Med., 192:1027-1034 (2000); Latchman et al., Nat. Immunol., 2:261-268 (2001); Carter et al., Eur. J. Immunol., 32:634-643 (2002))。PD-L1 および PD-L2 のいずれも、PD-1 に結合する B7 タンパク質ファミリーメンバーであるが、他の CD28 ファミリーメンバーとは結合しない。PD-L1 リガンドは多様なヒトの癌で豊富である (Dong et al., Nat. Med., 8:787-789 (2002))。PD-1 と PD-L1 の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球の減少、T 細胞受容体仲介増殖の減少および癌 50

細胞による免疫回避の減少をもたらす(Dong et al., J. Mol. Med., 81:281-287 (2003); Blank et al., Cancer Immunol. Immunother., 54:307-314 (2005); Konishi et al., Clin. Cancer Res., 10:5094-5100 (2004)). 免疫抑制は、PD-1とPD-L1の局所相互作用の阻害により逆転でき、PD-1とPD-L2の相互作用が同様に遮断されたとき、この効果は相加的である(Iwai et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99:12293-12297 (2002); Brown et al., J. Immunol., 170:1257-1266 (2003)).

【0004】

PD-L1はまたCD80と相互作用することが示されている(Butte, M.J. et al., Immunity, 27:111-122 (2007)). 発現する免疫細胞上でのPD-L1/CD80相互作用は、阻害的であることが示されている。この相互作用の阻止は、この阻害相互作用を抑止することが示されている(Paterson, A.M. et al., J. Immunol., 187:1097-1105 (2011); Yang, J. et al., J. Immunol., 187(3):1113-1119 (Aug 1 2011)).

【0005】

PD-1発現T細胞が、そのリガンドを発現する細胞と接触したとき、増殖、サイトカイン分泌および細胞毒性を含む抗原性刺激に対する応答における機能活性が減少する。PD-1/PD-L1またはPD-L2相互作用は、感染または腫瘍の回復期または自己耐容性の発達期の免疫応答を下方制御する(Keir, M.E. et al., Annu. Rev. Immunol., 26: Epub (2008)). 腫瘍疾患または慢性感染の間に起こるような慢性抗原刺激は、高レベルのPD-1を発現し、慢性抗原に対する活性に関して機能障害性のT細胞を生じる(Kim et al., Curr. Opin. Imm. (2010)にレビュー)。これは、“T細胞消耗”と呼ばれる。B細胞もPD-1/PD-L1リガンド抑制および“消耗”を示す。

【0006】

PD-L1に対する抗体を使用したPD-1/PD-L1ライゲーションの遮断は、多くの系におけるT細胞活性化を回復させ、増強させることが示されている。進行型癌を有する患者は、PD-L1に対するモノクローナル抗体での処置により利益を受ける(Brahmer et al., New Engl. J. Med. (2012)). 腫瘍および慢性感染の前臨床的動物モデルは、モノクローナル抗体によるPD-1/PD-L1経路の遮断が免疫応答を増強でき、腫瘍拒絶または感染の抑制にいたることが示されている。PD-1/PD-L1の遮断による抗腫瘍免疫治療は、多くの組織学的に異なる腫瘍に対する治療的免疫応答を増強できる(Dong, H. et al., “B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity”, J. Mol. Med., 81(5):281-287 (2003); Dong, H. et al., “Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion”, Nat. Med., 8(8):793-800 (2002)).

【0007】

PD-1/PD-L1相互作用の妨害は、慢性感染を有する系におけるT細胞活性を増強できる。PD-L1の遮断は、慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染マウスにおけるウイルスクリアランス改善および免疫回復をもたらす(Barber, D.L. et al., “Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection”, Nature, 439(7077):682-687 (2006)). HIV-1に感染したヒト化マウスは、ウイルス血症に対する保護の増強およびCD4+T細胞のウイルス枯渇を示す(Palmer et al., J. Immunol. (2013)). PD-L1に対するモノクローナル抗体によるPD-1/PD-L1の遮断は、HIV患者(Day, Nature (2006); Petrovas, J. Exp. Med. (2006); Trautman, Nature Med. (2006); D'Souza, J. Immunol. (2007); Zhang, Blood (2007); Kaufmann, Nature Imm. (2007); Kasu, J. Immunol. (2010); Porichis, Blood (2011)), HCV患者(Golden-Mason, J. Virol. (2007); Jeung, J. Leuk. Biol. (2007); Urbani, J. Hepatol. (2008); Nakamoto, PLoS Path. (2009); Nakamoto, Gastroenterology (2008))およびHBV患者(Boni, J. Virol. (2007); Fisicaro, Gastro. (2010); Fisicaro et al., Gastroenterology (2012); Boni et al., Gastro. (2012); Penna et al., J. Hep. (2012); Raziorrough, Hepatology (2009); Liang, World J. Gastro. (2010); Zhang, Gastro. (2008))からのT細胞に対するインビトロ抗原特異的機能性を回復できる。

【0008】

PD-L1 / CD80 相互作用の遮断は、免疫を刺激することが示されている (Yang, J. et al., J. Immunol., 187(3):1113-1119 (Aug 1 2011))。PD-L1 / CD80 相互作用の遮断により生じる免疫刺激は、さらなる PD-1 / PD-L1 または PD-1 / PD-L2 相互作用の遮断との組み合わせにより増強することが示されている。

【0009】

免疫細胞表現型の変更は、敗血症性ショックにおける重要な因子であるとの仮説がある (Hotchkiss et al., Nat. Rev. Immunol. (2013))。これらは、PD-1 および PD-L1 のレベル増加を含む (Guignat, et al., Crit. Care (2011))。PD-1 および PD-L1 レベルが上昇した敗血症性ショック患者からの細胞は、T細胞アポトーシスのレベル増加を示す。PD-L1 に対する抗体は免疫細胞アポトーシスのレベルを低減できる (Zhang et al., Crit. Care (2011))。さらに、PD-1 発現を欠くマウスは、野生型マウスよりも敗血症性ショック症状に対して抵抗性である (Yang, J. et al., J. Immunol., 187(3):1113-1119 (Aug 1 2011))。抗体を使用した PD-L1 の相互作用の遮断が、不適切な免疫応答を抑制できること、および疾患徴候を回復できることが研究により示されている。

10

【0010】

慢性抗原に対する増強した免疫学的応答に加えて、PD-1 / PD-L1 経路の遮断は、慢性感染の状況における治療的ワクチン接種を含むワクチン接種に対する応答の増強も示す (Ha, S.J. et al., "Enhancing therapeutic vaccination by blocking PD-1-mediated inhibitory signals during chronic infection", J. Exp. Med., 205(3):543-555 (2008); Finnefrock, A.C. et al., "PD-1 blockade in rhesus macaques: impact on chronic infection and prophylactic vaccination", J. Immunol., 182(2):980-987 (2009); Song, M.-Y. et al., "Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8 + t-cell responses by soluble PD-1", J. Immunother., 34(3):297-306 (2011))。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本明細書に記載する分子は、生化学的実験系および細胞実験系の両方で、PD-L1 と PD-1 の相互作用を遮断する能力を示す。これらの結果は、治療用ワクチンを含む、癌または慢性感染における免疫を増強するための治療的投与の可能性と一致する。

30

【0012】

本明細書に記載する大環状ペプチドは、PD-L1 と PD-1 とのおよび CD80 との相互作用を阻害できる。これらの化合物は、高度に効果的な PD-L1 への結合、PD-L1 と PD-1 または CD80 のいずれかとの相互作用の遮断を示し、強化された T細胞機能的活性の促進が可能であり、それゆえに、これらは、非経腸製剤、経口製剤、肺製剤、経鼻製剤、バツカル製剤および徐放製剤の候補となる。

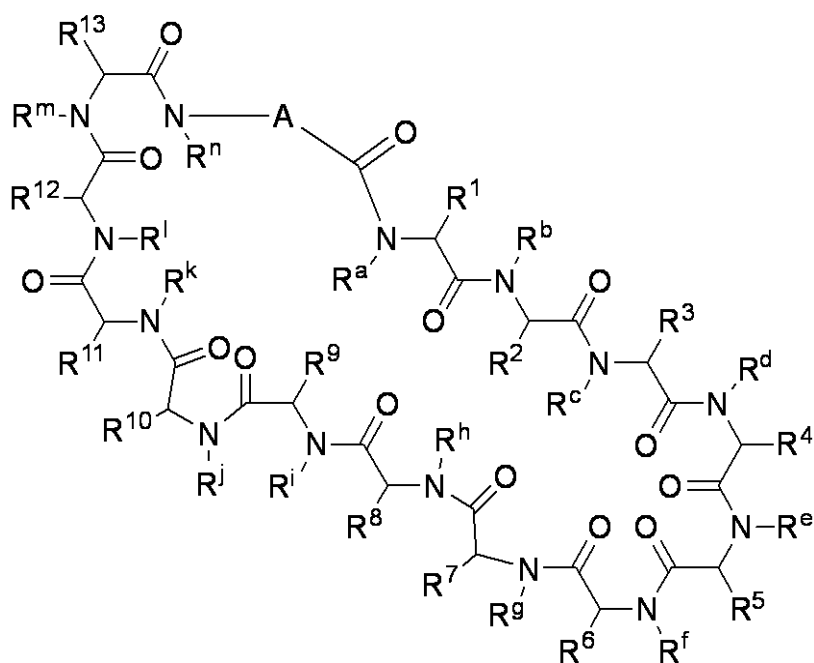
【課題を解決するための手段】

【0013】

一つの態様において、本発明は、式 (I)

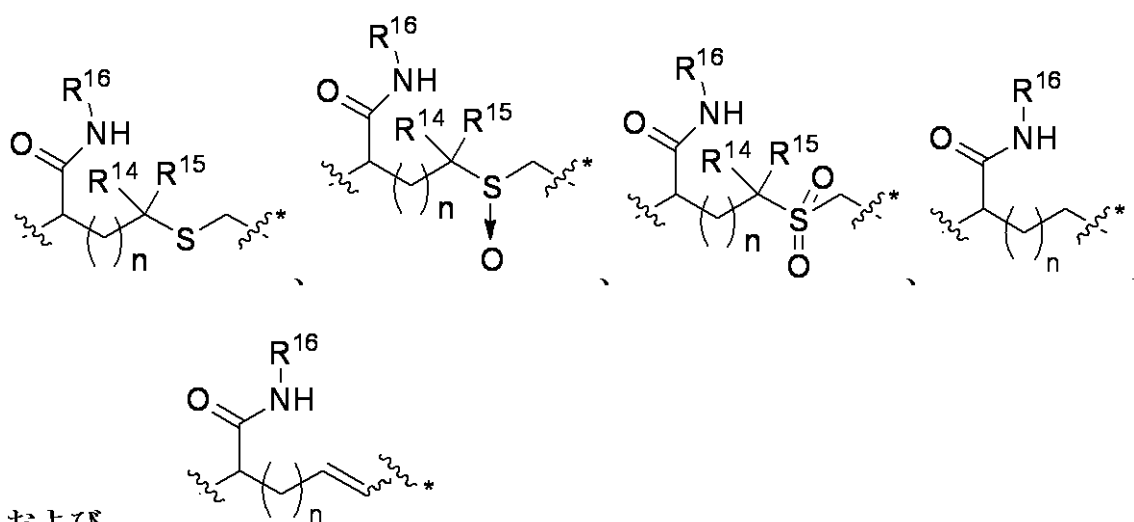
40

【化 1】



(I)

〔式中、
Aは、結合、
【化 2】



および

から選択され；

ここで、

【化 3】



は、カルボニル基への結合点を示し、

【化 4】



は、窒素原子への結合点を示し；

nは、0または1であり；

R^{14} および R^{15} は、独立して水素およびメチルから選択され；
 R^{16} は、水素、 $-\text{CHR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NHCHR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ および $-\text{CHR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NHCHR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ から選択され；ここで、 R^{17} は、水素および $-\text{CH}_2\text{OH}$ から選択され、 R^{18} は、水素およびメチルから選択され；

R^c 、 R^f 、 R^h 、 R^i 、 R^m および R^n は、水素であり；

R^a 、 R^e 、 R^j および R^k は各々独立して水素およびメチルから選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は、独立して天然アミノ酸側鎖および非天然アミノ酸側鎖から選択されるか、または下記のとおり対応する隣接 R 基と環を形成し；

R^e および R^k は、対応する隣接 R 基およびそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を各々形成でき；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてよく；

R^b は、メチルであるか、または R^b および R^2 は、それらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてよく；

R^d は、水素またはメチルであるか、または R^d と R^4 はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成でき；ここで、各環は、場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてよく；

R^g は、水素またはメチルであるか、または R^g と R^7 はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成でき；ここで、各環は、場合によりアミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、場合によりメトキシ基で置換されていてよいイソキノリニルオキシ、場合によりハロ基で置換されていてよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてよく；そしてピロリジン環およびピペリジン環は、場合によりシクロヘキシル基、フェニル基またはインドール基と縮合してよく；

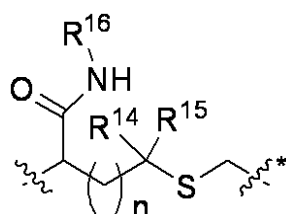
R^1 は、メチルであるか、または R^1 および R^{12} は、それらが結合している原子と一体となって、アゼチジンおよびピロリジンから選択される環を形成し、ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてよい]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

他の態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで A は

【化 5】

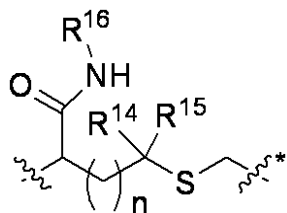


である。

【0015】

他の態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここでAは

【化6】



10

であり；

R^dは、メチルであるか、またはR^dとR⁴は、それらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される1または2個の基で置換されている；

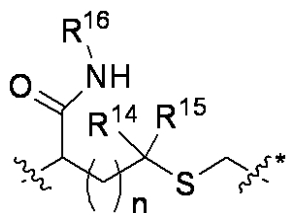
R^gはメチルであるか、またはR^gとR⁷はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで各環は場合によりアミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、場合によりメトキシ基で置換されていてよいイソキノリニルオキシ、場合によりハロ基で置換されていてよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよく；そしてピロリジン環およびピペリジン環は場合によりシクロヘキシル基、フェニル基またはインドール基と縮合していてよく；R^kはメチルであるか、またはR^kとR¹¹はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよい。

20

【0016】

他の態様において、本発明は式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここでAは

【化7】



であり；

R^dとR⁴は、それらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよく；

40

R^gとR⁷はそれらが結合している原子と一体となってピロリジン環を形成し、ここで、該環は場合によりアミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、場合によりメトキシ基で置換されていてよいイソキノリニルオキシ、場合によりハロ基で置換されていてよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよく；そしてピロリジン環およびピペリジン環は場合によりシクロヘキシル基、フェニル基またはインドール基と縮合していてよく；

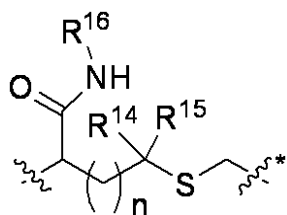
50

R^k はメチルである。

【0017】

他の態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここでAは

【化8】



10

であり；

R^d と R^4 は、それらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで各環は、場合により、アミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよく；

R^g と R^7 は、それらが結合している原子と一体となってピロリジン環を形成し、ここで、該環は場合によりアミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、場合によりメトキシ基で置換されていてよいイソキノリニルオキシ、場合によりハロ基で置換されていてよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよく；そしてピロリジン環およびピペリジン環は場合によりシクロヘキシル基、フェニル基またはインドール基と縮合されていてよく；

20

R^k はメチルであり；

R^8 は、アザインドリル $C_1 - C_3$ アルキル、ベンゾチアゾリル $C_1 - C_3$ アルキル、ベンゾチエニル $C_1 - C_3$ アルキル、ベンジルオキシ $C_1 - C_3$ アルキル、ジフェニルメチル、フラニル $C_1 - C_3$ アルキル、イミダゾリル $C_1 - C_3$ アルキル、ナフチル $C_1 - C_3$ アルキル、ピリジニル $C_1 - C_3$ アルキル、チアゾリル $C_1 - C_3$ アルキル、チエニル $C_1 - C_3$ アルキル；およびインドリル $C_1 - C_3$ アルキル(ここで、インドリル部分は場合により $C_1 - C_3$ アルキル、シアノ、ハロおよびヒドロキシから選択される1個の基で置換されていてよい)

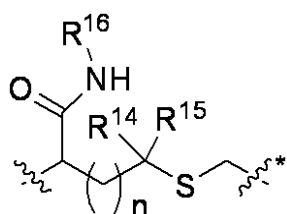
30

から選択される。

【0018】

他の態様において、本発明は式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここでAは

【化9】



40

であり；

R^d と R^4 は、それらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで各環は、場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される1または2個の基で置換されていてよく；

R^g と R^7 は、それらが結合している原子と一体となってピロリジン環を形成し、ここで該環は、アミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、場合によりメトキシ基で置換されて

50

いてよいイソキノリニルオキシ、場合によりハロ基で置換されていてよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される1または2個の基で場合により、置換されていてよく；そして前記ピロリジン環およびピペリジン環は、場合によりシクロヘキシル基、フェニル基またはインドール基と縮合していてよく；

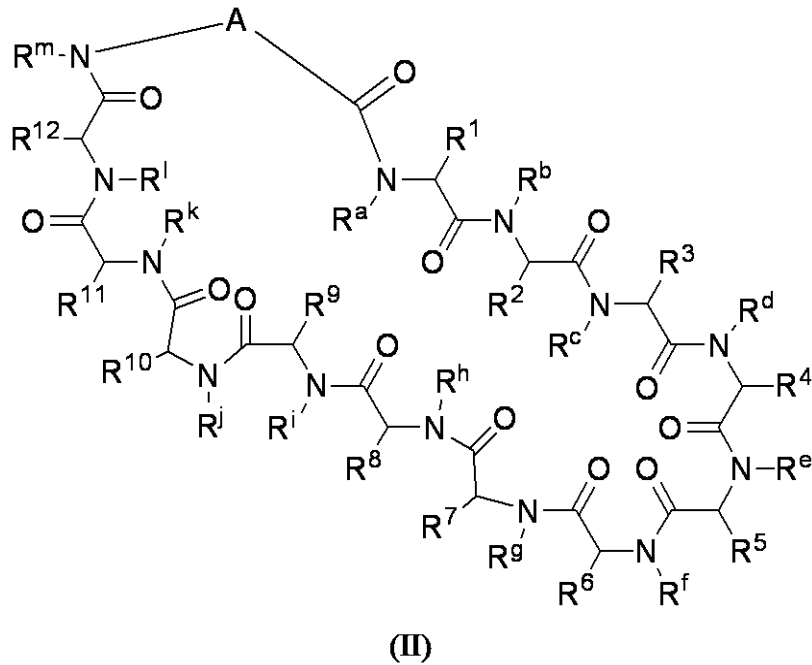
R^k はメチルであり；

R^8 は、場合により $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、ヒドロキシまたはシアノから選択される1個の基で置換されていてよい3-インドリル $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0019】

他の態様において、本発明は、式(I I)

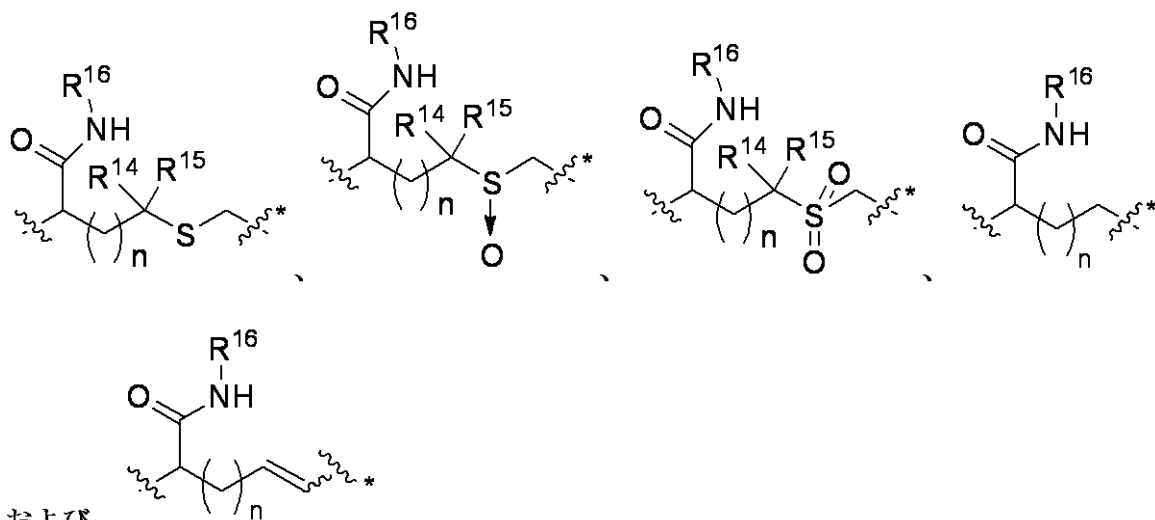
【化10】



〔式中、

Aは結合、

【化11】



および

から選択され；

ここで、

10

20

30

40

【化 1 2】



はカルボニル基への結合点を示し、

【化 1 3】



は窒素原子への結合点を示し；

n は 0 または 1 であり；

R^{14} および R^{15} は独立して水素およびメチルから選択され；

10

R^{16} は水素、 $-CHR^{17}C(O)NH_2$ 、 $-CHR^{17}C(O)NHCHR^{18}C(O)NH_2$ および $-CHR^{17}C(O)NHCHR^{18}C(O)NHCH_2C(O)NH_2$ から選択され；

ここで、 R^{17} は水素および $-CH_2OH$ から選択され、 R^{18} は水素およびメチルから選択され；

R^a 、 R^f 、 R^j 、 R^k 、 R^l および R^m は水素であり；

R^b および R^c はメチルであり；

R^g は水素およびメチルから選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、独立して天然アミノ酸側鎖および非天然アミノ酸側鎖から選択されるか、または下記のとおり対応する隣接 R 基と環を形成し；

20

R^d は水素およびメチルから選択されるか、または R^d と R^4 はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は、場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてよく；

R^e は水素およびメチルから選択されるか、または R^e と R^5 はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は、場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4

30

R^h は水素およびメチルから選択されるか、または R^h と R^8 はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4 個の基で置換されていてよく；

R^i は水素およびメチルから選択されるか、または R^i および R^9 は、それらが結合している原子と一体となってアゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環となり；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される 1～4

40

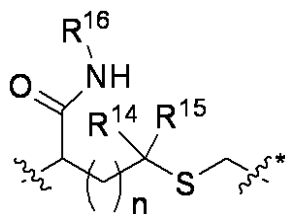
個の基で置換されていてよい。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0020】

他の態様において、本発明は式 (I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、A は

【化 1 4】

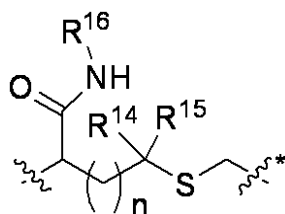


である。

【0021】

他の態様において、本発明は式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、Aは

【化 1 5】



であり；

R^dはメチルであるか、またはR^dとR⁴はそれらが結合している原子と一体となってアゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環となり；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で置換されてよく；

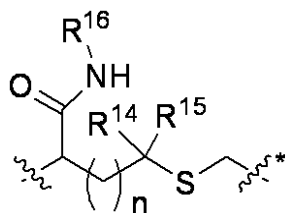
R^gはメチルであり；

Rⁱはメチルであるか、またはRⁱとR⁹はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で置換されてよい。

【0022】

他の態様において、本発明は式(I I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、Aは

【化 1 6】



であり；

R^dはメチルであるか、またはR^dとR⁴はそれらが結合している原子と一体となってアゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環となり；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で置換されてよく；

R^gはメチルであり；

Rⁱはメチルであるか、またはRⁱとR⁹はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、

10

20

30

40

50

ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で置換されていく；

R⁷は場合によりフルオロ基で置換されていてよいフェニルC₁－C₃アルキルである。

【0023】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における免疫応答を増強、刺激および／または上昇させる方法を提供し、該方法は、該対象に本明細書に記載する少なくとも1個の大環状ペプチドの治療有効量を投与することを特徴とする。他の態様において、本方法は、本明細書に記載する1個または複数個の大環状ペプチドの前に、後にまたは同時にさらなる薬剤を投与することを特徴とする。他の態様において、さらなる薬剤は抗菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤および／または免疫応答修飾剤である。

10

【0024】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における癌細胞の成長、増殖または転移を阻害する方法を提供し、該方法は、該対象に本明細書に記載する少なくとも1個の大環状ペプチドの治療有効量を投与することを特徴とする。他の態様において、癌は黒色腫、腎細胞癌、扁平上皮非小細胞性肺癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、食道、消化管および乳房の癌および造血器腫瘍から選択される。

【0025】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における感染性疾患の処置方法を提供し、該方法は、該対象に本明細書に記載する少なくとも1個の大環状ペプチドの治療有効量を投与することを特徴とする。他の態様において、感染性疾患は、ウイルスが原因である。他の態様において、ウイルスはHIV、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、ヘルペスウイルスおよびインフルエンザから選択される。

20

【0026】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における敗血症性ショックの処置方法を提供し、該方法は、該対象に本明細書に記載する1以上の大環状ペプチドの治療有効量を投与することを特徴とする。

【0027】

他の態様において、本発明は、対象におけるPD-L1とPD-1および／またはCD80の相互作用の遮断方法を提供し、該方法は、該対象に本明細書に記載する少なくとも1個の大環状ペプチドの治療有効量を投与することを特徴とする。

30

【0028】

式(I)および(II)の化合物において、R側鎖がメチルで置換された環の一部であるとき、該メチル基は、大環状親構造の一部である炭素を含む、環中の任意の置換可能な炭素原子上にあり得ると理解される。

【0029】

式(I)の化合物において、好ましいR¹側鎖はフェニルアラニン、チロシン、3-チエン-2-イル、4-メチルフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、3-メトキシフェニルアラニン、イソトリプトファン、3-メチルフェニルアラニン、1-ナフチルアラニン、3,4-ジフルオロフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、3,4-ジメトキシフェニルアラニン、3,4-ジクロロフェニルアラニン、4-ジフルオロメチルフェニルアラニン、2-メチルフェニルアラニン、2-ナフチルアラニン、トリプトファン、4-ピリジニル、4-ブromoフェニルアラニン、3-ピリジニル、4-トリフルオロメチルフェニルアラニン、4-カルボキシフェニルアラニン、4-メトキシフェニルアラニン、ビフェニルアラニンおよび3-クロロフェニルアラニンおよび2,4-ジアミノブタンである。

40

【0030】

式(I)の化合物において、R²が環の一部ではないとき、好ましいR²側鎖はアラニン、セリンおよびグリシンである。

【0031】

50

式(I)の化合物において、好ましいR³側鎖はアスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、セリン、オルニチン、リシン、ヒスチジン、スレオニン、ロイシン、アラニン、2,3-ジアミノプロパンおよび2,4-ジアミノブタンである。

【0032】

式(I)の化合物において、R⁴が環の一部ではないとき、好ましいR⁴側鎖はバリン、アラニン、イソロイシンおよびグリシンである。

【0033】

式(I)の化合物において、好ましいR⁵側鎖はヒスチジン、アスパラギン、2,3-ジアミノプロパン、セリン、グリシン、2,4-ジアミノブタン、スレオニン、アラニン、リシン、アスパラギン酸、アラニンおよび3-チアゾリルアラニンである。

10

【0034】

式(I)の化合物において、好ましいR⁶側鎖はロイシン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、セリン、リシン、3-シクロヘキサン、スレオニン、オルニチン、2,4-ジアミノブタン、アラニン、アルギニンおよびオルニチン(COCH₃)である。

【0035】

式(I)の化合物において、R⁷が環の一部ではないとき、好ましいR⁷側鎖はグリシン、2,4-ジアミノブタン、セリン、リシン、アルギニン、オルニチン、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミン、アラニンおよび2,4-ジアミノブタン(C(O)シクロブタン)である。

20

【0036】

式(I)の化合物において、好ましいR⁸側鎖はトリプトファンおよび1,2-ベンズイソチアゾリルアラニンである。

【0037】

式(I)の化合物において好ましいR⁹側鎖はセリン、ヒスチジン、リシン、オルニチン、2,4-ジブチルアミン、スレオニン、リシン、グリシン、グルタミン酸、バリン、2,3-ジアミノプロパン、アルギニン、アスパラギン酸およびチロシンである。

【0038】

式(I)の化合物において、好ましいR¹⁰側鎖はトリプトファン、ベンズイソチアゾリルアラニン、1-ナフチルアラニン、5-フルオロトリプトファン、メチオニン、7-メチルトリプトファン、5-クロロトリプトファンおよびN-メチルトリプトファンである。

30

【0039】

式(I)の化合物において、好ましいR¹¹側鎖はノルロイシン、ロイシン、アスパラギン、フェニルアラニン、メチオニン、エトキシメタン、アラニン、トリプトファン、イソロイシン、フェニルプロパン、グルタミン酸、ヘキサンおよびヘプタンである。

【0040】

式(I)の化合物において、R¹²が環の一部ではないとき、好ましいR¹²側鎖はノルロイシン、アラニン、エトキシメタン、メチオニン、セリン、フェニルアラニン、メトキシエタン、ロイシン、トリプトファン、イソロイシン、グルタミン酸、ヘキサン、ヘプタンおよびグリシンである。

40

【0041】

式(I)の化合物において、好ましいR¹³側鎖はアルギニン、オルニチン、アラニン、2,4-ジアミノブタン、2,3-ジアミノプロパン、ロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、リシン、スレオニン、シクロプロピルメタン、グリシン、バリン、イソロイシン、ヒスチジンおよび2-アミノブタンである。

【0042】

式(II)の化合物において、好ましいR¹側鎖はフェニルアラニン、3-メトキシフェニルアラニン、2-フルオロフェニルアラニン、3-フルオロフェニルアラニン、4-フルオロフェニルアラニン、3,4-ジフルオロフェニルアラニン、3,5-ジフルオロフェニルアラニン、3,4,5-トリフルオロフェニルアラニン、3-フルオロ,4-クロロフ

50

ェニルアラニン、3-クロロ、4-フルオロフェニルアラニン、3-クロロフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、3,4-ジクロロフェニルアラニン、3,5-ジクロロフェニルアラニン、3,5-ジクロロ、4-フルオロフェニルアラニン、3-クロロ、4,5-ジフルオロフェニルアラニン、4-ブロモフェニルアラニン、4-ニトロフェニルアラニン、3-トリフルオロメチルフェニルアラニン、4-トリフルオロメチルフェニルアラニンおよび3-ピリジルアラニンである。

【0043】

式(I I)の化合物において、好ましい R^2 側鎖はフェニルアラニン、アラニン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン、グルタミン酸、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-ベンゾチアゾリルアラニン、3-ピリジニルアラニンおよび4-ピリジニルアラニンである。

10

【0044】

式(I I)の化合物において、好ましい R^3 側鎖はノルロイシン、アラニン、チロシン、グルタミン酸、ロイシンおよびイソロイシンである。

【0045】

式(I I)の化合物において、 R^4 が環の一部ではないとき、好ましい R^4 側鎖はグリシンおよびアラニンである。

【0046】

式(I I)の化合物において、 R^5 が環の一部ではないとき、好ましい R^5 側鎖はアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リシン、アスパラギン、セリン、2,4-ジアミノブタン、2,3-ジアミノプロパンおよび2-アミノブタンである。

20

【0047】

式(I I)の化合物において、好ましい R^6 側鎖はバリン、ロイシン、イソロイシン、N-メチルスレオニンおよびシクロヘキシルメタンである。

【0048】

式(I I)の化合物において、好ましい R^7 側鎖はフェニルアラニンおよび3-フルオロフェニルアラニンである。

【0049】

式(I I)の化合物において、 R^8 が環の一部ではないとき、好ましい R^8 側鎖はチロシン、3-ヨードチロシン、ロイシン、アルギニン、グルタミン酸、グルタミン、ペンタフルオロフェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-アミノメチルフェニルアラニン、3,4-ジメトキシフェニルアラニン、トリプトファン、5-クロロトリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン、イソトリプトファン、リシン、オルニチンおよび2,3-ジアミノプロパンである。

30

【0050】

式(I I)の化合物において、好ましい R^{10} 側鎖はトリプトファン、5-クロロトリプトファン、7-アザトリプトファン、イソトリプトファン、3-ベンゾチアゾリルアラニンおよび1-ナフチルアラニンである。

【0051】

式(I I)の化合物において、好ましい R^{11} 側鎖はチロシン、4-フルオロフェニルアラニン、4-アミノメチルフェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニンおよび3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンである。

40

【0052】

式(I I)の化合物において、好ましい R^{12} 側鎖はロイシン、チロシン、アルギニン、リシン、オルニチン、グルタミン酸、フェニルアラニン、4-メチルフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、4-アミノメチルフェニルアラニン、ノルロイシン、シクロヘキシルアラニン、2,4-ジアミノブタンおよび2,3-ジアミノプロパンである。

【0053】

式(I I)の化合物において、 R^4 および R^9 が環の一部であるとき、好ましい立体化学はD異性体のものであり、 R^5 および R^8 が環の一部であるとき、好ましい立体化学はL

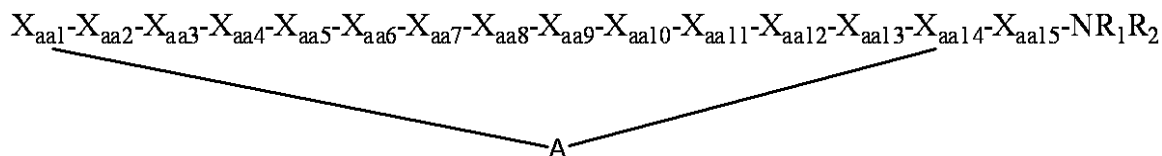
50

異性体のものである。

【0054】

本明細書に記載する主題の一つの態様は、式 I (a)

【化17】



〔式中、

Aは X_{aa1} と X_{aa14} の間の有機またはペプチド性リンカーであり、それにより大環状ペプチドを提供し；

X_{aa1} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa2} は天然型または非天然型アルキルまたはN-メチル化アルキルアミノ酸であり；

X_{aa3} は天然型または非天然型親水性またはアルキルまたは極性アミノ酸であり；

X_{aa4} は天然型または非天然型アミノ酸、アルキルアミノ酸またはN-メチル化アルキルアミノ酸であり；

X_{aa5} は天然型または非天然型ヘテロ芳香族アミノ酸または正荷電アミノ酸またはアルキルアミノ酸であり；

X_{aa6} は天然型または非天然型親水性または疎水性または正または負荷電アミノ酸であり；

X_{aa7} は天然型または非天然型N-メチル化または非N-メチル化親水性または疎水性または正または負荷電アミノ酸であり；

X_{aa8} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa9} は天然型または非天然型親水性または疎水性または正または負荷電アミノ酸であり；

X_{aa10} は天然型または非天然型芳香族もしくはヘテロ芳香族またはアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルまたはアルキルもしくはヘテロアルキルアミノ酸であり；

X_{aa11} は天然型または非天然型N-メチル化または非N-メチル化アルキルまたはヘテロアルキルまたは芳香族またはヘテロ芳香族アミノ酸であり；

X_{aa12} は天然型または非天然型N-メチル化または非N-メチル化アルキルまたはヘテロアルキルまたは芳香族またはヘテロ芳香族アミノ酸であり；

X_{aa13} は天然型または非天然型親水性または疎水性または正または負荷電アミノ酸であり；

X_{aa14} はリンカーAの一端と反応して環状ペプチドを生じるために適当に活性化できる官能基を有する天然型または非天然型アミノ酸であり；

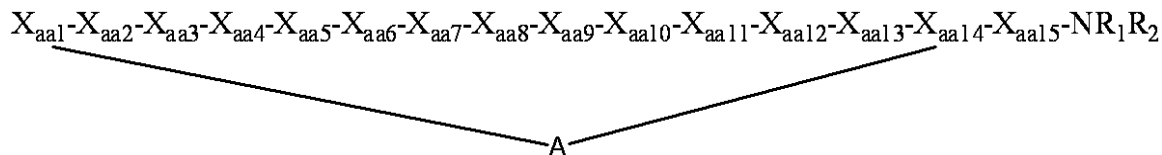
X_{aa15} は天然型または非天然型アミノ酸またはタグに後続してスペーサーまたは可溶化もしくはPK増強配列が続くスペーサーである〕

の配列を有するポリペプチドに関する。

【0055】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式 I (b)

【化18】



〔式中、

Aは共有結合性チオエーテル結合を形成するために残基 $X_{a a 1 4}$ 上に存在するスルフィドリル基と反応できるマイケルアクセプターまたはクロロアセチル基もしくはブロモアセチル基のような求電子部分であり、それにより大環状ペプチドを生じ；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく；

ここで、Aは所望により存在してよく；そしてAが存在するならば、 $X_{a a 1 4}$ の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できる遊離アミンを有するGlyまたは他のスペーサーであってよく、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドにN末端を提供し；そしてAが存在しないならば、 $X_{a a 1}$ 残基のN末端アミノ基を、 $X_{a a 1 4}$ の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介するペプチドの環化に使用でき、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドにN末端を提供し；

そしてAが存在するならば、 $X_{a a 1 5}$ のC末端 α -カルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できるGlyまたは遊離アミンを有する他のスペーサーであってよく、それによりヘッドトゥーテール環状ペプチドを提供し；そしてAが存在しないならば、 $X_{a a 1}$ アミノ酸のN末端アミノ基を $X_{a a 1 5}$ のC末端 α -カルボキシル基とのアミド結合形成を介するペプチドの環化に使用でき、それによりヘッドトゥーテール環状ペプチドを提供し；

$X_{a a 1}$ はL-Phe、L-Ala、L-Trp、L-Tyr、L-Phe(4-OMe)、L-Phe(4-F)、L-Phe(4-Cl)、L-Phe(4-Br)、L-Phe(4-Me)、L-Phe(4-CF₃)、L-Phe(4-t-Bu)、L-Phe(ペンターF)、L-1-Nal、L-2-Nal、L-Bip、L-^mPhe、L-Tic、L-3-Pya、L-4-Pya、L-Tza、L-3-Thaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

$X_{a a 2}$ はL-Ala、L-^mAla、^mGly、L-^mValからなる群から選択される天然型または非天然型アミノ酸であり；

$X_{a a 3}$ はGly、L-AsnおよびL-Alaからなる群から選択され；

$X_{a a 4}$ はL-Pro、L-Ala、L- α -Me-Pro、L-Pro(4R-OH)、L-Pro(4R-OBzl)、L-Pro(4R-NH₂)、L-Pro(3R-Ph)、L-Pro(4S-Ph)、L-Pro(5R-Ph)、L-Azt、L-Pip、L-Oic、L-2,3-メタノ-Pro、L-3,4-メタノ-Pro、L-Val、L-Leu、L-Ile、L-^mAla、L-^mVal、L-^mLeu、L-Tzaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

$X_{a a 5}$ はL-His、L-Ala、L-Tza、L-Arg、L-Lys、L-Orn、L-DabおよびL-Dapからなる群から選択される天然型または非天然型アミノ酸であり；

$X_{a a 6}$ はL-Leu、L-Ala、L-Arg、L-His、L-GluおよびL-Aspを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

$X_{a a 7}$ は^mGly、Gly、L-^mAla、D-^mAla、L-Pro、L-Ser、L-^mSer、L-Dab、L-ArgおよびL-Hisを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

$X_{a a 8}$ はL-Trp、L-Phe、L-Tyr、L-His、L-Phe(ペンターF)、L-Tza、L-Bzt、L-1-Nal、L-2-Nal、L-2-Pya、L-3-Pya、L-4-Pyaであり；

$X_{a a 9}$ はL-Ser、L-Ala、L-ArgおよびD-Asnを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

$X_{a a 1 0}$ はL-Trp、L-Ala、L-Met、L-Nle、L-LeuおよびL-Ile、L-Phe、L-Tyr、L-His、L-Phe(ペンターF)、L-Tza、L-Bzt、L-1-Nal、L-2-Nal、L-2-Pya、L-3-Pya、L-4-Pyaからなる群から選択される天然型または非天然型アミノ酸であり；

10

20

30

40

50

X_{aa11} は $L\text{-}^m\text{Nle}$ 、 $L\text{-Nle}$ 、 $L\text{-}^m\text{Ala}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Phe}$ 、 $L\text{-}^m\text{Phe}$ および $L\text{-}^m\text{Leu}$ 、 $L\text{-Ser}$ 、 $D\text{-Nle}$ および $L\text{-Pro}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa12} は $L\text{-}^m\text{Nle}$ 、 $L\text{-Nle}$ 、 $L\text{-}^m\text{Ala}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Phe}$ 、 $L\text{-}^m\text{Phe}$ 、 $L\text{-}^m\text{Leu}$ および $L\text{-Pro}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa13} は $L\text{-Arg}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Leu}$ 、 $L\text{-Lys}$ 、 $L\text{-Asp}$ 、 $L\text{-Glu}$ 、 $L\text{-His}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa14} は $L\text{-Cys}$ 、 $D\text{-Cys}$ 、 Asp 、 Glu 、 Gly 、 $L\text{-ホモ-Cys}$ 、 $D\text{-ホモ-Cys}$ 、 $L\text{-Pen}$ 、 $D\text{-Pen}$ 、 $L\text{-}^m\text{Cys}$ および $D\text{-}^m\text{Cys}$ からなる群から選択され；

X_{aa15} は Gly または少なくとも 2 個のエチレングリコール単位を含む PEG スペーサーに後続して Gly またはビオチンのようなタグが続く少なくとも 2 個のエチレングリコール単位を含む PEG スペーサーが続く Gly または PK 増強配列が続くスペーサーが続く Gly であり；

ここで X_{aa15} は場合により存在してよく、ここで、該アミノ酸の C 末端カルボニル炭素はヒドロキシル基に結合してカルボン酸を形成するか窒素に結合してカルボキサミド (NH_2)、アルキルカルボキサミド (NHR_1) またはジアルキルカルボキサミド (NR_1R_2) を形成し；

ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基であり；

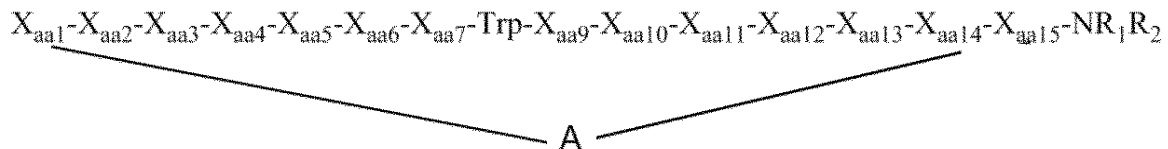
ここで、 X_{aa15} が存在しないならば、 X_{aa14} の C 末端カルボニル炭素が窒素に結合してカルボキサミド (NH_2)、アルキルカルボキサミド (NHR_1) またはジアルキルカルボキサミド (NR_1R_2) を形成し；

ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基である] の配列を有するポリペプチドに関する。

【0056】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式 I (c)

【化 19】



[式中、

A は共有結合性チオエーテル結合を形成し、それにより大環状ペプチドを生じるために残基 X_{aa14} 上に存在するスルフヒドリル基と反応できるマイケルアクセプターまたはクロアセチル基もしくはプロモアセチル基のような求電子部分であり；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく；

ここで、A は所望により存在してよく；そして A が存在するならば、 X_{aa14} の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できる遊離アミンを有する Gly または他のスペーサーであってよく、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドに N 末端を提供し；そして A が存在しないならば、 X_{aa1} 残基の N 末端アミノ基を、 X_{aa14} の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介するペプチドの環化に使用でき、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドに N 末端を提供し；

そして A が存在するならば、 X_{aa15} の C 末端 α -カルボキシル基とのアミド結合形成を介するペプチドの環化に使用できる遊離アミンを有する Gly または他のスペーサーであってよく、それによりヘッドトゥーテール環状ペプチドを提供し；そして A が存在しないならば、 X_{aa1} アミノ酸の N 末端アミノ基を X_{aa15} の C 末端 α -カルボキシル基とのアミド結合形成を介するペプチドの環化に使用でき、それによりヘッドトゥーテール環状ペプチドを提供し；

10

20

30

40

50

X_{aa1} は $L\text{-Phe}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Trp}$ 、 $L\text{-Tyr}$ 、 $L\text{-Phe}(4\text{-OMe})$ 、 $L\text{-Phe}(4\text{-F})$ 、 $L\text{-Phe}(4\text{-Cl})$ 、 $L\text{-Phe}(4\text{-Br})$ 、 $L\text{-Phe}(4\text{-Me})$ 、 $L\text{-Phe}(4\text{-CF}_3)$ 、 $L\text{-Phe}(4\text{-t-Bu})$ 、 $L\text{-Phe}(\text{ペンターF})$ 、 $L\text{-1-Nal}$ 、 $L\text{-2-Nal}$ 、 $L\text{-Bip}$ 、 $L\text{-}^m\text{Phe}$ 、 $L\text{-Tic}$ 、 $L\text{-3-Pya}$ 、 $L\text{-4-Pya}$ 、 $L\text{-Tza}$ 、 $L\text{-3-Tha}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa2} は $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-}^m\text{Ala}$ 、 ^mGly 、 $L\text{-}^m\text{Val}$ からなる群から選択される天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa3} は Gly 、 $L\text{-Asn}$ および $L\text{-Ala}$ からなる群から選択され；

X_{aa4} は $L\text{-Pro}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-}\alpha\text{-Me-Pro}$ 、 $L\text{-Pro}(4R\text{-OH})$ 、 $L\text{-Pro}(4R\text{-NH}_2)$ 、 $L\text{-Pro}(4S\text{-Ph})$ 、 $L\text{-Azt}$ 、 $L\text{-Pip}$ および $L\text{-Oic}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa5} は $L\text{-His}$ および $L\text{-Ala}$ からなる群から選択される天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa6} は $L\text{-Leu}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Arg}$ および $L\text{-Asp}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa7} は ^mGly 、 Gly 、 $L\text{-}^m\text{Ala}$ 、 $D\text{-}^m\text{Ala}$ 、 $L\text{-Pro}$ 、 $L\text{-Ser}$ 、 $L\text{-}^m\text{Ser}$ 、 $L\text{-Dab}$ 、 $L\text{-Arg}$ および $L\text{-His}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa9} は $L\text{-Ser}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Arg}$ および $D\text{-Asn}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa10} は $L\text{-Trp}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Met}$ 、 $L\text{-Leu}$ および $L\text{-Ile}$ からなる群から選択される天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa11} は $L\text{-}^m\text{Nle}$ 、 $L\text{-Nle}$ 、 $L\text{-}^m\text{Ala}$ 、 $L\text{-Ala}$ 、 $L\text{-Phe}$ 、 $L\text{-}^m\text{Phe}$ および $L\text{-}^m\text{Leu}$ 、 $L\text{-Ser}$ および $D\text{-Nle}$ であり；

X_{aa12} は $L\text{-}^m\text{Nle}$ 、 $L\text{-Nle}$ 、 $L\text{-}^m\text{Ala}$ および $L\text{-Ala}$ ；を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa13} は $L\text{-Arg}$ 、 $L\text{-Ala}$ および $L\text{-Leu}$ を含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa14} は $L\text{-Cys}$ 、 $D\text{-Cys}$ 、 Asp 、 Glu および Gly からなる群から選択され；

X_{aa15} は、 Gly 、少なくとも 2 個のエチレングリコール単位を含む PEG スペーサーが続く Gly またはビオチンのようなタグが続く少なくとも 2 個のエチレングリコール単位を含む PEG スペーサーが続く Gly であり；

ここで X_{aa15} は場合により存在してよく、ここで、該アミノ酸の C 末端カルボニル炭素が窒素に結合してカルボキサミド (NH_2)、アルキルカルボキサミド (NHR_1) またはジアルキルカルボキサミド (NR_1R_2) を形成し；

ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基であり；

ここで、 X_{aa15} が存在しないならば、 X_{aa14} の C 末端カルボニル炭素が窒素に結合してカルボキサミド (NH_2)、アルキルカルボキサミド (NHR_1) またはジアルキルカルボキサミド (NR_1R_2) を形成し；

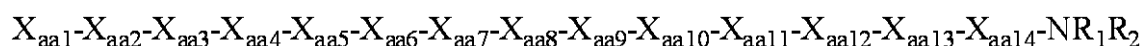
ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基である]

の配列を有するポリペプチドに関する。

【0057】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式 II (a)

【化 20】



A

〔式中、

Aは X_{aa1} と X_{aa13} の間の有機またはペプチド性リンカーであり、それにより大環状ペプチドを提供し；

X_{aa1} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa2} は天然型または非天然型アルキルまたは芳香族N-メチル化アミノ酸であり；

X_{aa3} は天然型または非天然型疎水性N-メチル化アミノ酸であり；

X_{aa4} は天然型または非天然型疎水性N-メチル化アミノ酸であり；

X_{aa5} は天然型または非天然型アルキルアミノ酸または正または負荷電アミノ酸であり；

10

X_{aa6} は天然型または非天然型疎水性アミノ酸であり；

X_{aa7} は天然型または非天然型N-メチル化または非N-メチル化芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa8} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸またはアルキルアミノ酸であり；

X_{aa9} は天然型または非天然型N-メチル化または非N-メチル化芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa10} は天然型または非天然型芳香族もしくはヘテロ芳香族またはアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルまたはアルキルもしくはヘテロアルキルアミノ酸であり；

20

X_{aa11} は天然型または非天然型芳香族もしくはヘテロ芳香族またはアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルまたはアルキルもしくはヘテロアルキルアミノ酸であり；

X_{aa12} は天然型または非天然型芳香族もしくはヘテロ芳香族またはアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルまたはアルキルもしくはヘテロアルキルアミノ酸であり；

X_{aa13} はリンカーAの一端と反応して環状ペプチドを生じるために適当に活性化できる官能基を有する天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa14} は天然型または非天然型アミノ酸またはスペーサーまたはタグが続くスペーサーまたは可溶化もしくはPK増強配列が続くスペーサーである〕

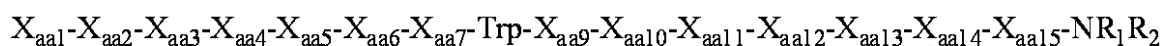
30

の配列を有するポリペプチドに関する。

【0058】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式II(b)

【化21】



A

〔式中、

Aは共有結合性チオエーテル結合を形成するために残基 X_{aa13} 上に存在するスルフヒドリル基と反応できるマイケルアクセプターまたはクロロアセチル基もしくはブロモアセチル基のような求電子部分であり、それにより大環状ペプチドを生じ；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく；

40

ここで、Aは所望により存在してよく；そしてAが存在するならば、 X_{aa13} の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できる遊離アミノ末端を有するGlyまたは他のスペーサーであってよく、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドにN末端を提供し；そしてAが存在しないならば、 X_{aa1} 残基のN末端アミノ基は X_{aa13} の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介するペプチドの環化に使用でき、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドにN末端を提供し；

50

そしてAが存在するならば、 X_{aa14} のC末端 α -カルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できる遊離アミノ末端を有するGlyまたは他のスペーサーであってよく、それによりヘッドトゥータール環状ペプチドを提供し；そしてAが存在しないならば、 X_{aa1} アミノ酸のN末端アミノ基は X_{aa14} のC末端 α -カルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用でき、それによりヘッドトゥータール環状ペプチドを提供し；

X_{aa1} はPheおよびAlaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa2} は ^{m} Pheおよび ^{m} Alaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa3} は ^{m} Nleおよび ^{m} Alaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa4} は ^{m} Gly、Glyおよび ^{m} Alaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

10

X_{aa5} はAspおよびAlaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa6} はVal(好ましい)およびAlaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa7} は ^{m} PheおよびPheを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa8} はTyrおよびAlaからなる群から選択される天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa9} は ^{m} Gly、 ^{m} AlaおよびGlyを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa11} はTyrおよびAlaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa12} はLeuおよびAlaを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

20

X_{aa13} はL-Cys、D-Cys、Asp、GluおよびGlyを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa14} はGlyまたは少なくとも2個のエチレングリコール単位を含むPEGスペーサーが続くGlyまたはビオチンのようなタグが続く少なくとも2個のエチレングリコール単位を含むPEGスペーサーが続くGlyであり、

ここで X_{aa14} は場合により存在してよく、ここで、該アミノ酸のC末端カルボニル炭素が窒素に結合してカルボキサミド(NH_2)、アルキルカルボキサミド(NHR_1)またはジアルキルカルボキサミド(NR_1R_2)を形成し；

ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基であり；

ここで、 X_{aa14} が存在しないならば、 X_{aa13} のC末端カルボニル炭素が窒素に結合してカルボキサミド(NH_2)、アルキルカルボキサミド(NHR_1)またはジアルキルカルボキサミド(NR_1R_2)を形成し；

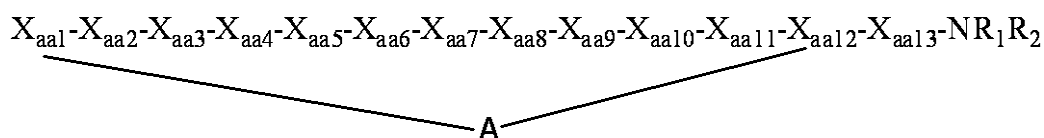
30

ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基である]の配列を有するポリペプチドに関する。

【0059】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式III(a)

【化22】



40

〔式中、

Aは X_{aa1} と X_{aa12} の間の有機またはペプチド性リンカーであり、それにより大環状ペプチドを提供し；

X_{aa1} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa2} は天然型または非天然型アルキルまたは芳香族または荷電アミノ酸であり；

X_{aa3} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

50

X_{aa4} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa5} は天然型または非天然型アルキルもしくはヘテロアルキルまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族またはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa6} は天然型または非天然型ヘテロ芳香族または正荷電アミノ酸であり；

X_{aa7} は天然型または非天然型極性または荷電アミノ酸であり；

X_{aa8} は天然型または非天然型正荷電アミノ酸であり；

X_{aa9} は天然型または非天然型アルキルもしくはヘテロアルキルまたは芳香族もしくはヘテロ芳香族またはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；

X_{aa10} は天然型または非天然型芳香族もしくはヘテロ芳香族またはアリールアルキルもしくはヘテロアリールアルキルまたはアルキルもしくはヘテロアルキルアミノ酸であり；

10

X_{aa11} は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルまたはヘテロアルキルまたは正荷電アミノ酸であり；

X_{aa12} はリンカー A の一端と反応して環状ペプチドを生じるために適当に活性化できる官能基を有する天然型または非天然型アミノ酸であり；

X_{aa13} は天然型または非天然型アミノ酸またはスペーサーまたはタグが続くスペーサーまたは可溶化もしくは P K 増強配列が続くスペーサーである]

の配列を有するポリペプチドに関する。

【0060】

20

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式 I I I (b)

【化23】

$X_{aa1}-X_{aa2}-X_{aa3}-X_{aa4}-X_{aa5}-X_{aa6}-\text{Asp}-X_{aa8}-X_{aa9}-\text{Phe}-X_{aa11}-\text{Cys}-X_{aa13}-\text{NR}_1\text{R}_2$

A

〔式中、

A は共有結合性チオエーテル結合を形成するために Cys^{12} のスルフヒドリル基と反応できるマイケルアクセプターまたはクロロアセチル基もしくはブロモアセチル基のような求電子部分であり、それにより大環状ペプチドを生じ；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく；

30

X_{aa1} は Phe および D-Phe から選択され；

X_{aa2} は Leu 、 Arg および Phe から選択され；

X_{aa3} は Ile 、 Leu および Phe から選択され；

X_{aa4} は Val 、 Tyr および Phe から選択され；

X_{aa5} は Ile および Val から選択され；

X_{aa6} は Arg および His から選択され；

X_{aa8} は Arg から選択され；

X_{aa9} は Val 、 Leu 、 Tyr および Phe から選択され；

40

X_{aa11} は Arg および Tyr から選択され；

X_{aa13} は Gly または少なくとも 2 個のエチレングリコール単位を含む PEG スペーサーが続く Gly であり、

ここで X_{aa13} は場合により存在してよく、ここで、該アミノ酸の C 末端カルボニル炭素が窒素に結合してカルボキサミド (NH_2)、アルキルカルボキサミド (NHR_1) またはジアルキルカルボキサミド (NR_1R_2) を形成し；

ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基であり；

ここで、 X_{aa13} が存在しないならば、 Cys^{12} の C 末端カルボニル炭素が窒素に結合してカルボキサミド (NH_2)、アルキルカルボキサミド (NHR_1) またはジアルキルカルボキサミド (NR_1R_2) を形成し；

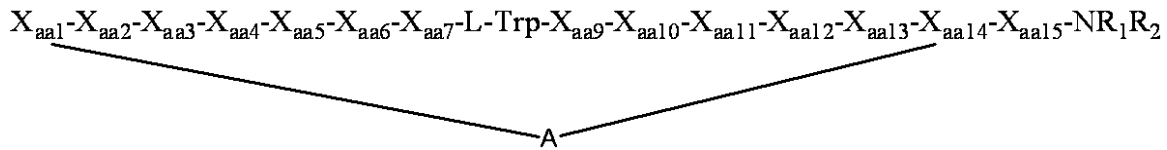
50

ここで、 R_1 および R_2 の各々はアルキル基またはアリールアルキル基である] の配列を有するポリペプチドに関する。

【0061】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式 I (d)

【化24】



〔式中、

A は共有結合性チオエーテル結合を形成するために残基 X_{aa14} 上に存在するスルフィドリル基と反応できる N 末端 X_{aa1} 残基の α -アミンに結合するクロロアセチル基であり、それにより大環状ペプチドを提供し；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく、そして

X_{aa1} は L-Phe、L-Trp、L-Tyr、L-Phe(4-OMe)、L-Phe(4-F)、L-Phe(4-Cl)、L-Phe(4-Br)、L-Phe(4-Me)、L-Phe(4-CF₃)、L-1-Nal、L-2-Nal、L-Bip、L-3-Pya、L-4-Pya、L-3-Tha からなる群から選択され；

X_{aa2} は L-Ala、L-^mAla、^mGly からなる群から選択され；

X_{aa3} は L-Ala および L-Asn からなる群から選択され；

X_{aa4} は L-Pro、L-Ala、L- α -Me-Pro、L-Pro(4-OH)、L-Pro(4-NH₂)、L-Pro(4S-Ph)、L-Azt、L-Pip および L-Oic からなる群から選択され；

X_{aa5} は L-Ala、L-His および L-Leu からなる群から選択され；

X_{aa6} は L-Ala、L-Arg、L-Asp、L-His および L-Leu からなる群から選択され；

X_{aa7} は ^mGly、Gly、L-^mAla、D-^mAla、L-Pro、L-Ser、L-^mSer、L-Dab、L-Arg および L-His からなる群から選択され；

X_{aa9} は L-Ala、L-Arg および L-Ser からなる群から選択され；

X_{aa10} は L-Trp、L-Met および L-Bzt からなる群から選択され；

X_{aa11} は L-Nle、L-^mNle、L-^mAla、L-Phe、L-^mPhe および L-^mLeu および L-^mSer からなる群から選択され；

X_{aa12} は L-^mNle および L-^mAla からなる群から選択され；

X_{aa13} は L-Ala、L-Arg および L-Leu からなる群から選択され；

X_{aa14} は L-Cys および D-Cys からなる群から選択され；

X_{aa15} は Gly または 12 個のエチレングリコール単位からなる PEG スペーサーが続く Gly であり；

ここで X_{aa15} は場合により存在してよく、ここで、該アミノ酸の C 末端カルボニル炭素は窒素に結合してカルボキサミド(CONH₂)を形成し；

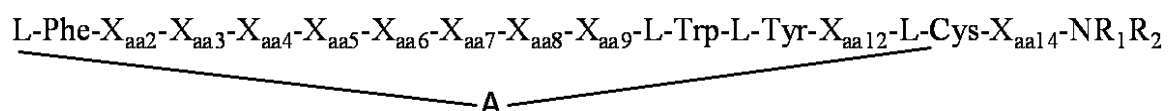
ここで、 X_{aa15} が存在しないならば、 X_{aa14} の C 末端カルボニル炭素は窒素に結合してカルボキサミド(CONH₂)を形成する]

の配列を有するポリペプチドに関する。

【0062】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式 II (c)

【化25】



〔式中、

10

20

30

40

50

Aは共有結合性チオエーテル結合を形成するためにCys¹³残基上に存在するスルフィドリル基と反応できるN末端X_{aa1}残基のα-アミンに結合するクロロアセチル基であり、それにより大環状ペプチドを提供し；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく、そして

X_{aa2}はL-AlaおよびL-Pheからなる群から選択され；

X_{aa3}はL-AlaおよびL-Nleからなる群から選択され；

X_{aa4}はGly、^mGlyおよびL-Alaからなる群から選択され；

X_{aa5}はL-AlaおよびL-Aspからなる群から選択され；

X_{aa6}はL-AlaおよびL-Valからなる群から選択され；

X_{aa7}はL-PheおよびL-Pheからなる群から選択され；

X_{aa8}はL-AlaおよびL-Tyrからなる群から選択され；

X_{aa9}はGly、^mGlyおよびL-Alaからなる群から選択され；

X_{aa12}はL-LeuおよびL-Alaからなる群から選択され；

X_{aa14}はGlyまたは12個のエチレングリコール単位からなるPEGスペーサーが続くGlyであり、

ここでX_{aa14}またはPEGスペーサーが続くX_{aa14}のC末端カルボニル炭素は窒素に結合してカルボキサミド(CONH₂)を形成する]

の配列を有するポリペプチドに関する。

【0063】

他の態様において、本明細書に記載する主題の一つの態様は、式III(c)

【化26】

L-Phe-X_{aa2}-X_{aa3}-X_{aa4}-X_{aa5}-L-Arg-L-Asp-L-Arg-X_{aa9}-Phe-L-Arg-L-Cys-Gly-NH₂

A

〔式中、

Aは共有結合性チオエーテル結合を形成するためにL-Cys¹²残基上に存在するスルフィドリル基と反応できるN末端L-Phe残基のα-アミンに結合するクロロアセチル基であり、それにより大環状ペプチドを提供し；

そして

X_{aa2}はL-Leu、L-ArgおよびL-Pheから選択され；

X_{aa3}はL-IleおよびL-Pheから選択され；

X_{aa4}はL-Phe、L-TyrおよびL-Valから選択され；

X_{aa5}はL-IleおよびL-Valから選択され；

X_{aa9}はL-Leu、L-Phe、L-TyrおよびL-Valから選択され；

ここでGly¹³のC末端カルボニル炭素は窒素に結合してカルボキサミド(CONH₂)を形成する]

の配列を有するポリペプチドに関する。

【0064】

本発明は式Iにおいて提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0065】

本発明は式I(a)に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0066】

本発明は式I(b)に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0067】

本発明は式I(c)に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0068】

本発明は式I(d)に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0069】

本発明は式IIに提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0070】

本発明は式 I I (a) に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0071】

本発明は式 I I (b) に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0072】

本発明は式 I I (c) に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0073】

本発明は式 I I I に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0074】

本発明は式 I I I (a) に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

10

【0075】

本発明は式 I I I (b) に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0076】

本発明は式 I I I (c) に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0077】

本発明は式 I V に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0078】

本発明は式 V に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0079】

本発明は式 V I に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

20

【0080】

本発明は式 V I I に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【0081】

本発明は、化合物番号 1、2、3、4、71 および 99 からなる群から選択される配列を含む、大環状ペプチドにも関する。

【0082】

本発明は本明細書に記載するものから選択される配列を含む、大環状ペプチドにも関する。

【0083】

本発明は、過増殖性障害および／またはウイルス障害の回復および／または処置のための本発明の大環状ペプチドの使用方法にも関する。

30

【0084】

本発明は、本明細書に記載するペプチドから選択される配列を含む 1 個以上の大環状ペプチドを対象に投与することを特徴とする、対象における免疫応答の調節方法にも関する。

【0085】

本発明は、明細書に記載するものから選択される配列を含む 1 個以上の大環状ペプチドを対象に投与することを特徴とする、対象における免疫応答を増強、刺激または上昇する方法にも関する。

【0086】

本発明は、対象に本明細書に記載するペプチドから選択される配列を含む 1 個以上の大環状ペプチドの治療有効量を対象に投与することを特徴とする、腫瘍細胞増殖の免疫系による阻害を促進する方法も提供する。

40

【0087】

本発明はまた対象に本明細書に記載するペプチドから選択される配列を含む 1 個以上の大環状ペプチドの治療有効量を対象に投与することを特徴とする、対象における感染性疾患の処置方法も提供する。

【0088】

本発明はまた本明細書に記載する大環状ペプチドから選択される配列と、抗微生物治療剤、抗ウイルス治療剤、さらなる免疫調節治療剤、ワクチンまたは癌化学療法剤のような

50

他の薬剤との組み合わせに関する。

【発明を実施するための形態】

【0089】

本開示に従い、我々は、PD-L1と特異的に結合し、PD-L1とPD-1およびCD80との相互作用を阻害できるペプチドを発見した。これらの大環状ペプチドは、インビトロ免疫調節効力を有し、癌および感染症を含む種々の疾患の処置のための治療剤候補となる。

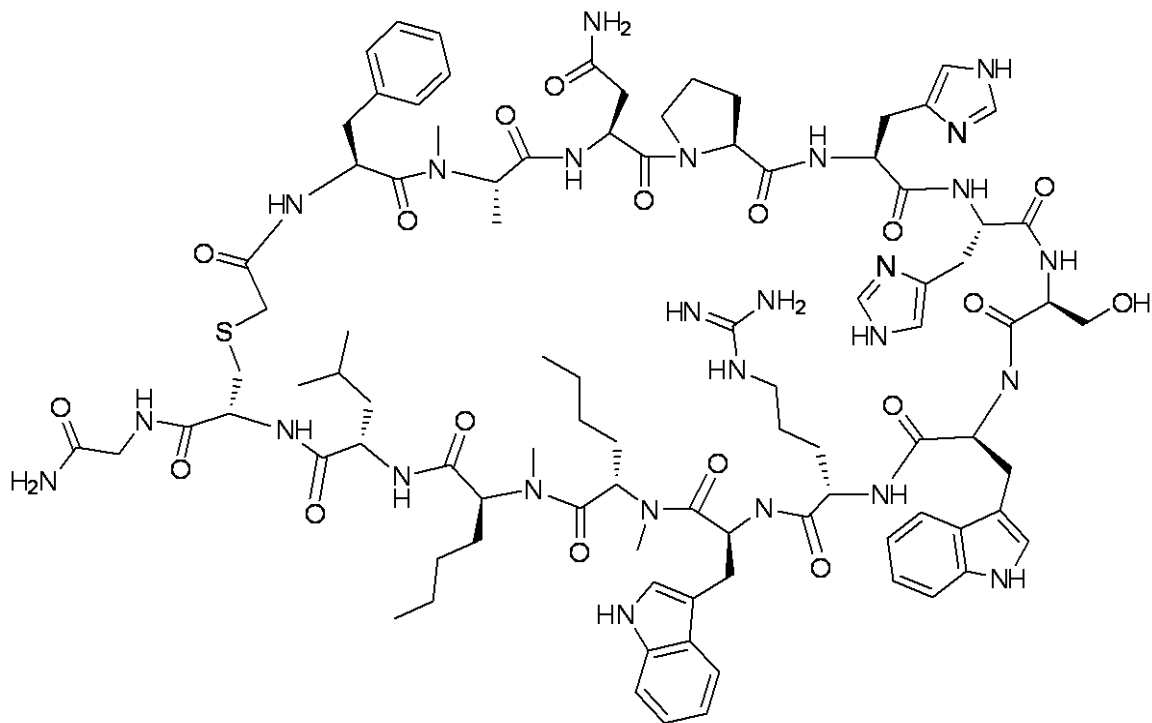
【0090】

用語“特異的結合”または“特異的な結合”は、タンパク質と、化合物またはリガンドのような結合分子との間の相互作用をいう。相互作用は、結合分子により認識されるタンパク質の特定の構造(すなわち、酵素結合部位、抗原決定基またはエピートプ)の存在に依存する。例えば、化合物がタンパク質結合部位“A”に特異的結合を示すならば、結合部位Aを含むタンパク質およびタンパク質結合部位Aに特異的結合する標識ペプチドを含む反応中の化合物の存在は、標識ペプチドがタンパク質に結合する量を減少させる。対照的に、化合物のタンパク質への非特異的結合は、標識ペプチドのタンパク質からの濃度依存的置換をもたらさない。

【0091】

他の態様は、次の構造を有するポリペプチドを含む。

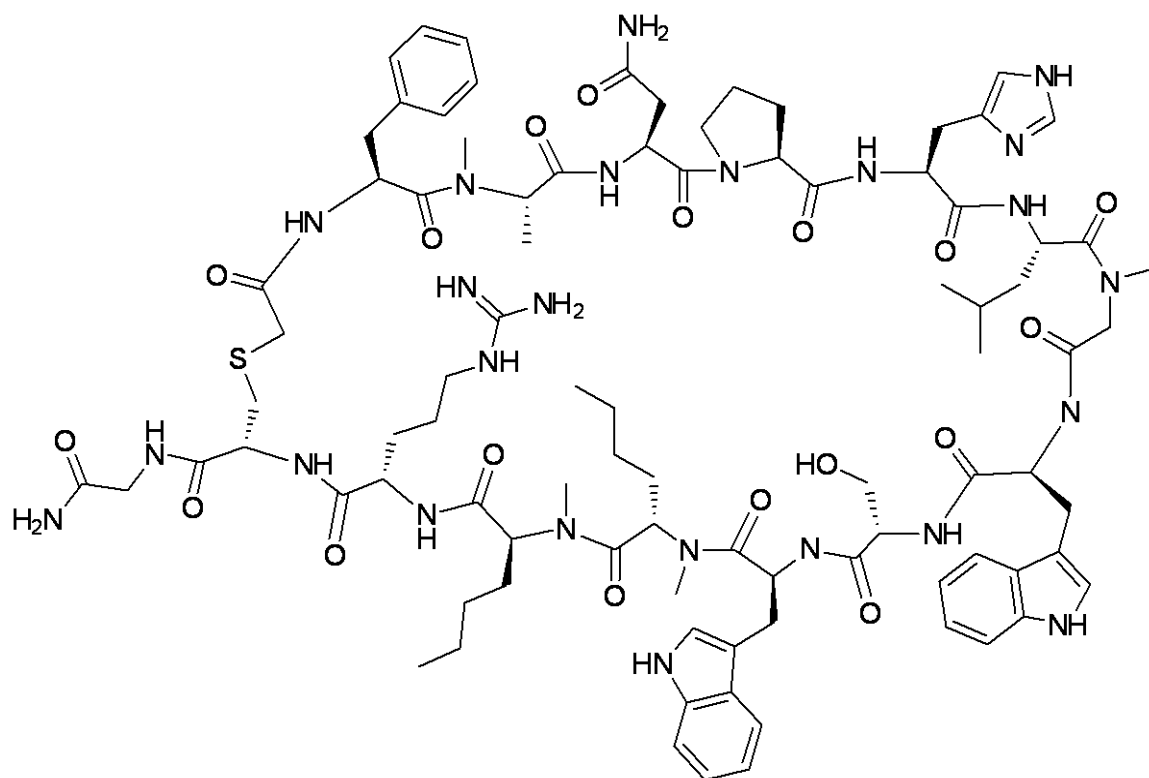
【化27】



式IV

または

【化 2 8】

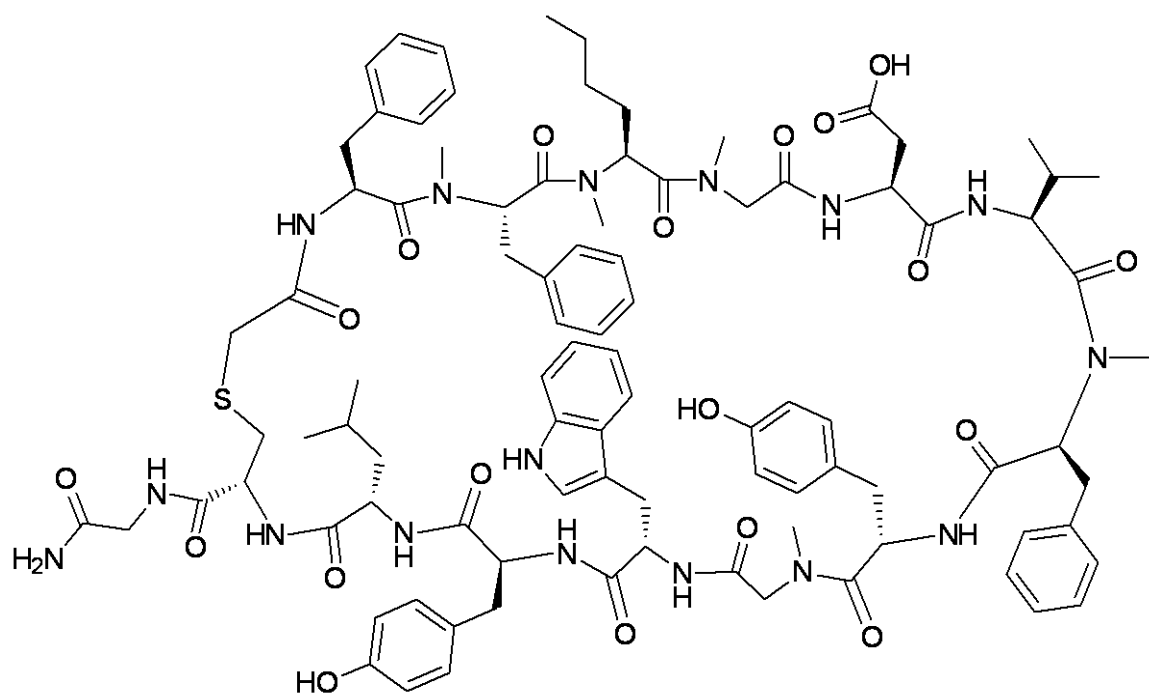


式 V

【0092】

または

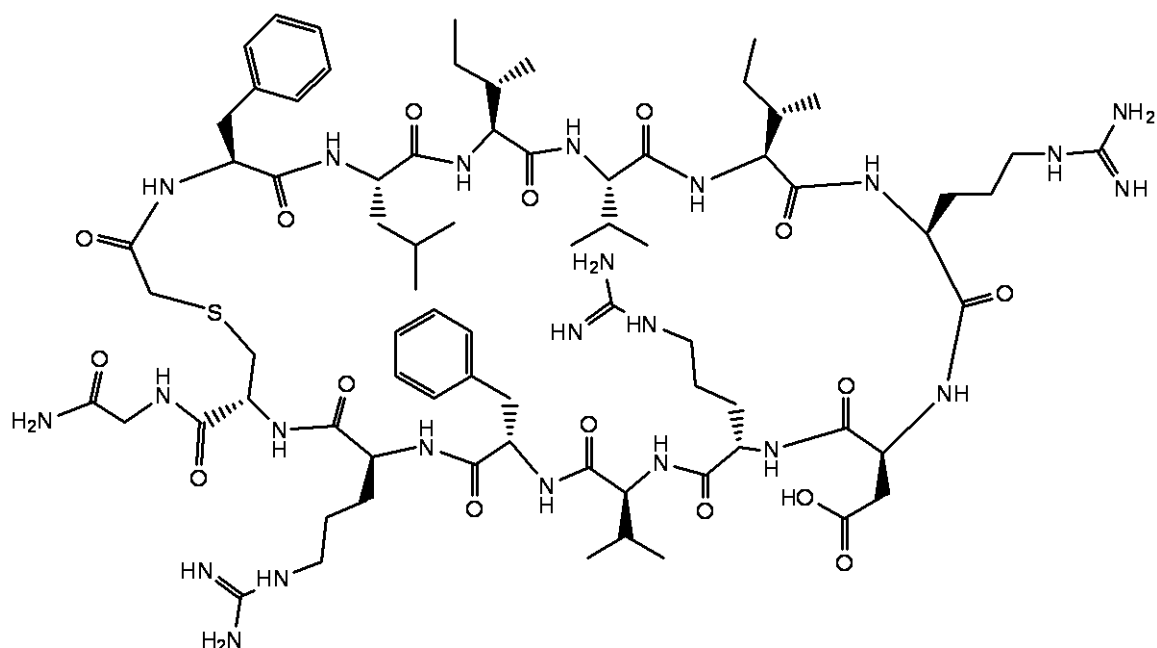
【化 2 9】



式 VI

または

【化 3 0】



式 VII

。

【0093】

他の態様は、式 I (a)、I (b)、I (c)、II (a)、II (b)、III (a)、III (b)、IV、V、VI または VII のポリペプチドまたは本明細書に記載する大環状ペプチドの少なくとも 1 個を含むペプチドを含む医薬組成物である。

【0094】

他の態様は、式 I (a)、I (b)、I (c)、II (a)、II (b)、III (a)、III (b)、IV、V、VI または VII のポリペプチドまたは本明細書に記載する大環状ペプチド、および抗菌剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、抗アテローム硬化性剤および脂質低下剤からなる群から選択される少なくとも 1 種の治療剤を含む、医薬組み合わせに関する。

【0095】

他の態様は、式 I (a)、I (b)、I (c)、II (a)、II (b)、III (a)、III (b)、IV、V、VI または VII のポリペプチドまたは本明細書に記載する大環状ペプチドと、ここに開示する他の薬剤の医薬組み合わせに関する。

【0096】

他の態様は、処置を必要とする哺乳動物に、式 I (a)、I (b)、I (c)、II (a)、II (b)、III (a)、III (b)、IV、V、VI または VII のポリペプチドまたは本明細書に記載する大環状ペプチドの治療有効量を投与することを特徴とする、癌および/またはウイルス学障害の処置または進行もしくは発症遅延のための方法に関する。

【0097】

本発明は、本化合物に存在する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定する意図はなく、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用の技術によりまたは本明細書に記載するものに順ずる方法により、他に用いた非標識反応材に代えて、適当な同位体標識した反応材を用いることにより製造できる。このような化合物は、例えば標準および生物学的活性を測定するための試薬として、多様な用途の可能性を有し得る。安定な同位体の場合、このような化合物は、生物学的、薬理学的または薬物動態特性を好ましく修飾する可能性を有し得る。

【0098】

本明細書に記載する主題の他の面は、リガンド結合アッセイの開発のための、またはインビボ吸着、代謝、分布、受容体結合または占有または化合物処分のモニタリングのための、放射性標識リガンドとして開示したペプチドの使用である。例えば、本明細書に記載する大環状ペプチドを、放射性同位体¹²⁵Iを使用して製造してよく、得られた放射性標識ペプチドを結合アッセイの開発または代謝試験に使用してよい。別のおよび同じ目的で、本明細書に記載する大環状ペプチドを、当業者に知られ理方法を使用した触媒的トリチウム標識により放射性標識形態に変換し得る。

【0099】

本発明の大環状ペプチドは、当業者に知られる方法を使用した放射性トレーサーの付加によりPET造影剤としても使用できる。

【0100】

好ましいペプチドは、ここに提供する大環状ペプチドの少なくとも1個を含み、これらのペプチドは医薬組成物および組み合わせに包含され得る。

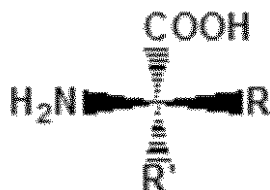
【0101】

ここに提供する定義は、限定しないが、他に具体的な状況で限定がない限り、本明細書を通してその用語が使用されている限り、適用される。

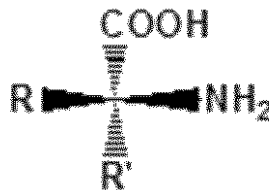
【0102】

アミノ酸およびペプチド化学の当業者は、アミノ酸が、次の一般構造により表される化合物を含むこと認識する。

【化31】



L- または S- α -アミノ酸
(R=Hならば)



D- または R- α -アミノ酸
(R=Hならば)

(式中、RおよびR'は本明細書に記載するとおりである)。

【0103】

特に断らない限り、単独で、または他の基の一部として、本明細書で使用する用語“アミノ酸”は、“ α ”炭素と呼ばれる同じ炭素に結合したアミノ基およびカルボキシル基を含むが、これらに限定されず、ここで、Rおよび/またはR'は、水素を含み天然または非天然側鎖であり得る。“ α ”炭素における絶対“S”配置は、一般に“L”または“天然”配置と呼ばれる。“R”および“R'”(主要)置換基が水素であるとき、アミノ酸はグリシンであり、キラルではない。

【0104】

本明細書で使用する用語“天然型アミノ酸側鎖”は、通常S配置(すなわち、L-アミノ酸)である天然型アミノ酸(すなわち、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリン)のいずれかの側鎖をいう。

【0105】

本明細書で使用する用語“非天然型アミノ酸側鎖”は、通常R配置(すなわち、D-アミノ酸)の天然型アミノ酸のいずれかの側鎖または次のものから選択されるRまたはS配置(すなわち、それぞれD-またはL-アミノ酸)の天然型アミノ酸側鎖以外の基を意味する：

C₂-C₇アルケニル、C₁-C₃アルコキシC₁-C₃アルキル、C₁-C₆アルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニル C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_7 アルキル、 C_1-C_3 アルキルスルファニル C_1-C_3 アルキル、アミド C_1-C_3 アルキル、アミノ C_1-C_3 アルキル、アザインドリル C_1-C_3 アルキル、ベンゾチアゾリル C_1-C_3 アルキル、ベンゾチエニル C_1-C_3 アルキル、ベンジルオキシ C_1-C_3 アルキル、カルボキシ C_1-C_3 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル C_1-C_3 アルキル、ジフェニルメチル、フラニル C_1-C_3 アルキル、イミダゾリル C_1-C_3 アルキル、ナフチル C_1-C_3 アルキル、ピリジニル C_1-C_3 アルキル、チアゾリル C_1-C_3 アルキル、チエニル C_1-C_3 アルキル；

ビフェニル C_1-C_3 アルキル(ここで、ビフェニルは場合によりメチル基で置換されていてよい)；

10

インドリル C_1-C_3 アルキル(ここで、インドリル部分は場合により C_1-C_3 アルキル、カルボキシ C_1-C_3 アルキル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから選択される1個の基で置換されていてよく、該フェニルはさらに場合により C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルおよびハロから独立して選択される1個、2個または3個の基で置換されていてよい)；

NR^aR^b (C_1-C_7 アルキル)(ここで、 R^a および R^b は独立して水素、 C_2-C_4 アルケニルオキシカルボニル、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルキルカルボニル、 C_3-C_6 シクロアルキルカルボニル、フラニルカルボニルおよびフェニルカルボニルから選択される。アルキルリンカーが1個を超える炭素を含むならば、さらなる NR^aR^b 基が鎖上にあり得る)；

20

NR^cR^d カルボニル C_1-C_3 アルキル(ここで、 R^c および R^d は独立して水素、 C_1-C_3 アルキルおよびトリフェニルメチルから選択される)；

フェニル C_1-C_3 アルキル(ここで、フェニル部分は、場合により C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 アルキルスルホニルアミノ、アミド、アミノ、アミノ C_1-C_3 アルキル、アミノスルホニル、カルボキシ、シアノ、ハロ、ハロ C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ、 $-NC(NH_2)_2$ 、ニトロおよび $-OP(O)(OH)_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個または5個の基で置換されていてよい)；およびフェノキシ C_1-C_3 アルキル(ここで、フェニルは場合により C_1-C_3 アルキル基で置換されていてよい)。

【0106】

30

本明細書で使用する用語“ C_2-C_4 アルケニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む、2～4個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基をいう。

【0107】

本明細書で使用する用語“ C_2-C_7 アルケニル”は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む、2～7個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基をいう。

【0108】

本明細書で使用する用語“ C_2-C_4 アルケニルオキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_2-C_4 アルケニル基をいう。

【0109】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルコキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

40

【0110】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_4 アルコキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_4 アルキル基をいう。

【0111】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルコキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_6 アルキル基をいう。

【0112】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルコキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルコキシ基をいう。

50

【0113】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルコシカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_6 アルコシ基をいう。

【0114】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルコシカルボニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_6 アルコシカルボニル基をいう。

【0115】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキル”は、1～3個の炭素原子からなる、直鎖または分枝鎖飽和炭化水素に由来する基をいう。

10

【0116】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_4 アルキル”は、1～4個の炭素原子からなる、直鎖または分枝鎖飽和炭化水素に由来する基をいう。

【0117】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_6 アルキル”は、1～6個の炭素原子からなる、直鎖または分枝鎖飽和炭化水素に由来する基をいう。

【0118】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0119】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルファニル”は、硫黄原子を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

20

【0120】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルファニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキルスルファニル基をいう。

【0121】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルホニル”は、スルホニル基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0122】

本明細書で使用する用語“ C_1-C_3 アルキルスルホニルアミノ”は、アミノ基を介して親分子部分に結合する、 C_1-C_3 アルキルスルホニル基をいう。

30

本明細書で使用する用語“アミド”は、 $-C(O)NH_2$ をいう。

【0123】

本明細書で使用する用語“アミド C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、アミド基をいう。

本明細書で使用する用語“アミノ”は、 $-NH_2$ をいう。

【0124】

本明細書で使用する用語“アミノ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、アミノ基をいう。

40

【0125】

本明細書で使用する用語“アミノスルホニル”は、スルホニル基を介して親分子部分に結合する、アミノ基をいう。

【0126】

本明細書で使用する用語“アザインドリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、アザインドリル基をいう。アザインドリル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0127】

本明細書で使用する用語“ベンゾチアゾリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ベンゾチアゾリル基をいう。ベンゾチアゾリル基

50

は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0128】

本明細書で使用する用語“ベンゾチエニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ベンゾチエニル基をいう。ベンゾチエニル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0129】

本明細書で使用する用語“ベンジルオキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、ベンジル基をいう。

【0130】

本明細書で使用する用語“ベンジルオキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ベンジルオキシ基をいう。

10

【0131】

本明細書で使用する用語“ビフェニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ビフェニル基をいう。ビフェニル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0132】

本明細書で使用する用語“カルボニル”は、 $-C(O)-$ をいう。

本明細書で使用する用語“カルボキシ”は、 $-CO_2H$ をいう。

【0133】

本明細書で使用する用語“カルボキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、カルボキシ基をいう。

20

本明細書で使用する用語“シアノ”は、 $-CN$ をいう。

【0134】

本明細書で使用する用語“ C_3-C_6 シクロアルキル”は、3～6個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する、飽和単環式、炭化水素環系をいう。

【0135】

本明細書で使用する用語“ C_3-C_6 シクロアルキル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 C_3-C_6 シクロアルキル基をいう。

【0136】

本明細書で使用する用語“ C_3-C_6 シクロアルキルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、 C_3-C_6 シクロアルキル基をいう。

30

【0137】

本明細書で使用する用語“フラニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、フラニル基をいう。フラニル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0138】

本明細書で使用する用語“フラニルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、フラニル基をいう。

【0139】

本明細書で使用する用語“ハロ”および“ハロゲン”は、F、Cl、BrまたはIをいう。

40

【0140】

本明細書で使用する用語“ハロ C_1-C_3 アルキル”は、1個、2個または3個のハロゲン原子で置換された C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0141】

本明細書で使用する用語“ハロメチル”は、1個、2個または3個のハロゲン原子で置換されたメチル基をいう。

本明細書で使用する用語“ヒドロキシ”は、 $-OH$ をいう。

【0142】

本明細書で使用する用語“イミダゾリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル

50

基を介して親分子部分に結合する、イミダゾリル基をいう。イミダゾリル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0143】

本明細書で使用する用語“インドリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、インドリル基をいう。インドリル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0144】

本明細書で使用する用語“ナフチル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ナフチル基をいう。ナフチル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

10

【0145】

本明細書で使用する用語“ニトロ”は、 $-NO_2$ をいう。

【0146】

本明細書で使用する用語“ NR^aR^b ”は、窒素原子を介して親分子部分に結合する、2個の基 R^a および R^b をいう。 R^a および R^b は独立して水素、 C_2-C_4 アルケニルオキシカルボニル、 C_1-C_3 アルキルカルボニル、 C_3-C_6 シクロアルキルカルボニル、フラニルカルボニルおよびフェニルカルボニルから選択される。

【0147】

本明細書で使用する用語“ $NR^aR^b(C_1-C_3)$ アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 NR^aR^b 基をいう。

20

【0148】

本明細書で使用する用語“ NR^cR^d ”は、窒素原子を介して親分子部分に結合する2個の基 R^c および R^d をいう。 R^c および R^d は、独立して水素、 C_1-C_3 アルキルおよびトリフェニルメチルから選択される。

【0149】

本明細書で使用する用語“ NR^cR^d カルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、 NR^cR^d 基をいう。

【0150】

本明細書で使用する用語“ NR^cR^d カルボニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、 NR^cR^d カルボニル基をいう。

30

【0151】

本明細書で使用する用語“フェノキシ”は、酸素原子を介して親分子部分に結合する、フェニル基をいう。

【0152】

本明細書で使用する用語“フェノキシ C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、フェノキシ基をいう。

【0153】

本明細書で使用する用語“フェニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、フェニル基をいう。

【0154】

本明細書で使用する用語“フェニルカルボニル”は、カルボニル基を介して親分子部分に結合する、フェニル基をいう。

40

【0155】

本明細書で使用する用語“ピリジニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、ピリジニル基をいう。ピリジニル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0156】

本明細書で使用する用語“スルファニル”は、 $-S-$ をいう。

本明細書で使用する用語“スルホニル”は、 $-SO_2-$ をいう。

【0157】

50

本明細書で使用する用語“チアゾリル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、チアゾリル基をいう。チアゾリル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0158】

本明細書で使用する用語“チエニル C_1-C_3 アルキル”は、 C_1-C_3 アルキル基を介して親分子部分に結合する、チエニル基をいう。チエニル基は、該基の任意の置換可能な原子を介してアルキル部分に結合できる。

【0159】

用語“処置”は、(i)疾患、障害および／または症状の素因があるが、まだそれを有していると診断されていない患者における該疾患、障害または症状の発症を予防する；(ii)疾患、障害または症状を阻止する、すなわち、その発症を停止させる；および(iii)疾患、障害または症状を軽減する、すなわち、疾患、障害および／または症状および／または疾患、障害および／または症状を伴う症候の回復を起こすことを含む。

【0160】

特に断らない限り、単独で、または他の基の一部としてここで用いる用語“アルキル”は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4,4-ジメチルペンチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、その種々の分枝鎖異性体などのような、通常の鎖に1~40個の炭素、好ましくは1~20個の炭素、より好ましくは1~8個の炭素を含む、直鎖および分枝鎖炭化水素の両者を含むが、これらに限定されない。さらに、ここに定義するアルキル基は、トリフルオロメチル、3-ヒドロキシヘキシル、2-カルボキシプロピル、2-フルオロエチル、カルボキシメチル、シアノブチルなどのようなアルキル基を形成するために、かかる鎖に一般的に結合する1個以上の官能基、例えば、これらに限定するものではないが、アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルカノイル、ハロ、ヒドロキシル、チオ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、カルボニル(=O)、カルボキサミド、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、アルキルアミノ、アリールアミド、ヘテロアリールアミド、アジド、グアニジノ、アミジノ、ホスホン、ホスフィン、スルホン、スルホンアミド、ハロアリール、 CF_3 、 OCF_2 、 OCF_3 、アリールオキシ、ヘテロアリール、シクロアルキルアルコキシアルキル、シクロヘテロアルキルなどの基で任意の利用可能な炭素原子を置換されていてよい。

【0161】

特に断らない限り、単独で、または他の基の一部として、本明細書で用いる用語“シクロアルキル”は、環を形成する計3~20個の炭素、好ましくは各環を形成する4~7個の炭素を含む、単環式アルキル、二環式アルキルおよび三環式アルキルを含む、結合または縮合した、1~3個の環を含む飽和または一部不飽和(1個または2個の二重結合を含む)環状炭化水素基を含むが、これらに限定されない；これは、アリールについて記載する1個の芳香環と縮合されていてもよく、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、シクロヘキセニル、

【化32】



を含み、このいずれの基も、場合により水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメ

トキシ、アルキニル、シクロアルキルアルキル、フルオレニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、シアノ、カルボキシル、カルボニル(=O)、カルボキサミド、アミノ、置換アミノ(アミノが1個または2個の置換基を含んでおり、前記置換基は、アルキル、アリールまたは定義に記載した他のアリール化合物のいずれかである)、アミド、アジド、グアニジノ、アミジノ、ホスホン、ホスフィン、スルホン、スルホンアミド、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニルまたは上記したアルキル置換基のいずれかから選択される1個以上の基で、任意の利用可能な炭素原子を置換されていてよい。

【0162】

単独で、または他の基の一部としてここで用いる用語“アリール”は、環部分に6～10個の炭素を含む単環式および二環式芳香族基(例えば、フェニルまたはナフチル)をいうが、これらに限定されず、場合により、“アリール”に縮合した1～3個のさらなる環(例えばアリール環、シクロアルキル環、ヘテロアリール環またはヘテロシクロアルキル環)を有してよく、場合により水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキルアルキル、フルオレニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリーロキシ、アリーロキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、シアノ、アミノ、置換アミノ(前記アミノが1個または2個の置換基を含んでおり、前記置換基はアルキル、アリールまたは定義に記載した他のアリール化合物のいずれかである)、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアルキルアミノカルボニルアルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニルまたは上記したアルキル置換基のいずれかからなる群から選択される1個以上の基で、利用可能な炭素原子を置換されていてよい。

【0163】

単独で、または他の基の一部として本明細書で使用する用語“アリールアルキル”は、ベンジル、フェネチルまたはナフチルプロピルのようなアリール置換基を有するアルキル基をいうが、これらに限定されず、ここで、該アリールおよび/またはアルキル基は、上に定義したように場合により置換されていてよい。

【0164】

単独で、または他の基の一部として本明細書で使用する用語“アルコキシ”、“アリーロキシ”、“ヘテロアリーロキシ”、“アリールアルキルオキシ”または“ヘテロアリールアルキルオキシ”は、酸素原子を介して結合した、上に定義するアルキル基またはアリール基を含むが、これらに限定されない。

【0165】

本明細書で使用する用語“ヘテロシクロ”、“ヘテロ環”、“ヘテロシクリル”または“ヘテロ環式”は、飽和または不飽和であってもよい、炭素原子および窒素、硫黄、酸素および／またはSOまたはSO₂基から選択される1～4個のヘテロ原子からなる非置換または置換の安定な4員、5員、6員または7員単環式環系をいうが、これらに限定されず、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてよい。ヘテロ環式環は、安定な構造の形成に至る任意のヘテロ原子または炭素原子で結合していてよい。このようなヘテロ環式基の例は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピロリジニル、オキソピペラジニル、オキソピペリジニルおよびオキサジアゾリルを含むが、これらに限定されない。場合により、ヘテロシクロ基は、“アルキル”または

10

【0166】

単独で、または他の基の一部として本明細書で使用する用語“ヘテロシクロアルキル”は、ヘテロシクロアルキル置換基を有する上に定義したアルキル基であるが、これに限定されず、ここで該“ヘテロシクロ”および／またはアルキル基は、上に定義したように場合により置換されていてよい。

【0167】

本明細書で使用する用語“ヘテロアリール”は、窒素、硫黄、酸素および／またはSOまたはSO₂基から選択される1個以上のヘテロ原子を含む5員、6員または7員芳香族ヘテロ環式環をいうが、これらに限定されない。このような環は、他のアリール環またはヘテロアリール環と縮合してよく、N-オキシドを含む可能性があり、このようなヘテロアリール基の例は、フラン、ピロール、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、イソキサゾール、オキサゾール、イミダゾールなどを含むが、これらに限定されない。場合により、ヘテロアリール基は、“アルキル”または“アリール”について記載したような、このような鎖に一般に結合する1個以上の官能基で置換されていてよい。

20

【0168】

単独で、または他の基の一部として本明細書で使用する用語“ヘテロアリールアルキル”は、ヘテロアリール置換基を有する上に定義したアルキル基をいうが、これらに限定されず、ここで、該ヘテロアリールおよび／またはアルキル基は、上に定義したように場合により置換されていてよい。

30

【0169】

PD-1/PD-L1阻害剤の“阻害濃度”とは、本明細書のアッセイでスクリーニングした化合物が、PD-1とPD-L1の相互作用を測定可能なパーセンテージで阻害する濃度を意味することが意図される。“阻害濃度”値の例は、IC₅₀～IC₉₀の範囲であり、好ましくは、IC₅₀、IC₆₀、IC₇₀、IC₈₀またはIC₉₀であり、これは、それぞれPD-1/PD-L1結合活性の50%、60%、70%、80%または90%減少を意味する。より好ましくは、“阻害濃度”は、IC₅₀値として測定する。IC₅₀の別の呼称が、最大半量阻害濃度であることは理解される。

【0170】

大環状ペプチドのPD-L1への結合は、例えば、均一時間分解蛍光測定(HTRF)、表面プラズモン共鳴法(SPR)、等温滴定熱量測定(ITC)、核磁気共鳴スペクトロスコピー(NMR)などにより測定できる。さらに、大環状ペプチドの細胞表面上に発現するPD-L1への結合は、本明細書に記載するとおり細胞結合アッセイで測定できる。

40

【0171】

本明細書に記載する治療剤の投与は、治療有効量の治療剤の投与を含むが、これに限定されない。本明細書で使用する用語“治療有効量”は、本明細書に記載するPD-1/PD-L1結合阻害剤の組成物の投与により処置可能な状態の処置または予防のための治療剤の量をいうが、これに限定されない。この量は、検出可能な治療的または予防的または寛解性効果を示すのに十分な量である。効果は、例として、限定しないが、ここに挙げる

50

状態の処置または予防を含み得る。対象に対する厳密な有効量は、対象の体格および健康状態、処置すべき状態の性質および程度、処置医の推奨および投与に選択した治療剤または治療剤の組み合わせによる。それゆえに、正確な有効量を前もって特定するのは有用ではない。

【0172】

本発明の大環状ペプチドは、H T R Fアッセイならびに細胞結合アッセイの両方で、P D - L 1に強力な結合活性を示す。さらに、大環状ペプチドは、C M VリコールおよびH I Vエリスポットアッセイにおいても生物学的活性も示し、癌のような過増殖性障害およびH I Vを含むウイルス学適応症の回復および／または処置におけるその有用性が示される。

10

【0173】

他の面において、本発明は、本発明の大環状ペプチドを使用する対象における腫瘍細胞の増殖を阻止する方法にも関する。ここで示されるとおり、本発明の大環状ペプチドはP D - L 1と結合し、P D - L 1とP D - 1の相互作用を妨害し、P D - L 1と、P D - 1との相互作用を阻止することが知られる抗P D - 1モノクローナル抗体との結合と競合し、C M V特異的T細胞I F N γ 分泌を増強し、H I V特異的T細胞I F N γ 分泌を増強することができる。その結果、本発明の大環状ペプチドは免疫応答の修飾、癌または感染性疾患のような疾患の処置、保護的自己免疫応答の刺激または抗原特異的免疫応答の刺激(例えば、P D - L 1遮断ペプチドと目的の抗原の共投与による)に有用である。

20

【0174】

本発明がより容易に理解され得るために、ある用語を最初に定義する。さらなる定義は、詳細な記載をとおして示される。

【0175】

用語“プログラム死リガンド1”、“プログラム細胞死リガンド1”、“タンパク質P D - L 1”、“P D - L 1”、“P D L 1”、“P D C D L 1”、“h P D - L 1”、“h P D - L I”、“C D 2 7 4”および“B 7 - H 1”は、相互交換可能に使用し、P D - L 1と少なくとも1個の共通するエピトープを有する異型、アイソフォーム、ヒトP D - L 1の種ホモログおよびアナログを含む。完全P D - L 1配列は、GENBANK(登録商標)Accession No. NP_054862に見ることができる。

30

【0176】

用語“プログラム死1”、“プログラム細胞死1”、“タンパク質P D - 1”、“P D - 1”、“P D 1”、“P D C D 1”、“h P D - 1”および“h P D - I”は、相互交換可能に使用し、P D - 1と少なくとも1個の共通するエピトープを有する異型、アイソフォーム、ヒトP D - 1の種ホモログおよびアナログを含む。完全P D - 1配列はGENBANK(登録商標)Accession No. U64863に見ることができる。

【0177】

用語“細胞毒性Tリンパ球関連抗原-4”、“C T L A - 4”、“C T L A 4”、“C T L A - 4抗原”および“C D 1 5 2”(例えば、Murata, Am. J. Pathol., 155:453-460 (1999)参照)は、相互交換可能に使用し、C T L A - 4と少なくとも1個の共通するエピトープを有する異型、アイソフォーム、ヒトC T L A - 4の種ホモログおよびアナログを含む(例えば、Balzano, Int. J. Cancer Suppl., 7:28-32 (1992)参照)。完全C T L A - 4核酸配列はGENBANK(登録商標)Accession No. L15006に見ることができる。

40

【0178】

用語“免疫応答”は、例えば、侵入した病原体、病原体に感染した細胞または組織、癌細胞の選択的損傷、破壊または体内からの除去、あるいは自己免疫または病理学的炎症の場合、正常なヒト細胞または組織へと至る、リンパ球、抗原提示細胞、食細胞、顆粒球および上記細胞または肝臓で産生される可溶性巨大分子(例えば、大環状ペプチド、サイトカインおよび補体)の作用をいう。

【0179】

“シグナル伝達経路”は、細胞のある部分から細胞の他の部分へのシグナルの伝達におい

50

て役割を果たす多様なシグナル伝達分子間の生化学的相関をいう。本明細書で使用する用語“細胞表面受容体”は、例えば、シグナルの受容およびこのようなシグナルの細胞原形質膜を超える伝達が可能な分子および分子の複合体を含む。本発明の“細胞表面受容体”の例はPD-1受容体である。

【0180】

用語“大環状ペプチド誘導體”は、本明細書に開示する大環状ペプチドのあらゆる修飾された形態、例えば、変異物、アイソフォーム、改変されたリンカー主鎖を有するペプチド、抗体および／または他剤とのコンジュゲートなどをいう。

【0181】

本明細書で使用する“ヒトPD-L1と特異的に結合する”本発明の大環状ペプチドは、約200nM未満、約150nM未満、約100nM未満、約80nM未満、約60nM未満、約40nM未満、約20nM未満、約15nM未満、約10nM未満、約5nM未満、約1nM未満またはそれ未満のIC₅₀で、ヒトPD-L1と結合する大環状ペプチドをいう。この文脈で、用語“約”は、表示されている数値から1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20nMの何れかを増減した数値範囲を意味すると解釈すべきである。

【0182】

用語“処置”または“治療”は、統計学的に有意な方法で、症状(例えば、疾患)、症状の兆候を治療、治癒、軽減、軽減、変更、矯正、回復、改善または作用する、疾患の症状、合併症、生化学的兆候の発生を予防または遅延するまたは他の点で疾患、症状または障害のさらなる進行を停止させる目的で活性剤を投与することを言う。

【0183】

本明細書で使用する“有害事象”(AE)は、医学的処置と関係する、あらゆる好ましくないおよび一般に意図されない、さらに望ましくない、徴候(検査所見の異常を含む)、症状または疾患である。例えば、有害事象は、処置に応答した免疫系の活性化または免疫系細胞(例えば、T細胞)の増大と関係し得る。医学的処置は、一つ以上のAEと関係することがあり、各AEの重症度は同一または異なり得る。“有害事象を変える”ことができる方法なる言及は、異なる処置レジメの使用と関係する、1つ以上のAEの発生率および／または重症度を減少する処置レジメを意味する。

【0184】

本明細書で使用する“過増殖性疾患”は、細胞増殖が正常レベルを超えて増加した状態をいう。例えば、過増殖性疾患または障害は、悪性疾患(例えば、食道癌、結腸癌、胆道癌)および非悪性疾患(例えば、アテローム性動脈硬化症、良性過形成および良性前立腺肥大)を含む。

【0185】

本明細書で使用する“約”または“を本質的に含む”なる用語は、当業者により測定される特定の値に対する許容される誤差範囲内を意味し、いかにして値を測定または決定したかに幾分依存する、すなわち、測定系の限度に依存する。例えば、“約”または“を本質的に含む”は、当分野の経験に従い、1以内または1を超える標準偏差を意味し得る。あるいは、“約”または“を本質的に含む”は、20%までの範囲を意味し得る。さらに、特に生物学的系または過程に関して、本用語は1桁までの振幅または5倍までの値を意味し得る。特定の値を本明細書および特許請求の範囲に記載するとき、特に断らない限り、その特定の値についての許容される誤差範囲内であるとして、“約”または“を本質的に含む”の意味を考慮すべきである。

【0186】

本明細書に記載する、あらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、特に断らない限り、列挙した範囲内のあらゆる整数の値と、適当なとき、その分数(例えば整数の1/10および1/100)を含むと理解すべきである。

【0187】

競合アッセイ

10

20

30

40

50

本発明はまた少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%および少なくとも約100%まで、参照抗PD-L1抗体(MDX-1105)の結合と競合できる大環状ペプチドに関する。このような大環状ペプチドは、PD-L1と特異的に結合する限り、変異体、保存的置換、機能的置換および欠失形態を含み、1個以上のここに開示する大環状ペプチドと構造相同性であり得る。例えば、大環状ペプチドがPD-L1の参照抗PD-L1抗体と同じ領域に実質的に結合するならば、大環状ペプチドは、抗PD-L1モノクローナル抗体が結合するPD-L1エピトープと少なくとも重複するPD-L1のエピトープと結合するはずである。重複領域は、アミノ酸残基から数百アミノ酸残基の範囲であり得る。そうであれば、大環状ペプチドは、抗PD-L1モノクローナル抗体のPD-L1への結合と競合および／または遮断し、それにより抗PD-L1モノクローナル抗体のPD-L1への結合を、競合アッセイにおいて好ましくは少なくとも約50%減少させるはずである(図9参照)。

10

【0188】

競合アッセイ目的で参照抗体として使用し得る抗PD-L1抗体は当分野で知られる。例えば、次の代表的抗PD-L1抗体を使用し得る：MDX-1105(BMS)；L01X-C(Serono)、L1X3(Serono)、MSB-0010718C(Serono)およびPD-L1 Probody(CytomX)および共用WO 2007/005874に開示のPD-L1抗体。

【0189】

競合アッセイ目的で参照抗体として使用し得る抗PD-1抗体は当分野で知られる。例えば、次の代表的抗PD-1抗体を使用し得る：ニボルマブ(BMS)；各々共用米国特許番号8,008,449(BMS)に開示する17D8、2D3、4H1、4A11、7D3および5F4、MK-3475(Merck、米国特許番号8,168,757に開示)および米国特許番号7,488,802に開示の抗体。

20

【0190】

異型大環状ペプチド

さらに他の態様において、本発明の大環状ペプチドは、本明細書に記載する大環状ペプチドのアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含み、大環状ペプチドは、本発明の大環状ペプチドの所望の機能的および／または生物学的特性を保持する。

【0191】

例えば、本発明は、本明細書に記載する化合物から選択されるアミノ酸配列と少なくとも80%相同であるアミノ酸配列を含む、大環状ペプチドまたはその抗原結合部分を提供し、かつ大環状ペプチドは次の特性の一つ以上を示す。

30

- (a)大環状ペプチドはヒトPD-L1と200nM以下のIC₅₀で結合する；
- (b)大環状ペプチドはヒトCD28、CTLA-4またはICOSと実質的に結合しない；
- (c)大環状ペプチドはCMV特異的T細胞IFN γ 分泌を増加する；
- (d)大環状ペプチドはHIV特異的T細胞IFN γ 分泌を増加する；
- (e)大環状ペプチドはヒトPD-1および次の1個以上と結合する：カニクイザルPD-1；マーマットPD-1および／またはマウスPD-1；
- (f)大環状ペプチドはPD-L1および／またはPD-L2のPD-1への結合を阻害する；
- (g)大環状ペプチドはニボルマブ(BMS-936558、MDX-1106)を含む抗PD-1モノクローナル抗体の結合と競合できる；
- (h)大環状ペプチドは細胞アッセイおよび／またはインビボアッセイで腫瘍細胞増殖を阻害する；および／または
- (i)大環状ペプチドは細胞アッセイおよび／またはインビボアッセイでHIVを阻害する。

40

【0192】

他の態様において、大環状ペプチドアミノ酸配列は、上に示す配列と約80%、約85

50

%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98% または 約 99% 相同であり得る。この文脈で、用語“約”は、上記数値に 1、2、3、4 または 5 パーセントを加えまたは減じて得られる数値の間の何れかの数値を意味すると解釈されるべきである。上に示す配列と高い同一性(すなわち、80%以上)の配列を有する本発明の大環状ペプチドは、化学合成中の配列を変異させることにより、例えば、その後の改変した大環状ペプチドについて、本明細書に記載する機能的アッセイを使用した機能保持(すなわち、上の(a)~(i)に示した機能)を試験することにより得られる。異型大環状ペプチドアミノ酸配列の生物学的および/または機能的活性は、異型の元となる対照大環状ペプチドの少なくとも約 1x、2x、3x、4x、5x、6x、7x、8x、9x または 10x を超える。この文脈で、用語“約”は、記載する数値に 0.1x、0.2x、0.3x、0.4x、0.5x、0.6x、0.7x、0.8x または 0.9x を加えまたは減じて得られる数値の何れかを意味すると解釈される。

10

【0193】

本明細書において使用する 2 個のアミノ酸配列の間の同一性パーセントは、2 個の配列の間の同一性パーセントと同じである。2 個の配列の間の同一性パーセントは、2 個の配列の最適アラインメントのために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れた配列(すなわち、% 同一性 = 同一位置の数 / 位置の総数 × 100)が共有する同一位置の数の関数である。配列の比較および 2 個の配列の間の同一性パーセントの決定は、下の非限定的例に記載するとおり、数値計算用アルゴリズムを使用して達成できる。

20

【0194】

2 個のアミノ酸配列の間の同一性パーセントは、ALIGN プログラム(version 2.0)に組み込まれている Meyers E. et al. (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988)) のアルゴリズムを使用して、PAM120 加重残基表、ギャップ長ペナルティ 12 およびギャップペナルティ 4 を使用して決定できる。さらに、2 個のアミノ酸配列の間の同一性パーセントは、GCG (登録商標) ソフトウェアパッケージ (www.gcg.com で入手可能) における GAP プログラムに取り込まれている Needleman et al. (J. Mol. Biol., 48:444-453 (1970)) アルゴリズムを使用して、Blossum 62 マトリクスまたは PAM250 マトリクスおよびギャップ加重 16、14、12、10、8、6 または 4 および長さ加重 1、2、3、4、5 または 6 を使用して達成できる。

30

【0195】

保存的修飾を有する大環状ペプチド

さらに他の態様において、本発明の大環状ペプチドは、本明細書に記載する大環状ペプチドのアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含み、大環状ペプチドは本発明の大環状ペプチドの所望の機能的および/または生物学的特性を保持する。

【0196】

例えば、本発明は、1 個以上のアミノ酸が保存的アミノ酸で置換されている、本明細書に記載する大環状ペプチドから選択されるアミノ酸配列と少なくとも 80% 相同であるアミノ酸配列を含む大環状ペプチドまたはその抗原結合部分を提供し、大環状ペプチドは次の特性の一つ以上を示す。

40

- (a) 大環状ペプチドはヒト PD-L1 と 200 nM 以下の IC₅₀ で結合する
- (b) 大環状ペプチドはヒト CD28、CTLA-4 または ICOS と実質的に結合しない；
- (c) 大環状ペプチドは CMV 特異的 T 細胞 IFN γ 分泌を増加する；
- (d) 大環状ペプチドは HIV 特異的 T 細胞 IFN γ 分泌を増加する；
- (e) 大環状ペプチドはヒト PD-L1 および 1 個以上の次のものと結合する：カニクイザル PD-L1；マーマット PD-L1 および/またはマウス PD-L1；
- (f) 大環状ペプチドは PD-L1 および/または PD-L2 の PD-1 への結合を阻害する；

50

(g)大環状ペプチドはニボルマブ(BMS-936558、MDX-1106)を含む抗PD-1モノクローナル抗体の結合と競合できる；

(h)大環状ペプチドは細胞アッセイおよび／またはインビボアッセイで腫瘍細胞増殖を阻害する；および／または

(i)大環状ペプチドは細胞アッセイおよび／またはインビボアッセイでHIVを阻害する。

【0197】

本明細書で使用する用語“保存的配列修飾”は、アミノ酸配列を含む大環状ペプチドの結合特徴に顕著な影響を与えないか、または変更しない、アミノ酸修飾を意図する。このような保存的修飾は、アミノ酸置換、付加および欠失を含む。修飾は、化学合成、部位特異的変異誘発およびPCR介在突然変異誘発の間に、ペプチドアミダイトの置換のような、当分野で知られる標準法により本発明の抗体に導入できる。保存的アミノ酸置換は、アミノ酸残基を、類似の側鎖を有するアミノ酸残基に置き換えるものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは文献において定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、無電荷極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン)、ベータ分枝側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸である。それゆえに、本発明の大環状ペプチドの抗原結合領域内の1個以上のアミノ酸残基を、同じ側鎖ファミリー内の1個以上の他のアミノ酸残基と置換し、改変した抗体を、本明細書に記載する機能的アッセイを使用した機能の保持の試験(すなわち、上の(a)~(i)に示した機能)を行うことにより得ることができる。保存的アミノ酸置換は、本明細書に開示する1個以上の非天然型アミノ酸から選択し得る。

【0198】

医薬組成物

本発明は、さらにC末端および／またはN末端のいずれかに1個以上のアミノ酸欠失を含む配列である、本明細書に記載するポリペプチドに関する。

【0199】

好ましい態様において、次のN末端化合物番号99欠失ポリペプチド、すなわち化合物番号99のX1-X13、X2-X13、X3-X13、X4-X13、X5-X13、X6-X13、X7-X13、X8-X13、X9-X13、X10-X13、X11-X13および／またはX12-X13が本開示に包含される。ここで、各Xは、ここに略記する各ペプチドについて表示された位置におけるアミノ酸を表す。本発明はまた、本明細書の他の箇所に記載する結合化学を使用して示した、これらの欠失変異体の環状形態も包含する。

【0200】

好ましい態様において、次のC末端化合物番号99欠失ポリペプチド、すなわち化合物番号99のX1-X13、X1-X12、X1-X11、X1-X10、X1-X9、X1-X8、X1-X7、X1-X6、X1-X5、X1-X4および／またはX1-X3が本開示に包含される。ここで、各Xは、ここに略記する各ペプチドについて表示された位置におけるアミノ酸を表す。本発明はまた、本明細書の他の箇所に記載する結合化学を使用して示した、これらの欠失変異体の環状形態も包含する。

【0201】

好ましい態様において、次のN末端化合物番号1欠失ポリペプチド、すなわち化合物番号1のX1-X15、X2-X15、X3-X15、X4-X15、X5-X15、X6-X15、X7-X15、X8-X15、X9-X15、X10-X15、X11-X15および／またはX12-X15が本開示に包含される。ここで、各Xは、ここに略記する各ペプチドについて表示された位置におけるアミノ酸を表す。本発明はまた、本明細書の

他の箇所に記載する結合化学を使用して示した、これらの欠失変異体の環状形態も包含する。

【0202】

好ましい態様において、次のC末端化合物番号1欠失ポリペプチド、すなわち化合物番号1のX1-X15、X1-X14、X1-X13、X1-X12、X1-X11、X1-X10、X1-X9、X1-X8、X1-X7、X1-X6、X1-X5、X1-X4および／またはX1-X3が本開示に包含される。ここで、各Xは、ここに略記する各ペプチドについて表示された位置におけるアミノ酸を表す。本発明はまた、本明細書の他の箇所に記載する結合化学を使用して示した、これらの欠失変異体の環状形態も包含する。

【0203】

好ましい態様において、次のN末端化合物番号71欠失ポリペプチド、すなわち化合物番号71のX1-X14、X2-X14、X3-X14、X4-X14、X5-X14、X6-X14、X7-X14、X8-X14、X9-X14、X10-X14、X11-X14および／またはX12-X14が本開示に包含される。ここで、各Xは、ここに略記する各ペプチドについて表示された位置におけるアミノ酸を表す。本発明はまた、本明細書の他の箇所に記載する結合化学を使用して示した、これらの欠失変異体の環状形態も包含する。

【0204】

好ましい態様において、次のC末端化合物番号71欠失ポリペプチド、すなわち化合物番号71のX1-X14、X1-X13、X1-X12、X1-X11、X1-X10、X1-X9、X1-X8、X1-X7、X1-X6、X1-X5、X1-X4および／またはX1-X3が本開示に包含される。ここで、各Xは、ここに略記する各ペプチドについて表示された位置におけるアミノ酸を表す。本発明はまた、本明細書の他の箇所に記載する結合化学を使用して示した、これらの欠失変異体の環状形態も包含する。

【0205】

他の面において、本発明は、薬学的に許容される担体と製剤された、本発明の1個または複数の大環状ペプチドまたはその抗原結合部分を組み合わせで含み、薬学的に許容される担体と共に製剤された組成物、例えば、医薬組成物を提供する。このような組成物は、本発明の1個または2個以上の異なる大環状ペプチドまたは免疫コンジュゲートまたは二重特異性分子を含み得る。例えば、本発明の医薬組成物は、標的抗原上の異なるエピトープに結合するか、または相補的活性を有する、大環状ペプチド(または免疫コンジュゲートまたは二重特異性物)の組み合わせを含み得る。

【0206】

本発明の医薬組成物は、治療と組み合わせ、すなわち、他剤と組み合わせても投与し得る。例えば、組み合わせ治療は、少なくとも1種の他の抗炎症剤または免疫抑制剤と組み合わせた大環状ペプチドを含み得る。組み合わせ治療で利用できる治療剤の例は、本発明の大環状ペプチドの使用についての章にさらに詳述する。

【0207】

ここで使用する“薬学的に許容される担体”は、生理学的に適合性である任意かつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。好ましくは、担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、脊髄または上皮投与に適する(例えば、注射または点滴による)。投与経路によって、活性化合物、すなわち、大環状ペプチド、免疫複合体または二重特異性分子を、化合物を不活性化し得る酸および他の自然条件の作用から化合物を保護するための物質でコーティングし得る。

【0208】

本発明の医薬化合物は、1個以上の薬学的に許容される塩を含み得る。“薬学的に許容される塩”は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、望まない中毒学的効果に参与しない塩をいう(例えば、Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)参照)。このような塩の例は、酸付加塩および塩基付加塩を含む。酸付加塩は、非毒性無機酸、例えば塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸など、ならびに非毒性

10

20

30

40

50

有機酸、例えば脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸など由来のものを含む。塩基付加塩は、アルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなど、ならびに非毒性有機アミン、例えばN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカインなど由来のものを含む。

【0209】

本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される抗酸化剤も含み得る。薬学的に許容される抗酸化剤の例は、(1)水可溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；(2)油可溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど；および(3)金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などを含む。

10

【0210】

本発明の医薬組成物で用い得る適切な水性および非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)およびこれらの適当な混合物、植物油、例えばオリーブ油および注射可能有機エステル、例えばオレイン酸エチルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散の場合には、必要な粒子径の維持および界面活性剤の使用により維持できる。

20

【0211】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のようなアジュバントを含み得る。微生物の存在の予防は、上記滅菌工程および種々の抗細菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの導入の両者により確実にし得る。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを組成物に導入することも望ましい。さらに、注射可能医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤を入れることにより達成し得る。

【0212】

薬学的に許容される担体は、無菌水溶液または分散および無菌注射可能溶液または分散の即時調製のための無菌粉末を含む。薬学的に活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当分野で知られる。何らかの慣用の媒体または薬剤が、活性化化合物と不適合でない限り、本発明の医薬組成物におけるその使用が意図される。補足の活性化化合物も組成物に包含させ得る。

30

【0213】

治療的組成物は、典型的に無菌であり、製造および保存条件下で安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、リポソームまたは抗薬物濃度に適する他の整然とした構造として製剤できる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)およびこれらの適当な混合物を含む溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散剤の場合には必要な粒子径の維持により、および界面活性剤の使用により維持できる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトールまたは塩化ナトリウムを組成物に添加するのが好ましい。注射可能組成物の長期吸収は、モノステアリン酸塩およびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤を導入することにより達成し得る。

40

【0214】

無菌注射可能溶液は、必要量の活性化化合物を、上に列挙した成分の1個または組み合わせを有する適当な溶媒に取り込み、必要に応じて、その後殺菌微量濾過することにより製造できる。一般に、分散剤は、活性化化合物を、基本的分散媒体および上に列挙したものからの必要な他の成分を含む無菌媒体に取り込むことにより製造できる。無菌注射可能溶液

50

の調製用の無菌粉末の場合、好ましい製造方法は、活性成分と先に無菌濾過した溶液からのさらなる所望の成分の粉末を産生する、真空乾燥およびフリーズドライ(凍結乾燥)である。

【0215】

一投与量形態を製造するために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、処置対象および特定の投与方法による。一投与量形態を製造するために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、一般に治療的效果を生じる組成物の量である。一般に、100パーセント中、この量は薬学的に許容される担体との組み合わせ中、活性成分約0.01パーセント～約99パーセントの範囲であり、好ましくは約0.1パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約1パーセント～約30パーセントの活性成分である。

10

【0216】

投与レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療的応答)をもたらすよう調節する。例えば、単回ボラスを投与するか、数回分割量を経時的に投与してするか、または投与量を治療的状況の緊急事態により示されるとおり、比例的に減少または増加してもよい。投与の容易性および投与量の均一性のために、投与量単位で非経腸組成物を製剤することが特に有利である。ここで使用する投与量単位形態は、処置対象への単位投与に適する物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要な医薬担体と共に、所望の治療的效果を生じるよう計算された所定量の活性化化合物を含む。本発明の投与量単位形態の明細は、(a)活性化化合物の独特な特徴および達成すべき特定の治療的效果および(b)個々の感受性の処置のためのこのような活性化化合物の配合の分野に内在性の限度により指示され、直接依存する。

20

【0217】

大環状ペプチドの投与のために、投与量は、宿主体重あたり約0.0001～100mg/kg、より一般的には0.01～5mg/kgの範囲である。例えば、投与量は0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重または10mg/kg体重であるか、または1～10mg/kgの範囲である。処置レジメンの例は、1日1回、週に2回、週に3回、毎週、2週毎、3週毎、4週毎、月1回、3ヶ月に1回または3～6ヶ月毎に1回の投与を必要とする。本発明の大環状ペプチドのための好ましい投与レジメンは、静脈内投与による1mg/kg体重または3mg/kg体重を含み、抗体は次の投与スケジュールのいずれか一つを使用して与える：(i)4週毎を6回投与、その後3ヶ月毎；(ii)3週毎；(iii)3mg/kg体重を1回、その後3週間毎に1mg/kg体重。

30

【0218】

ある方法において、異なる結合特異性を有する2個以上の大環状ペプチドを同時に投与し、この場合投与する化合物の投与量は記載した範囲内に入る。化合物は、通常複数の機会に投与する。一回投与の間隔は、例えば、毎週、毎月、3ヶ月毎または毎年であり得る。間隔は、患者における標的抗原に対する大環状ペプチドの血中濃度の測定により示されるとおり、不規則でもあり得る。ある方法において、投与量を調節して、約1～1000μg/ml、ある方法において約25～300μg/mlの血漿抗体濃度を達成する。

【0219】

あるいは、大環状ペプチドを、投与頻度の減少が求められる場合には徐放製剤として投与できる。投与量および頻度は、患者における大環状ペプチドの半減期による。投与量および投与頻度は、処置が予防的であるか治療的であるかにより変わり得る。予防的適用において、長期間にわたり、比較的低投与量を比較的低頻度の少ない間隔で投与する。患者が死ぬまで処置を受けることがある。治療的適用において、相対的に短い間隔での相対的高投与量が、疾患の進行が減少するか、または終わるまで、好ましくは患者が疾患症状の部分的または完全改善を示すまで、必要であることがある。その後、患者に予防レジメンで投与し得る。

40

【0220】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投与量は、患者に対して毒性ではなく、特定の患者、組成物および投与方法について所望の治療的応答を達成するのに有効である

50

活性成分を得るために変わり得る。選択した投与量は、用いる特定の発明の組成物またはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与の時間、用いる特定の化合物の排出率、処置期間、用いる特定の組成物と組み合わせて使用する他の薬物、化合物および／または物質、処置する患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態および先の病歴および医学分野で周知の同等な因子を含む、多様な薬物動態因子による。

【0221】

本発明の大環状ペプチドの“治療有効量”は、好ましくは疾患症状の重症度低下、無疾患症状期間の頻度および期間の延長または疾患苦痛による機能障害または身体障害の予防をもたらす。例えば、腫瘍の処置のために、“治療有効量”は、好ましくは細胞増殖または腫瘍増殖を、非処置対象に対して少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらに好ましくは少なくとも約60%、なお好ましくは少なくとも約80%阻害する。化合物が腫瘍増殖および／またはHIVを阻害する能力は、ヒト腫瘍における有効性またはウイルス有効性の予測である動物モデル系で評価できる。あるいは、組成物のこの特性を、当業者に知られるインビトロ阻止アッセイにより、化合物の阻止能力を試験することにより評価できる。治療的化合物の治療有効量は、対象における腫瘍サイズの縮小、ウイルス負荷の低下、その他諸症状の改善をもたらす。当業者は、対象の体格、対象の症状の重症度および選択した特定の組成物または投与経路のような因子により、このような量を決定できる。

【0222】

他の面において、本発明は、本明細書に記載する大環状ペプチドおよび抗CTLA-4抗体を含む、医薬キット・オブ・パーツを提供する。キットは、過増殖性疾患(例えば、本明細書に記載する癌)および／または抗ウイルス疾患の処置における使用のための指示書もさらに含む。

【0223】

本発明の組成物は、当分野で知られる多様な方法の一つ以上を使用して、一つ以上の経路により投与できる。当業者には認識されたとおり、投与経路および／または方法は所望の結果により変わる。本発明の大環状ペプチドのための好ましい投与経路は、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄または他の非経腸投与経路、例えば注射または点滴を含む。本明細書で使用する用語“非経腸投与”は、経腸および局所投与以外の、通常注射による投与方法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴を含むが、これらに限定されない。

【0224】

あるいは、本発明の大環状ペプチドは、非経腸経路より、例えば局所に、上皮または粘膜投与経路により、例えば、鼻腔内、経口、膣、直腸、舌下または局所的に投与できる。

【0225】

活性化合物は、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出剤のような、急速な放出から化合物を保護する担体と製剤できる。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸のような生分解性、生体適合性ポリマーを使用できる。このような製剤を製造するための多くの方法が、特許となっており、または一般に当業者に知られる。例えば、Robinson, J.R., ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York (1978)を参照のこと。

【0226】

治療的組成物を、当分野で知られる医療機器で投与し得る。例えば、好ましい態様において、本発明の治療的組成物を、無針皮下注射器、例えば、米国特許番号5,399,163、5,383,851、5,312,335、5,064,413、4,941,880、4,790,824または4,596,556に開示されているデバイスで投与できる。本発明に有用な周知のインプラントおよびモジュールは、制御された速度で薬剤を分配するためのインプラント可能微量注入ポンプを開示する米国特許番号4,487,603；皮膚を介

する薬物の投与のための治療的デバイスを開示する米国特許番号4,486,194; 正確な注入速度で薬剤を送達するための薬剤注入ポンプを開示する米国特許番号4,447,233; 連続薬物送達のための可変流速インプラント可能注入装置を開示する米国特許番号4,447,224; 複数のチャンパー部分を有する浸透性薬物送達系を開示する米国特許番号4,439,196; および浸透性薬物送達系を開示する米国特許番号4,475,196を含む。これらの特許は、引用により本明細書に包含させる。多くの他のこのようなインプラント、送達系およびモジュールは当業者に知られる。

【0227】

ある態様において、本発明の大環状ペプチドは、インビボでの適切な分布を確実にするために製剤できる。例えば、血液脳関門(BBB)は、多くの高度に親水性の化合物を排除する。本発明の治療的化合物が、BBBを通過することを確実にするために(望むならば)、例えば、リポソームに製剤できる。リポソームの製造方法に関しては、例えば、米国特許番号4,522,811、5,374,548および5,399,331を参照のこと。リポソームは、特異的細胞または臓器へ選択的に輸送される1個以上の部分を含むことができ、それにより標的化薬物送達を増強する(例えば、Ranade, V.V., J. Clin. Pharmacol., 29:685 (1989)参照)。標的化部分の例は、葉酸またはビオチン(例えば、Low et al.の米国特許番号5,416,016参照); マンノシド(Umezawa et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 153:1038 (1988)); 大環状ペプチド(Bloeman, P.G. et al., FEBS Lett., 357:140 (1995); Owais, M. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 39:180 (1995)); ; 界面活性剤タンパク質A受容体(Briscoe et al., Am. J. Physiol., 1233:134 (1995)); ; p120(Schreier et al., J. Biol. Chem., 269:9090 (1994))を含み、Keinanen, K. et al., FEBS Lett., 346:123 (1994); Killion, J.J. et al., Immunomethods 4:273 (1994)も参照のこと。

【0228】

本発明の使用および方法

本発明の大環状ペプチド、組成物および方法は、例えば、PD-L1検出またはPD-L1遮断による免疫応答を含む、多くのインビトロおよびインビボ有用性を有する。例えば、これらの分子を、培養細胞に、インビトロまたはエクスピボでまたはヒト対象に、例えば、インビボで投与し、多様な状況での免疫を増強する。したがって、一つの面において、本発明は、本発明の抗体またはその抗原結合部分を、対象における免疫応答が修飾されるように対象に投与することを特徴とする、対象における免疫応答を修飾する方法を提供する。好ましくは、応答は、増強、刺激または上方制御される。他の点において、大環状ペプチドは、抗カニクイザル、抗マウスおよび/または抗マーマット結合および治療活性を有し得る。

【0229】

本明細書で使用する用語“対象”は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。非ヒト動物は、全ての脊椎動物、例えば、哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ニワトリ、マーマット、両生類および爬虫類を含むが、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシおよびウマのような哺乳動物が好ましい。好ましい対象は、免疫応答の増強が必要であるヒト患者を含む。本方法は特にT細胞仲介免疫応答の増強により処置できる障害を有するヒト患者の処置に適する。具体的態様において、本方法は、特にインビボでの癌細胞の処置に適する。免疫の抗原特異的増強を達成するために、大環状ペプチドを目的の抗原と共に投与できる。PD-L1に対する大環状ペプチドを他の薬剤と共に投与するとき、2剤をいずれの順序で投与しても、同時に投与してもよい。

【0230】

本発明は、さらに、サンプルおよび対照サンプルと、ヒト、マーマット、カニクイザルおよび/またはマウスPD-L1に特異的に結合する参照モノクローナル抗体またはその抗原結合部分を、抗体またはその一部とヒト、マーマット、カニクイザルおよび/またはマウスPD-L1の複合体を形成させる条件下で接触させることを含む、サンプルにお

るヒト、マーモット、カニクイザルおよび／またはマウスPD-L1抗原の存在を検出するまたはヒト、マーモット、カニクイザルおよび／またはマウスPD-L1抗原の量を測定する方法を提供する。複合体の形成を、その後測定するが、ここで対照サンプルと比較して異なるサンプルの複合体形成は、サンプルにおけるヒト、マーモット、カニクイザルおよび／またはマウスPD-L1抗原の指標である。

【0231】

本発明の大環状ペプチドのCD28、ICOSおよびCTLA-4と比較したPD-L1への特異的結合を考慮して、本発明の大環状ペプチドは、細胞表面上のPD-L1発現の特異的検出に使用でき、さらに免疫親和性精製によるPD-L1の精製に使用できる。

【0232】

癌

大環状ペプチドによるPD-1の遮断は、患者における癌細胞に対する免疫応答を増強できる。PD-1に対するリガンドであるPD-L1は、正常なヒトの細胞では発現されないが、多様なヒトの癌において多く存在する(Dong et al., Nat. Med., 8:787-789 (2002))。PD-1とPD-L1の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球減少、T細胞受容体仲介増殖減少および癌細胞の免疫回避をもたらす(Dong et al., J. Mol. Med., 81:281-287 (2003); Blank et al., Cancer Immunol. Immunother., 54:307-314 (2005); Konishi et al., Clin. Cancer Res., 10:5094-5100 (2004))。免疫抑制は、PD-1とPD-L1の局所相互作用の阻害により逆転され得て、PD-1とPD-L2の相互作用が同様に遮断されたとき、この効果は相加的である(Iwai et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 99:12293-12297 (2002); Brown et al., J. Immunol., 170:1257-1266 (2003))。先の研究では、T細胞増殖が、PD-1のPD-L1への相互作用の阻害により回復できることが示されているが、PD-1/PD-L1相互作用の遮断によるインビボ癌腫瘍増殖に対する直接の効果についての報告はない。一つの面において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻害されるように大環状ペプチドを使用するインビボでの対象の処置に関する。大環状ペプチドを、癌性腫瘍増殖阻害のために単独で使用してもよい。あるいは、大環状ペプチドを、下に記載するとおり、他の免疫原性剤、標準的癌処置または他の大環状ペプチドと組み合わせて使用してもよい。

【0233】

したがって、一つの態様において本発明は、対象に大環状ペプチドまたはその抗原結合部分の治療有効量を投与することを特徴とする、対象における腫瘍細胞増殖の阻害方法を提供する。

【0234】

本発明の大環状ペプチドを使用して癌の増殖を阻害し得る好ましい癌は、典型的に免疫治療に応答性の癌を含む。処置のための好ましい癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎細胞癌(例えば、明細胞癌)、前立腺癌(例えば、ホルモン難治性前立腺癌および去勢抵抗性前立腺癌)、乳癌、結腸直腸癌および肺癌(例えば、扁平上皮および非扁平上皮非小細胞性肺癌)を含む。さらに、本発明は、本発明の大環状ペプチドを使用して増殖を阻害し得る難治性または反復性悪性腫瘍を含む。

【0235】

本発明の方法で処置し得る他の癌の例は、骨の癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門部の癌、胃/胃体癌、精巣癌、子宮癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣の癌、外陰の癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の肉腫、陰茎の肉腫、急性骨髄球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)の新生物、一次CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸椎腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスベストにより誘発される疾患を含めた環境誘発性の癌および該癌の組み合わせを含む。本発明は、転移癌、特

にPD-L1を発現する転移癌の処置にも有用である(Iwai et al., Int. Immunol., 17: 133-144 (2005))。

【0236】

所望により、PD-L1に対する大環状ペプチドを免疫原性剤、例えば、癌細胞、精製腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞と組み合わせて投与し得る(He et al., J. Immunol., 173:4919-4928 (2004))。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例は、黒色腫抗原のペプチド、例えばgp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1および/またはチロシナーゼのペプチドまたはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞(さらに下に開示)を含む。

10

【0237】

ヒトにおいて、黒色腫のような幾つかの腫瘍は、免疫原性であることが示されている。PD-L1の遮断によりT細胞活性化の閾値を上げることにより、宿主における腫瘍応答が期待できると仮説立てられる。

【0238】

PD-L1の遮断は、ワクチン接種プロトコルと組み合わせたとき、最も有効である可能性がある。腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案されている(Rosenberg, S., Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C., ASCO Educational Book Spring: 300-302 (2000); Khayat, D., ASCO Educational Book Spring: 414-428 (2000); Foon, K., ASCO Educational Book Spring: 730-738 (2000); see also Restifo, N. et al., Cancer Vaccines, Chapter 61, pp. 3023-3043, in DeVita, V. et al., eds., Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition (1997)参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンを、自己または同種腫瘍細胞を使用して製造する。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞がGM-CSFを発現するように形質導入されたとき、最も有効であることが示されている。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 3539-3543 (1993))。

20

【0239】

種々の腫瘍における遺伝子発現および大規模遺伝子発現パターンの研究により、いわゆる腫瘍特異的抗原の定義が導かれている(Rosenberg, S.A., Immunity, 10:281-287 (1999))。多くの場合、これらの腫瘍特異的抗原は、腫瘍および腫瘍が生じた細胞に発現される分化抗原、例えばメラニン形成細胞抗原gp100、MAGE抗原およびTrp-2である。更に重要なことに、これらの抗原の多くは、宿主に見られる腫瘍特異的T細胞の標的であり得ることが示されている。PD-L1遮断を、これらのタンパク質に対する免疫応答を発生させるために、腫瘍において発現されている組み換えタンパク質および/またはペプチドのコレクションと共に使用し得る。これらのタンパク質は、通常自己抗原として免疫系により監視され、それゆえに、それらに耐容性である。腫瘍抗原は、染色体のテロメアの合成に必要であるタンパク質テロメラーゼも含んでもよく、これはヒトの癌では85%を超えて発現されており、体性組織ではわずかな限られた数である(Kim, N. et al., Science, 266:2011-2013 (1994))(これらの体性組織は、種々の手段により免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原は、タンパク質の配列を変異させるか、または2個の非関連配列の融合タンパク質を創製する(すなわち、フィラデルフィア染色体におけるbcr-abl)、体性変異のために癌細胞で発現される“新抗原”であるか、あるいはB細胞腫瘍由来のイディオタイプであってもよい。

30

40

【0240】

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBVおよびHCV)およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)のようなヒトの癌と関係するウイルスからのタンパク質を含み得る。PD-L1遮断と共に使用し得る腫瘍特異的抗原の他の形態は、腫瘍組織それ自体から単離した精製熱ショックタンパク質(HSP)である。こ

50

これらの熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞からのタンパク質フラグメントを含み、これらのH S Pは腫瘍免疫の誘発のための抗原提示細胞の送達に高度に効率的である(Suot, R. et al., Science, 269:1585-1588 (1995); Tamura, Y. et al., Science, 278:117-120 (1997))。

【0241】

樹状細胞(DC)は、主要抗原特異的応答に使用できる強力な抗原提示細胞である。DCは、エキスビボで産生でき、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を積載できる(Nestle, F. et al., Nat. Med., 4:328-332 (1998))。DCは、これらの腫瘍抗原を同様に発現するために遺伝的手段によっても形質導入され得る。DCは、免疫化を目的として、腫瘍細胞と直接融合されてもいる(Kugler, A. et al., Nat. Med., 6:332-336 (2000))。ワクチン接種の方法として、DC免疫化は、より強力な抗腫瘍応答を活性化するために、PD-L1遮断と効果的に組み合わせ得る。

10

【0242】

PD-L1遮断は、標準的癌処置とも組み合わせてもよい。PD-L1遮断は、化学療法レジメと効果的に組み合わせ得る。これらの場合、投与する化学療法剤の量を減らすことが可能であり得る(Mokyr, M. et al., Cancer Res., 58:5301-5304 (1998))。このような組み合わせの例は、黒色腫の処置のためにダカルバジンと組み合わせた大環状ペプチドである。このような組み合わせの他の例は、黒色腫の処置のためにインターロイキン-2(IL-2)と組み合わせた大環状ペプチドである。PD-L1遮断および化学療法を組み合わせる背景にある科学的原理は、殆どの化学療法化合物の細胞毒性活性の結果である細胞死が、抗原提示経路における腫瘍抗原のレベルを増加させるためである。細胞死によるPD-L1遮断と相乗作用し得る他の組み合わせ治療には、放射線、手術およびホルモン欠乏がある。これらのプロトコルのいずれも、宿主における腫瘍抗原の供給源を創製する。血管形成阻害剤は、PD-L1遮断と組み合わせてもよい。血管形成の阻害により、宿主抗原提示経路中に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死をもたらす。

20

【0243】

PD-L1遮断大環状ペプチドは、FcアルファまたはFcガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞への標的とする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせても使用できる(例えば、米国特許番号5,922,845および5,837,243を参照)。二重特異性大環状ペプチドを使用して、2つの別々の抗原を標的とし得る。例えば、抗Fc受容体/抗腫瘍抗原(例えば、Her-2/neu)二重特異性大環状ペプチドは、マクロファージを腫瘍の部位に標的化させるのに使用されている。このターゲティングは、腫瘍特異的応答をさらに効果的に活性化し得る。これらの応答のT細胞アームは、PD-L1遮断物質の使用により増強される。あるいは、抗原を、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二重特異性大環状ペプチドの使用により、DCに直接送達させ得る。

30

【0244】

腫瘍は、多種多様な機構により宿主免疫監視を逃れる。これらの機構の多くは、腫瘍により発現され、かつ免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により克服され得る。これらは、特にTGF- β (Kehrl, J. et al., J. Exp. Med., 163:1037-1050 (1986))、IL-10(Howard, M. et al., Immunology Today, 13:198-200 (1992))および Fas リガンド(Hahne, M. et al., Science, 274:1363-1365 (1996))を含む。これらの各々に対する大環状ペプチドを、抗PD-L1と組み合わせる使用して、免疫抑制性因子の効果を抑制して、宿主による腫瘍免疫応答を促進できる。

40

【0245】

宿主免疫応答性を活性化するために使用し得る他の大環状ペプチドを、抗PD-L1と組み合わせる使用できる。これらは、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞の表面上の分子を含む。抗CD40大環状ペプチドは、T細胞ヘルパー活性を効果的に代理でき(Ridge, J. et al., Nature, 393:474-478 (1998))、PD-1抗体と組み合わせる使用できる(Ito, N. et al., Immunobiology, 201(5):527-540 (2000))。CTLA-4(例えば、米国特許番号5,811,097)、OX-40(Weinberg, A. et al., Immunol., 164

50

:2160-2169 (2000))、4-1BB (Melero, I. et al., Nat. Med., 3:682-685 (1997)) および ICOS (Hutloff, A. et al., Nature, 397:262-266 (1999)) のような T 細胞同時刺激分子に対する大環状ペプチドの活性化は、T 細胞活性化のレベル増加のために提供され得る。

【0246】

骨髄移植は、造血起源の多様な腫瘍の処置のために現在使用されている。移植片対宿主病は、この処置の結果ではあるが、治療的利点を、移植片対腫瘍応答から得ることができる。PD-L1 遮断は、ドナー生着腫瘍特異的 T 細胞の効果を増加させるために使用できる。

【0247】

抗原特異的 T 細胞のエキスポ活性化および増大ならびに抗原特異的 T 細胞を腫瘍に向けさせるためのレシピエントへのこれらの細胞の養子移植が関与するいくつかの実験的治療プロトコルがある (Greenberg, R. et al., Science, 285:546-551 (1999))。これらの方法は、CMV のような感染因子に対する T 細胞応答の活性化にも使用し得る。大環状ペプチド存在下のエキスポ活性化は、養子移入された T 細胞の頻度および活性を高めることが期待され得る。

【0248】

感染症

本発明の他の方法は、特定の毒素または病原体に曝されている患者の処置に使用される。したがって、本発明の他の面は、対象の感染性疾患が処置されるように、対象に本発明の大環状ペプチドまたはその抗原結合部分を投与することを特徴とする、対象における感染性疾患の処置方法を提供する。好ましくは、抗体は、ヒト抗ヒト PD-L1 大環状ペプチドである (例えば、本明細書に記載する大環状ペプチドのいずれか)。さらに、またはあるいは、抗体はキメラまたはヒト化抗体であり得る。

【0249】

上記した腫瘍への適用と同様にして、抗体仲介 PD-L1 遮断を、病原体、毒素および自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、単独でまたはアジュバントとして、ワクチンと組み合わせて使用できる。この治療手段が特に有用であり得る病原体の例には、現在有効なワクチンがない病原体または慣用のワクチンが完全に効果的とはいえない病原体が挙げられる。これらは、HIV、肝炎 (A 型、B 型および C 型)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア属、マラリア (Butler, N.S. et al., Nature Immunology, 13:188-195 (2012); Hafalla, J.C.R., et al., PLOS Pathogens (February 2, 2012))、リーシュマニア、黄色ブドウ球菌、緑膿菌を含むが、これらに限定されない。PD-L1 遮断は、感染中に変化した抗原を提示する、HIV のような因子による確立された感染に対して特に有効である。これらの新規エピトープは、抗ヒト PD-L1 投与の投与時に外来物として認識され、それゆえ PD-L1 を介する負のシグナルにより削がれない強い T 細胞応答を誘発する。

【0250】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性ウイルスのいくつかの例は、HIV、肝炎 (A、B または C)、ヘルペスウイルス (例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-1I および CMV、エプスタイン・バーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLV ウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JC ウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスを含む。

【0251】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性細菌のいくつかの例は、クラミジア属、リケッチア性細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュールドモナス、レジオネラ、

10

20

30

40

50

ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、テタヌス、ボツリヌス、炭疽、ペスト、レプトスピラ症およびライム病細菌を含む。

【0252】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性真菌の例は、カンジダ属(アルビカンズ、クルゼイ、グラブラタ、トロピカリシスなど)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、アスペルギルス属(フミガーツス、ニガーなど)、ケカビ目(無コール属、アブシディア属、クモノスカビ属)、スポロトリックス・シェンキイ、ブラストミセス・デルマチチジス、南アメリカ分芽菌、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムを含む。

【0253】

本発明の方法により処置可能な感染の原因となる病原性寄生虫の例は、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、フォーラーネグレリア、アカントアメーバ属、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム属、ニューモシスチス・カリニ、三日熱マラリア原虫、ネズミバベシア、ブルセイトリパノソーマ、クルーズトリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、トキシソプラズマ原虫およびブラジル鉤虫を含む。

【0254】

上記方法の全てにおいて、PD-L1遮断を、腫瘍抗原の強化された提示のために提供されるサイトカイン処置(例えば、インターフェロン、VEGF活性またはVEGF-受容体を標的とする薬剤、GM-CSF、G-CSF、IL-2)または二重特異性抗体治療のような他の形態の免疫治療と組み合わせ得る(例えば、Holliger, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993); Poljak, Structure, 2:1121-1123 (1994)参照)。

【0255】

自己免疫性反応

大環状ペプチドは自己免疫応答を誘発および増幅する。実際、腫瘍細胞およびペプチドワクチンを使用した抗腫瘍応答の誘発は、多くの抗腫瘍応答が抗自己反応性を含むことを明らかにする(van Elsas et al., supraにおける抗CTLA-4+GM-CSF修飾B16黒色腫で観察される色素脱失; Trp-2ワクチン接種マウスにおける色素脱失(Overwijk, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96:2982-2987 (1999)); TRAMP腫瘍細胞ワクチンにより誘発される自己免疫性前立腺炎(Hurwitz, A., supra (2000))、ヒト臨床試験において見られる黒色腫ペプチド抗原ワクチン接種および白斑症(Rosenberg, S. A. et al., J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol., 19(1):81-84 (1996))。

【0256】

それゆえに、疾患処置のために、種々の自己タンパク質を、これらの自己タンパク質に対する免疫応答を効果的に生じさせるためのワクチン接種プロトコルを考案するために、抗PD-L1遮断と組み合わせて使用することを考慮することが可能である。例えば、アルツハイマー病は、脳内のアミロイド沈着物へのA β ペプチドの不適切な蓄積が原因であり、アミロイドに対する抗体応答が、これらのアミロイド沈着物を排除できる(Schenk et al., Nature, 400:173-177 (1999))。

【0257】

他の自己タンパク質は、アレルギーおよび喘息の処置のためのIgEおよびリウマチ性関節炎のためのTNFアルファのような標的としても使用し得る。最後に、種々のホルモンに対する抗体応答は、本明細書に開示する大環状分子の使用により誘発され得る。生殖性ホルモンの抗体応答中和を避妊のために使用し得る。ホルモンおよび特定の腫瘍の増殖に必要である他の可溶性因子に対する抗体応答の中和は、可能性のあるワクチン接種標的としても考慮し得る。

【0258】

抗PD-L1大環状分子の使用について上に記載したのに類似する方法を、アルツハイマー病におけるA β を含むアミロイド沈着物、TNFアルファおよびIgEのようなサイトカインのような他の自己抗原の不適切な沈着を有する患者の治療的自己免疫応答誘発のために使用できる。

10

20

30

40

50

【0259】

ワクチン

大環状ペプチドを、抗PD-1大環状分子と目的の抗原(例えば、ワクチン)の共投与により抗原特異的免疫応答を刺激するために使用し得る。従って、他の面において、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、対象に(i)抗原;および(ii)対象における抗原に対する免疫応答が増強されるような抗PD-1大環状分子またはその抗原結合部分を投与することを特徴とする、方法が提供される。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原または病原体からの抗原であり得る。このような抗原の非限定的例は、上記の腫瘍抗原(または腫瘍ワクチン)または上記のウイルス、細菌または他の病原体からの抗原を含む。

10

【0260】

インビボおよびインビトロで本発明の組成物(例えば、大環状ペプチド、多特異性および二重特異性分子およびイムノコンジュゲート)を投与するための適切な経路は、当分野で周知であり、当業者が選択できる。例えば、組成物は注射(例えば、静脈内または皮下)により投与できる。使用する分子の適切な投与量は、対象の年齢および体重および組成物の濃度および/または製剤に依拠する。

【0261】

先に記載するとおり本発明の大環状ペプチドを1種以上の他の治療剤、例えば、細胞毒性剤、放射性毒性薬物または免疫抑制剤と共投与し得る。ペプチドを薬剤に連結でき(免疫複合体として)または別々に薬剤から投与できる。後者(別々の投与)の場合、ペプチドを他の既知治療、例えば、抗癌治療、例えば、放射線の前に、後にまたは同時に投与してもよく、または共投与してよい。このような治療剤は、とりわけ、抗新生物剤、例えばドキソルビシン(アドリアマイシン)、シスプラチン、ブレオマイシン、スルフェート、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジンおよびシクロホスファミド、ヒドロキシ尿素を含み、これらは、それら自体、患者に毒性であるか、または準毒性である濃度でしか有効ではない。シスプラチンは、4週毎に100mg/投与で静脈内投与し、アドリアマイシンは21日毎に60~75mg/ml投与量で静脈内投与する。本発明の大環状ペプチドまたはその抗原結合フラグメントと化学療法剤の共投与は、ヒト腫瘍細胞に対する細胞毒性効果を生じる異なる作用機序で働く2種の抗癌剤を提供する。このような共投与は、ペプチドに対して非反応性とし得る薬剤に対する耐性の発生または腫瘍細胞の抗原性の変化による問題を解決し得る。

20

30

【0262】

また本発明の範囲内に包含されるのは、本発明の組成物(例えば、大環状ペプチド、二重特異性または多特異性分子または免疫コンジュゲート)および使用のための指示書を含むキットである。キットは、さらに少なくとも1種のさらなる薬または1以上のさらなる本発明の大環状ペプチド(例えば、大環状分子と異なるPD-L1抗原におけるエピトープと結合する相補的活性を有するヒト抗体)を含み得る。キットは、キットの中身の意図される使用を示すラベルを一般的には含む。ラベルなる用語は、キット上にまたはキットと共に提供されるまたは他の方法でキットに付属するあらゆる書面または記録媒体を含む。

40

【0263】

組み合わせ治療

本発明の大環状ペプチドと他のPD-L1アンタゴニストおよび/またはCTLA-4アンタゴニストの組み合わせは、PD-L1およびCTLA-4の遮断により過増殖性疾患に対する免疫応答の増強に有用である。例えば、これらの分子を、インビトロまたはエクスピボで培養中の細胞またはヒト対象に、例えばインビボで投与して、多様な状況における免疫を増強する。したがって、一つの面において、本発明は、本発明の抗体組み合わせまたはその抗原結合部分の組み合わせを、対象における免疫応答が修飾されるように対象に投与することを特徴とする、対象における免疫応答を修飾する方法を提供する。好ましくは、応答は、増強、刺激または上方制御される。他の態様において、本発明は、対象

50

に本発明の大環状ペプチドおよび抗CTLA-4抗体の治療以下の投与量を投与すること
を特徴とする、免疫刺激性治療剤での過増殖性疾患の処置と関係する有害事象を変える方
法を提供する。

【0264】

大環状ペプチドによるPD-L1およびCTLA-4の遮断は、患者における癌細胞に
対する免疫応答を増強できる。本発明の大環状ペプチドを使用して増殖を阻害し得る癌は
、典型的に免疫治療に応答性の癌を含む。本発明の組み合わせ治療での処置のための癌の
代表例は黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌および肺癌
を含む。本発明の方法で処置し得る他の癌の例は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮
膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、
卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道
癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌
、急性骨髄球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白
血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓また
は輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)新生物、一次CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、
脊髄軸椎腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T
細胞リンパ腫、アスベストにより誘発される疾患を含む環境誘発性の癌およびこれらの癌
の組み合わせを含む。本発明は転移癌の処置にも有用である。

10

【0265】

ある態様において、本明細書に開示する大環状ペプチドの少なくとも1個を含む治療剤
の組み合わせを、薬学的に許容される担体中の単一組成物として同時に、または各薬剤を
連続的に投与する別々の組成物として一緒に投与し得る。例えば、抗CTLA-4抗体お
よび本発明の大環状ペプチドを、抗CTLA-4を最初に投与し、大環状ペプチドを2番
目に投与するか、または大環状ペプチドを最初に投与し、抗CTLA-4を2番目に投与
するように逐次的に投与できる。さらに、1投与量を超える組み合わせ治療を逐次的に投
与するならば、逐次投与の順番は各投与時に逆転しても同じ順番でもよく、逐次投与を同
時投与またはその任意の組み合わせと組み合わせてもよい。例えば、組み合わせ抗CTL
A-4抗体および大環状ペプチドの最初の投与は同時であってよく、2回目の投与はCT
LA-4が最初で大環状ペプチドが2番目の逐次であってよく、3回目の投与は大環状ペ
プチドが最初で抗CTLA-4が2回目などであってよい。他の代表的投与スキームは、
大環状ペプチドが最初で抗CTLA-4が2番目である最初の投与を含んでよく、その後
の投与は同時であってよい。

20

30

【0266】

所望により、大環状ペプチドと抗CTLA-4剤の組み合わせを、さらに免疫原性剤、
例えば、癌細胞、精製腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含
む)、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞
と組み合わせ投与し得る(He et al., J. Immunol., 173:4919-4928 (2004))。使用でき
る腫瘍ワクチンの非限定的例は、黒色腫抗原のペプチド、例えばgp100、MAGE抗
原、Trp-2、MART1および/またはチロシナーゼのペプチドまたはサイトカイン
GM-CSFを発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞(さらに下に開示)を含む。

40

【0267】

組み合わせたPD-L1大環状ペプチドとCTLA-4遮断は、さらにワクチン接種プ
ロトコルと組み合わせ得る。腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案
されている(Rosenberg, S., Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book
Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C., ASCO Educational Book Spring: 300-302 (200
0); Khayat, D., ASCO Educational Book Spring: 414-428 (2000); Foon, K., ASCO Edu
cational Book Spring: 730-738 (2000); see also Restifo et al., Cancer Vaccines,
Chapter 61, pp. 3023-3043 in DeVita et al., eds., Cancer: Principles and Practic
e of Oncology, Fifth Edition(1997)参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンを
、自己または同種腫瘍細胞を使用して製造する。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞が

50

GM-CSFを発現するように形質導入されたとき、最も有効であることが示されている。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:3539-3543 (1993))。

【0268】

種々の腫瘍における遺伝子発現および大規模遺伝子発現パターンの研究により、いわゆる腫瘍特異的抗原の定義が導かれている(Rosenberg, Immunity, 10:281-287 (1999))。多くの場合、これらの腫瘍特異的抗原は、腫瘍および腫瘍が生じた細胞に発現される分化抗原、例えばメラニン形成細胞抗原 gp100、MAGE 抗原および Trp-2 である。より重要なことに、これらの抗原の多くは、宿主に見られる腫瘍特異的 T 細胞の標的であり得ることが示されている。ある態様において、本明細書に記載する抗体組成物を使用する組み合わせた PD-L1 大環状ペプチドと CTLA-4 遮断を、これらのタンパク質に対する免疫応答を誘起させるために、腫瘍において発現されている組み換えタンパク質および／またはペプチドのコレクションと共に使用し得る。これらのタンパク質は、通常自己抗原として免疫系により監視されているため、それらに耐容性である。腫瘍抗原は、染色体のテロメアの合成に必要とされるタンパク質テロメラーゼも含んでよく、これは 85% を超えるヒトの癌で発現され、体性組織ではわずかな限られた数である(Kim et al., Science, 266:2011-2013 (1994))(これらの体性組織は、種々の手段により免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原は、タンパク質配列を変異させるか、または 2 個の非関連配列の融合タンパク質を創製する(すなわち、フィラデルフィア染色体における bcr-abl)体性変異のために癌細胞で発現される“新抗原”であるか、あるいは B 細胞腫瘍由来のイデオタイプであってもよい。

【0269】

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBV および HCV) およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)のようなヒトの癌と関係するウイルスからのタンパク質を含み得る。PD-L1 大環状ペプチド遮断と組み合わせて使用し得る腫瘍特異的抗原の他の形態は、腫瘍組織それ自体から単離した精製熱ショックタンパク質(HSP)である。これらの熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞由来のタンパク質フラグメントを含んでおり、これらの HSP は、腫瘍免疫を賦活させるために抗原提示細胞への送達効率が高い(Suot et al., Science, 269:1585-1588 (1995); Tamura et al., Science, 278:117-120 (1997))。

【0270】

樹状細胞(DC)は、主要抗原特異的応答に使用できる強力な抗原提示細胞である。DC はエクスピドで産生でき、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を積載できる(Nestle et al., Nat. Med., 4:328-332 (1998))。DC は、これらの腫瘍抗原を同様に発現するために遺伝的手段によっても形質導入され得る。また DC は、免疫化の目的で腫瘍細胞と直接融合されている(Kugler et al., Nat. Med., 6:332-336 (2000))。ワクチン接種の方法として、DC 免疫化は、強力な抗腫瘍応答を活性化するために、組み合わせた抗 PD-L1 大環状ペプチドと CTLA-4 遮断とを効果的に組み合わせ得る。

【0271】

抗 PD-L1 大環状ペプチドと CTLA-4 遮断物の組み合わせは、さらに標準的な癌の治療とも組み合わせ得る。例えば、組み合わせ大環状ペプチドおよび CTLA-4 遮断は化学療法レジメンと効果的に組み合わせ得る。これらの場合、大環状ペプチドおよび抗 CTLA-4 剤の組み合わせで見られるとおり、本発明の組み合わせと共に投与する他の化学療法剤の量を減らすことが可能であり得る(Mokyr et al., Cancer Res., 58:5301-5304 (1998))。このような組み合わせの例は、黒色腫の処置のためにダカルバジンとさらに組み合わせた大環状ペプチドと抗 CTLA-4 剤の組み合わせである。他の例は、黒色腫の処置のためにインターロイキン-2(IL-2)とさらに組み合わせた大環状ペプチドと抗 CTLA-4 剤の組み合わせである。PD-L1 大環状ペプチドおよび CTLA-4 遮

断と化学療法の組み合わせ使用の背景にある科学的原理は、殆どの化学療法化合物の細胞毒性活性の結果である細胞死が、抗原提示経路における腫瘍抗原のレベルの増加をもたらすことが理由である。細胞死により抗PD-L1大環状ペプチドとCTLA-4遮断物質との組み合わせが、相乗作用をもたらし得る別の組み合わせ治療は、放射線、手術およびホルモン欠乏である。これらのプロトコルのいずれも、宿主における腫瘍抗原の供給源を創製する。血管形成阻害剤は、組み合わせたPD-L1とCTLA-4遮断物質と組み合わせられてもよい。血管形成阻害は、宿主抗原提示経路中に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死を生じる。

【0272】

PD-L1とCTLA-4遮断剤の組み合わせは、FcアルファまたはFcガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞への標的とする二重特異性大環状ペプチドと組み合わせても使用できる(例えば、米国特許番号5,922,845および5,837,243参照)。二重特異性大環状ペプチドを使用して、2つの別々の抗原を標的とし得る。例えば、抗Fc受容体/抗腫瘍抗原(例えば、Her-2/neu)二重特異性大環状ペプチドは、マクロファージを腫瘍の部位に標的化させるのに使用されている。このターゲティングは、腫瘍特異的応答をさらに効果的に活性化し得る。これらの応答のT細胞アームは、組み合わせたPD-L1とCTLA-4遮断物の使用により増強される。あるいは、抗原を、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二重特異性大環状ペプチドの使用により、DCに直接送達させ得る。

【0273】

他の例において、大環状ペプチドと抗CTLA-4剤の組み合わせを、抗新生物大環状財、例えばリツキサン(登録商標)(リツキシマブ)、ハーセプチン(登録商標)(トラスツマブ)、ベキサール(登録商標)(トシツモマブ)、ゼヴァリン(登録商標)(イブリツモマブ)、キャンパス(登録商標)(アレムツズマブ)、リンホシド(Lymphocide)(エブラツズマブ)、アバスチン(登録商標)(ベバシズマブ)およびタルセバ(登録商標)(エルロチニブ)などと組み合わせ得る。例として、理論に縛られることを望まないが、抗癌抗体または毒素とコンジュゲートした抗癌抗体を用いる処置は癌細胞死(例えば、腫瘍細胞)を起こし得て、これは、CTLA-4またはPD-L1が介在する免疫応答を増強する。例示的態様において、過増殖性疾患(例えば、癌腫瘍)の処置は、大環状ペプチドおよび抗CTLA-4剤と同時にまたは逐次的またはその任意の組み合わせにて組み合わせた抗癌抗体を含み、宿主による抗腫瘍免疫応答を増強し得る。

【0274】

腫瘍は、多種多様な機構により宿主免疫監視を逃れる。これらの機構の多くは、腫瘍により発現され、免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により克服され得る。これらは、特にTGF- β (Kehrl, J. et al., J. Exp. Med., 163:1037-1050 (1986))、IL-10 (Howard, M. et al., Immunology Today, 13:198-200 (1992))および Fas リガンド (Hahne, M. et al., Science, 274:1363-1365 (1996))を含む。多くの例において、これらの各々に対する抗体を、大環状ペプチドおよび抗CTLA-4組み合わせとさらに組み合わせ、免疫抑制性因子の効果を抑制して、宿主による腫瘍免疫応答を促進することができる。

【0275】

宿主免疫応答性を活性化するために使用し得る他の薬剤を、本発明の大環状ペプチドと組み合わせ使用できる。これらは、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞の表面上の分子を含む。抗CD40大環状ペプチドは、T細胞ヘルパー活性を効果的に代理でき(Ridge, J. et al., Nature, 393:474-478 (1998))、または本発明の大環状ペプチド単独抗CTLA-4組み合わせと組み合わせ使用できる(Ito, N. et al., Immunobiology, 201(5):527-540 (2000))。CTLA-4(例えば、米国特許番号5,811,097)、OX-40(Weinberg, A. et al., Immunol., 164:2160-2169 (2000))、4-1BB(Melero, I. et al., Nat. Med., 3:682-685 (1997))およびICOS(Hutloff, A. et al., Nature, 397:262-266 (1999))のようなT細胞同時刺激分子に対する大環状ペプチドの活性化は

10

20

30

40

50

、T細胞活性化のレベル増加のために提供され得る。

【0276】

骨髄移植は、造血起源の多様な腫瘍の処置のために現在使用されている。移植片対宿主病は、この処置の結果ではあるが、治療的利点を、移植片対腫瘍応答から得ることができる。本発明の大環状ペプチドは、単独でまたはCTLA-4遮断と組み合わせて、ドナー生着腫瘍特異的T細胞の効果を増加させるために使用できる。

【0277】

抗原特異的T細胞のエキスピボ活性化および増大ならびに抗原特異的T細胞を腫瘍に向けさせるためのレシピエントへのこれらの細胞の養子移植が関与するいくつかの実験的処置プロトコルがある(Greenberg, R. et al., Science, 285:546-551 (1999))。これらの方法は、CMVのような感染因子に対するT細胞応答の活性化にも使用し得る。本発明の大環状ペプチド単独または抗CTLA-4アンタゴニストとの組み合わせの存在下でのエキスピボ活性化は、養子移入されたT細胞の頻度および活性を高めることが期待され得る。

【0278】

ある態様において、本発明は、対象に本発明の大環状ペプチドを抗CTLA-4抗体の治療以下の投与量と組み合わせて投与することを特徴とする、免疫刺激剤での過増殖性疾患の処置と関係する有害事象を変更する方法を提供する。例えば、本発明の方法は、患者に非吸収性ステロイドを投与することにより、免疫刺激性治療的抗体誘発大腸炎または下痢の発生率を減少させる方法を提供する。免疫刺激性治療的抗体を受けているあらゆる患者が、このような処置により誘発される大腸炎または下痢のリスクがあるため、この全患者集団が、本発明の方法に従う治療に適する。ステロイド類は炎症性腸疾患(IBD)の処置およびIBDの悪化予防に投与されているが、IBDと診断されていない患者におけるIBDの予防(発生率の減少)には使用されていない。非吸収性ステロイド類でさえ、ステロイド類が関与する相当な副作用により、予防的使用が阻まれてきた。

【0279】

さらなる態様において、本発明の大環状ペプチドは、単独またはCTLA-4遮断と組み合わせて、非吸収性ステロイドのいずれかの使用とさらに組み合わせ得る。本明細書において使用する“非吸収性ステロイド”は、肝臓での代謝後のステロイドのバイオアベイラビリティが低い(すなわち、約20%未満)相当な初回通過代謝を示すグルココルチコイドである。本発明の一つの態様において、非吸収性ステロイドはブデソニドである。ブデソニドは局所作用性グルココルチコステロイドであり、経口投与後、主に肝臓により相当代謝される。エントコート(登録商標)EC(Astra-Zeneca)は、回腸および結腸全体への薬物送達を最適化するように開発されたブデソニドのpHおよび時間依存型経口製剤である。エントコート(登録商標)ECは、回腸および／または上行結腸が関与する軽度から中程度クローン病の処置について米国で承認されている。クローン病処置のためのエントコート(登録商標)ECの通常の経口投与量は6~9mg/日である。エントコート(登録商標)ECは吸収される前に腸で吸収され、腸粘膜に保持される。腸粘膜標的組織を通過したら、エントコート(登録商標)ECは、肝臓のチトクロムP450系で、無視できるグルココルチコイド活性を有する代謝物にまで殆ど代謝される。それゆえに、バイオアベイラビリティは低い(約10%)。ブデソニドの低いバイオアベイラビリティは、初回通過代謝の程度が低い他のグルココルチコイドと比較して治療指数が改善されている。ブデソニドは、その結果全身作用性コルチコステロイドよりも少ない視床下部下垂体抑制を含み、副作用が少ない。しかしながら、エントコート(登録商標)ECの慢性投与は、副腎皮質ホルモン過剰症および副腎抑制のような全身性グルココルチコイド効果を生じ得る。Physicians' Desk Reference Supplement, 58th Edition, 608-610 (2004)を参照されたい。

【0280】

さらなる態様において、組み合わせたPD-L1とCTLA-4遮断(すなわち、免疫刺激性治療の大環状ペプチド抗PD-L1および抗CTLA-4)と非吸収性ステロイドの組み合わせを、さらにサリチレートと組み合わせ得る。サリチレートは、5-ASA剤

例えばスルファサラジン(アザルフィジン(登録商標)、Pharmacia & Upjohn)；オルサラジン(DIPENTUM(登録商標)、Pharmacia & Upjohn)；バルサラジド(COLAZAL(登録商標)、Sali x Pharmaceuticals, Inc.)；およびメサラミン(アサコール(登録商標)、Procter & Gambler Pharmaceuticals)；ペンタサ(登録商標)、Shire US；CANASA(登録商標)、Axcen Scandip harm, Inc.；ROWASA(登録商標)、Solvay)を含む。

【0281】

投与量および製剤

適切な式 I のペプチドまたはより具体的に本明細書に記載する大環状ペプチドを、化合物の単独および/または許容される担体との混合物で医薬製剤の形態で糖尿病および他の関連疾患の処置のために患者に投与できる。糖尿病処置の当業者は、このような処置を必要とするヒトを含む哺乳動物への化合物の投与量および投与経路を容易に決定できる。投与経路は、経口、口腔内、直腸、経皮、バツカル、鼻腔内、肺、皮下、筋肉内、皮内、舌下、結腸内、眼内、静脈内または腸管投与を含むが、これらに限定されない。化合物を、認可された調剤行為に基づき、投与経路に従って製剤する(Fingl et al., in The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 1, p. 1 (1975); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990))。

10

【0282】

本明細書に記載する薬学的に許容されるペプチド組成物を、錠剤、カプセル剤(この各々は徐放性または持効性製剤を含む)、丸剤、粉末剤、顆粒剤、エリキシル剤、インサイチュゲル剤、マイクロスフェア剤、結晶複合体、リポソーム剤、マイクロエマルジョン剤、チンキ剤、懸濁液剤、シロップ剤、エアロゾルスプレー剤およびエマルジョン剤のような多種の投与形態で投与できる。本明細書に記載する組成物は、経口、静脈内(ボラスまたは点滴)、腹腔内、皮下、経皮または筋肉内形態でも投与でき、全て医薬分野で当業者に周知の投与形態を使用する。組成物は単独で投与してよいが、一般に選択した投与経路および標準的薬務に基づき選択した医薬担体と共に投与する。

20

【0283】

本明細書に記載する組成物の投与レジメンは、当然、特定の薬剤の薬力学的特徴およびその投与方法および投与経路；受け手の種、年齢、性別、健康状態、医学的状态および体重；症状の性質および程度；同時処置の種類；処置頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓機能および望む効果により変わる。医師または獣医師は、疾患状態の予防、対抗または進行停止に必要な薬物の有効量を決定し、処方できる。

30

【0284】

一般的な指標として、活性成分の1日経口投与量は、目的とする効果のために使用する時、1日あたり約0.001~1000mg/kg体重、好ましくは約0.01~100mg/kg体重、最も好ましくは約0.6~20mg/kg/日の範囲である。静脈内で、活性成分の1日投与量は、目的とする効果のために使用する時、一定速度点滴の間0.001ng~100.0ng/分/Kg体重の範囲である。このような定速静脈内点滴は、好ましくは0.01ng~50ng/分/Kg体重で、最も好ましくは0.01ng~10.0mg/分/Kg体重で投与できる。本明細書に記載する組成物を、1日に単回にて投与してよく、または総1日投与量を1日に2回、3回または4回に分けて投与してよい。本明細書に記載する組成物は、所望により日/週/月の期間にわたり薬物の徐放が可能なデポー製剤でも投与できる。

40

【0285】

本明細書に記載する組成物は、適切な鼻腔内媒体を使用する局所使用で鼻腔内形態または経皮皮膚パッチを使用して経皮経路で投与できる。経皮送達系の形で投与するとき、この投与量の投与は、当然、投与レジメンの期間中、間欠性ではなく連続的である。

【0286】

組成物は、典型的に、経口錠剤、カプセル、エリキシル、噴射剤を用いてまたは用いずに製造したエアロゾルスプレーおよびシロップである意図する投与形態を参酌し、慣用の薬務に一致して適切に選択した適切な医薬希釈剤、添加物または担体(ここでは集合的に医薬担体と呼ぶ)との混合物で、投与する。

50

【0287】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与において、活性薬物成分を、経口の、非毒性の薬学的に許容される不活性担体、例えば、これらに限定されないがラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトールおよびソルビトールと組み合わせることができる；液体経口での経口投与のためには、経口薬物成分を、エタノール、グリセロールおよび水のような、あらゆる経口の非毒性、薬学的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。さらに、所望の場合または必要な場合には、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に組み込んでもよい。適切な結合剤は、例えばデンプン、ゼラチン、グルコースまたはベーターラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムのような天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよび蠟を含むが、これらに限定されない。これらの投与形態で使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイトおよびキサンタンガムを含むが、これらに限定されない。

10

【0288】

本明細書に記載する組成物は、混合ミセルまたはリポソーム送達系、例えば小分子単層リポソーム、大分子単層リポソームおよび多層リポソームの形で投与できる。リポソームは、コレステロール、ステアリン酸アミンまたはホスファチジルコリンのような様々なリン脂質から製造できる。浸透エンハンサーを、薬物吸収を増強するために添加してよい。

20

【0289】

プロドラッグが、医薬組成物の多くの所望の品質を高めることが知られているため(すなわち、溶解度、バイオアベイラビリティ、製造など)、本明細書に記載する化合物をプロドラッグ形態で送達されてもよい。それゆえに、本明細書に記載する主題は、本願請求項の化合物のプロドラッグ、その送達方法およびそれを含む組成物を包含することを意図する。

【0290】

本明細書に記載する組成物は、標的化可能薬物担体として可溶性ポリマーとも結合されてもよい。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを含み得る。さらに、本明細書に記載する組成物を、薬物の制御放出を達成するために有用な生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと組み合わせてもよい。

30

【0291】

投与に適する投与形態(医薬組成物)は、投与量単位あたり約0.01mg〜約500mgの活性成分を含む。これらの医薬組成物において、活性成分は、通常、組成物の総重量に基づき約0.5〜95重量%の量で存在し得る。

40

【0292】

ゼラチンカプセルは、活性成分および粉末担体、例えばラクトース、デンプン、セルロース誘導體、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸を含み得る。類似の希釈剤を使用して圧縮錠剤を製造できる。錠剤およびカプセルのいずれも、長期間にわたる薬剤の連続的放出を提供するために徐放製品として製造できる。圧縮錠剤を、何らかの不快な味をマスクして、大気から錠剤を保護するために糖コーティングまたはフィルムコーティングまたは消化管での選択的崩壊のために腸溶性コーティングしてもよい。

【0293】

経口投与用の液体投与形態は、患者による許容性を高めるために着色剤および風味剤を

50

含み得る。

【0294】

一般に、水、適切な油、食塩水、水性デキストロース(グルコース)および関連糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールのようなグリコールが、非経腸溶液のための適切な担体である。非経腸投与のための溶液は、好ましくは活性成分の水可溶性塩、適切な安定化剤および必要であれば、緩衝物質を含む。重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸のような抗酸化剤は単独でまたは組み合わせで、適切な安定化剤となる。また、クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAも使用される。さらに、非経腸溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルーまたはプロピルーパラベンおよびクロブタノールのような防腐剤を含み得る。

10

【0295】

適切な医薬担体は、この分野の標準的参考書であるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company (1995)に記載されている。

【0296】

本明細書に記載する化合物の投与のための代表的な有用な医薬投与形態は、次のとおり説明できる。

カプセル

多数の単位カプセルを、100mgの粉末活性成分、150mgのラクトース、50mgのセルロースおよび6mgのステアリン酸マグネシウムを、標準的な2ピースの硬ゼラチンカプセルに充填することにより製造できる。

20

【0297】

軟ゼラチンカプセル

ダイズ油、綿実油またはオリーブ油のような消化可能油中の活性成分の混合物を製造し、ゼラチンに陽圧式排出ポンプで充填して、100mgの活性成分を含む軟ゼラチンカプセルを製造する。カプセルは、洗浄および乾燥されるべきである。

【0298】

錠剤

錠剤を、投与量単位が、例えば100mgの活性成分、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶セルロース、11mgのデンプンおよび98.8mgのラクトースであるように、慣用の方法で製し得る。嗜好性を高めるため、または吸収を遅延するために適当なコーティングを施してよい。

30

【0299】

注射剤

本明細書に記載するペプチド組成物の注射可能製剤は、規制機関により承認されているような添加物の使用を必要としても、または必要としない可能性がある。これらの添加物は、溶媒および共溶媒、可溶化、乳化または濃化剤、キレート剤、抗酸化剤および還元剤、抗微生物防腐剤、緩衝液およびpH調節剤、充填剤、保護剤および張性調節剤および特殊な添加物を含むが、これらに限定されない。注射可能製剤は、無菌、無発熱物質、溶液の場合、無粒状物質でなければならない。

40

【0300】

注射による投与に適する非経腸組成物は、例えば、1.5重量%の活性成分を、薬学的に許容される緩衝液(共溶媒または他の添加物を含んでいても、含まなくてもよい)と攪拌することにより製造し得る。溶液は、塩化ナトリウムを用いて等張化し、滅菌されなければならない。

【0301】

懸濁液

水性懸濁液を、例えば、各々5mLが100mgの微粉化活性成分、20mgのナトリウムカルボキシメチルセルロース、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトール溶液、U.S.P.および0.025mLのバニリンまたは別の味の良い風味剤を含む、経口および/ま

50

たは非経腸投与用として製造できる。

【0302】

生分解性微粒子

注射による投与に適する徐放性非経腸組成物は、例えば、適切な生分解性ポリマーを溶媒に溶解し、活性剤をポリマー溶液に添加して導入し、溶媒をマトリクスから除去し、それによりマトリクス中に活性剤が分散したポリマーのマトリクスを形成させることにより製造され得る。

【0303】

ペプチド合成

本発明の大環状ペプチドを、化学的に、無細胞系で組み換え的に、細胞内で組み換え的に合成できるか、または生物学的源から単離できるように、当分野で知られる方法で製造できる。本発明の大環状ペプチドの化学合成は、段階的固相合成、配座的に支援される再ライゲーションを経るペプチドフラグメントの半合成、クローン化または合成ペプチドセグメントの酵素ライゲーションおよび化学ライゲーションを含めた多様な当該技術分野において承認されている方法を使用して合成できる。本明細書に記載する大環状ペプチドおよびそのアナログの好ましい合成方法は、Chan, W.C. et al., eds., Fmoc Solid Phase Synthesis, Oxford University Press, Oxford (2000); Barany, G. et al., The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 2: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", pp. 3-284, Gross, E. et al., eds., Academic Press, New York (1980); および Stewart, J.M. et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, IL(1984)に記載されているような、種々の固相技術を使用する化学合成である。好ましいストラテジーは、 α -アミノ基を一時的に保護するための Fmoc (9-フルオレニルメチルメチルーオキシカルボニル)基と、アミノ酸側鎖を一時的に保護するための tert-ブチル基の組み合わせである(例えば therton, E. et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", in The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 9: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, Udenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego (1987))。

【0304】

ペプチドは、不溶性ポリマー支持体(“樹脂”とも呼ぶ)上で段階的方法において、ペプチドのC末端から開始して合成できる。合成は、ペプチドのC末端アミノ酸を、アミドまたはエステル結合の形成を介して樹脂に付加することから開始する。これは、得られるペプチドをC末端のアミドまたはカルボン酸として、最終段階で遊離させ得る。

【0305】

C末端アミノ酸および合成に使用する全ての他のアミノ酸は、 α -アミノ保護基が合成中に選択的に除去されるように、特異的に保護された α -アミノ基および側鎖官能基(存在するならば)を有することを必要とする。アミノ酸のカップリングを、活性エステルとしてそのカルボキシル基の活性化および樹脂に結合したN末端アミノ酸の非遮断 α -アミノ基との反応により実施する。一連の α -アミノ基の脱保護およびカップリングを、全ペプチド配列が組立てられるまで繰り返す。次いで、通常、副反応を制限するための適当なスカベンジャーの存在下で、ペプチドを樹脂から遊離し、同時に側鎖官能性の脱保護を行う。得られたペプチドを最終的に逆相HPLCで精製する。

【0306】

最終ペプチドの前駆体としてのペプチジル樹脂の合成は、市販の架橋ポリスチレンポリマー樹脂(Novabiochem, San Diego, CA; Applied Biosystems, Foster City, CA)を利用する。好ましい固体支持体は、C末端カルボキサミドのための4-(2',4'-ジメトキシフェニル-Fmoc-アミノメチル)-フェノキシアセチル-p-メチルベンズヒドリルアミン樹脂(RinkアミドMBHA樹脂); 9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-Merrifield樹脂(Sieberアミド樹脂); 4-(9-Fmoc)アミノメチル-3,5-ジメトキシフェノキシ)バレリル-アミノメチル-Merrifield樹脂(PAL樹脂)である。第一および後続するアミノ酸のカップリングは、HOB

t、それぞれDIC/HOBt、HBTU/HOBt、BOP、PyBOPから、またはDIC/6-Cl-HOBt、HCTU、DIC/HOAtまたはHATUから製造した6-Cl-HOBtまたはHOAt活性エステルを使用して達成できる。好ましい固体支持体は、保護ペプチドフラグメントの2-クロロトリチルクロライド樹脂および9-Fmoc-アミノ-キサンテン-3-イルオキシ-Merrifield樹脂(Sieberアミド樹脂)である。第一のアミノ酸を、2-クロロトリチルクロライド樹脂への付加は、Fmoc保護アミノ酸とジクロロメタンおよびDIEAにおける樹脂との反応により最良に達成される。必要であれば、アミノ酸の溶解を促進するために少量のDMFを添加してよい。

【0307】

10

本明細書に記載するペプチドアナログの合成は、単または多チャンネルペプチド合成器、例えばCEM Liberty Microwave合成器またはProtein Technologies, Inc.のPrelude(6チャンネル)またはSymphony(12チャンネル)合成器を使用して実施できる。

【0308】

有用なFmocアミノ酸誘導体を下に示す。
固相合成で使用する直交保護アミノ酸

Fmoc = CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13

Fmoc-Gly CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)O

Fmoc-Ala CC(C)C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13

Fmoc-Pro C1CC(NC(=O)O)C(=O)N1C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13

Fmoc-Val CC(C)[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)C

Fmoc-Phe CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)C(=O)O

Fmoc-Tyr(tBu) CC(C)(C)OCc1ccc(cc1)[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)C

Fmoc-Leu CC(C)[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)C

Fmoc-Asn(Trt) CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)[C@H](Cc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C(=O)O

Fmoc-Trp(Boc) CC(C)(C)OC(=O)N1c2ccccc2[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)c3ccccc13

Fmoc-Gln(Trt) CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)[C@H](Cc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C(=O)O

Fmoc-His(Trt) CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)[C@H](Cc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C(=O)O

Fmoc-Ser(Bu^t) CC(C)(C)OC(=O)C[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)C

Fmoc-Cys(Trt) CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)[C@H](Cc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C(=O)O

Fmoc-Lys(Boc) CC(C)(C)OC(=O)NCCCC[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)C

Fmoc-Asp(OBu^t) CC(C)(C)OC(=O)O[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)C(=O)O

Fmoc-Glu(OBu^t) CC(C)(C)OC(=O)O[C@H](C(NC(=O)O)C(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13)C(=O)O

Fmoc-Arg(Pbf) CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)[C@H](Cc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C(=O)O

Fmoc-PEG₁₂ CC(=O)OCc1c2ccccc2c3ccccc13NC(=O)O

[0 3 0 9]

【 0 3 1 0 】

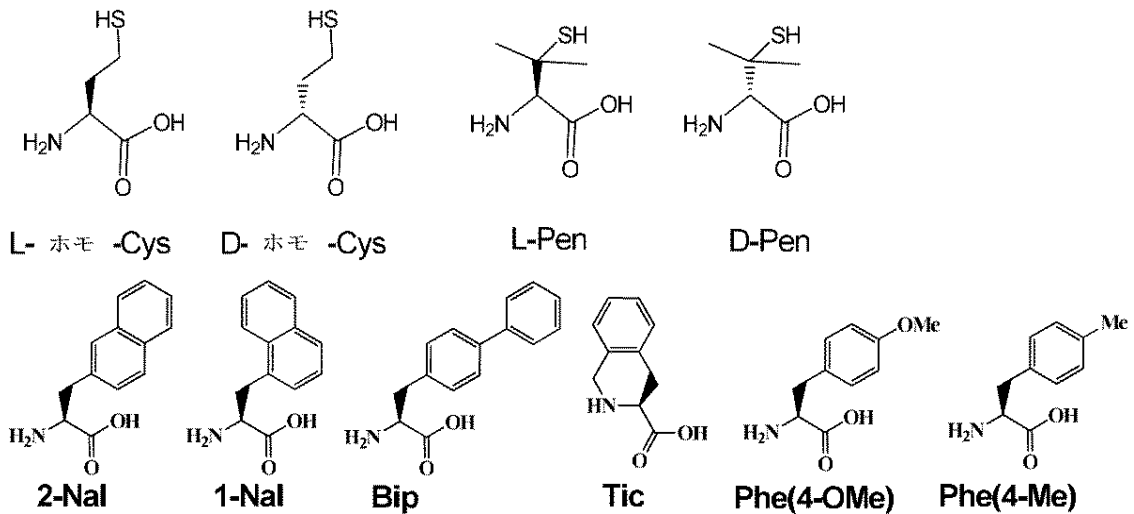
所望の純度のペプチドを、例えば、Watersモデル4000またはShimadzuモデルLC-8A液体クロマトグラフでの分取HPLCを使用して精製する。粗製ペプチドの溶液を、YMC S5 0DS(20×100mm)カラムに充填し、いずれも0.1% TFAで緩衝化したMeCNの水

溶液の直線勾配で、1.4～2.0 mL/分の流速を使用し、220 nmでのUV吸光度により溶離液をモニタリングしながら溶出する。精製ペプチドの構造をエレクトロスプレーMS分析で確認できる。

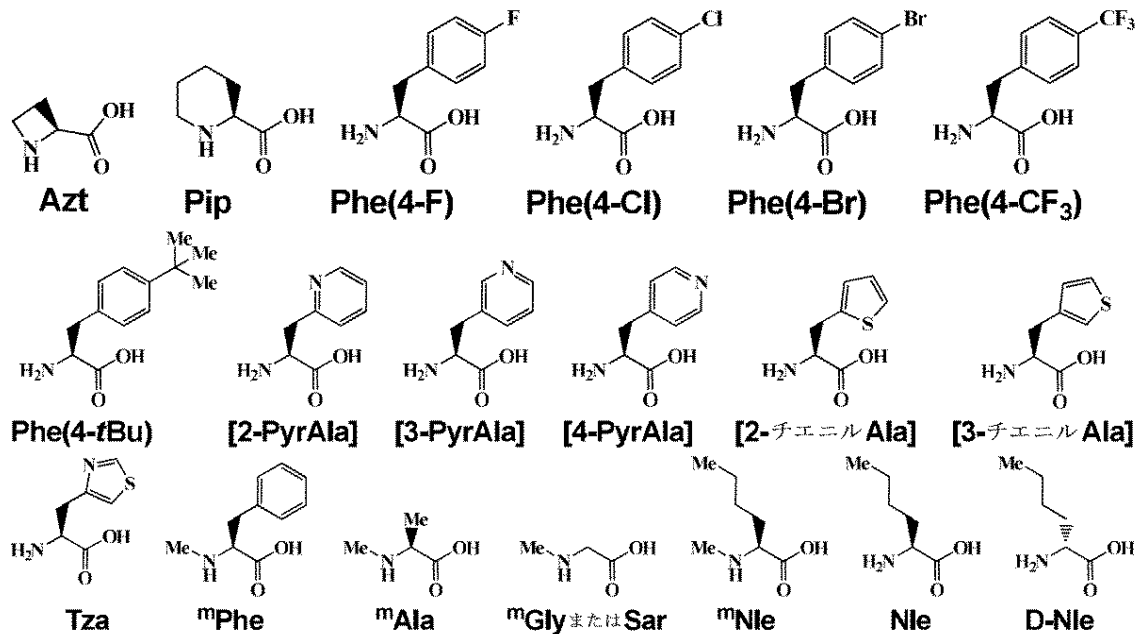
【0311】

本明細書に記載する非天然型アミノ酸の表を下に示す。

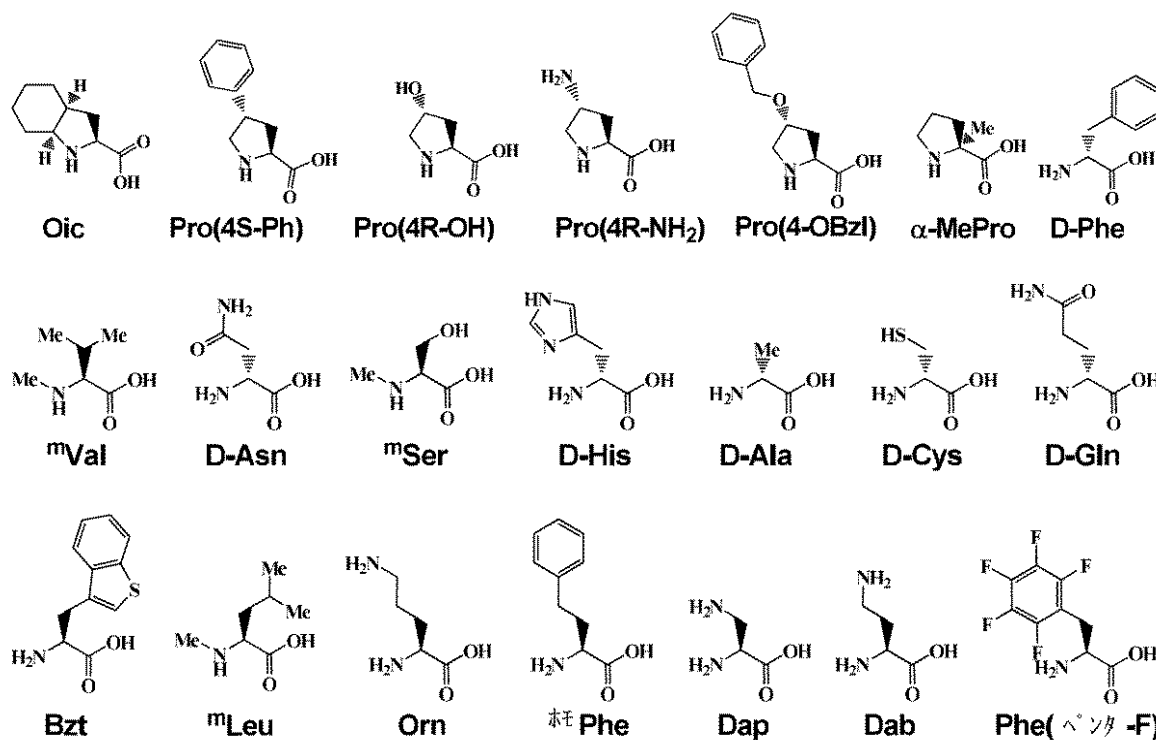
【化34】



【化35】



【化 3 6】



10

20

【 0 3 1 2 】

次の略語を実施例および本明細書の全体で使用する。

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

i-Bu = イソブチル

i-Pr = イソプロピル

Me = メチル

Et = エチル

Pr = n-プロピル

Bu = n-ブチル

t-Bu = tert-ブチル

Trt = トリチル

TMS = トリメチルシリル

TIS = トリイソプロピルシラン

Et₂O = ジエチルエーテル

HOAc または AcOH = 酢酸

MeCN または AcCN = アセトニトリル

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

EtOAc = 酢酸エチル

THF = テトラヒドロフラン

TFA = トリフルオロ酢酸

TFE = α, α, α-トリフルオロエタノール

Et₂NH = ジエチルアミン

NMM = N-メチルモルホリン

NMP = N-メチルピロリドン

DCM = ジクロロメタン

TEA = トリエチルアミン

min. = 分

h または hr = 時間

30

40

50

L = リットル

mL または ml = ミリリットル

μL = マイクロリットル

g = グラム

mg = ミリグラム

mol = モル濃度

mmol = ミリモル濃度

meq = ミリ当量

Rt または RT = 室温

sat または sat' d = 飽和

aq. = 水性

mp = 融点

BOP 試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ジメチルアミノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (カストロ試薬)

PyBOP 試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

HBTU = 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HATU = O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

HCTU = 2-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

T3P = 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド

DMAp = 4-(ジメチルアミノ)ピリジン

DEA = ジイソプロピルエチルアミン

Fmoc または FMOC = フルオレニルメチルオキシカルボニル

Boc または BOC = tert-ブチルオキシカルボニル

HOBt または HOBt · H₂O = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

Cl-HOBt = 6-クロロベンゾトリアゾール

HOAT = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

LC/MS = 高速液体クロマトグラフィー/質量分析

MS または Mass Spec = 質量分析

NMR = 核磁気共鳴

Sc または SC = 皮下

IP または ip = 腹腔内

【実施例】

【0313】

実施例 1240 の製造

10

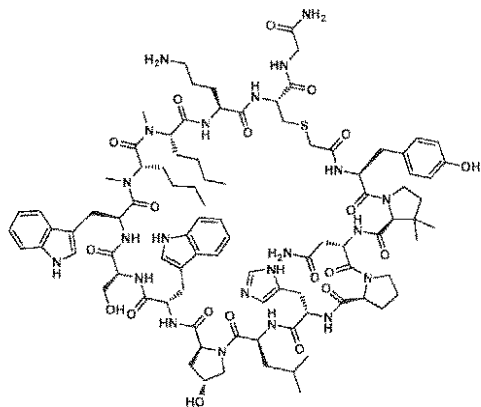
20

30

40

【化 3 7】

実施例 1240 の製造



10

実施例 1240 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って Rink 樹脂上で製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“マニュアルカップリング法 A”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 955.0 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 954.7 ($M+2H$)。

30

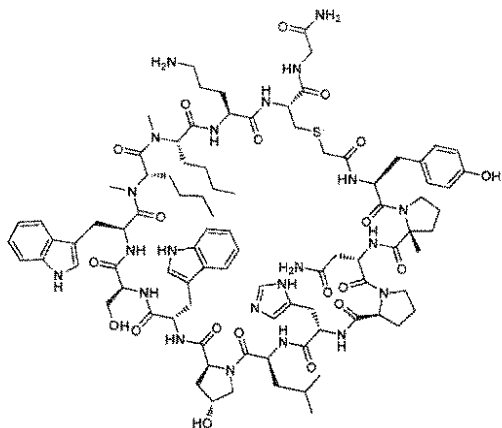
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：954.4849 ($M+2H$)；実測値：954.4816 ($M+2H$)。

【0314】

実施例 1241 の製造

【化 3 8】

実施例 1241 の製造



40

50

実施例 1241 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って Rink 樹脂上で製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“マニュアルカップリング法 A”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92 % であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.37 分；ESI-MS(+) m/z 947.8 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 948.0 (M+2H).

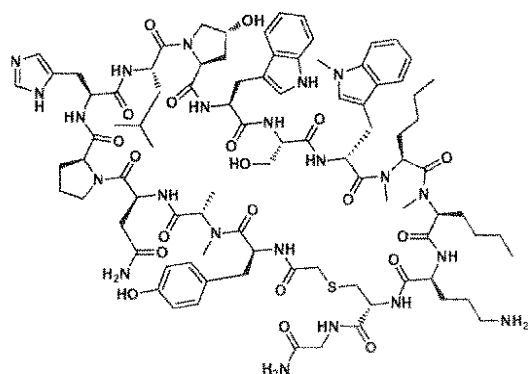
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：947.4771 (M+2H)；実測値：947.4755 (M+2H).

【0315】

実施例 1244 の製造

【化 39】

実施例 1244 の製造



実施例 1244 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って Rink 樹脂上で製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“マニュアルカップリング法 A”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 942.0 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.56 分；ESI-MS(+) m/z 942.0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：941.4771 (M+2H)；実測値：941.

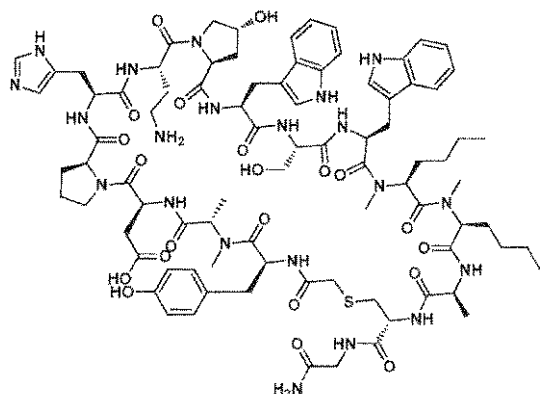
4 7 5 7 (M + 2 H).

【0 3 1 6】

実施例 1 2 4 5 の製造

【化 4 0】

実施例 1245 の製造



10

実施例 1 2 4 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 法 C：樹脂膨潤法”、“Prelude 法 C：単カップリング法”、“Prelude 法 C：二級アミンカップリング法”、“Prelude 法 C：最終洗浄法”、クロロ酢酸カップリング法 B “包括的脱保護法 C” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、90 % であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS (+) m/z 907.3 (M + 2 H).

30

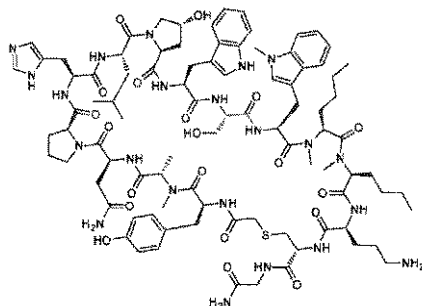
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS (+) m/z 907.3 (M + 2 H).

【0 3 1 7】

実施例 1 2 4 6

【化 4 1】

実施例 1246 の製造



40

実施例 1 2 4 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 法 C：樹脂膨潤法”、“Prelude 法 C：単カップリング法”、“Prelude 法 C：二級アミンカップリング法”、“Prelude 法 C：最終洗浄法”、クロロ酢酸カップリング法 B “包括的

50

脱保護法C”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて15～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.5 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.57分；ESI-MS(+) m/z 941.9 (M+2H).

分析LCMS条件E：保持時間=1.51分；ESI-MS(+) m/z 942.2 (M+2H).

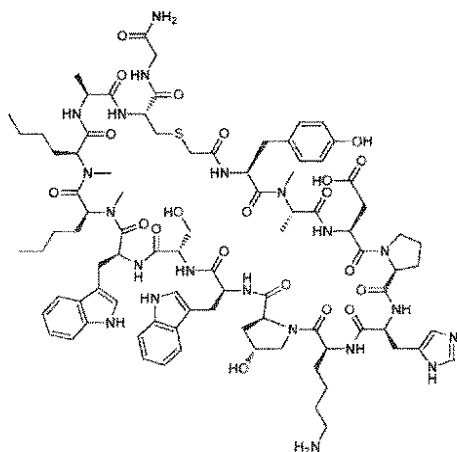
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：941.4771 (M+2H)；実測値：941.4755 (M+2H).

【0318】

実施例1247

【化42】

実施例 1247 の製造



実施例1247を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude法C：樹脂膨潤法”、“Prelude法C：単カップリング法”、“Prelude法C：二級アミンカップリング法”、“Prelude法C：最終洗浄法”、クロロ酢酸カップリング法B“包括的脱保護法C”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25分かけて10～65% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.1 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.49分；ESI-MS(+) m/z 921.1 (M+2H).

分析LCMS条件E：保持時間=1.42分；ESI-MS(+) m/z 921.4 (M+2H).

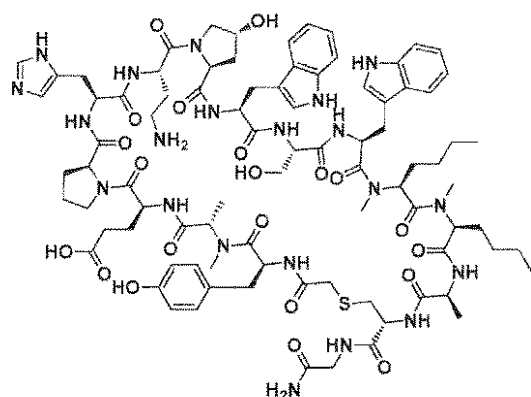
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：920.9456 (M+2H)；実測値：920.9436 (M+2H).

【0319】

実施例 1 2 4 8

【化 4 3】

実施例 1248 の製造



実施例 1 2 4 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 法 C：樹脂膨潤法”、“Prelude 法 C：単カップリング法”、“Prelude 法 C：二級アミンカップリング法”、“Prelude 法 C：最終洗浄法”、クロロ酢酸カップリング法 B “包括的脱保護法 C” および “環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 914.3 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.40 分；ESI-MS(+) m/z 914.1 ($M+2H$)。

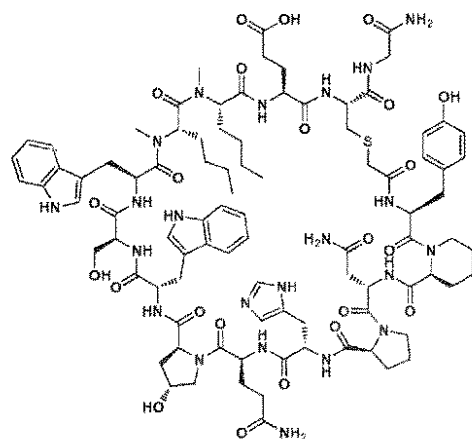
ESI-HRMS(+) m/z ；計算値：913.9378 ($M+2H$)；実測値：913.9372 ($M+2H$)。

【0320】

実施例 1 2 5 0 の製造

【化 4 4】

実施例 1250 の製造



実施例 1250 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 962.7 (M+2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.10 分；ESI-MS(+) m/z 962.5 (M+2H)。

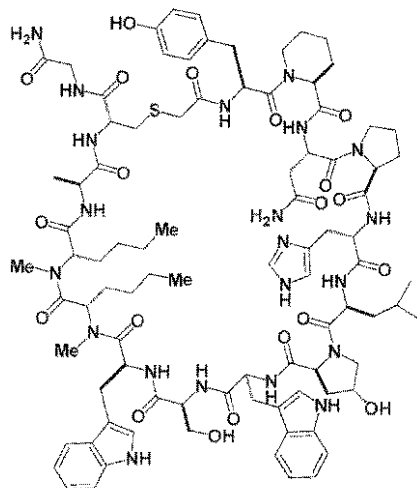
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：962.4460 (M+2H)；実測値：962.4459 (M+2H)。

【0321】

実施例 1251 の製造

【化 45】

実施例 1251 の製造



実施例 1251 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 D”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 926.4 (M+2H)。

分析 LCMS 条件 I : 保持時間 = 3.10 分 ; ESI-MS(+) m/z 926.4 ($M+2H$).

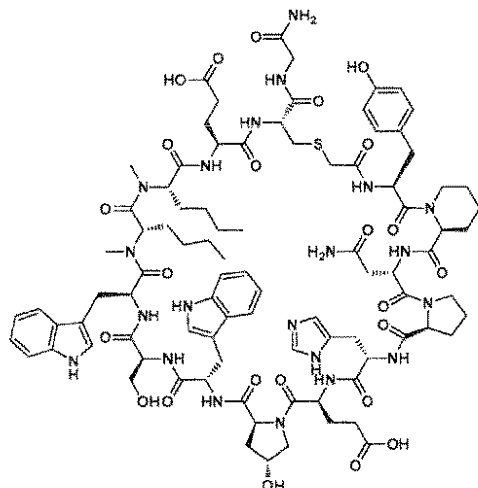
ESI-HRMS(+) m/z ; 計算値 : 925.9560 ($M+2H$) ; 実測値 : 925.9548 ($M+2H$).

【0322】

実施例 1252

【化46】

実施例 1252 の製造



実施例 1252 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0002 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って Rink 樹脂上で製造した：“CEM 方法 A：樹脂膨潤法”、“CEM 方法 A：単カップリング法”、“CEM 方法 A：二重カップリング法”、“クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 963.1 ($M+2H$).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.08 分；ESI-MS(+) m/z 963.5 ($M+2H$).

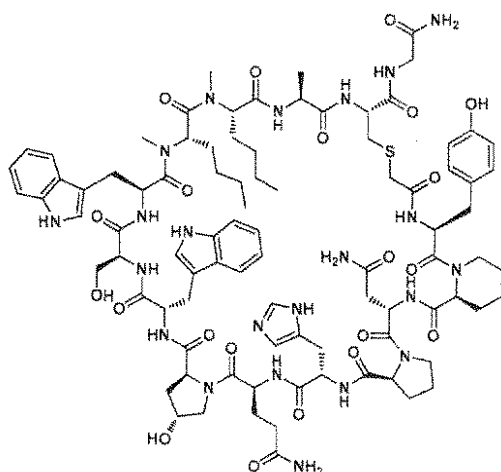
ESI-HRMS(+) m/z ; 計算値 : 962.9380 ($M+2H$) ; 実測値 : 962.9370 ($M+2H$).

【0323】

実施例 1255 の製造

【化 4 7】

実施例 1255 の製造



10

実施例 1255 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 D” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 933.6 ($M+2H$)。

30

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.25 分；ESI-MS(+) m/z 933.5 ($M+2H$)。

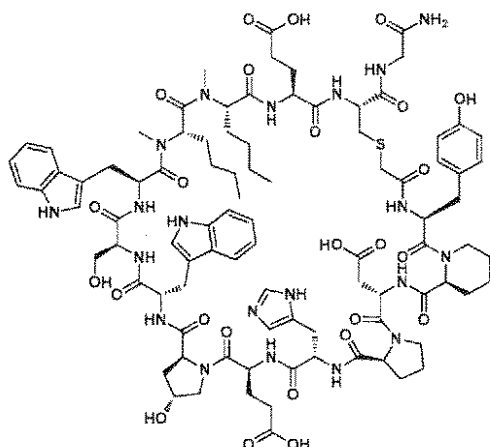
ESI-HRMS(+) m/z ；計算値：933.4419 ($M+2H$)；実測値：933.4432 ($M+2H$)。

【0324】

実施例 1256 の製造

【化 4 8】

実施例 1256 の製造



10

実施例 1256 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 D”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.37 分；ESI-MS(+) m/z 963.6 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 1.98 分；ESI-MS(+) m/z 963.6 (M+2H).

30

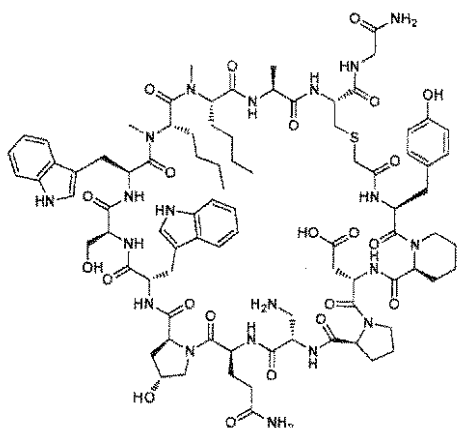
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：963.4300 (M+2H)；実測値：963.4295 (M+2H).

【0325】

実施例 1257 の製造

【化 4 9】

実施例 1257 の製造



40

50

実施例 1 2 5 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 D”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 908.6 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.12 分；ESI-MS(+) m/z 908.6 (M+2H).

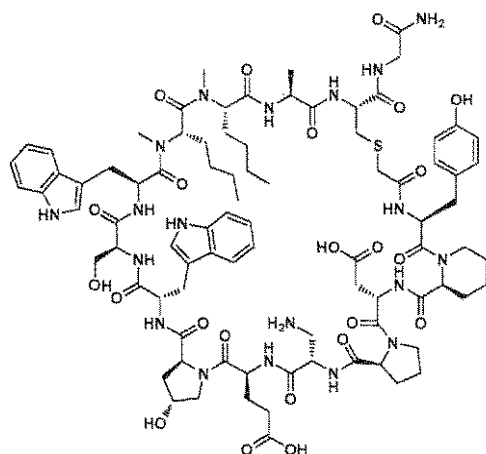
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：908.4298 (M+2H)；実測値：908.4283 (M+2H).

【0326】

実施例 1 2 5 8 の製造

【化 50】

実施例 1258 の製造



実施例 1 2 5 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 D”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；

グラジエント：30分かけて40～80%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.8mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.61分；ESI-MS(+) m/z 909.0 (M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間=2.66分；ESI-MS(+) m/z 909.6 (M+2H).

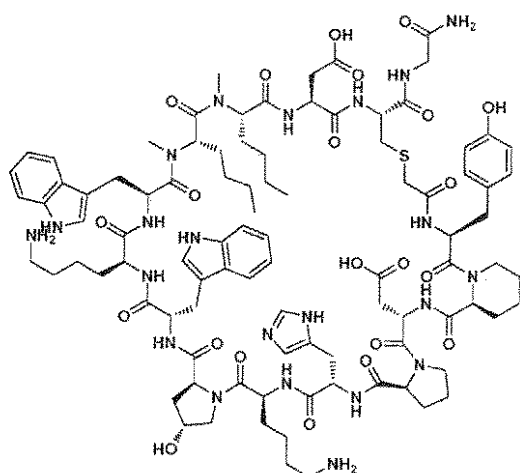
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：908.9218 (M+2H)；実測値：908.9206 (M+2H).

【0327】

実施例1259の製造

【化51】

実施例 1259 の製造



実施例1259を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法D”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；

移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて40～80%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて10～50%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.6mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.49分；ESI-MS(+) m/z 976.7 (M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間=2.15分；ESI-MS(+) m/z 976.7 (M+2H).

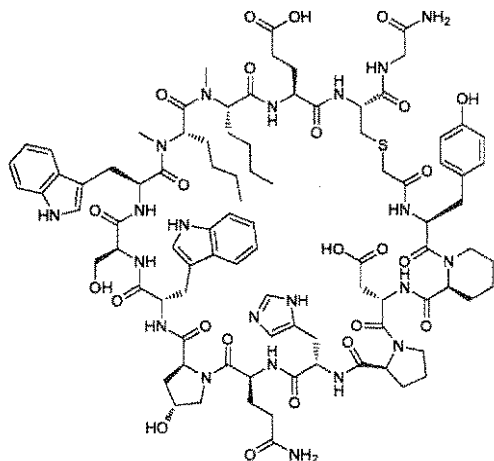
E S I - H R M S (+) m/z ; 計算値 : 976.4798 ($M+2H$) ; 実測値 : 976.4781 ($M+2H$).

【0328】

実施例 1260 の製造

【化52】

実施例 1260 の製造



10

20

実施例 1260 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0002 の製造について記述される一般的な合成手順に従って R i n k 樹脂上で製造した：“ C E M 方法 A : 樹脂膨潤法 ”、“ C E M 方法 A : 単カップリング法 ”、“ C E M 方法 A : 二重カップリング法 ”、“ クロロアセチルクロライドカップリング法 A ”、“ 包括的脱保護法 F ”および“ 環化方法 C ”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 L C / M S により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A : 5 : 95 メタノール : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; 移動相 B : 95 : 5 メタノール : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; グラジエント : 30 分かけて 35 ~ 75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持 ; 流量 : 20 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、35.2 mg であり、L C M S 分析によるその推定される純度は、98 % であった。分析 L C M S 条件 H : 保持時間 = 1.51 分 ; E S I - M S (+) m/z 963.2 ($M+2H$).

30

分析 L C M S 条件 I : 保持時間 = 2.05 分 ; E S I - M S (+) m/z 962.9 ($M+2H$).

E S I - H R M S (+) m/z ; 計算値 : 962.9380 ($M+2H$) ; 実測値 : 962.9367 ($M+2H$).

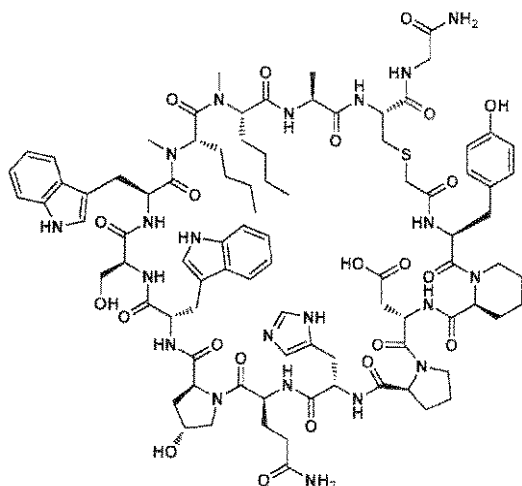
【0329】

実施例 1261 の製造

40

【化 5 3】

実施例 1261 の製造



実施例 1261 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0002 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って、Rink 樹脂上で製造した：“CEM 方法 A：樹脂膨潤法”、“CEM 方法 A：単カップリング法”、“CEM 方法 A：二重カップリング法”、“クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 F”および“環

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；

移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z 934.1 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.02 分；ESI-MS(+) m/z 934.1 (M+2H).

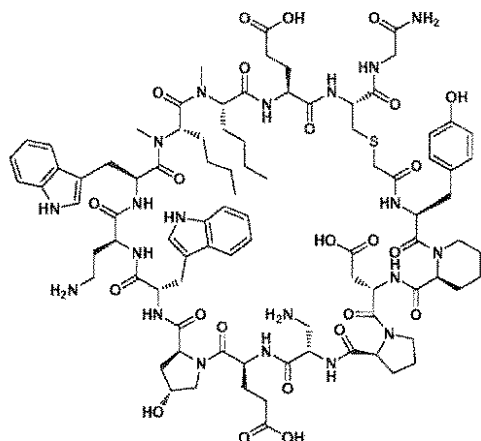
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：933.9352 (M+2H)；実測値：933.9344 (M+2H).

【0330】

実施例 1262 の製造

【化 5 4】

実施例 1262 の製造



10

実施例 1262 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 D” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z 944.8 (M+2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.59 分；ESI-MS(+) m/z 945.0 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：944.4404 (M+2H)；実測値：944.4388 (M+2H)。

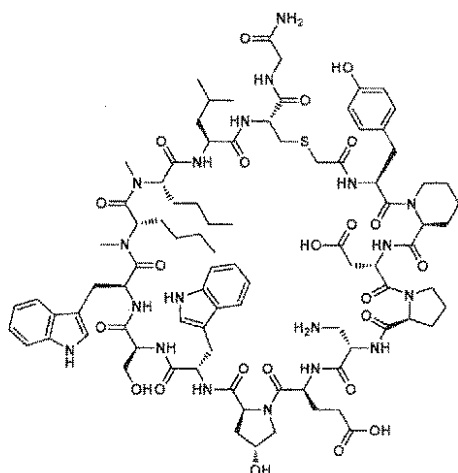
40

【0331】

実施例 1272 の製造

【化 5 5】

実施例 1272 の製造



10

実施例 1272 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 法 C：樹脂膨潤法”、“Prelude 法 C：単カップリング法”、“Prelude 法 C：二級アミンカップリング法”、“Prelude 法 C：最終洗浄法”、クロロ酢酸カップリング法 B “包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；

移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z 930.4 (M+2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.08 分；ESI-MS(+) m/z 930.4 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：929.9453 (M+2H)；実測値：929.9429 (M+2H)。

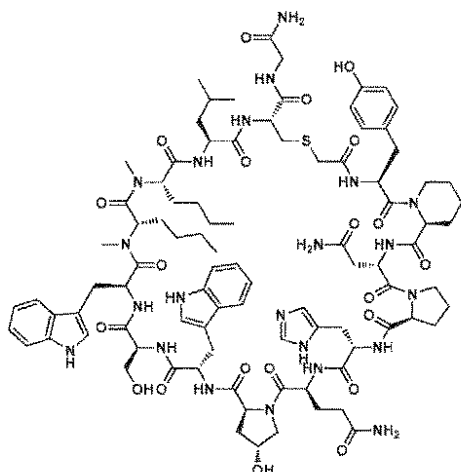
40

【0332】

実施例 1273 の製造

【化 5 6】

実施例 1273 の製造



10

実施例 1273 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 法 C：樹脂膨潤法”、“Prelude 法 C：単カップリング法”、“Prelude 法 C：二級アミンカップリング法”、“Prelude 法 C：最終洗浄法”、クロロ酢酸カップリング法 B “包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 954.8 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.14 分；ESI-MS(+) m/z 954.8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：954.4667 (M+2H)；実測値：954.4644 (M+2H).

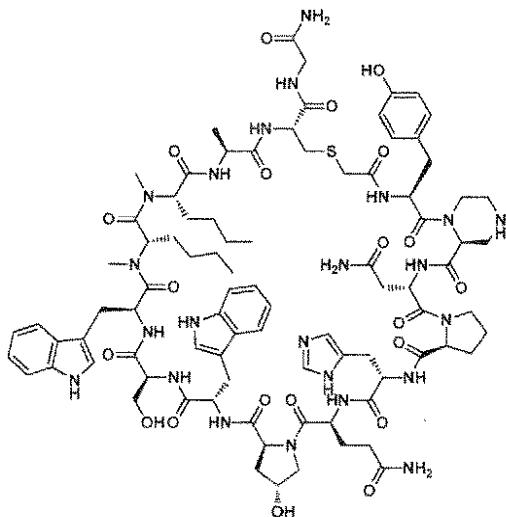
【0333】

40

実施例 1275 の製造

【化 5 7】

実施例 1275 の製造



10

実施例 1275 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、0.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 934.4 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(+) m/z 934.4 (M+2H).

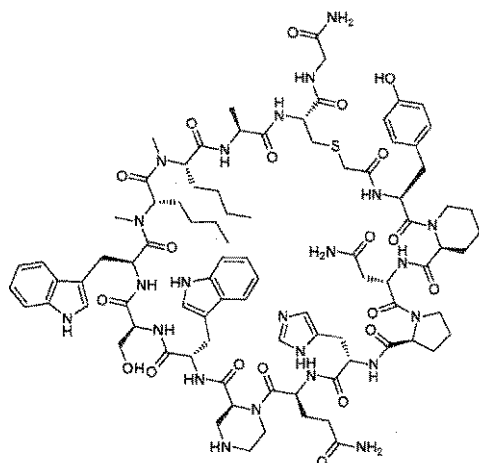
【0334】

実施例 1276 の製造

40

【化 5 8】

実施例 1276 の製造



10

実施例 1276 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 933.7 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.02 分；ESI-MS(+) m/z 933.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：932.9512 (M+2H)；実測値：932.9524 (M+2H).

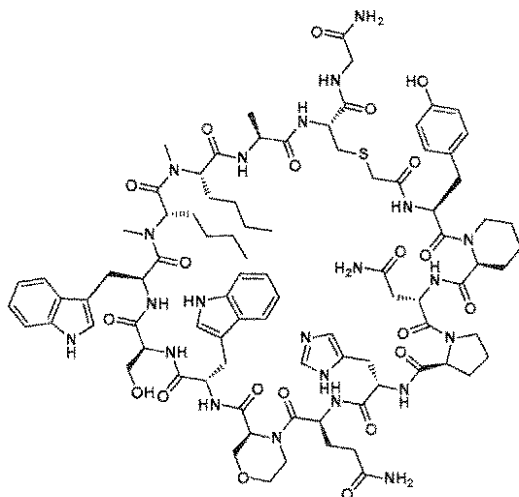
【0335】

実施例 1277 の製造

40

【化 5 9】

実施例 1277 の製造



10

実施例 1277 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミン
 カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法
 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 933.9 (M+2 H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.07 分；ESI-MS(+) m/z 933.9 (M+2 H)。

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：933.4432 (M+2 H)；実測値：933.4416 (M+2 H)。

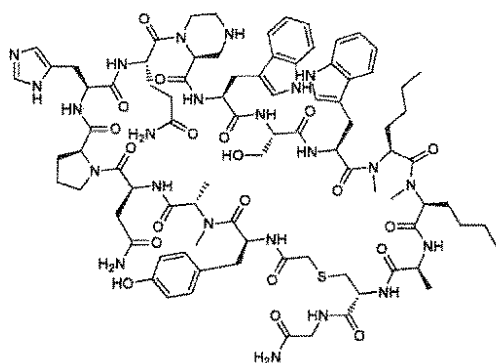
40

【0336】

実施例 1278 の製造

【化 6 0】

実施例 1278



10

実施例 1278 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

20

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 920.3 (M+2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(+) m/z 920.4 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z ；計算値：919.9434 (M+2H)；実測値：919.9422 (M+2H)。

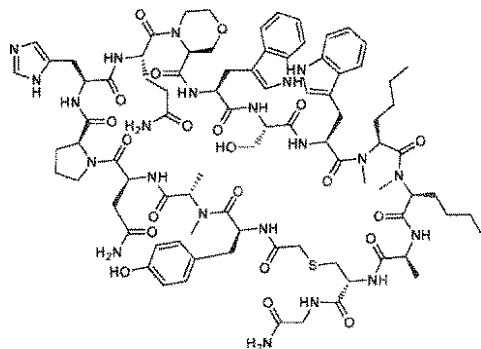
30

【0337】

実施例 1279 の製造

【化 6 1】

実施例 1279 の製造



40

実施例 1279 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法

50

F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.1 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は99%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.55分；ESI-MS(+) m/z 921.0 (M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間=2.99分；ESI-MS(+) m/z 920.9 (M+2H).

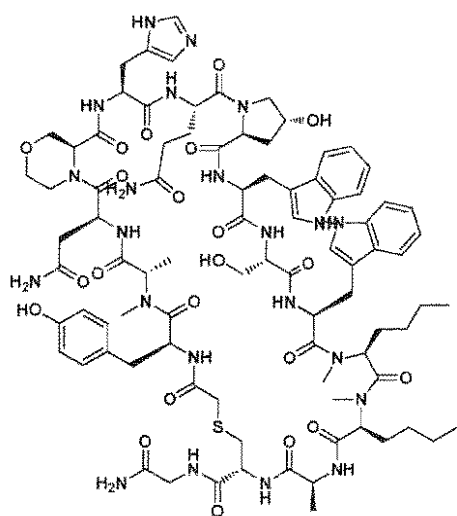
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：920.4354 (M+2H)；実測値：920.4340 (M+2H).

【0338】

実施例1280の製造

【化62】

実施例 1280 の製造



実施例1280を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.0 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.48分；ESI-MS(+) m/z 929.0 (M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間=2.93分；ESI-MS(+) m/z 928.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：928.4329 (M+2H)；実測値：928.

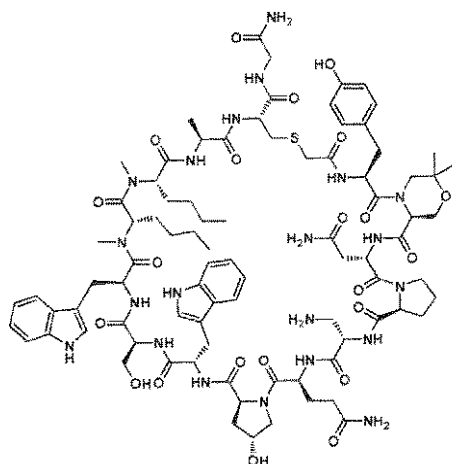
4 3 2 4 (M + 2 H).

【0 3 3 9】

実施例 1 2 8 1 の製造

【化 6 3】

実施例 1281 の製造



10

実施例 1 2 8 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される
 純度は 100% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.81 分；ESI-MS(+) m/z 923.7 (M + 2 H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 924.1 (M + 2 H)。

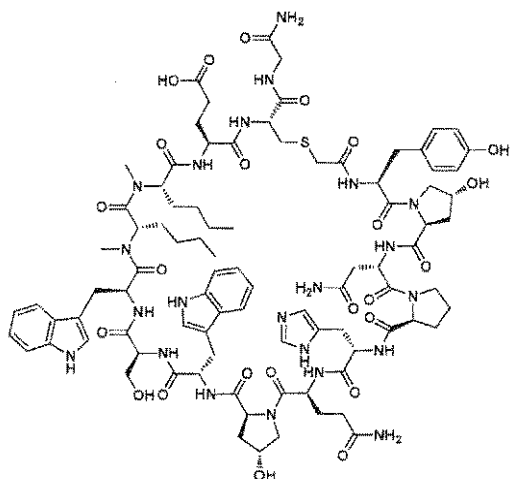
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：922.9431 (M + 2 H)；実測値：922.9422 (M + 2 H)。

【0 3 4 0】

実施例 1 2 8 2 の製造

【化 6 4】

実施例 1282 の製造



10

実施例 1282 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的の生成物を含む分画を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 964.3 (M+2H).

30

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.27 分；ESI-MS(+) m/z 964.7 (M+2H).

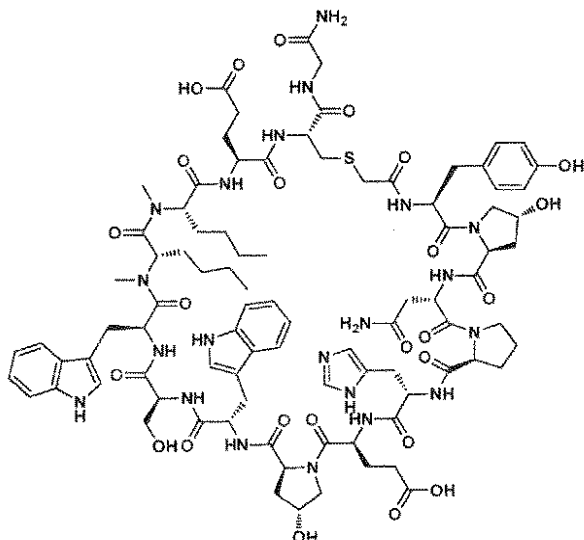
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：963.4356 (M+2H)；実測値：963.4356 (M+2H).

【0341】

実施例 1283 の製造

【化 6 5】

実施例 1283 の製造



10

実施例 1283 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 8 分保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 963.7 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.67 分；ESI-MS(+) m/z 963.8 (M+2H).

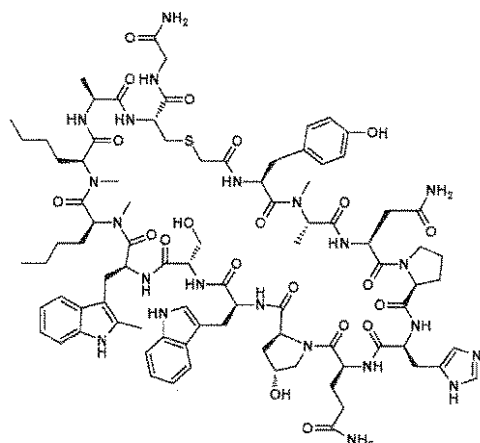
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：963.9276 (M+2H)；実測値：963.9270 (M+2H).

【0342】

実施例 1285 の製造

【化 6 6】

実施例 1285 の製造



10

実施例 1285 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“マニュアルカップリング法 A”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 95% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.86 分；ESI-MS(+) m/z 928.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：927.4432 (M+2H)；実測値：927.4426 (M+2H).

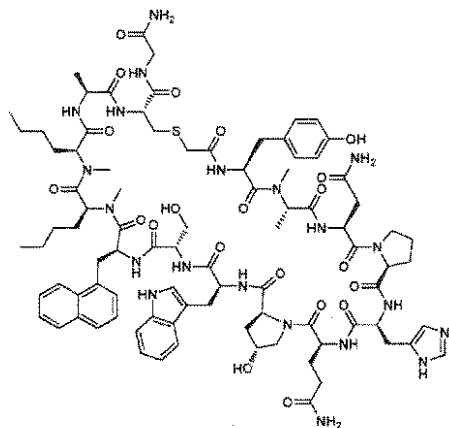
30

【0343】

実施例 1289 の製造

【化 6 7】

実施例 1289 の製造



40

実施例 1289 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、

50

“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.7mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は99%であった。

10

分析LCMS条件H：保持時間=1.74分；ESI-MS(+) m/z 926.4(M+2H)。

分析LCMS条件I：保持時間=3.32分；ESI-MS(+) m/z 926.2(M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：925.9378(M+2H)；実測値：925.9350(M+2H)。

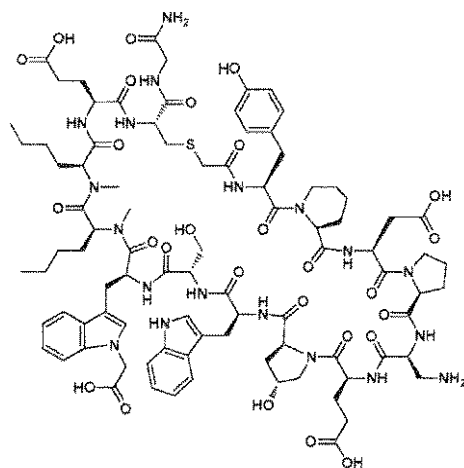
【0344】

実施例1290の製造

【化68】

20

実施例 1290 の製造



30

実施例1290を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

40

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて5～45%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は7.7mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.24分；ESI-MS(+) m/z 967.3(M+2H)。

分析LCMS条件I：保持時間=2.66分；ESI-MS(+) m/z 967.4(M+2

50

H).

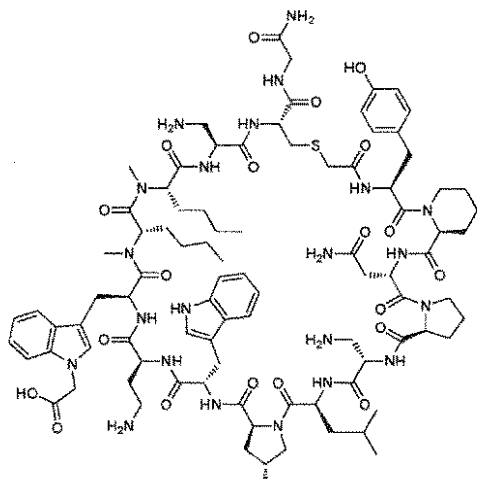
E S I - H R M S (+) m/z ; 計算値: 966.9273 ($M+2H$); 実測値: 966.9273 ($M+2H$).

【0345】

実施例1291の製造

【化69】

実施例 1291 の製造



実施例1291を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した: “Symphony法B:樹脂膨潤法”、“Symphony法B:標準カップリング法”、“Symphony法B:二級アミンカップリング法”、“Symphony法B:最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相A: 5:95メタノール:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5メタノール:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 30分かけて50~100%B、次いで100%Bで5分間保持; 流量: 20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相A: 5:95アセトニトリル:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5アセトニトリル:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 30分かけて5~45%B、次いで100%Bで5分間保持; 流量: 20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.1mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、93%であった。

分析LCMS条件H: 保持時間=1.39分; E S I - M S (+) m/z 944.1 ($M+2H$).

分析LCMS条件I: 保持時間=2.99分; E S I - M S (+) m/z 943.8 ($M+2H$).

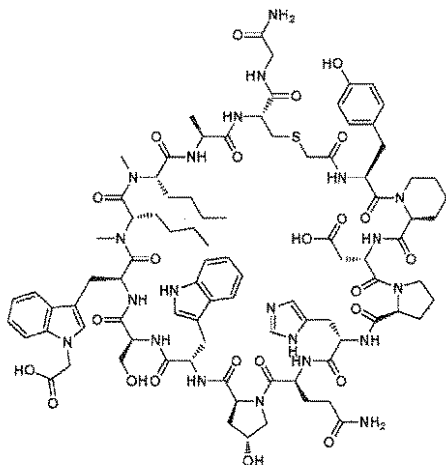
E S I - H R M S (+) m/z ; 計算値: 943.4745 ($M+2H$); 実測値: 943.4714 ($M+2H$).

【0346】

実施例1292の製造

【化 70】

実施例 1292 の製造



10

実施例 1292 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.20 分；ESI-MS(+) m/z 963.3 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.52 分；ESI-MS(+) m/z 963.5 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ；計算値：962.9380 ($M+2H$)；実測値：962.9357 ($M+2H$)。

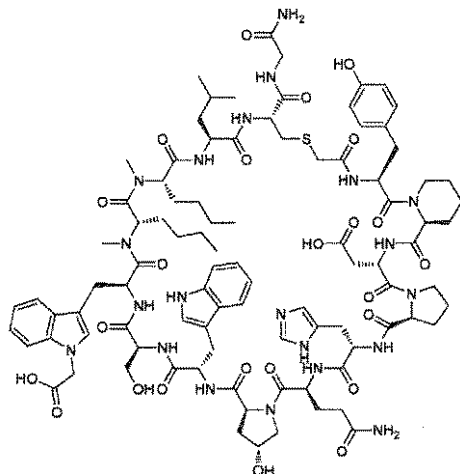
【0347】

40

実施例 1293 の製造

【化 7 1】

実施例 1293 の製造



10

実施例 1293 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 983.9 ($M+2H$)。

30

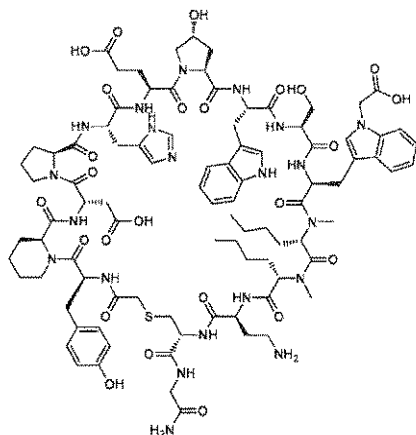
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.12 分；ESI-MS(+) m/z 984.1 ($M+2H$)。

【0348】

実施例 1294 の製造

【化 7 2】

実施例 1294 の製造



40

実施例 1294 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために

50

記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて40～80%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて0～40%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.1mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析LCMS条件H：保持時間＝1.22分；ESI-MS(+) m/z 978.8(M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間＝2.56分；ESI-MS(+) m/z 979.0(M+2H).

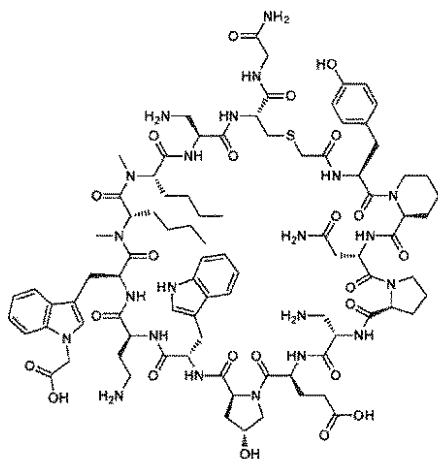
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：977.9433(M+2H)；実測値：977.9417(M+2H).

【0349】

実施例1295の製造

【化73】

実施例 1295 の製造



実施例1295を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて40～80%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した：カラム：XB

ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 20 分かけて 5 ~ 45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持; 流量: 20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析 LCMS 条件 H: 保持時間 = 1.38 分; ESI-MS(+) m/z 951.6 (M + 2 H).

分析 LCMS 条件 I: 保持時間 = 2.96 分; ESI-MS(+) m/z 952.0 (M + 2 H).

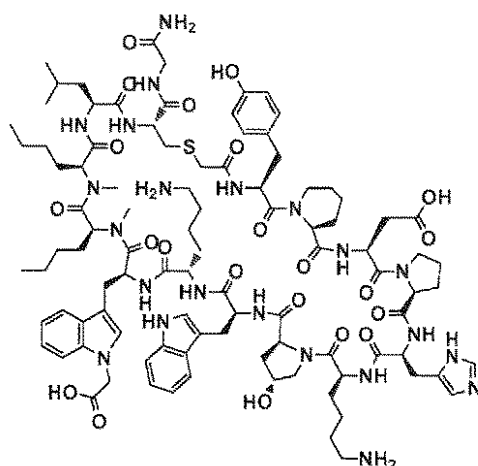
ESI-HRMS(+) m/z ; 計算値: 951.4538 (M + 2 H); 実測値: 951.4508 (M + 2 H).

【0350】

実施例 1296 の製造

【化74】

実施例 1296 の製造



実施例 1296 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した: “Symphony 法 B: 樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B: 標準カップリング法”、“Symphony 法 B: 二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B: 最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した: カラム: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相 A: 5 : 95 メタノール : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相 B: 95 : 5 メタノール : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 30 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持; 流量: 20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した: カラム: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 30 分かけて 10 ~ 50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持; 流量: 20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。

分析 LCMS 条件 H: 保持時間 = 1.35 分; ESI-MS(+) m/z 1005.2 (M + 2 H).

分析 LCMS 条件 I: 保持時間 = 2.75 分; ESI-MS(+) m/z 1005.3 (M +

2 H).

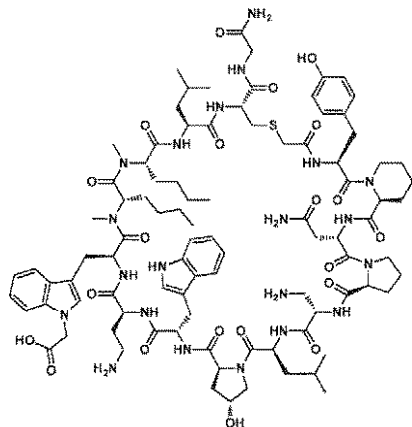
E S I - H R M S (+) m/z ; 計算値: 1004.5111 (M+2H); 実測値: 1004.5078 (M+2H).

【0351】

実施例1297の製造

【化75】

実施例1297の製造



実施例1297を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した: “Symphony法B:樹脂膨潤法”、“Symphony法B:標準カップリング法”、“Symphony法B:二級アミンカップリング法”、“Symphony法B:カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony法B:最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相A: 5:95メタノール:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5メタノール:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 30分かけて45~85%B、次いで100%Bで5分間保持; 流量: 20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSによりさらに精製した: カラム: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相A: 5:95アセトニトリル:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5アセトニトリル:水(10mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 30分かけて10~50%B、次いで100%Bで5分間保持; 流量: 20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.9mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析LCMS条件H: 保持時間=1.58分; E S I - M S (+) m/z 957.5 (M+2H).

分析LCMS条件I: 保持時間=3.18分; E S I - M S (+) m/z 957.5 (M+2H).

E S I - H R M S (+) m/z ; 計算値: 956.9826 (M+2H); 実測値: 956.9896 (M+2H).

【0352】

実施例1298の製造

10

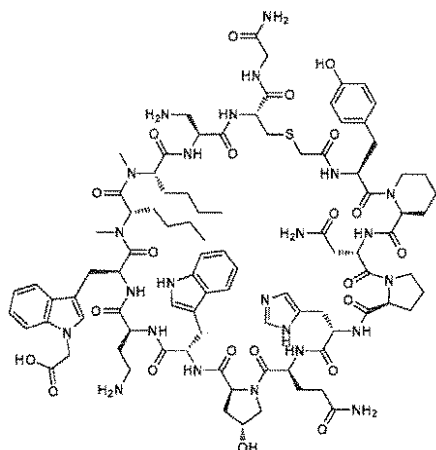
20

30

40

【化 7 6】

実施例 1298 の製造



10

実施例 1298 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS(+) m/z 977.3 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.71 分；ESI-MS(+) m/z 977.3 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ；計算値：976.4672 ($M+2H$)；実測値：976.4644 ($M+2H$)。

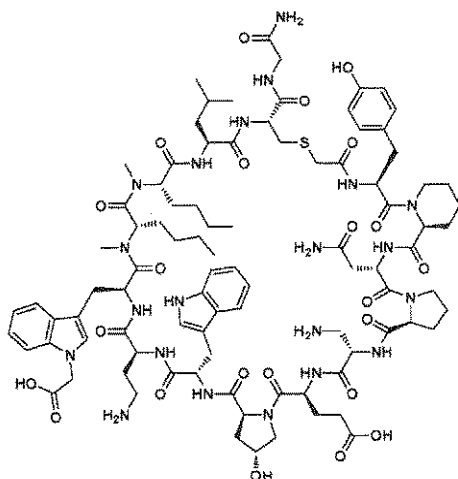
【0353】

40

実施例 1299 の製造

【化 7 7】

実施例 1299 の製造



10

実施例 1299 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.40 分；ESI-MS(+) m/z 965.7 (M+2H).

30

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(+) m/z 965.3 (M+2H).

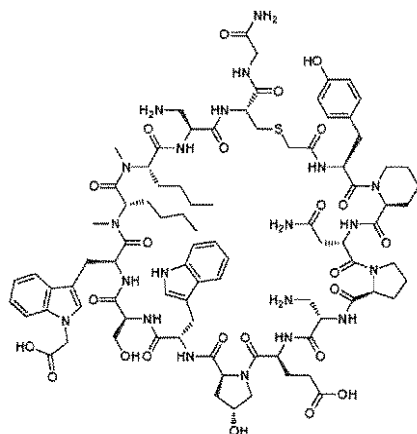
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：964.9718 (M+2H)；実測値：964.9680 (M+2H).

【0354】

実施例 1300 の製造

【化 7 8】

実施例 1300 の製造



10

実施例 1300 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.65 分；ESI-MS(+) m/z 944.8 ($M+2H$)。

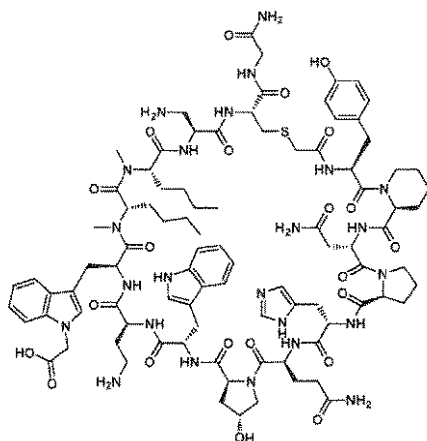
30

【0355】

実施例 1301 の製造

【化 7 9】

実施例 1301 の製造



40

実施例 1301 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、

50

“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて40～80%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて5～45%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.1mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.33分；ESI-MS(+) m/z 977.3(M+2H)。

分析LCMS条件I：保持時間=2.71分；ESI-MS(+) m/z 977.3(M+2H)。

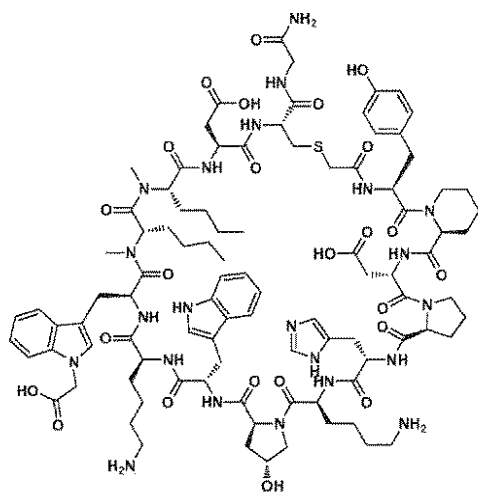
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：976.4672(M+2H)；実測値：976.4645(M+2H)。

【0356】

実施例1302の製造

【化80】

実施例 1302 の製造



実施例1302を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて35～75%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：

20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて5～45% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.0 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.20分；ESI-MS(+) m/z 1006.3 (M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間=2.47分；ESI-MS(+) m/z 1006.3 (M+2H).

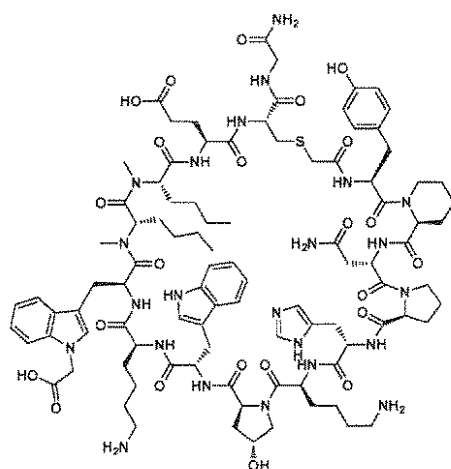
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：1005.4826 (M+2H)；実測値：1005.4786 (M+2H).

【0357】

実施例1303の製造

【化81】

実施例 1303 の製造



実施例1303を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて35～75% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.0 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、93%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.25分；ESI-MS(+) m/z 1012.9 (M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間=2.52分；ESI-MS(+) m/z 1013.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：1011.9984 (M+2H)；実測値：1011.9984 (M+2H).

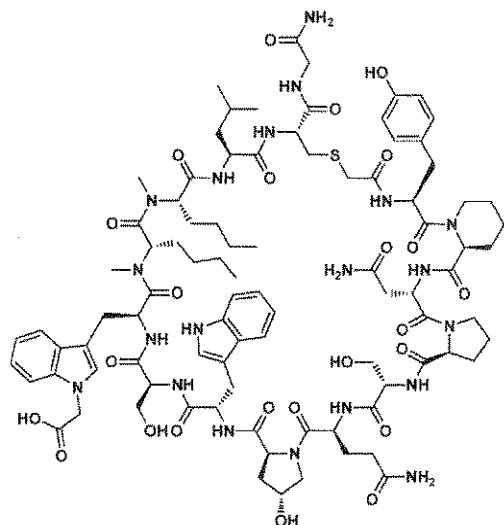
1.9941 (M+2H).

【0358】

実施例1304の製造

【化82】

実施例 1304 の製造



実施例1304を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて10～50%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.1mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.34分；ESI-MS(+) m/z 959.0 (M+2H).

分析LCMS条件I：保持時間=2.98分；ESI-MS(+) m/z 959.0 (M+2H).

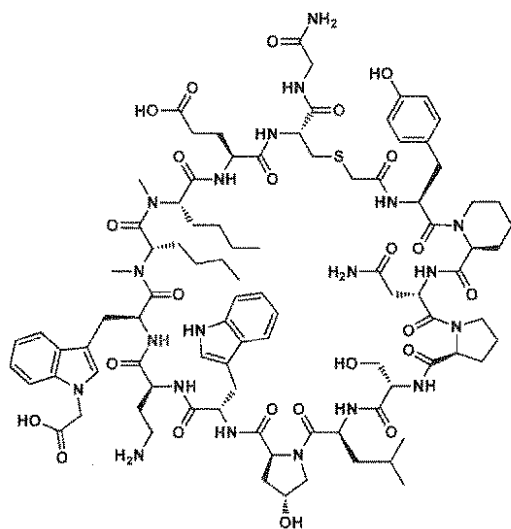
ESI-HRMS(+) m/z；計算値：958.4560 (M+2H)；実測値：958.4542 (M+2H).

【0359】

実施例1305の製造

【化 8 3】

実施例 1305 の製造



10

実施例 1305 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミン
 カップリング法”、“Symphony 法 B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“S
 ymphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、0.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.25 分；ESI-MS(+) m/z 966.4 (M+2H).

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z 965.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：965.4638 (M+2H)；実測値：965.4619 (M+2H).

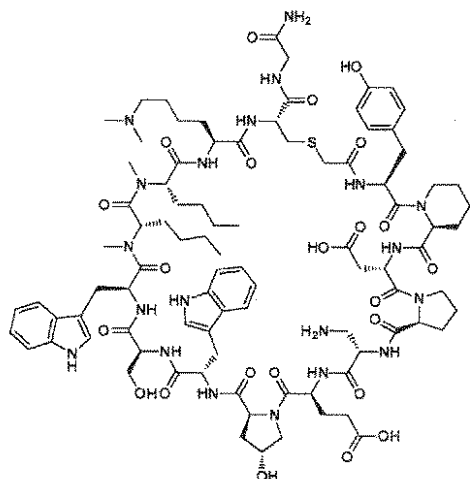
40

【0360】

実施例 1306 の製造

【化 8 4】

実施例 1306 の製造



10

実施例 1306 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92 % であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 951.9 ($M+2H$)。 30

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.07 分；ESI-MS(+) m/z 951.9 ($M+2H$)。

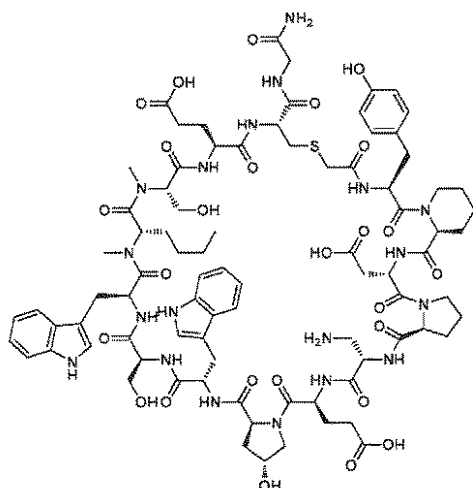
ESI-HRMS(+) m/z ；計算値：951.4664 ($M+2H$)；実測値：951.4633 ($M+2H$)。

【0361】

実施例 1309 の製造

【化 8 5】

実施例 1309 の製造



10

実施例 1309 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：カスタムアミノ酸カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 0～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 15～55% B、次いで 55% B で 5 分保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。

30

生成物の収量は、3.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.1 分；ESI-MS(+) m/z 925.3 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.25 分；ESI-MS(+) m/z 925.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z；計算値：924.8985 (M+2H)；実測値：950.8961 (M+2H).

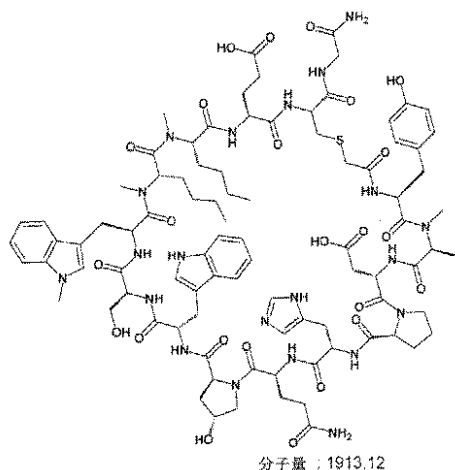
40

【0362】

実施例 1500

【化 8 6】

実施例 1500 の製造



10

実施例 1500 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、0.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 957.00 (M+2H).

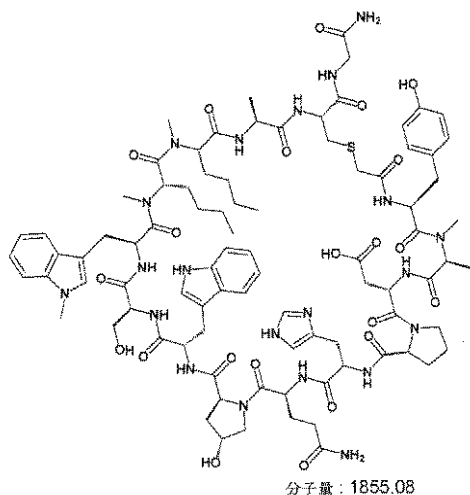
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.06 分；ESI-MS(+) m/z 957.00 (M+2H).

【0363】

実施例 1501

【化 8 7】

実施例 1501 の製造



10

実施例 1501 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミン
 カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法
 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS (+) m/z 928.15 (M+2H).

30

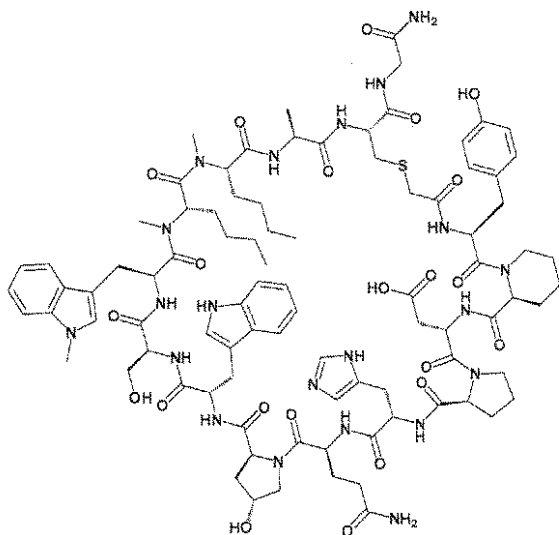
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.20 分；ESI-MS (+) m/z 928.20 (M+2H).

【0364】

実施例 1502

【化 8 8】

実施例 1502 の製造



分子量：1881.12

実施例 1502 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.796 分；ESI-MS(+) m/z 941.20 (M + 2H)。

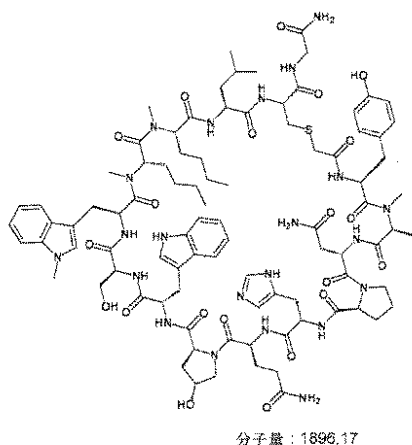
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.389 分；ESI-MS(+) m/z 940.95 (M + 2H)。

【0365】

実施例 1503 の製造

【化 8 9】

実施例 1503 の製造



実施例 1503 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.870 分；ESI-MS(+) m/z 948.75 (M + 2H)。

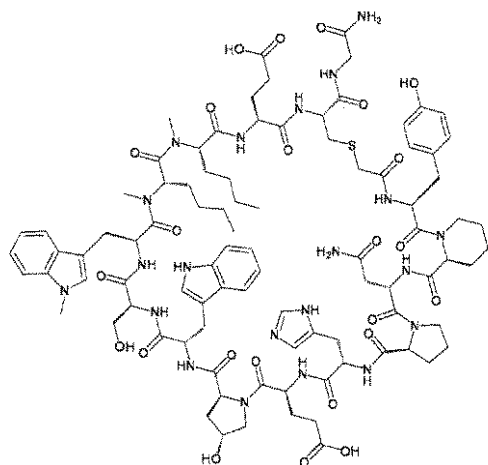
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.358 分；ESI-MS(+) m/z 948.60 (M + 2H)。

【0366】

実施例 1504 の製造

【化 9 0】

実施例 1504 の製造



分子量：1939.15

10

実施例 1504 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.447 分；ESI-MS(+) m/z 970.80 (M + 2H).

30

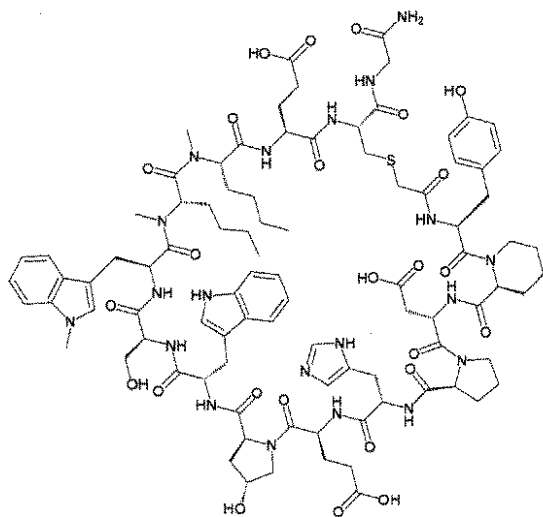
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.838 分；ESI-MS(+) m/z 970.20 (M + 2H).

【0367】

実施例 1505 の製造

【化 9 1】

実施例 1505 の製造



分子量：1940.14

実施例 1505 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.624 分；ESI-MS(+) m/z 970.95 (M + 2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.075 分；ESI-MS(+) m/z 970.65 (M + 2H)。

【0368】

実施例 1506 の製造

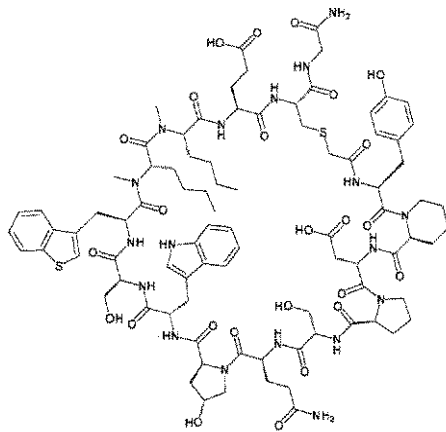
10

20

30

【化 9 2】

実施例 1506 の製造



分子量：1892.11

実施例 1506 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.566 分；ESI-MS(+) m/z 947.20 (M + 2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.069 分；ESI-MS(+) m/z 946.90 (M + 2H)。

【0369】

実施例 1507 の製造

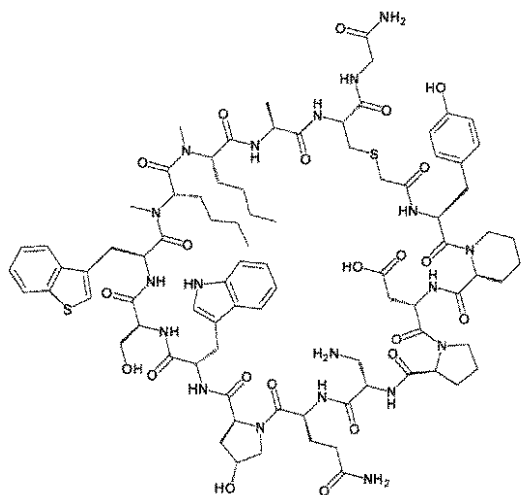
10

20

30

【化 9 3】

実施例 1507 の製造



分子量：1833.09

実施例 1507 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.761 分；ESI-MS(+) m/z 917.60 (M + 2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.321 分；ESI-MS(+) m/z 917.40 (M + 2H)。

【0370】

実施例 1508 の製造

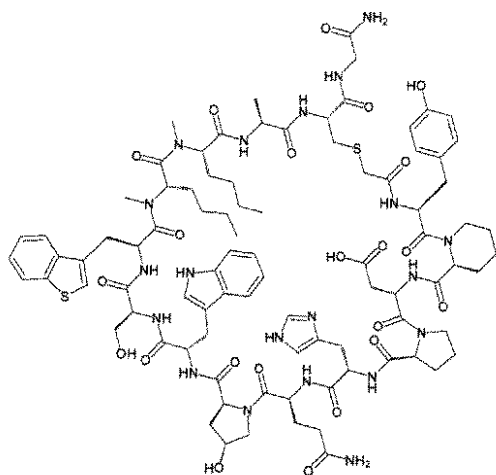
10

20

30

【化 9 4】

実施例 1508 の製造



分子量：1884.14

10

実施例 1508 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.702 分；ESI-MS(+) m/z 942.90 (M + 2H).

30

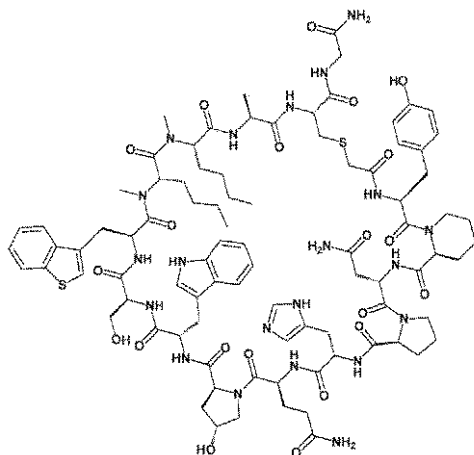
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.245 分；ESI-MS(+) m/z 942.95 (M + 2H).

【0371】

実施例 1509 の製造

【化 9 5】

実施例 1509 の製造



分子量：1883.16

10

実施例 1509 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.702 分；ESI-MS(+) m/z 942.90 (M + 2H).

30

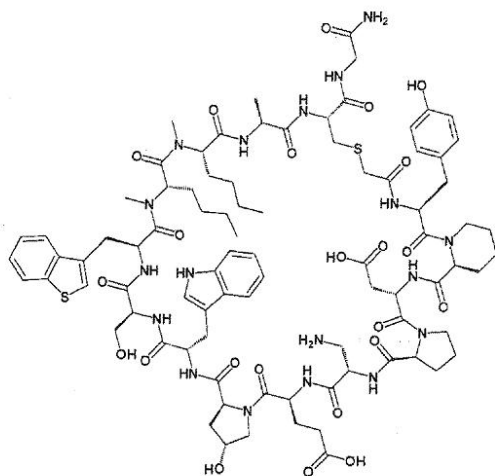
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.245 分；ESI-MS(+) m/z 942.95 (M + 2H).

【0372】

実施例 1510 の製造

【化 9 6】

実施例 1510 の製造



分子量：1834.08

実施例 1510 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.706 分；ESI-MS(+) m/z 917.55 (M + 2H)。

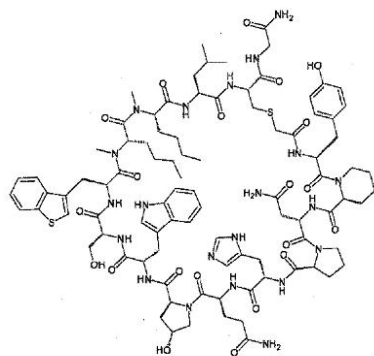
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.271 分；ESI-MS(+) m/z 917.90 (M + 2H)。

【0373】

実施例 1511

【化 9 7】

実施例 1511 の製造



分子量：1925.24

実施例 1511 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために

記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.9mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

10

分析LCMS条件H：保持時間=1.819分；ESI-MS(+) m/z 963.45(M+2H)。

分析LCMS条件I：保持時間=3.377分；ESI-MS(+) m/z 963.45(M+2H)。

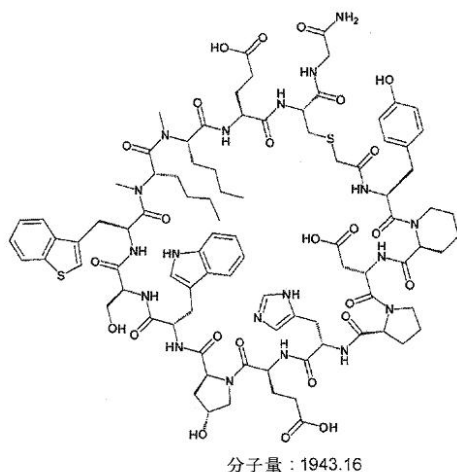
【0374】

実施例1512

【化98】

実施例 1512 の製造

20



30

実施例1512を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて10～50%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.4mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

40

50

分析 LCMS 条件 H : 保持時間 = 1.479 分 ; ESI-MS(+) m/z 972.25 ($M + 2H$).

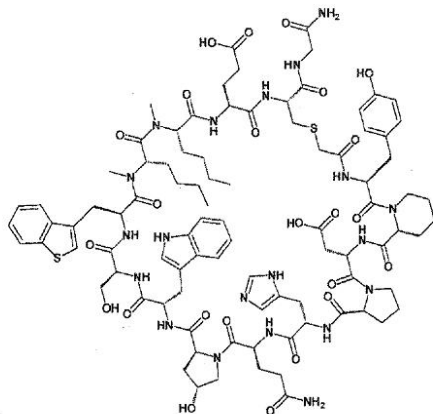
分析 LCMS 条件 I : 保持時間 = 3.000 分 ; ESI-MS(+) m/z 972.40 ($M + 2H$).

【0375】

実施例 1513

【化99】

実施例 1513 の製造



分子量 : 1942.18

実施例 1513 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B : 樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B : 標準カップリング法”、“Symphony 法 B : 二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B : 最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B : 95 : 5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

分析 LCMS 条件 H : 保持時間 = 1.539 分 ; ESI-MS(+) m/z 971.90 ($M + 2H$).

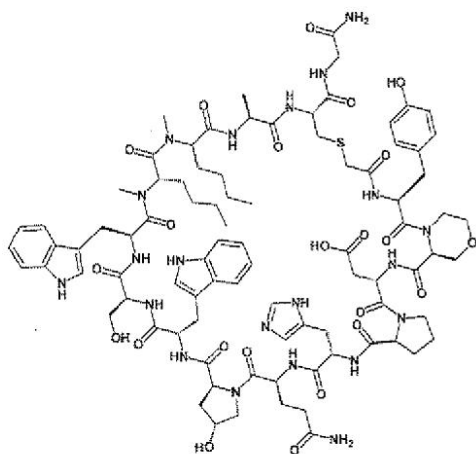
分析 LCMS 条件 I : 保持時間 = 3.071 分 ; ESI-MS(+) m/z 971.85 ($M + 2H$).

【0376】

実施例 1514 の製造

【化 1 0 0】

実施例 1514 の製造



分子量：1869.06

実施例 1514 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 935.5 (M+2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.53 分；ESI-MS(+) m/z 935.7 (M+2H)。

【0377】

実施例 1515 の製造

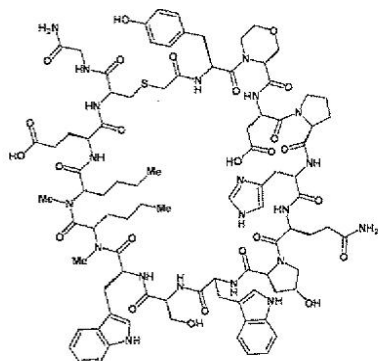
10

20

30

【化 1 0 1】

実施例 1515 の製造



分子量 : 1927.10

実施例 1515 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.455 分；ESI-MS(+) m/z 964.65 (M + 2H)。

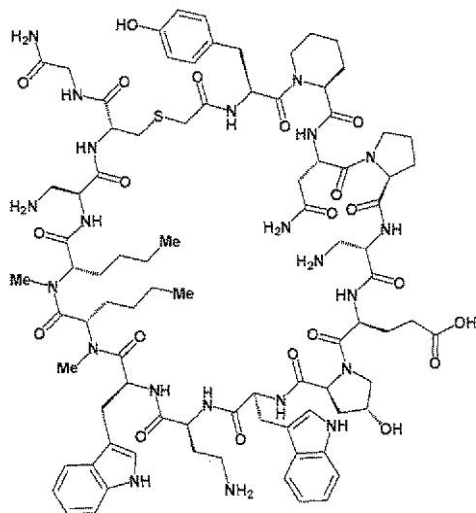
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.809 分；ESI-MS(+) m/z 964.75 (M + 2H)。

【0378】

実施例 1519 の製造

【化 1 0 2】

実施例 1519 の製造



分子量 : 1844.10

10

20

30

40

50

実施例 1519 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.551 分；ESI-MS(+) m/z 922.85 (M + 2H)。

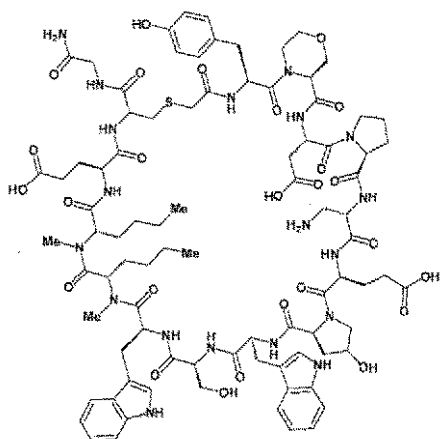
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.012 分；ESI-MS(+) m/z 922.90 (M + 2H)。

【0379】

実施例 1520 の製造

【化 103】

実施例 1520 の製造



分子量：1877.04

実施例 1520 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 939.6 (M + 2H)。

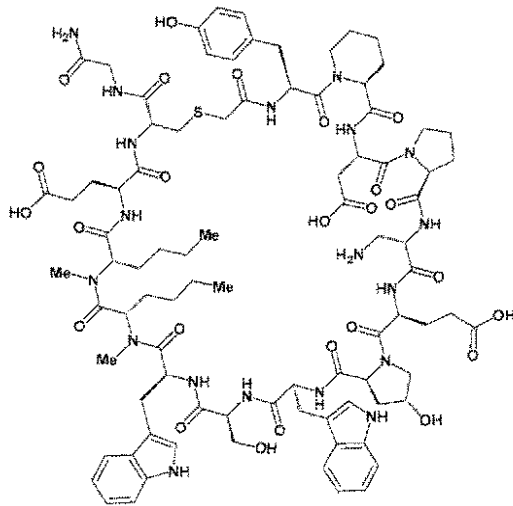
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.40 分；ESI-MS(+) m/z 939.4 (M + 2H)。

【0380】

実施例1521の製造

【化104】

実施例 1521 の製造



分子量：1875.06

実施例1521を、以下の一般的な方法から構成される実施例0001の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて40～80% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.9 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析LCMS条件H：保持時間=1.525分；ESI-MS(+) m/z 938.15 (M+2H)。

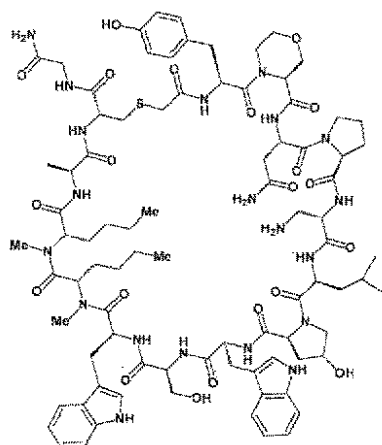
分析LCMS条件I：保持時間=2.936分；ESI-MS(+) m/z 938.05 (M+2H)。

【0381】

実施例1522の製造

【化 1 0 5】

実施例 1522 の製造



分子量 : 1802.06

実施例 1522 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.637 分；ESI-MS(+) m/z 901.95 (M + 2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.038 分；ESI-MS(+) m/z 901.75 (M + 2H)。

【0382】

実施例 1523 の製造

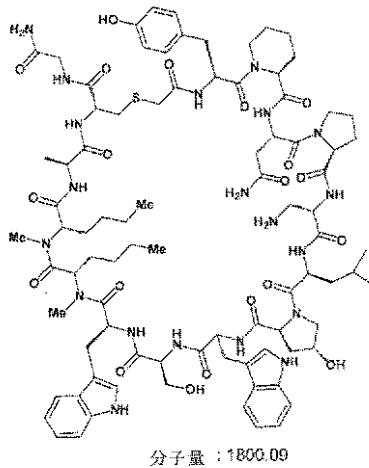
10

20

30

【化 1 0 6】

実施例 1523 の製造



10

実施例 1523 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.683 分；ESI-MS(+) m/z 900.80 (M + 2H)。

30

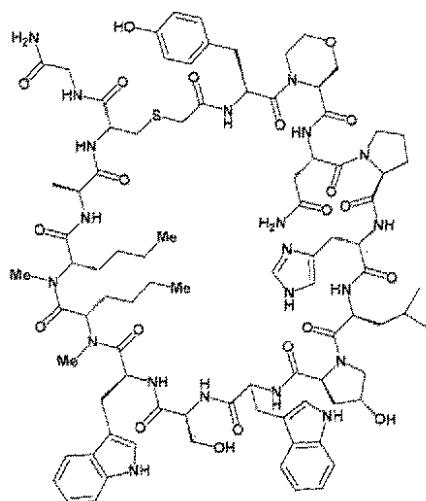
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 3.098 分；ESI-MS(+) m/z 900.60 (M + 2H)。

【0383】

実施例 1525 の製造

【化 1 0 7】

実施例 1525 の製造



分子量：1853.11

実施例 1525 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.643 分；ESI-MS(+) m/z 927.20 (M + 2H)。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.250 分；ESI-MS(+) m/z 926.85 (M + 2H)。

【0384】

実施例 1526 の製造

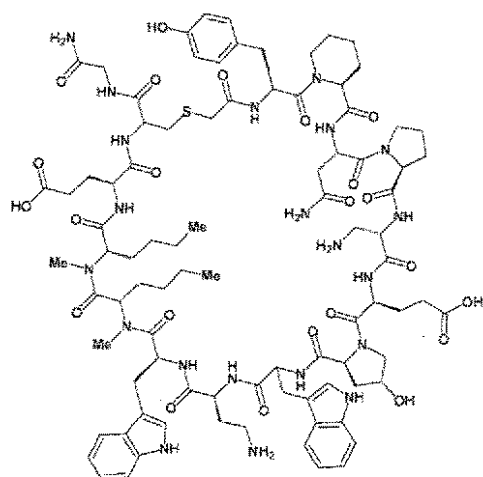
10

20

30

【化 1 0 8】

実施例 1526 の製造



分子量：1887.12

10

実施例 1 5 2 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94 % であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 944.3 (M+2 H).

30

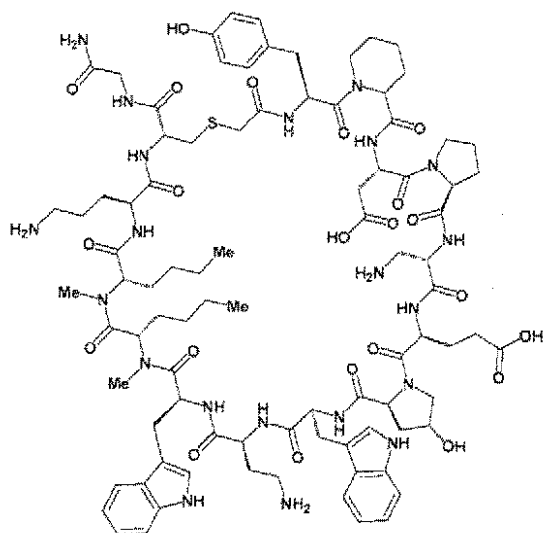
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 944.2 (M+2 H).

【0385】

実施例 1528 の製造

【化 1 0 9】

実施例 1528 の製造



分子量：1873.14

実施例 1528 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント 25 分かけて 15～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 937.1 (M+2H).

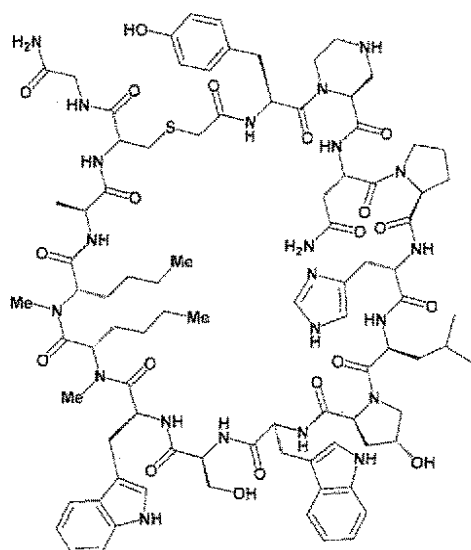
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z 937.5 (M+2H).

【0386】

実施例 1529 の製造

【化 1 1 0】

実施例 1529 の製造



分子量：1852.12

実施例 1529 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、91% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 927.0 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 926.8 ($M+2H$)。

【0387】

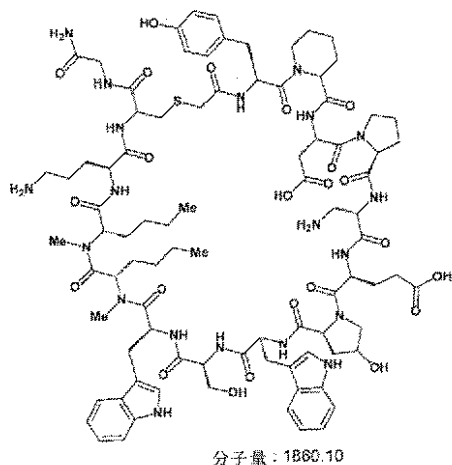
実施例 1530 の製造

10

30

【化 1 1 1】

実施例 1530 の製造



実施例 1530 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.9 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LC/MS 条件 H：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 931.9 ($M+2H$)。

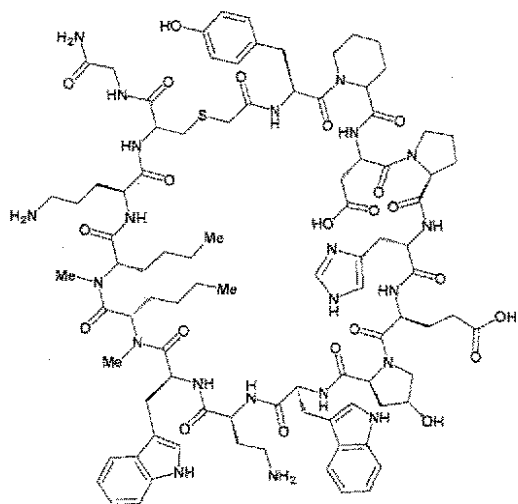
分析 LC/MS 条件 I：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS(+) m/z 931.2 ($M+2H$)。

【0388】

実施例 1531 の製造

【化 1 1 2】

実施例 1531 の製造



分子量：1924.18

実施例 1531 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 963.0 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 962.6 (M+2H).

【0389】

実施例 1532 の製造

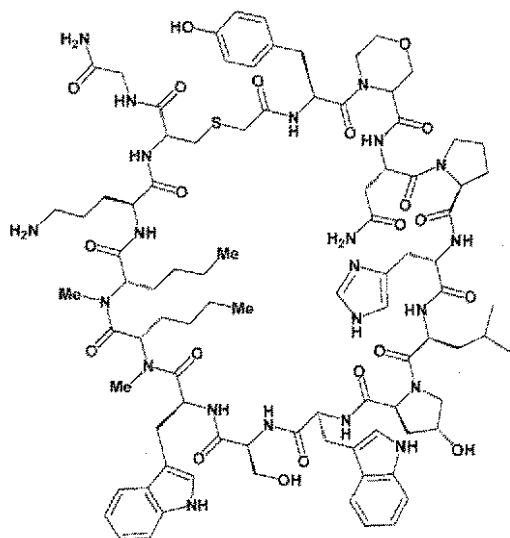
10

20

30

【化 1 1 3】

実施例 1532 の製造



分子量：1896.17

実施例 1532 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 949.4 ($M+2H$)。

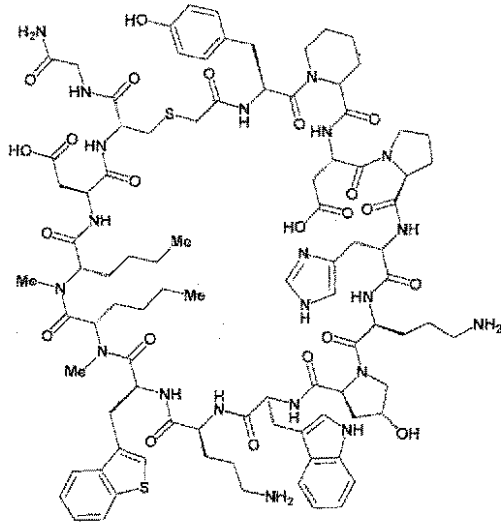
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 949.0 ($M+2H$)。

【0390】

実施例 1533 の製造

【化 1 1 4】

実施例 1533 の製造



分子量 : 1941.23

実施例 1533 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 H：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 971.6 ($M+2H$)。

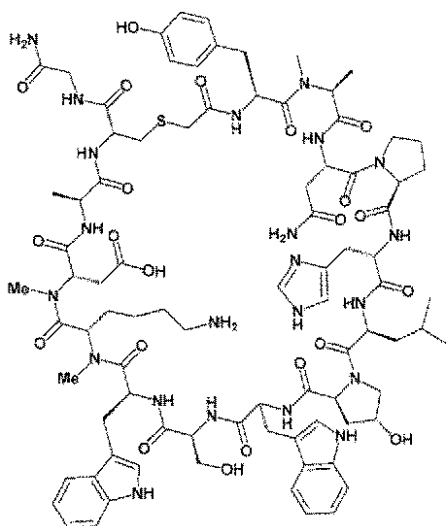
分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.87 分；ESI-MS(+) m/z 971.9 ($M+2H$)。

【0391】

実施例 1534 の製造

【化 1 1 5】

実施例 1534 の製造



分子量：1842.04

実施例 1534 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 0～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 0～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 0.94 分；ESI-MS(+) m/z 922.1 (M+2 H)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 0.97 分；ESI-MS(+) m/z 921.5 (M+2 H)。

【0392】

実施例 1535 の製造

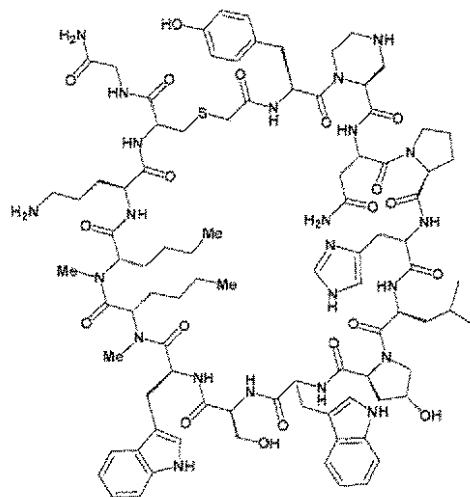
10

30

40

【化 1 1 6】

実施例 1535 の製造



分子量：1895.19

実施例 1535 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 5～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 948.5 (M+2H).

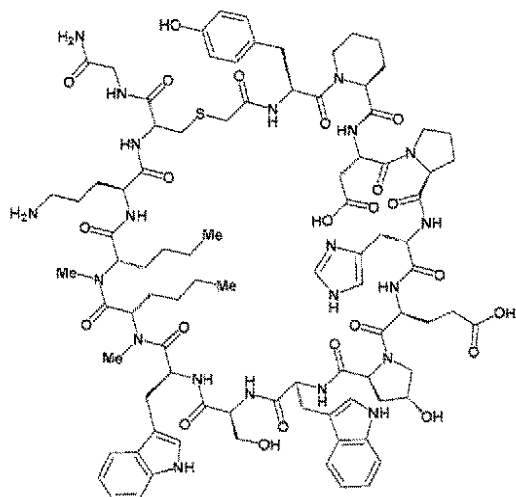
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.21 分；ESI-MS(+) m/z 948.7 (M+2H).

【0393】

実施例 1536 の製造

【化 1 1 7】

実施例 1536 の製造



分子量：1911.14

実施例 1536 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント 25 分かけて 15～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 956.7 (M+2H).

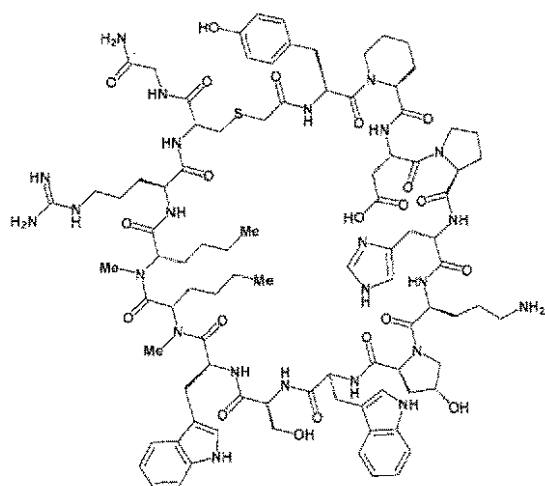
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 956.7 (M+2H).

【0394】

実施例 1537 の製造

【化 1 1 8】

実施例 1537 の製造



分子量：1938.21

実施例 1537 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミン
 カップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法
 F”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.9 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析 LC/MS 条件 D：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 969.7 (M+2H).

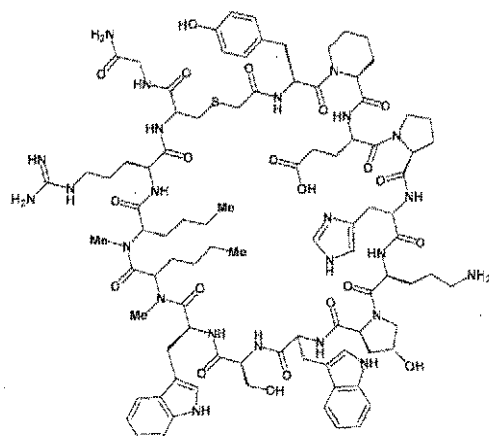
分析 LC/MS 条件 E：保持時間 = 1.40 分；ESI-MS(+) m/z 969.7 (M+2H).

【0395】

実施例 1538 の製造

【化 1 1 9】

実施例 1538 の製造



分子量：1952.24

実施例 1538 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F” および “環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する分画を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.38 分；ESI-MS(+) m/z 977.6 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 976.7 ($M+2H$)。

【0396】

実施例 1541 の製造

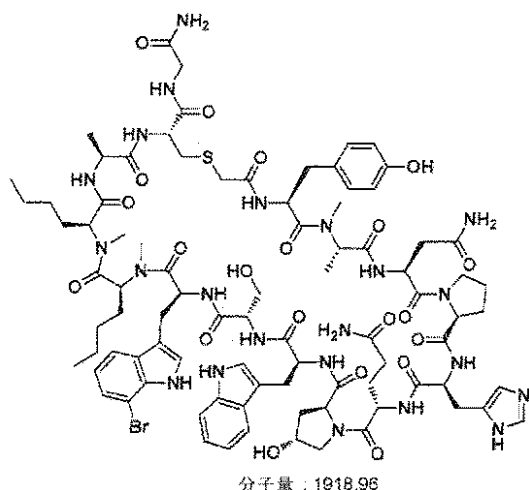
10

20

30

【化 1 2 0】

実施例 1541 の製造



10

実施例 1 5 4 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 B：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 B：標準カップリング法”、“Symphony 法 B：二級アミンカップリング法”、“Symphony 法 B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法 F”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析 LCMS 条件 I：保持時間 = 2.87 分；ESI-MS(+) m/z 960.7 (M+2 H).

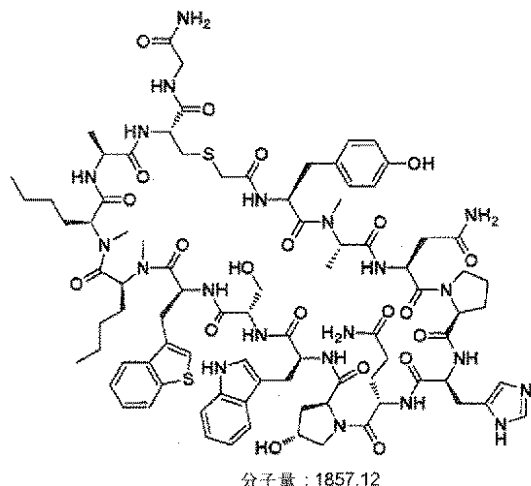
30

【0 3 9 7】

実施例 1 5 4 2 の製造

【化 1 2 1】

実施例 1542 の製造



40

実施例 1 5 4 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0 0 0 1 の製造のために

50

記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony法B：樹脂膨潤法”、“Symphony法B：標準カップリング法”、“Symphony法B：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法F”および“環化方法D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて50～90%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.7mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、97%であった。

10

分析LCMS条件H：保持時間=1.769分；ESI-MS(+) m/z 929.30(M+2H)。

分析LCMS条件I：保持時間=3.313分；ESI-MS(+) m/z 929.30(M+2H)。

【0398】

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)”とは、正イオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-MS(-)”とは、負イオンモードで実施したエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(+)”とは、正イオンモードで実施された高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(-)”とは、負イオンモードで実施した高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す。検出された質量は、“m/z”単位表記に従って報告された。1000より大きい正確な質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

20

【0399】

分析LCMS条件A：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：2分かけて2%B～98%B、その後0.5分間98%Bで保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV。

30

【0400】

分析LCMS条件C：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：水(0.2%ギ酸および0.01% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.2%ギ酸および0.01% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：2分かけて2%B～80%B、0.1分かけて80%B～98%B、次いで0.5分間98%Bで保持；流量：0.8mL/分；検出：220nmのUV。

【0401】

分析LCMS条件D：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：3分かけて0～100%B、次いで100%Bで0.75分保持；流量：1.0mL/分；検出：220nmのUV。

40

【0402】

分析LCMS条件E：

カラム：Waters BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；温度：50℃；グラジエント：3分かけて0～100%

50

B、次いで100%Bで0.75分保持；流量：1.11mL/分；検出：220nmのUV。

【0403】

分析LCMS条件F：

カラム：Waters XBridge C18, 2.1 x 50 mm；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：35℃；グラジエント：4分かけて0～100%B、次いで100%Bで1分保持；流量：4mL/分；検出：220nmのUV。

【0404】

分析LCMS条件G：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：3分かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分保持；流量：0.5mL/分；検出：220nmのUV。

【0405】

分析HPLC条件B：

カラム：YMC Pack ODS-AQ 3um 150 x 4.6mm；移動相A：水(0.1% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.1% TFAを含む)；温度：40℃；グラジエント：10分～40分かけて10%B～100%B；流量：1mL/分；検出：220nmのUV。

【0406】

一般方法：

Prelude法A：

全ての操作を、Preludeペプチド合成器(Protein Technologies)でオートメーション下において行なった。記載が無ければ、全ての方法を、底部フリットを備えた10mLまたは45mL ポリプロピレンチューブ内で実施した。このチューブを、チューブの底部と上部の双方を介してPreludeペプチド合成器と連結させた。DMFおよびDCMを、チューブ上部から加えて、このチューブの両サイドを均一に洗い落とした。残りの試薬を、チューブの底から加えて、フリットを通して樹脂と接触させる。全ての溶液を、チューブの底から除去する。“周期的攪拌”とは、底部フリットからのN₂ガスの短時間のパルス进行を意味する；このパルスは、およそ5秒続き、30秒毎におこる。一般的には、アミノ酸溶液を、調製してから一週間を過ぎて使用しない。HATU溶液を、調整5日以内で使用する。DMF=ジメチルホルムアミド；HCTU=2-(6-クロロ-1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム；HATU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩；NMM=N-メチルモルホリン；Sieber=Fmoc-アミノ-キサンタン-3-イルオキシ、ここで“3-イルオキシ”は、ポリスチレン樹脂に結合する位置およびタイプを意味する。使用する樹脂は、Sieberリンカー(窒素にてFmoc保護された)を伴うMerrifieldポリマー(ポリスチレン)である；100～200メッシュ，1%DVB，0.71mmol/gローディング。使用される一般的なアミノ酸を、下記に列挙して、側鎖保護基は括弧内に示した。

【0407】

Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmoc-[N-Me]Nle-OH；Fmoc-Phe-OH；Fmoc-Pro-OH；Fmoc-(D)-cis-Pro(4-OtBu)-OH；Fmoc-(D)-trans-Pro

10

20

30

40

50

o(4-OtBu)-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH。

【0408】

“Prelude方法A”の方法は、0.100mmolのスケールで実施した実験を述べたもので、この場合のスケールは、樹脂に結合するSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、上記したSieber-Merrifield樹脂(およそ140mg)に対応している。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤法”として下記に述べた樹脂膨張方法により開始する。アミノ酸と第一級アミンN末端のカップリングには、下記に使用した“単カップリング法”を用いた。アミノ酸と二級アミンN末端とのカップリングには、以下に記述した“二級アミンカップリング法”を使用した。クロロアセチル基とペプチドのN末端とのカップリングは、下記に“クロロアセチルクロライドカップリング法”または“クロロ酢酸カップリング法”により詳述される。

10

【0409】

樹脂膨潤法：

ポリプロピレン固相反応容器(40mL)に、Merrifield Sieber樹脂(140mg, 0.100mmol)を加えた。この樹脂を下記の通りに3回洗った(膨潤させた)：反応容器に、DMF(5.0mL)およびDCM(5.0mL)を加えて、この混合物を、10分間の反応容器の底部からのN₂バブリングにより、周期的に攪拌して、溶媒をフリットから排出した。

20

【0410】

単カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、3または5分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3または5分間攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに連続的に5回洗った：各洗いに対し、DMF(4.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、60秒間周期的に攪拌して、溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 5.0mL, 10等量)、次いでHATUまたはHCTU(DMF中の0.2M, 5.0mL, 10等量)を加えて、最終的にNMM(DMF中の0.8M, 2.5mL, 20等量)を加えた。混合物を、周期的に60分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMF(10：1：89v/v/v, 5.0mL)の溶液を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対しは、DMF(4.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

30

40

【0411】

二級アミンカップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、3分または5分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、3分または5分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 2.5mL, 5等量)、

50

次いでHATU(DMF中で0.2 M, 2.5 mL, 5等量)、最後にNMM(DMF中で0.8 M, 1.5 mL, 12等量)を加えた。混合物を、300分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMF(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌した。溶液を、フリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

10

【0412】

カスタムアミノ酸カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分または5分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分または5分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 0.5～2.5 mL, 1～5等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 0.5～2.5 mL, 1～5等量)、最後にDIEA(DMF中で0.8 M, 0.5～1.5 mL, 4～12等量)を加えた。混合物を、60～600分間周期的に攪拌して、次いで、反応溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMF(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いでこの溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、この溶液を、フリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

20

【0413】

クロロアセチルクロライドカップリング法A：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、DIEA(4.0 mmol, 0.699 mL, 40等量)の溶液(3.0 mL)を加えて、クロロアセチルクロライド(2.0 mmol, 0.160 mL, 20等量)/DMFを加えた。混合物を、12～18時間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌した。溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、CH₂Cl₂(2.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌した。溶液を、フリットから排出した。

30

40

【0414】

クロロ酢酸カップリング法A：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)を加えた。混合物

50

を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに5回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、DMF(2.0 mL)、クロロ酢酸(1.2 mmol, 113 mg, 12等量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(1.2 mmol, 0.187 mL, 12等量)を加えた。混合物を、12~18時間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(4.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、この溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、CH₂Cl₂(2.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、この溶液を、フリットから排出した。

10

【0415】

CEM方法A：

全ての操作を、CEMライブラリーマイクロ波ペプチド合成器(CEM Corporation)でオートメーション下において行った。特に断らない限り、全ての方法を、CEMディフカバリーマイクロ波ユニットに底部フリットを取り付けた30または125 mL ポリプロピレンチューブ内で行なった。このチューブを、チューブの上部および底部の双方を介してCEM Liberty合成器と連結させた。DMFおよびDCMを、チューブの上部および底部から加えることができ、同じようにチューブの両サイドを洗い流す。全ての溶液を、樹脂を上部から移す以外、チューブの底部から除去した。“周期的バブリング”は、底部フリットからのN₂ガスの短時間のバブリングを意味する。一般的には、アミノ酸溶液は、調製してから3週間を超えて使用しない。HATU溶液を、調整5日以内に使用した。DMF=ジメチルホルムアミド；HCTU=2-(6-クロロ-1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-тетраметилуonium；HATU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-триазол[4,5-b]пиридиниум 3-оксидгексафторолин酸塩；DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；Sieber=Fmoc-アミノ-キサンタン-3-イルオキシ、ここで“3-イルオキシ”とは、ポリスチレン樹脂に結合する位置およびタイプを意味する。使用した樹脂は、Sieberリンカー(窒素でFmoc保護)を含むMerrifieldポリマー(ポリスチレン)である；100~200メッシュ，1% DVB，0.71 mmol/g ローディング。使用される一般的なアミノ酸を以下に列挙して、側鎖保護基は括弧内に示す。

20

30

【0416】

Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Hyp(tBu)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-Met-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmoc-[N-Me]Nle-OH；Fmoc-Phe-OH；Fmoc-Pro-OH；Fmoc-Sar-OH；Fmoc-Ser(tBu)-OH；Fmoc-Thr(tBu)-OH；Fmoc-Trp(Boc)-OH；Fmoc-Tyr(tBu)-OH；Fmoc-Val-OH。

40

【0417】

“CEM方法A”の方法は、0.100 mmolのスケールで行なった実験を記述するものである。このスケールは、樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、おおよそ140 mgの上記したSieber-Merrifield樹脂に対応する。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数により調整することにより、0.100 mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤法”として下記に述べた樹脂膨張方法にて開始する。アミノ酸と第一級アミンN末端とのカップリングには、下記の“単カップリング法”

50

を使用した。アミノ酸と二級アミンN末端のカップリングには、下記の“二級アミンカップリング法”を使用した。クロロアセチル基とペプチドのN末端とのカップリングには、上記に詳述した“クロロアセチルクロライドカップリング法”または“クロロ酢酸カップリング法”により記述される。

【0418】

樹脂膨潤法：

ポリプロピレン(50 mL)のコニカルチューブに、Merri field Sieber樹脂(140 mg, 0.100 mmol)を加えた。次いで、DMF(7 mL)をチューブに加えて、その後DCM(7 mL)を加えた。次いで、樹脂を、容器の上部から反応容器に移した。この方法を、更に2回繰り返した。DMF(7 mL)を加えて、その後DCM(7 mL)を加えた。樹脂を、15分間反応容器の底部からのN₂バブリングにより膨潤させて、溶媒をフリットから排出した。

10

【0419】

標準カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、その後DMF(7 mL)を底部から洗い、最後にDMF(7 mL)で上部から洗う。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 2.5 mL, 5等量)、HATU(DMF中で0.5 M, 1.0 mL, 5等量)、DIPEA(NMP中で2 M, 0.5 mL, 10等量)を加えた。混合物を、75℃で5分間、N₂バブリングにより混合した。Fmoc-Cys(Trt)-OHおよびFmoc-His(Trt)-OHを除く全てのアミノ酸について、50℃でカップリングして、反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、その後DMF(7 mL)は底部から洗い、最終的にDMF(7 mL)を用いて上部から洗う。反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMF(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、65℃で2分間、周期的にバブリングして、溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、その後DMF(7 mL)は底部から洗い、最後にDMF(7 mL)は上部から洗う。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

20

30

【0420】

二重カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は、上部から洗い、その後DMF(7 mL)は底部から洗い、最後にDMF(7 mL)を用いて上部から洗った。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 2.5 mL, 5等量)、HATU(DMF中で0.5 M, 1.0 mL, 5等量)およびDIPEA(NMP中で2 M, 0.5 mL, 10等量)を加えた。混合物を、Fmoc-Cys(Trt)-OHおよびFmoc-His(Trt)-OHを除く全てのアミノ酸について、75℃で5分間、N₂バブリングにより混合して、これを50℃でカップリングさせて、反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は、上部から洗い、次いでDMF(7 mL)は、底部から洗い、最後にDMF(7 mL)を用いて上部から洗った。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 2.5 mL, 5等量)、HATU(DMF中で0.5 M, 1.0 mL, 5等量)およびDIPEA(NMP中で2 M, 0.5 mL, 10等量)を加えた。混合物を、75℃で5分間、N₂バブリングにより混合した。Fmoc-Cys(Trt)-OHおよびFmoc-His(Trt)-OHを除く全てのアミノ酸について、これを50℃でカップリン

40

50

グして、反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、次いでDMF(7 mL)は底部から洗い、最後にDMF(7 mL)を用いて上部から洗った。反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMF(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、65℃で2分間、周期的にバブリングして、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、次いでDMF(7 mL)底部から洗い、最後にDMF(7 mL)は上部から洗った。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

【0421】

カスタムアミノ酸カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0 mL)溶液を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、次いでDMF(7 mL)底部から洗い、最後にDMF(7 mL)を用いて、上部から洗った。反応容器に、アミノ酸、HATU(2.5等量～10等量)を含有する溶液(1.25 mL～5 mL, 2.5等量～10等量)、最後にDIPEA(NMP中で2 M, 0.5 mL～1 mL, 20等量)を加えた。混合物を、25℃～75℃で、5分間～2時間のN₂バブリングにより混合して、次いで、反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、次いでDMF(7 mL)底部から洗い、最後にDMF(7 mL)を用いて上部から洗った。反応容器に、無水酢酸：DIEA：DMF(10：1：89 v/v/v, 5.0 mL)の溶液を加えた。混合物を、65℃で2分間周期的にバブリングして、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：DMF(7 mL)は上部から洗い、次いでDMF(7 mL)は底部から洗い、最後にDMF(7 mL)を用いて上部から洗った。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

【0422】

Symphony法A：

全ての操作を、Symphonyペプチド合成器(Protein Technologies)でオートメーション下において行った。別段の記載が無ければ、全ての方法を、Symphonyポリプロピレンチューブの底部フリットを取り付けて実施した。チューブは、チューブの底部および上部の双方からSymphonyペプチド合成器と連結させた。全ての溶媒、DMF、DCM、アミノ酸および試薬を、チューブの底部から加えて、フリットから通過させて樹脂に接触させた。全ての溶液を、チューブの底部から除去した。“周期的攪拌”とは、底部フリットからのN₂ガスの短時間のパルスを表す；パルスを、おおよそ5秒間継続させて、15秒毎におこる。アミノ酸溶液は、一般的に、調製してから3週間を過ぎて使用されない。HATU溶液を、調整から5日以内で使用した。DMF=ジメチルホルムアミド；HCTU=2-(6-クロロ-1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム；HATU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩；NMM=n-メチルモルホリン；DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；Sieber= Fmoc-アミノ-キサンタン-3-イルオキシ、ここで“3-イルオキシ”は、ポリスチレン樹脂の結合の位置およびタイプを示す。使用した樹脂は、Sieberリンカー(窒素でFmoc保護)を含むMerrifieldポリマー(ポリスチレン)である；100～200メッシュ、1% DVB, 0.71 mmol/g ローディング。また、他の一般的な酸反応性樹脂は、合成にも使用され得る、例えば、Rinkまたは官能化されたクロトリチル樹脂。使用される一般的なアミノ酸を以下に列挙して、側鎖保護基は括弧内に示される。

【0423】

Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-

10

20

30

40

50

Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

【0424】

“Symphony法A”の方法は、0.050~0.100mmolのスケールで実施した実験を表し、ここでスケールは、樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、およそ70~140mgの上記したSieber-Merrifield樹脂に対応する。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数により調整することにより0.050~0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“膨潤法”として、以下に記述した樹脂膨潤法により開始する。アミノ酸と第一級アミンN末端とのカップリングには、以下に記述した“標準カップリング法”を使用した。アミノ酸と二級アミンN末端のカップリングには、“二重カップリング”を使用し、カスタムアミノ酸には、以下に記載したアミノ酸“ブランクカップリング”の手動のブランク付加によりカップリングした。

【0425】

膨潤法：

Symphonyポリプロピレン固相反応容器に、Merrifield Sieber樹脂(70mg, 0.050mmolまたは140mg, 0.100mmol)を加えた。樹脂を下記の通りに3回洗った(膨潤させた)：この反応容器に、DMF(2.5mL)を加えて、混合物を、10分間反応容器の底部からのN₂バブリングにより周期的に攪拌して、溶媒をフリットから排出した。

【0426】

標準カップリング法：

樹脂を、下記の通りに3回洗った：反応容器に、DMF(2.5mL)を加えて、混合物を、反応容器の底部からのN₂バブリングにより30秒間周期的に攪拌して、溶媒をフリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.5mL)を加えた。混合物を、5分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。この方法を、1回以上繰り返した。樹脂を、下記のとおり6回洗った：各洗いに対し、DMF(2.5mL)を、容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.25mL, 5等量)、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.25mL, 5等量)、最後にNMM(DMF中で0.8M, 1.25mL, 10等量)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、DMF(6.25mL)で洗い、容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.25mL, 5等量)、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.25mL, 5等量)、最後にNMM(DMF中で0.8M, 1.25mL, 10等量)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.5mL)を容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

【0427】

二級アミンカップリング法：

樹脂を、下記の通りに3回洗った：反応容器に、DMF(2.5mL)を加えて、混合物を、反応容器の底部からN₂バブリングにより30秒間周期的に攪拌して、溶媒をフリッ

トから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.5 mL)を加えた。混合物を、5分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。この方法を、1回以上繰り返した。樹脂を、以下のとおり6回洗った：各洗いに対し、DMF(2.5 mL)を容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.25 mL, 5等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.25 mL, 5等量)、最後にNMM(DMF中で0.8 M, 1.25 mL, 10等量)を加えた。混合物を、300分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を、DMF(6.25 mL)を用いて容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.25 mL, 5等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.25 mL, 5等量)、最後にNMM(DMF中で0.8 M, 1.25 mL, 10等量)を加えた。混合物を、300分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.5 mL)を容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

10

【0428】

Symphony法B

最終カップリング法：

樹脂を、下記のとおり3回洗った：反応容器に、DMF(2.5 mL)を加えて、この混合物を、反応容器の底部から、30秒間、N₂バブリングを用いて周期的に攪拌して、該溶媒をフリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.5 mL)を加えた。混合物を、2.5分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回洗った：各洗いに対し、DMF(2.5 mL)を容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、NMM(DMF中で0.8 M, 1.25 mL, 10等量)を加えて、次いでクロロ酢酸無水物(DMF中で0.4 M, 1.25 mL, 10等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、容器の底部から加えてDMF(6.25 mL)で洗い、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、NMM(DMF中で0.8 M, 1.25 mL, 10等量)、次いでクロロ無水酢酸(DMF中で0.4 M, 1.25 mL, 10等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：DMF(2.5 mL)容器の底部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、Ac₂O/DIPEA/DMF(v/v/v 1：1：3, 2.5 mL)を加えて、混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、容器の底部からDMF(2.5 mL)を加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、容器の底部からDCM(2.5 mL)を加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。次いで、得られる樹脂を、窒素ストリームにより10分間乾燥させた。

20

30

40

【0429】

樹脂上でのN-メチル化(Turner, R. A.; Hauksson, N. E.; Gipe, J. H.; Lokey, R. S. Org. Lett. 2013, 15(19), 5012-5015)：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“樹脂上でのN-メチル化”の方法とは、0.100 mmolのスケールで行なった実験を記述するものであり、このスケールは、ペプチドを生成するために使用した樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、本方法に使用したペプチドの量の直接的な決定には基かない。この方法は、倍数により記載した体積を調整することにより、0.100 mmol

50

1のスケールを超えて拡大できる。

【0430】

樹脂を、フリットを備えた25mLシリンジに移した。この樹脂に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 5.0mL)を加えた。混合物を、3分間振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を、DMF(4.0mL)を用いて3回洗った。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 4.0mL)を加えた。混合物を、3分間振盪し、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：3回DMF(4.0mL)を加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出して、次いで3回DCM(4.0mL)を加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出した。

10

【0431】

樹脂を、DMF(2.0mL)およびトリフルオロ酢酸エチル(0.119mL, 1.00mmol)、1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.181mL, 1.20mmol)に懸濁した。混合物を、60分間シェーカー上に置いた。溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：DMF(4.0mL)を、3回加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出して、その後DCM(4.0mL)を3回添加して、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出した。

【0432】

樹脂を、乾燥THF(2.0mL)を用いて3回洗い、全ての残存水を除去した。4.0mLのバイアルをオープン内で乾燥させて、THF(1.0mL)、トリフェニルホスフィン(131mg, 0.500mmol)、乾燥4Åのモレキュラ・シーブ(20mg)を加えた。濁った溶液を、樹脂上に移して、イソプロピルアゾジカルボキシレート(0.097mL, 0.5mmol)をゆっくりと加えた。樹脂を、15分間振盪した。溶液を、フリットから排出して、樹脂を、乾燥THF(2.0mL)を用いて3回洗い、全ての残留水を除去した。オープン乾燥した4.0mLバイアル内において、THF(1.0mL)、トリフェニルホスフィン(131mg, 0.500mmol)を、乾燥4Åモレキュラ・シーブ(20mg)に加えた。濁った溶液を、樹脂上に移して、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.097mL, 0.5mmol)をゆっくりと加えた。樹脂を、15分間振盪した。溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：3回DMF(4.0mL)を加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出して、次いでDCM(4.0mL)を3回加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出した。

20

30

【0433】

樹脂を、エタノール(1.0mL)およびTHF(1.0mL)中に懸濁して、水素化ホウ素ナトリウム(37.8mg, 1.000mmol)を加えた。混合物を、30分間シェーカー上で混合した。溶液を、フリットから排出して、樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：DMF(4.0mL)を3回加えて、得られる混合物を、3秒間振盪して、溶液をフリットから排出して、次いで3回DCM(4.0mL)を加えて、得られる混合物を3秒間振盪して、溶液をフリットから排出した。

40

【0434】

包括的脱保護法B：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“包括的脱保護法B”の方法は、0.100mmolのスケールで行なった実験を記述したものであり、このスケールは、樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。この方法は、記述した体積をスケールの倍数により調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。“脱保護溶液”を、トリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：ジチオスレイトール(94：3：3 v/v/w)を用いて調製した。樹脂を、反応容器から除去して、フリットを備えた25mLシリンジに移した。このシリンジに、“脱保護溶液”(5.0mL)を加えた。混合物を、5分間シェーカー内で混合した。この溶液を、濾過して、ジェ

50

チルエーテル(30 mL)で希釈した。沈殿した固体を、3分間遠心分離した。上清溶液を、デキャンテーションして、この固体を、ジエチルエーテル(25 mL)に再懸濁した。懸濁液を、3分間遠心分離に供した。上清を、デキャンテーションして、残存する固体を、ジエチルエーテル(25 mL)に懸濁した。懸濁液を、3分間遠心分離に付した。上清を、デキャンテーションして、残存する固体を、高真空下にて乾燥させた。粗製ペプチドを、白色からオフホワイトの固体として得た。

【0435】

包括的脱保護法G

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“包括的脱保護法G”の方法は、0.50または0.100 mmolスケールで行なった実験を記述するものであり、このスケールは、樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。この方法は、記載した体積をスケールの倍数により調整することにより、0.100 mmolのスケールを越えて拡大できる。“脱保護溶液”を、トリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：水(95：2.5：2.5 v：v：v)を用いて製造した。樹脂に、“脱保護溶液”(2.5 mL)を加えた。この混合物を、5分間攪拌した。溶液を濾過して、この濾液を、冷ジエチルエーテル(40 mL)に加えた。樹脂を、2分間、更なる“脱保護溶液”(2.5 mL)により処理して、濾液を、先の処置からの冷エーテルに加えた。沈殿した固体を、遠心分離により集めて、エーテル(40 mL)で2回洗い、高真空下にて乾燥させて、白色からオフホワイトの固体を得た。

【0436】

環化方法C：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“環化方法C”の方法は、0.100 mmolのスケールで行なった実験を記述するものであり、このスケールは、ペプチドを生成するために使用した樹脂に結合したSieberリンカーの量により決定される。このスケールは、本方法において使用したペプチドの量の直接的な決定には基づかない。この方法は、このスケールの倍数により記載した体積を調整することにより、0.100 mmolのスケールを超えて拡大できる。粗製ペプチド固体を、アセトニトリル：0.1 M アンモニウム炭酸水素塩緩衝液(11 mL：24 mL)の溶液に溶解して、この溶液を、NaOH水溶液(1.0 M)を用いて、pH=8.5～9.0に注意深く調製した。次いで、溶液を、12～18時間シェーカーを用いて混合した。反応溶液を濃縮して、次いで残留物を、アセトニトリル：水に溶解した。この溶液を、逆相HPLC精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

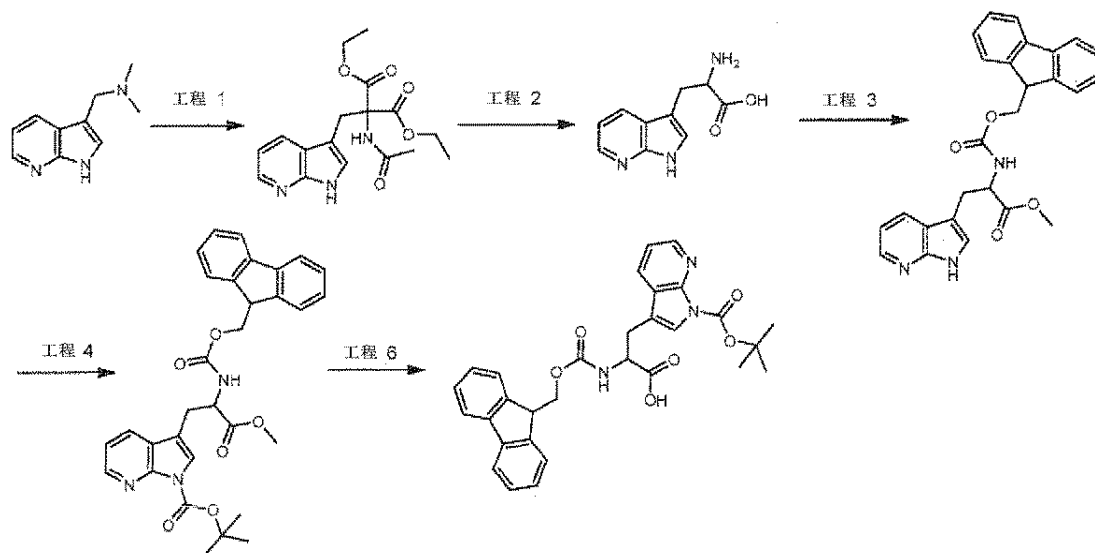
【0437】

ラセミ 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパン酸の製造(Robison, M. M and Robison, B. L. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 457-459)

スキーム：

【化 1 2 2】

スキーム：



10

工程 1：

7-アザグラミン(3.5 g, 19.97 mmol)、ジエチルアセトアミドマロネート(4.34 g, 19.97 mmol)およびキシレン(35 mL)の混合物を、水酸化ナトリウム粉末(0.080 g, 1.997 mmol)で処理して、窒素下において15時間還流して攪拌した。熱い溶液を、濾過して、黄色の濾液を得た。室温に冷却した場合に、黄色固体が濾液から沈殿した。この固体を、ベンゼン(40 mL)に懸濁させて、濾過した。集めた固体を、シクロヘキサン(2 x 100 mL)で洗い、ジエチル 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)-2-アセトアミドマロネート(3.5 g, 50.4%)を白色固体として得た。

分析 LCMS 条件 A：保持時間=0.79分；ESI-MS(+) m/z 348.3 (M+H)。

【0438】

工程 2：

ジエチル 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)-2-アセトアミドマロネート(3.5 g, 10.08 mmol)および塩酸 37%(30 mL)の混合物を、15時間還流して、10 mL に濃縮した。生成物を、アセトニトリル(5 mL)で処理して、凍結乾燥させて、オフホワイトの固体を得た。これを、15% NH₄OH に再懸濁して、pH 7 とし、次いで溶液を水(20 mL)で希釈した。沈殿した白色固体を、濾取して、水および EtOH で洗い、乾燥させて、2-アミノ-3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパン酸(1.5 g, 72.5%)を白色固体として得た。

分析 LCMS 条件 A：保持時間=0.29分；ESI-MS(+) m/z 206.0 (M+H)。

【0439】

工程 3：

2-アミノ-3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパン酸(1.3 g, 6.33 mmol)およびトリエチルアミン(1.766 mL, 12.67 mmol)/アセトニトリル(20 mL)および水(15 mL)の溶液を、FMOC-OSu(2.137 g, 6.33 mmol)で処理して、得られる溶液を、室温で30分間攪拌した。混合物を、濃縮乾固させて、白色泡沫状固体を得て、これをエーテル(50 mL)で磨砕した。固体を、1 M HCl(100 mL)で処理して、形成したガム状固体を、水、MeOH およびエーテルで磨砕して、真空で乾燥した。得られる生成物を、無水 MeOH(50 mL)および 4 M HCl/ジオキサン(10 mL)に懸濁して、溶液を1時間還流した。混合物を、減圧下

50

にて濃縮して、残留物を E t O A c と飽和 N a H C O ₃ との間に分割して、濾過した。E t O A c 相を、塩水で 2 回洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧濃縮して、メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパノエート(1.0 g, 28%収率)を、泡沫状黄色固体として得た。

分析 L C M S 条件 A : 保持時間 = 0.81 分 ; E S I - M S (+) m / z 442.5 (M + H) .

【0440】

工程 4 :

メチル 2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパノエート(1.0 g, 2.265 mmol) / 無水 T H F (10 mL) の溶液を、窒素下において D M A P (0.028 g, 0.227 mmol) で処理して、氷浴中で冷却した。B o c ₂ O (0.789 mL, 3.40 mmol) / T H F (5 mL) の溶液を、3 分かけて混合物に加えて、混合物を攪拌して、16 時間かけて温めた。反応混合物を、E t O A c (150 mL) で希釈して、飽和 N H ₄ C l (3 x 50 mL) および塩水 (50 mL) で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧濃縮した。粗生成物を、0 ~ 60 % E t O A c / ヘキサンで溶出される 40 g I S C O シリカゲルカートリッジを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、t e r t - ブチル 3-(2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(0.85 g, 69%収率)を白色固体として得た。

分析 L C M S 条件 A : 保持時間 = 1.01 分 ; E S I - M S (+) m / z 542.5 (M + H) .

【0441】

工程 5 :

t e r t - ブチル 3-(2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(200 mg, 0.369 mmol) / 無水 1,2-ジクロロエタン(5 mL) の溶液を、水酸化トリメチルスズ(200 mg, 1.108 mmol) で処理して、混合物を 65 °C で 1 時間攪拌した。混合物を、減圧濃縮して、残留物を E t O A c (50 mL) に溶解して、1 M H C l および塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧濃縮して、2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1-(t e r t - ブトキシカルボニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)プロパン酸を白色泡沫状固体として得た。これを更なる精製をせずに使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40-8.37(m,1H), 8.12-8.05(m,1H), 7.90-7.75(m,2H), 7.70 - 7.55(m, 2H), 7.43 - 7.35(m,2H), 7.30-7.18(m,4H), 4.37-4.29(m,1H), 4.16 - 4.12(m,3H), 3.23-3.15(m,1H), 3.07-2.98(m,1H), 1.60(s,9H).

分析 L C M S 条件 A : 保持時間 = 0.93 分 ; E S I - M S (+) m / z 528.4 (M + H) .

【0442】

実施例 3210 の製造

10

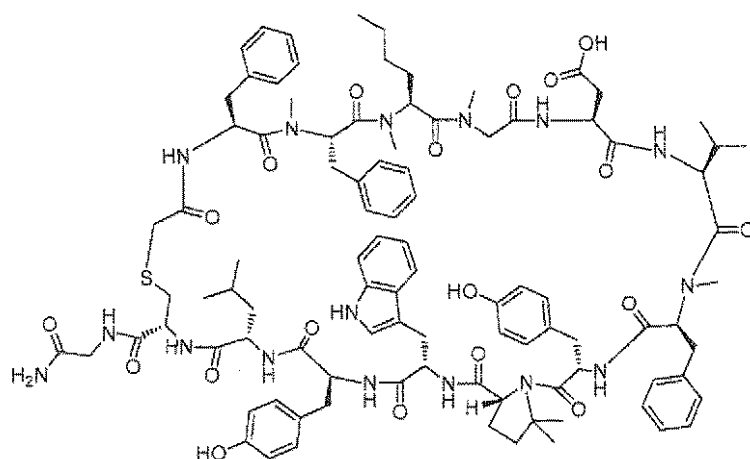
20

30

40

【化 1 2 3】

実施例 3210 の製造



実施例 3210

50 mL ポリプロピレンチューブに、Sieber 樹脂(140 mg, 0.100 mmol)を加えて、チューブを、CEM Liberty マイクロ波ペプチド合成器上においた。以下の方法を、順に実施した：

“CEM方法A：樹脂膨潤法”は、以下のとおり；

Fmoc-Gly-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-Cys(Trt)-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-Leu-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-Tyr(tBu)-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-Trp(Boc)-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-D-Pro(5,5-ジ-Me)を、下記のように手動操作でカップリングした：ペプチジル樹脂に、Fmoc-D-Pro(5,5-ジ-Me)-OH(1.2等量)の溶液(5 mL)、HATU(1.2等量)およびDIEA(2.5等量)を加えた。樹脂懸濁液を、16時間攪拌した。この樹脂を、DMF(3 x 5 mL)で洗い、DCM(3 x 5 mL)で洗い、もう1回DMF(5 mL)で洗った。次いで、この合成をCEM合成器にて継続させた。

Fmoc-Tyr(tBu)-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

10等量のFmoc-Val-OHを用いて、75℃で10分間、その後室温で2時間“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング法”に従った；

Fmoc-Asp(OtBu)-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-Sar-OHを用いて、“CEM方法A：標準カップリング法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Nle-OHを用いて、5等量で10分間“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて、5等量で10分間“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング法”に従った；

Fmoc-Phe-OHを用いて、5等量で10分間“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング法”に従った；

“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング法A”に従った；

“ 包括的脱保護法 B ” に従った；

“ 環化方法 C ” に従った。

【 0 4 4 3 】

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：Phenomenex Luna 20 x 250 5 μ 粒子；移動相 A：水(0.1% TFAを含む)；移動相 B：アセトニトリル(0.1% TFAを含む)；グラジエント：50 分かけて 30 ~ 80 % B、次いで 80 % B で 5 分間保持；流量：1.5 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.1 mg であり、30 分かけて 35 % ~ 85 % 緩衝液 B のグラジエントを用いる “ 分析 HPLC 条件 B ” により算出された純度は 99 % であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z 925.8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：925.4547 (M+2H).

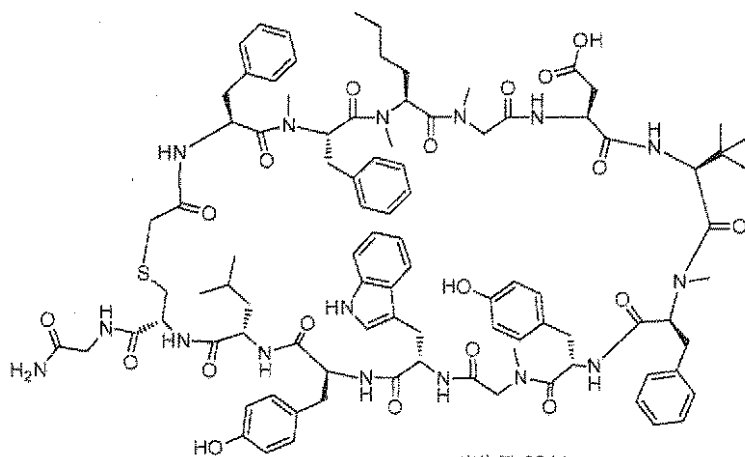
実測値：925.4551 (M+2H).

【 0 4 4 4 】

実施例 3211 の製造

【 化 1 2 4 】

実施例 3211 の製造



実施例 3211

実施例 3211 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3210 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“CEM 方法 A：樹脂膨潤法”、“CEM 方法 A：標準カップリング法”、“カスタムアミノ酸カップリング法”、“CEM 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5 : 95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95 : 5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 15 ~ 65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.4 mg であり、“分析条件 D および E”を用いる LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。

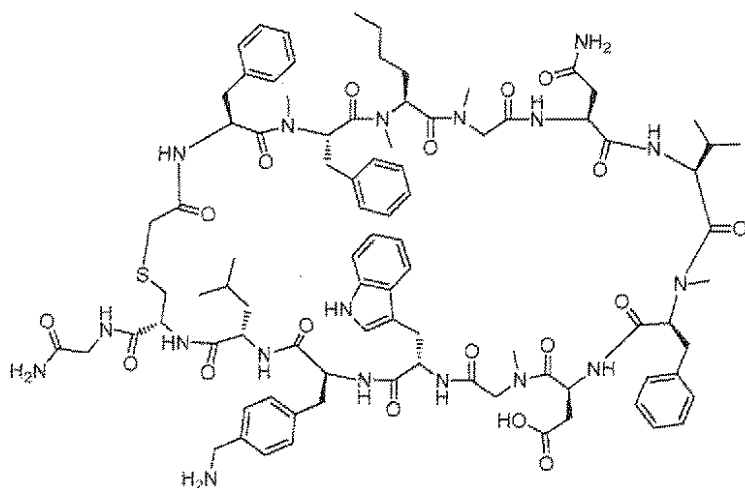
分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 905.9 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(+) m/z 906.0 (M+2H).

【 0 4 4 5 】

実施例 3 2 1 2 の製造
【化 1 2 5】

実施例 3212 の製造



実施例 3212

ポリプロピレン固相反応容器(40 mL)に、Sieber樹脂(140 mg, 0.100 mmol)を加えて、反応容器を、Preludeペプチド合成器上においた。以下の方法を、順に実施した：

“Prelude方法A：樹脂膨潤法”に従った；

Fmoc-Gly-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Cys(Trt)-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Leu-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Phe(CH₂NH₂)-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Trp(Boc)-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Sar-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Asp(OtBu)-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Val-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”に従った；

Fmoc-Asn(Trt)-OHを用いて、“Prelude方法A：単カップリング法”に従った；

Fmoc-Sar-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Nle-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”に従った；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカ

10

20

30

40

50

カップリング法”に従った；

Fmoc-Phe-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”に従った；

“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング法A”に従った；

“包括的脱保護法B”に従った；

“環化方法C”に従った。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて10～60%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.8 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、“分析条件DおよびE”により97%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.62分；ESI-MS(+) m/z 880.7 (M+2H)。

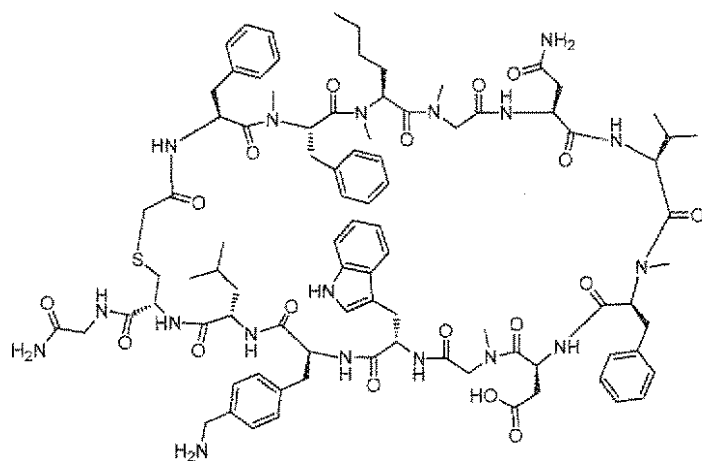
分析LCMS条件E：保持時間=1.61分；ESI-MS(+) m/z 880.7 (M+2H)。

【0446】

実施例3213の製造

【化126】

実施例 3213 の製造



実施例 3213

実施例3213を、以下の一般的な方法から構成される実施例3212の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude方法A：樹脂膨潤法”、“Prelude方法A：単カップリング法”、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”、“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング法A”、“包括的脱保護法B”および“環化方法C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて15～65%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.5 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、“分析条件DおよびE”により99%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.60分；ESI-MS(+) m/z 887.9 (M+2

H).

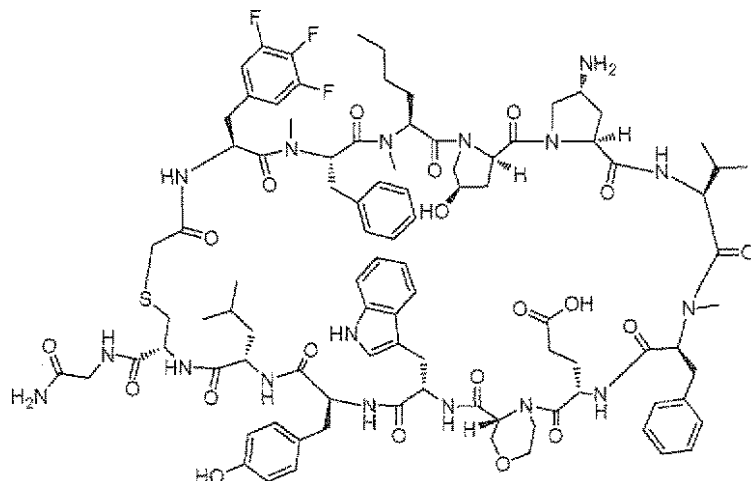
分析 LCMS 条件 E : 保持時間 = 1.60 分 ; ESI-MS(+) m/z 887.7 (M+2H).

【0447】

実施例 3216 の製造

【化127】

実施例 3216 の製造



実施例 3216

実施例 3216 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分間かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析条件 D および E”により 96% であった。

分析 LCMS 条件 D : 保持時間 = 1.69 分 ; ESI-MS(+) m/z 949.2 (M+2H).

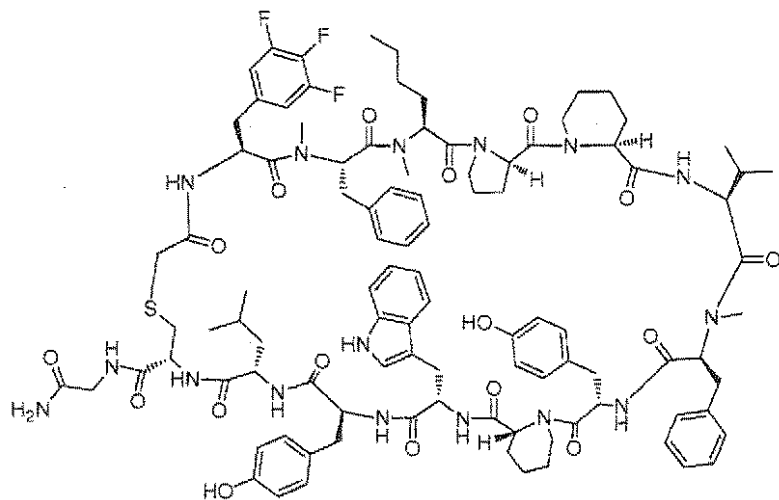
分析 LCMS 条件 E : 保持時間 = 1.70 分 ; ESI-MS(+) m/z 949.2 (M+2H).

【0448】

実施例 3217 の製造

【化 1 2 8】

実施例 3217 の製造



実施例 3217

実施例 3217 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分間かけて 35～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析条件 D および E”により 98% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 2.43 分；ESI-MS(+) m/z 956.8 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 2.43 分；ESI-MS(+) m/z 957.0 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：

計算値：956.4613 ($M+2H$)。

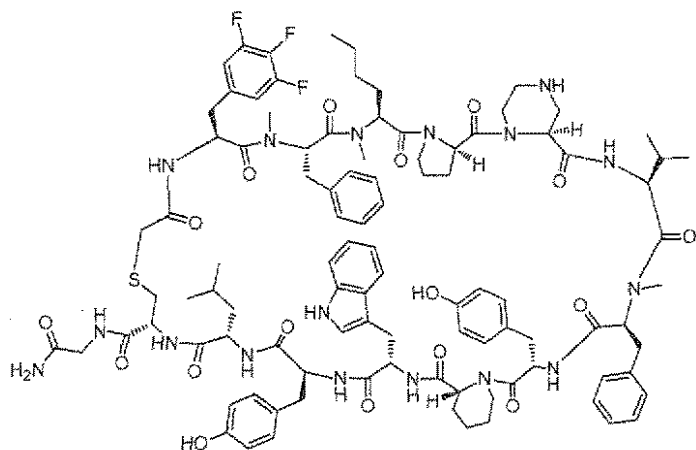
実測値：956.4604 ($M+2H$)。

【0449】

実施例 3218 の製造

【化 1 2 9】

実施例 3218 の製造



実施例 3218

実施例 3218 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 20～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析条件 D および E”により 94% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 2.12 分；ESI-MS(+) m/z 957.2 ($M+2H$)。 30

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.83 分；ESI-MS(+) m/z 957.4 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：

計算値：956.9590 ($M+2H$)。

実測値：956.9582 ($M+2H$)。

【0450】

実施例 3219 の製造

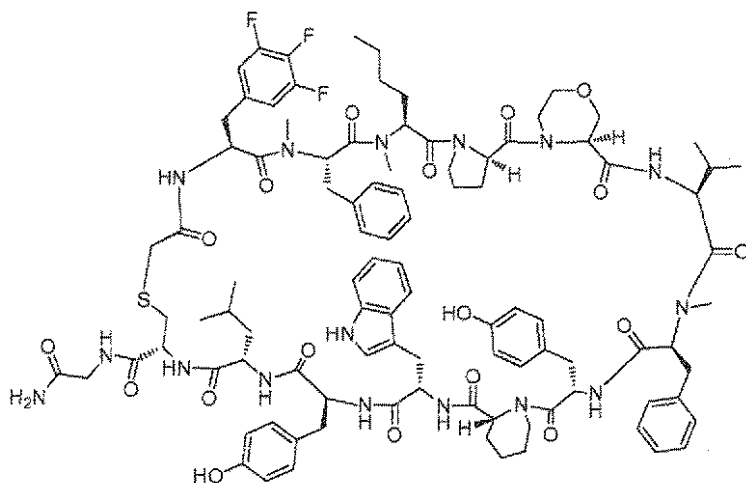
10

20

30

【化 1 3 0】

実施例 3219 の製造



実施例 3219

実施例 3219 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 30～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析条件 D および E”により 96% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 2.26 分；ESI-MS(+) m/z 957.9 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 2.26 分；ESI-MS(+) m/z 958.0 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：

計算値：956.4510 ($M+2H$)。

実測値：956.4493 ($M+2H$)。

【0451】

実施例 3220 の製造

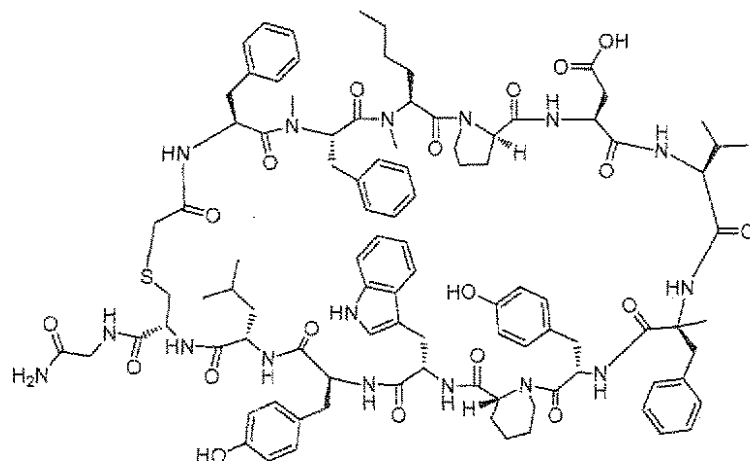
10

20

30

【化 1 3 1】

実施例 3220 の製造



10

実施例 3220

実施例 3220 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、

20

“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 25～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析条件 D および E”により 92% であった。

30

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(+) m/z 932.0 ($M+2H$).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.94 分；ESI-MS(+) m/z 932.0 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z :

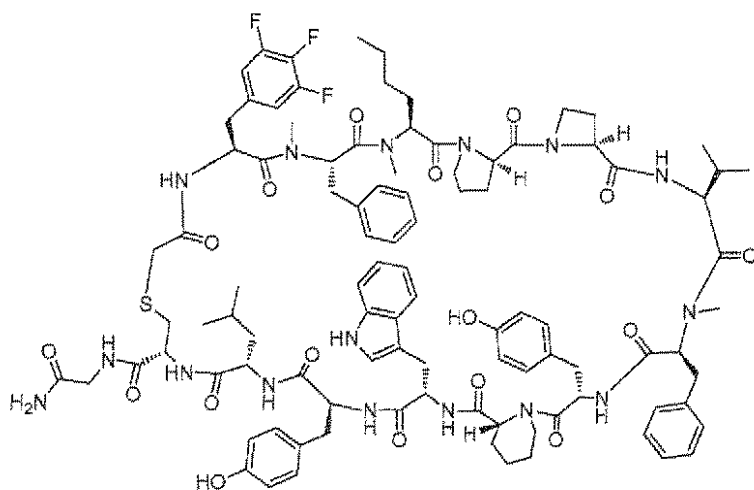
計算値：931.4547 ($M+2H$).

実測値：931.4536 ($M+2H$).

【0452】

実施例 3221 の製造

実施例 3221 の製造



实施例 3221

10

30

分析 LCMS 条件 E : 保持時間 = 2.20 分 ; ESI-MS (+) m/z 943.2 (M+2H).

E S I - H R M S (+) m / z :

計算値：9 4 2 . 4 4 5 7 (M + 2 H).

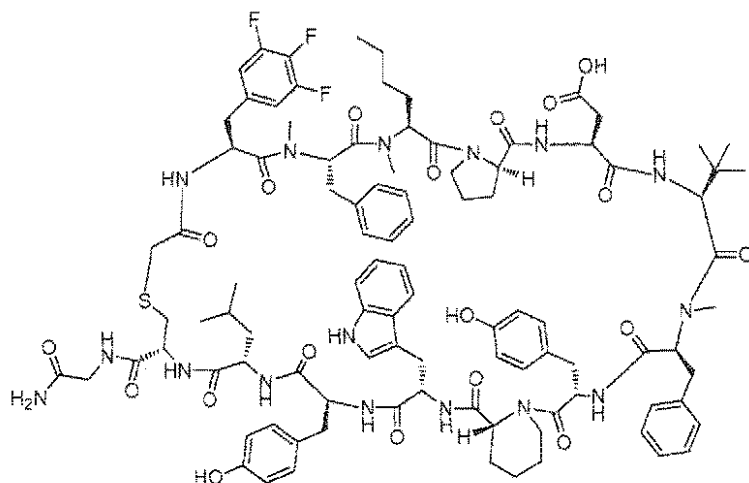
実測値：9 4 2 . 4 4 4 5 (M + 2 H).

【 0 4 5 3 】

実施例 3 2 2 2 の製造

【化 1 3 3】

実施例 3222 の製造



実施例 3222

実施例 3 2 2 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Phenomenex Luna 20 x 250 5u 粒子；移動相 A：水(0.1% TFA を含む)；移動相 B：アセトニトリル(0.1% TFA を含む)；グラジエント：50 分かけて 35～95% B、次いで 95% B で 5 分間保持；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.9 mg であり、その算出された純度は、30 分かけて 35%～85% 緩衝液 B のグラジエントを用いる“分析 HPLC 条件 B”により 99% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z 966.1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z :

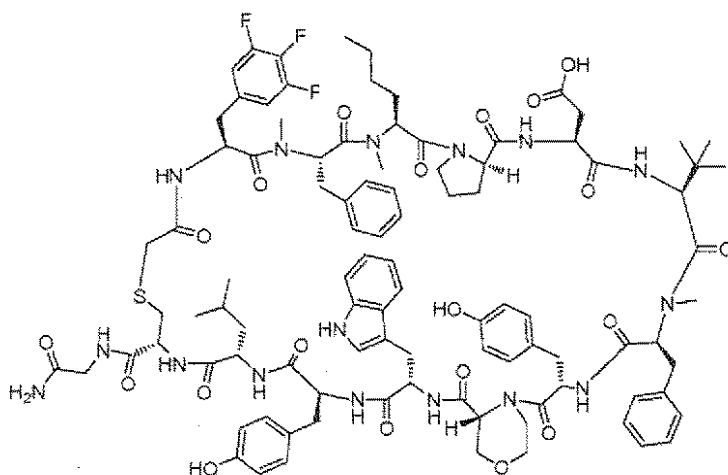
計算値：965.4484 (M+2H).

実測値：965.4473 (M+2H).

【0 4 5 4】

実施例 3 2 2 3 の製造

実施例 3223 の製造



实例例 3223

10

30

E S I - H R M S (+) m / z :

計算値：9 6 6 . 4 3 8 1 (M + 2 H).

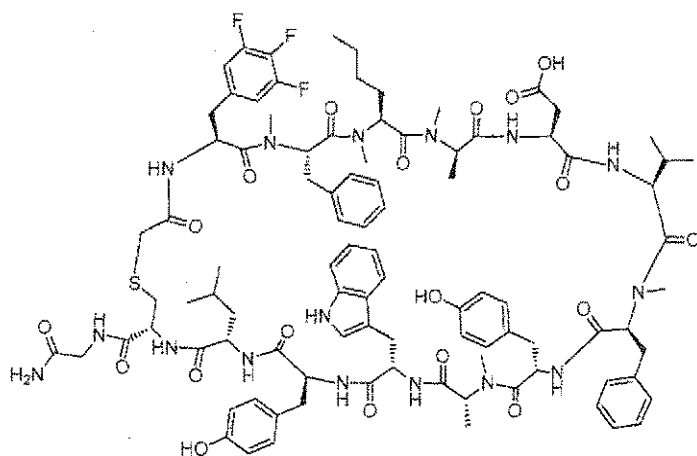
実測値：9 6 6 . 4 3 7 5 (M + 2 H).

【 0 4 5 5 】

実施例 3 2 2 4 の製造

【化 1 3 5】

実施例 3224 の製造



実施例 3224

実施例 3 2 2 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 E”により 97 % であった。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.93 分；ESI-MS(+) m/z 939.31 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：939.4328 (M+2H).

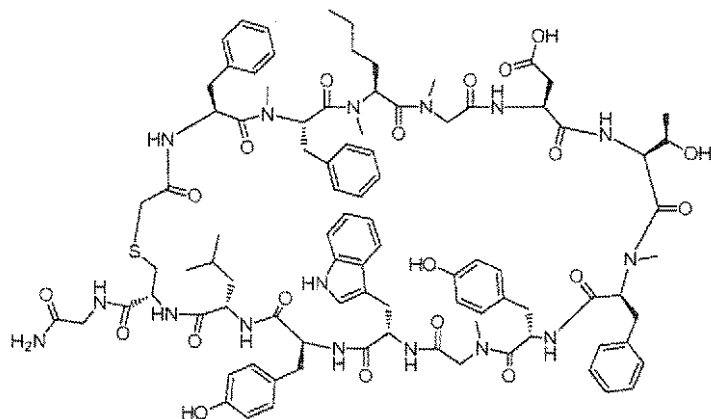
実測値：939.4322 (M+2H).

【0 4 5 6】

実施例 3 2 2 5 の製造

【化 1 3 6】

実施例 3225 の製造



実施例 3225

実施例 3 2 2 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析条件 E および G”により 96% であった。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(-) m/z 898.5 (M-2 H).

分析 LCMS 条件 G：保持時間 = 3.18 分；ESI-MS(+) m/z 899.5 (M+2 H).

【0 4 5 7】

実施例 3 2 2 6 の製造

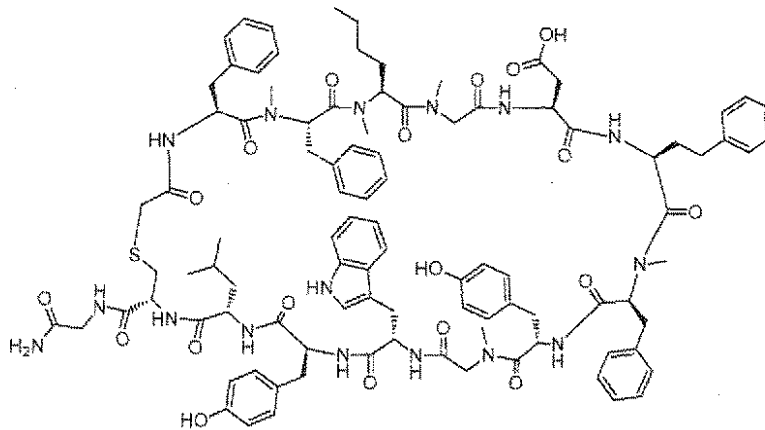
10

20

30

【化 1 3 7】

実施例 3226 の製造



実施例 3226

実施例 3 2 2 6 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 E”により 95% であった。

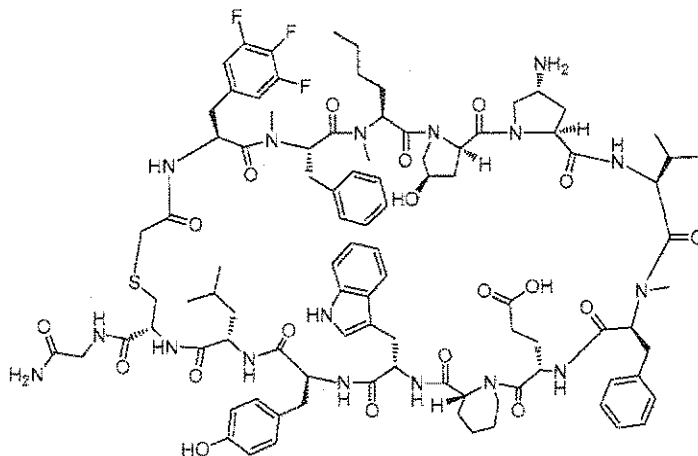
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.84 分；ESI-MS(−) m/z 928.9 (M−2H)。

【0 4 5 8】

実施例 3 2 2 7 の製造

【化 1 3 8】

実施例 3227 の製造



実施例 3227

実施例 3 2 2 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 E および G”により 97% であった。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.74 分；ESI-MS(+) m/z 947.7 (M+2H).

分析 LCMS 条件 G：保持時間 = 3.37 分；ESI-MS(+) m/z 948.00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：947.9461 (M+2H).

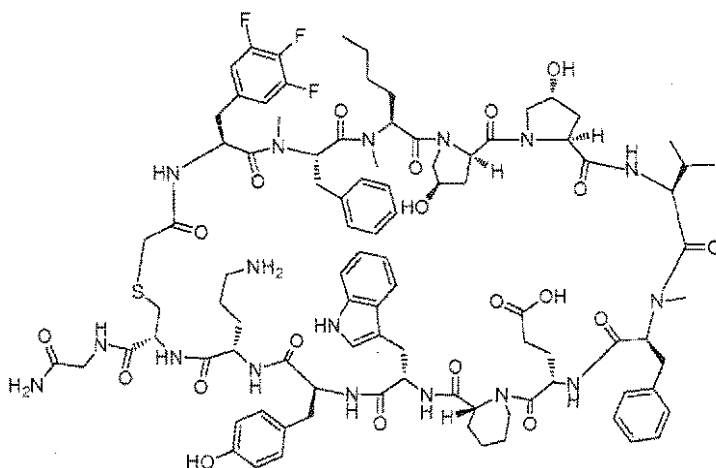
実測値：949.9449 (M+2H).

【0459】

実施例 3 2 2 8 の製造

【化 139】

実施例 3228 の製造



実施例 3228

実施例 3 2 2 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定

される純度は、“分析LCMS条件EおよびG”により98%であった。

分析LCMS条件E：保持時間=1.80分；ESI-MS(-) m/z 947.7 ($M-2H$).

分析LCMS条件G：保持時間=3.41分；ESI-MS(+) m/z 949.10 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z :

計算値：948.9357 ($M+2H$).

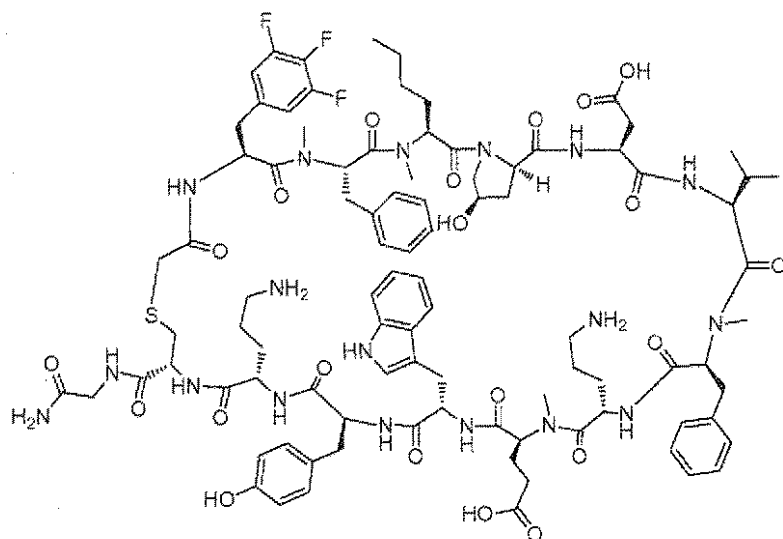
実測値：948.9354 ($M+2H$).

【0460】

実施例3229の製造

【化140】

実施例 3229 の製造



実施例 3229

実施例3229を、以下の一般的な方法から構成される実施例3212の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude方法A：樹脂膨潤法”、“Prelude方法A：単カップリング法”、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”、“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング法A”、“包括的脱保護法B”および“環化方法C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて30~70%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.6 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、“分析LCMS条件EおよびG”による95%であった。

分析LCMS条件G：保持時間=3.443分；ESI-MS(+) m/z 965.55 ($M+2H$).

【0461】

実施例3230の製造

10

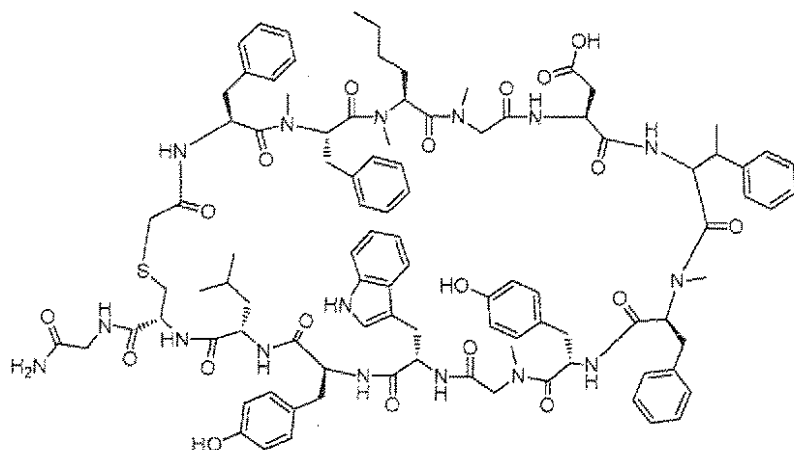
20

30

40

【化 1 4 1】

実施例 3230 の製造



実施例 3230

実施例 3230 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 HPLC により精製した：カラム：Phenomenex Luna 20 x 250 5u 粒子；移動相 A：水（0.1% TFA を含む）；移動相 B：アセトニトリル（0.1% TFA を含む）；グラジエント：55 分かけて 45～95% B、次いで 95% B で 5 分間保持；流量：15 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。4 つのアイソマー（アイソマー 3230-A、3230-B、3230-C および 3230-D）を得た。生成物であるアイソマー 3230-A、3230-B、3230-C および 3060-D の収率は、各々 7.5 mg、9.3 mg、0.66 mg および 0.72 mg であり、60℃で 30 分かけて 35%～90% 緩衝液 B のグラジエントを用いる“分析 HPLC 条件 B”によるその推定純度は、各々 97%、97.5%、99% および 84% であった。

分析 LCMS 条件 A：アイソマー 3230-A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 930.1 (M+2H).

分析 LCMS 条件 A：アイソマー 3230-B：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z 930.0 (M+2H).

分析 LCMS 条件 A：アイソマー 3230-C：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z 929.8 (M+2H).

分析 LCMS 条件 A：アイソマー 3230-D：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 930.2 (M+2H).

【0462】

3230-A：

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：929.4391 (M+2H).

実測値：929.4371 (M+2H).

3230-B：

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：929.4391 (M+2H).

実測値：929.4372 (M+2H).

10

20

30

40

50

3 2 3 0 - C :

E S I - H R M S (+) m / z :

計算値 : 9 2 9 . 4 3 9 1 (M + 2 H) .

実測値 : 9 2 9 . 4 3 8 0 (M + 2 H) .

3 2 3 0 - D :

E S I - H R M S (+) m / z :

計算値 : 9 2 9 . 4 3 9 1 (M + 2 H) .

実測値 : 9 2 9 . 4 3 7 9 (M + 2 H) .

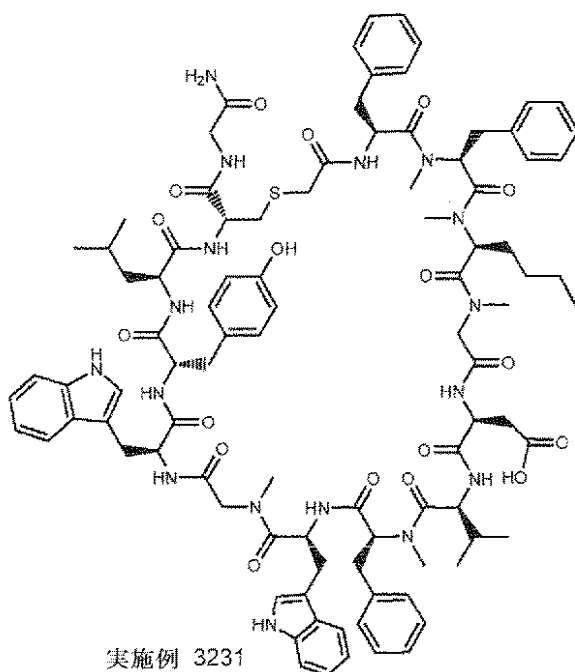
【 0 4 6 3 】

実施例 3 2 3 1 の製造

【 化 1 4 2 】

10

実施例 3231 の製造



実施例 3231

20

30

実施例 3 2 3 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“ P r e l u d e 方法 A : 樹脂膨潤法 ”、“ P r e l u d e 方法 A : 単カップリング法 ”、“ P r e l u d e 方法 A : 二級アミンカップリング法 ”、“ P r e l u d e 方法 A : クロロアセチルクロライドカップリング法 A ”、“ 包括的脱保護法 G ”および“ 環化方法 C ”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 L C / M S により精製した：カラム：XBridge C1 8 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル：水 (1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む) ；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル：水 (1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む) ；グラジエント：2 5 分かけて 2 5 ~ 7 0 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 m L / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5 . 2 m g であり、L C M S 分析によるその推定される純度は 9 9 % であった。

40

分析 L C M S 条件 D : 保持時間 = 1 . 6 5 2 分；E S I - M S (+) m / z 9 1 0 . 4 0 (M + 2 H) .

分析 L C M S 条件 E : 保持時間 = 1 . 8 0 1 分；E S I - M S (+) m / z 9 1 0 . 7 5 (M + 2 H) .

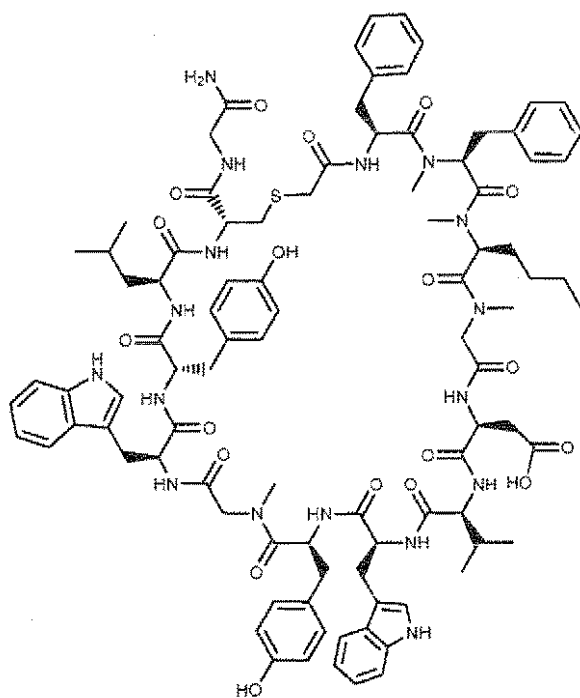
【 0 4 6 4 】

実施例 3 2 3 2 の製造

50

【化 1 4 3】

実施例 3232 の製造



実施例 3232

実施例 3232 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 20～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.499 分；ESI-MS(+) m/z 911.70 (M + 2H)。

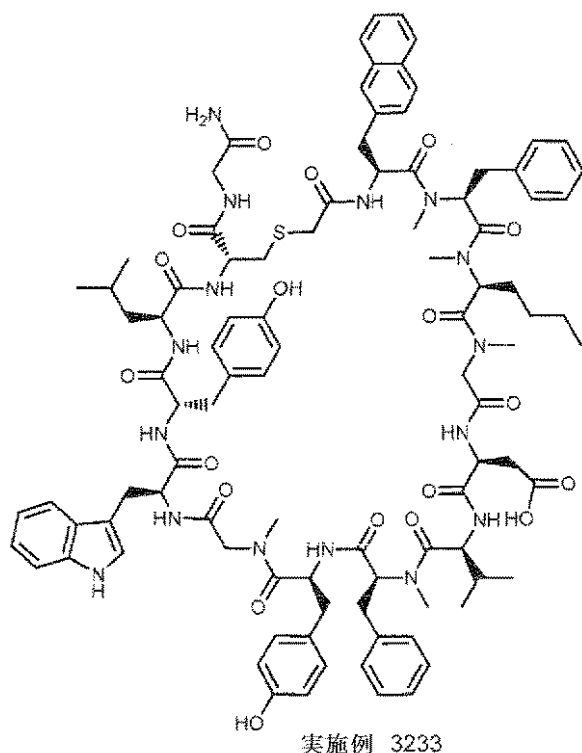
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.633 分；ESI-MS(+) m/z 911.40 (M + 2H)。

【0465】

実施例 3233

【化 1 4 4】

実施例 3233 の製造



実施例 3233 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.662 分；ESI-MS(+) m/z 923.70 (M + 2H).

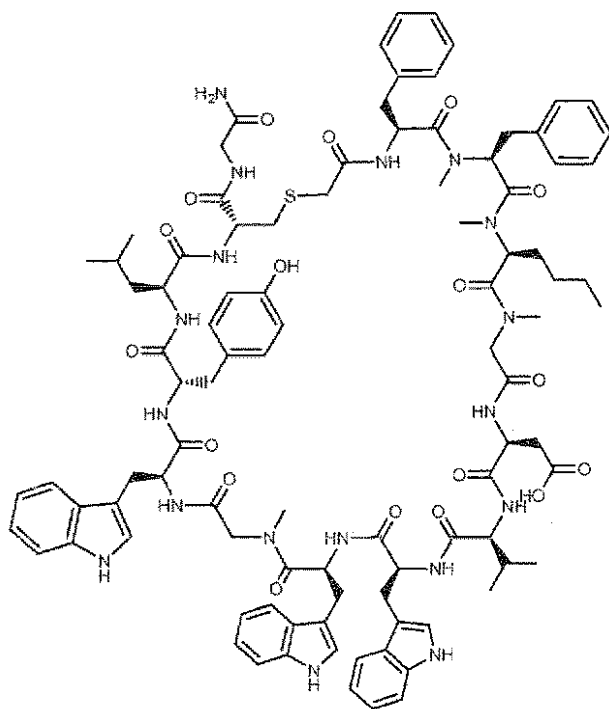
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.823 分；ESI-MS(+) m/z 923.75 (M + 2H).

【0466】

実施例 3234

【化 1 4 5】

実施例 3234 の製造



実施例 3234

実施例 3 2 3 4 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.585 分；ESI-MS(+) m/z 922.60 ($M + 2H$)。

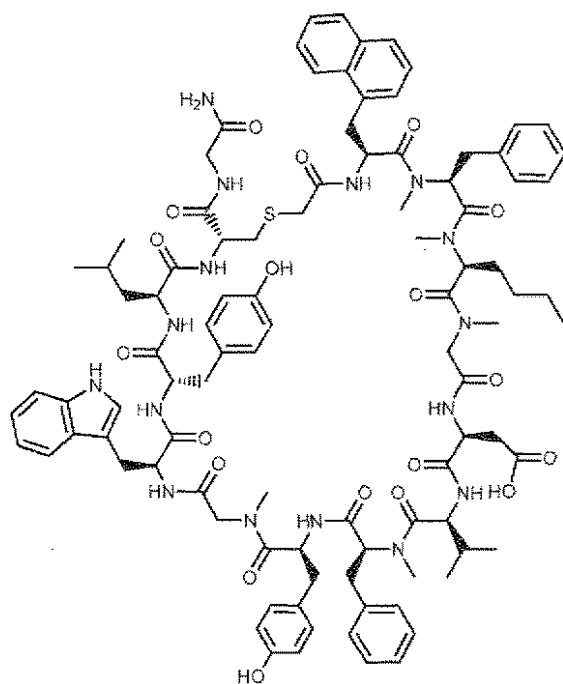
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.724 分；ESI-MS(+) m/z 924.45 ($M + 2H$)。

【0 4 6 7】

実施例 3 2 3 5 の製造

【化 1 4 6】

実施例 3235 の製造



実施例 3235

実施例 3 2 3 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(+) m/z 923.8 (M+2H).

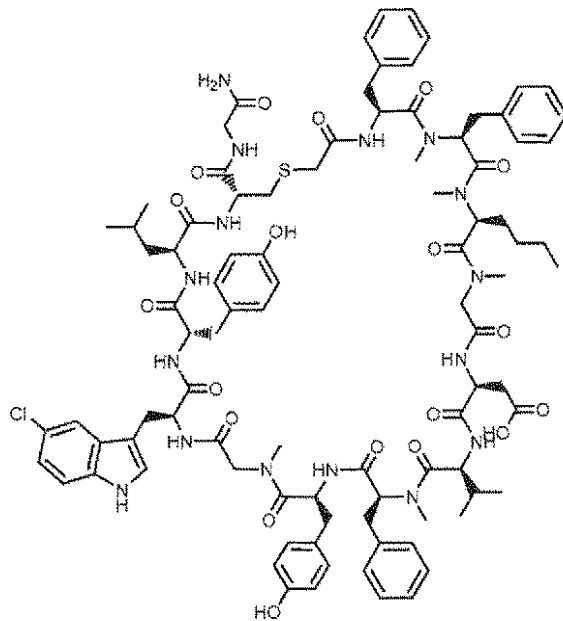
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.99 分；ESI-MS(+) m/z 924.0 (M+2H).

【0 4 6 8】

実施例 3 2 3 6 の製造

【化 1 4 7】

実施例 3236 の製造



実施例 3236

実施例 3236 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(+) m/z 916.3 (M+2H).

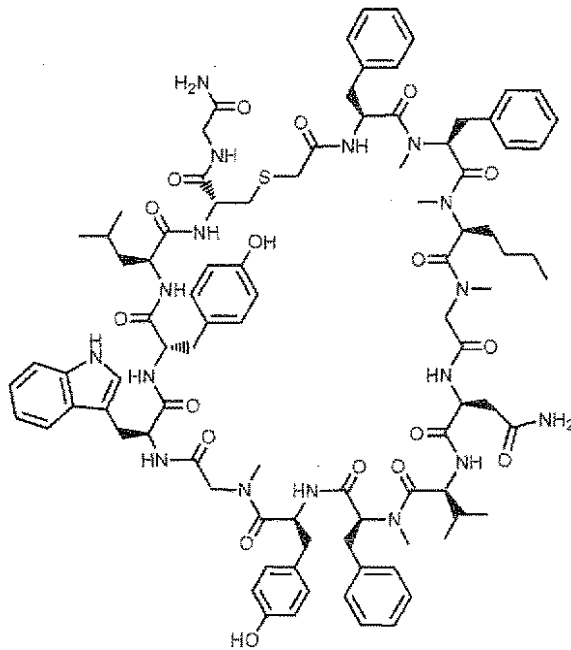
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(+) m/z 916.3 (M+2H).

【0469】

実施例 3237 の製造

【化 1 4 8】

実施例 3237 の製造



実施例 3237

実施例 3 2 3 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 898.4 (M+2H).

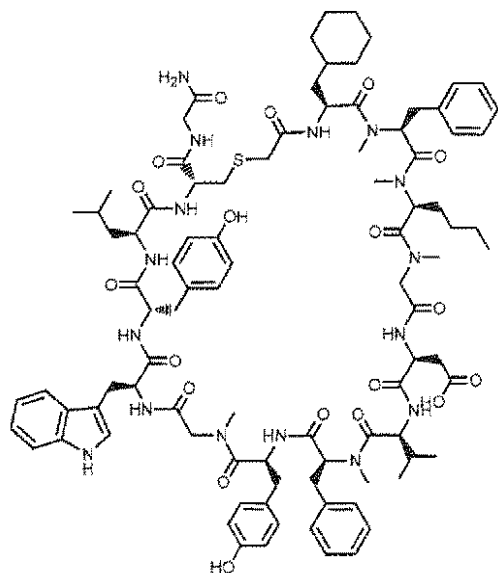
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 898.5 (M+2H).

【0 4 7 0】

実施例 3 2 3 8 の製造

【化 1 4 9】

実施例 3238 の製造



実施例 3238

実施例 3 2 3 8 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“P r e l u d e 方法 A：樹脂膨潤法”、“P r e l u d e 方法 A：単カップリング法”、“P r e l u d e 方法 A：二級アミンカップリング法”、“P r e l u d e 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC／MS により精製した：カラム：XBridge C1 8 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL／分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、91%であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間＝1.78 分；ESI－MS(+) m/z 902.3 (M+2 H)。

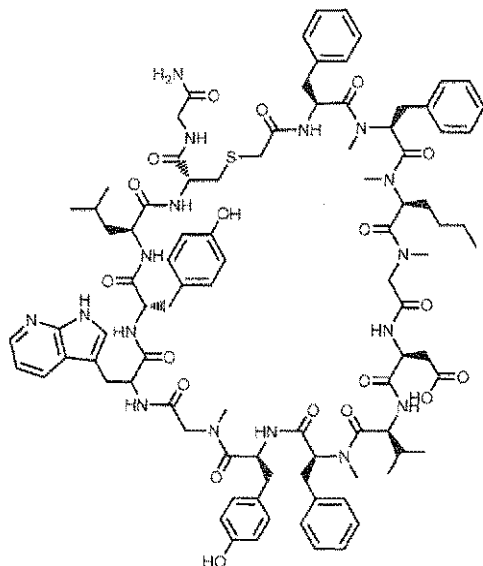
分析 LCMS 条件 E：保持時間＝1.98 分；ESI－MS(+) m/z 902.1 (M+2 H)。

【0 4 7 1】

実施例 3 2 3 9 の製造

【化 1 5 0】

実施例 3239 の製造



実施例 3239

実施例 3239 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。Fmoc 保護 7-アザ-Trp 残基を、ラセミ化合物として連結させた。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、ジアステレオマー混合物として 98% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 899.8 (M+2H).

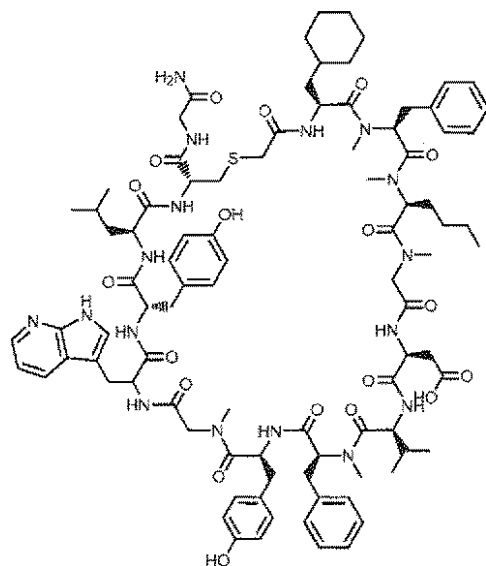
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 899.3 (M+2H).

【0472】

実施例 3240 の製造

【化 1 5 1】

実施例 3240 の製造



実施例 3240

実施例 3240 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。Fmoc 保護された 7-アザ-Trp 残基を、ラセミ化合物としてカップリングさせた。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収率は 3.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、ジアステレオマー混合物として 97% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS (+) m/z 902.5 (M+2H).

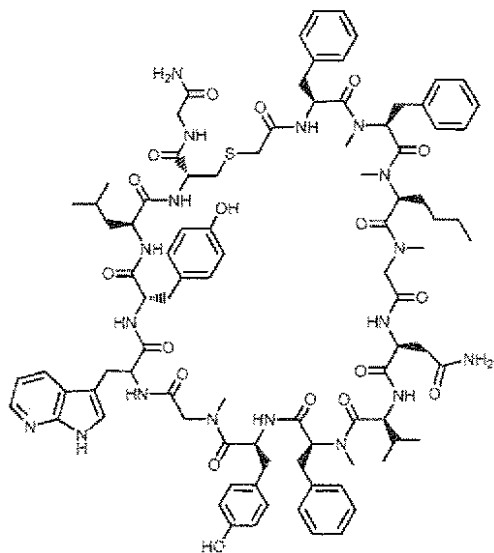
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS (+) m/z 902.5 (M+2H).

【0473】

実施例 3241 の製造

【化 1 5 2】

実施例 3241 の製造



実施例 3241

実施例 3 2 4 1 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。Fmoc 保護された 7-アザ-*Trp* 残基を、ラセミ化合物としてカップリングさせた。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.0 mg、LCMS 分析によるその推

定される純度は、ジアステレオマー混合物として 98% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 898.6 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 899.2 ($M+2H$)。

【0 4 7 4】

実施例 3 2 4 2 の製造

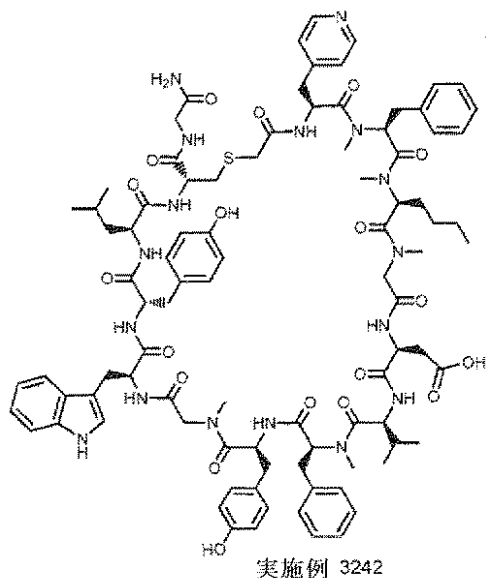
10

20

30

【化 1 5 3】

実施例 3242 の製造



10

実施例 3 2 4 2 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 899.5 (M+2H).

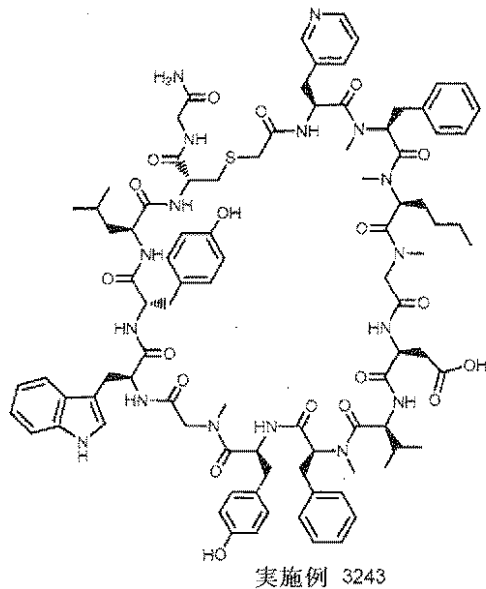
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 899.6 (M+2H).

【0 4 7 5】

実施例 3 2 4 3 の製造

【化 1 5 4】

実施例 3243 の製造



実施例 3 2 4 3 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 899.5 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 899.9 ($M+2H$)。

【0 4 7 6】

実施例 3 2 4 4 の製造

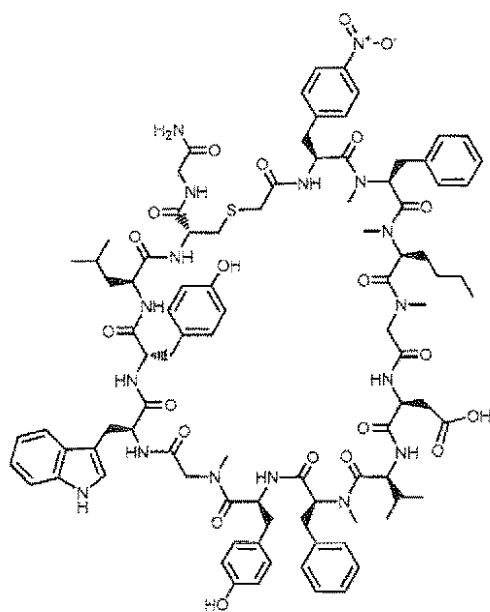
10

20

30

40

実施例 3244 の製造



实施例 3244

10

20

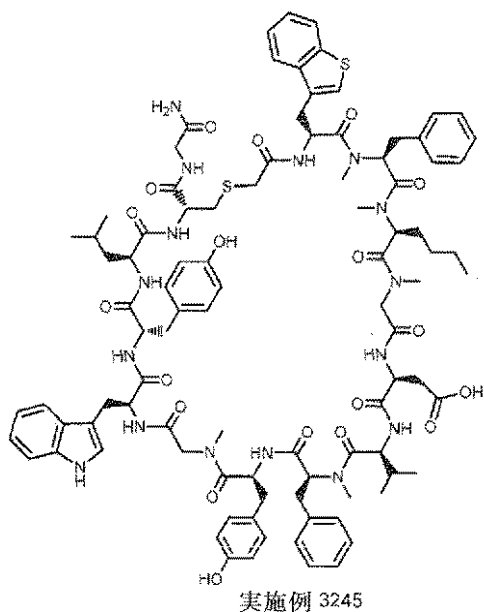
30

【 0 4 7 7 】

実施例 3 2 4 5 の製造

【化 1 5 6】

実施例 3245 の製造



実施例 3 2 4 5 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 2 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 25～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.73 分；ESI-MS(+) m/z 927.1 (M+2H).

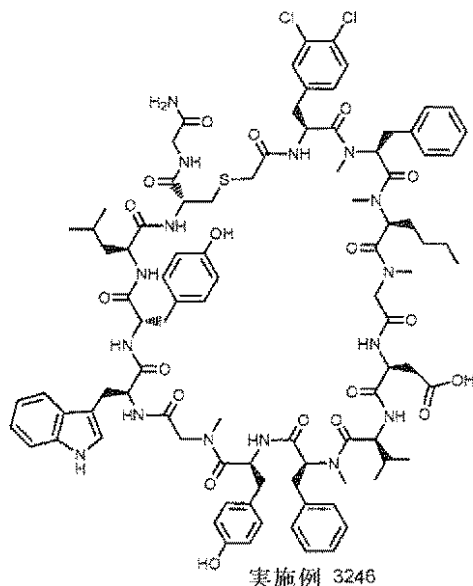
分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.93 分；ESI-MS(+) m/z 927.4 (M+2H).

【0 4 7 8】

実施例 3 2 4 6 の製造

【化 1 5 7】

実施例 3246 の製造



10

実施例 3246 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 G”および“環化方法 C”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18 300, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94%であった。

30

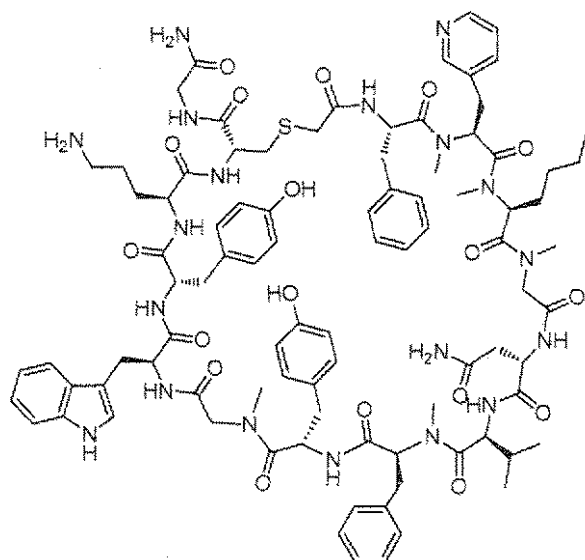
分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 932.9 ($M+2H$)。

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.97 分；ESI-MS(+) m/z 932.9 ($M+2H$)。

【0479】

実施例 3614 の製造

実施例 3614 の製造



实施例 3614

10

20

30

40

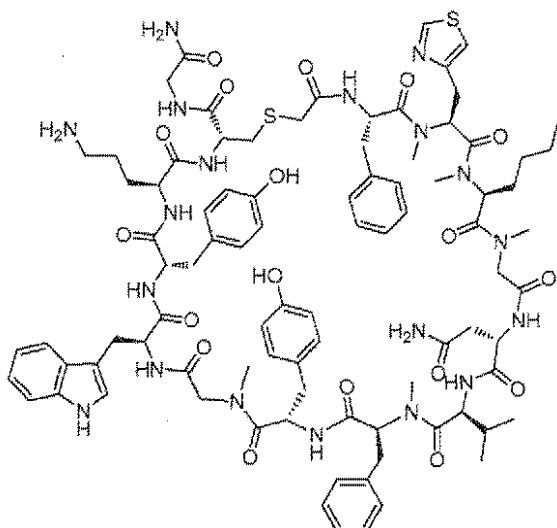
実測値：8 9 8 . 9 3 4 5 (M + 2 H).

【 0 4 8 0 】

実施例 3 6 1 6 の製造

【化 1 5 9】

実施例 3616 の製造



実施例 3616

実施例 3616 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3210 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“CEM 方法 A：樹脂膨潤法”、“CEM 方法 A：標準カップリング法”、“CEM 方法 A：カスタムアミノ酸カップリング法”、Fmoc-4-チアゾール-アラ-OH の N-メチル化のための“樹脂方法上での N-メチル化”、“クロロ酢酸カップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。Fmoc-3-(チアゾール-4-イル)-Ala-OH (2.5 等量) を、カップリング方法として HATU (2.5 等量) および NMM (2.5 等量) を用いて手動でさせて、その後カップリング方法として HATU (5 等量) および NMM (5 等量) を用いる Fmoc-Phen-OH (5 等量) の第二のマニュアルカップリング工程を行った。

【0481】

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Watersxbridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 902.1 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 902.1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：901.9127 (M+2H).

実測値：901.9130 (M+2H).

【0482】

実施例 3617 の製造

10

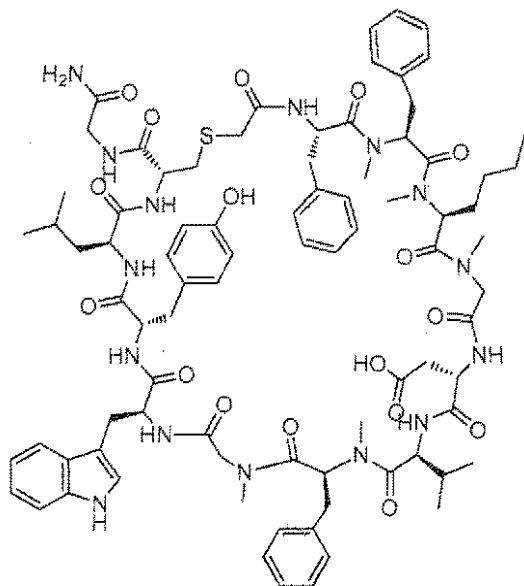
20

30

40

【化 1 6 0】

実施例 3617 の製造



実施例 3617

実施例 3 6 1 7 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3 2 1 0 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“ C E M 方法 A：樹脂膨潤法 ”、“ C E M 方法 A：標準カップリング法 ”、“ C E M 方法 A：カスタムアミノ酸カップリング法 ”、“ クロロ酢酸カップリング法 A ”、“ 包括的脱保護法 B ”および“ 環化方法 C ”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 H P L C により精製した：カラム：Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相 A：0.1 % T F A / 水；移動相 B：0.1 % T F A / アセトニトリル；グラジエント：40 分かけて 35 ~ 75 % B、次いで 85 % B までの 5 分間のグラジエント；流量：15 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物をアセトニトリルおよび水の最小量に溶解して、凍結して、凍結乾燥して、白色の非結晶質固体を得た。生成物の収量は、1.9 mg であり、L C M S 分析によるその推定される純度は、90 % であった。

分析 L C M S 条件 A：保持時間 = 1.42 分；E S I - M S (+) m/z 817.2 (M + 2 H)。

分析 L C M S 条件 C：保持時間 = 1.65 分；E S I - M S (+) m/z 1632.8 (M + H)。

E S I - H R M S (+) m/z：

計算値：816.8996 (M + 2 H)。

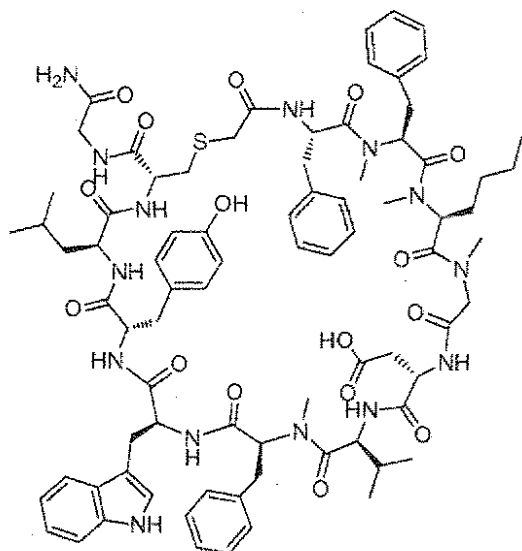
実測値：816.8968 (M + 2 H)。

【0 4 8 3】

実施例 3 6 1 8 の製造

【化 1 6 1】

実施例 3618 の製造



実施例 3618

実施例 3618 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3210 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“CEM 方法 A：樹脂膨潤法”、“CEM 方法 A：標準カップリング法”、“CEM 方法 A：カスタムアミノ酸カップリング法”、“クロロ酢酸カップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 HPLC により精製した：カラム：Phenom Luna 5u C18(2) 250 x 21.2 AXIA, 100A Ser. #520221-1；移動相 A：0.1% TFA／水；移動相 B：0.1% TFA／アセトニトリル；グラジエント：40 分かけて 35～75% B、次いで 5 分間、85% B までのグラジエント；流量：15 mL／分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物を、アセトニトリルおよび水の最小量に溶解して、凍結して、凍結乾燥して、白色の非晶質固体を得た。生成物の収量は、3.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 781.7 (M+2H).

分析 LCMS 条件 C：保持時間 = 1.74 分；ESI-MS(+) m/z 1561.8 (M+H).

ESI-HRMS(+) m/z ：

計算値：781.3810 (M+2H).

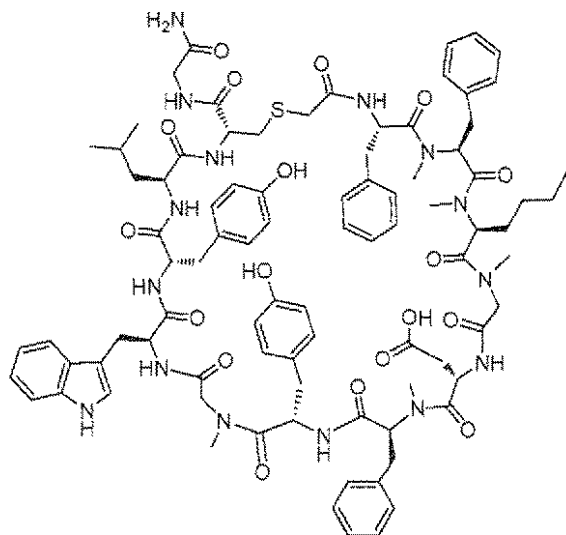
実測値：781.3778 (M+2H).

【0484】

実施例 3628 の製造

【化 1 6 2】

実施例 3628 の製造



実施例 3625

実施例 3628 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3210 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“CEM 方法 A：樹脂膨潤法”、“CEM 方法 A：標準カップリング法”、“CEM 方法 A：カスタムアミノ酸カップリング法”、“クロロ酢酸カップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.97 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 849.2 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 849.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z :

計算値：848.8971 (M+2H).

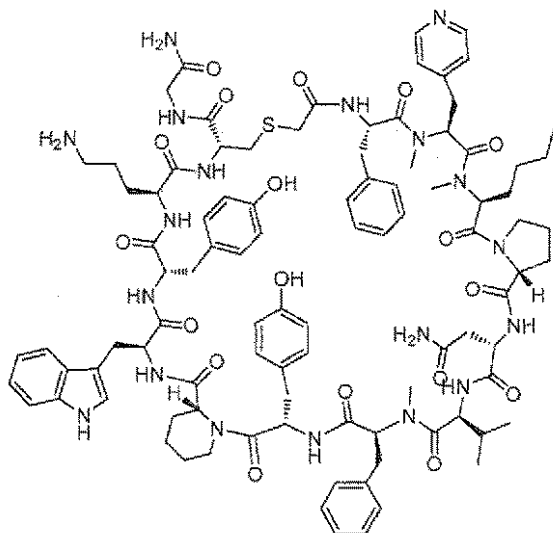
実測値：848.8962 (M+2H).

【0485】

実施例 3637 の製造

【化 1 6 3】

実施例 3637 の製造



実施例 3637

実施例 3637 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3210 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“CEM 方法 A：樹脂膨潤法”、“CEM 方法 A：標準カップリング法”、“CEM 方法 A：カスタムアミノ酸カップリング法”、Fmoc-4-Py-アラ-OH の N-メチル化のための“樹脂方法上での N-メチル化”、“クロロ酢酸カップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。Fmoc-4-PyAla-OH (10 等量) を、カップリング方法として HATU (10 等量) および NMM (20 等量) を用いて手動によりカップリングさせて、その後 HATU (5 等量) および NMM (10 等量) を用いてカップリング方法として Fmoc-Phe-OH (5 等量) の第二のマニュアルカップリング工程により行った。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.78 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.74 分；ESI-MS (+) m/z 932.5 (M+2H).

分析 LCMS 条件 E：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS (+) m/z 932.5 (M+2H).

ESI-HRMS (+) m/z：

計算値：931.9580 (M+2H).

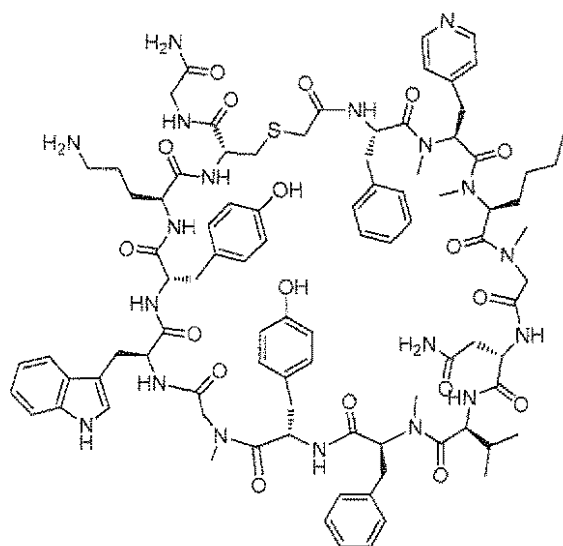
実測値：931.9557 (M+2H).

【0486】

実施例 3638 の製造

【化 1 6 4】

実施例 3638 の製造



実施例 3638

実施例 3638 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3210 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“CEM方法A：樹脂膨潤法”、“CEM方法A：標準カップリング法”、“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング法”、Fmoc-4-Py-al-OHの N-メチル化のための“樹脂方法上でのN-メチル化”、“クロロ酢酸カップリング法A”、“包括的脱保護法B”および“環化方法C”。Fmoc-4-Py-al-OH(10等量)を、カップリング方法としてHATU(10等量)およびNMM(20等量)を用いて、マニュアル的にカップリングして、その後カップリング方法としてHATU(5等量)およびNMM(10等量)を用いるFmoc-Ph-OH(5等量)の第二のマニュアルカップリング工程により行った。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて10～60%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。2つのアイソマーに分離させた。

第一のアイソマーである3638-Aの収量は、1.66 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、91%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.07分；ESI-MS(+) m/z 899.5 (M+2H).

分析LCMS条件E：保持時間=1.08分；ESI-MS(+) m/z 899.4 (M+2H).

第二のアイソマーである3638-Bの収量は、7.56 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、92%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.52分；ESI-MS(+) m/z 899.2 (M+2H).

分析LCMS条件E：保持時間=1.45分；ESI-MS(+) m/z 899.5 (M+2H).

3638-B：

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：898.9345 (M+2H).

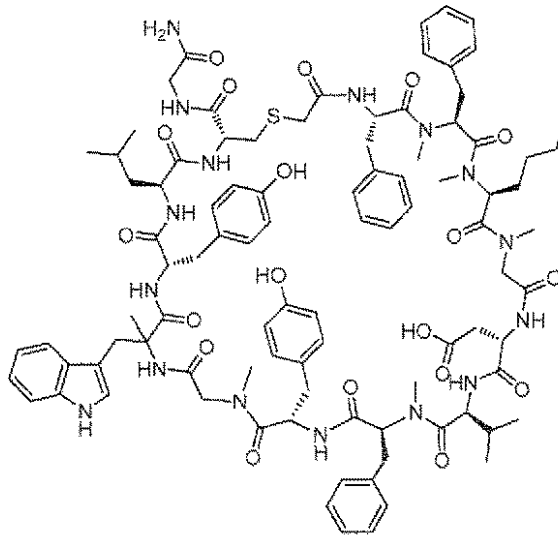
実測値：898.9331 (M+2H).

【0487】

実施例 3639 の製造

【化165】

実施例 3639 の製造



実施例 3639

実施例 3639 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3210 の製造のために記述された一般的な合成手順に従って製造した：“CEM方法A：樹脂膨潤法”、“CEM方法A：標準カップリング法”、“CEM方法A：カスタムアミノ酸カップリング法”、“クロロ酢酸カップリング法A”、“包括的脱保護法B”および“環化方法C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：25分かけて10～60%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。ジアステレオマー混合物として目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.7 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.65分；ESI-MS(+) m/z 903.45 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：

計算値：905.4391 ($M+2H$)。

実測値：905.4376 ($M+2H$)。

【0488】

実施例 3640 の製造

10

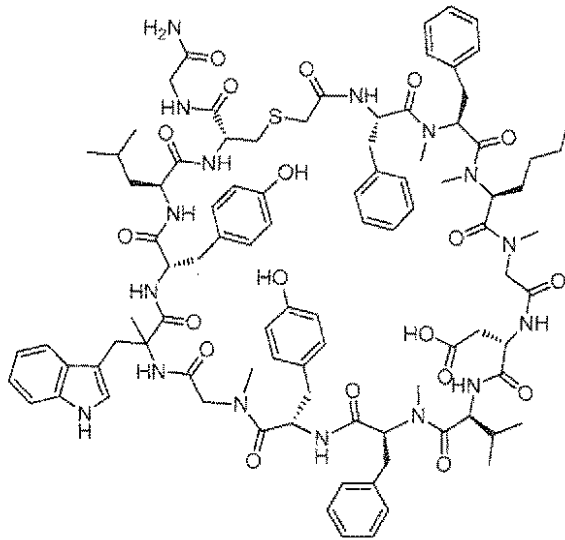
20

30

40

【化 1 6 6】

実施例 3640 の製造



実施例 3640

10

実施例 3 6 3 9 からの 2 つのジアステレオマーを、以下の条件：カラム：ES DEAP 25 X 2.1 cm 5 μ m 粒子；移動相 4 4 / 5 5 CO_2 / 9 5 : 5 MeOH : H_2O (10 mM NH_4OAc を含む) を用いる、Berger SFCmgII システム上での超臨界液体クロマトグラフィー (SFC) により分離した。 20

第一のアイソマーである 3 6 4 0 - A の収量は、2.39 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 1812.1 (M+H).

分析 LCMS 条件 C：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 1810.2 (M+H).

第二のアイソマーである 3 6 4 0 - B の収量は、2.15 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。 30

分析 LCMS 条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 1812.1 (M+H).

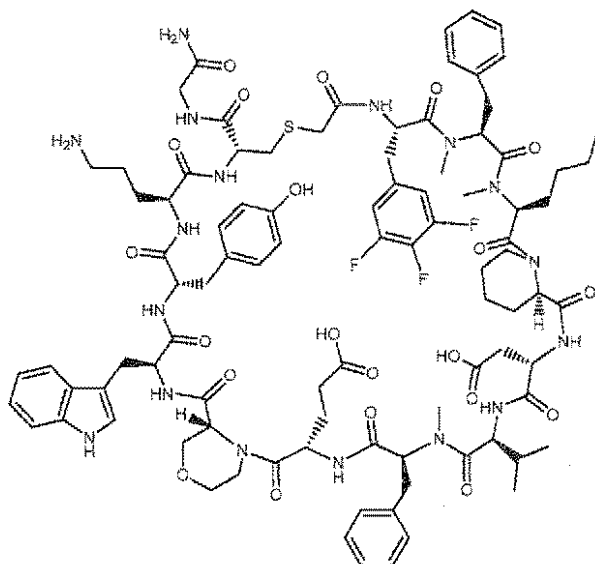
分析 LCMS 条件 C：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 1811.1 (M+H).

【0 4 8 9】

実施例 3 6 4 1 の製造

【化 1 6 7】

実施例 3641 の製造



実施例 3641

実施例 3641 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。ペプチジル樹脂への Fmoc-Val-OH のカップリングを、HATU (10 等量) および NMM (20 等量) のアミノ酸 (10 等量) を用いて行い、10 時間まで延長する。Fmoc-Phe(3,4,5-トリ-F)-OH の最終カップリングを、DMF 中のアミノ酸 (1.5 等量)、7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (1.65 等量) および N,N-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (1.58 等量) を用いて手動操作により行い、60 時間処理を行なった。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 D および G”により 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(−) m/z 948.7 (M−2H)。

分析 LCMS 条件 G：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 950.7 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：(M+2H) 949.9253

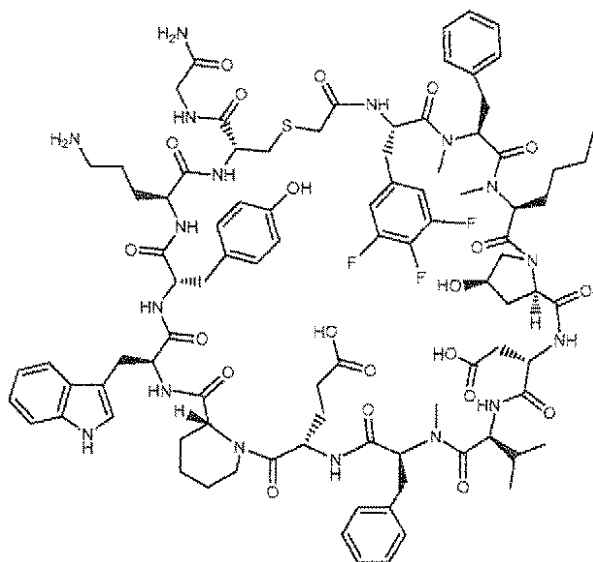
実測値：(M+2H) 949.9230

【0490】

実施例 3642 の製造

【化 1 6 8】

実施例 3642 の製造



実施例 3642

実施例 3642 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。Fmoc-Val-OH とペプチル樹脂とのカップリングを、アミノ酸 (10 等量)、HATU (10 等量) および NMM (20 等量) を用いて行い、10 時間延長した。Fmoc-Phe(3,4,5-トリ-F)-OH の最終カップリングを、アミノ酸 (1.5 等量)、7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (1.65 等量) および N,N-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) / DMF (1.58 等量) を用いて手動操作により行い、60 時間の間処理した。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 D および G”により 100% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 950.8 (M-2H)。

分析 LCMS 条件 G：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 950.8 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：(M+2H) 949.9253

実測値：(M+2H) 949.9229

【0491】

実施例 3643 の製造

10

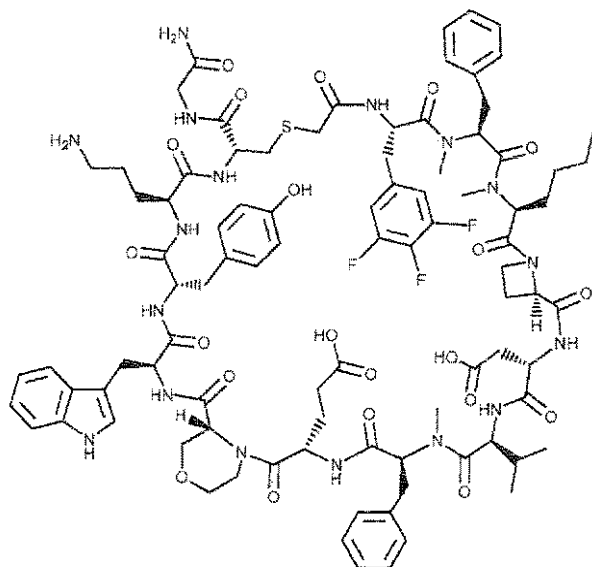
20

30

40

【化 1 6 9】

実施例 3643 の製造



実施例 3643

実施例 3643 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。Fmoc-Val-OH とペプチジル樹脂とのカップリングを、アミノ酸 (10 等量)、HATU (10 等量) および NMM (20 等量) を用いて行い、10 時間延長した。Fmoc-Phe(3,4,5-トリ-F)-OH の最終カップリングを、DMF 中のアミノ酸 (1.5 等量)、7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (1.65 等量) および N,N-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) (1.58 等量) を用いて手動により行い、60 時間の間行なった。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 D および G”により 98% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 936.9 (M+2 H)。

分析 LCMS 条件 G：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 936.8 (M+2 H)。

ESI-HRMS(+) m/z：

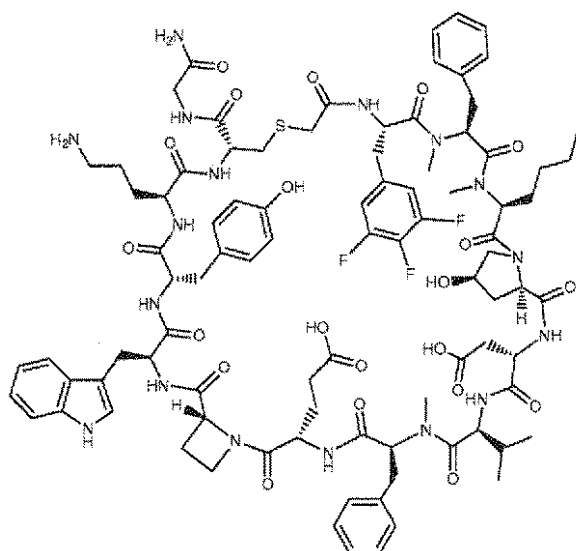
計算値：(M+2 H) 935.9097

実測値：(M+2 H) 935.9073

【0492】

実施例 3644 の製造

実施例 3644 の製造



实施例 3644

10

20

30

40

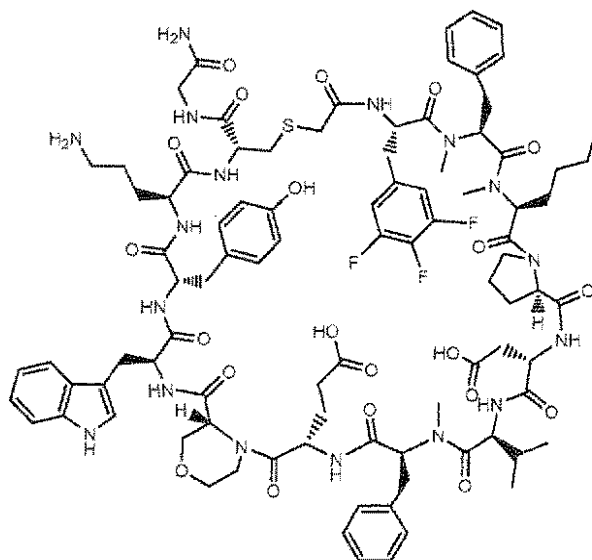
実測値：(M + 2H) 9 3 5.9 0 6 9

【 0 4 9 3 】

実施例 3645 の製造

【化 1 7 1】

実施例 3645 の製造



実施例 3645

実施例 3645 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。Fmoc-Val-OH とペプチル樹脂とのカップリングを、アミノ酸 (10 等量)、HATU (10 等量) および NMM (20 等量) を用いて行い、10 時間まで伸ばした。Fmoc-Phe(3,4,5-トリ-F)-OH の最終カップリングを、アミノ酸 (1.5 等量)、7-アザベンゾトリアゾール(HOAt) (1.65 等量) および N,N-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)/DMF (1.58 等量) を用いて手動により行い、60 時間の間行なった。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、46.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 D および G”により 95% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(-) m/z 941.05 (M-2H)。

分析 LCMS 条件 G：保持時間 = 3.06 分；ESI-MS(+) m/z 943.8 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：(M+2H) 942.9175

実測値：(M+2H) 942.9159

【0494】

実施例 3646 の製造

10

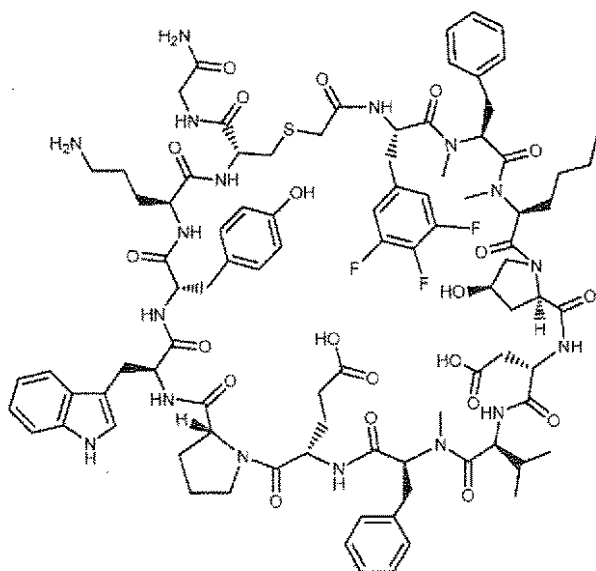
20

30

40

【化 1 7 2】

実施例 3646 の製造



実施例 3646

実施例 3646 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 3212 の製造について記述された一般的な合成手順に従って製造した：“Prelude 方法 A：樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A：単カップリング法”、“Prelude 方法 A：二級アミンカップリング法”、“Prelude 方法 A：クロロアセチルクロライドカップリング法 A”、“包括的脱保護法 B”および“環化方法 C”。Fmoc-Val-OH とペプチジル樹脂とのカップリングを、アミノ酸 (10 等量)、HATU (10 等量) および NMM (20 等量) を用いて行い、10 時間延ばした。Fmoc-Phe(3,4,5-トリ-F)-OH の最終カップリングを、アミノ酸 (1.5 等量)、7-アザ-ベンゾトリアゾール (HOAt) (1.65 等量) および 1.58 等量の N,N-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) / DMF を用いて手動により、60 時間行なった。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、“分析 LCMS 条件 D および G”により 98% であった。

分析 LCMS 条件 D：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 943.4 (M+2H).

分析 LCMS 条件 G：保持時間 = 2.93 分；ESI-MS(+) m/z 943.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：(M+2H) 942.9175

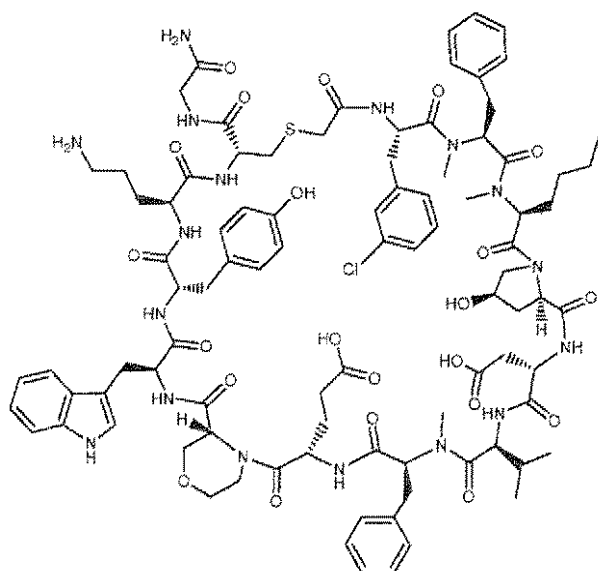
実測値：(M+2H) 942.9152

【0495】

実施例 3647 の製造

【化 1 7 3】

実施例 3647 の製造



実施例 3647

Symphonyポリプロピレン固相反応容器に、Sieber樹脂(140mg, 0.100mmol)を加えて、反応容器を、Symphonyペプチド合成器上においた。以下の方法を、順に実施した：

“Symphony法A：樹脂膨潤法”に従う；

Fmoc-Gly-OHを用いて、“Symphony法A：標準カップリング法”に従う；

Fmoc-Cys(Trt)-OHを用いて、“Symphony法A：標準カップリング法”に従う；

Fmoc-Leu-OHを用いて、“Symphony法A：標準カップリング法”に従う；

Fmoc-Tyr(tBu)-OHを用いて、“Symphony法A：標準カップリング法”に従う；

Fmoc-Trp(Boc)-OHを用いて、“Symphony法A：標準カップリング法”に従う；

Fmoc-(D)-モルホリノー3-カルボン酸を用いて、“Symphony法A：標準カップリング法”に従う；

Fmoc-Glu(OtBu)-OHを用いて、“Symphony法A：二級アミンカップリング法”に従う；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて、“Symphony法A：標準カップリング法”に従う；

Fmoc-Val-OHを用いて、“Symphony法A：二級アミンカップリング法”に従う；

Fmoc-Asp(OtBu)-OHを用いて、“Symphony法A：Single標準カップリング法”に従う；

Fmoc-(D)-cis-Pro(4-OH)-OHを用いて、“Symphony法A：Single標準カップリング法”に従う；

Fmoc-[N-Me]Nle-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”に従う；

Fmoc-[N-Me]Phe-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”に従う；

Fmoc-Phe(3-Cl)-OHを用いて、“Prelude方法A：二級アミンカップリング法”に従う；

“Symphony法B：最終カップリング法”に従う；

“包括的脱保護法B”に従う；

“環化方法C”に従う。

【0496】

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて50～90%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.8mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.73分；ESI-MS(-) m/z 939.8(M-2H).

分析LCMS条件G：保持時間=2.9分；ESI-MS(+) m/z 941.8(M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：

計算値：(M+2H) 940.9096

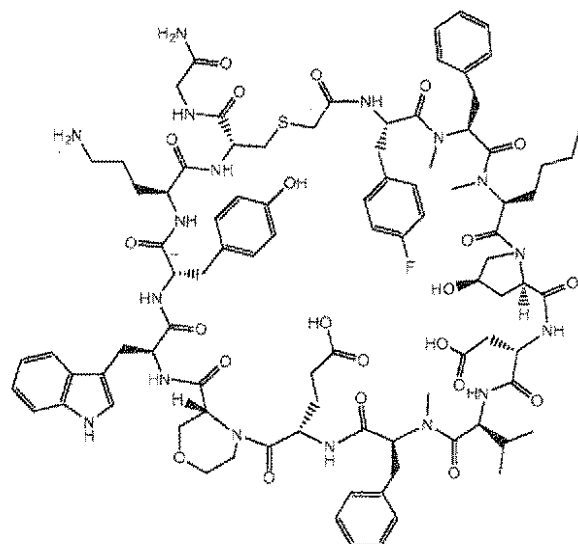
実測値：(M+2H) 940.9063

【0497】

実施例3648の製造

【化174】

実施例 3648 の製造



実施例 3648

実施例3648を、以下の一般的な方法から構成される実施例3647の製造のために記述された一般合成法に従って、Rink樹脂上で製造した：“Symphony法A：樹脂膨潤法”、“Symphony法A：標準カップリング法”、“Symphony法A：二級アミンカップリング法”、“Symphony法B：最終カップリング法”、“包括的脱保護法B”および“環化方法C”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて50～90%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：

20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.9 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析LCMS条件D：保持時間=1.67分；ESI-MS(-) m/z 931.1 (M-2H).

分析LCMS条件G：保持時間=2.84分；ESI-MS(+) m/z 933.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z :

計算値：(M+2H) 932.9244

実測値：(M+2H) 932.9200

10

【0498】

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)”は、正イオンモードで行ったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-MS(-)”は、負イオンモードで行ったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(+)”は、正イオンモードで行った高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(-)”は、負イオンモードで行った高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す。検出された質量は、“m/z”単位表記に従って報告された。1000を超える正確な質量を有する化合物は、二重電荷または三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

20

【0499】

分析条件A：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0~100% B、次いで100% Bで0.5分間保持；流量：1 mL/分；検出：220 nmのUV.

【0500】

分析条件B：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0~100% B、次いで0.5分間100% Bで保持；流量：0.5 mL/分；検出：220 nmのUV.

30

【0501】

分析条件C：

カラム：Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μ m 粒子；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：アセトニトリル(0.05% TFAを含む)；温度：40℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0~100% B、次いで100% Bで0.5分間保持；流量：0.8 mL/分；検出：220 nmのUV.

40

【0502】

分析条件D：

カラム：Waters Aquity BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μ m 粒子；移動相A：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：メタノール(0.05% TFA)；温度：40℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0~100% B、次いで100% Bで0.5分保持；流量：0.8 mL/分；検出：220 nmのUV.

【0503】

一般方法：

Prelude 方法A：

全ての操作を、Prelude ペプチド合成器(Protein Technologies)でオートメシ

50

ョン下において行った。別段の記載が無ければ、全ての方法を、底部フリットを備えた 10 mL のポリプロピレンチューブ内で行った；反応スケールが 0.100 mmol を超える場合、底部フリットを備えたポリプロピレンチューブ(40 mL)を使用した。このチューブは、チューブの底部および上部の双方を介して、Prelude ペプチド合成器に連結する。DMF および DCM を、チューブの上部から加えることができ、チューブの側面を均一に洗いおとす。残りの反応材を、チューブの底部から加えて、フリットを通過させて、樹脂と接触させる。全ての溶液を、チューブの底部から除去した。“周期的攪拌”とは、底部フリットからの N₂ ガスの短時間パルスを意味する；このパルスは、おおよそ 5 秒続き、30 秒毎におこる。クロロ塩化アセチル/DMF の溶液は、調整してから 24 時間以内に使用される。一般的には、アミノ酸溶液を、調製してから 3 週間を過ぎて使用しない。HATU 溶液を、調製の 5 日以内で使用する。DMF = ジメチルホルムアミド；HATU = 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩；DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン；Rink = (2,4-ジメトキシフェニル)(4-アルコキシフェニル)メタンアミン、ここで“4-アルコキシ”は、ポリスチレン樹脂への結合の位置およびタイプを意味する。使用する樹脂は、Rink リンカー(窒素で Fmoc 保護された)を含む Merrifield ポリマー(ポリスチレン)；100~200 メッシュ，1% DVB，0.56 mmol/g ローディングである。使用される一般的なアミノ酸を、下記に列挙して、側鎖保護基は括弧内に示した。

Fmoc-Ala-OH；Fmoc-Arg(Pbf)-OH；Fmoc-Asn(Trt)-OH；Fmoc-Asp(OtBu)-OH；Fmoc-Bzt-OH；Fmoc-Cys(Trt)-OH；Fmoc-Dab(Boc)-OH；Fmoc-Dap(Boc)-OH；Fmoc-Gln(Trt)-OH；Fmoc-Gly-OH；Fmoc-His(Trt)-OH；Fmoc-Hyp(tBu)-OH；Fmoc-Ile-OH；Fmoc-Leu-OH；Fmoc-Lys(Boc)-OH；Fmoc-Nle-OH；Fmoc-Met-OH；Fmoc-[N-Me]Ala-OH；Fmoc-[N-Me]Nle-OH；Fmoc-Phe-OH；Fmoc-Pro-OH；Fmoc-Sar-OH；Fmoc-Ser(tBu)-OH；Fmoc-Thr(tBu)-OH；Fmoc-Trp(Boc)-OH；Fmoc-Tyr(tBu)-OH；Fmoc-Val-OH。

【0504】

“Prelude 方法 A”の方法は、0.100 mmol のスケールで実施した実験を述べたもので、この場合のスケールは、樹脂に結合した Rink リンカーの量により決定される。このスケールは、上記したおおよそ 178 mg の Rink-Merrifield 樹脂に対応している。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100 mmol のスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤法”として下記に述べた樹脂膨張方法により開始する。アミノ酸と一級アミン N 末端とのカップリングには、下記“単カップリング法”を使用した。アミノ酸と二級アミン N 末端とのカップリングには、下記に述べた“二重カップリング法”を使用した。クロロアセチルクロリドとペプチドの N 末端とのカップリングは、下記の“クロロアセチルクロライドカップリング法”により詳述する。

【0505】

樹脂膨潤法：

10 mL ポリプロピレン固相反応容器に、Merrifield：Rink 樹脂(178 mg，0.100 mmol)を加えた。樹脂を下記の通りに 3 回洗った(膨潤させた)：反応容器に、DMF(2.0 mL)を加えて、混合物を、10 分間周期的に攪拌して、この溶媒をフリットから排出した。

【0506】

単カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v，2.0 mL)を加えた。混合物を、3 分間周期的に攪拌して、次いで溶液をフリットから排出し

10

20

30

40

50

た。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)を加えて、最後にDIP EA(DMF中で0.8 M, 0.5 mL, 4等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続して洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。この混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、直接次工程に使用した。

10

【0507】

二重カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)を加えて、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.8 M, 0.5 mL, 4等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、溶液を、フリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)を加えて、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIP EA(DMF中で0.8 M, 0.5 mL, 4等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌した。溶液を、フリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

20

30

【0508】

クロロアセチルクロライドカップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、DIP EA(DMF中で0.8 M, 3.0 mL, 24等量)、次いでクロロアセチルクロライド(DMF中で0.8 M, 1.65 mL, 13.2等量)を加えた。混合物を、30分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。樹脂を、下

40

50

記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、 CH_2Cl_2 (2.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、15分間、 N_2 ストリーム下に置いた。

【0509】

Symphony法A：

この方法のコレクションは、注記した以外“Prelude方法A”のものと同一である。全ての方法について、Symphony Xペプチド合成器(Protein Technologies)を、Preludeペプチド合成器に代えて使用して、全ての試薬を、反応容器の上部から加えた。

【0510】

樹脂膨潤法：

この方法は、“Prelude方法A：樹脂膨潤法”と同一である。

【0511】

単カップリング法：

この方法は、DIP EA溶液の濃度が0.4 Mであること、またこの溶液の1.0 mLがこの反応に提供されることを除いて、“Prelude方法A：単カップリング法”と同一である。

【0512】

二重カップリング法：

この方法は、DIP EA溶液の濃度が0.4 Mであり、この溶液の1.0 mLが、この反応に提供されることを除いて、“Prelude方法A：二重カップリング法”と同一である。

【0513】

クロロアセチルクロライドカップリング法：

この方法は、“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング法”と同一である。

【0514】

包括的脱保護法A：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“包括的脱保護法A”の方法は、0.100 mmolのスケールで実施された実験を述べたもので、このスケールは、樹脂に結合したRinkリンカーの量により決定される。この方法は、記載した体積をスケールの倍数で調整することにより、0.100 mmolのスケールを超えて拡大できる。“脱保護溶液”を、40 mL ガラスバイアル内で、トリフルオロ酢酸(22 mL)、フェノール(1.325 g)、水(1.25 mL)およびトリイソプロピルシラン(0.5 mL)を合わせて調製した。樹脂を、反応容器から除去して、4 mLのガラスバイアルに移した。バイアルに、“脱保護溶液”(2.0 mL)を加えた。混合物を、シェーカー(1000 RPM, 1分間、次いで1~2時間, 500 RPM)内で激しく混合した。混合物を、0.2ミクロンシリンジフィルターを通して、濾過して、固体を、“脱保護溶液”(1.0 mL)またはTFA(1.0 mL)で抽出した。合わせた濾液を試験チューブ(24 mL)に入れて、 Et_2O (15 mL)を加えた。この混合物を激しく混合すると、大量の白色固体が沈殿した。混合物を、5分間遠心分離を行い、次いで溶液をデキャンテーションして固体を取り出して、廃棄した。この固体を、 Et_2O (20 mL)に懸濁して、次いで混合物を5分間遠心分離して；溶液を、デキャンテーションして、固体を取り出して、廃棄した。最後に、この固体を Et_2O (20 mL)に懸濁して、混合物を5分間遠心分離して、この溶液をデキャンテーションして、固体を取り出して、白色からオフホワイトの固体として粗製ペプチドを得た。

【0515】

環化方法A：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“環化方法A”の方法は、0.100 mmolのスケールで実施した実験を述べたものであり、このスケールは、ペプチドの

10

20

30

40

50

生成に使用した樹脂に結合したR i n k リンカーの量により決定される。このスケールは、本方法において使用したペプチドの量の直接的な決定には基づかない。この方法は、スケールの倍数により記載した体積を調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。粗製ペプチド固体は、MeCN：0.1M NH₄OAc水溶液(1：1)に溶解して、18～22mLの全量とし、次いでこの溶液を、NaOH(1.0M)水溶液を用いて、pH＝8.5～9.0に注意深く調整した。次いで、溶液を、攪拌せずに12～18時間静置した。反応溶液を濃縮して、次いで残留物をDMSO：MeOHに溶解した。この溶液を、逆相HPLC精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

【0516】

一般合成法A：

“一般合成法A”は、本明細書に記述した環状ペプチドを得るために用いた方法の一般的手順を記述している。この一般方法の目的のためには、“Symphony法A”の方法は、“Prelude方法A”の方法と互換的である。10mL ポリプロピレン固相反応容器に、Rink-Merrifield樹脂(178mg, 0.100mmol)を加えて、反応容器を、Preludeペプチド合成器においた。“Prelude方法A：樹脂膨潤法”に従う。次いで、一連のアミノ酸カップリングは、樹脂結合ペプチドのN末端が一級アミンである場合には“Prelude方法A：単カップリング法”に従い、あるいは樹脂結合ペプチドのN末端が二級アミンである場合には“Prelude方法A：二重カップリング法”に従い、このPrelude上で連続的に実施された。“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング法”に従った；次いで、“包括的脱保護法A”に従い；“環化方法A”に従った。

【0517】

一般合成法B：

“一般合成法B”は、本明細書に記述した環状ペプチドを得るために用いた方法の一般的手順を記述している。この一般方法の目的のためには、“Symphony法A”の方法は、“Prelude方法A”の方法と互換的である。10mL ポリプロピレン固相反応容器に、2-クロロトリチルクロリド樹脂(100mg, 1.42mmol/gローディング)を加えた。反応容器を、Preludeペプチド合成器上においた。手動により、反応容器に、DCM(2.5mL)中のFmoc-保護されたC末端アミノ酸(0.10mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.65mmol)の溶液を加えた。オートメーション下において、混合物を、60分間の周期的な窒素バブリングにより攪拌した。反応容器に、メタノール(0.20mL)を加えた。混合物を、15分間の周期的な窒素バブリングにより攪拌して、次いで反応容器を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DCM(2.0mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回連続的に洗った：各洗いに対し、DCM(2.0mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液を、フリットから排出した。次いで、一連のアミノ酸カップリングは、樹脂結合ペプチドのN末端が一級アミンであるならば“Prelude方法A：単カップリング法”に従うか、あるいは樹脂結合ペプチドのN末端が二級アミンであるならば、“Prelude方法A：二重カップリング法”に従い、Prelude上で連続的に実施された。“Prelude方法A：クロロアセチルクロライドカップリング法”に従い；次いで“包括的脱保護法A”に従い；次いで、“環化方法A”に従った。

【0518】

(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)プロ

10

20

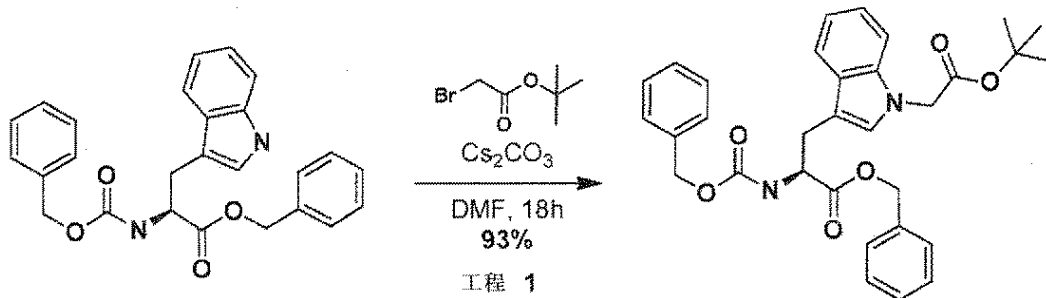
30

40

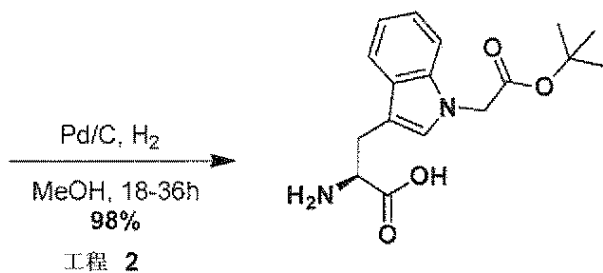
50

パン酸の製造
【化175】

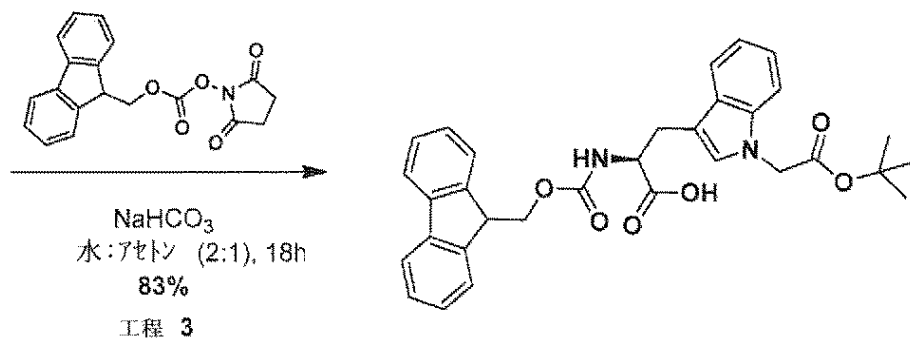
スキーム：



10



20



30

工程 1：

0℃のDMF(200mL)中の(S)-ベンジル 2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパノエート(25.0g, 58.3mmol)および炭酸セシウム(20.9g, 64.2mmol)溶液に、tert-ブチル 2-ブロモアセテート(9.36mL, 64.2mmol)を加えた。溶液を、18時間攪拌しながらRTまでゆっくりと昇温させた。反応混合物を、氷水に注ぎ入れた：1N HCl(1：1)水溶液、次いでEtOAcで抽出した。有機層を、塩水で洗い、収集して、MgSO₄上で乾燥させて上で乾燥させて、濾過して、次いで真空濃縮した。得られる固体を、SiO₂クロマトグラフィー(330g カラム, 20カラム体積以上で0～50% EtOAc：Hex)に付して、(S)-ベンジル 2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-3-イル)プロパノエート[29.6g(93%)]を、白色固体として得た。

40

【0519】

工程 2：

H₂を、RTで10分間、MeOH(200mL)中の(S)-ベンジル 2-(((ベンジル

50

オキシ)カルボニル)アミノ)−3−(1−(2−(t e r t −ブトキシ)−2−オキシエチル)−1H−インドール−3−イル)プロパノエート(29.6 g, 54.5 mmol)およびPd−C(1.45 g, 1.36 mmol)の混合溶液に通気させてバブリングを行う。混合物を、次いでH₂の陽圧下で攪拌して、この間に変換がLCMSによりモニタリングされた。48時間後に、変換の完了が判定され、反応混合物を、セライトを通して濾過して、蒸発させて、粗製(S)−2−アミノ−3−(1−(2−(t e r t −ブトキシ)−2−オキシエチル)−1H−インドール−3−イル)プロパン酸(17.0 g)を得て、これをさらなる精製をせずに、工程3を行った。

【0520】

工程3：

アセトン：水(50.0 mL：100 mL)中の(S)−2−アミノ−3−(1−(2−(t e r t −ブトキシ)−2−オキシエチル)−1H−インドール−3−イル)プロパン酸(5.17 g, 16.2 mmol)および炭酸水素ナトリウム塩(6.8 g, 81 mmol)溶液に、(9H−フルオレン−9−イル)メチル(2,5−ジオキソピロリジン−1−イル)カーボネート(5.48 g, 16.2 mmol)を加えた。混合物を、LCMS分析により、変換の完了が示されるまで終夜攪拌した。1N HCl水溶液をゆっくりと加えて、激しく攪拌した混合物を酸性化した。酸性化してから、混合物を、DCM(150 mL)で希釈して、単離した有機相を、水、次いで塩水で洗った。有機層を集めて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空下にて濃縮して、粗生成物を得た。粗製物質を、シリカゲルクロマトグラフィー(330 gカラム, 20~80% EtOAc：Hex 20を超えるカラム体積)により、(S)−2−((((9H−フルオレン−9−イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)−3−(1−(2−(t e r t −ブトキシ)−2−オキシエチル)−1H−インドール−3−イル)プロパン酸を、白色の泡沫物[7.26 g(83%)]として得た。¹H NMR(500MHz, メタノール−d₄) d 7.80(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.67 - 7.60(m, 2H), 7.39(t, J=7.5 Hz, 2H), 7.32 - 7.22(m, 3H), 7.18(td, J=7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.08(td, J=7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 4.54(dd, J=8.4, 4.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.23(m, 2H), 4.23 - 4.14(m, 1H), 3.43 - 3.35(m, 2H), 3.25 - 3.09(m, 1H), 1.55 - 1.38(m, 9H). ESI-MS(+) m/z=541.3(M + H).

【0521】

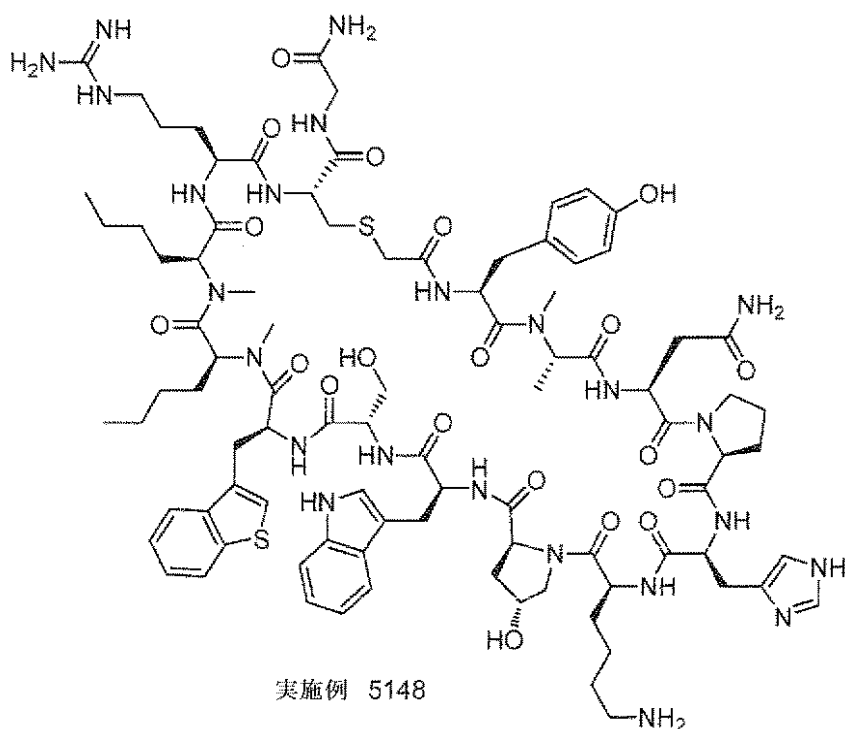
実施例5148の製造

10

20

【化 1 7 6】

実施例 5148 の製造



実施例 5148

実施例 5148 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 972.2 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.76 分；ESI-MS(+) m/z 972.3 ($M+2H$) .

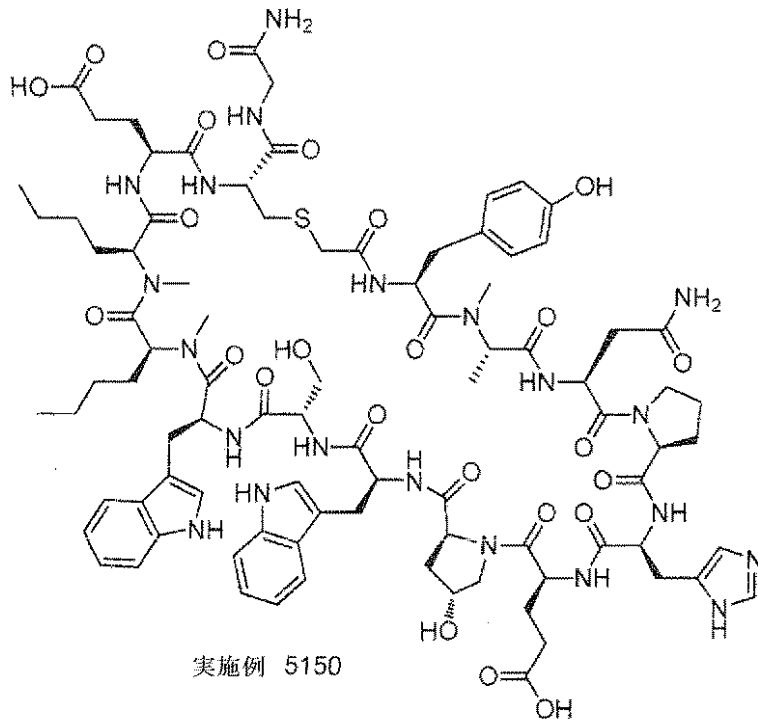
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：971.4662 実測値：971.4619 .

【0522】

実施例 5150 の製造

【化 1 7 7】

実施例 5150 の製造



実施例 5150

実施例 5150 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

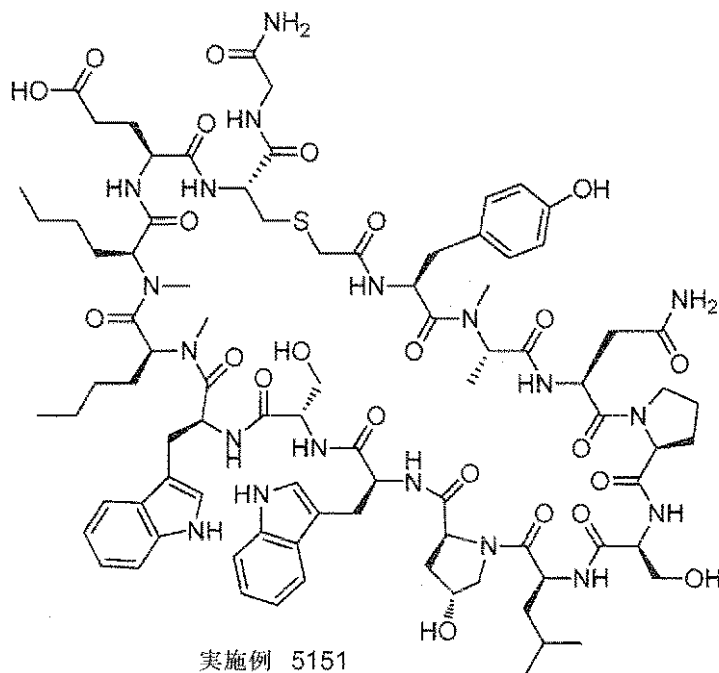
分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(-) m/z 948.7 (M-2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.46 分；ESI-MS(-) m/z 948.3 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：949.9302 実測値：949.9312.

【0523】

実施例 5151 の製造

【化 1 7 8】

実施例 5151 の製造



実施例 5151

実施例 5151 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z 1833.3 (M+H)

分析条件 B：保持時間 = 2.55 分；ESI-MS(-) m/z 915.7 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.9374 実測値：916.9376.

【0524】

実施例 5152 の製造

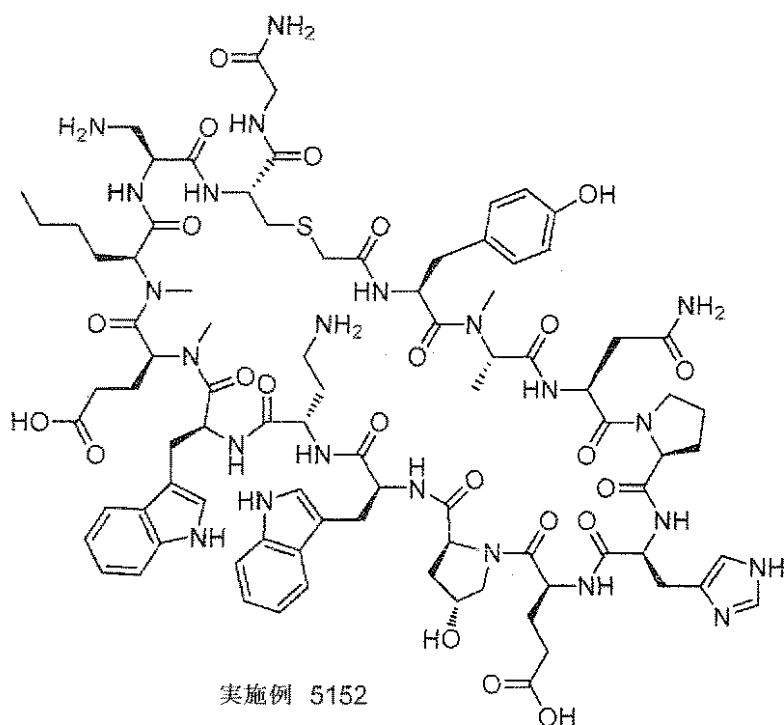
10

20

30

40

実施例 5152 の製造



实施例 5152

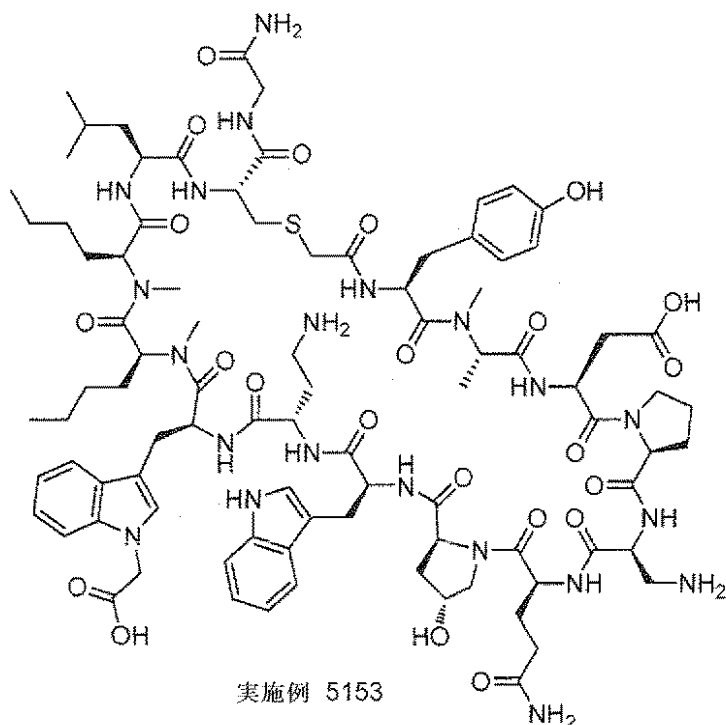
3

30

実施例 5 1 5 3 の製造

【化 180】

実施例 5153 の製造



10

20

実施例 5153 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10 ~ 50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、49.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

30

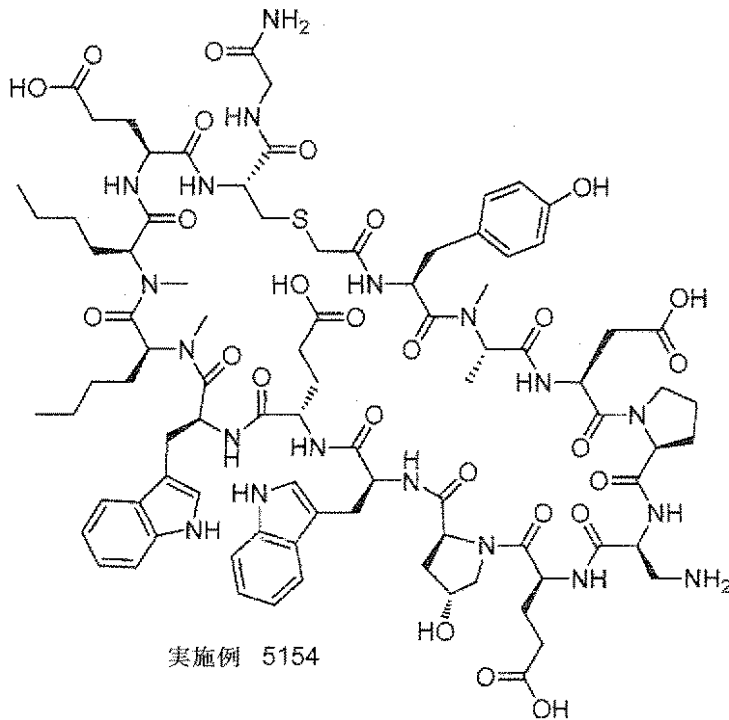
分析条件 A：保持時間 = 1.458 分；ESI-MS (+) m/z 953.15 (M + 2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.883 分；ESI-MS (-) m/z 950.30 (M - 2H).
 ESI-HRMS (+) m/z：計算値：951.964 実測値：951.9617.

【0526】

実施例 5154 の製造

【化 1 8 1】

実施例 5154 の製造



実施例 5154

実施例 5154 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

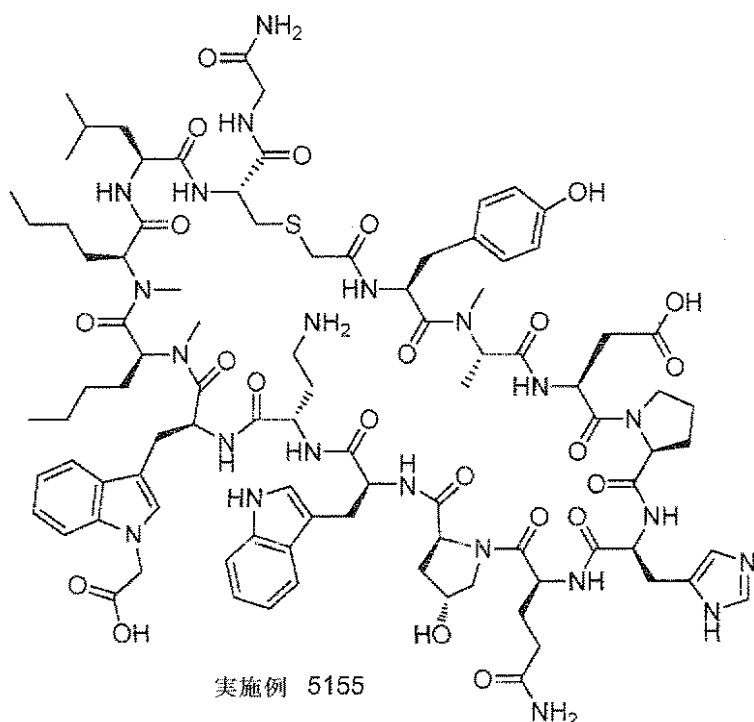
分析条件 A：保持時間 = 1.523 分；ESI-MS(+) m/z 946.40 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.738 分；ESI-MS(+) m/z 946.10 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.922 実測値：945.9222.

【0527】

実施例 5155 の製造

【化 1 8 2】

実施例 5155 の製造



実施例 5155 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 10 ~ 50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 978.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS(+) m/z 977.7 (M+2H).

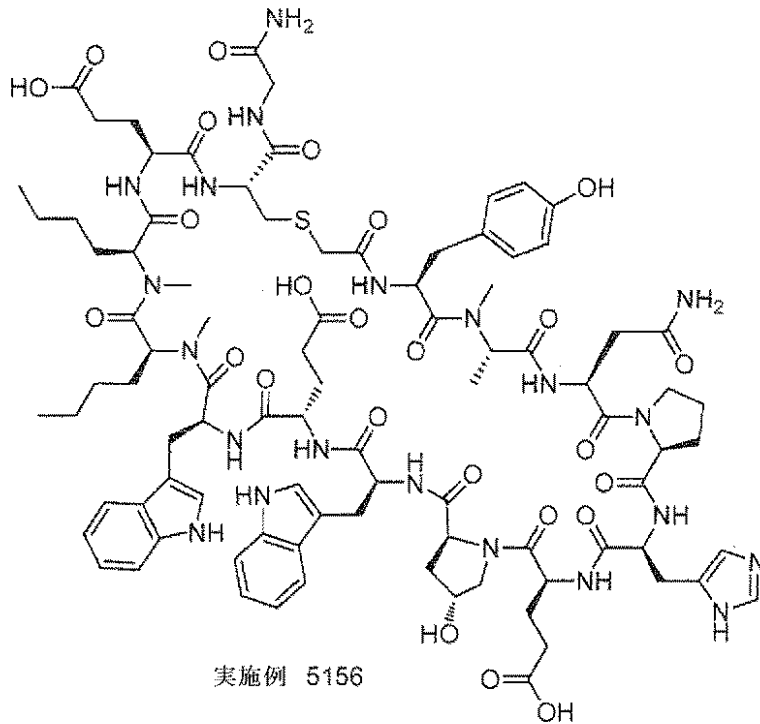
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：977.4694 実測値：977.4682.

【0528】

実施例 5156 の製造

【化 1 8 3】

実施例 5156 の製造



実施例 5156 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.23 分；ESI-MS(+) m/z 97.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.35 分；ESI-MS(-) m/z 969.5 (M-2H).

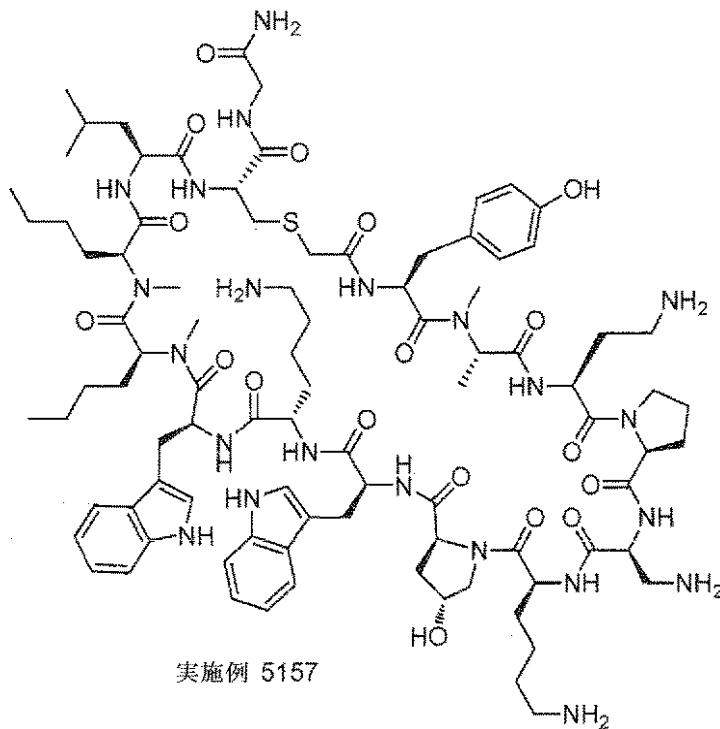
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：970.9354 実測値：970.9336.

【0529】

実施例 5157 の製造

【化 1 8 4】

実施例 5157 の製造



実施例 5157

実施例 5157 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 929.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.50 分；ESI-MS(+) m/z 930.3 (M+2H).

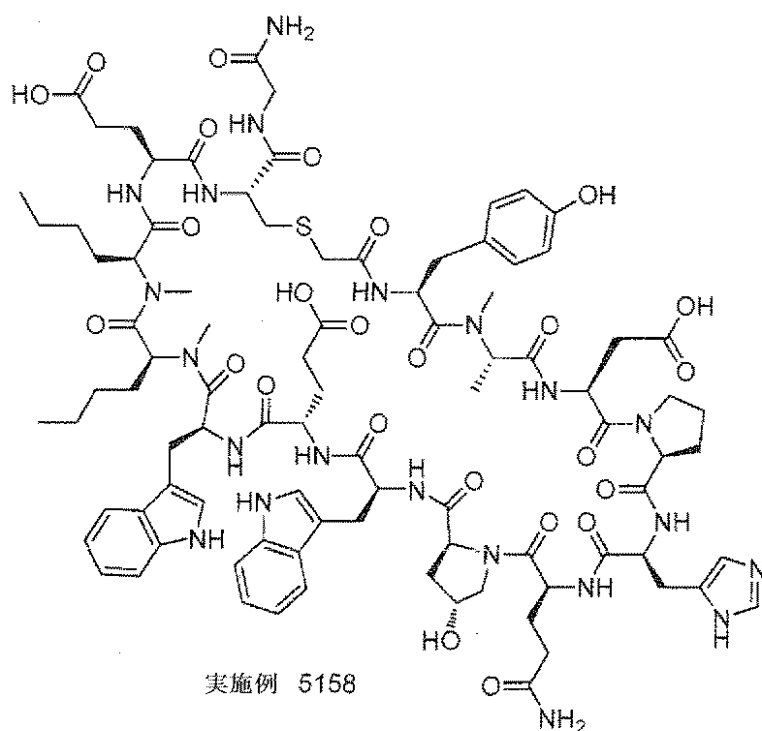
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：929.5135 実測値：929.5102.

【0530】

実施例 5158 の製造

【化 1 8 5】

実施例 5158 の製造



実施例 5158

実施例 5158 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

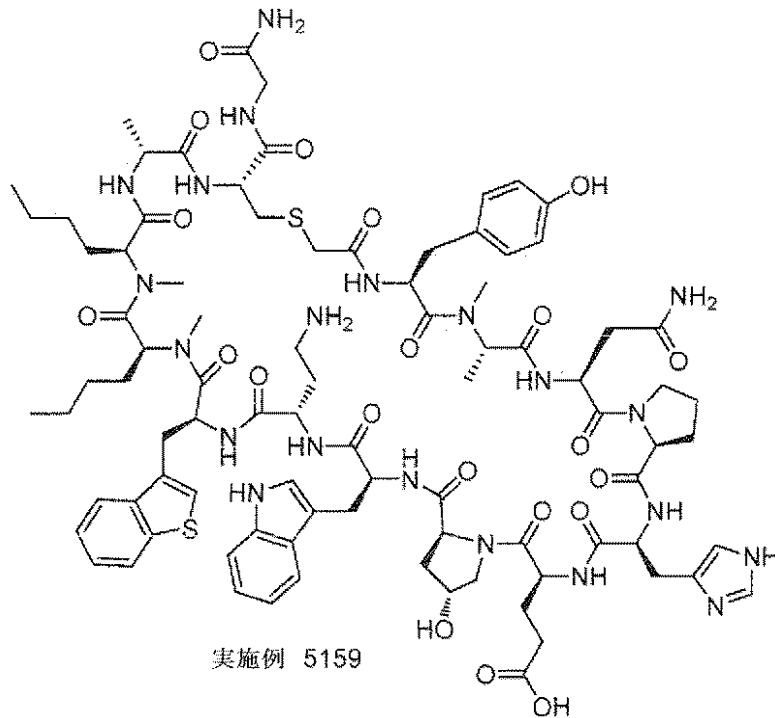
分析条件 A：保持時間 = 1.25 分；ESI-MS(+) m/z 972.1 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.39 分；ESI-MS(+) m/z 971.6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：970.9354 実測値：970.9359.

【0531】

実施例 5159 の製造

【化 1 8 6】

実施例 5159 の製造



実施例 5159

実施例 5159 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 936.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 936.3 (M+2H).

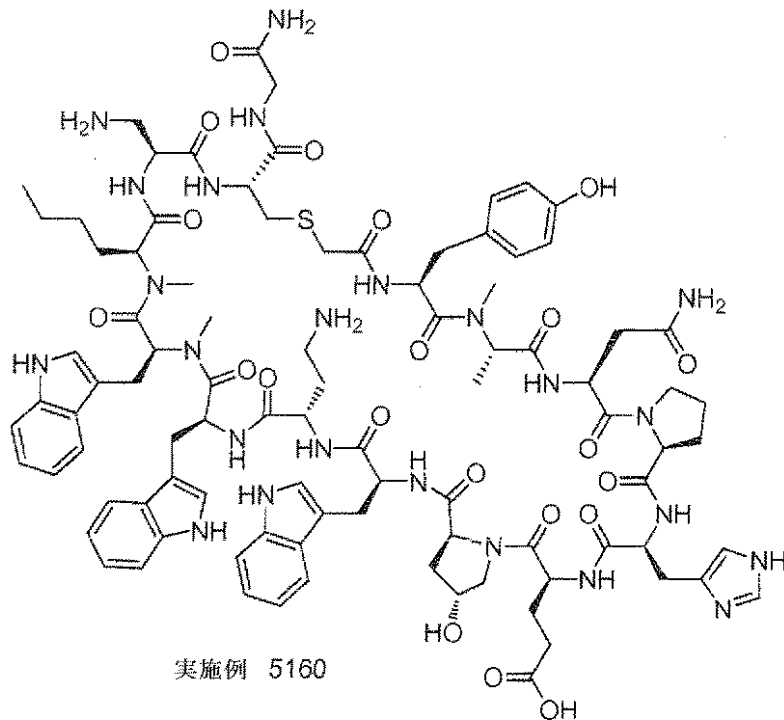
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9238 実測値：935.9214.

【0532】

実施例 5160 の製造

【化 1 8 7】

実施例 5160 の製造



実施例 5160

実施例 5160 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 972.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.46 分；ESI-MS(+) m/z 971.8 (M+2H).

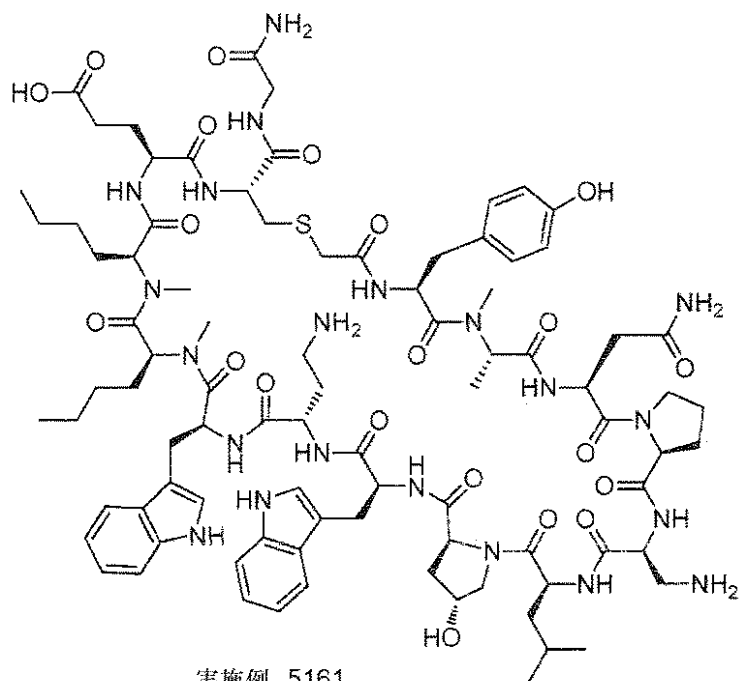
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：971.4463 実測値：971.444.

【0533】

実施例 5161 の製造

【化 1 8 8】

実施例 5161 の製造



実施例 5161

実施例 5161 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 923.2 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS(-) m/z 921.6 ($M-2H$).

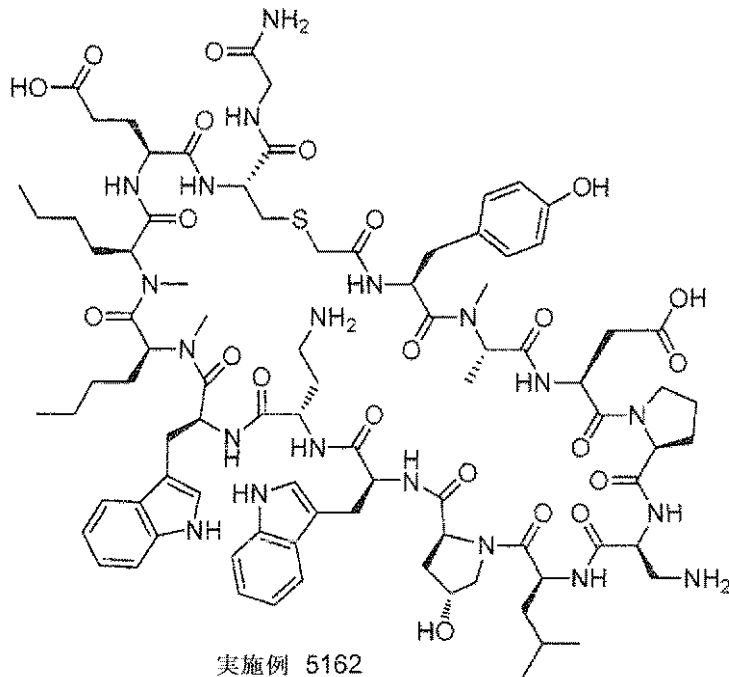
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：922.9613 実測値：922.9568

【0534】

実施例 5162 の製造

【化 1 8 9】

実施例 5162 の製造



10

20

実施例 5162 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 923.8 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 923.8 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.4533 実測値：923.449.

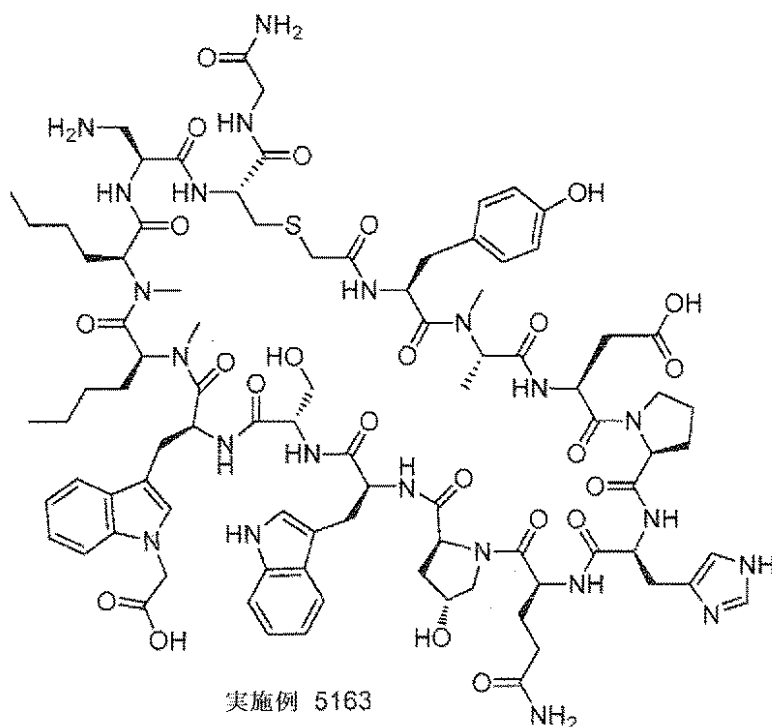
30

【0535】

実施例 5163 の製造

【化 1 9 0】

実施例 5163 の製造



実施例 5163

実施例 5163 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 25 ~ 45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15 ~ 35 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、49.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.28 分；ESI-MS(+) m/z 958.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.41 分；ESI-MS(+) m/z 957.8 (M+2H).

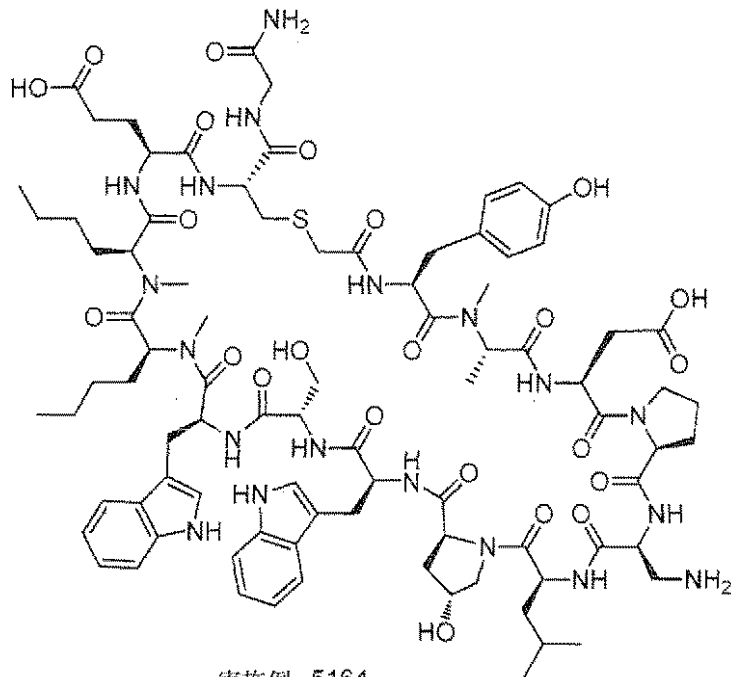
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：957.4356 実測値：957.4321.

【0536】

実施例 5164 の製造

【化 1 9 1】

実施例 5164 の製造



実施例 5164

実施例 5164 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

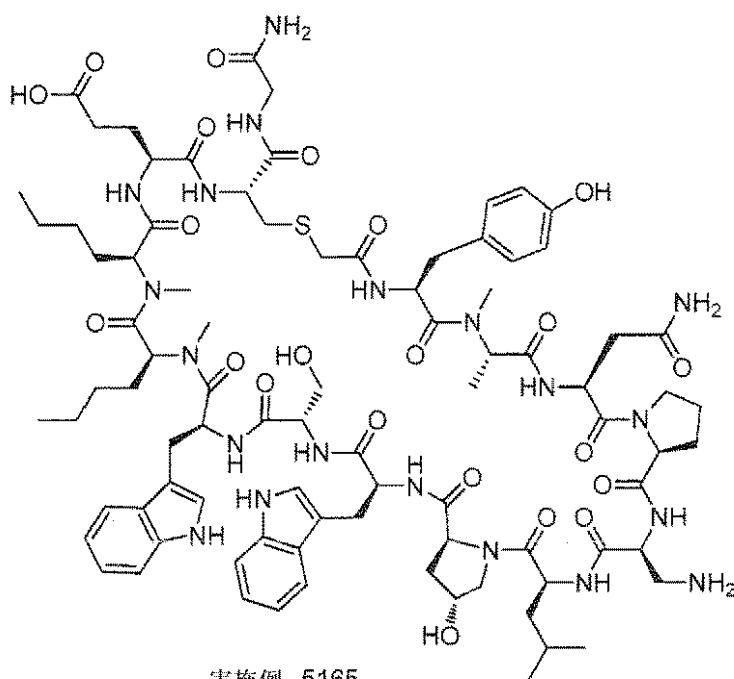
分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(-) m/z 915.3 (M-2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.54 分；ESI-MS(+) m/z 917.6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.9374 実測値：916.9374.

【0537】

実施例 5165 の製造

【化 1 9 2】

実施例 5165 の製造



実施例 5165

実施例 5165 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(-) m/z 914.8 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS(+) m/z 917.0 (M+2H).

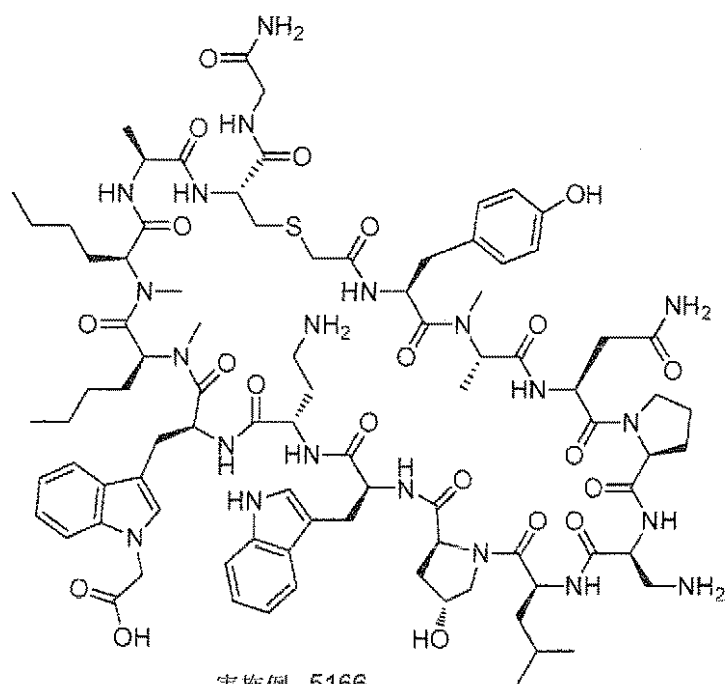
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.4454 実測値：916.4459.

【0538】

実施例 5166 の製造

【化 1 9 3】

実施例 5166 の製造



実施例 5166

実施例 5166 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 / D MF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15 ~ 55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 35 ~ 75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS (+) m/z 923.0 (M+2H).

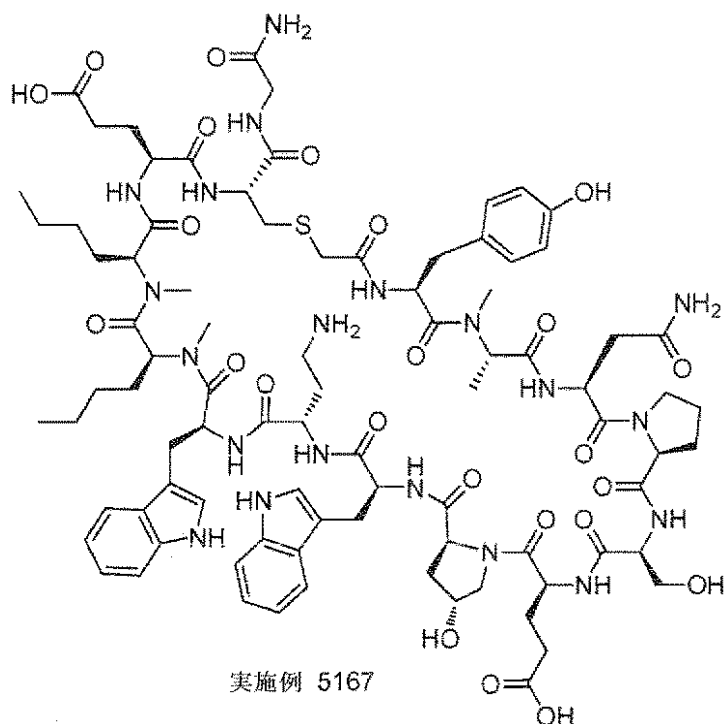
分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS (+) m/z 923.1 (M+2H).

【0539】

実施例 5167 の製造

【化 1 9 4】

実施例 5167 の製造



10

20

実施例 5167 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、37.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.38 分；ESI-MS(+) m/z 931.8 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.54 分；ESI-MS(+) m/z 931.3 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.4325 実測値：931.4285.

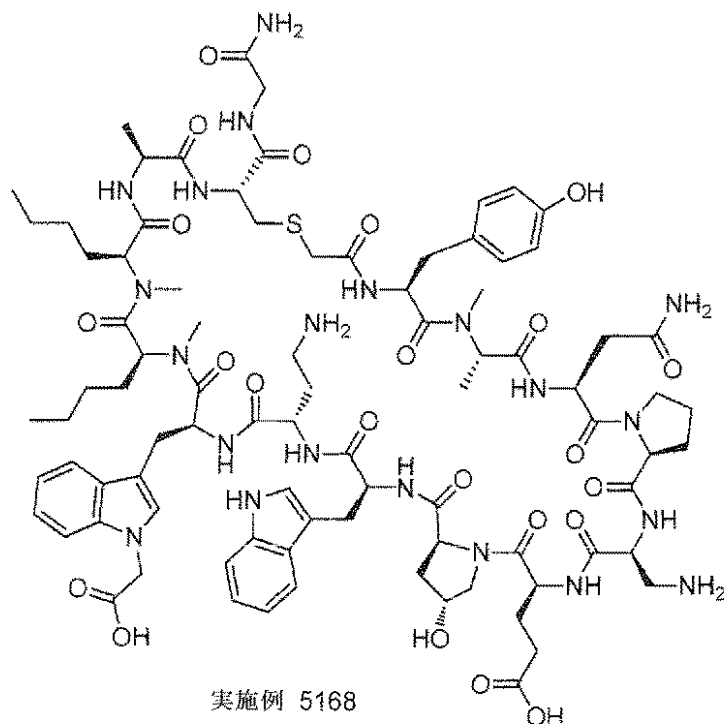
30

【0540】

実施例 5168 の製造

【化 1 9 5】

実施例 5168 の製造



実施例 5168

実施例 5168 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40 ~ 80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10 ~ 50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.374 分；ESI-MS(+) m/z 931.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.892 分；ESI-MS(+) m/z 931.4 (M+2H).

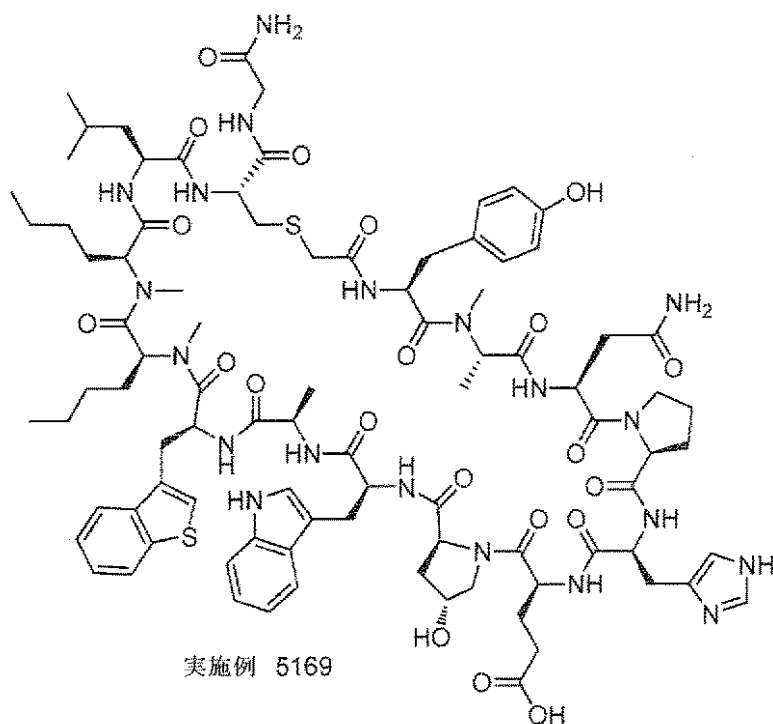
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：930.9405 実測値：930.9383.

【0541】

実施例 5169 の製造

【化 1 9 6】

実施例 5169 の製造



10

20

11

実施例 5169 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.538 分；ESI-MS(+) m/z 940.60 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.832 分；ESI-MS(-) m/z 940.65 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.434 実測値：942.4326.

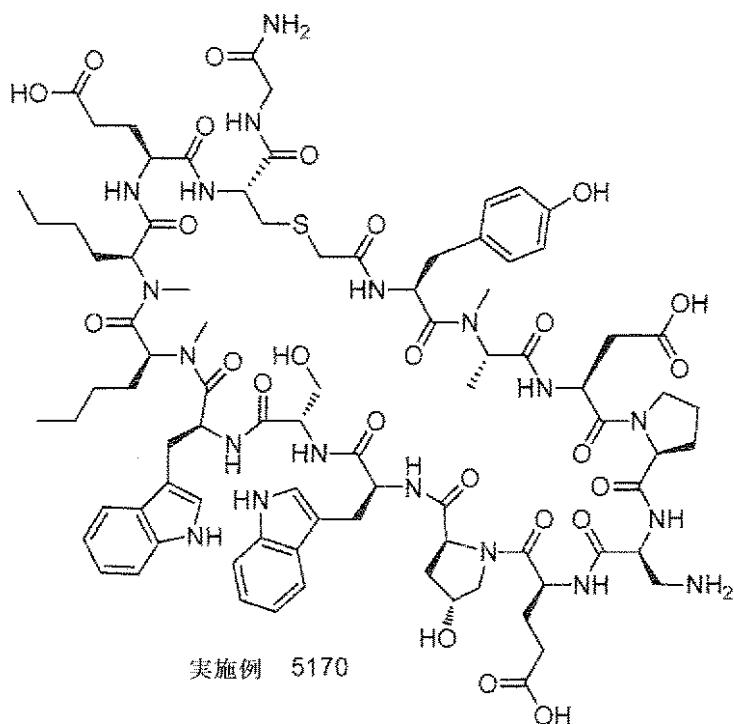
30

【0542】

実施例 5170 の製造

【化 1 9 7】

実施例 5170 の製造



10

20

実施例 5170 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 1849.6 (M+H)

分析条件 B：保持時間 = 2.49 分；ESI-MS(-) m/z 923.6 (M-2H).

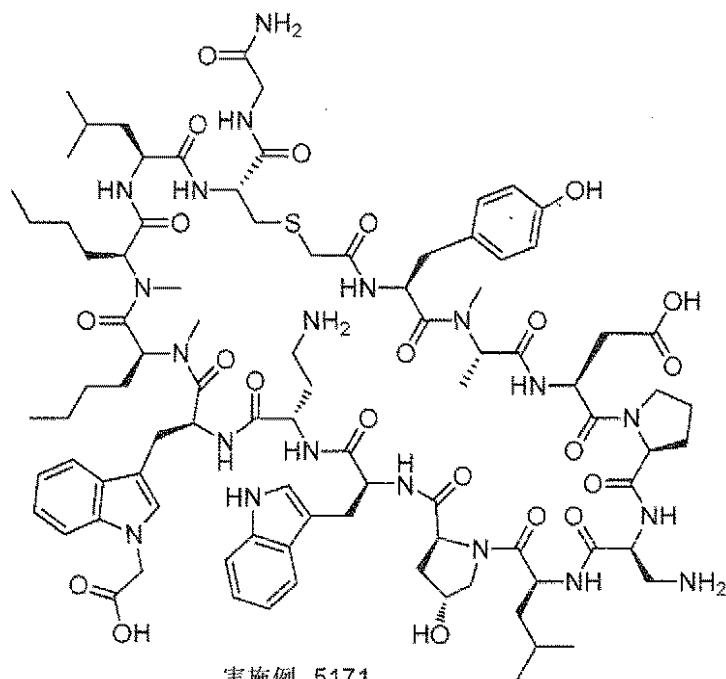
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.9167。実測値：924.9175.

【0543】

実施例 5171 の製造

【化 1 9 8】

実施例 5171 の製造



実施例 5171

実施例 5171 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50 ~ 90 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10 ~ 50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.551 分；ESI-MS (+) m/z 944.95 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.165 分；ESI-MS (+) m/z 943.2 (M+2H).

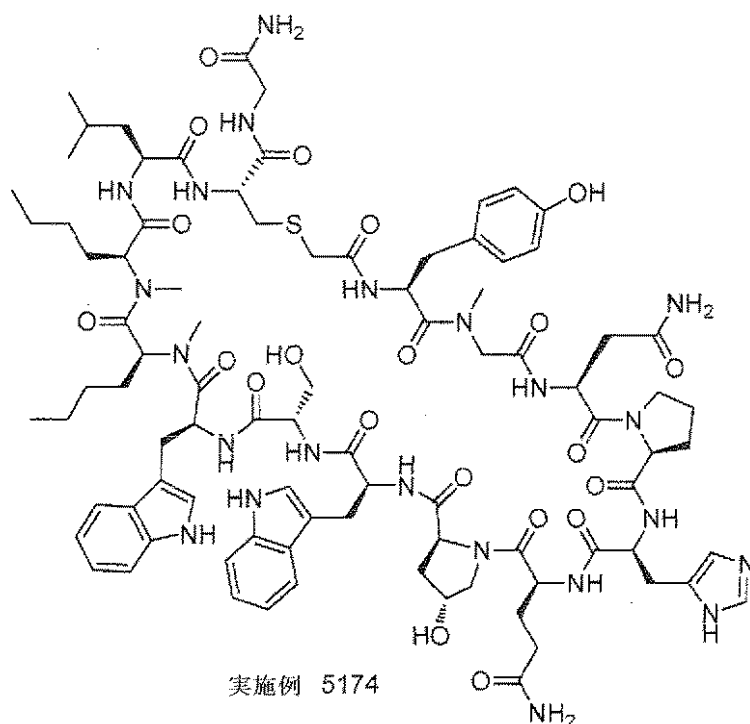
ESI-HRMS (+) m/z：計算値：944.4767 実測値：944.4745.

【0544】

実施例 5174 の製造

【化 1 9 9】

実施例 5174 の製造



実施例 5174

実施例 5174 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 935.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS(-) m/z 933.2 (M-2H).

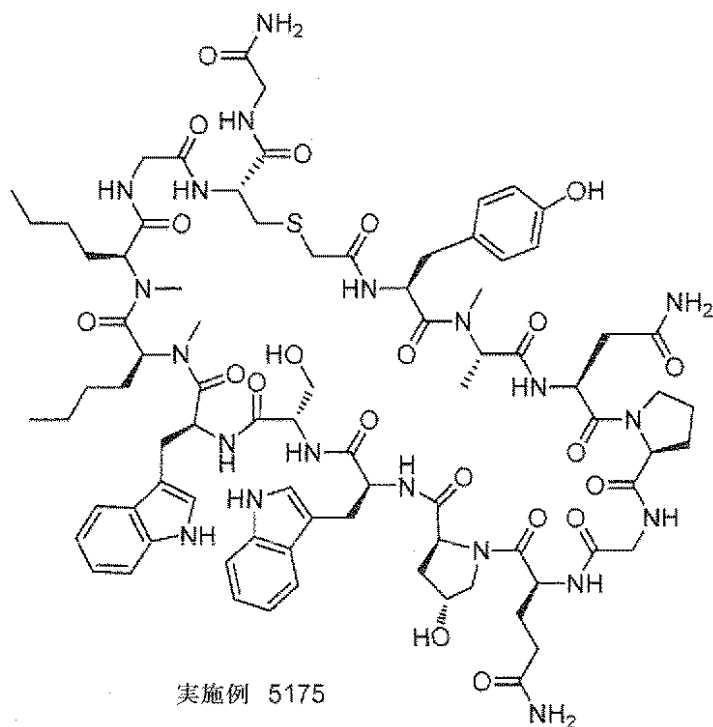
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：934.4511 実測値：934.4518.

【0545】

実施例 5175 の製造

【化 2 0 0】

実施例 5175 の製造



実施例 5175

実施例 5175 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.408 分；ESI-MS(+) m/z 873.65 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 873.7 (M+2H).

分析条件 C：保持時間 = 1.408 分；ESI-MS(+) m/z 873.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：873.4089 実測値：873.4089.

【0546】

実施例 5176 の製造

10

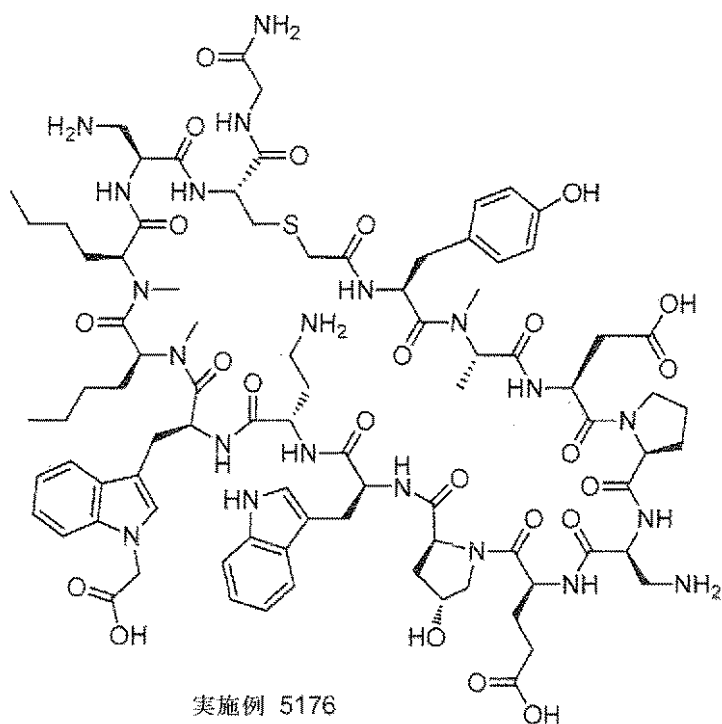
20

30

40

【化 2 0 1】

実施例 5176 の製造



実施例 5176

実施例 5176 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 / D M F (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、27.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 939.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.49 分；ESI-MS(+) m/z 939.7 (M+2H).

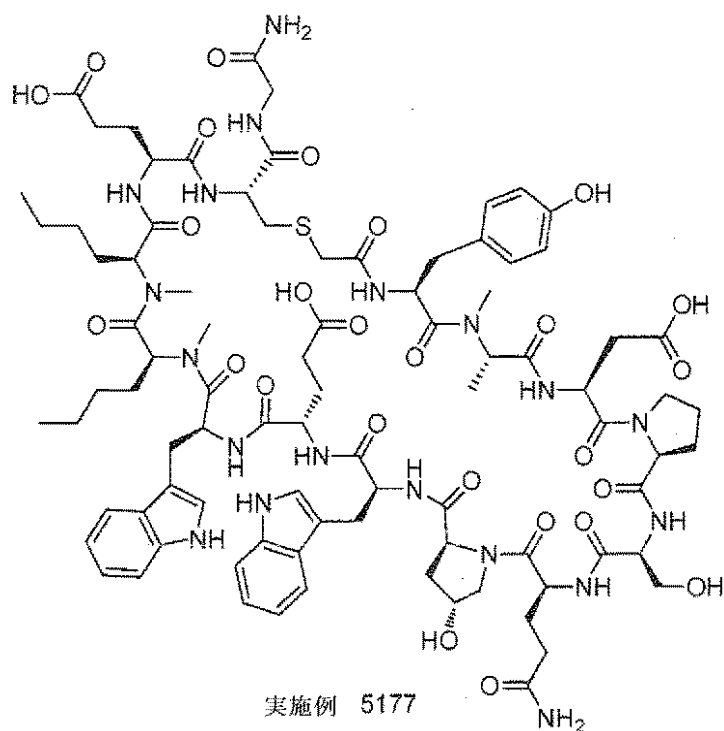
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：938.938 実測値：938.9345.

【0547】

実施例 5177 の製造

【化 2 0 2】

実施例 5177 の製造



10

20

実施例 5177 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、27.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.393 分；ESI-MS(+) m/z 946.20 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.41 分；ESI-MS(+) m/z 946.2 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.922 実測値：945.9222.

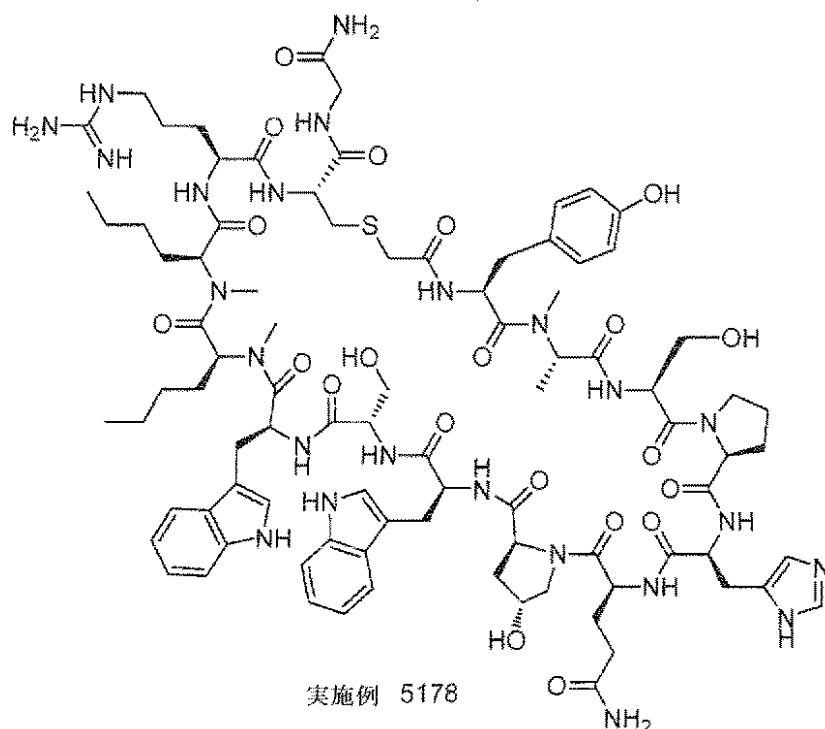
30

【0548】

実施例 5178 の製造

【化 2 0 3】

実施例 5178 の製造



実施例 5178

2

実施例 5178 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 949.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.59 分；ESI-MS(-) m/z 947.8 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：949.462 実測値：949.4626.

【0549】

実施例 5179 の製造

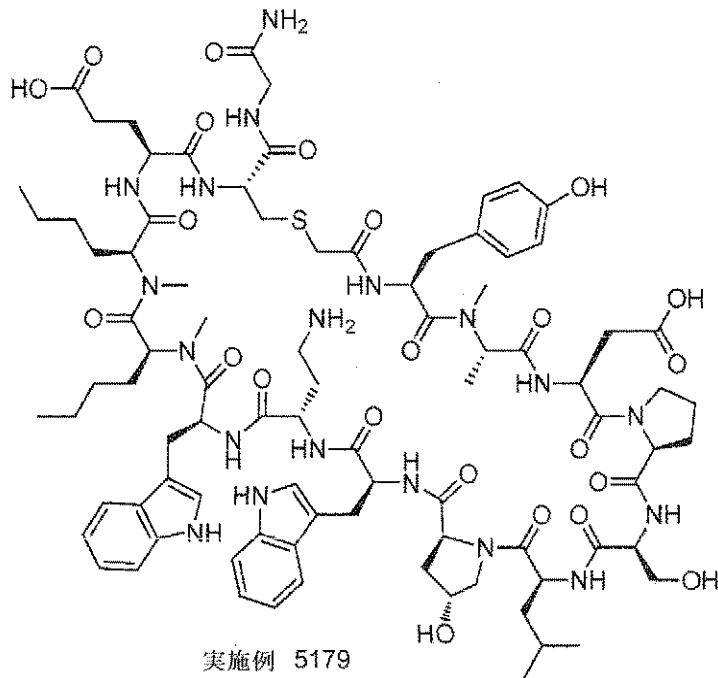
10

20

30

【化 2 0 4】

実施例 5179 の製造



実施例 5179 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 1847.5 (M+H)

分析条件 B：保持時間 = 2.54 分；ESI-MS(+) m/z 924.6 (M+2H).

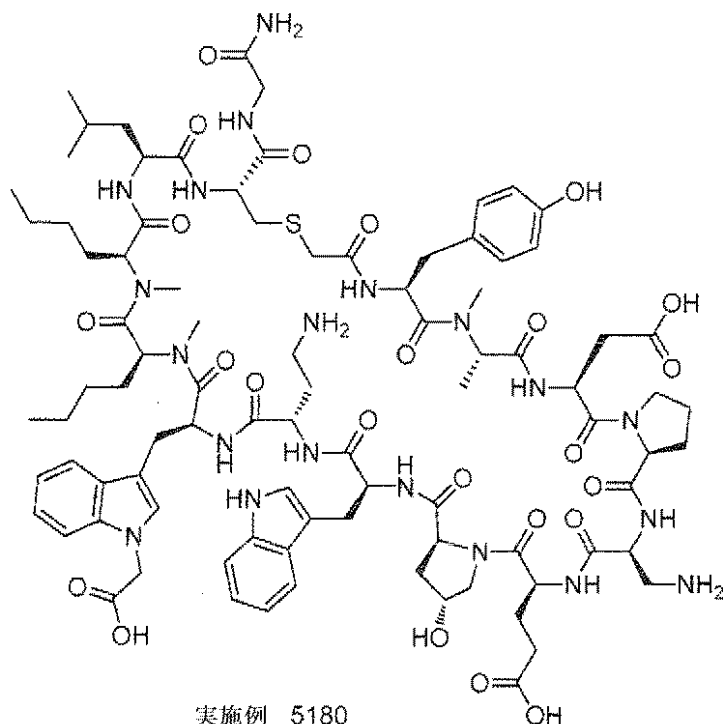
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.9453 実測値：923.944.

【0550】

実施例 5180 の製造

【化 2 0 5】

実施例 5180 の製造



実施例 5180

実施例 5180 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

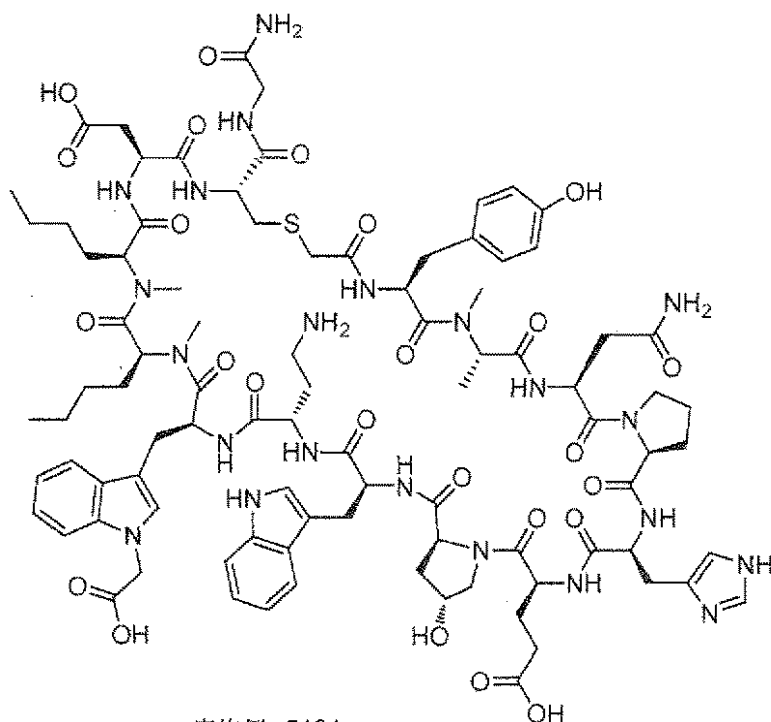
分析条件 A：保持時間 = 1.471 分；ESI-MS (-) m/z 950.95 (M-2H).
 分析条件 B：保持時間 = 3.060 分；ESI-MS (-) m/z 951.15 (M-2H).
 ESI-HRMS (+) m/z：計算値：952.456 実測値：952.4533.

【0551】

実施例 5181 の製造

【化 2 0 6】

実施例 5181 の製造



実施例 5181

実施例 5181 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 0～40 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.238 分；ESI-MS (+) m/z 978.95 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.659 分；ESI-MS (-) m/z 977.00 (M-2H).

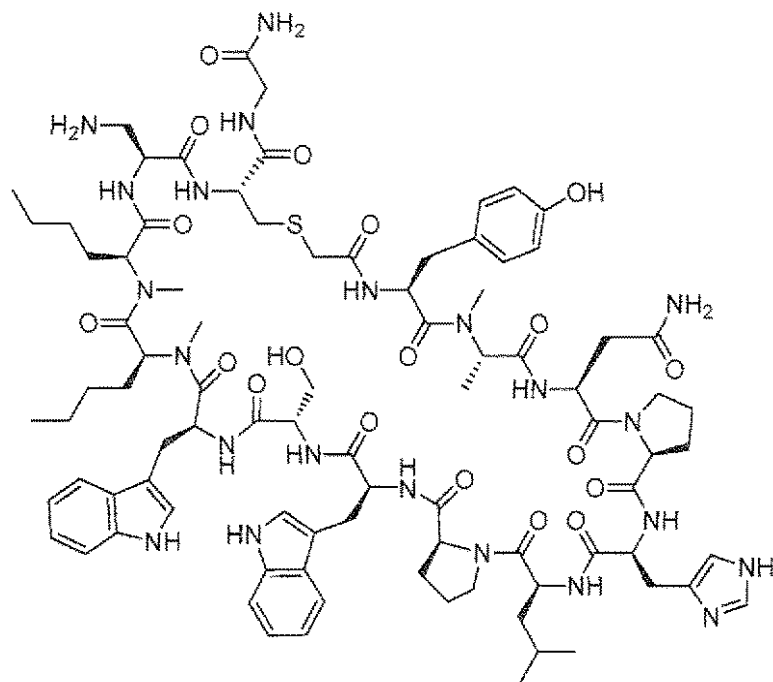
ESI-HRMS (+) m/z：計算値：978.4409 実測値：978.4382.

【0552】

実施例 5182 の製造

【化 2 0 7】

実施例 5182 の製造



実施例 5182

実施例 5182 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 / D M F (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、114.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 912.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.65 分；ESI-MS(+) m/z 912.9 (M+2H).

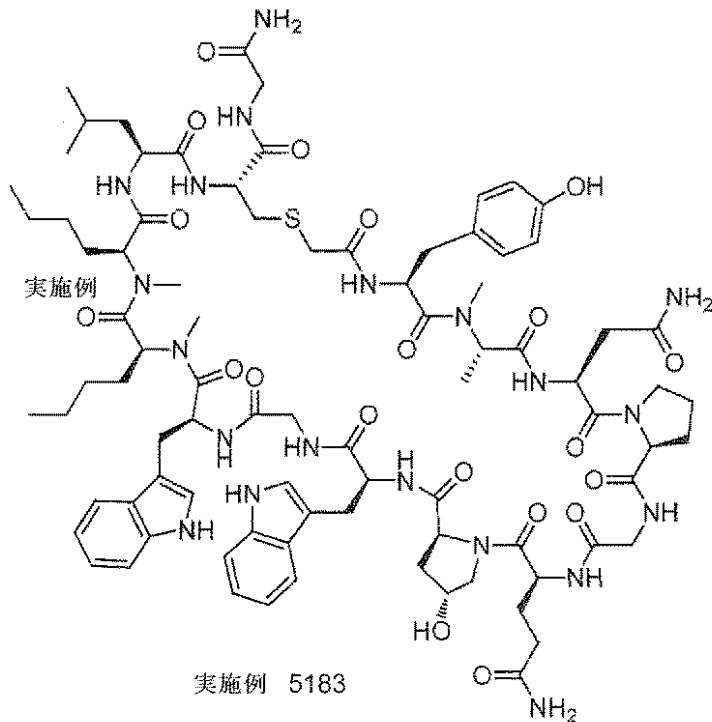
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：912.4561 実測値：912.4545.

【0553】

実施例 5183 の製造

【化 2 0 8】

実施例 5183 の製造



10

20

実施例 5183 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 1772.2 (M+H)

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(+) m/z 887.0 (M+2H).

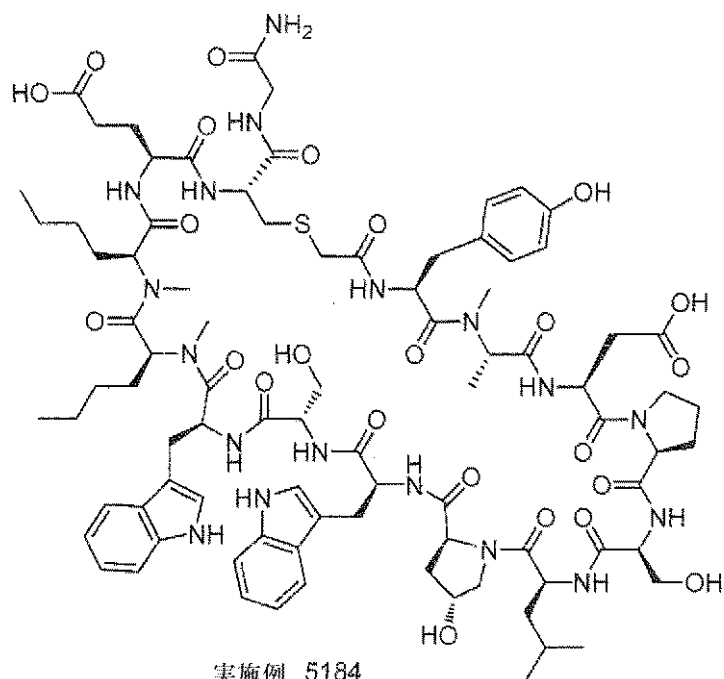
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：886.9388 実測値：886.9384.

【0554】

実施例 5184 の製造

【化 2 0 9】

実施例 5184 の製造



実施例 5184

実施例 5184 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(-) m/z 915.5 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.48 分；ESI-MS(+) m/z 918.0 (M+2H).

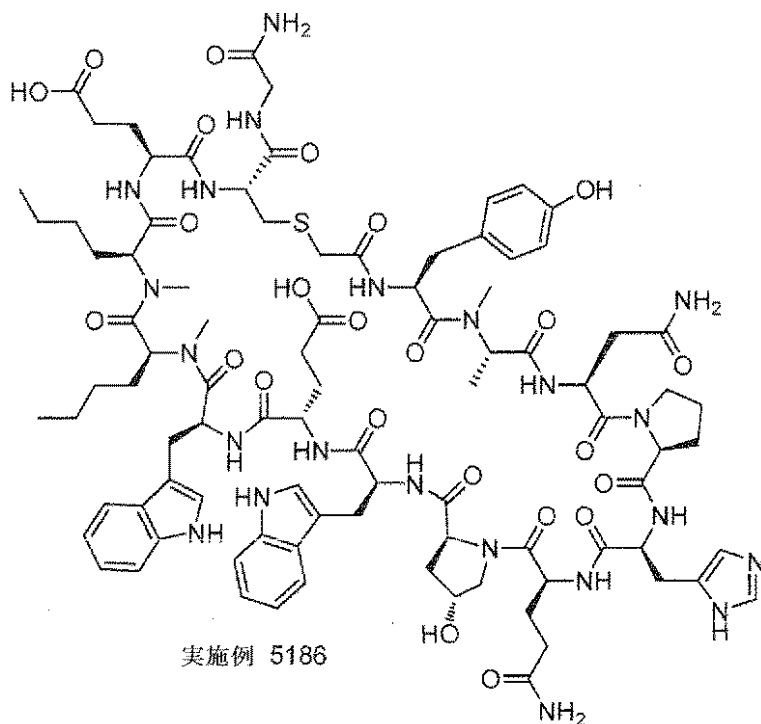
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：917.4295 実測値：917.4291.

【0555】

実施例 5186 の製造

【化 2 1 0】

実施例 5186 の製造



実施例 5186 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.21 分；ESI-MS(+) m/z 1940.3 (M+H)

分析条件 B：保持時間 = 2.33 分；ESI-MS(+) m/z 970.5 (M+2H).

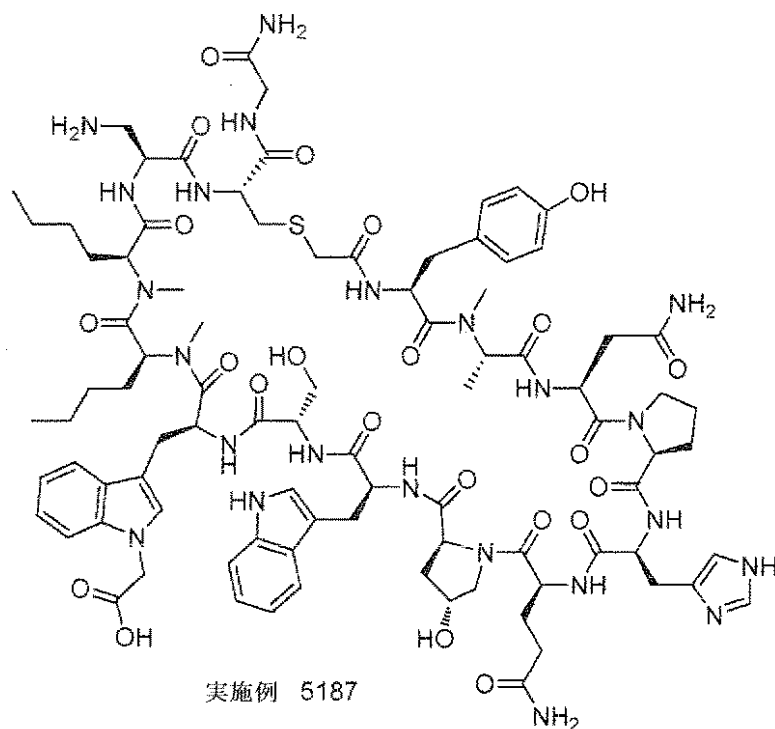
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：970.4434 実測値：970.4435.

【0556】

実施例 5187 の製造

【化 2 1 1】

実施例 5187 の製造



実施例 5187

実施例 5187 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 / D MF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10 ~ 50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

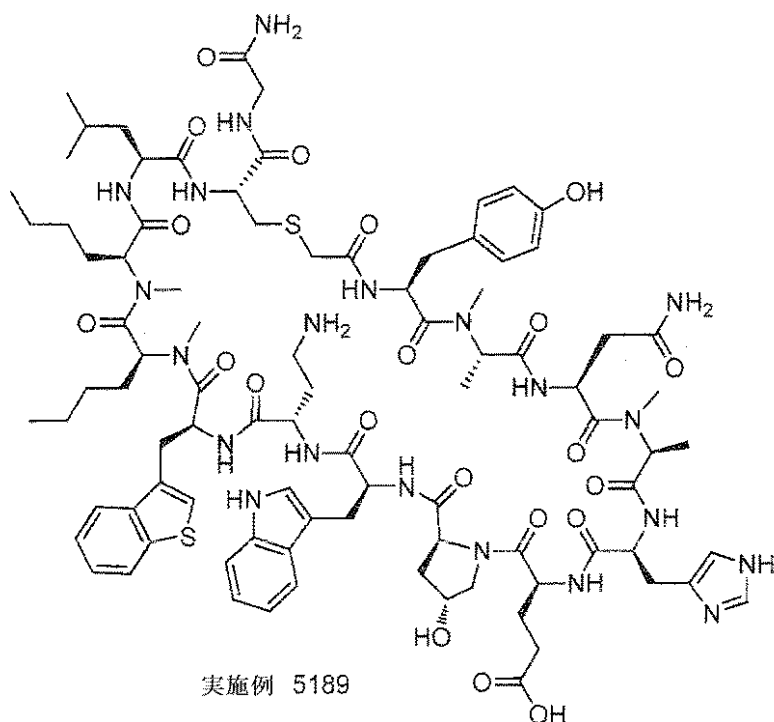
分析条件 A：保持時間 = 1.305 分；ESI-MS (-) m/z 955.20 (M - 2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.639 分；ESI-MS (+) m/z 957.85 (M + 2H).
 ESI-HRMS (+) m/z：計算値：956.9436 実測値：956.9401.

【0557】

実施例 5189 の製造

【化 2 1 2】

実施例 5189 の製造



実施例 5189

実施例 5189 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 951.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(-) m/z 949.5 (M-2H).

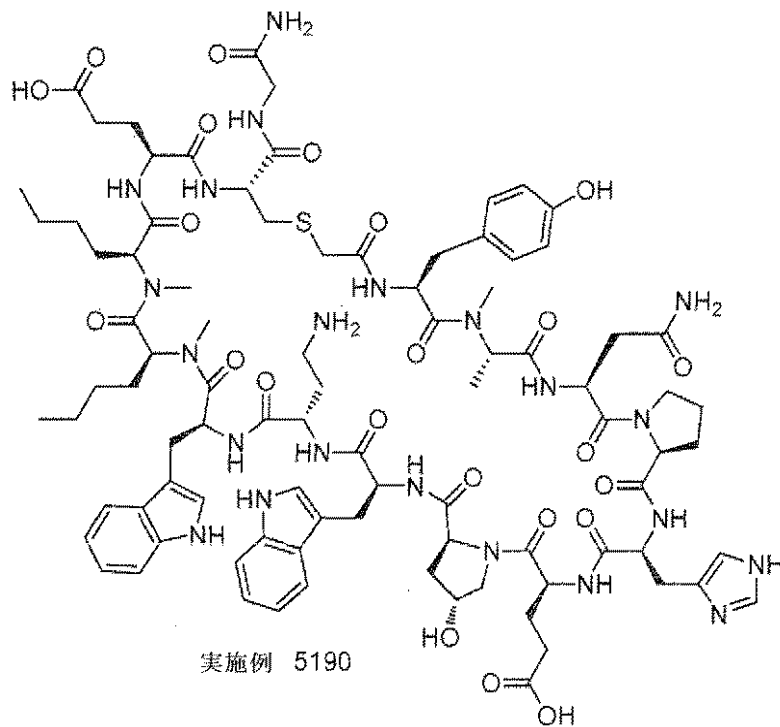
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：950.9473。実測値：950.9449.

【0558】

実施例 5190 の製造

【化 2 1 3】

実施例 5190 の製造



実施例 5190

実施例 5190 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

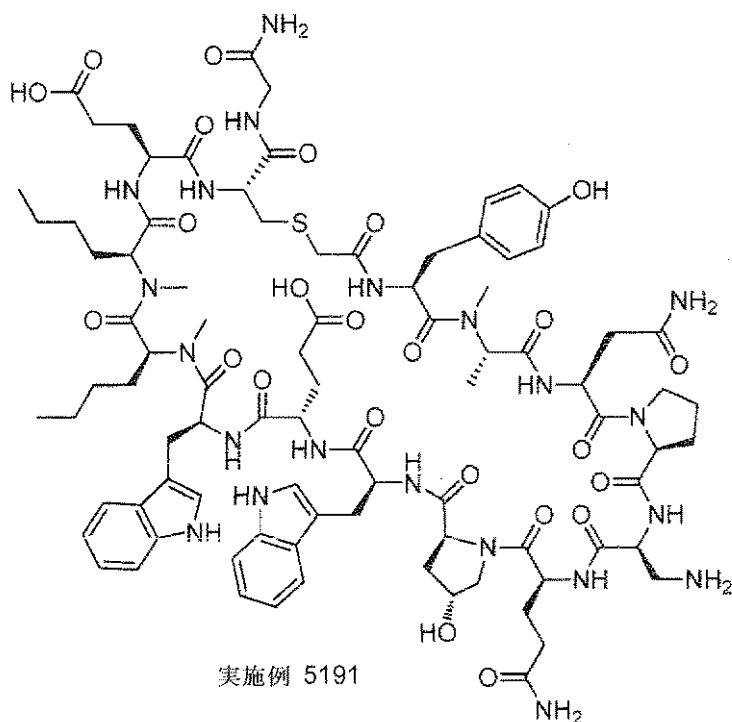
分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 957.0 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.52 分；ESI-MS(-) m/z 954.8 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：956.446 実測値：956.4415.

【0559】

実施例 5191 の製造

【化 2 1 4】

実施例 5191 の製造



実施例 5191

実施例 5191 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

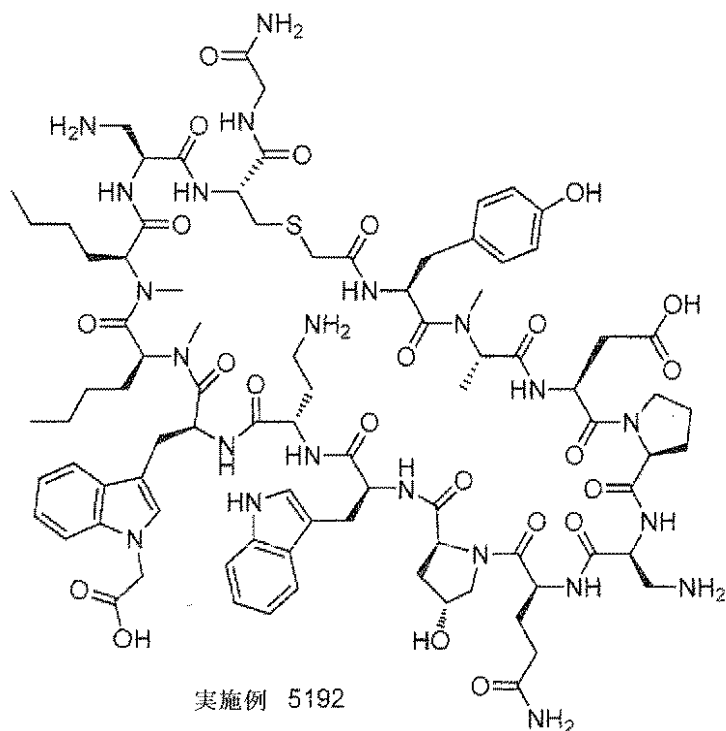
分析条件 A：保持時間 = 1.599 分；ESI-MS(+) m/z 944.40 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 1.917 分；ESI-MS(+) m/z 945.20 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：944.938 実測値：944.9383.

【0560】

実施例 5192 の製造

【化 2 1 5】

実施例 5192 の製造



10

20

実施例 5192 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95 : 5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35 ~ 75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

30

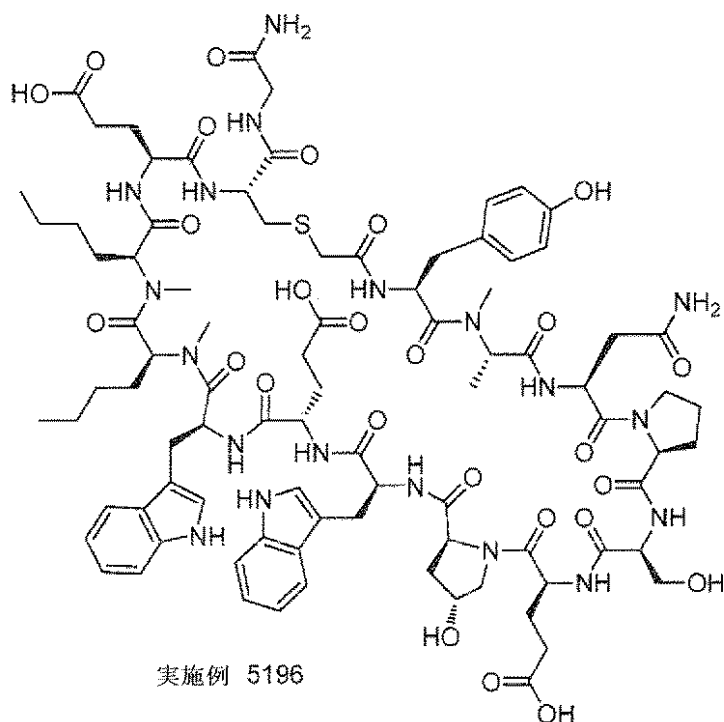
分析条件 A：保持時間 = 1.354 分；ESI-MS (+) m/z 938.25 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.876 分；ESI-MS (+) m/z 938.90 (M+2H).
 ESI-HRMS (+) m/z：計算値：938.446 実測値：938.4432.

【0561】

実施例 5196 の製造

【化 2 1 6】

実施例 5196 の製造



10

20

実施例 5196 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

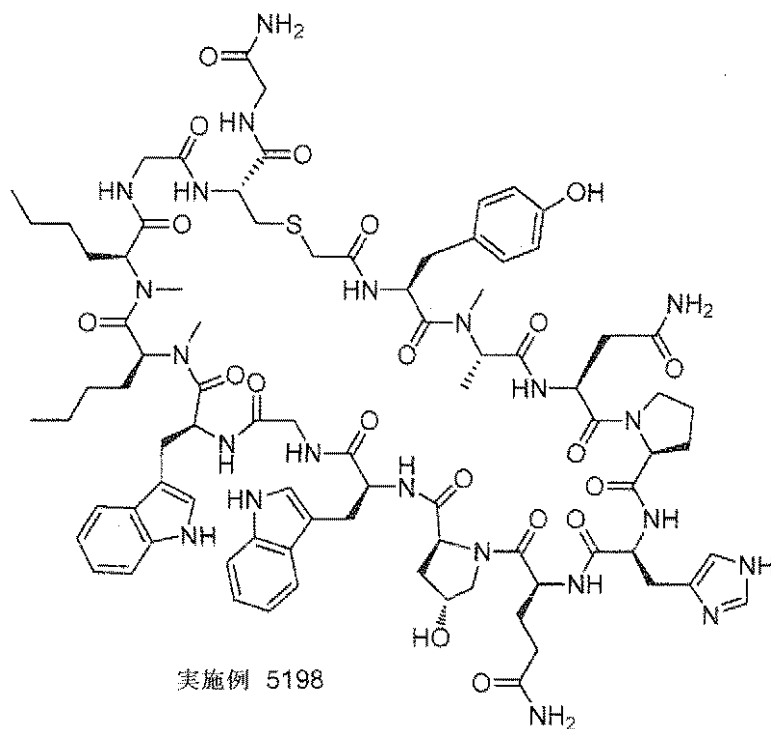
分析条件 A：保持時間 = 1.417 分；ESI-MS(+) m/z 947.15 ($M+2H$).
 分析条件 B：保持時間 = 2.469 分；ESI-MS(+) m/z 946.25 ($M+2H$).
 ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：945.922 実測値：945.9222.

【0562】

実施例 5198 の製造

【化 2 1 7】

実施例 5198 の製造



実施例 5198

実施例 5198 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 898.7 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.56 分；ESI-MS(+) m/z 899.0 ($M+2H$).

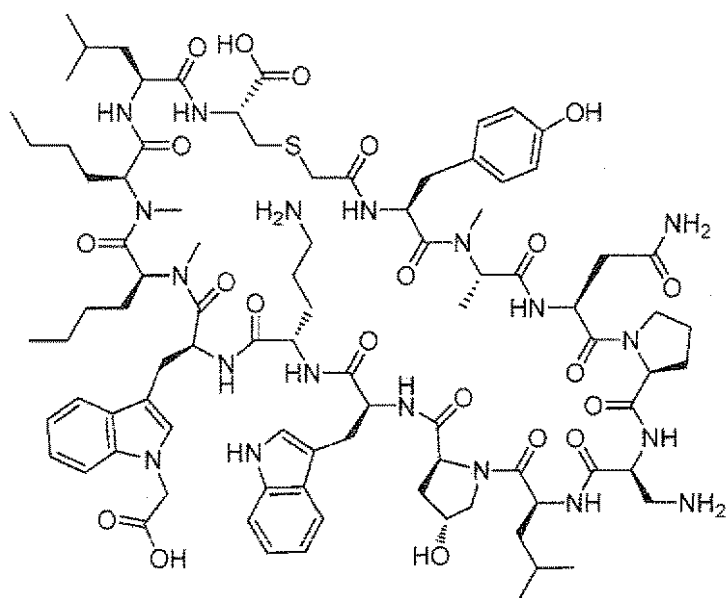
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：898.4223 実測値：898.4223.

【0563】

実施例 5199 の製造

【化 2 1 8】

実施例 5199 の製造



実施例 5199

実施例 5199 を、“一般合成法 B”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.484 分；ESI-MS(-) m/z 921.40 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.064 分；ESI-MS(+) m/z 923.45 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：922.9738 実測値：922.9705.

【0564】

実施例 5200 の製造

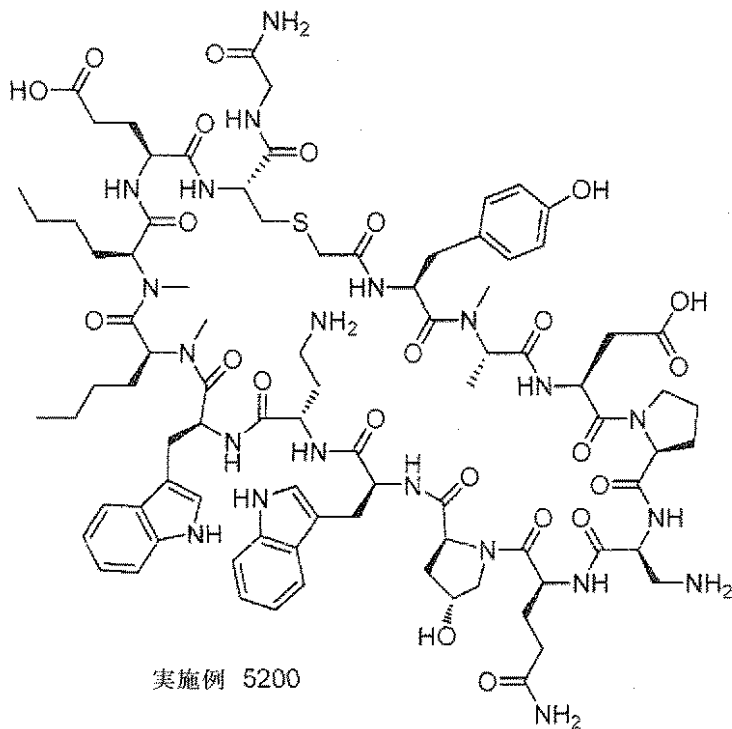
10

20

30

【化 2 1 9】

実施例 5200 の製造



実施例 5200

実施例 5200 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 931.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.62 分；ESI-MS(+) m/z 931.3 (M+2H).

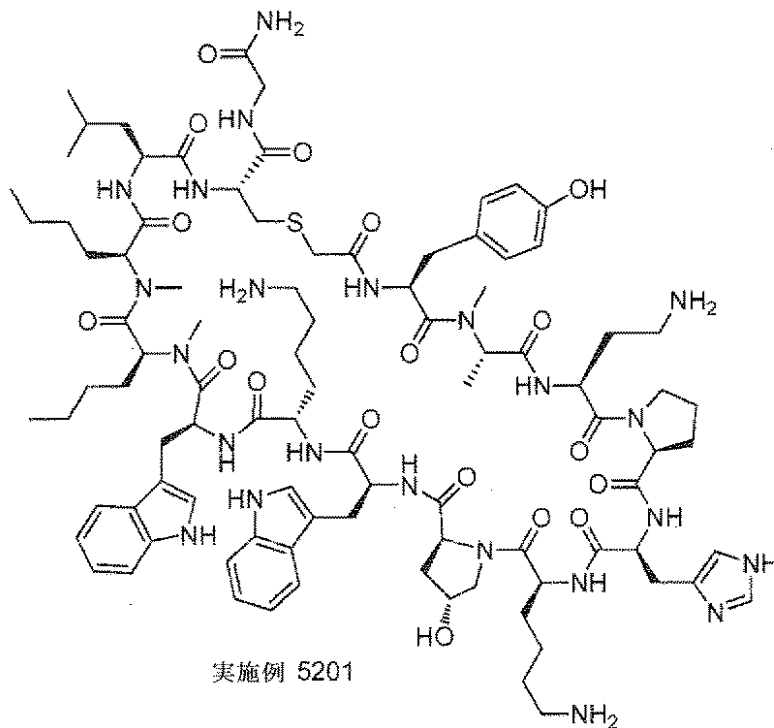
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：930.9405 実測値：930.9383.

【0565】

実施例 5201 の製造

【化 2 2 0】

実施例 5201 の製造



実施例 5201

実施例 5201 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS(+) m/z 956.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.51 分；ESI-MS(+) m/z 955.8 (M+2H).

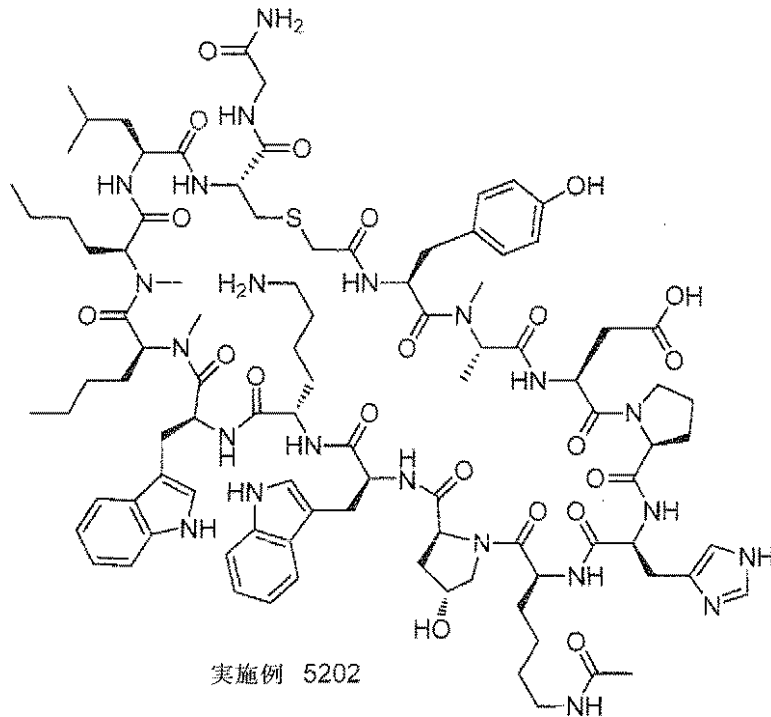
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：955.0189 実測値：955.015.

【0566】

実施例 5202 の製造

【化 2 2 1】

実施例 5202 の製造



実施例 5202

実施例 5202 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 984.3 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS(+) m/z 984.2 ($M+2H$) .

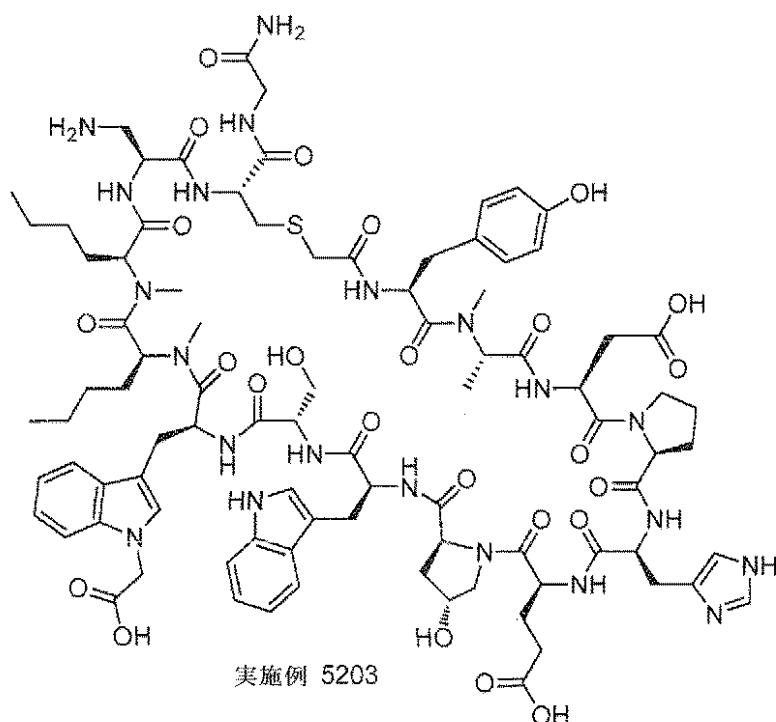
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：983.5058 実測値：983.5018 .

【0567】

実施例 5203 の製造

【化 2 2 2】

実施例 5203 の製造



10

20

実施例 5203 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30 ~ 70 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95 % であった。

30

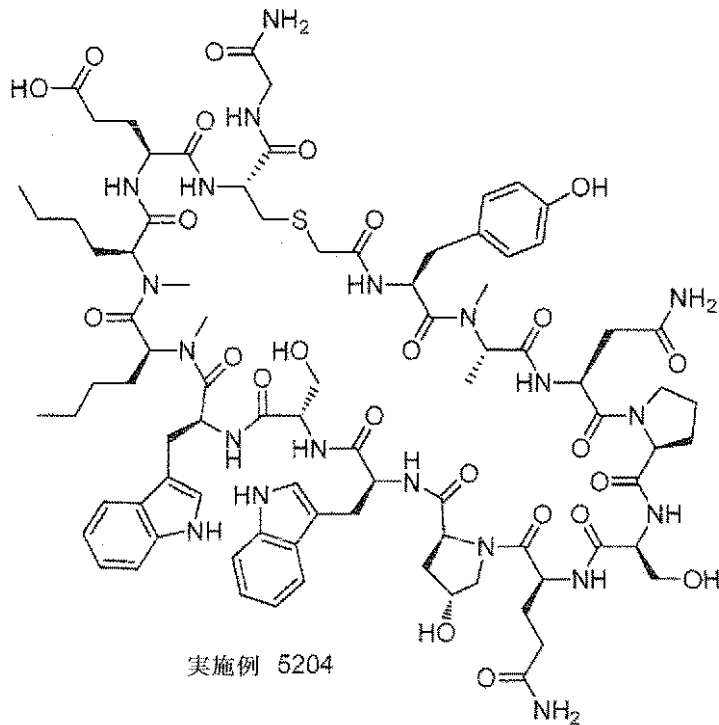
分析条件 A：保持時間 = 1.225 分；ESI-MS (-) m/z 956.15 (M-2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.460 分；ESI-MS (-) m/z 955.15 (M-2H).
 ESI-HRMS (+) m/z：計算値：957.9276 実測値：957.9241.

【0568】

実施例 5204 の製造

【化 2 2 3】

実施例 5204 の製造



10

20

1

実施例 5204 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 1848.3 (M+H)

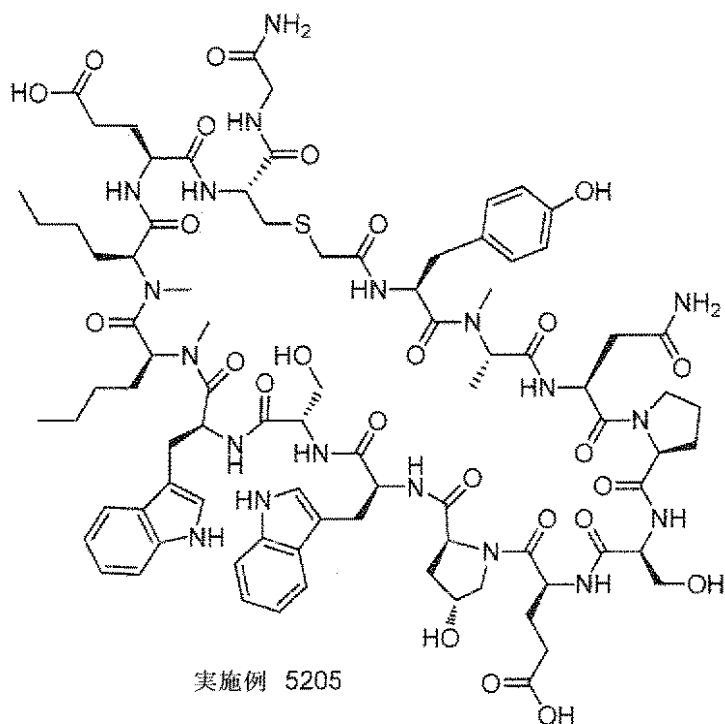
分析条件 B：保持時間 = 2.51 分；ESI-MS(-) m/z 922.7 (M-2H).

【0569】

実施例 5205 の製造

【化 2 2 4】

実施例 5205 の製造



10

20

実施例 5205 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：5 分かけて 5～50% B、次いで 100% B で 30 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(-) m/z 923.9 ($M-2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.45 分；ESI-MS(+) m/z 925.1 ($M+2H$).

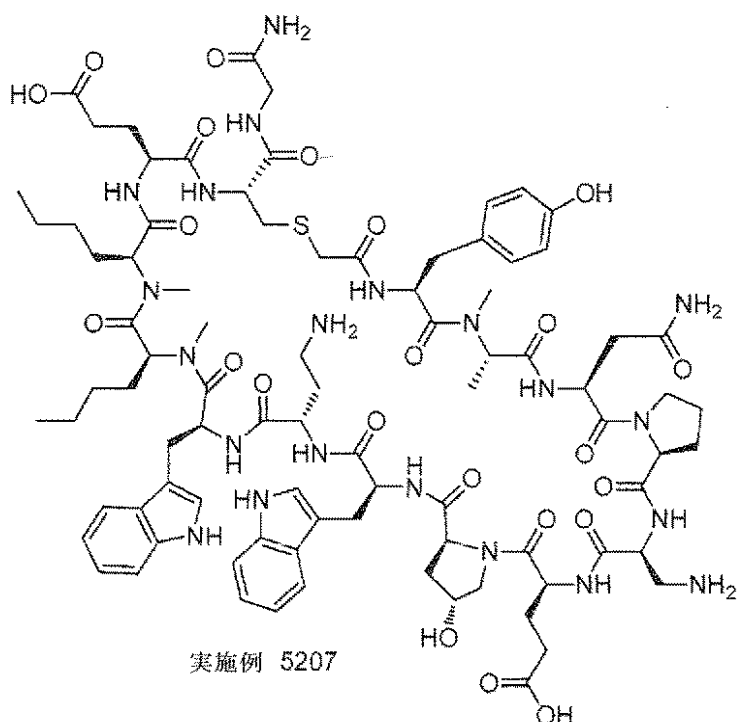
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：924.9167 実測値：924.9173.

【0570】

実施例 5207 の製造

【化 2 2 5】

実施例 5207 の製造



10

20

実施例 5207 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 931.6 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS(+) m/z 931.5 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：930.9405 実測値：930.9359.

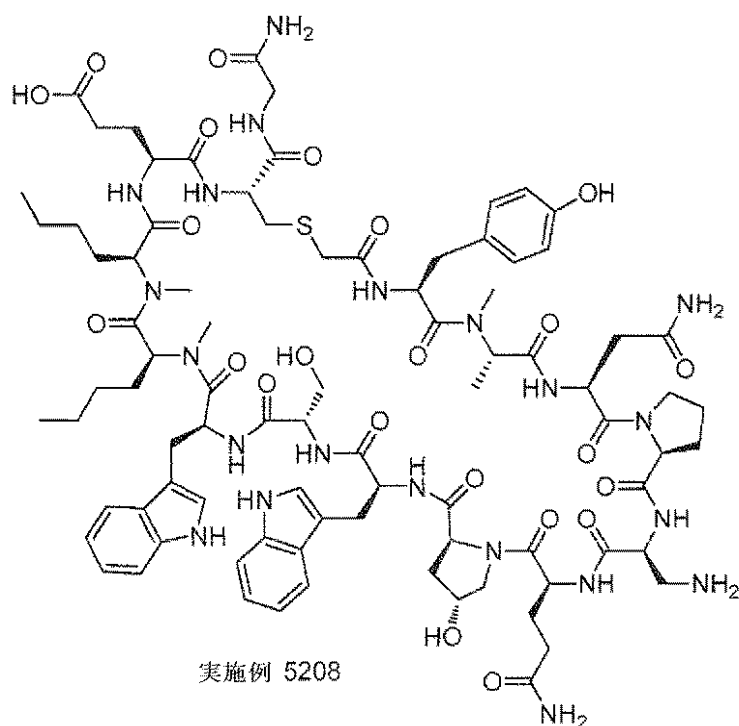
【0571】

30

実施例 5208 の製造

【化 2 2 6】

実施例 5208 の製造



10

20

実施例 5208 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 925.0 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.51 分；ESI-MS(+) m/z 924.7 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.9327 実測値：923.9336.

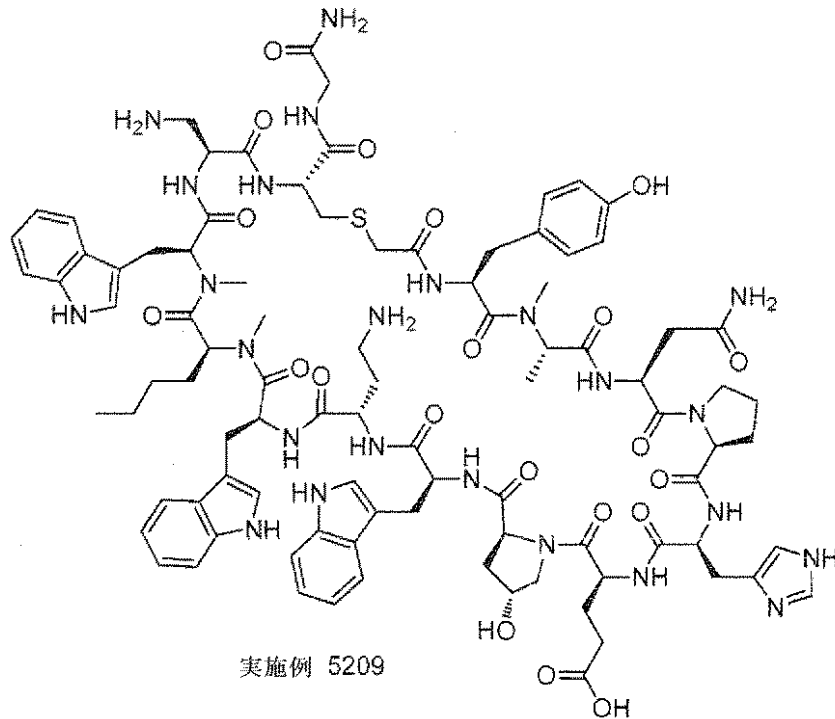
【0572】

30

実施例 5209 の製造

【化 2 2 7】

実施例 5209 の製造



実施例 5209

実施例 5209 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、35.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.297 分；ESI-MS(+) m/z 971.45 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.45 分；ESI-MS(+) m/z 971.8 (M+2H).

分析条件 C：保持時間 = 1.297 分；ESI-MS(+) m/z 971.45 (M+2H).

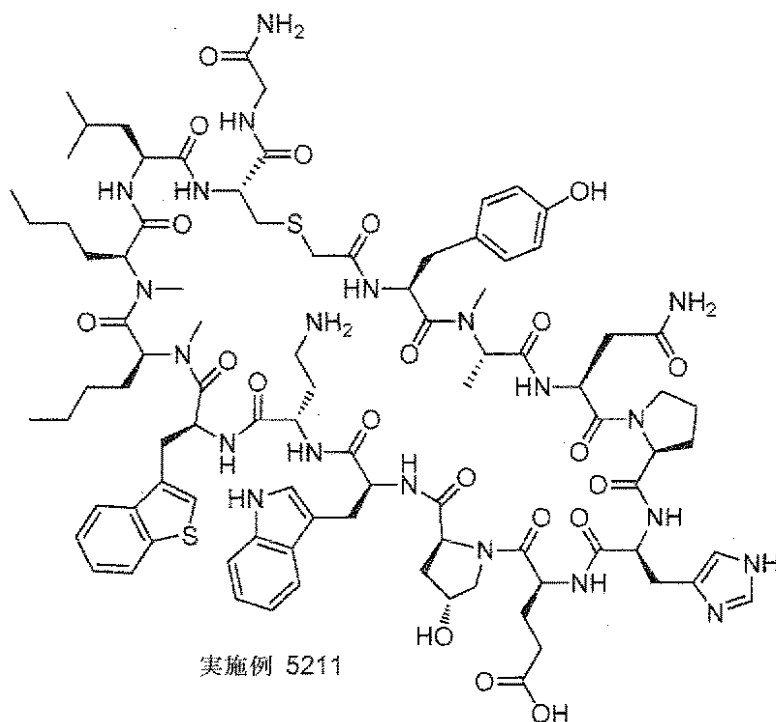
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：971.4463 実測値：971.4443.

【0573】

実施例 5211 の製造

【化 2 2 8】

実施例 5211 の製造



実施例 5211

実施例 5211 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.74 分；ESI-MS(+) m/z 957.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 957.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：956.9473 実測値：956.9451.

【0574】

実施例 5213 の製造

10

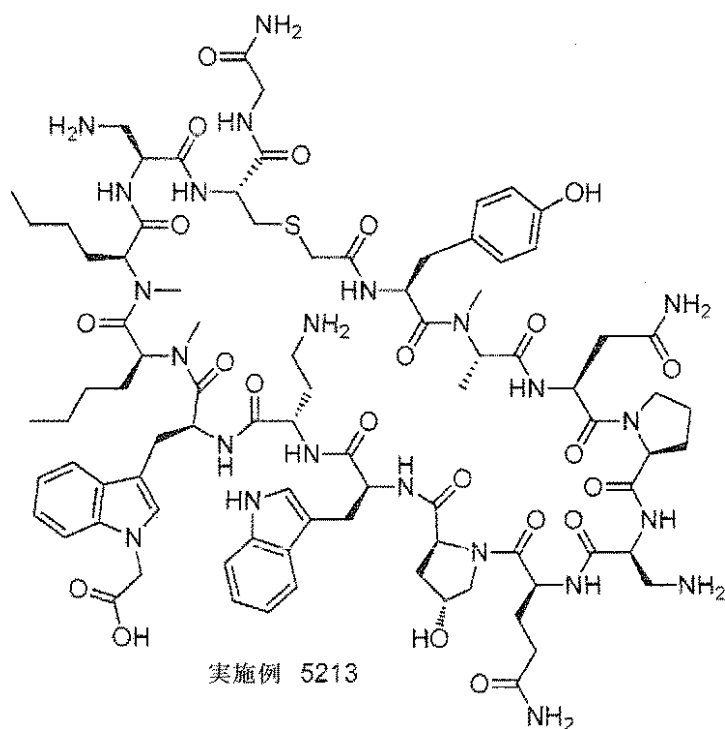
20

30

40

【化 2 2 9】

実施例 5213 の製造



10

20

実施例 5213 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 938.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.46 分；ESI-MS(+) m/z 938.6 (M+2H).

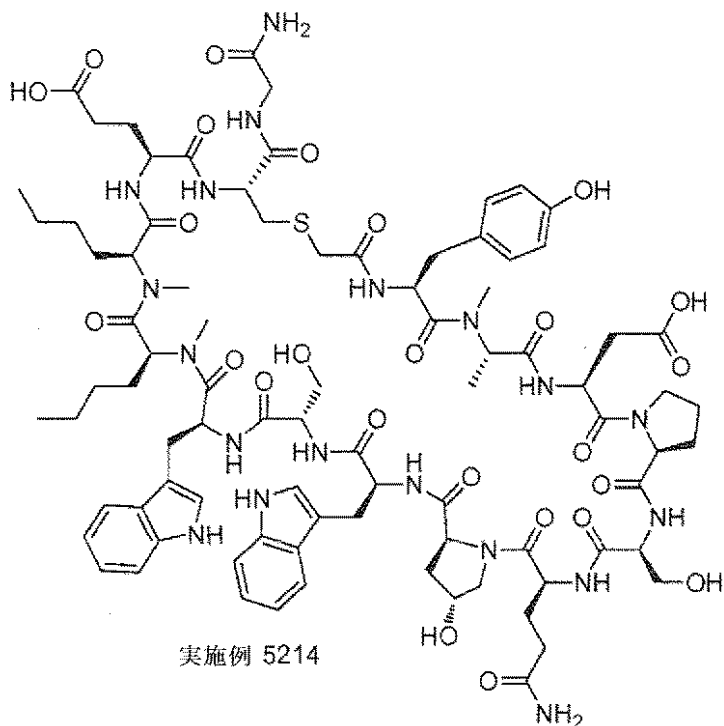
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：937.954 実測値：937.9511.

【0575】

実施例 5214 の製造

【化 2 3 0】

実施例 5214 の製造



実施例 5214

実施例 5214 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 925.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.49 分；ESI-MS(+) m/z 925.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.9167 実測値：924.9166.

【0576】

実施例 5215 の製造

10

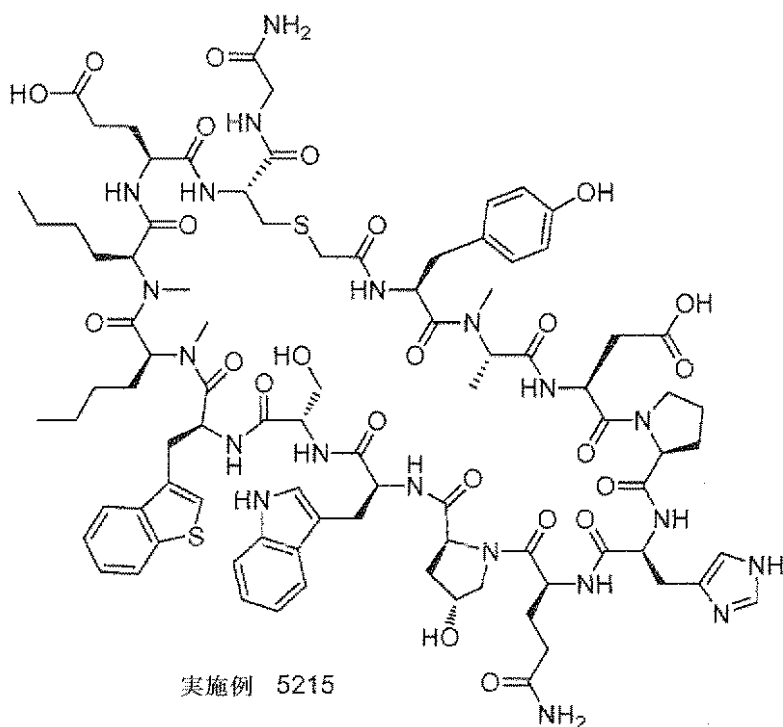
20

30

40

【化 2 3 1】

実施例 5215 の製造



実施例 5215

実施例 5215 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 958.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.62 分；ESI-MS(+) m/z 959.2 (M+2H).

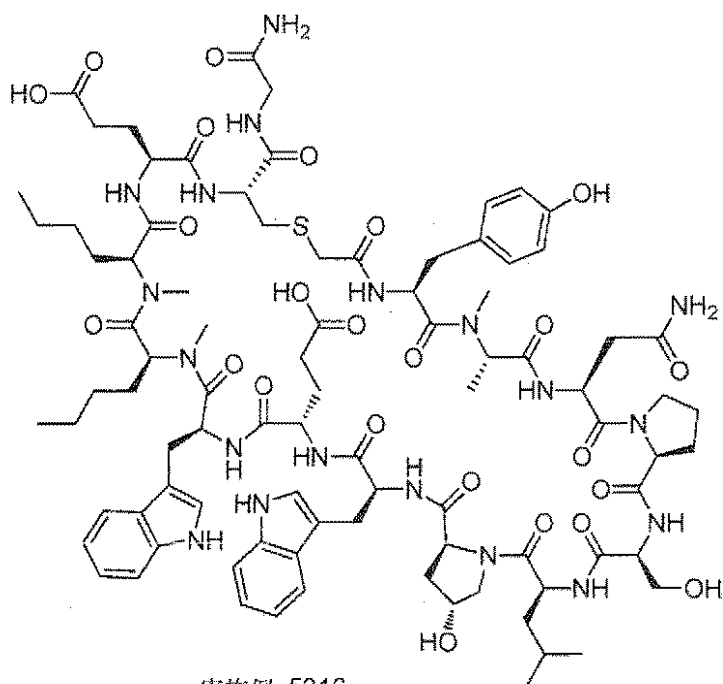
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：958.4107 実測値：958.4078.

【0577】

実施例 5216 の製造

【化 2 3 2】

実施例 5216 の製造



実施例 5216

実施例 5216 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.38 分；ESI-MS(+) m/z 938.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.49 分；ESI-MS(+) m/z 938.6 (M+2H).

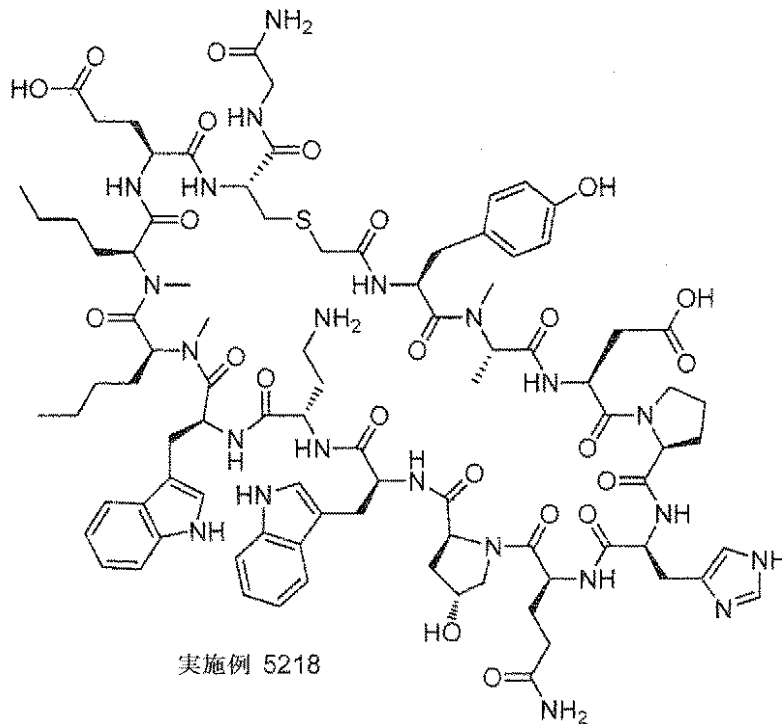
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：937.9427 実測値：937.9436.

【0578】

実施例 5218 の製造

【化 2 3 3】

実施例 5218 の製造



10

20

実施例 5218 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.38 分；ESI-MS(+) m/z 357.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.52 分；ESI-MS(+) m/z 956.8 (M+2H).

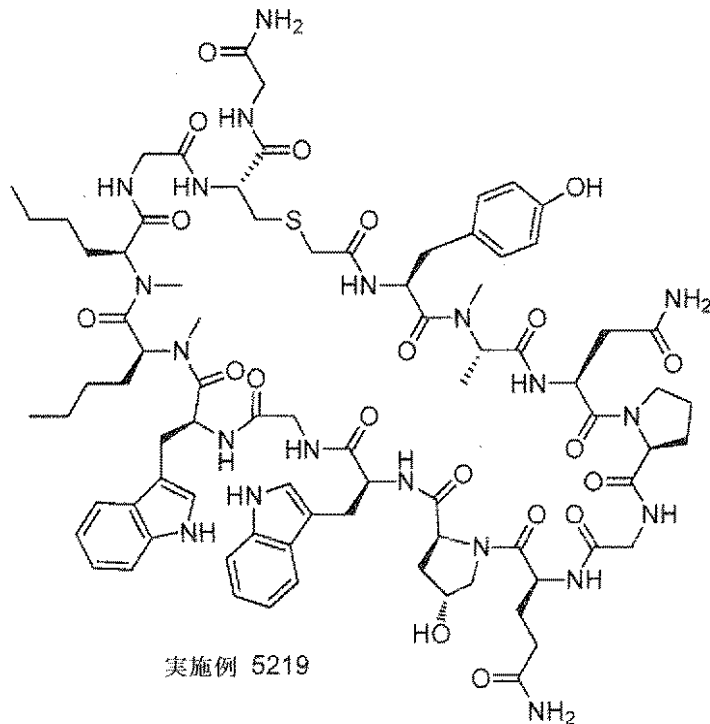
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：956.446 実測値：956.4413.

【0579】

実施例 5219 の製造

【化 2 3 4】

実施例 5219 の製造



実施例 5219 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 858.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.55 分；ESI-MS(+) m/z 858.7 (M+2H).

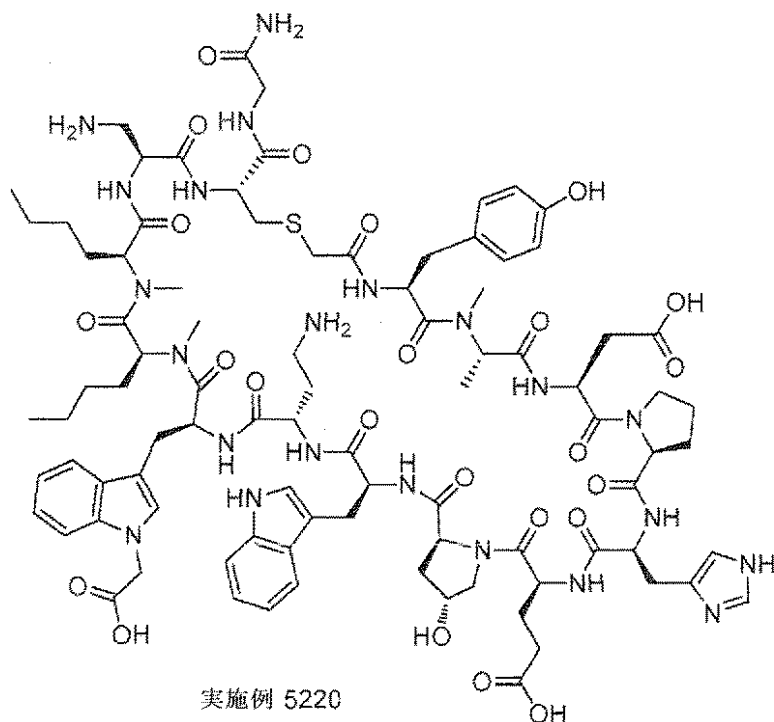
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：858.4036 実測値：858.4032.

【0580】

実施例 5220 の製造

【化 2 3 5】

実施例 5220 の製造



実施例 5220 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、40.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.342 分；ESI-MS(-) m/z 962.60 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.856 分；ESI-MS(+) m/z 965.00 (M+2H).

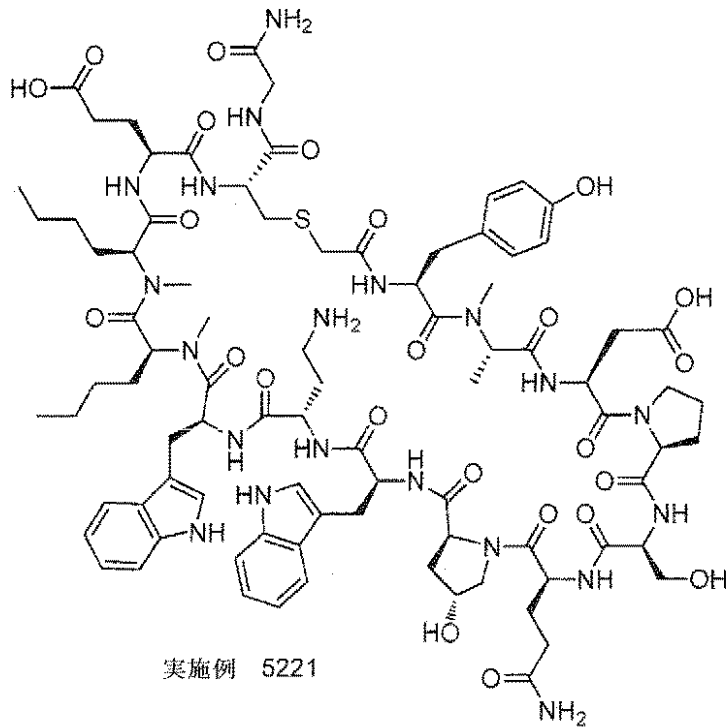
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：964.4434 実測値：964.4399.

【0581】

実施例 5221 の製造

【化 2 3 6】

実施例 5221 の製造



実施例 5221 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

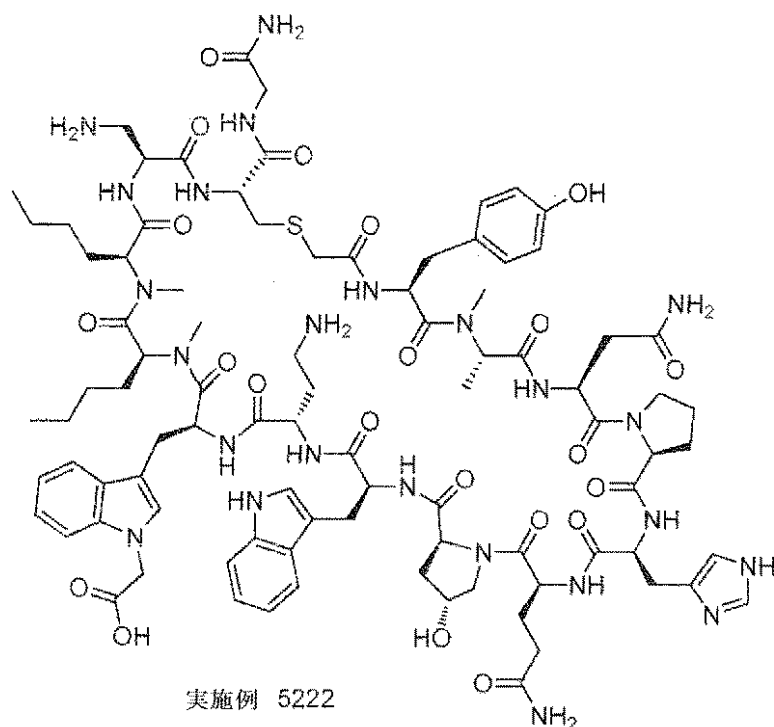
分析条件 A：保持時間 = 1.40 分；ESI-MS(+) m/z 932.1 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.55 分；ESI-MS(+) m/z 932.1 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.4325 実測値：931.429.

【0582】

実施例 5222 の製造

【化 2 3 7】

実施例 5222 の製造



実施例 5222

実施例 5222 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5 ~ 45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 964.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.48 分；ESI-MS(+) m/z 963.6 (M+2H).

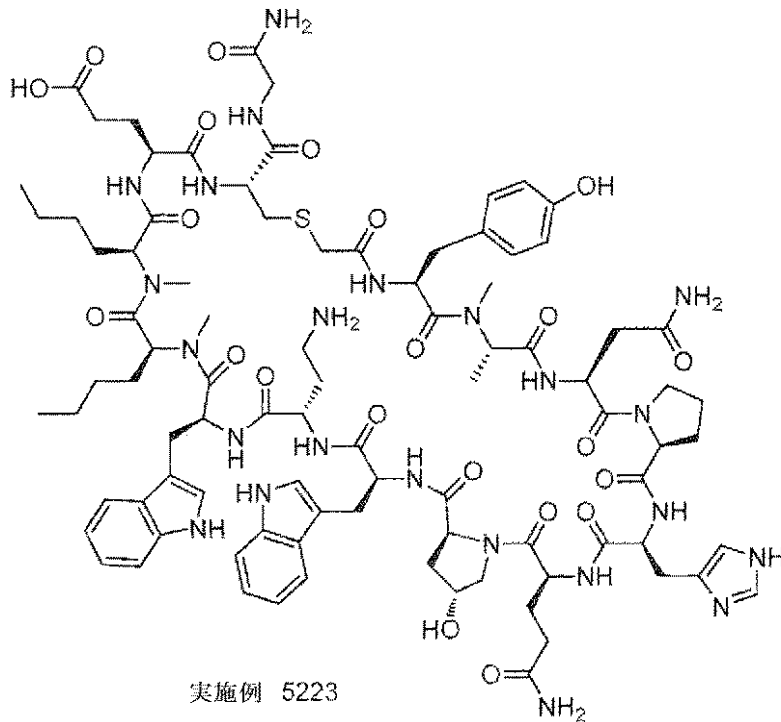
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：963.4594 実測値：963.4567.

【0583】

実施例 5223 の製造

【化 2 3 8】

実施例 5223 の製造



実施例 5223

実施例 5223 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

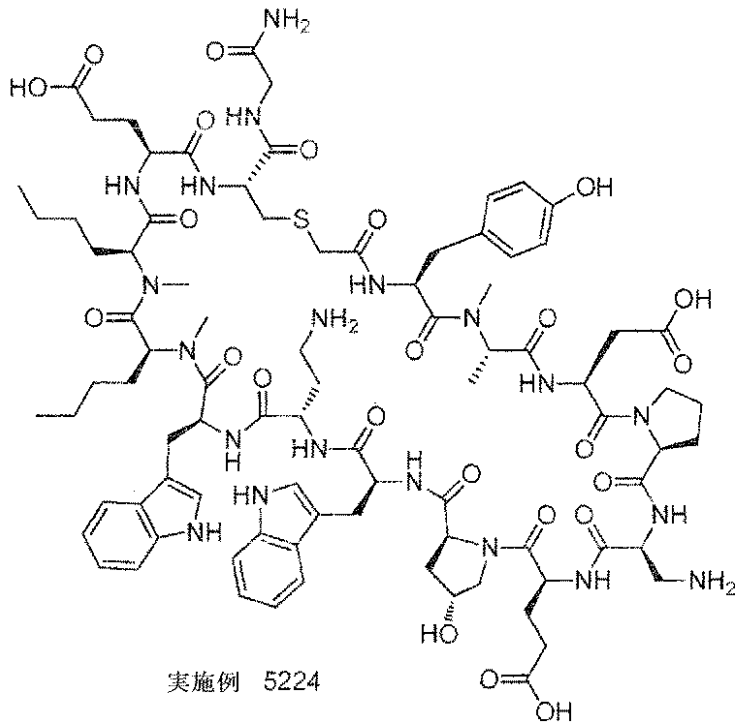
分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 956.1 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.59 分；ESI-MS(+) m/z 956.6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：955.954 実測値：955.9503.

【0584】

実施例 5224 の製造

【化 2 3 9】

実施例 5224 の製造



実施例 5224

実施例 5224 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

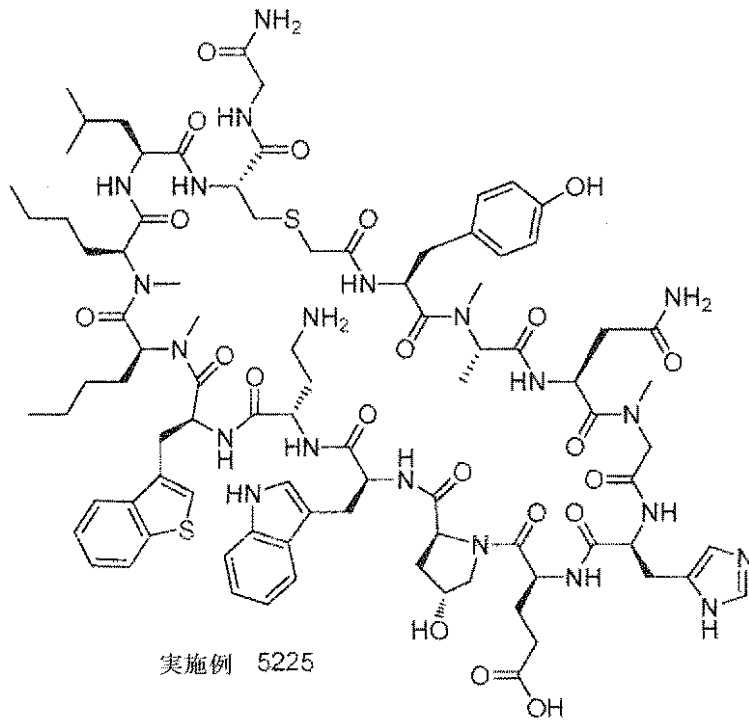
分析条件 A：保持時間 = 1.37 分；ESI-MS(+) m/z 932.1 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.53 分；ESI-MS(+) m/z 931.8 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.4325 実測値：931.4303.

【0585】

実施例 5225 の製造

【化 2 4 0】

実施例 5225 の製造



実施例 5225

実施例 5225 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.6 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(+) m/z 944.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 944.3 (M+2H).

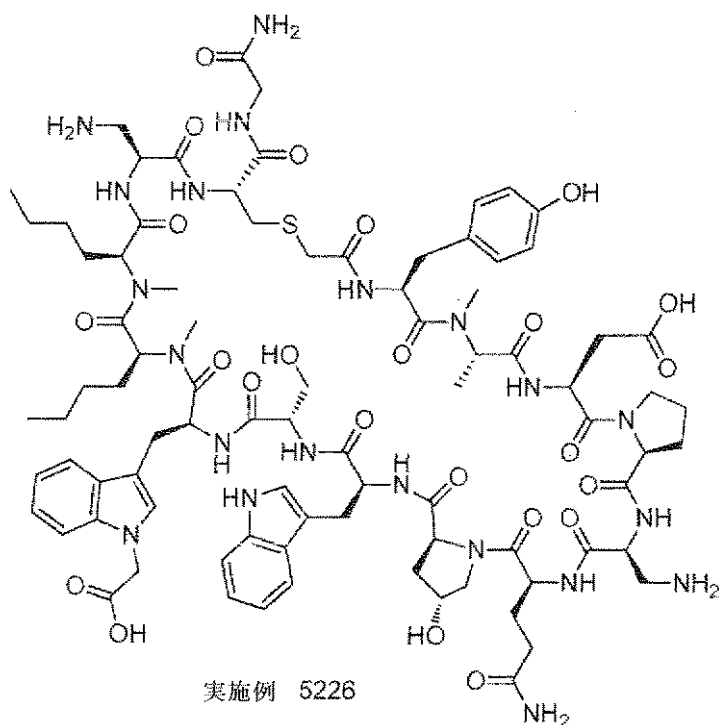
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.9395 実測値：943.9396.

【0586】

実施例 5226 の製造

【化 2 4 1】

実施例 5226 の製造



実施例 5226 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5 ~ 45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.375 分；ESI-MS(-) m/z 930.30 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.988 分；ESI-MS(+) m/z 932.35 (M+2H).

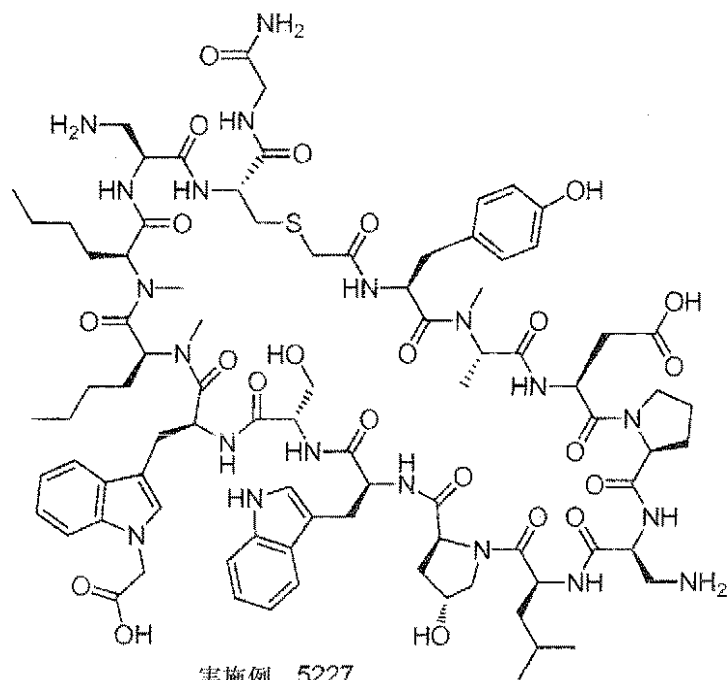
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.9302 実測値：931.9273.

【0587】

実施例 5227 の製造

【化 2 4 2】

実施例 5227 の製造



実施例 5227

実施例 5227 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

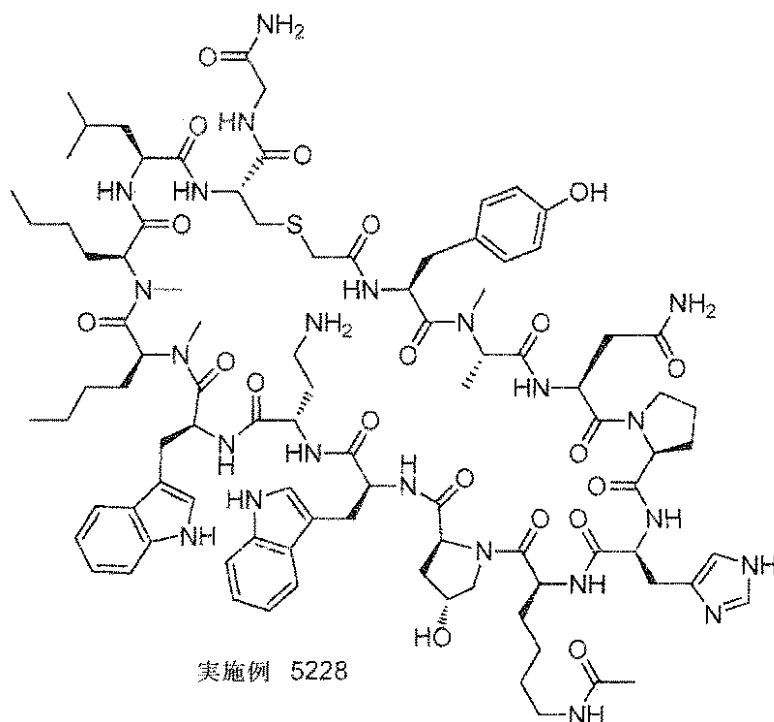
分析条件 A：保持時間 = 1.429 分；ESI-MS (-) m/z 922.45 (M - 2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.914 分；ESI-MS (+) m/z 924.45 (M + 2H).
 ESI-HRMS (+) m/z：計算値：924.4429 実測値：924.4396.

【0588】

実施例 5228 の製造

【化 2 4 3】

実施例 5228 の製造



実施例 5228

実施例 5228 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 969.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(-) m/z 267.1 (M-2H).

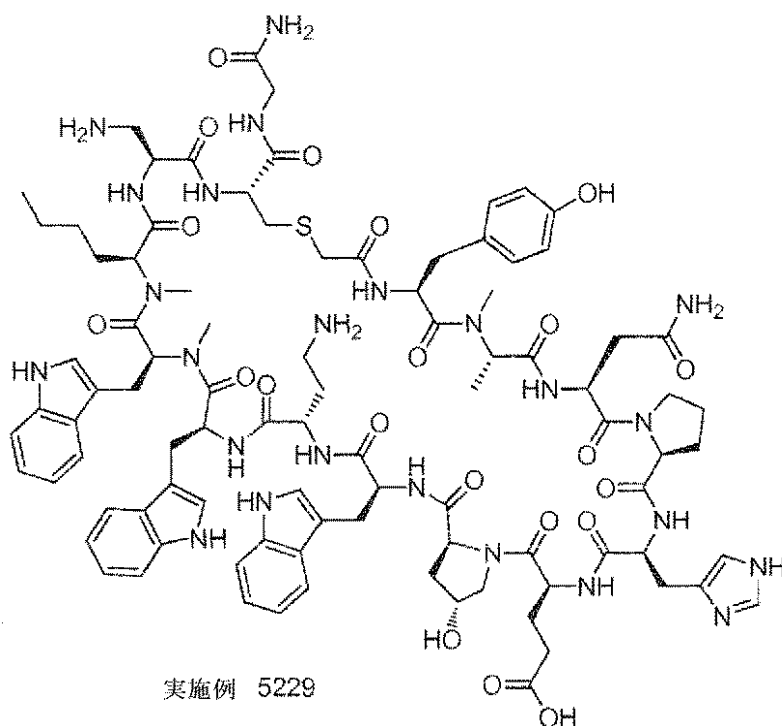
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：968.9982 実測値：968.9941.

【0589】

実施例 5229 の製造

【化 2 4 4】

実施例 5229 の製造



実施例 5229

実施例 5229 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z 971.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.53 分；ESI-MS(+) m/z 972.1 (M+2H).

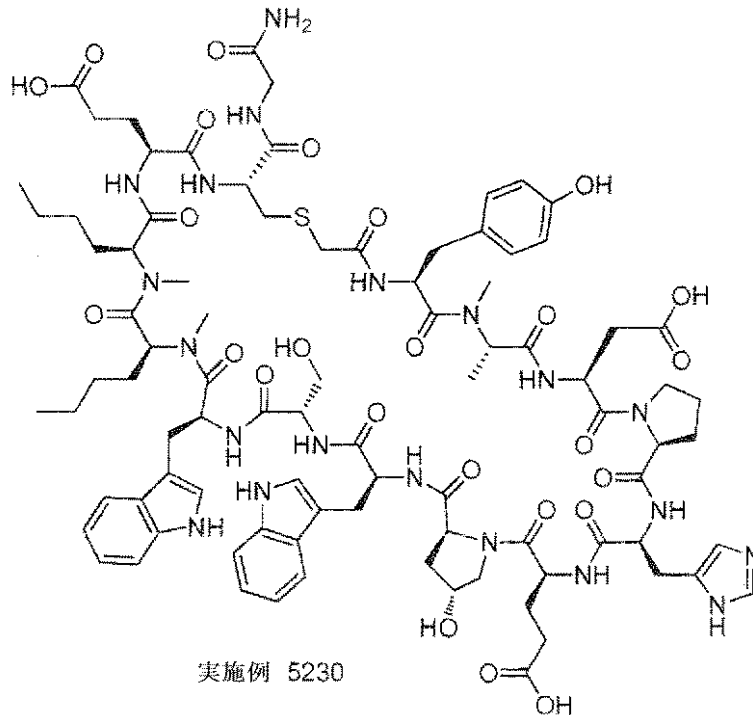
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：971.4463 実測値：971.4448.

【0590】

実施例 5230 の製造

【化 2 4 5】

実施例 5230 の製造



実施例 5230

実施例 5230 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

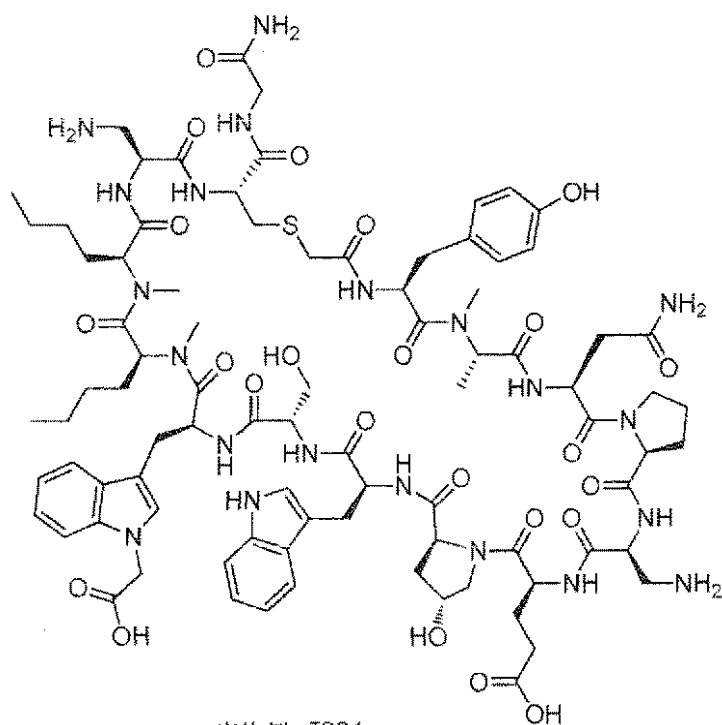
分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 950.8 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.40 分；ESI-MS(+) m/z 951.1 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：950.4222 実測値：950.4232.

【0591】

実施例 5231 の製造

【化 2 4 6】

実施例 5231 の製造



実施例 5231

r

実施例 5231 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 932.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.44 分；ESI-MS(+) m/z 932.4 (M+2H).

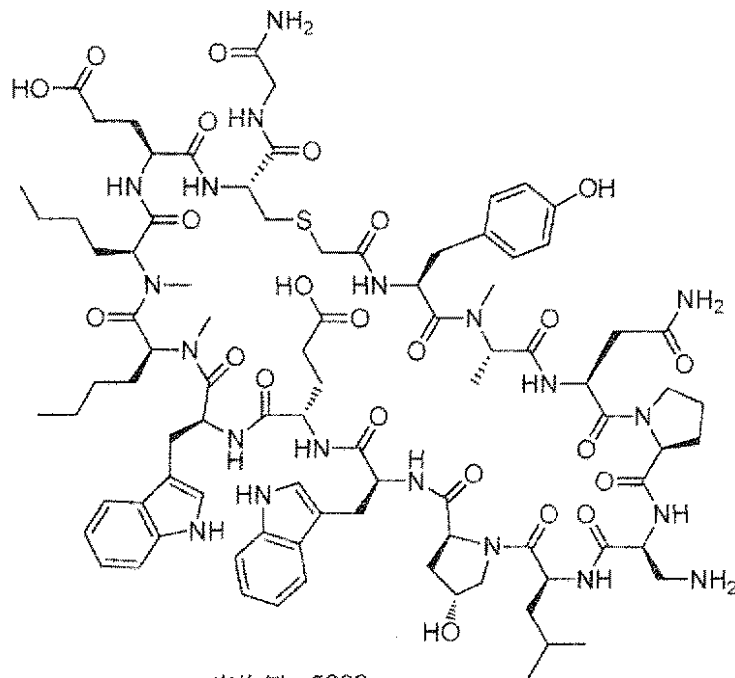
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.9302 実測値：931.9273.

【0592】

実施例 5232 の製造

【化 2 4 7】

実施例 5232 の製造



実施例 5232

実施例 5232 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 937.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.47 分；ESI-MS(-) m/z 936.2 (M-2H).

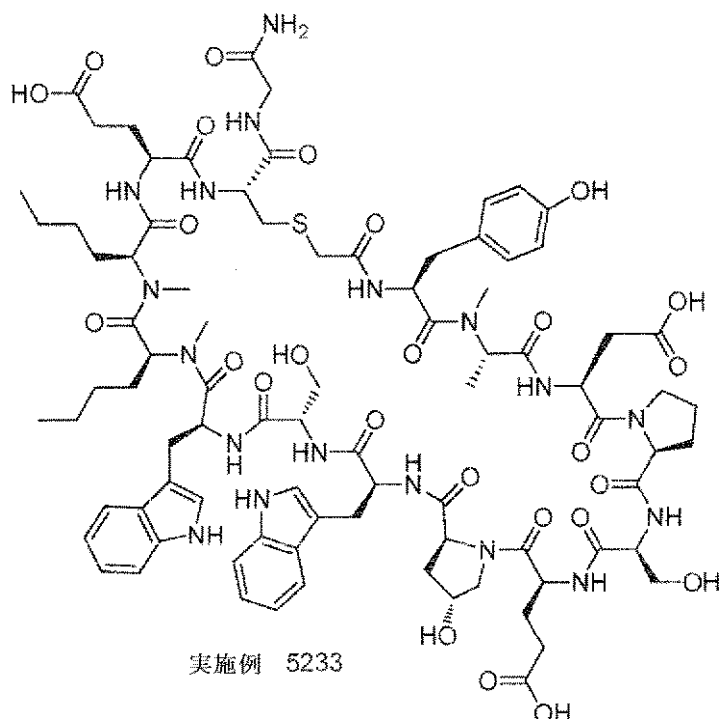
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：937.4507 実測値：937.4509.

【0593】

実施例 5233 の製造

【化 2 4 8】

実施例 5233 の製造



10

20

実施例 5233 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100%であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(+) m/z 925.8 (M+2H).

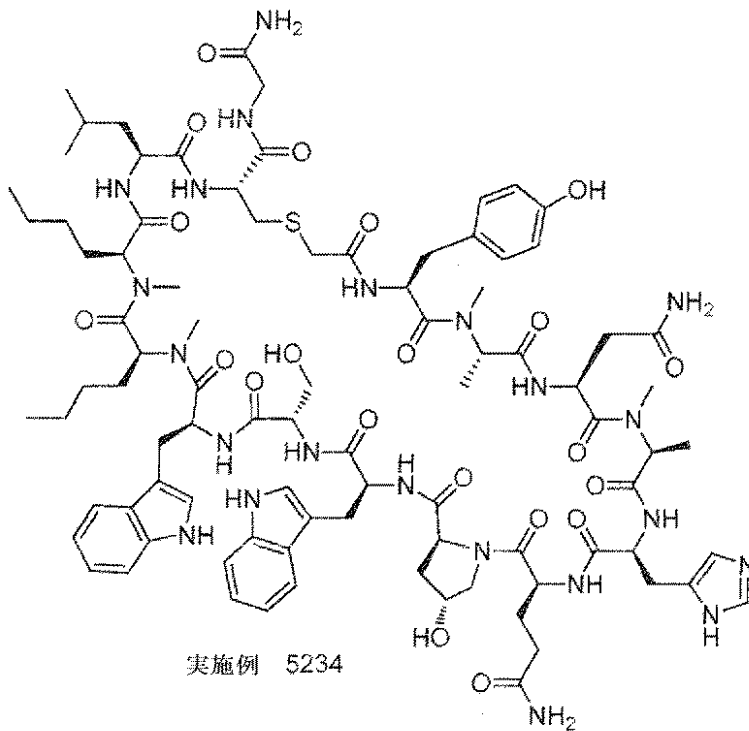
分析条件 B：保持時間 = 2.40 分；ESI-MS(-) m/z 924.1 (M-2H)...

【0594】

実施例 5234 の製造

【化 2 4 9】

実施例 5234 の製造



実施例 5234

実施例 5234 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 935.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.71 分；ESI-MS(-) m/z 933.7 (M-2H).

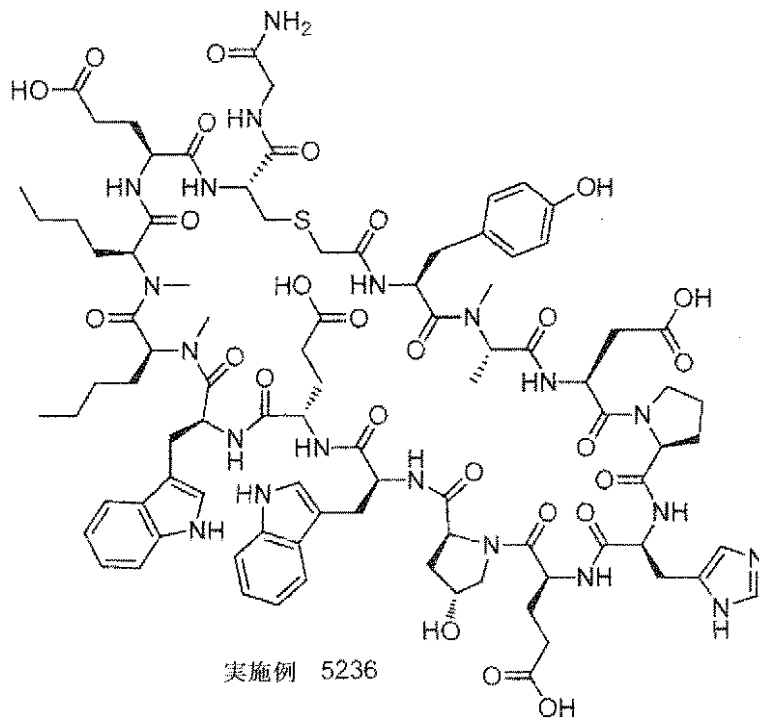
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.4589 実測値：935.4591.

【0595】

実施例 5236 の製造

【化 2 5 0】

実施例 5236 の製造



10

20

実施例 5236 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.21 分；ESI-MS(+) m/z 972.9 (M+2H).

30

分析条件 B：保持時間 = 2.31 分；ESI-MS(+) m/z 972.0 (M+2H).

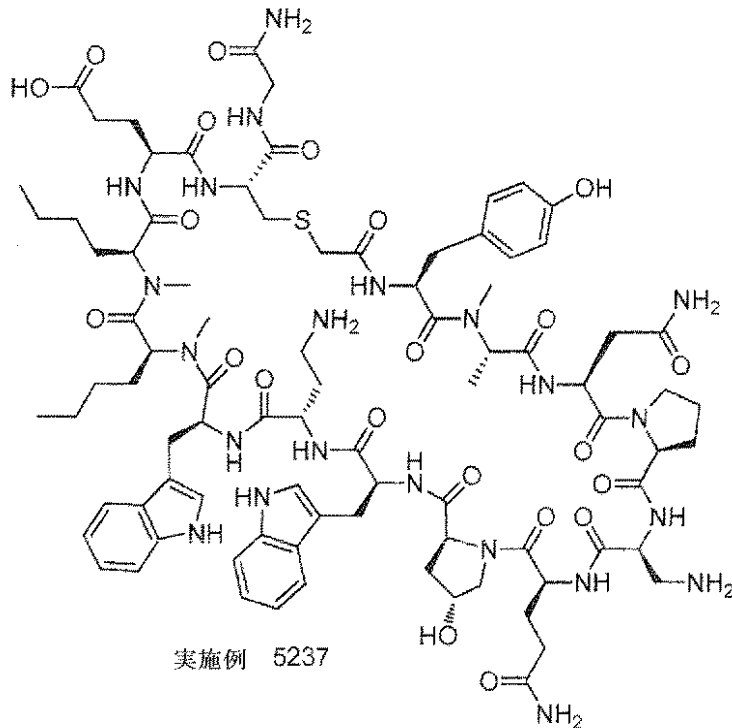
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：971.4274 実測値：971.4247.

【0596】

実施例 5237 の製造

【化 2 5 1】

実施例 5237 の製造



10

20

実施例 5237 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 931.0 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS(+) m/z 931.0 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：930.4485 実測値：930.4441.

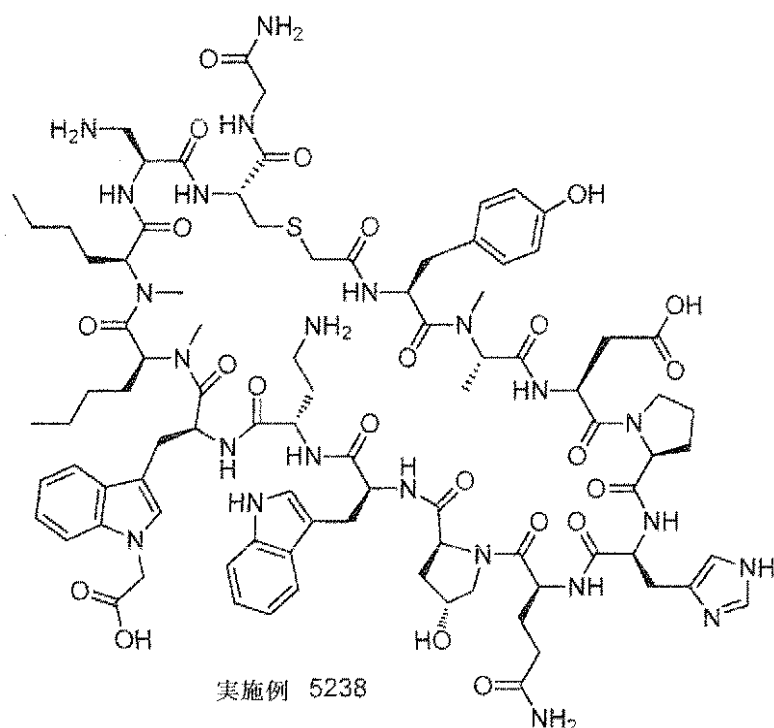
【0597】

30

実施例 5238 の製造

【化 2 5 2】

実施例 5238 の製造



実施例 5238

実施例 5238 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 25～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(+) m/z 964.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.46 分；ESI-MS(+) m/z 964.2 (M+2H).

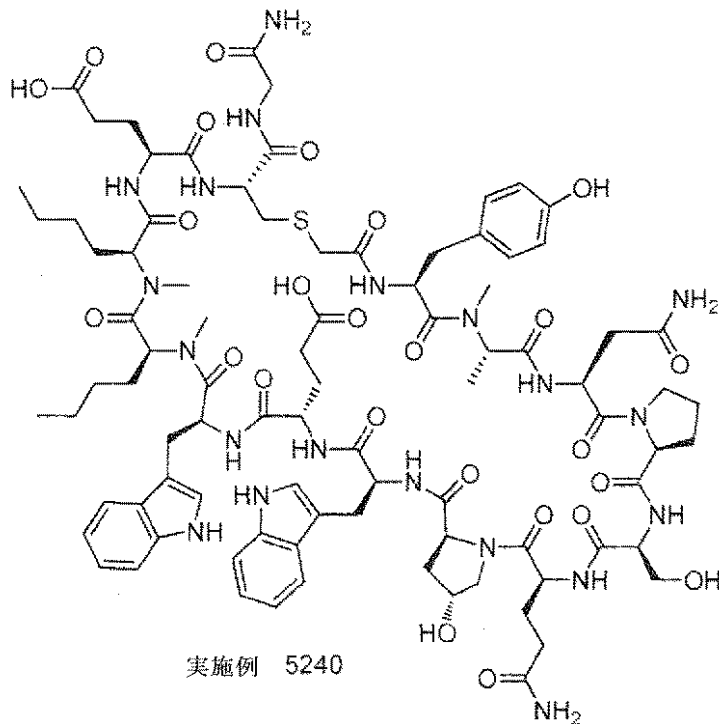
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：963.9484 実測値：963.9514.

【0598】

実施例 5240 の製造

【化 2 5 3】

実施例 5240 の製造



実施例 5240 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

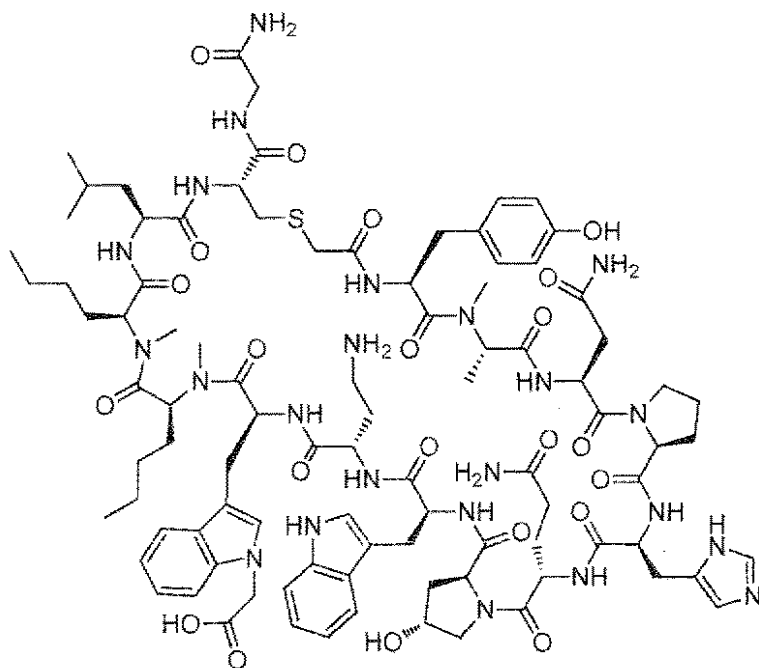
分析条件 A：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 946.0 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.44 分；ESI-MS(+) m/z 946.2 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.43 実測値：945.4304.

【0599】

実施例 5241 の製造

【化 2 5 4】

実施例 5241 の製造



実施例 5241

実施例 5241 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15 ~ 55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS (+) m/z 978.5 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS (-) m/z 975.3 ($M-2H$) .

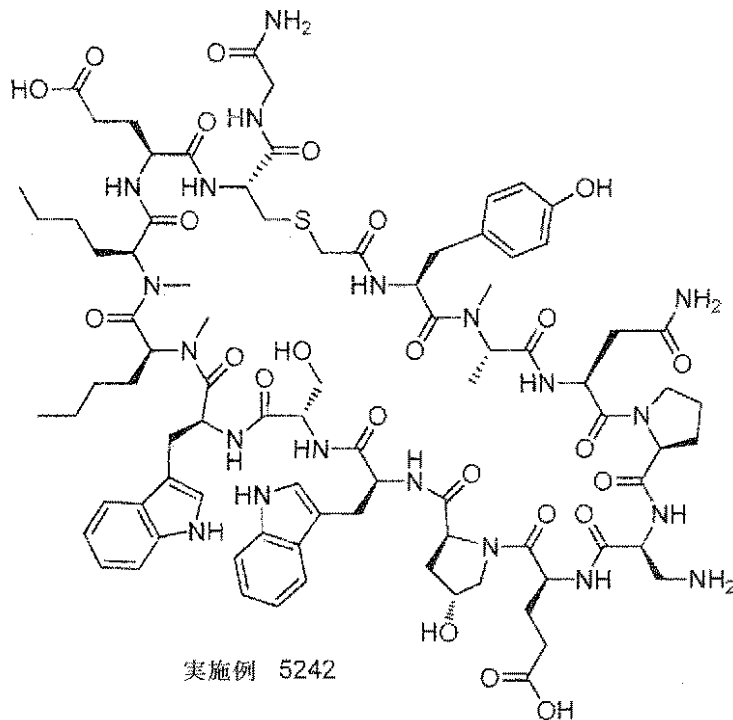
ESI-HRMS (+) m/z ：計算値：976.9774 実測値：976.9757 .

【0600】

実施例 5242 の製造

【化 2 5 5】

実施例 5242 の製造



10

20

実施例 5242 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 1849.3 (M+H)

分析条件 B：保持時間 = 2.47 分；ESI-MS(-) m/z 923.1 (M-2H).

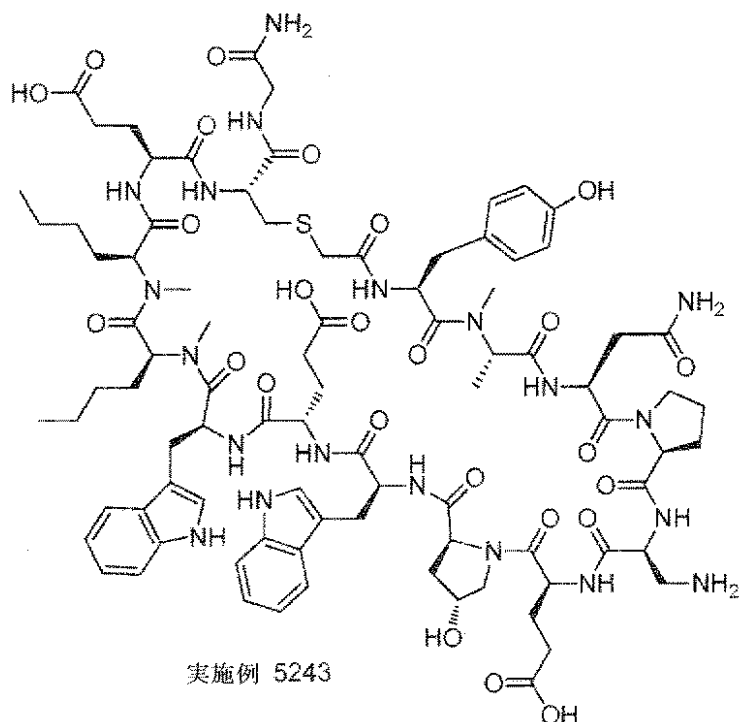
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.4247 実測値：924.4248.

【0601】

実施例 5243

【化 2 5 6】

実施例 5243 の製造



実施例 5243

実施例 5243 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 40～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.22 分；ESI-MS(+) m/z 946.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.31 分；ESI-MS(-) m/z 944.1 (M-2H).

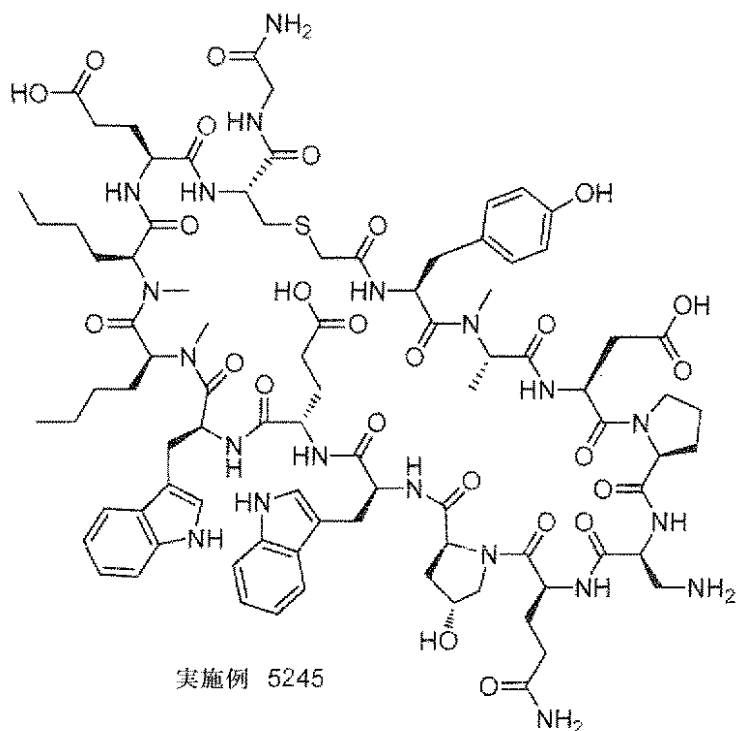
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.43 実測値：945.4302.

【0602】

実施例 5245

【化 2 5 7】

実施例 5245 の製造



10

20

実施例 5245 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.576 分；ESI-MS(+) m/z 946.60 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.171 分；ESI-MS(+) m/z 945.55 (M+2H).
 分析条件 C：保持時間 = 1.576 分；ESI-MS(+) m/z 946.60 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.43 実測値：945.4308.

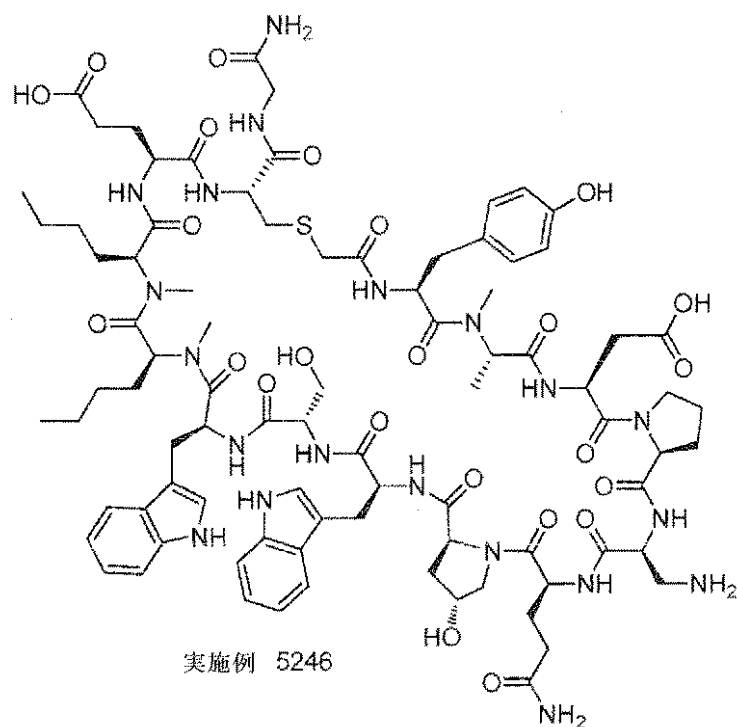
40

【0603】

実施例 5246

【化 2 5 8】

実施例 5246 の製造



実施例 5246

実施例 5246 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

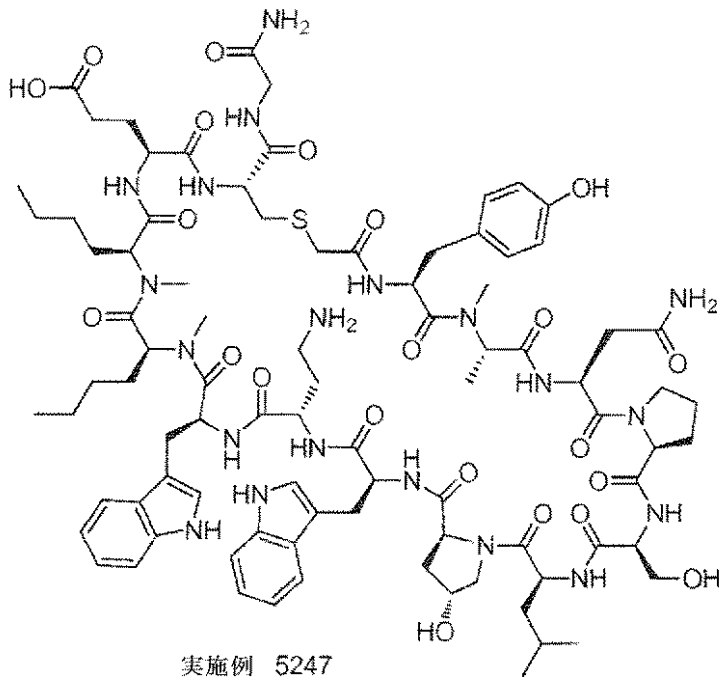
分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(-) m/z 923.0 (M-2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.54 分；ESI-MS(+) m/z 925.1 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.4247 実測値：924.4249.

【0604】

実施例 5247

【化 2 5 9】

実施例 5247 の製造



実施例 5247

実施例 5247 を、“一般合成法 A” に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 924.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(-) m/z 922.1 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.4533 実測値：923.449.

【0605】

実施例 5248

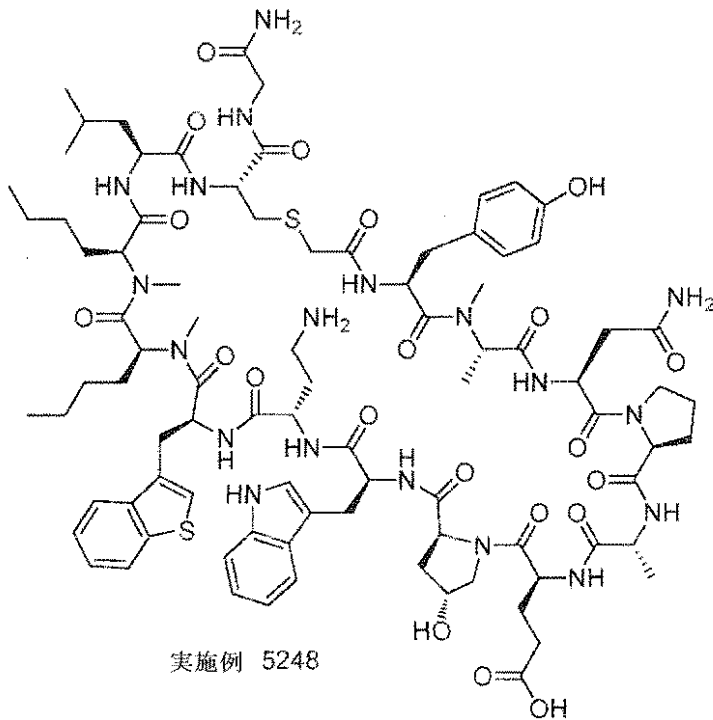
10

20

30

【化 2 6 0】

実施例 5248 の製造



実施例 5248

実施例 5248 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 60～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

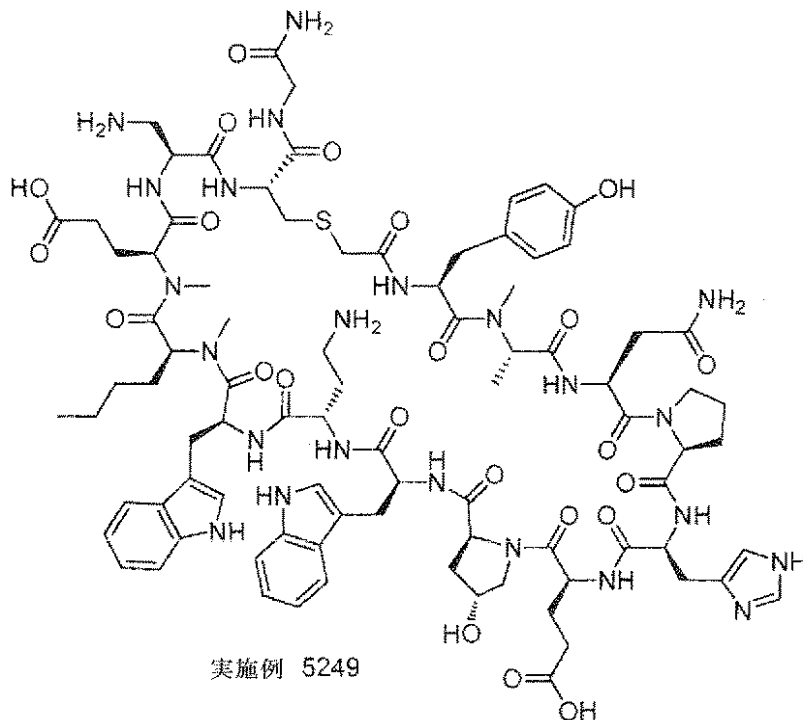
分析条件 A：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z 1847.4 (M+H)
 分析条件 B：保持時間 = 2.93 分；ESI-MS(+) m/z 924.5 (M+2H).

【0606】

実施例 5249 の製造

【化 2 6 1】

実施例 5249 の製造



実施例 5249

実施例 5249 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、37.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

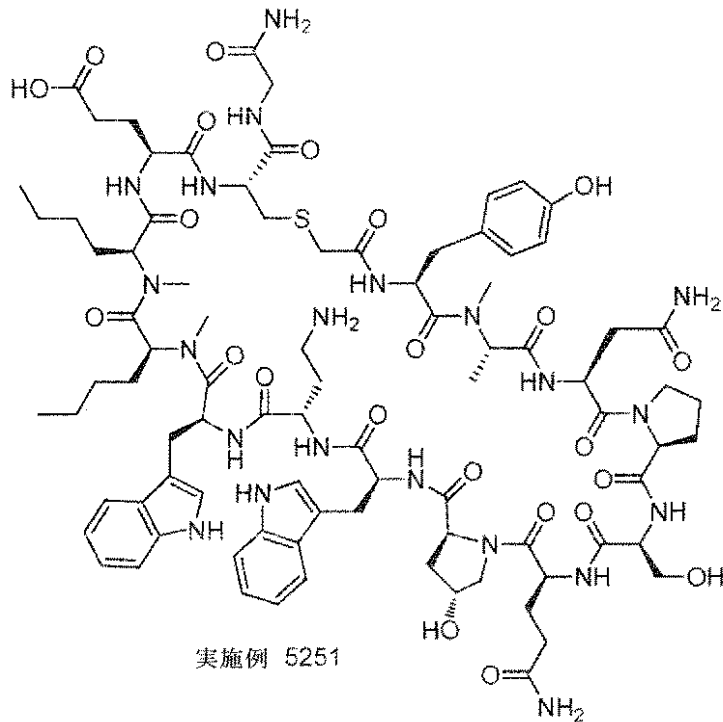
分析条件 A：保持時間 = 1.06 分；ESI-MS(+) m/z 943.5 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.16 分；ESI-MS(-) m/z 941.4 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.9279 実測値：942.9254.

【0607】

実施例 5251 の製造

【化 2 6 2】

実施例 5251 の製造



実施例 5251 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

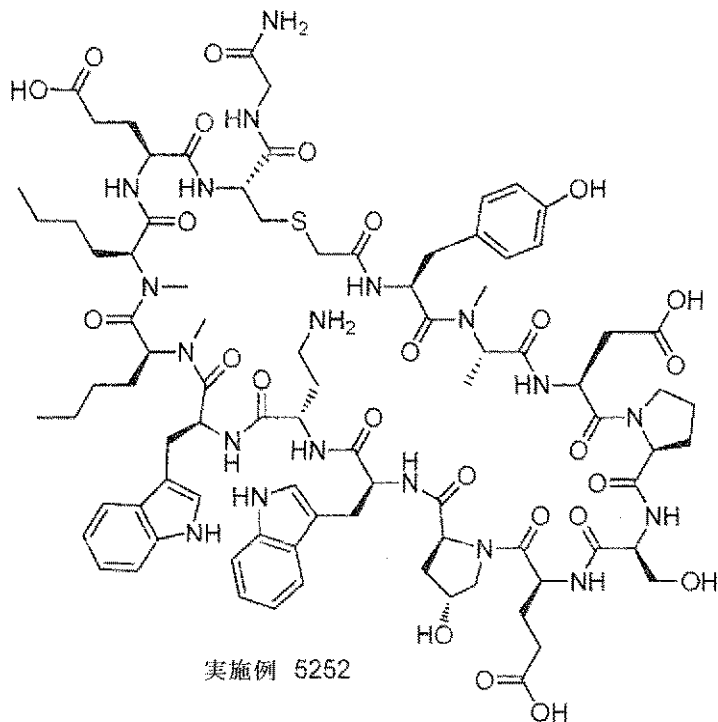
分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 931.5 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS(-) m/z 929.2 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：930.9405 実測値：930.936.

【0608】

実施例 5252 の製造

【化 2 6 3】

実施例 5252 の製造



10

20

実施例 5252 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 932.3 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.45 分；ESI-MS(-) m/z 930.6 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.9245 実測値：931.9205.

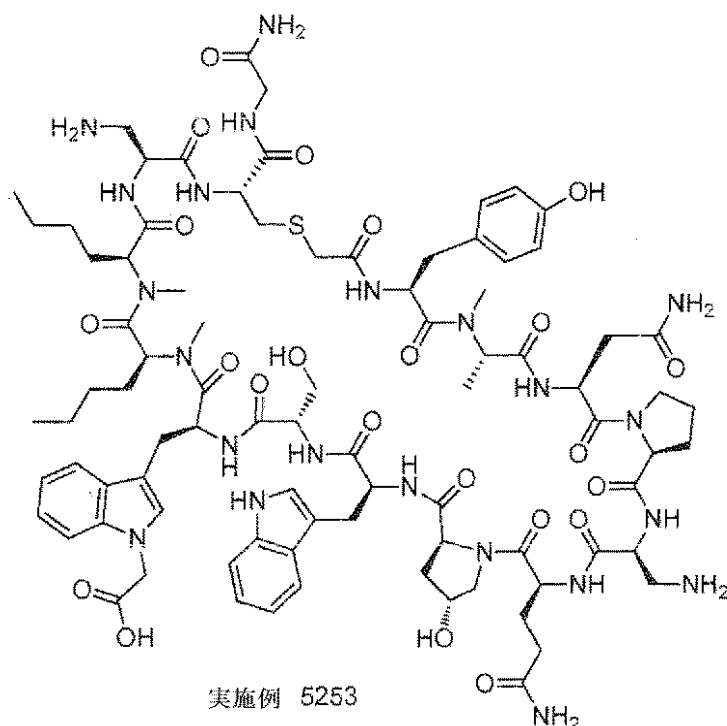
30

【0609】

実施例 5253 の製造

【化 2 6 4】

実施例 5253 の製造



実施例 5253

実施例 5253 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 5 ~ 45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.378 分；ESI-MS (+) m/z 931.9 (M + 2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.862 分；ESI-MS (-) m/z 929.9 (M - 2H).

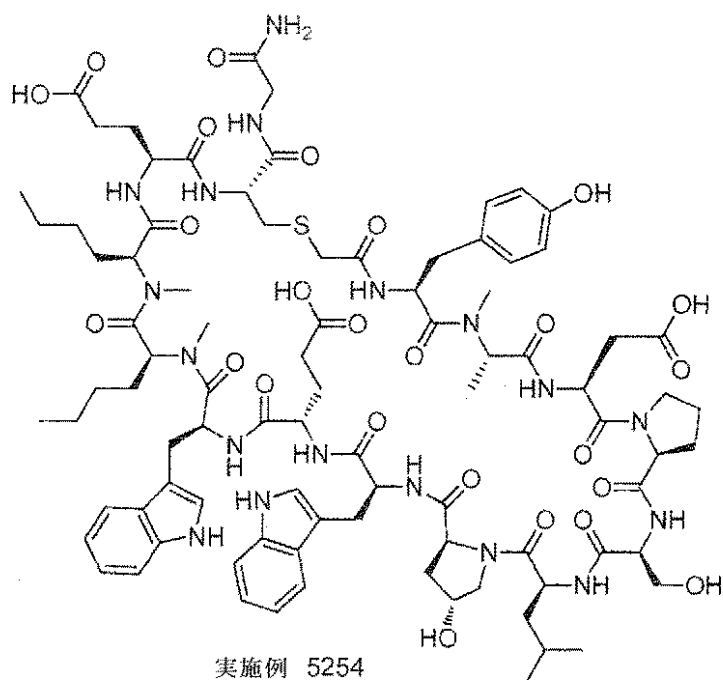
ESI-HRMS (+) m/z：計算値：931.4381 実測値：931.435.

【0610】

実施例 5254 の製造

【化 2 6 5】

実施例 5254 の製造



実施例 5254 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.655 分；ESI-MS(+) m/z 938.60 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.40 分；ESI-MS(+) m/z 939.2 (M+2H).

分析条件 C：保持時間 = 1.655 分；ESI-MS(+) m/z 938.60 (M+2H).

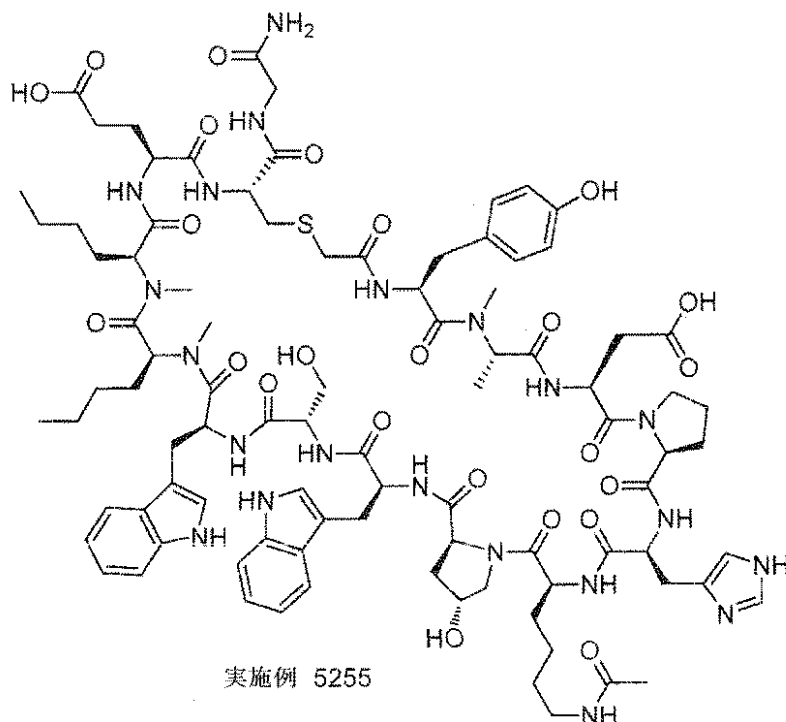
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：938.4347 実測値：938.4348.

【0611】

実施例 5255 の製造

【化 2 6 6】

実施例 5255 の製造



実施例 5255

実施例 5255 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 971.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.44 分；ESI-MS(+) m/z 971.6 (M+2H).

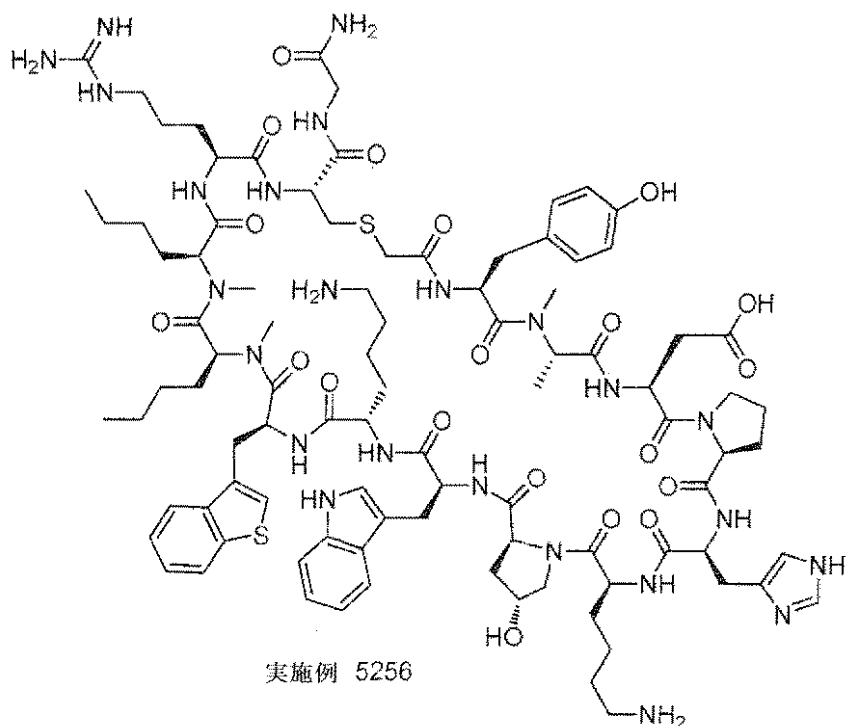
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：970.9536 実測値：970.9501.

【0612】

実施例 5256 の製造

【化 2 6 7】

実施例 5256 の製造



実施例 5256

実施例 5256 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 993.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.73 分；ESI-MS(+) m/z 992.8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：992.4897 実測値：992.4871.

【0613】

実施例 5257 の製造

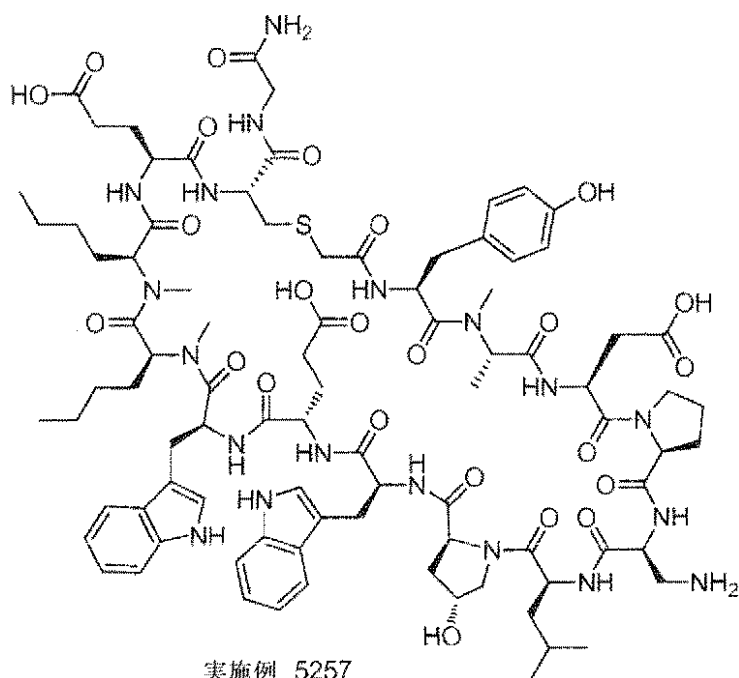
10

20

30

40

実施例 5257 の製造



实施例 5257

10

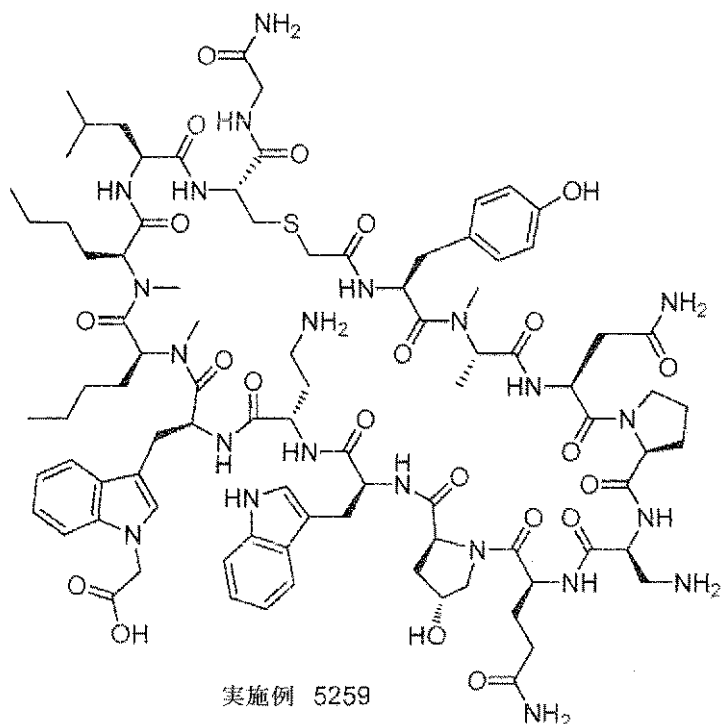
20

30

実施例 5 2 5 9 の製造

【化 2 6 9】

実施例 5259 の製造



10

20

実施例 5259 を、“Prelude 方法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 / DMF (1.0 M, 2 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15 ~ 55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS (+) m/z 951.3 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.69 分；ESI-MS (-) m/z 950.0 ($M-2H$).

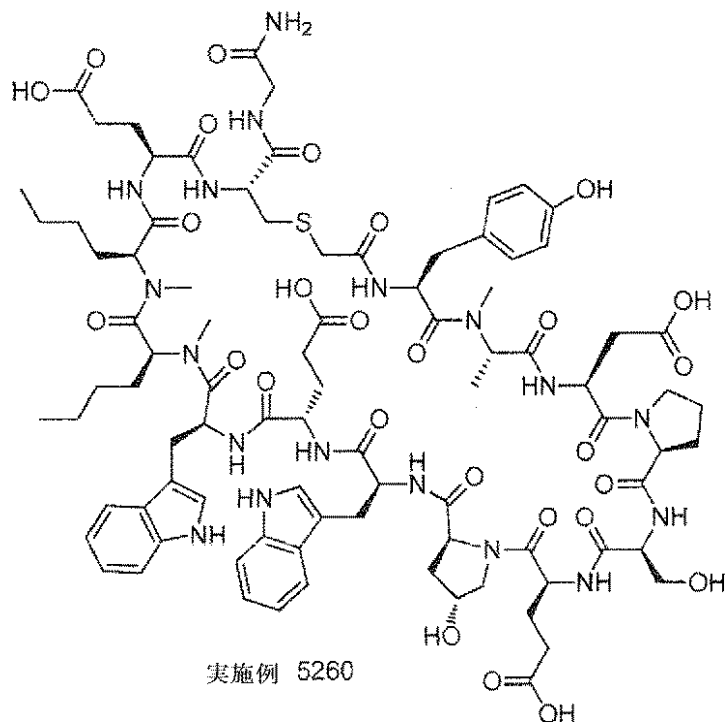
ESI-HRMS (+) m/z ：計算値：951.472 実測値：951.4698.

【0615】

実施例 5260 の製造

【化 2 7 0】

実施例 5260 の製造



実施例 5260

実施例 5260 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 928.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(+) m/z 928.6 (M+2H).

分析条件 C：保持時間 = 1.432 分；ESI-MS(+) m/z 946.70 (M+2H).

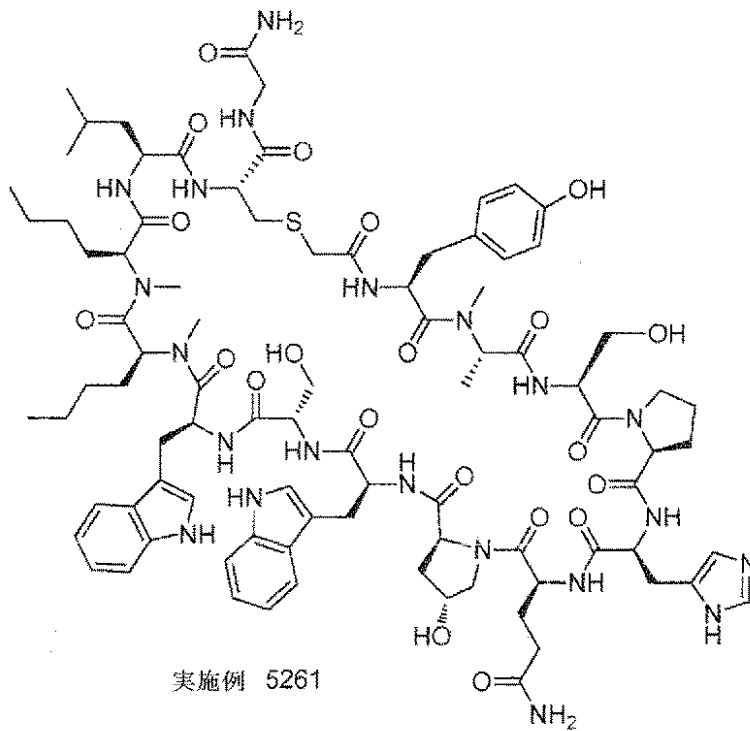
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：946.414 実測値：946.4138.

【0616】

実施例 5261 の製造

【化 2 7 1】

実施例 5261 の製造



実施例 5261

実施例 5261 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

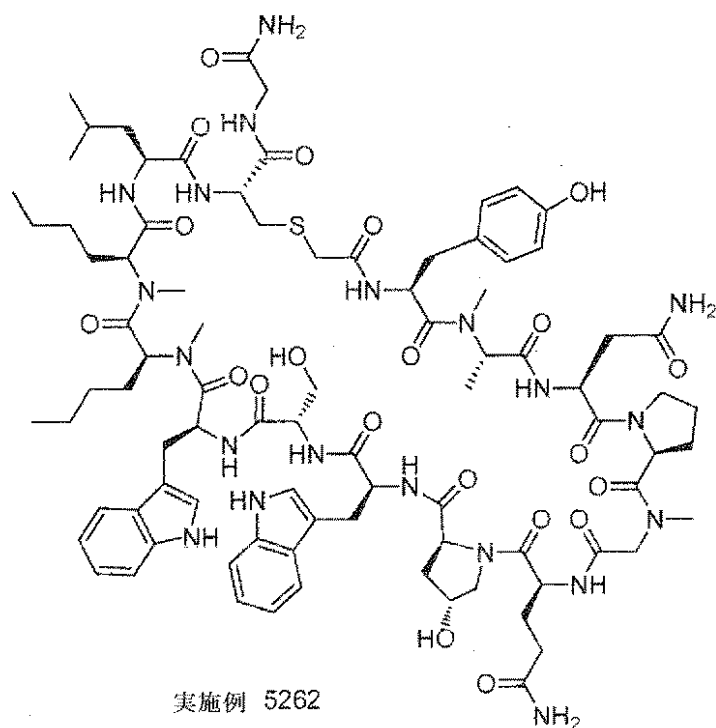
分析条件 A：保持時間 = 1.432 分；ESI-MS(+) m/z 946.70 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.462 分；ESI-MS(-) m/z 944.80 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：946.414 実測値：946.4138.

【0617】

実施例 5262 の製造

【化 2 7 2】

実施例 5262 の製造



実施例 5262

実施例 5262 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

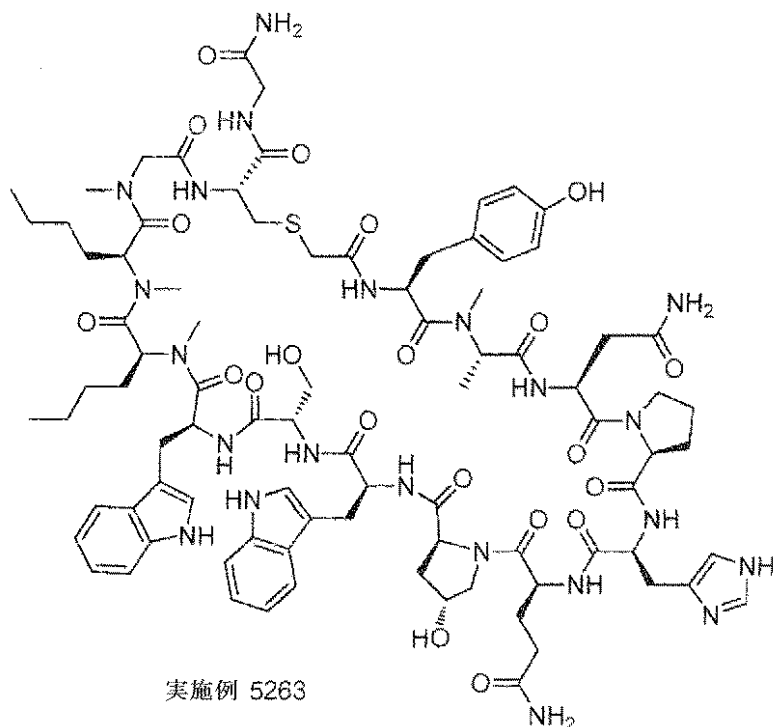
分析条件 A：保持時間 = 1.62 分；ESI-MS(+) m/z 908.8 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(-) m/z 907.1 (M-2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：908.4480 実測値：908.4463.

【0618】

実施例 5263 の製造

【化 2 7 3】

実施例 5263 の製造



実施例 5263

実施例 5263 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 920.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.59 分；ESI-MS(-) m/z 919.2 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：920.4354 実測値：920.4356.

【0619】

実施例 5264 の製造

10

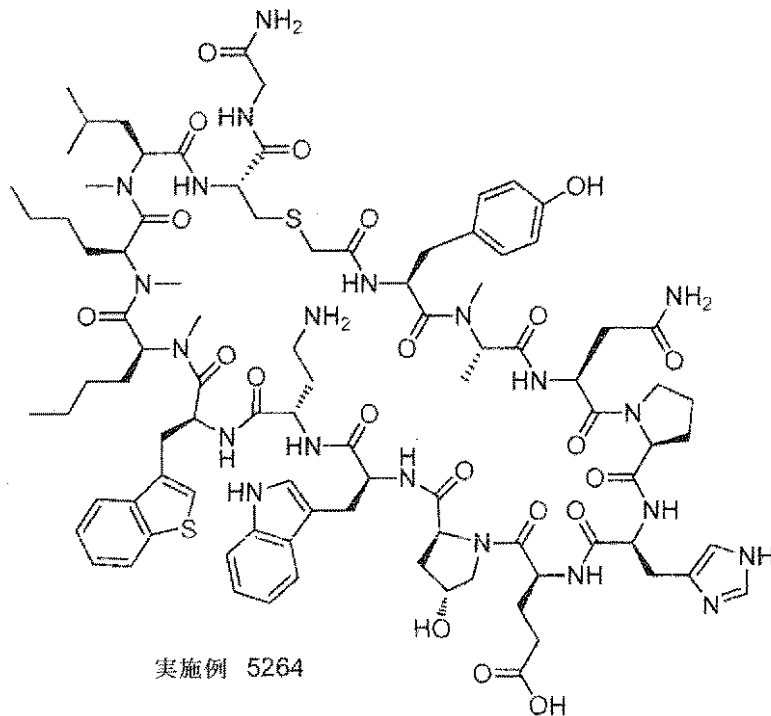
20

30

40

【化 2 7 4】

実施例 5264 の製造



実施例 5264

実施例 5264 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

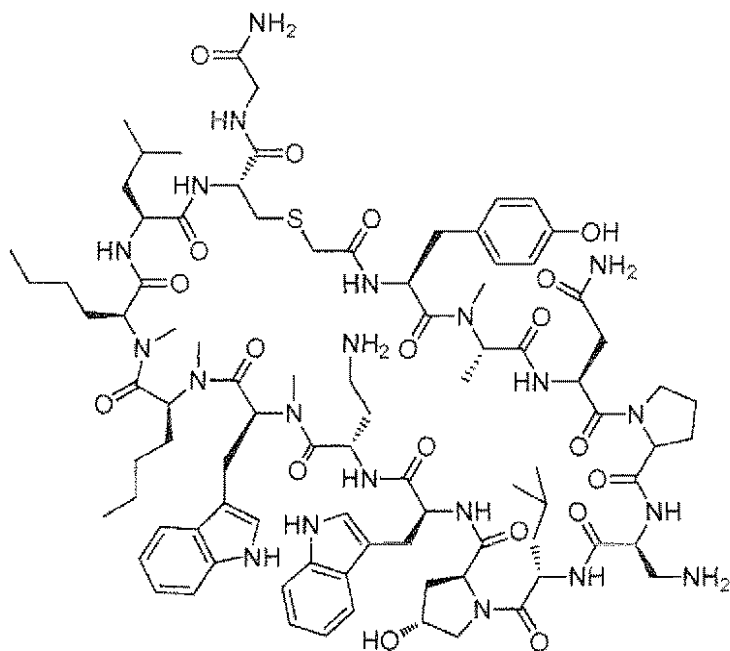
分析条件 A：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(=) m/z 964.9 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.94 分；ESI-MS(+) m/z 964.6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：963.9551 実測値：963.9530.

【0620】

実施例 5265 の製造

【化 2 7 5】

実施例 5265 の製造



実施例 5265

実施例 5265 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.631 分；ESI-MS(-) m/z 920.30 (M-2H).

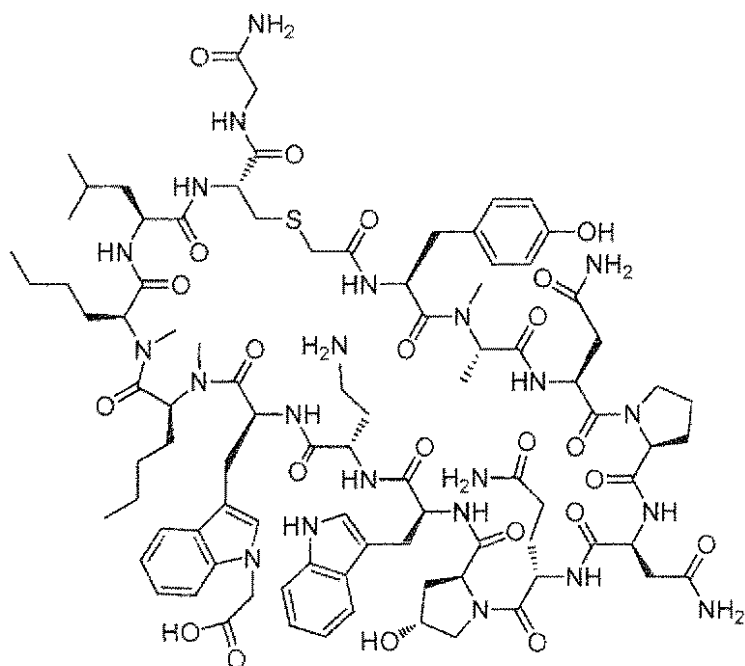
分析条件 B：保持時間 = 3.126 分；ESI-MS(+) m/z 922.35 (M+2H).

【0621】

実施例 6118 の製造

【化 2 7 6】

実施例 6118 の製造



実施例 6118

実施例 6118 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 965.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.16 分；ESI-MS(+) m/z 965.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：965.4694 実測値：965.4676.

【0622】

実施例 6119 の製造

10

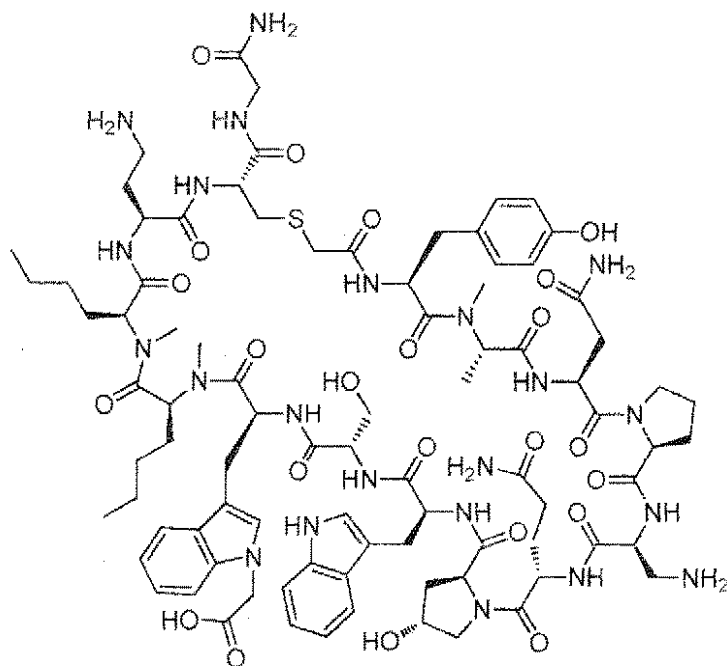
20

30

40

【化 2 7 7】

実施例 6119 の製造



実施例 6119

実施例 6119 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.27 分；ESI-MS(+) m/z 938.75 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(+) m/z 939 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：938.446 実測値：938.444.

【0623】

実施例 6128 の製造

10

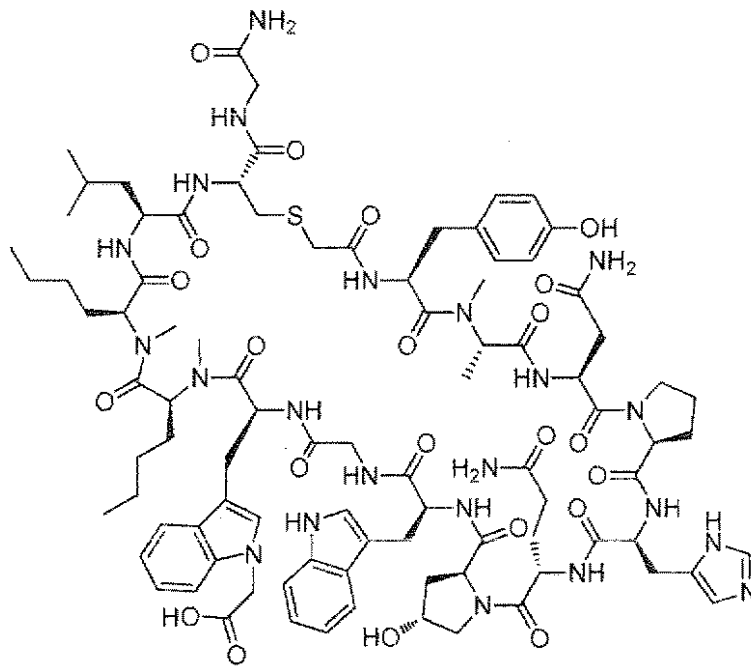
20

30

40

【化 2 7 8】

実施例 6128 の製造



実施例 6128

実施例 6128 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

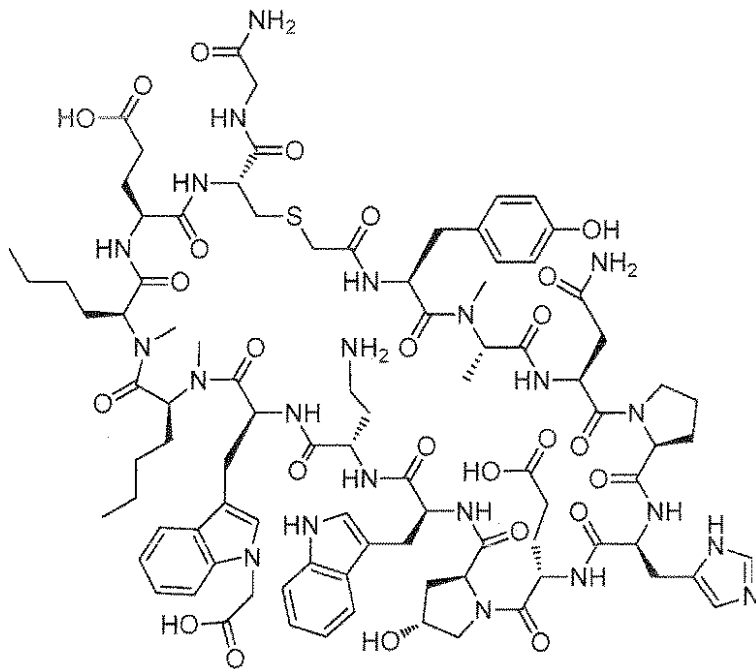
分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 956.0 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.89 分；ESI-MS(+) m/z 956.0 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：955.4563 実測値：955.4553.

【0624】

実施例 6134 の製造

【化 2 7 9】

実施例 6134 の製造



10

20

実施例 6134

実施例 6134 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.22 分；ESI-MS(-) m/z 984.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.30 分；ESI-MS(-) m/z 984.6 (M+2H).

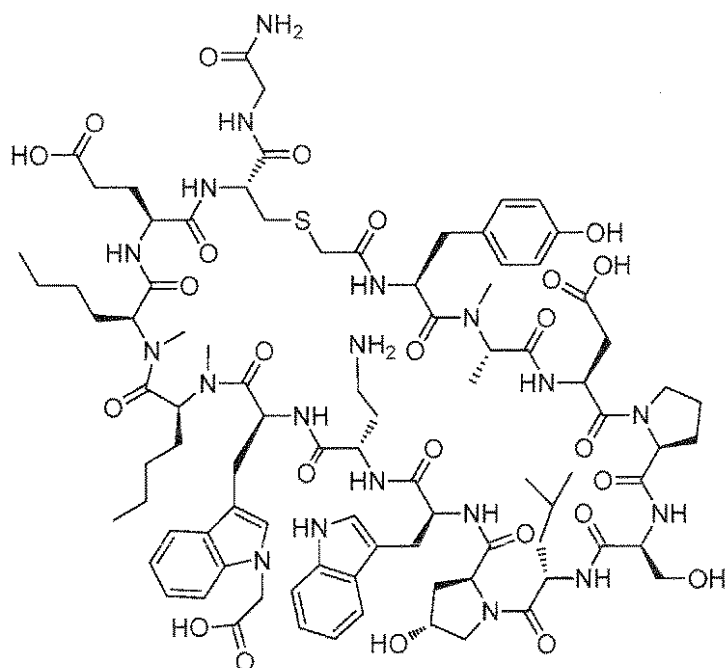
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：985.4487 実測値：985.4464.

【0625】

実施例 6135 の製造

【化 2 8 0】

実施例 6135 の製造



実施例 6135

実施例 6135 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水（0.1% トリフルオロ酢酸を含む）；移動相 B：95：5 メタノール：水（0.1% トリフルオロ酢酸を含む）；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.18 分；ESI-MS(+) m/z 954.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.27 分；ESI-MS(+) m/z 953.5 (M+2H).

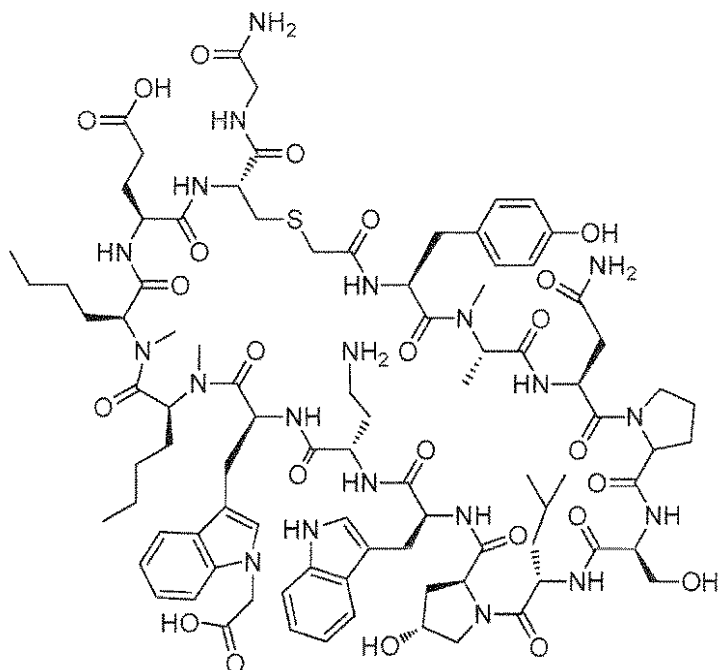
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：952.948 実測値：952.9465.

【0626】

実施例 6136 の製造

【化 2 8 1】

実施例 6136 の製造



実施例 6136

実施例 6136 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 952.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.90 分；ESI-MS(+) m/z 952.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：952.456 実測値：952.4533.

【0627】

実施例 6137 の製造

10

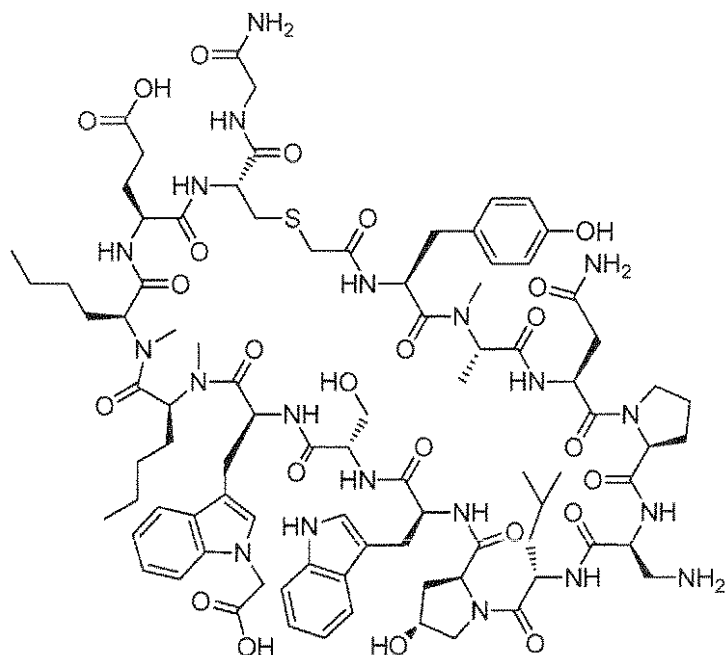
20

30

40

【化 2 8 2】

実施例 6137 の製造



10

20

実施例 6137

実施例 6137 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

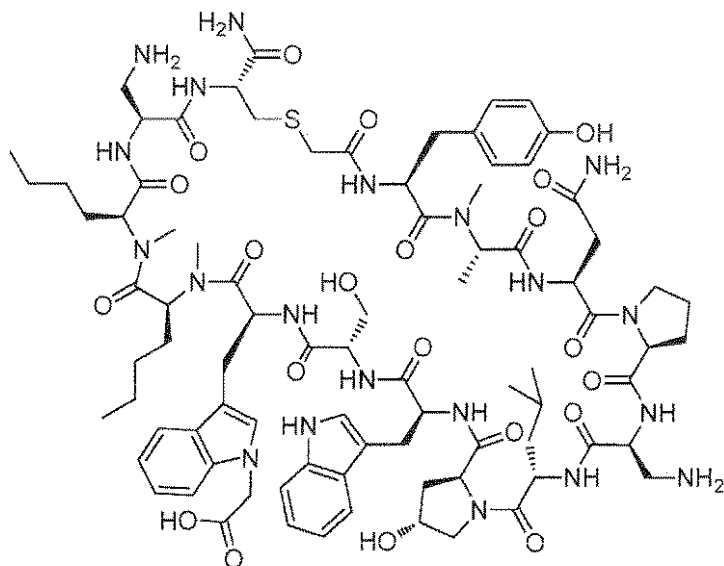
分析条件 A：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 945.95 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.4482 実測値：945.4472.

【0628】

実施例 6140 の製造

【化 2 8 3】

実施例 6140 の製造



実施例 6140

¹ 実施例 6140 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 896.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.56 分；ESI-MS(+) m/z 896.4 (M+2H).

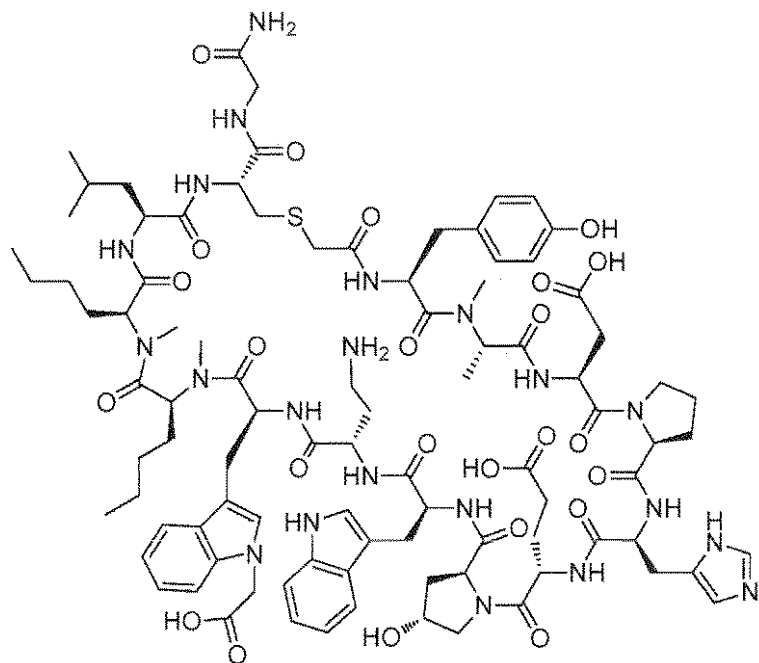
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：895.4402 実測値：895.4393.

【0629】

実施例 6141 の製造

【化 2 8 4】

実施例 6141 の製造



実施例 6141

t

実施例 6141 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 978.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.94 分；ESI-MS(+) m/z 978.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：977.9615 実測値：977.9603.

【0630】

実施例 6146 の製造

10

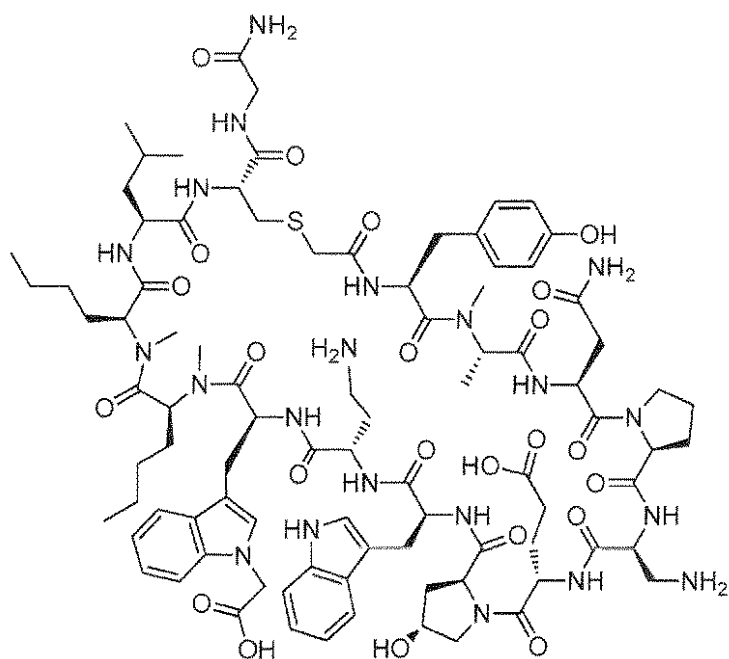
20

30

40

【化 2 8 5】

実施例 6146 の製造



実施例 6146

実施例 6146 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 952.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.07 分；ESI-MS(+) m/z 952.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：951.964 実測値：951.9612.

【0631】

実施例 6156 の製造

10

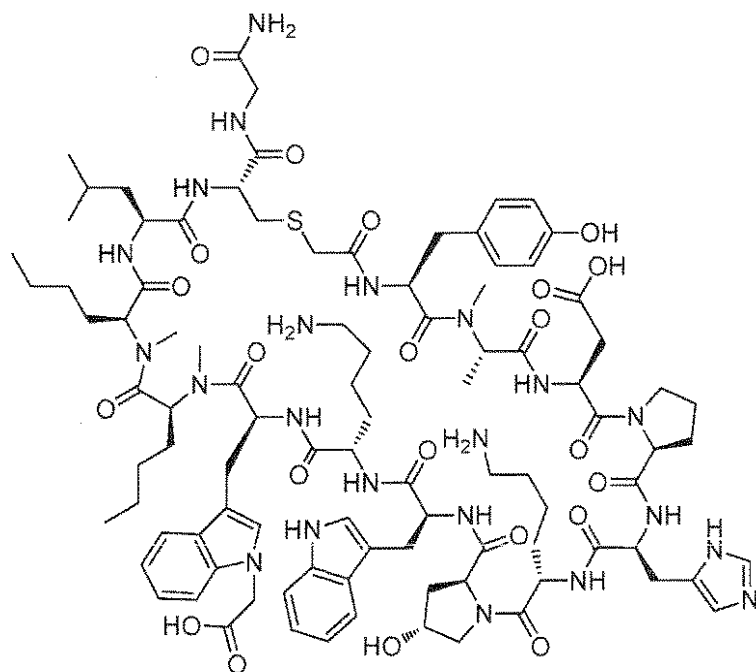
20

30

40

【化 2 8 6】

実施例 6156 の製造



実施例 6156

実施例 6156 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 992.0 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 992.0 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：991.5033 実測値：991.5002.

【0632】

実施例 6158 の製造

10

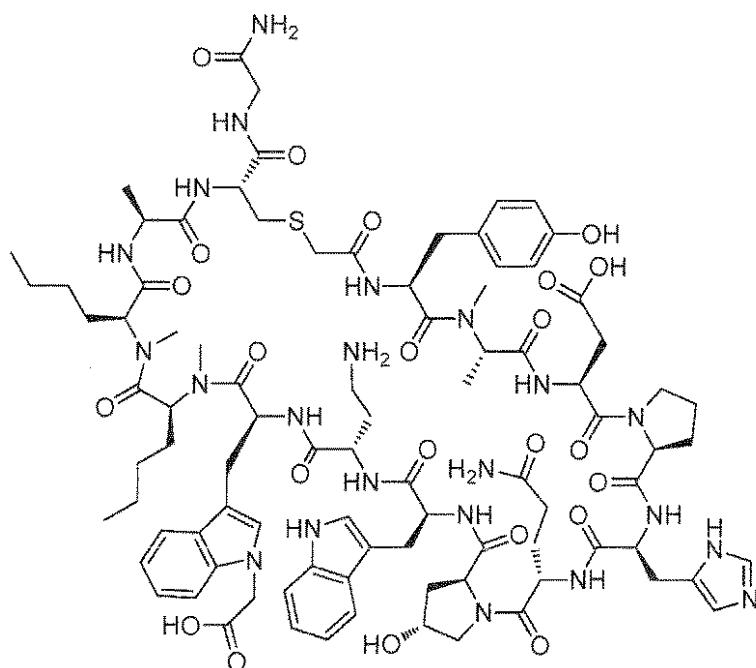
20

30

40

【化 2 8 7】

実施例 6158 の製造



実施例 6158

実施例 6158 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 957.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.43 分；ESI-MS(+) m/z 956.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：956.446 実測値：956.4428.

【0633】

実施例 6162 の製造

10

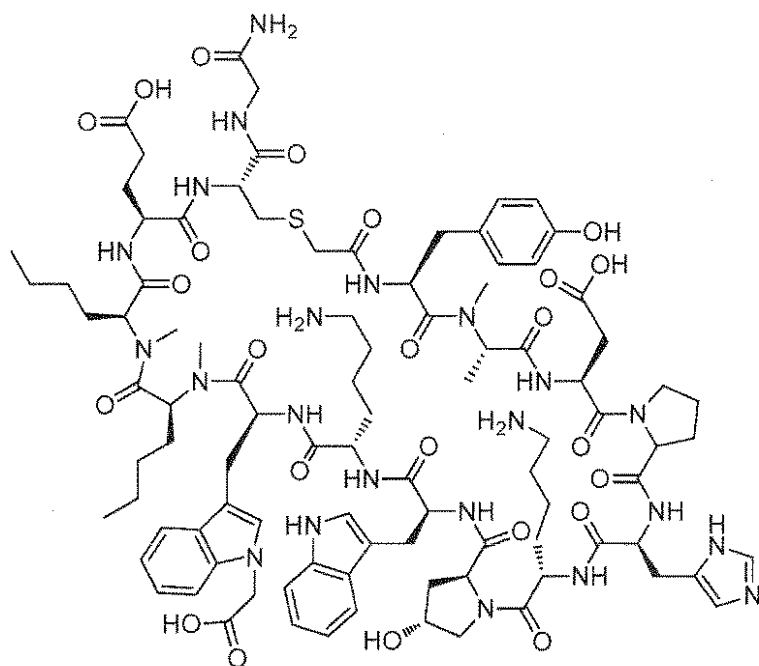
20

30

40

【化 2 8 8】

実施例 6162 の製造



実施例 6162

実施例 6162 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

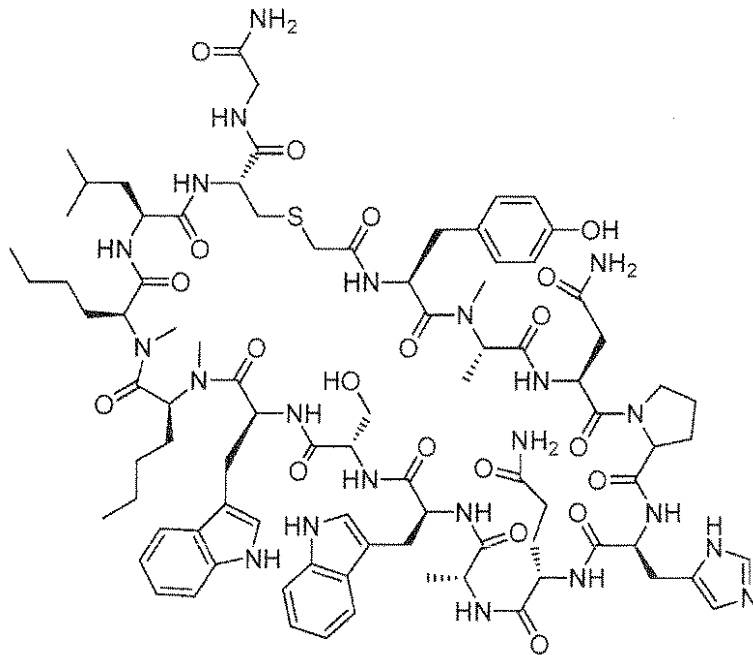
分析条件 A：保持時間 = 1.21 分；ESI-MS(+) m/z 999.7 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.68 分；ESI-MS(+) m/z 999.6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：999.4826 実測値：999.4816.

【0634】

実施例 6168 の製造

【化 2 8 9】

実施例 6168 の製造



実施例 6168

r

実施例 6168 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 920.65 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 920.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：920.4536 実測値：920.4506.

【0635】

実施例 6170 の製造

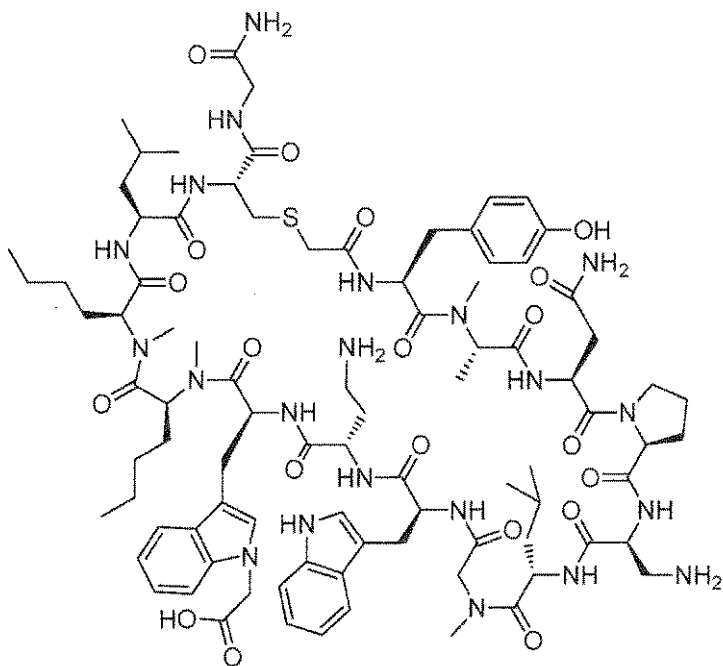
10

20

30

【化 2 9 0】

実施例 6170 の製造



10

20

実施例 6170

実施例 6170 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保 30
持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z 924.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.87 分；ESI-MS(+) m/z 924.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：922.9794 実測値：922.9764.

30

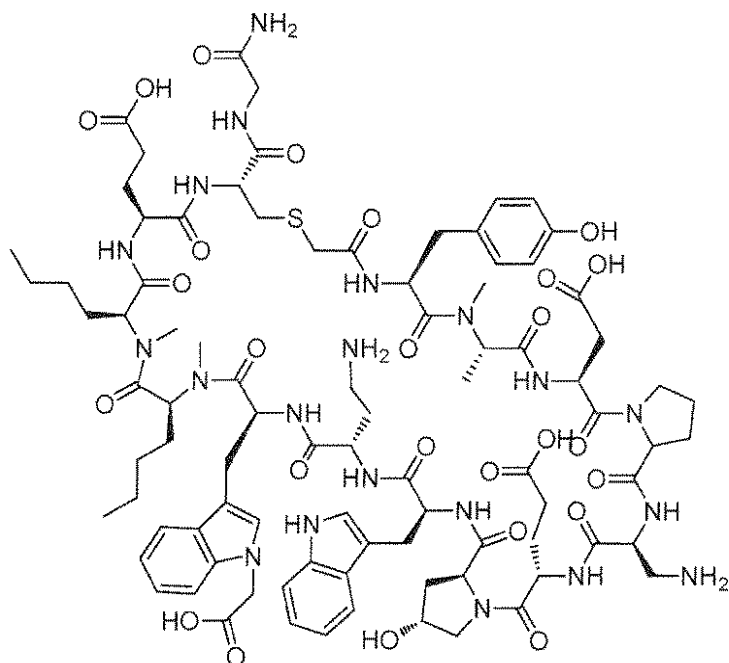
40

【0636】

実施例 6172 の製造

【化 2 9 1】

実施例 6172 の製造



実施例 6172

実施例 6172 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.21 分；ESI-MS(+) m/z 960.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 960.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：960.4353 実測値：960.4323.

【0637】

実施例 6176 の製造

10

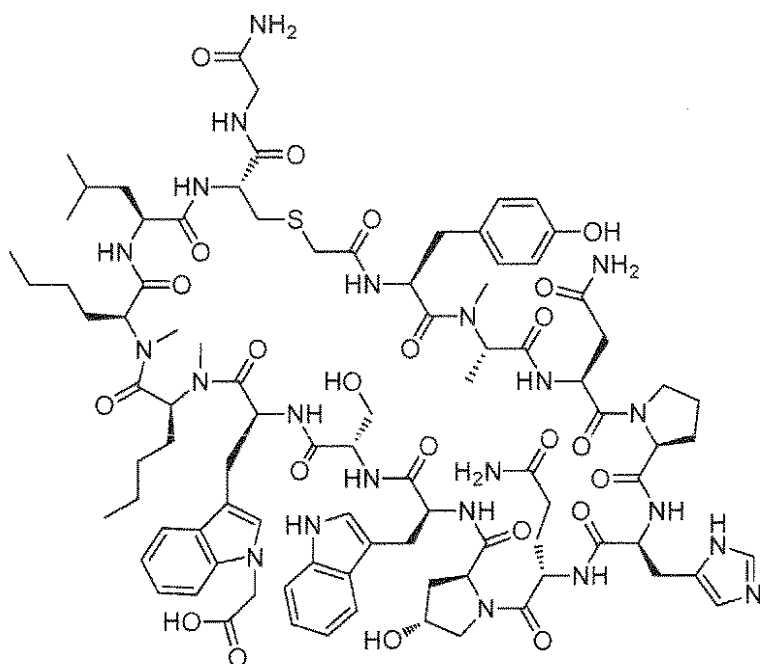
20

30

40

【化 2 9 2】

実施例 6176 の製造



実施例 6176

実施例 6176 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 971.0 (M+2H).

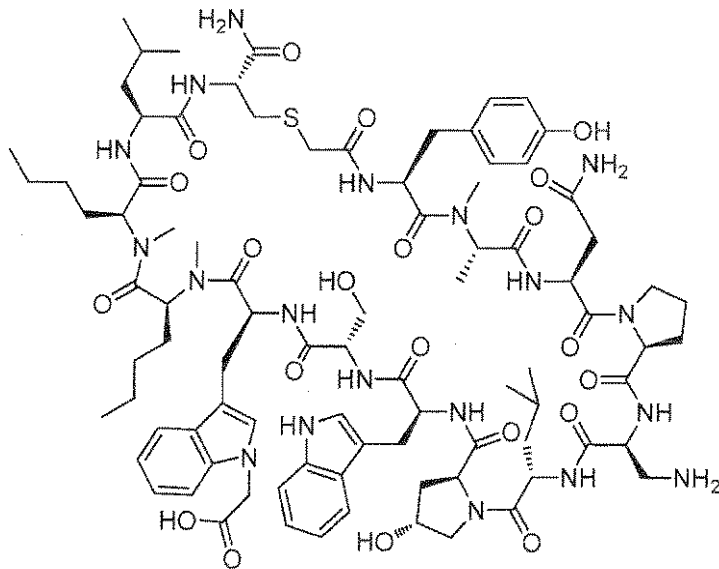
分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z 970.9 (M+2H).

【0638】

実施例 6180 の製造

【化 2 9 3】

実施例 6180 の製造



実施例 6180

1 実施例 6180 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重
カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1
.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い
製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB
ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 m
M 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸ア
ンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で
5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エ
バポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.2 mg であり、LCMS 分析
によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(-) m/z 907.7 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.71 分；ESI-MS(+) m/z 910.3 (M+2H).

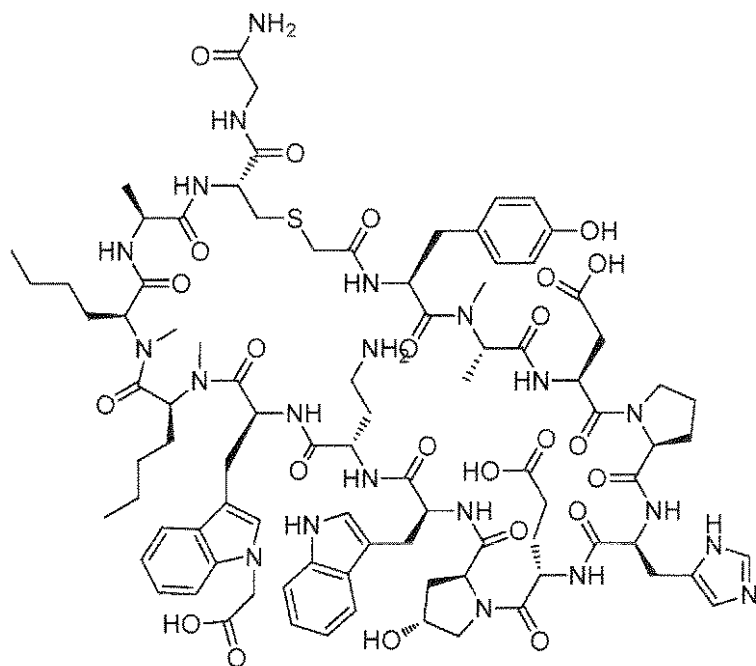
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：908.9582 実測値：908.9577.

【0639】

実施例 6183 の製造

【化 2 9 4】

実施例 6183 の製造



実施例 6183

実施例 6183 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 50 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 957.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.36 分；ESI-MS(+) m/z 957.6 (M+2H).

【0640】

実施例 6184 の製造

10

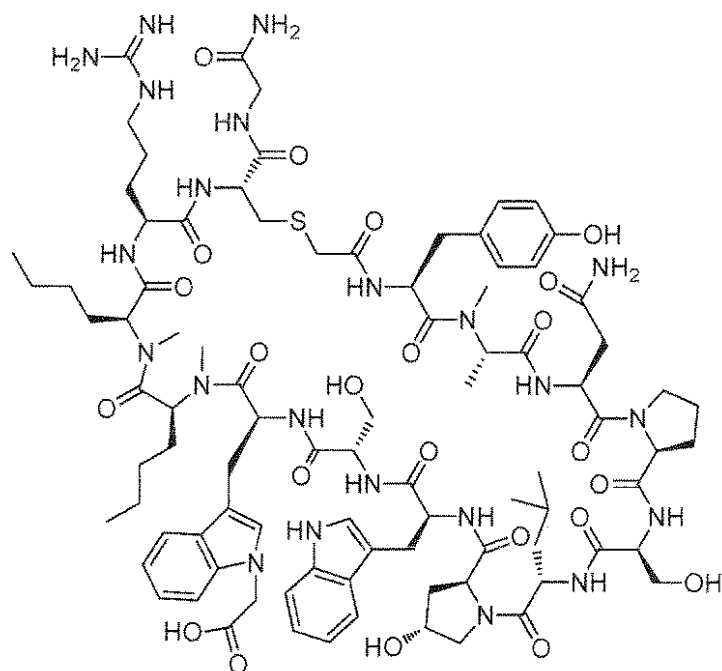
20

30

40

【化 2 9 5】

実施例 6184 の製造



実施例 6184

実施例 6184 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.25 分；ESI-MS(-) m/z 958.8 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.62 分；ESI-MS(+) m/z 960.5 (M+2H).

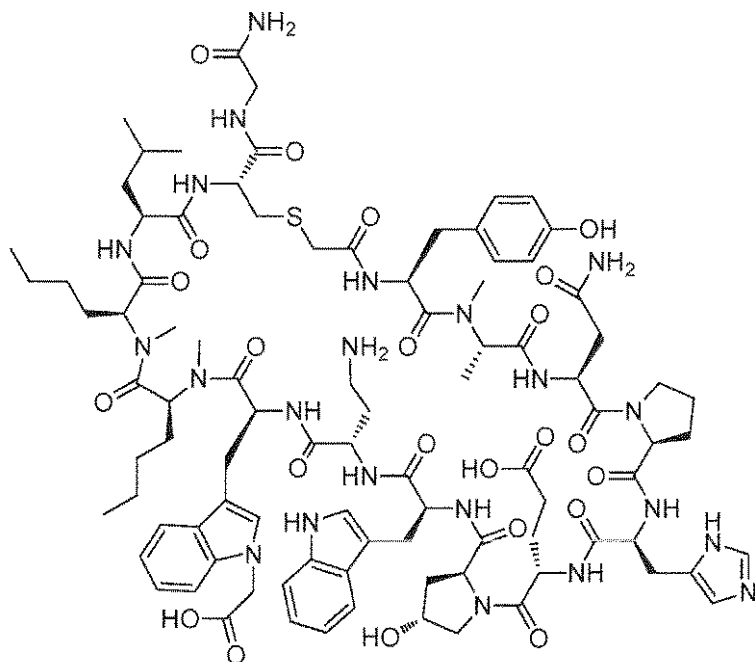
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：959.4694 実測値：959.4692.

【0641】

実施例 6185 の製造

【化 2 9 6】

実施例 6185 の製造



実施例 6185

実施例 6185 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.38 分；ESI-MS(-) m/z 976.9 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.09 分；ESI-MS(+) m/z 977.6 (M+2H).

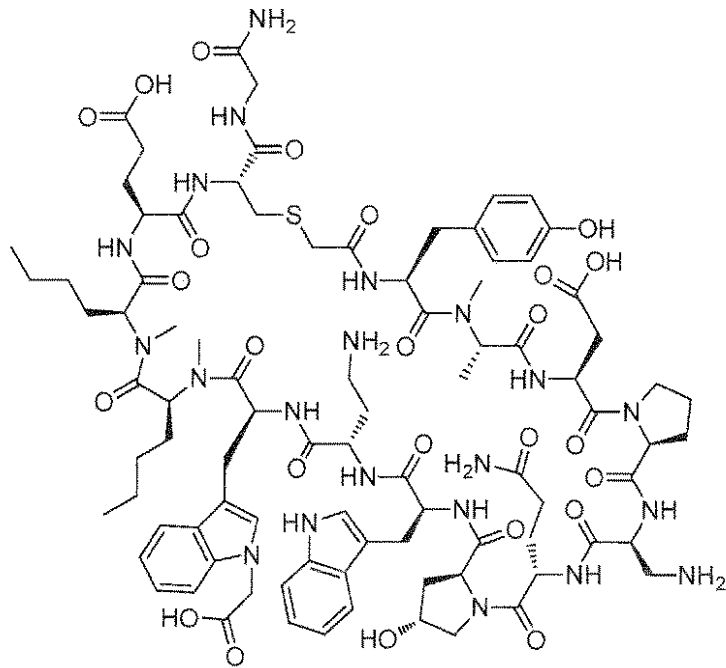
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：977.4694 実測値：977.4692.

【0642】

実施例 6189 の製造

【化 2 9 7】

実施例 6189 の製造



実施例 6189

実施例 6189 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、37.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.18 分；ESI-MS(+) m/z 960.5 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.33 分；ESI-MS(+) m/z 960.7 ($M+2H$).

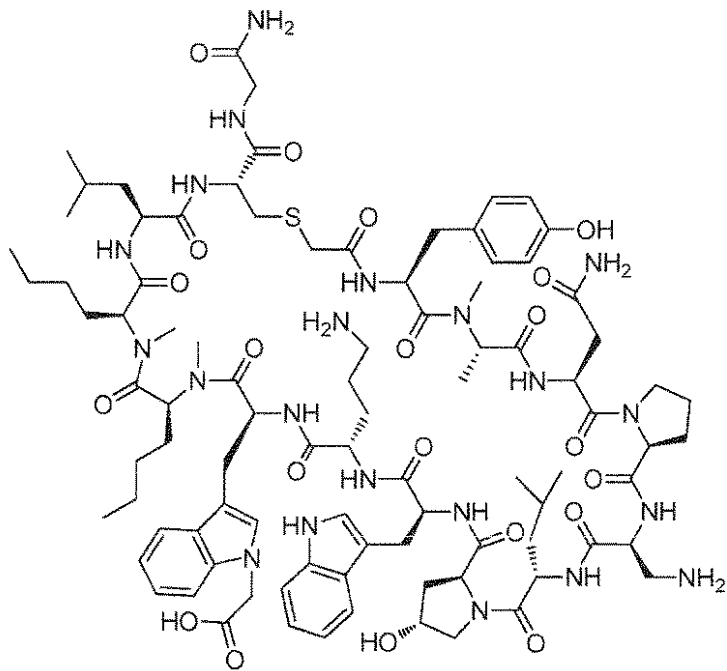
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：959.9433 実測値：959.9404.

【0643】

実施例 6201 の製造

【化 2 9 8】

実施例 6201 の製造



10

20

実施例 6201

実施例 6201 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 951.6 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 3.06 分；ESI-MS(+) m/z 951.6 (M+2H).

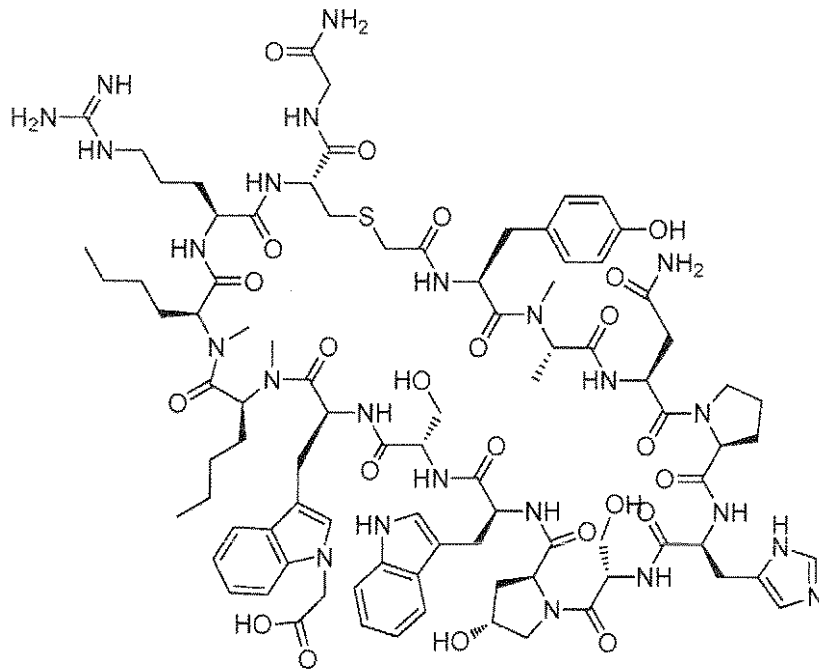
30

【0644】

実施例 6202 の製造

【化 2 9 9】

実施例 6202 の製造



実施例 6202

実施例 6202 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.27 分；ESI-MS(+) m/z 972.3 ($M+2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 2.44 分；ESI-MS(+) m/z 972.1 ($M+2H$)。

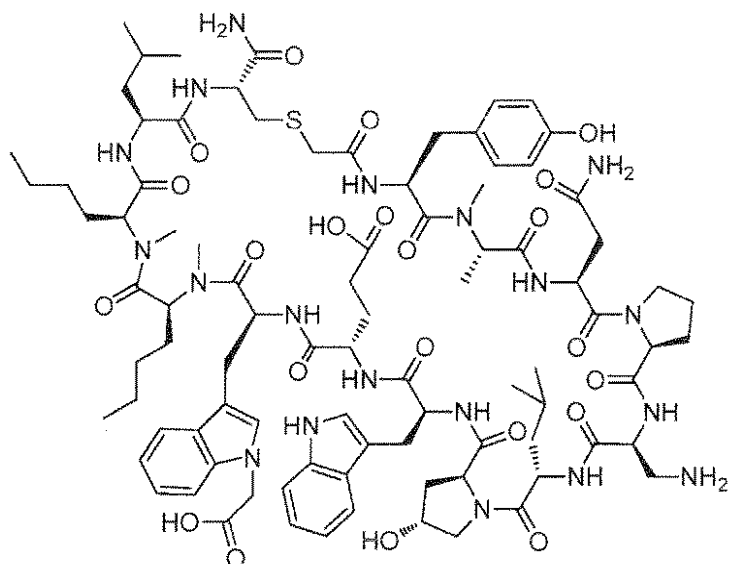
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：971.4569 実測値：971.4558。

【0645】

実施例 6203 の製造

【化 3 0 0】

実施例 6203 の製造



実施例 6203

実施例 6203 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(-) m/z 929.0 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.51 分；ESI-MS(+) m/z 931.1 (M+2H).

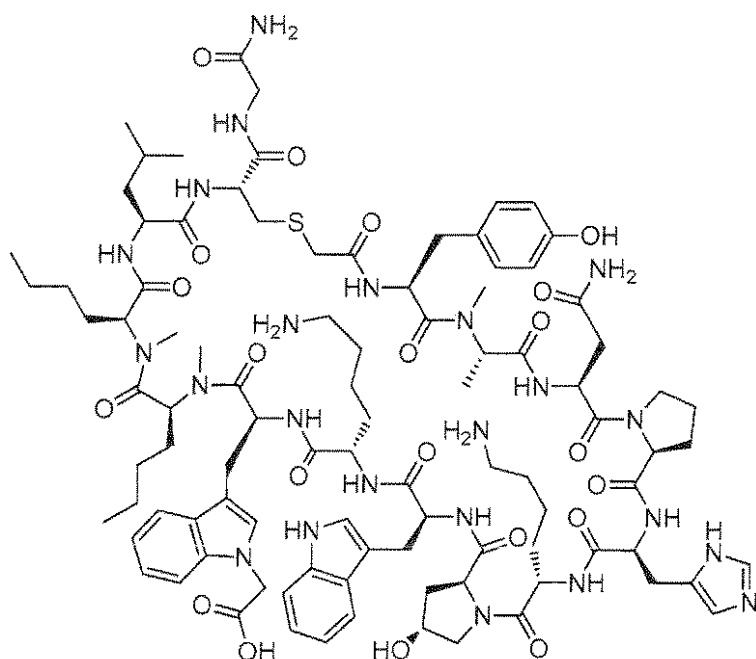
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：929.9635 実測値：929.9623.

【0646】

実施例 6204 の製造

【化 3 0 1】

実施例 6204 の製造



実施例 6204

実施例 6204 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 991.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 991.5 (M+2H).

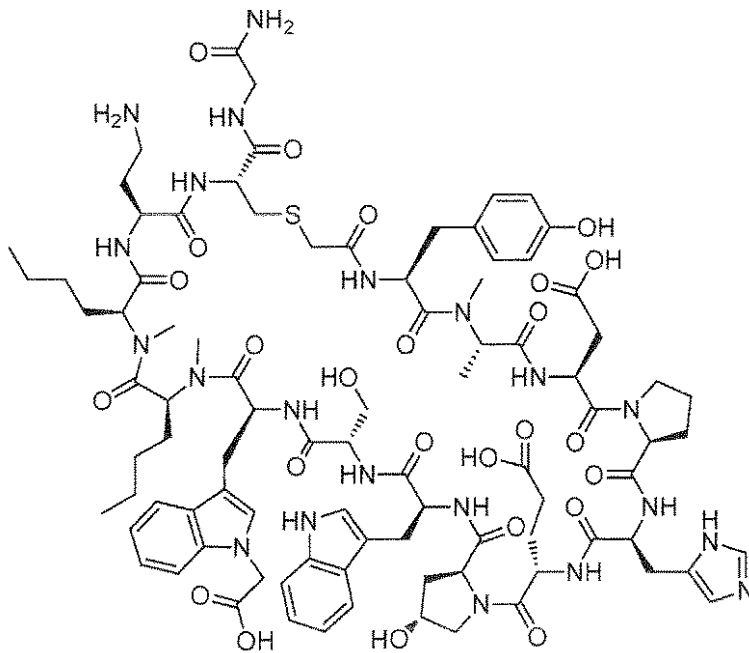
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：991.0113 実測値：991.0095.

【0647】

実施例 6207 の製造

【化 3 0 2】

実施例 6207 の製造



実施例 6207

実施例 6207 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であ

った。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(-) m/z 907.7 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.71 分；ESI-MS(+) m/z 910.3 (M+2H).

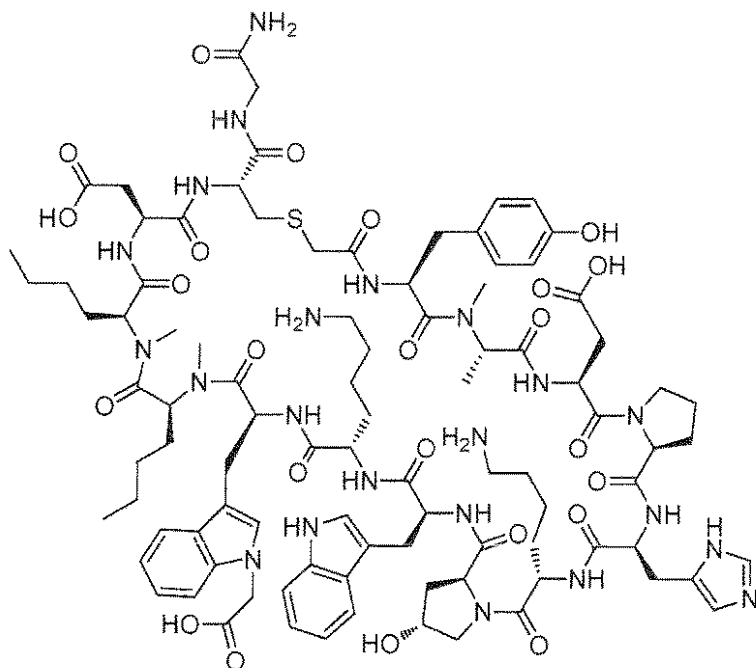
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：908.9582 実測値：908.9577.

【0648】

実施例 6209 の製造

【化 3 0 3】

実施例 6209 の製造



実施例 6209

実施例 6209 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.28 分；ESI-MS(+) m/z 992.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.69 分；ESI-MS(+) m/z 993.0 (M+2H).

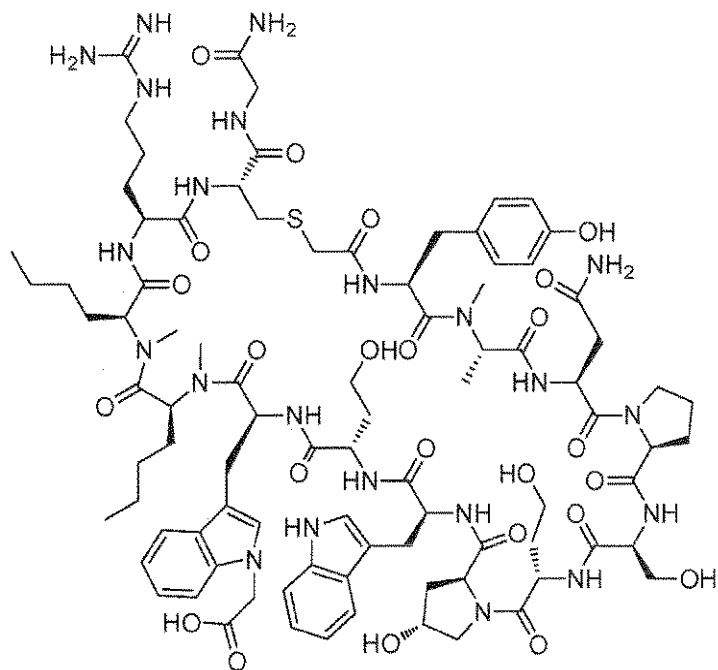
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：992.4747 実測値：992.4713.

【0649】

実施例 6213 の製造

【化 3 0 4】

実施例 6213 の製造



10

20

実施例 6213

実施例 6213 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96 % であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(-) m/z 959.5 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.51 分；ESI-MS(-) m/z 959.8 (M-2H).

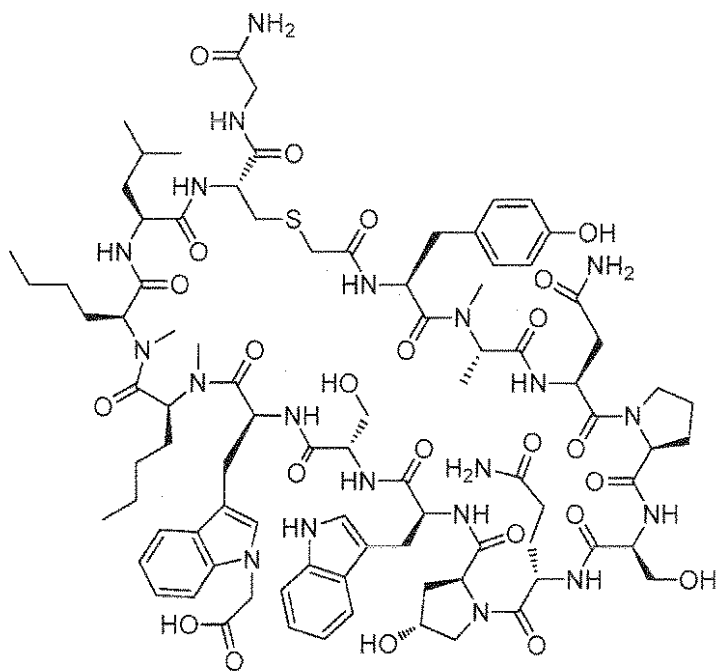
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：960.4591 実測値：960.4585.

【0650】

実施例 6216 の製造

【化 3 0 5】

実施例 6216 の製造



実施例 6216

実施例 6216 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 945.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z 945.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.4482 実測値：945.4472.

【0651】

実施例 6224 の製造

10

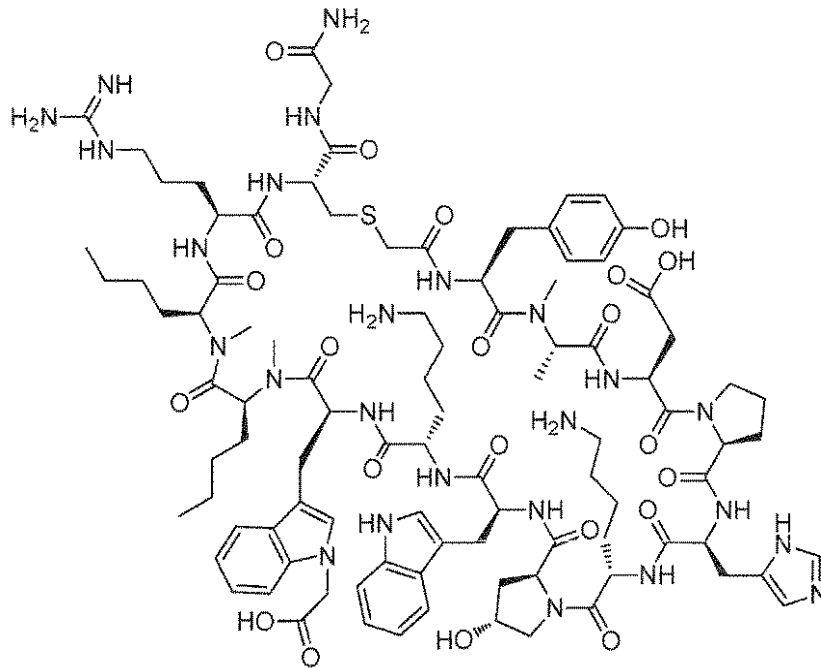
20

30

40

【化 3 0 6】

実施例 6224 の製造



10

20

実施例 6224

実施例 6224 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(+) m/z 1013.45 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 0.42 分；ESI-MS(+) m/z 1013.7 (M+2H).

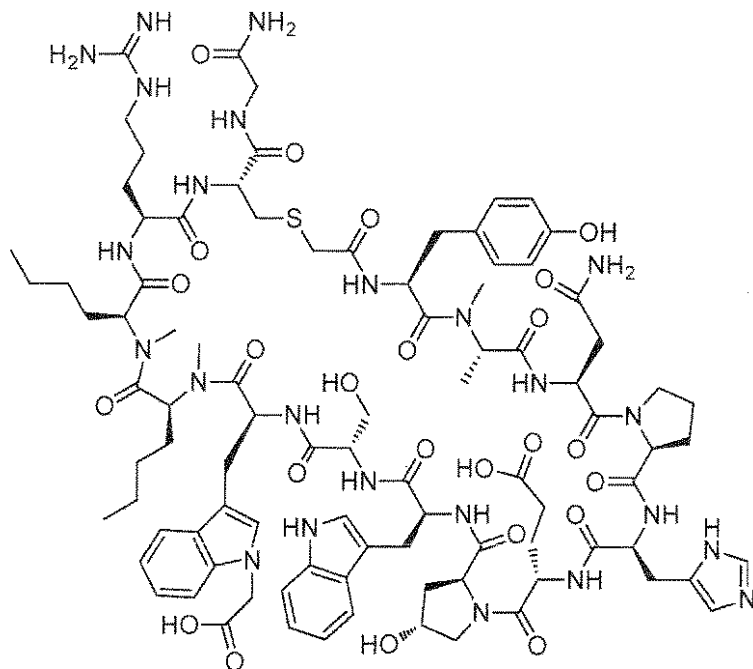
30

【0652】

実施例 6228 の製造

【化 3 0 7】

実施例 6228 の製造



実施例 6228

実施例 6 2 2 8 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 メタノール：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：9 5：5 メタノール：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：3 0 分かけて 4 0～8 0 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：2 0 分かけて 5～4 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 9 9 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 992.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.85 分；ESI-MS(+) m/z 992.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：992.4622 実測値：992.4599.

【0 6 5 3】

実施例 6 2 3 6 の製造

10

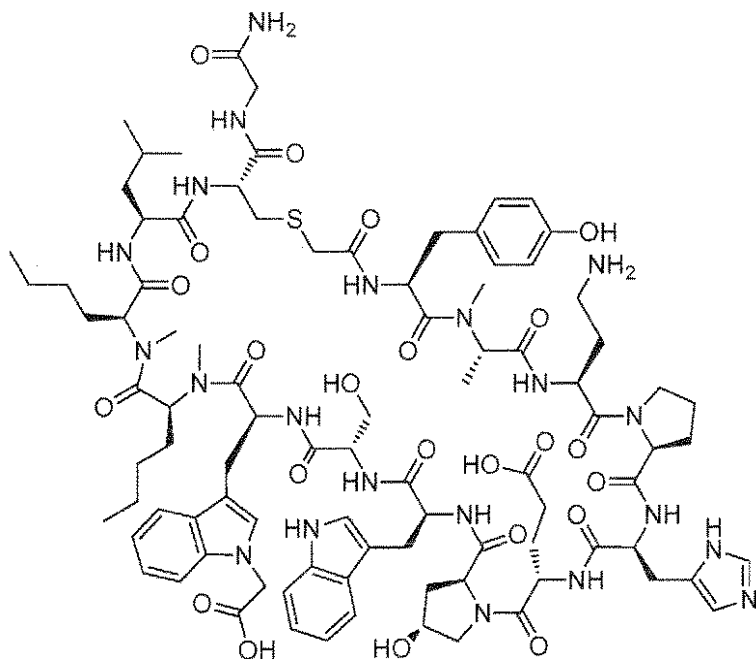
20

30

40

【化 3 0 8】

実施例 6236 の製造



実施例 6236

実施例 6 2 3 6 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の

条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 962.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.92 分；ESI-MS(+) m/z 964.5 (M+2H).

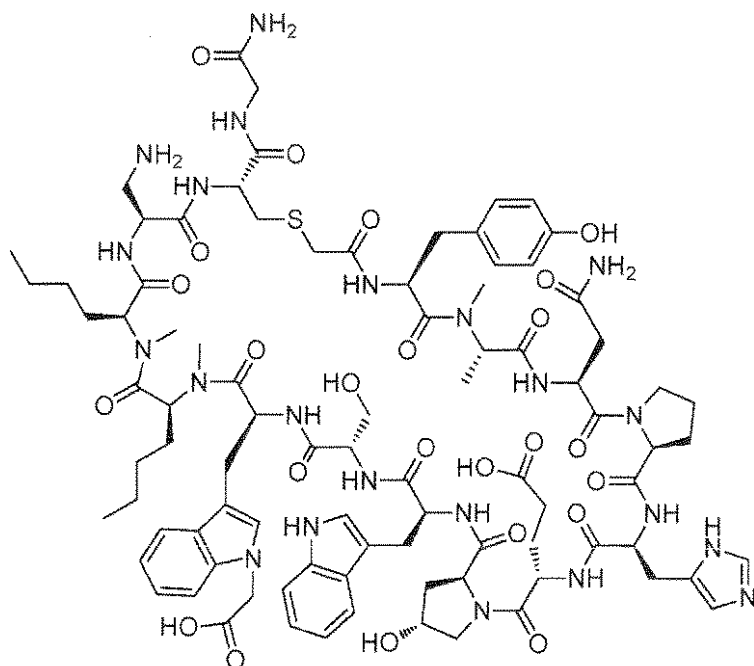
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：963.964 実測値：963.9611.

【0 6 5 4】

実施例 6 2 4 4 の製造

【化 3 0 9】

実施例 6244 の製造



実施例 6244

実施例 6244 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 957.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z 957.8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：957.4356 実測値：957.4328.

【0655】

実施例 6247 の製造

10

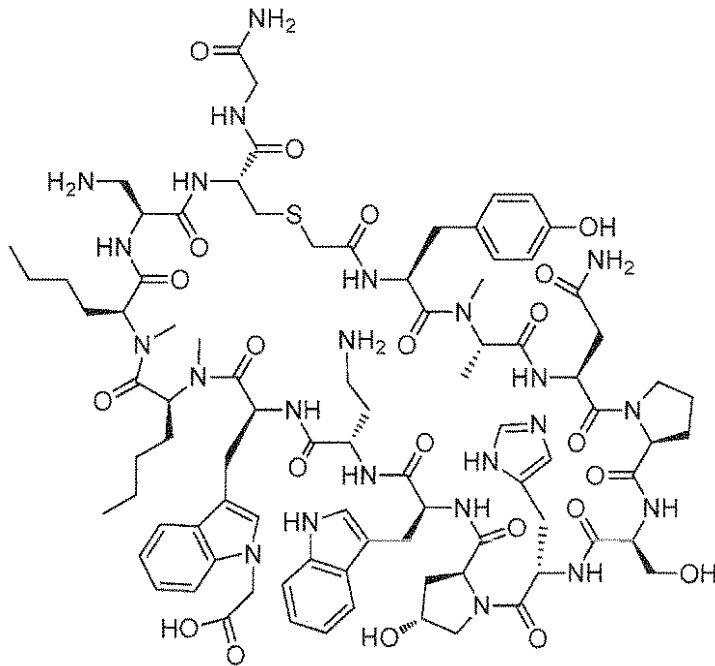
20

30

40

【化 3 1 0】

実施例 6247 の製造



実施例 6247

実施例 6 2 4 7 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 943.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(+) m/z 942.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.9461 実測値：942.9426.

【0656】

実施例 6249 の製造

10

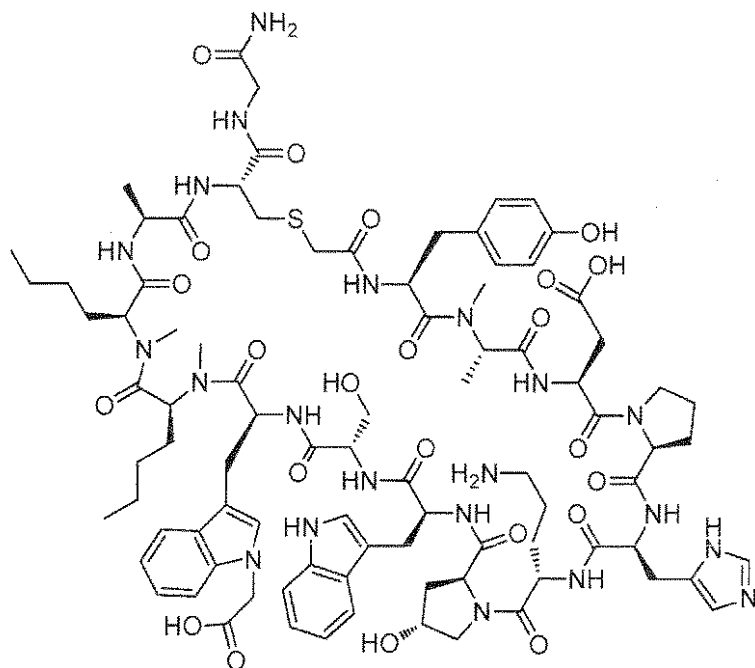
20

30

40

【化 3 1 1】

実施例 6249 の製造



実施例 6249

実施例 6249 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 943.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z 943.4 (M+2H).

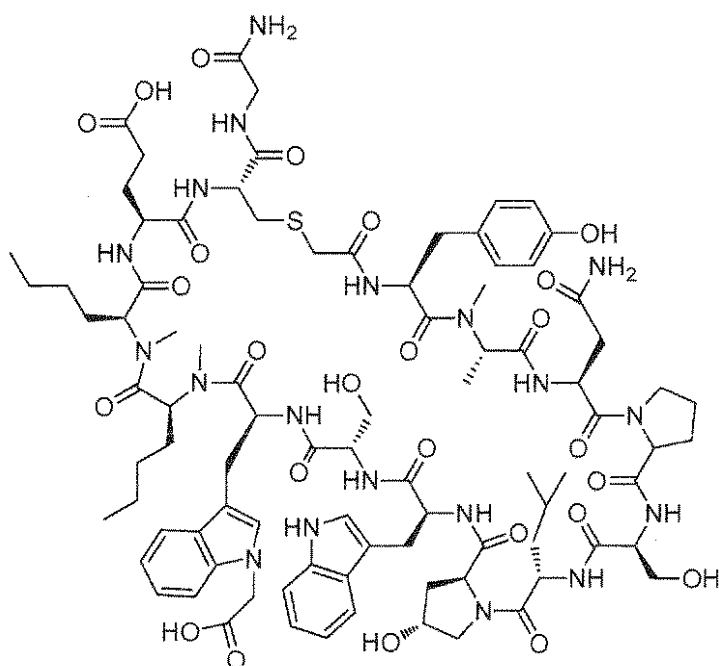
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.9405 実測値：942.9378.

【0657】

実施例 6250 の製造

【化 3 1 2】

実施例 6250 の製造



実施例 6250

実施例 6250 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の

条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 946.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS(+) m/z 946.1 (M+2H).

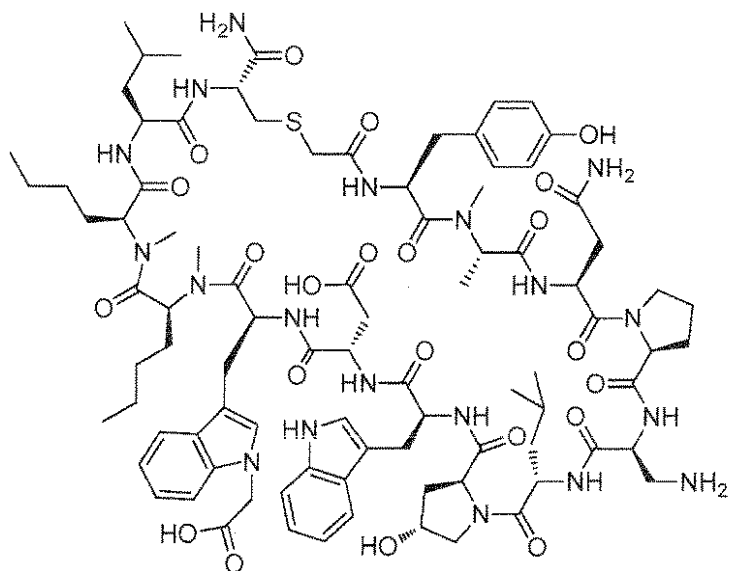
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.9402 実測値：945.9386.

【0658】

実施例 6258 の製造

【化 3 1 3】

実施例 6258 の製造



実施例 6258

実施例 6258 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：

カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 922.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.93 分；ESI-MS(+) m/z 923.1 (M+2H).

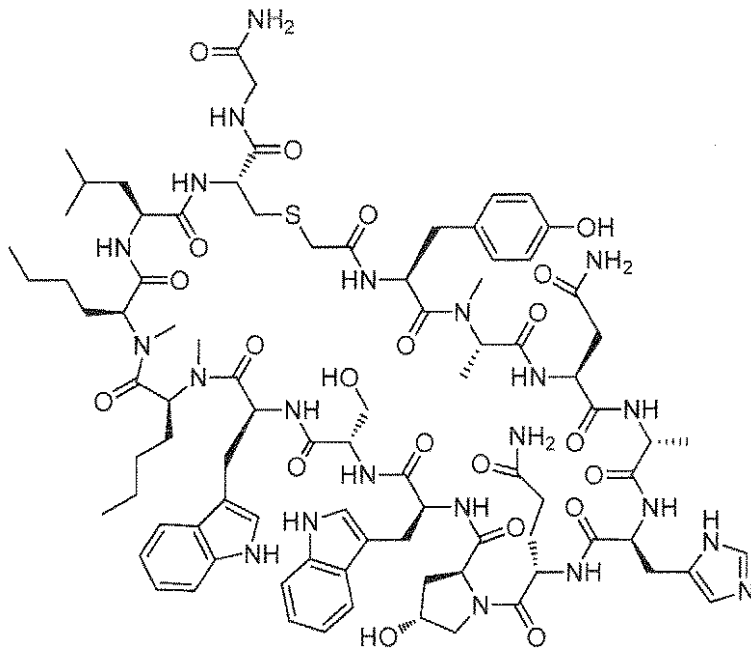
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：922.9556 実測値：922.9537.

【0659】

実施例 6262 の製造

【化 3 1 4】

実施例 6262 の製造



10

20

実施例 6262

実施例 6 2 6 2 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 928.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(+) m/z 928.7 (M+2H).

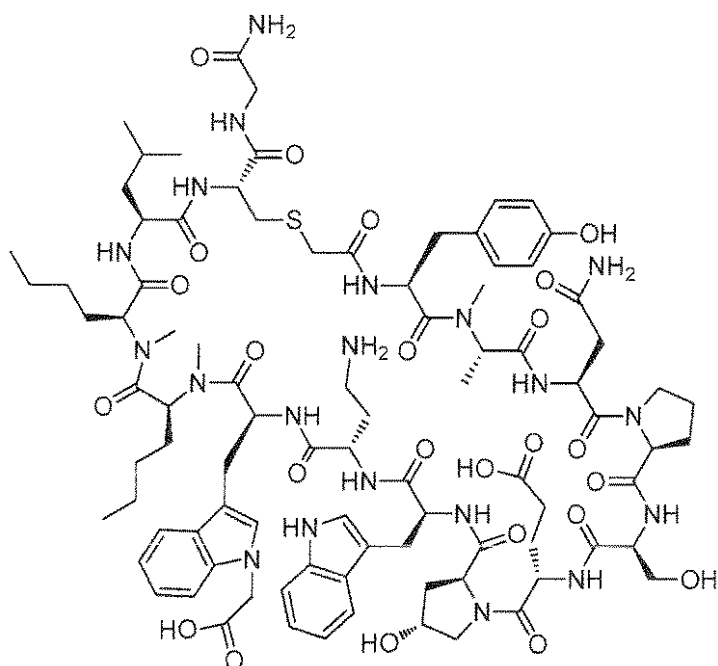
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：928.4511 実測値：928.4479.

【0660】

実施例 6266 の製造

【化 3 1 5】

実施例 6266 の製造



実施例 6266

実施例 6 2 6 6 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 952.9 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 3.09 分；ESI-MS(+) m/z 952.7 ($M+2H$).

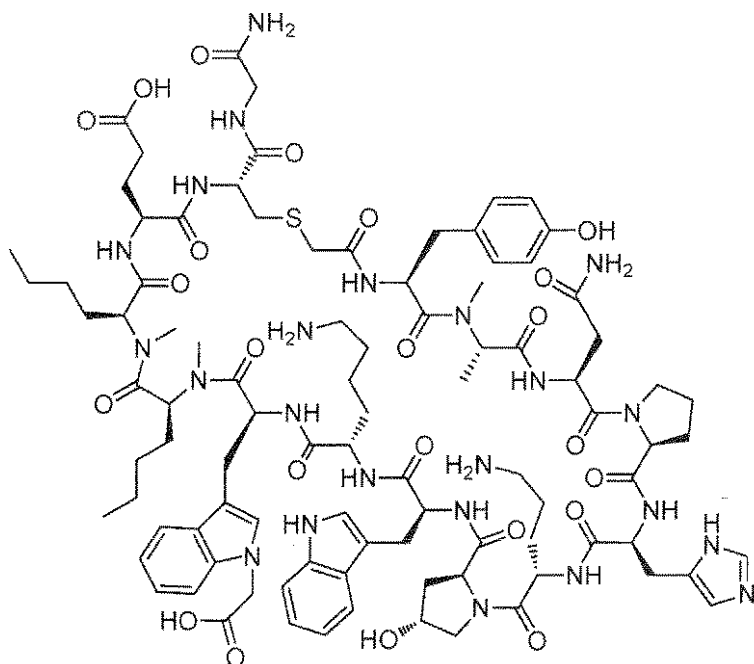
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：952.456 実測値：952.4541.

【0661】

実施例 6 2 6 7 の製造

【化 3 1 6】

実施例 6267 の製造



実施例 6267

実施例 6 2 6 7 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.26 分；ESI-MS(+) m/z 992.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(+) m/z 992.7 (M+2H).

【0662】

実施例 6269 の製造

10

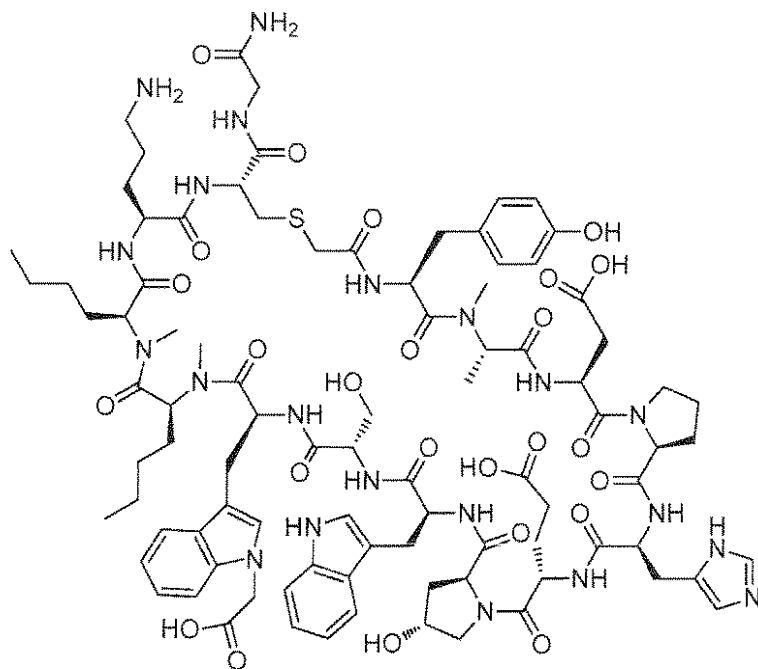
20

30

40

【化 3 1 7】

実施例 6269 の製造



実施例 6269

実施例 6269 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.19 分；ESI-MS(+) m/z 972.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.32 分；ESI-MS(+) m/z 972.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：971.9433 実測値：971.9421.

【0663】

実施例 6272 の製造

10

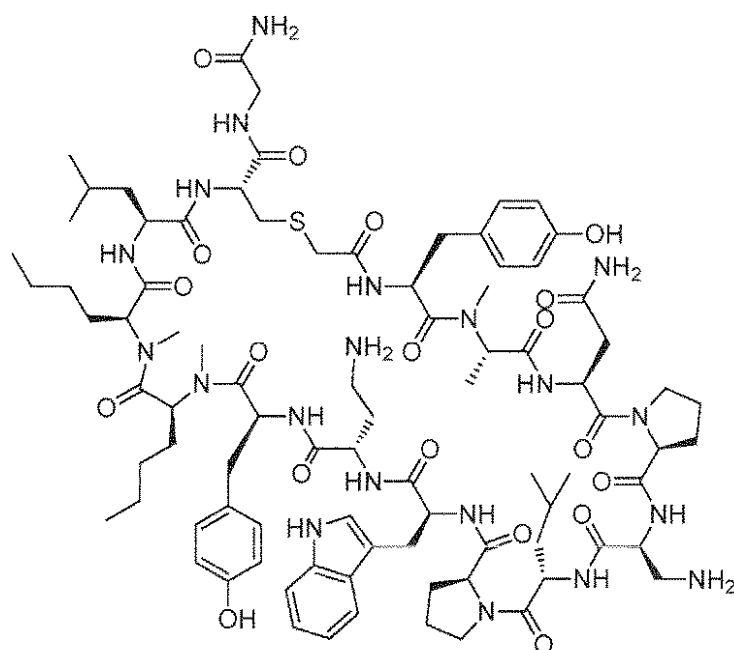
20

30

40

【化 3 1 8】

実施例 6272 の製造



実施例 6272

実施例 6272 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

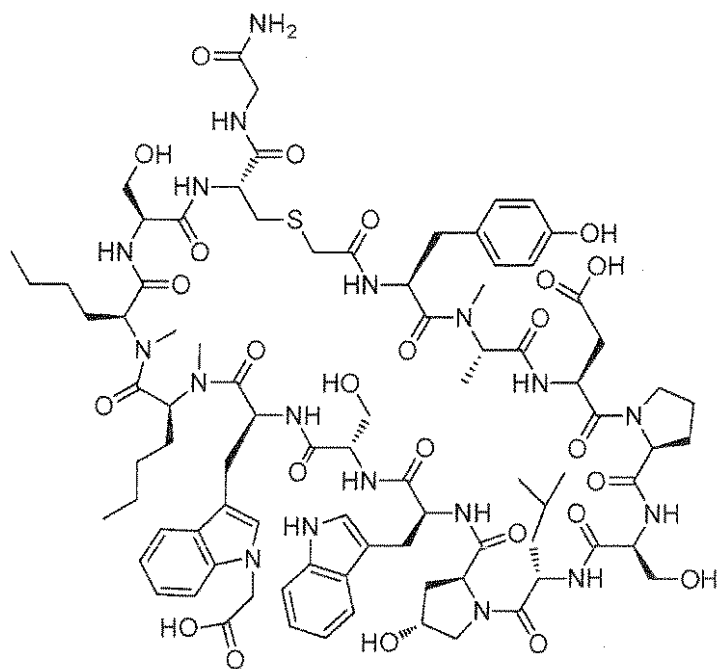
分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 896.1 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 896.1 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：895.4765 実測値：895.4740.

【0664】

実施例 6274 の製造

【化 3 1 9】

実施例 6274 の製造



実施例 6274

実施例 6274 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(+) m/z 925.5 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.68 分；ESI-MS(+) m/z 925.9 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：925.4269 実測値：925.4266.

【0665】

実施例 6276 の製造

10

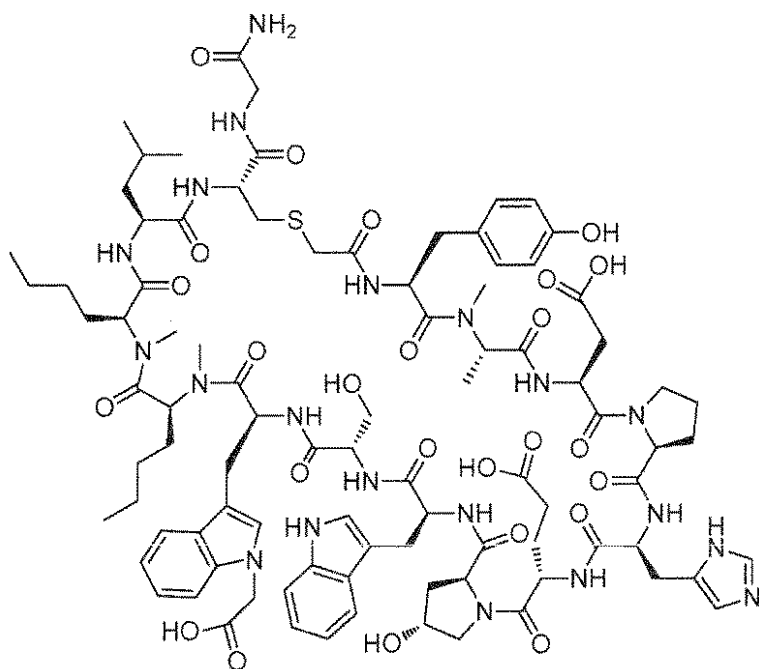
20

30

40

【化 3 2 0】

実施例 6276 の製造



実施例 6276

実施例 6 2 7 6 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 メタノール：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：9 5：5 メタノール：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：3 0 分かけて 3 5～7 5 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：水(1 0 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：3 0 分かけて 0～4 0 % B、次いで 1 0 0 % B で 5 分間保持；流量：2 0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1 2.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 1 0 0 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.2 9 分；ESI-MS(-) m/z 9 7 0.9 (M-2 H).

分析条件 B：保持時間 = 1.5 5 分；ESI-MS(+) m/z 9 7 2.5 (M+2 H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：9 7 1.4 4 5 6 実測値：9 7 1.4 4 4 5.

【0 6 6 6】

実施例 6 2 8 3 の製造

10

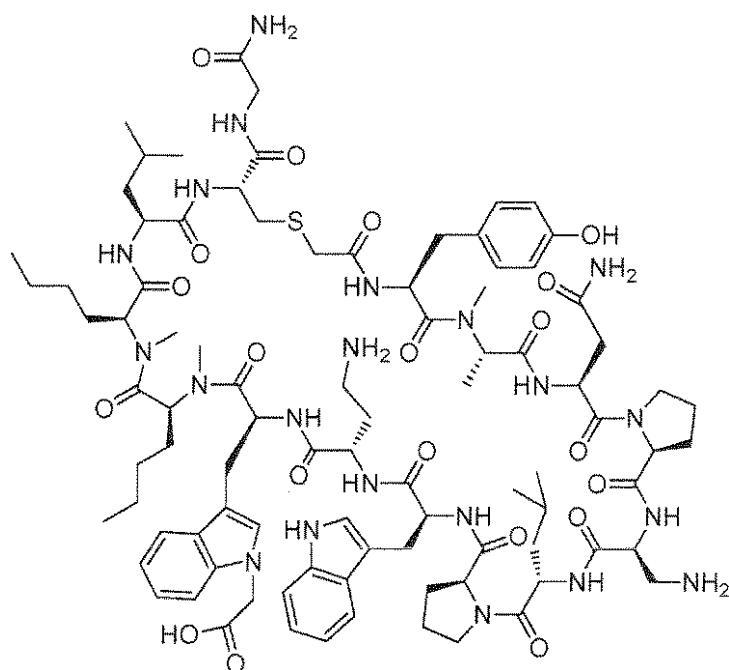
20

30

40

【化 3 2 1】

実施例 6283 の製造



実施例 6283

実施例 6283 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 B：保持時間 = 3.22 分；ESI-MS(+) m/z 936.1 (M+2H).

分析条件 C：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 935.9 (M+2H).

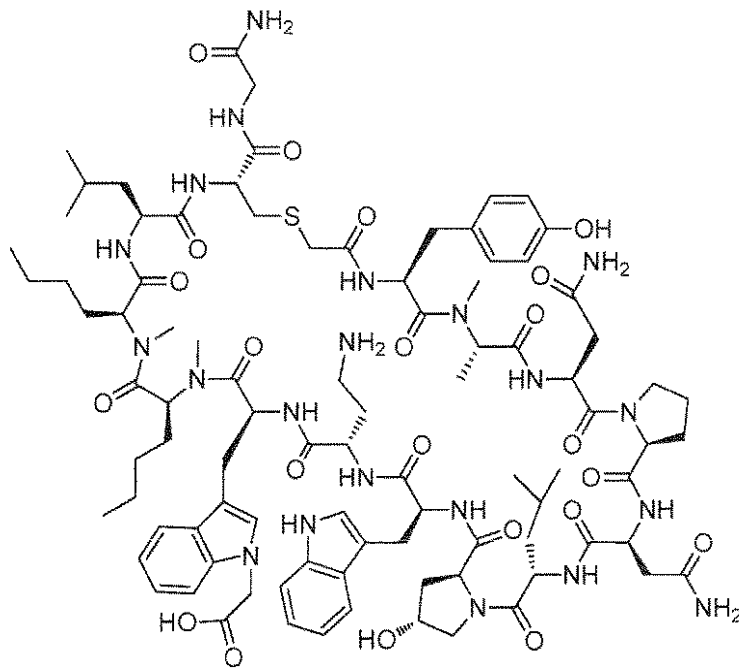
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9873 実測値：935.9857.

【0667】

実施例 6284 の製造

【化 3 2 2】

実施例 6284 の製造



実施例 6284

実施例 6284 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z 958.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.22 分；ESI-MS(+) m/z 958.2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：957.9822 実測値：957.9801.

【0668】

実施例 6288 の製造

10

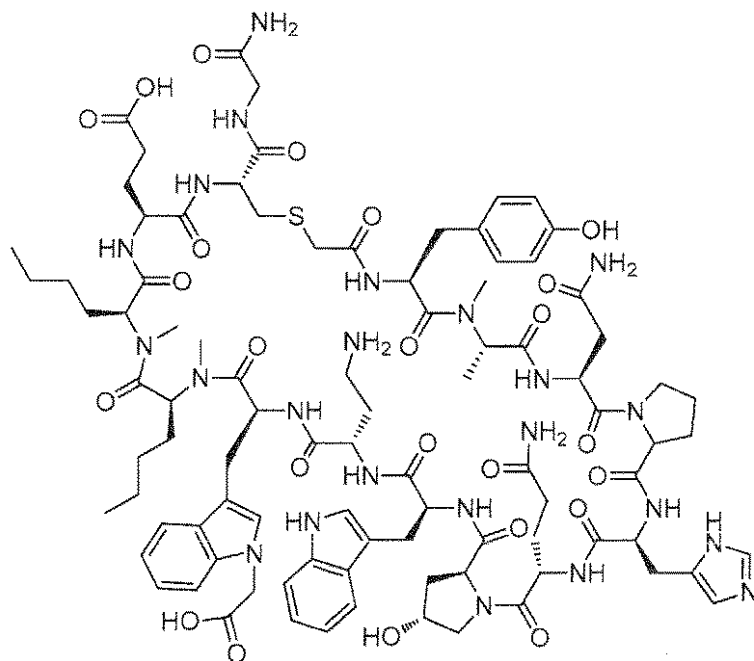
20

30

40

【化 3 2 3】

実施例 6288 の製造



実施例 6288

実施例 6288 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 985.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.80 分；ESI-MS(+) m/z 985.1 (M+2H).

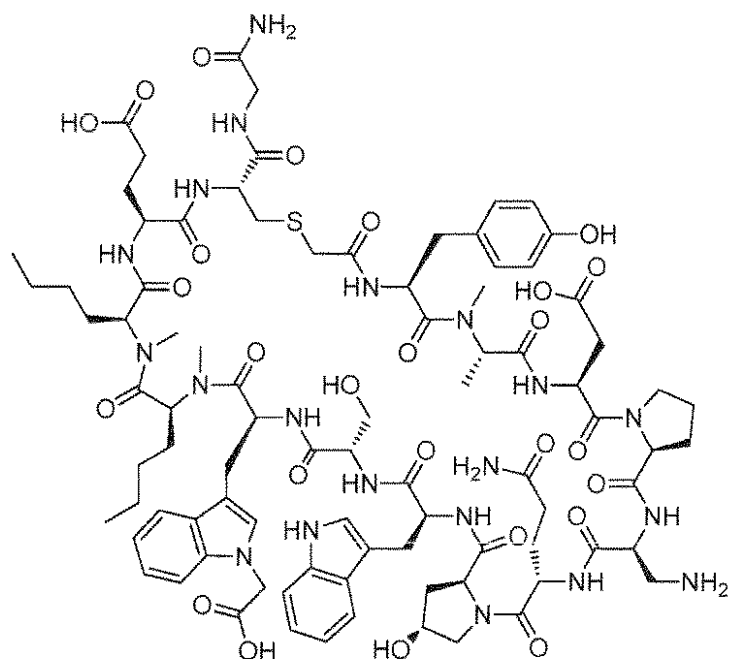
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：984.9567 実測値：984.9557.

【0669】

実施例 6289 の製造

【化 3 2 4】

実施例 6289 の製造



実施例 6289

実施例 6289 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 953.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 953.9 (M+2H).

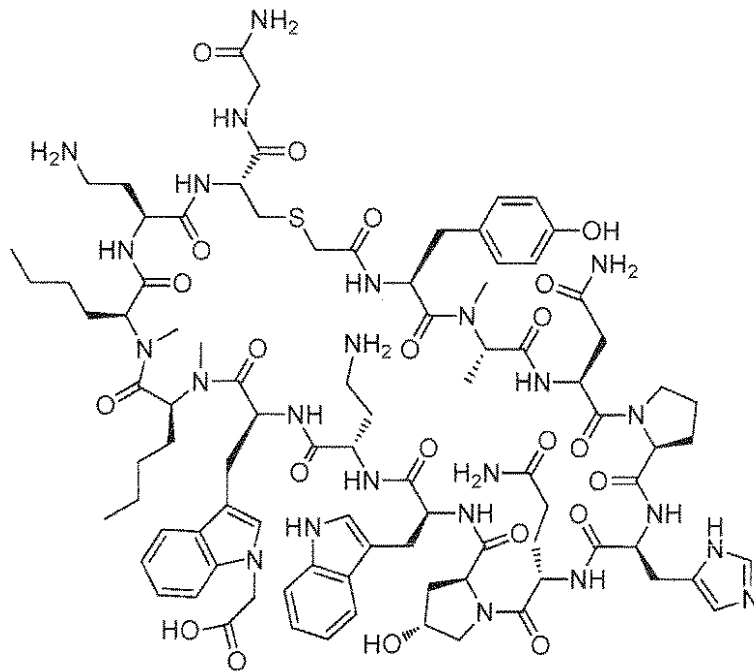
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：953.4274 実測値：953.4251.

【0670】

実施例 6293 の製造

【化 3 2 5】

実施例 6293 の製造



実施例 6293

実施例 6293 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

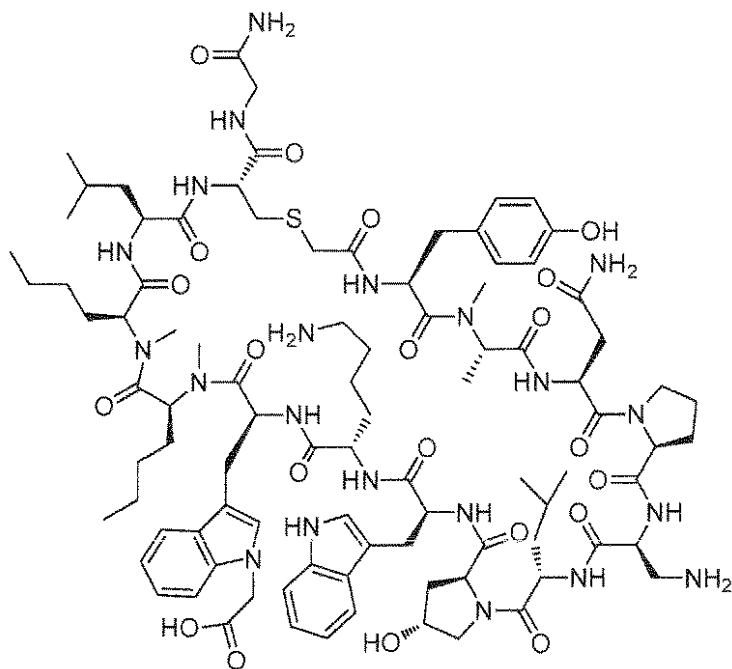
分析条件 A：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 971.0 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(+) m/z 971.0 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：970.4672 実測値：970.4643.

【0671】

実施例 6296 の製造

【化 3 2 6】

実施例 6296 の製造



実施例 6296

実施例 6296 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

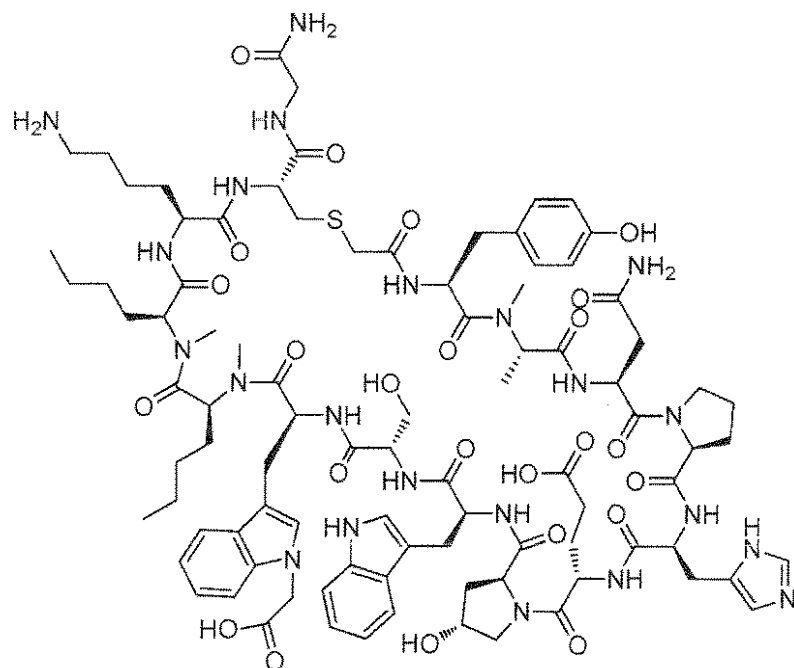
分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 958.5 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 3.01 分；ESI-MS(+) m/z 958.5 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：958.0004 実測値：957.9994.

【0672】

実施例 6297 の製造

【化 3 2 7】

実施例 6297 の製造



実施例 6297

実施例 6297 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 978.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 978.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：978.4591 実測値：978.4570.

【0673】

実施例 6301 の製造

10

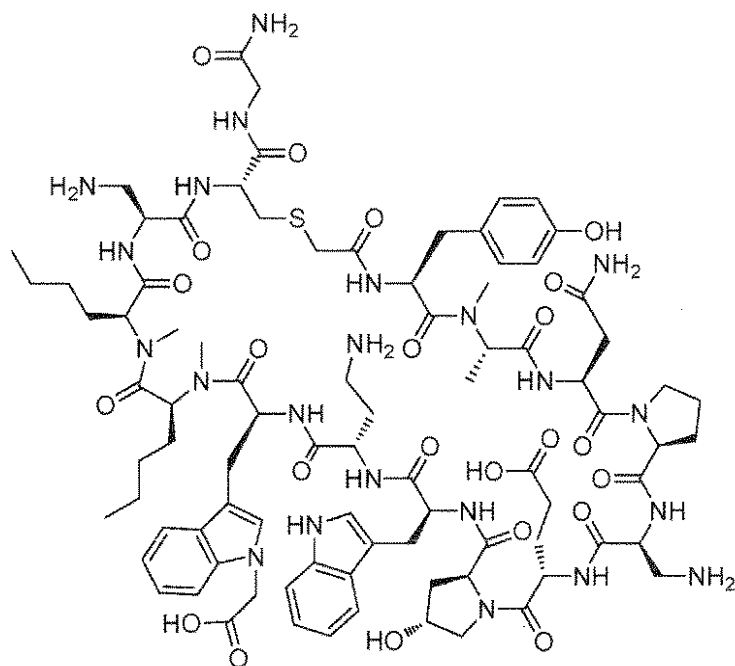
20

30

40

【化 3 2 8】

実施例 6301 の製造



実施例 6301

実施例 6301 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 938.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.84 分；ESI-MS(+) m/z 938.8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：938.446 実測値：938.4450.

【0674】

実施例 6303 の製造

10

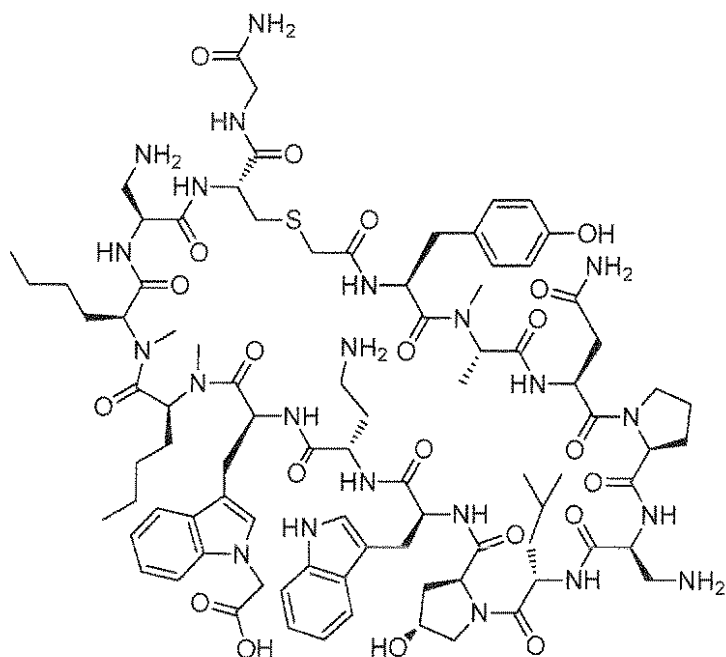
20

30

40

【化 3 2 9】

実施例 6303 の製造



実施例 6303

実施例 6303 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 930.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.85 分；ESI-MS(+) m/z 930.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：930.4667 実測値：930.4644.

【0675】

実施例 6309 の製造

10

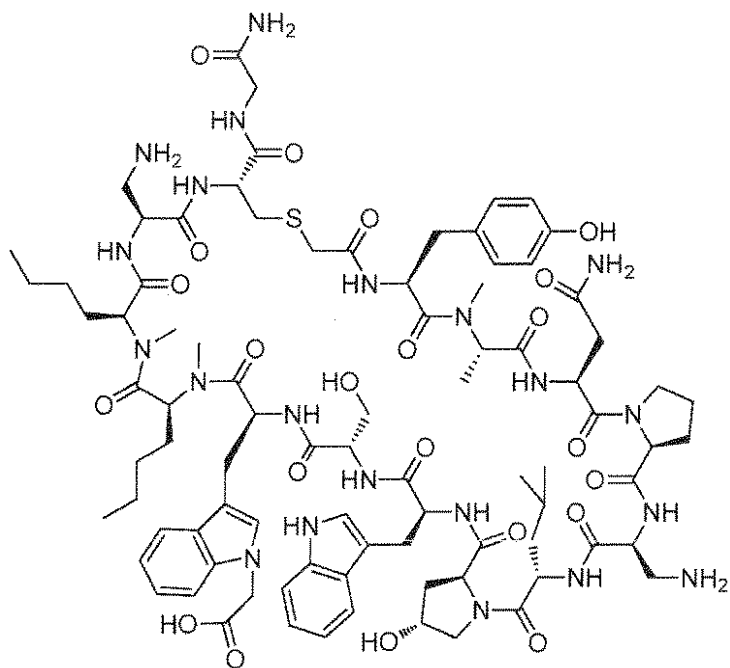
20

30

40

【化 3 3 0】

実施例 6309 の製造



実施例 6309

実施例 6309 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 924.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z 924.1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.9509 実測値：923.9473.

【0676】

実施例 6310 の製造

10

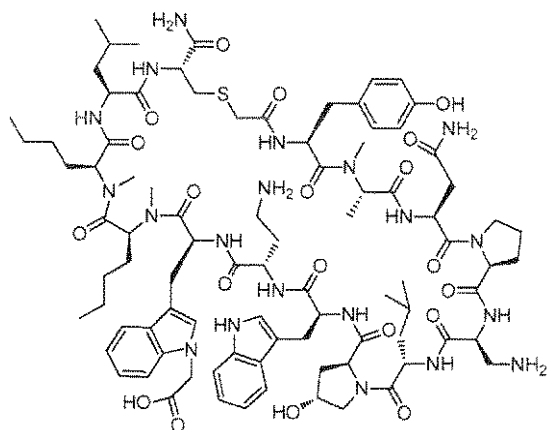
20

30

40

【化 3 3 1】

実施例 6310 の製造



実施例 6310

実施例 6310 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.7 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析条件 A：保持時間＝1.54 分；ESI-MS(+) m/z 916.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間＝2.82 分；ESI-MS(+) m/z 916.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：915.474 実測値：915.4721.

【0677】

実施例 6324 の製造

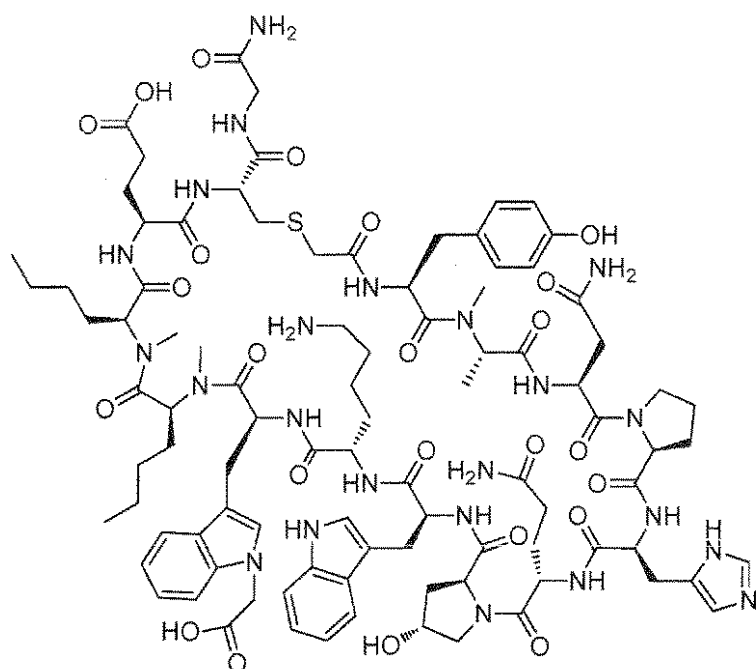
10

20

30

【化 3 3 2】

実施例 6324 の製造



実施例 6324

実施例 6324 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 1000.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.69 分；ESI-MS(+) m/z 999.2 (M+2H).

【0678】

実施例 6331 の製造

10

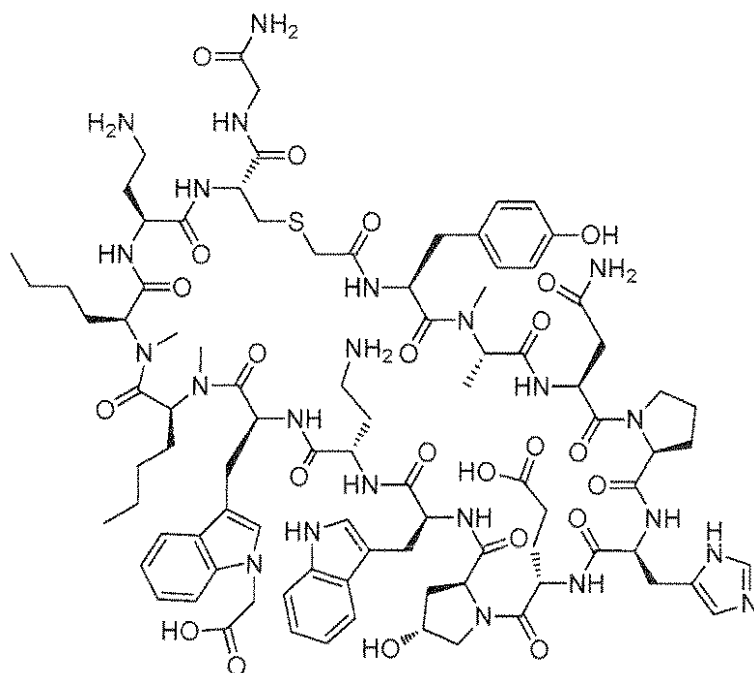
20

30

40

【化 3 3 3】

実施例 6331 の製造



実施例 6331

実施例 6331 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 971.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.89 分；ESI-MS(+) m/z 971.2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：970.9592 実測値：970.9561.

【0679】

実施例 6334 の製造

10

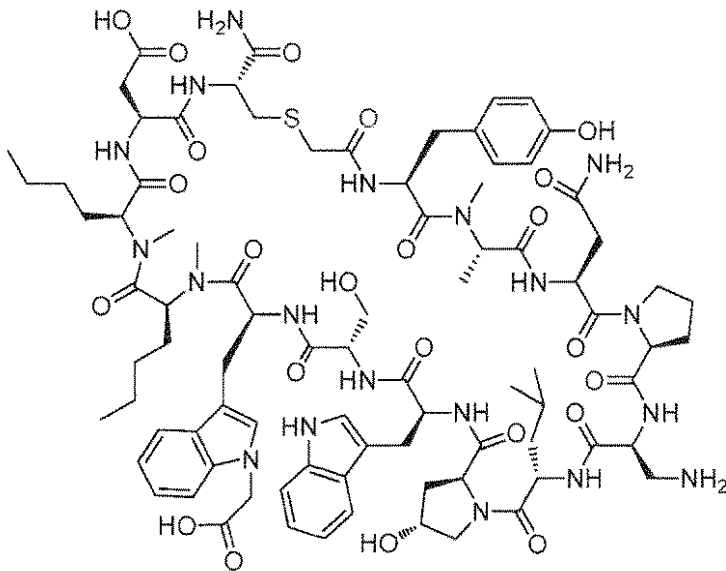
20

30

40

【化 3 3 4】

実施例 6334 の製造



実施例 6334

実施例 6334 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 910.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 910.3 (M+2H).

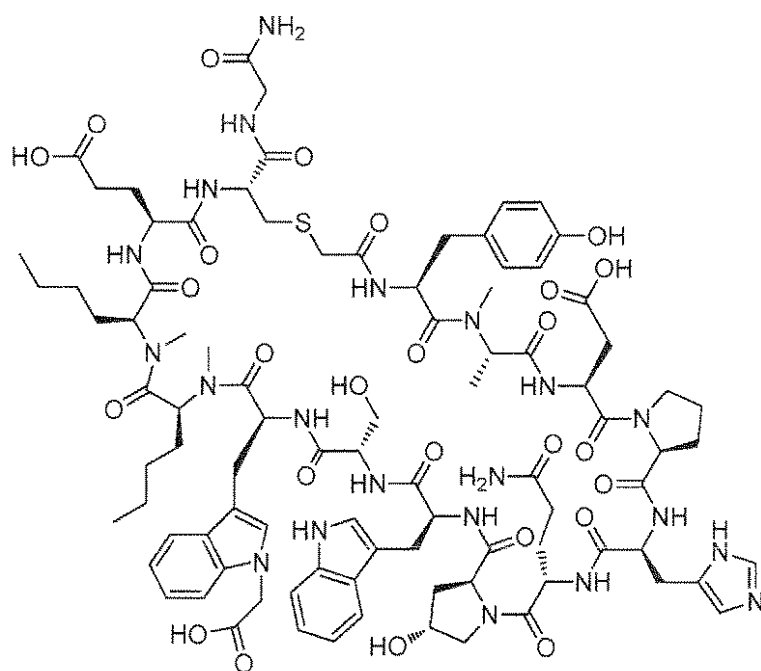
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：909.9296 実測値：909.9284.

【0680】

実施例 6335 の製造

【化 3 3 5】

実施例 6335 の製造



実施例 6335

実施例 6 3 3 5 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.19 分；ESI-MS(+) m/z 979.4 (M+2H).

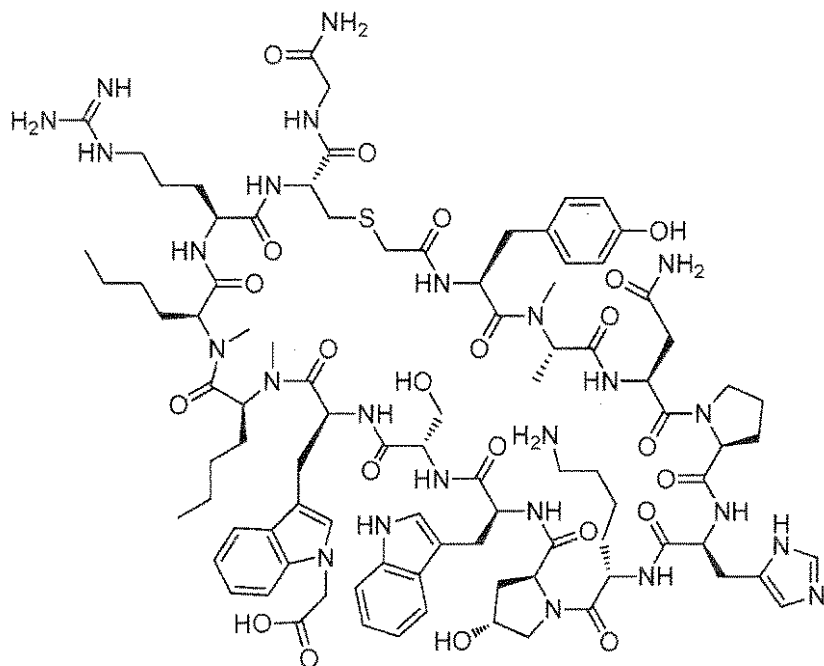
分析条件 B：保持時間 = 2.50 分；ESI-MS(+) m/z 979.4 (M+2H).

【0681】

実施例 6 3 3 8 の製造

【化 3 3 6】

実施例 6338 の製造



実施例 6338

実施例 6338 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS(+) m/z 992.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 992.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：991.9883 実測値：991.9861.

【0682】

実施例 6344 の製造

10

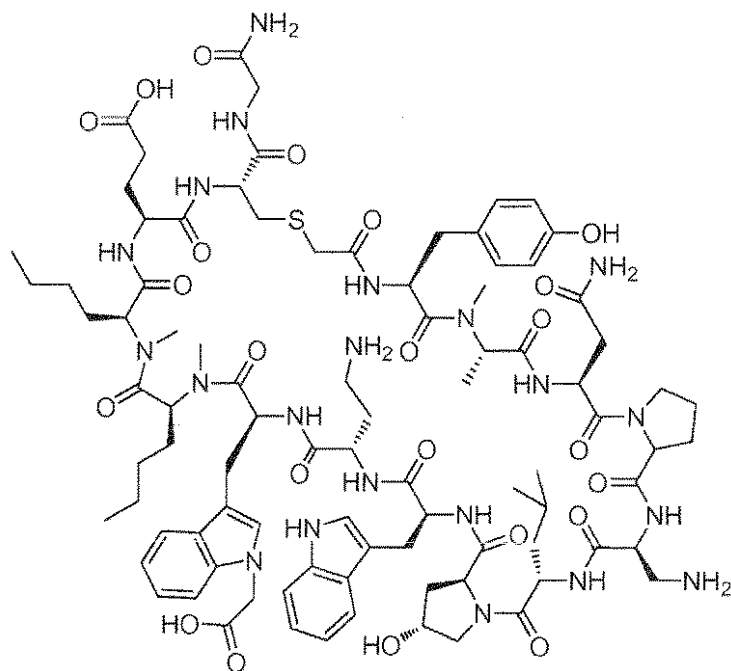
20

30

40

【化 3 3 7】

実施例 6344 の製造



実施例 6344

実施例 6344 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 952.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.37 分；ESI-MS(+) m/z 952.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：951.964 実測値：951.9612.

【0683】

実施例 6347 の製造

10

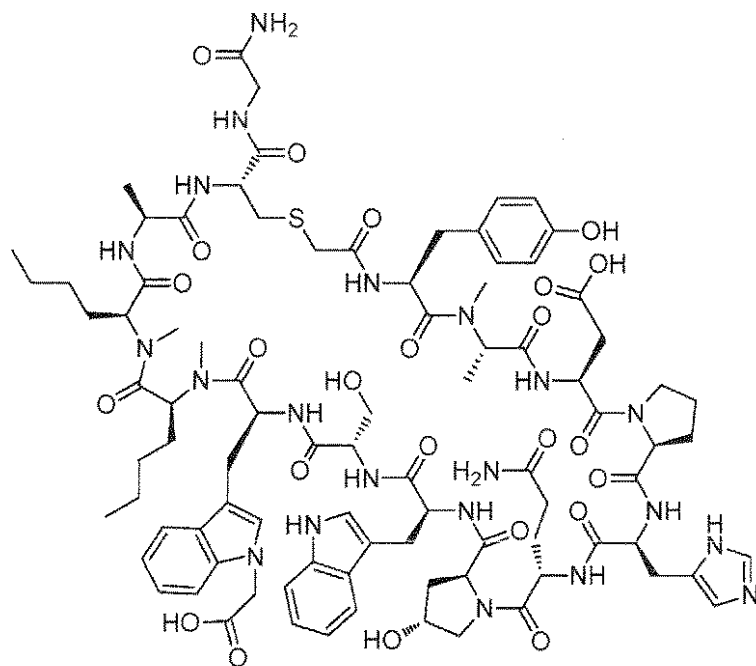
20

30

40

【化 3 3 8】

実施例 6347 の製造



実施例 6347

r

実施例 6347 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(+) m/z 950.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.66 分；ESI-MS(+) m/z 950.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：949.9302 実測値：949.9288.

【0684】

実施例 6350 の製造

10

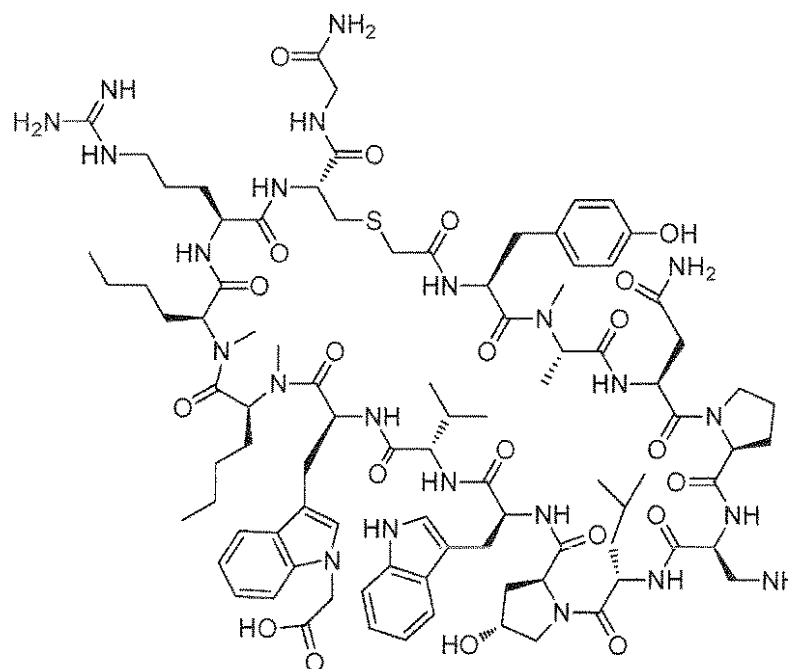
20

30

40

【化 3 3 9】

実施例 6350 の製造



実施例 6350

実施例 6350 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.0 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 965.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z 965.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：964.9956 実測値：964.9953.

【0685】

実施例 6361 の製造

10

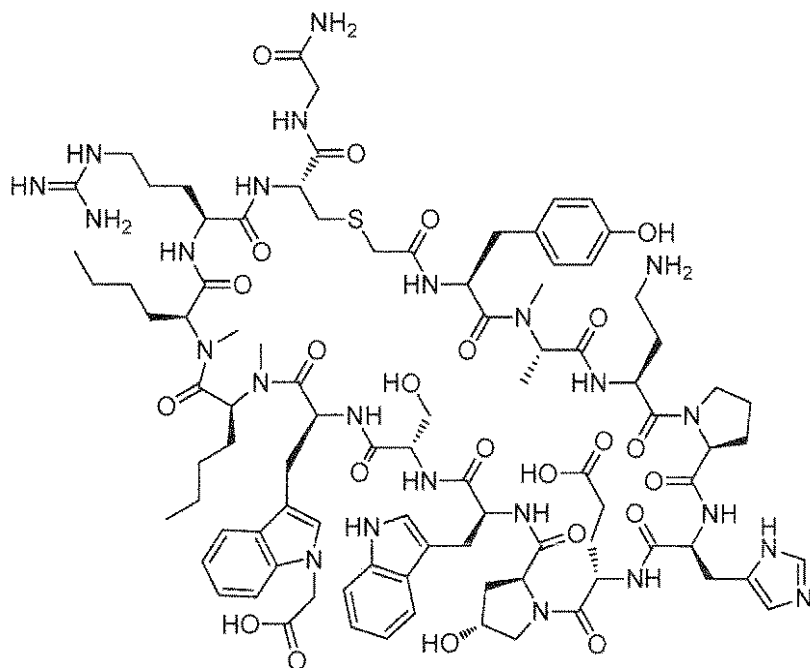
20

30

40

【化 3 4 0】

実施例 6361 の製造



実施例 6361

実施例 6361 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS(+) m/z 985.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 985.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：985.4725 実測値：985.4694.

【0686】

実施例 6363 の製造

10

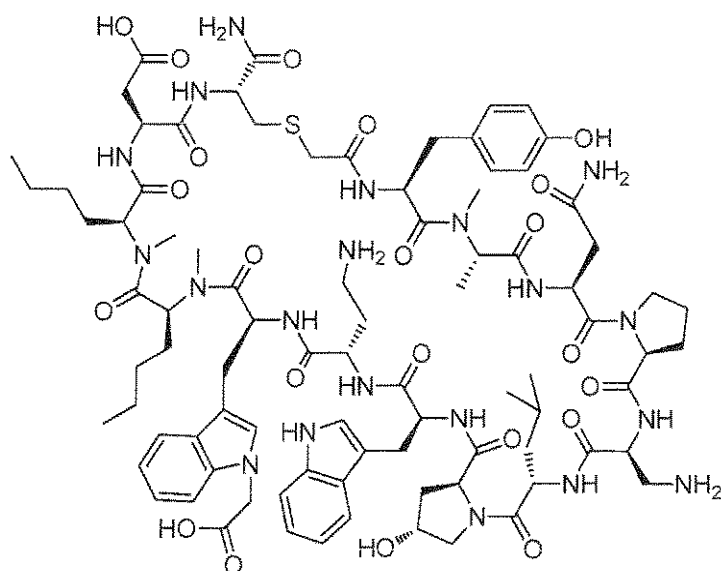
20

30

40

【化 3 4 1】

実施例 6363 の製造



実施例 6363

実施例 6363 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 916.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.88 分；ESI-MS(+) m/z 916.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.4454 実測値：916.4428.

【0687】

実施例 6365 の製造

10

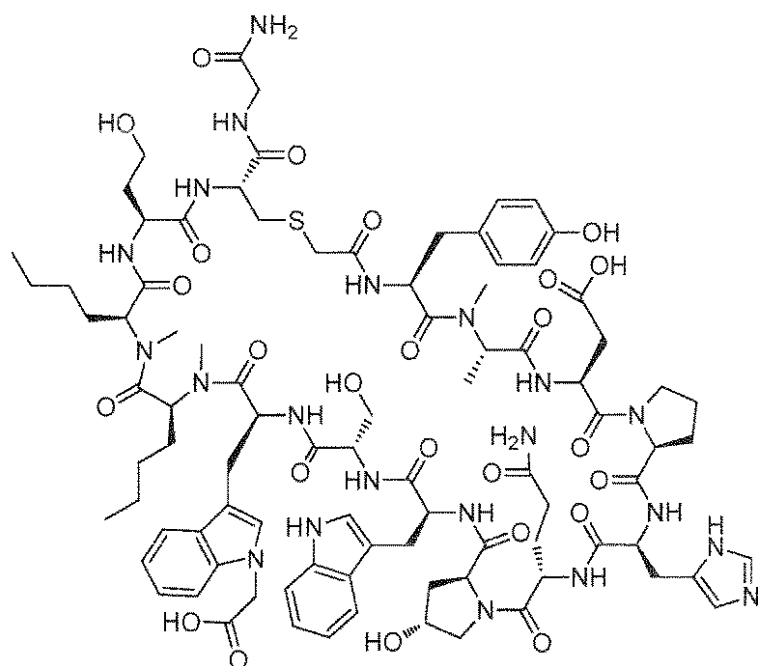
20

30

40

【化 3 4 2】

実施例 6365 の製造



実施例 6365

実施例 6365 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.20 分；ESI-MS(-) m/z 963.8 (M-2H)。

分析条件 B：保持時間 = 2.32 分；ESI-MS(+) m/z 966.6 (M+2H)。

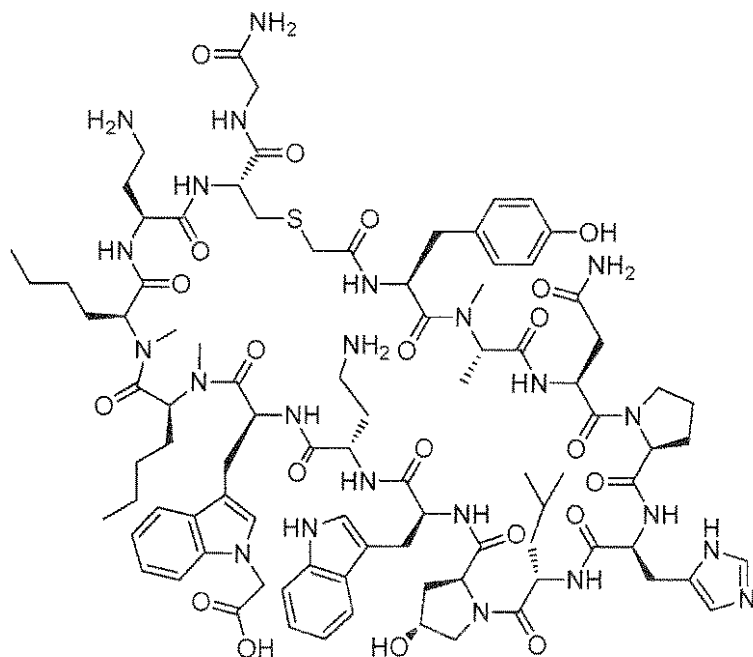
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：965.9354 実測値：965.9352。

【0688】

実施例 6369 の製造

【化 3 4 3】

実施例 6369 の製造



実施例 6369

実施例 6369 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 963.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(+) m/z 963.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：962.98 実測値：962.9762.

【0689】

実施例 6370 の製造

10

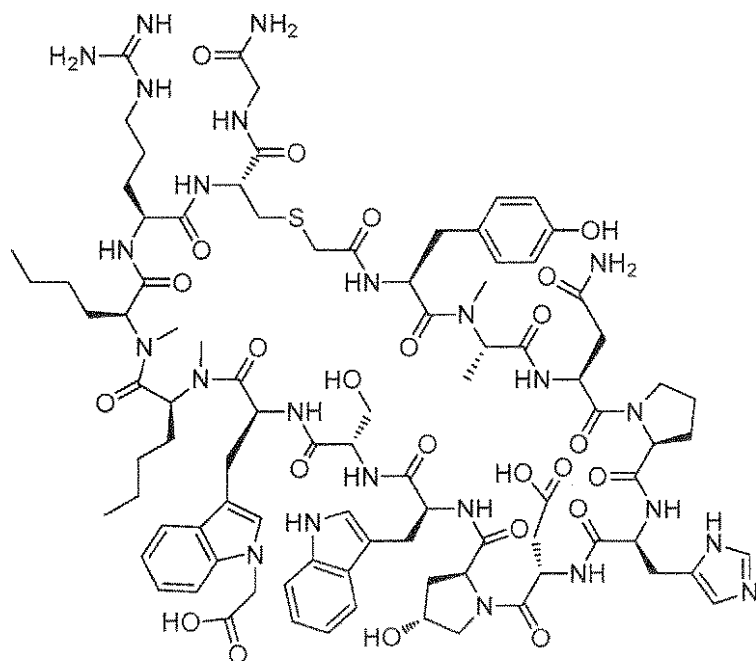
20

30

40

【化 3 4 4】

実施例 6370 の製造



実施例 6370

実施例 6370 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 984.9 (M+2H).

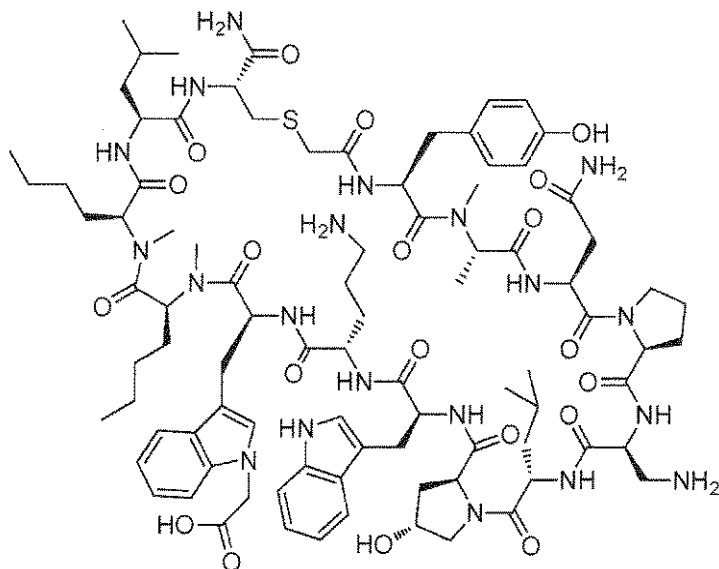
分析条件 B：保持時間 = 2.85 分；ESI-MS(+) m/z 984.0 (M+2H).

【0690】

実施例 6372 の製造

【化 3 4 5】

実施例 6372 の製造



実施例 6372

実施例 6372 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：

カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 923.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 923.7 (M+2H).

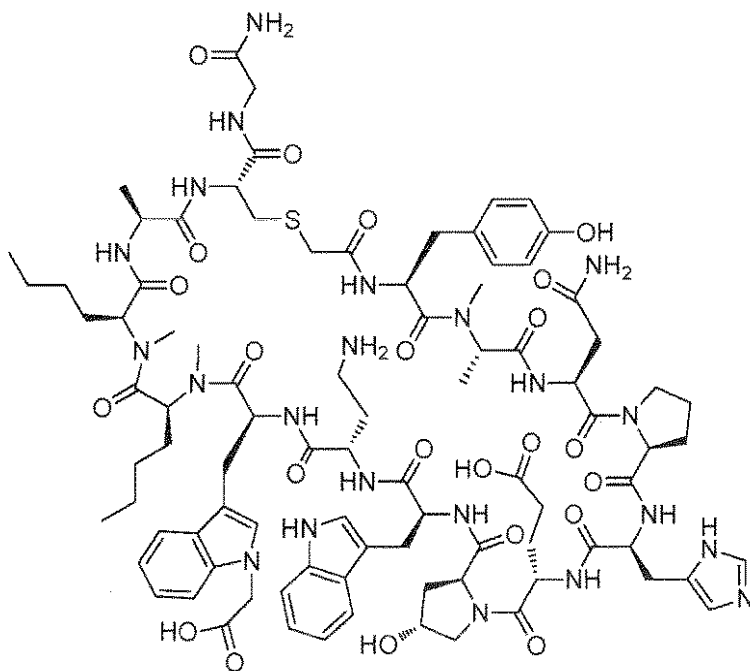
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：922.4818 実測値：922.4799.

【0691】

実施例 6380 の製造

【化 3 4 6】

実施例 6380 の製造



実施例 6380

実施例 6380 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS(+) m/z 957.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.86 分；ESI-MS(+) m/z 957.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：956.446 実測値：956.4431.

【0692】

実施例 6383 の製造

10

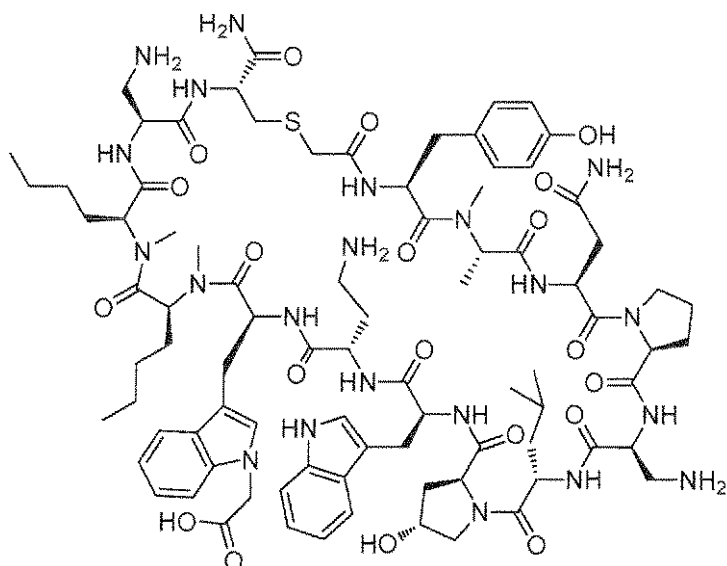
20

30

40

【化 3 4 7】

実施例 6383 の製造



実施例 6383

実施例 6383 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 903.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.55 分；ESI-MS(+) m/z 903.4 (M+2H).

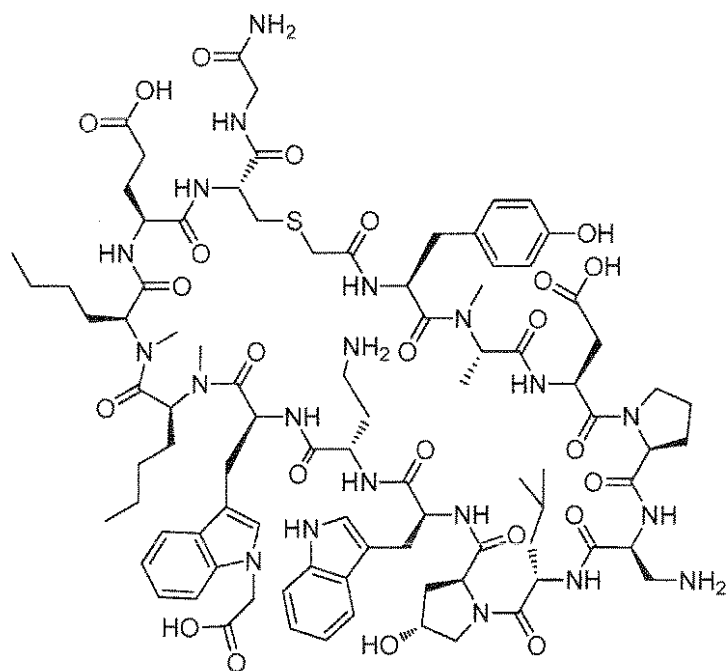
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：901.956 実測値：901.9538.

【0693】

実施例 6384 の製造

【化 3 4 8】

実施例 6384 の製造



実施例 6384

実施例 6384 を、“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、27.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.23 分；ESI-MS(+) m/z 954.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 954.0 (M+2H).

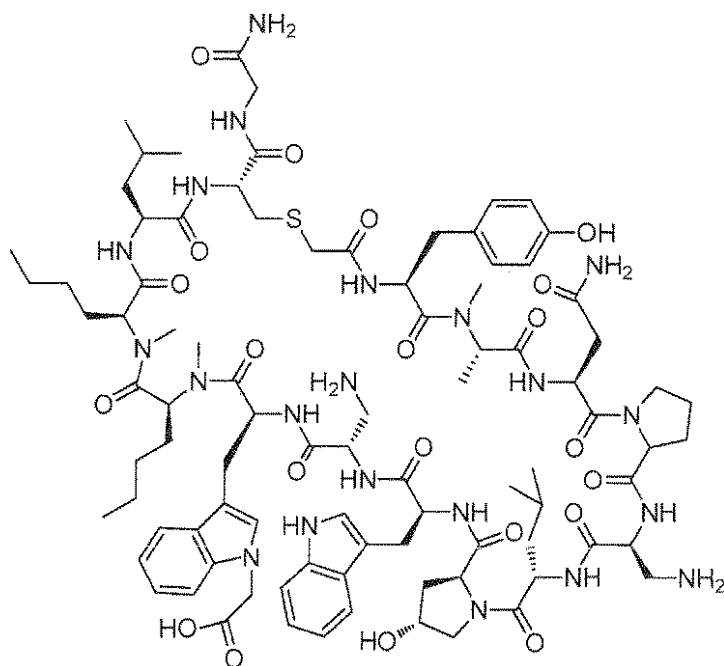
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：952.456 実測値：952.4545.

【0694】

実施例 6389 の製造

【化 3 4 9】

実施例 6389 の製造



実施例 6389

実施例 6389 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保
 持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 936.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.84 分；ESI-MS(-) m/z 934.9 (M-2H).

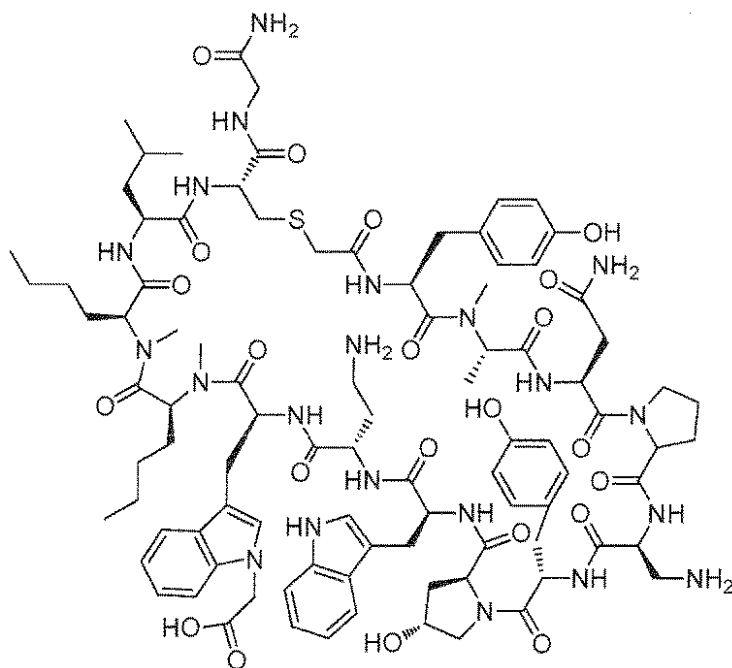
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：936.9769 実測値：936.9742.

【0695】

実施例 6390 の製造

【化 3 5 0】

実施例 6390 の製造



実施例 6390

実施例 6390 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間=1.48 分；ESI-MS(+) m/z 969.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間=2.84 分；ESI-MS(+) m/z 969.2 (M+2H).

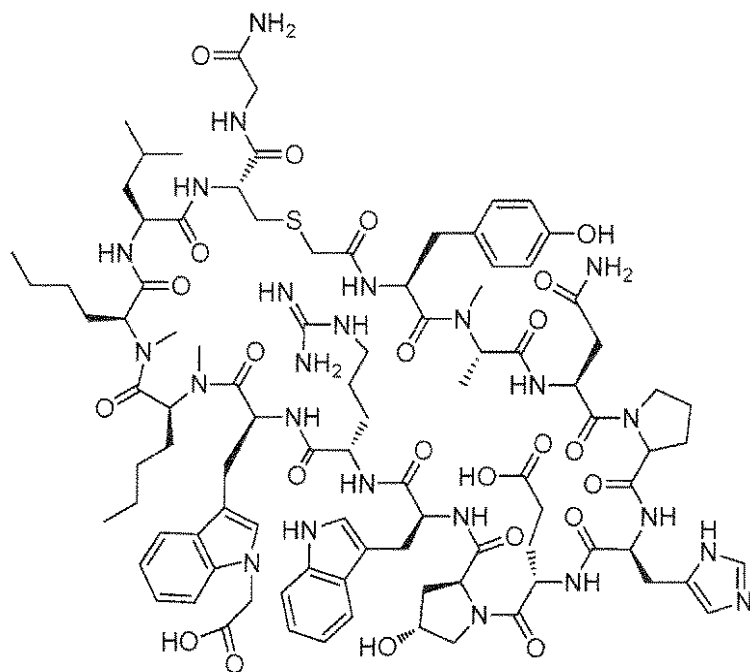
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：968.9744 実測値：968.9721.

【0696】

実施例 6391 の製造

【化 3 5 1】

実施例 6391 の製造



実施例 6391

r

実施例 6391 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保 30
持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.30 分；ESI-MS(+) m/z 1005.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.54 分；ESI-MS(-) m/z 1003.5 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：1005.4882 実測値：1005.4868.

【0697】

実施例 6392 の製造

10

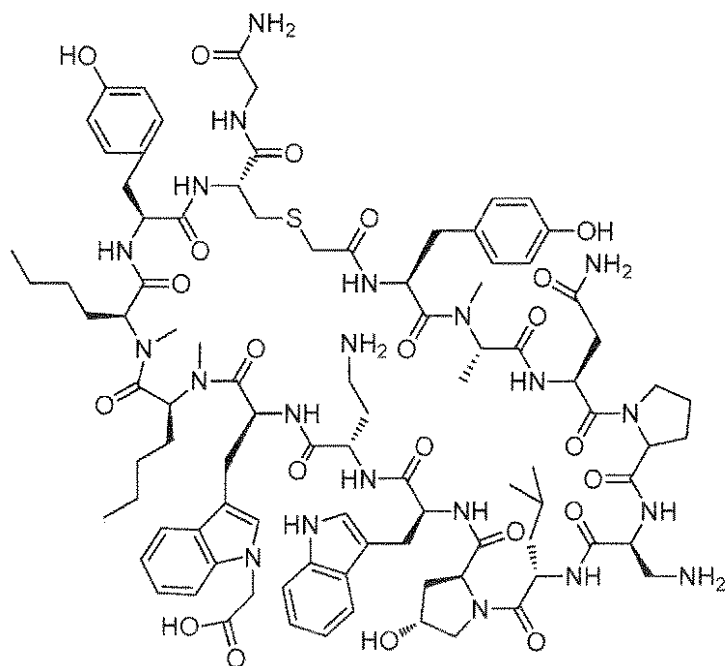
20

30

40

【化 3 5 2】

実施例 6392 の製造



実施例 6392

実施例 6392 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.481 分；ESI-MS(+) m/z 969.25 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.004 分；ESI-MS(+) m/z 969.80 (M+2H).

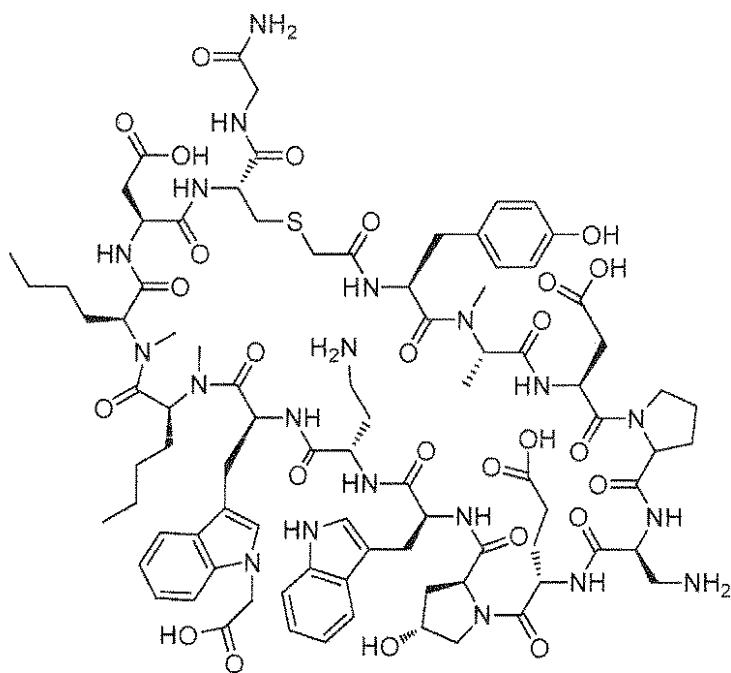
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：968.9744 実測値：968.9728.

【0698】

実施例 6393 の製造

【化 3 5 3】

実施例 6393 の製造



実施例 6393

実施例 6393 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.270 分；ESI-MS(+) m/z 953.40 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.685 分；ESI-MS(-) m/z 951.55 (M-2H).

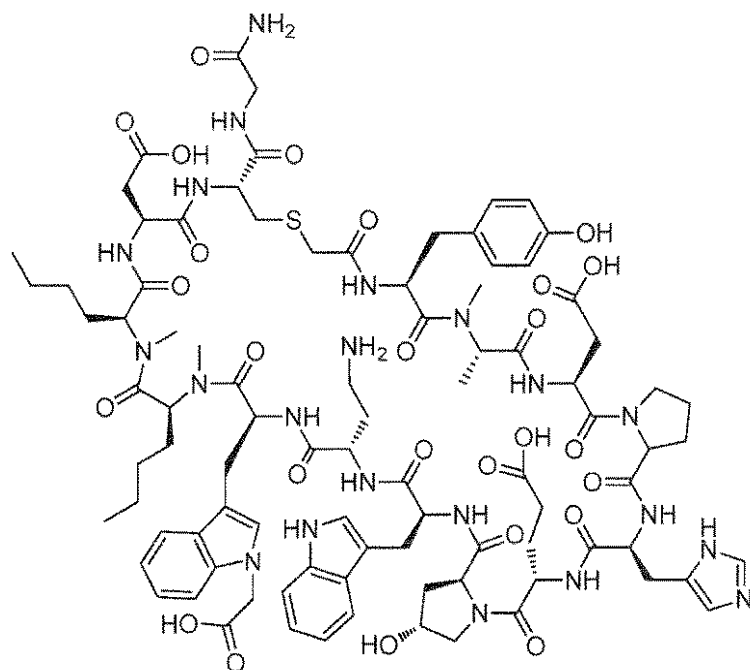
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：953.4274 実測値：953.425.

【0699】

実施例 6394 の製造

【化 3 5 4】

実施例 6394 の製造



実施例 6394

実施例 6394 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、33.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.227 分；ESI-MS(-) m/z 976.85 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 0.366 分；ESI-MS(-) m/z 976.75 (M-2H).

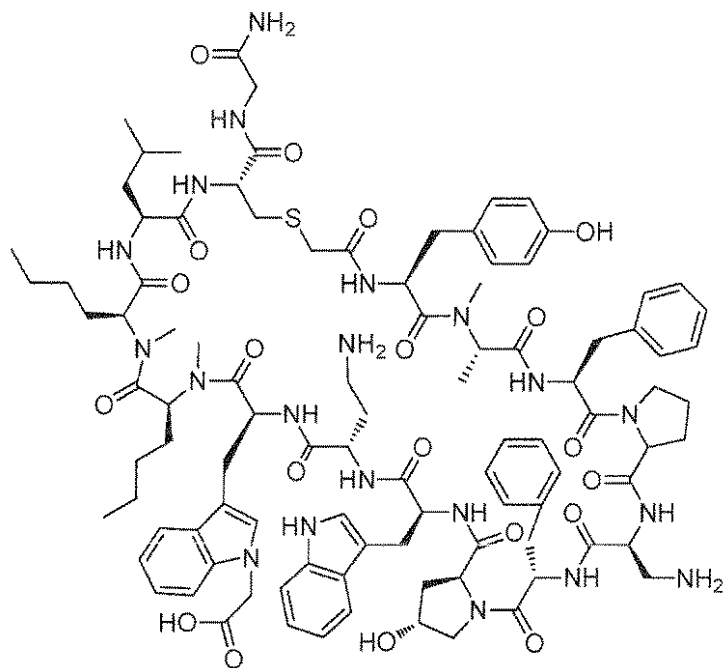
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：978.9329 実測値：978.9314.

【0700】

実施例 6395 の製造

【化 3 5 5】

実施例 6395 の製造



実施例 6395

実施例 6395 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93%であった。

分析条件 A：保持時間=1.67 分；ESI-MS(+) m/z 978.3(M+2H).

分析条件 B：保持時間=3.09 分；ESI-MS(+) m/z 978.2(M+2H).

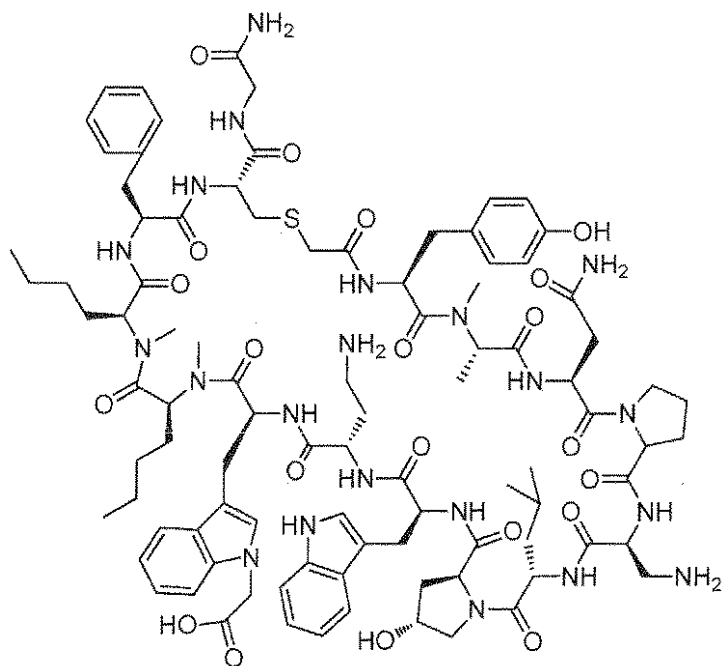
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：977.4896 実測値：977.4877.

【0701】

実施例 6396 の製造

【化 3 5 6】

実施例 6396 の製造



実施例 6396

実施例 6396 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 (1.0 mL) + DIPEA / DMF (0.4 M, 1.0 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS (+) m/z 960.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.96 分；ESI-MS (+) m/z 961.7 (M+2H).

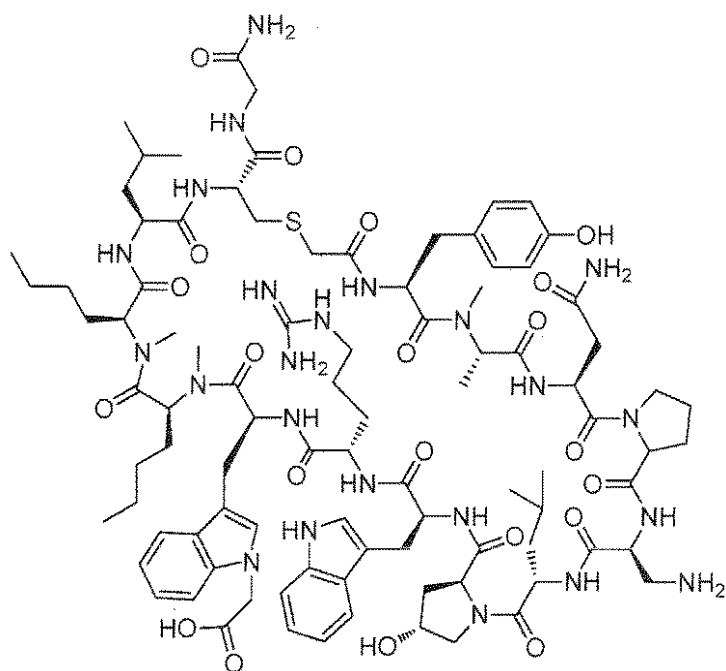
ESI-HRMS (+) m/z：計算値：960.9769 実測値：960.9741.

【0702】

実施例 6397 の製造

【化 3 5 7】

実施例 6397 の製造



I 実施例 6397

実施例 6397 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 972.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.80 分；ESI-MS(+) m/z 972.2 (M+2H).

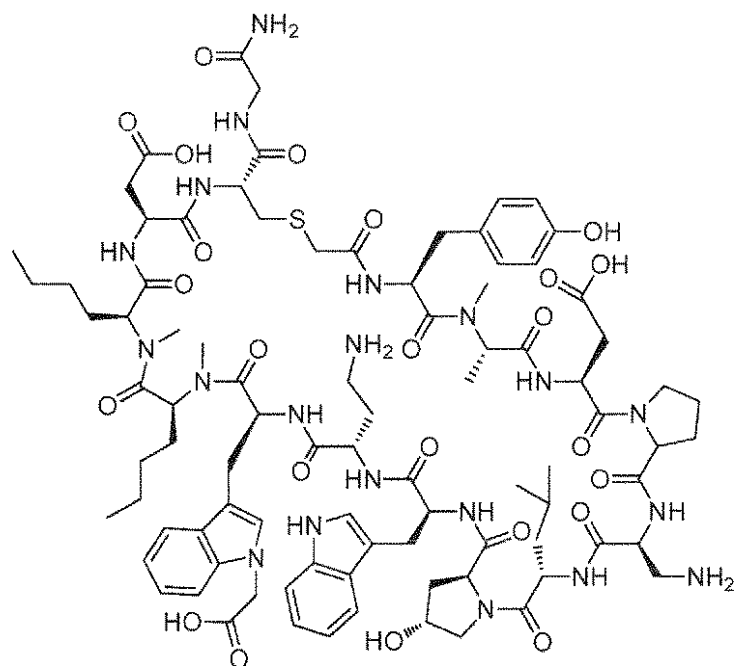
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：972.0035 実測値：972.0013.

【0703】

実施例 6398 の製造

【化 3 5 8】

実施例 6398 の製造



実施例 6398

実施例 6398 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保 30
持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.16 分；ESI-MS(-) m/z 943.4 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.43 分；ESI-MS(+) m/z 945.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.4482 実測値：945.4459.

【0704】

実施例 6399 の製造

10

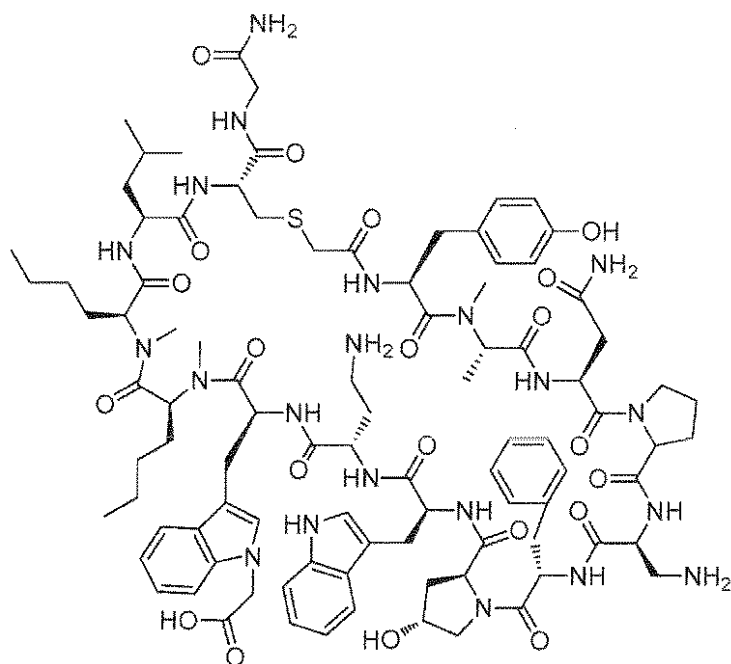
20

30

40

【化 3 5 9】

実施例 6399 の製造



実施例 6399

r

実施例 6399 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 (1.0 mL) + DIPEA / DMF (0.4 M, 1.0 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45 ~ 85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS (+) m/z 961.3 (M + 2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.92 分；ESI-MS (+) m/z 961.6 (M + 2H).

ESI-HRMS (+) m/z：計算値：960.9769 実測値：960.9745.

【0705】

実施例 6400 の製造

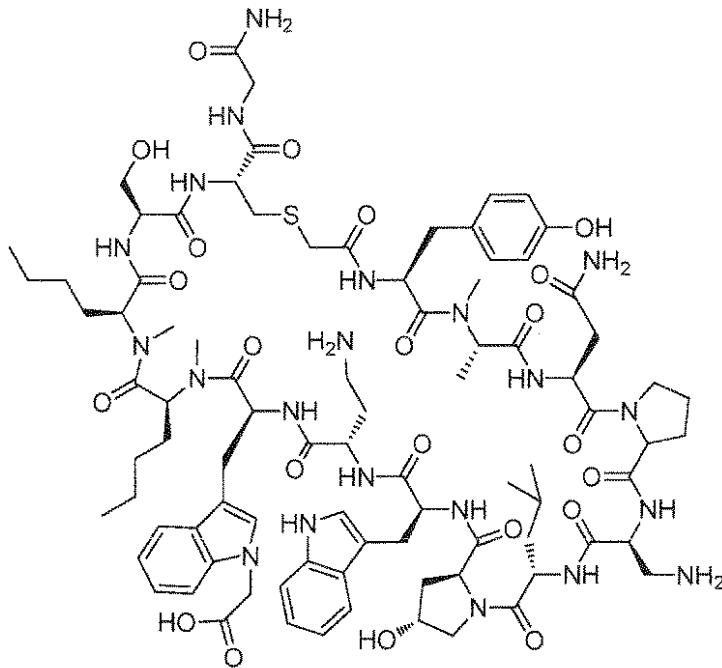
10

20

30

【化 3 6 0】

実施例 6400 の製造



実施例 6400

実施例 6400 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 931.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(-) m/z 928.9 (M-2H).

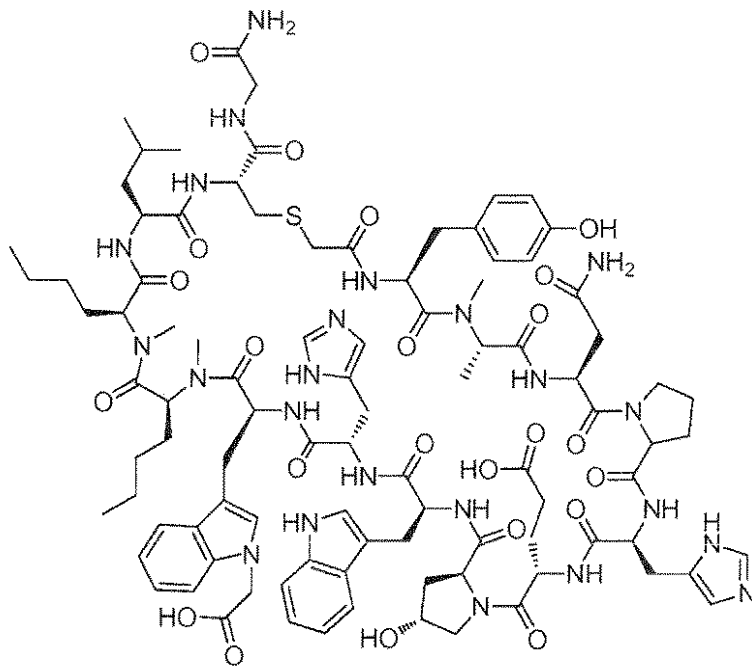
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：930.9587 実測値：930.9564.

【0706】

実施例 6401 の製造

【化 3 6 1】

実施例 6401 の製造



実施例 6401

1

実施例 6401 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 (1.0 mL) + DIPEA / DMF (0.4 M, 1.0 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.26 分；ESI-MS (-) m/z 993.9 (M - 2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.51 分；ESI-MS (+) m/z 996.5 (M + 2H).

【0707】

実施例 6402 の製造

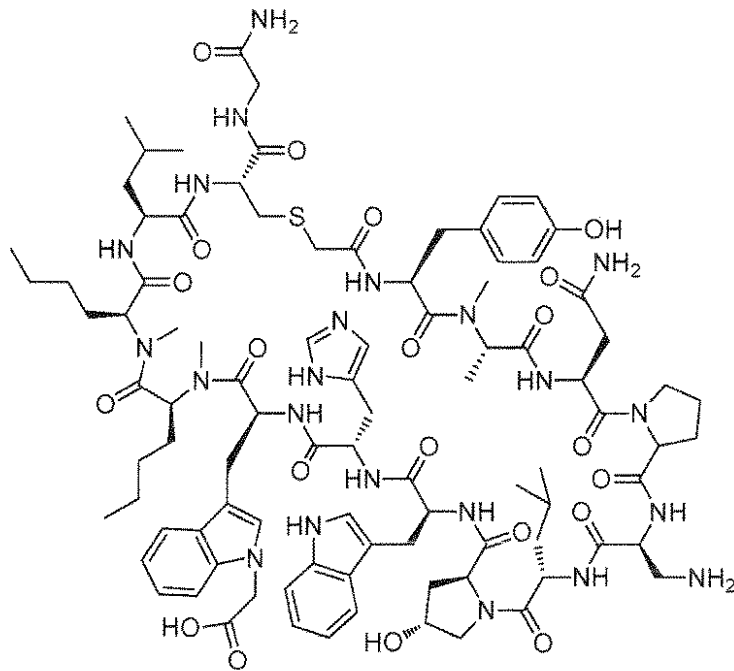
10

20

30

【化 3 6 2】

実施例 6402 の製造



実施例 6402

実施例 6402 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保
 持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 962.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(-) m/z 960.7 (M-2H).

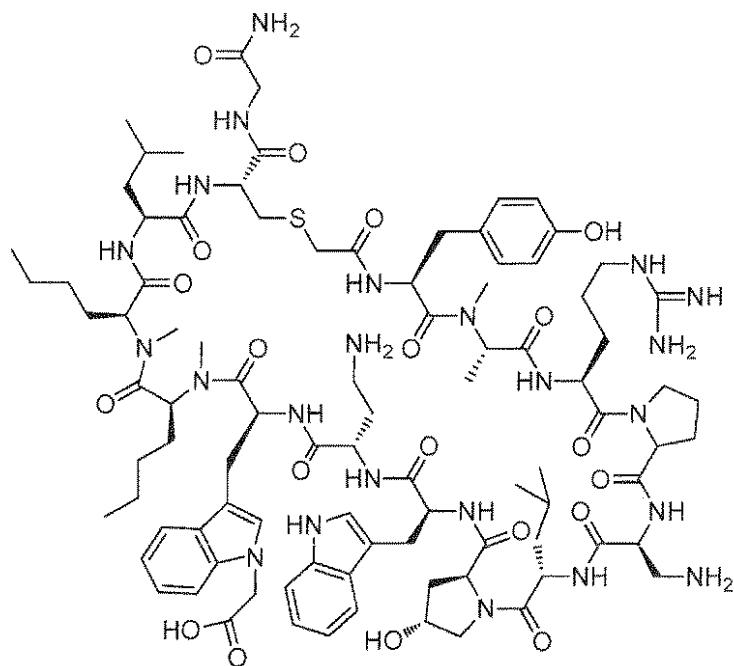
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：962.4824 実測値：962.4792.

【0708】

実施例 6403 の製造

【化 3 6 3】

実施例 6403 の製造



実施例 6403

実施例 6403 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 965.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.92 分；ESI-MS(+) m/z 965.0 (M+2H).

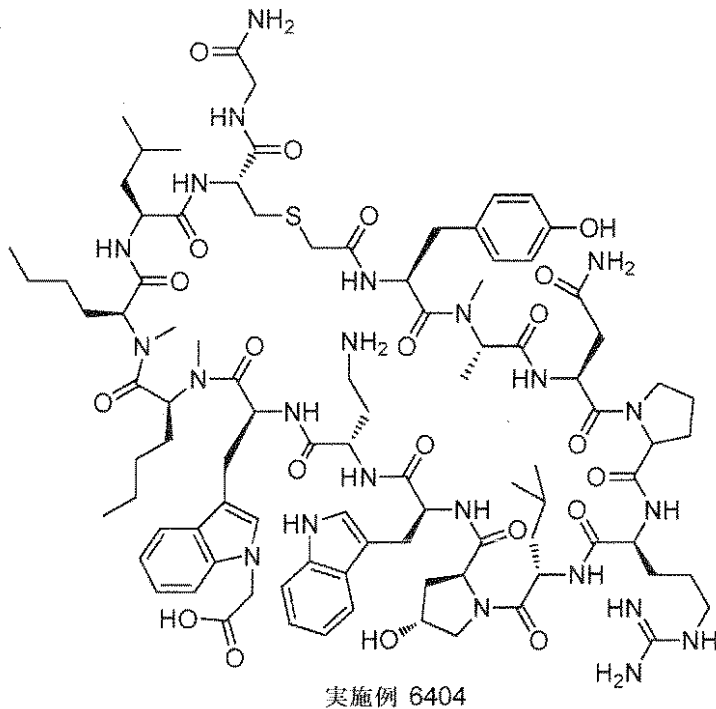
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：965.0138 実測値：965.0104.

【0709】

実施例 6404 の製造

【化 3 6 4】

実施例 6404 の製造



実施例 6404 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 979.1 (M+2H).

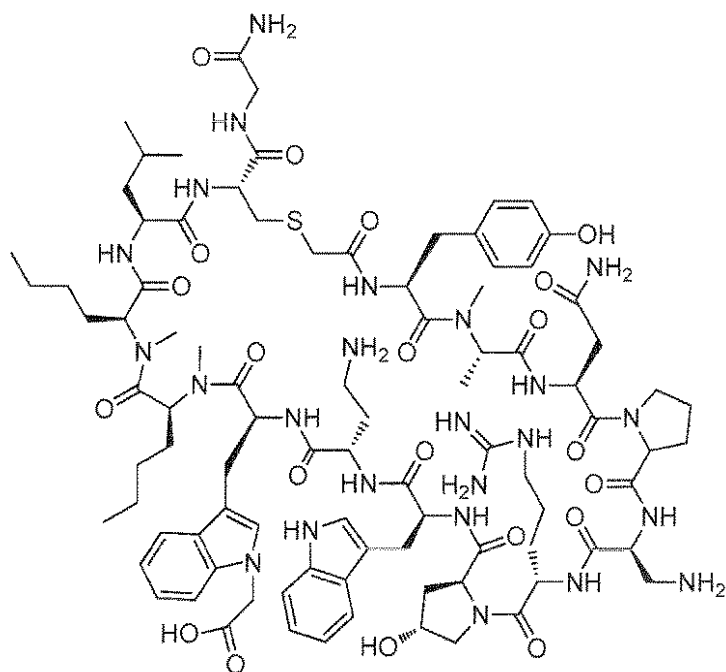
分析条件 B：保持時間 = 2.87 分；ESI-MS(-) m/z 977.3 (M-2H).

【0710】

実施例 6405 の製造

【化 3 6 5】

実施例 6405 の製造



実施例 6405

実施例 6405 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 966.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.87 分；ESI-MS(+) m/z 965.4 (M+2H).

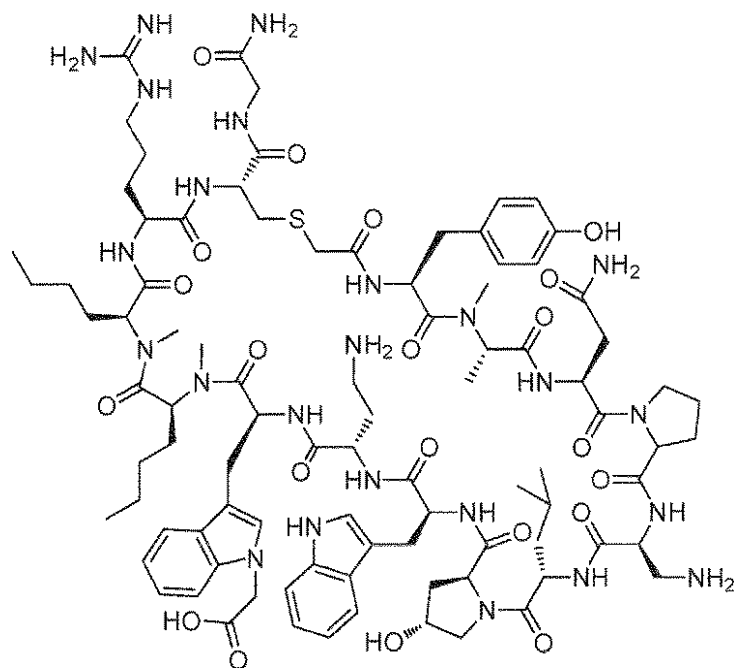
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：965.4933 実測値：965.4899.

【0711】

実施例 6406 の製造

【化 3 6 6】

実施例 6406 の製造



実施例 6406

実施例 6406 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 965.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS(+) m/z 965.6 (M+2H).

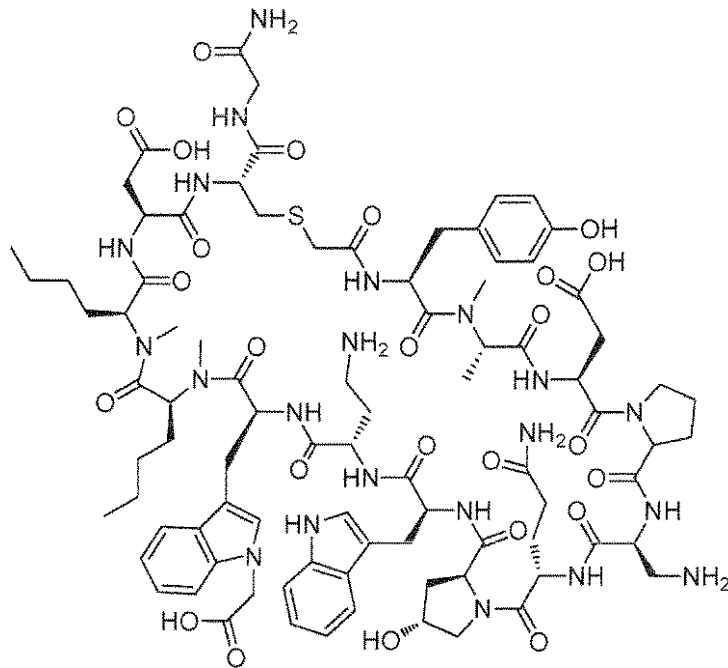
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：965.4933 実測値：965.4894.

【0712】

実施例 6407 の製造

【化 3 6 7】

実施例 6407 の製造



実施例 6407

実施例 6407 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.16 分；ESI-MS(+) m/z 953.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.46 分；ESI-MS(-) m/z 951.1 (M-2H).

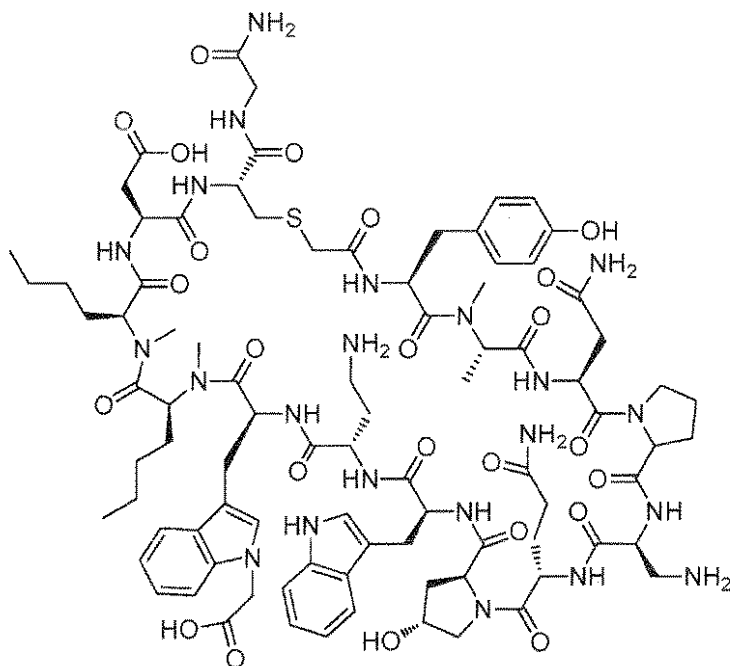
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：952.9354 実測値：952.9326.

【0713】

実施例 6408 の製造

【化 3 6 8】

実施例 6408 の製造



実施例 6408

実施例 6408 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 (1.0 mL) + DIPEA / DMF (0.4 M, 1.0 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75 % B、次いで 100 % B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.22 分；ESI-MS (+) m/z 952.8 (M + 2H).

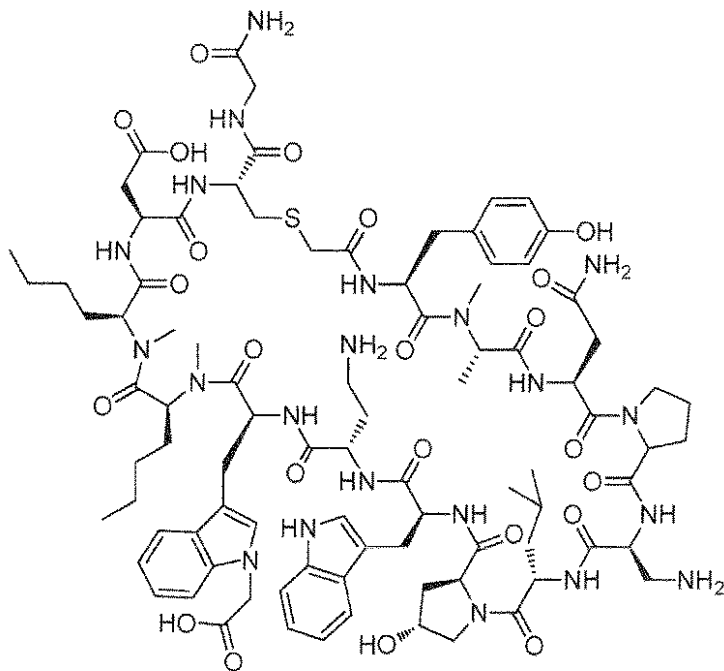
分析条件 B：保持時間 = 2.53 分；ESI-MS (+) m/z 953.1 (M + 2H).

【0714】

実施例 6409 の製造

【化 3 6 9】

実施例 6409 の製造



実施例 6409

実施例 6409 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.23 分；ESI-MS(+) m/z 945.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 945.2 (M+2H).

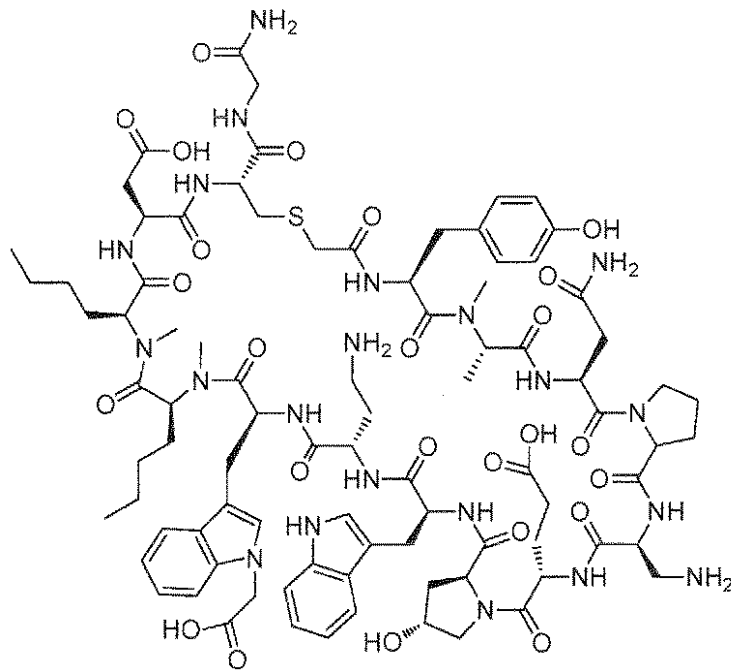
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：944.9562 実測値：944.9537.

【0715】

実施例 6410 の製造

【化 3 7 0】

実施例 6410 の製造



実施例 6410

実施例 6410 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保
 持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.16 分；ESI-MS(+) m/z 953.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.41 分；ESI-MS(+) m/z 953.2 (M+2H).

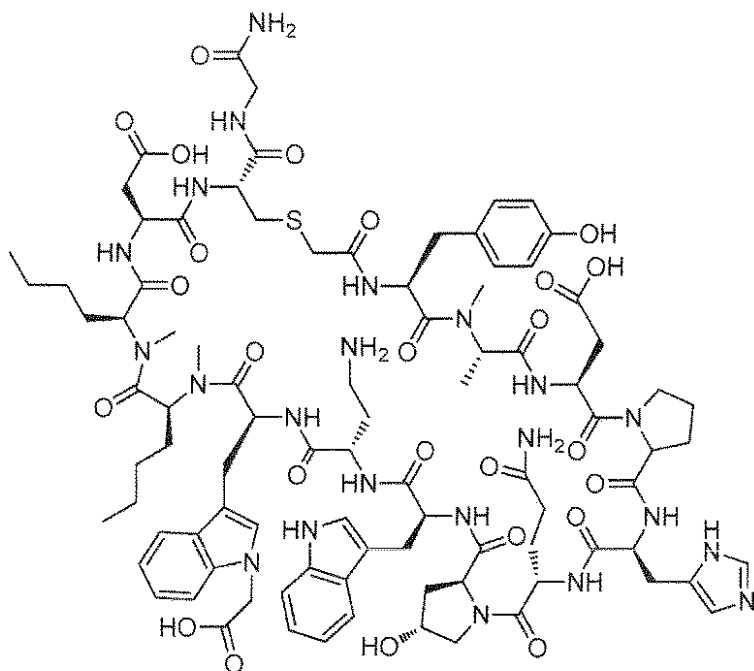
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：952.9354 実測値：952.9332.

【0716】

実施例 6411 の製造

【化 3 7 1】

実施例 6411 の製造



実施例 6411

実施例 6411 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸 (2.0 mL) の代わりに、無水酢酸 (1.0 mL) + DIPEA / DMF (0.4 M, 1.0 mL) を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～70 % B、次いで 100 % B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL / 分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.15 分；ESI-MS (-) m/z 977.0 (M - 2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.36 分；ESI-MS (+) m/z 978.7 (M + 2H).

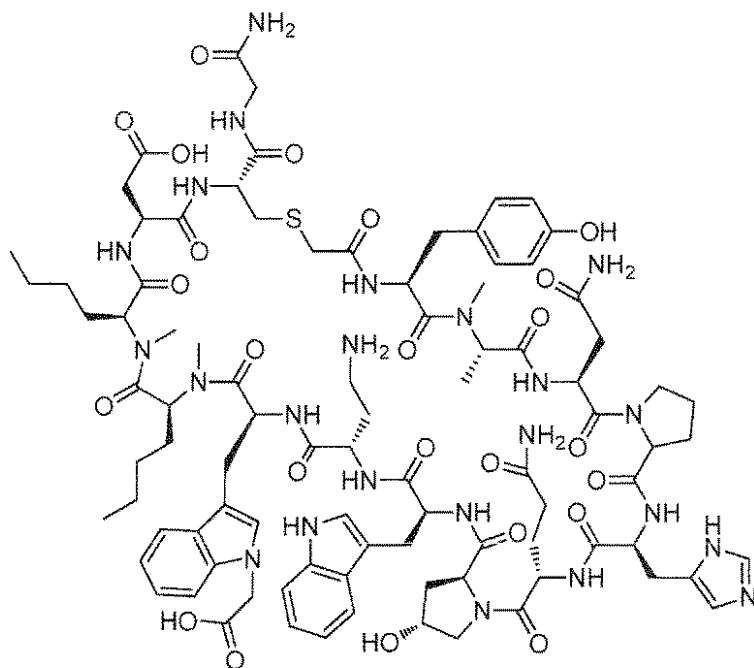
ESI-HRMS (+) m/z：計算値：978.4409 実測値：978.4388.

【0717】

実施例 6412 の製造

【化 3 7 2】

実施例 6412 の製造



実施例 6412

実施例 6412 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保

持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.17 分；ESI-MS(-) m/z 976.5 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.42 分；ESI-MS(+) m/z 978.3 (M+2H).

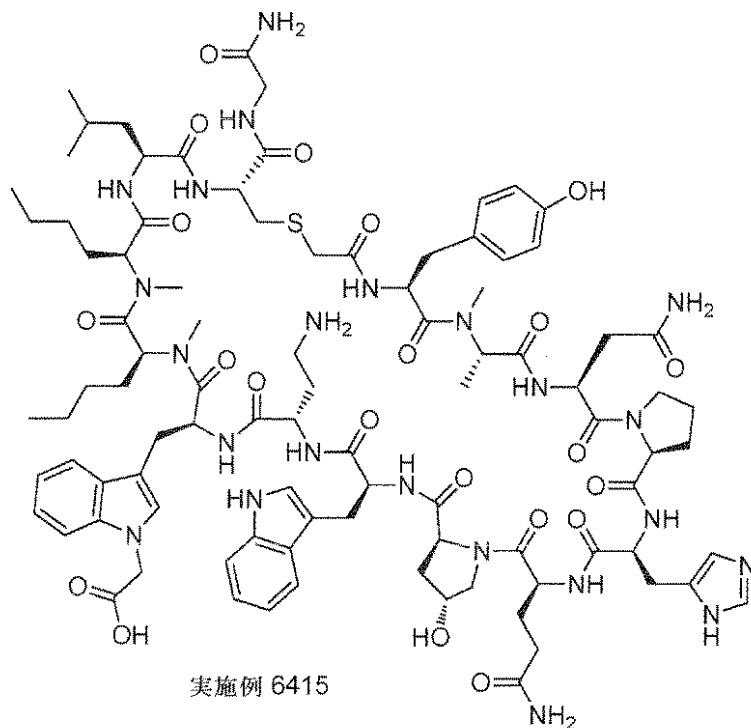
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：977.9489 実測値：977.9467.

【0718】

実施例 6415 の製造

【化 3 7 3】

実施例 6415 の製造



10

20

1

実施例 6415 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 975.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(+) m/z 977.9 (M+2H).

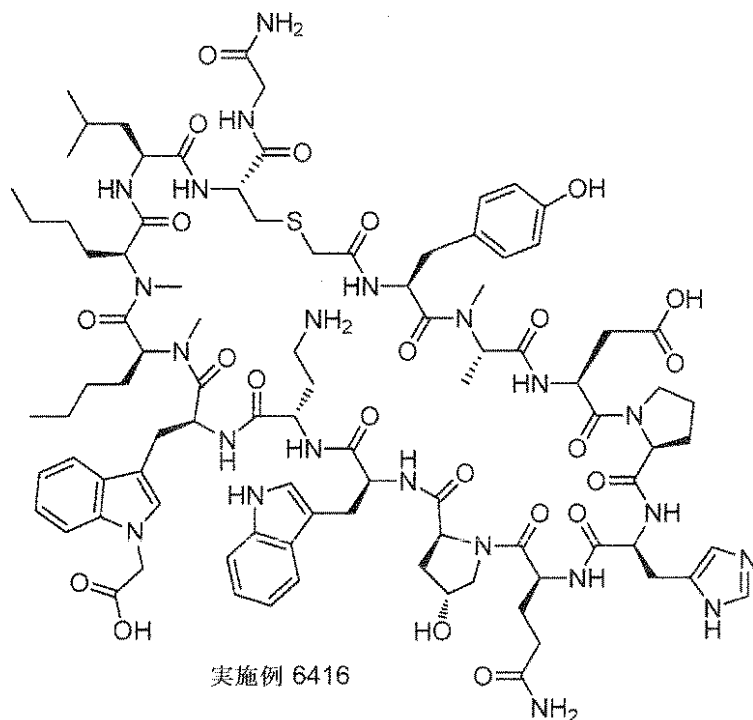
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：976.9774 実測値：976.9735.

【0719】

実施例 6416 の製造

【化 3 7 4】

実施例 6416 の製造



実施例 6416 を、“Symphony 法 A”の“単カップリング法”および“二重カップリング法”を改変して、溶媒不含の無水酢酸(2.0 mL)の代わりに、無水酢酸(1.0 mL)+DIPEA/DMF(0.4 M, 1.0 mL)を使用する“一般合成法 A”に従い製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XB ridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(-) m/z 977.9 (M-2H)...

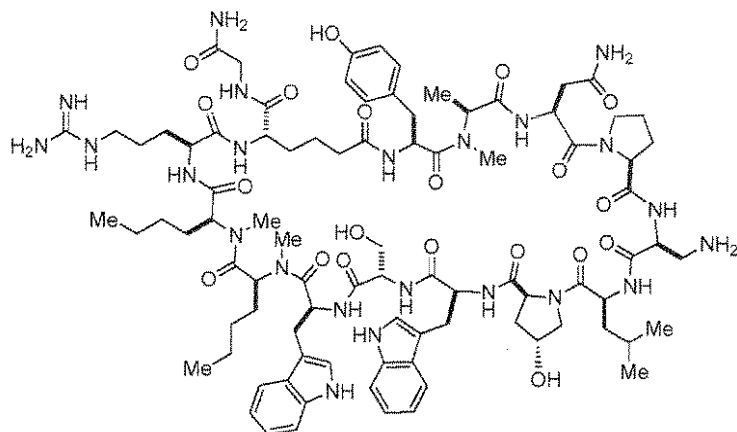
分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 977.9 (M+2H).

【0720】

実施例 7067 の製造

【化 3 7 5】

実施例 7067 の製造



10

実施例 7013 (3.0 mg, 1.631 μmol) を、メタノール (3 mL) に溶解した。混合物を、Pd/C (1 mg) を用いて処理して、水素雰囲気下 (1 気圧, バルーン) においてパージして、次いで 24 時間攪拌した。LCMS により不飽和出発物質が消費されたことが示された。混合物を濾過して、Pd/C を除去した。溶媒を除去して、実施例 7067 (1.4 mg) を得た。

20

分析条件 A: 保持時間 = 2.92 分; ESI-MS (+) $m/z = 921.5$ ($M + 2H$). ESI-HRMS (+) m/z 計算値 920.9965, 実測値 920.9965 ($M + 2H$).

【0721】

実施例 7068 ~ 7154 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 5001 の製造のために記述された一般合成法に従って製造した: “Prelude 方法 A: 樹脂膨潤法”、“Prelude 方法 A: 単カップリング法”、“Prelude 方法 A: 二重カップリング法”、“Prelude 方法 A: クロロアセチルクロライドカップリング法”。実施例 7068 ~ 7154 の製造のために使用された“包括的脱保護法 A”および“環化方法 A”を、以下に記載したとおりに改変した。包括的脱保護法 A: “包括的脱保護法 A”の方法は、0.100 mmol のスケールで行なった実験を記述するものであり、このスケールは、樹脂に結合した Rink リンカーの量により決定される。“脱保護溶液”を、40 mL ガラスビン内で、トリフルオロ酢酸 (22 mL)、フェノール (1.325 g)、水 (1.25 mL) およびトリイソプロピルシラン (0.5 mL) を合わせて調製した。樹脂を、反応容器から除去して、4 mL ガラスバイアルに移した。バイアルに、“脱保護溶液” (2.0 mL) を加えた。混合物を、オービタルシェーカー (2 時間 175 RPM) 上で混合した。混合物を、漏斗を通して濾過して、固体を、別の“脱保護溶液” (1.0 mL) で洗い、40 mL スクリューキャップバイアル内に集めた。合わせた濾液に、Et₂O (15 mL) を加えた。混合物を、激しく混合すると、大量の白色固体が沈殿した。この混合物を、3 分間、2000 RPM にて遠心分離にかけて、溶液を、固体から静かに移して、廃棄した。このプロセスを、x 3 繰り返して、次いで固体を作業台に静置して、1 ~ 2 時間風乾させて、粗製ペプチドをオフホワイトの固体として得る。環化方法 A: “環化方法 A”の方法は、0.100 mmol のスケールで行った実験を記述するものである。粗製ペプチド固体を、MeCN: 0.1 M NH₄OAc 水溶液 (15 mL: 15 mL) に溶解して、次いでこの溶液を、NaOH 水溶液 (1.0 M) を用いて pH = 9.0 に調整した。バイアルに蓋をして、次いで溶液をオービタルシェーカー上で終夜 (~18 時間) 175 RPM にて混合した。反応溶液を濃縮して、次いで残留物を MeOH に溶解した。この溶液を、逆相 HPLC 精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

30

40

【0722】

50

4つのLC/MS分析条件の内の2つを用いて、最終純度を決定した。

分析条件A：カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0～100% B、次いで100% Bで0.5分保持；流量：1 mL/分；検出：220 nmのUV。

分析条件B：カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0～100% B、次いで100% Bで0.5分保持；流量：0.5 mL/分；検出：220 nmのUV。

分析条件C1：カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0～100% B、次いで100% Bで0.5分保持；流量：0.5 mL/分；検出：220 nmのUV。

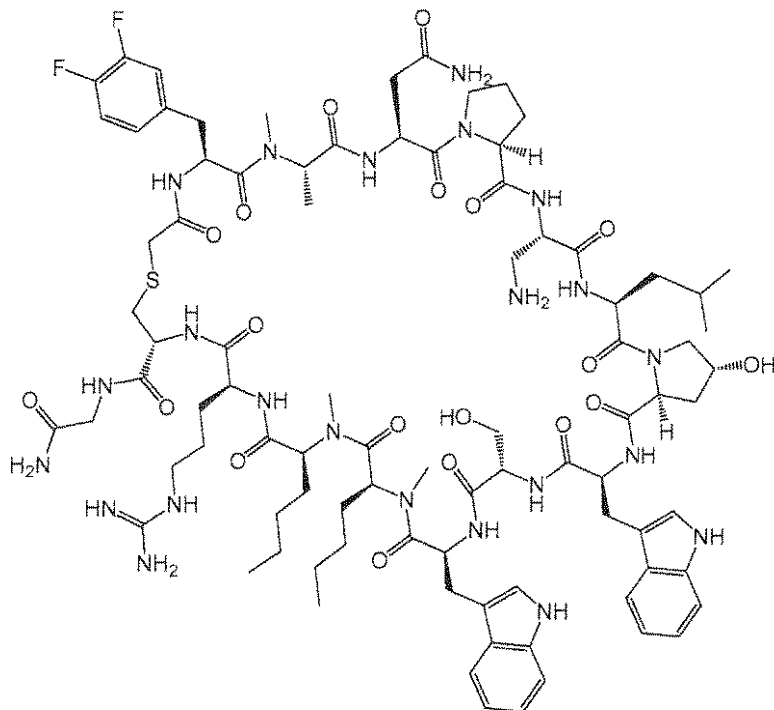
分析条件D1：カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相A：5：95 メタノール：水(0.05% TFAを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(0.05% TFAを含む)；温度：50℃；グラジエント：0% B, 3分かけて0～100% B、次いで100% Bで0.5分保持；流量：0.5 mL/分；検出：220 nmのUV。

【0723】

実施例7068の製造

【化376】

実施例 7068 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 5 μ m, 19 x 200 mm, 移動相A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて40～80% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥さ

せた。生成物の収量は、 1.9 mg であり、LCMS分析によるその推定される純度は、 98% であった。

分析条件A：保持時間 = 1.84分；ESI-MS(+) $m/z = 940.6 (M + 2H)$.

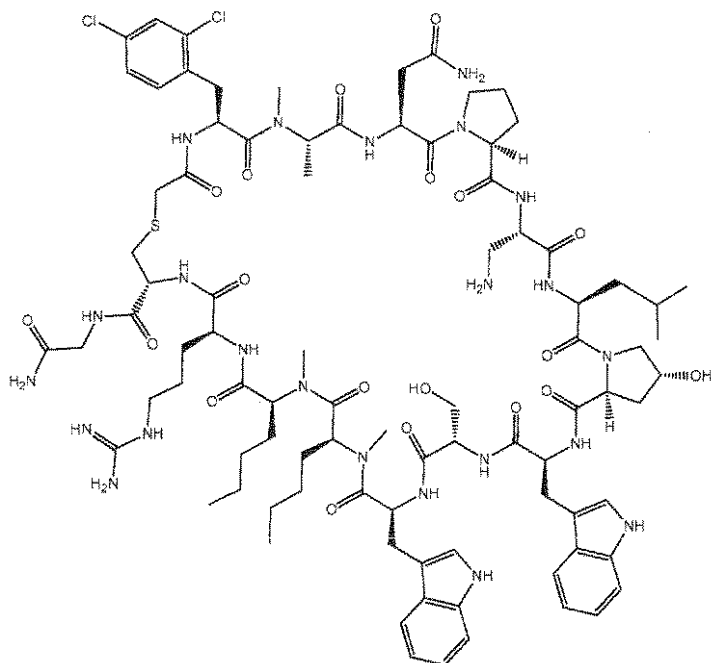
分析条件 B : 保持時間 = 3.06 分 ; ESI-MS(+) $m/z = 940.5 (M+2H)$.

【 0 7 2 4 】

実施例 7069 の製造

【化 3 7 7】

実施例 7069 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的の生成物を含む分画を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件A：保持時間 = 1.85分；ESI-MS(+) $m/z = 957.5 (M + 2H)$.

分析条件 B : 保持時間 = 3.07 分 ; ESI-MS (+) $m/z = 957.5 (M+2H)$.

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 955.9383, 実測値 955.9382 (M+2H⁺).

【 0 7 2 5 】

実施例 7070 の製造

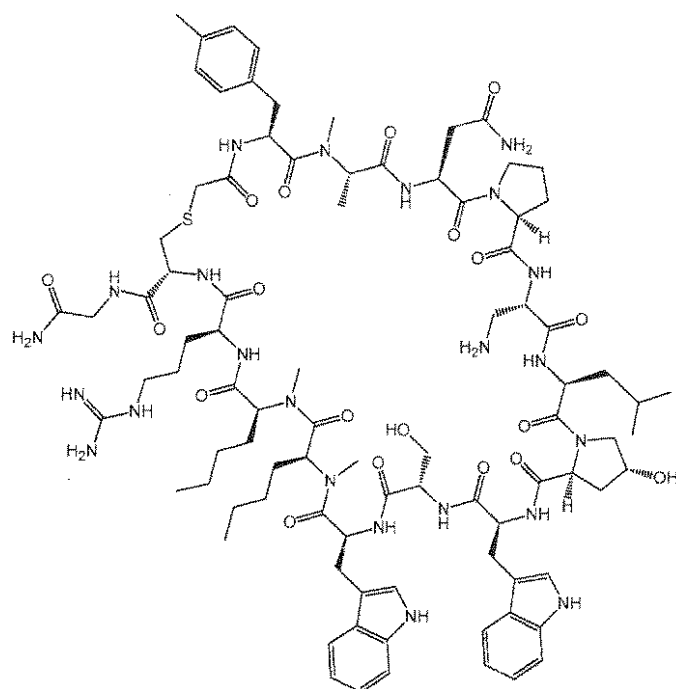
10

20

30

40

実施例 7070 の製造

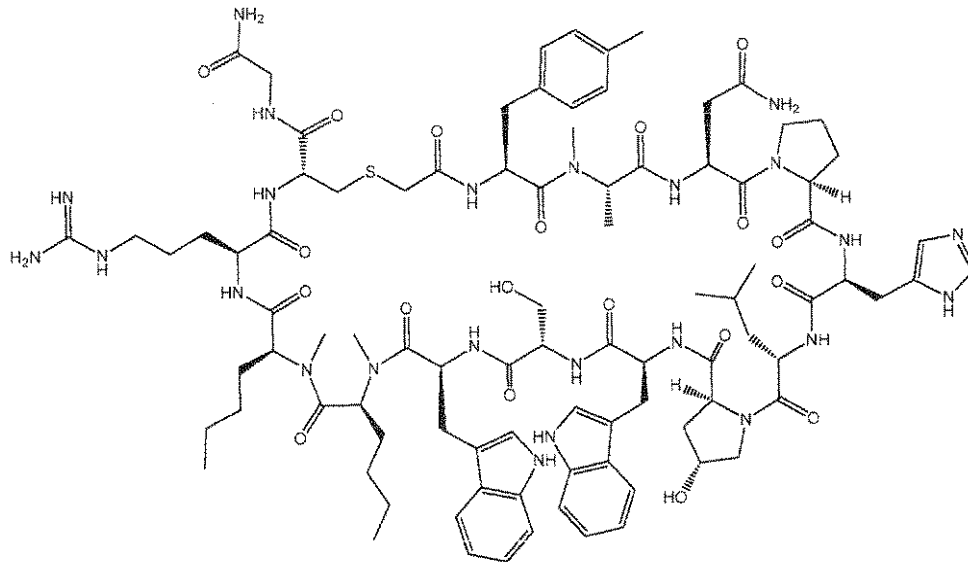


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 928.9851, 実測値 928.9842 (M+2H⁺).

実施例 7071 の製造

【化 3 7 9】

実施例 7071 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.91 分；ESI-MS(+) m/z = 955.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.02 分；ESI-MS(+) m/z = 955.2 (M+2H).

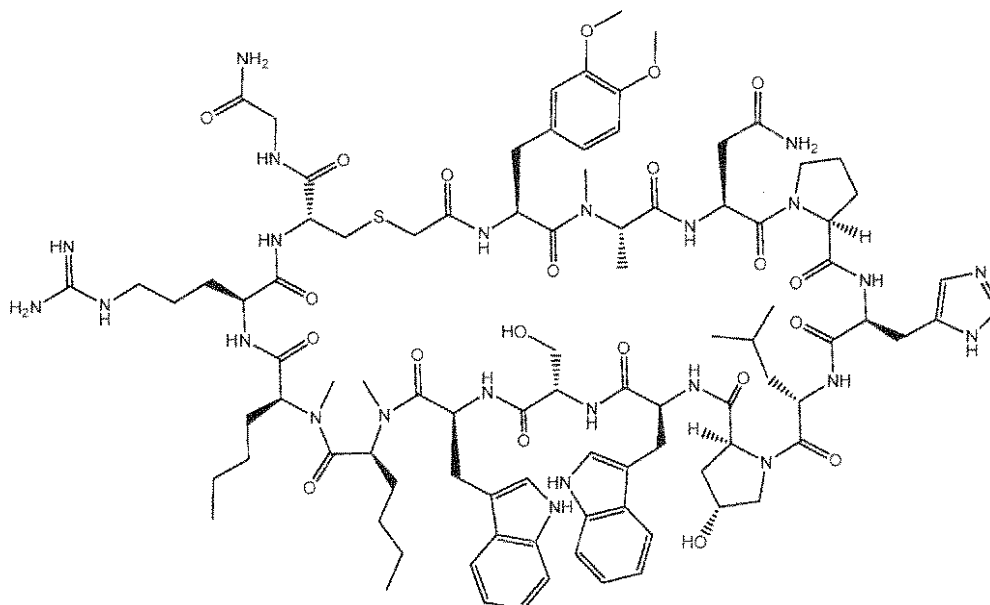
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 954.4905, 実測値 954.4909 (M+2H).

【0727】

実施例 7072 の製造

【化 380】

実施例 7072 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて55～95% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的の生成物を含む分画を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.3 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。

分析条件A：保持時間=1.66分；ESI-MS(+) m/z = 978.2 (M+2H).

分析条件B：保持時間=2.80分；ESI-MS(+) m/z = 978.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 977.4933, 実測値 977.4928 (M+2H)

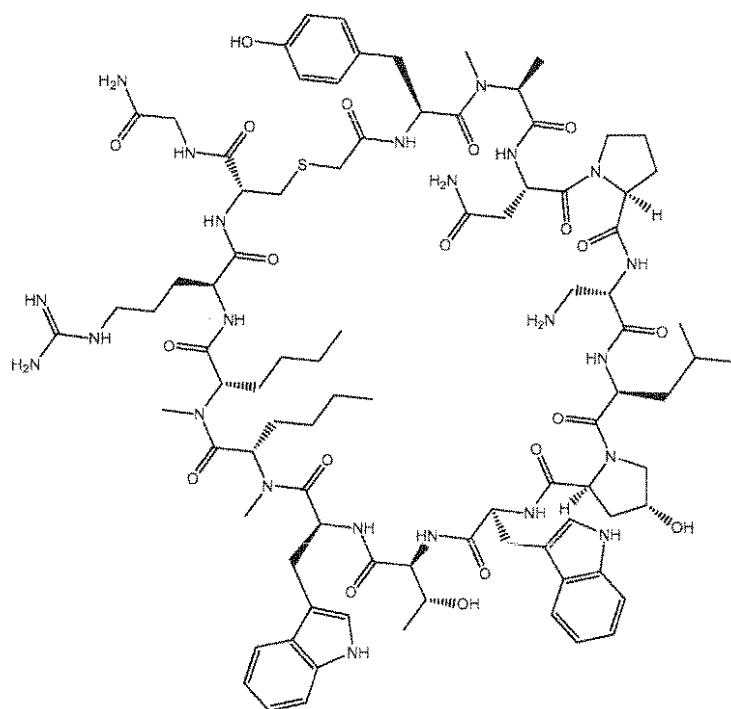
10

【0728】

実施例7073の製造

【化381】

実施例 7073 の製造



20

30

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて30～70% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.7 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は99%であった。

40

分析条件A：保持時間=1.50分；ESI-MS(+) m/z = 937.4 (M+2H).

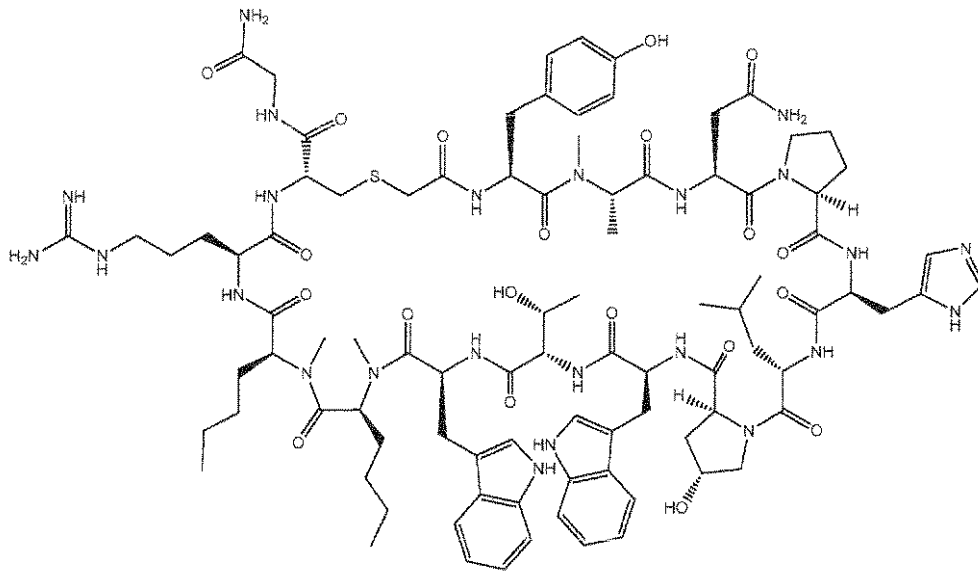
分析条件B：保持時間=2.59分；ESI-MS(+) m/z = 937.7 (M+2H).

【0729】

実施例7075の製造

【化 3 8 2】

実施例 7075 の製造



10

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

20

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(+) m/z = 963.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.59 分；ESI-MS(+) m/z = 963.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 962.4880, 実測値 962.4865 (M+2H).

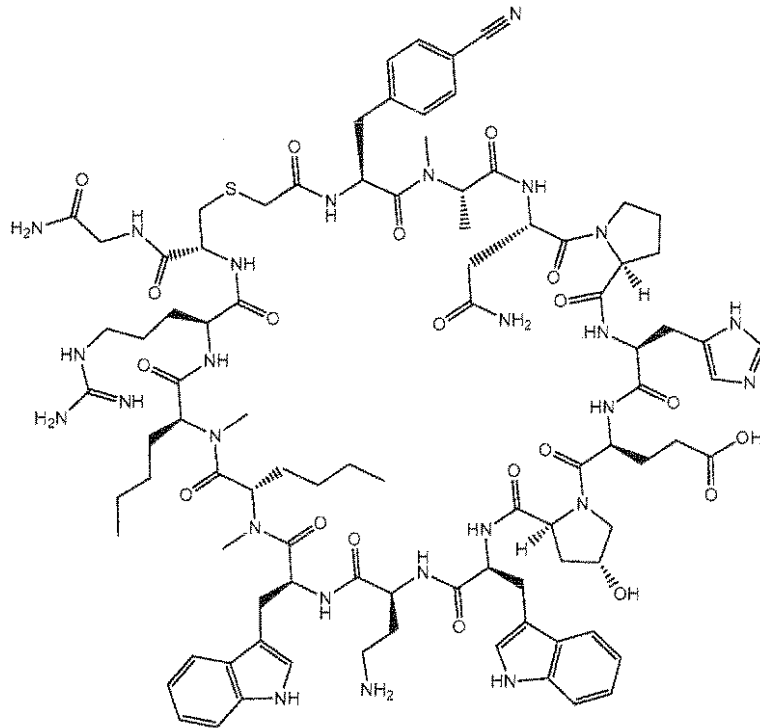
30

【0730】

実施例 7077 の製造

【化 3 8 3】

実施例 7077 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS (+) m/z = 975.2 (M + 2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS (+) m/z = 975.1 (M + 2H).

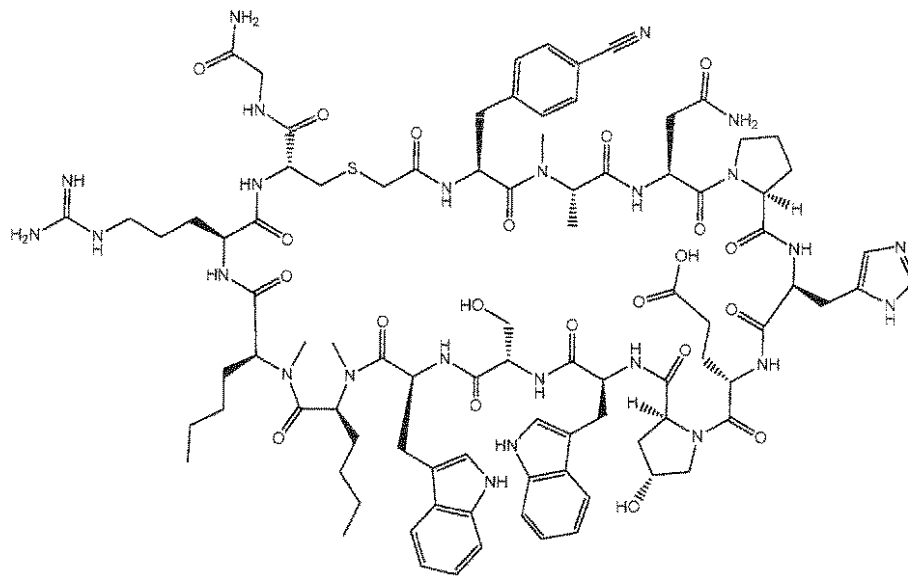
ESI-HRMS (+) m/z 計算値 974.4754, 実測値 974.4743 (M + 2H).

【0731】

実施例 7078 の製造

【化 3 8 4】

実施例 7078 の製造



10

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z = 968.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z = 968.6 (M+2H).

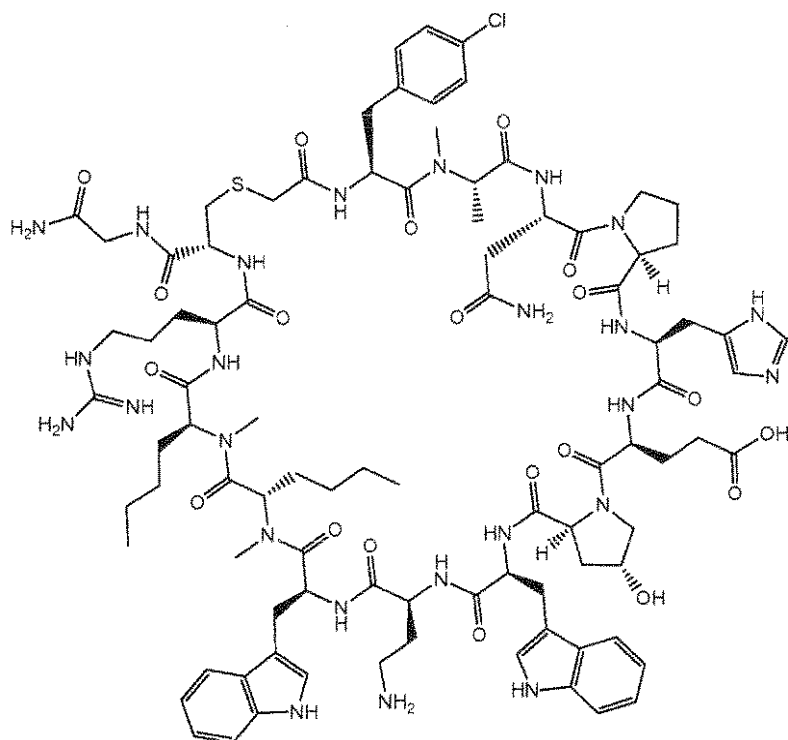
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 967.9596, 実測値 967.9601 (M+2H).

30

【0732】

実施例 7079 の製造

実施例 7079 の製造

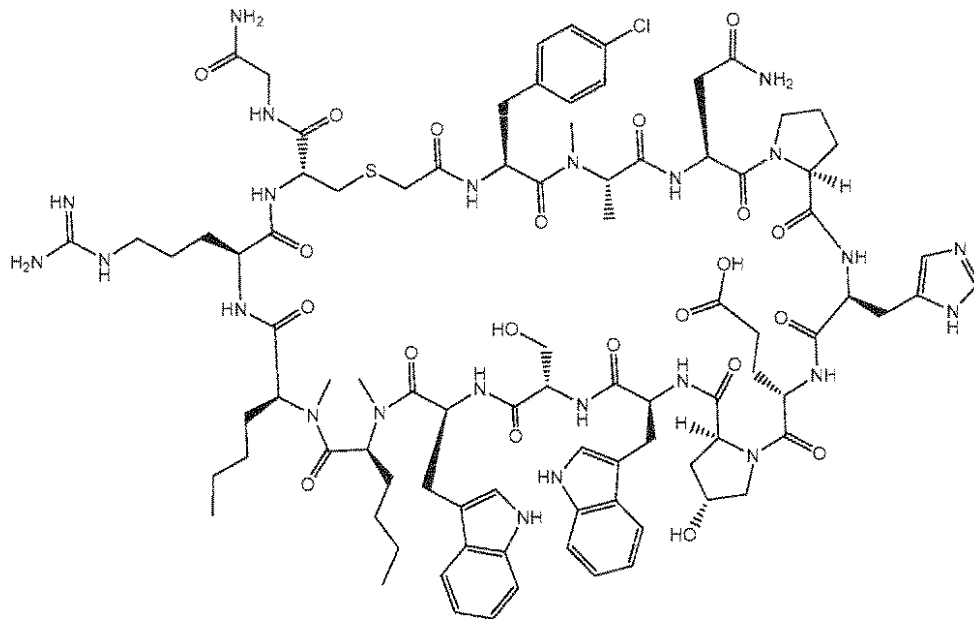


分析条件A：保持時間 = 1.65分；ESI-MS(+) m/z = 979.6 (M+2H).
 分析条件B：保持時間 = 2.89分；ESI-MS(+) m/z = 979.4 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z 計算値 978.9583, 実測値 978.9560 (M+2H).

実施例 7080 の製造

【化 3 8 6】

実施例 7080 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて35～75% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.6mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析条件A：保持時間=1.86分；ESI-MS(+) m/z = 973.1 (M+2H).

分析条件B：保持時間=3.03分；ESI-MS(+) m/z = 973.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値972.4425, 実測値972.4426 (M+2H).

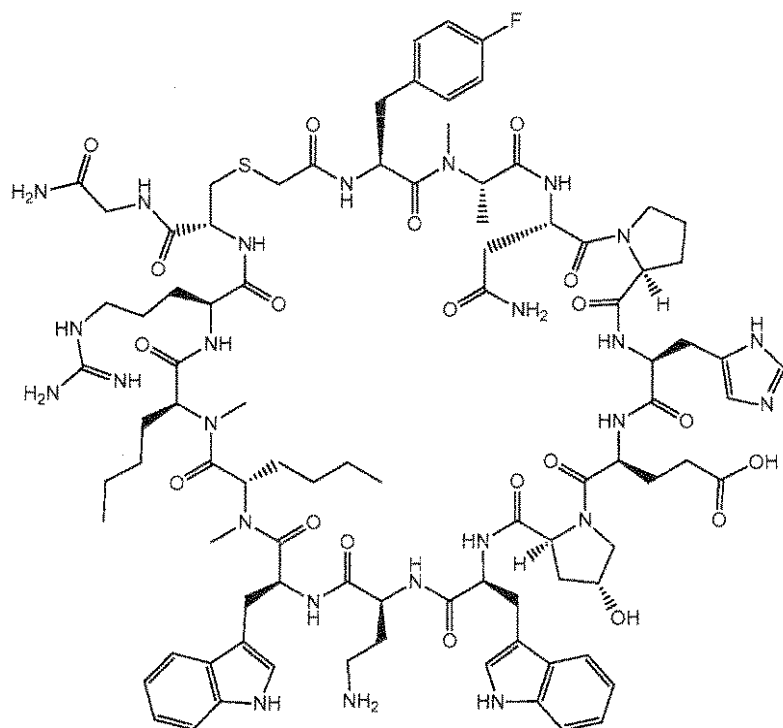
30

【0734】

実施例 7081

【化 3 8 7】

実施例 7081 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z = 971.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z = 971.6 (M+2H).

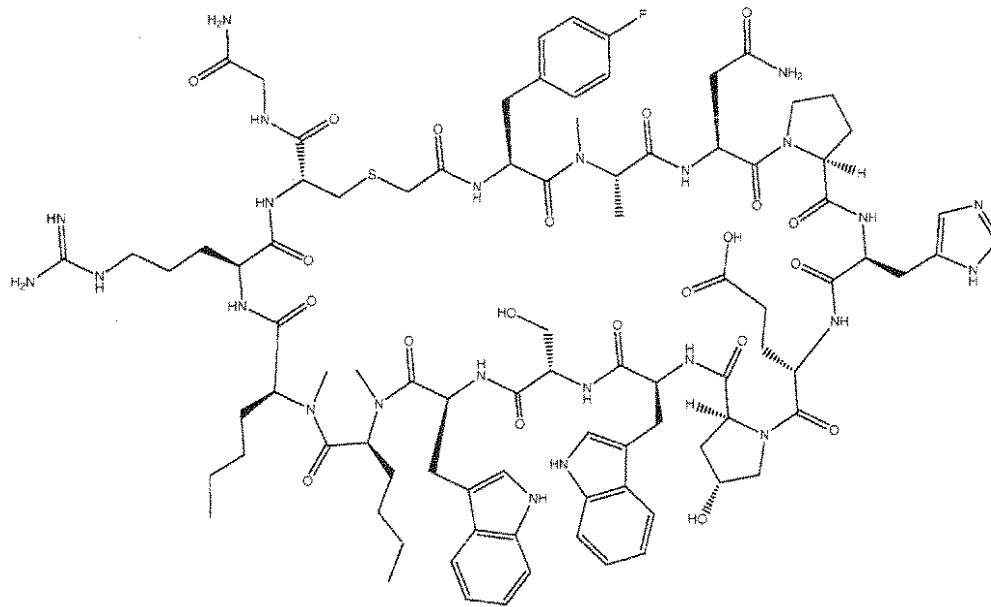
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 970.9731, 実測値 970.9718 (M+2H).

【0735】

実施例 7082 の製造

【化 3 8 8】

実施例 7082 の製造



10

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて55～95% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.1mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

20

分析条件A：保持時間=1.75分；ESI-MS(+) m/z = 965.2 (M+2H).

分析条件B：保持時間=2.95分；ESI-MS(+) m/z = 965.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値964.4572, 実測値964.4570 (M+2H).

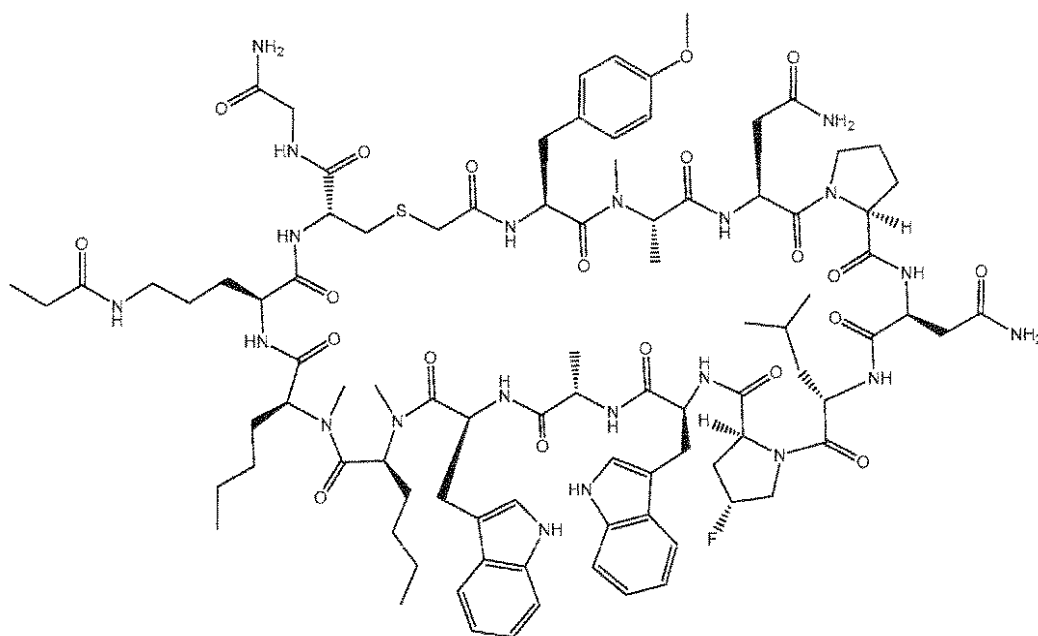
30

【0736】

実施例 7083 の製造

【化 3 8 9】

実施例 7083 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(+) m/z = 951.5 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.00 分；ESI-MS(+) m/z = 951.3 ($M+2H$) .

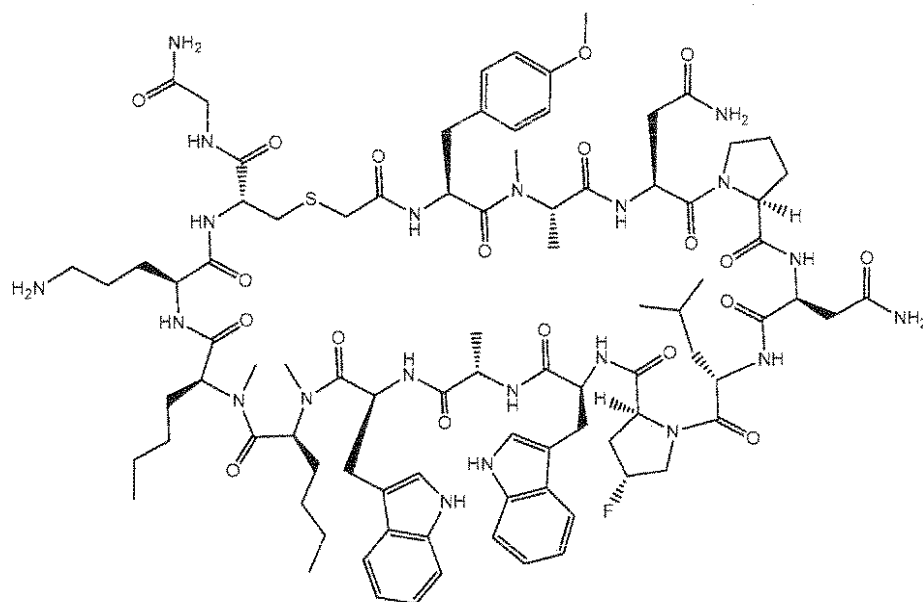
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 950.9826, 実測値 950.9820 ($M+2H$) .

30

【0737】

実施例 7084 の製造

実施例 7084 の製造

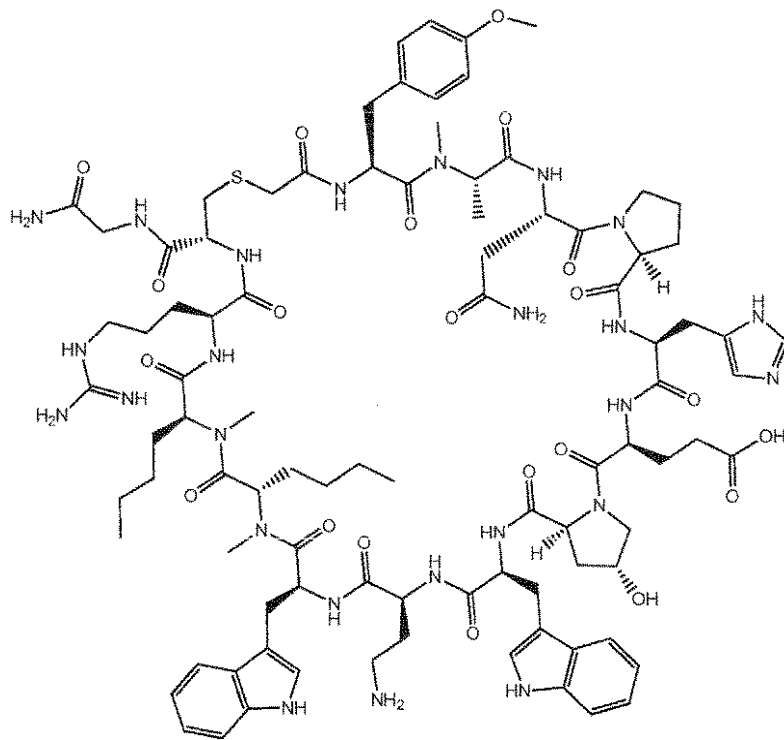


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 922.9695, 実測値 922.9695 (M+2H⁺).

実施例 7085 の製造

【化 3 9 1】

実施例 7085 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z = 977.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z = 977.8 (M+2H).

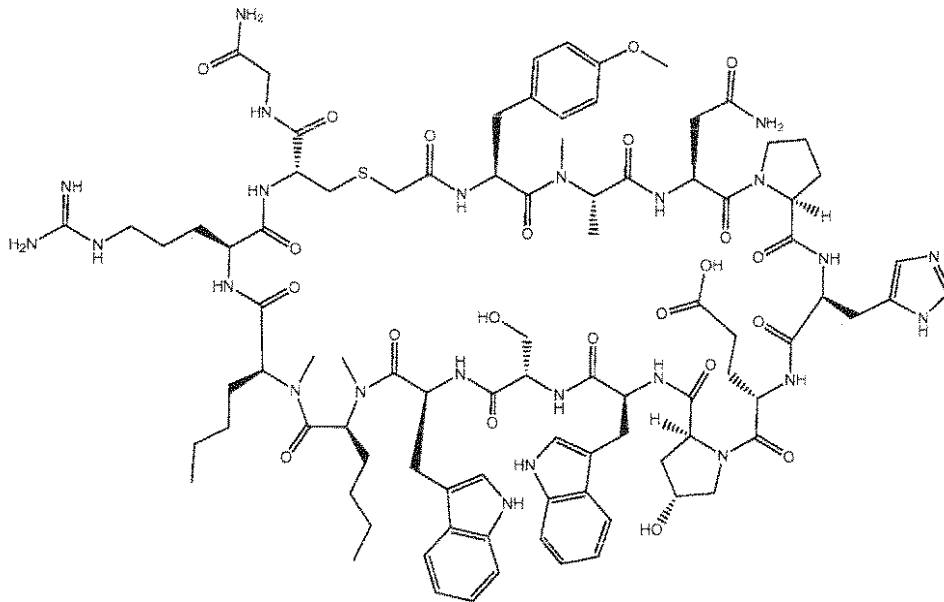
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 976.9831, 実測値 976.9844 (M+2H).

【0739】

実施例 7086 の製造

【化 3 9 2】

実施例 7086 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.2mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。

分析条件A：保持時間＝1.74分；ESI-MS(+) m/z ＝971.0(M+2H).

分析条件B：保持時間＝2.89分；ESI-MS(+) m/z ＝971.1(M+2H).

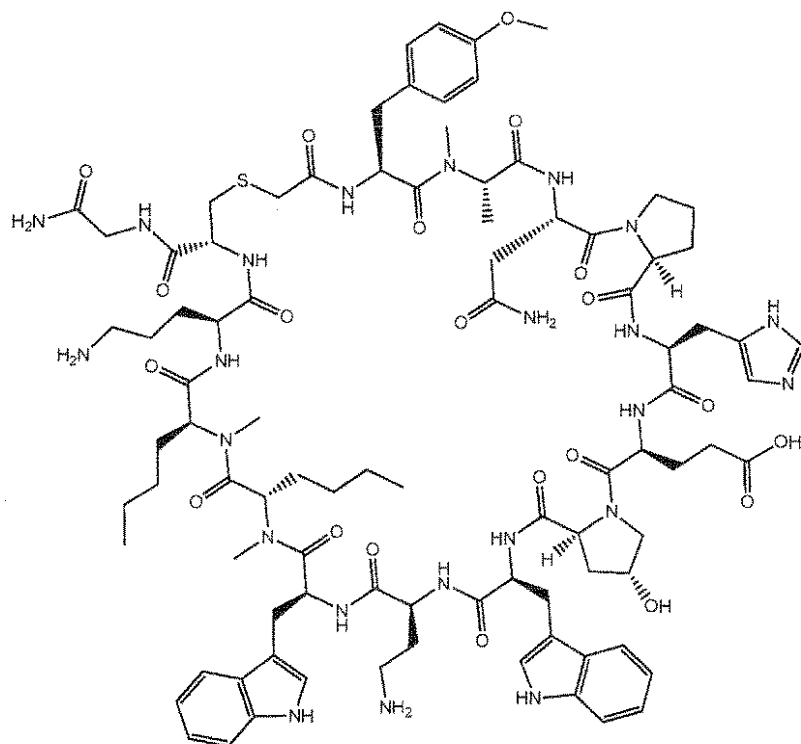
ESI-HRMS(+) m/z 計算値970.4672, 実測値970.4671(M+2H).

30

【0740】

実施例 7087 の製造

実施例 7087 の製造



30

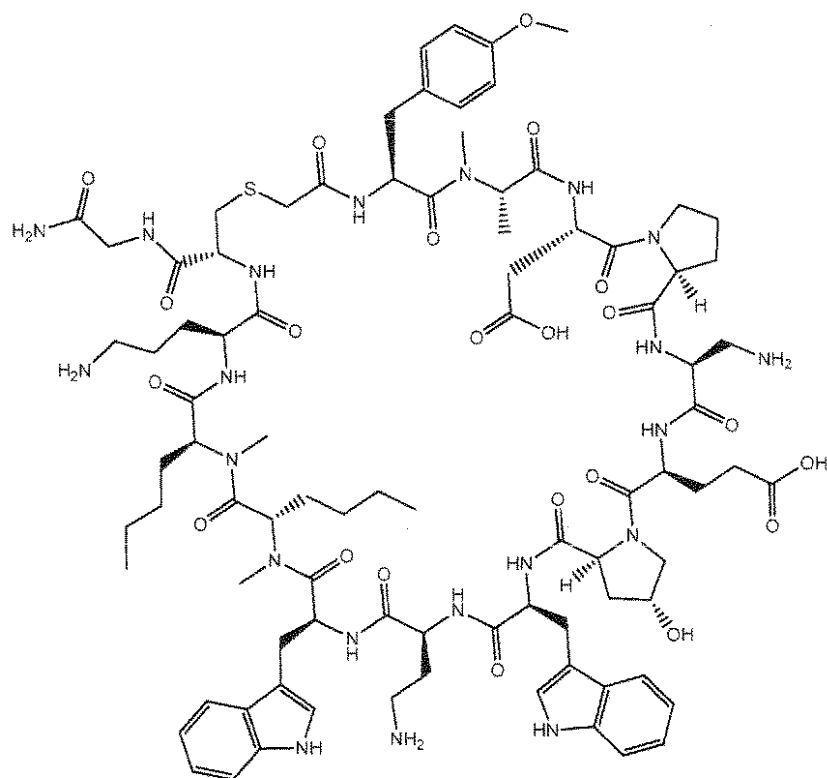
分析条件B：保持時間 = 2.93分；ESI-MS(+) $m/z = 957.0 (M+2H)$.

【 0 7 4 1 】

実施例 7088 の製造

【化 3 9 4】

実施例 7088 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、33.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

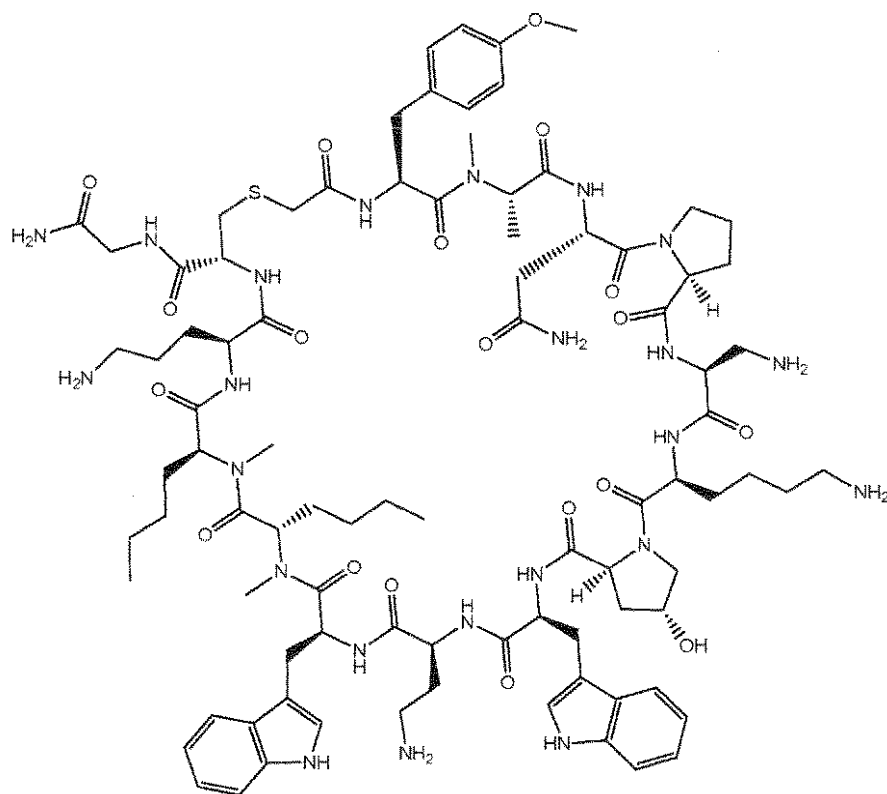
分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) $m/z = 931.3$ ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 3.01 分；ESI-MS(+) $m/z = 931.8$ ($M+2H$).

【0742】

実施例 7089 の製造

実施例 7089 の製造



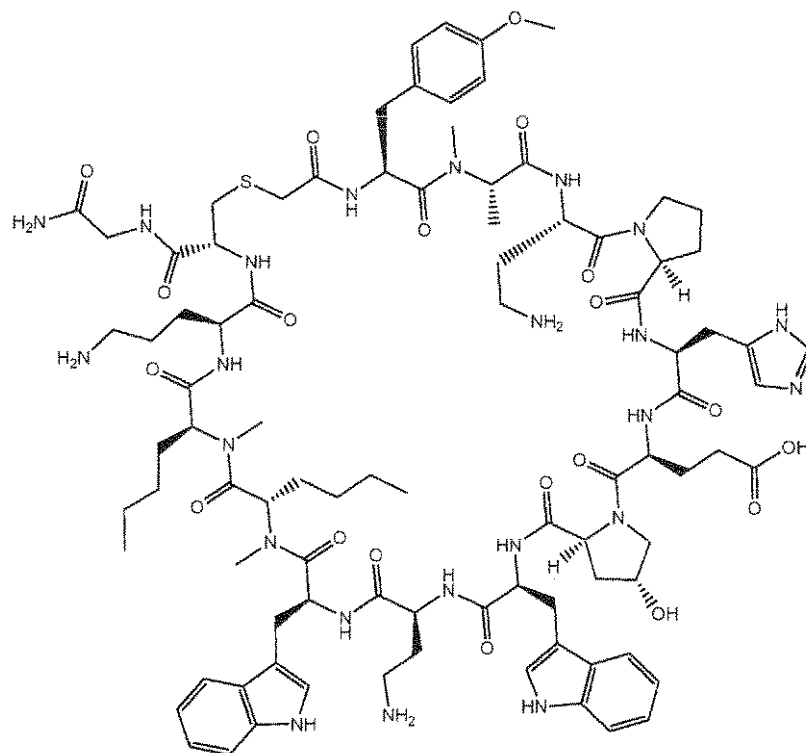
20

30

実施例 7090 の製造

【化 3 9 6】

実施例 7090 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96 % であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z = 949.9 ($M+2H$).

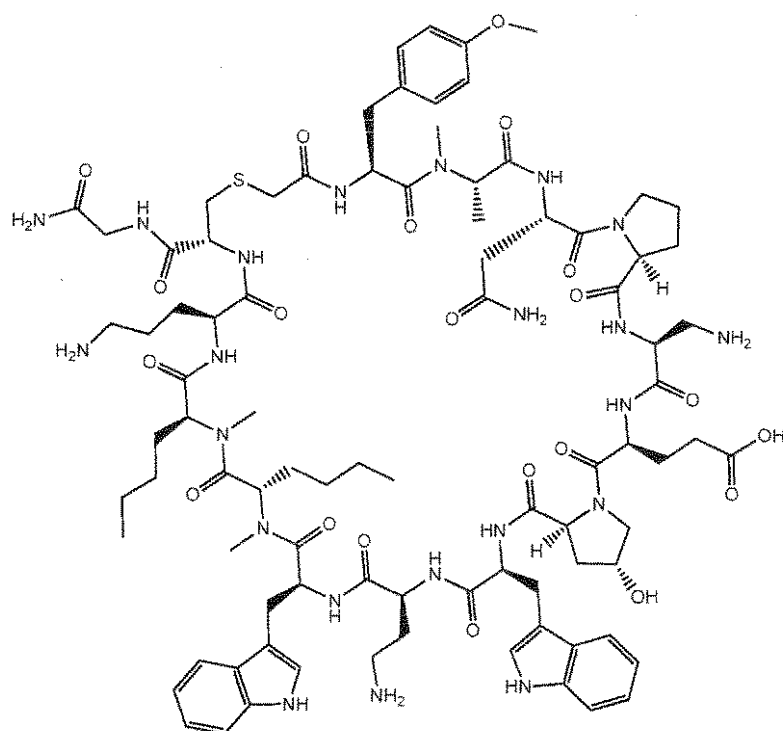
分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z = 949.6 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 948.9825, 実測値 948.9801 ($M+2H$).

【0744】

実施例 7091 の製造

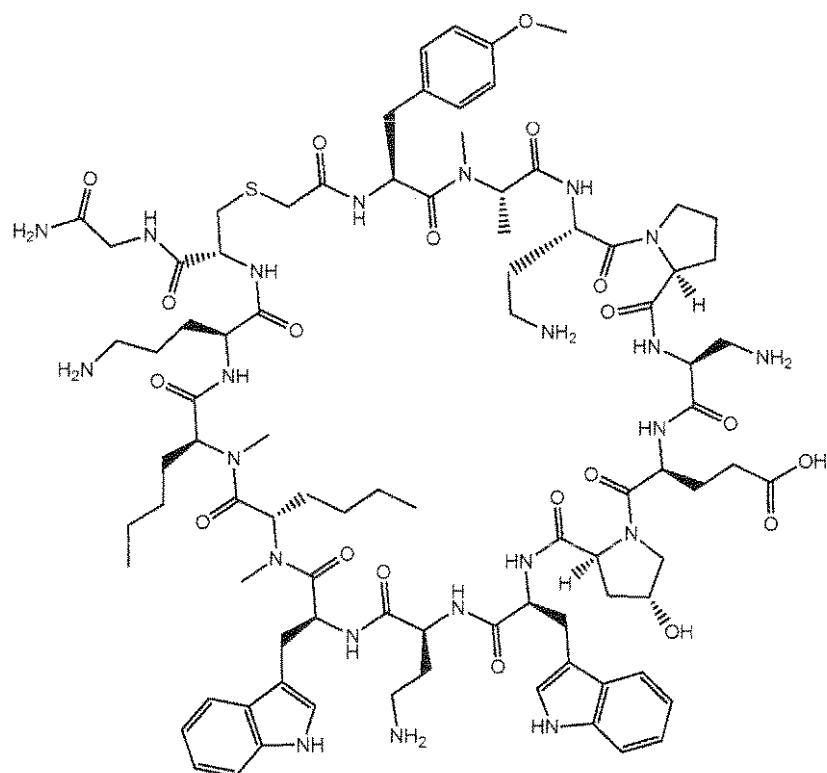
実施例 7091 の製造



分析条件A：保持時間＝1.59分；ESI-MS(+) m/z＝931.1(M+2H).
 分析条件B：保持時間＝2.81分；ESI-MS(+) m/z＝931.4(M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z 計算値930.4667, 実測値930.4647(M+2H).

実施例 7092 の製造

実施例 7092 の製造

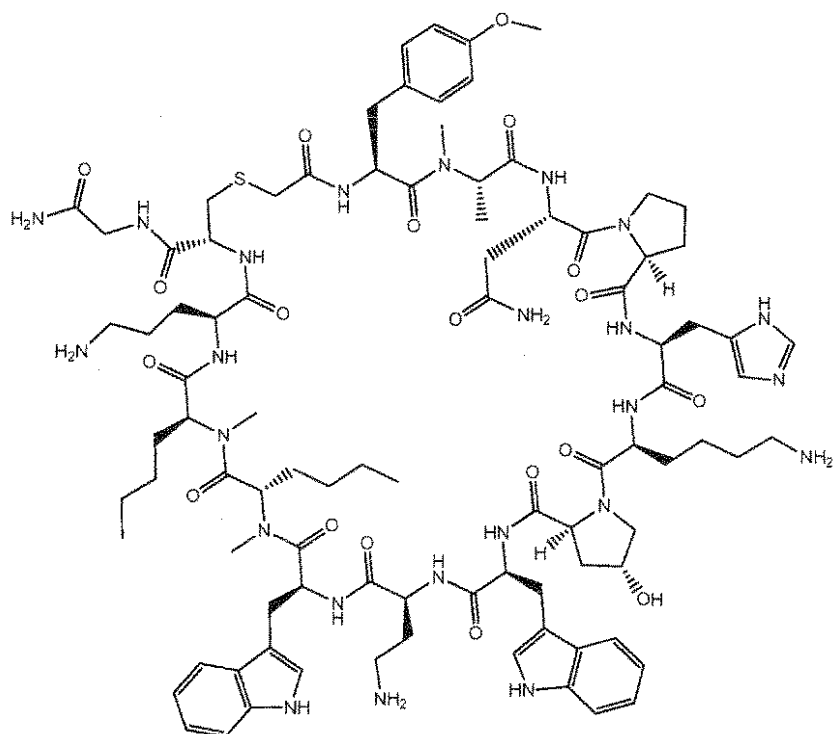


20

30

実施例 7093 の製造

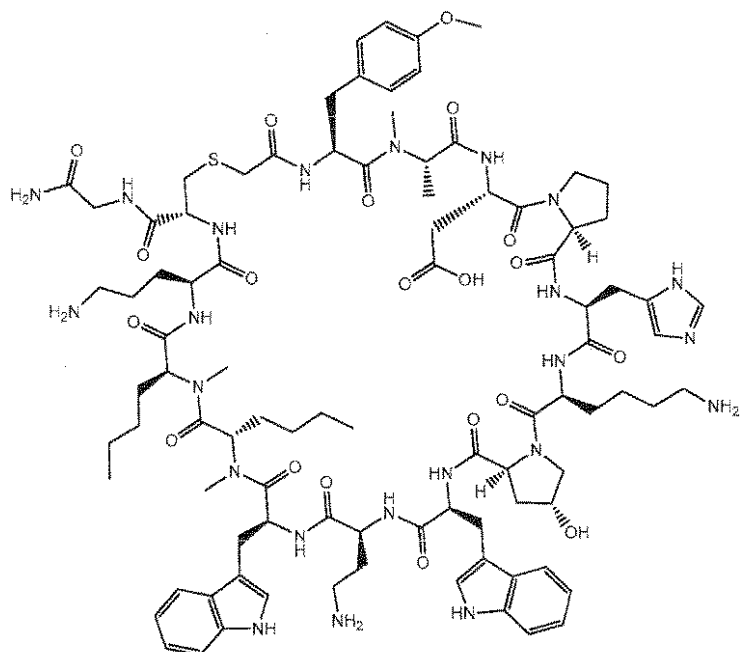
実施例 7093 の製造



分析条件A：保持時間＝1.55分；ESI-MS(+) m/z＝956.6(M+2H).
 分析条件B：保持時間＝2.91分；ESI-MS(+) m/z＝956.2(M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z 計算値955.4983, 実測値955.4978(M+2H).

実施例 7094 の製造

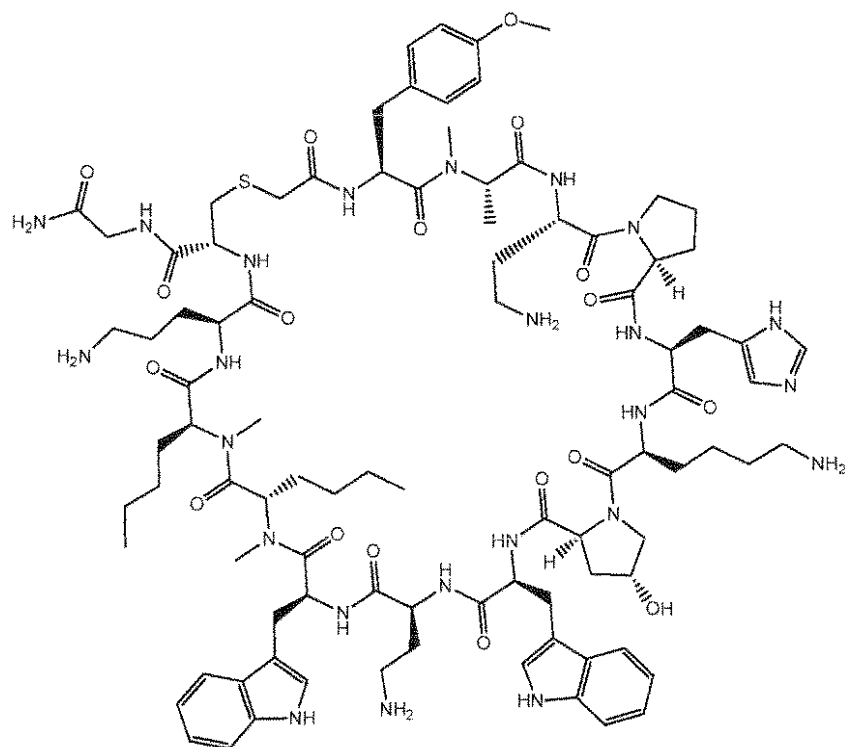
実施例 7094 の製造



分析条件A：保持時間 = 1.52分；ESI-MS(+) m/z = 956.6 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 2.93分；ESI-MS(+) m/z = 956.7 (M+2H).

実施例 7095 の製造

実施例 7095 の製造

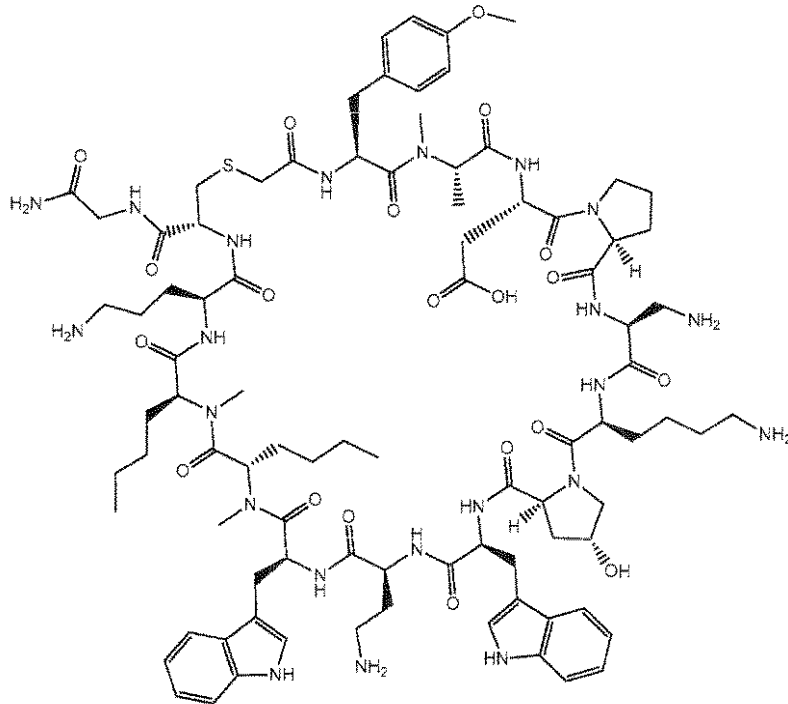


分析条件C 1：保持時間＝1.31分；ESI－MS(+) m/z＝948.7(M+2H).
 分析条件D 1：保持時間＝3.48分；ESI－MS(+) m/z＝948.8(M+2H).
 ESI－HRMS(+) m/z 計算値948.5087，実測値948.5072(M+2H).

実施例 7096 の製造

【化 4 0 2】

実施例 7096 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて20～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.8mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。

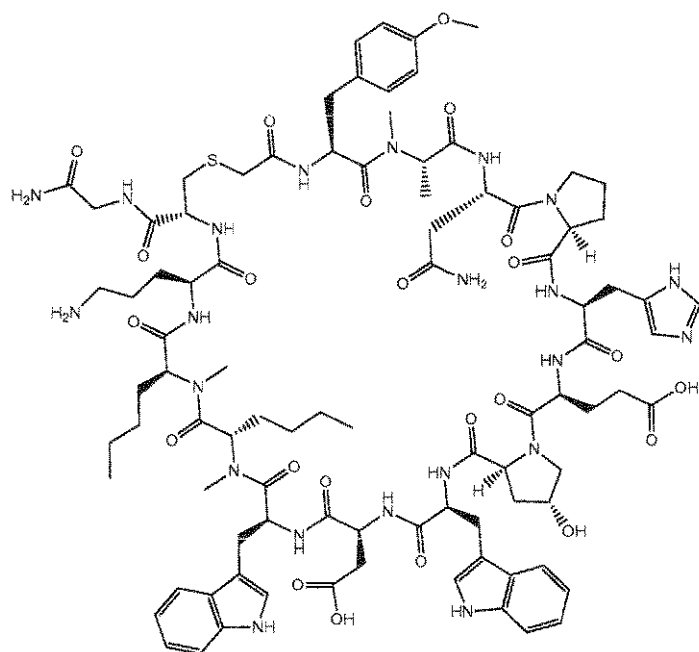
分析条件A：保持時間＝1.59分；ESI-MS(+) $m/z = 931.5 (M+2H)$.

分析条件B：保持時間＝3.03分；ESI-MS(+) $m/z = 931.1 (M+2H)$.

【0750】

実施例 7097 の製造

実施例 7097 の製造

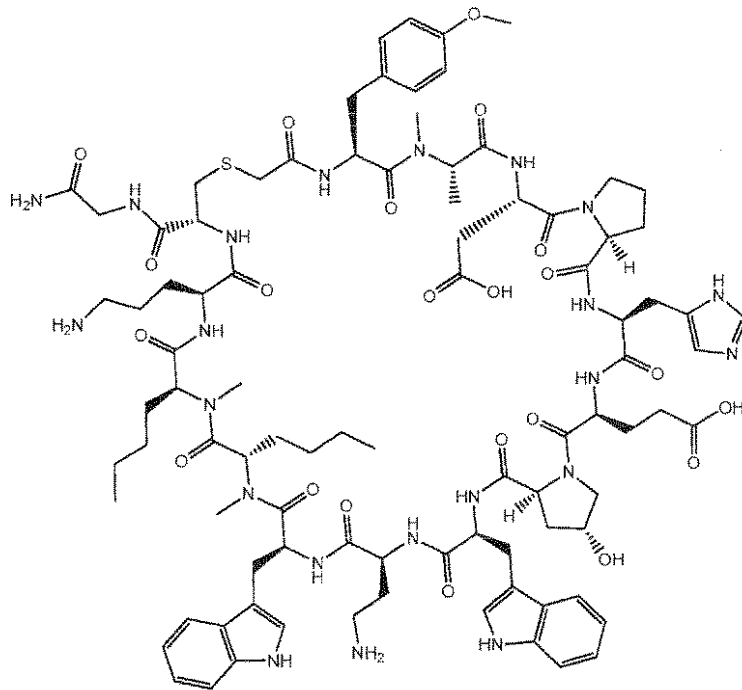


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.4538, 実測値 963.4514 (M+2H⁺).

実施例 7098 の製造

【化 4 0 4】

実施例 7098 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z = 957.6 (M+2H).

30

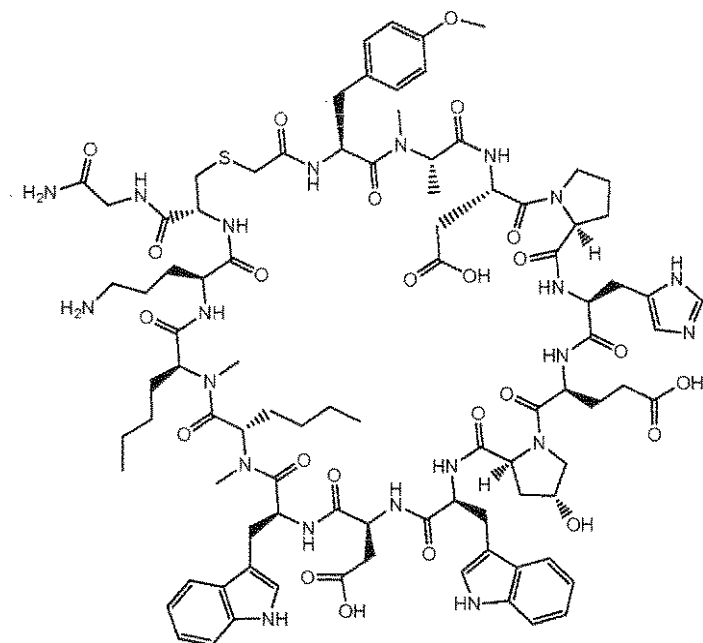
分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(+) m/z = 957.0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 956.4642, 実測値 956.4646 (M+2H).

【0752】

実施例 7099 の製造

実施例 7099 の製造

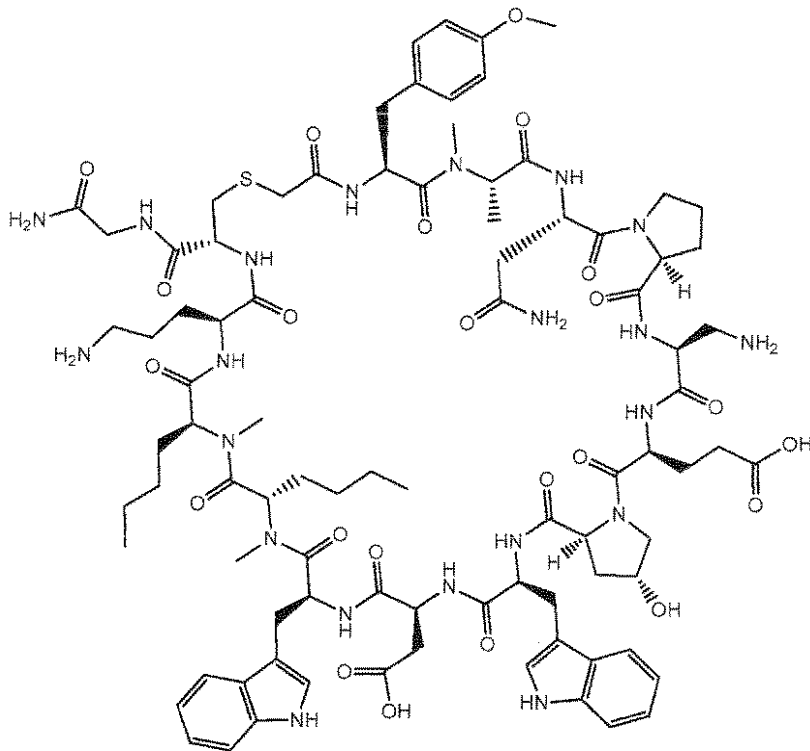


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.9458, 実測値 963.9441 (M+2H⁺).

実施例 7100 の製造

【化 4 0 6】

実施例 7100 の製造



10

20

;

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z = 938.7 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z = 938.9 ($M+2H$).

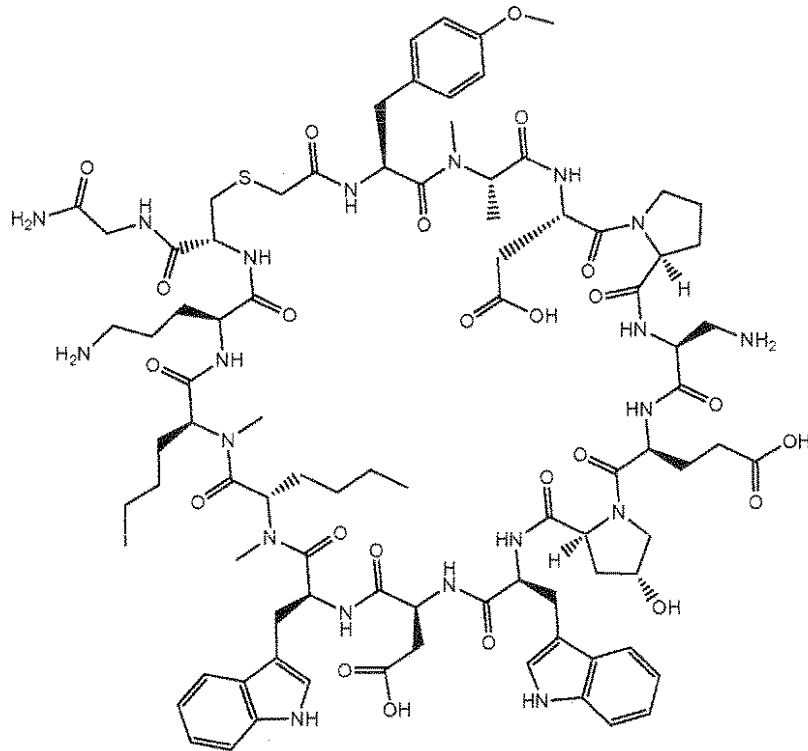
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 937.9483, 実測値 937.9466 ($M+2H$).

【0754】

実施例 7101 の製造

【化 4 0 7】

実施例 7101 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、32.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z = 939.1 (M+2H).

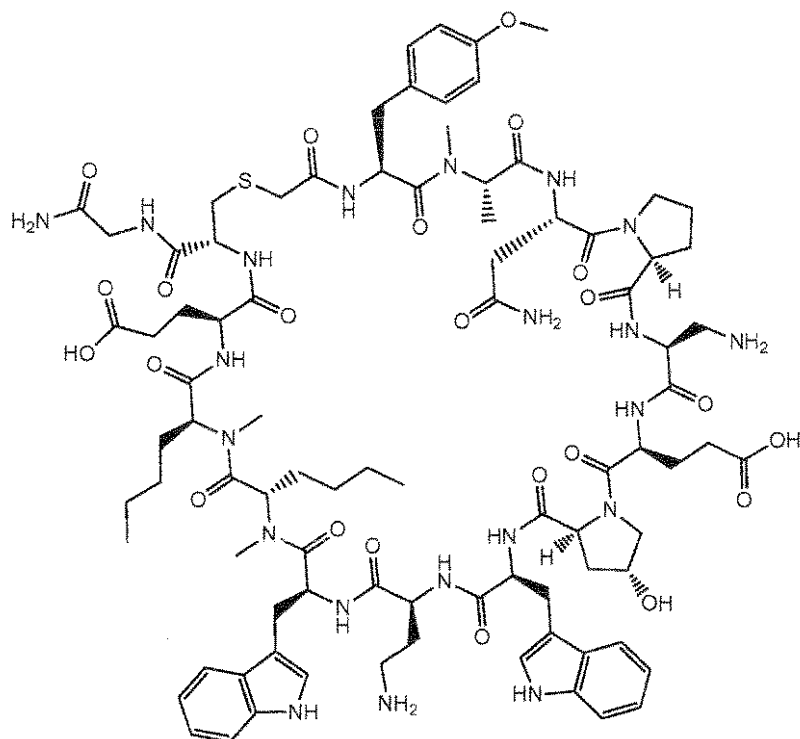
分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z = 939.1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 938.4404, 実測値 938.4387 (M+2H).

【0755】

実施例 7102 の製造

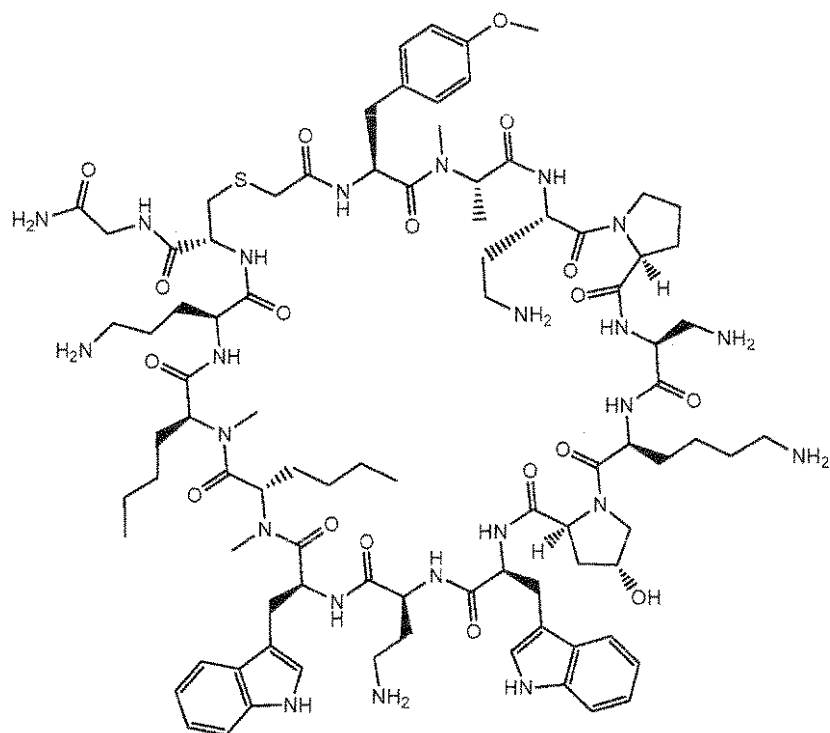
実施例 7102 の製造



分析条件A：保持時間 = 1.58分；ESI-MS(+) m/z = 938.9 (M+2H).
 分析条件B：保持時間 = 2.84分；ESI-MS(+) m/z = 938.6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z 計算値 937.9483, 実測値 937.9471 (M+2H).

実施例 7103 の製造

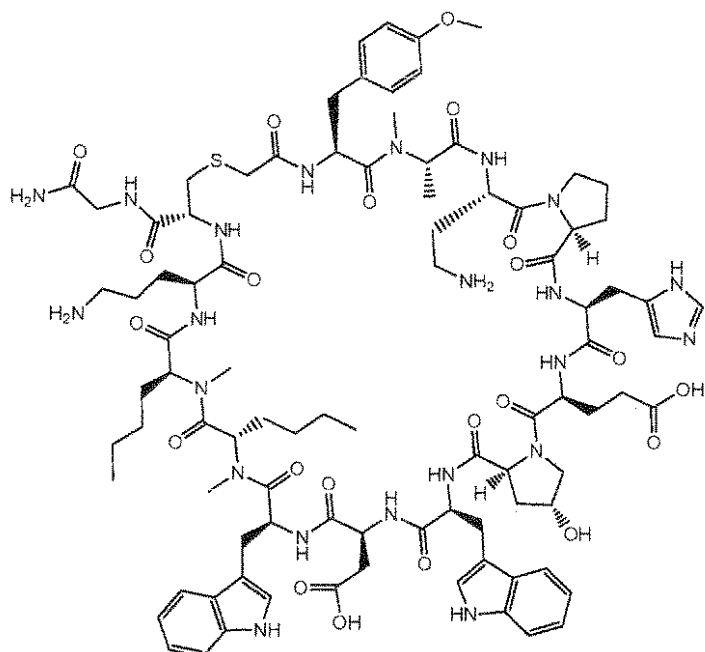
実施例 7103 の製造



分析条件C 1：保持時間＝1.28分；ESI－MS(+) m/z＝923.4(M+2H).
分析条件D 1：保持時間＝2.77分；ESI－MS(+) m/z＝923.3(M+2H).
ESI－HRMS(+) m/z 計算値923.0033，実測値923.0011(M+2H).

実施例 7104 の製造

実施例 7104 の製造

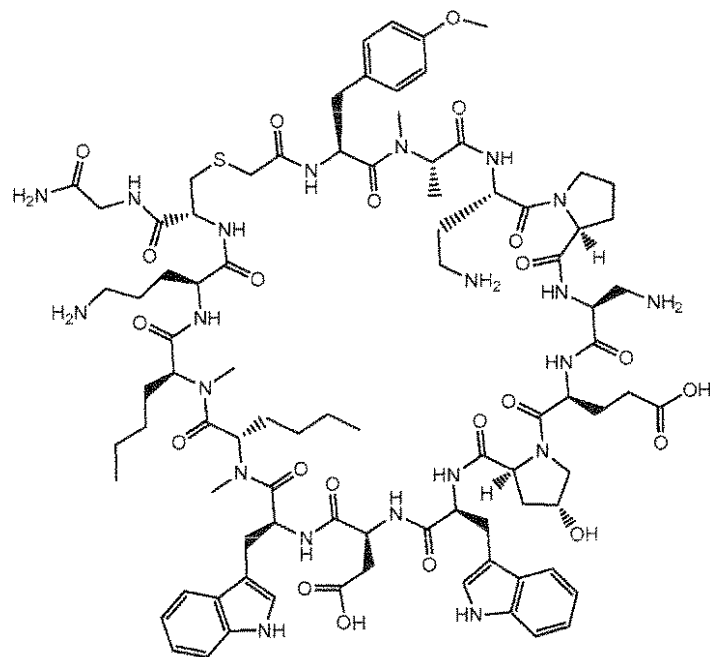


分析条件A：保持時間＝1.60分；ESI-MS(+) m/z＝957.0(M+2H).
分析条件B：保持時間＝2.91分；ESI-MS(+) m/z＝957.1(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z 計算値956.4642, 実測値956.4623(M+2H).

実施例 7105 の製造

【化 4 1 1】

実施例 7105 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.7mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析条件A：保持時間＝1.55分；ESI-MS(+) m/z ＝931.6(M+2H).

30

分析条件B：保持時間＝2.87分；ESI-MS(+) m/z ＝931.8(M+2H).

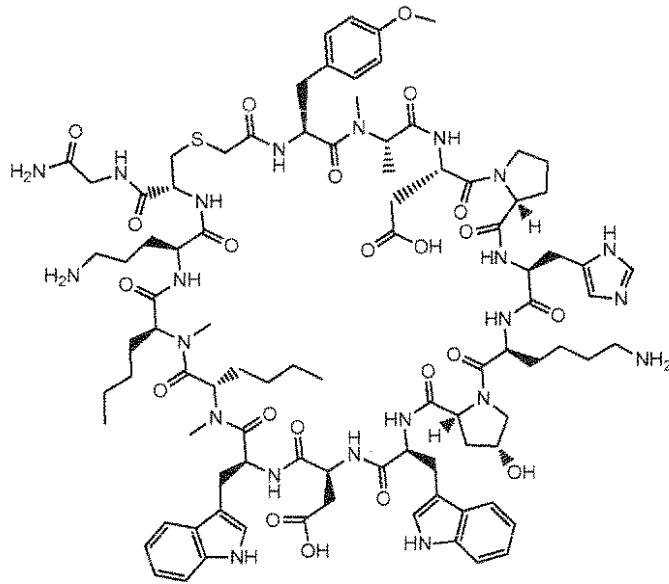
ESI-HRMS(+) m/z 計算値930.9587, 実測値930.9573(M+2H).

【0759】

実施例 7106 の製造

【化 4 1 2】

実施例 7106 の製造



10

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、33.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

20

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z = 964.0 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z = 964.2 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.4720, 実測値 963.4704 ($M+2H$).

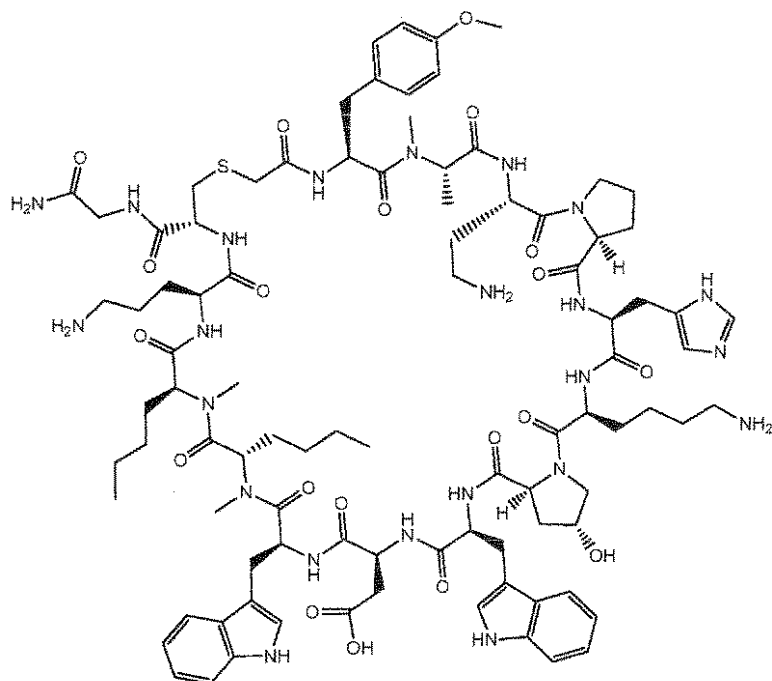
30

【0760】

実施例 7107 の製造

【化 4 1 3】

実施例 7107 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、36.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z = 956.5 ($M+2H$)。 30

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(+) m/z = 956.6 ($M+2H$)。

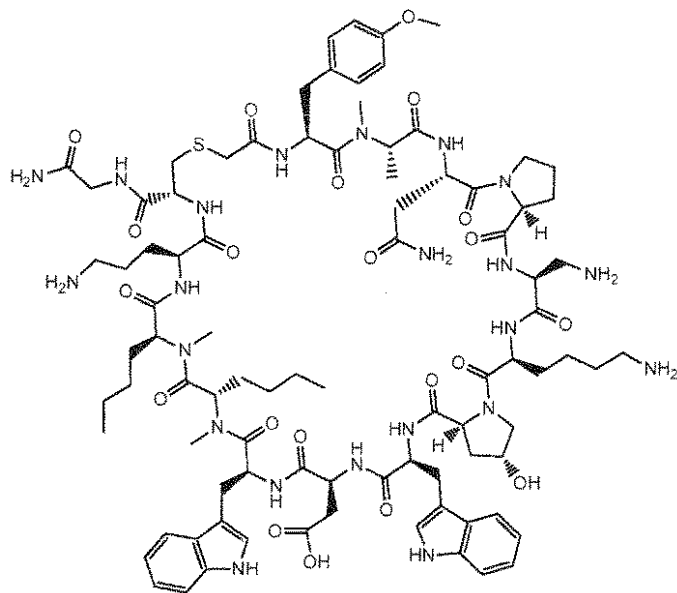
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 955.9903, 実測値 955.9890 ($M+2H$)。

【0761】

実施例 7108 の製造

【化 4 1 4】

実施例 7108 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、41.4 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析条件A：保持時間=1.64分；ESI-MS(+) m/z = 938.2 (M+2H).

分析条件B：保持時間=2.94分；ESI-MS(+) m/z = 938.5 (M+2H).

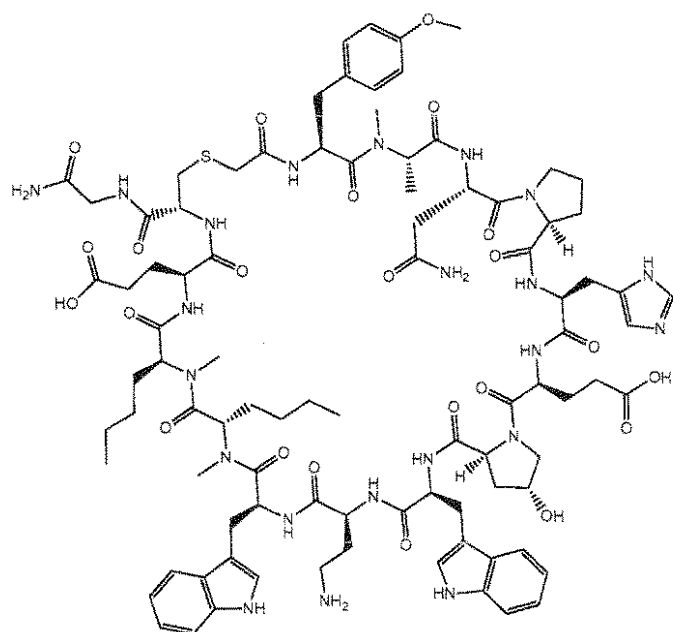
ESI-HRMS(+) m/z 計算値937.4745, 実測値937.4723 (M+2H).

30

【0762】

実施例 7109 の製造

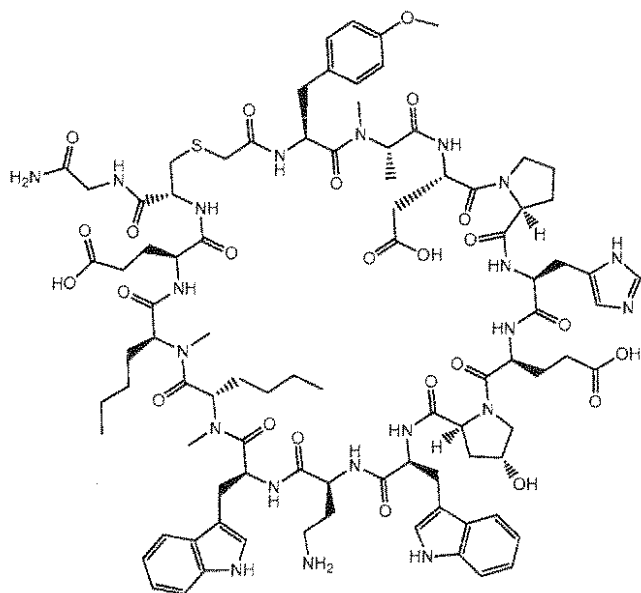
実施例 7109 の製造



ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.4538, 実測値 963.4521 (M+2H⁺).

実施例 7 1 1 0 の製造

実施例 7110 の製造

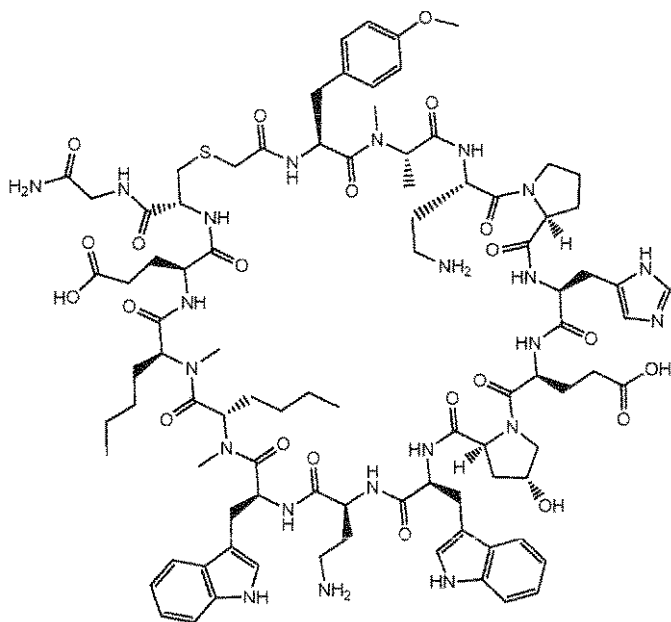


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.9458, 実測値 963.9432 (M+2H⁺).

実施例 7 1 1 1 の製造

【化 4 1 7】

実施例 7111 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて15～55% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、以下の条件に従って分取LC/MSにより再精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて35～75% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.3 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

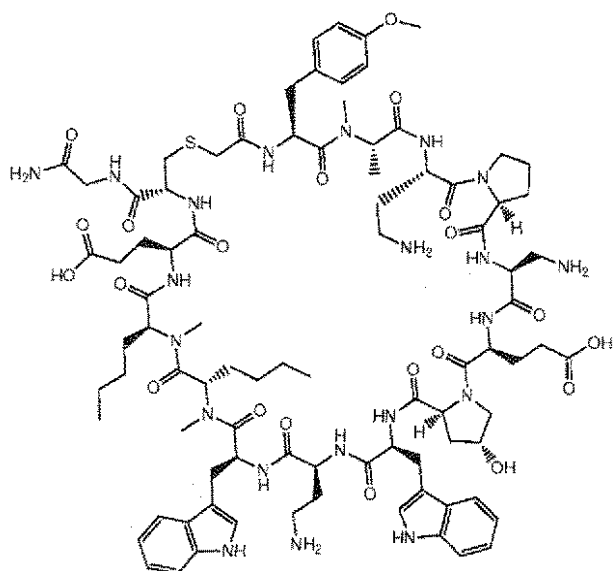
分析条件A：保持時間=1.52分；ESI-MS(+) m/z = 957.3 (M+2H).
 分析条件B：保持時間=2.80分；ESI-MS(+) m/z = 957.0 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z 計算値 956.4642, 実測値 956.4619 (M+2H).

30

【0765】

実施例 7112 の製造

実施例 7112 の製造



10

20

30

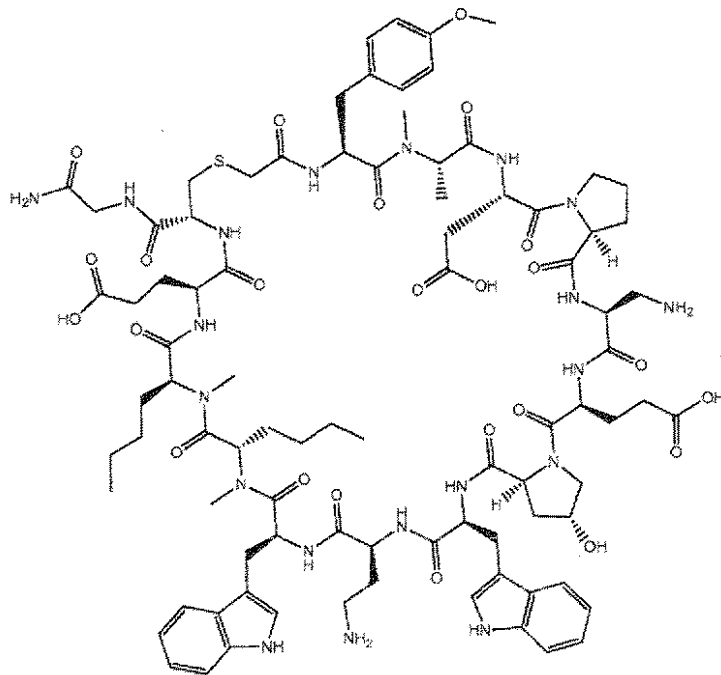
30

30

実施例 7 1 1 3 の製造

【化 4 1 9】

実施例 7113 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、34.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z = 939.0 ($M+2H$) .

30

分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z = 939.1 ($M+2H$) .

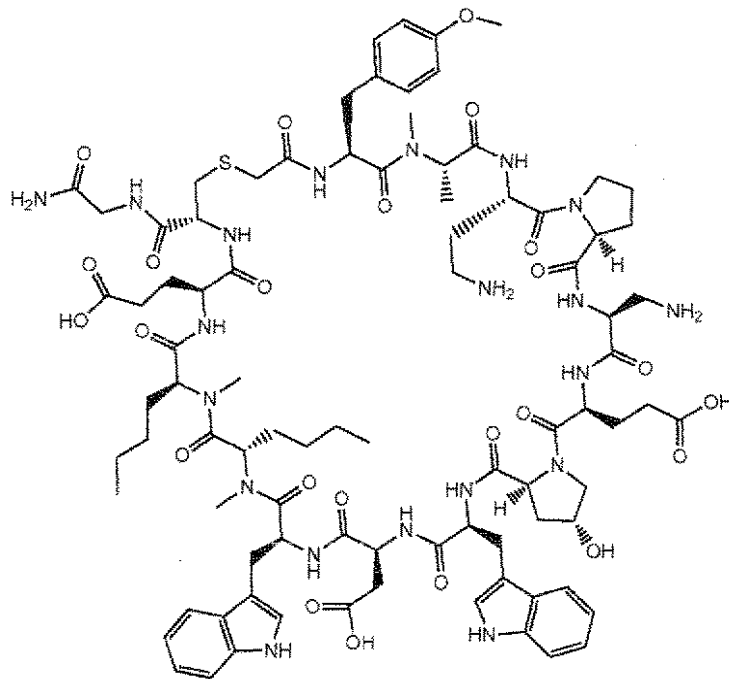
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 938.4404, 実測値 938.4382 ($M+2H$) .

【0767】

実施例 7114 の製造

【化 4 2 0】

実施例 7114 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z = 939.7 ($M+2H$) .

30

分析条件 B：保持時間 = 2.48 分；ESI-MS(+) m/z = 939.7 ($M+2H$) .

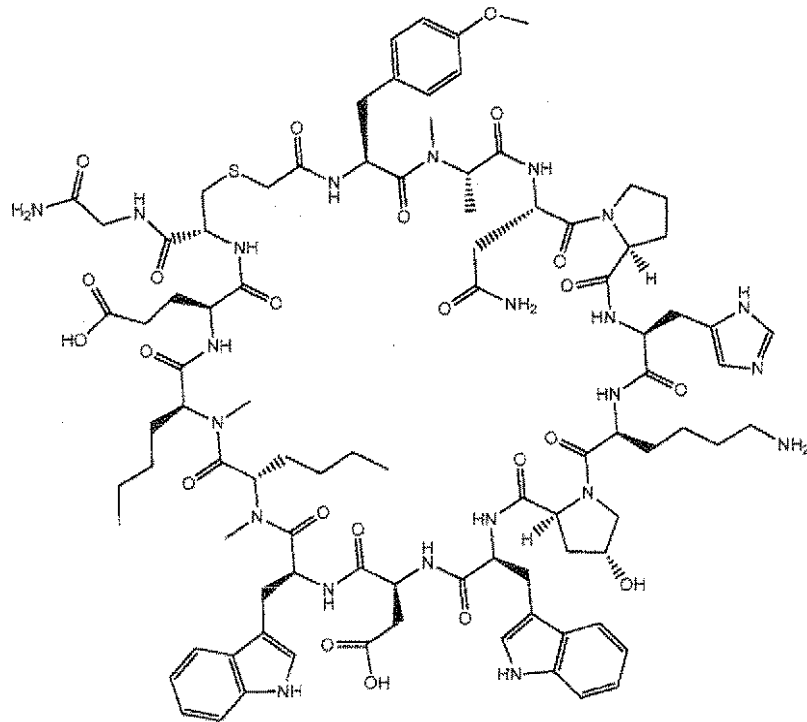
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 938.4404, 実測値 938.4375 ($M+2H$) .

【0768】

実施例 7115 の製造

【化 4 2 1】

実施例 7115 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z = 971.1 ($M+2H$).

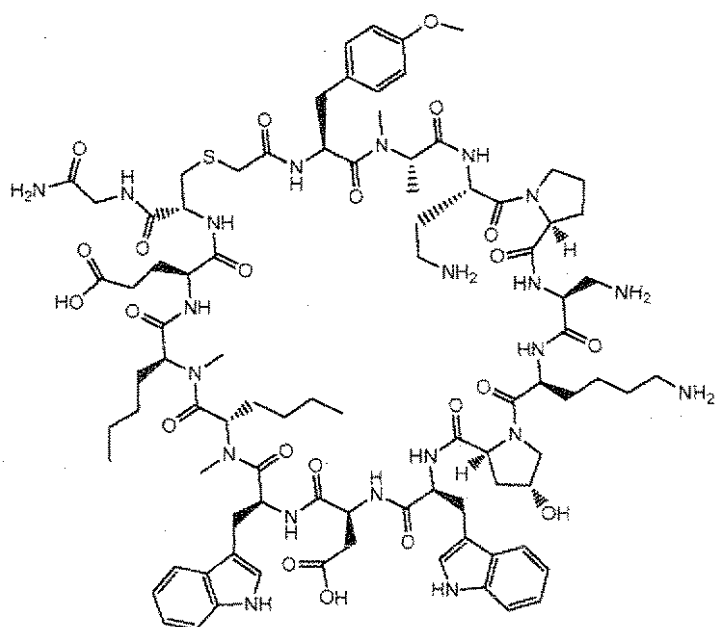
分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z = 971.0 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 970.4616, 実測値 970.4587 ($M+2H$).

【0769】

実施例 7116 の製造

実施例 7116 の製造

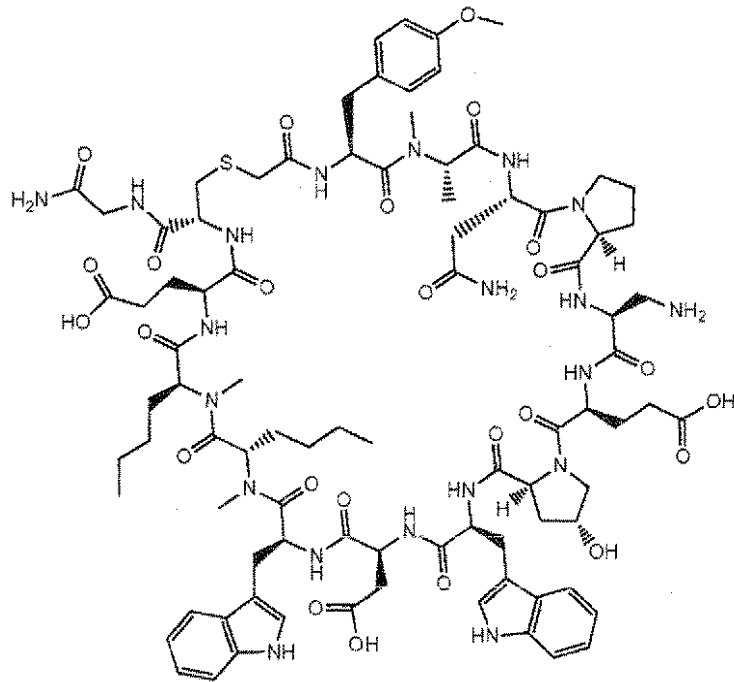


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 937.9665, 実測値 937.9649 (M+2H⁺).

実施例 7 1 1 7 の製造

【化 4 2 3】

実施例 7117 の製造



10

20

7

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z = 945.7 (M+2H).

30

分析条件 B：保持時間 = 2.66 分；ESI-MS(+) m/z = 945.8 (M+2H).

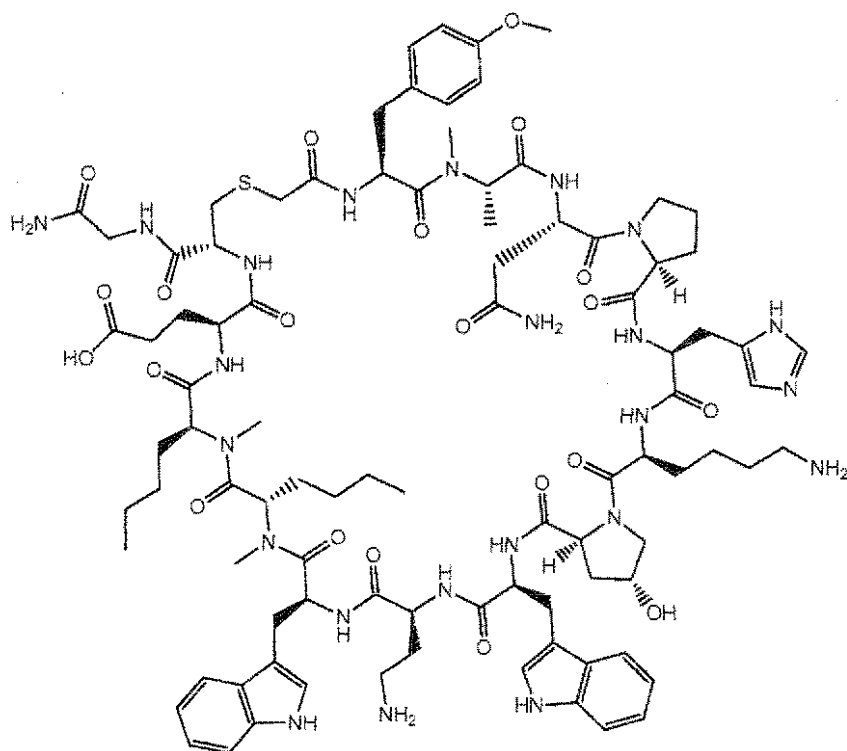
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 945.4300, 実測値 945.4282 (M+2H).

【0771】

実施例 7118 の製造

【化 4 2 4】

実施例 7118 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、35.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(+) m/z = 963.4 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.25 分；ESI-MS(+) m/z = 963.4 ($M+2H$) .

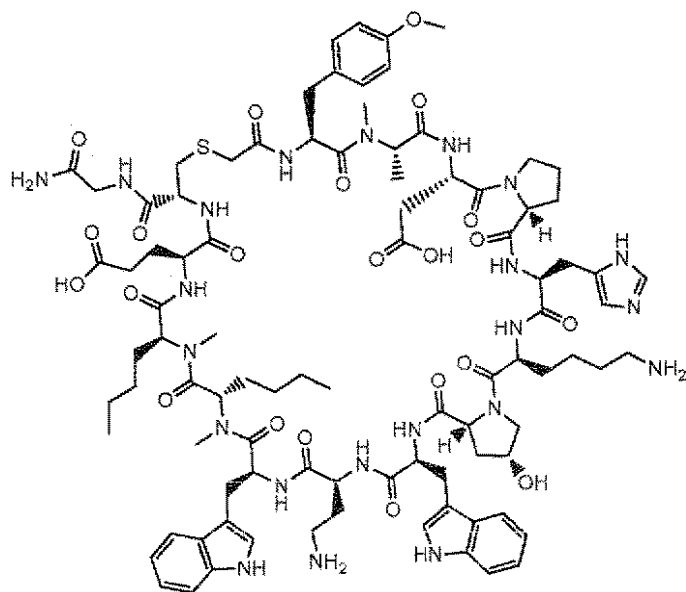
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 962.9800, 実測値 962.9780 ($M+2H$) .

【0772】

実施例 7119 の製造

【化 4 2 5】

実施例 7119 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、52.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z = 963.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.31 分；ESI-MS(+) m/z = 964.0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.4720, 実測値 963.4699 (M+2H).

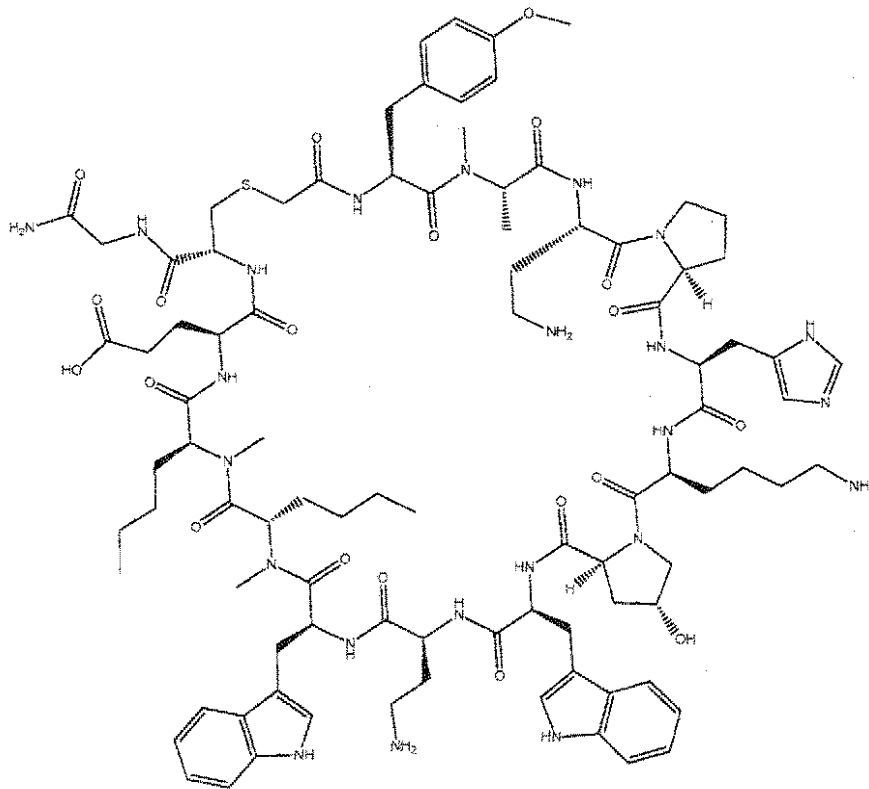
30

【0773】

実施例 7120 の製造

【化 4 2 6】

実施例 7120 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、48.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される

純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z = 956.4 ($M+2H$).

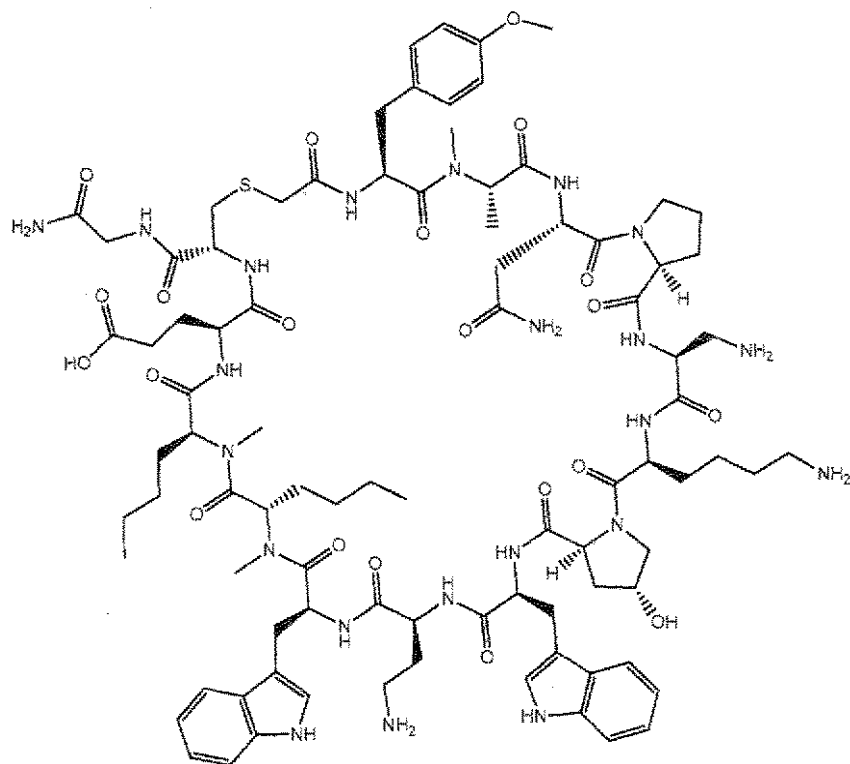
分析条件 B：保持時間 = 3.03 分；ESI-MS(+) m/z = 956.3 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 955.9903, 実測値 955.9896 ($M+2H$).

【0774】

実施例 7121 の製造

実施例 7121 の製造



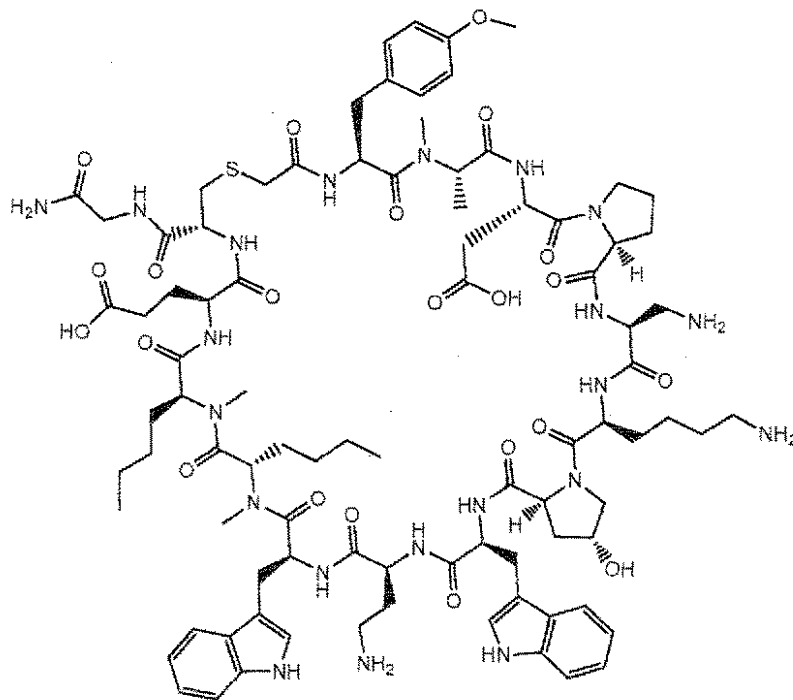
20

30

実施例 7 1 2 2 の製造

【化 4 2 8】

実施例 7122 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、46.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(+) m/z = 938.4 ($M+2H$).

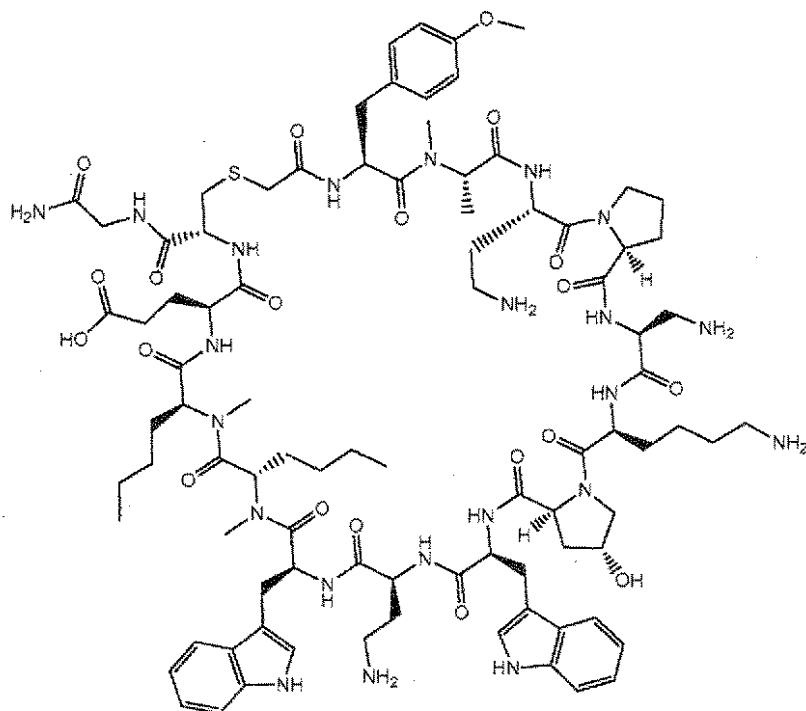
分析条件 B：保持時間 = 3.35 分；ESI-MS(+) m/z = 938.4 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 937.4745, 実測値 937.4724 ($M+2H$).

【0776】

実施例 7123 の製造

実施例 7123 の製造

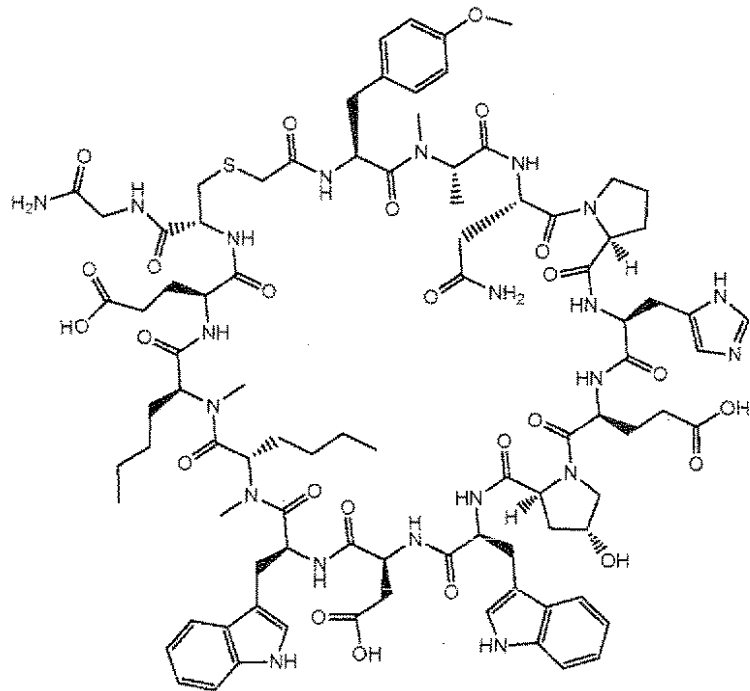


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 930.4849, 実測値 930.4835 (M+2H⁺).

実施例 7 1 2 4 の製造

【化 4 3 0】

実施例 7124 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて30～70% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.2mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析条件A：保持時間＝1.48分；ESI-MS(+) m/z ＝971.4(M+2H).

30

分析条件B：保持時間＝2.95分；ESI-MS(+) m/z ＝971.4(M+2H).

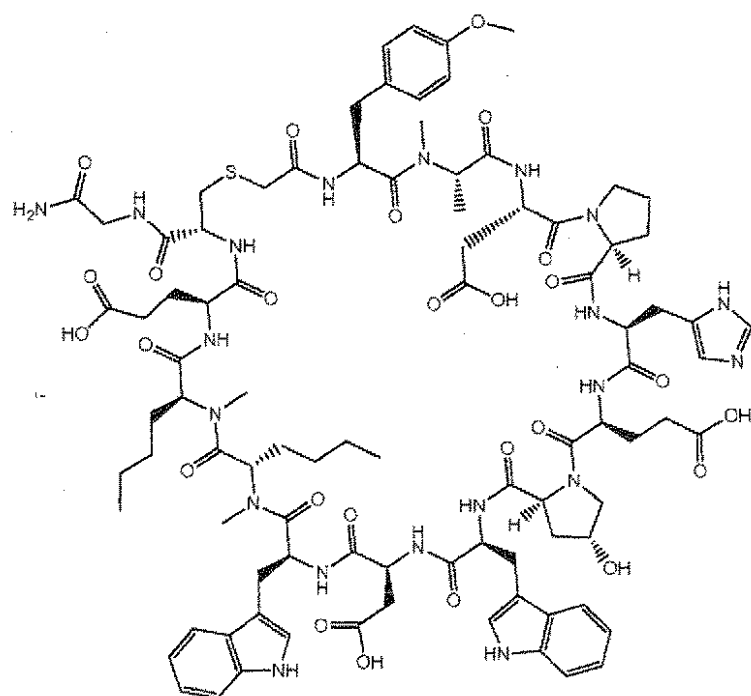
ESI-HRMS(+) m/z 計算値970.9354, 実測値970.9357(M+2H).

【0778】

実施例 7125 の製造

【化 4 3 1】

実施例 7125 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて5～45% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、39.6 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件A：保持時間＝1.51分；ESI-MS(+) m/z ＝971.9 (M+2H).

30

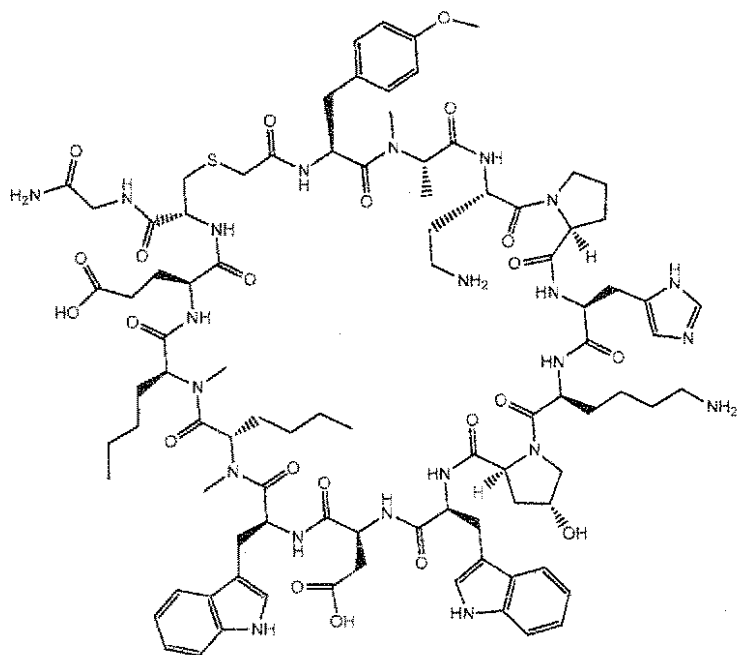
分析条件B：保持時間＝2.95分；ESI-MS(+) m/z ＝971.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値971.4274, 実測値971.4269 (M+2H).

【0779】

実施例 7126 の製造

実施例 7126 の製造

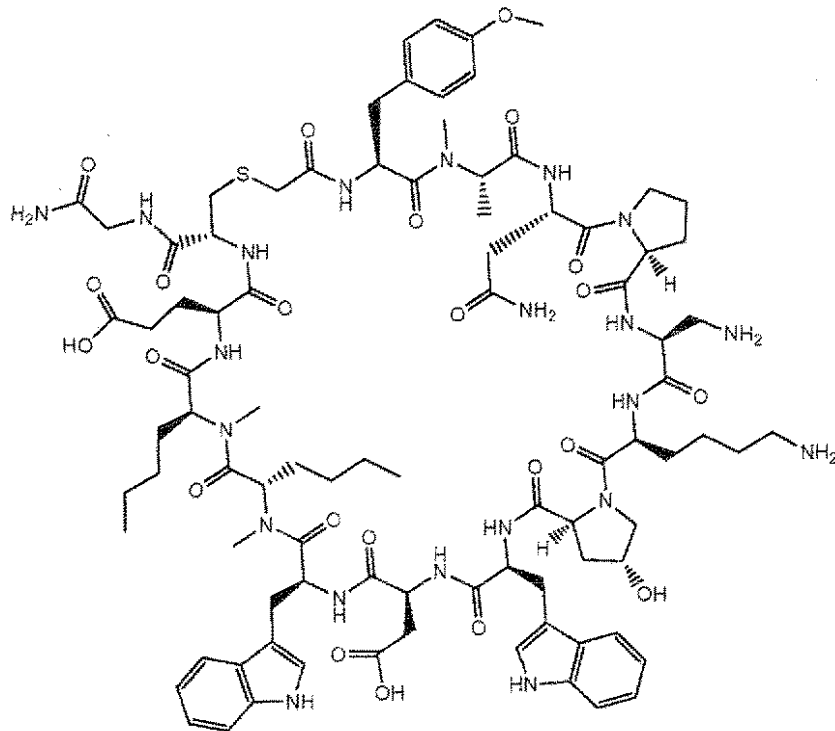


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.4720, 実測値 963.4704 (M+2H⁺).

実施例 7 1 2 7 の製造

【化 4 3 3】

実施例 7127 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、37.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z = 945.4 ($M+2H$) .

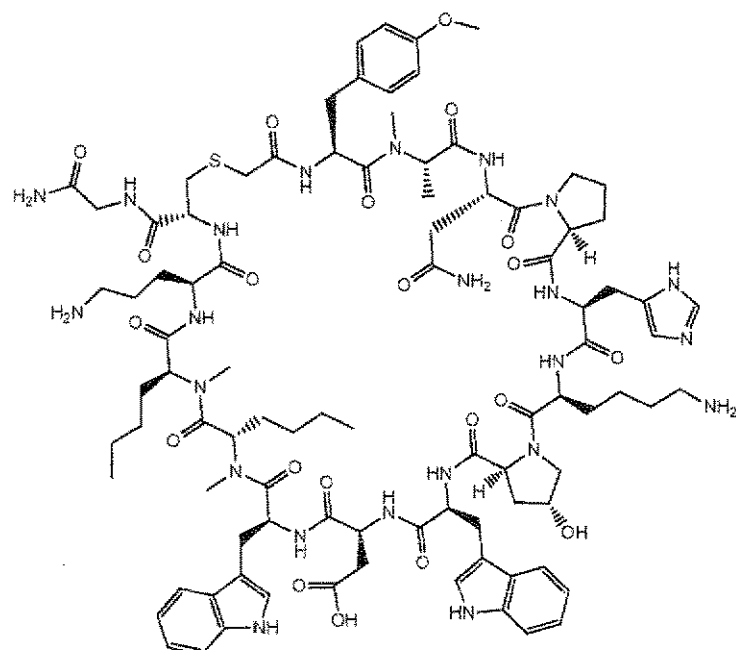
分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z = 945.4 ($M+2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 944.9562, 実測値 944.9556 ($M+2H$) .

【0781】

実施例 7128 の製造

実施例 7128 の製造

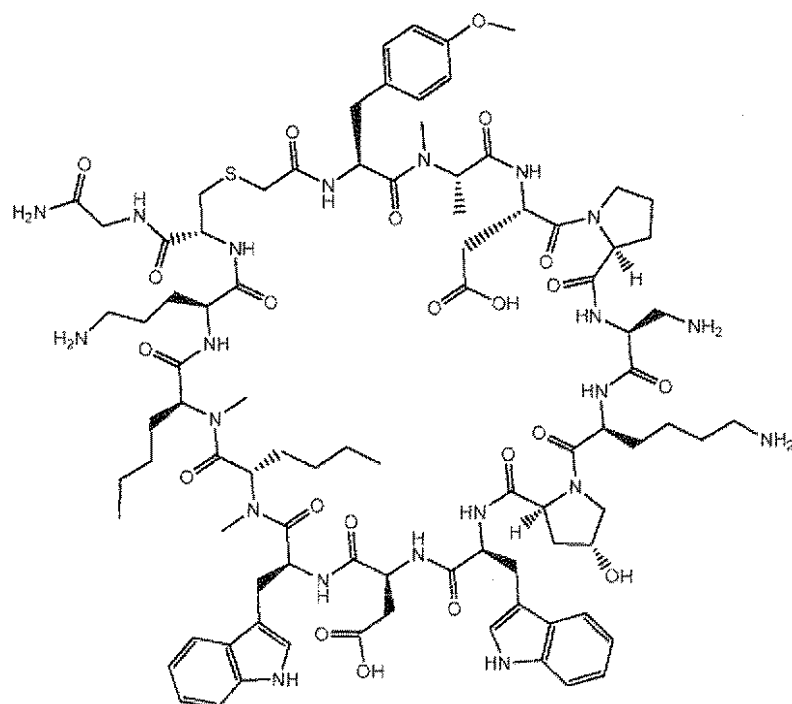


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 962.9800, 実測値 962.9778 (M+2H⁺).

実施例 7 1 2 9 の製造

【化 4 3 5】

実施例 7129 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、37.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z = 938.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z = 938.4 (M+2H).

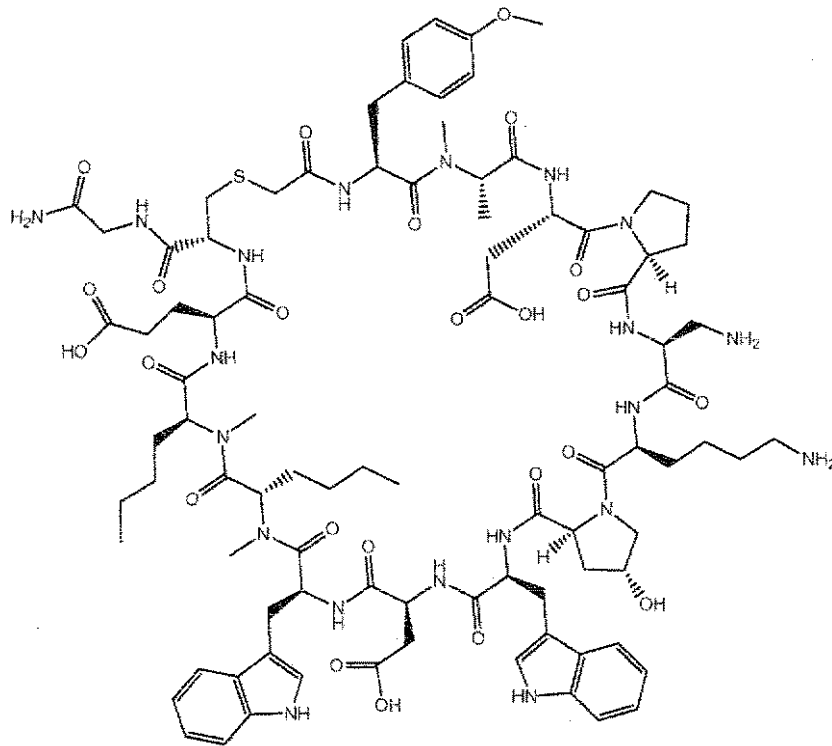
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 937.9665, 実測値 937.9647 (M+2H).

【0783】

実施例 7130 の製造

【化 4 3 6】

実施例 7130 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、44.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z = 946.1 (M+2H).

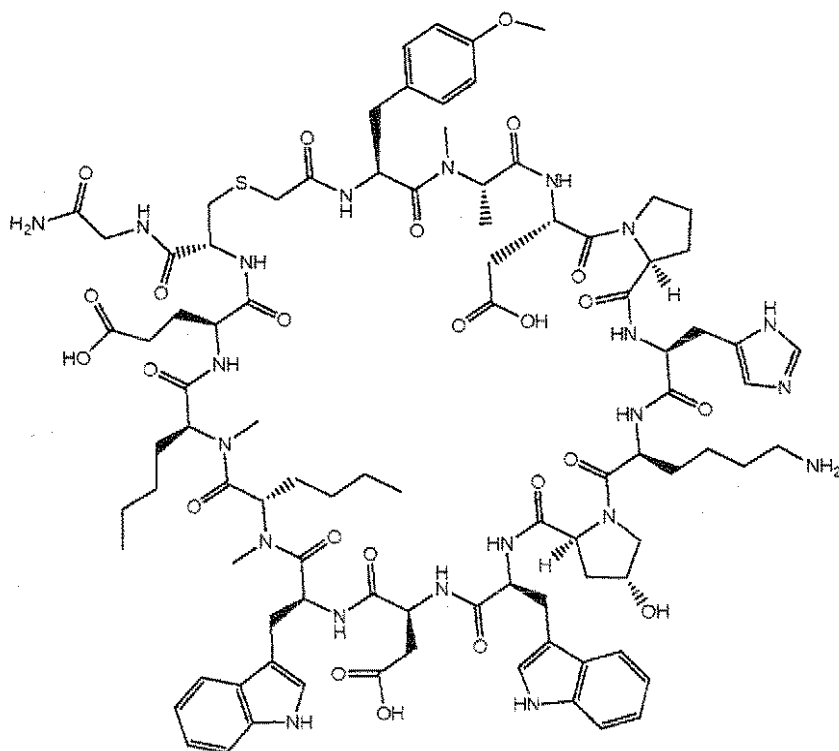
分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(+) m/z = 946.0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 945.4482, 実測値 945.4475 (M+2H).

【0784】

実施例 7131 の製造

実施例 7131 の製造

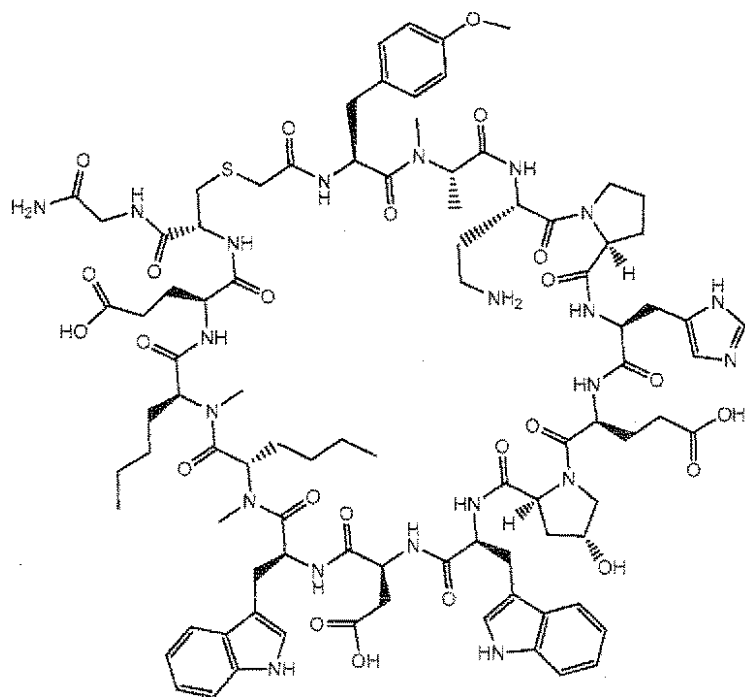


20

30

実施例 7 1 3 2 の製造

実施例 7132 の製造

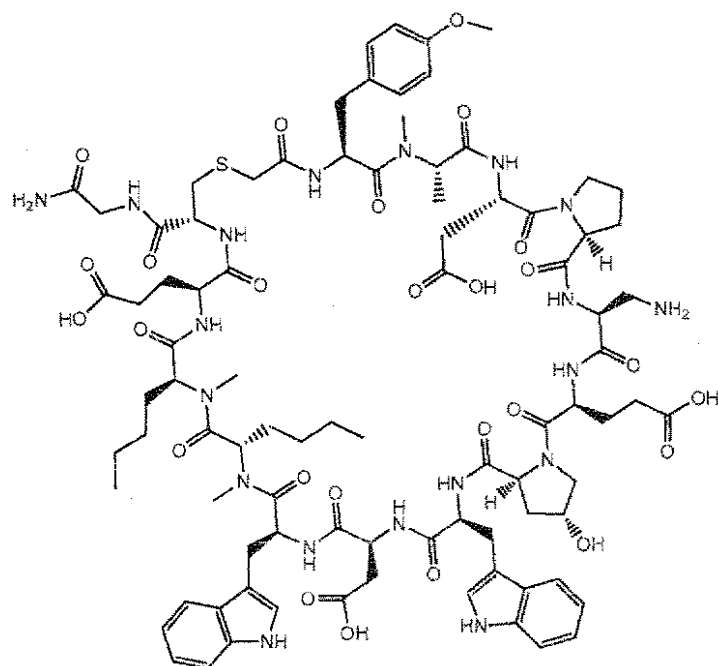


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 963.9458, 実測値 963.9452 (M+2H⁺).

実施例 7 1 3 3 の製造

【化 4 3 9】

実施例 7133 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z = 946.2 (M+2H).

30

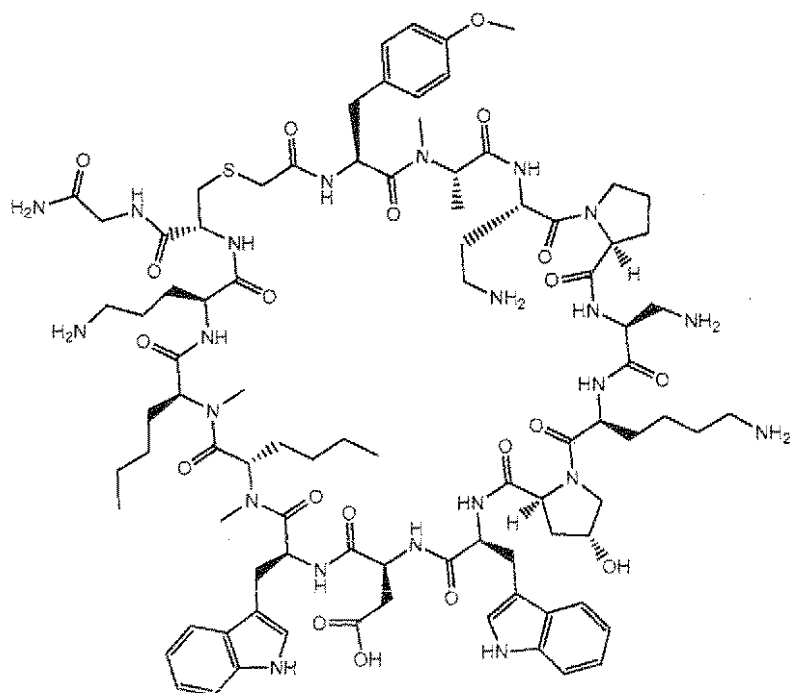
分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(+) m/z = 946.2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 945.9220, 実測値 945.9208 (M+2H).

【0787】

実施例 7134 の製造の製造

実施例 7134 の製造

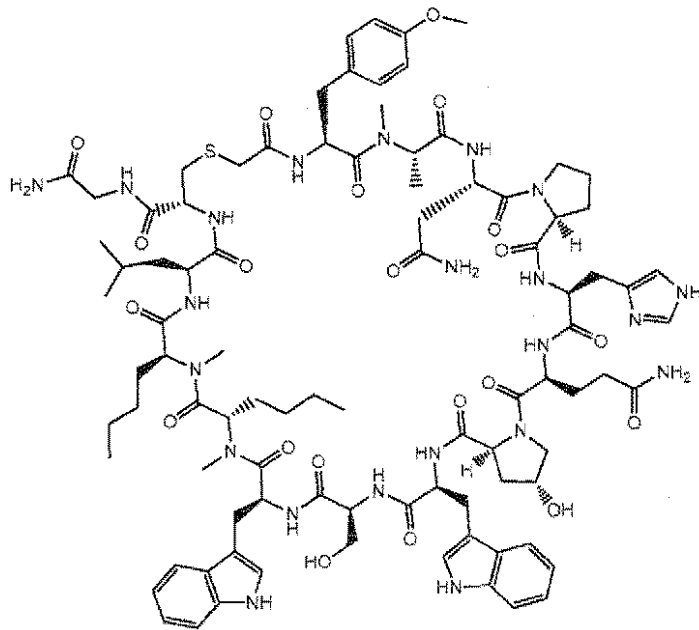


分析条件A：保持時間＝1.59分；ESI-MS(+) m/z＝931.8(M+2H).
 分析条件B：保持時間＝2.59分；ESI-MS(+) m/z＝931.2(M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z 計算値930.4849, 実測値930.4832(M+2H).

実施例 7 1 3 5 の製造

【化 4 4 1】

実施例 7135 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、32.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.94 分；ESI-MS(+) m/z = 948.8 (M+2H), 957.5 (M + H + NH₄)

30

分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z = 949.8 (M+2H), 957.5 (M + H + NH₄)

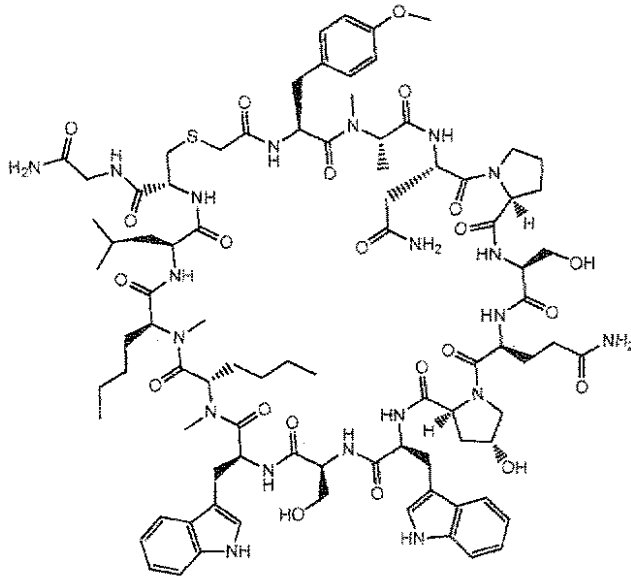
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 948.4667, 実測値 948.4650 (M+2H).

【0789】

実施例 7136 の製造

【化 4 4 2】

実施例 7136 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて55～95% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、41.0 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析条件A：保持時間=1.84分；ESI-MS(+) m/z = 924.0 (M+2H).

分析条件B：保持時間=3.39分；ESI-MS(+) m/z = 924.0 (M+2H).

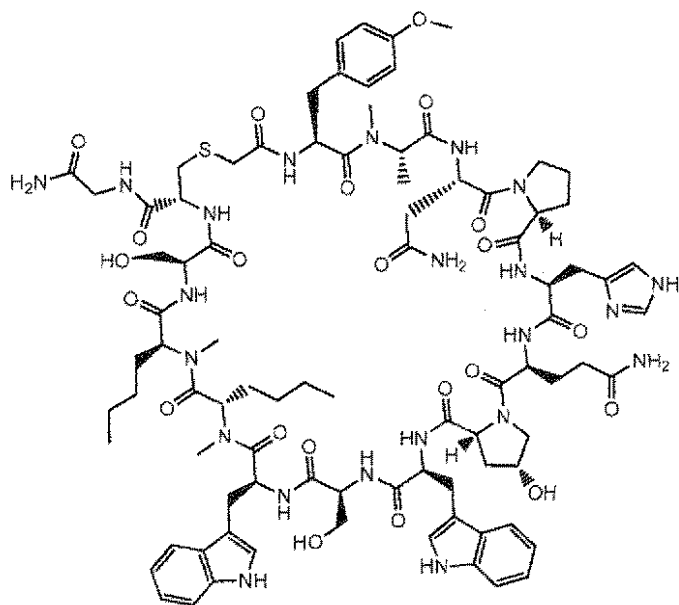
ESI-HRMS(+) m/z 計算値923.4533, 実測値923.4520 (M+2H).

30

【0790】

実施例 7137 の製造

実施例 7137 の製造



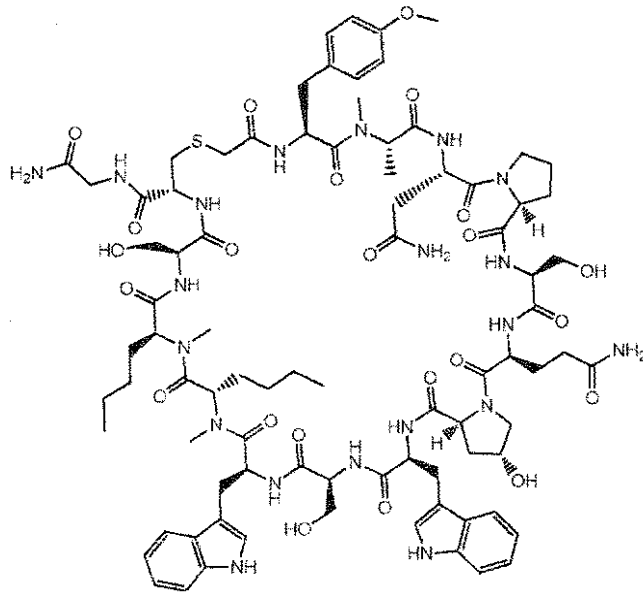
20

30

実施例 7 1 3 8 の製造

【化 4 4 4】

実施例 7138 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、34.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(+) m/z = 911.0 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 3.40 分；ESI-MS(+) m/z = 911.0 ($M+2H$).

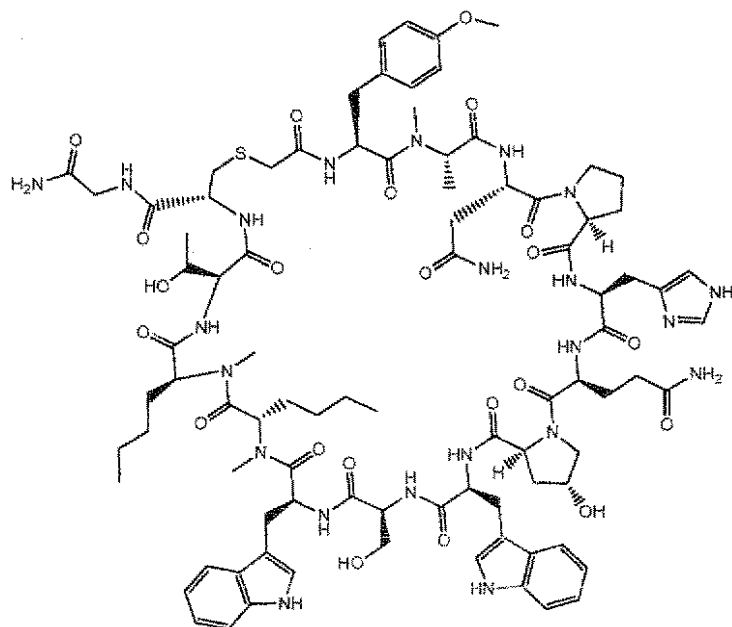
ESI-HRMS(+) m/z 計算値 910.4272, 実測値 910.4266 ($M+2H$).

30

【0792】

実施例 7139 の製造

実施例 7139 の製造

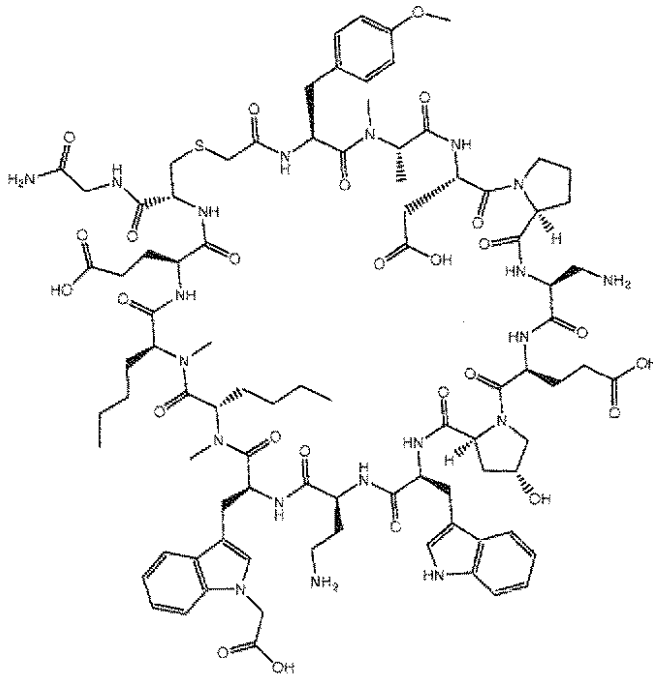


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 942.4485, 実測値 942.4482 (M+2H⁺).

実施例 7140 の製造

【化 4 4 6】

実施例 7140 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS (+) m/z = 968.0 ($M+2H$) .

30

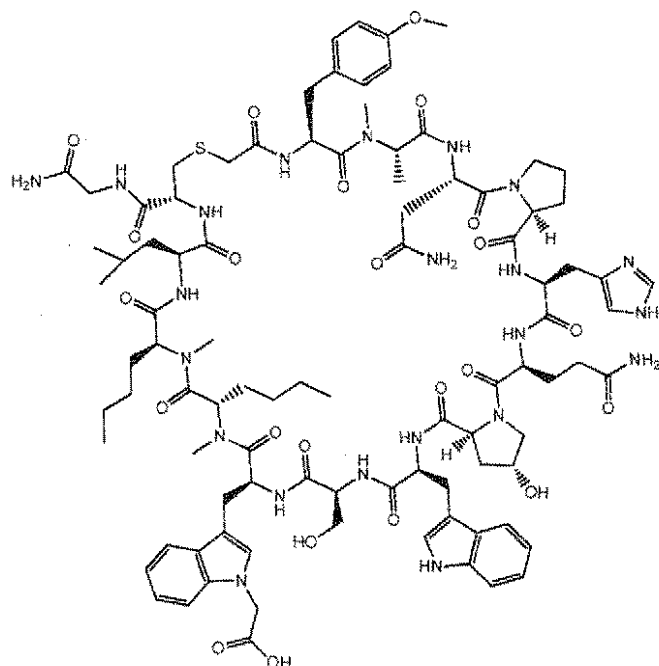
分析条件 B：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS (+) m/z = 968.0 ($M+2H$) .

ESI-HRMS (+) m/z 計算値 967.4431, 実測値 967.4406 ($M+2H$) .

【0794】

実施例 7141 の製造

実施例 714I の製造

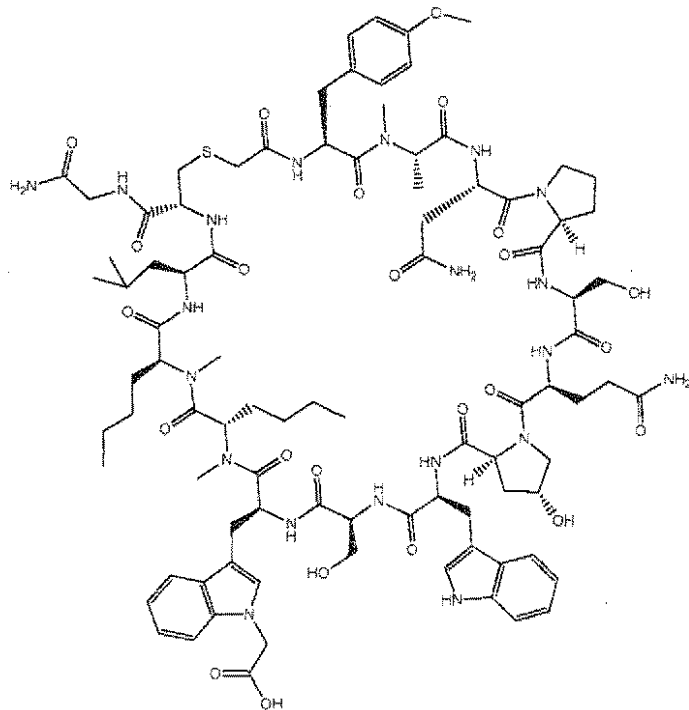


ESI-HRMS(+) m/z 計算値 977.4694, 実測値 977.4683 (M+2H⁺).

実施例 7 1 4 2 の製造

【化 4 4 8】

実施例 7142 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(+) m/z = 952.8 (M+2H).

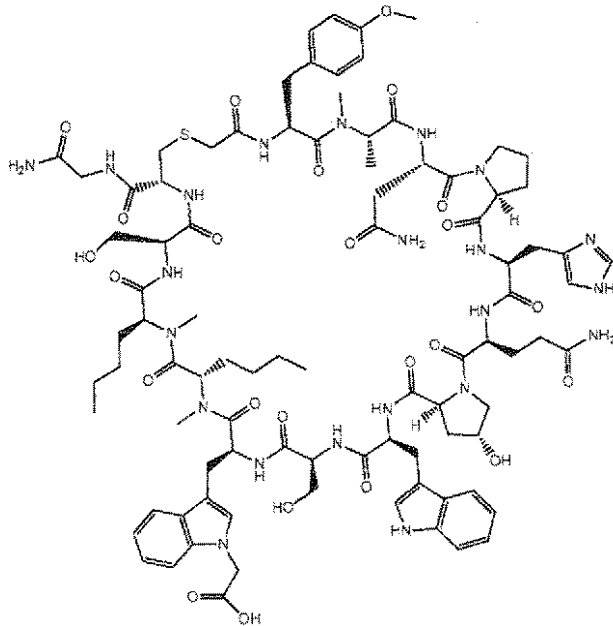
分析条件 B：保持時間 = 2.31 分；ESI-MS(+) m/z = 952.9 (M+2H).

【0796】

実施例 7143 の製造

【化 4 4 9】

実施例 7143 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z = 965.2 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z = 965.8 ($M+2H$).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 964.4434, 実測値 964.4420 ($M+2H$).

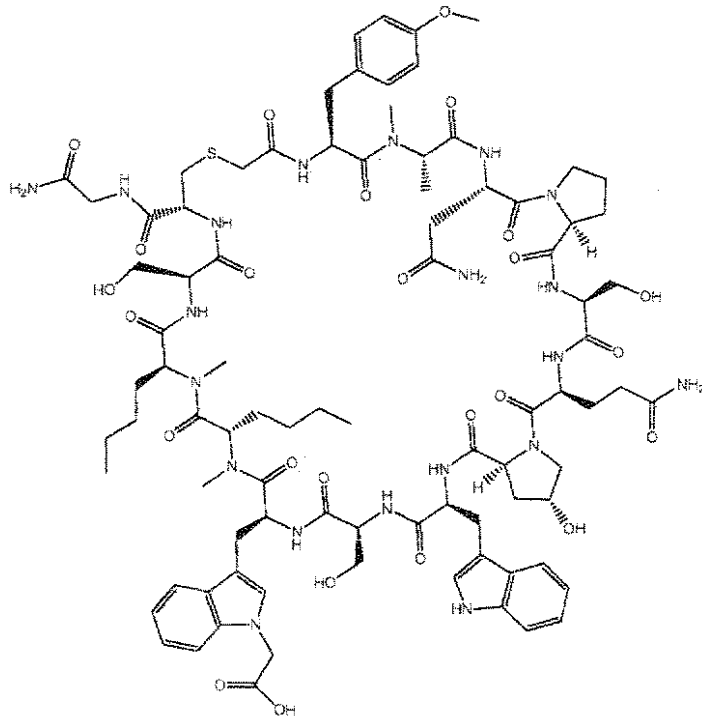
30

【0797】

実施例 7144 の製造

【化 4 5 0】

実施例 7144 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z = 940.8 (M+2H).

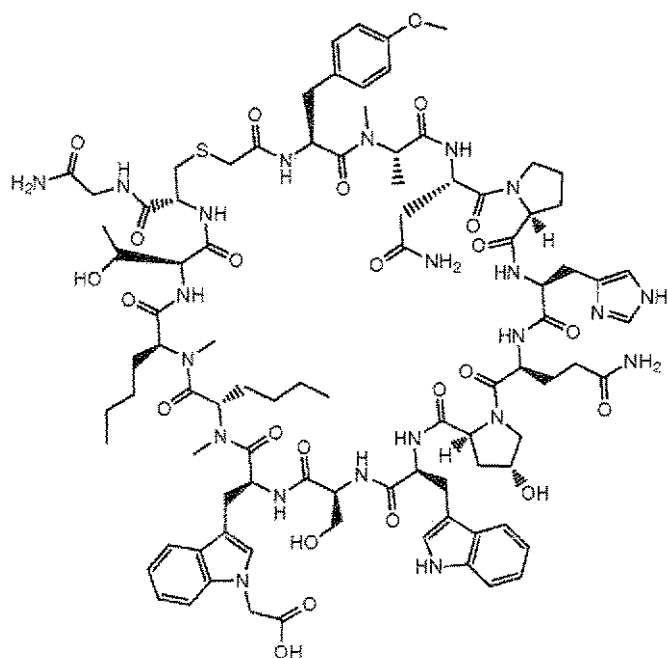
分析条件 B：保持時間 = 2.22 分；ESI-MS(+) m/z = 940.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z 計算値 939.4300, 実測値 939.4296 (M+2H).

【0798】

実施例 7145 の製造

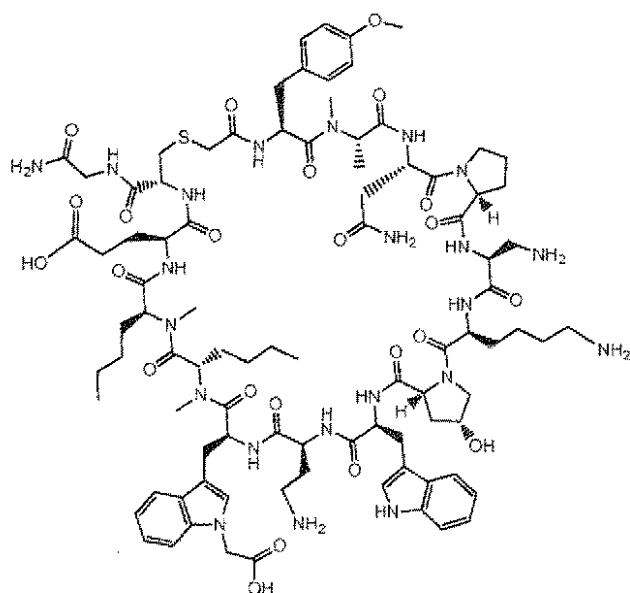
実施例 7145 の製造



ESI-HRMS(+) m/z 計算値 971.4513, 実測値 971.4496 (M+2H⁺).

実施例 7 1 4 6 の製造

実施例 7146 の製造

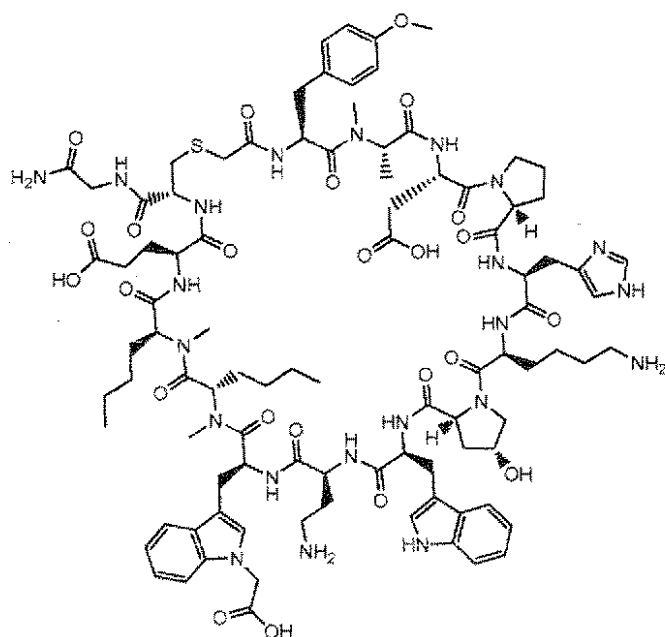


分析条件 A : 保持時間 = 1.43 分; $ESI - MS(+)$ $m/z = 967.7 (M+2H)$.
 分析条件 B : 保持時間 = 2.74 分; $ESI - MS(+)$ $m/z = 967.6 (M+2H)$.
 $ESI - HRMS(+)$ m/z 計算値 966.4773, 実測値 966.4745 ($M+2H$).

実施例 7 1 4 7 の製造

【化 4 5 3】

実施例 7147 の製造



10

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～45 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、36.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS (+) m/z = 993.7 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.08 分；ESI-MS (+) m/z = 993.6 ($M+2H$) .

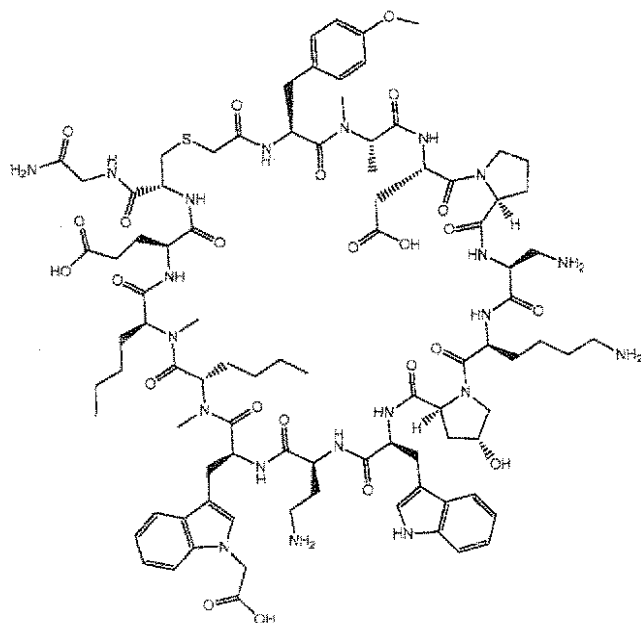
ESI-HRMS (+) m/z 計算値 992.4747, 実測値 992.4711 ($M+2H$) .

30

【0801】

実施例 7148 の製造

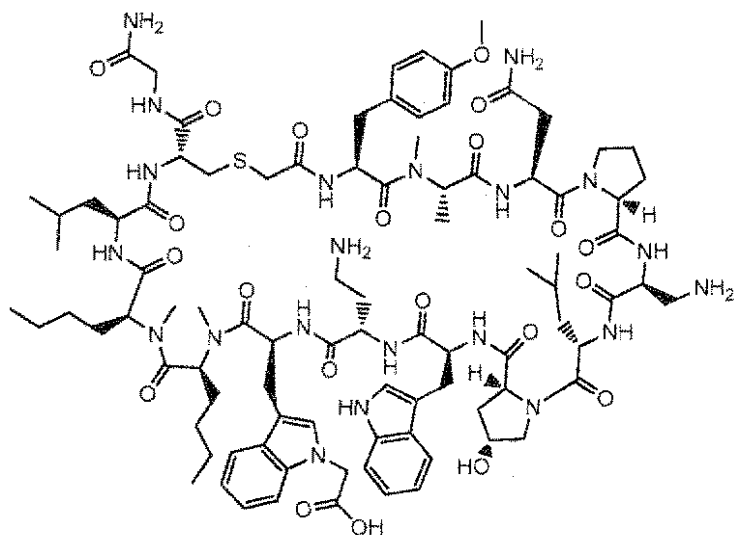
実施例 7148 の製造



【 0 8 0 2 】

【化 4 5 5】

実施例 7151 の製造



50

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて45～85% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.5mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

分析条件A：保持時間＝1.69分；ESI-MS(+) m/z ＝951.7(M+2H).

分析条件B：保持時間＝2.93分；ESI-MS(+) m/z ＝951.2(M+2H).

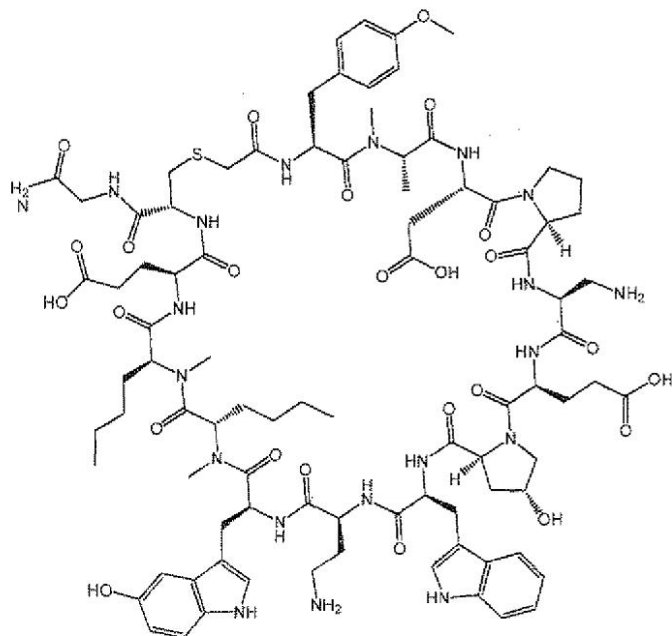
【0803】

10

実施例7152の製造

【化456】

実施例 7152 の製造



20

30

粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C1 8,19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて35～75% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.3mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。

分析条件A：保持時間＝1.45分；ESI-MS(+) m/z ＝946.6(M+2H).

分析条件B：保持時間＝2.49分；ESI-MS(+) m/z ＝946.9(M+2H).

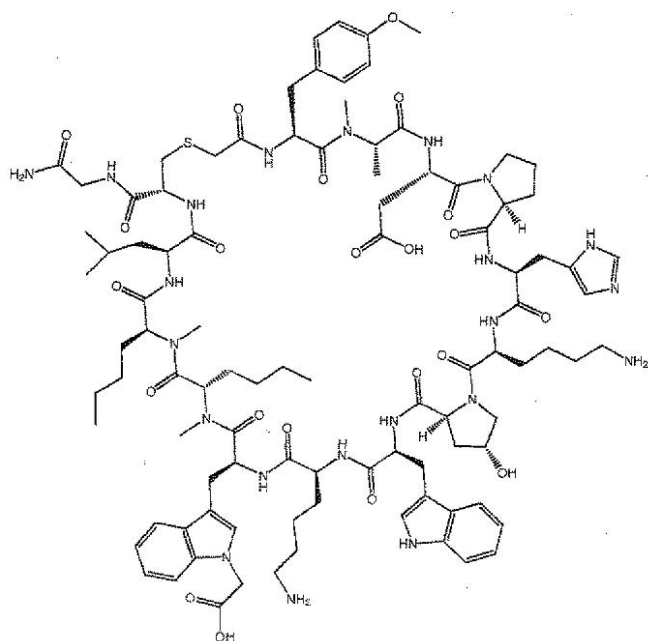
【0804】

40

実施例7153の製造

【化 4 5 7】

実施例 7153 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。

物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。

生成物の収量は、6.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z = 999.5 ($M+2H$) .

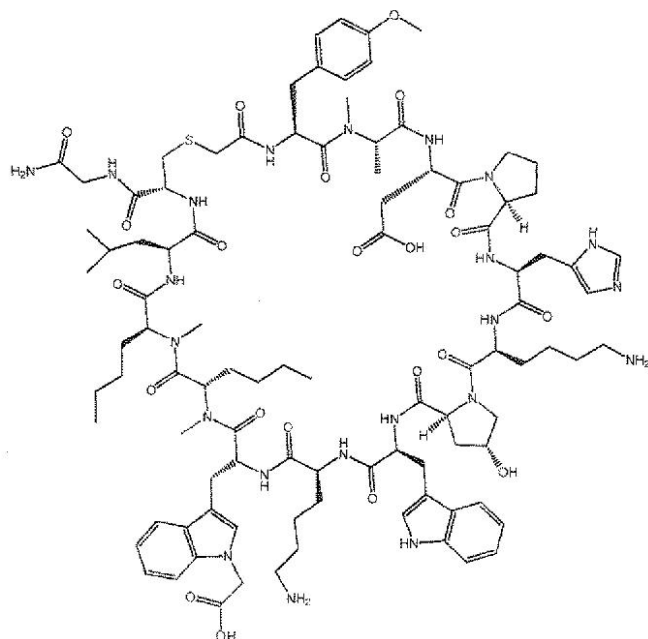
分析条件 B：保持時間 = 2.87 分；ESI-MS(+) m/z = 999.8 ($M+2H$) .

【0805】

実施例 7154 の製造

【化 4 5 8】

実施例 7154 の製造



粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。

物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。

生成物の収量は、1.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z = 999.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.03 分；ESI-MS(+) m/z = 999.8 (M+2H).

【0806】

Symphony X 方法 D のための一般方法

分析データ：

質量スペクトル分析法：“ESI-MS(+)”は、正イオンモードで行なったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-MS(-)”は、負イオンモードで行なったエレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(+)”は、正イオンモードで行った高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す；“ESI-HRMS(-)”は、負イオンモードで行った高分解エレクトロスプレーイオン化質量スペクトル分析法を示す。検出された質量は、“ m/z ”単位表示に従って報告された。1000 以上の正確な質量を有する化合物は、二重電荷イオンまたは三重電荷イオンとして高頻度で検出された。

分析条件 A：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル

ル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0%B，3分かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分保持；流量：1 mL/分；検出：220 nmのUV。

分析条件B：

カラム：Waters BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：0%B，3分かけて0～100%B、次いで100%Bで0.5分保持；流量：0.5 mL/分；検出：220 nmのUV。

【0807】

一般的なカップリング方法D：

全ての操作を、Symphony Xペプチド合成器(Protein Technologies)でのオートメーション下において実施した。別段の記載が無ければ、全ての方法は、底部フリットを取り付けた10 mL ポリプロピレンチューブ内で実施された；反応のスケールが、0.100 mmolを超えた場合、底部フリットを取り付けた40 mL ポリプロピレンチューブを使用した。チューブは、チューブの底部および上部の双方によりSymphony Xペプチド合成器と連結させる。DMFおよびDCMは、チューブの上部から加えて、同様にチューブの側面を洗い落とす。残留する試薬を、チューブの上部から加えて、フリットを通して、樹脂と接触させる。全ての溶液を、チューブの底部から除去した。“周期的攪拌”とは、底部フリットからN₂ガスの短時間のパルスを説明する；パルスは、おおよそ5秒継続させて、30秒毎に発生させる。DMF中のクロロ塩化アセチル溶液を、調製の24時間以内に使用した。アミノ酸溶液は、一般的に、調製後3週間を超えては使用されない。HAUTU溶液は、調製して5日以内で使用された。DMF=ジメチルホルムアミド；HAUTU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩；DIPEA=ジイソプロピルエチルアミン；Rink樹脂：4-((2,4-ジメトキシフェニル)(Fmocアミノ)メチル)フェノキシメチルポリスチレン。Sieberアミド樹脂：9-Fmoc-アミノ-キサンタン-3-イルオキシ-メチル，ポリマー結合。

【0808】

“Symphony X方法D”の方法は、0.100 mmolスケールで実施した実験を記述するものである。全ての方法は、記載した体積をスケールの倍数により調整することにより、0.100 mmolのスケールを超えて拡大できる。アミノ酸カップリングの前に、全てのペプチド合成手順は、“樹脂膨潤法”として下記に記述した樹脂膨張方法から開始する。アミノ酸と第一級アミンN末端とのカップリングは、下記の“単カップリング法”を使用した。アミノ酸と二級アミンN末端とのカップリングは、下記の“二重カップリング法”を使用した。クロロアセチルクロリドとペプチドのN末端とのカップリングは、下記の“クロロアセチルクロライドカップリング法”により詳述される。

【0809】

樹脂膨潤法：

ポリプロピレン固相反応容器(10 mL)に、樹脂(0.100 mmol)を加えた。樹脂を以下の通りに3回洗った(膨潤)：反応容器に、DMF(2.0 mL)を加えて、この混合物を、10分間周期的に攪拌して、この溶媒をフリットから排出した。

【0810】

単カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v，2.0 mL)を加えた。混合物を、3分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v，2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加え

10

20

30

40

50

て、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、溶液を、フリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)を加えて、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIEA(DMF中で0.4M, 1.0mL, 4等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで、反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸(2.0mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液を、フリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

10

【0811】

単カップリング1時間方法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)を加えて、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIEA(DMF中で0.4M, 1.0mL, 4等量)を加えた。混合物を、周期的に60分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸(2.0mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いでこの溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

20

【0812】

二重カップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80v/v, 2.0mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIEA(DMF中で0.4M, 1.0mL, 4等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)を加えて、次いでHATU(DMF中で0.2M, 1.0mL, 2等量)、最後にDIEA(DMF中で0.4M, 1.0mL, 4等量)を加えた。混合物を、周期的に15分間攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸(2.0mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0mL)を

30

40

50

、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液を、フリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

【0813】

二重カップリング6時間方法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)を加えて、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、6時間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)を加えて、次いでHATU(DMF中で0.2 M, 1.0 mL, 2等量)、最後にDIPEA(DMF中で0.4 M, 1.0 mL, 4等量)を加えた。混合物を、6時間周期的に攪拌して、次いで反応溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに2回洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、無水酢酸(2.0 mL)を加えた。混合物を、10分間周期的に攪拌して、次いで該溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、次工程で直接使用した。

【0814】

クロロアセチルクロライドカップリング法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。反応容器に、ピペリジン：DMF(20：80 v/v, 2.0 mL)を加えた。混合物を、周期的に3分間攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに6回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部から加えて、得られる混合物を、30秒間周期的に攪拌して、この溶液をフリットから排出した。反応容器に、DIPEA(DMF中で0.8 M, 3.0 mL, 24等量)、次いでクロロアセチルクロライド(DMF中で0.8 M, 1.65 mL, 13.2等量)を加えた。混合物を、30分間周期的に攪拌して、次いで溶液を、フリットから排出した。樹脂を、下記の通りに3回連続的に洗った：各洗いに対し、DMF(2.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。樹脂を、下記の通りに4回連続的に洗った：各洗いに対し、CH₂Cl₂(2.0 mL)を、容器の上部に加えて、得られる混合物を、周期的に90秒間攪拌して、溶液をフリットから排出した。得られる樹脂を、15分間N₂ストリーム下に置いた。

【0815】

脱保護方法D：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“脱保護方法D”の方法は、0.100 mmolスケールで実施した実験を記述するものである。この方法は、記載した容量をスケールの倍数により調整することにより、0.100 mmolスケールを超えて拡大できる。“脱保護溶液”を、40 mL ガラスバイアル内で、トリフルオロ酢酸(38 mL)、DTT(1 g)およびトリイソプロピルシラン(1 mL)を合わせるにより調製した。樹脂を、反応容器から除去して、4 mL ガラスバイアルに移した。バイアルに、“脱保護溶液”(2.0 mL)を加えた。混合物を、シェーカー(1000 RPM, 15～30分

間)内で激しく混合した。混合物を、0.2ミクロンシリンジフィルターにより濾過して、固体を“脱保護溶液”(1.0mL)で抽出した。合わせた濾液を入れた24mL試験管に、Et₂O(15mL)を加えた。混合物を激しく攪拌すると、相当量の白色固体が沈殿した。混合物を3分間遠心分離して、次いでこの溶液を、固体を傾捨して分離して、廃棄した。固体を、Et₂O(20mL)に懸濁した；次いで、混合物を3分間遠心分離した；この溶液を、傾斜して固体を分けて、廃棄した。最後に、固体を、Et₂O(20mL)に懸濁した；混合物を、3分間遠心分離した；溶液を、傾斜して固体を分けて、廃棄して、粗製ペプチドを白色～オフホワイトの固体を得た。

【0816】

環化方法D：

10

全ての操作を、特に断らない限り手動で行なった。“環化方法D”の方法は、0.100mmolのスケールで行なった実験を記述するものである。この方法は、記載した体積をスケールの倍数により調整することにより、0.100mmolのスケールを超えて拡大できる。粗製ペプチド固体を、全量18～22mLまでMeCN：0.1M NH₄OAc水溶液(1：1)に溶解して、次いでこの溶液を、NaOH(1.0M)水溶液を用いて慎重にpH=8.5～9.0に調整した。次いで、溶液を、12～18時間攪拌せずに静置した。反応溶液を濃縮して、次いで残留物をDMSO：MeOH(1：1)に溶解した。この溶液を、逆相HPLC精製に付して、目的とする環状ペプチドを得た。

【0817】

一般合成法D：

20

“一般合成法D”は、本明細書に記述した環状ペプチドを得るために使用した方法の一般的な手順を記述するものであり、10mLポリプロピレン固相反応容器に、RinkまたはSieber樹脂を加えて、反応容器を、SymphonyXペプチド合成器上においた。“一般的なカップリング方法D”：樹脂膨潤法を行なった。次いで、一連のアミノ酸カップリングを、SymphonyXペプチド合成器で、樹脂結合ペプチドのN末端が第一級アミンである場合には“単カップリング法”に従うか、または樹脂結合ペプチドのN末端が二級アミンである場合には“二重カップリング法”に従って順に行った。“単カップリング1時間”法を用いて、アミノ酸(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン酸と共に、樹脂上でカップリングさせた。“二重カップリング6時間方法”を、バリンを樹脂上でカップリングさせる場合に使用した。クロロアセチルクロライドカップリング法を行なう；次いで、脱保護方法Dを行ない；次いで、環化方法Dを行なう。

30

【0818】

9000シリーズ

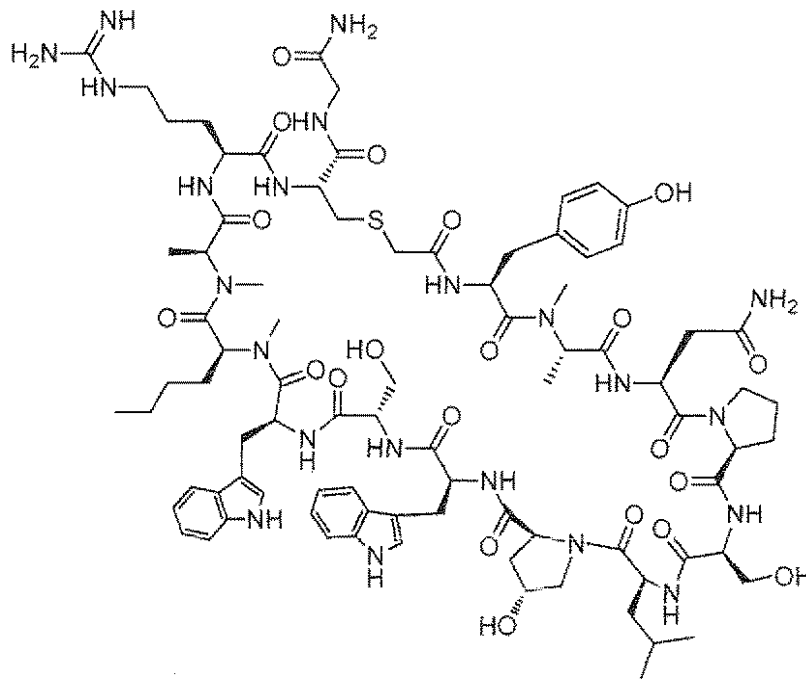
実施例9115-9187を、“一般合成法A”に従って製造した。実施例9188-9196、実施例9213-9224、実施例9241-9288および実施例9318-9374を、“一般合成法D”に従って製造した。

【0819】

実施例9115の製造

【化 4 5 9】

実施例 9115 の製造



実施例 9115

実施例 9115 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、91%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.37 分；ESI-MS(+) m/z 910.1 (M+2H).

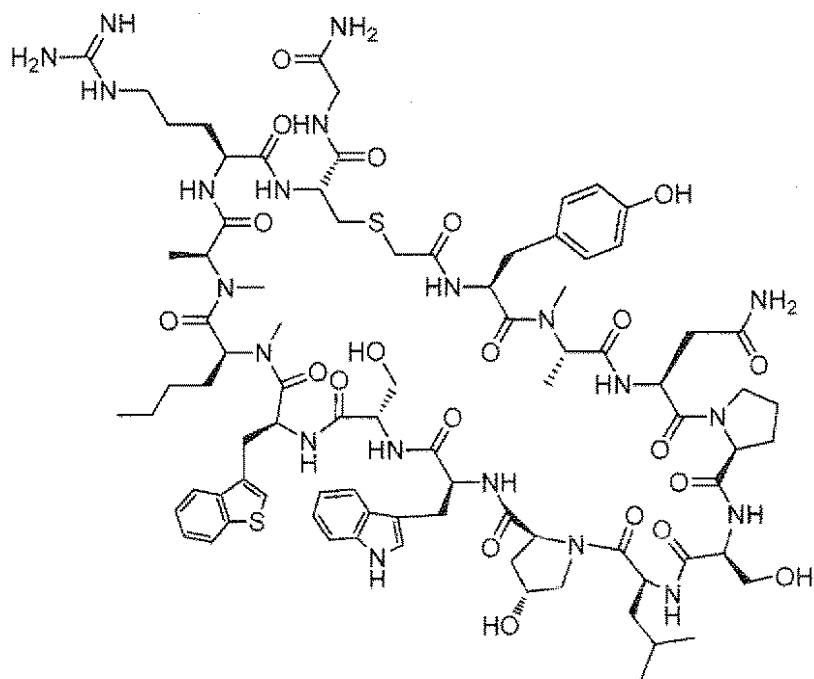
分析条件 B：保持時間 = 2.42 分；ESI-MS(+) m/z 910.1 (M+2H).

【0820】

実施例 9116 の製造

【化 4 6 0】

実施例 9116 の製造



実施例 9116

実施例 9116 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 918.3 (M+2H).

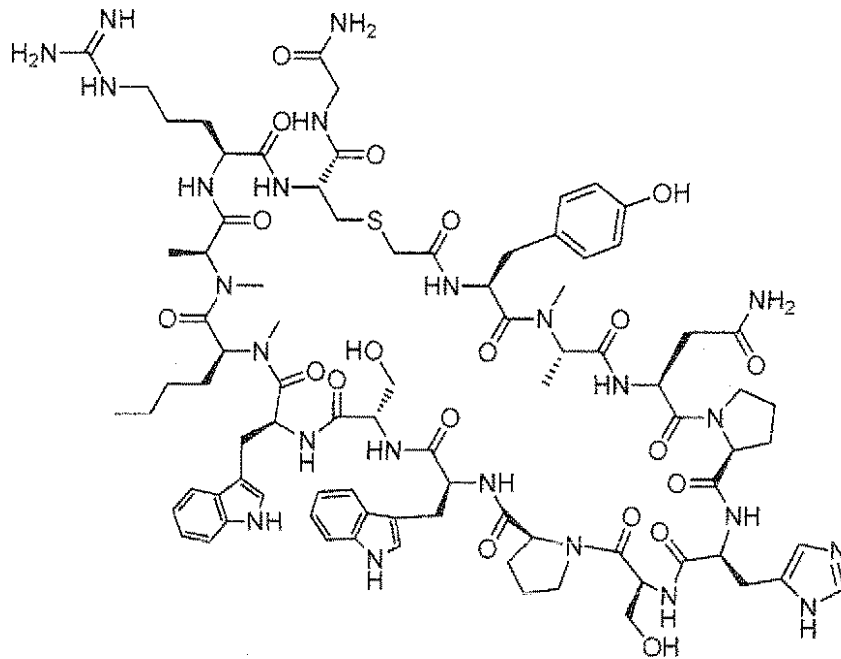
分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(+) m/z 918.6 (M+2H).

【0821】

実施例 9117 の製造

【化 4 6 1】

実施例 9117 の製造



実施例 9117

実施例 9117 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS(+) m/z 913.7 (M+2H).

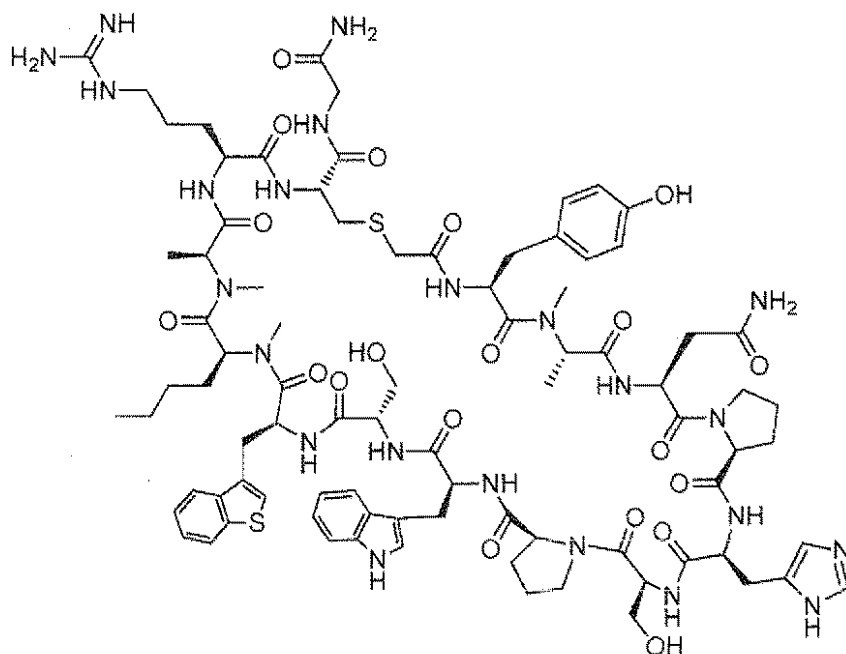
分析条件 B：保持時間 = 2.36 分；ESI-MS(+) m/z 914.1 (M+2H).

【0822】

実施例 9118 の製造

【化 4 6 2】

実施例 9118 の製造



実施例 9118

実施例 9118 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を含わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を含わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

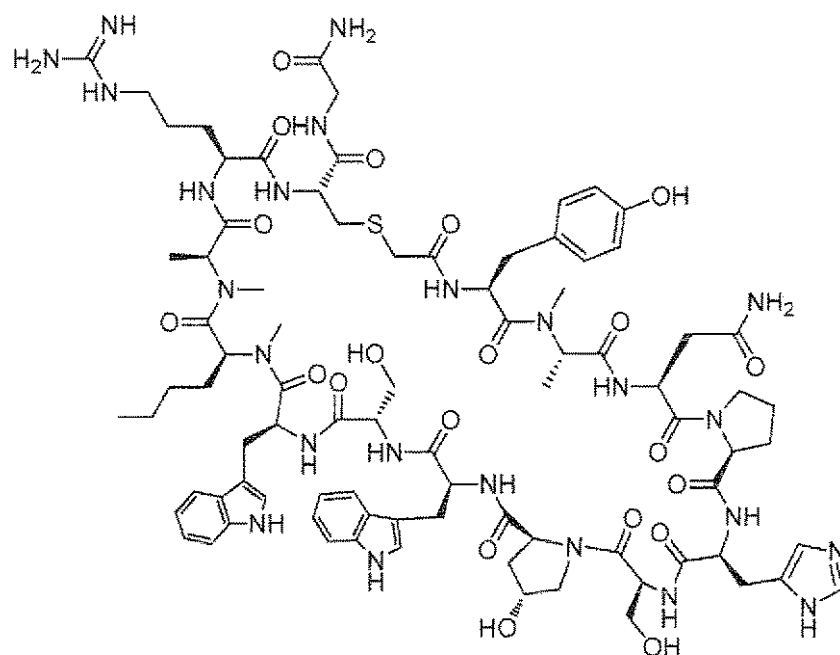
分析条件 A：保持時間 = 1.43 分；ESI-MS(+) m/z 922.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS(+) m/z 922.6 (M+2H).

【0823】

実施例 9119 の製造

実施例 9119 の製造



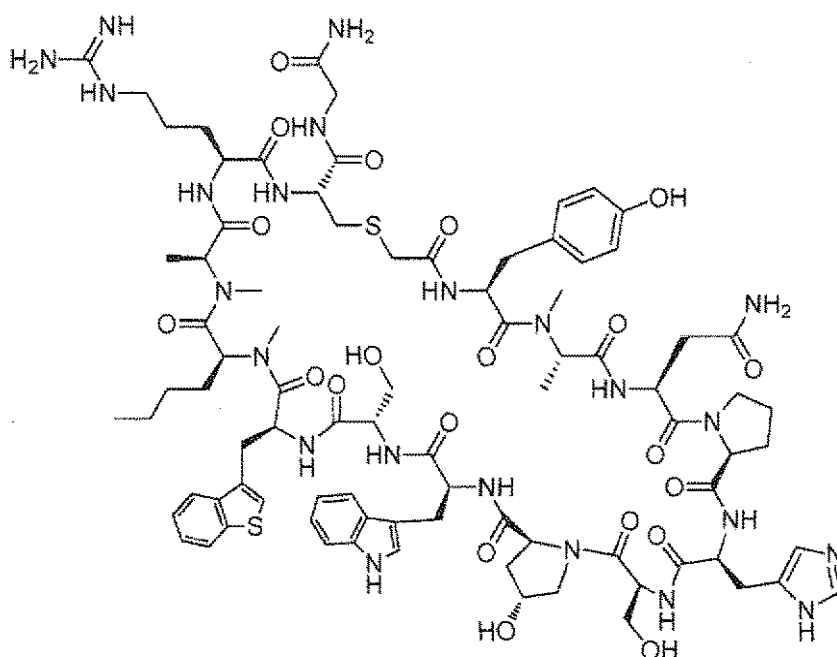
实施例 9119

分析条件B：保持時間=2.34分；ESI-MS(+) m/z 922.2(M+2H).

実施例 9 1 2 0 の製造

【化 4 6 4】

実施例 9120 の製造



実施例 9120

実施例 9120 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.7 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 930.7 ($M+2H$).

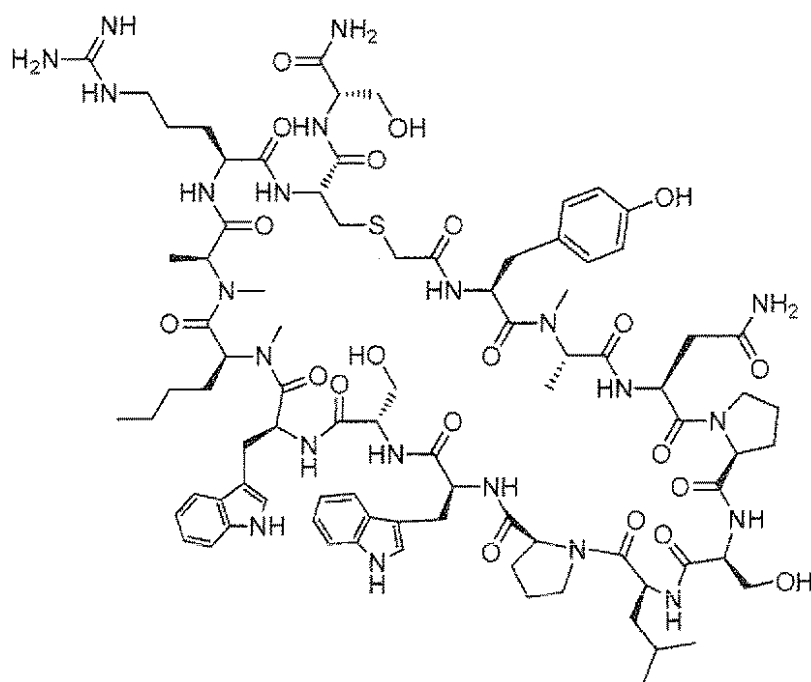
分析条件 B：保持時間 = 2.56 分；ESI-MS(+) m/z 930.7 ($M+2H$).

【0825】

実施例 9121 の製造

【化 4 6 5】

実施例 9121 の製造



実施例 9121

実施例 9121 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.8 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS(+) m/z 916.9 (M+2H).

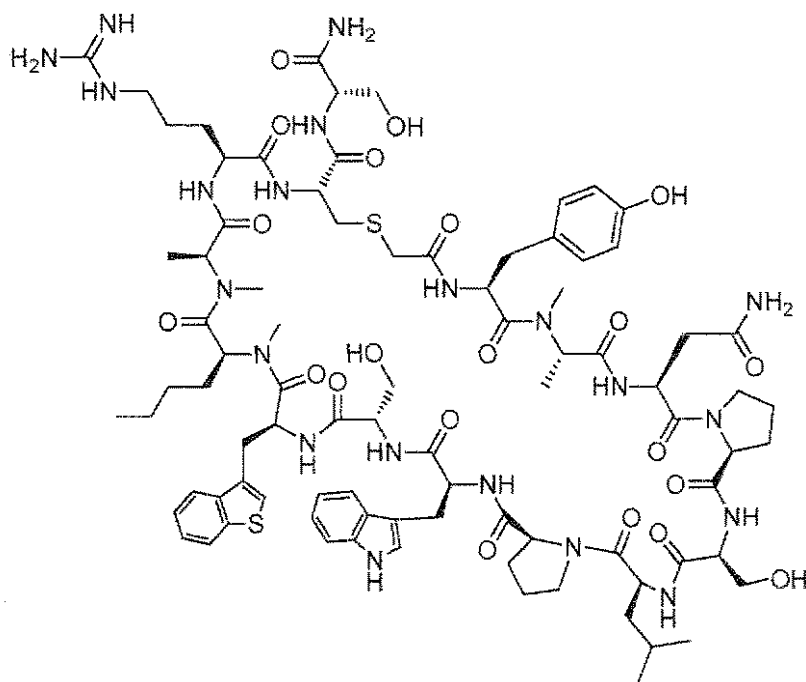
分析条件 B：保持時間 = 2.45 分；ESI-MS(+) m/z 917.1 (M+2H).

【0826】

実施例 9122 の製造

【化 4 6 6】

実施例 9122 の製造



実施例 9122

実施例 9122 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 925.6 (M+2H).

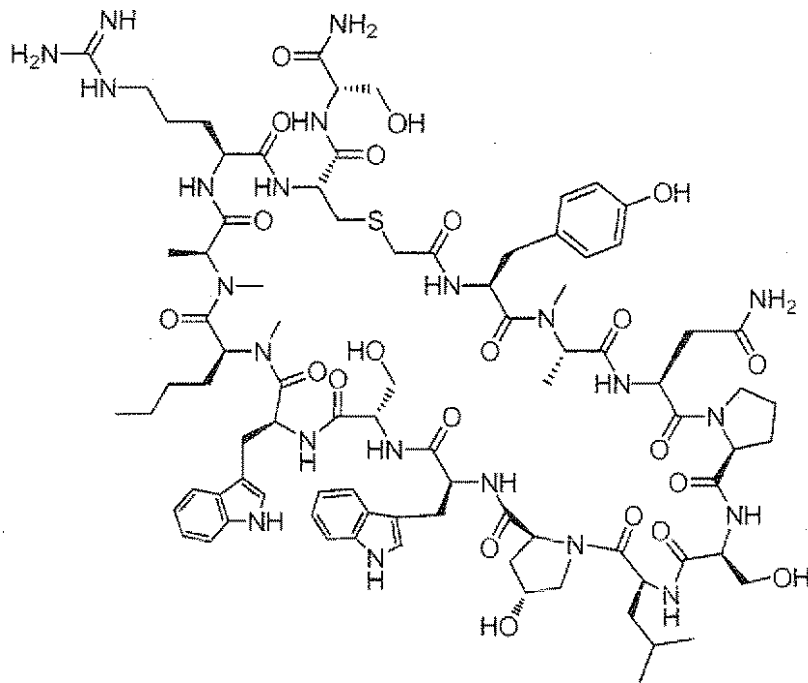
分析条件 B：保持時間 = 2.65 分；ESI-MS(+) m/z 925.5 (M+2H).

【0827】

実施例 9123 の製造

【化 4 6 7】

実施例 9123 の製造



実施例 9123

実施例 9123 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.38 分；ESI-MS(+) m/z 925.2 (M+2H).

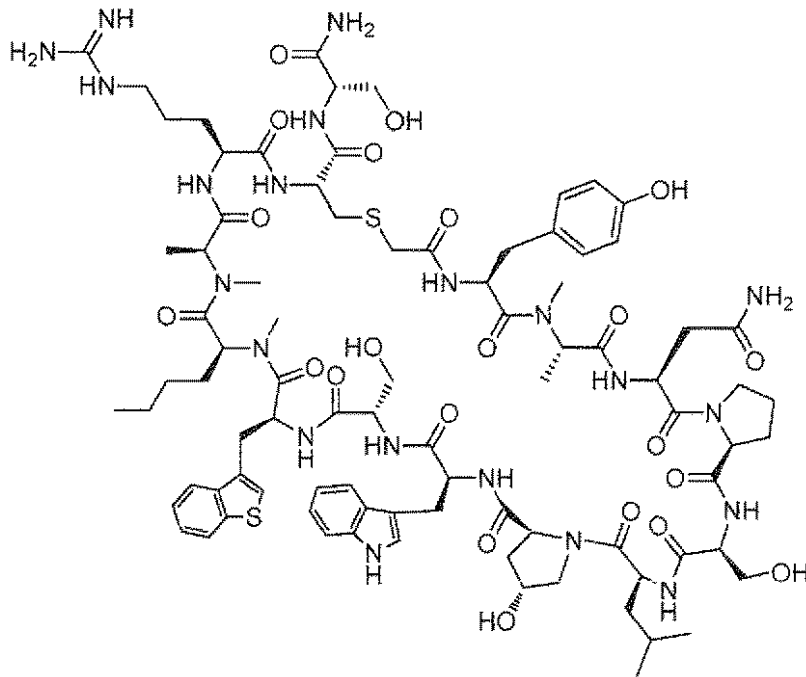
分析条件 B：保持時間 = 2.40 分；ESI-MS(+) m/z 925.3 (M+2H).

【0828】

実施例 9124 の製造

【化 4 6 8】

実施例 9124 の製造



実施例 9124

実施例 9124 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 933.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.62 分；ESI-MS(+) m/z 933.7 (M+2H).

【0829】

実施例 9125 の製造

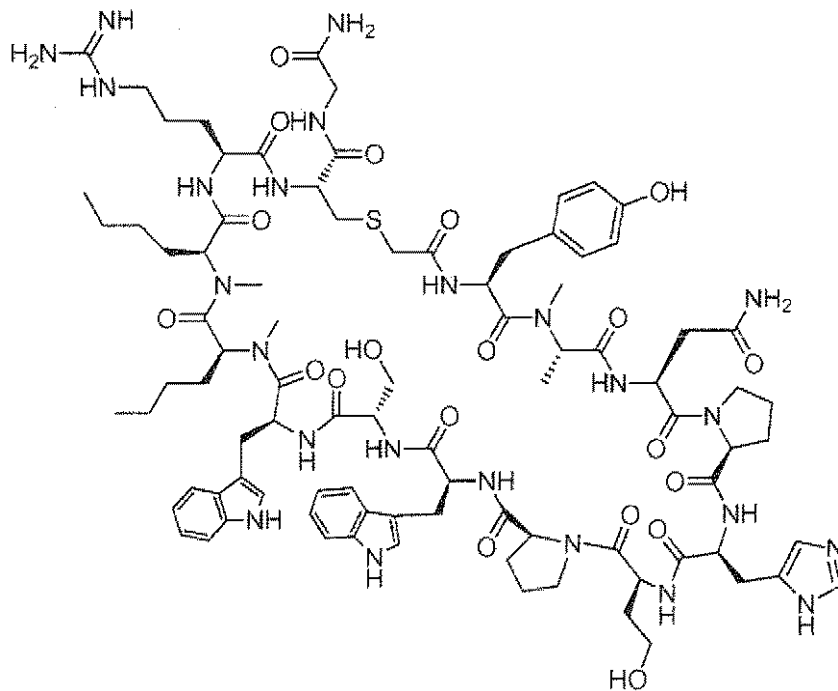
10

20

30

【化 4 6 9】

実施例 9125 の製造



実施例 9125

I

実施例 9125 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 942.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.59 分；ESI-MS(+) m/z 942.2 (M+2H).

【0830】

実施例 9126 の製造

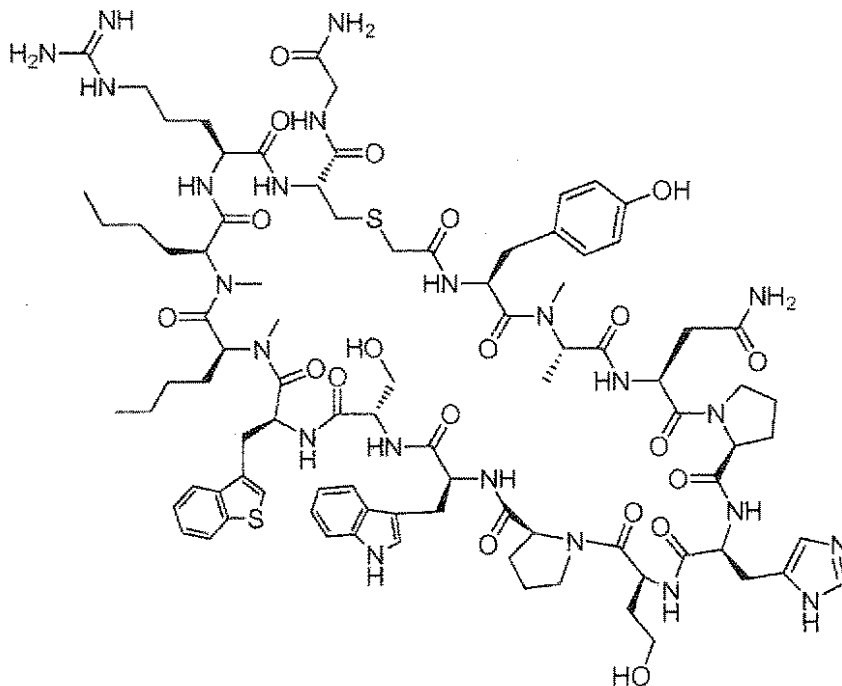
10

20

30

【化 4 7 0】

実施例 9126 の製造



実施例 9126

f

実施例 9126 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z 950.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(+) m/z 950.7 (M+2H).

【0831】

実施例 9127 の製造

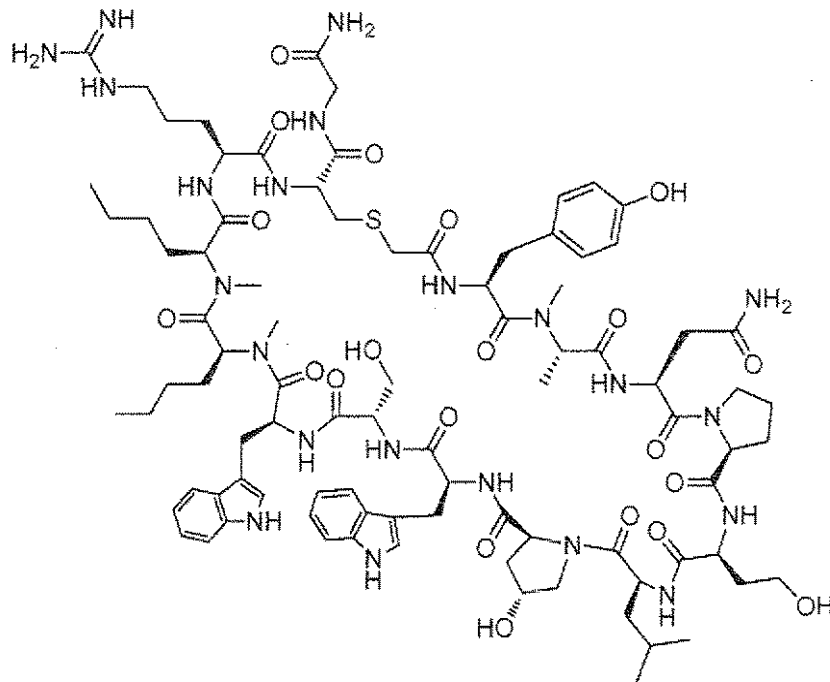
10

20

30

【化 4 7 1】

実施例 9127 の製造



実施例 9127

実施例 9127 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 938.5 (M+2H).

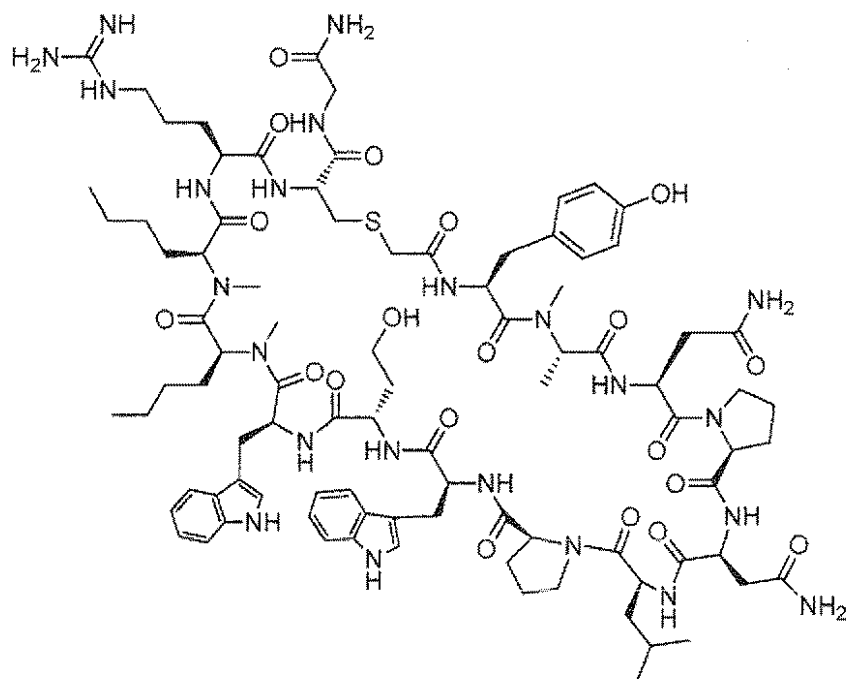
分析条件 B：保持時間 = 2.65 分；ESI-MS(+) m/z 938.6 (M+2H).

【0832】

実施例 9128 の製造

【化 4 7 2】

実施例 9128 の製造



実施例 9128

実施例 9128 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(+) m/z 941.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.59 分；ESI-MS(+) m/z 941.8 (M+2H).

【0833】

実施例 9129 の製造

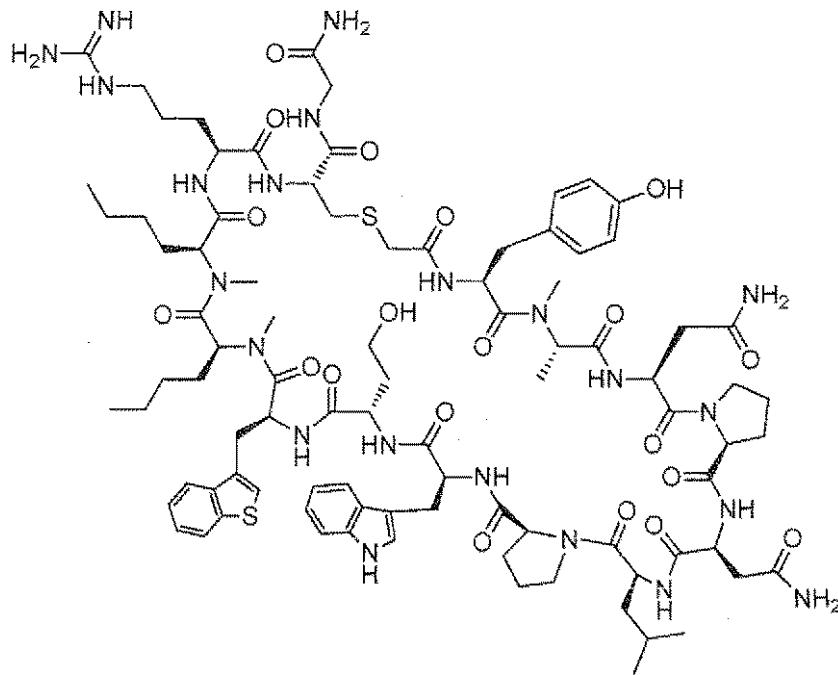
10

20

30

【化 4 7 3】

実施例 9129 の製造



実施例 9129

実施例 9129 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS (-) m/z 949.9 (M - 2H).

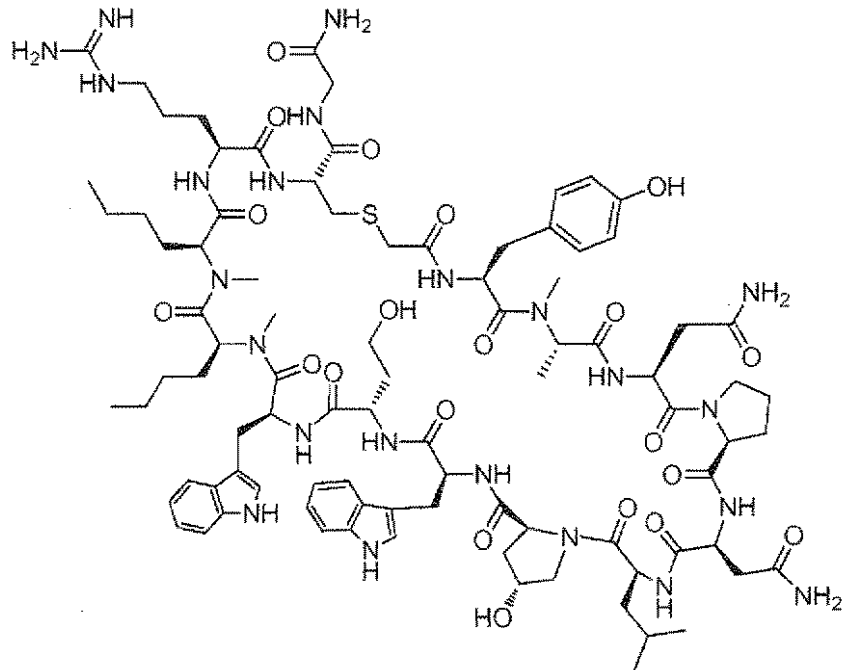
分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS (+) m/z 952.1 (M + 2H).

【0834】

実施例 9130 の製造

【化 4 7 4】

実施例 9130 の製造



実施例 9130

実施例 9130 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(+) m/z 951.7 (M+2H).

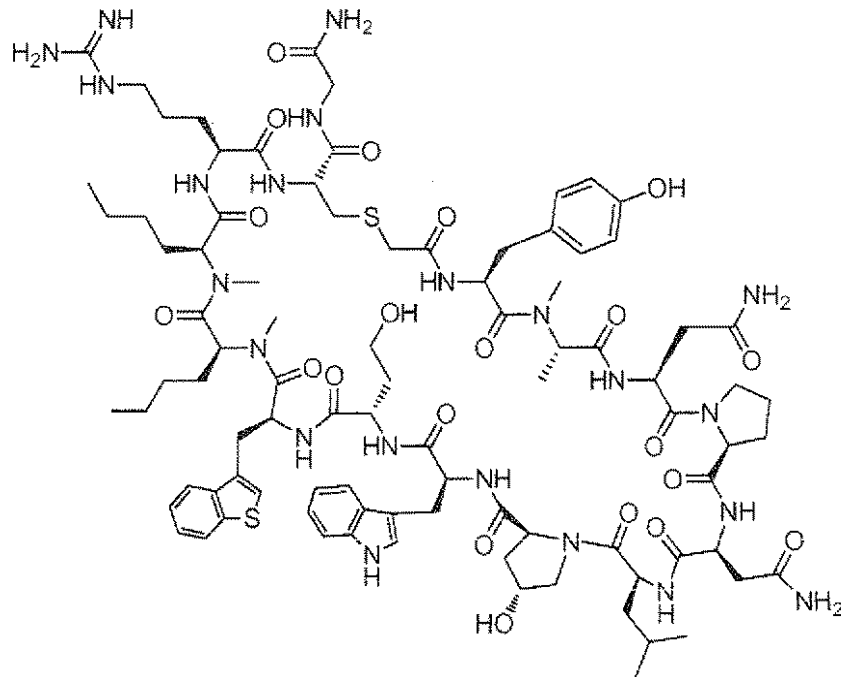
分析条件 B：保持時間 = 2.56 分；ESI-MS(+) m/z 951.6 (M+2H).

【0835】

実施例 9131 の製造

【化 4 7 5】

実施例 9131 の製造



実施例 9131

実施例 9131 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS (+) m/z 960.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS (+) m/z 960.2 (M+2H).

【0836】

実施例 9132 の製造

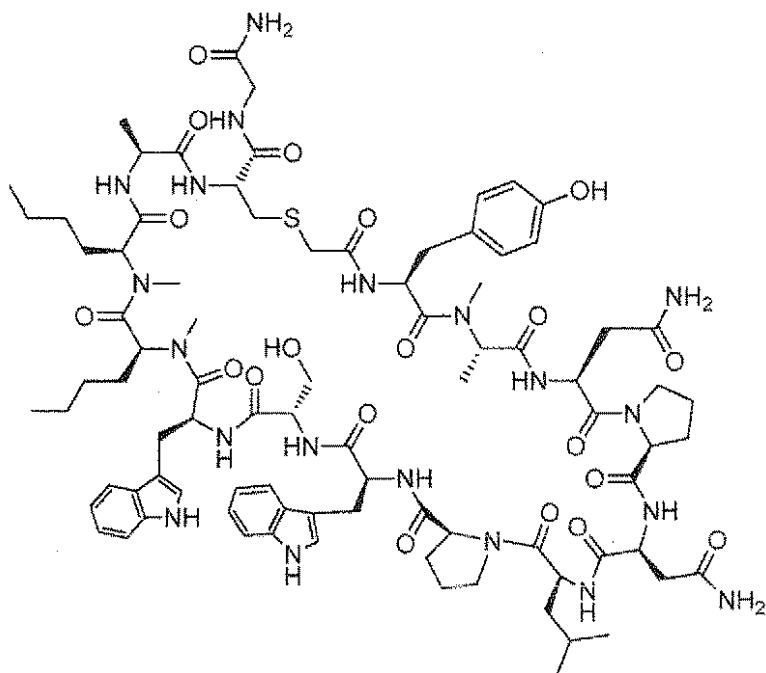
10

20

30

【化 4 7 6】

実施例 9132 の製造



実施例 9132

実施例 9132 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(-) m/z 892.1 (M-2H).

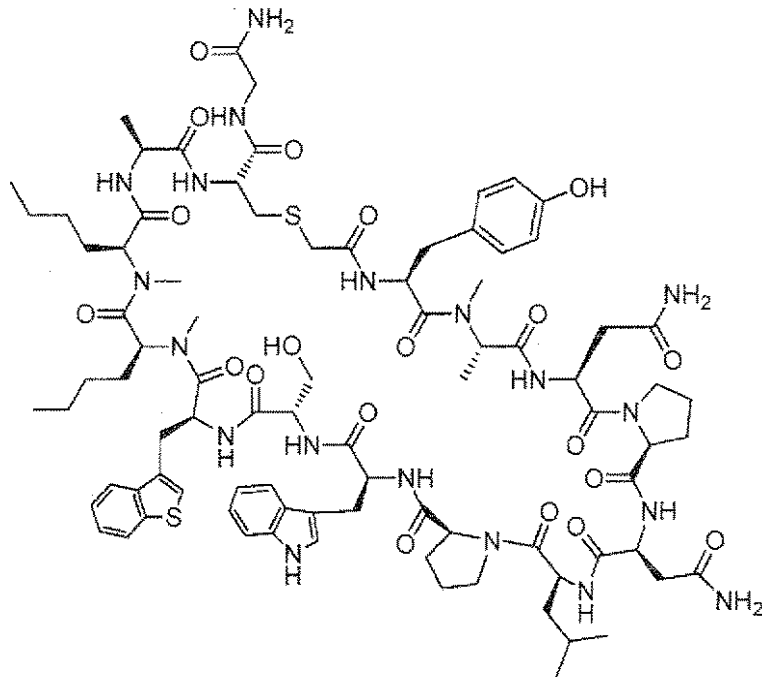
分析条件 B：保持時間 = 2.67 分；ESI-MS(+) m/z 894.1 (M+2H).

【0837】

実施例 9133 の製造

【化 4 7 7】

実施例 9133 の製造



実施例 9133

実施例 9133 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 902.6 (M+2H).

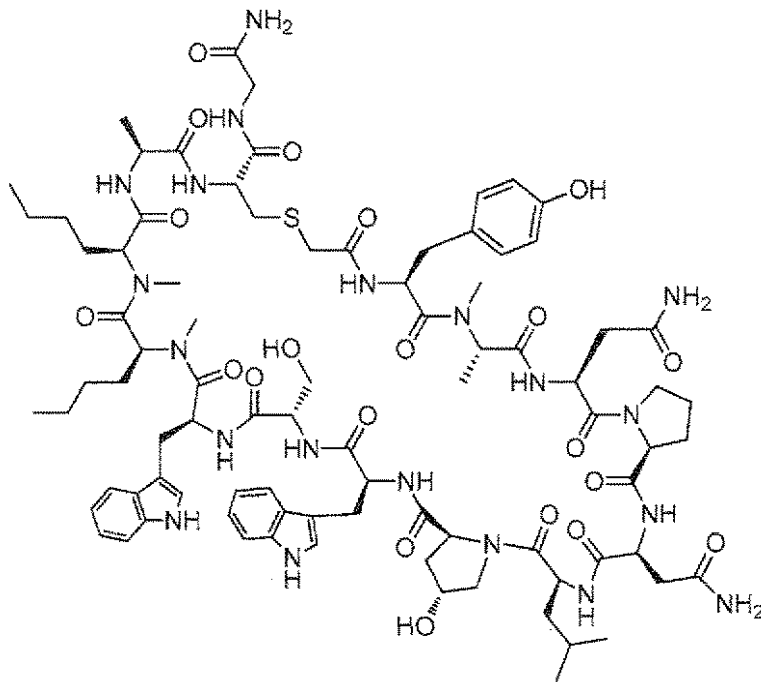
分析条件 B：保持時間 = 2.88 分；ESI-MS(+) m/z 902.6 (M+2H).

【0838】

実施例 9134 の製造

【化 4 7 8】

実施例 9134 の製造



実施例 9134

実施例 9134 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 902.0 (M+2H).

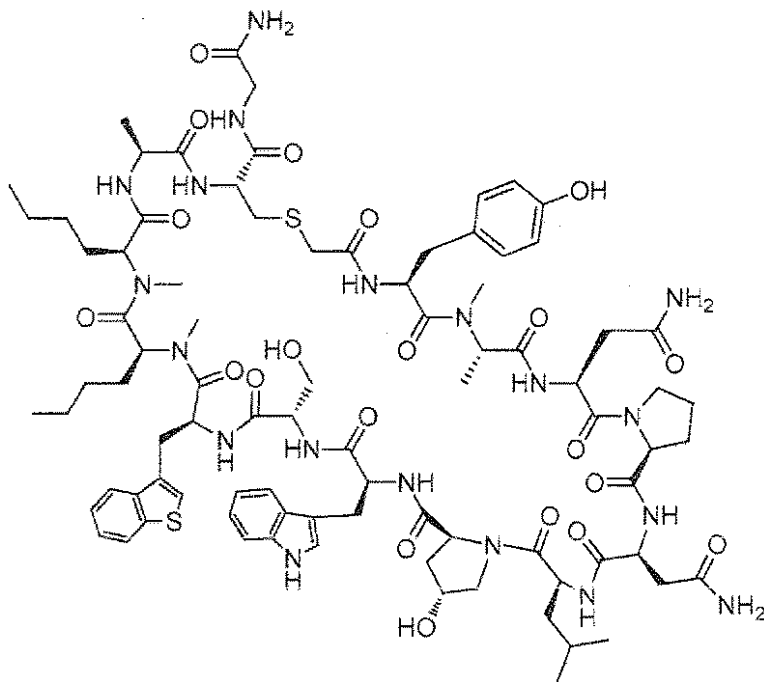
分析条件 B：保持時間 = 2.65 分；ESI-MS(+) m/z 902.0 (M+2H).

【0839】

実施例 9135 の製造

【化 4 7 9】

実施例 9135 の製造



実施例 9135

実施例 9135 の粗製物質を、精製および分析のために 1 つの化合物の精製チームに提出した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.73 分；ESI-MS (+) m/z 910.9 (M + 2H).

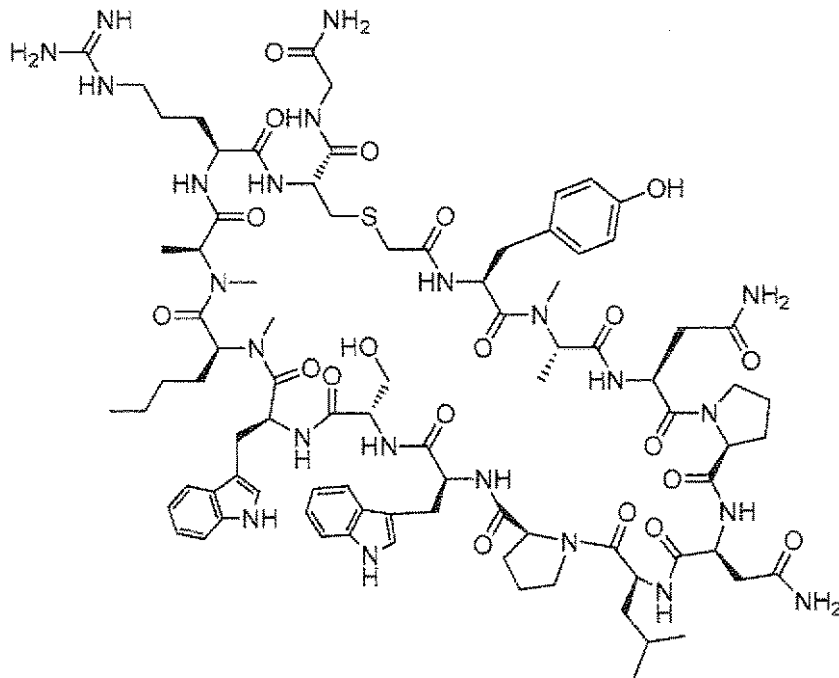
分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS (+) m/z 910.6 (M + 2H).

【0840】

実施例 9136 の製造

【化 4 8 0】

実施例 9136 の製造



実施例 9136

実施例 9136 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 915.7 (M+2H).

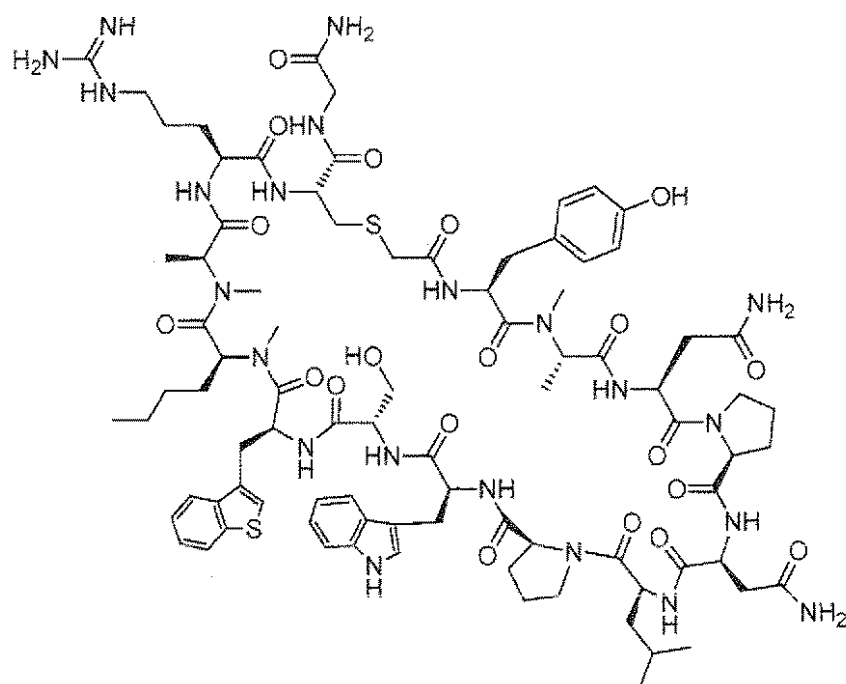
分析条件 B：保持時間 = 2.42 分；ESI-MS(+) m/z 915.6 (M+2H).

【0841】

実施例 9137 の製造

【化 4 8 1】

実施例 9137 の製造



実施例 9137

L

実施例 9137 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 5～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 924.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.65 分；ESI-MS(+) m/z 924.3 (M+2H).

【0842】

実施例 9138 の製造

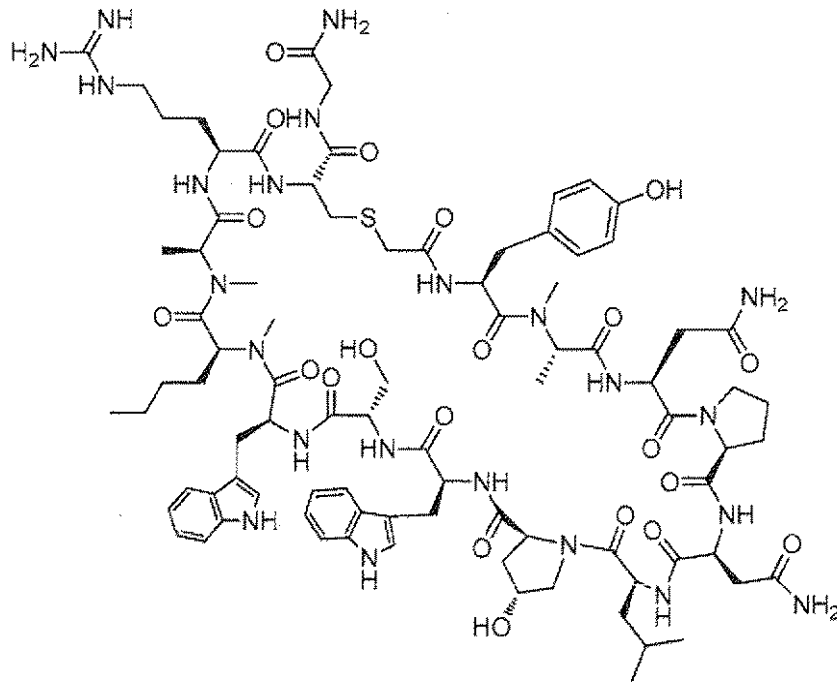
10

20

30

【化 4 8 2】

実施例 9138 の製造



実施例 9138

実施例 9138 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS(+) m/z 924.1 (M+2H).

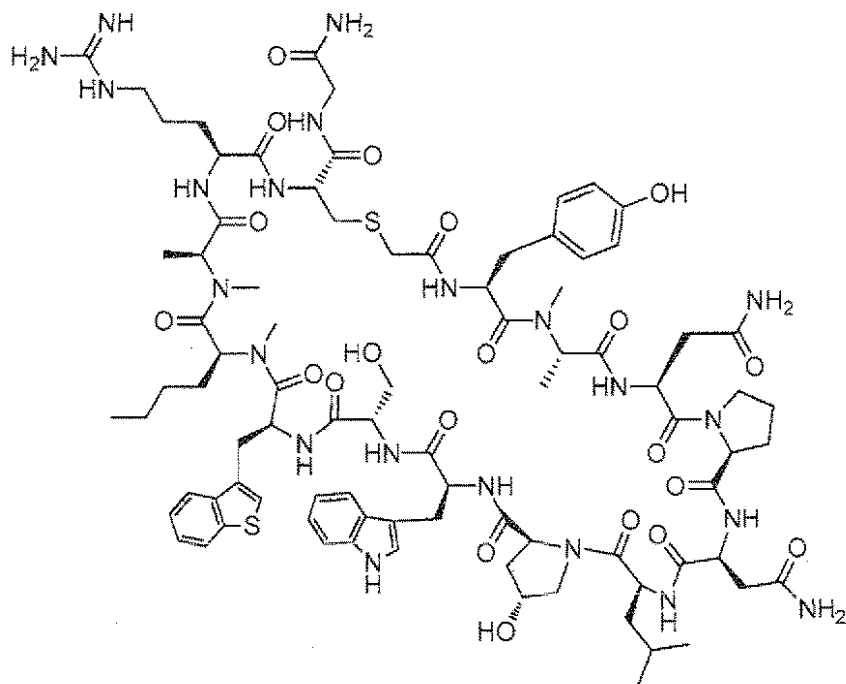
分析条件 B：保持時間 = 2.35 分；ESI-MS(+) m/z 924.0 (M+2H).

【0843】

実施例 9139 の製造

【化 4 8 3】

実施例 9139 の製造



実施例 9139

実施例 9139 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 932.4 (M+2H).

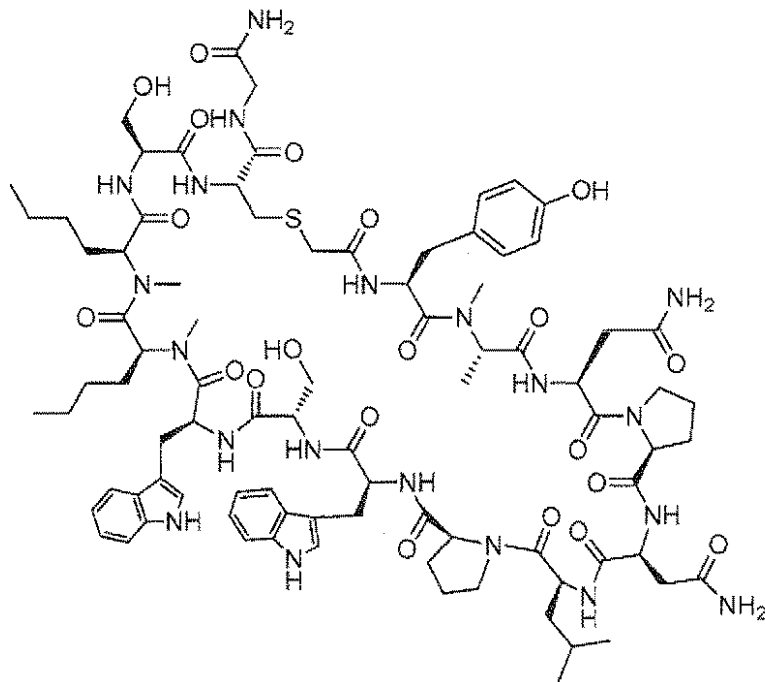
分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 932.2 (M+2H).

【0844】

実施例 9140 の製造

【化 4 8 4】

実施例 9140 の製造



実施例 9140

実施例 9140 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS (+) m/z 902.2 (M+2H).

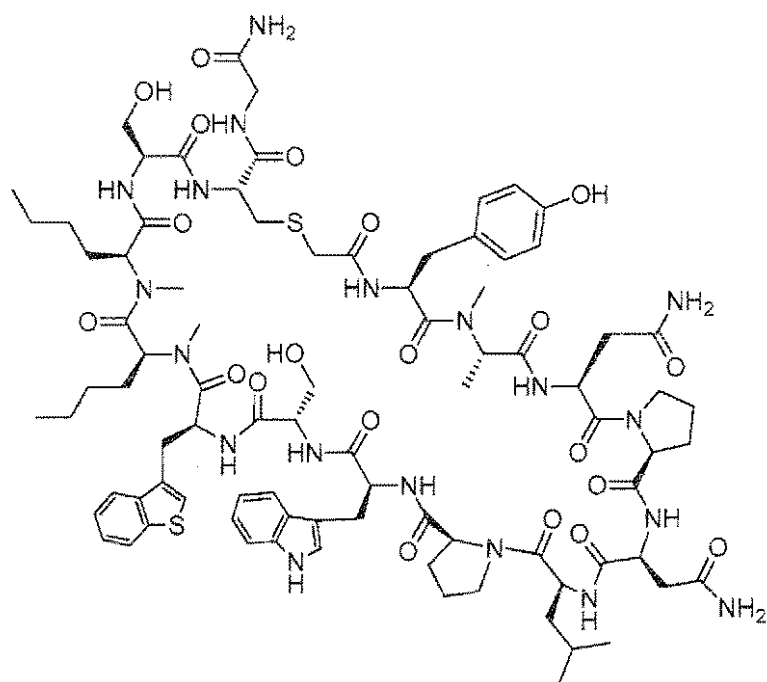
分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS (+) m/z 902.0 (M+2H).

【0845】

実施例 9141 の製造

【化 4 8 5】

実施例 9141 の製造



実施例 9141

実施例 9141 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS (+) m/z 910.5 (M+2H).

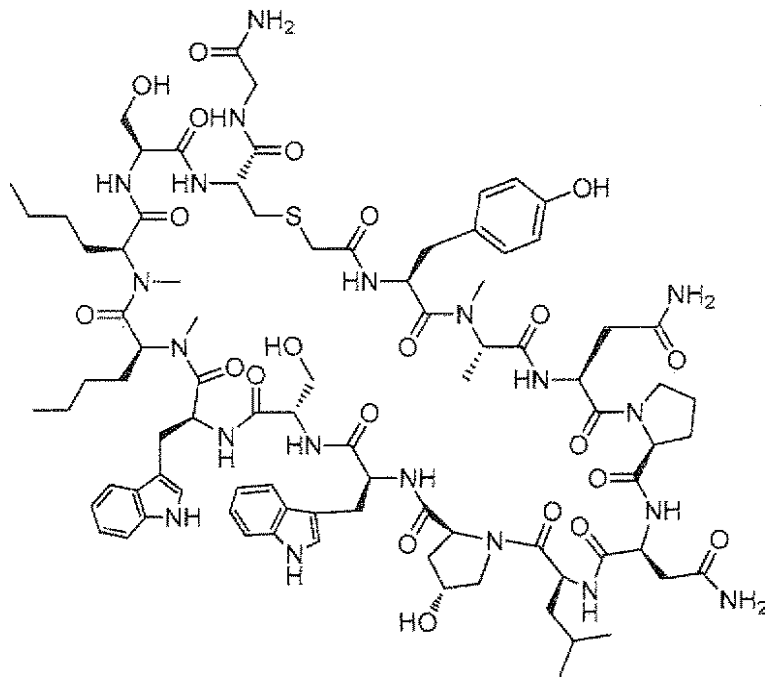
分析条件 B：保持時間 = 2.86 分；ESI-MS (+) m/z 910.6 (M+2H).

【0846】

実施例 9142 の製造

【化 4 8 6】

実施例 9142 の製造



実施例 9142

実施例 9142 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 910.1 (M+2H).

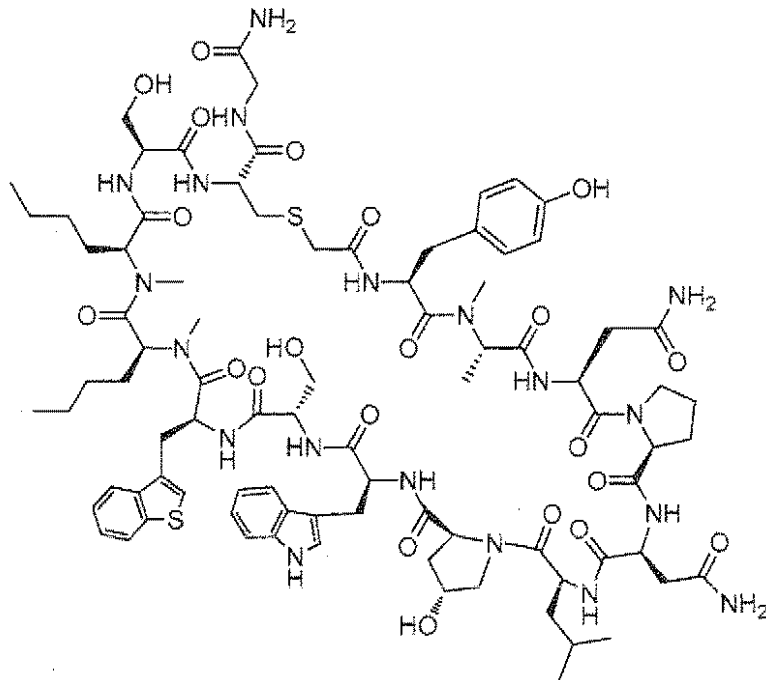
分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 910.0 (M+2H).

【0847】

実施例 9143 の製造

【化 4 8 7】

実施例 9143 の製造



実施例 9143

実施例 9143 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS (+) m/z 918.9 (M+2H).

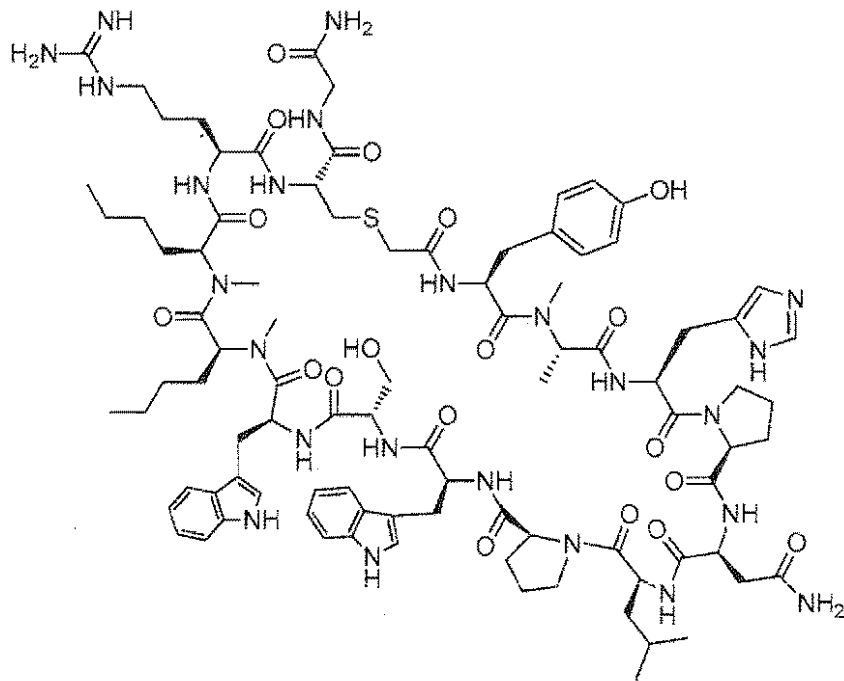
分析条件 B：保持時間 = 2.84 分；ESI-MS (+) m/z 918.5 (M+2H).

【0848】

実施例 9144 の製造

【化 4 8 8】

実施例 9144 の製造



実施例 9144

実施例 9144 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 948.5 (M+2H).

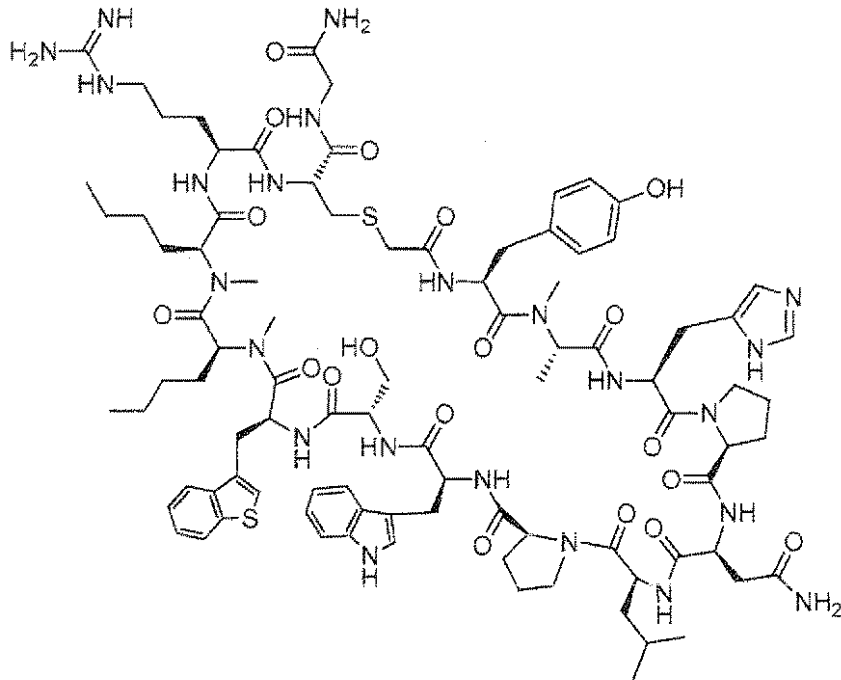
分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS(+) m/z 948.2 (M+2H).

【0849】

実施例 9145 の製造

【化 4 8 9】

実施例 9145 の製造



実施例 9145

実施例 9145 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 956.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.83 分；ESI-MS(+) m/z 956.6 (M+2H).

【0850】

実施例 9146 の製造

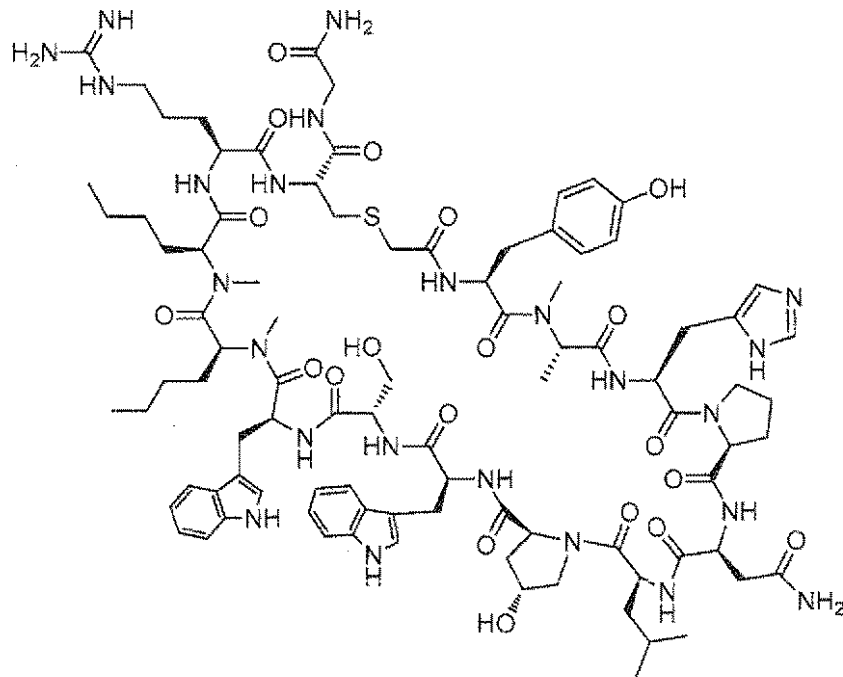
10

20

30

【化 4 9 0】

実施例 9146 の製造



実施例 9146

実施例 9146 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 956.0 (M+2H).

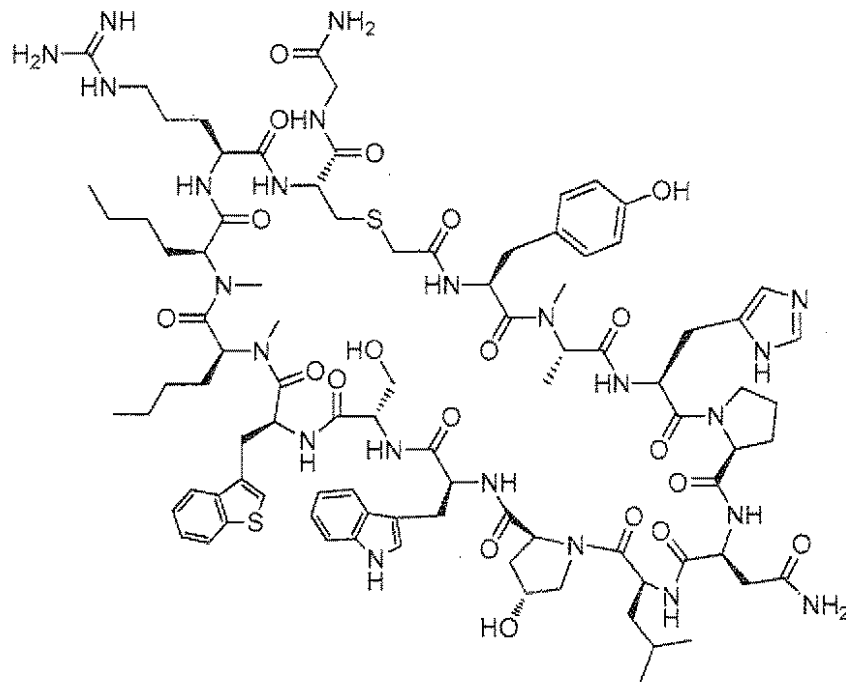
分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 956.1 (M+2H).

【0851】

実施例 9147 の製造

【化 4 9 1】

実施例 9147 の製造



実施例 9147

実施例 9147 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 965.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 964.7 (M+2H).

【0852】

実施例 9148 の製造

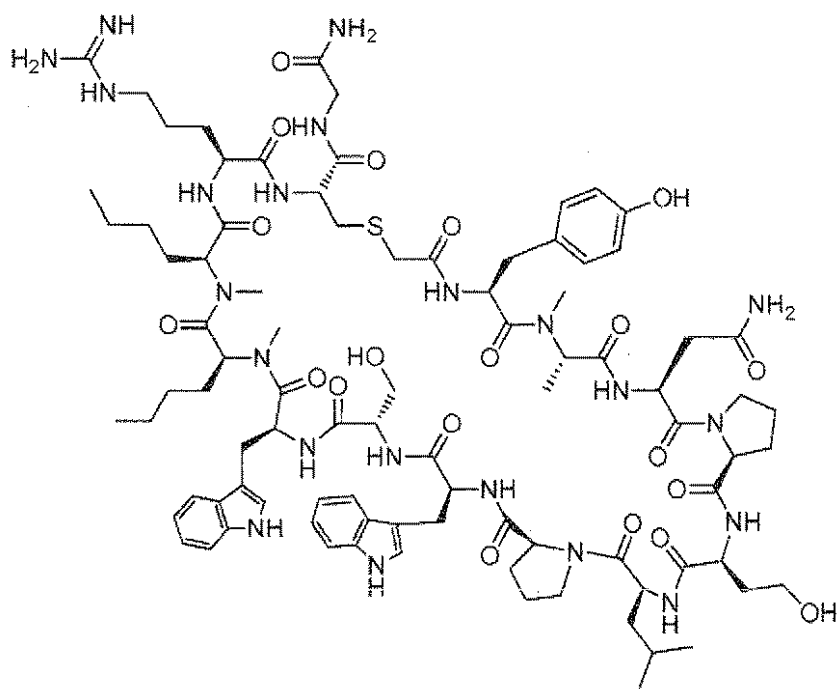
10

20

30

【化 4 9 2】

実施例 9148 の製造



実施例 9148

実施例 9148 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

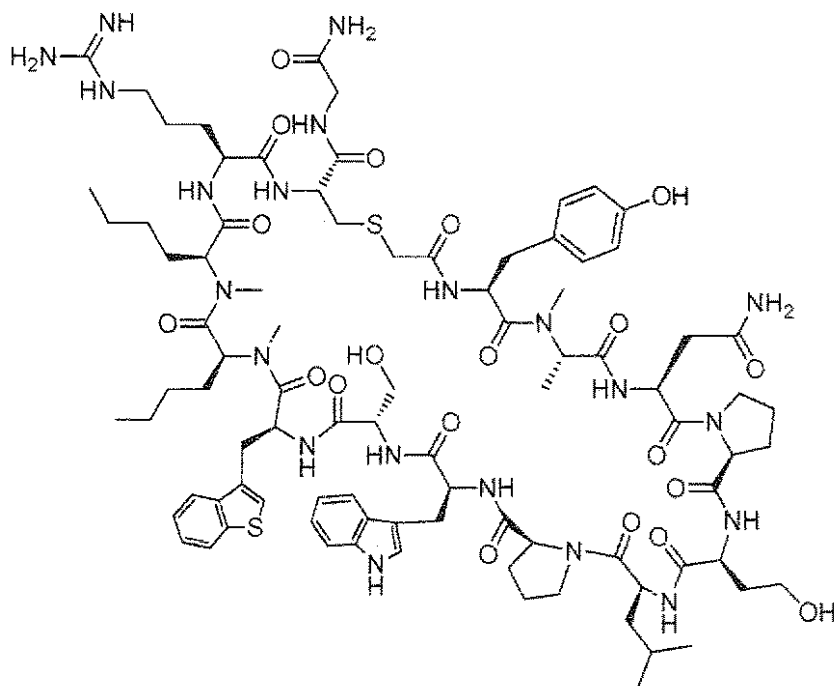
分析条件 A：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 931.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.50 分；ESI-MS(+) m/z 931.0 (M+2H).

【0853】

実施例 9149 の製造

実施例 9149 の製造



实施例 9149

30

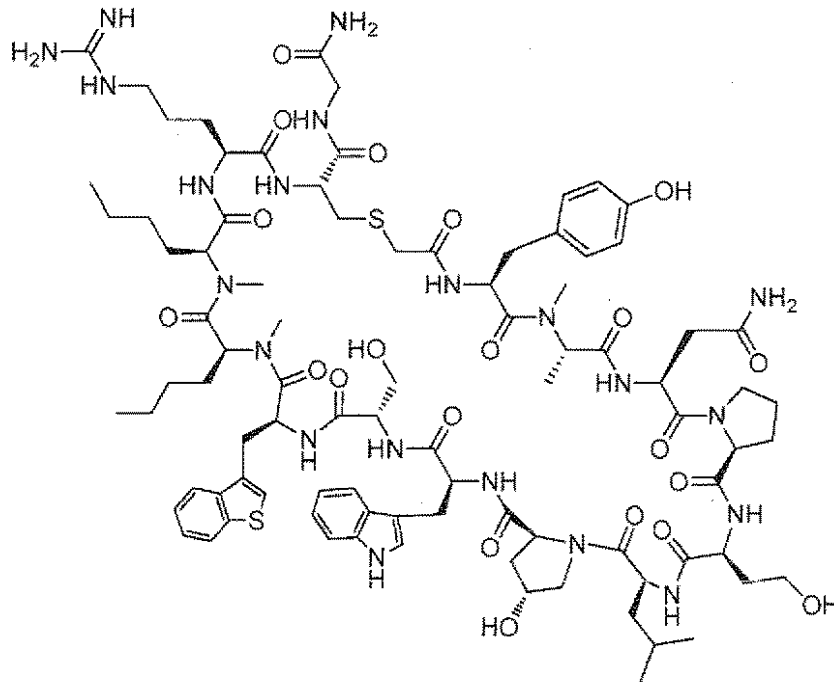
分析条件B：保持時間=2.62分；ESI-MS(+) m/z 939.1 (M+2H).

【 0 8 5 4 】

実施例 9150 の製造

【化 4 9 4】

実施例 9150 の製造



実施例 9150

実施例 9150 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 946.6 (M+2H).

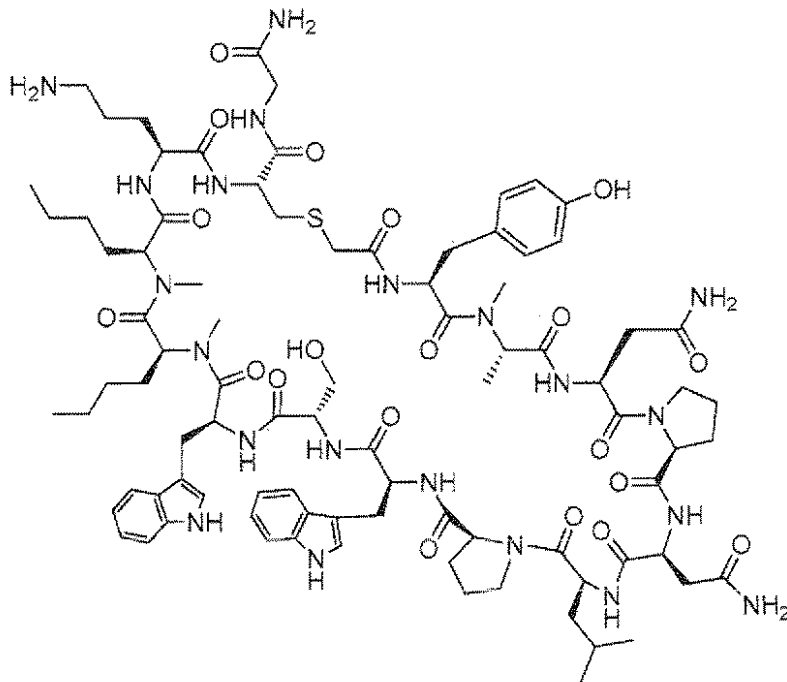
分析条件 B：保持時間 = 2.80 分；ESI-MS(+) m/z 946.6 (M+2H).

【0855】

実施例 9155 の製造

【化 4 9 5】

実施例 9155 の製造



実施例 9155

実施例 9155 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 915.8 (M+2H).

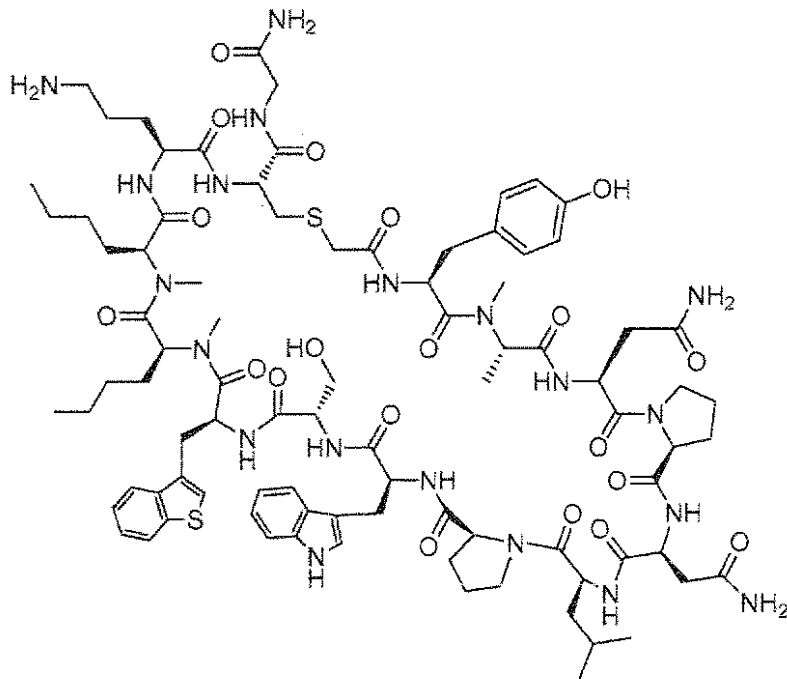
分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 916.1 (M+2H).

【0856】

実施例 9156 の製造

【化 4 9 6】

実施例 9156 の製造



実施例 9156

実施例 9156 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～70% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(-) m/z 922.1 (M-2H).

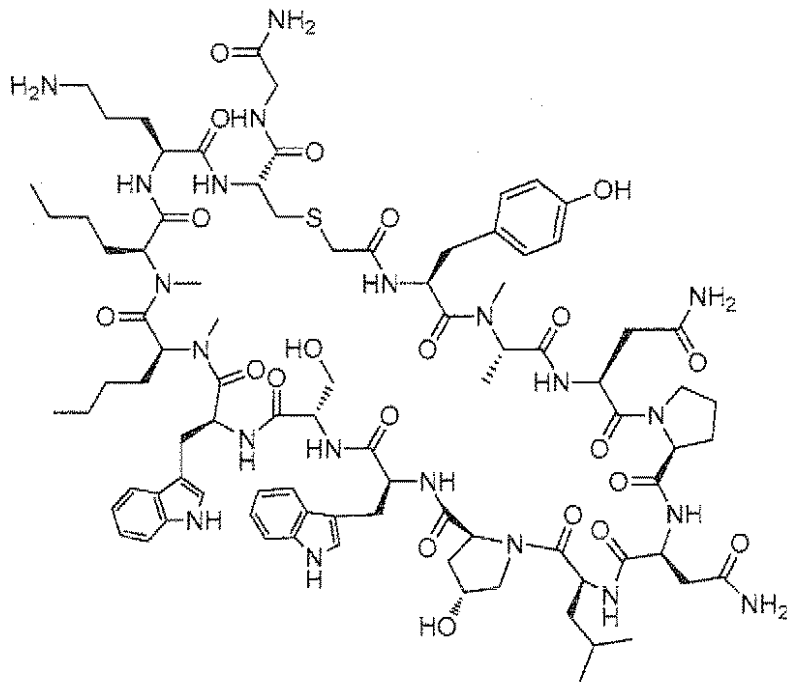
分析条件 B：保持時間 = 2.83 分；ESI-MS(+) m/z 924.0 (M+2H).

【0857】

実施例 9157 の製造

【化 4 9 7】

実施例 9157 の製造



実施例 9157

実施例 9157 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 923.8 (M+2H).

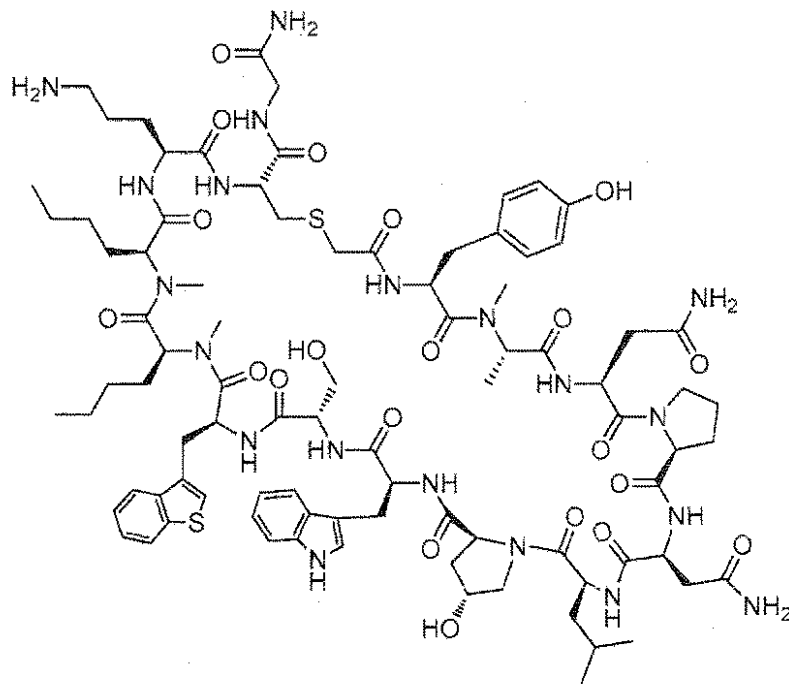
分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS(+) m/z 923.6 (M+2H).

【0858】

実施例 9158 の製造

【化 4 9 8】

実施例 9158 の製造



実施例 9158

実施例 9158 の粗製物質を、精製および分析のために単一化合物精製チームに提出した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.64 分；ESI-MS(+) m/z 932.2 ($M+2H$) .

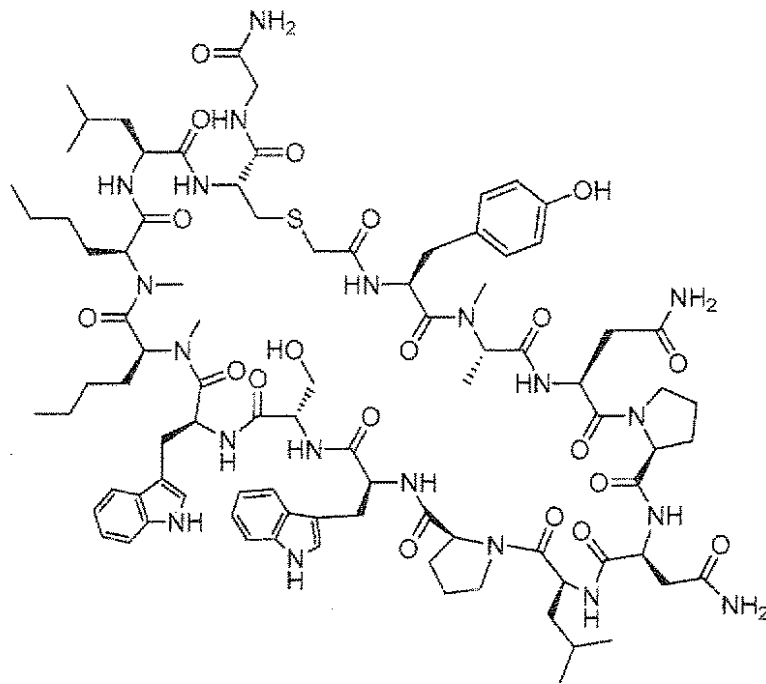
分析条件 B：保持時間 = 2.80 分；ESI-MS(+) m/z 932.0 ($M+2H$) .

【0859】

実施例 9159 の製造

【化 4 9 9】

実施例 9159 の製造



実施例 9159

実施例 9159 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.74 分；ESI-MS(+) m/z 913.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.80 分；ESI-MS(+) m/z 915.1 (M+2H).

【0860】

実施例 9160 の製造

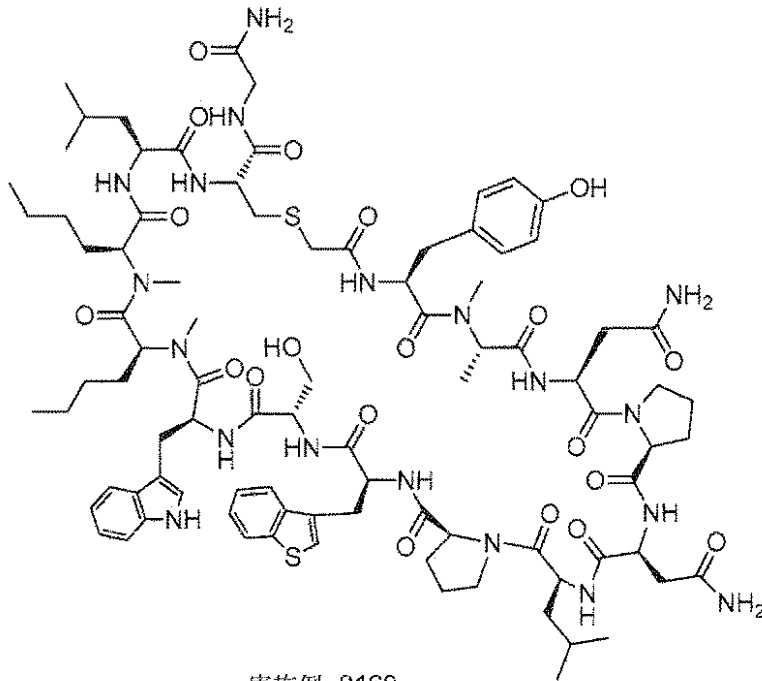
10

20

30

【化 5 0 0】

実施例 9160 の製造



実施例 9160

実施例 9160 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(+) m/z 923.3 (M+2H).

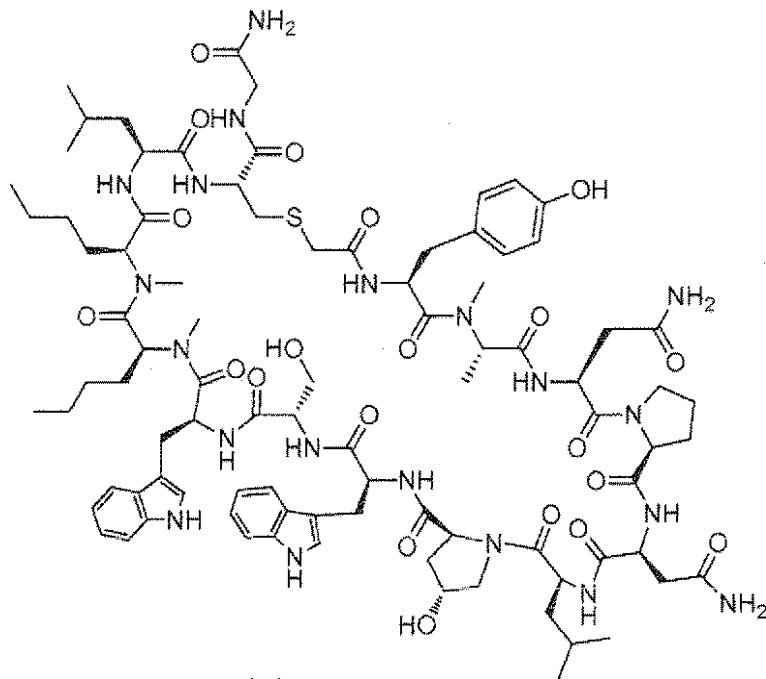
分析条件 B：保持時間 = 3.04 分；ESI-MS(+) m/z 923.7 (M+2H).

【0861】

実施例 9161 の製造

【化 5 0 1】

実施例 9161 の製造



実施例 9161

実施例 9161 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～70 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を含わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 923.1 (M+2H).

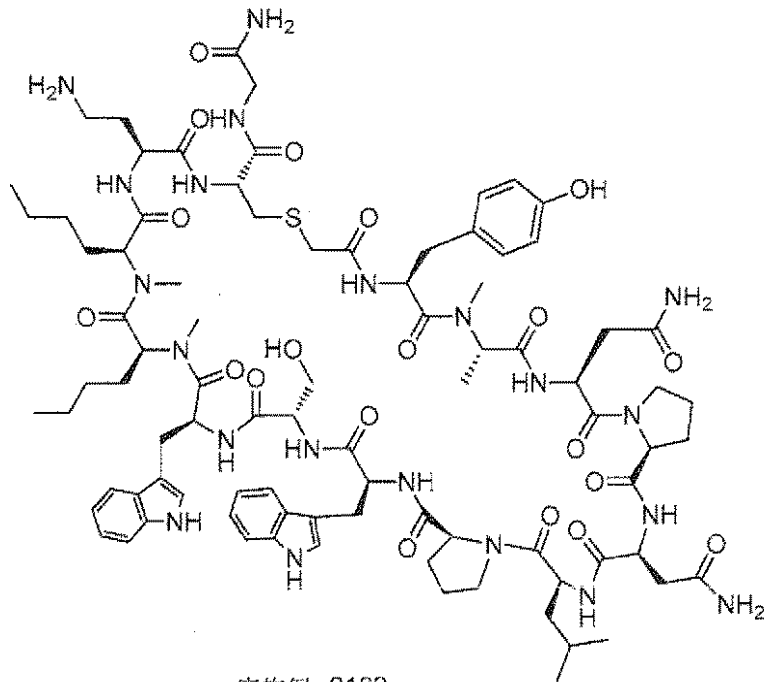
分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(+) m/z 923.1 (M+2H).

【0862】

実施例 9162 の製造

【化 5 0 2】

実施例 9162 の製造



実施例 9162

実施例 9 1 6 2 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 908.7 (M+2H).

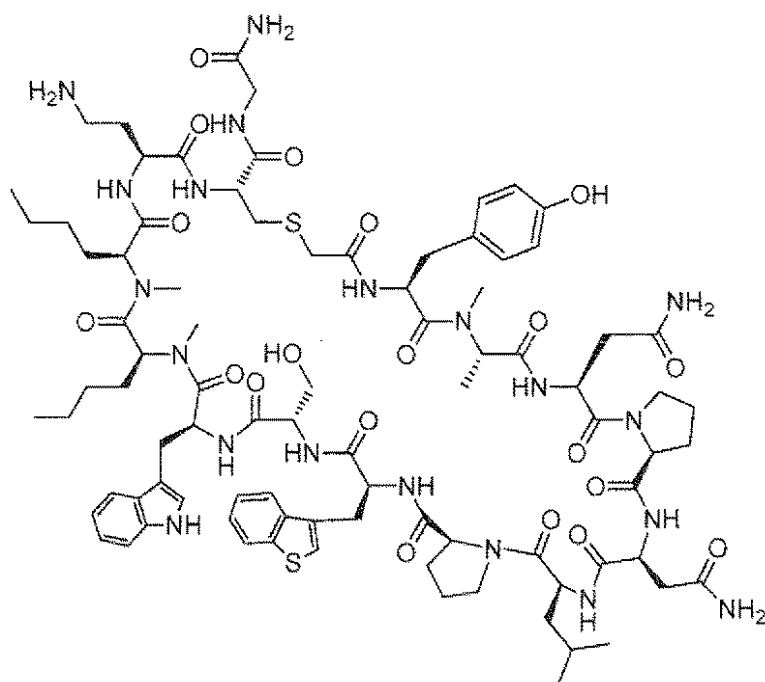
分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 908.8 (M+2H).

【0 8 6 3】

実施例 9 1 6 3 の製造

【化 5 0 3】

実施例 9163 の製造



実施例 9163

実施例 9163 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 917.2 (M+2H).

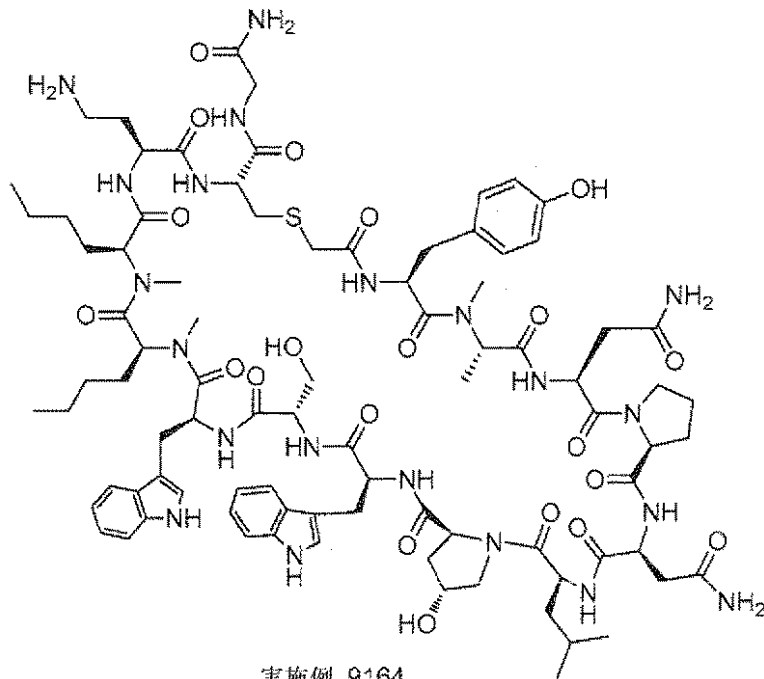
分析条件 B：保持時間 = 2.84 分；ESI-MS(+) m/z 917.3 (M+2H).

【0864】

実施例 9164 の製造

【化 5 0 4】

実施例 9164 の製造



実施例 9164

実施例 9164 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 916.9 (M+2H).

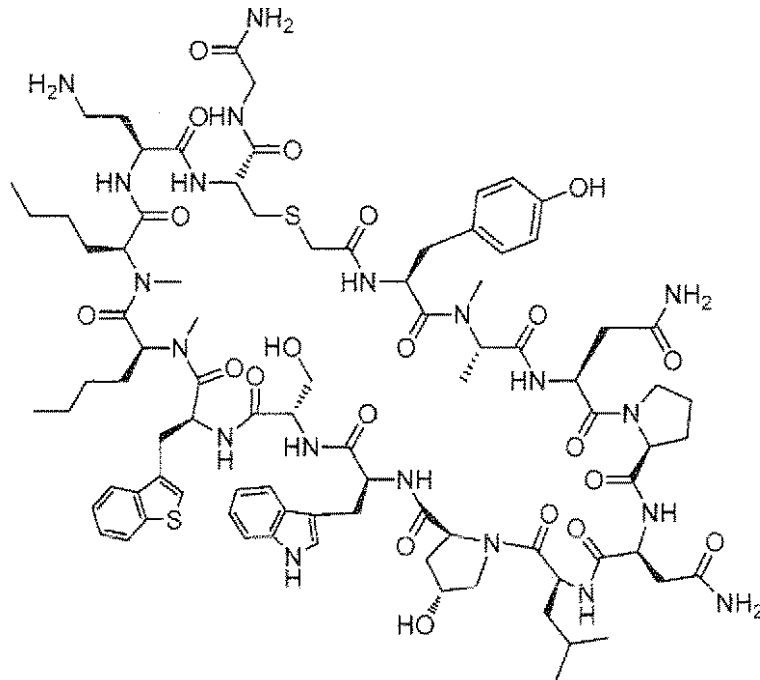
分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS(+) m/z 916.6 (M+2H).

【0865】

実施例 9165 の製造

【化 5 0 5】

実施例 9165 の製造



実施例 9165

実施例 9165 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、34.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

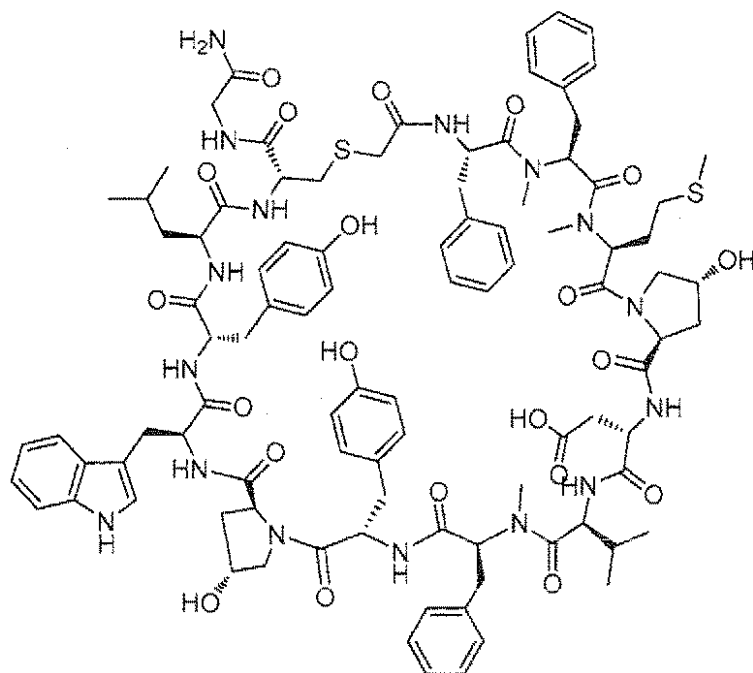
分析条件 A：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 925.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z 925.1 (M+2H).

【0866】

実施例 9166 の製造

実施例 9166 の製造



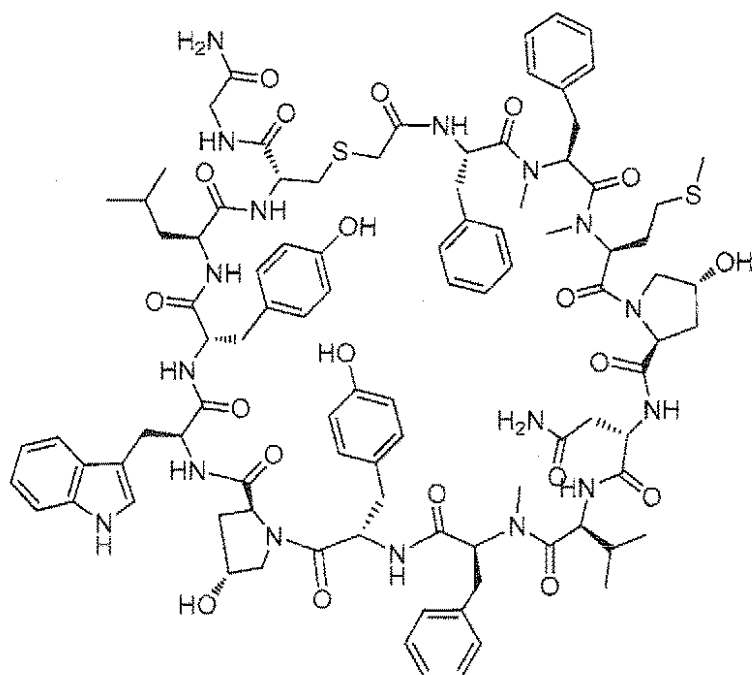
实施例 9166

【 0 8 6 7 】

実施例 9 1 6 7 の製造

【化 5 0 7】

実施例 9167 の製造



実施例 9167

実施例 9167 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 949.9 (M+2H).

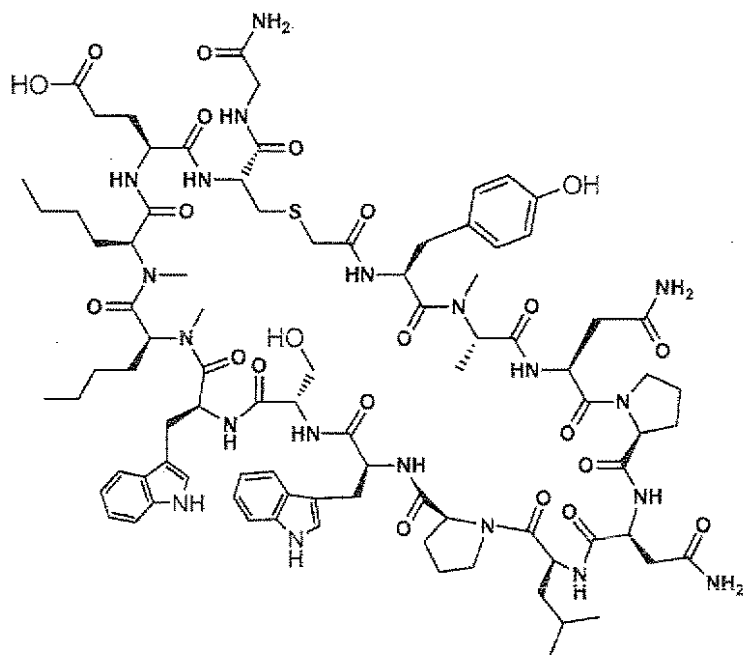
分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS(+) m/z 950.0 (M+2H).

【0868】

実施例 9168 の製造

【化 5 0 8】

実施例 9168 の製造



実施例 9168

†

実施例 9168 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 922.8 ($M+2H$).

分析条件 B：保持時間 = 2.47 分；ESI-MS(+) m/z 923.1 ($M+2H$).

【0869】

実施例 9169 の製造

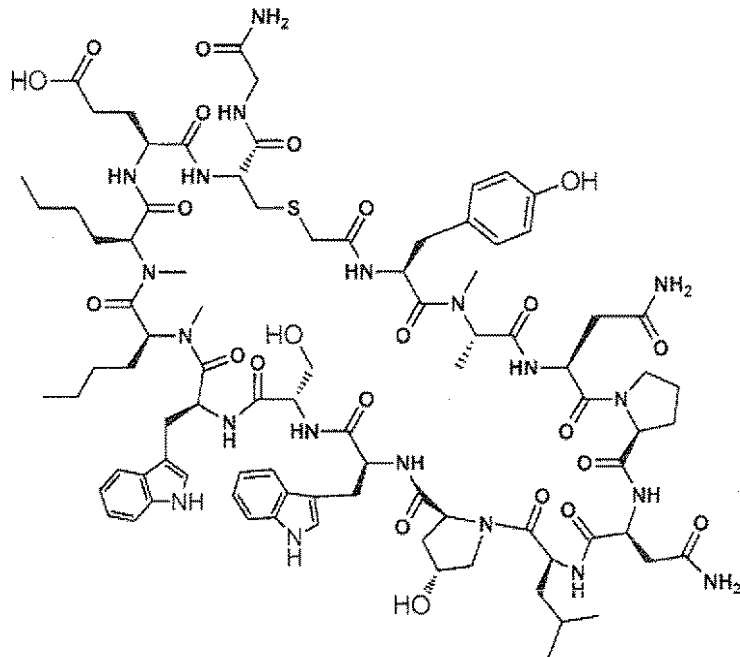
10

20

30

【化 5 0 9】

実施例 9169 の製造



実施例 9169

実施例 9169 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 930.90 (M+2H).

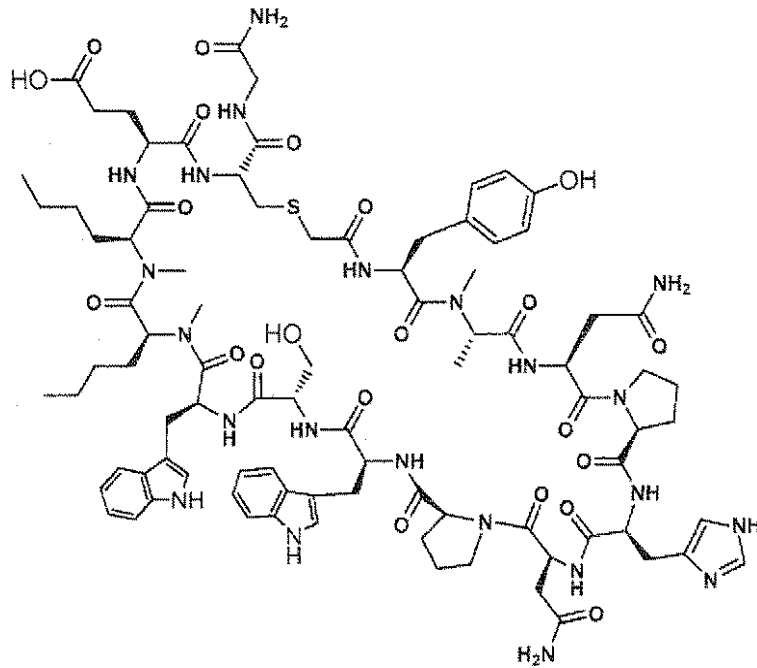
分析条件 B：保持時間 = 2.88 分；ESI-MS(+) m/z 930.95 (M+2H).

【0870】

実施例 9170 の製造

【化 5 1 0】

実施例 9170 の製造



実施例 9170

実施例 9170 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.40 分；ESI-MS(+) m/z 934.65 (M+2H).

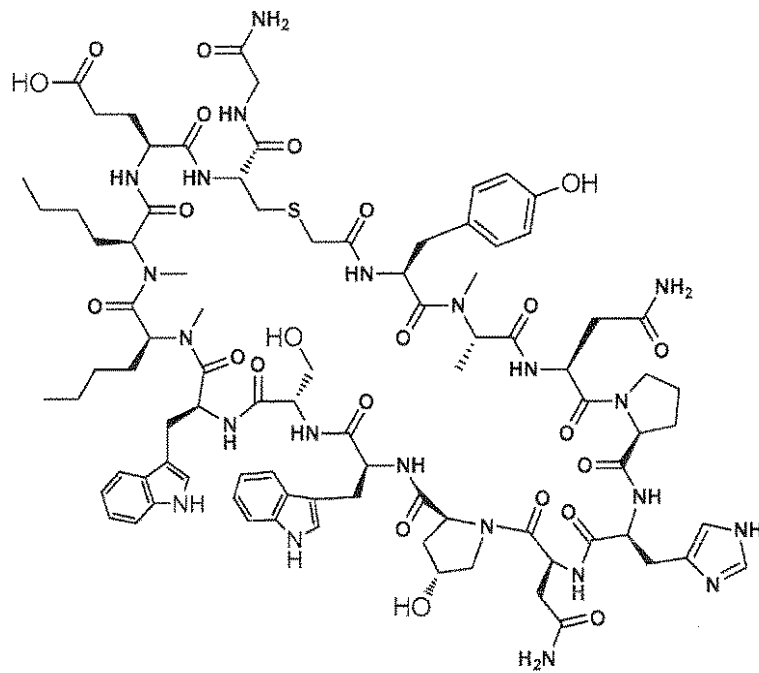
分析条件 B：保持時間 = 2.83 分；ESI-MS(+) m/z 934.80 (M+2H).

【0871】

実施例 9171 の製造

【化 5 1 1】

実施例 9171 の製造



実施例 9171

実施例 9171 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 942.85 (M+2H).

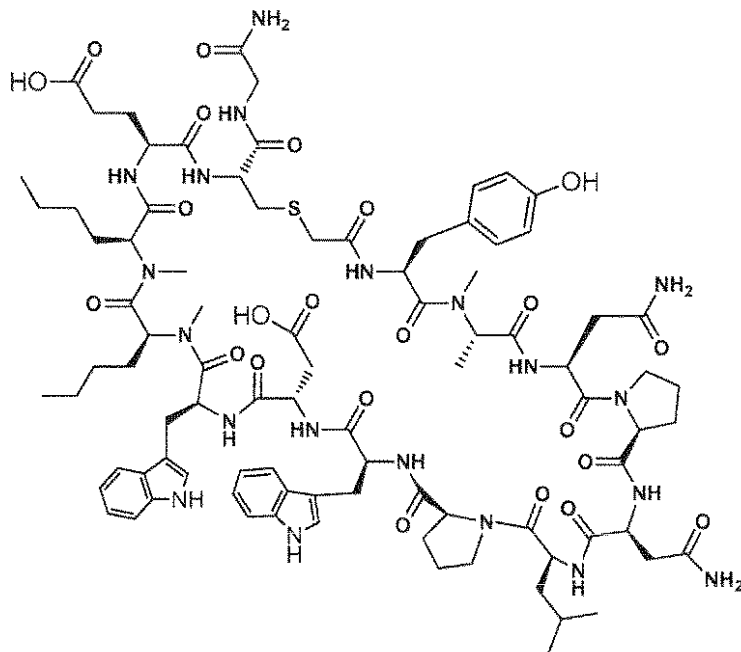
分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 942.95 (M+2H).

【0872】

実施例 9172 の製造

【化 5 1 2】

実施例 9172 の製造



実施例 9172

実施例 9 1 7 2 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 936.60 (M+2H).

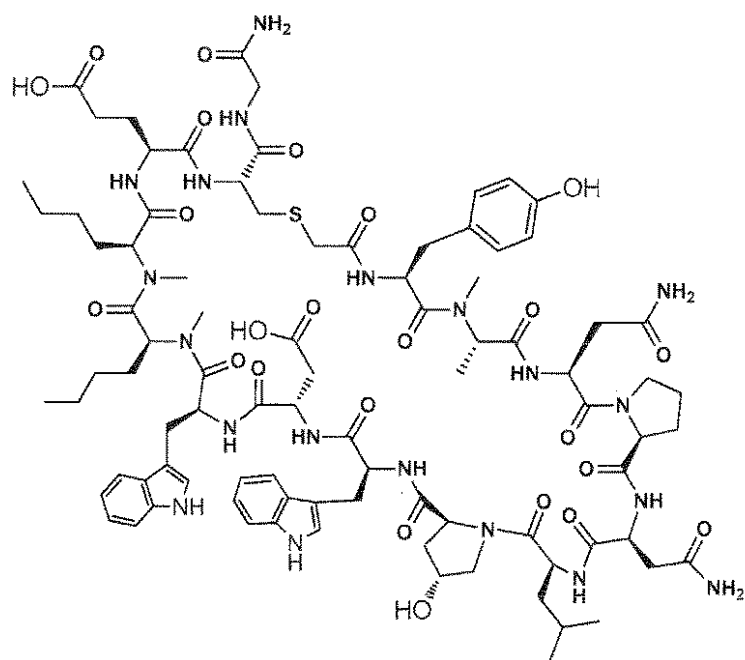
分析条件 B：保持時間 = 1.93 分；ESI-MS(+) m/z 936.80 (M+2H).

【0873】

実施例 9 1 7 3 の製造

【化 5 1 3】

実施例 9173 の製造



実施例 9173

実施例 9 1 7 3 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.28 分；ESI-MS(+) m/z 944.60 (M+2H).

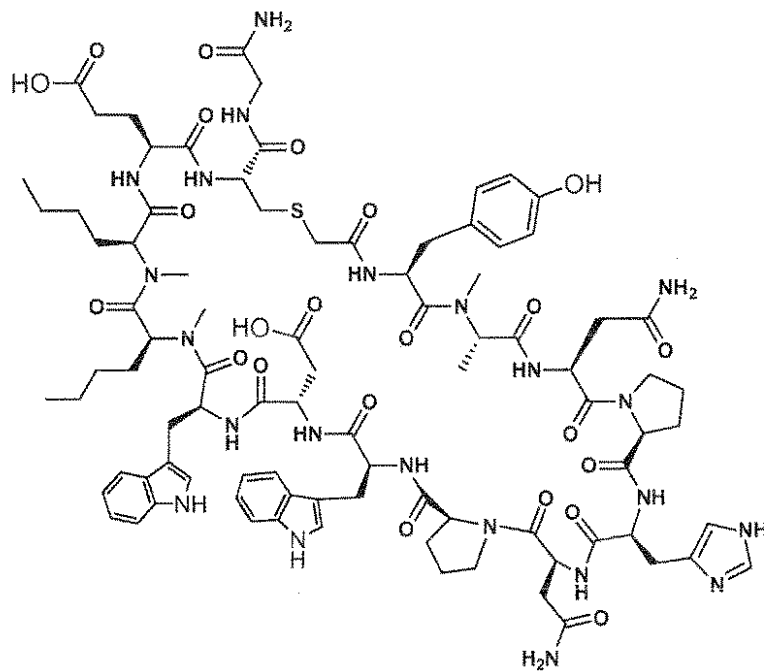
分析条件 B：保持時間 = 1.87 分；ESI-MS(+) m/z 944.60 (M+2H).

【0874】

実施例 9 1 7 4 の製造

【化 5 1 4】

実施例 9174 の製造



実施例 9174

実施例 9174 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.26 分；ESI-MS(+) m/z 948.55 (M+2H).

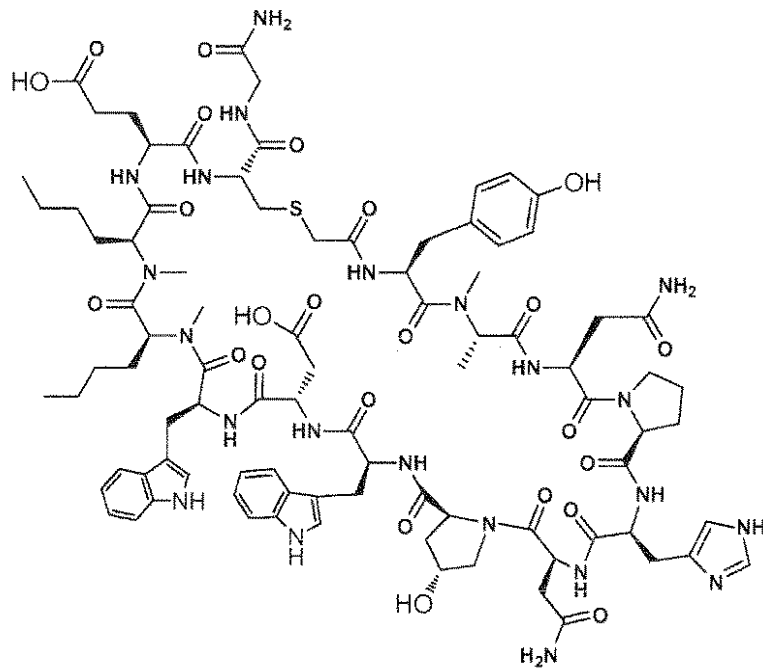
分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 948.30 (M+2H).

【0875】

実施例 9175 の製造

【化 5 1 5】

実施例 9175 の製造



実施例 9175

実施例 9175 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 0～40% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.22 分；ESI-MS(+) m/z 956.80 (M+2H).

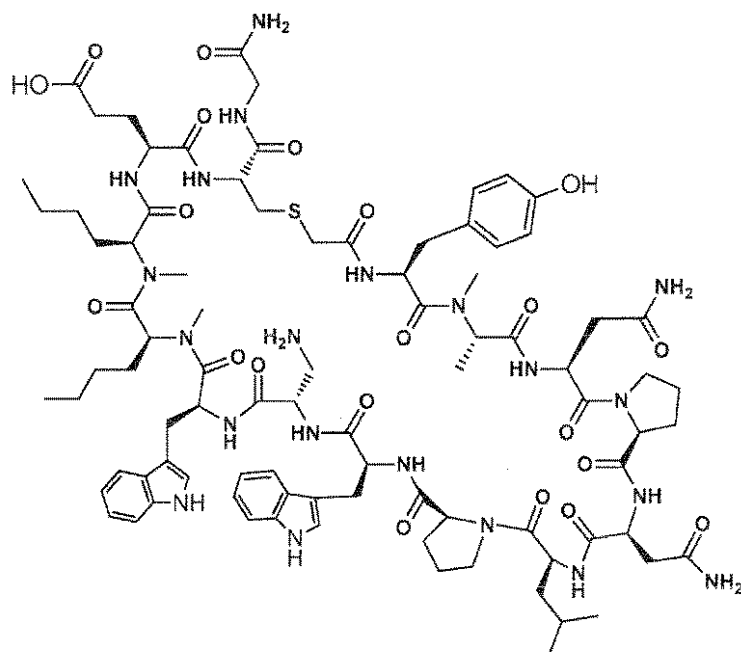
分析条件 B：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 956.70 (M+2H).

【0876】

実施例 9176 の製造

【化 5 1 6】

実施例 9176 の製造



実施例 9176

実施例 9176 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 922.40 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 922.40 (M+2H).

【0877】

実施例 9177 の製造

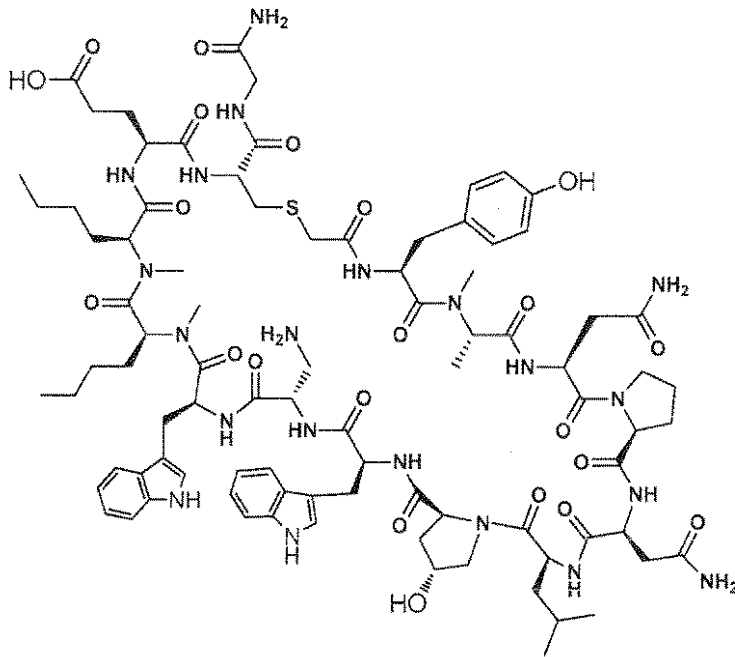
10

20

30

【化 5 1 7】

実施例 9177 の製造



実施例 9177

実施例 9177 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 930.05 (M+2H).

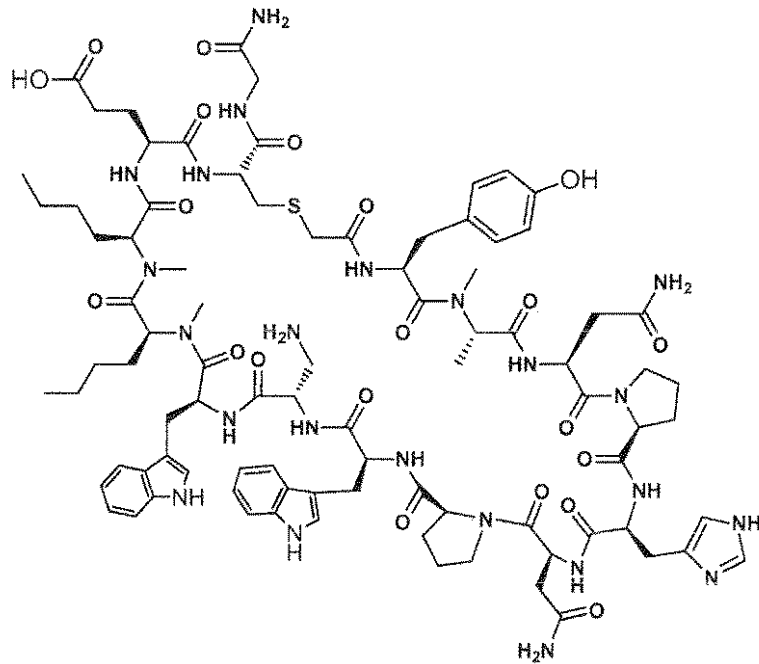
分析条件 B：保持時間 = 2.69 分；ESI-MS(+) m/z 930.05 (M+2H).

【0878】

実施例 9178 の製造

【化 5 1 8】

実施例 9178 の製造



実施例 9178

実施例 9178 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z 934.15 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.89 分；ESI-MS(+) m/z 934.20 (M+2H).

【0879】

実施例 9179 の製造

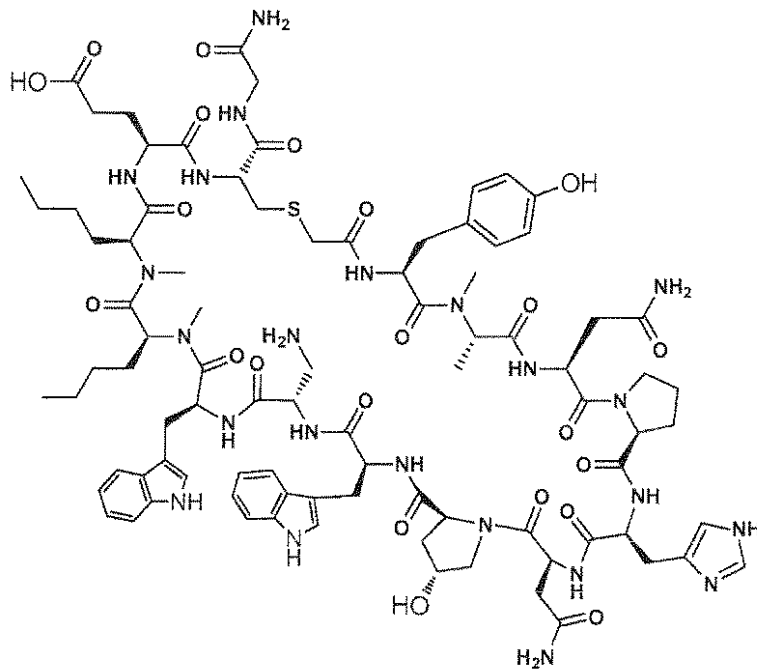
10

20

30

【化 5 1 9】

実施例 9179 の製造



実施例 9179

実施例 9179 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.37 分；ESI-MS(+) m/z 942.20 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS(+) m/z 942.05 (M+2H).

【0880】

実施例 9180 の製造

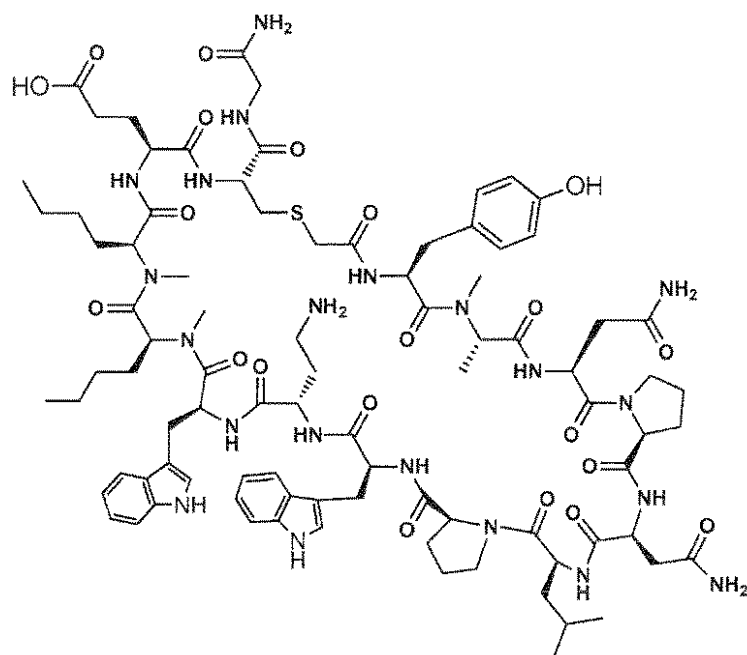
10

20

30

【化 5 2 0】

実施例 9180 の製造



実施例 9180

実施例 9180 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 929.20 (M+2H).

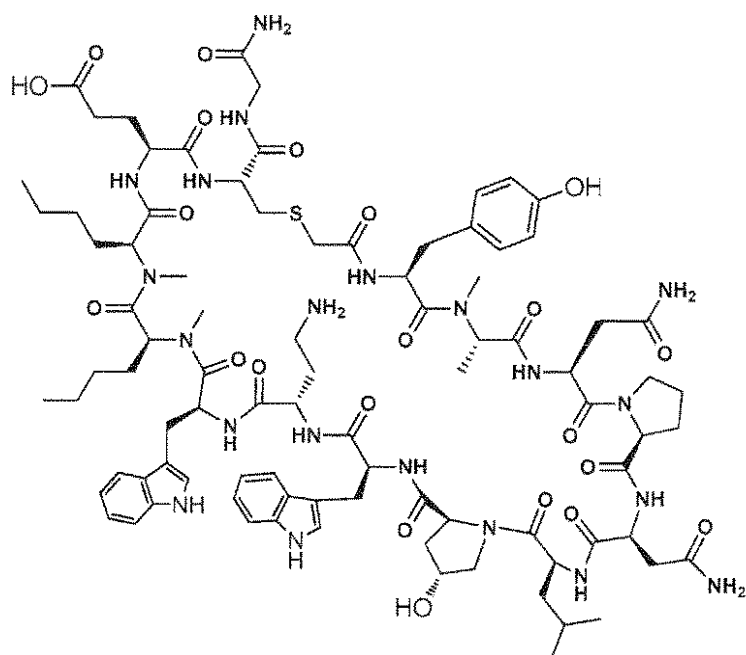
分析条件 B：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z 929.25 (M+2H).

【0881】

実施例 9181 の製造

【化 5 2 1】

実施例 9181 の製造



実施例 9181

実施例 9181 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を含わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を含わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 937.20 (M+2H).

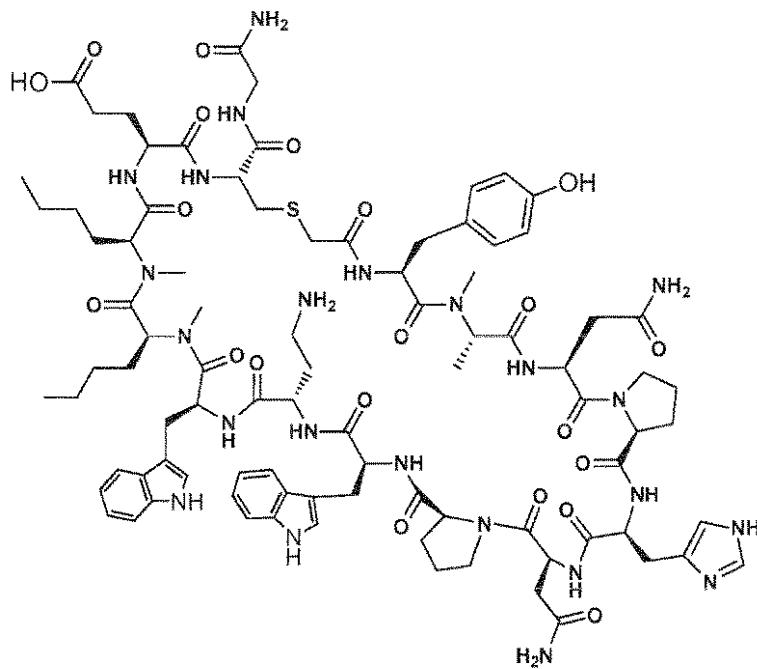
分析条件 B：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z 937.40 (M+2H).

【0882】

実施例 9182 の製造

【化 5 2 2】

実施例 9182 の製造



実施例 9182

実施例 9182 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 941.45 (M+2H).

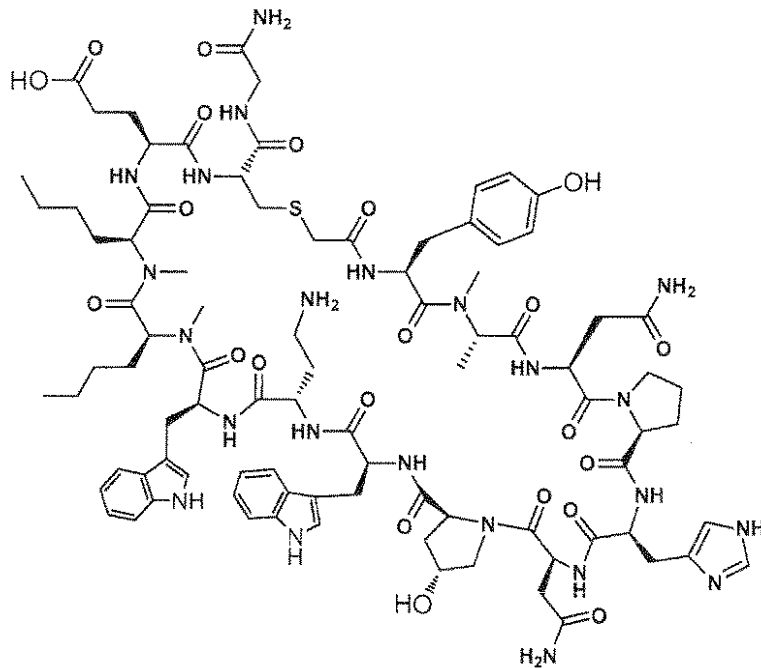
分析条件 B：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z 941.40 (M+2H).

【0883】

実施例 9183 の製造

【化 5 2 3】

実施例 9183 の製造



実施例 9183

実施例 9183 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 949.35 (M+2H).

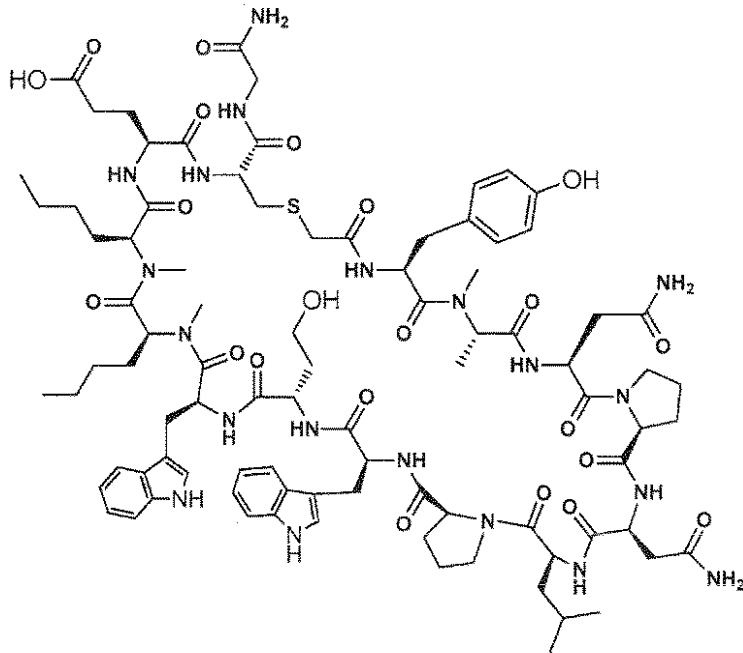
分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z 949.45 (M+2H).

【0884】

実施例 9184 の製造

【化 5 2 4】

実施例 9184 の製造



実施例 9184

実施例 9184 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 929.90 ($M+2H$) .

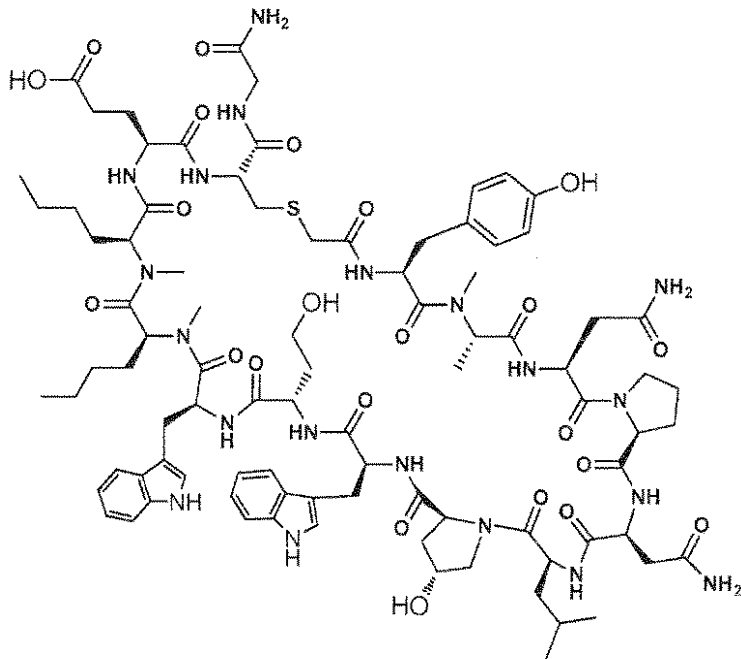
分析条件 B：保持時間 = 2.92 分；ESI-MS(+) m/z 929.95 ($M+2H$) .

【0885】

実施例 9185 の製造

【化 5 2 5】

実施例 9185 の製造



実施例 9185

実施例 9185 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS (+) m/z 937.85 (M+2H).

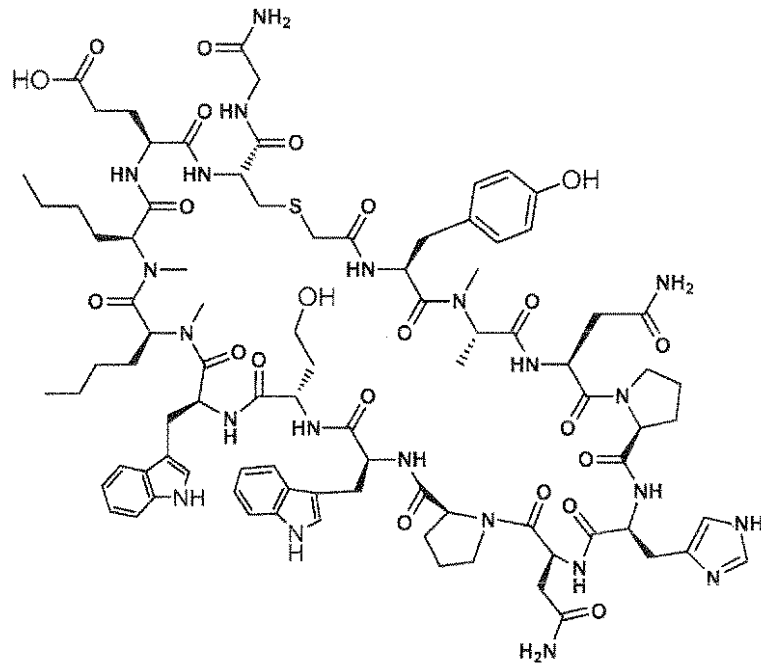
分析条件 B：保持時間 = 2.88 分；ESI-MS (+) m/z 937.90 (M+2H).

【0886】

実施例 9186 の製造

【化 5 2 6】

実施例 9186 の製造



実施例 9186

実施例 9186 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.28 分；ESI-MS(+) m/z 941.65 (M+2H).

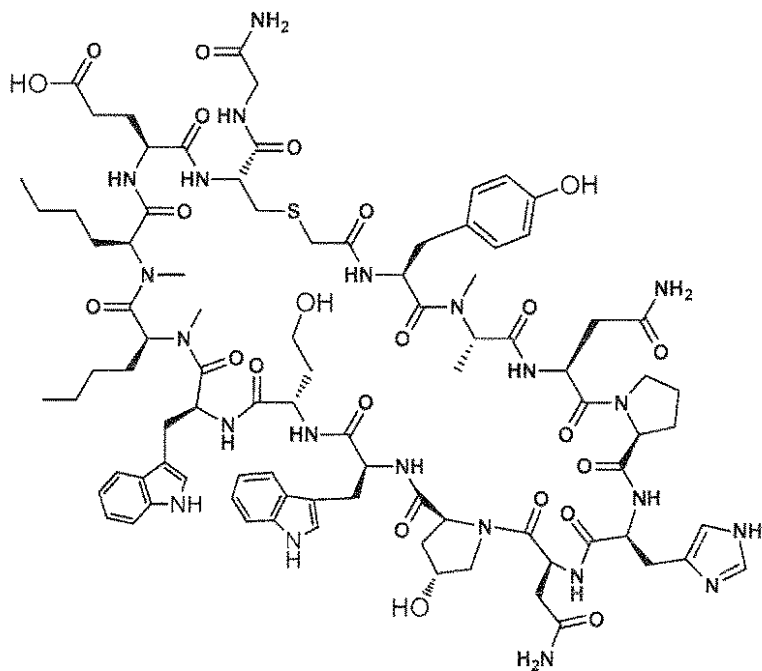
分析条件 B：保持時間 = 2.53 分；ESI-MS(+) m/z 941.65 (M+2H).

【0887】

実施例 9187 の製造

【化 5 2 7】

実施例 9187 の製造



実施例 9187

実施例 9187 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 30～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 949.65 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.49 分；ESI-MS(+) m/z 949.65 (M+2H).

【0888】

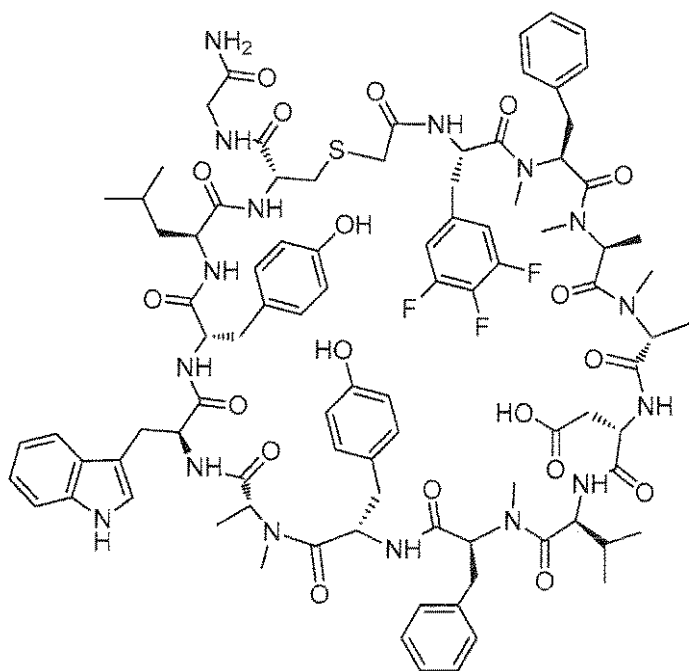
実施例 9188 の製造

10

20

30

実施例 9188 の製造



实施例 9188

10

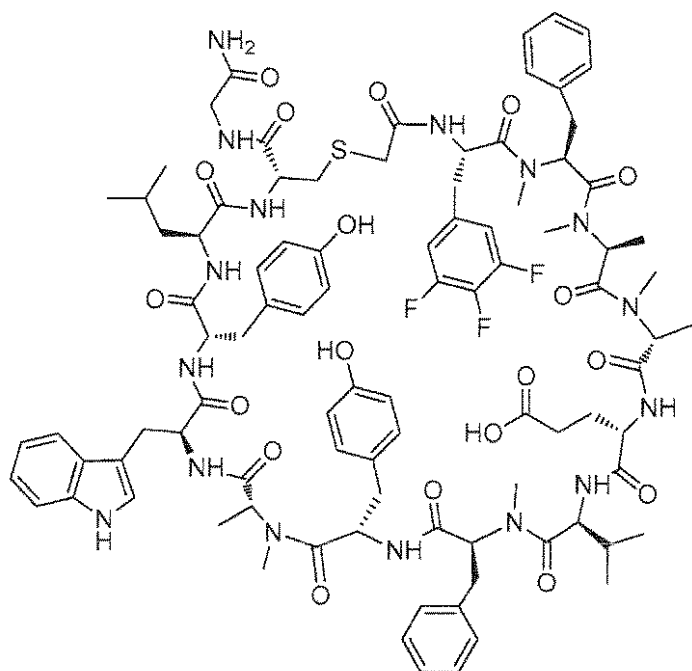
20

30

【 0 8 8 9 】

実施例 9 1 8 9 の製造

実施例 9189 の製造



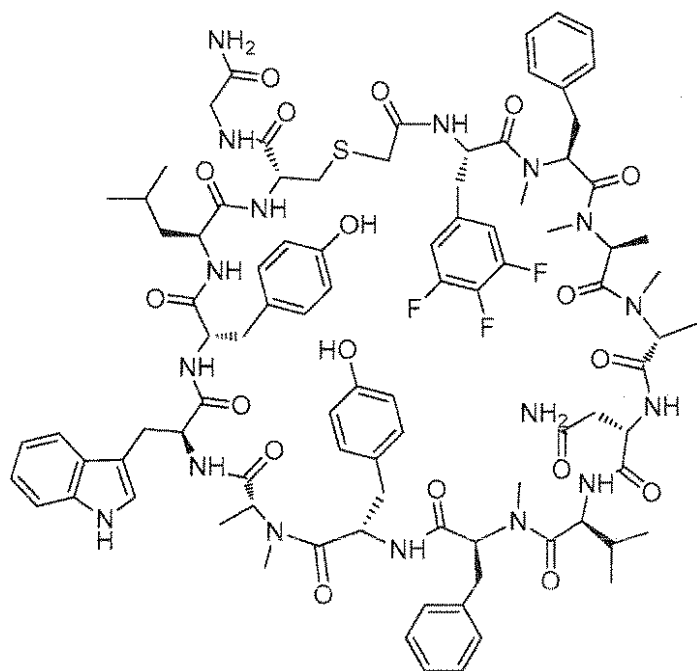
实施例 9189

分析条件A：保持時間 = 2.07分；ESI-MS(+) m/z 925.9 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 2.73分；ESI-MS(+) m/z 926.0 (M+2H).

【 0 8 9 0 】

実施例 9 1 9 0 の製造

実施例 9190 の製造



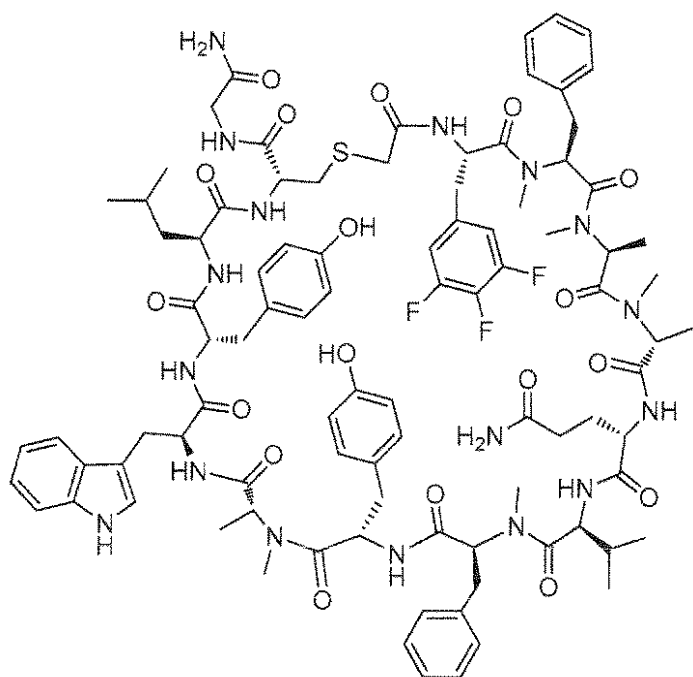
实施例 9190

分析条件B：保持時間=2.85分；ESI-MS(+) m/z 918.5(M+2H).

【 0 8 9 1 】

実施例 9 1 9 1 の製造

実施例 9191 の製造



实施例 9191

10

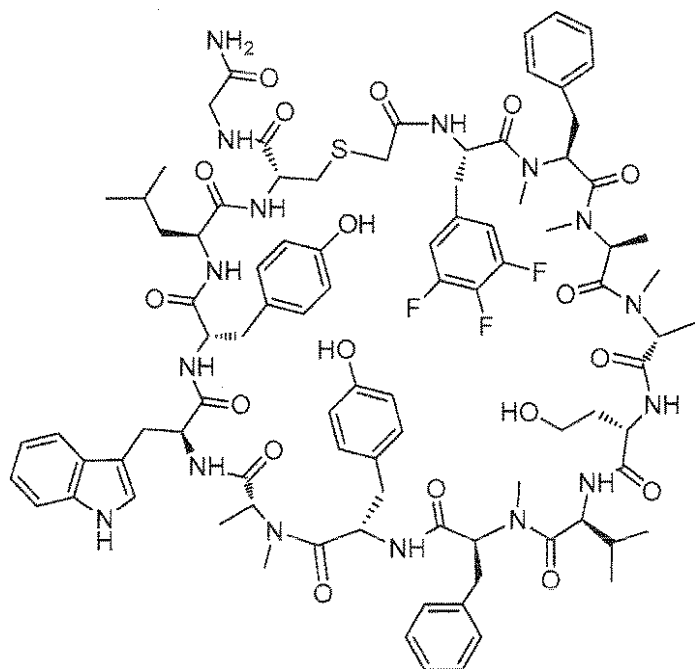
20

30

【 0 8 9 2 】

実施例 9 1 9 2 の製造

実施例 9192 の製造



实施例 9192

10

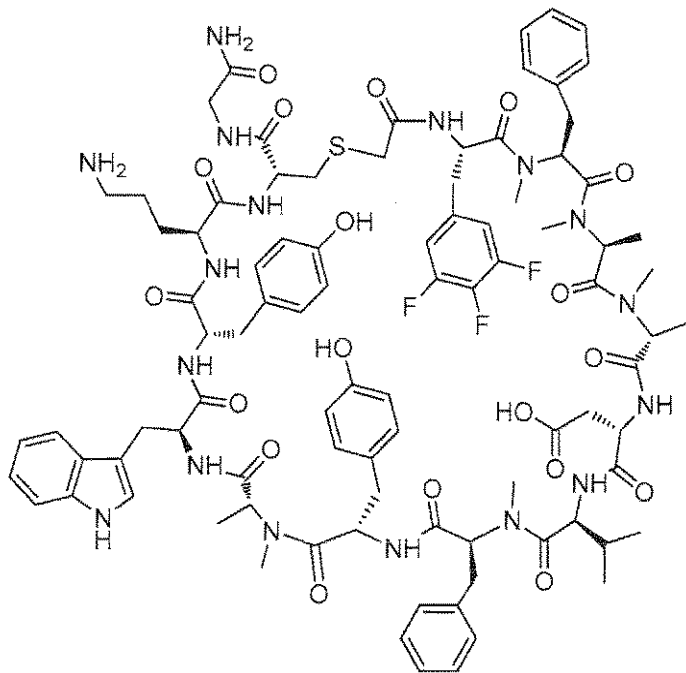
20

30

実施例 9 1 9 3 の製造

【化 5 3 3】

実施例 9193 の製造



実施例 9193

実施例 9193 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 60～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

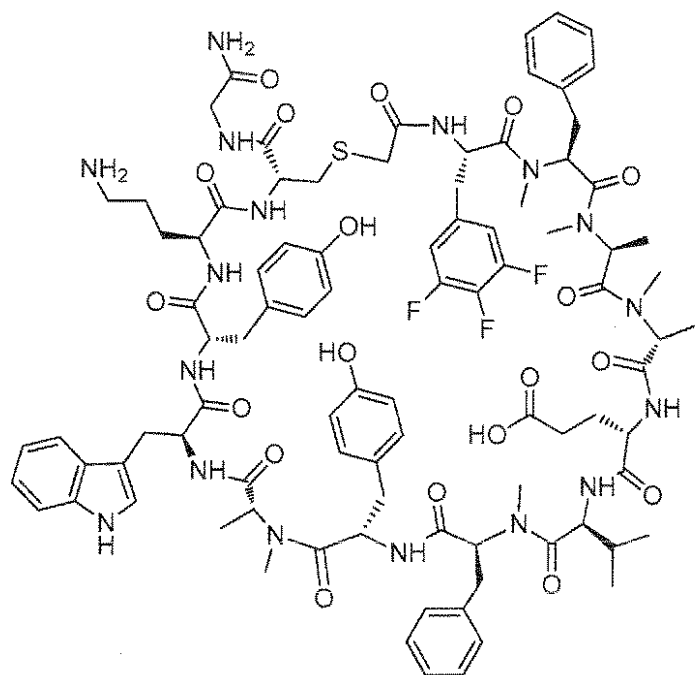
分析条件 A：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(+) m/z 919.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.76 分；ESI-MS(+) m/z 919.7 (M+2H).

【0894】

実施例 9194 の製造

実施例 9194 の製造



实施例 9194

10

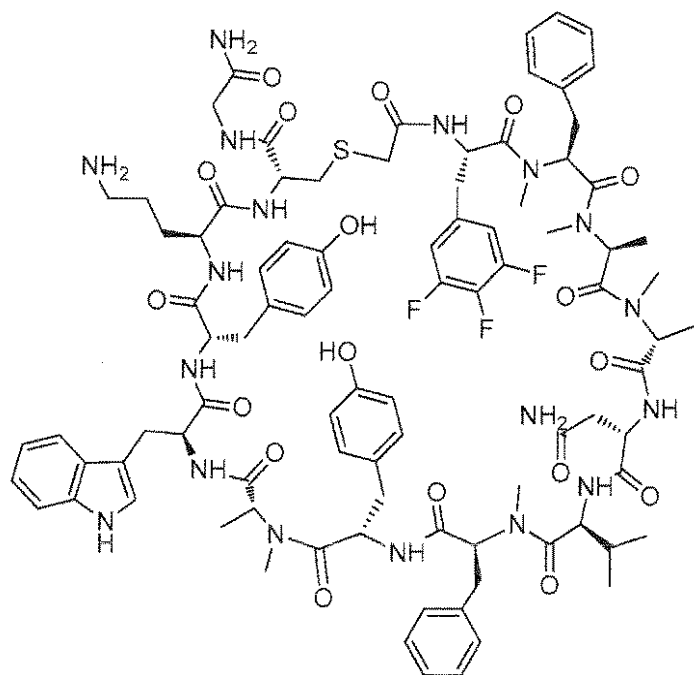
20

30

【 0 8 9 5 】

実施例 9 1 9 5 の製造

実施例 9195 の製造



实施例 9195

10

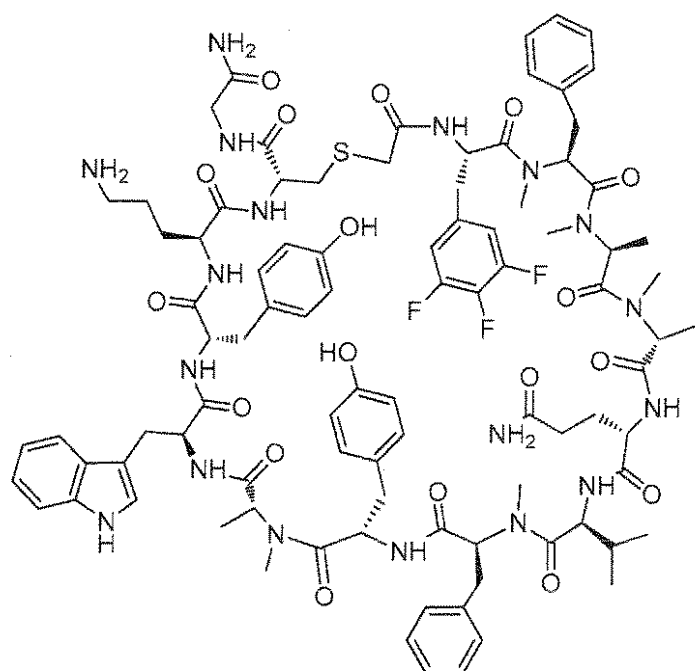
20

30

【 0 8 9 6 】

実施例 9 1 9 6 の製造

実施例 9196 の製造



实施例 9196

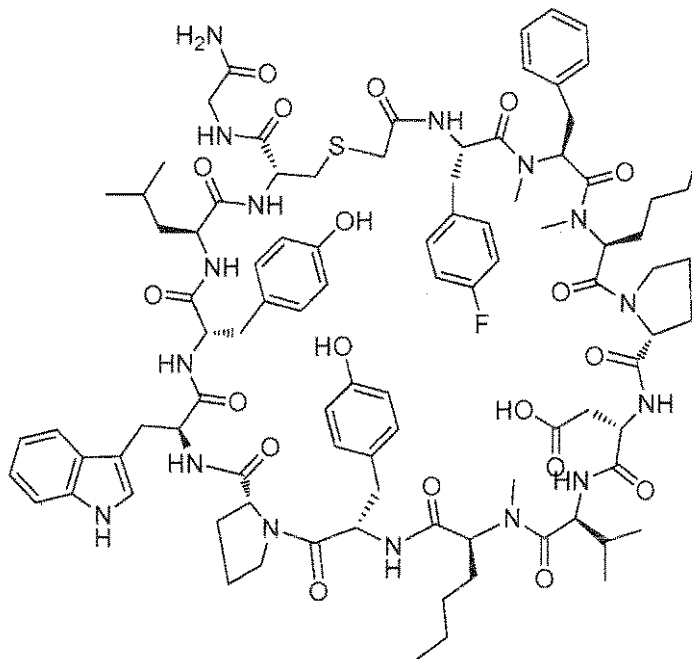
分析条件B：保持時間=2.72分；ESI-MS(+) m/z 926.5 (M+2H).

【 0 8 9 7 】

実施例 9 2 1 3 の製造

【化 5 3 7】

実施例 9213 の製造



実施例 9213

実施例 9213 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、34.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.80 分；ESI-MS(+) m/z 916.55 (M+2H).

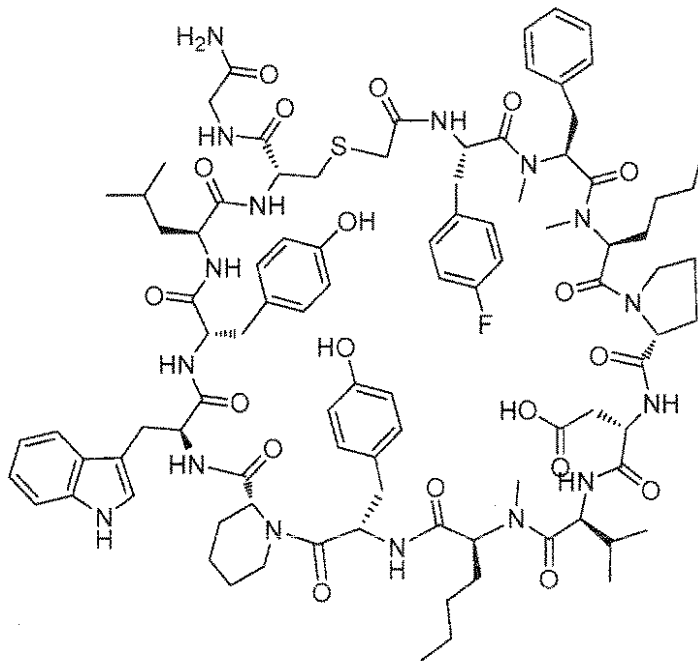
分析条件 B：保持時間 = 3.40 分；ESI-MS(+) m/z 916.60 (M+2H).

【0898】

実施例 9214 の製造

【化 5 3 8】

実施例 9214 の製造



実施例 9214

実施例 9214 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.87 分；ESI-MS(+) m/z 923.60 ($M+2H$) .

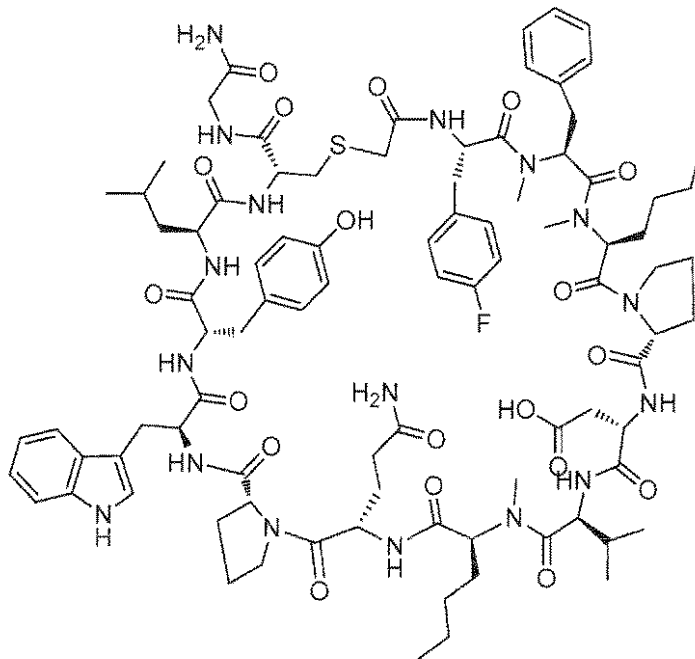
分析条件 B：保持時間 = 2.55 分；ESI-MS(+) m/z 923.55 ($M+2H$) .

【0899】

実施例 9215 の製造

【化 5 3 9】

実施例 9215 の製造



実施例 9215

実施例 9215 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 899.15 ($M+2H$) .

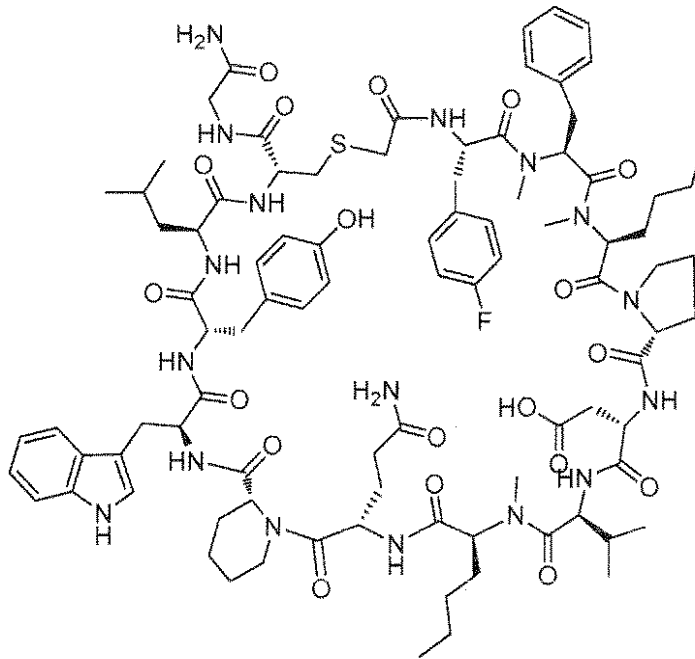
分析条件 B：保持時間 = 2.44 分；ESI-MS(+) m/z 899.05 ($M+2H$) .

【0900】

実施例 9216 の製造

【化 5 4 0】

実施例 9216 の製造



実施例 9216

実施例 9 2 1 6 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、54.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.81 分；ESI-MS(+) m/z 906.20 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.42 分；ESI-MS(+) m/z 906.10 (M+2H).

【0901】

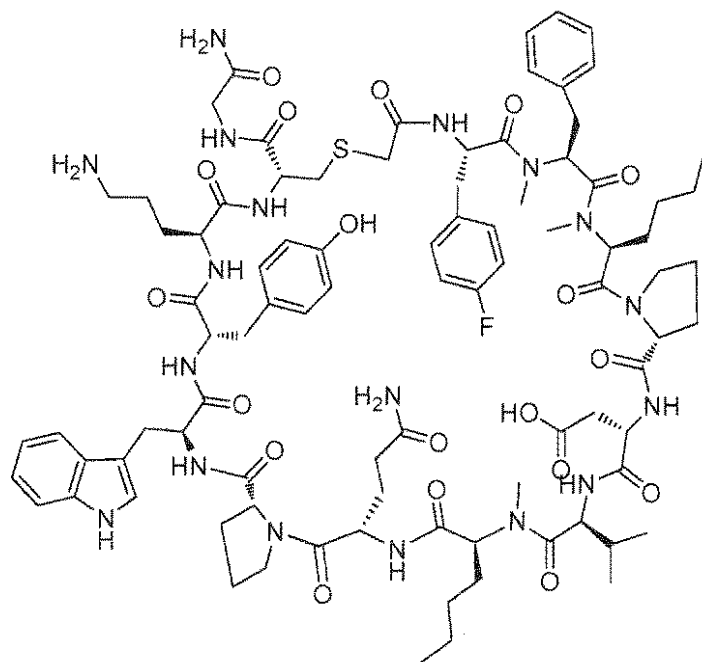
実施例 9 2 1 7 の製造

10

20

30

実施例 9217 の製造



实施例 9217

10

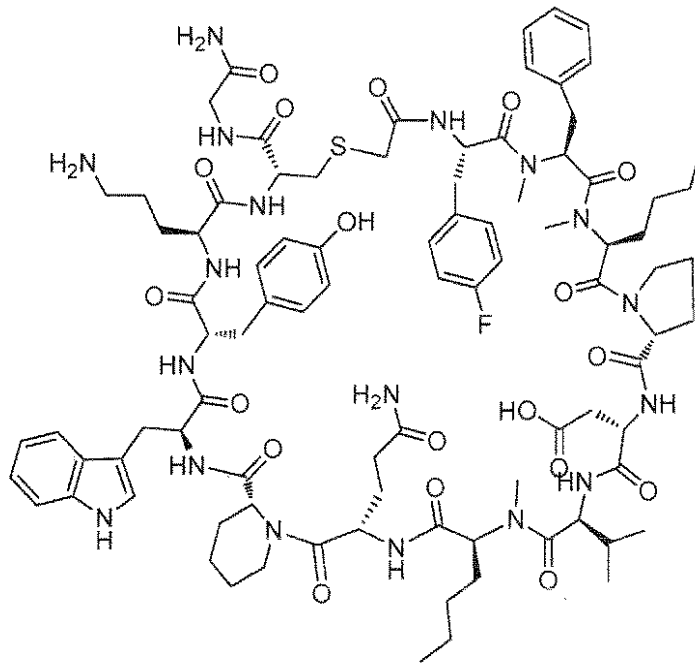
20

30

実施例 9 2 1 8 の製造

【化 5 4 2】

実施例 9218 の製造



実施例 9218

実施例 9218 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、44.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z 906.60 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.43 分；ESI-MS(+) m/z 906.70 (M+2H).

【0903】

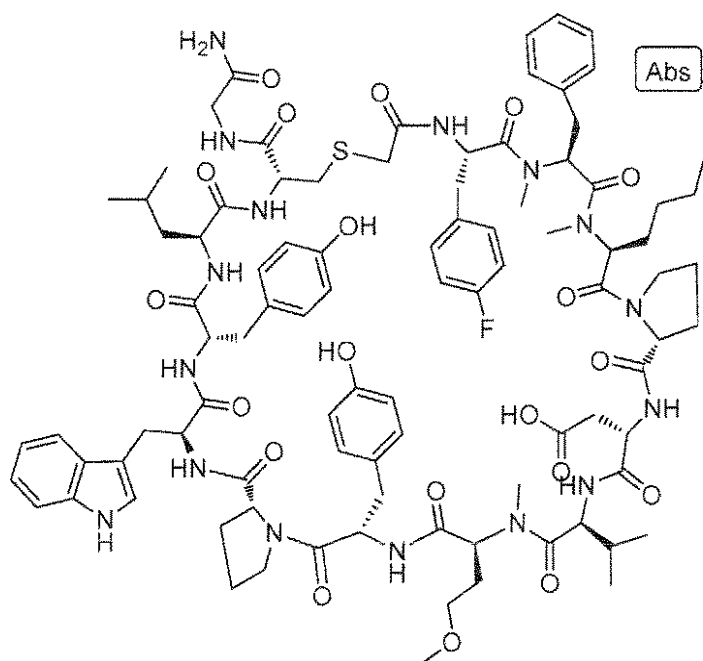
実施例 9219 の製造

10

20

30

実施例 9219 の製造

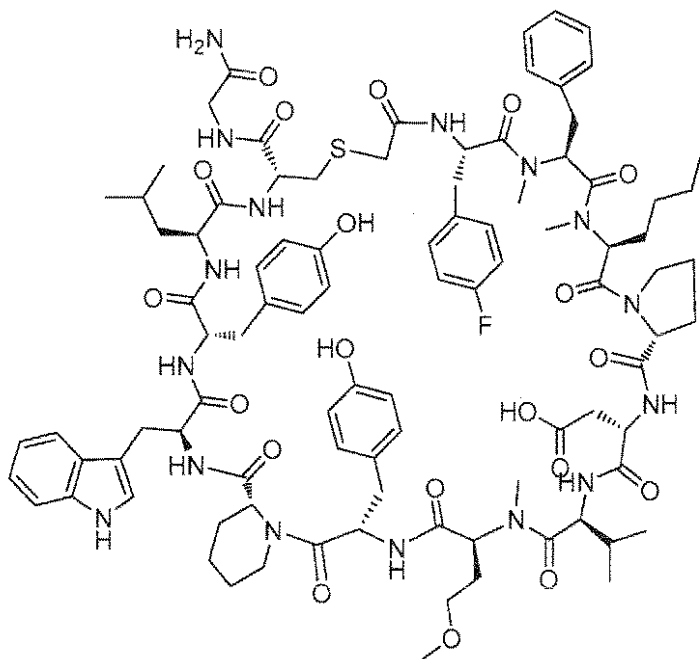


实施例 9219

分析条件A：保持時間 = 1.68分；ESI-MS(+) m/z 917.95 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.27分；ESI-MS(+) m/z 917.95 (M+2H).

実施例 9 2 2 0 の製造

実施例 9220 の製造



实施例 9220

10

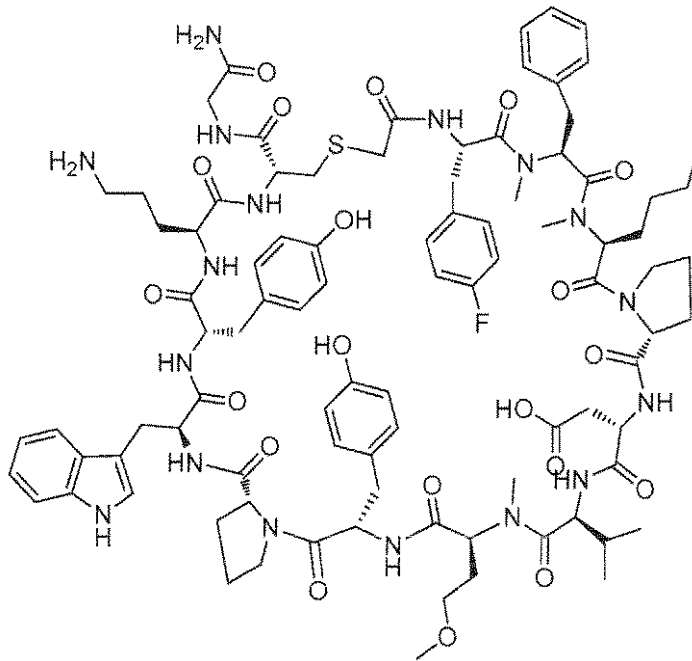
20

30

実施例 9 2 2 1 の製造

【化 5 4 5】

実施例 9221 の製造



実施例 9221

実施例 9221 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、43.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 918.40 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.27 分；ESI-MS(+) m/z 918.40 (M+2H).

【0906】

実施例 9222 の製造

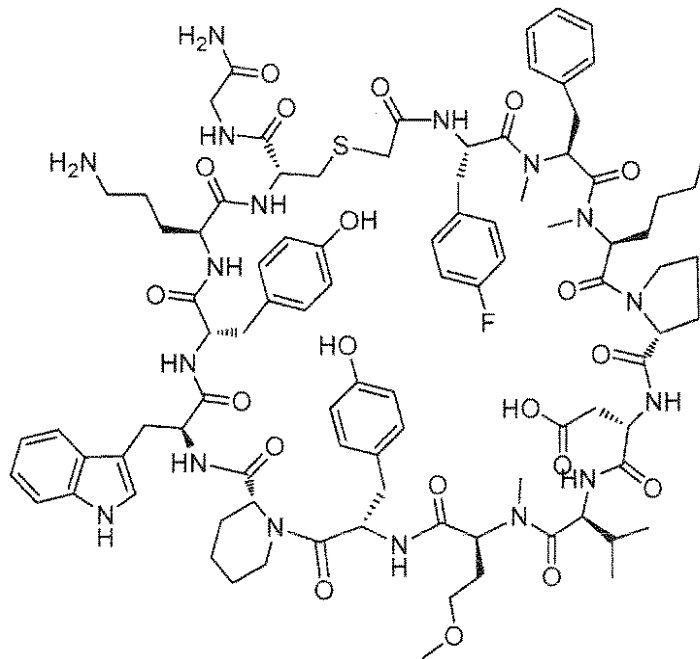
10

20

30

【化 5 4 6】

実施例 9222 の製造



実施例 9222

実施例 9222 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、33.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(+) m/z 925.50 (M+2H).

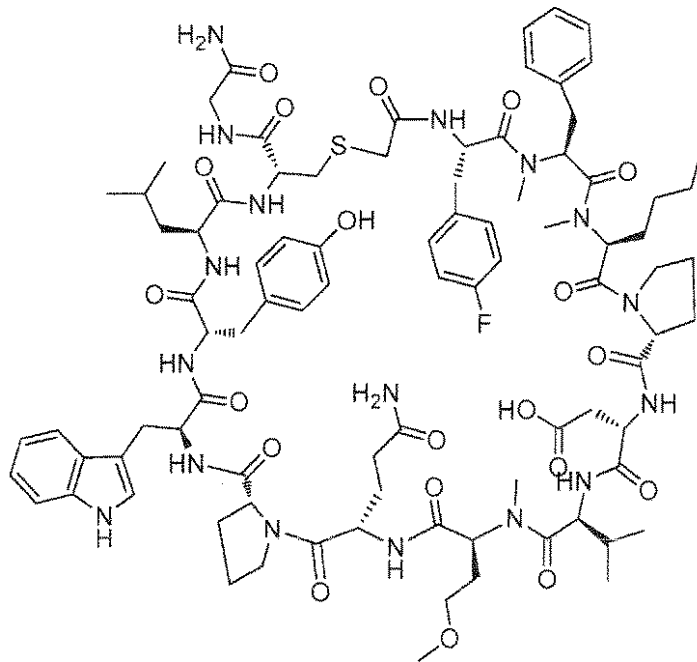
分析条件 B：保持時間 = 3.35 分；ESI-MS(+) m/z 925.40 (M+2H).

【0907】

実施例 9223 の製造

【化 5 4 7】

実施例 9223 の製造



実施例 9223

実施例 9223 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、36.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 900.40 (M+2H).

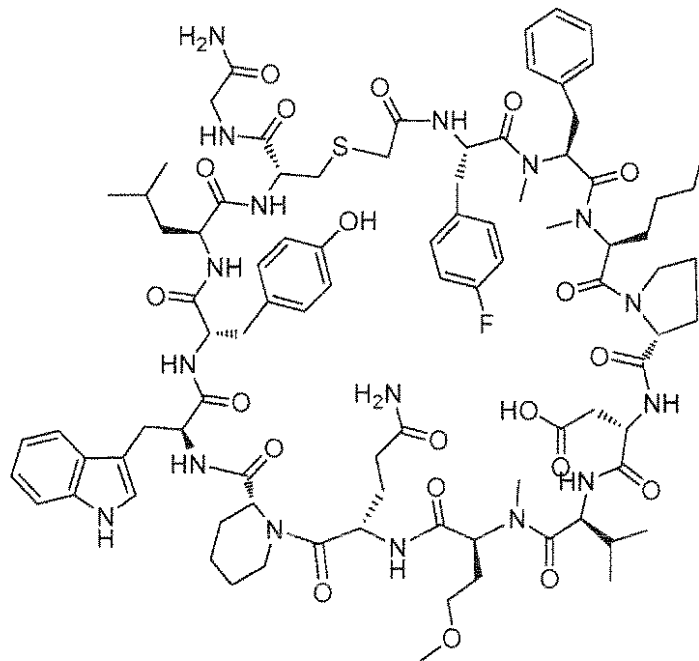
分析条件 B：保持時間 = 3.18 分；ESI-MS(+) m/z 900.40 (M+2H).

【0908】

実施例 9224 の製造

【化 5 4 8】

実施例 9224 の製造



実施例 9224

実施例 9224 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 907.25 (M+2H).

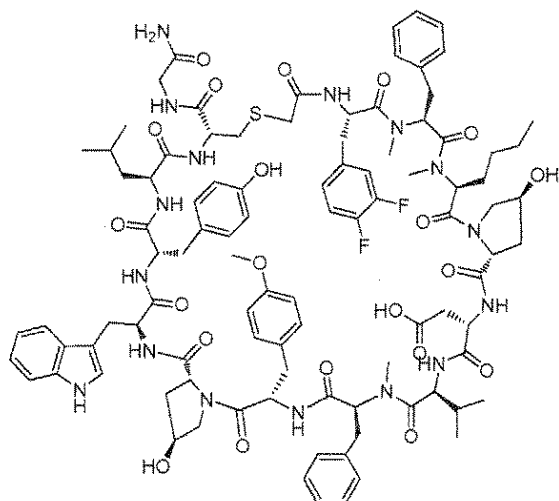
分析条件 B：保持時間 = 3.28 分；ESI-MS(+) m/z 907.40 (M+2H).

【0909】

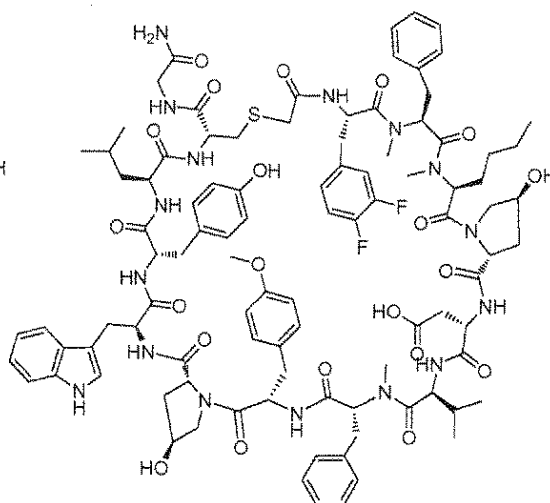
実施例 9225 および 9226 の製造

【化 5 4 9】

実施例 9225 および 9226 の製造



実施例 9225



実施例 9226

10

実施例 9225 および 9226 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9225 の収量は 27.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。実施例 9226 の収量は 24.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

20

実施例 9225

分析条件 A：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(+) m/z 966.45 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.34 分；ESI-MS(+) m/z 966.45 (M+2H).

30

実施例 9226

分析条件 A：保持時間 = 1.93 分；ESI-MS(+) m/z 966.40 (M+2H).

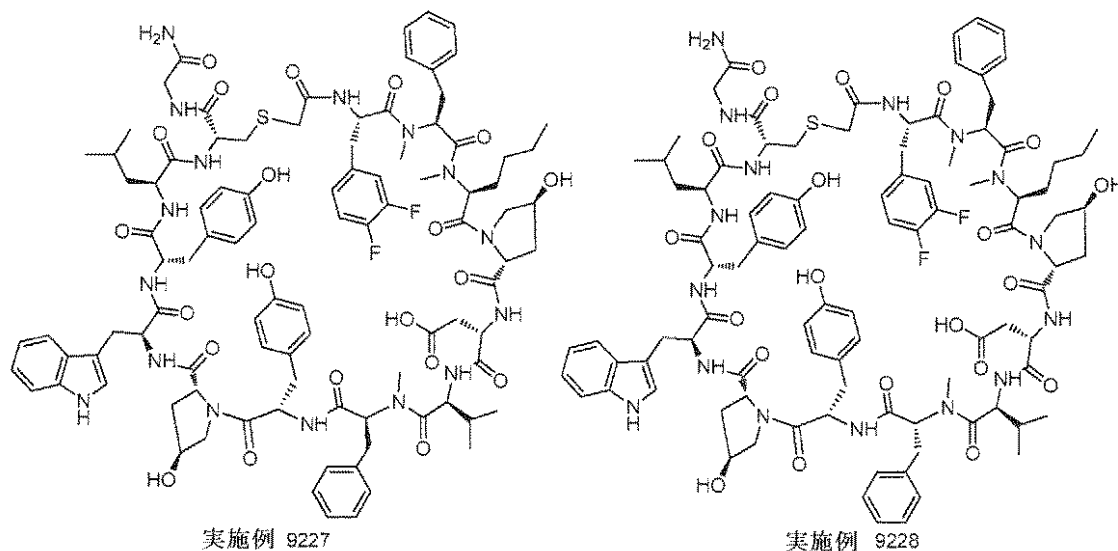
分析条件 B：保持時間 = 3.50 分；ESI-MS(+) m/z 966.85 (M+2H).

【0910】

実施例 9227 および 9228 の製造

【化 5 5 0】

実施例 9227 および 9228 の製造



10

実施例 9227 および 9228 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9227 の収量は 39.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。実施例 9228 の収量は 21.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

20

実施例 9227

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 958.90 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.27 分；ESI-MS(+) m/z 958.90 (M+2H).

30

実施例 9228

分析条件 A：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 958.90 (M+2H).

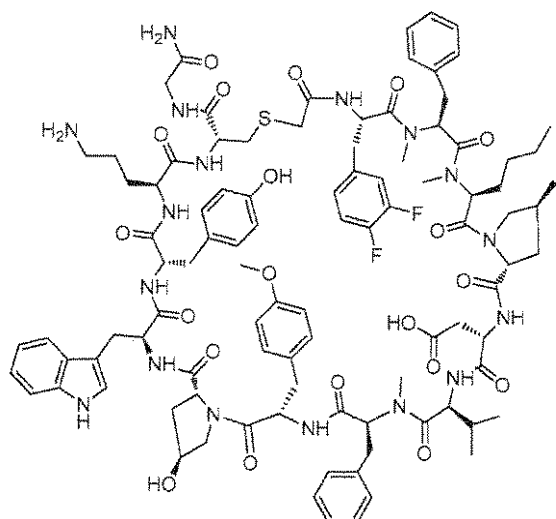
分析条件 B：保持時間 = 3.36 分；ESI-MS(+) m/z 958.95 (M+2H).

【0911】

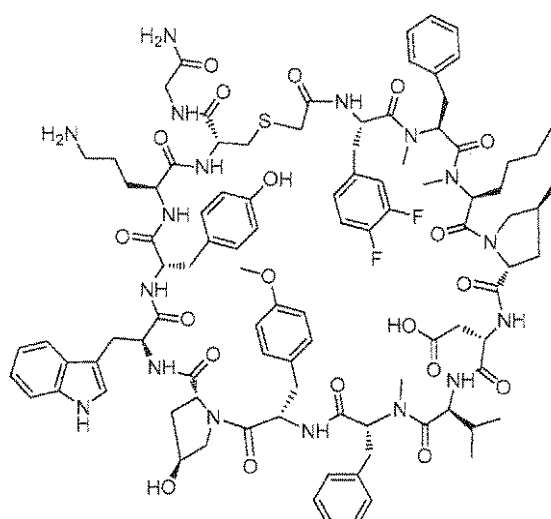
実施例 9229 および 9230 の製造

【化 5 5 1】

実施例 9229および9230の製造



実施例 9229



実施例 9230

10

実施例 9229および9230を、実施例 10541に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて20～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9229の収量は25.1 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、98%であった。実施例 9230の収量は12.7 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、98%であった。

20

実施例 9229

分析条件A：保持時間＝1.76分；ESI-MS(+) m/z 965.95 (M+2H).

30

分析条件B：保持時間＝3.35分；ESI-MS(+) m/z 965.95 (M+2H).

実施例 9230

分析条件A：保持時間＝1.98分；ESI-MS(+) m/z 965.85 (M+2H).

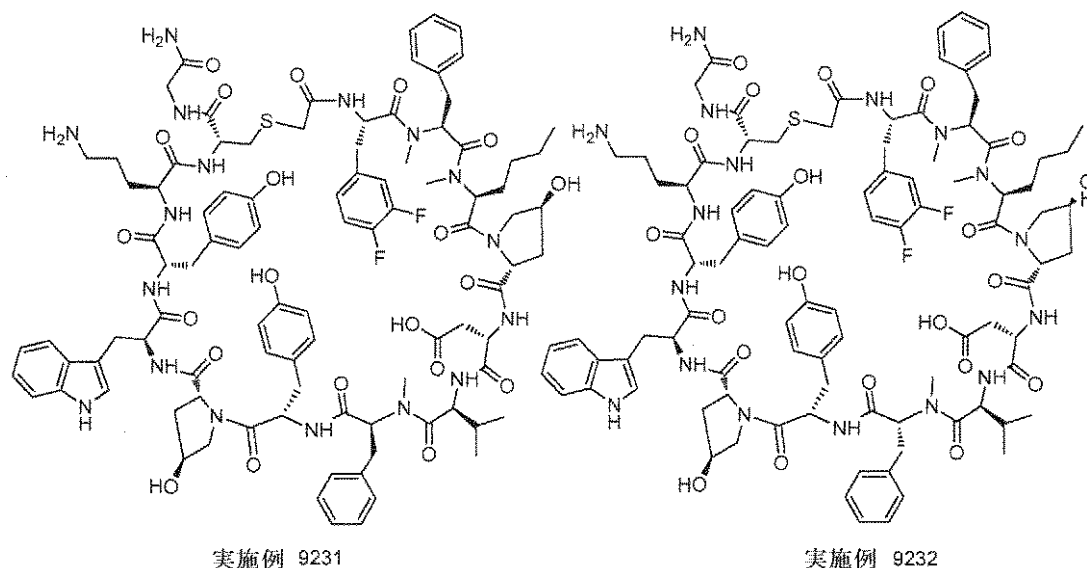
分析条件B：保持時間＝3.47分；ESI-MS(+) m/z 965.55 (M+2H).

【0912】

実施例 9231および9232の製造

【化 5 5 2】

実施例 9231 および 9232 の製造



10

実施例 9231 および 9232 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9231 の収量は 24.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。実施例 9232 の収量は 16.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

20

実施例 9231

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 959.40 ($M+2H$)。 30

分析条件 B：保持時間 = 3.25 分；ESI-MS(+) m/z 959.40 ($M+2H$)。

実施例 9232

分析条件 A：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 959.40 ($M+2H$)。

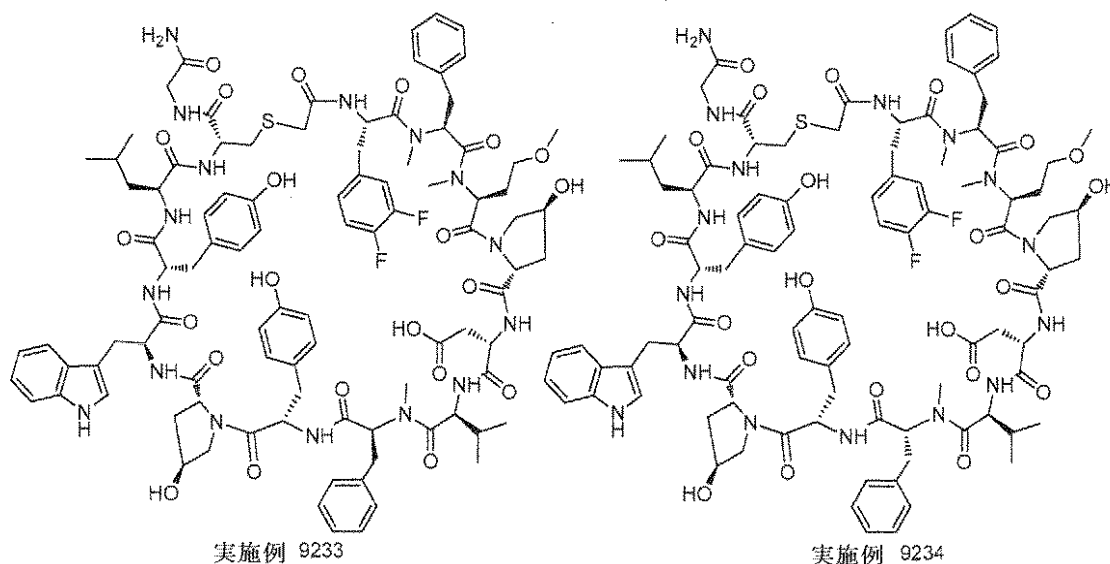
分析条件 B：保持時間 = 3.32 分；ESI-MS(+) m/z 959.35 ($M+2H$)。

【0913】

実施例 9233 および 9234 の製造

【化 5 5 3】

実施例 9233 および 9234 の製造



10

実施例 9233 および 9234 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9233 の収量は 13.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93% であった。実施例 9234 の収量は 11.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94% であった。

20

実施例 9233

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 960.0 ($M+2H$)。

30

分析条件 B：保持時間 = 2.70 分；ESI-MS(+) m/z 960.0 ($M+2H$)。

実施例 9234

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z 960.1 ($M+2H$)。

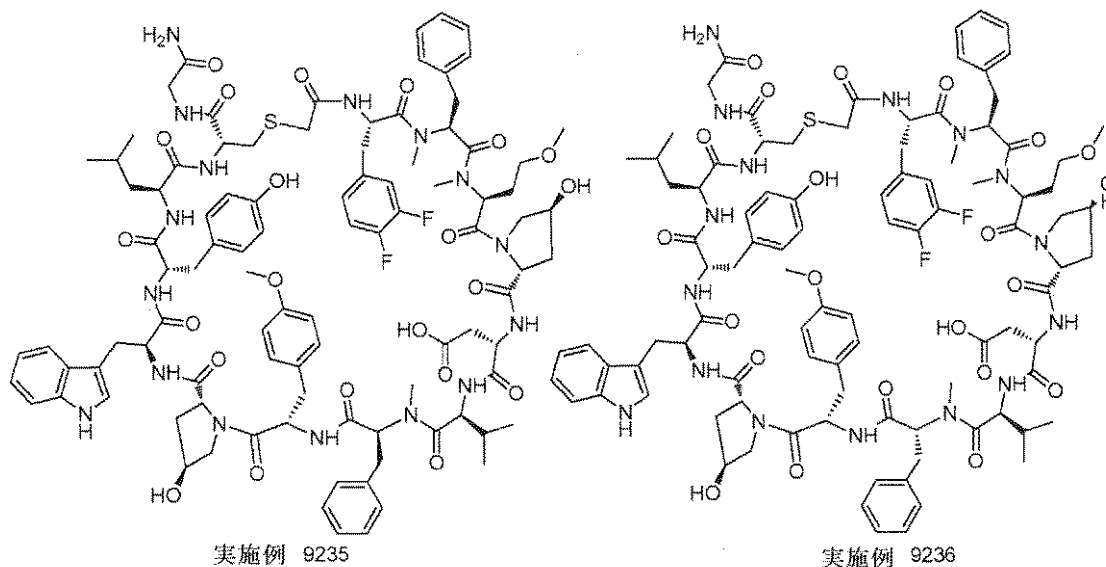
分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 960.4 ($M+2H$)。

【0914】

実施例 9235 および 9236 の製造

【化 5 5 4】

実施例 9235 および 9236 の製造



10

実施例 9235 および 9236 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する分画を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9235 の収量は 13.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、90% であった。実施例 9236 の収量は 10.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、92% であった。

20

実施例 9235

分析条件 A：保持時間 = 1.62 分；ESI-MS(+) m/z 966.95 ($M+2H$)。 30

分析条件 B：保持時間 = 3.16 分；ESI-MS(+) m/z 966.90 ($M+2H$)。

実施例 9236

分析条件 A：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 966.75 ($M+2H$)。

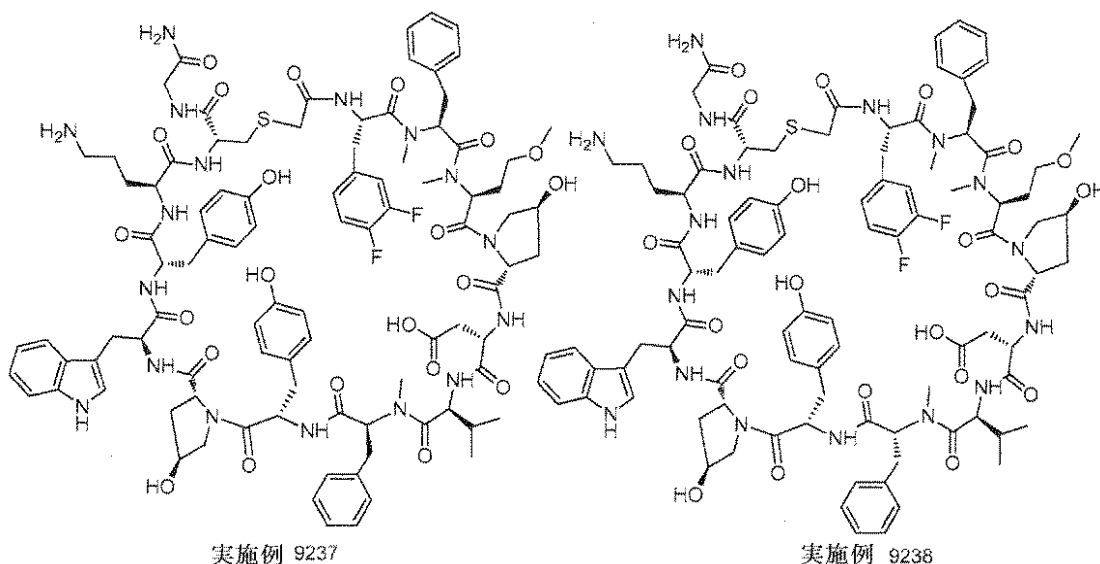
分析条件 B：保持時間 = 3.37 分；ESI-MS(+) m/z 966.95 ($M+2H$)。

【0915】

実施例 9237 および 9238 の製造

【化 5 5 5】

実施例 9237および9238の製造



10

実施例 9237および9238を、実施例10541に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて15～55% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例9237の収量は20.4 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。実施例9238の収量は20.5 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、97%であった。

20

実施例 9237

分析条件A：保持時間＝1.52分；ESI-MS(+) m/z 960.40 (M+2H).

30

分析条件B：保持時間＝3.05分；ESI-MS(+) m/z 960.40 (M+2H).

実施例 9238

分析条件A：保持時間＝1.62分；ESI-MS(+) m/z 960.40 (M+2H).

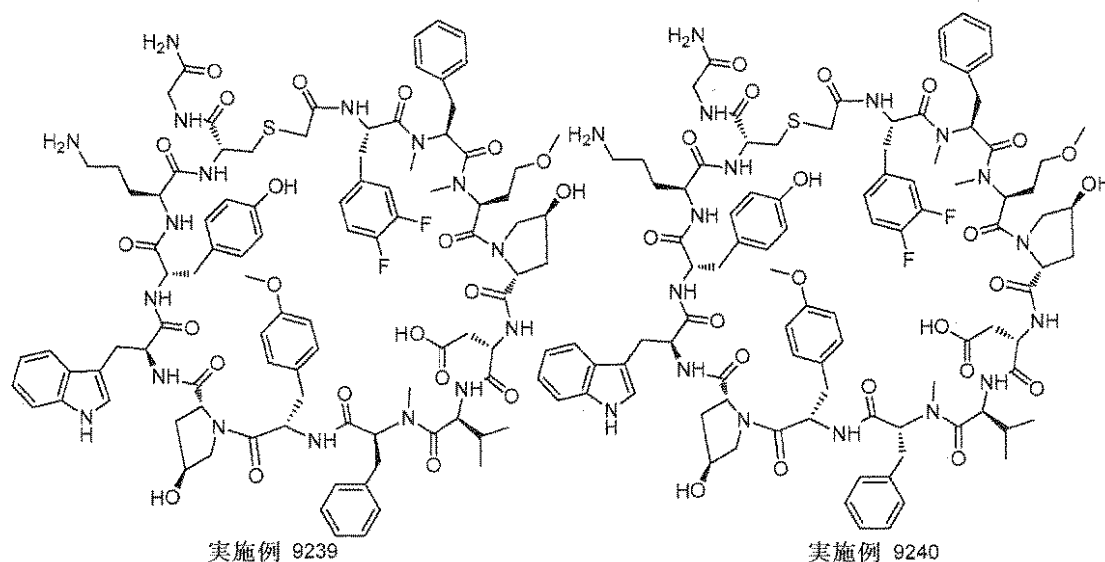
分析条件B：保持時間＝3.13分；ESI-MS(+) m/z 960.40 (M+2H).

【0916】

実施例 9239および9240の製造

【化 5 5 6】

実施例 9239および9240の製造



10

実施例 9239および9240を、実施例 10541に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9239 の収量は 22.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。実施例 9240 の収量は 16.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97 % であった。

20

実施例 9239

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z 967.45 ($M+2H$)。

30

分析条件 B：保持時間 = 3.13 分；ESI-MS(+) m/z 967.45 ($M+2H$)。

実施例 9240

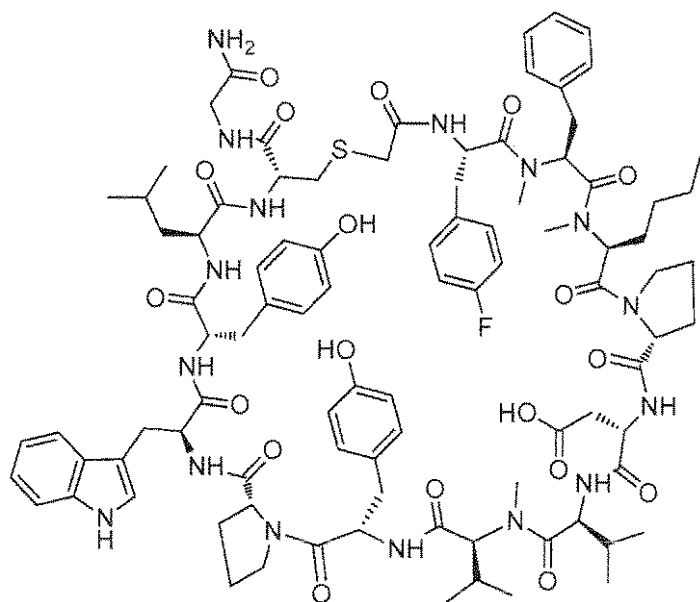
分析条件 A：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS(+) m/z 967.40 ($M+2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 3.29 分；ESI-MS(+) m/z 967.40 ($M+2H$)。

【0917】

実施例 9241 の製造

実施例 924I の製造



实施例 9241

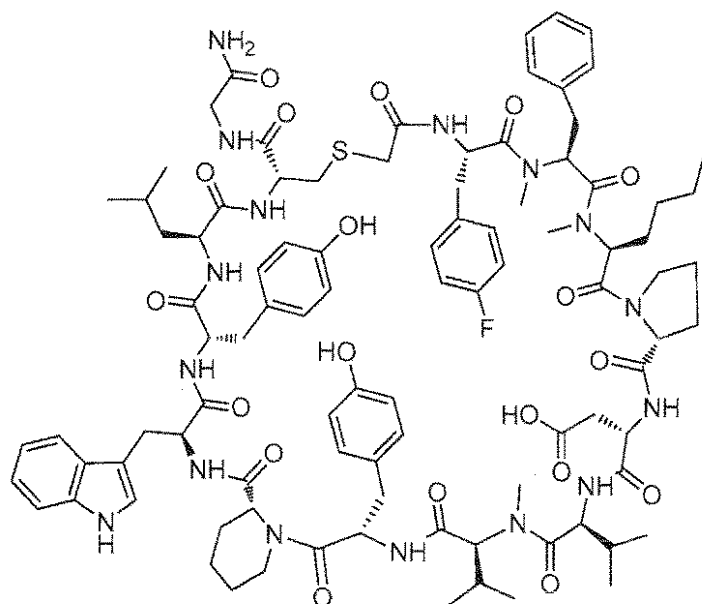
20

30

【 0 9 1 8 】

実施例 9 2 4 2 の製造

実施例 9242 の製造



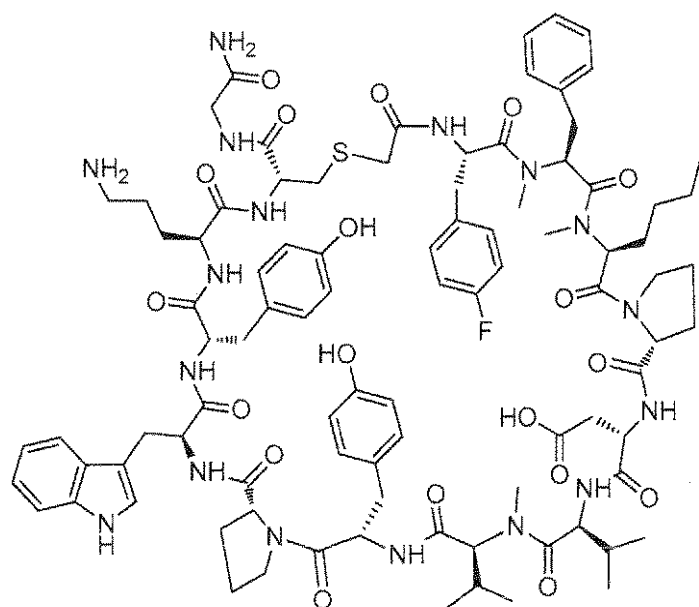
实施例 9242

20

30

実施例 9 2 4 3 の製造

実施例 9243 の製造



实施例 9243

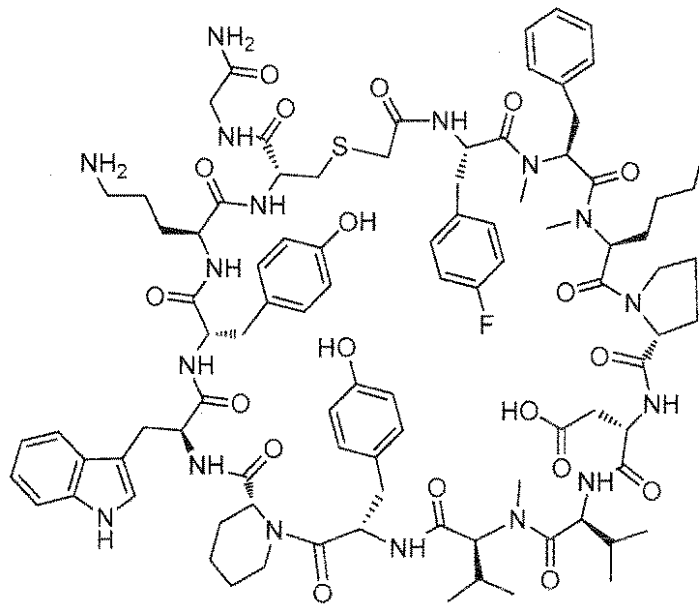
分析条件 B : 保持時間 = 3.30 分 ; ESI-MS (+) m/z 910.10 (M+2H).

【 0 9 2 0 】

実施例 9 2 4 4 の製造

【化 5 6 0】

実施例 9244 の製造



実施例 9244

実施例 9244 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

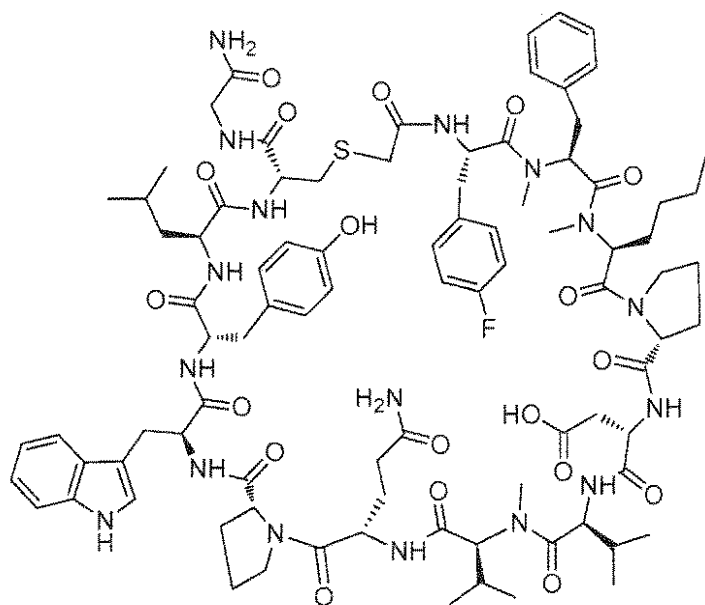
分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(-) m/z 916.0 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.43 分；ESI-MS(+) m/z 917.05 (M+2H).

【0921】

実施例 9245 の製造

実施例 9245 の製造



实施例 9245

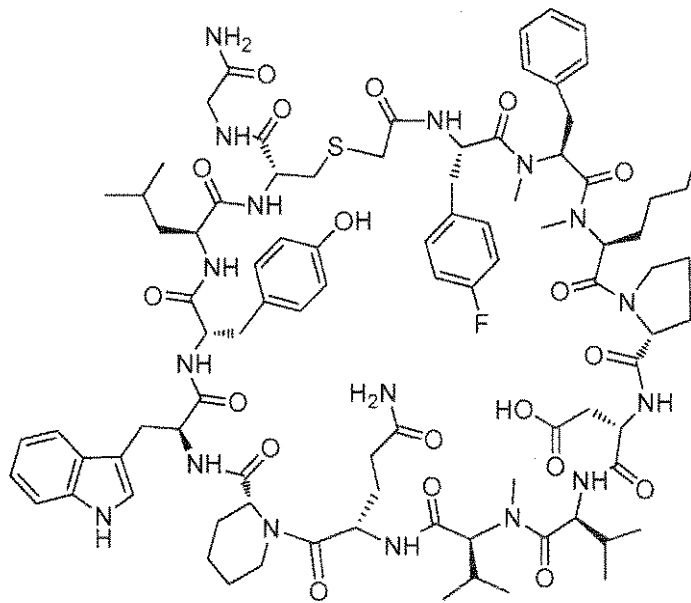
分析条件 B : 保持時間 = 3.04 分 ; ESI-MS (+) m/z 892.55 (M+2H).

【 0 9 2 2 】

実施例 9 2 4 6 の製造

【化 5 6 2】

実施例 9246 の製造



実施例 9246

実施例 9246 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 B：保持時間 = 3.14 分；ESI-MS(+) m/z 899.55 ($M+2H$) .

【0923】

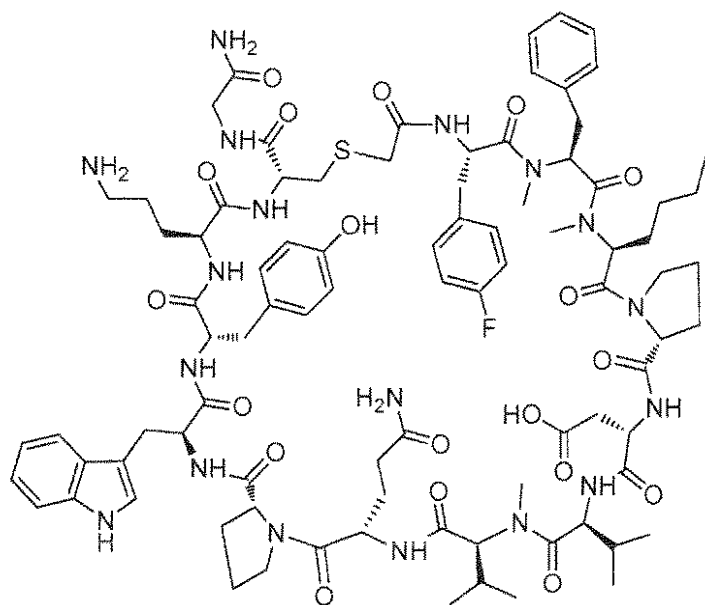
実施例 9247 の製造

10

20

30

実施例 9247 の製造



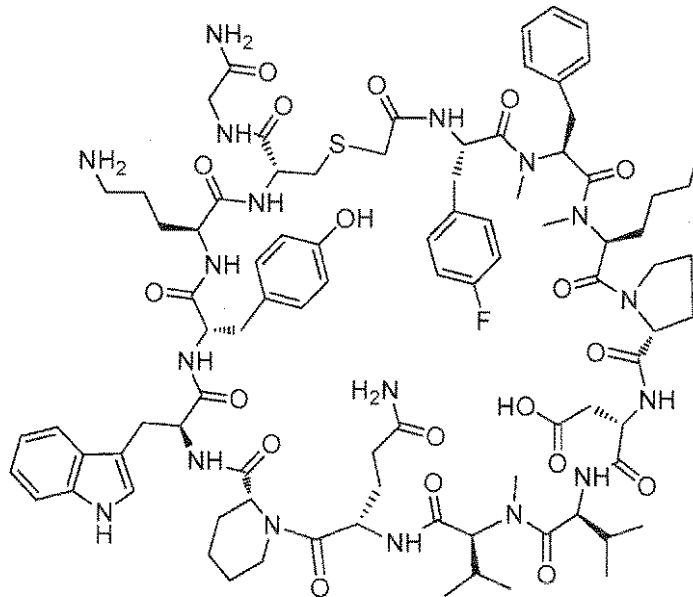
实施例 9247

【 0 9 2 4 】

実施例 9 2 4 8 の製造

【化 5 6 4】

実施例 9248 の製造



実施例 9248

実施例 9248 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

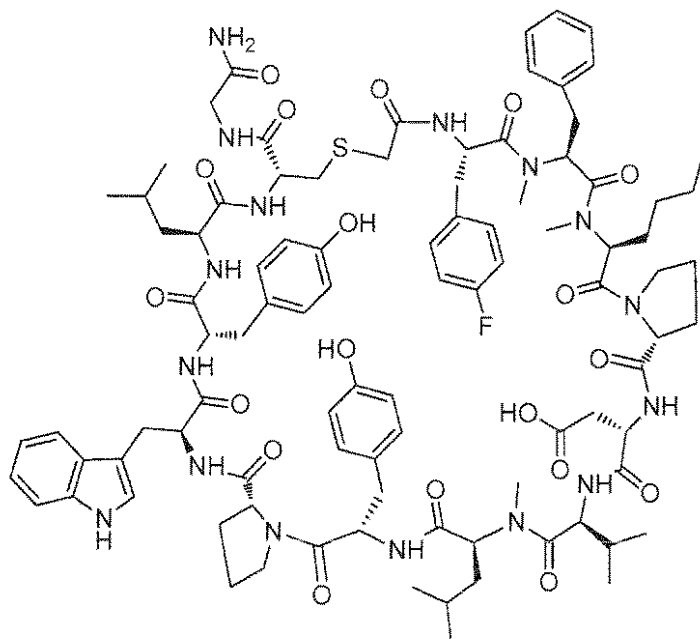
分析条件 B：保持時間 = 3.26 分；ESI-MS(+) m/z 900.0 ($M+2H$)。

【0925】

実施例 9249 の製造

【化 5 6 5】

実施例 9249 の製造



実施例 9249

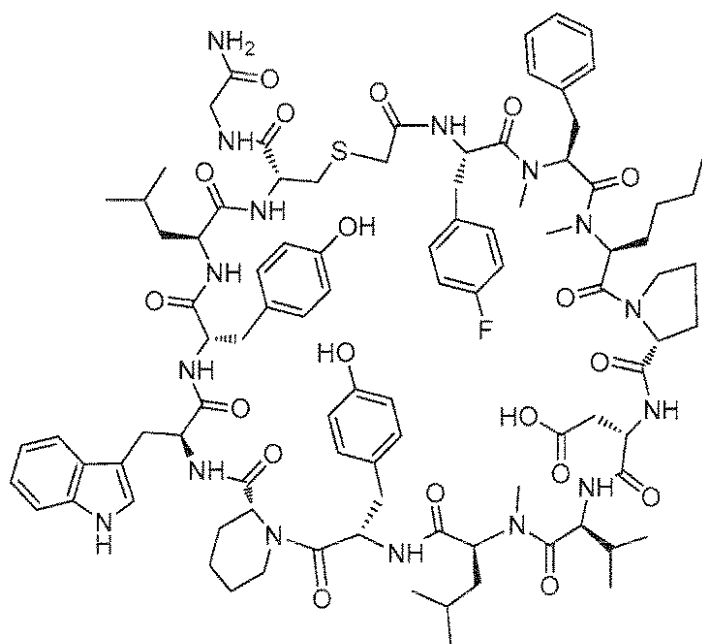
実施例 9249 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 B：保持時間 = 3.38 分；ESI-MS(+) m/z 916.55 (M+2H).

【0926】

実施例 9250 の製造

実施例 9250 の製造

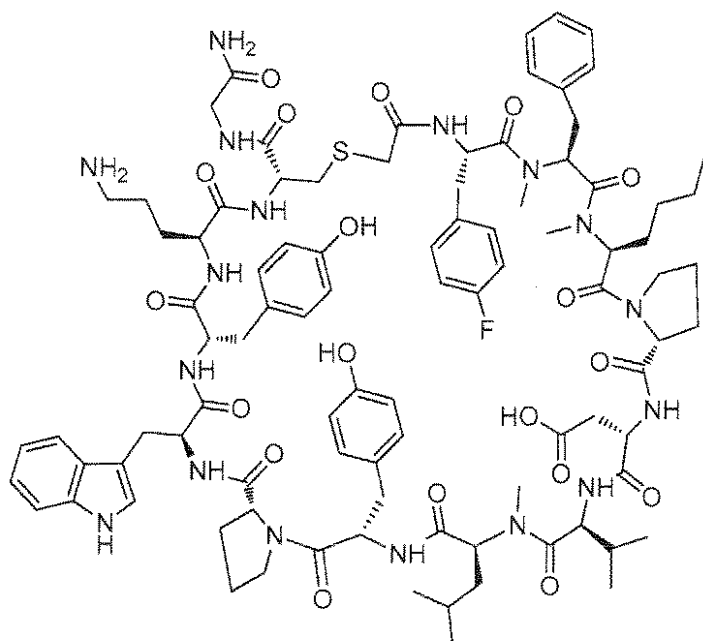


实施例 9250

【 0 9 2 7 】

実施例 9 2 5 1 の製造

実施例 9251 の製造



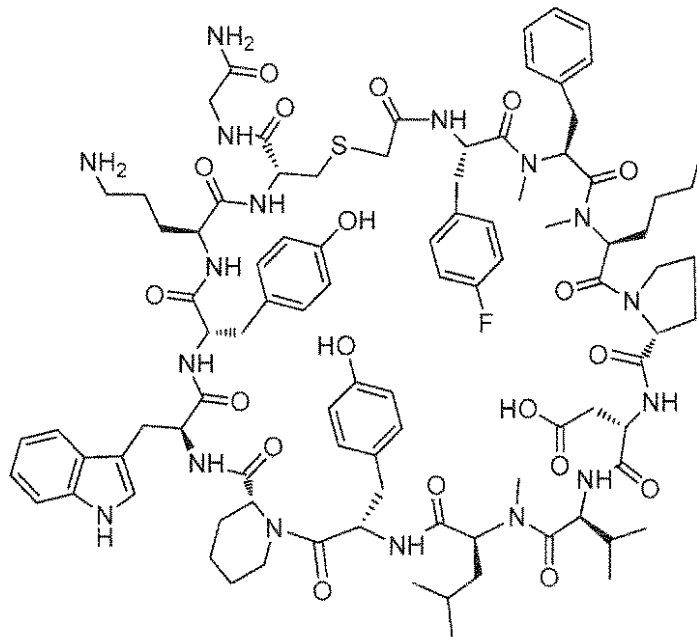
实施例 9251

【 0 9 2 8 】

実施例 9 2 5 2 の製造

【化 5 6 8】

実施例 9252 の製造



実施例 9252

実施例 9252 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、33.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(-) m/z 923.0 (M-2H).

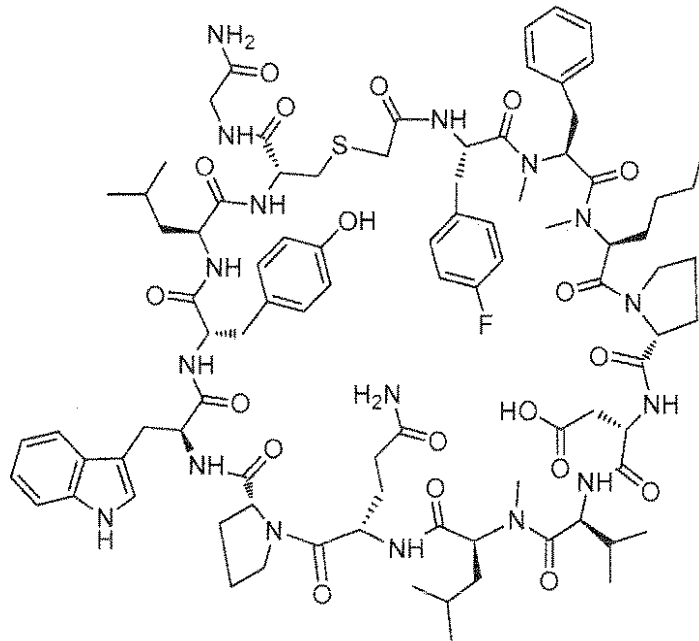
分析条件 B：保持時間 = 3.06 分；ESI-MS(+) m/z 925.7 (M+2H).

【0929】

実施例 9253 の製造

【化 5 6 9】

実施例 9253 の製造



実施例 9253

実施例 9253 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、47.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(-) m/z 898.6 (M-2H).

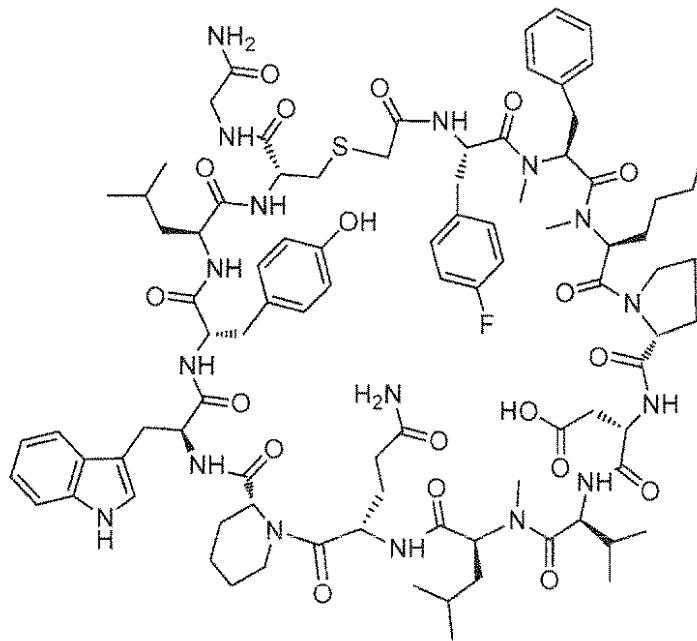
分析条件 B：保持時間 = 3.19 分；ESI-MS(+) m/z 899.50 (M+2H).

【0930】

実施例 9254 の製造

【化 5 7 0】

実施例 9254 の製造



実施例 9254

実施例 9254 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、48.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

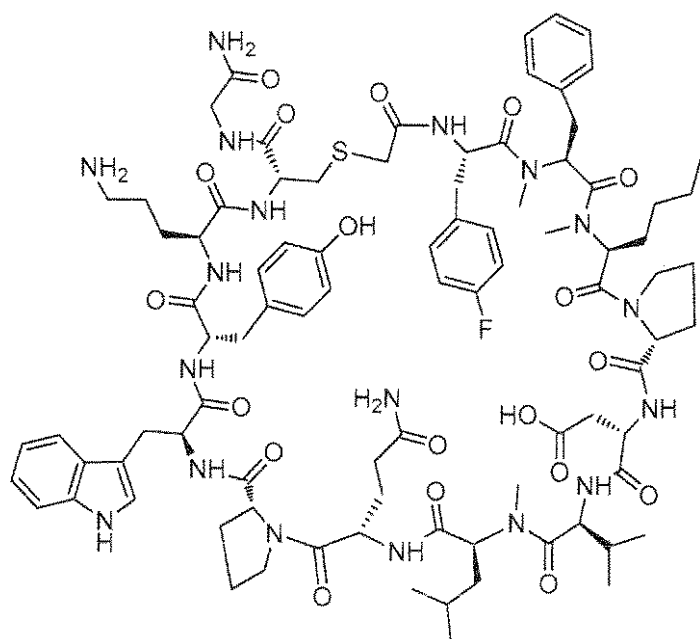
分析条件 A：保持時間 = 1.64 分；ESI-MS(-) m/z 905.8 ($M-2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.分；ESI-MS(+) m/z 906.55 ($M+2H$) .

【0931】

実施例 9255 の製造

実施例 9255 の製造



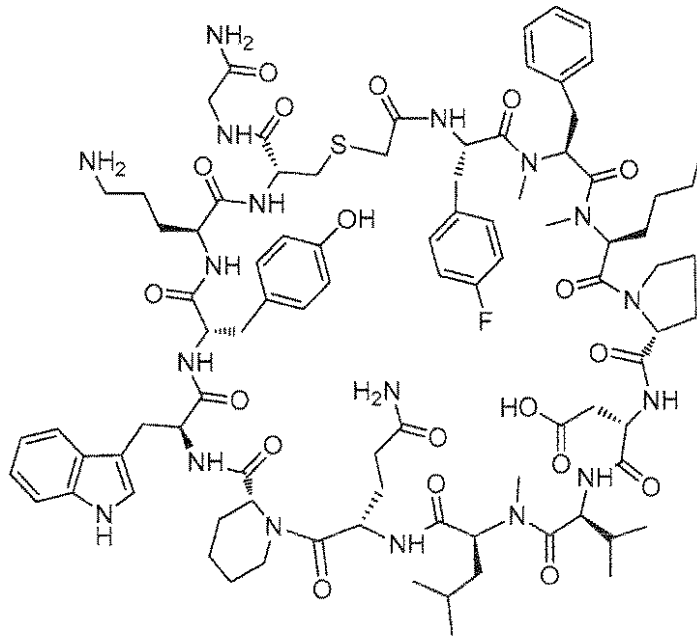
实施例 9255

【 0 9 3 2 】

実施例 9 2 5 6 の製造

【化 5 7 2】

実施例 9256 の製造



実施例 9256

実施例 9256 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、53.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(+) m/z 906.8 (M+2H).

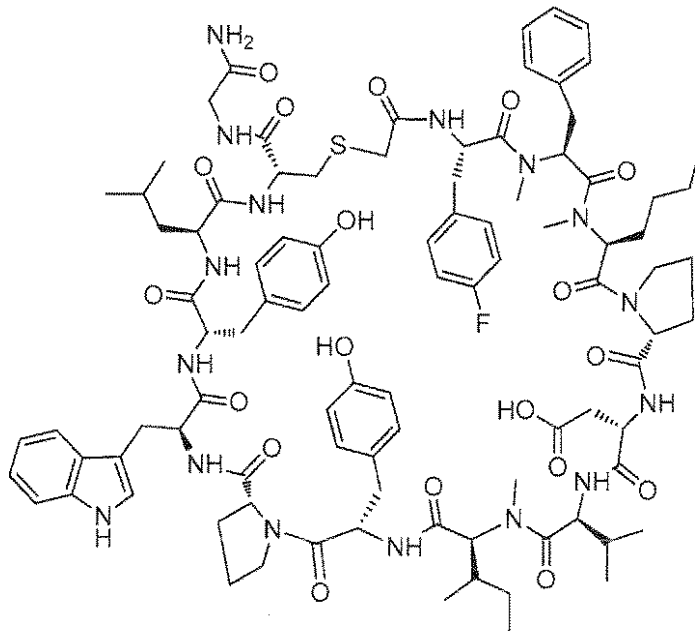
分析条件 B：保持時間 = 3.40 分；ESI-MS(+) m/z 907.00 (M+2H).

【0933】

実施例 9257 の製造

【化 5 7 3】

実施例 9257 の製造



実施例 9257

実施例 9257 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

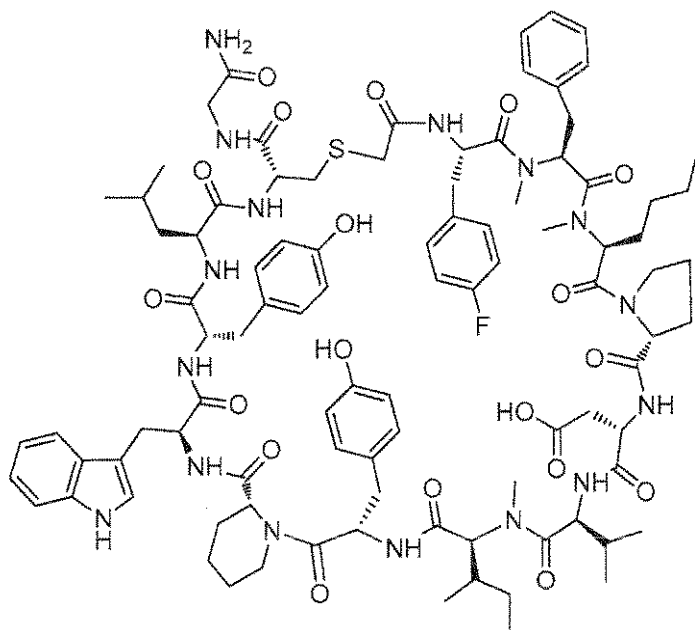
分析条件 A：保持時間 = 2.88 分；ESI-MS(+) m/z 915.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.28 分；ESI-MS(+) m/z 916.55 (M+2H).

【0934】

実施例 9258 の製造

実施例 9258 の製造

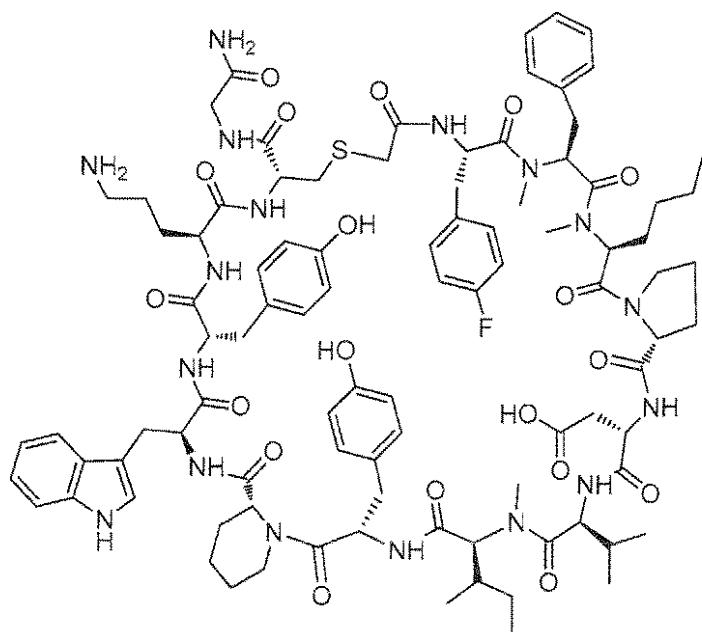


实施例 9258

【 0 9 3 5 】

実施例 9 2 5 9 の製造

実施例 9259 の製造



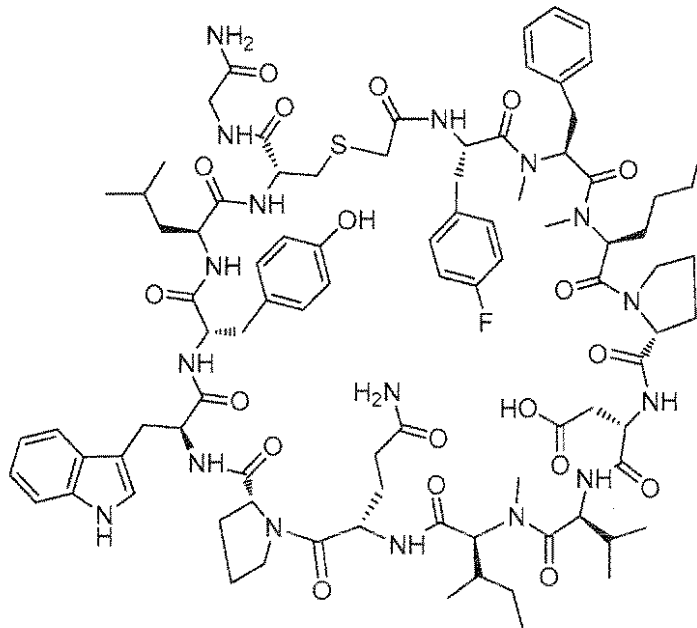
实施例 9259

分析条件 B : 保持時間 = 3.47 分 ; ESI-MS (+) m/z 924.05 (M+2H).

実施例 9260 の製造

【化 5 7 6】

実施例 9260 の製造



実施例 9260

実施例 9260 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

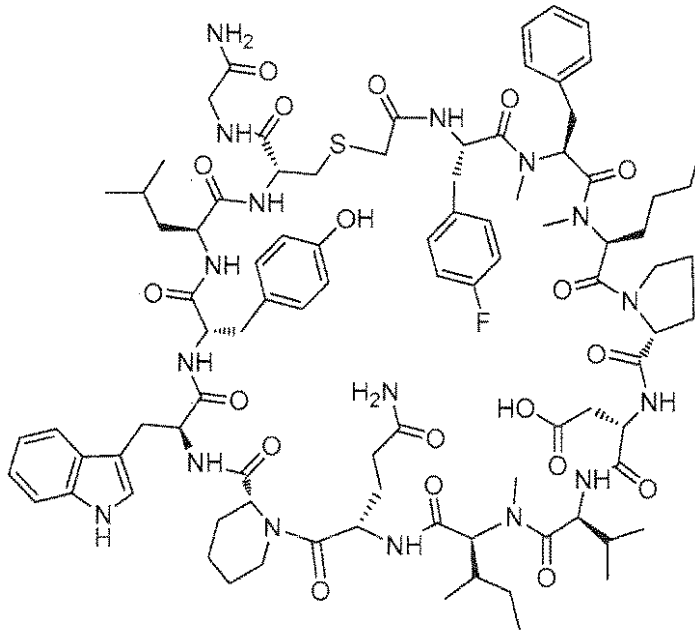
分析条件 B：保持時間 = 3.08 分；ESI-MS(-) m/z 899.55 (M-2H).

【0937】

実施例 9261 の製造

【化 5 7 7】

実施例 9261 の製造



実施例 9261

実施例 9 2 6 1 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

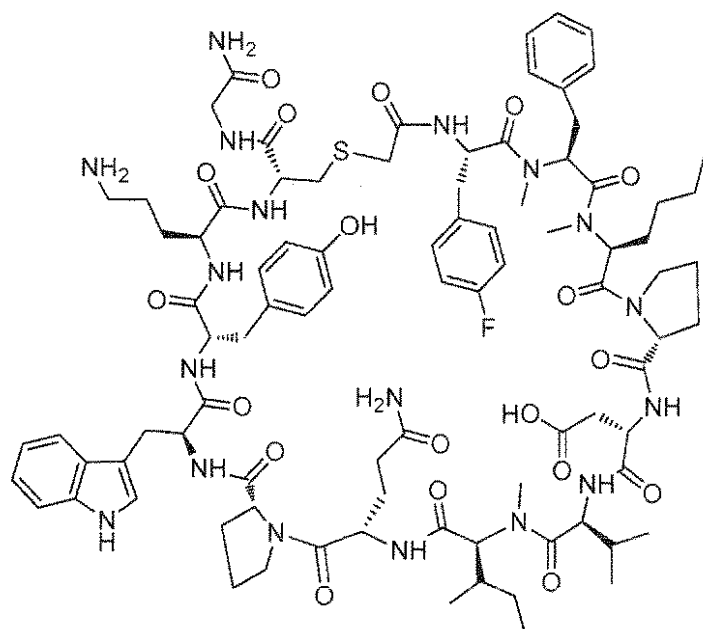
分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 905.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.19 分；ESI-MS(+) m/z 906.55 (M+2H).

【0938】

実施例 9 2 6 2 の製造

実施例 9262 の製造

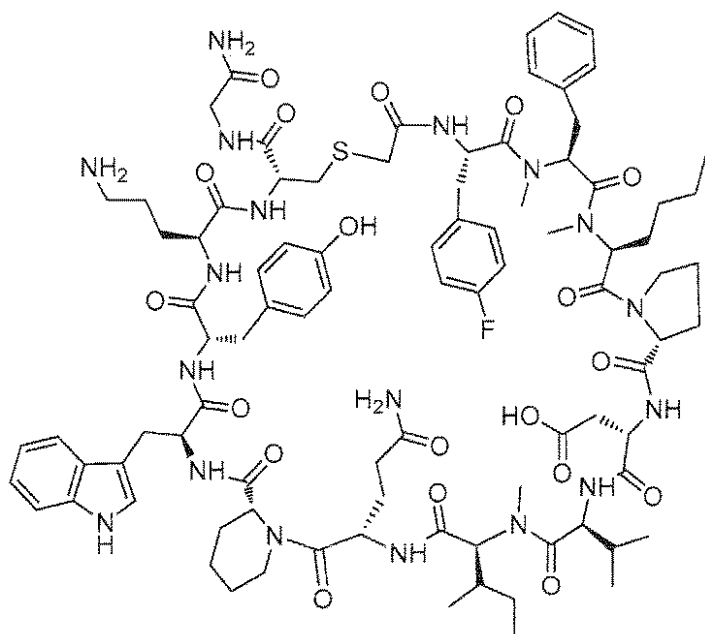


实施例 9262

【 0 9 3 9 】

実施例 9 2 6 3 の製造

実施例 9263 の製造



10

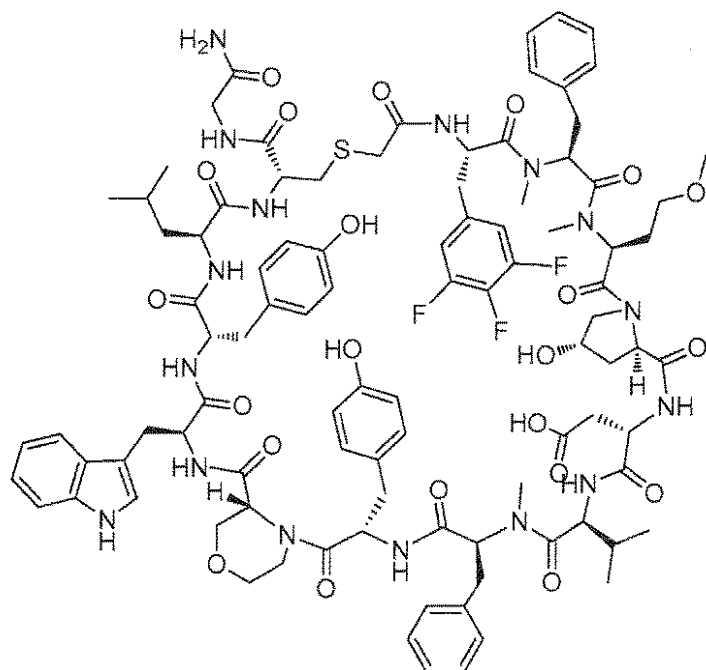
20

分析条件 B : 保持時間 = 3.31 分 ; ESI-MS (+) m/z 907.10 (M+2H).

30

実施例 9 2 6 4 の製造

実施例 9264 の製造



实施例 9264

10

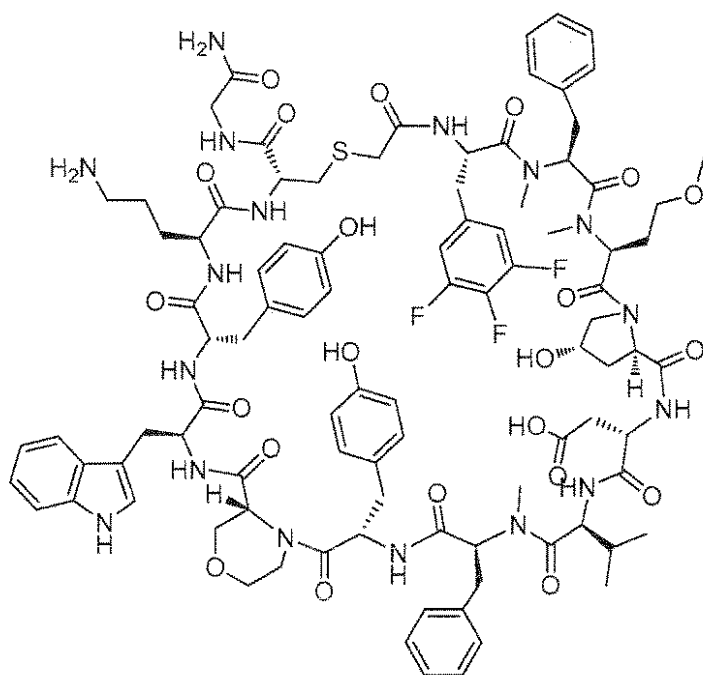
20

30

実施例 9 2 6 5 の製造

【化 5 8 1】

実施例 9265 の製造



実施例 9265

実施例 9 2 6 5 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 60 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 10 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC / MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20 ~ 65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL / 分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS (+) m/z 969.15 (M+2H).

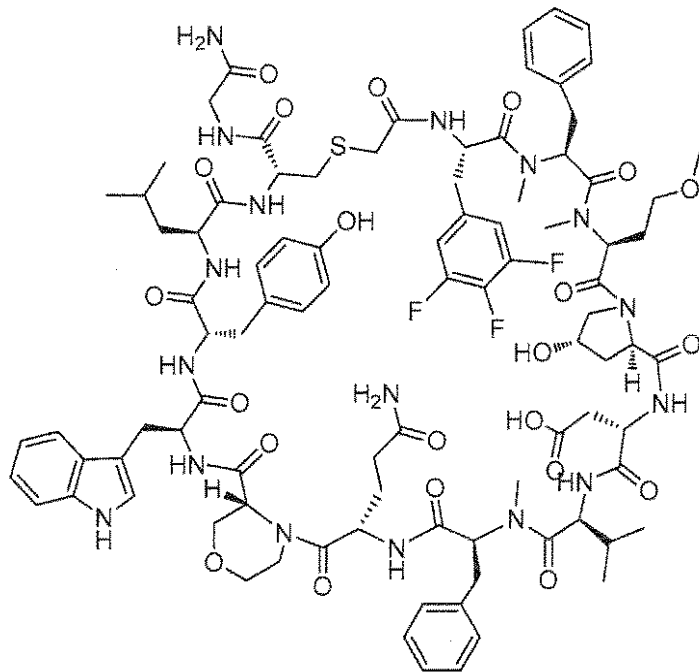
分析条件 B：保持時間 = 3.32 分；ESI-MS (+) m/z 969.05 (M+2H).

【0942】

実施例 9 2 6 6 の製造

【化 5 8 2】

実施例 9266 の製造



実施例 9266

実施例 9266 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 60～100% B、次いで 100% B で 10 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(-) m/z 950.2 (M-2H).

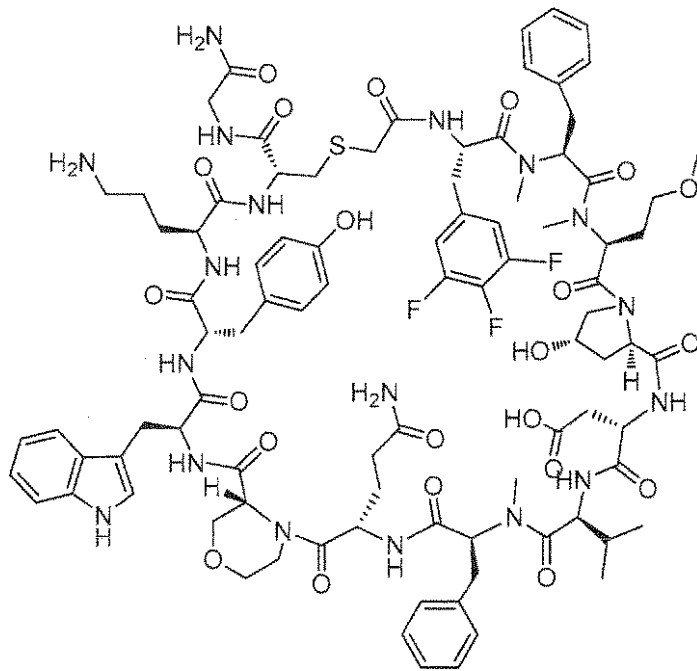
分析条件 B：保持時間 = 2.85 分；ESI-MS(+) m/z 951.8 (M+2H).

【0943】

実施例 9267 の製造

【化 5 8 3】

実施例 9267 の製造



実施例 9267

実施例 9267 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 951.50 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.26 分；ESI-MS(+) m/z 951.55 (M+2H).

【0944】

実施例 9268 の製造

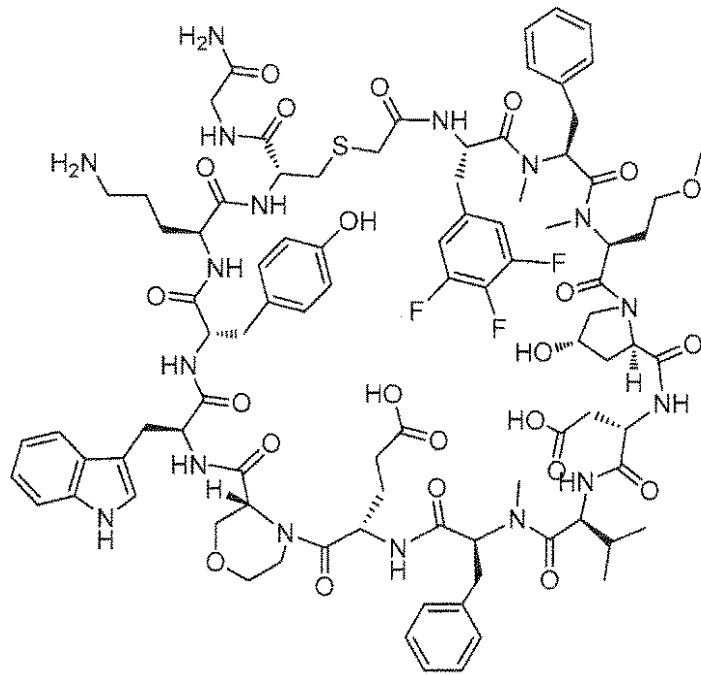
10

20

30

【化 5 8 4】

実施例 9268 の製造



実施例 9268

実施例 9 2 6 8 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 951.85 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.18 分；ESI-MS(+) m/z 951.95 (M+2H).

【0 9 4 5】

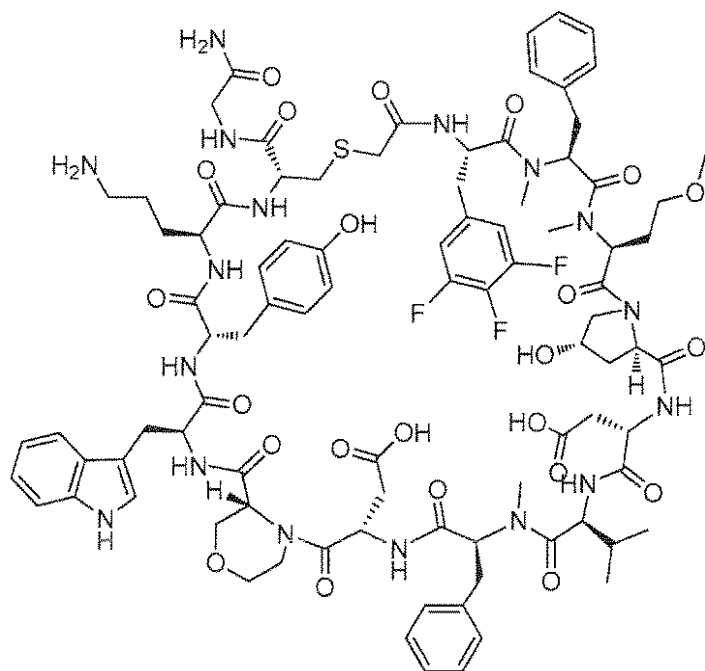
実施例 9 2 6 9 の製造

10

20

30

実施例 9269 の製造



实施例 9269

10

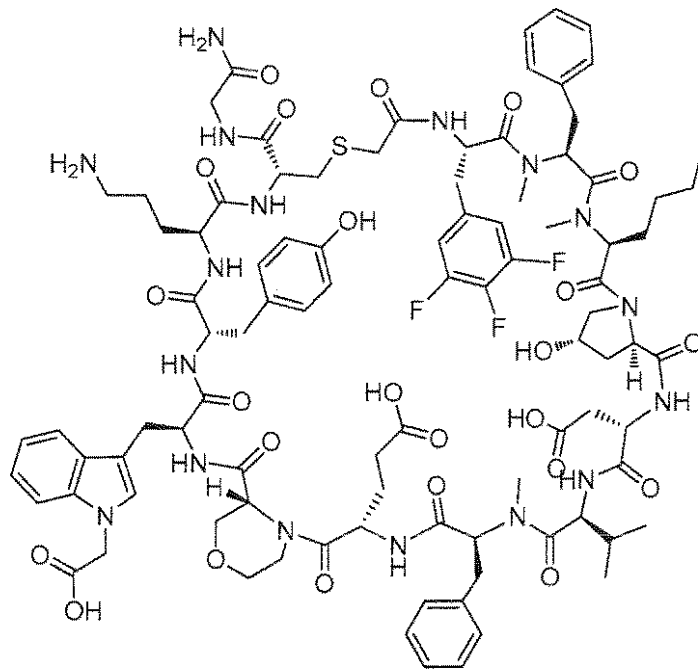
20

30

実施例 9 2 7 0 の製造

【化 5 8 6】

実施例 9270 の製造



実施例 9270

実施例 9270 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

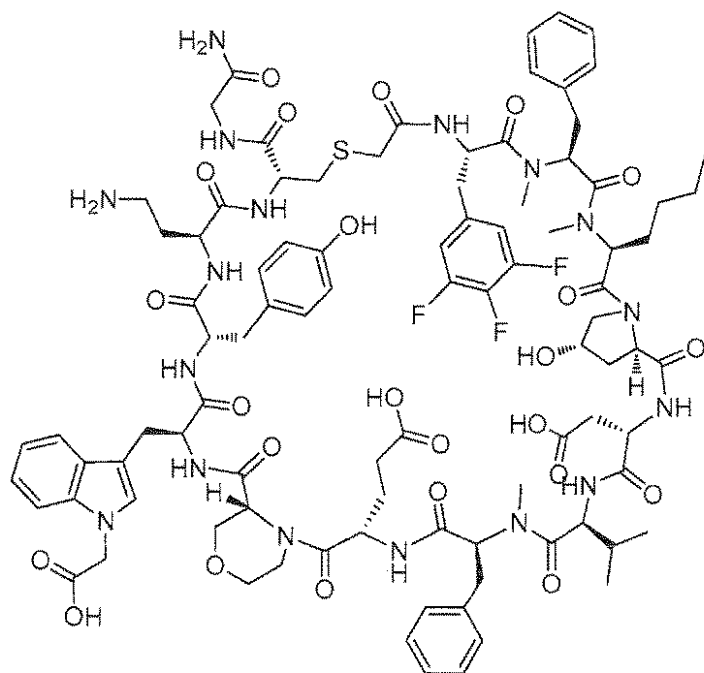
分析条件 A：保持時間 = 1.32 分；ESI-MS (+) m/z 980.35 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS (+) m/z 980.45 (M+2H).

【0947】

実施例 9271 の製造

実施例 9271 の製造



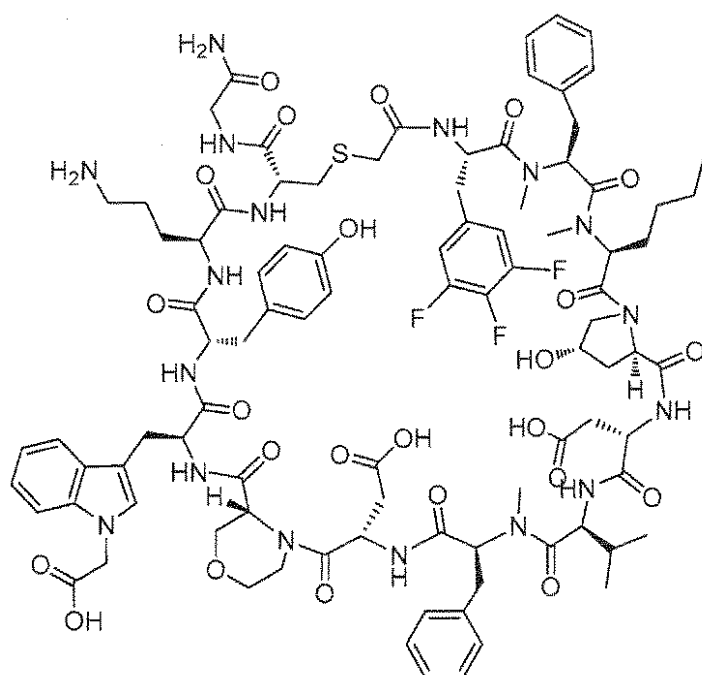
实施例 9271

分析条件A：保持時間 = 1.52分；ESI-MS(+) m/z 973.40 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.12分；ESI-MS(+) m/z 973.35 (M+2H).

実施例 9 2 7 2 の製造

【化 5 8 8】

実施例 9272 の製造



実施例 9272

実施例 9272 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

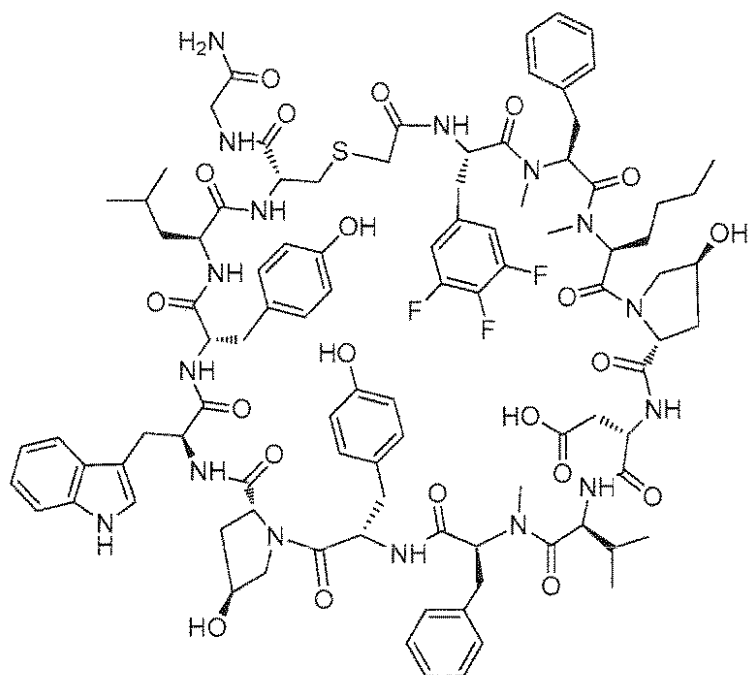
分析条件 A：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(+) m/z 973.50 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.08 分；ESI-MS(+) m/z 973.45 (M+2H).

【0949】

実施例 9273 の製造

実施例 9273 の製造

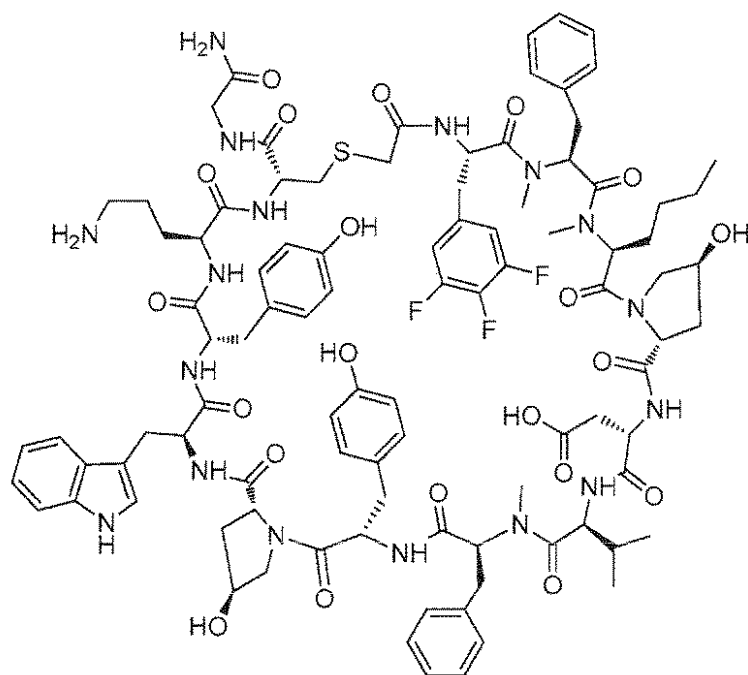


实施例 9273

分析条件A：保持時間 = 1.60分；ESI-MS(+) m/z 967.70 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 2.99分；ESI-MS(+) m/z 967.70 (M+2H).

実施例 9 2 7 4 の製造

実施例 9274 の製造



实施例 9274

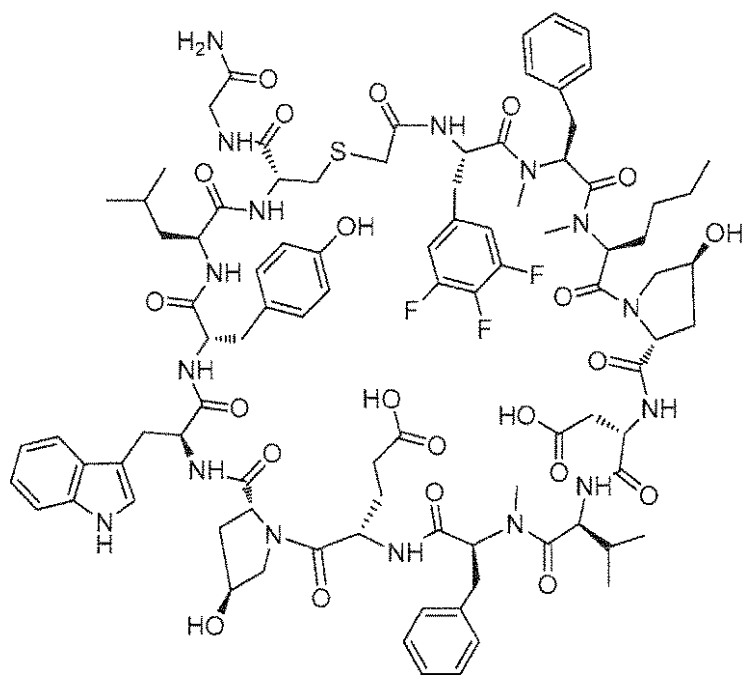
10

20

30

実施例 9 2 7 5 の製造

実施例 9275 の製造



实施例 9275

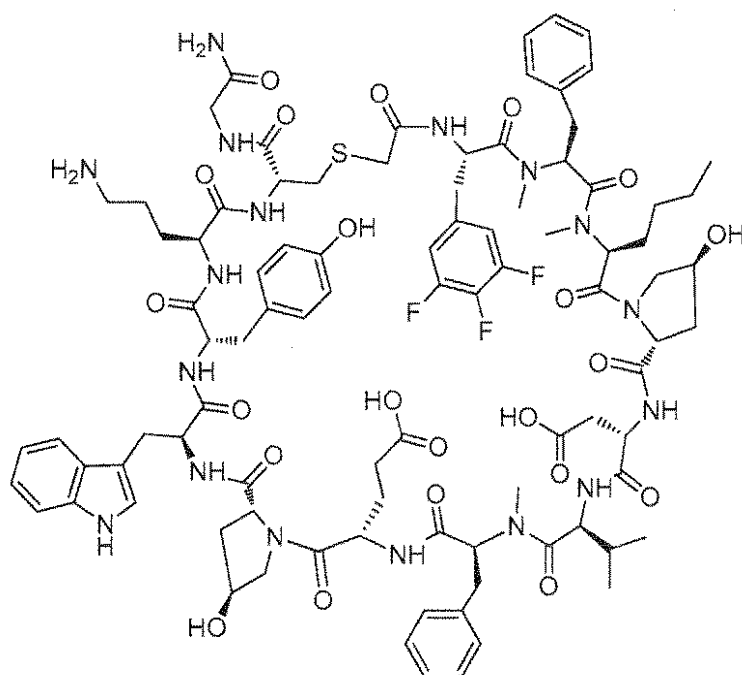
30

分析条件B：保持時間=2.87分；ESI-MS(+) m/z 950.70(M+2H).

【 0 9 5 2 】

実施例 9 2 7 6 の製造

実施例 9276 の製造



实施例 9276

10

20

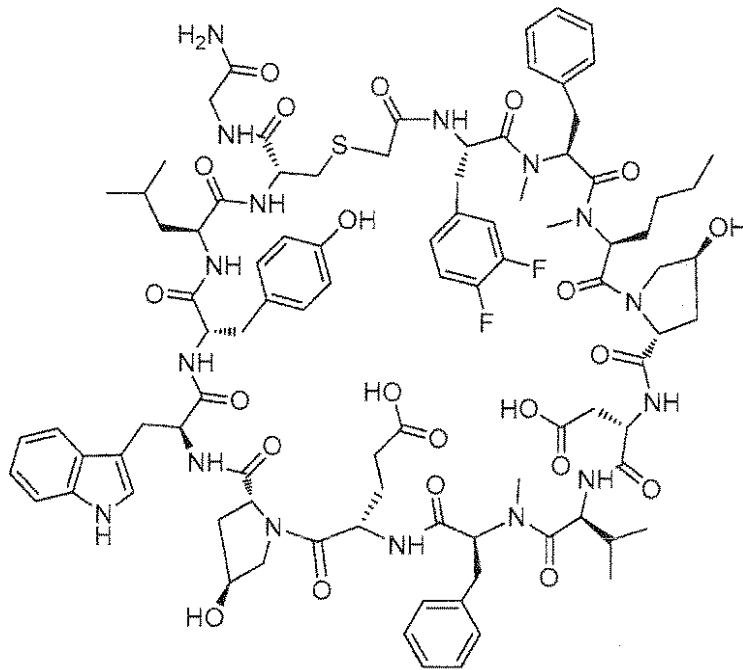
30

【 0 9 5 3 】

実施例 9 2 7 7 の製造

【化 5 9 3】

実施例 9277 の製造



実施例 9277

実施例 9277 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、43.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(+) m/z 941.70 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(+) m/z 941.70 ($M+2H$) .

【0954】

実施例 9278 の製造

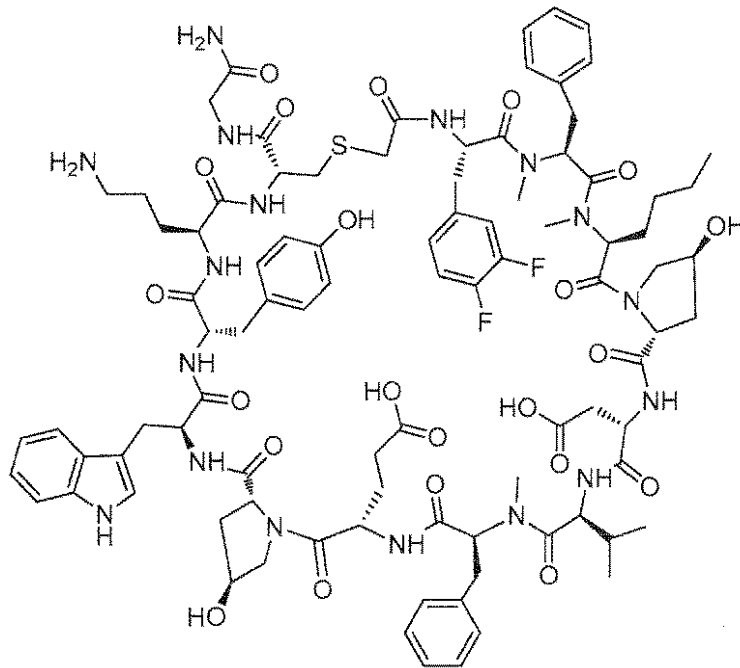
10

20

30

【化 5 9 4】

実施例 9278 の製造



実施例 9278

実施例 9278 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(+) m/z 942.20 (M+2H).

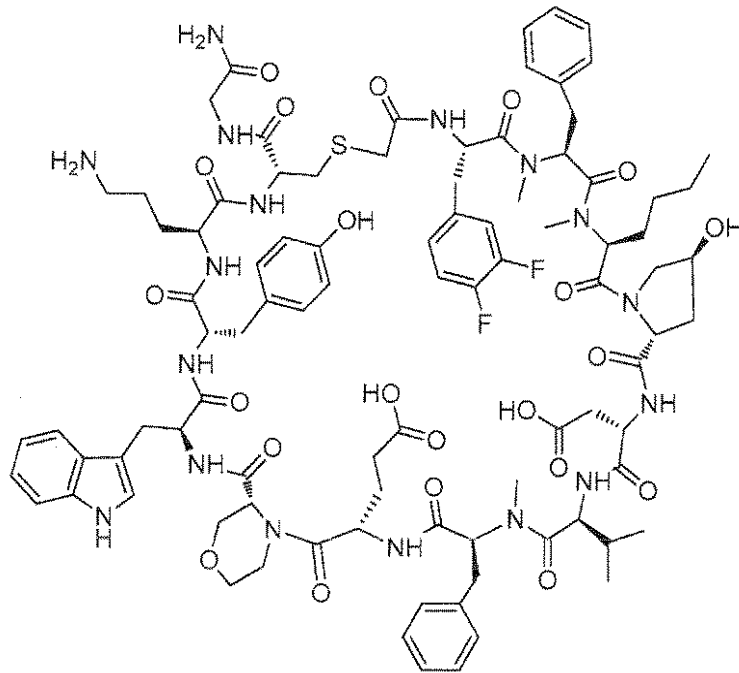
分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z 942.20 (M+2H).

【0955】

実施例 9279 の製造

【化 5 9 5】

実施例 9279 の製造



実施例 9279

実施例 9279 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、52.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 942.3 (M+2H).

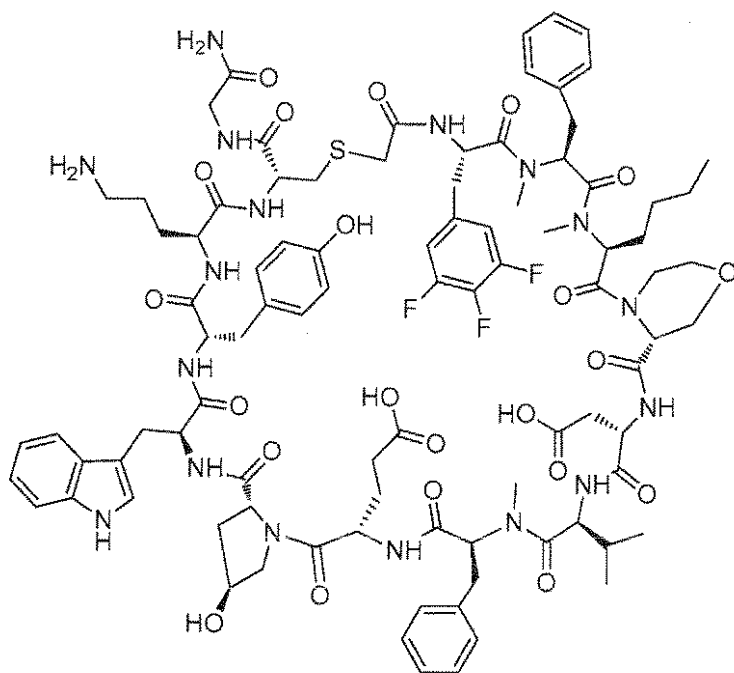
分析条件 B：保持時間 = 2.86 分；ESI-MS(+) m/z 942.8 (M+2H).

【0956】

実施例 9280 の製造

【化 5 9 6】

実施例 9280 の製造



実施例 9280

実施例 9280 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、42.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96 % であった。

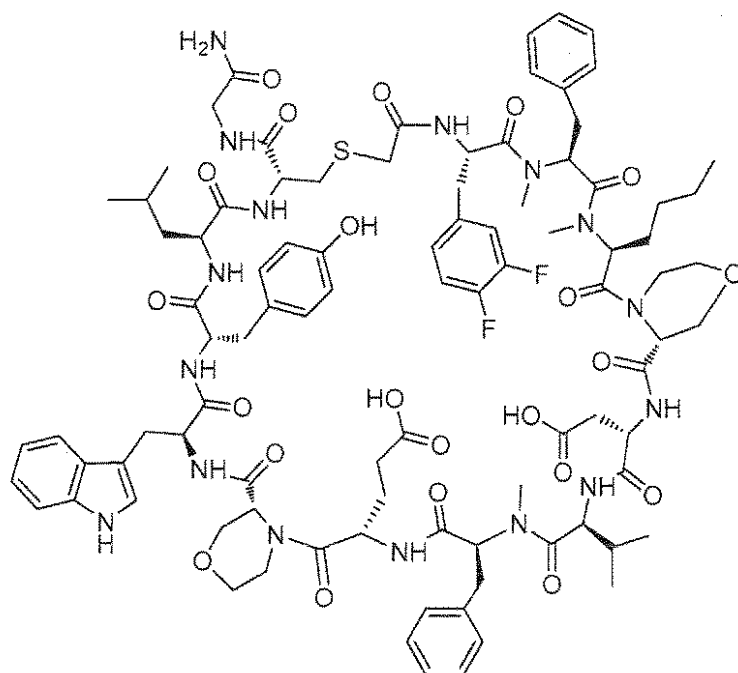
分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 951.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.76 分；ESI-MS(+) m/z 951.6 (M+2H).

【0957】

実施例 9281 の製造

実施例 9281 の製造



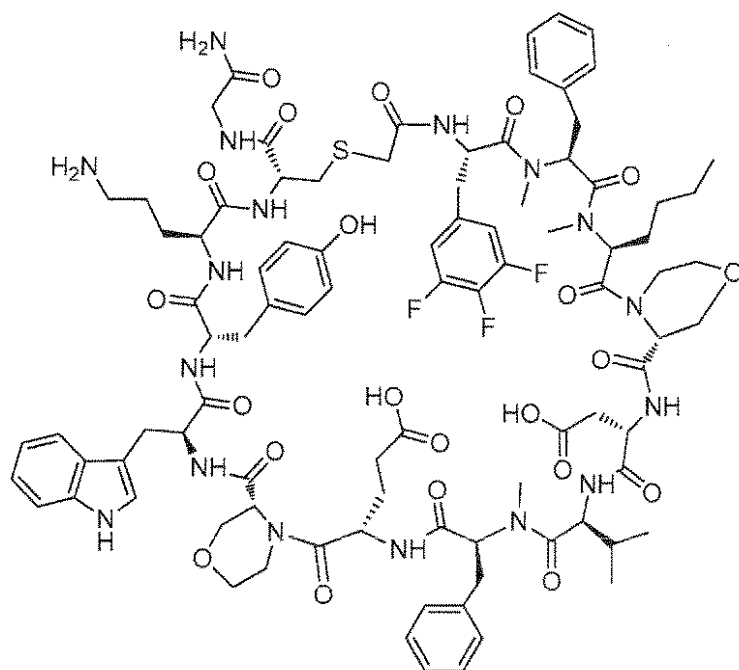
實施例 9281

分析条件A：保持時間 = 1.51分；ESI-MS(+) m/z 942.25 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 2.93分；ESI-MS(+) m/z 942.25 (M+2H).

実施例 9 2 8 2 の製造

【化 5 9 8】

実施例 9282 の製造



実施例 9282

実施例 9282 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

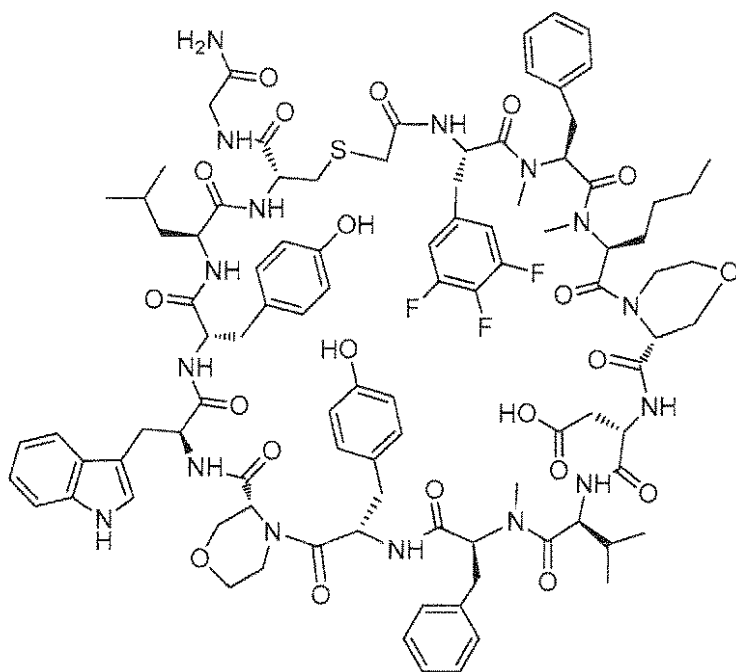
分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 951.4 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 951.4 ($M+2H$) .

【0959】

実施例 9283 の製造

実施例 9283 の製造



实施例 9283

10

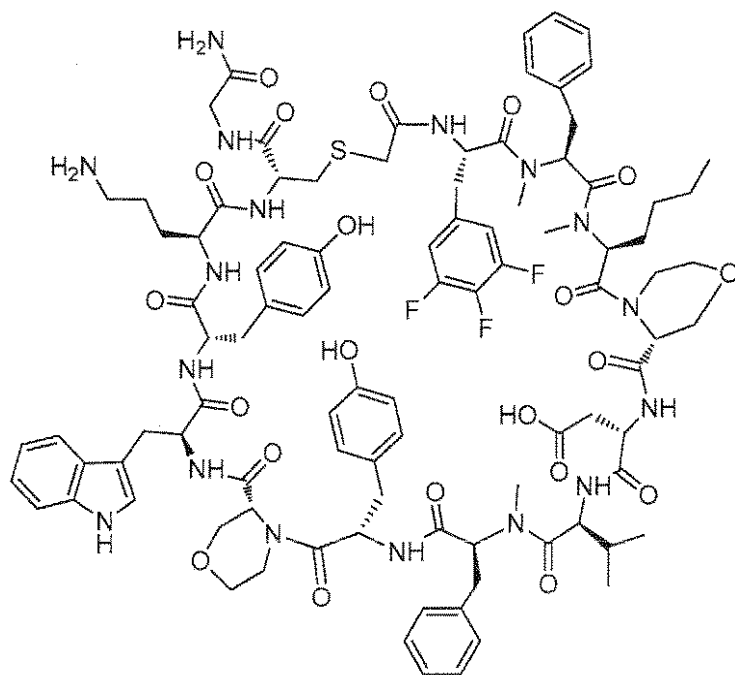
20

30

実施例 9284 の製造

【化 6 0 0】

実施例 9284 の製造



実施例 9284

実施例 9284 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、39.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

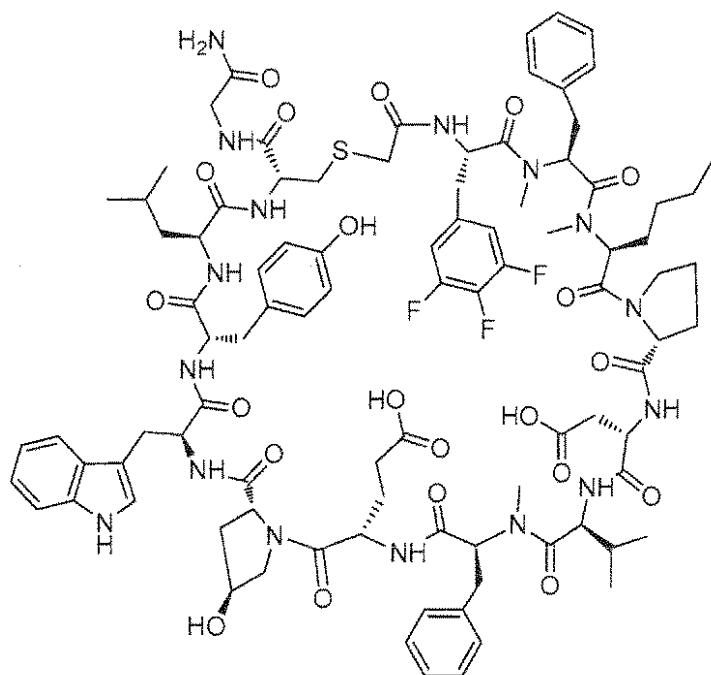
分析条件 A：保持時間 = 1.72 分；ESI-MS(+) m/z 967.90 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.16 分；ESI-MS(+) m/z 968.25 (M+2H).

【0961】

実施例 9285 の製造

実施例 9285 の製造



实施例 9285

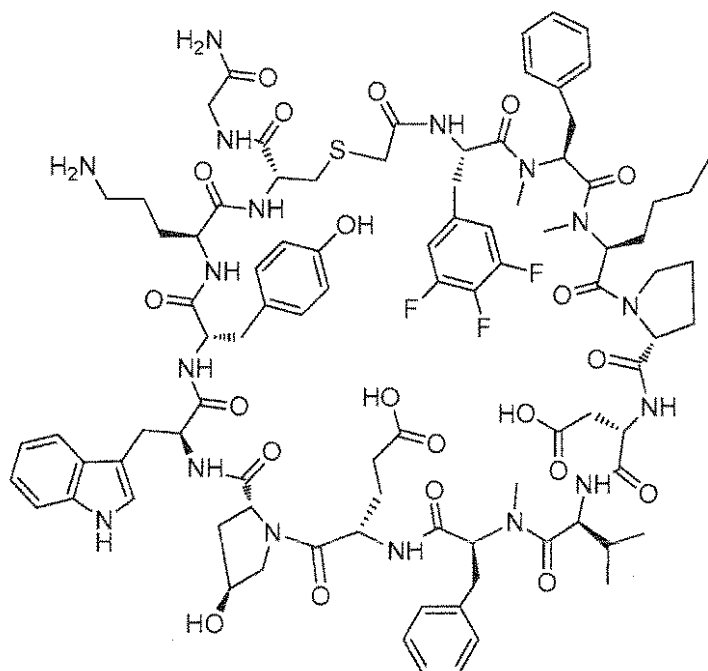
30

分析条件B：保持時間=2.89分；ESI-MS(+) m/z 942.75(M+2H).

【 0 9 6 2 】

実施例 9 2 8 6 の製造

実施例 9286 の製造



实施例 9286

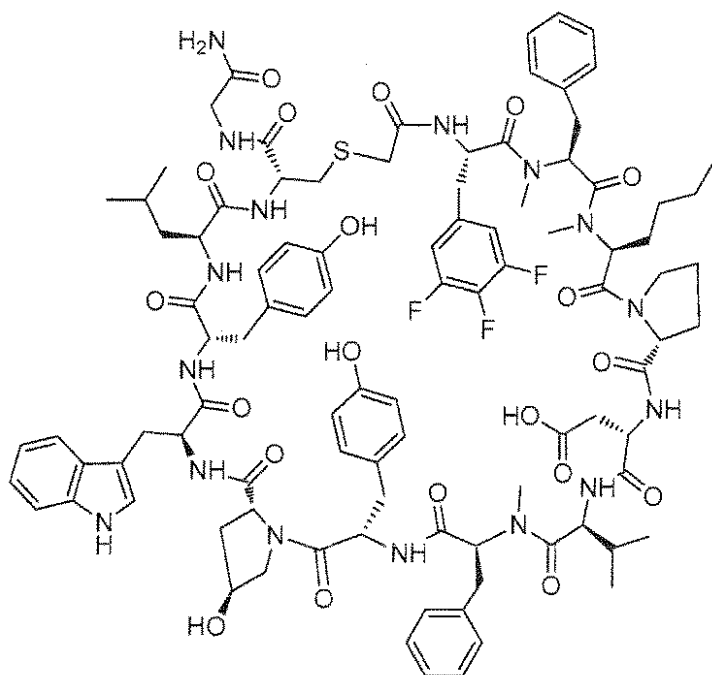
分析条件A：保持時間 = 1.75分；ESI-MS(-) m/z 941.10 (M-2H).
分析条件B：保持時間 = 3.33分；ESI-MS(+) m/z 943.35 (M+2H).

【 0 9 6 3 】

実施例 9287 の製造

【化 6 0 3】

実施例 9287 の製造



実施例 9287

実施例 9287 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、47.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

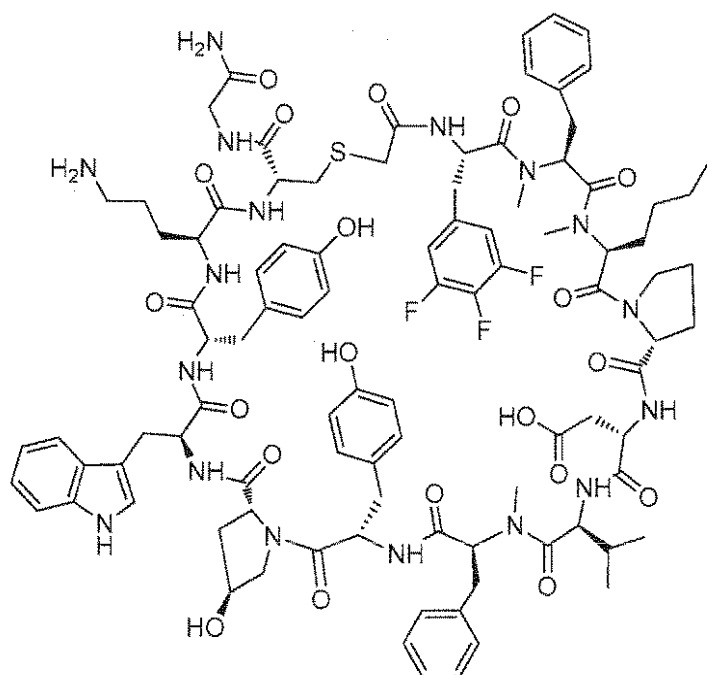
分析条件 A：保持時間 = 1.85 分；ESI-MS(+) m/z 960.40 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.50 分；ESI-MS(+) m/z 959.50 (M+2H).

【0964】

実施例 9288 の製造

実施例 9288 の製造



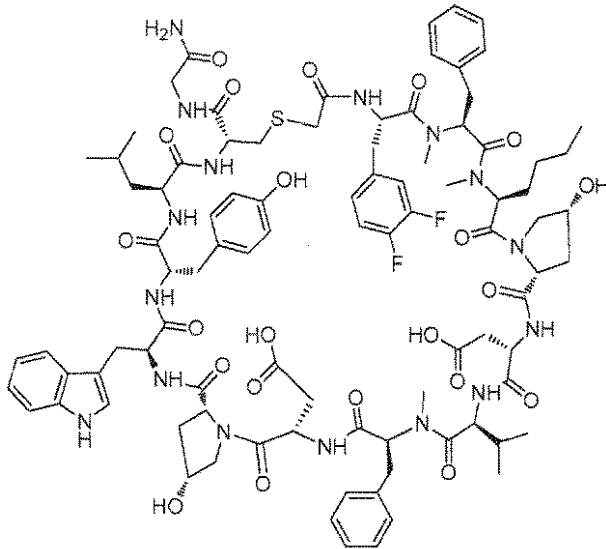
实施例 9288

分析条件A：保持時間 = 1.81分；ESI-MS(-) m/z 958.10 (M-2H).
分析条件B：保持時間 = 3.48分；ESI-MS(+) m/z 960.15 (M+2H).

実施例 9 2 8 9 の製造

【化 6 0 5】

実施例 9289 の製造



実施例 9289

実施例 9289 を、実施例 10541 に概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.72 分；ESI-MS (-) m/z 931.75 (M - 2H)。

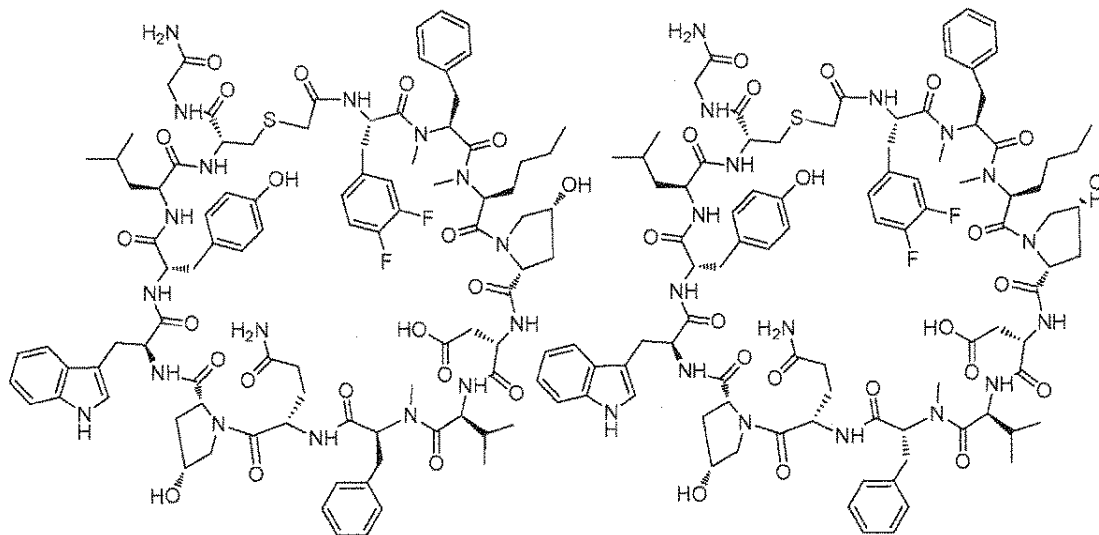
分析条件 B：保持時間 = 2.33 分；ESI-MS (+) m/z 933.60 (M + 2H)。

【0966】

実施例 9290 および 9291 の製造

【化 6 0 6】

実施例 9290 および 9291 の製造



実施例 9290

実施例 9291

10

20

30

40

50

実施例 9290 および 9291 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9290 の収量は 4.8 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。実施例 9291 の収量は 9.3 mg であり LC/MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

実施例 9290 の製造

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(-) m/z 938.90 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.36 分；ESI-MS(+) m/z 941.10 (M+2H).

実施例 9291

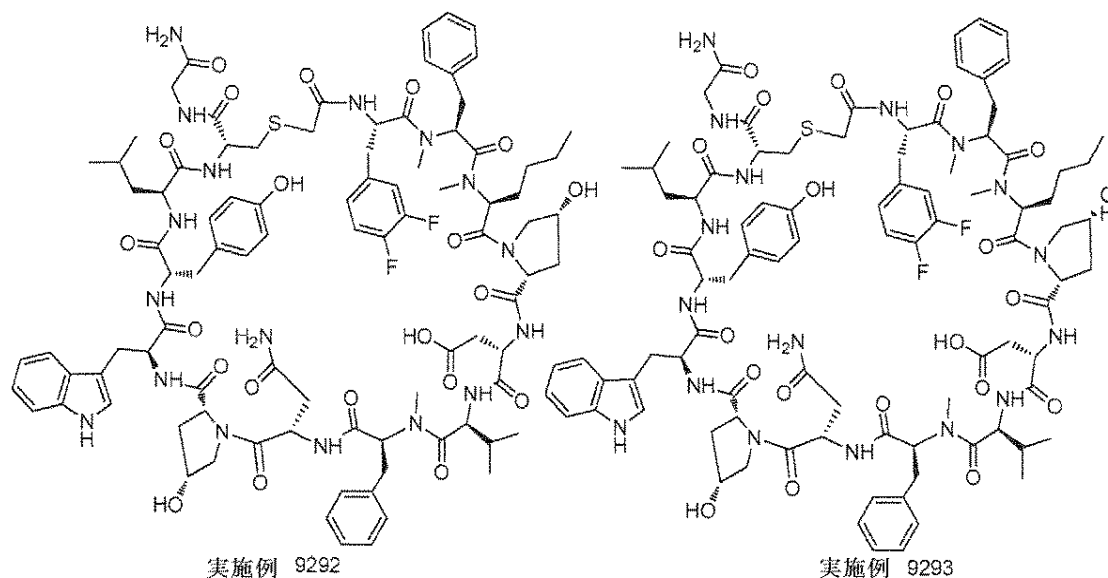
分析条件 A：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 938.10 (M-2H).

【0967】

実施例 9292 および 9293

【化 607】

実施例 9292 および 9293 の製造



実施例 9292 および 9293 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100%

Bで5分間保持；流量：20 mL／分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC／MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて20～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL／分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例9292の収量は3.1 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。実施例9293の収量は2.9 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

10

実施例9292

分析条件B：保持時間＝3.39分；ESI-MS(+) m/z 934.25(M+2H).

実施例9293

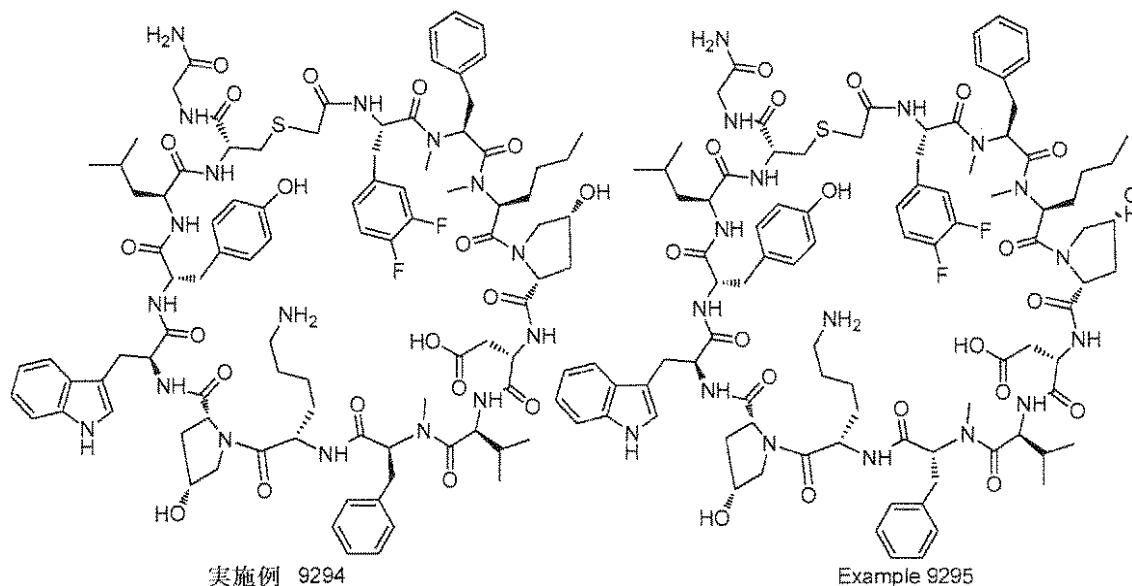
分析条件B：保持時間＝3.39分；ESI-MS(+) m/z 934.15(M+2H).

【0968】

実施例9294および9295の製造

【化608】

実施例 9294 および 9295 の製造



20

30

実施例9294および9295を、実施例10541に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC／MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて20～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL／分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC／MSにより精製した：カラム：Waters xbridge c-18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて20～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL／分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例9294の収量は5.2 mg、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。実施例9295の収量は3.1 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。

40

実施例9294

50

分析条件A：保持時間＝1.82分；ESI-MS(+) m/z 940.95(M+2H).

実施例9295

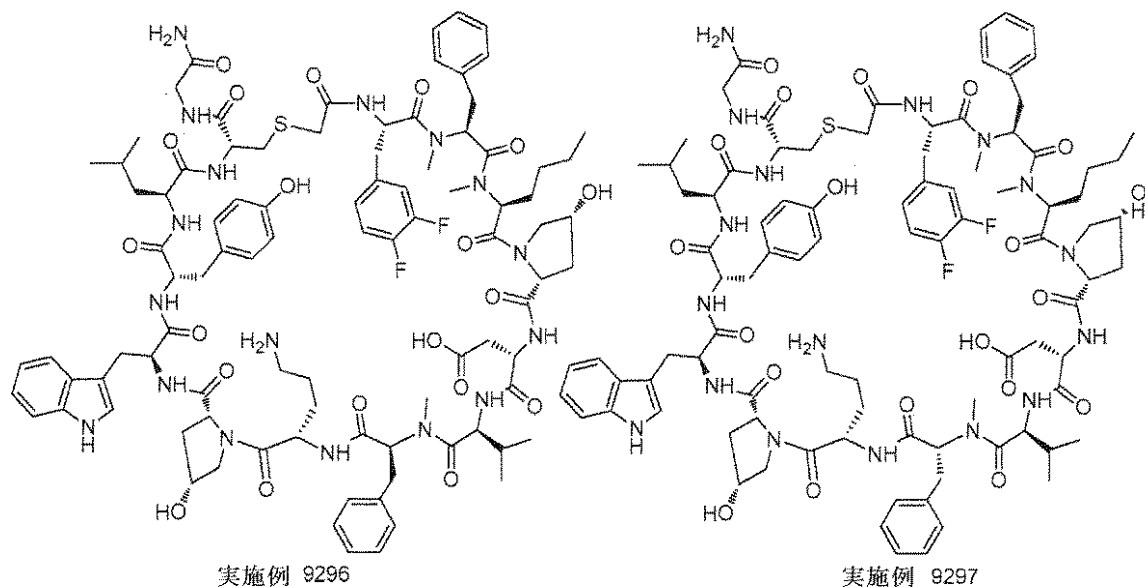
分析条件A：保持時間＝1.89分；ESI-MS(+) m/z 940.90(M+2H).

【0969】

実施例9296および9297の製造

【化609】

実施例 9296 および 9297 の製造



実施例9296および9297を、実施例10541に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて50～100% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて20～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例9296の収量は11.6 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は100%であった。実施例9297の収量は10.1 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、97%であった。

実施例9296

分析条件A：保持時間＝1.89分；ESI-MS(+) m/z 933.25(M+2H).

分析条件B：保持時間＝2.56分；ESI-MS(+) m/z 933.15(M+2H).

実施例9297

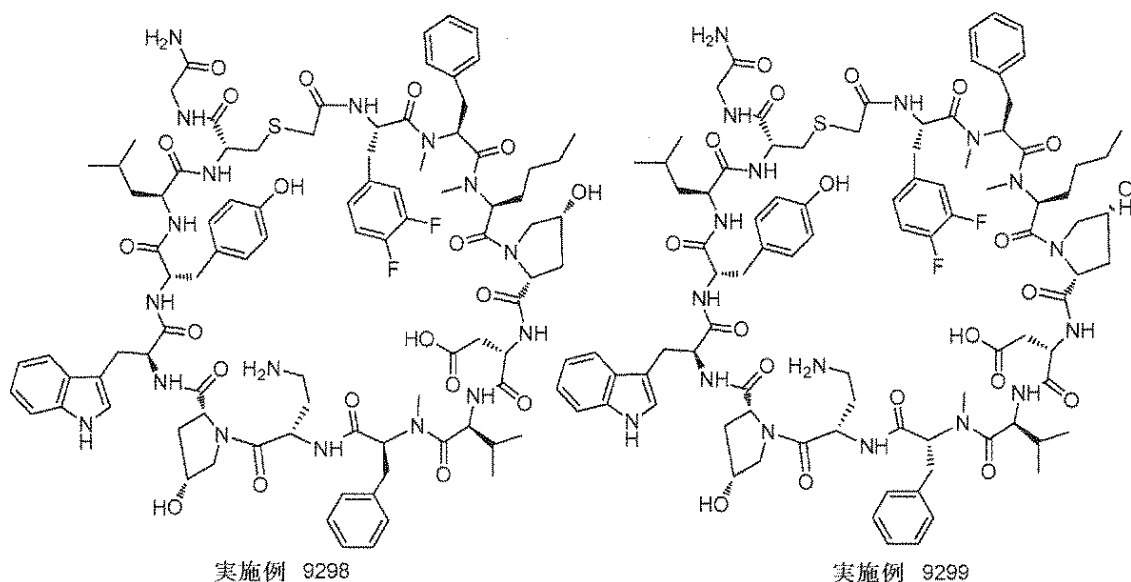
分析条件A：保持時間＝1.93分；ESI-MS(+) m/z 933.05(M+2H).

【0970】

実施例9298および9299の製造

【化 6 1 0】

実施例 9298および9299 の製造



10

実施例 9298および9299を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9298 の収量は 4.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。実施例 9299 の収量は 4.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

20

30

実施例 9298

分析条件 A：保持時間 = 1.81 分；ESI-MS(+) m/z 927.30 (M+2H).

実施例 9299

分析条件 A：保持時間 = 1.83 分；ESI-MS(+) m/z 926.85 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.13 分；ESI-MS(+) m/z 927.7 (M+2H).

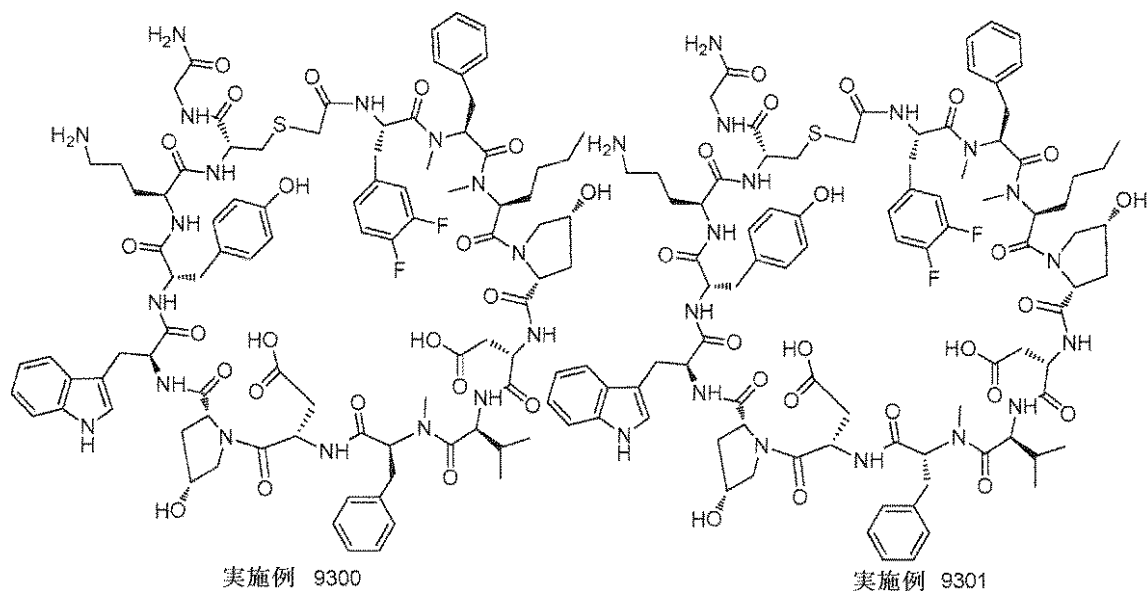
【0971】

実施例 9300 および 9301 の製造

40

【化 6 1 1】

実施例 9300 および 9301 の製造



実施例 9300 および 9301 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9300 の収量は 8.4 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は、93 % であった。実施例 9301 の収量は 2.1 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

実施例 9300

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 935.10 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.24 分；ESI-MS(+) m/z 934.85 (M+2H).

実施例 9301

分析条件 A：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 935.55 (M+2H).

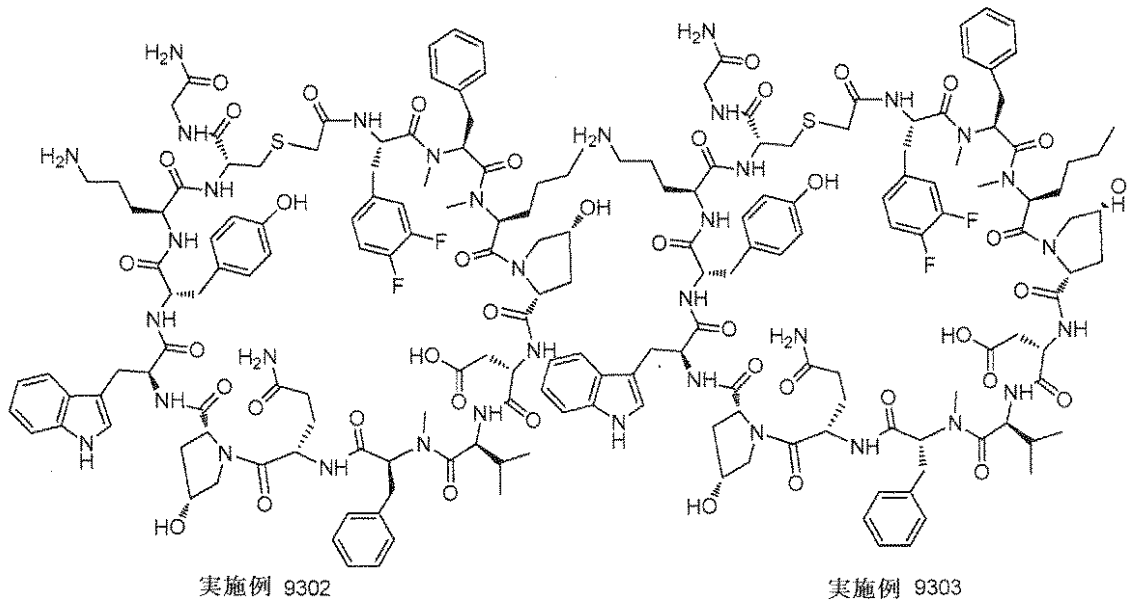
分析条件 B：保持時間 = 3.35 分；ESI-MS(+) m/z 935.05 (M+2H).

【0972】

実施例 9302 および 9303 の製造

【化 6 1 2】

実施例 9302および9303 の製造



10

20

実施例 9302 および 9303 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：2.0 mL/分。目的とする生成の収物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9302 の収量は 14.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。実施例 9303 の収量は 9.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

実施例 9302

30

分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(-) m/z 939.55 (M-2H).

実施例 9303

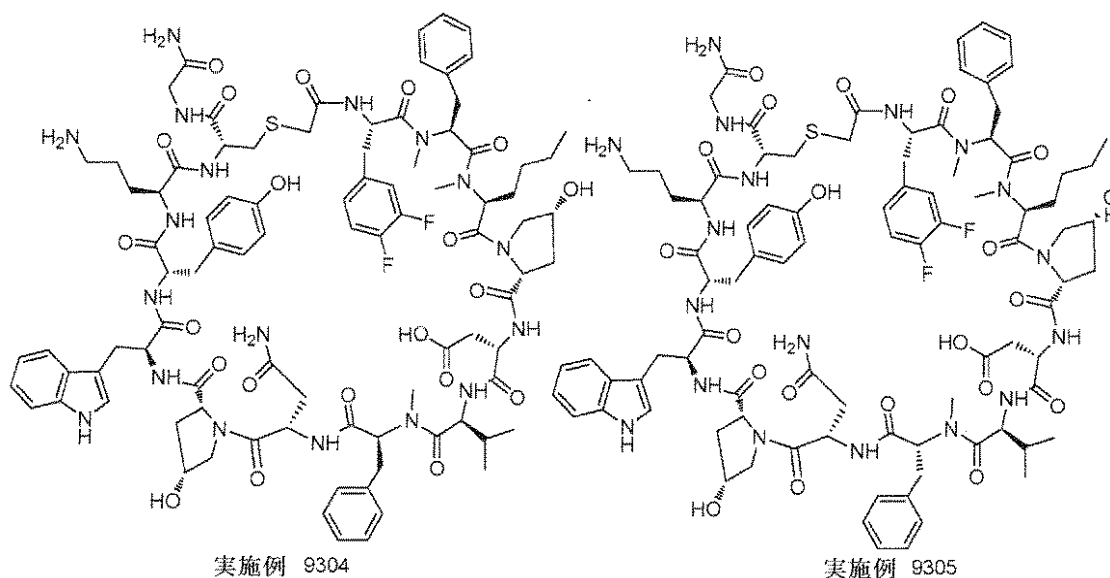
分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(-) m/z 939.25 (M-2H).

【0973】

実施例 9304 および 9305 の製造

【化 6 1 3】

実施例 9304 および 9305 の製造



10

実施例 9304 および 9305 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9304 の収量は 8.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。実施例 9305 の収量は 10.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

20

実施例 9304

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 934.75 ($M+2H$) .

30

実施例 9305

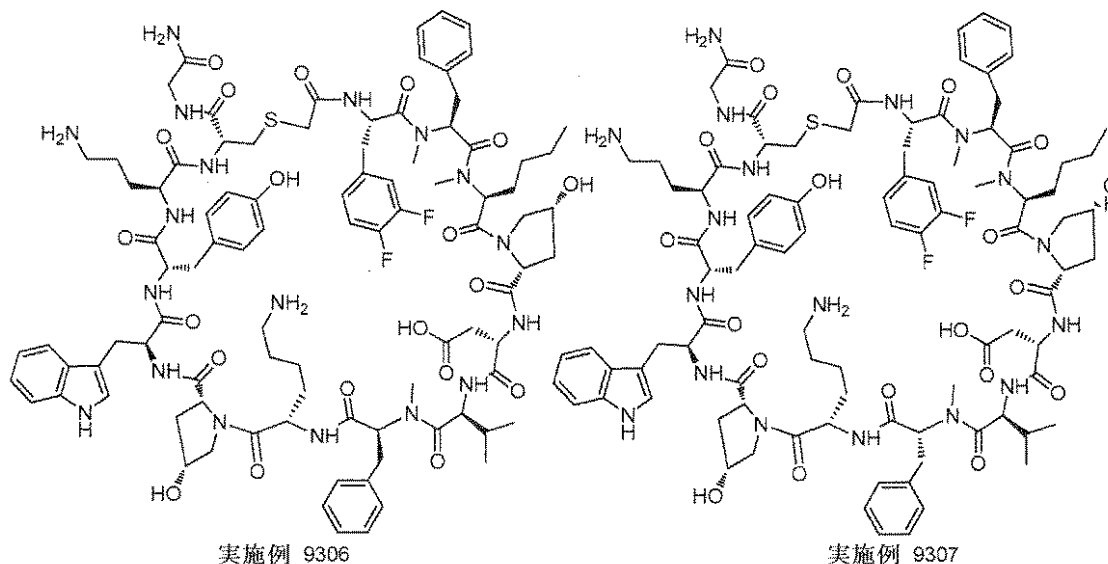
分析条件 A：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z ($M+2H$) .

【0974】

実施例 9306 および 9307 の製造

【化 6 1 4】

実施例 9306および9307の製造



10

実施例 9306 および 9307 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9306 の収量は 1.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。実施例 9307 の収量は 2.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

20

実施例 9306

分析条件 A：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 940.9 (M+2H).

30

分析条件 B：保持時間 = 3.27 分；ESI-MS(+) m/z 941.0 (M+2H).

実施例 9307

分析条件 A：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(+) m/z 941.5 (M+2H).

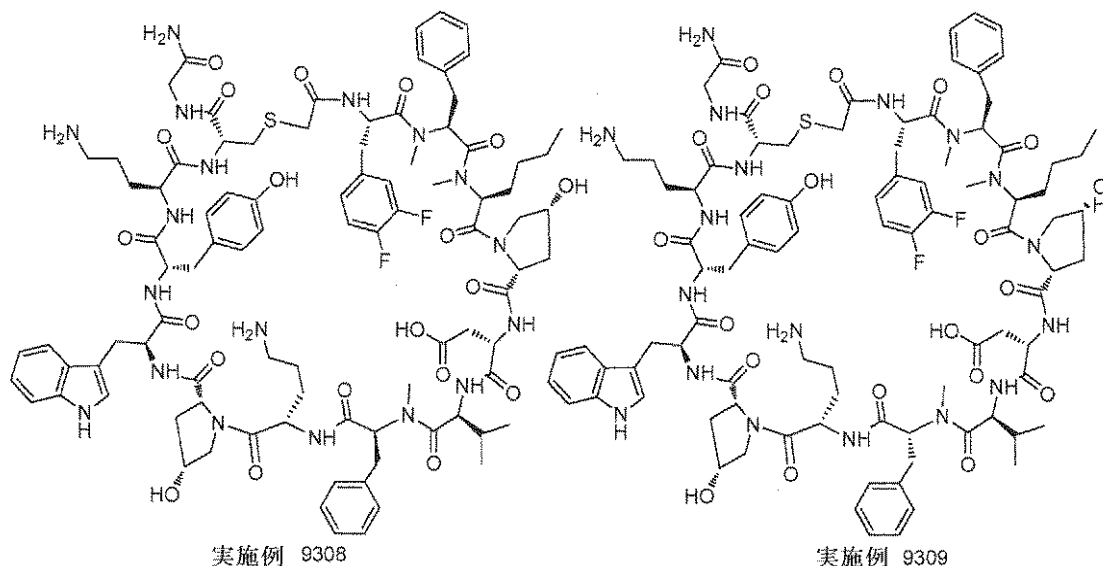
分析条件 B：保持時間 = 3.30 分；ESI-MS(+) m/z 940.9 (M+2H).

【0975】

実施例 9308 および 9309 の製造

【化 6 1 5】

実施例 9308 および 9309 の製造



10

実施例 9308 および 9309 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 150 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：40 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9308 の収量は 2.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。実施例 9309 の収量は 4.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

20

30

実施例 9308

分析条件 A：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 934.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.25 分；ESI-MS(+) m/z 934.3 (M+2H).

実施例 9309

分析条件 A：保持時間 = 1.81 分；ESI-MS(+) m/z 934.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.28 分；ESI-MS(+) m/z 934.2 (M+2H).

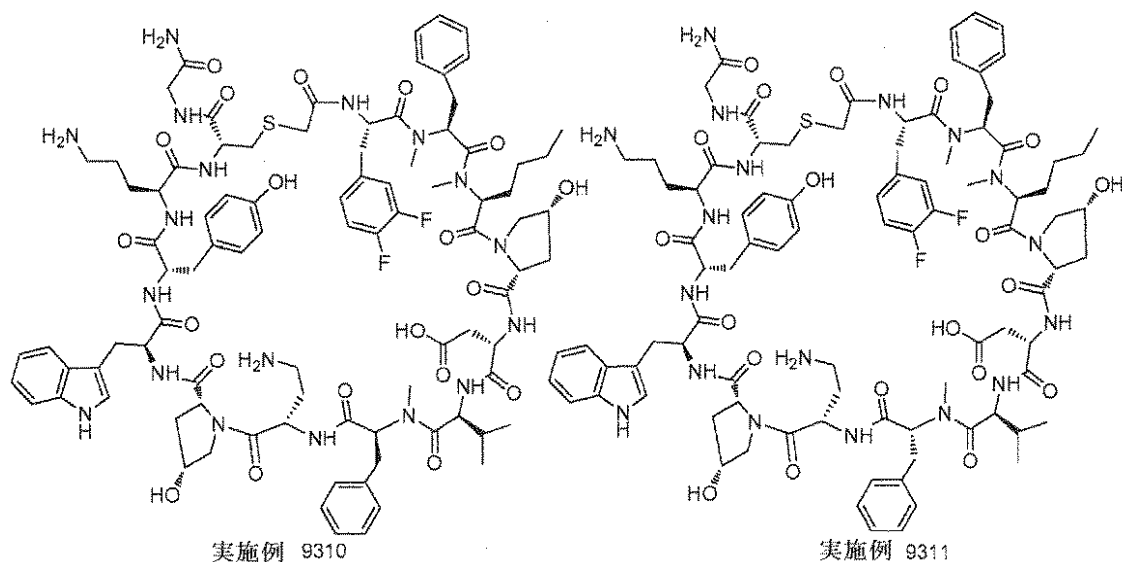
【0976】

40

実施例 9310 および 9311 の製造

【化 6 1 6】

実施例 9310および9311の製造



10

実施例 9310および9311を、実施例10541に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30分かけて10～50%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：40分かけて15～55%B、次いで100%Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例9310の収量は3.1 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。実施例9311の収量は1.4 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は96%であった。

20

30

実施例 9310

分析条件A：保持時間＝1.79分；ESI-MS(+) m/z 926.8 (M+2H).

分析条件B：保持時間＝3.25分；ESI-MS(+) m/z 926.8 (M+2H).

実施例 9311

分析条件A：保持時間＝1.83分；ESI-MS(+) m/z 927.0 (M+2H).

分析条件B：保持時間＝3.29分；ESI-MS(+) m/z 926.8 (M+2H).

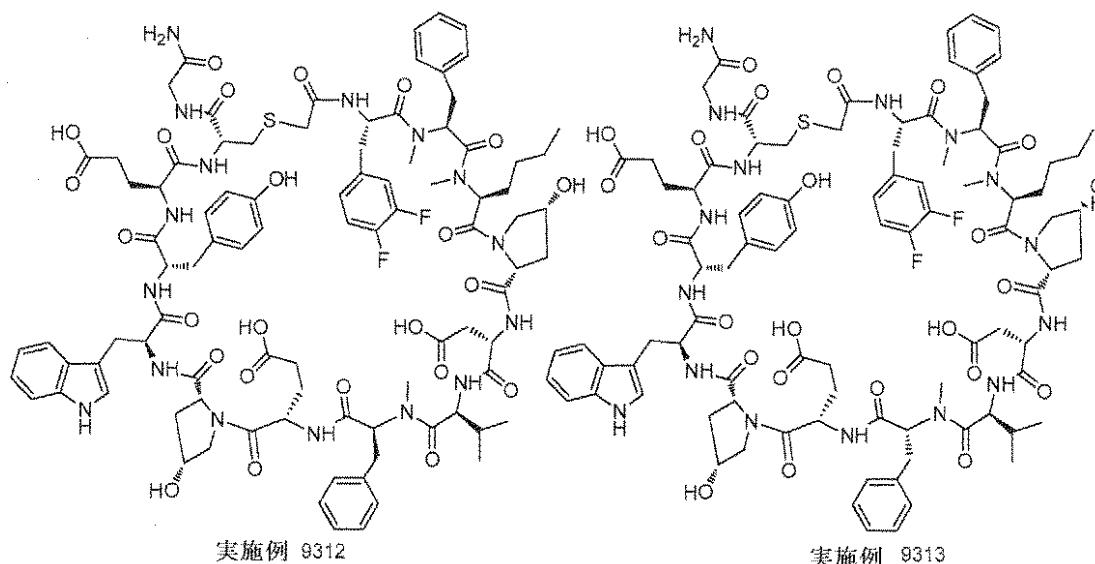
【0977】

実施例 9312および9313の製造

40

【化 6 1 7】

実施例 9312および9313 の製造



10

実施例 9312および9313を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9312 の収量は 3.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。実施例 9313 の収量は 1.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

20

30

【0978】

実施例 9312

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(+) m/z 949.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS(+) m/z 949.9 (M+2H).

実施例 9313

分析条件 A：保持時間 = 1.33 分；ESI-MS(+) m/z 949.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.63 分；ESI-MS(+) m/z 950.0 (M+2H).

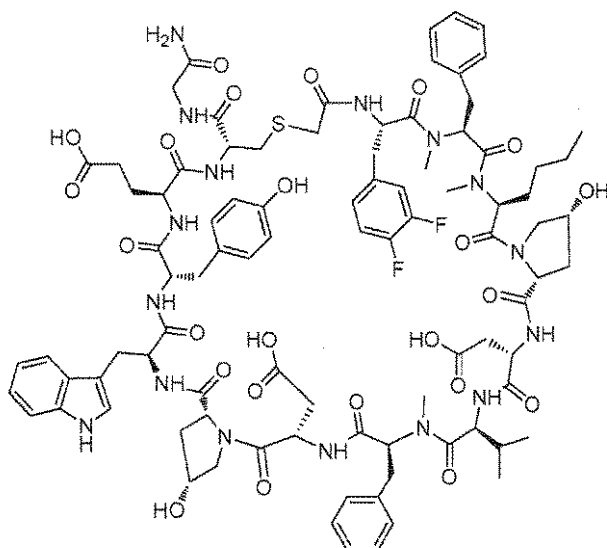
40

【0979】

実施例 9314 の製造

【化 6 1 8】

実施例 9314 の製造



実施例 9314

実施例 9314 を、実施例 10541 に概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1%トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

実施例 9314

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 942.9 (M+2H).

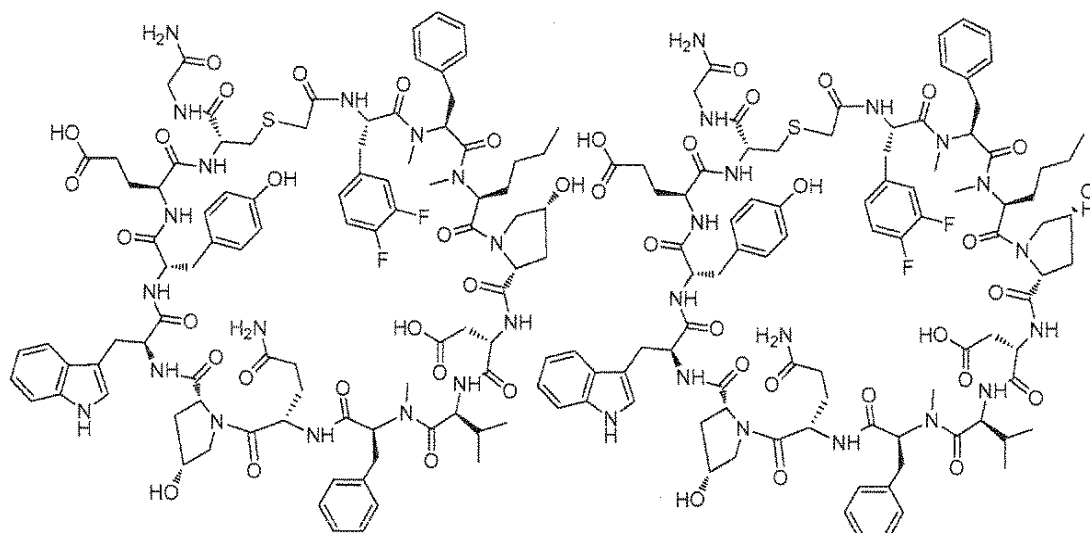
分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS(+) m/z 942.9 (M+2H).

【0980】

実施例 9315 および 9316 の製造

【化 6 1 9】

実施例 9315 および 9316 の製造



実施例 9315

実施例 9316

10

20

30

40

50

実施例 9315 および 9316 を、実施例 10541 に概説された方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。実施例 9315 の収量は 2.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。実施例 9316 の収量は 1.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

実施例 9315

分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z 948.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.76 分；ESI-MS(+) m/z 948.8 (M+2H).

実施例 9316

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 948.4 (M+2H).

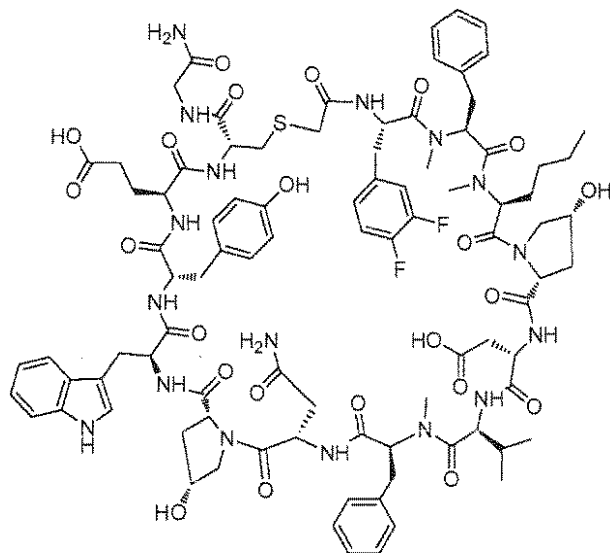
分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z 948.9 (M+2H).

【0981】

実施例 9317 の製造

【化 620】

実施例 9317 の製造



実施例 9317

実施例 9317 を、実施例 10541 に概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 942.30 (M+2H).

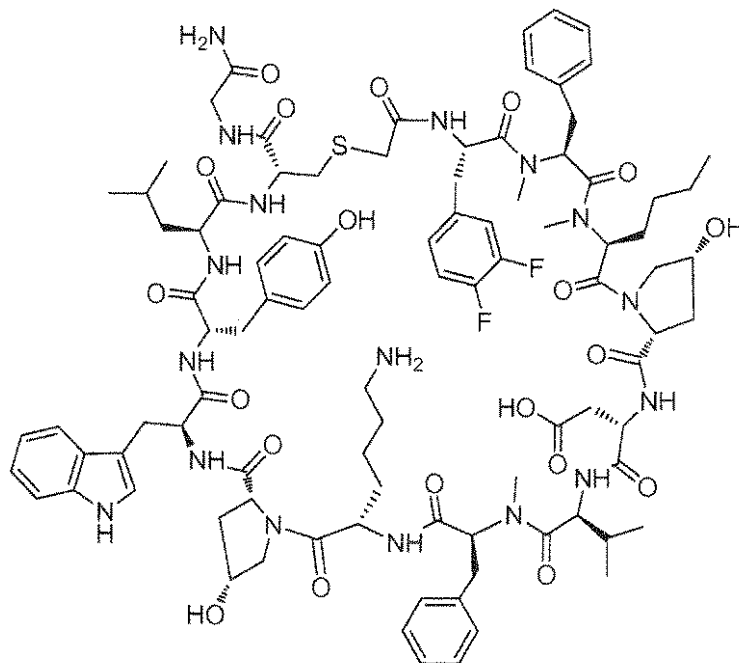
分析条件B：保持時間＝2.21分；ESI-MS(+) m/z 942.05 (M+2H).

【0982】

実施例9318の製造

【化621】

実施例 9318 の製造



実施例 9318

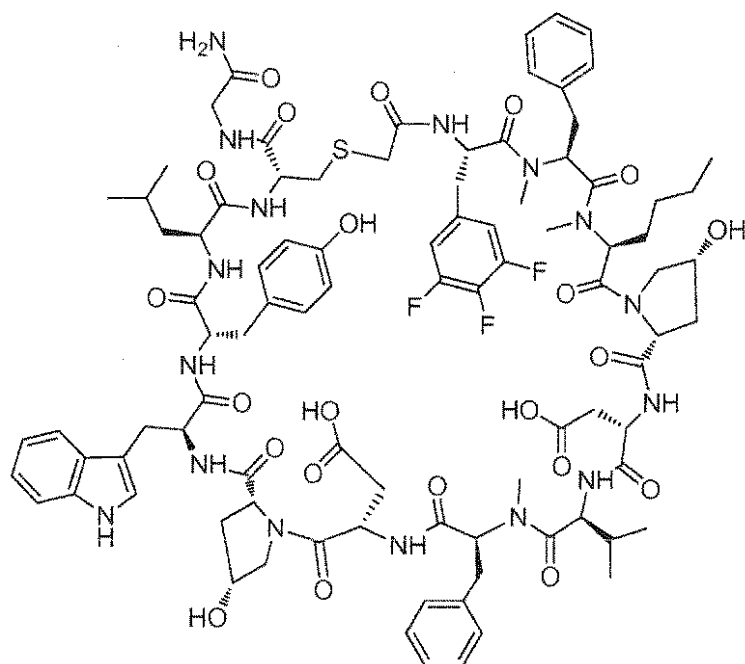
実施例9318の粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30分かけて20～60% B、次いで100% Bで5分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.9 mgであり、LCMS分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件A：保持時間＝2.11分；ESI-MS(+) m/z 941.45 (M+2H).

【0983】

実施例9319の製造

実施例 9319 の製造



实施例 9319

10

20

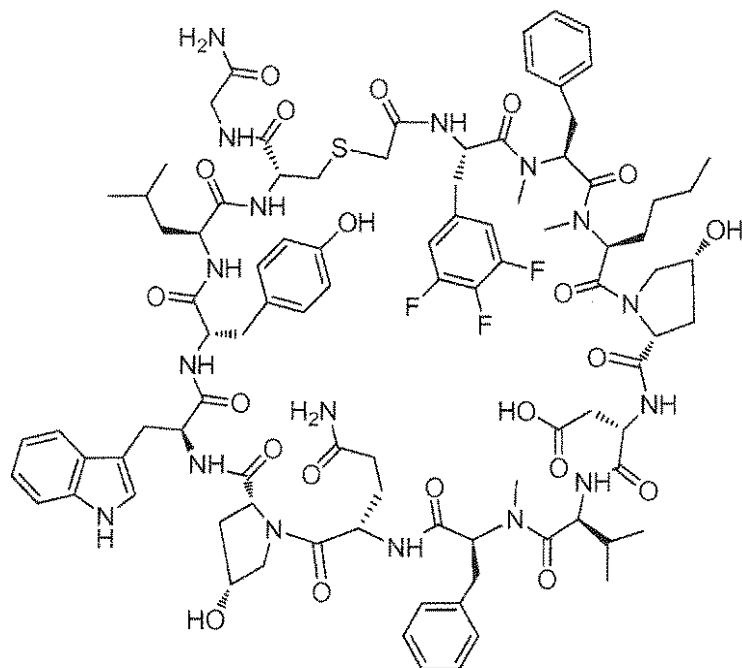
30

【 0 9 8 4 】

実施例 9320 の製造

【化 6 2 3】

実施例 9320 の製造



実施例 9320

実施例 9320 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

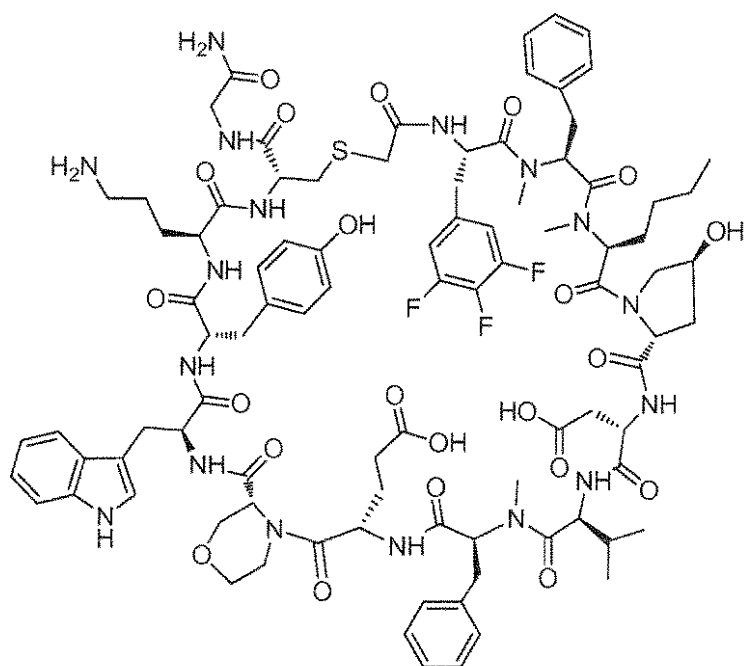
分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 950.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.96 分；ESI-MS(+) m/z 950.6 (M+2H).

【0985】

実施例 9321 の製造

実施例 9321 の製造



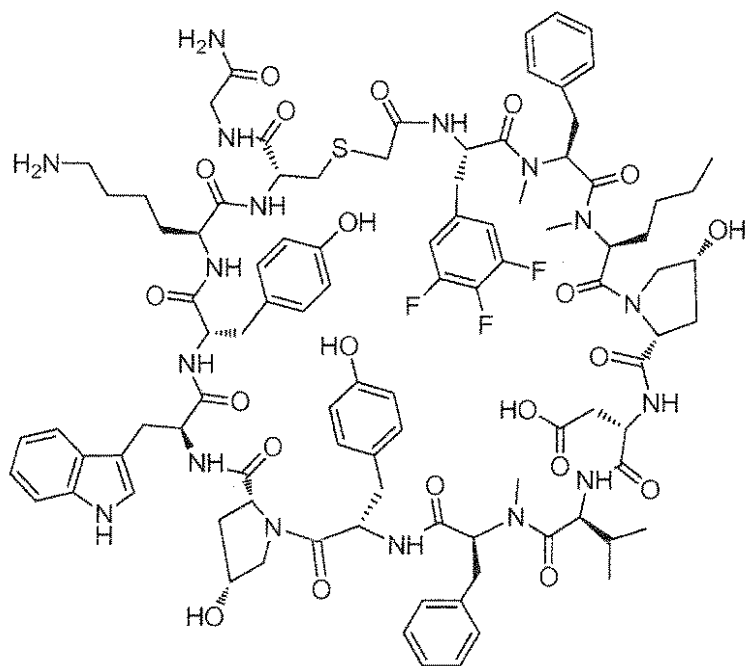
实施例 9321

分析条件B：保持時間=3.00分；ESI-MS(+) m/z 951.8(M+2H).

実施例 9322 の製造

【化 6 2 5】

実施例 9322 の製造



実施例 9322

実施例 9322 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、94%であった。

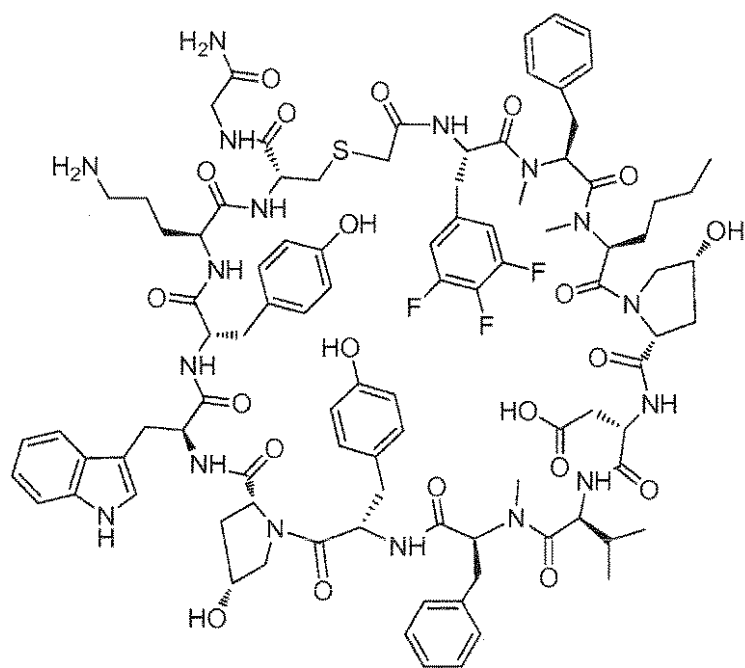
分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(+) m/z 975.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.09 分；ESI-MS(+) m/z 975.1 (M+2H).

【0987】

実施例 9323 の製造

実施例 9323 の製造

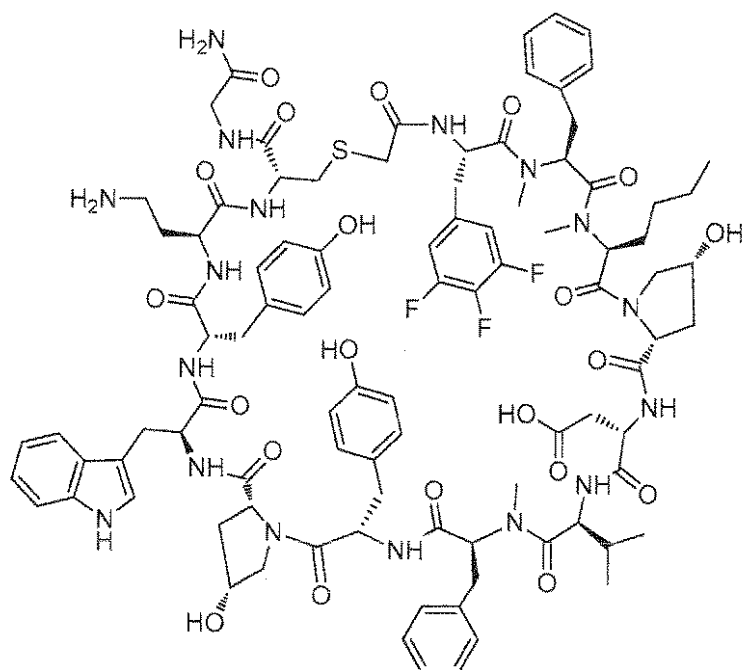


实施例 9323

【 0 9 8 8 】

実施例 9 3 2 4 の製造

実施例 9324 の製造



实施例 9324

10

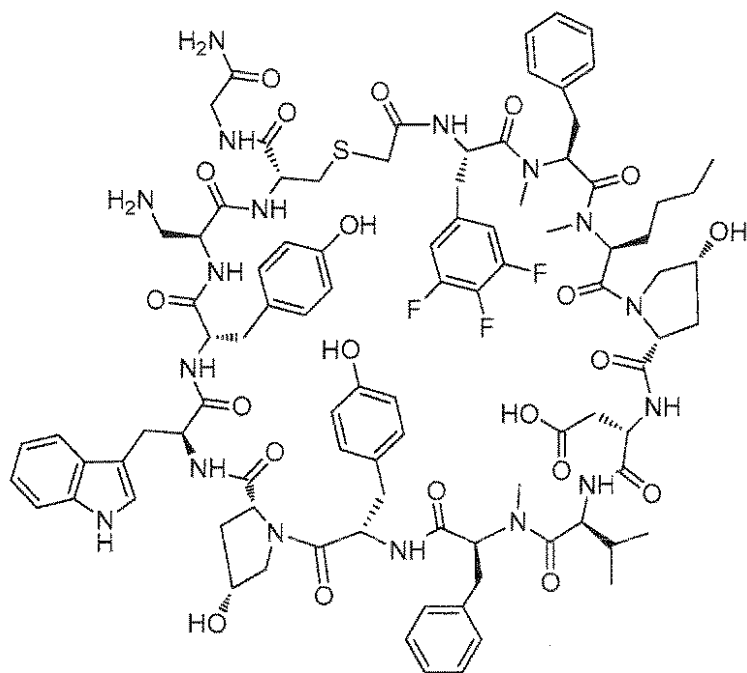
20

30

実施例 9 3 2 5 の製造

【化 6 2 8】

実施例 9325 の製造



実施例 9325

実施例 9325 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.64 分；ESI-MS(-) m/z 952.2 (M-2H).

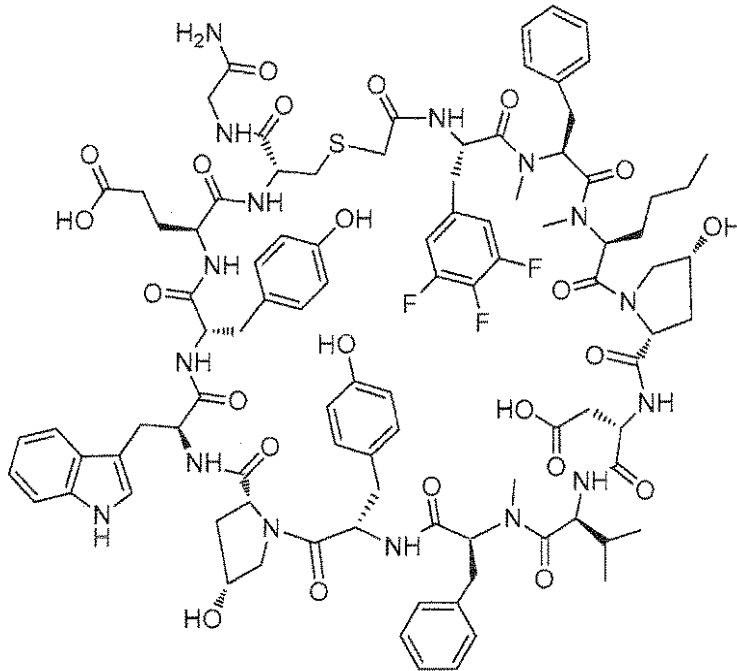
分析条件 B：保持時間 = 3.02 分；ESI-MS(+) m/z 954.3 (M+2H).

【0990】

実施例 9326 の製造

【化 6 2 9】

実施例 9326 の製造



実施例 9326

実施例 9326 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、35.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

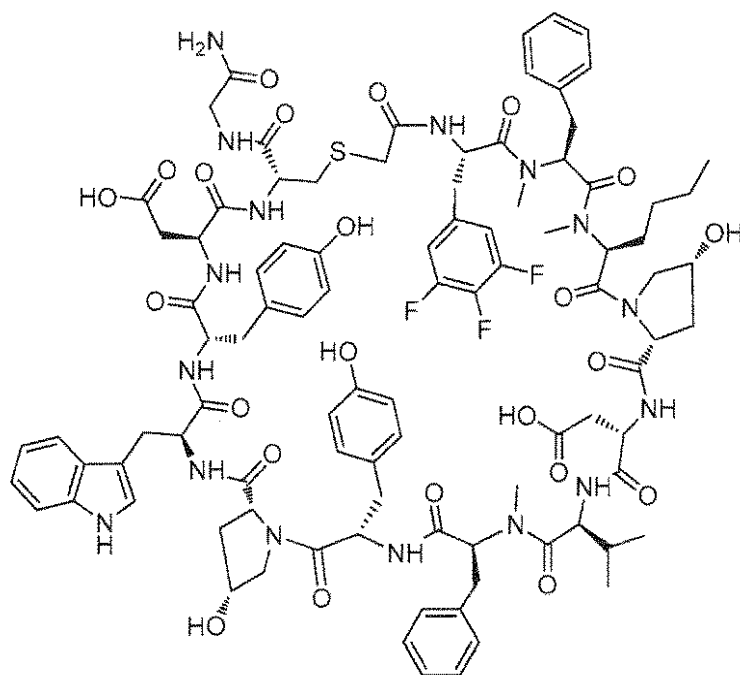
分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 976.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z 976.2 (M+2H).

【0991】

実施例 9327 の製造

実施例 9327 の製造



实施例 9327

10

20

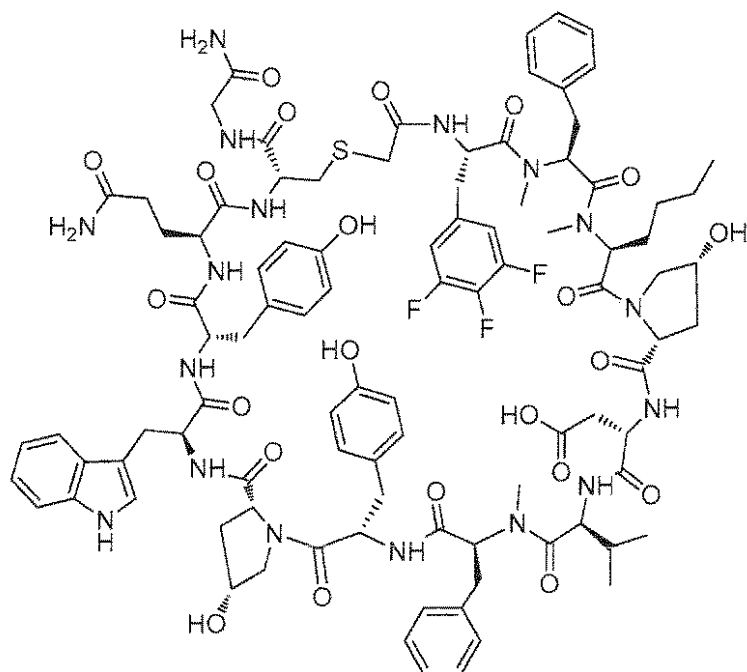
30

【 0 9 9 2 】

実施例 9328 の製造

【化 6 3 1】

実施例 9328 の製造



実施例 9328

実施例 9328 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 60～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、34.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.56 分；ESI-MS(+) m/z 975.2 (M+2H).

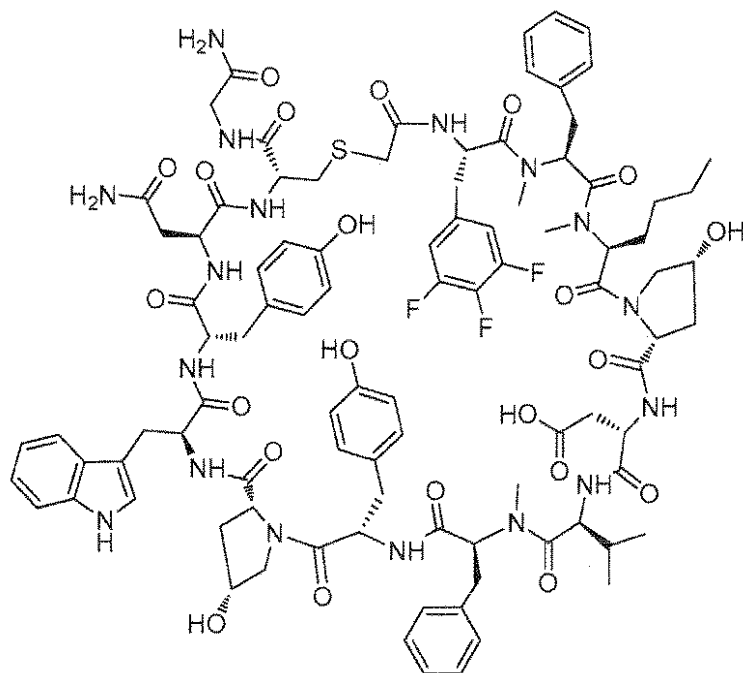
分析条件 B：保持時間 = 2.96 分；ESI-MS(+) m/z 975.6 (M+2H).

【0993】

実施例 9329 の製造

【化 6 3 2】

実施例 9329 の製造



実施例 9329

実施例 9329 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 60～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.8 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 968.0 (M+2H).

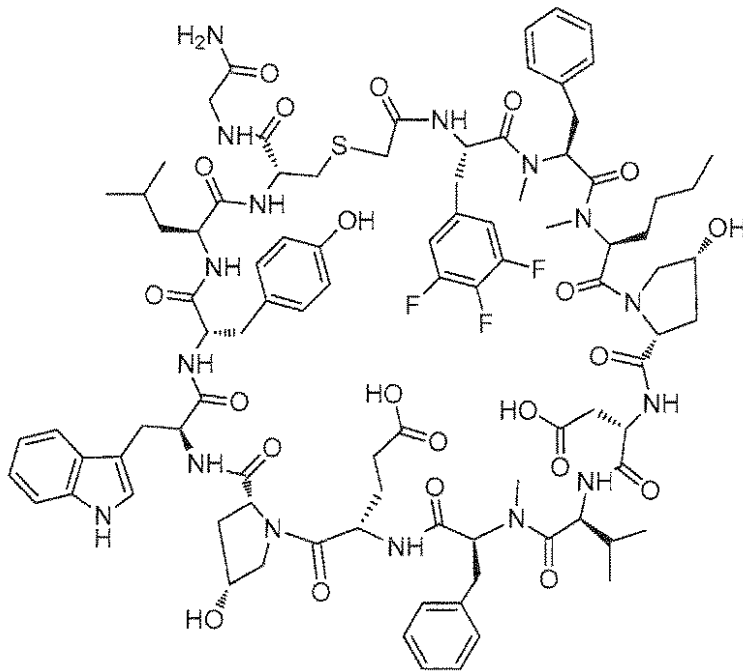
分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 968.2 (M+2H).

【0994】

実施例 9330 の製造

【化 6 3 3】

実施例 9330 の製造



実施例 9330

実施例 9330 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS (+) m/z 951.1 (M+2H).

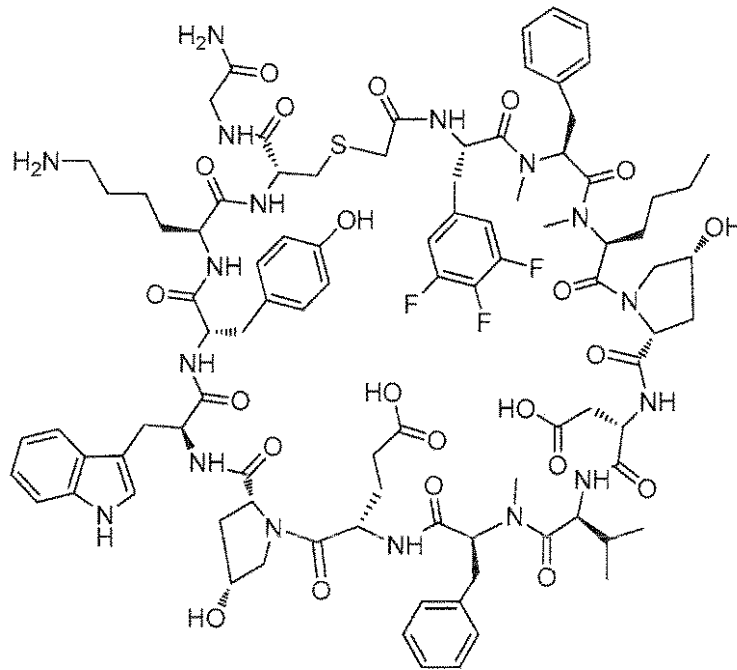
分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS (+) m/z 950.7 (M+2H).

【0995】

実施例 9331 の製造

【化 6 3 4】

実施例 9331 の製造



実施例 9331

実施例 9331 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

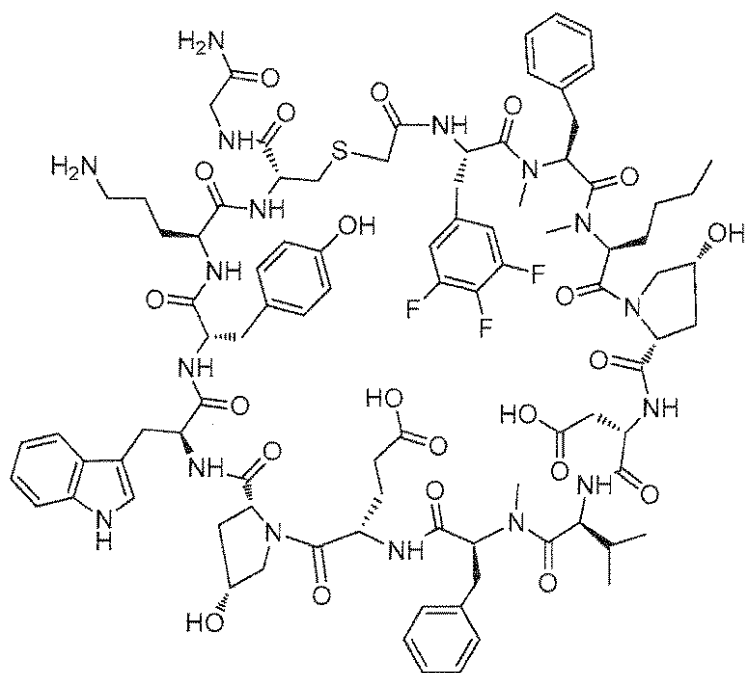
分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS (+) m/z 958.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS (+) m/z 958.3 (M+2H).

【0996】

実施例 9332 の製造

実施例 9332 の製造



实施例 9332

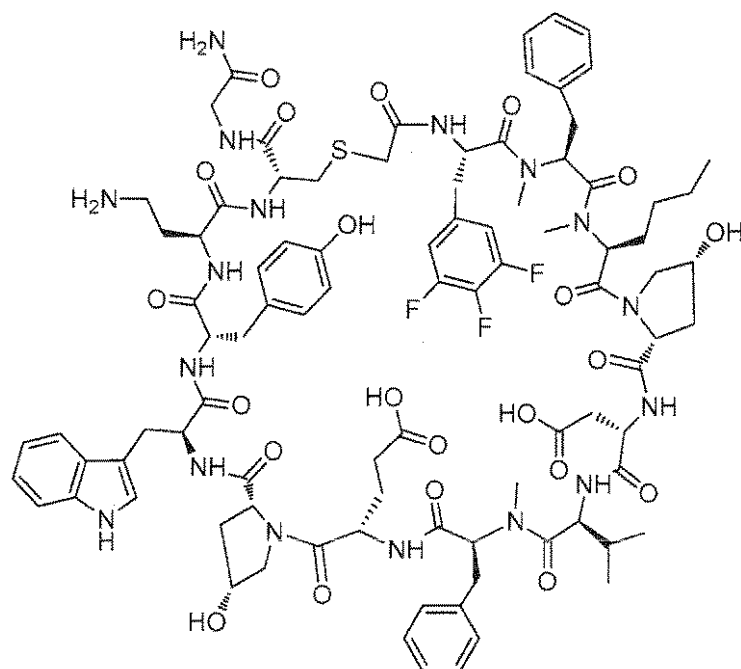
30

分析条件B：保持時間=2.92分；ESI-MS(+) m/z 951.0 (M+2H).

【 0 9 9 7 】

実施例 9 3 3 3 の製造

実施例 9333 の製造



实施例 9333

30

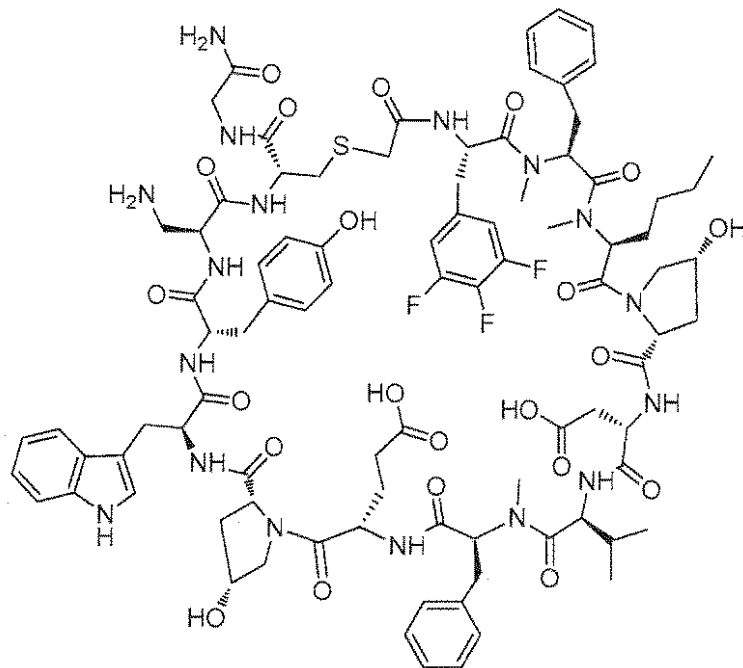
分析条件B：保持時間=2.91分；ESI-MS(+) m/z 944.3(M+2H).

【 0 9 9 8 】

実施例 9 3 3 4 の製造

【化 6 3 7】

実施例 9334 の製造



実施例 9334

実施例 9334 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、27.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

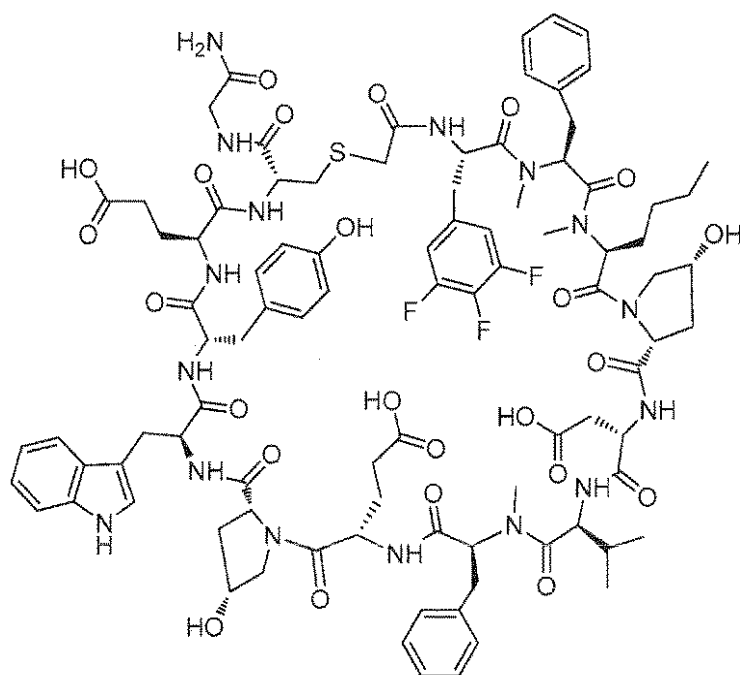
分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS(+) m/z 937.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.83 分；ESI-MS(+) m/z 937.4 (M+2H).

【0999】

実施例 9335 の製造

実施例 9335 の製造



实施例 9335

10

20

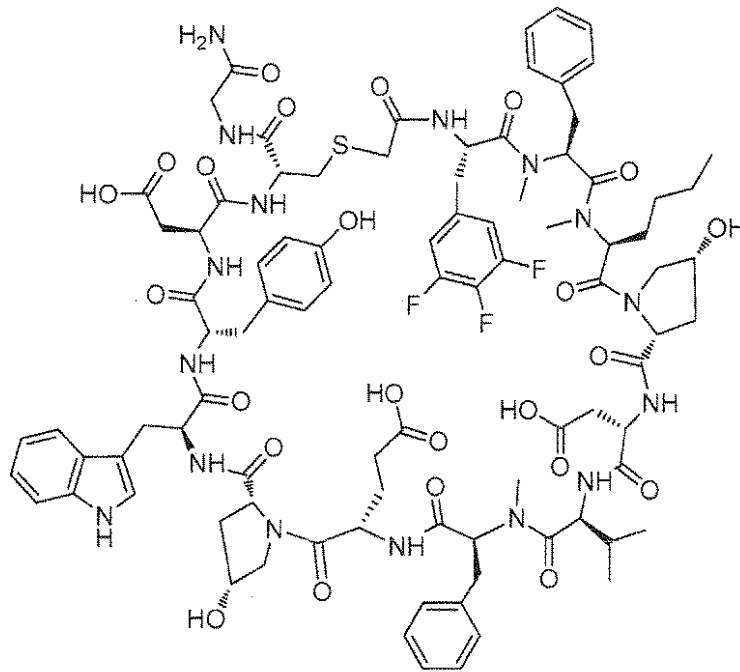
30

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

実施例 9 3 3 6 の製造

【化 6 3 9】

実施例 9336 の製造



実施例 9336

実施例 9336 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

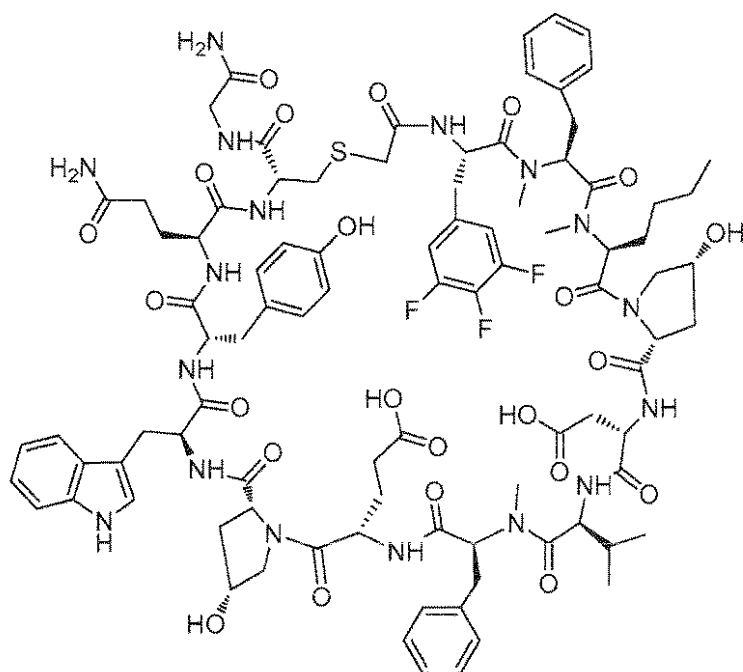
分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 952.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(+) m/z 951.7 (M+2H).

【1001】

実施例 9337 の製造

実施例 9337 の製造



实施例 9337

10

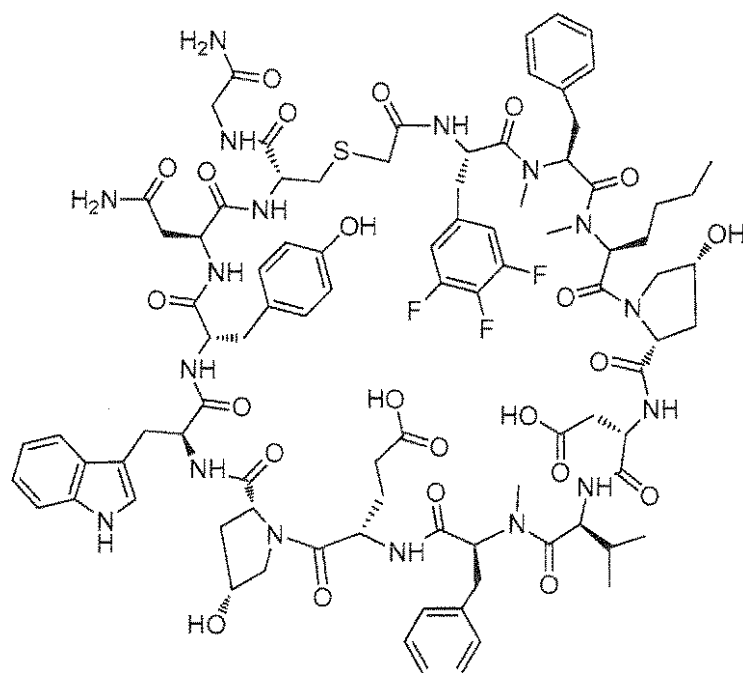
20

30

【 1 0 0 2 】

実施例 9338 の製造

実施例 9338 の製造



实施例 9338

10

20

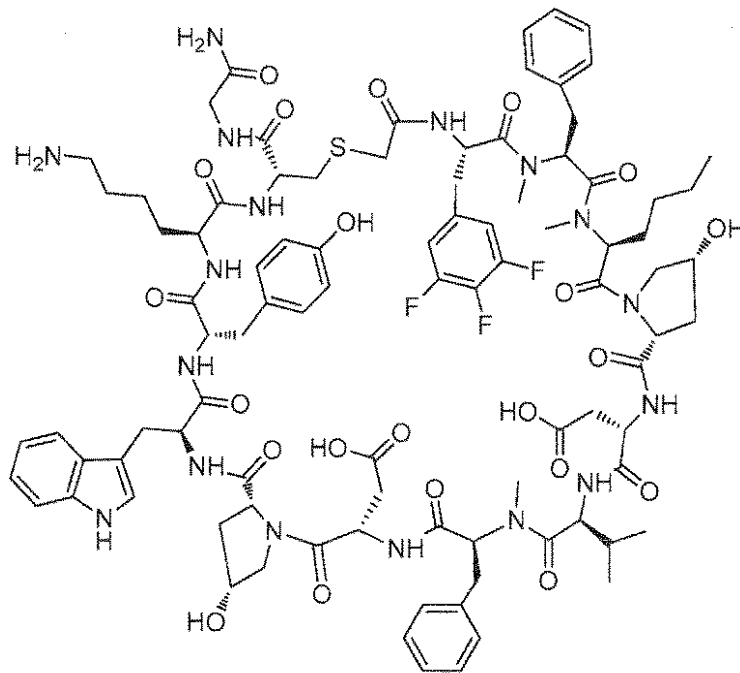
30

【 1 0 0 3 】

実施例 9 3 4 5 の製造

【化 6 4 2】

実施例 9345 の製造



実施例 9345

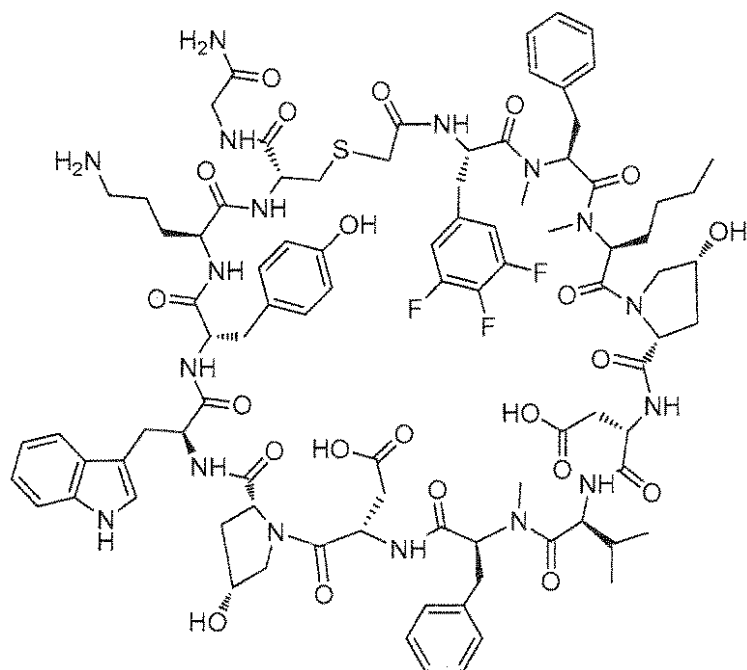
実施例 9345 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、43.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 B：保持時間 = 3.35 分；ESI-MS(+) m/z 951.35 (M+2H).

【1004】

実施例 9346 の製造

実施例 9346 の製造



实施例 9346

10

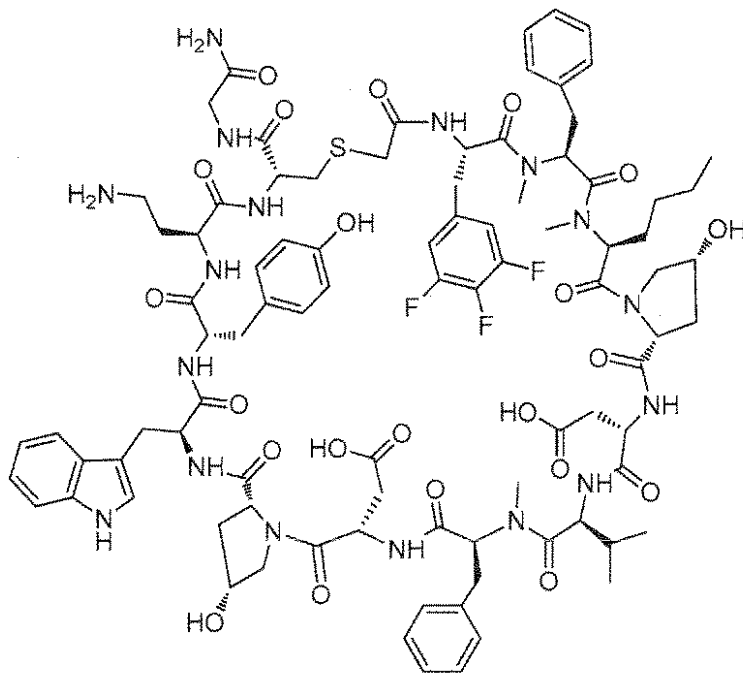
20

30

実施例 9347 の製造

【化 6 4 4】

実施例 9347 の製造



実施例 9347

実施例 9347 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、45.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

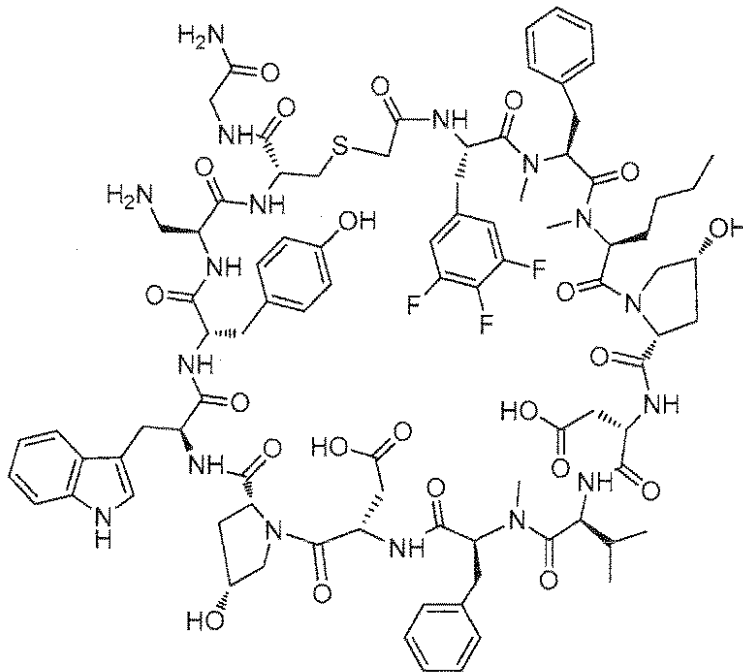
分析条件 B：保持時間 = 3.26 分；ESI-MS(+) m/z 937.30 (M+2H).

【1006】

実施例 9348 の製造

【化 6 4 5】

実施例 9348 の製造



実施例 9348

実施例 9348 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、39.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

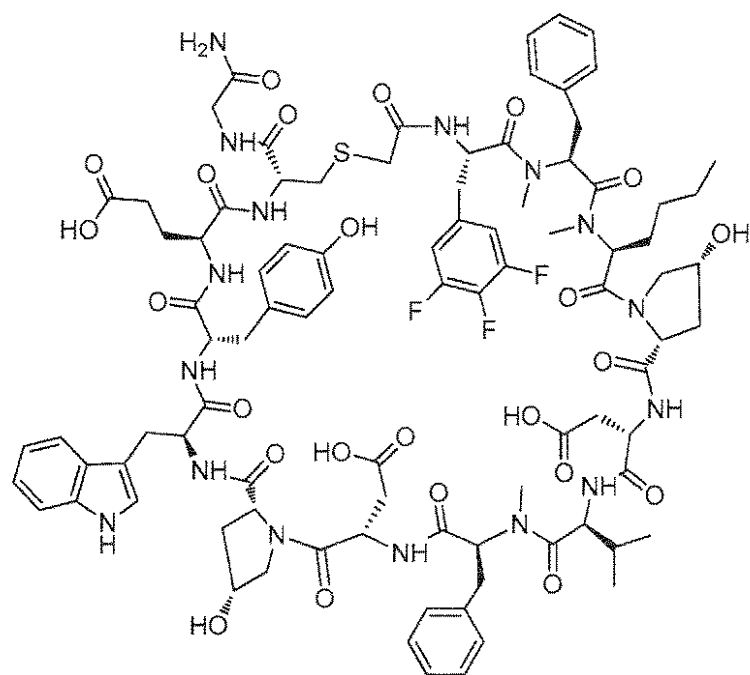
分析条件 B：保持時間 = 3.17 分；ESI-MS(+) m/z 930.35 (M+2H).

【1007】

実施例 9349 の製造

【化 6 4 6】

実施例 9349 の製造



実施例 9349

実施例 9349 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、39.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 951.70 (M+2H).

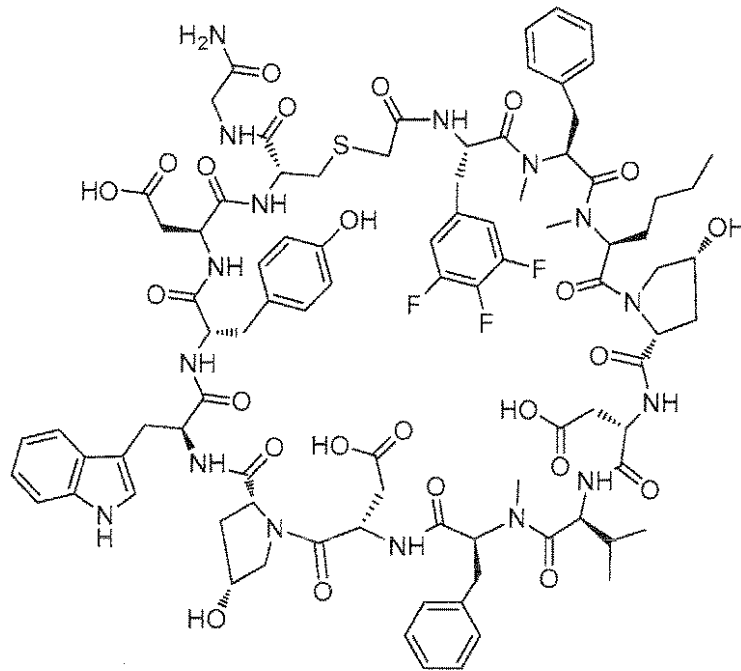
分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z 951.65 (M+2H).

【1008】

実施例 9350 の製造

【化 6 4 7】

実施例 9350 の製造



実施例 9350

実施例 9350 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、37.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

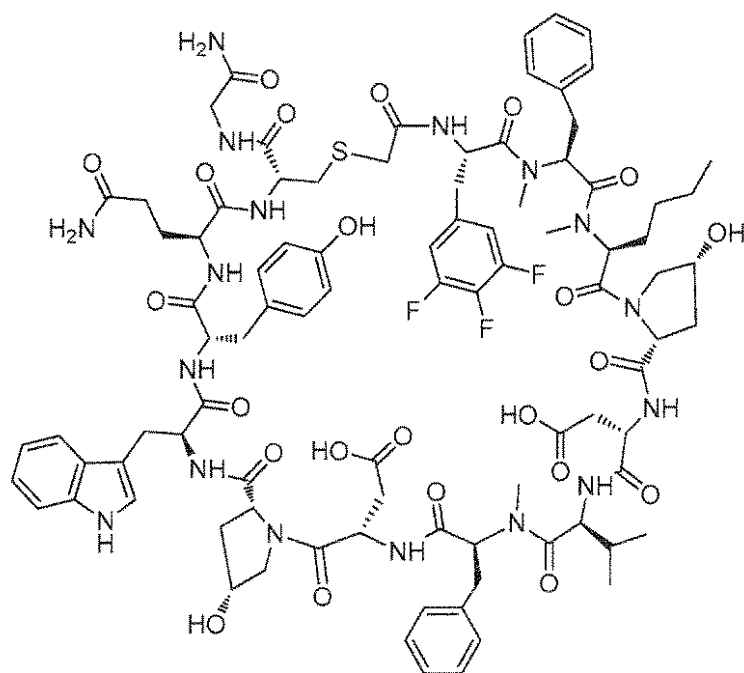
分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS (-) m/z 942.8 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.69 分；ESI-MS (+) m/z 944.8 (M+2H).

【1009】

実施例 9351 の製造

実施例 9351 の製造



实施例 9351

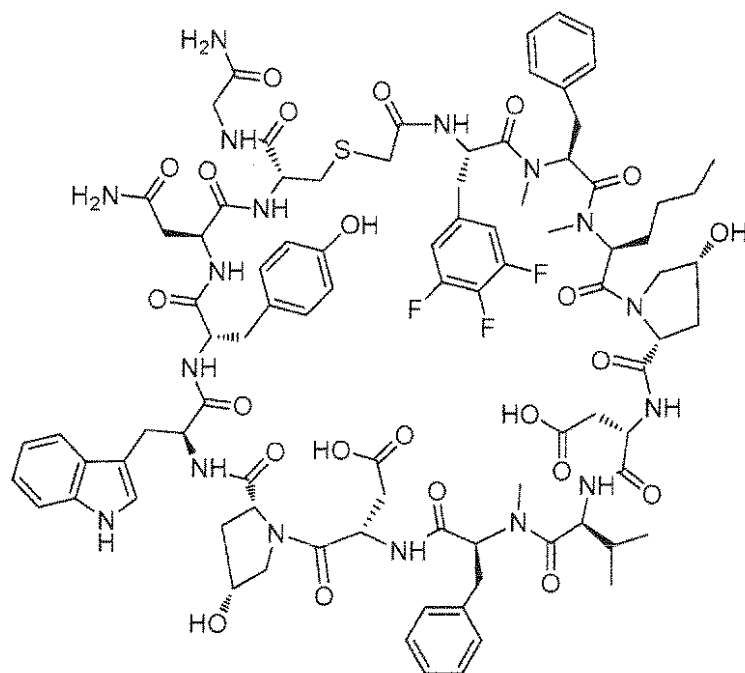
30

【 1 0 1 0 】

実施例 9352 の製造

【化 6 4 9】

実施例 9352 の製造



実施例 9352

実施例 9352 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、40.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

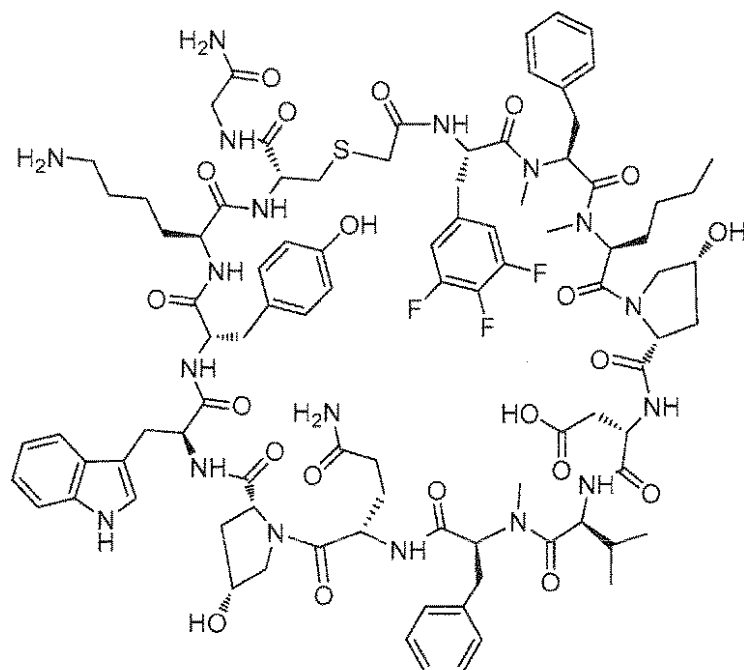
分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS (-) m/z 942.8 (M - 2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.73 分；ESI-MS (+) m/z 944.6 (M + 2H).

【1011】

実施例 9353 の製造

実施例 9353 の製造

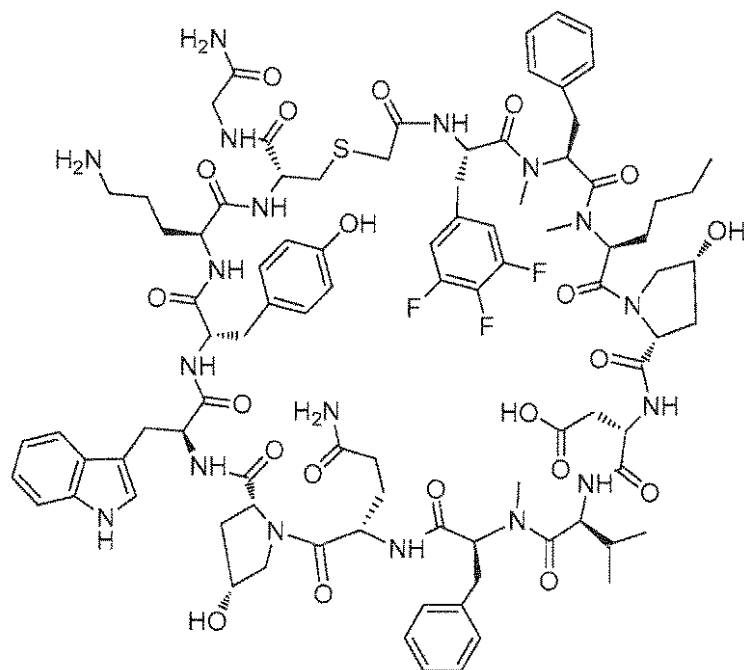


实施例 9353

分析条件B：保持時間=2.94分；ESI-MS(+) m/z 957.8(M+2H).

実施例 9354 の製造

実施例 9354 の製造



實施例 9354

10

20

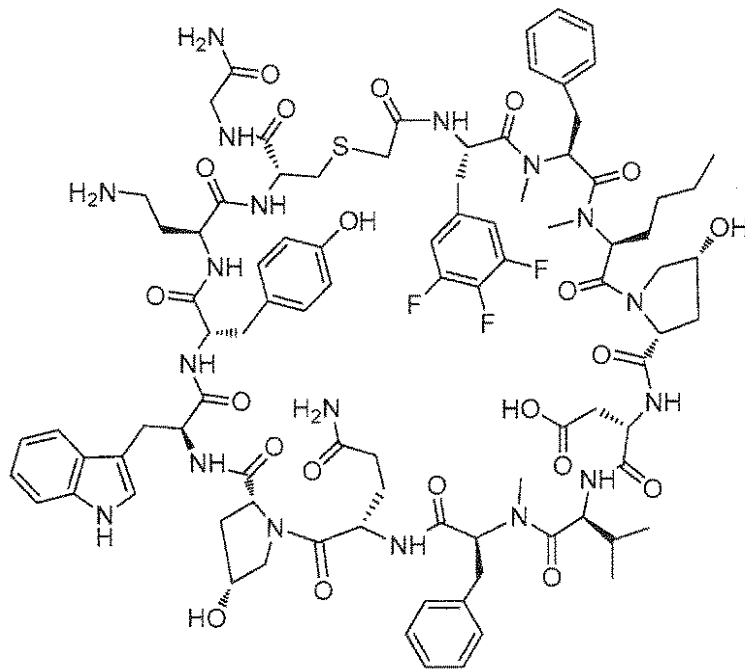
30

【 1 0 1 3 】

実施例 9 3 5 5 の製造

【化 6 5 2】

実施例 9355 の製造



実施例 9355

実施例 9355 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、32.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS (+) m/z 941.9 (M+2H).

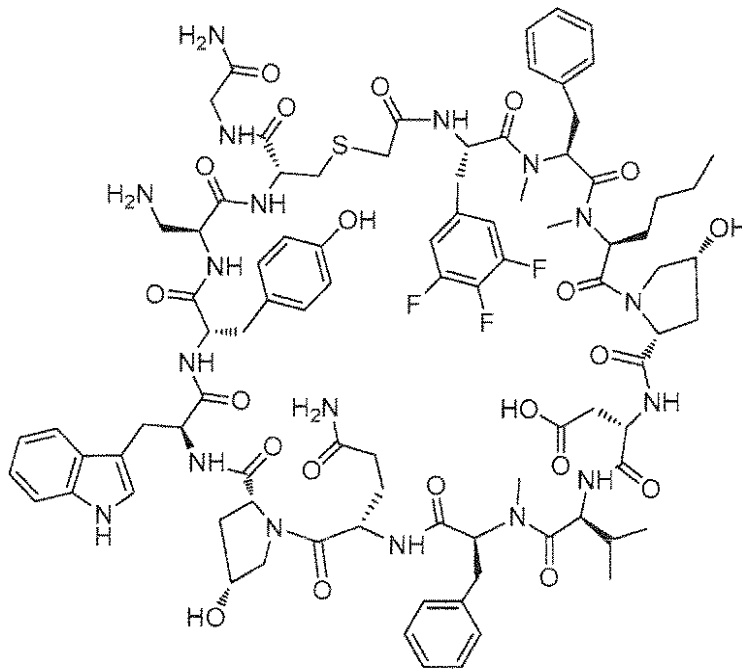
分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS (-) m/z 941.6 (M-2H).

【1014】

実施例 9356 の製造

【化 6 5 3】

実施例 9356 の製造



実施例 9356

実施例 9356 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(-) m/z 934.7 (M-2H).

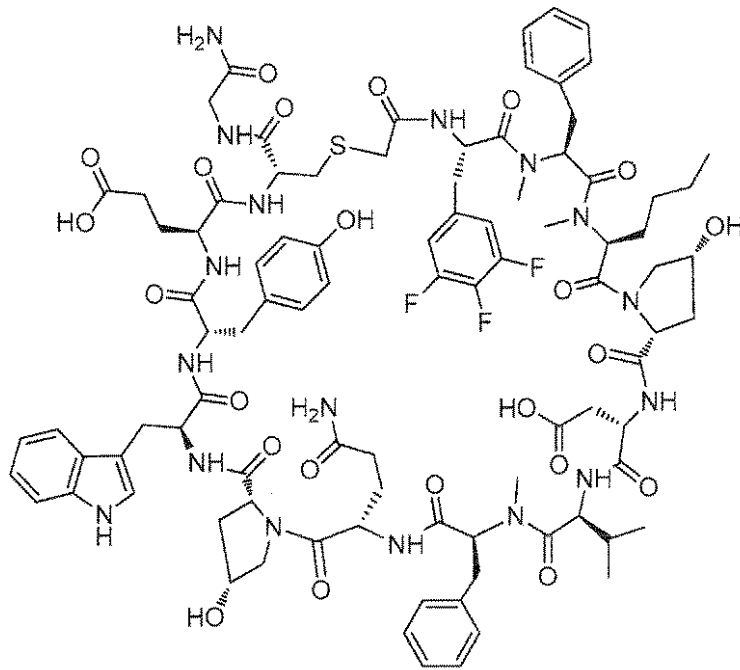
分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z 936.8 (M+2H).

【1015】

実施例 9357 の製造

【化 6 5 4】

実施例 9357 の製造



実施例 9357

実施例 9357 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、49.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS (-) m/z 956.3 (M - 2H).

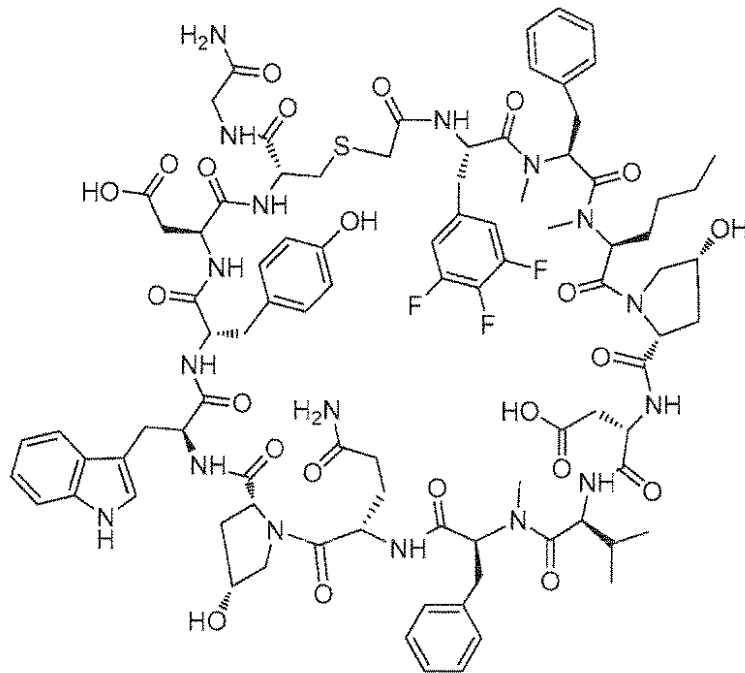
分析条件 B：保持時間 = 2.73 分；ESI-MS (+) m/z 958.4 (M + 2H).

【1016】

実施例 9358 の製造

【化 6 5 5】

実施例 9358 の製造



実施例 9358

実施例 9358 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、48.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.50 分；ESI-MS (-) m/z 949.9 (M - 2H).

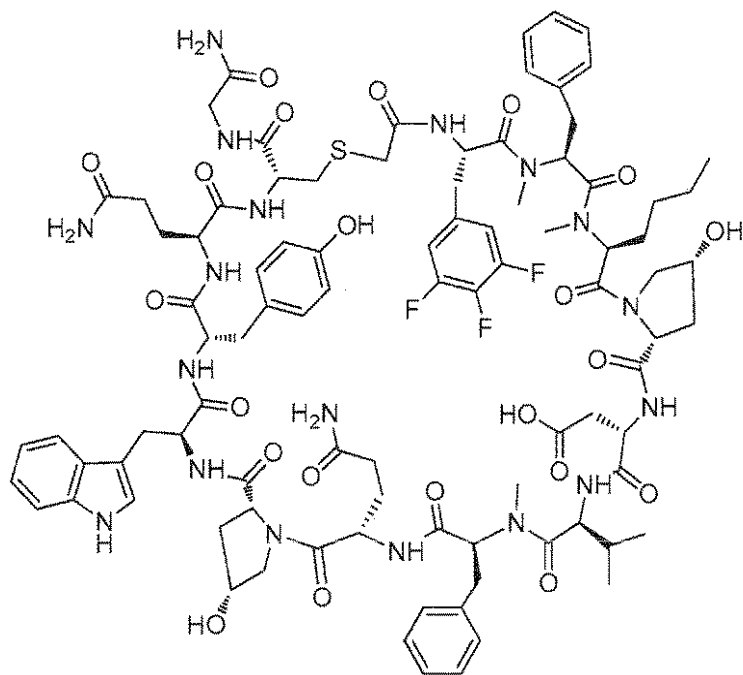
分析条件 B：保持時間 = 2.76 分；ESI-MS (+) m/z 951.3 (M + 2H).

【1017】

実施例 9359 の製造

【化 6 5 6】

実施例 9359 の製造



実施例 9359

実施例 9359 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS (-) m/z 955.7 (M - 2H).

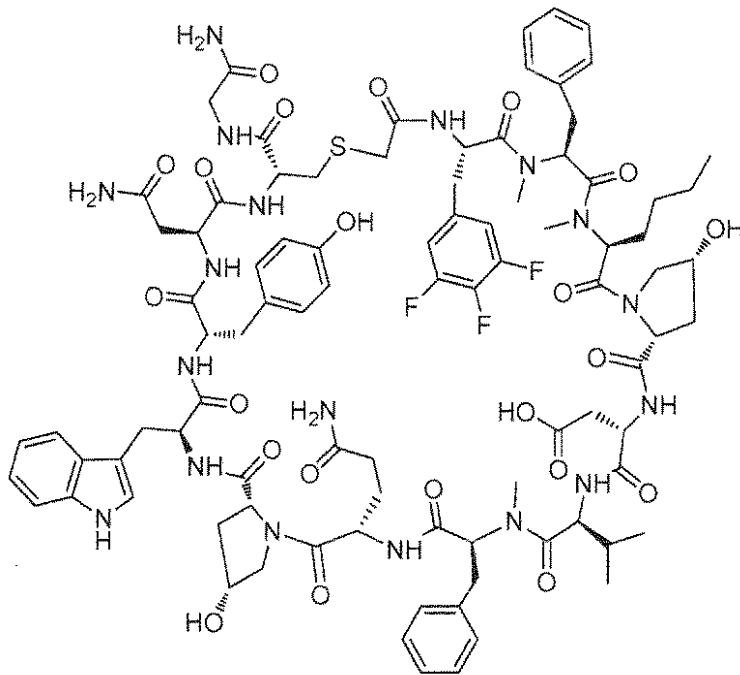
分析条件 B：保持時間 = 2.86 分；ESI-MS (+) m/z 957.8 (M + 2H).

【1018】

実施例 9360 の製造

【化 6 5 7】

実施例 9360 の製造



実施例 9360

実施例 9360 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、34.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(-) m/z 948.9 (M-2H).

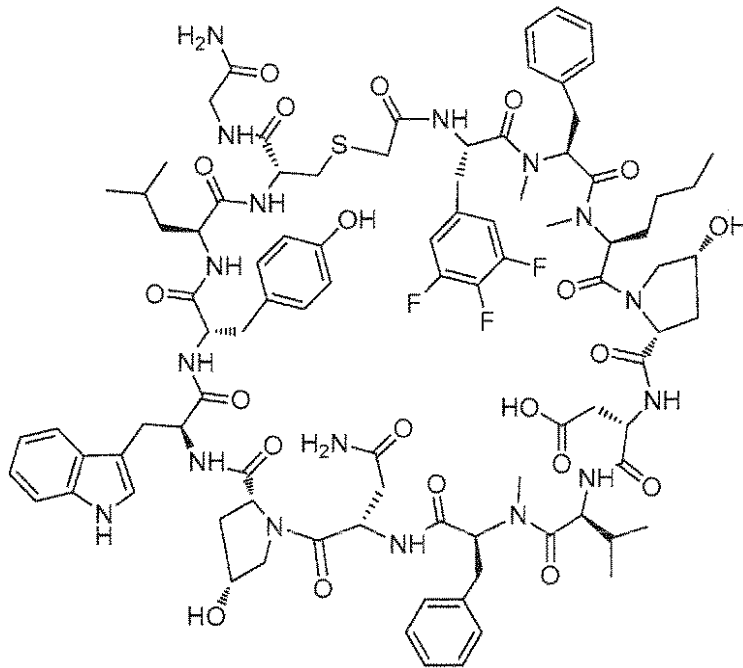
分析条件 B：保持時間 = 2.89 分；ESI-MS(+) m/z 950.8 (M+2H).

【1019】

実施例 9361 の製造

【化 6 5 8】

実施例 9361 の製造



実施例 9361

実施例 9361 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

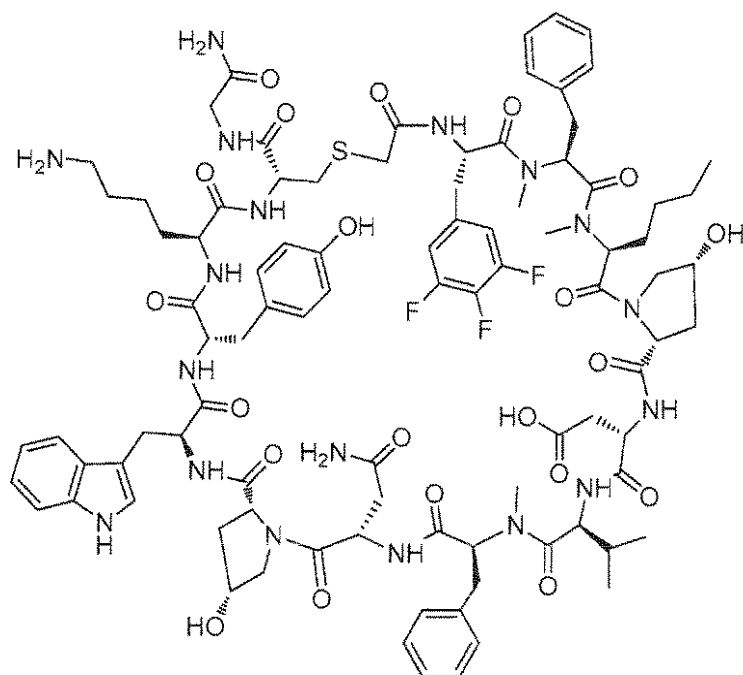
分析条件 A：保持時間 = 1.73 分；ESI-MS(-) m/z 941.2 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(+) m/z 943.4 (M+2H).

【1020】

実施例 9362 の製造

実施例 9362 の製造



实施例 9362

30

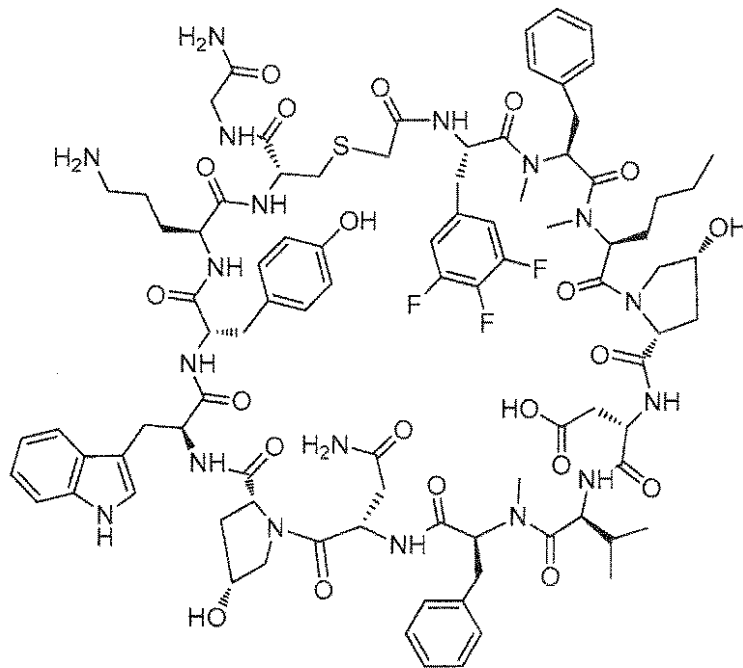
分析条件B：保持時間=2.98分；ESI-MS(+) m/z 950.9 (M+2H).

【 1 0 2 1 】

実施例 9 3 6 3 の製造

【化 6 6 0】

実施例 9363 の製造



実施例 9363

実施例 9363 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS (-) m/z 941.5 (M - 2H).

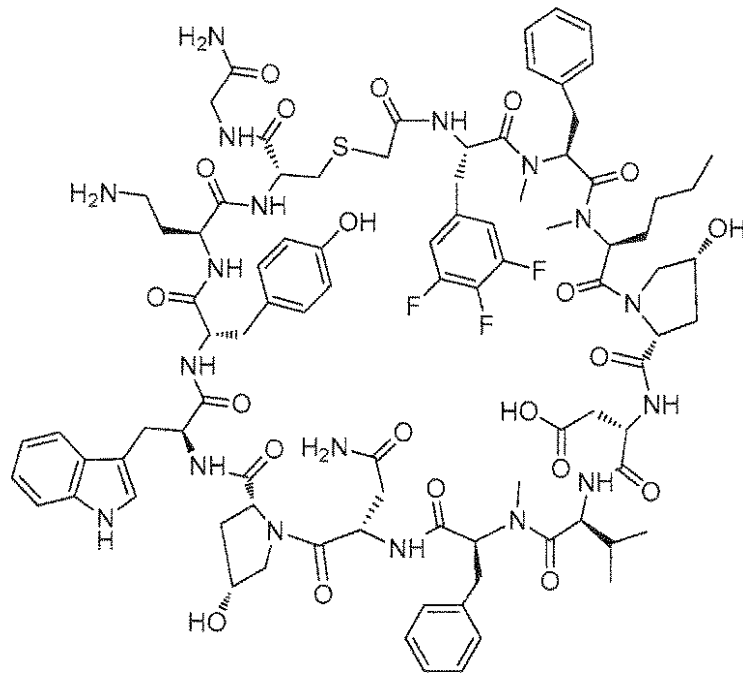
分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS (+) m/z 943.4 (M + 2H).

【1022】

実施例 9364 の製造

【化 6 6 1】

実施例 9364 の製造



実施例 9364

実施例 9364 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、42.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

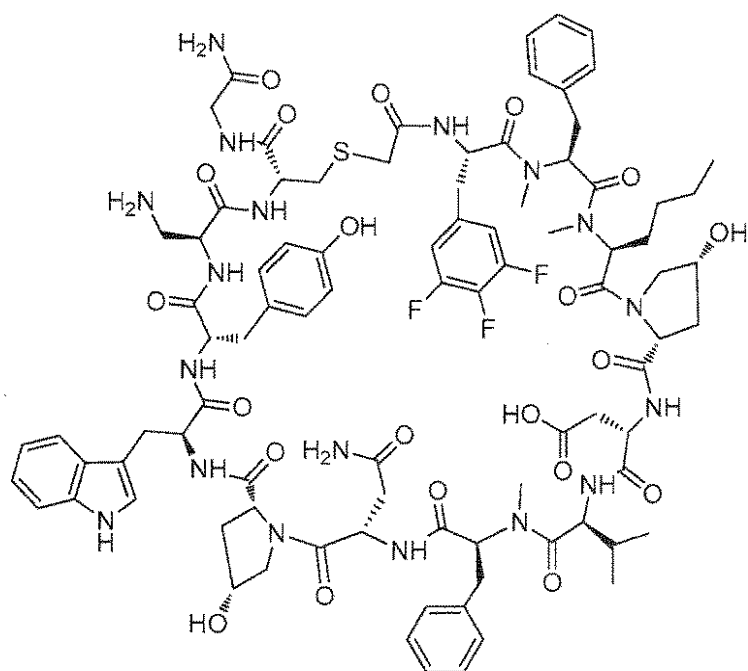
分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS (+) m/z 934.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS (+) m/z 936.8 (M+2H).

【1023】

実施例 9365 の製造

実施例 9365 の製造



实施例 9365

10

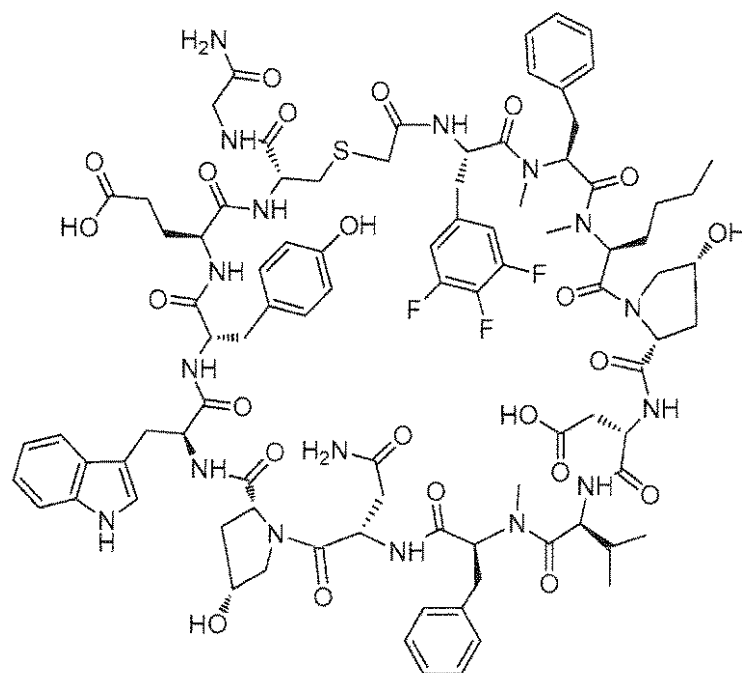
20

30

【 1 0 2 4 】

実施例 9 3 6 6 の製造

実施例 9366 の製造



实施例 9366

10

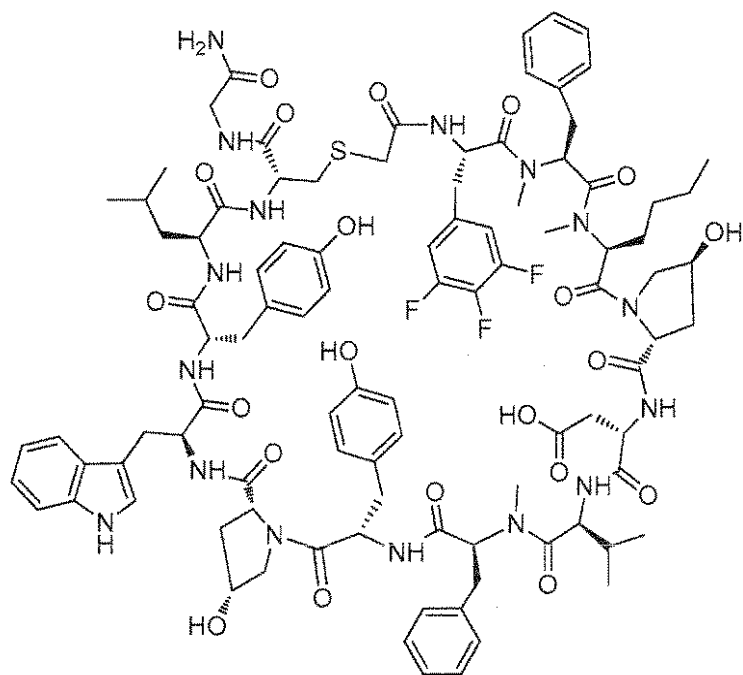
20

30

【 1 0 2 5 】

実施例 9367 の製造

実施例 9367 の製造



实施例 9367

10

20

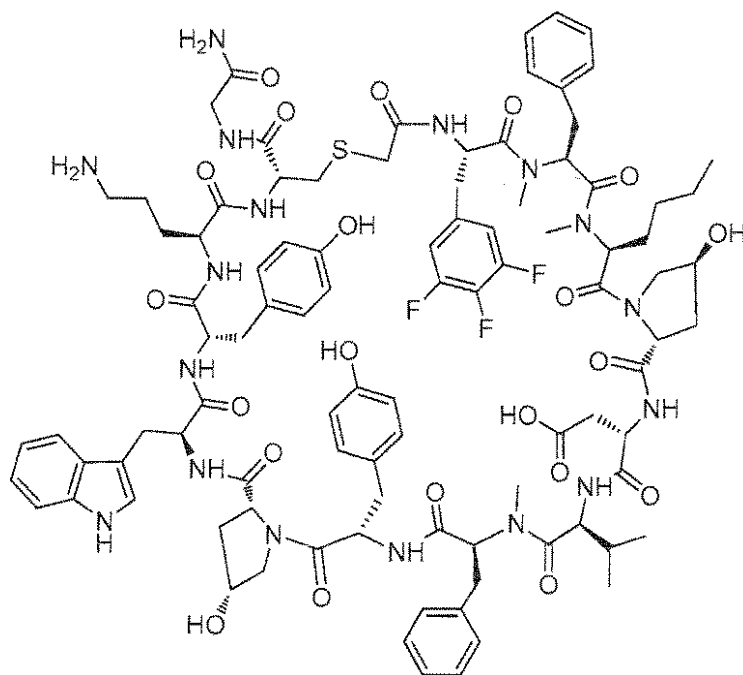
30

【 1 0 2 6 】

実施例 9368 の製造

【化 6 6 5】

実施例 9368 の製造



実施例 9368

実施例 9368 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z 968.7 (M+2H).

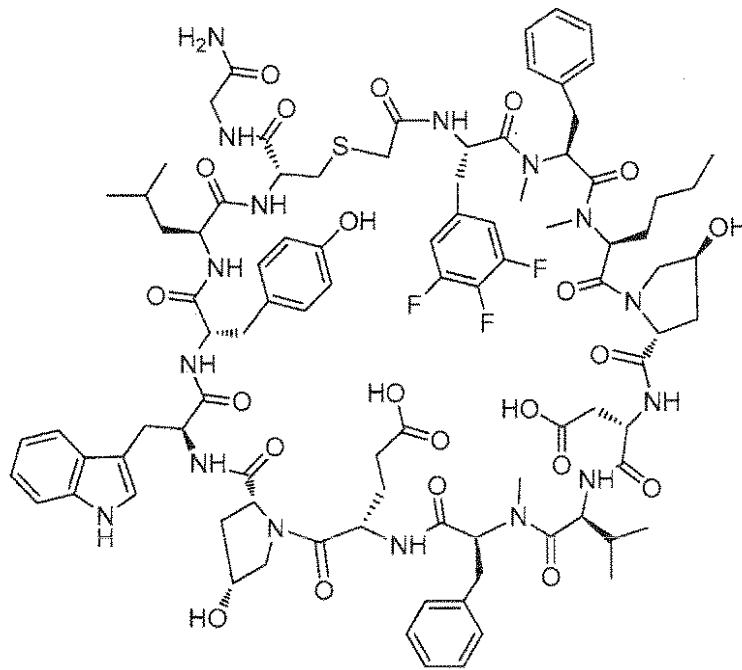
分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 968.4 (M+2H).

【1027】

実施例 9369 の製造

【化 6 6 6】

実施例 9369 の製造



実施例 9369

実施例 9369 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

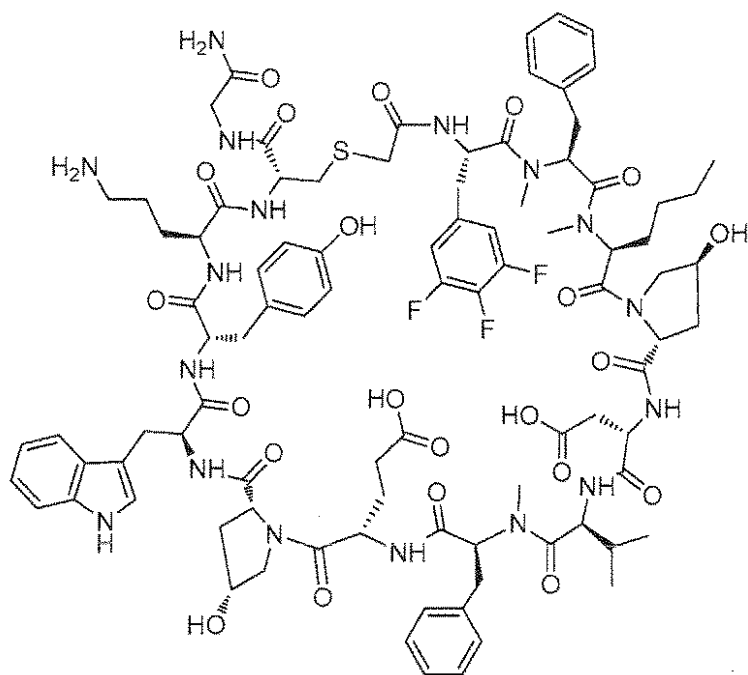
分析条件 A：保持時間 = 1.62 分；ESI-MS(+) m/z 948.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 950.8 (M+2H).

【1028】

実施例 9370 の製造

実施例 9370 の製造



实施例 9370

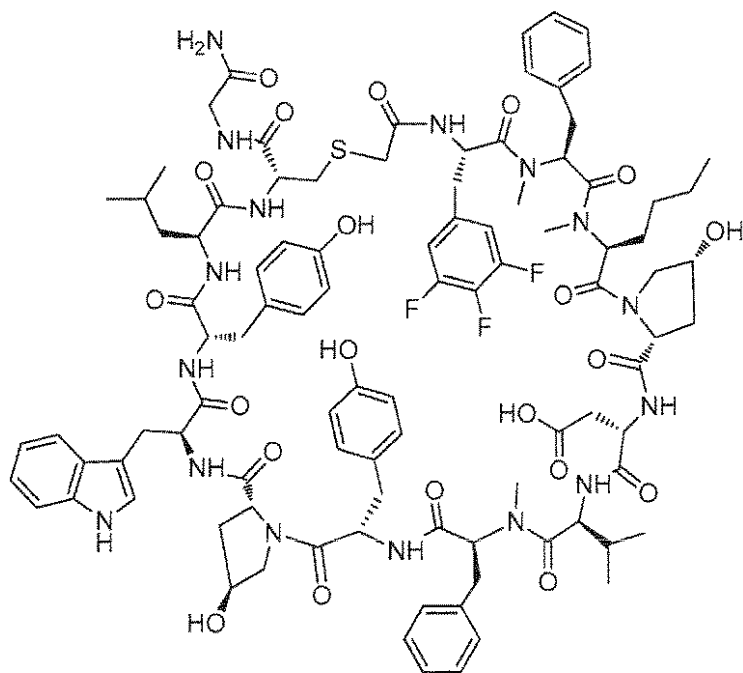
30

分析条件B：保持時間=2.83分；ESI-MS(+) m/z 951.2 (M+2H).

【 1 0 2 9 】

実施例 9371 の製造

実施例 9371 の製造



实施例 9371

10

20

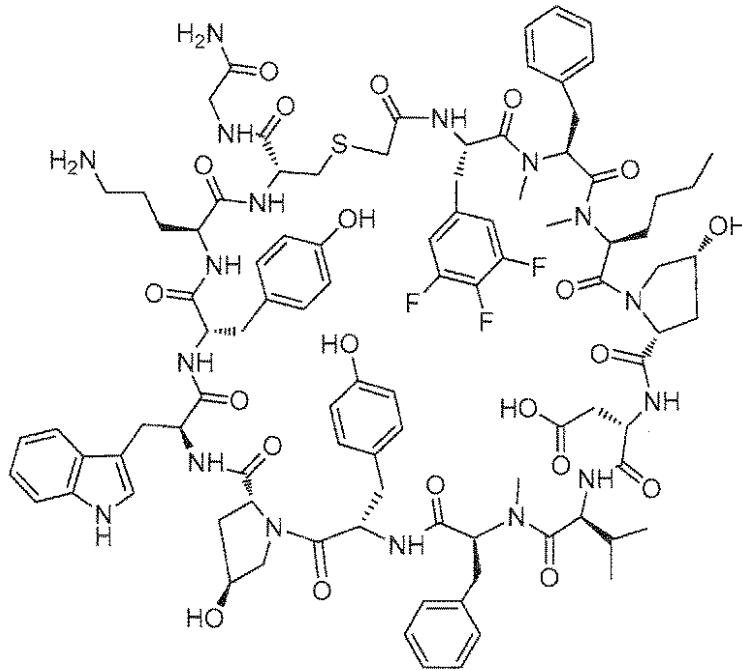
30

【 1 0 3 0 】

実施例 9372 の製造

【化 6 6 9】

実施例 9372 の製造



実施例 9372

実施例 9372 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(-) m/z 966.1 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z 968.3 (M+2H).

【1031】

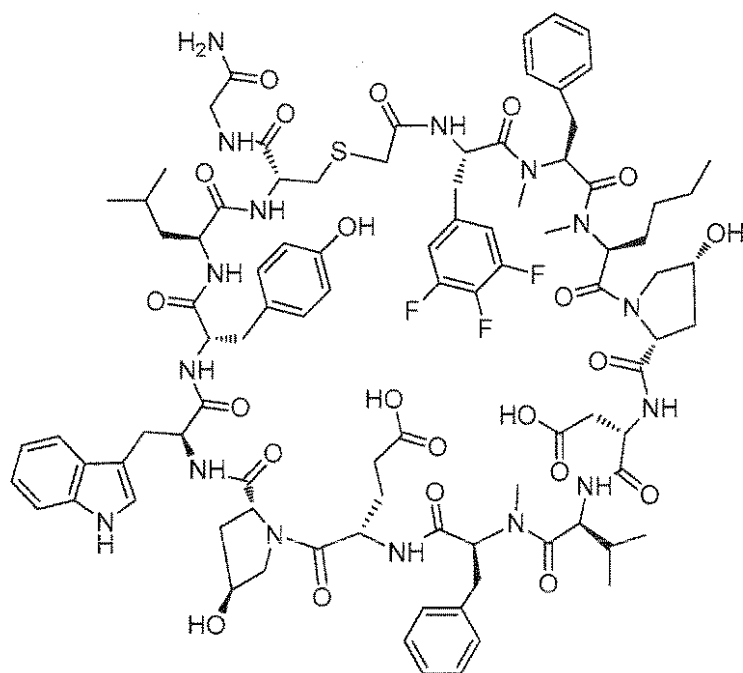
実施例 9373 の製造

10

20

30

実施例 9373 の製造



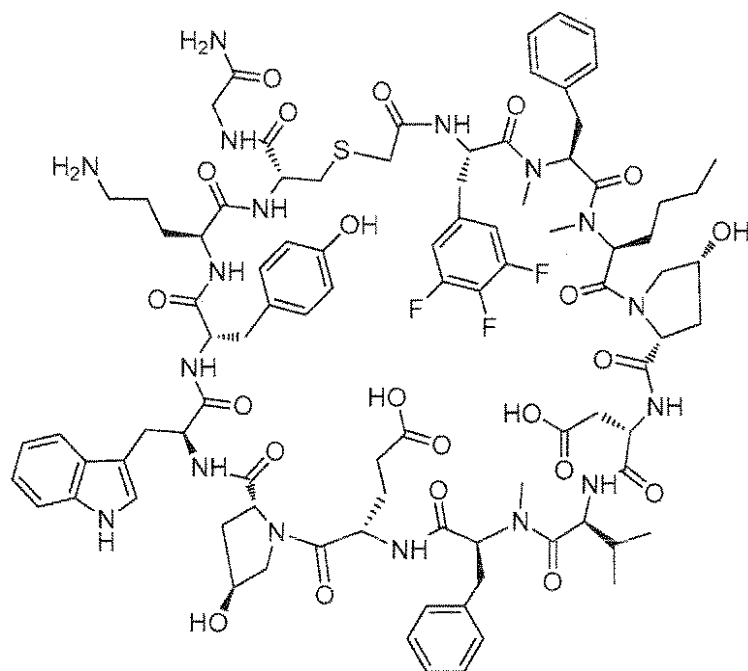
实施例 9373

分析条件B：保持時間=2.68分；ESI-MS(+) m/z 950.5 (M+2H).

【 1 0 3 2 】

実施例 9374 の製造

実施例 9374 の製造



实施例 9374

10

20

30

10000シリーズ

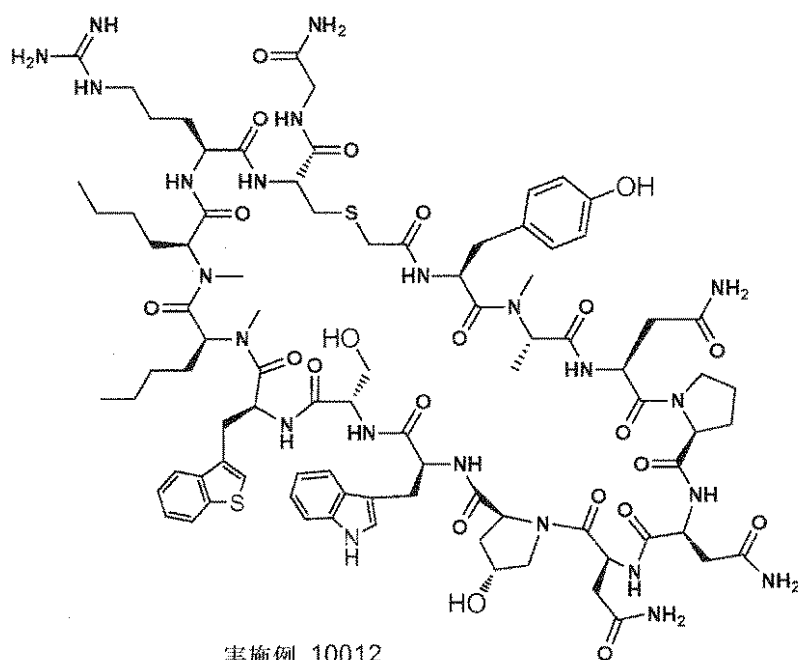
実施例 10044、実施例 10053～10121 および実施例 10148～10195 を、“一般合成法 D”に従って製造した。

40

実施例 1 0 0 1 2 の製造

【化 6 7 2】

実施例 10012 の製造



実施例 10012

実施例 10012 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.9 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 954.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(+) m/z 953.5 (M+2H).

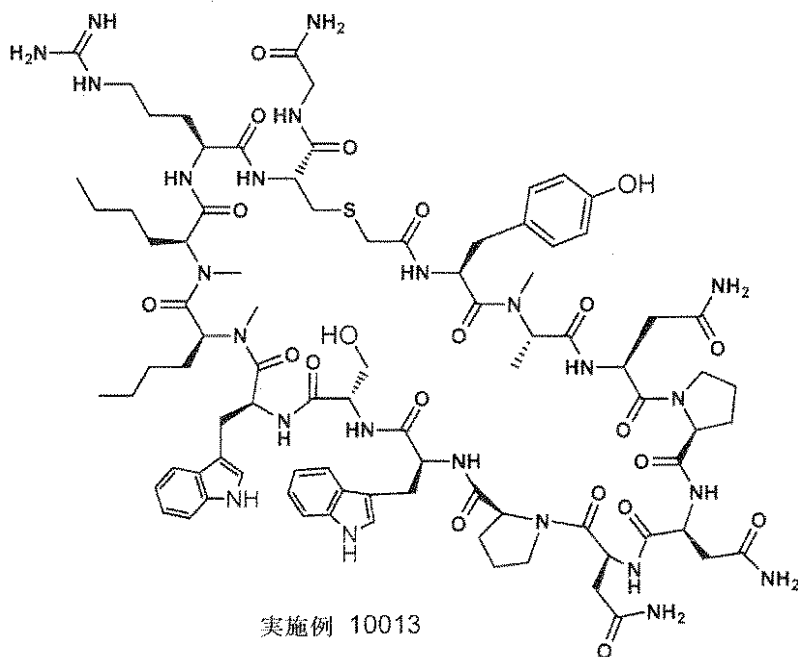
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：949.9269 (M+2H)；実測値：949.
 9263 (M+2H).

【1035】

実施例 10013 の製造

【化 6 7 3】

実施例 10013 の製造



実施例 10013

実施例 10013 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 936.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS(+) m/z 937.5 (M+2H).

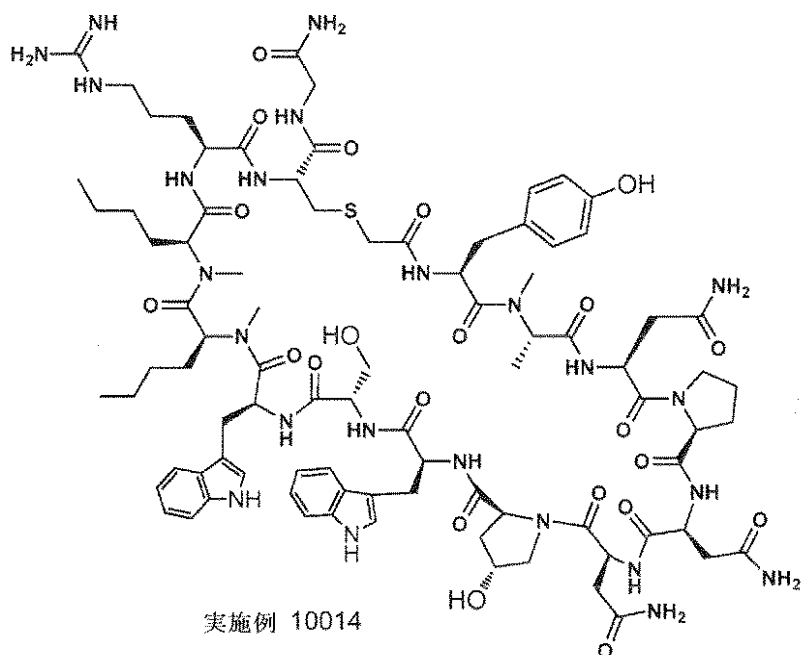
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：936.4541 (M+2H)；実測値：936.4540 (M+2H).

【1036】

実施例 10014 の製造

【化 6 7 4】

実施例 10014 の製造



実施例 10014

実施例 10014 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.0 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.44 分；ESI-MS(+) m/z 945.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.56 分；ESI-MS(+) m/z 945.1 (M+2H).

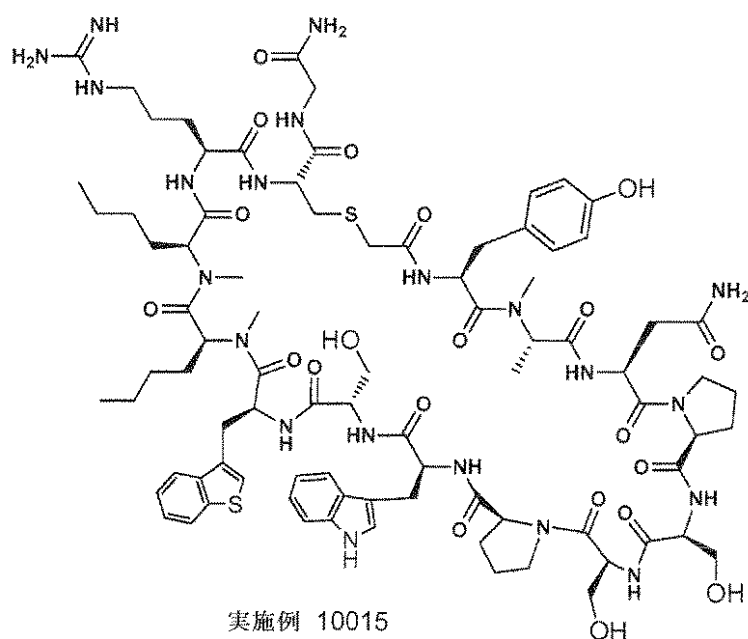
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：944.4516 (M+2H)；実測値：944.4522 (M+2H).

【1037】

実施例 10015 の製造

【化 6 7 5】

実施例 10015 の製造



実施例 10015

実施例 10015 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.2 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 918.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(+) m/z 918.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：917.9238 (M+2H)；実測値：917.
 9246 (M+2H).

【1038】

実施例 10016 の製造

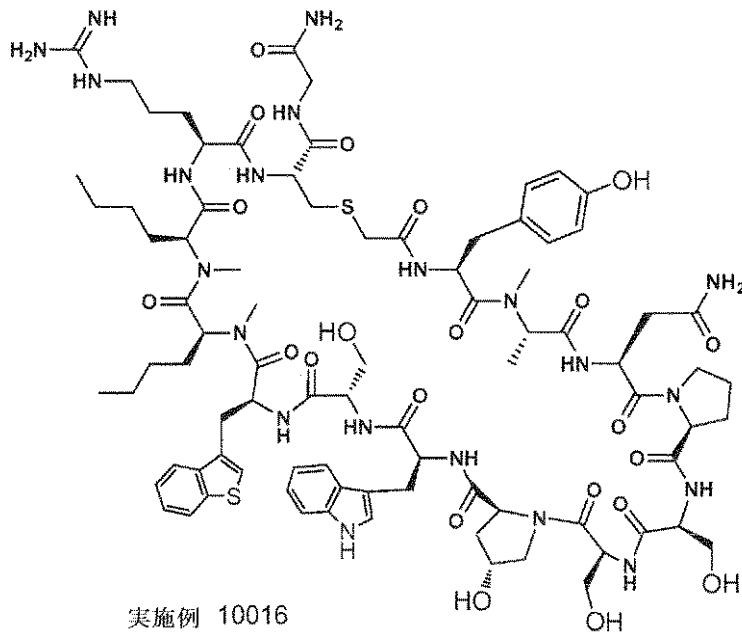
10

20

30

【化 6 7 6】

実施例 10016 の製造



実施例 10016

実施例 10016 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.6 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(-) m/z 924.4 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 926.6 (M+2H).

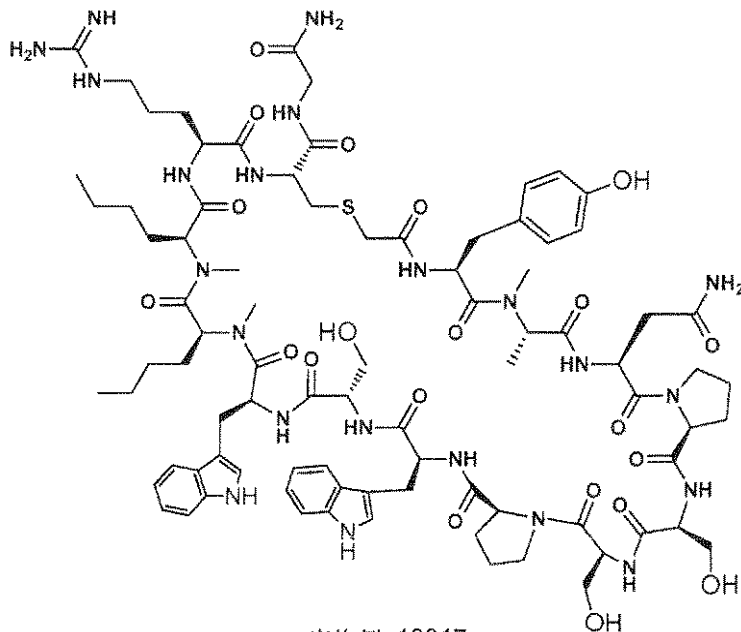
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：925.9213 (M+2H)；実測値：925.9217 (M+2H).

【1039】

実施例 10017 の製造

【化 6 7 7】

実施例 10017 の製造



実施例 10017

実施例 10017 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 910.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(+) m/z 910.0 (M+2H).

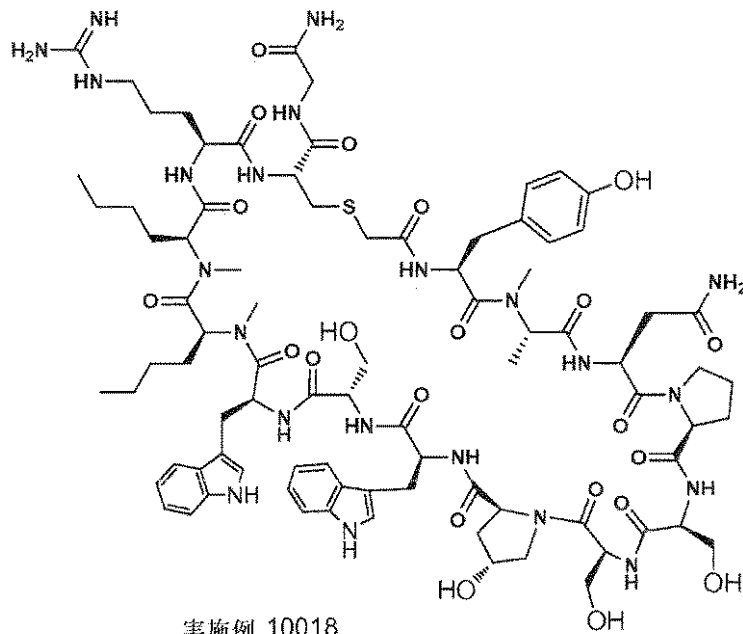
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：909.4432 (M+2H)；実測値：909.
 4430 (M+2H).

【1040】

実施例 10018 の製造

【化 6 7 8】

実施例 10018 の製造



実施例 10018

実施例 10018 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.5 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 918.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS(+) m/z 918.0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：917.4407 (M+2H)；実測値：917.
 4411 (M+2H).

【1041】

実施例 10019 の製造

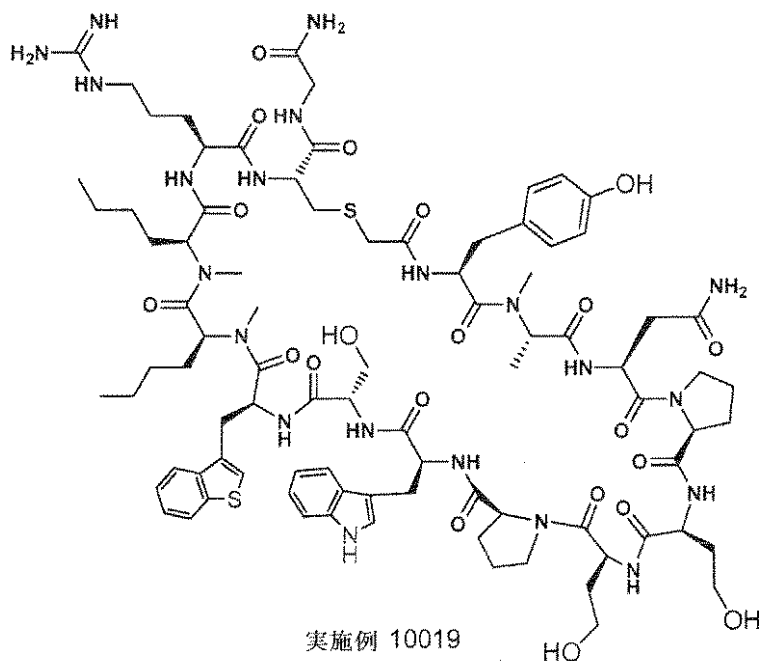
10

20

30

【化 6 7 9】

実施例 10019 の製造



実施例 10019

実施例 10019 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.64 分；ESI-MS(+) m/z 1864.6 (M+H).

分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(+) m/z 933.0 (M+2H).

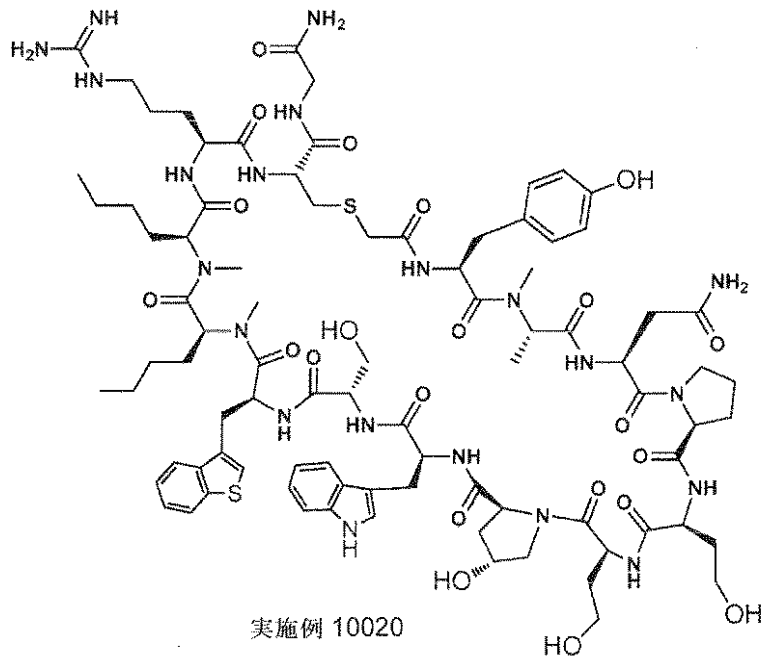
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.9395 (M+2H)；実測値：931.
 9389 (M+2H).

【1042】

実施例 10020 の製造

【化 6 8 0】

実施例 10020 の製造



10

20

実施例 10020 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.2 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 940.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z 940.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：939.9369 (M+2H)；実測値：939.
 9374 (M+2H).

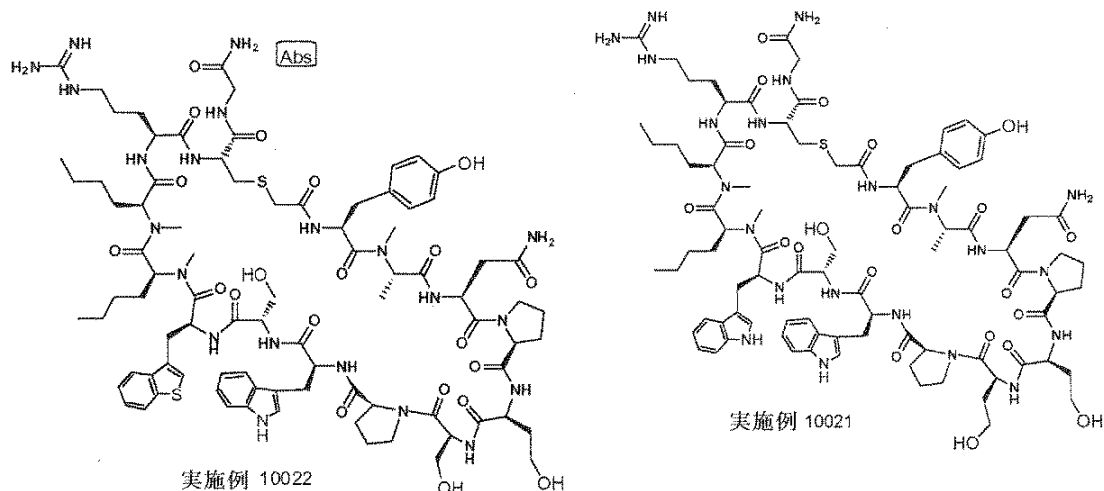
【1043】

実施例 10021 および 10022 の製造

30

【化 6 8 1】

実施例 10021 および 10022 の製造



実施例 10021 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、90%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(-) m/z 922.0 (M-2H)。

分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(+) m/z 924.1 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.4589 (M+2H)；実測値：923.4589 (M+2H)。

【1044】

実施例 10022 の製造

実施例 10022 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(-) m/z 924.0 (M-2H)。

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 925.9 (M+2H)。

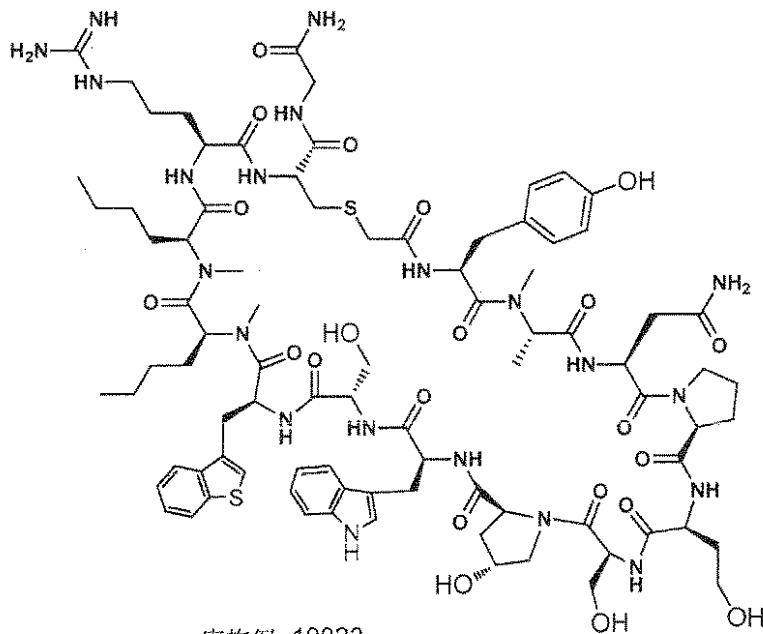
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.9316 (M+2H)；実測値：924.9323 (M+2H)。

【1045】

実施例 10023 の製造

【化 6 8 2】

実施例 10023 の製造



実施例 10023

実施例 10023 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.5 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(-) m/z 932.1 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.76 分；ESI-MS(+) m/z 934.1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：932.9291 (M+2H)；実測値：932.9300 (M+2H).

【1046】

実施例 10024 の製造

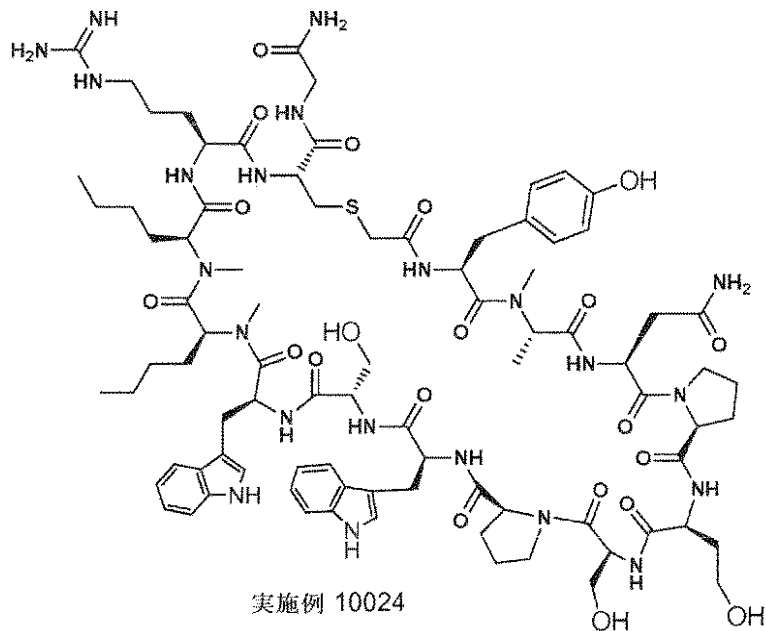
10

20

30

【化 6 8 3】

実施例 10024 の製造



実施例 10024

実施例 10024 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 925.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS(+) m/z 925.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.4485 (M+2H)；実測値：924.
 4496 (M+2H).

【1047】

実施例 10025 の製造

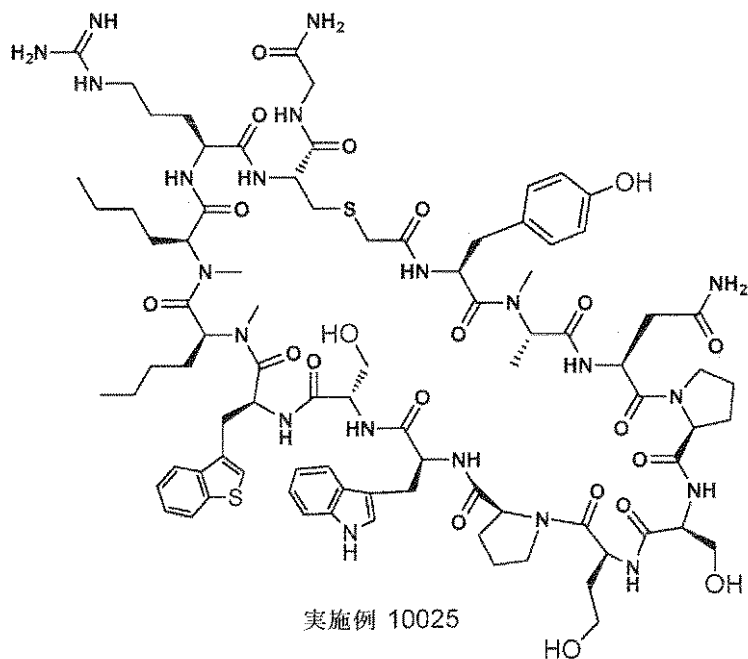
10

20

30

【化 6 8 4】

実施例 10025 の製造



実施例 10025

実施例 10025 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.66 分；ESI-MS(-) m/z 923.6 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z 925.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.9316 (M+2H)；実測値：924.
 9320 (M+2H).

【1048】

実施例 10034 の製造

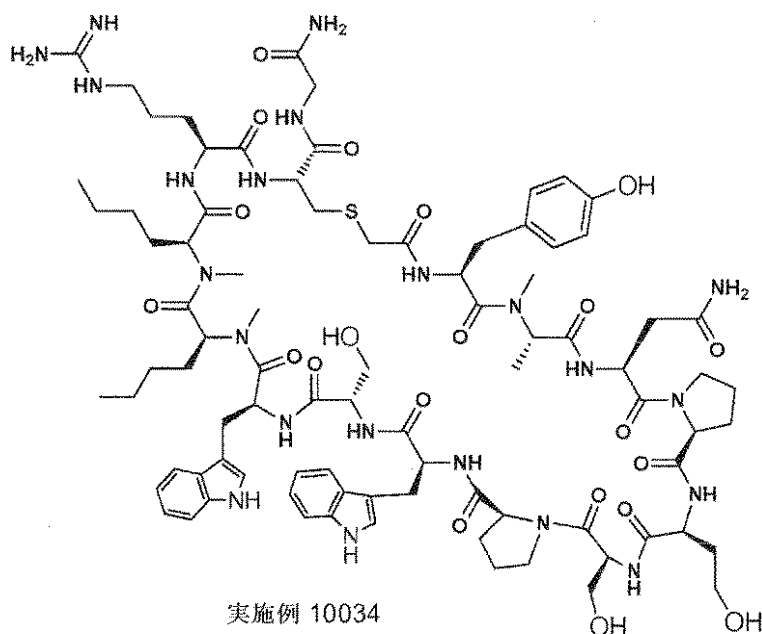
10

20

30

【化 6 8 5】

実施例 10034 の製造



実施例 10034

実施例 10034 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.5 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は、90%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 916.60 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.19 分；ESI-MS(+) m/z 916.55 (M+2H).

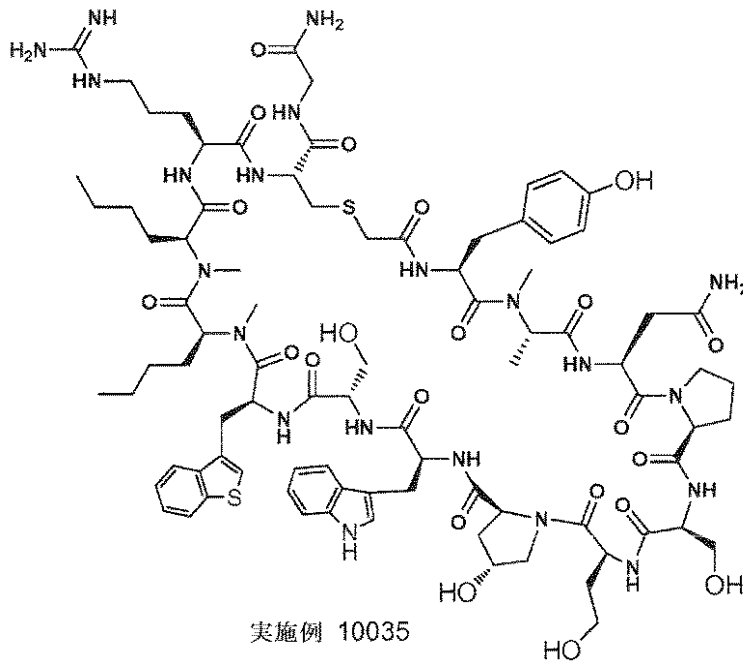
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.4511 (M+2H)；実測値：916.4492 (M+2H).

【1049】

実施例 10035 の製造

【化 6 8 6】

実施例 10035 の製造



実施例 10035

実施例 10035 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.6 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(-) m/z 931.6 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.10 分；ESI-MS(+) m/z 934.10 (M+2H).

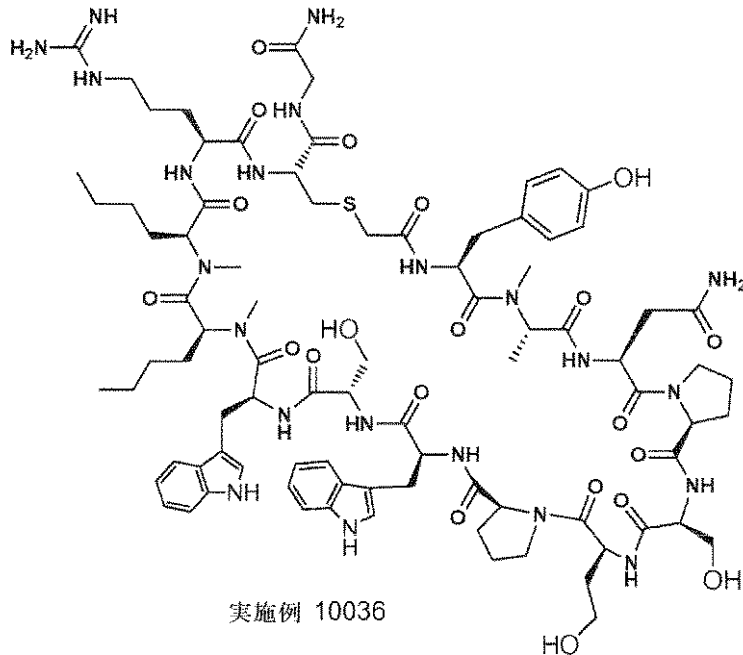
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：932.9291 (M+2H)；実測値：932.9265 (M+2H).

【1050】

実施例 10036 の製造

【化 6 8 7】

実施例 10036 の製造



実施例 10036 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、91%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 916.80 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.61 分；ESI-MS(+) m/z 916.80 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.4511 (M+2H)；実測値：916.
 4490 (M+2H).

【1051】

実施例 10037 の製造

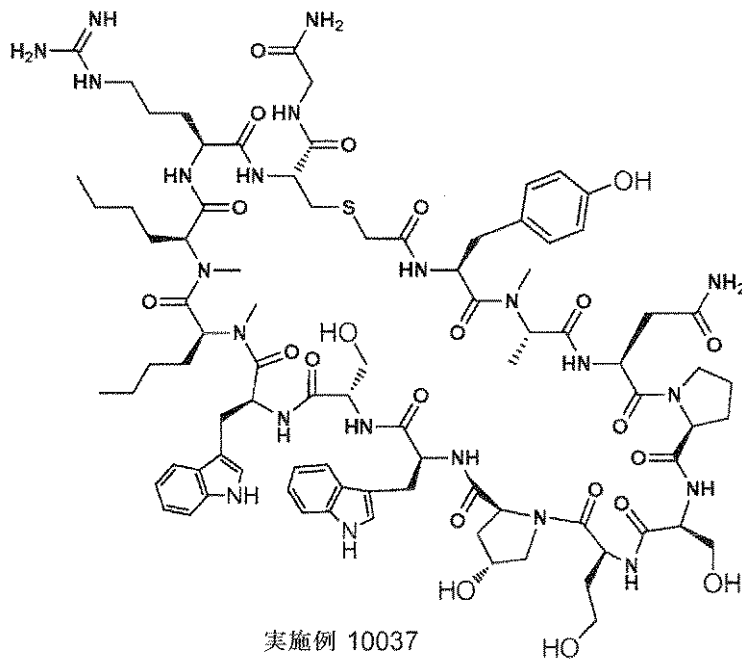
10

20

30

【化 6 8 8】

実施例 10037 の製造



実施例 10037

実施例 10037 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.5 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 924.55 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z 924.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.4485 (M+2H)；実測値：924.4468 (M+2H).

【1052】

実施例 10042 の製造

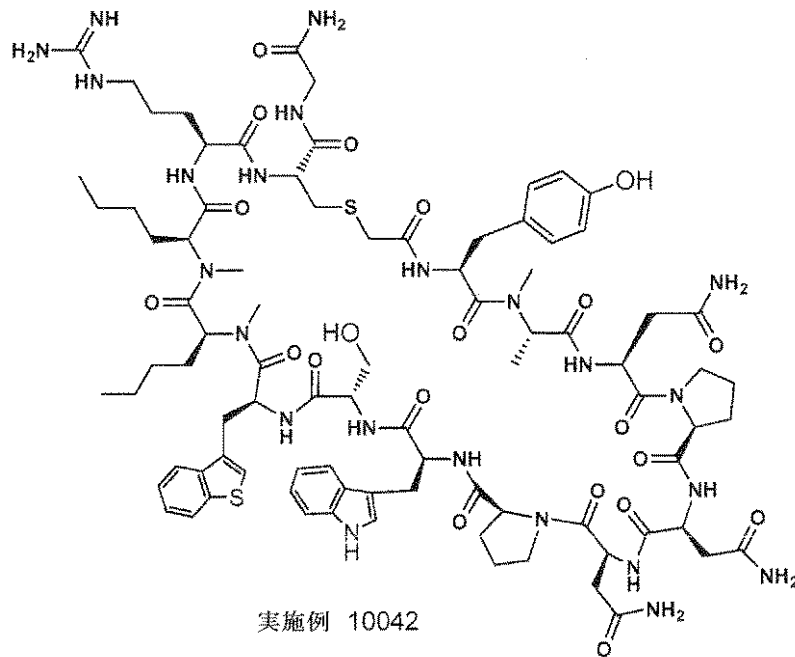
10

20

30

【化 6 8 9】

実施例 10042 の製造



実施例 10042

実施例 10042 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 945.40 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.13 分；ESI-MS(+) m/z 945.40 (M+2H).

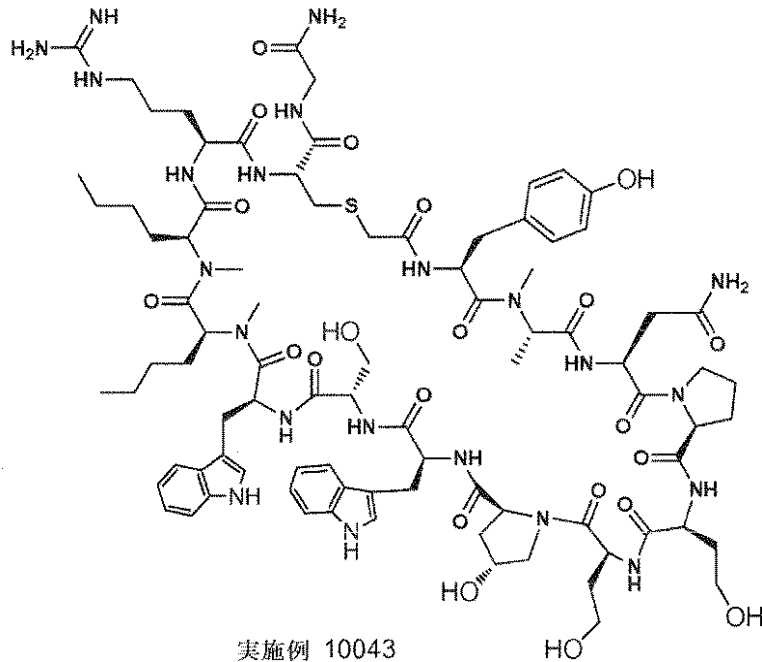
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：944.9347 (M+2H)；実測値：944.
 9326 (M+2H).

【1053】

実施例 10043 の製造

【化 6 9 0】

実施例 10043 の製造



実施例 10043

実施例 10043 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 931.80 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 932.00 (M+2H).

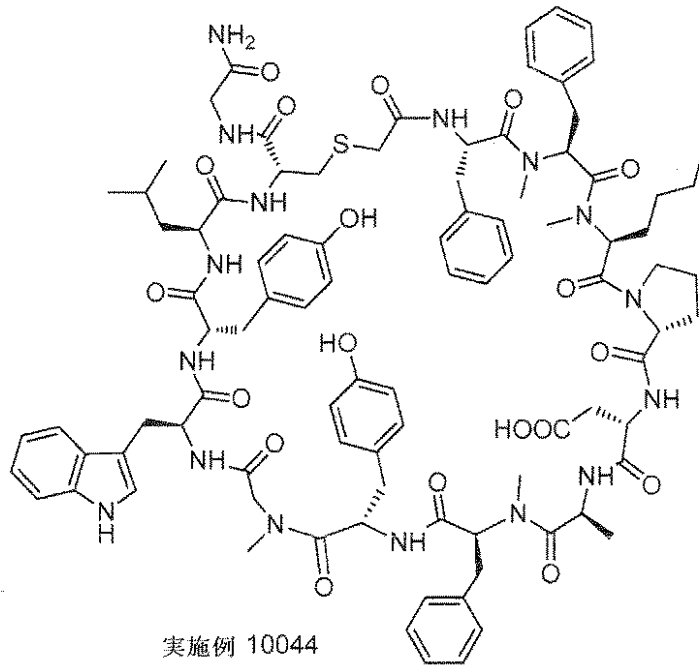
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.4563 (M+2H)；実測値：931.
 4546 (M+2H).

【1054】

実施例 10044 の製造

【化 6 9 1】

実施例 10044 の製造



実施例 10044 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 897.95 (M+2H).

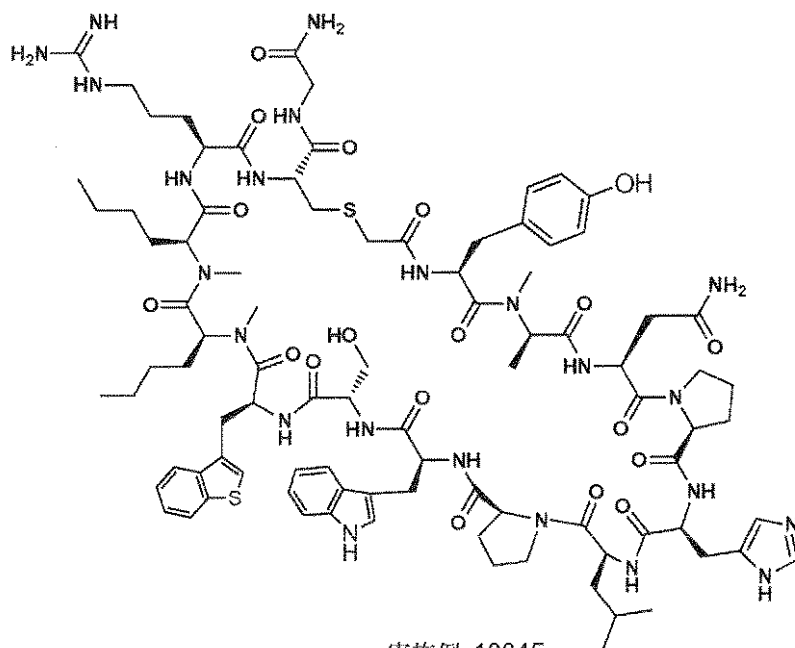
分析条件 B：保持時間 = 3.31 分；ESI-MS(+) m/z 897.85 (M+2H).

【1055】

実施例 10045 の製造

【化 6 9 2】

実施例 10045 の製造



実施例 10045

実施例 10045 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.5 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 956.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.18 分；ESI-MS(+) m/z 956.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：955.9633 (M+2H)；実測値：955.
 9613 (M+2H).

【1056】

実施例 10047 の製造

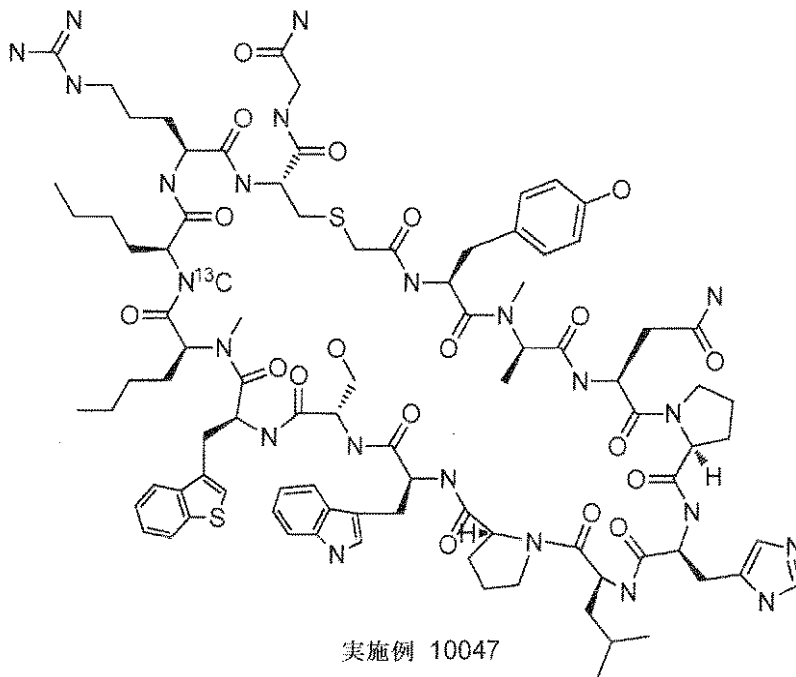
10

20

30

【化 6 9 3】

実施例 10047 の製造



実施例 10047 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.6 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(+) m/z 957.35 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.17 分；ESI-MS(+) m/z 957.30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：956.4672 (M+2H)；実測値：956.
 4629 (M+2H).

【1057】

実施例 10049 の製造

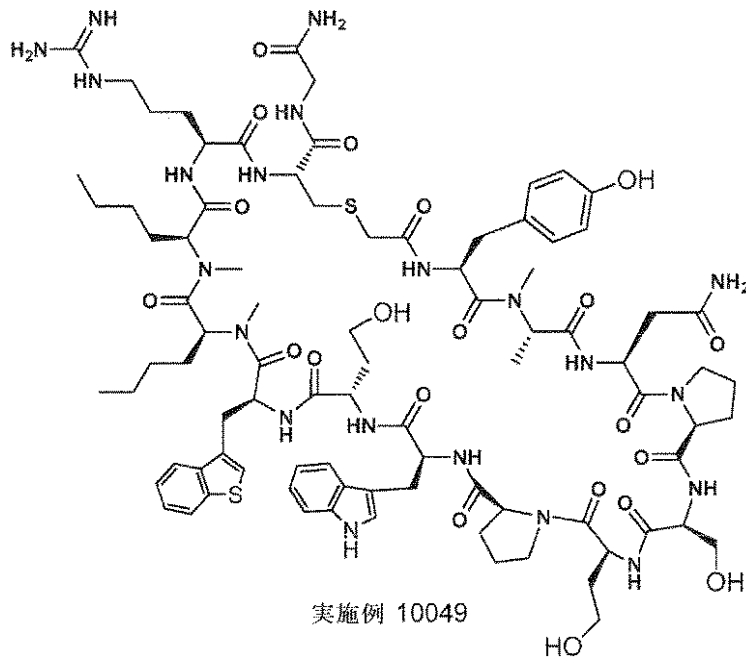
10

20

30

【化 6 9 4】

実施例 10049 の製造



実施例 10049

実施例 10049 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、36.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(+) m/z 932.45 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.14 分；ESI-MS(+) m/z 932.45 (M+2H).

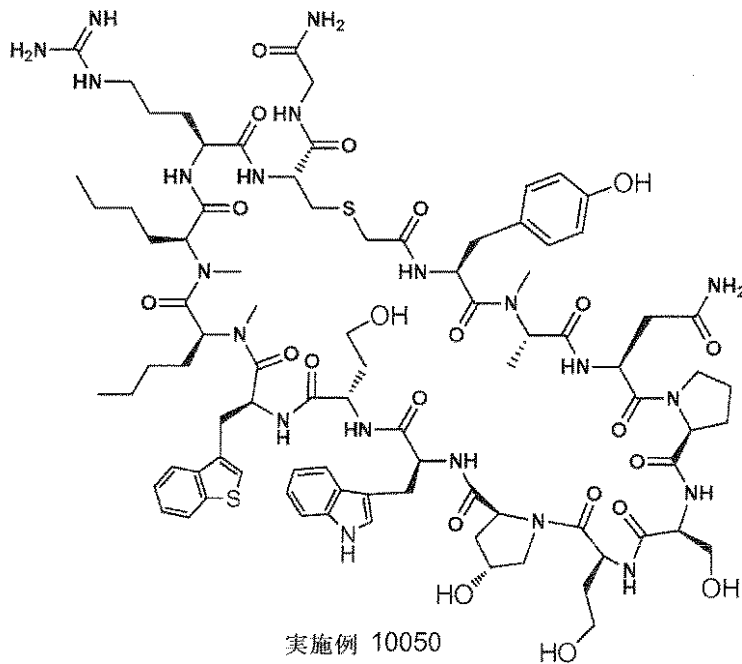
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.9395 (M+2H)；実測値：931.
 9380 (M+2H).

【1058】

実施例 10050 の製造

【化 6 9 5】

実施例 10050 の製造



実施例 10050

実施例 10050 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 940.40 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.14 分；ESI-MS(+) m/z 940.40 (M+2H).

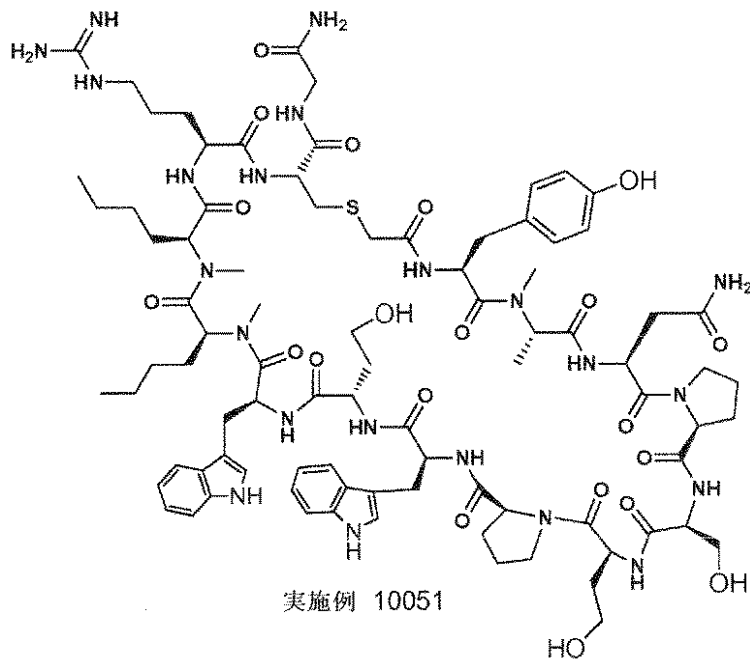
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：939.9369 (M+2H)；実測値：939.
 9354 (M+2H).

【1059】

実施例 10051 の製造

【化 6 9 6】

実施例 10051 の製造



実施例 10051 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 923.90 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z 923.90 (M+2H).

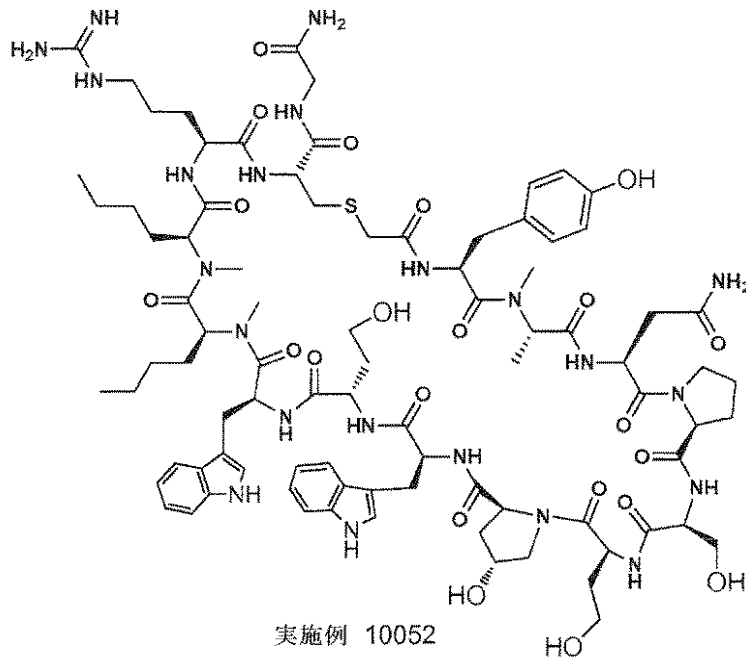
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.4589 (M+2H)；実測値：923.
 4565 (M+2H).

【1060】

実施例 10052 の製造

【化 6 9 7】

実施例 10052 の製造



実施例 10052 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 931.90 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.94 分；ESI-MS(+) m/z 931.90 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.4563 (M+2H)；実測値：931.
 4547 (M+2H).

【1061】

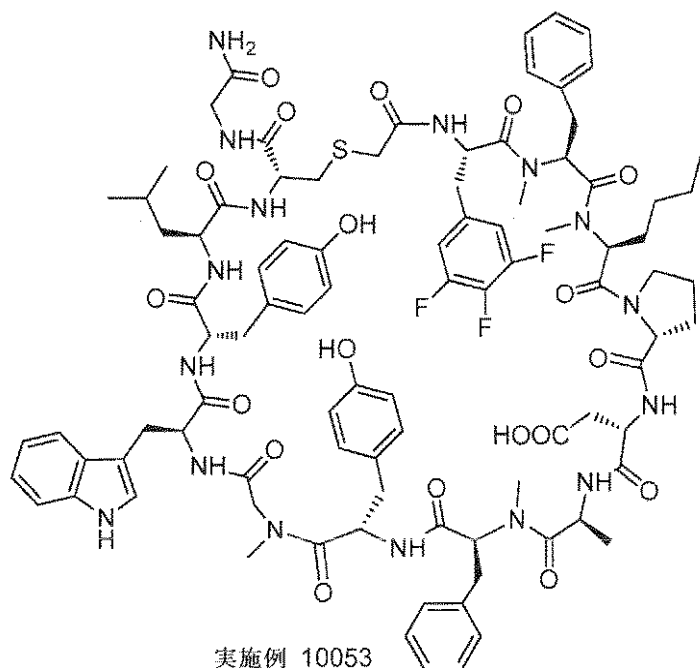
実施例 10053 の製造

10

20

30

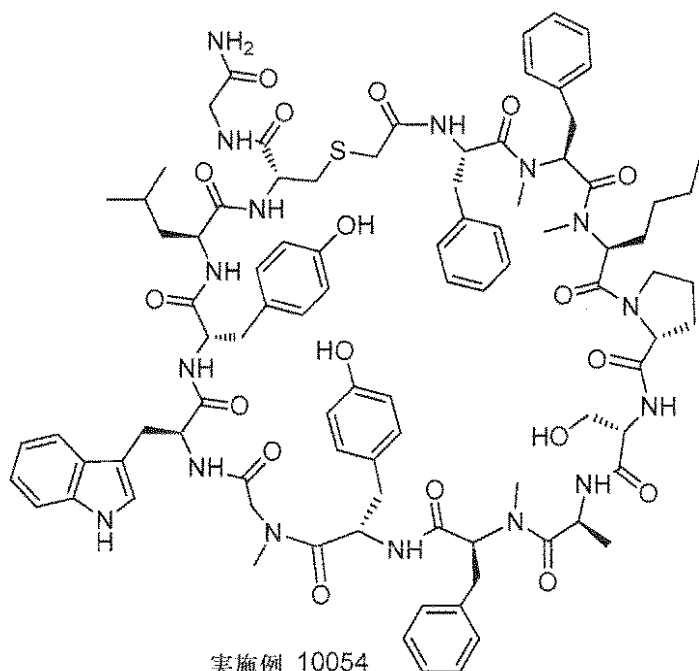
実施例 10053 の製造



分析条件A：保持時間 = 1.79分；ESI-MS(+) m/z 924.90 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.37分；ESI-MS(+) m/z 925.00 (M+2H).

実施例 10054 の製造

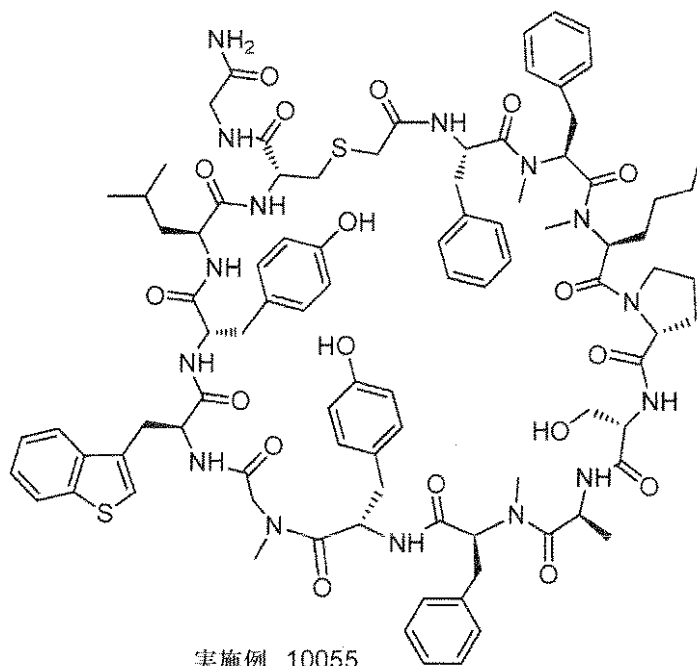
実施例 10054 の製造



分析条件A：保持時間 = 1.89分；ESI-MS(+) m/z 883.95 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.38分；ESI-MS(+) m/z 883.85 (M+2H).

実施例 10055 の製造

実施例 10055 の製造

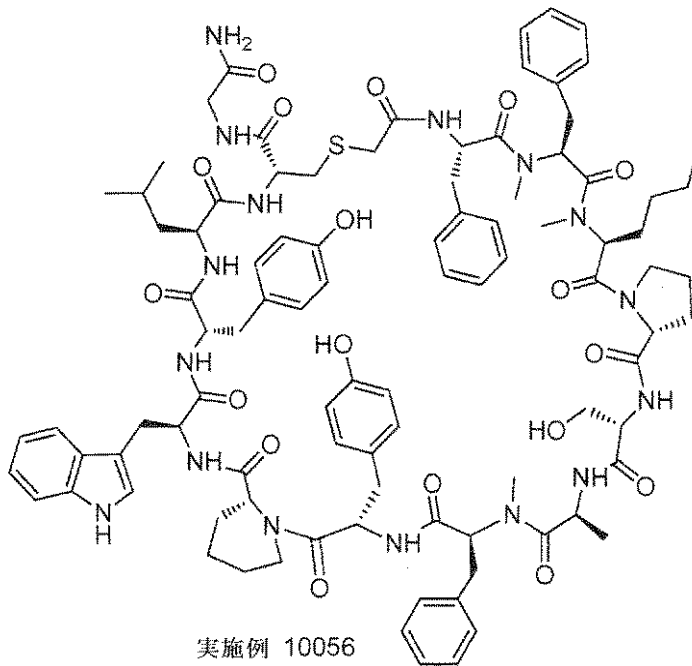


分析条件A：保持時間 = 1.96分；ESI-MS(+) m/z 892.15 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.09分；ESI-MS(+) m/z 892.20 (M+2H).

実施例 10056 の製造

【化 7 0 1】

実施例 10056 の製造



実施例 10056 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、41.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.91 分；ESI-MS(+) m/z 903.50 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.40 分；ESI-MS(+) m/z 903.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：903.4416 (M+2H)；実測値：903.
 4412 (M+2H).

【1065】

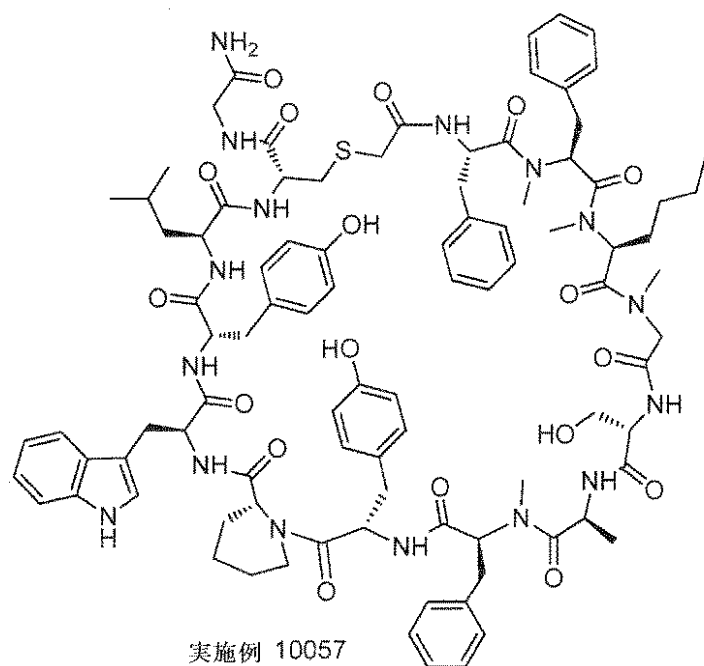
実施例 10057 の製造

10

20

30

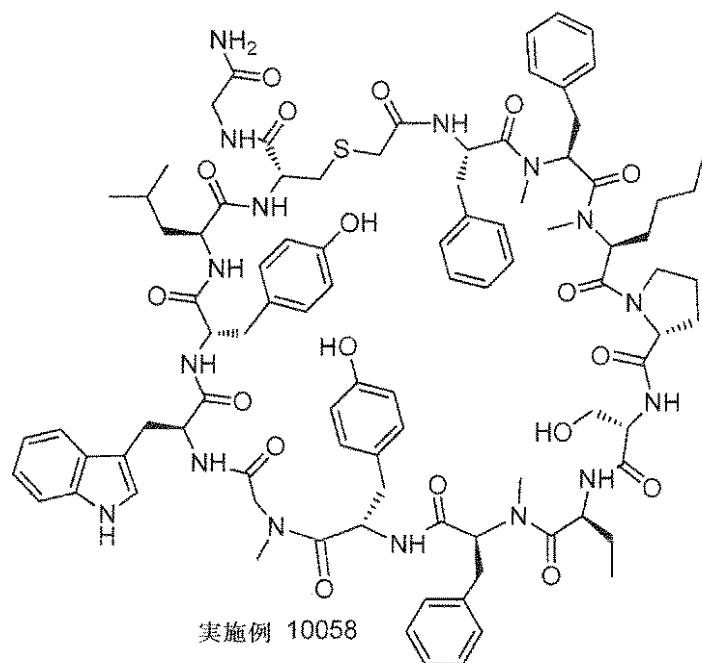
実施例 10057 の製造



分析条件A：保持時間 = 1.79分；ESI-MS(+) m/z 890.70 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.26分；ESI-MS(+) m/z 891.05 (M+2H).

実施例 10058 の製造

実施例 10058 の製造

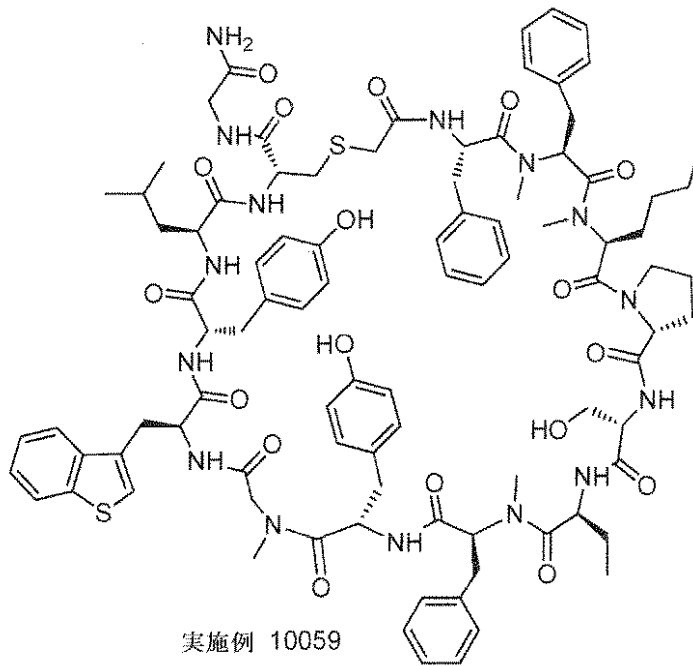


分析条件A：保持時間 = 1.92分；ESI-MS(+) m/z 890.60 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.43分；ESI-MS(+) m/z 890.65 (M+2H).

実施例 10059 の製造

【化 7 0 4】

実施例 10059 の製造



実施例 10059

実施例 10059 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 2.03 分；ESI-MS(+) m/z 899.00 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.15 分；ESI-MS(+) m/z 899.10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：898.9144 (M+2H)；実測値：898.
 9140 (M+2H).

【1068】

実施例 10060 の製造

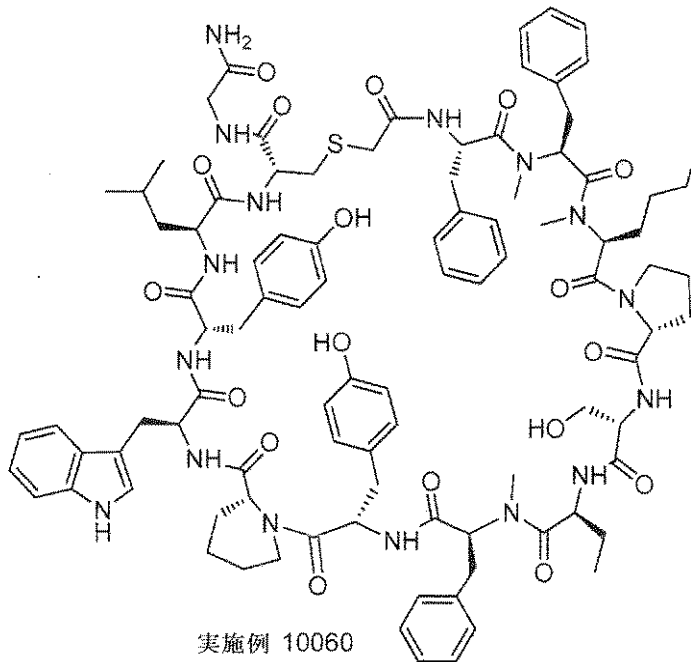
10

20

30

【化 7 0 5】

実施例 10060 の製造



実施例 10060 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、27.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.97 分；ESI-MS(+) m/z 910.60 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.46 分；ESI-MS(+) m/z 910.60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：910.4495 (M+2H)；実測値：910.
 4492 (M+2H).

【1069】

実施例 10061 の製造

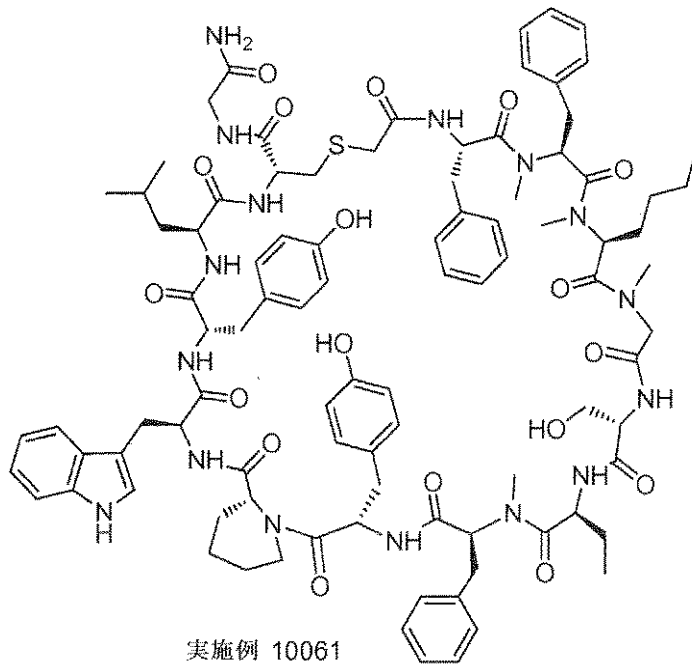
10

20

30

【化 7 0 6】

実施例 10061 の製造



実施例 10061 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.84 分；ESI-MS(+) m/z 897.60 (M+2H).

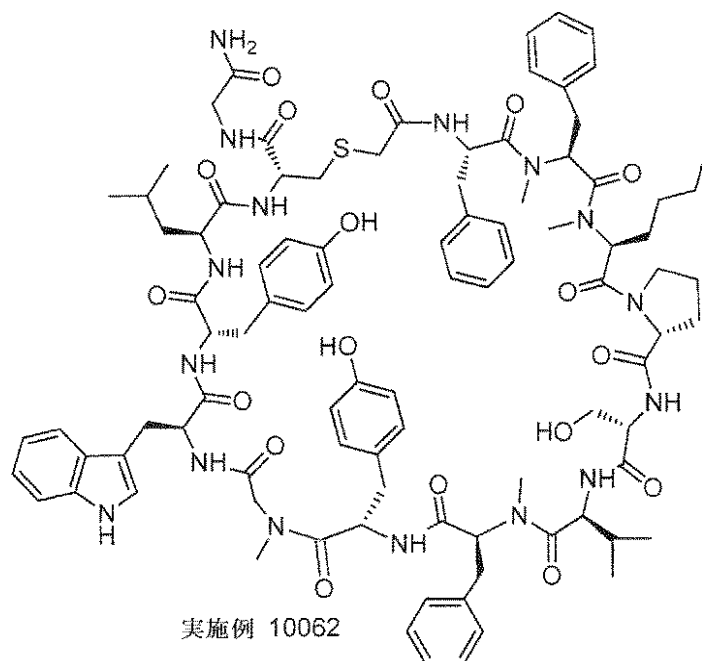
分析条件 B：保持時間 = 3.33 分；ESI-MS(+) m/z 897.60 (M+2H).

【1070】

実施例 10062 の製造

【化 7 0 7】

実施例 10062 の製造



実施例 10062 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.95 分；ESI-MS(+) m/z 897.30 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.49 分；ESI-MS(+) m/z 897.75 (M+2H).

【1071】

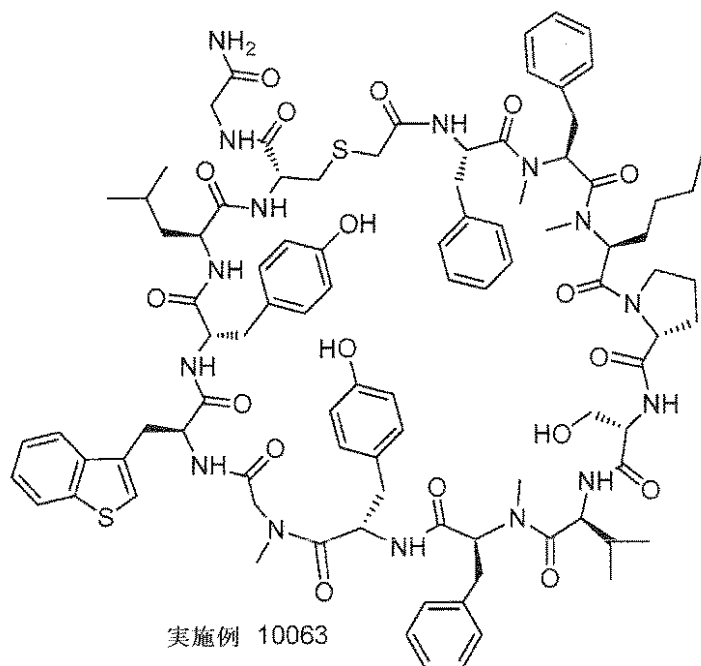
実施例 10063 の製造

10

20

30

実施例 10063 の製造

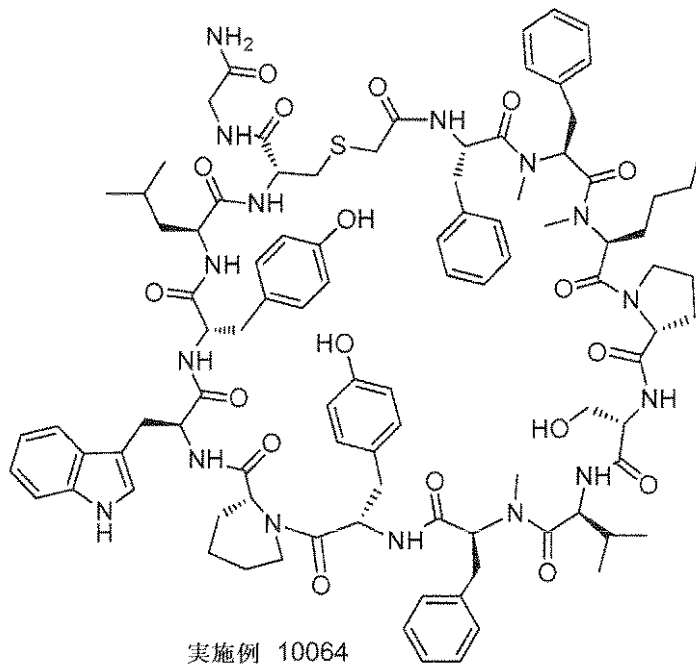


実施例 10064 の製造

30

【化 7 0 9】

実施例 10064 の製造



実施例 10064 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 2.01 分；ESI-MS(+) m/z 917.85 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.05 分；ESI-MS(+) m/z 917.70 (M+2H).

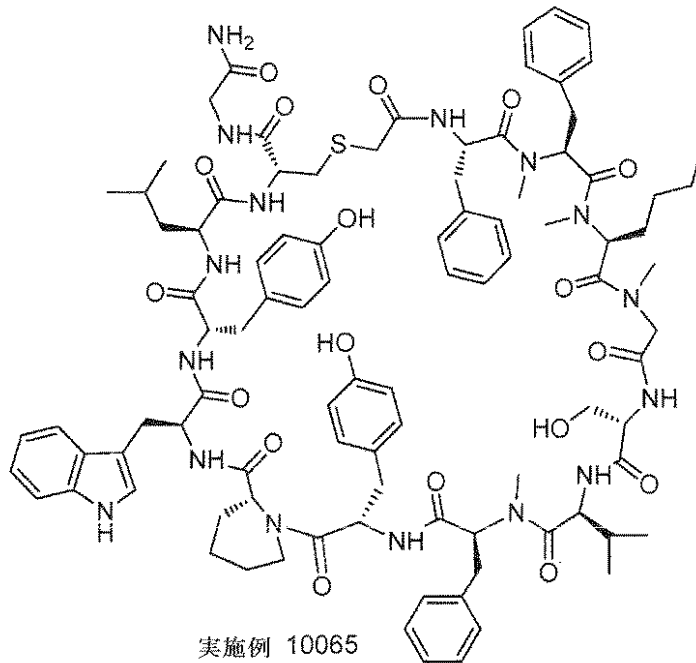
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：917.4573 (M+2H)；実測値：917.
 4568 (M+2H).

【1073】

実施例 10065 の製造

【化 7 1 0】

実施例 10065 の製造



実施例 10065 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(+) m/z 904.75 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.36 分；ESI-MS(+) m/z 904.45 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：904.4495 (M+2H)；実測値：904.
 4494 (M+2H).

【1074】

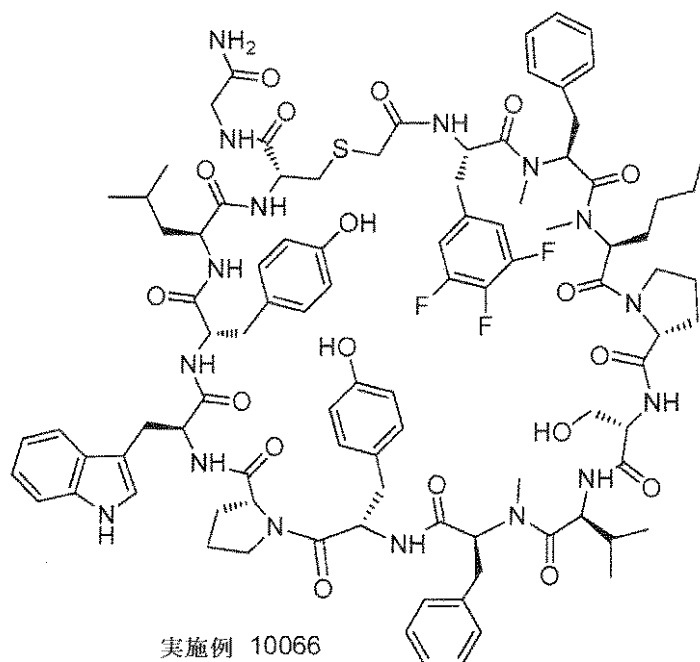
実施例 10066 の製造

10

20

30

実施例 10066 の製造



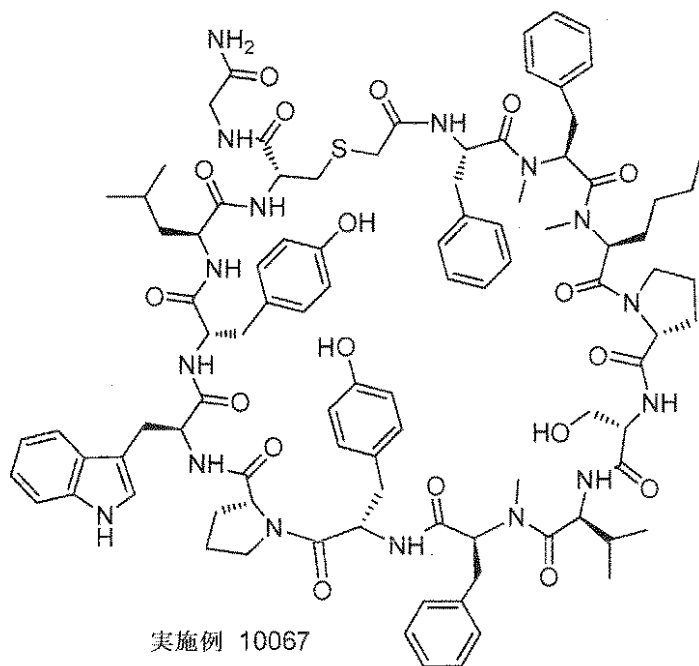
实施例 10066

分析条件A：保持時間 = 2.02分；ESI-MS(+) m/z 937.65 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 3.07分；ESI-MS(+) m/z 937.65 (M+2H).

実施例 10067 の製造

【化 7 1 2】

実施例 10067 の製造



実施例 10067

実施例 10067 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.95 分；ESI-MS(+) m/z 910.55 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.43 分；ESI-MS(+) m/z 910.60 (M+2H).

【1076】

実施例 10068 の製造

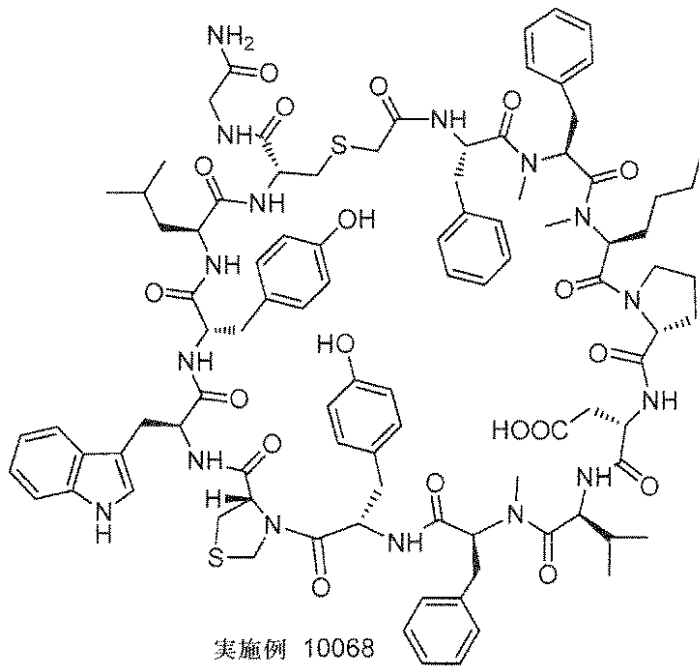
10

20

30

【化 7 1 3】

実施例 10068 の製造



実施例 10068 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.83 分；ESI-MS(+) m/z 933.60 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.53 分；ESI-MS(+) m/z 933.60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：933.4251 (M+2H)；実測値：933.
 4239 (M+2H).

【1077】

実施例 10069 の製造

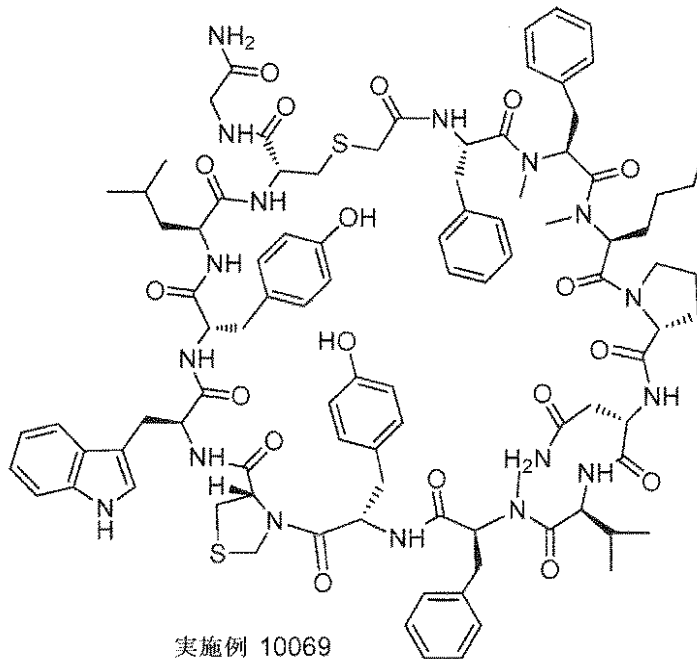
10

20

30

【化 7 1 4】

実施例 10069 の製造



実施例 10069

実施例 10069 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 2.02 分；ESI-MS(+) m/z 933.20 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：932.9331 (M+2H)；実測値：932.9326 (M+2H).

【1078】

実施例 10070 の製造

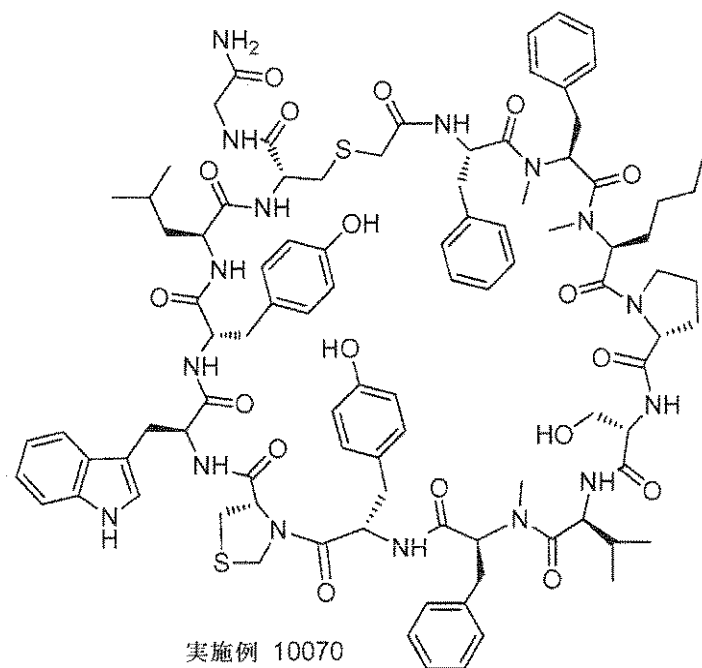
10

20

30

【化 7 1 5】

実施例 10070 の製造



実施例 10070 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 2.05 分；ESI-MS(+) m/z 920.00 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(+) m/z 919.60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：919.4277 (M+2H)；実測値：919.
 4267 (M+2H).

【1079】

実施例 10071 の製造

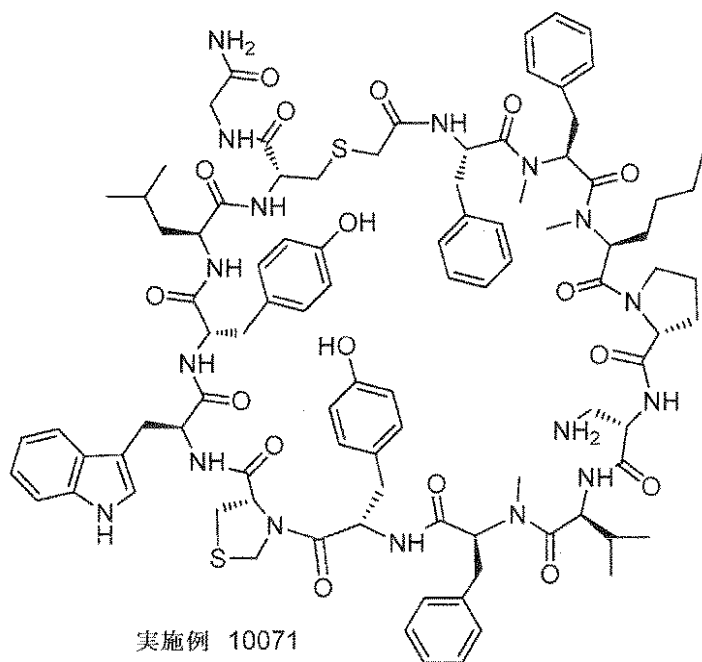
10

20

30

【化 7 1 6】

実施例 10071 の製造



10

20

実施例 10071 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.94 分；ESI-MS(+) m/z 918.75 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.46 分；ESI-MS(+) m/z 919.75 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：918.9357 (M+2H)；実測値：918.
 9330 (M+2H).

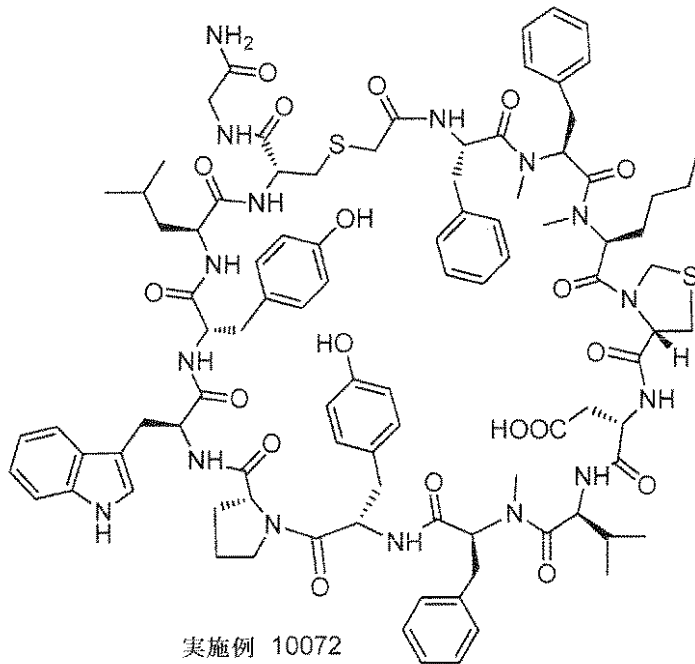
30

【1080】

実施例 10072 の製造

【化 7 1 7】

実施例 10072 の製造



10

20

実施例 10072 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.5 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.80 分；ESI-MS(+) m/z 933.55 (M+2H).

30

分析条件 B：保持時間 = 2.48 分；ESI-MS(+) m/z 933.00 (M+2H).

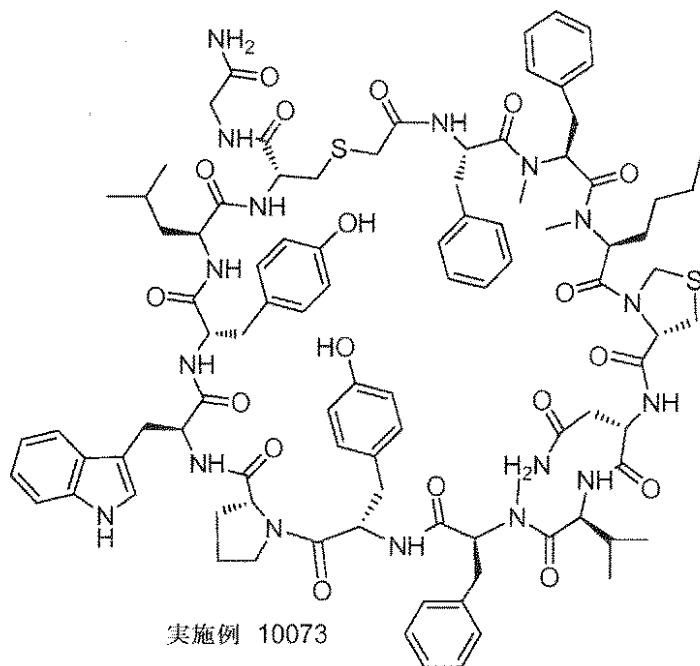
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：933.4251 (M+2H)；実測値：933.
 4245 (M+2H).

【1081】

実施例 10073 の製造

【化 7 1 8】

実施例 10073 の製造



実施例 10073

実施例 10073 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.8 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.97 分；ESI-MS(+) m/z 933.45 (M+2H).

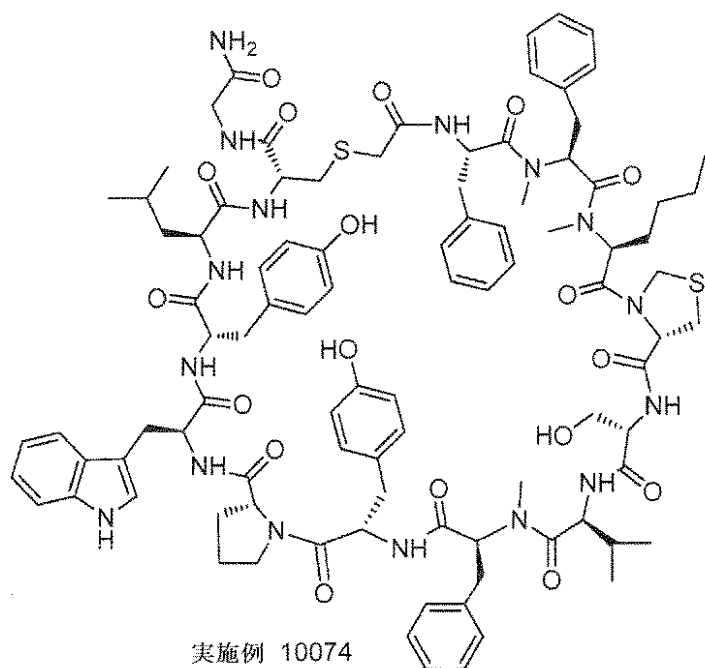
分析条件 B：保持時間 = 2.67 分；ESI-MS(+) m/z 932.90 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：932.9331 (M+2H)；実測値：932.
 9324 (M+2H).

【1082】

実施例 10074 の製造

実施例 10074 の製造

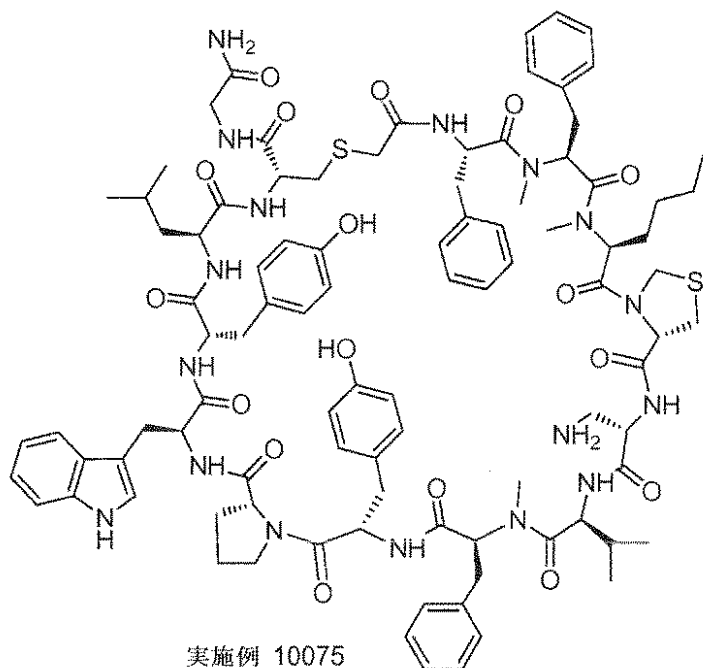


分析条件A：保持時間＝2.01分；ESI-MS(+) m/z 919.60(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：919.4277(M+2H)；実測値：919.4265(M+2H).

実施例 10075 の製造

【化 7 2 0】

実施例 10075 の製造



実施例 10075

実施例 10075 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.0 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.90 分；ESI-MS(+) m/z 919.10 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.62 分；ESI-MS(+) m/z 919.00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：918.9357 (M+2H)；実測値：918.
 9337 (M+2H).

【1084】

実施例 10076 の製造

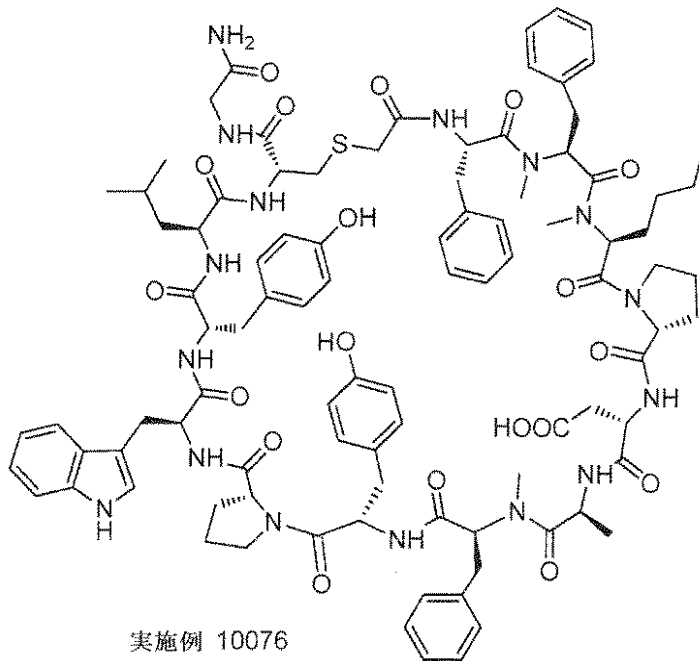
10

20

30

【化 7 2 1】

実施例 10076 の製造



実施例 10076 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.9 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS(+) m/z 910.85 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.36 分；ESI-MS(+) m/z 910.60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：910.4313 (M+2H)；実測値：910.
 4301 (M+2H).

【1085】

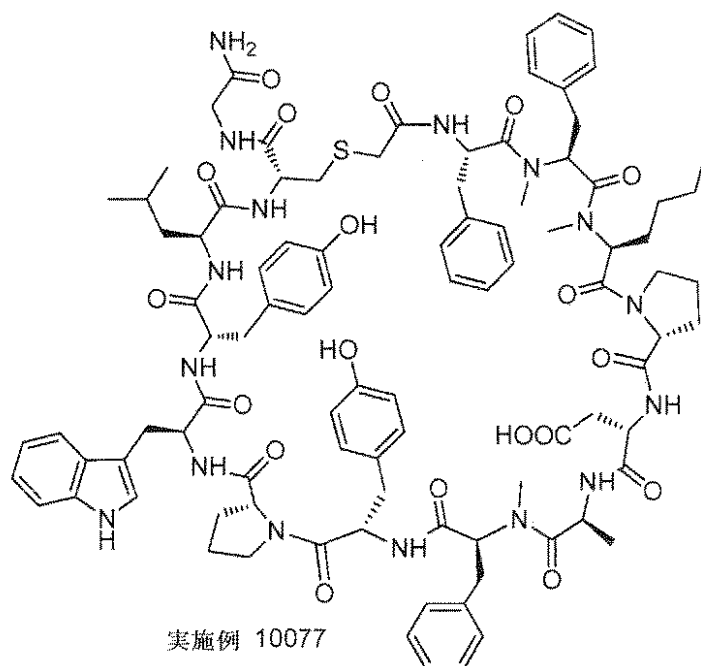
実施例 10077 の製造

10

20

30

実施例 10077 の製造

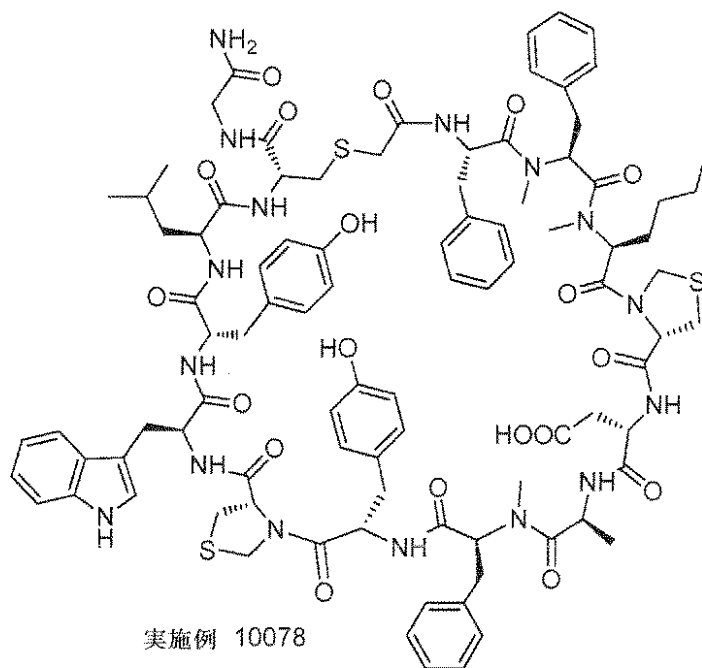


分析条件A：保持時間＝2.44分；ESI-MS(+) m/z 924.65(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.37分；ESI-MS(+) m/z 924.70(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：924.4469(M+2H)；実測値：924.4455(M+2H).

実施例 10078 の製造

【化 7 2 3】

実施例 10078 の製造



10

20

実施例 10078 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、4.6 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.84 分；ESI-MS(+) m/z 929.05 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.46 分；ESI-MS(+) m/z 929.20 ($M+2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：928.3877 ($M+2H$)；実測値：928.
 3871 ($M+2H$) .

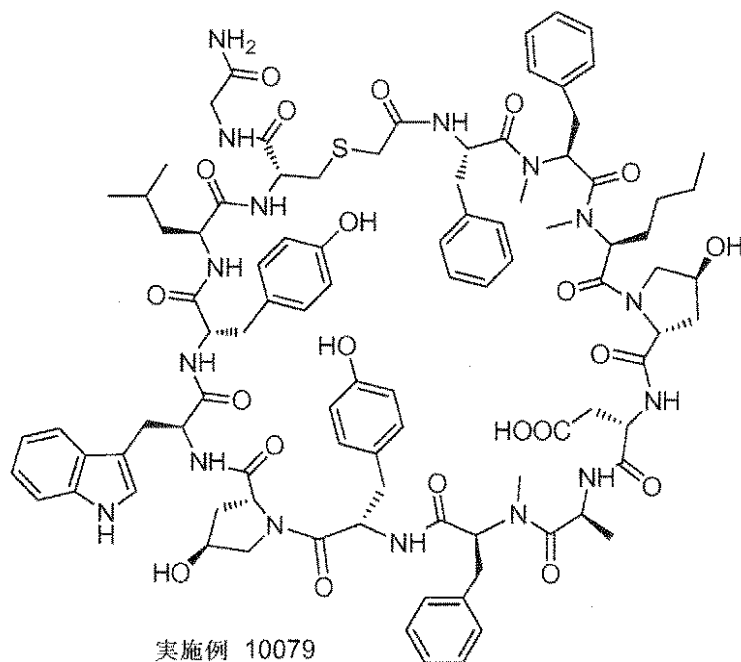
30

【1087】

実施例 10079 の製造

【化 7 2 4】

実施例 10079 の製造



実施例 10079

実施例 10079 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z 926.55 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.18 分；ESI-MS(+) m/z 926.60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：926.4262 (M+2H)；実測値：926.
 4252 (M+2H).

【1088】

実施例 10080 の製造

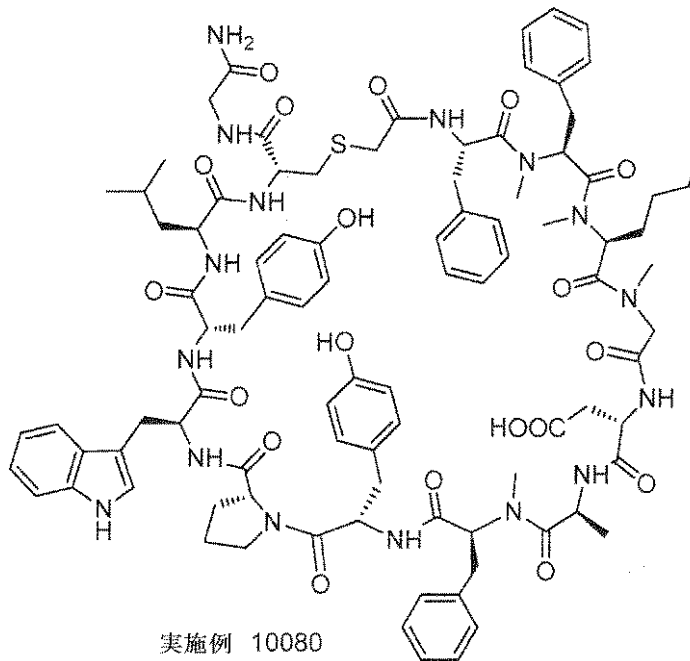
10

20

30

【化 7 2 5】

実施例 10080 の製造



実施例 10080

実施例 10080 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、0.5 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z 897.70 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.14 分；ESI-MS(+) m/z 897.70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：897.4234 (M+2H)；実測値：897.
 4224 (M+2H).

【1089】

実施例 10081 の製造

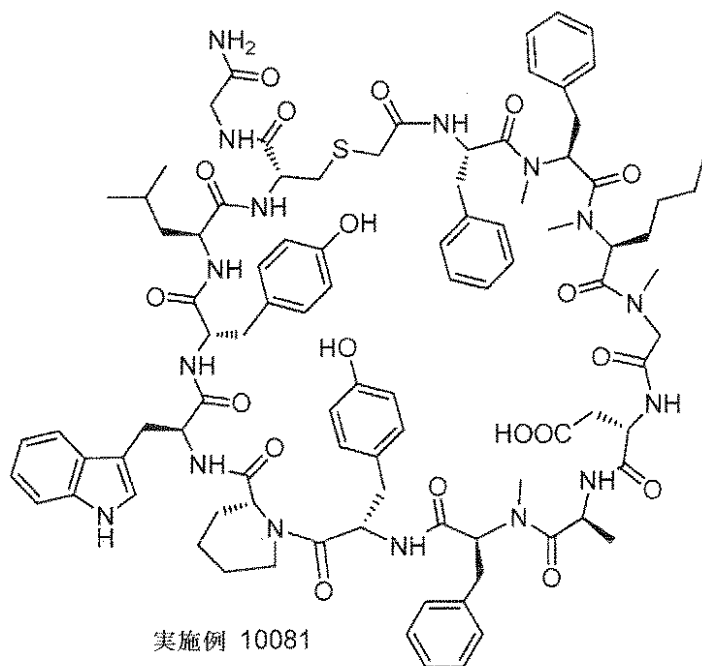
10

20

30

【化 7 2 6】

実施例 10081 の製造



10

20

実施例 10081 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.72 分；ESI-MS(+) m/z 904.60 (M+2H).

30

分析条件 B：保持時間 = 2.32 分；ESI-MS(+) m/z 904.55 (M+2H).

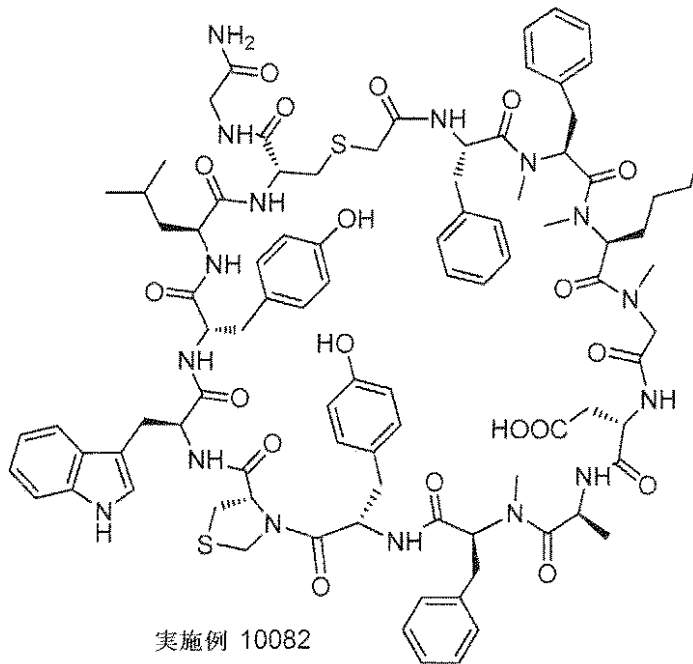
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：904.4313 (M+2H)；実測値：904.
 4304 (M+2H).

【1090】

実施例 10082 の製造

【化 7 2 7】

実施例 10082 の製造



実施例 10082 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

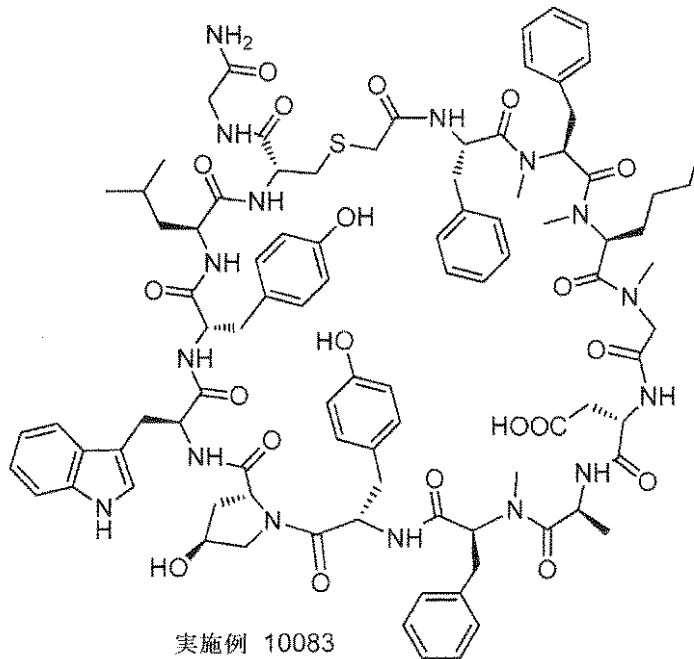
分析条件 A：保持時間 = 1.73 分；ESI-MS(+) m/z 906.70 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 3.29 分；ESI-MS(+) m/z 906.65 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：906.4017 (M+2H)；実測値：906.
 4014 (M+2H).

【1091】

実施例 10083 の製造

【化 7 2 8】

実施例 10083 の製造



実施例 10083 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.3 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 905.80 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 905.70 (M+2H).

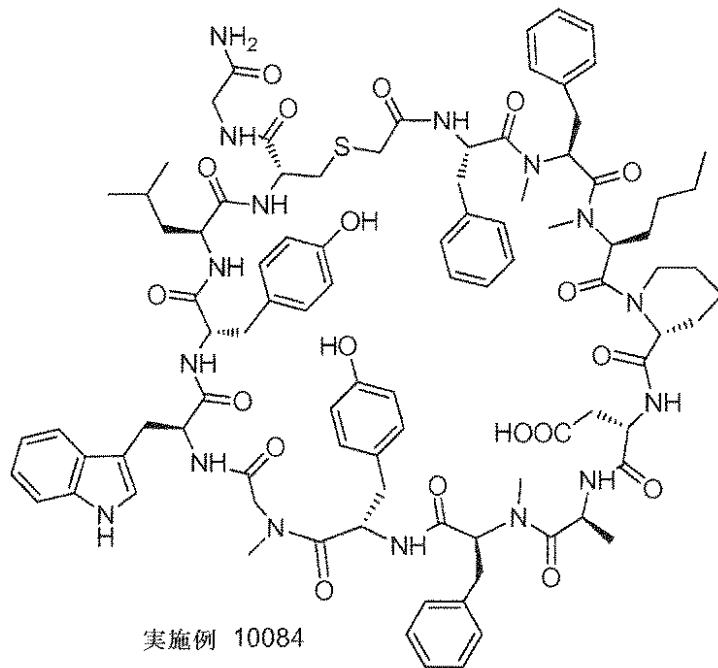
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：905.4209 (M+2H)；実測値：905.
 4196 (M+2H).

【1092】

実施例 10084 の製造

【化 7 2 9】

実施例 10084 の製造



10

20

実施例 10084 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.6 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.81 分；ESI-MS(+) m/z 904.45 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.36 分；ESI-MS(+) m/z 904.60 (M+2H).

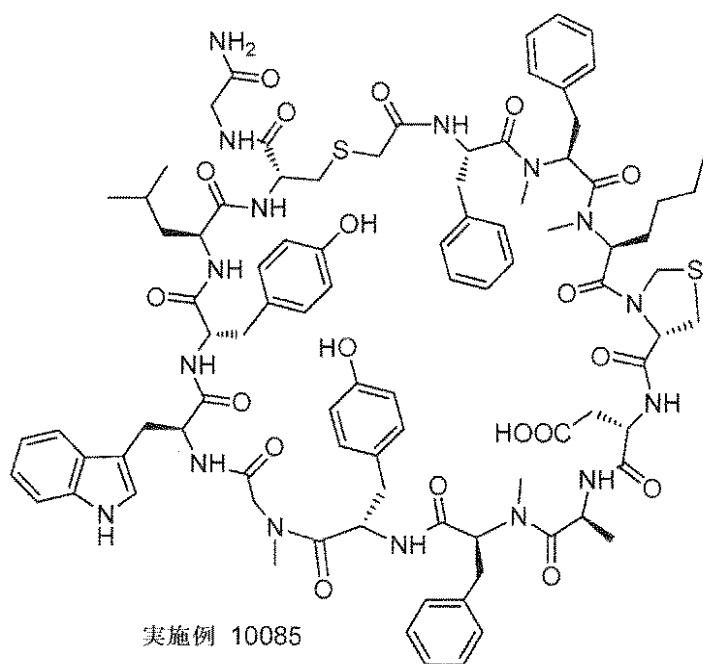
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：904.4313 (M+2H)；実測値：904.
 4304 (M+2H).

30

【1093】

実施例 10085 の製造

実施例 10085 の製造

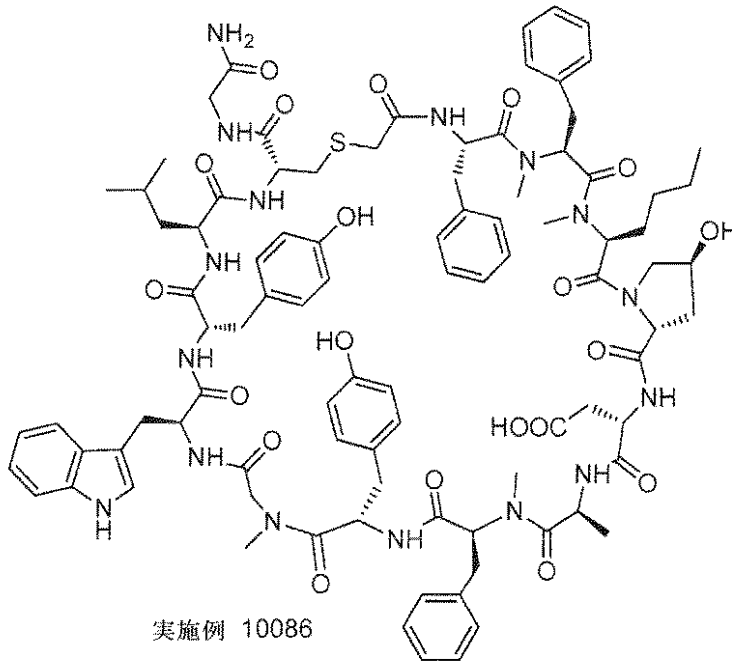


実施例 10086 の製造

30

【化 7 3 1】

実施例 10086 の製造



実施例 10086 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.6 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 905.65 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 905.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：905.4209 (M+2H)；実測値：905.
 4198 (M+2H).

【1095】

実施例 10087 の製造

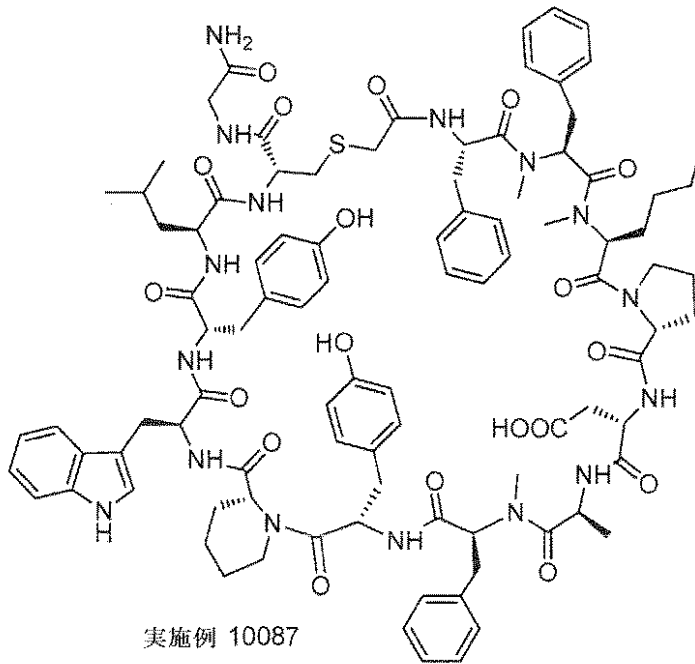
10

20

30

【化 7 3 2】

実施例 10087 の製造



実施例 10087 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.80 分；ESI-MS(+) m/z 917.45 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.40 分；ESI-MS(+) m/z 917.70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：917.4391 (M+2H)；実測値：917.
 4378 (M+2H).

【1096】

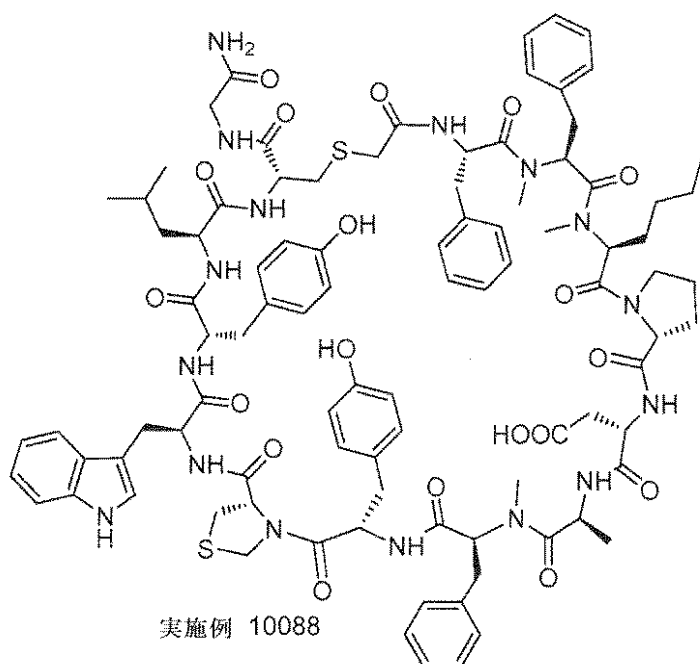
実施例 10088 の製造

10

20

30

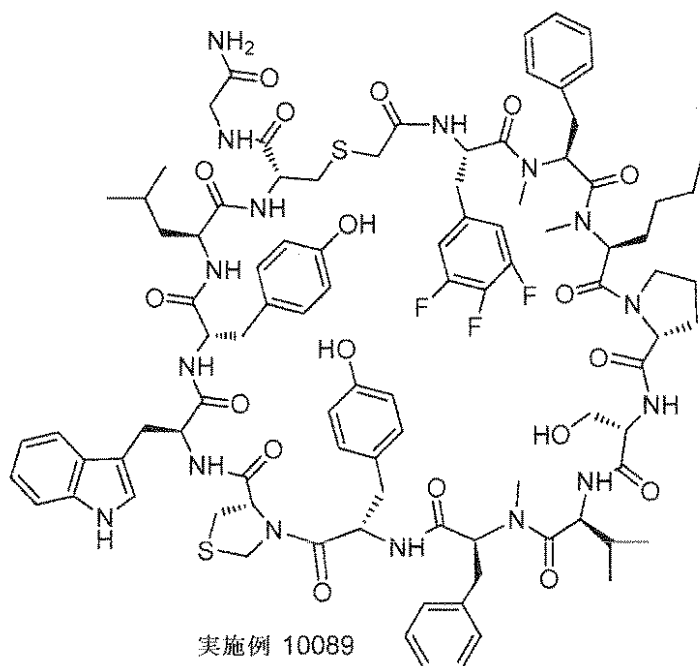
実施例 10088 の製造



実施例 10089 の製造

30

実施例 10089 の製造

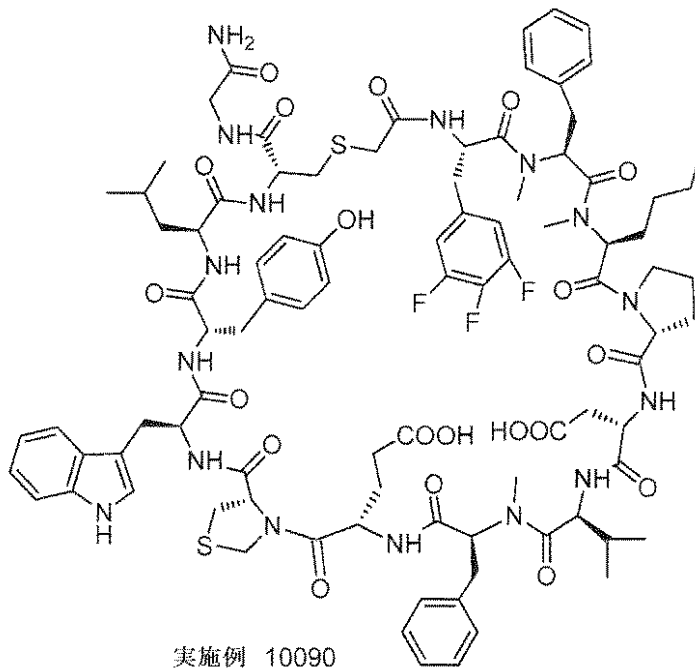


実施例 10090 の製造

30

【化 7 3 5】

実施例 10090 の製造



実施例 10090

実施例 10090 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.6 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は、97% であった。

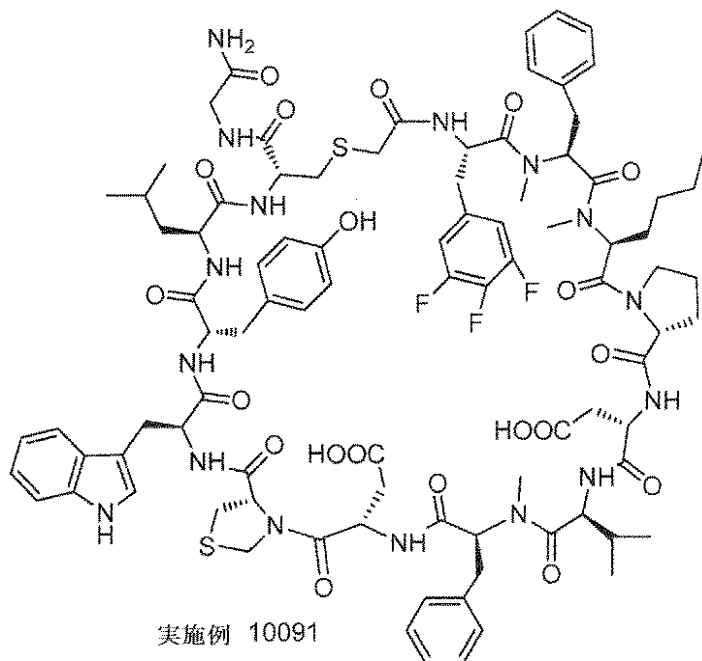
分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 944.20 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.4006 (M+2H)；実測値：943.
 4012 (M+2H).

【1099】

実施例 10091 の製造

【化 7 3 6】

実施例 10091 の製造



実施例 10091

実施例 10091 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS(-) m/z 935.2 (M-2H).

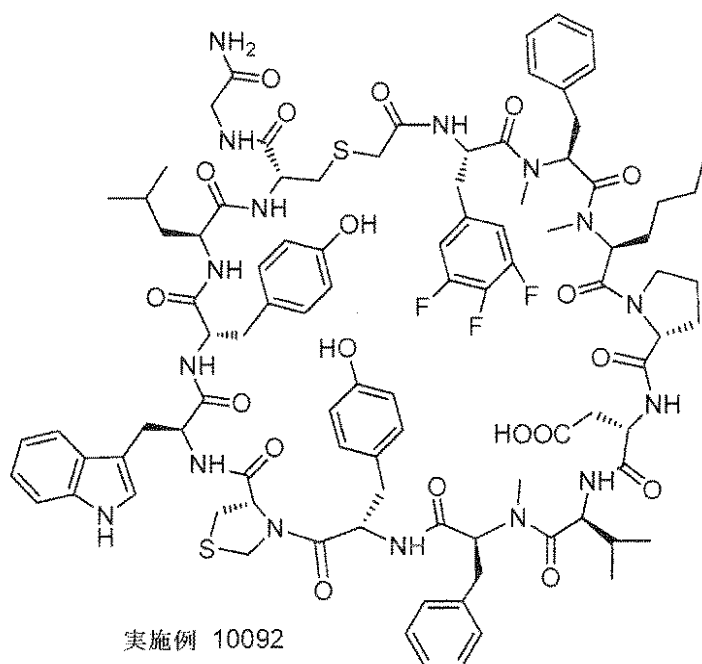
分析条件 B：保持時間 = 3.01 分；ESI-MS(+) m/z 936.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：936.3928 (M+2H)；実測値：936.
 3937 (M+2H).

【1100】

実施例 10092 の製造

実施例 10092 の製造



ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 960.4110 (M+2H) ; 実測値 : 960.4109 (M+2H).

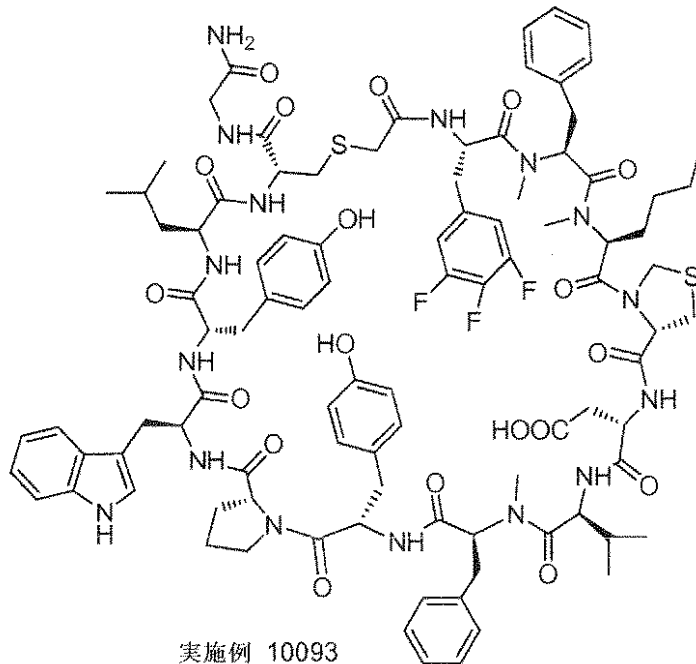
実施例 10093 の製造

20

30

【化 7 3 8】

実施例 10093 の製造



実施例 10093 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.5 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(-) m/z 959.0 ($M-2H$)。 30

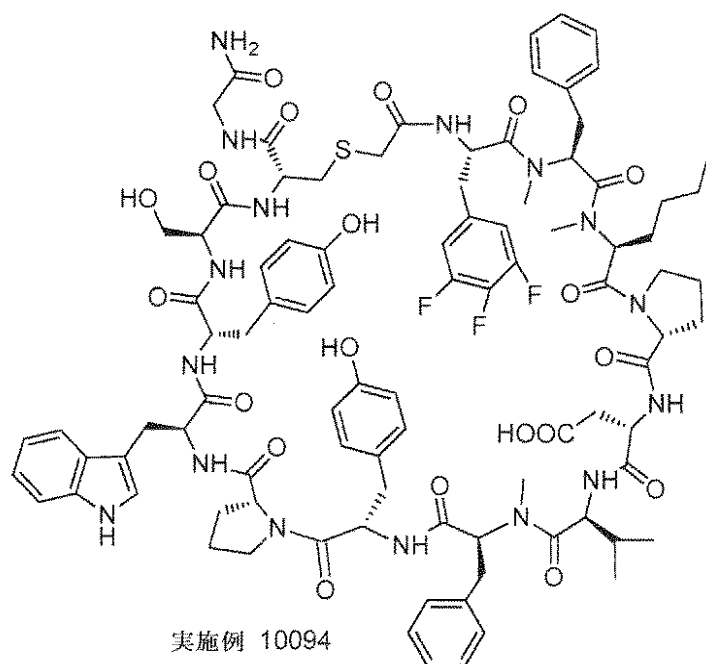
分析条件 B：保持時間 = 3.09 分；ESI-MS(+) m/z 960.9 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：944.4110 ($M+2H$)；実測値：960.
 4109 ($M+2H$)。

【1102】

実施例 10094 の製造

実施例 10094 の製造

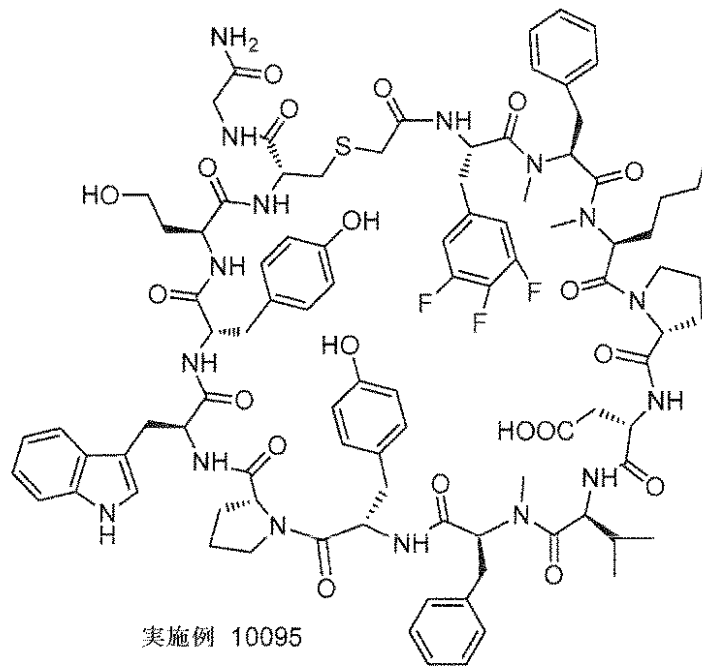


実施例 10095 の製造

30

【化 7 4 0】

実施例 10095 の製造



実施例 10095

実施例 10095 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS(+) m/z 946.30 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.08 分；ESI-MS(+) m/z 946.60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：945.4146 (M+2H)；実測値：945.
 4132 (M+2H).

【1104】

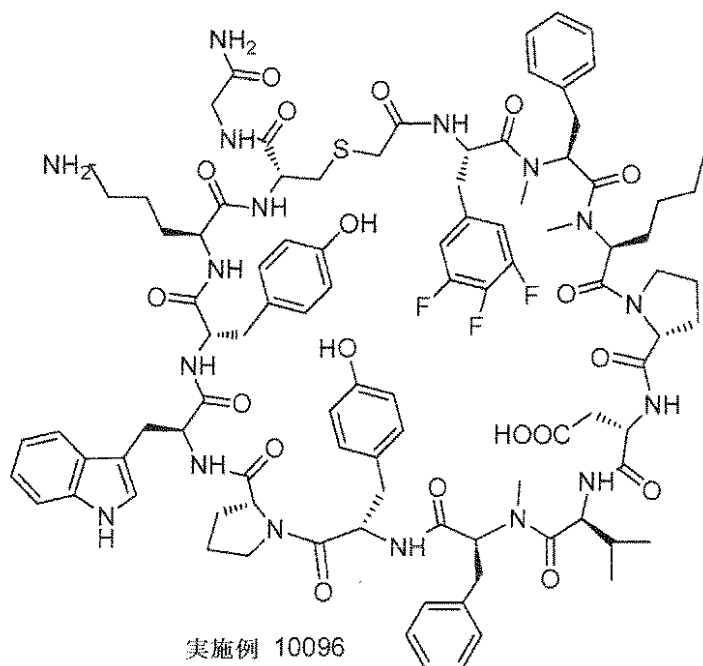
実施例 10096 の製造

10

20

30

実施例 10096 の製造



实施例 10096

ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 958.9382 (M+2H); 実測値: 958.9363 (M+2H).

実施例 10097 の製造

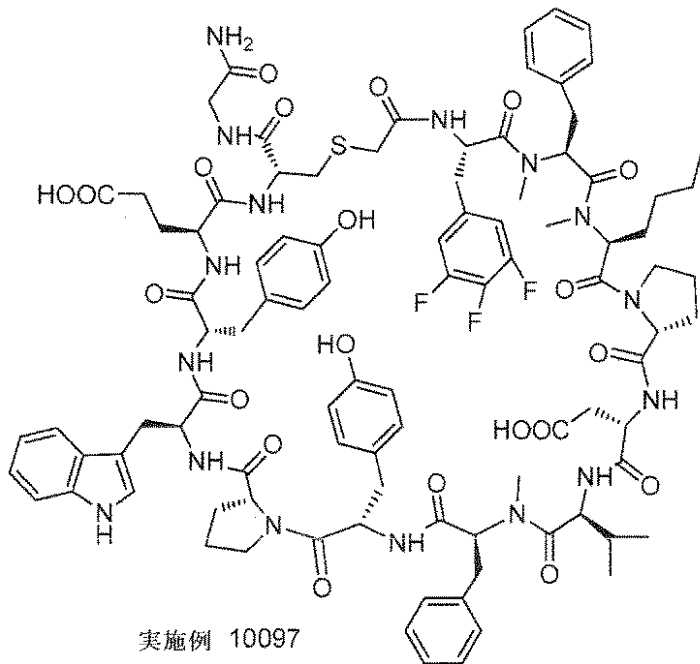
10

20

30

【化 7 4 2】

実施例 10097 の製造



実施例 10097 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、44.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 959.70 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.11 分；ESI-MS(+) m/z 959.70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：959.4121 (M+2H)；実測値：959.
 4115 (M+2H).

【1106】

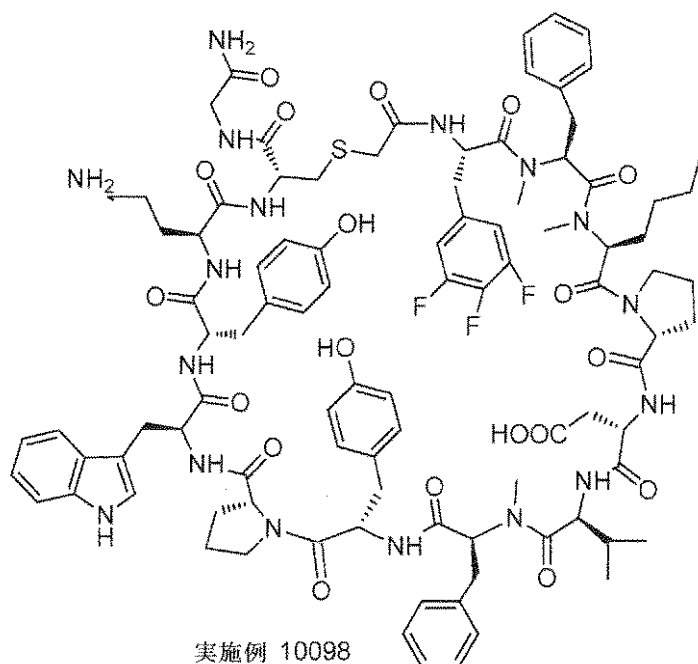
実施例 10098 の製造

10

20

30

実施例 10098 の製造



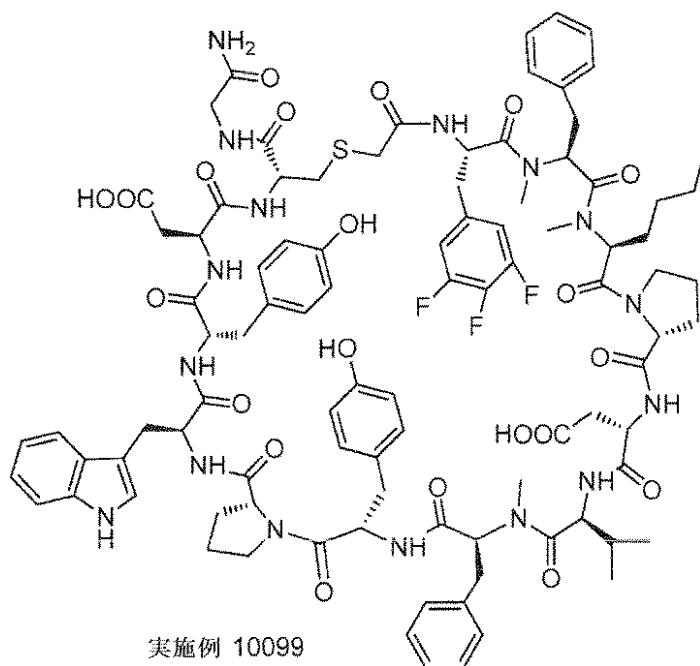
【 1 1 0 7 】

実施例 10099 の製造

20

30

実施例 10099 の製造



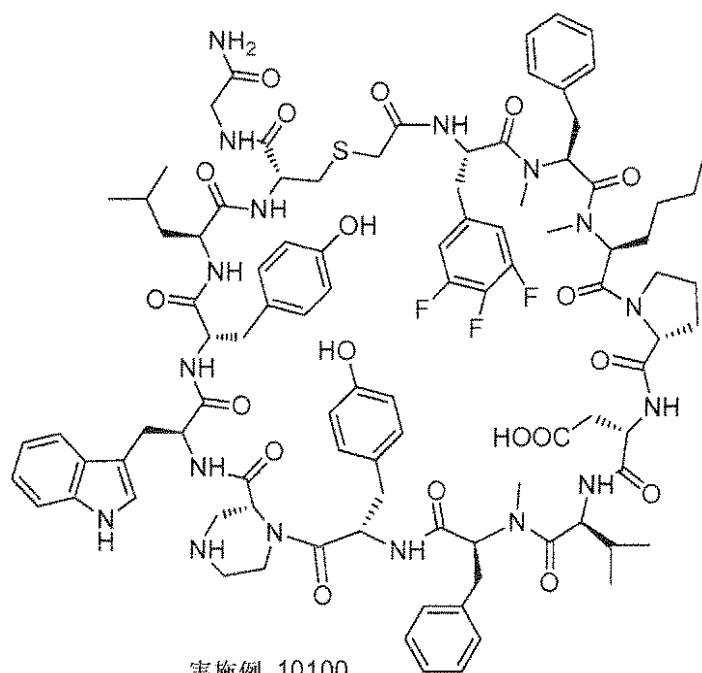
分析条件A：保持時間＝1.65分；ESI-MS(+) m/z 952.80(M+2H).
分析条件B：保持時間＝2.98分；ESI-MS(+) m/z 953.20(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：952.4042(M+2H)；実測値：952.4045(M+2H).

実施例 10100 の製造

20

30

実施例 10100 の製造

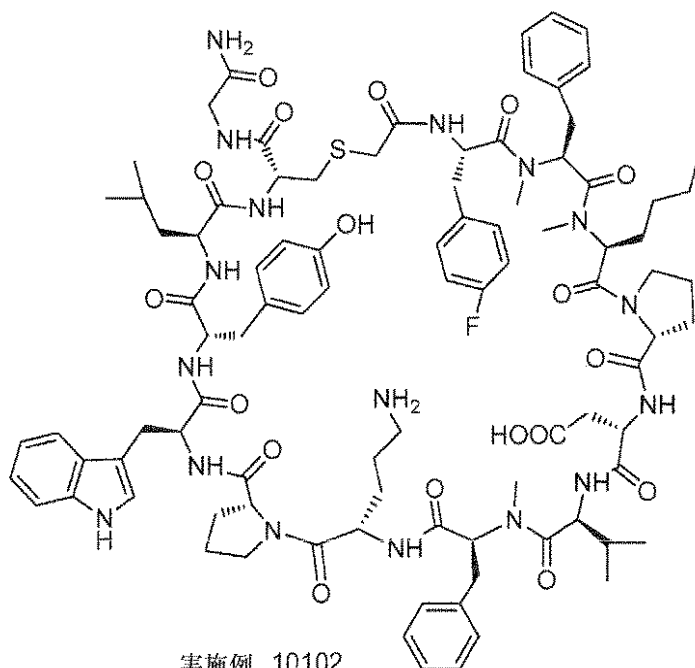


实施例 10100

分析条件A：保持時間＝1.83分；ESI-MS(+) m/z 959.20(M+2H).
 分析条件B：保持時間＝3.34分；ESI-MS(+) m/z 959.25(M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：958.9382(M+2H)；実測値：958.9368(M+2H).

実施例 10102 の製造

実施例 10102 の製造

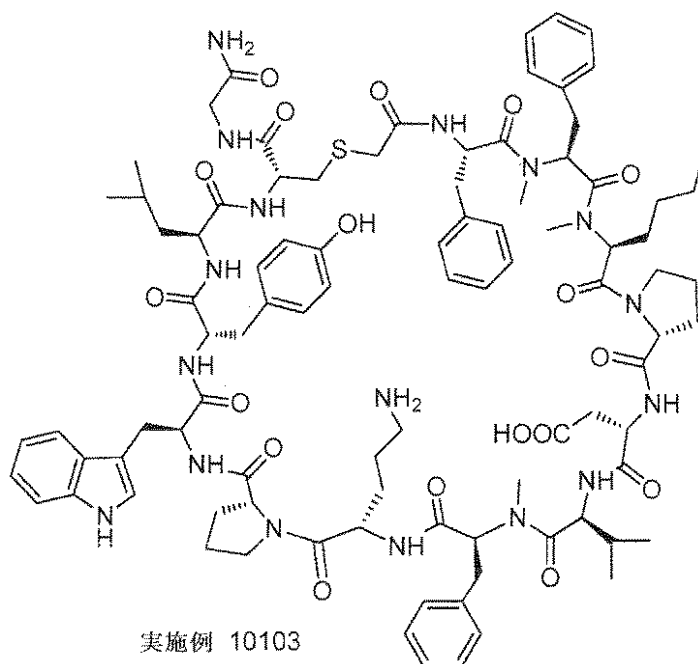


实施例 10102

分析条件A：保持時間＝1.90分；ESI-MS(+) m/z 909.05 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：908.9502 (M+2H)；実測値：908.9476 (M+2H).

実施例 10103 の製造

実施例 10103 の製造

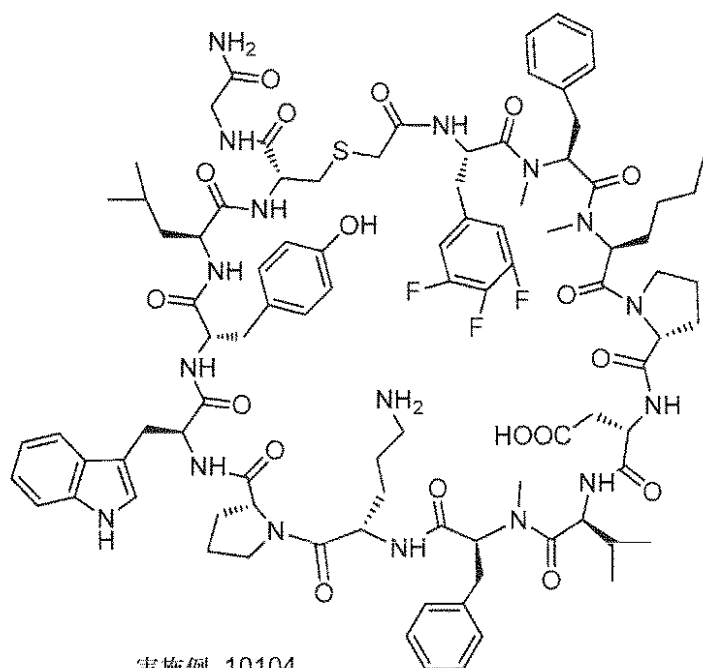


実施例 10104 の製造

20

30

実施例 10104 の製造



实施例 10104

ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 926.9408 (M+2H); 実測値: 926.9375 (M+2H).

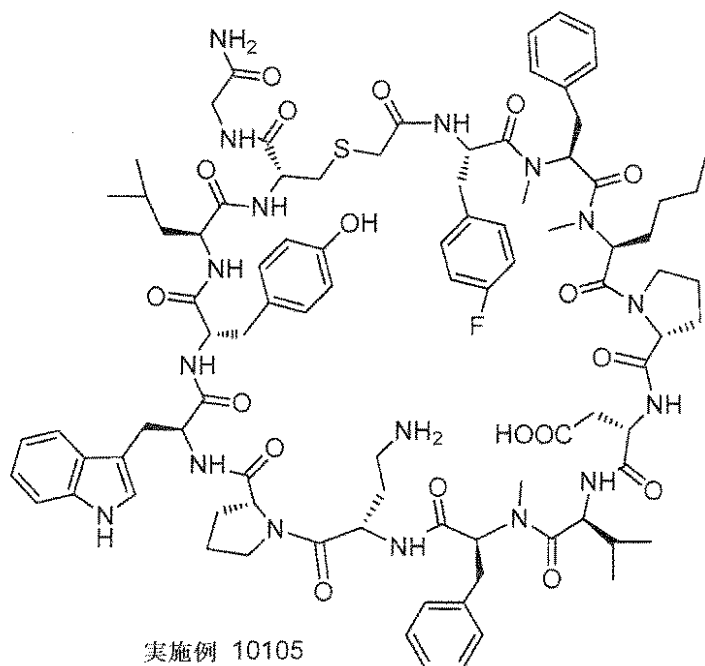
実施例 10105 の製造

10

20

30

実施例 10105 の製造



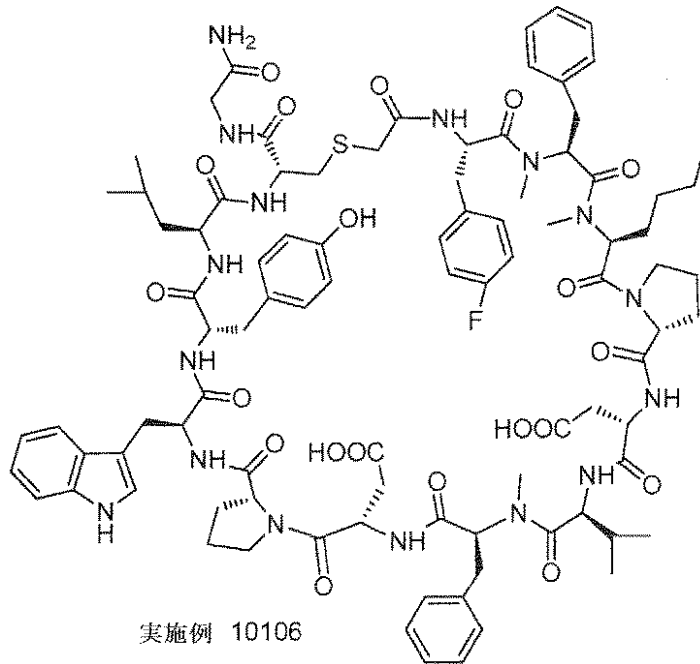
实施例 10105

分析条件A：保持時間＝1.88分；ESI-MS(+) m/z 901.95(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.44分；ESI-MS(+) m/z 902.15(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：901.9424(M+2H)；実測値：901.9385(M+2H).

実施例 10106 の製造

【化 7 5 0】

実施例 10106 の製造



実施例 10106

実施例 10106 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、40.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 910.20 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：909.4240 (M+2H)；実測値：909.
 4215 (M+2H).

【1114】

実施例 10107 の製造

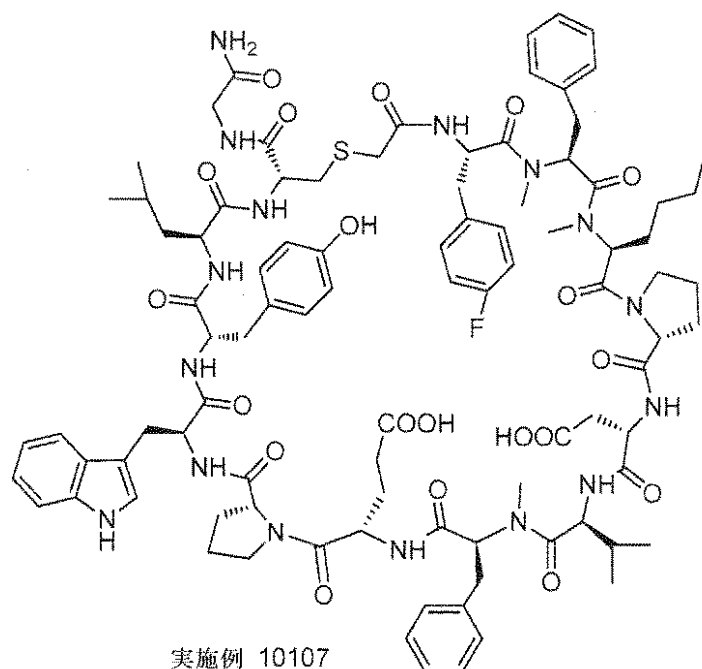
10

20

30

【化 7 5 1】

実施例 10107 の製造



実施例 10107

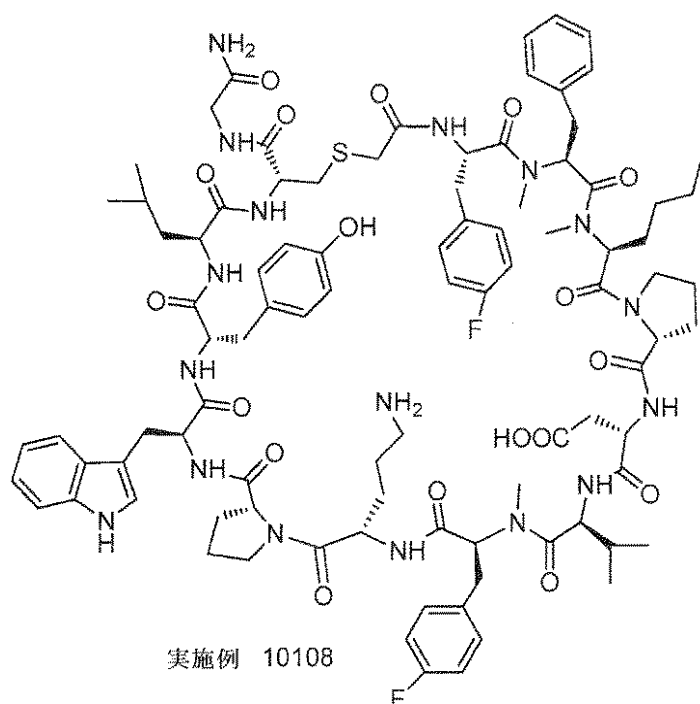
実施例 10107 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、42.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(+) m/z 917.50 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(+) m/z 917.10 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.4318 (M+2H)；実測値：916.
 4293 (M+2H).

【1115】

実施例 10108 の製造

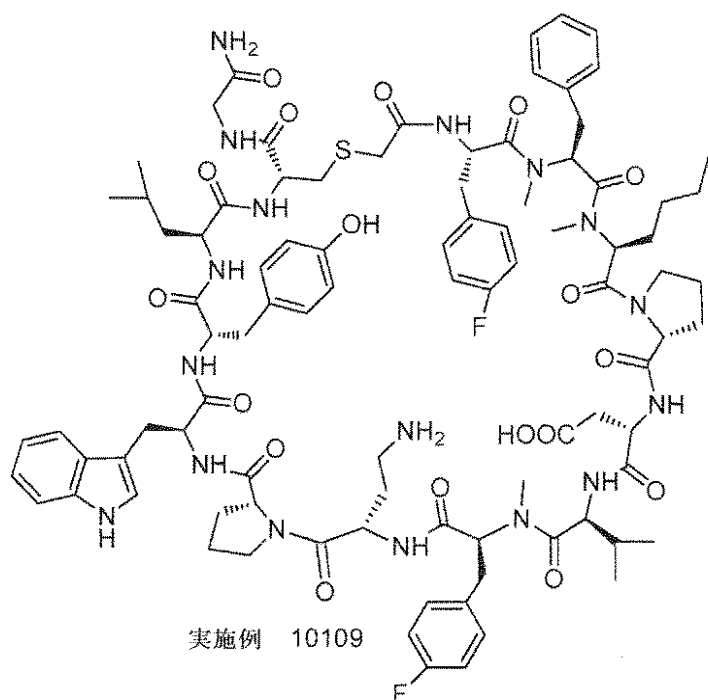
実施例 10108 の製造



分析条件A：保持時間 = 1.84分；ESI-MS(+) m/z 918.90(M+2H).
 分析条件B：保持時間 = 3.06分；ESI-MS(+) m/z 918.40(M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：917.9455(M+2H)；実測値：917.9416(M+2H).

実施例 10109 の製造

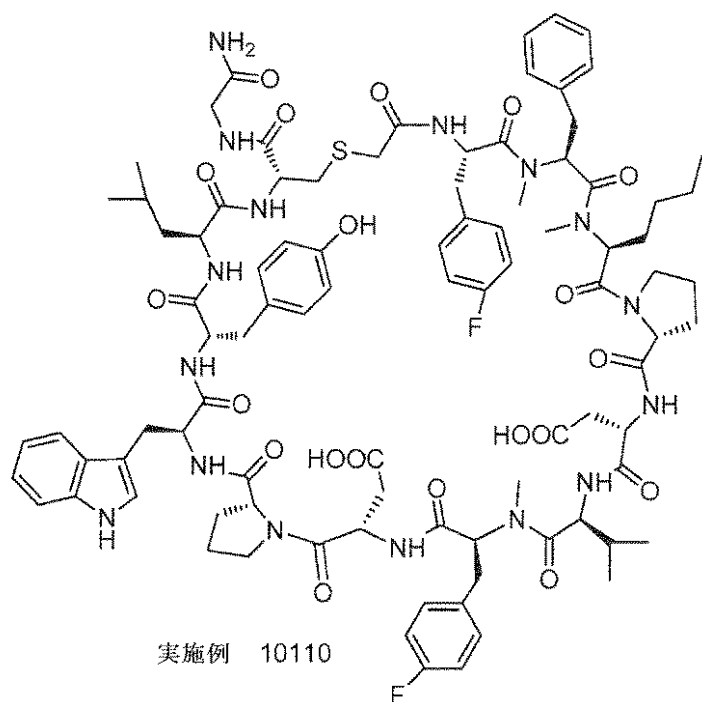
実施例 10109 の製造



分析条件A：保持時間＝1.86分；ESI-MS(+) m/z 912.40(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.07分；ESI-MS(+) m/z 911.50(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：910.9377(M+2H)；実測値：910.9345(M+2H).

実施例 1 0 1 1 0 の製造

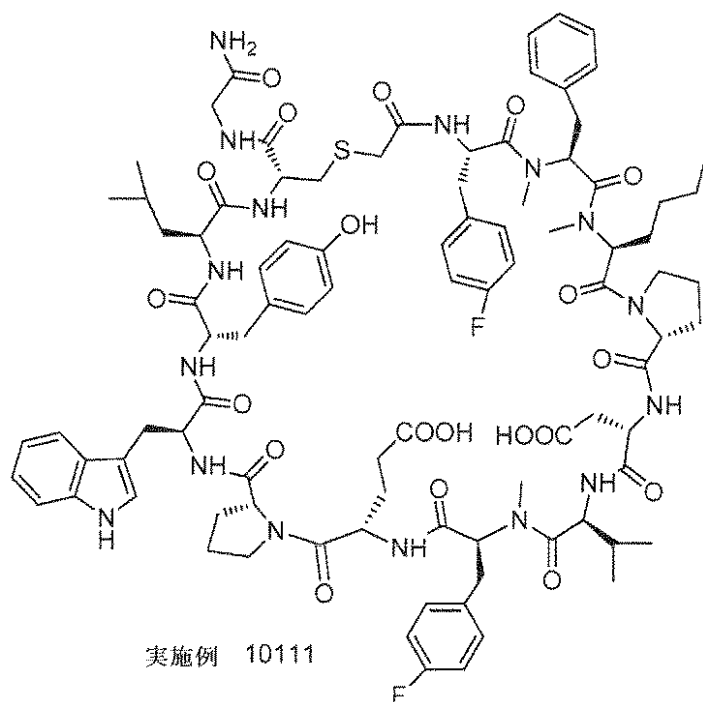
実施例 10110 の製造



分析条件A：保持時間＝1.58分；ESI-MS(+) m/z 919.60(M+2H).
分析条件B：保持時間＝2.73分；ESI-MS(+) m/z 919.50(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：918.4193(M+2H)；実測値：918.4171(M+2H).

実施例 1 0 1 1 1 の製造

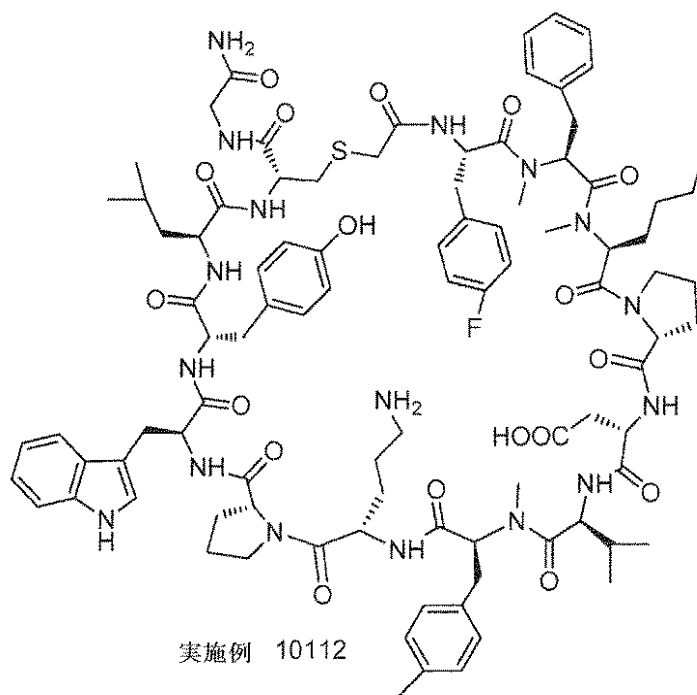
実施例 10111 の製造



分析条件A：保持時間＝1.68分；ESI-MS(+) m/z 925.95(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.21分；ESI-MS(+) m/z 926.00(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：925.4271(M+2H)；実測値：925.4250(M+2H).

実施例 10112 の製造

実施例 10112 の製造

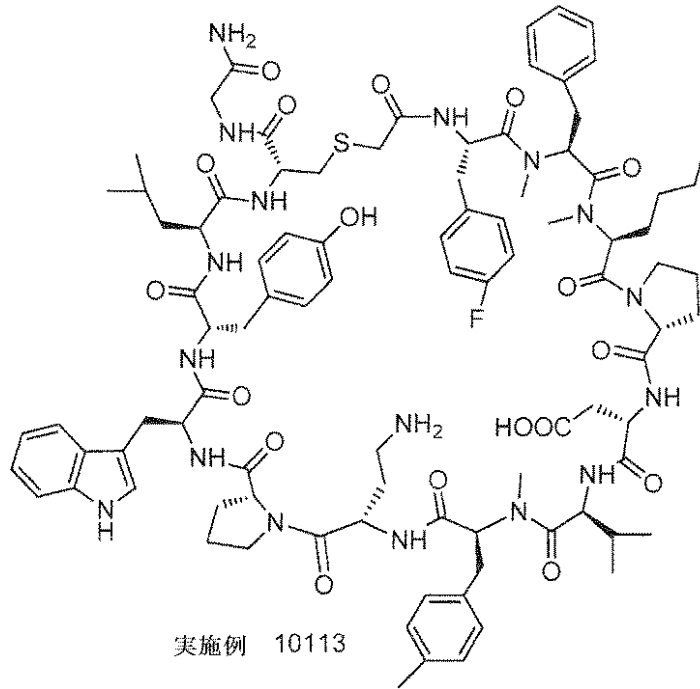


分析条件A：保持時間＝1.89分；ESI-MS(+) m/z 916.50(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.11分；ESI-MS(+) m/z 916.50(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：915.9580(M+2H)；実測値：915.9549(M+2H).

実施例 10113 の製造

【化 7 5 7】

実施例 10113 の製造



実施例 10113

実施例 10113 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.96 分；ESI-MS(+) m/z 909.40 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：908.9502 (M+2H)；実測値：908.
 9469 (M+2H).

【1121】

実施例 10114 の製造

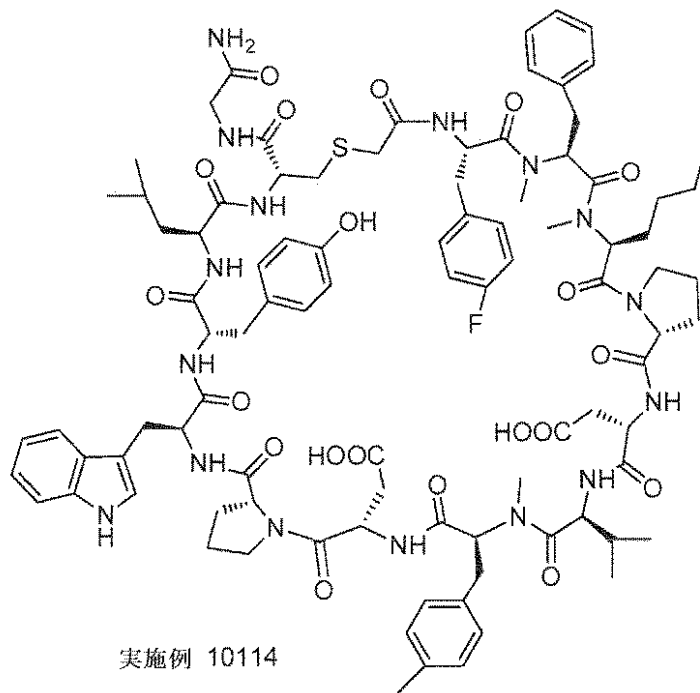
10

20

30

【化 7 5 8】

実施例 10114 の製造



実施例 10114

実施例 10114 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、39.5 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 916.8 (M+2H).

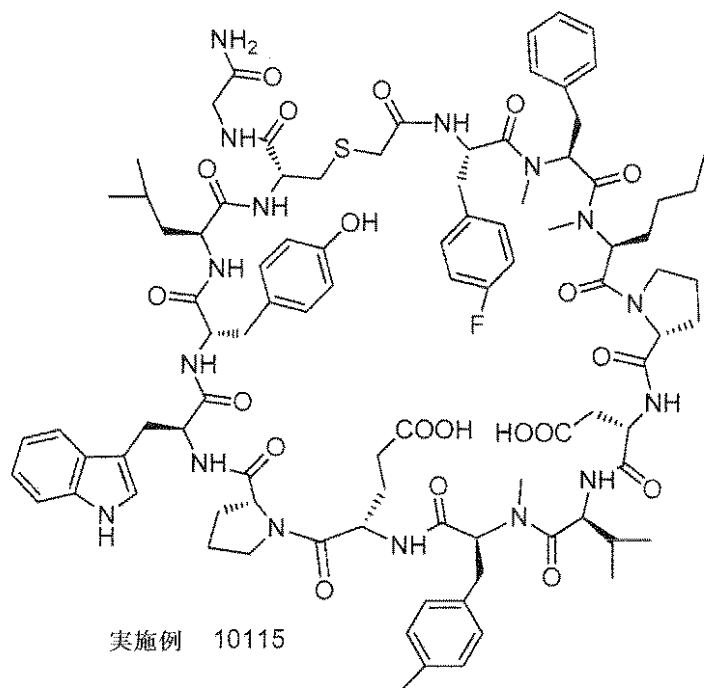
分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 917.0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.4318 (M+2H)；実測値：916.
 4293 (M+2H).

【1122】

実施例 10115 の製造

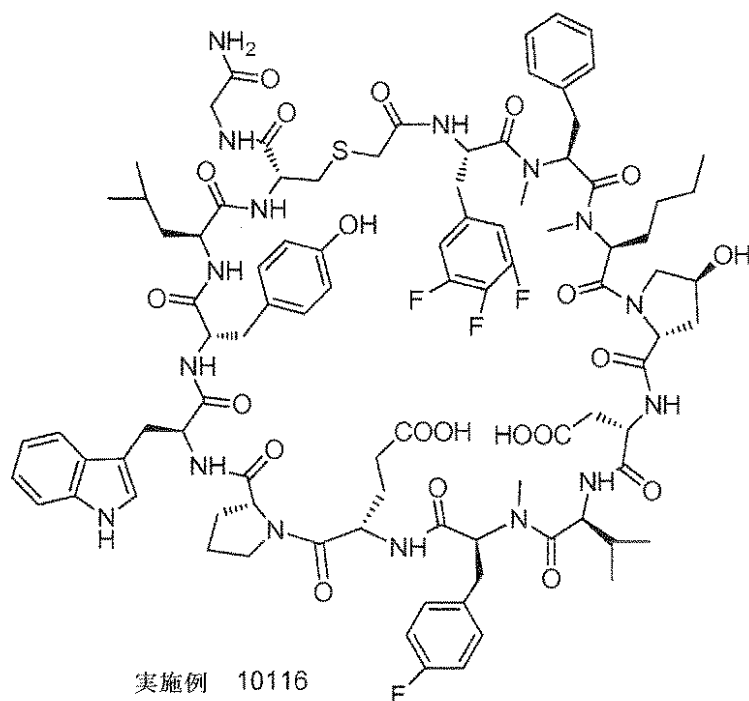
実施例 10115 の製造



分析条件A：保持時間＝1.72分；ESI-MS(+) m/z 923.95(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.26分；ESI-MS(+) m/z 923.95(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：923.4397(M+2H)；実測値：923.4369(M+2H).

実施例 10116 の製造

実施例 10116 の製造



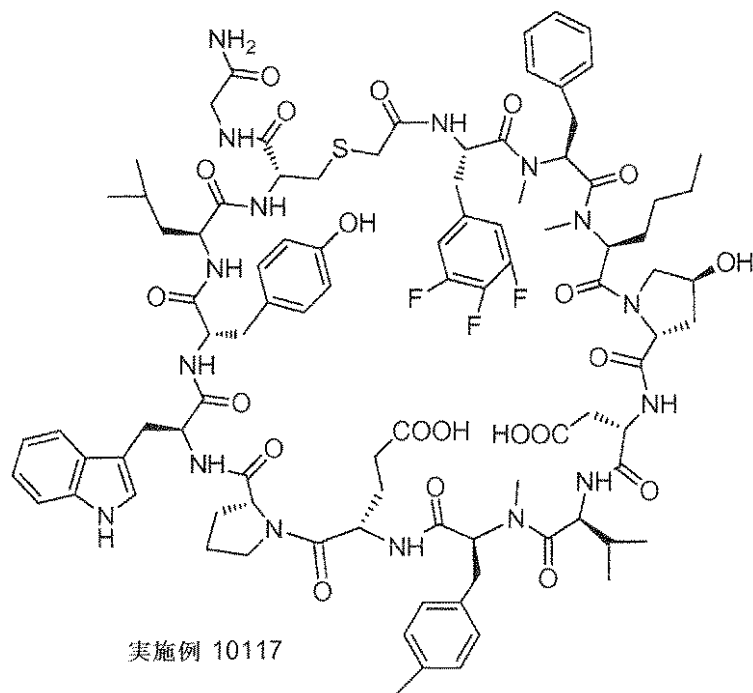
实施例 10116

分析条件A：保持時間＝1.67分；ESI-MS(+) m/z 951.90(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.18分；ESI-MS(+) m/z 951.90(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：951.4152(M+2H)；実測値：951.4133(M+2H).

実施例 10117 の製造

【化 7 6 1】

実施例 10117 の製造



実施例 10117 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、32.9 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.62 分；ESI-MS(+) m/z 950.70 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.80 分；ESI-MS(+) m/z 950.10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：949.4277 (M+2H)；実測値：949.
 4250 (M+2H).

【1125】

実施例 10118 の製造

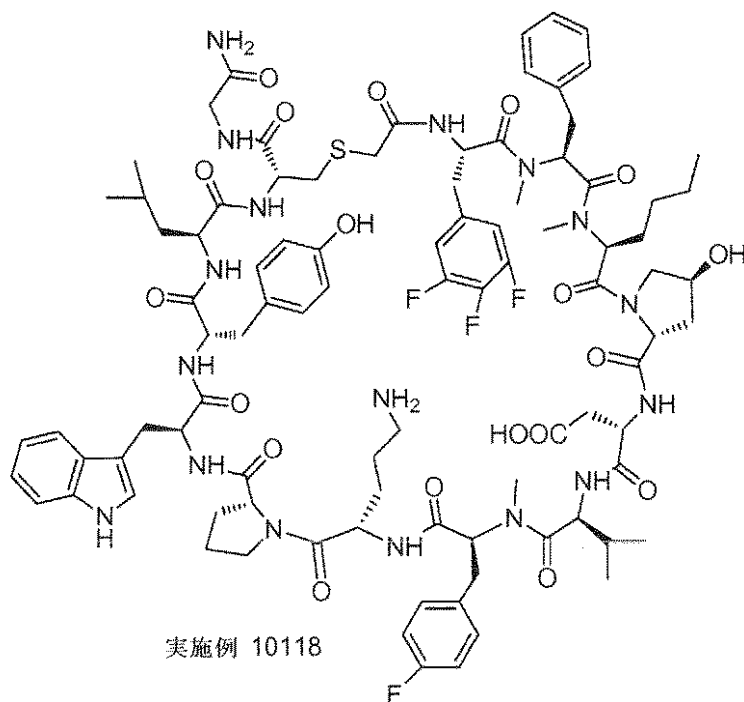
10

20

30

【化 7 6 2】

実施例 10118 の製造



実施例 10118

実施例 10118 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.84 分；ESI-MS(+) m/z 944.45 (M+2H).

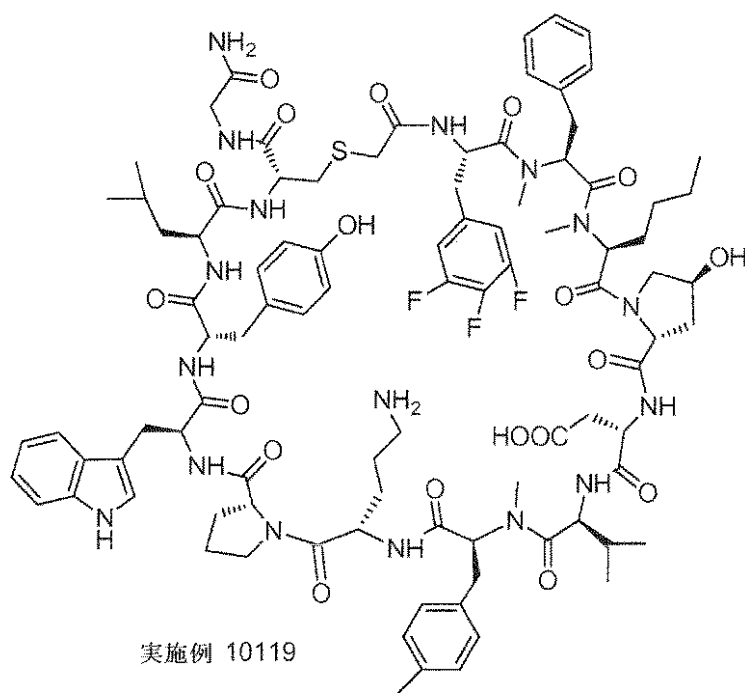
分析条件 B：保持時間 = 3.34 分；ESI-MS(+) m/z 944.35 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.9335 (M+2H)；実測値：943.
 9302 (M+2H).

【1126】

実施例 10119 の製造

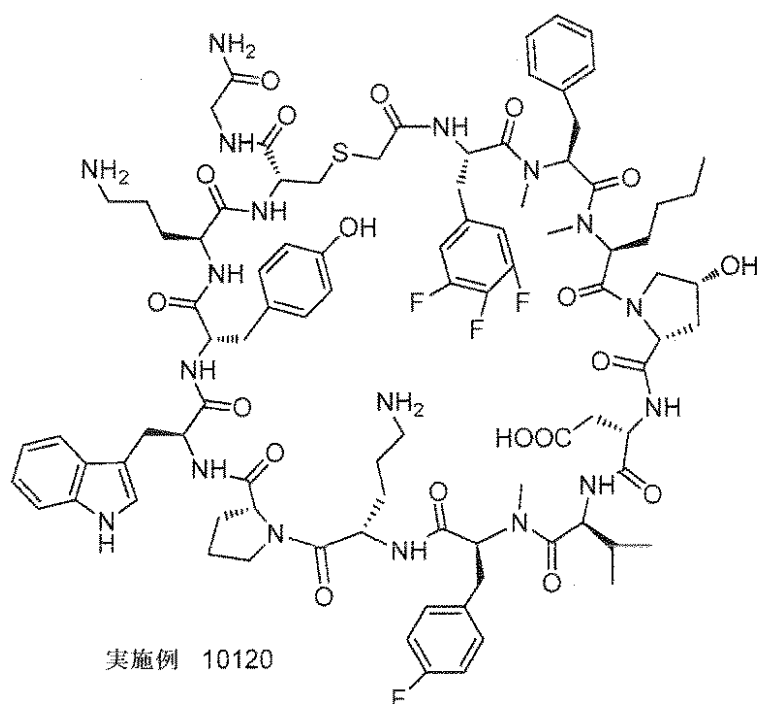
実施例 10/19 の製造



分析条件A：保持時間＝1.89分；ESI-MS(+) m/z 942.45(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.41分；ESI-MS(+) m/z 942.35(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：941.9461(M+2H)；実測値：941.9436(M+2H).

実施例 10120 の製造

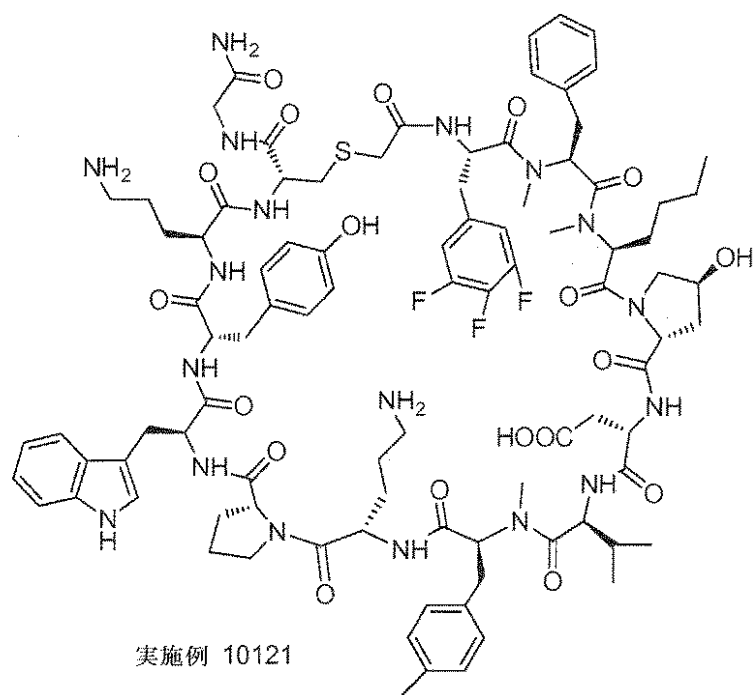
実施例 10120 の製造



分析条件A：保持時間＝1.72分；ESI-MS(+) m/z 944.90(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.41分；ESI-MS(+) m/z 944.85(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：944.4311(M+2H)；実測値：944.4283(M+2H).

実施例 10121 の製造

実施例 10121 の製造

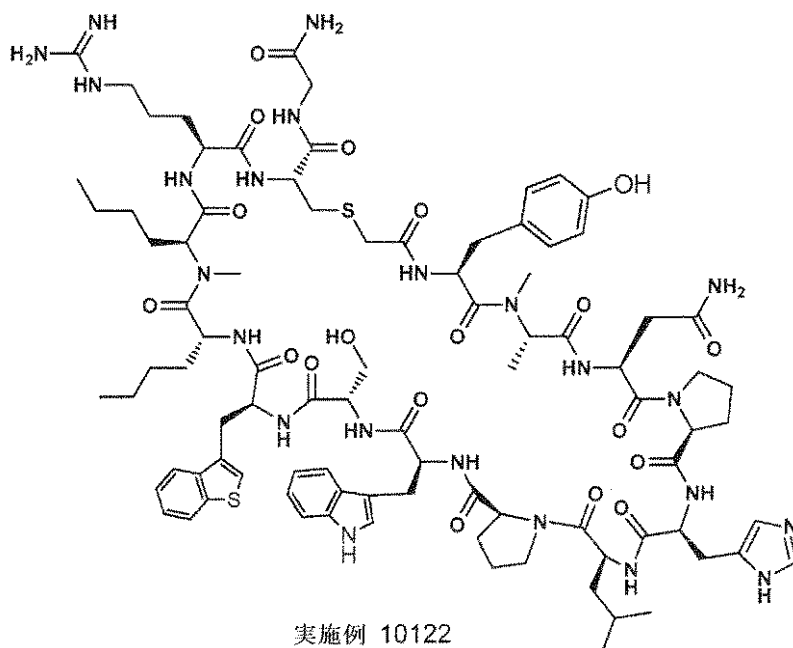


分析条件A：保持時間＝1.79分；ESI-MS(+) m/z 942.65(M+2H).
分析条件B：保持時間＝2.47分；ESI-MS(+) m/z 942.80(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.4437(M+2H)；実測値：942.4407(M+2H).

実施例 10122 の製造

【化 7 6 6】

実施例 10122 の製造



実施例 10122

実施例 10122 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.9 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 949.80 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.73 分；ESI-MS(+) m/z 949.60 (M+2H).

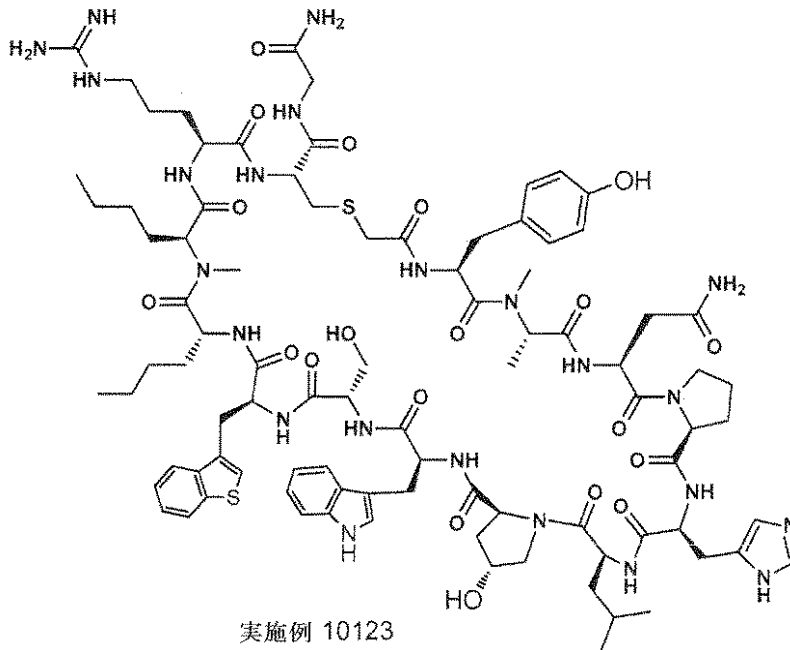
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：948.9555 (M+2H)；実測値：948.
 9532 (M+2H).

【1130】

実施例 10123 の製造

【化 7 6 7】

実施例 10123 の製造



実施例 10123 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.5 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 957.15 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.27 分；ESI-MS(+) m/z 957.30 (M+2H).

【1131】

実施例 10126 の製造

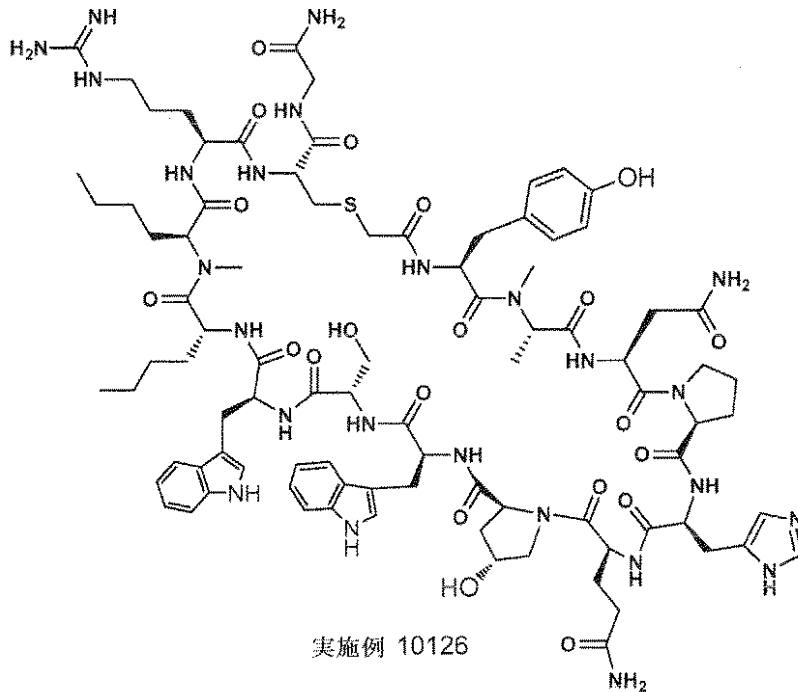
10

20

30

【化 7 6 8】

実施例 10126 の製造



実施例 10126 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 956.60 (M+2H).

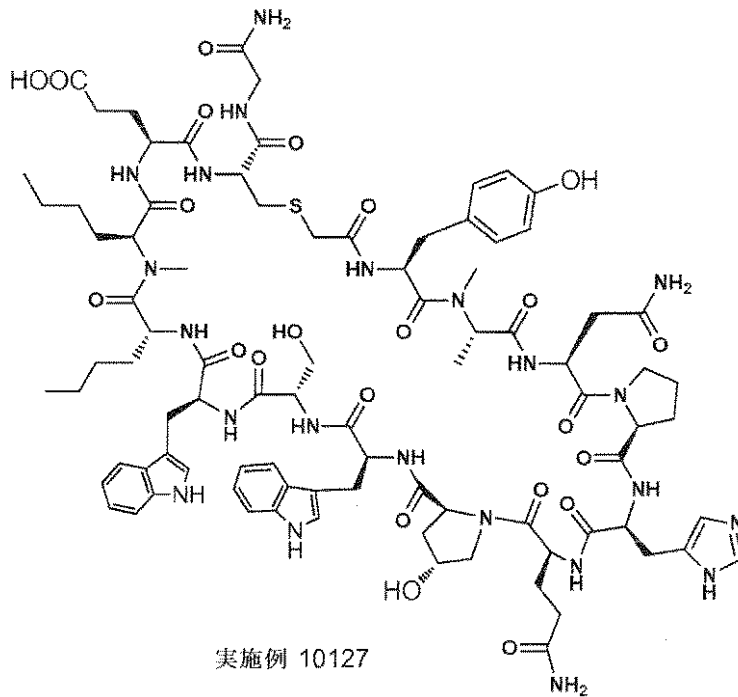
分析条件 B：保持時間 = 2.50 分；ESI-MS(+) m/z 956.60 (M+2H).

【1132】

実施例 10127 の製造

【化 7 6 9】

実施例 10127 の製造



実施例 10127 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 942.95 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.89 分；ESI-MS(+) m/z 942.80 (M+2H).

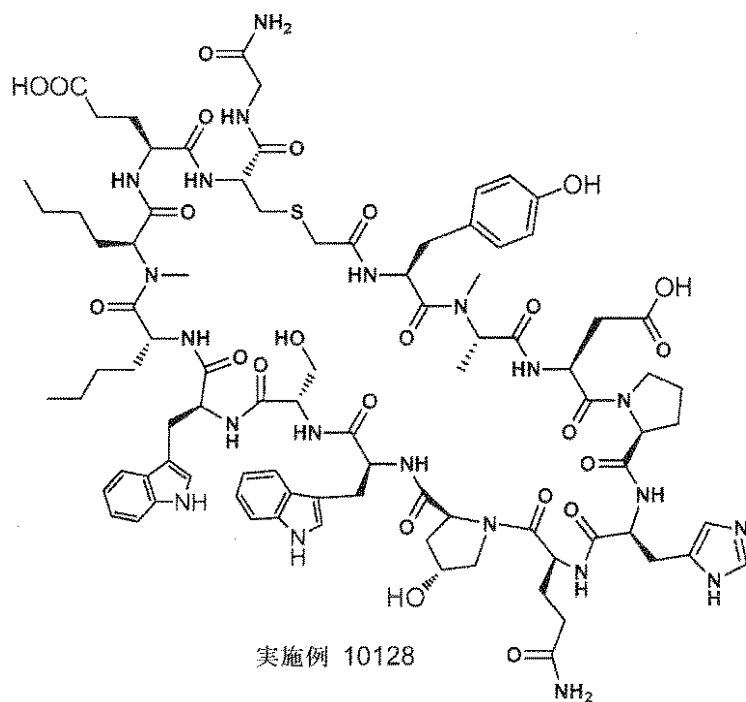
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.4303 (M+2H)；実測値：942.
 4284 (M+2H).

【1133】

実施例 10128 の製造

【化 7 7 0】

実施例 10128 の製造



実施例 10128

実施例 10128 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 943.45 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.84 分；ESI-MS(+) m/z 943.10 (M+2H).

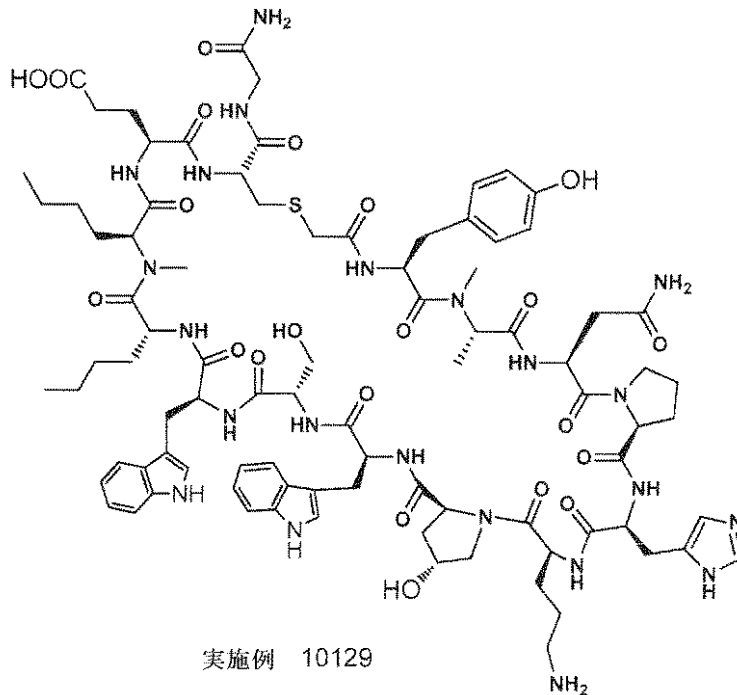
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.9223 (M+2H)；実測値：942.9201 (M+2H).

【1134】

実施例 10129 の製造

【化 7 7 1】

実施例 10129 の製造



実施例 10129

実施例 10129 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、92% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 935.65 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.04 分；ESI-MS(+) m/z 935.60 (M+2H).

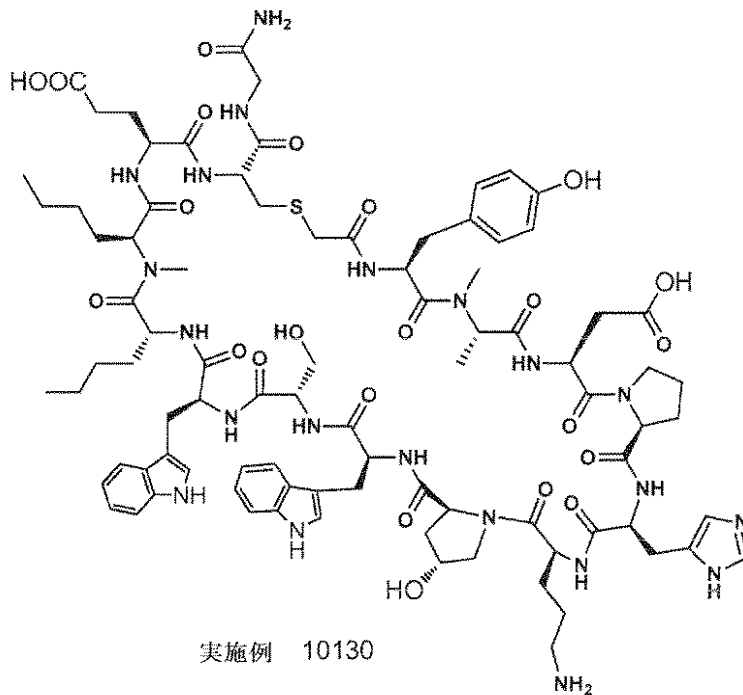
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.4407 (M+2H)；実測値：935.
 4384 (M+2H).

【1135】

実施例 10130 の製造

【化 7 7 2】

実施例 10130 の製造



実施例 10130

実施例 10130 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 935.80 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.96 分；ESI-MS(+) m/z 936.15 (M+2H).

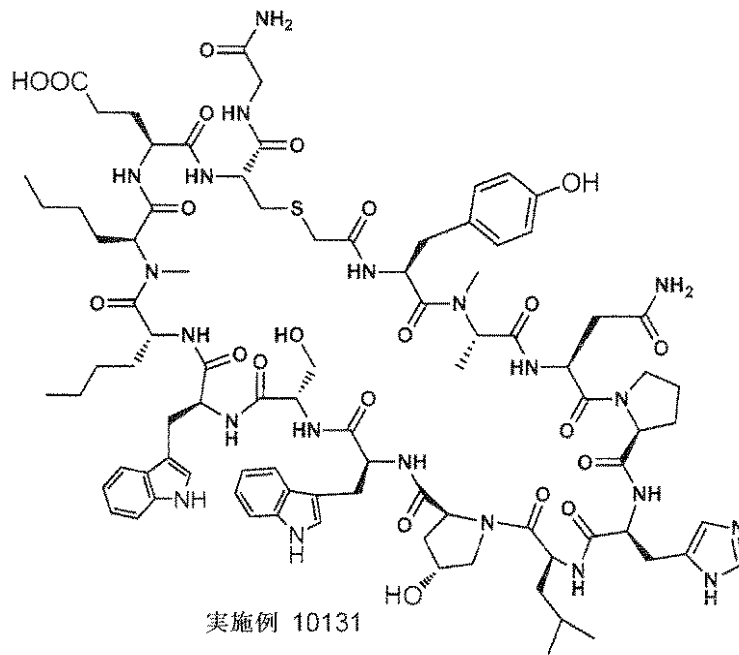
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9327 (M+2H)；実測値：935.9300 (M+2H).

【1136】

実施例 10131 の製造

【化 7 7 3】

実施例 10131 の製造



実施例 10131

実施例 10131 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.7 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.53 分；ESI-MS(+) m/z 935.10 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.94 分；ESI-MS(+) m/z 936.20 (M+2H).

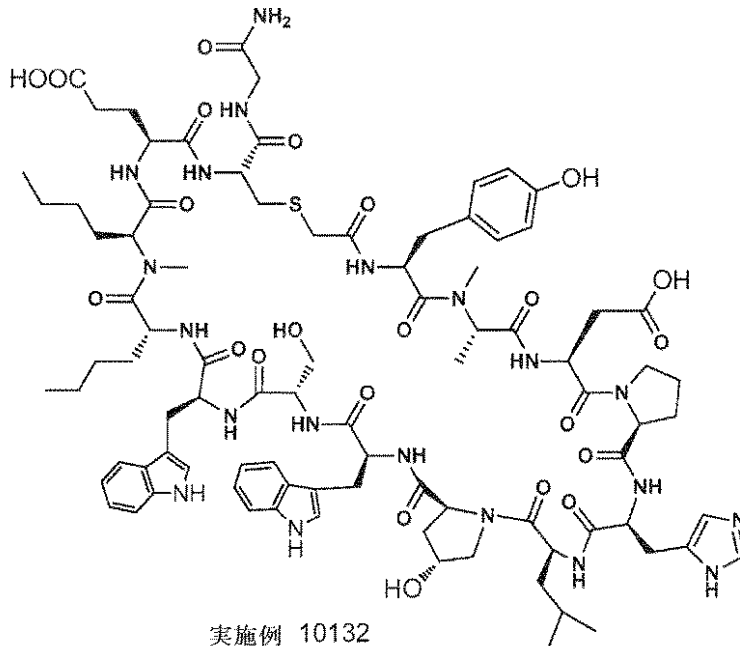
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：934.9431 (M+2H)；実測値：934.9411 (M+2H).

【1137】

実施例 10132 の製造

【化 7 7 4】

実施例 10132 の製造



実施例 10132

実施例 10132 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.6 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 935.55 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.88 分；ESI-MS(+) m/z 935.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.4341 (M+2H)；実測値：935.
 4325 (M+2H).

【1138】

実施例 10136 の製造

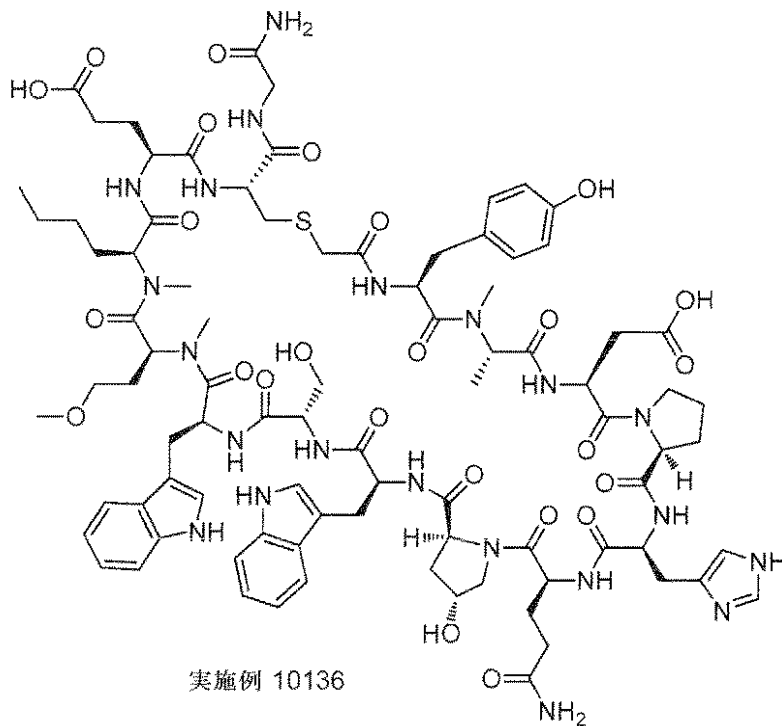
10

20

30

【化 7 7 5】

実施例 10136 の製造



実施例 10136

実施例 10136 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

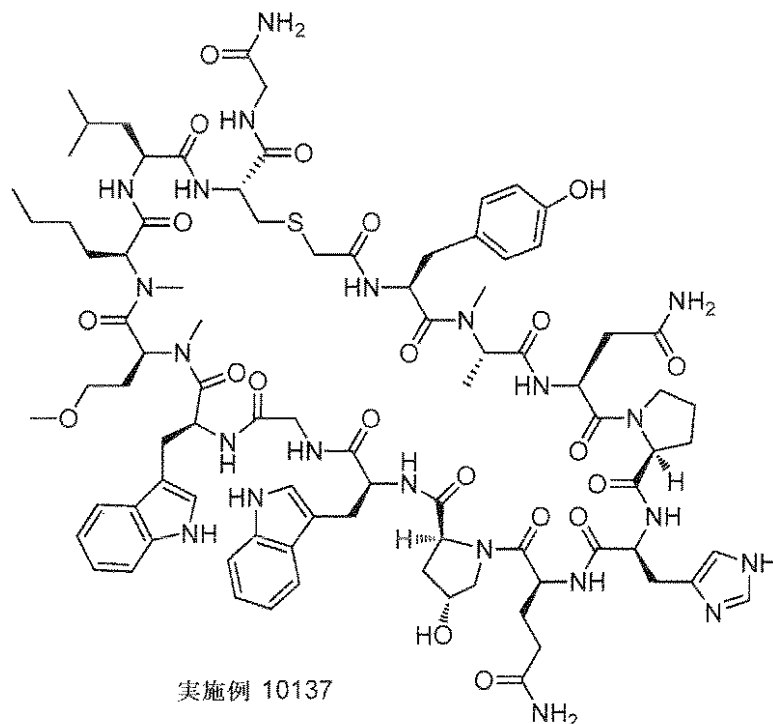
分析条件 A：保持時間 = 1.27 分；ESI-MS(+) m/z 951.00 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(+) m/z 951.20 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：950.9198 (M+2H)；実測値：950.
 9178 (M+2H).

【1139】

実施例 10137 の製造

【化 7 7 6】

実施例 10137 の製造



実施例 10137

実施例 10137 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 928.30 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.52 分；ESI-MS(+) m/z 928.00 (M+2H).

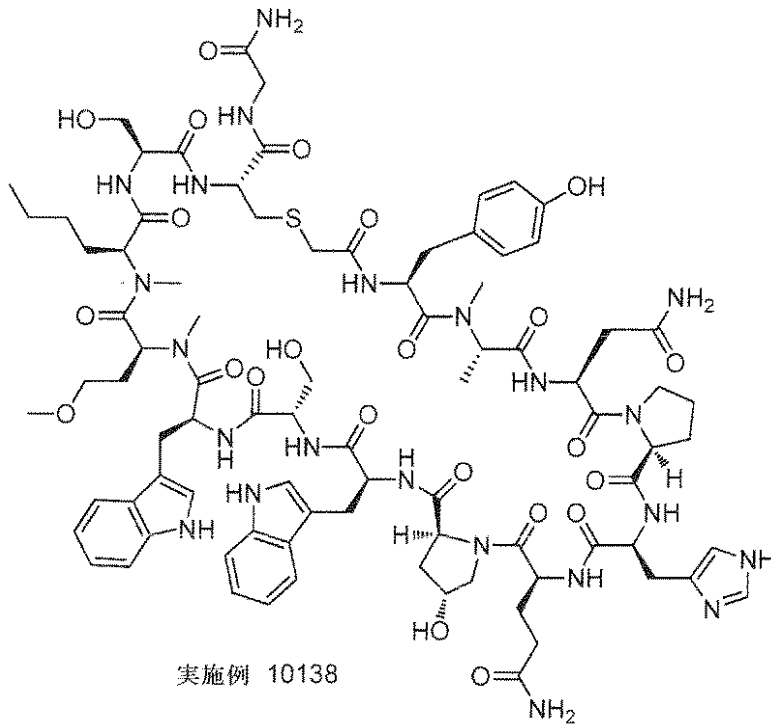
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：927.4432 (M+2H)；実測値：927.
 4417 (M+2H).

【1140】

実施例 10138 の製造

【化 7 7 7】

実施例 10138 の製造



実施例 10138

実施例 10138 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.5 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.39 分；ESI-MS (+) m/z 929.40 (M+2H).

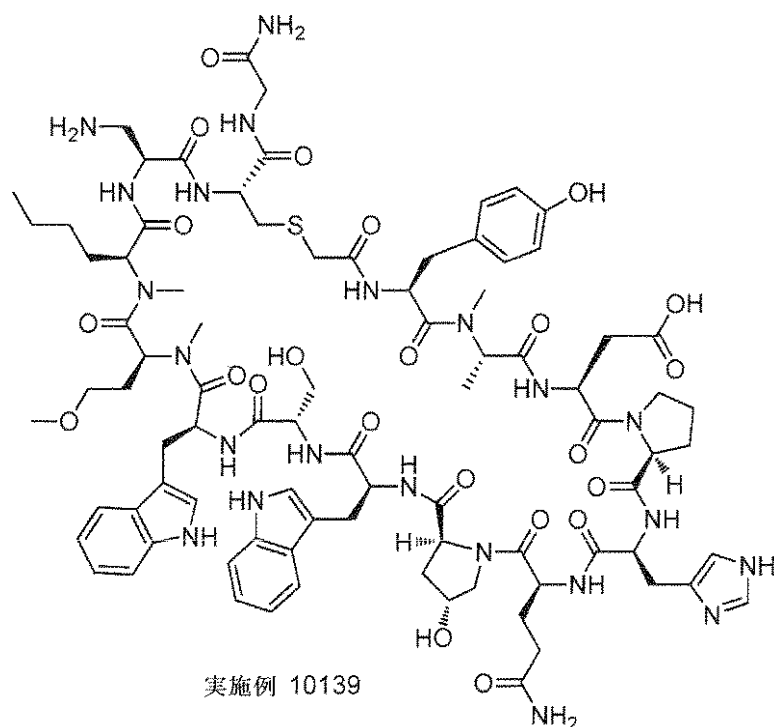
分析条件 B：保持時間 = 2.83 分；ESI-MS (+) m/z 929.75 (M+2H).

【1141】

実施例 10139 の製造

【化 7 7 8】

実施例 10139 の製造



実施例 10139

実施例 10139 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。であり

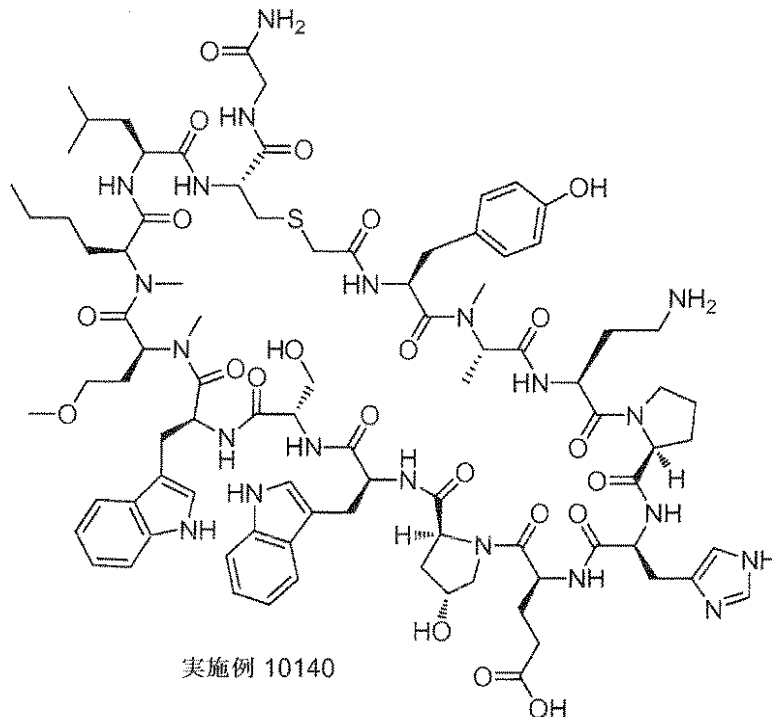
分析条件 A：保持時間 = 1.37 分；ESI-MS(+) m/z 929.60 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 1.96 分；ESI-MS(+) m/z 929.70 (M+2H).

【1142】

実施例 10140 の製造

【化 7 7 9】

実施例 10140 の製造



実施例 10140

実施例 10140 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

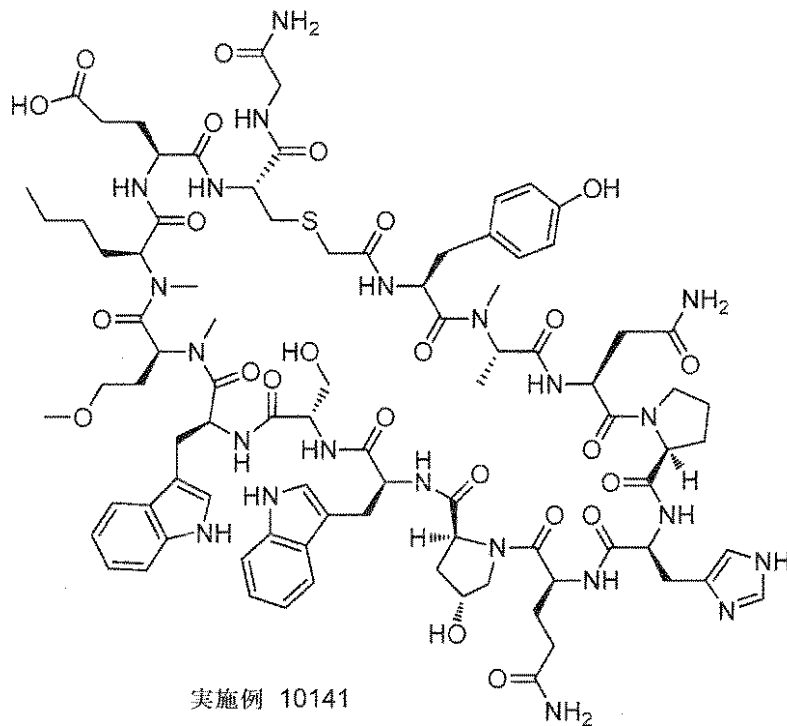
分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 936.20 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.13 分；ESI-MS(+) m/z 936.20 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9509 (M+2H)；実測値：935.
 9480 (M+2H).

【1143】

実施例 10141 の製造

【化 7 8 0】

実施例 10141 の製造



実施例 10141 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、27.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

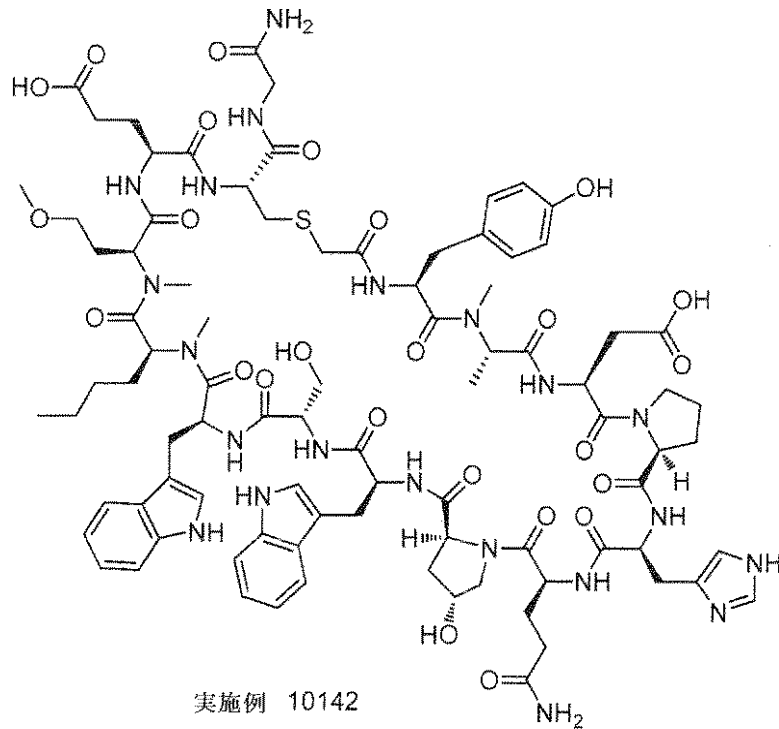
分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 950.60 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 950.60 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：950.4278 (M+2H)；実測値：950.
 4262 (M+2H).

【1144】

実施例 10142 の製造

【化 7 8 1】

実施例 10142 の製造



実施例 10142

実施例 10142 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.9 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

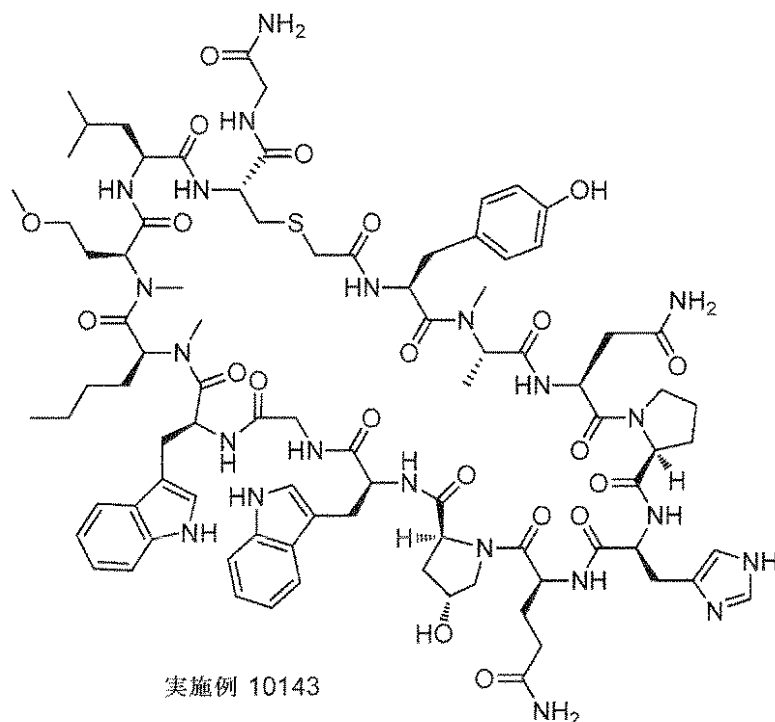
分析条件 B：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 951.90 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：950.9198 (M+2H)；実測値：950.9182 (M+2H).

【1145】

実施例 10143 の製造

【化 7 8 2】

実施例 10143 の製造



実施例 10143

実施例 10143 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

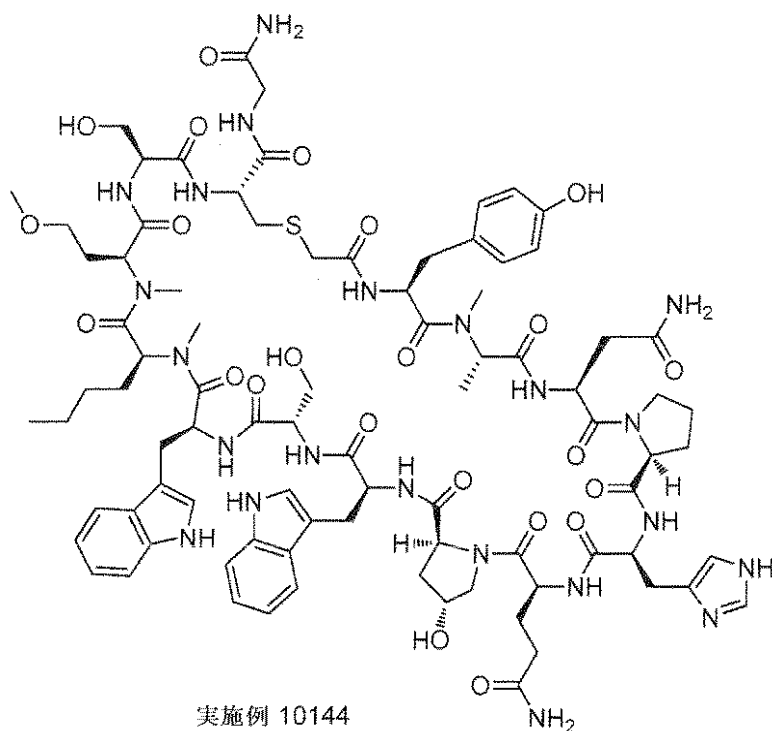
分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 928.40 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.54 分；ESI-MS(+) m/z 928.30 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：927.4432 (M+2H)；実測値：927.
 4418 (M+2H).

【1146】

実施例 10144 の製造

【化 7 8 3】

実施例 10144 の製造



実施例 10144

実施例 10144 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 929.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.41 分；ESI-MS(+) m/z 930.5 (M+2H).

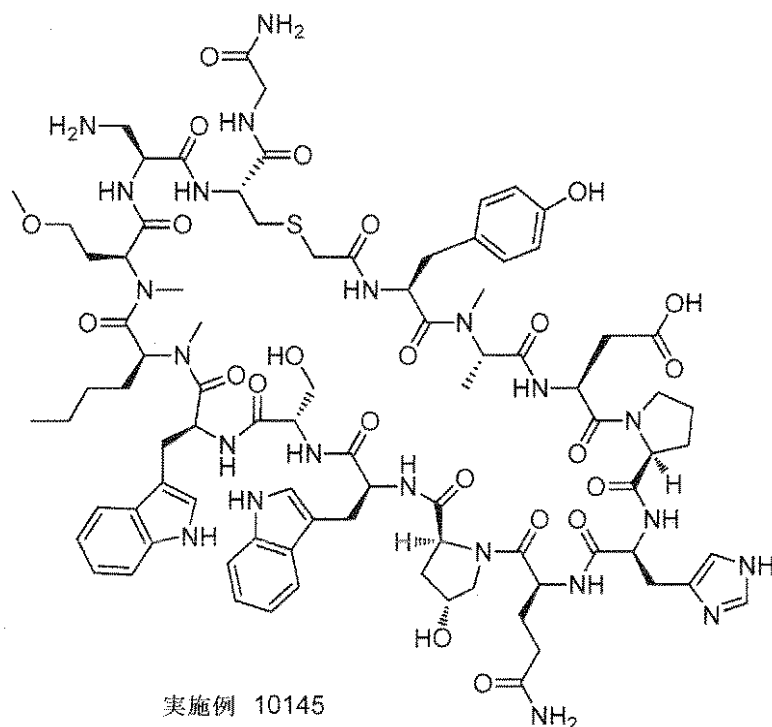
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：929.4225 (M+2H)；実測値：929.
 4217 (M+2H).

【1147】

実施例 10145 の製造

【化 7 8 4】

実施例 10145 の製造



実施例 10145

実施例 10145 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

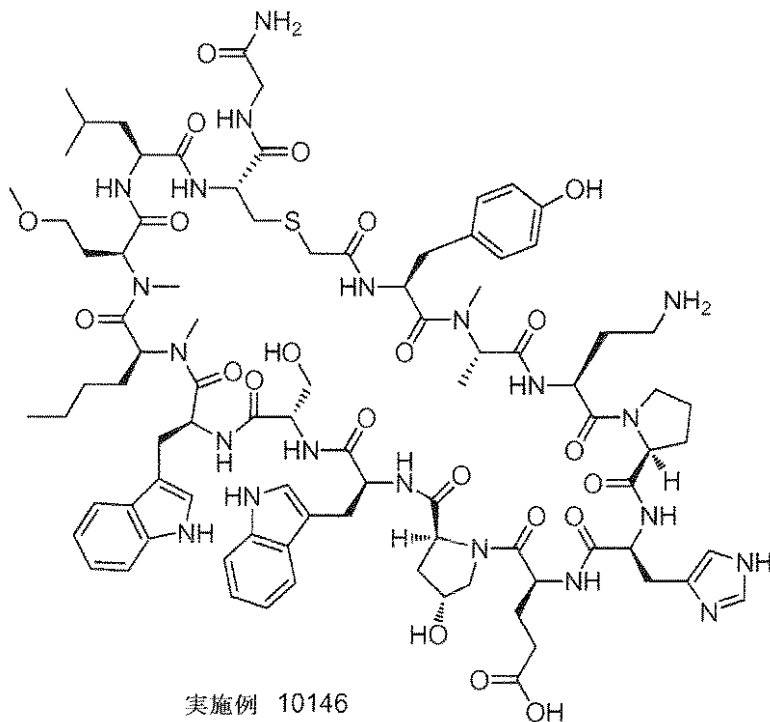
分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z 929.55 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 1.99 分；ESI-MS(+) m/z 930.65 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：929.4225 (M+2H)；実測値：929.
 4194 (M+2H).

【1148】

実施例 10146 の製造

【化 7 8 5】

実施例 10146 の製造



実施例 10146

実施例 10146 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 936.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.53 分；ESI-MS(+) m/z 936.7 (M+2H).

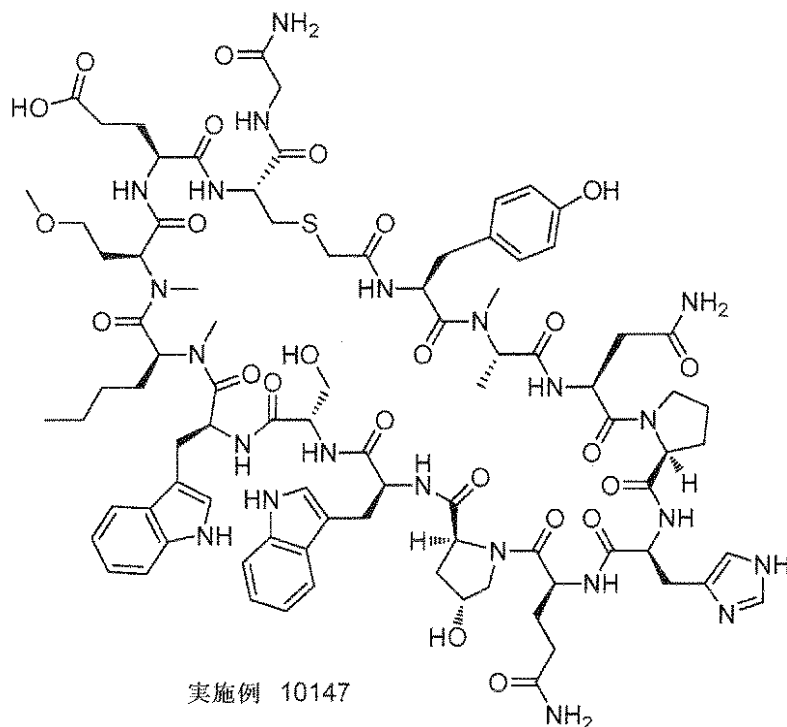
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9509 (M+2H)；実測値：935.
 9490 (M+2H).

【1149】

実施例 10147 の製造

【化 7 8 6】

実施例 10147 の製造



実施例 10147 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.23 分；ESI-MS(+) m/z 951.2 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.33 分；ESI-MS(+) m/z 951.6 ($M+2H$) .

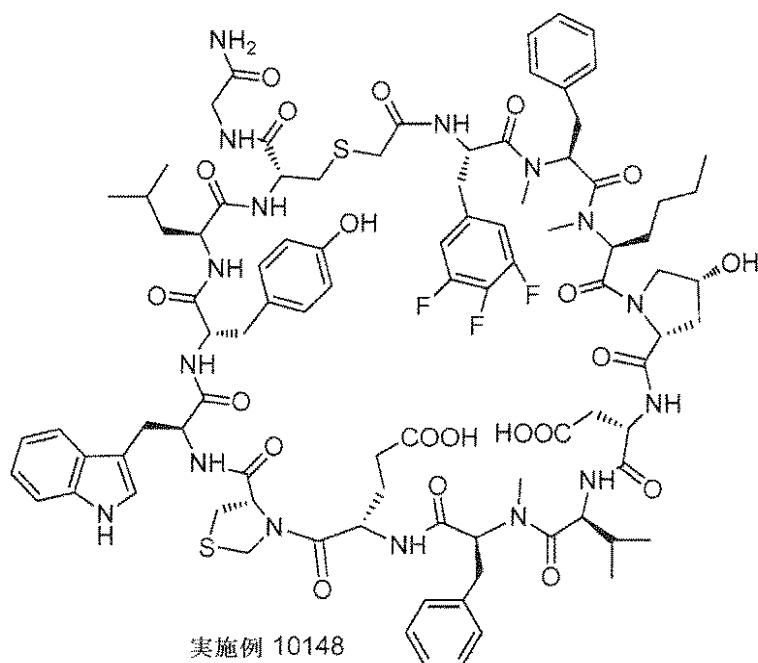
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：950.4278 ($M+2H$)；実測値：950.
 4256 ($M+2H$) .

【1150】

実施例 10148 の製造

【化 7 8 7】

実施例 10148 の製造



実施例 10148 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.7 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 B：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(-) m/z 950.9 ($M-2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：951.3981 ($M+2H$)；実測値：951.3967 ($M+2H$)。

【1151】

実施例 10149 の製造

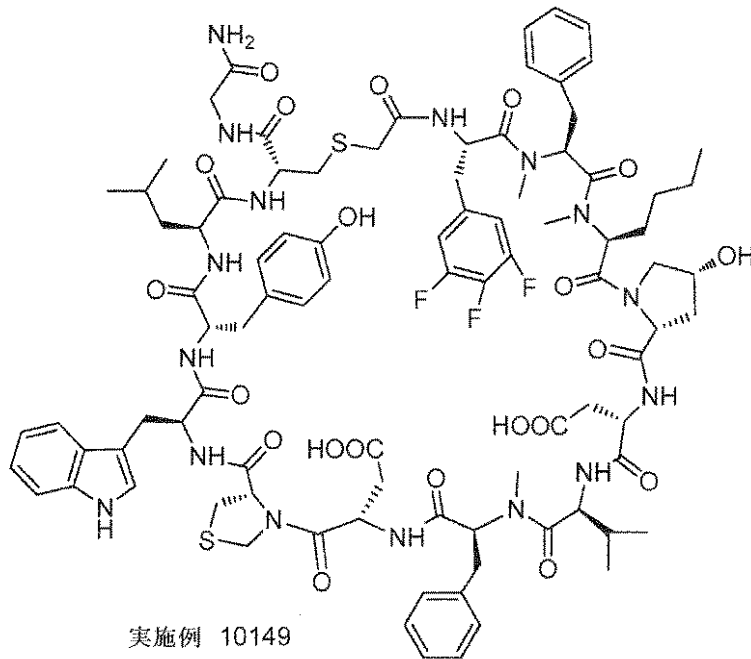
10

20

30

【化 7 8 8】

実施例 10149 の製造



実施例 10149

実施例 10149 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.2 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.73 分；ESI-MS(-) m/z 943.5 (M-2H).

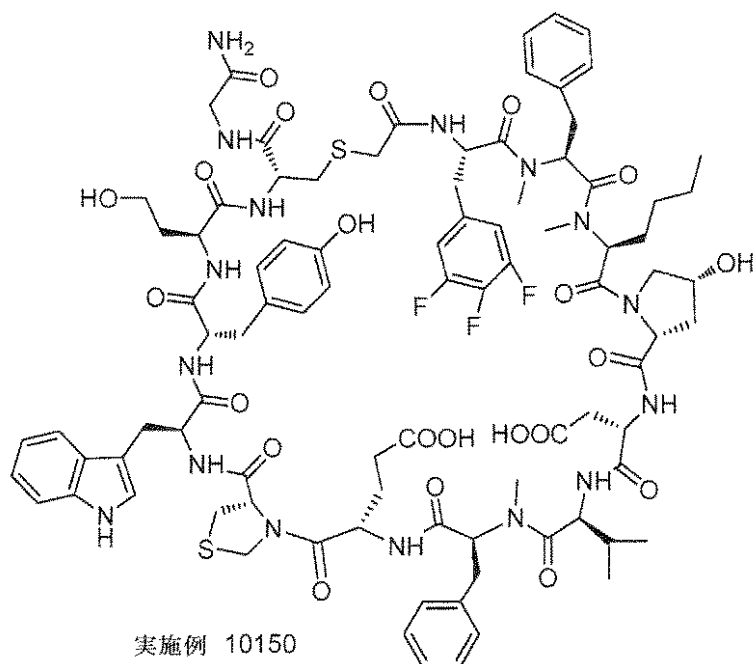
分析条件 B：保持時間 = 2.89 分；ESI-MS(+) m/z 945.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：944.3903 (M+2H)；実測値：944.
 3894 (M+2H).

【1152】

実施例 10150 の製造

実施例 10150 の製造

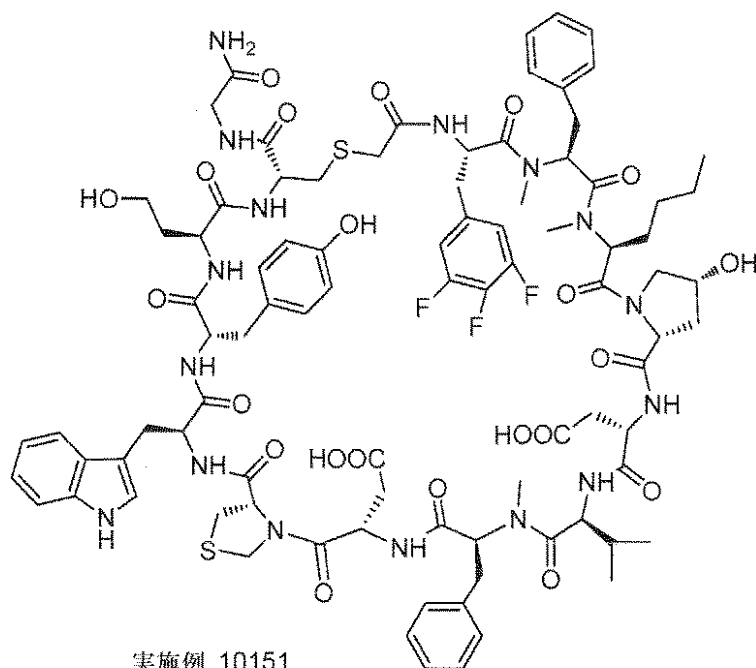


実施例 10151 の製造

20

30

実施例 10151 の製造



实施例 10151

ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 938.3721 (M+2H); 実測値: 938.3719 (M+2H).

実施例 10152 の製造

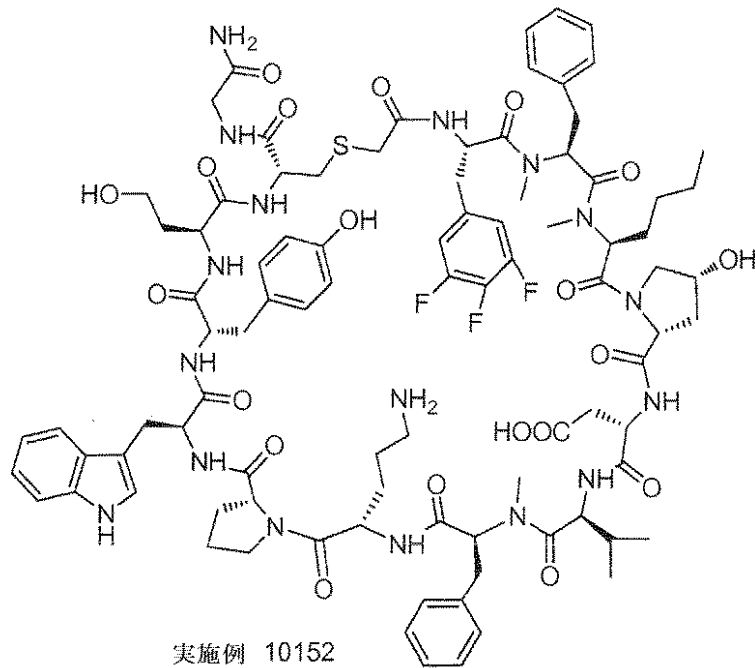
10

20

30

【化 7 9 1】

実施例 10152 の製造



実施例 10152 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.72 分；ESI-MS(-) m/z 928.1 (M-2H).

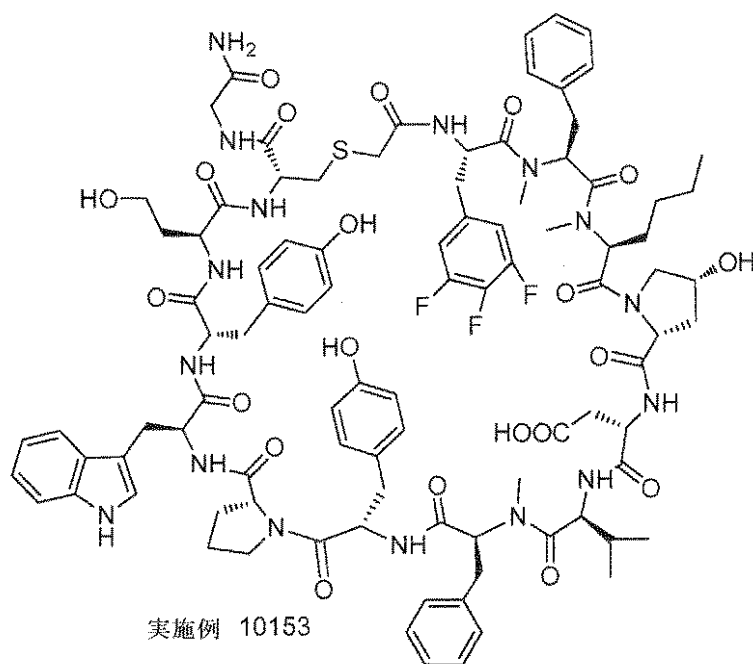
分析条件 B：保持時間 = 3.06 分；ESI-MS(+) m/z 930.0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：928.9200 (M+2H)；実測値：928.
 9183 (M+2H).

【1155】

実施例 10153 の製造

実施例 10153 の製造



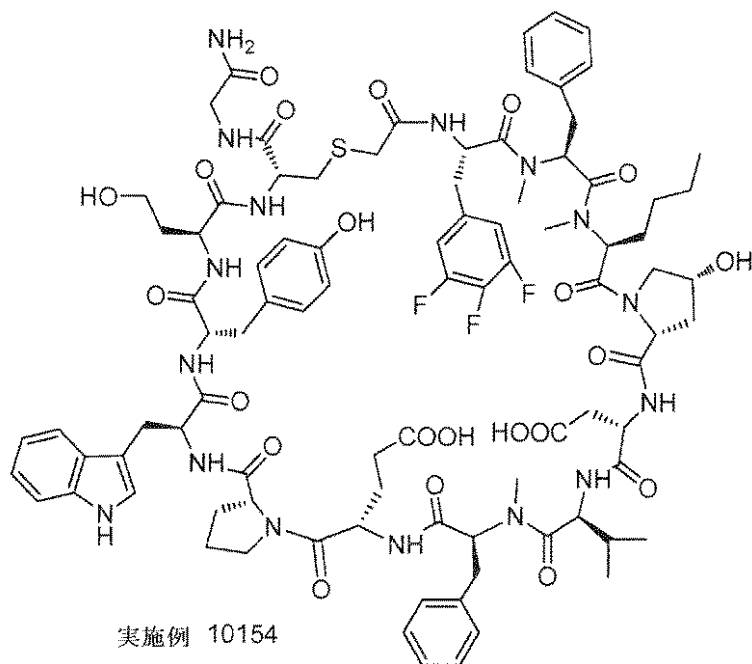
実施例 10154 の製造

20

30

【化 7 9 3】

実施例 10154 の製造



実施例 10154

実施例 10154 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、36.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 936.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(+) m/z 937.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：936.4017 (M+2H)；実測値：936.
 4008 (M+2H).

【1157】

実施例 10155 の製造

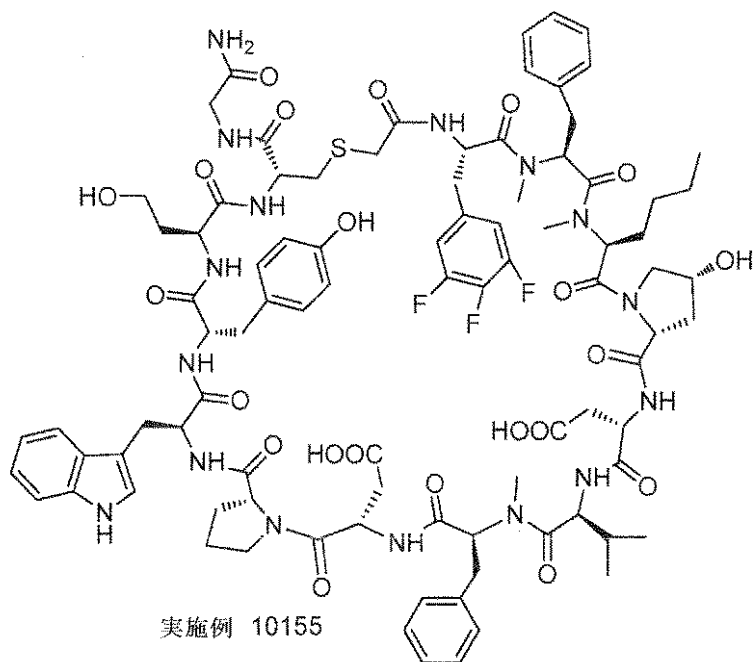
10

20

30

【化 7 9 4】

実施例 10155 の製造



実施例 10155

実施例 10155 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.4 mg であり、LC/MS 分析によるその推定される純度は、94% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(-) m/z 928.6 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.69 分；ESI-MS(+) m/z 930.3 (M+2H).

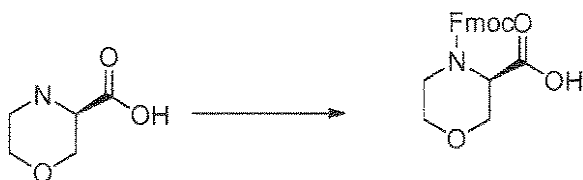
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：929.3939 (M+2H)；実測値：929.3927 (M+2H).

【1158】

(R)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)モルホリン-3-カルボン酸の製造

スキーム：

【化 7 9 5】

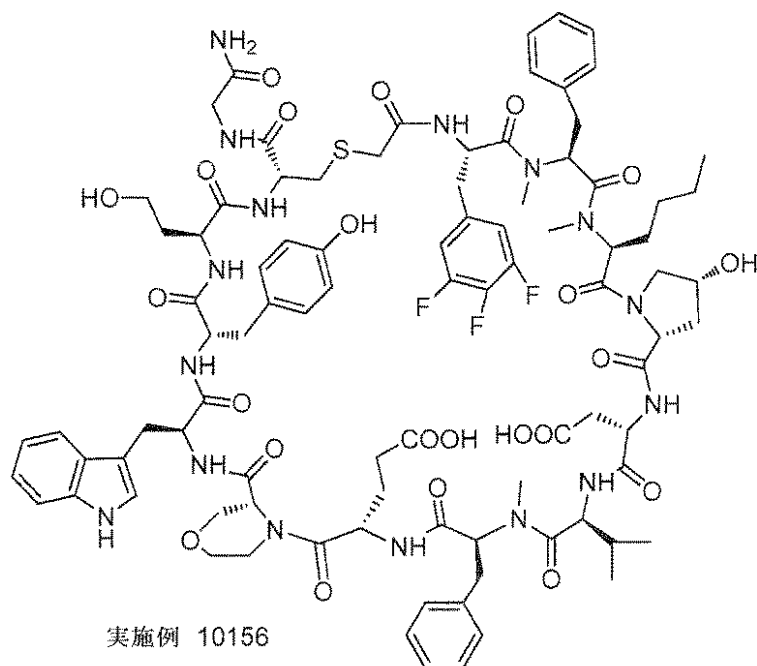


(R)-モルホリン-3-カルボン酸 (2 g, 15.25 mmol) / THF (50.8 mL) および水 (25.4 mL) の溶液に、炭酸水素ナトリウム塩 (1.922 g, 22.88 mmol) および Fmoc-OSu (5.14 g, 15.25 mmol) を加えた。得られた混合物を、28 時間攪拌した。THF を除去した後に、白色懸濁液を、飽和 NaHCO₃ / 水 およびエーテルで希釈した。セライトを通して濾過した。水およびエーテルで洗った。エーテルと水層を分けた。この水層を、1 N HCl を用いて酸性化して、酢酸エチルで抽出して、塩水で洗い、Na₂SO₄ 上で乾燥させて、濃縮して、(R)-4-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)モルホリン-3-カルボン酸 (3.19 g) を白色

【 1 1 5 9 】

【化 7 9 6】

10



实施例 10156

20

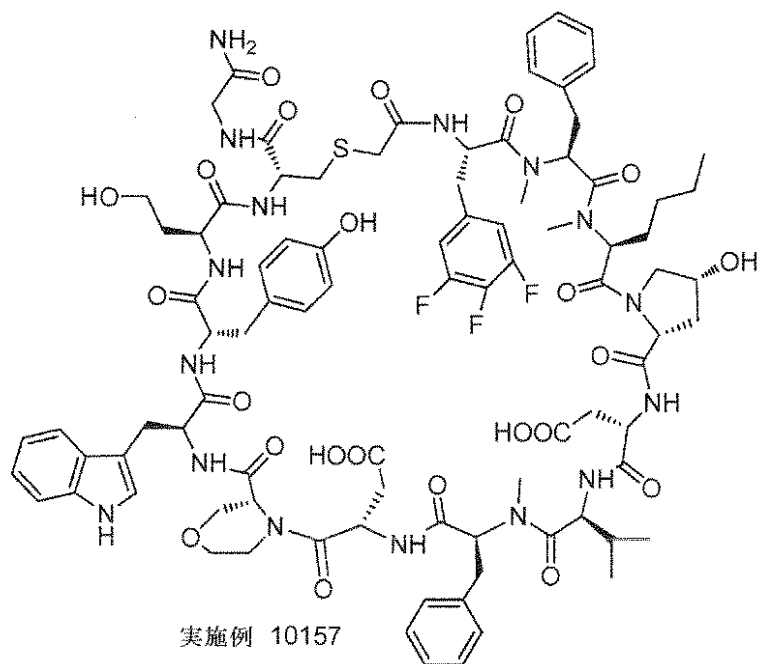
30

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 944.3991 (M+2H) ; 実測値 : 944.3984 (M+2H).

【 1 1 6 0 】

実施例 10157 の製造

実施例 10157 の製造

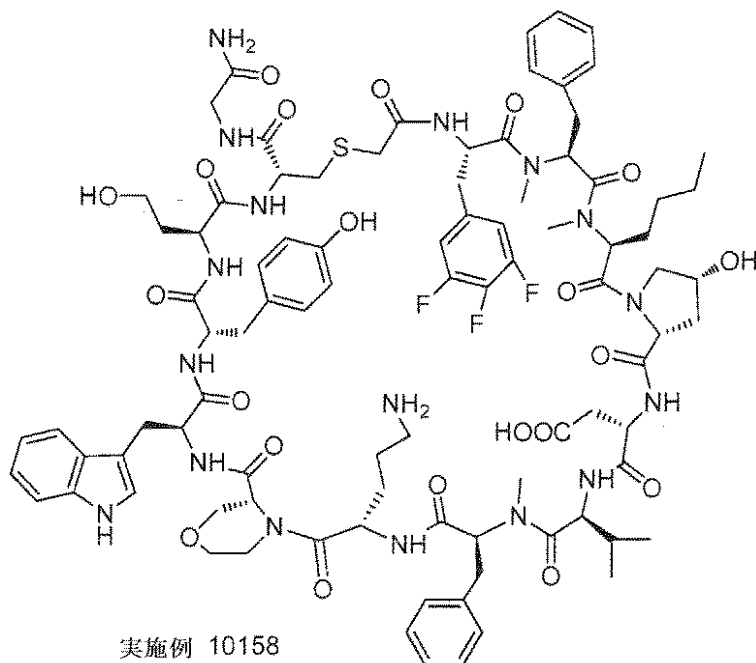


実施例 10158 の製造

30

【化 7 9 8】

実施例 10158 の製造



実施例 10158

実施例 10158 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(+) m/z 937.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z 937.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：936.9175 (M+2H)；実測値：936.
 9158 (M+2H).

【1162】

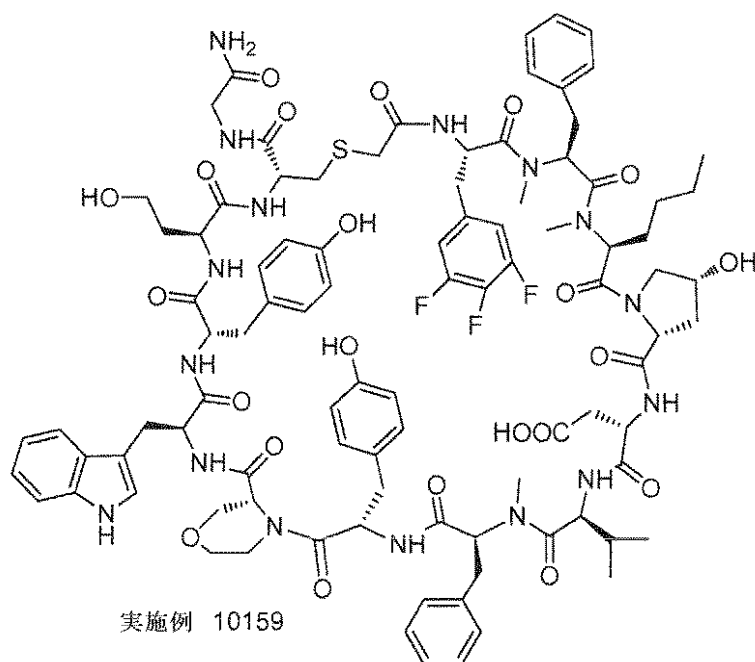
実施例 10159 の製造

10

20

30

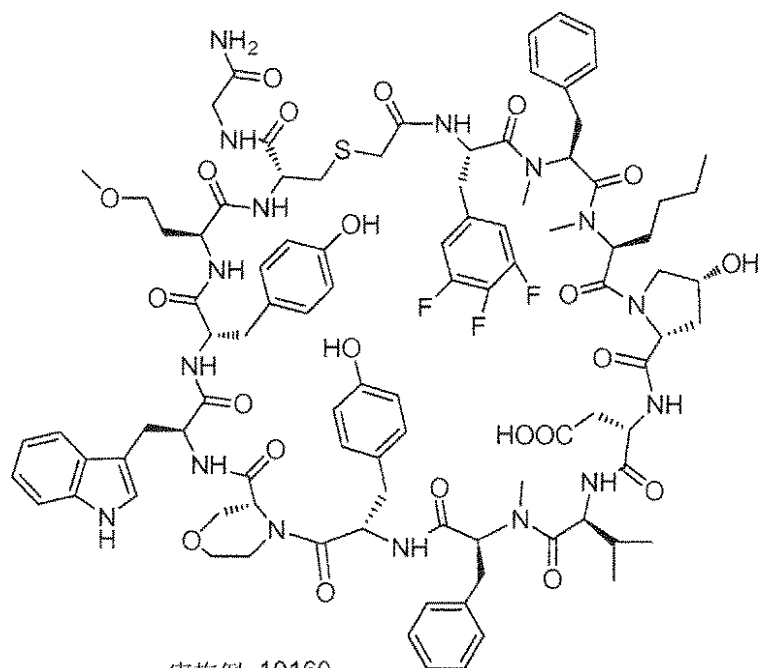
実施例 10159 の製造



実施例 10160 の製造

30

実施例 10160 の製造



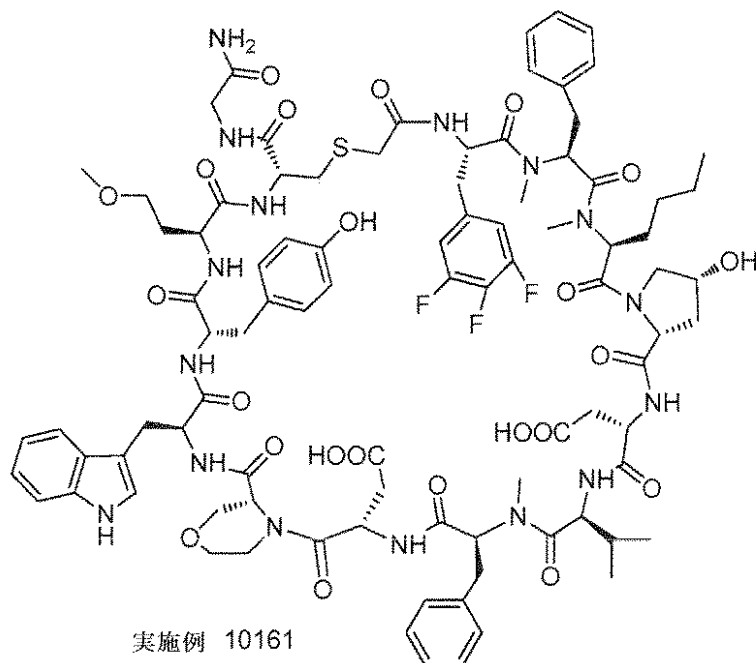
实施例 10160

分析条件A：保持時間＝1.80分；ESI-MS(+) m/z 968.80(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.44分；ESI-MS(+) m/z 968.80(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：968.4173(M+2H)；実測値：968.4154(M+2H).

実施例 10161 の製造

【化 8 0 1】

実施例 10161 の製造



実施例 10161

実施例 10161 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.65 分；ESI-MS(+) m/z 944.65 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.20 分；ESI-MS(+) m/z 944.80 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：944.3991 (M+2H)；実測値：944.
 3977 (M+2H).

【1165】

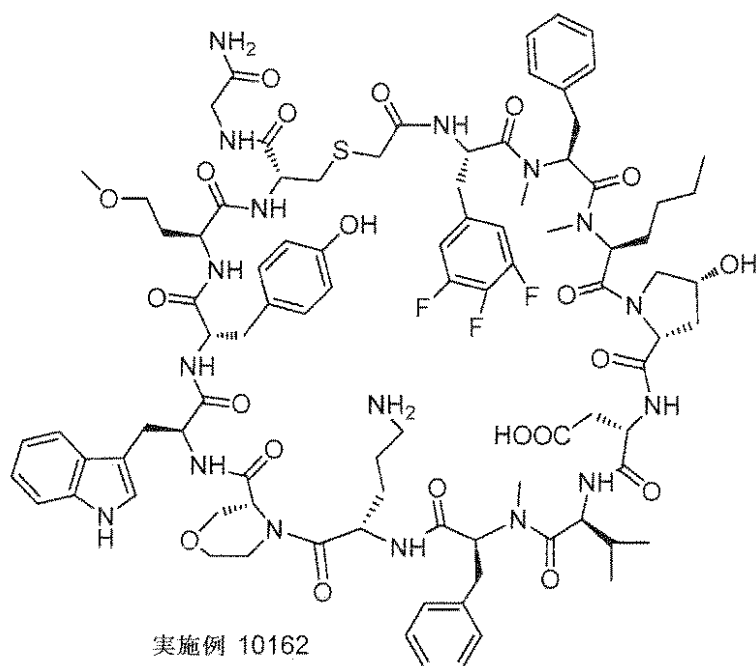
実施例 10162 の製造

10

20

30

実施例 10162 の製造



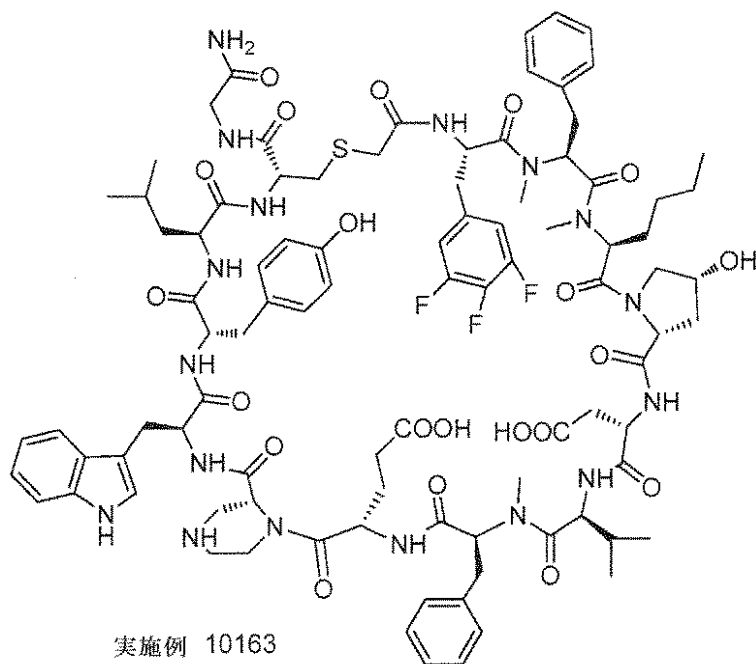
実施例 10163 の製造

20

30

【化 8 0 3】

実施例 10163 の製造



実施例 10163

実施例 10163 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.5 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z 950.30 ($M+2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 950.70 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：949.9253 ($M+2H$)；実測値：949.
 9239 ($M+2H$)。

【1167】

実施例 10164 の製造

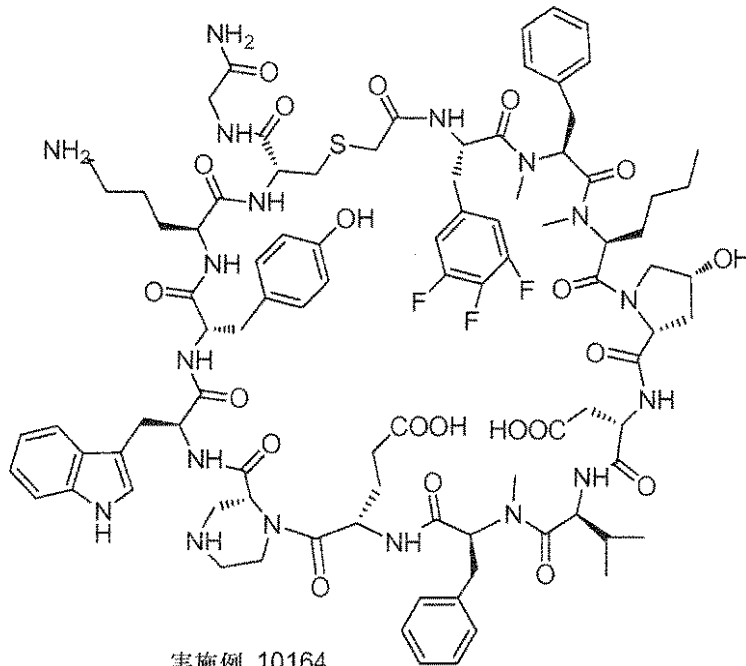
10

20

30

【化 8 0 4】

実施例 10164 の製造



実施例 10164

実施例 10164 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.6 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS(+) m/z 958.10 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 958.00 (M+2H).

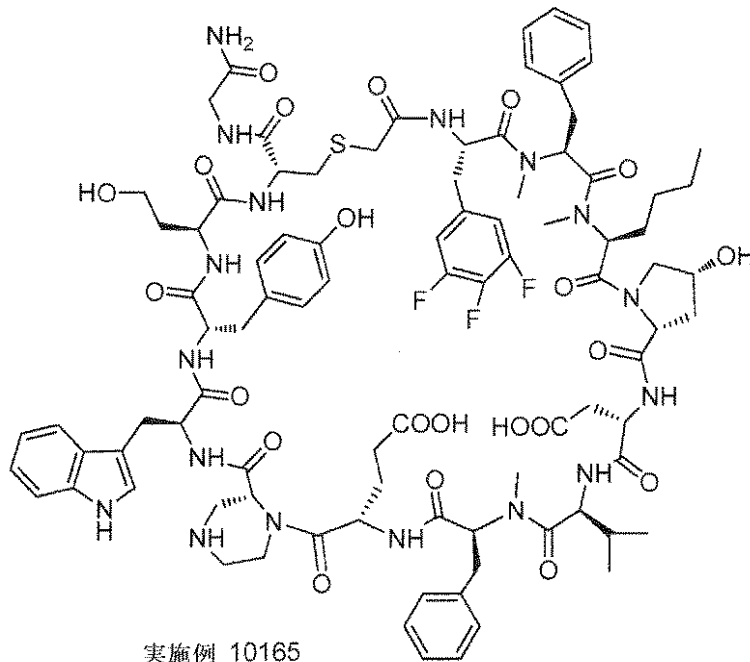
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：957.4308 (M+2H)；実測値：957.
 4300 (M+2H).

【1168】

実施例 10165 の製造

【化 8 0 5】

実施例 10165 の製造



実施例 10165

実施例 10165 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.2 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(+) m/z 945.40 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.85 分；ESI-MS(+) m/z 944.70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.9071 (M+2H)；実測値：943.
 9067 (M+2H).

【1169】

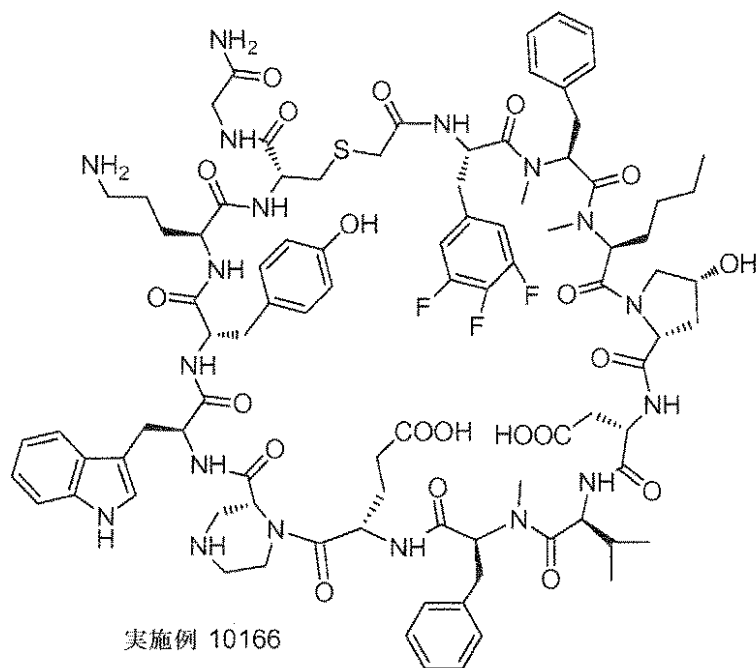
実施例 10166 の製造

10

20

30

実施例 10166 の製造

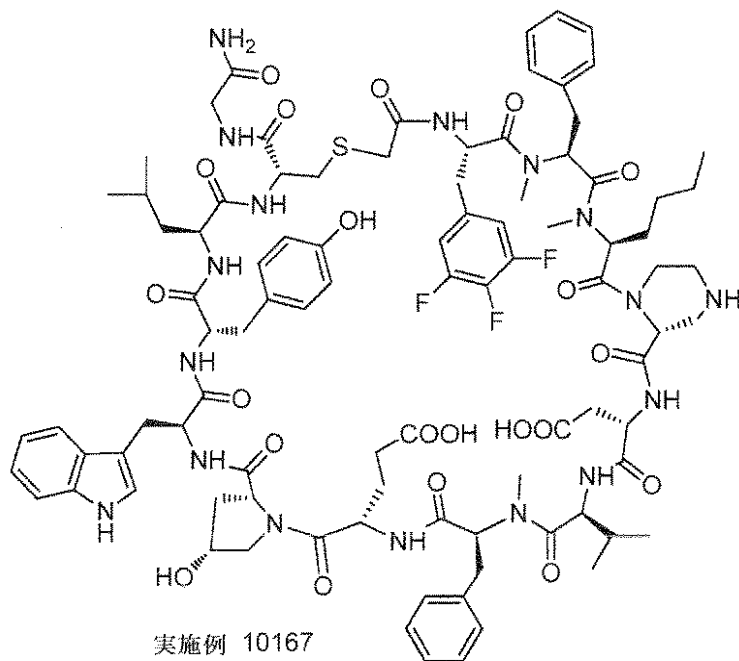


分析条件A：保持時間 = 1.73分；ESI-MS(+) m/z 951.50 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 2.98分；ESI-MS(+) m/z 951.00 (M+2H).

実施例 10167 の製造

【化 8 0 7】

実施例 10167 の製造



実施例 10167

実施例 10167 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、48.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 949.50 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 949.50 (M+2H).

【1171】

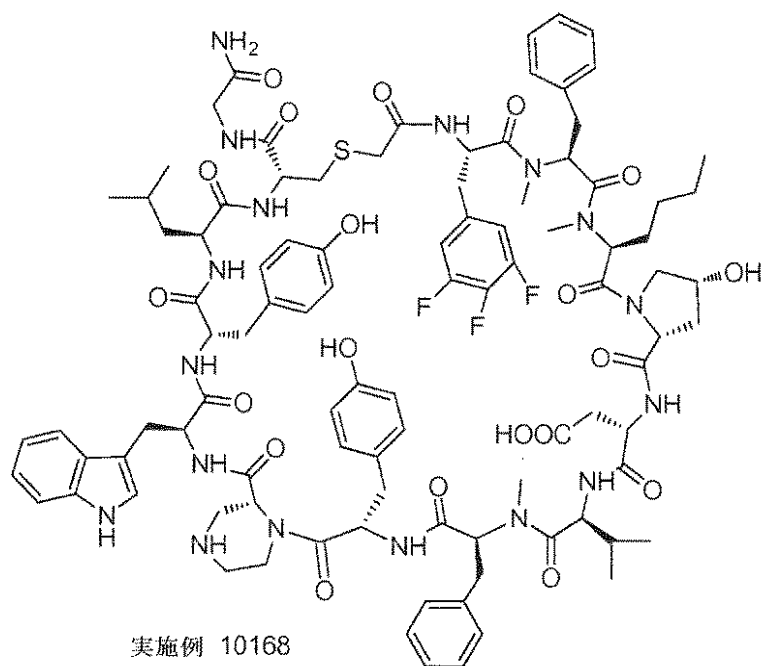
実施例 10168 の製造

10

20

30

実施例 10168 の製造



【 1 1 7 2 】

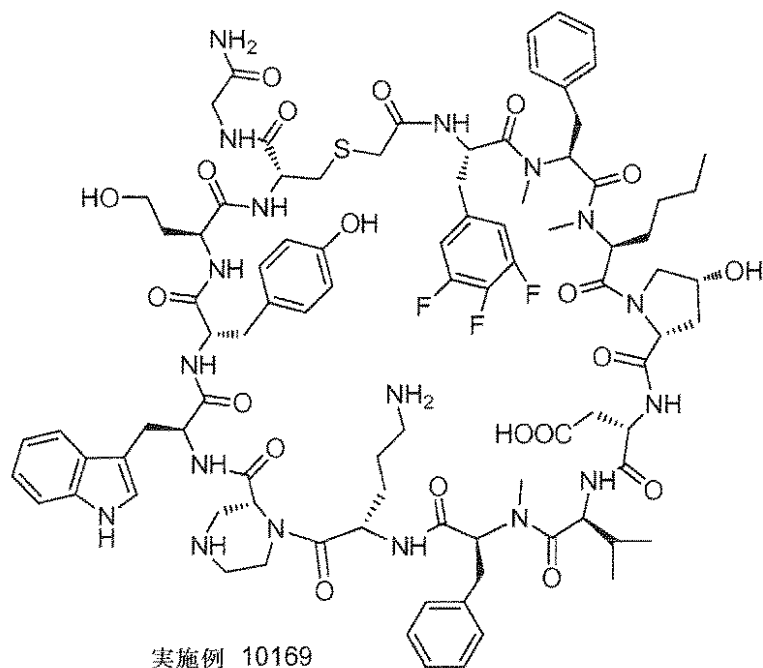
実施例 10169 の製造

20

30

【化 8 0 9】

実施例 10169 の製造



実施例 10169 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.9 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS(+) m/z 937.10 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.17 分；ESI-MS(+) m/z 937.30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：936.4255 (M+2H)；実測値：936.
 4226 (M+2H).

【1173】

実施例 10170 の製造

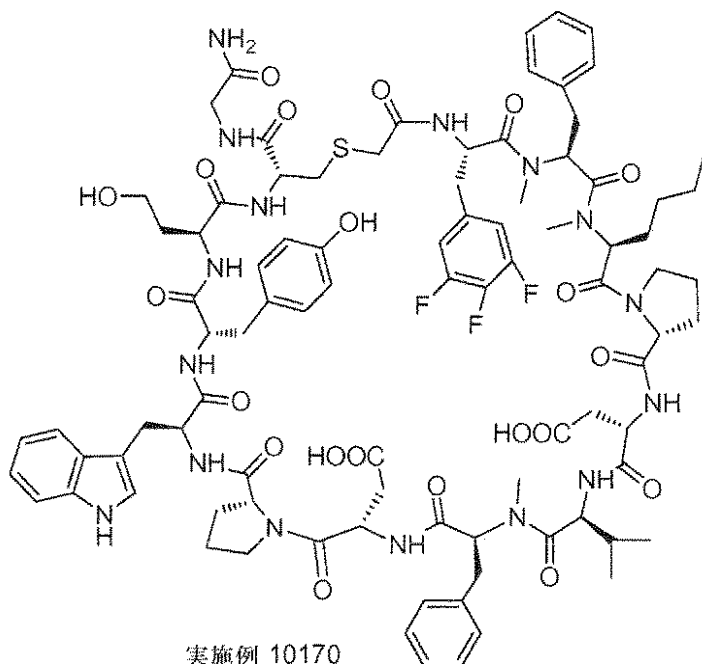
10

20

30

【化 8 1 0】

実施例 10170 の製造



実施例 10170 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 919.20 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.39 分；ESI-MS(+) m/z 920.05 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：921.3964 (M+2H)；実測値：921.
 3936 (M+2H).

【1174】

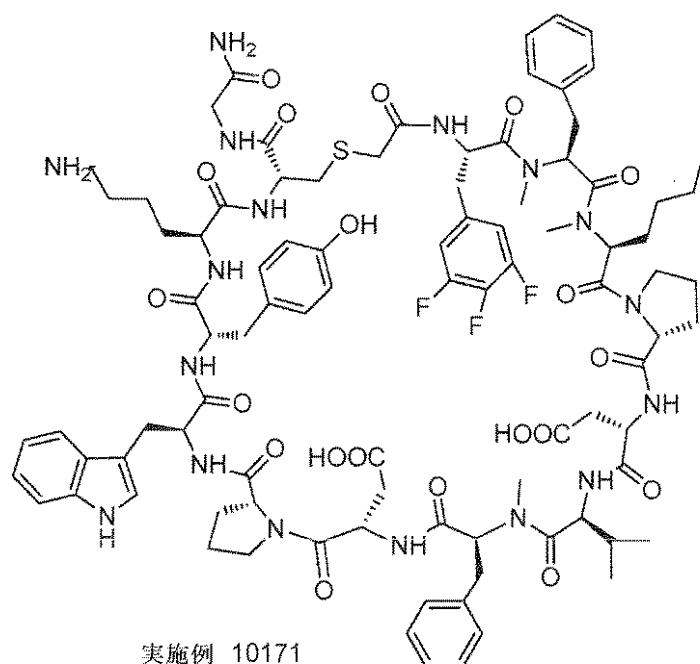
実施例 10171 の製造

10

20

30

実施例 10171 の製造



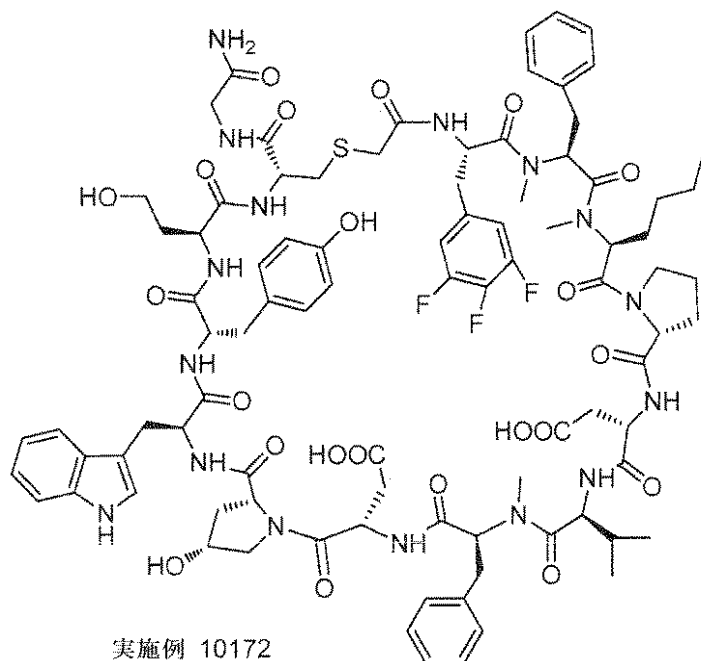
实施例 10171

分析条件A：保持時間＝1.59分；ESI-MS(+) m/z 935.50(M+2H).
分析条件B：保持時間＝2.93分；ESI-MS(+) m/z 935.50(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：934.9200(M+2H)；実測値：934.9167(M+2H).

実施例 10172 の製造

【化 8 1 2】

実施例 10172 の製造



実施例 10172

実施例 10172 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、32.9 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.69 分；ESI-MS(-) m/z 927.65 ($M-2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 2.35 分；ESI-MS(+) m/z 929.65 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：929.3939 ($M+2H$)；実測値：929.
 3927 ($M+2H$)。

【1176】

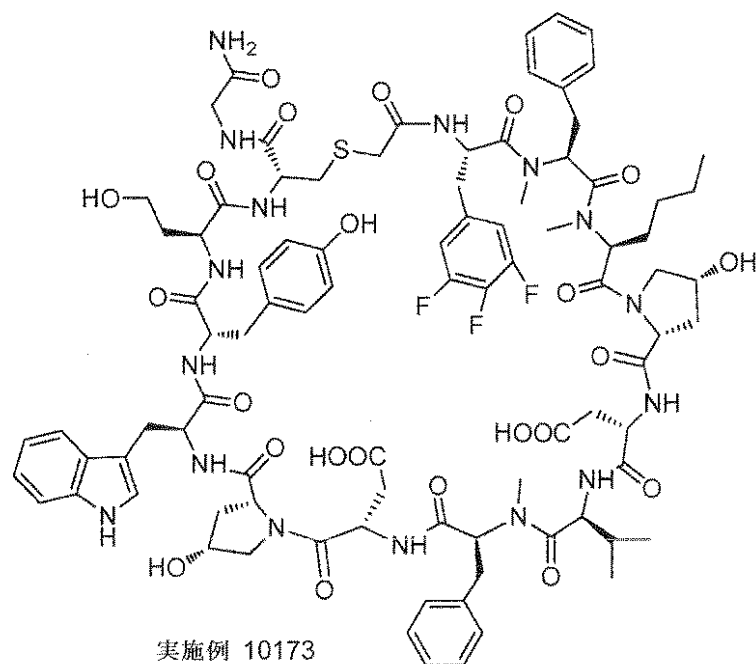
実施例 10173 の製造

10

20

30

実施例 10173 の製造

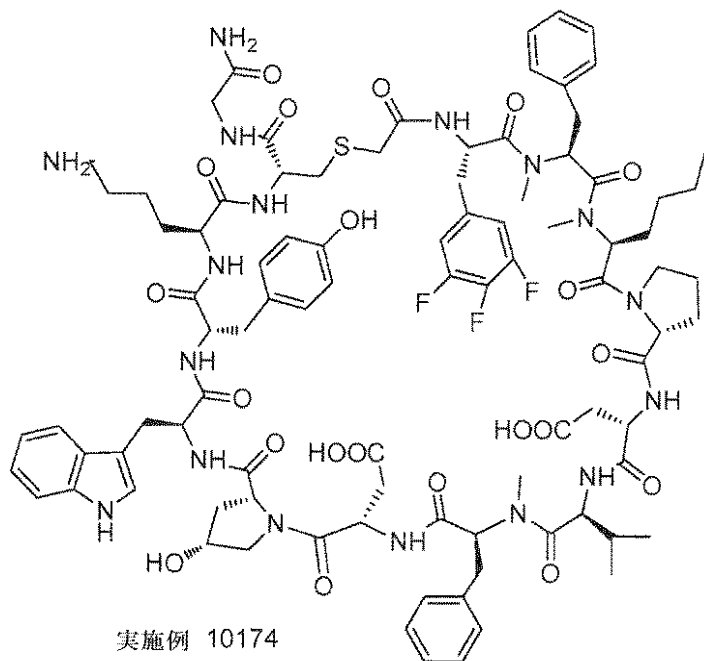


実施例 10174 の製造

30

【化 8 1 4】

実施例 10174 の製造



実施例 10174

実施例 10174 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(+) m/z 944.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.95 分；ESI-MS(+) m/z 943.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.9175 (M+2H)；実測値：942.
 9151 (M+2H).

【1178】

実施例 10175 の製造

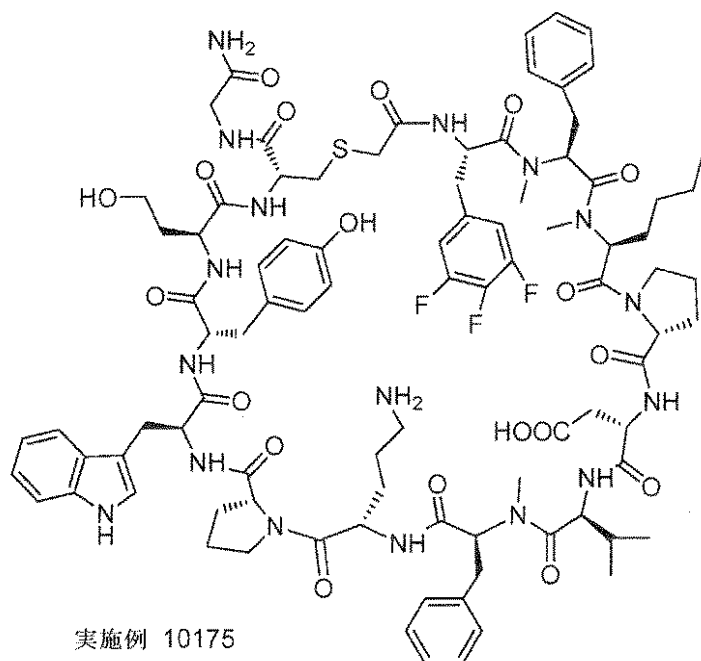
10

20

30

【化 8 1 5】

実施例 10175 の製造



実施例 10175

実施例 10175 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(-) m/z 918.8 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.34 分；ESI-MS(+) m/z 921.15 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：920.9226 (M+2H)；実測値：920.
 9186 (M+2H).

【1179】

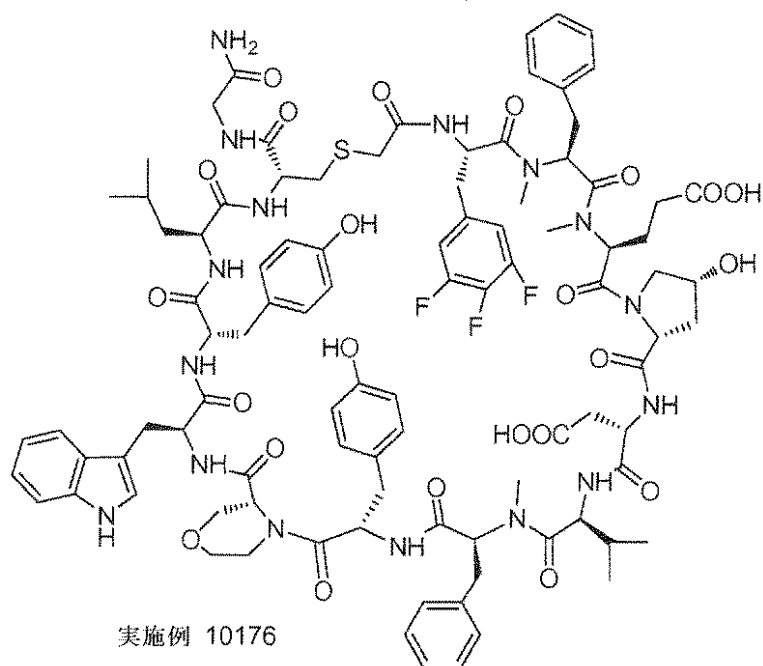
実施例 10176 の製造

10

20

30

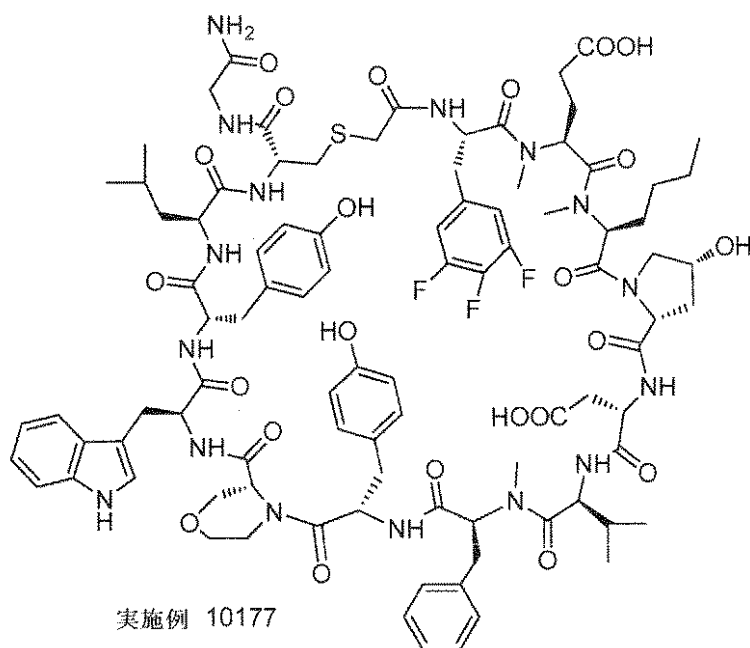
実施例 10176 の製造



実施例 10177 の製造

30

実施例 10177 の製造



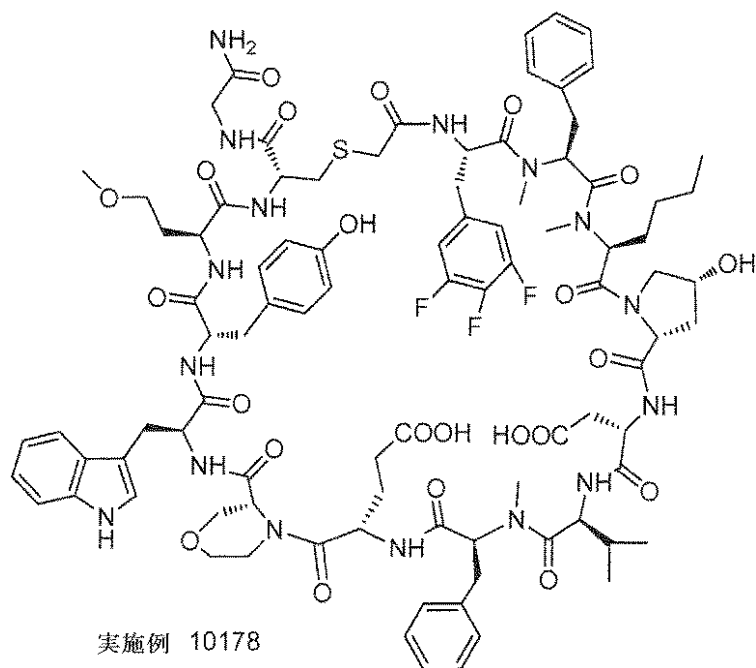
実施例 10178 の製造

20

30

【化 8 1 8】

実施例 10178 の製造



実施例 10178

実施例 10178 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、46.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.49 分；ESI-MS(+) m/z 952.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(+) m/z 952.5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：951.4070 (M+2H)；実測値：951.4050 (M+2H).

【1182】

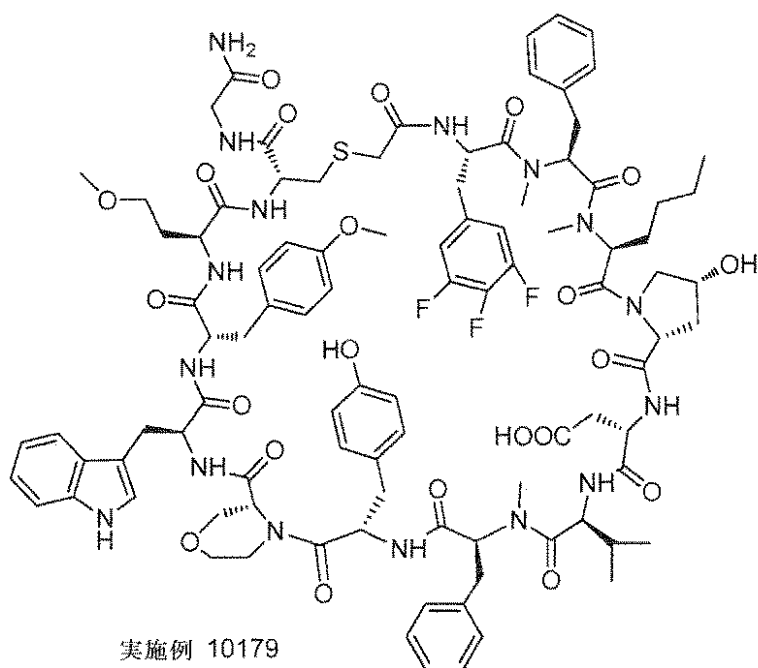
実施例 10179 の製造

10

20

30

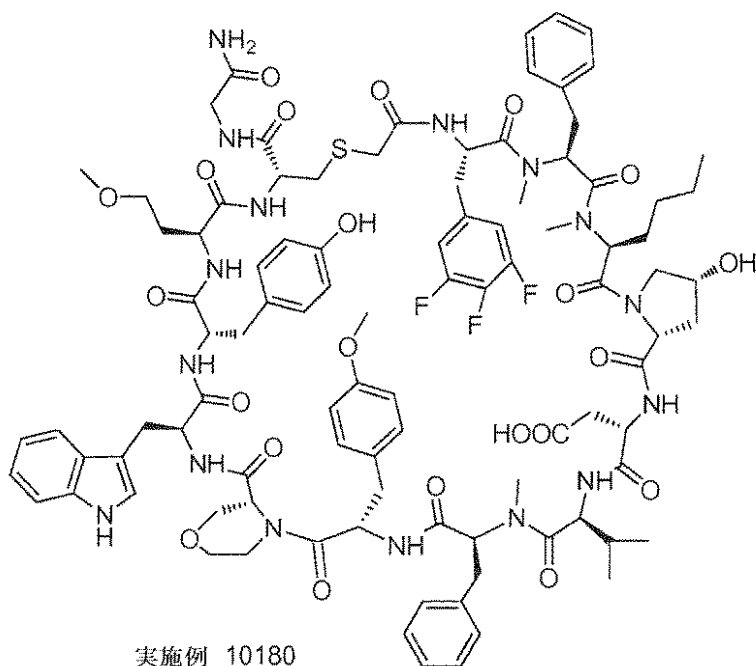
実施例 10179 の製造



実施例 10180 の製造

30

実施例 10180 の製造



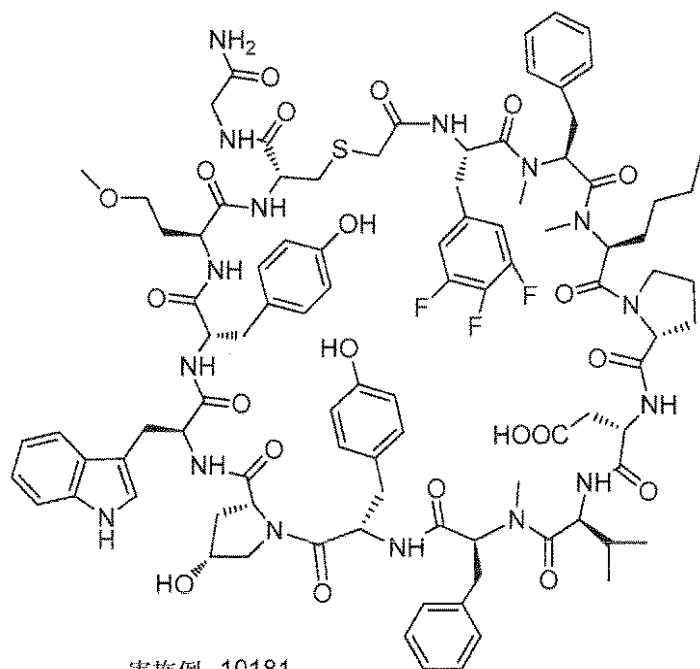
实施例 10180

ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 975.4252 (M+2H); 実測値: 975.4225 (M+2H).

実施例 10181 の製造

30

実施例 10181 の製造

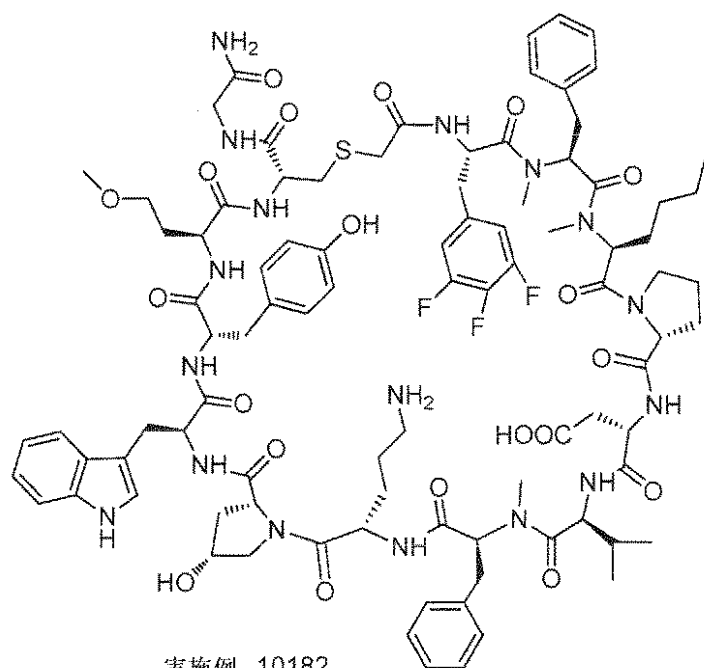


实施例 10181

分析条件A：保持時間＝1.77分；ESI-MS(+) m/z 960.70(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.37分；ESI-MS(+) m/z 960.75(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：960.4199(M+2H)；実測値：960.4173(M+2H).

実施例 10182 の製造

実施例 10182 の製造

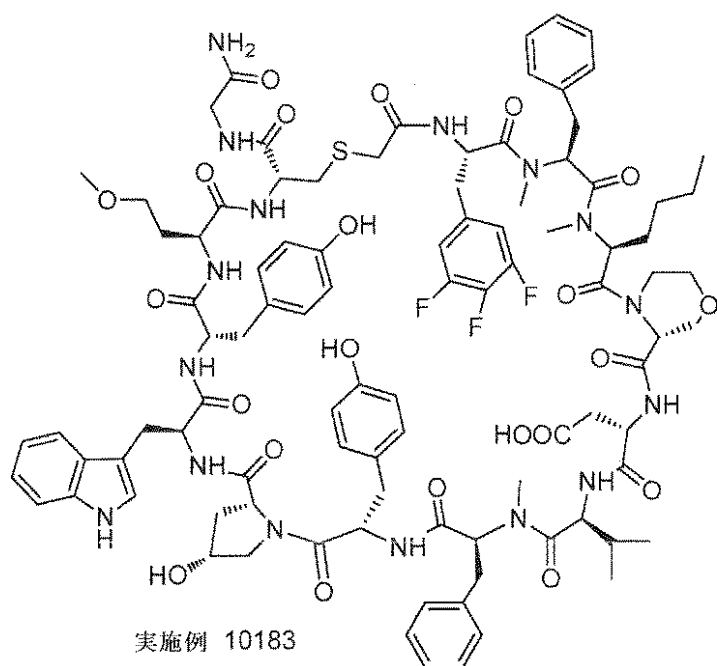


实施例 10182

分析条件A：保持時間＝1.80分；ESI－MS(+) m/z 936.25(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.47分；ESI－MS(+) m/z 936.20(M+2H).
ESI－HRMS(+) m/z：計算値：935.9279(M+2H)；実測値：935.9249(M+2H).

実施例 10183 の製造

実施例 10183 の製造



分析条件A：保持時間＝1.72分；ESI-MS(+) m/z 960.75(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.29分；ESI-MS(+) m/z 960.75(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：968.4173(M+2H)；実測値：968.4135(M+2H).

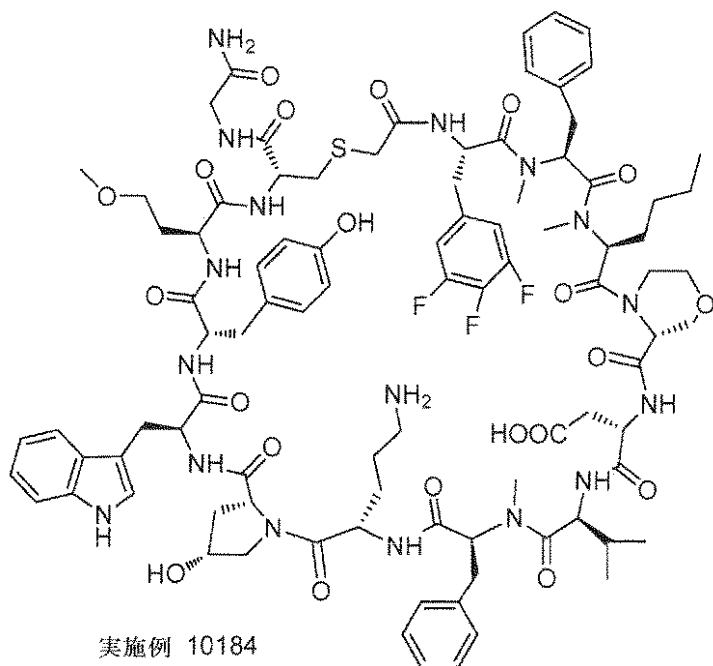
実施例 10184 の製造

20

30

【化 8 2 4】

実施例 10184 の製造



実施例 10184 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.5 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、94% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.74 分；ESI-MS(+) m/z 944.20 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.37 分；ESI-MS(+) m/z 944.20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.9253 (M+2H)；実測値：943.
 9220 (M+2H).

【1188】

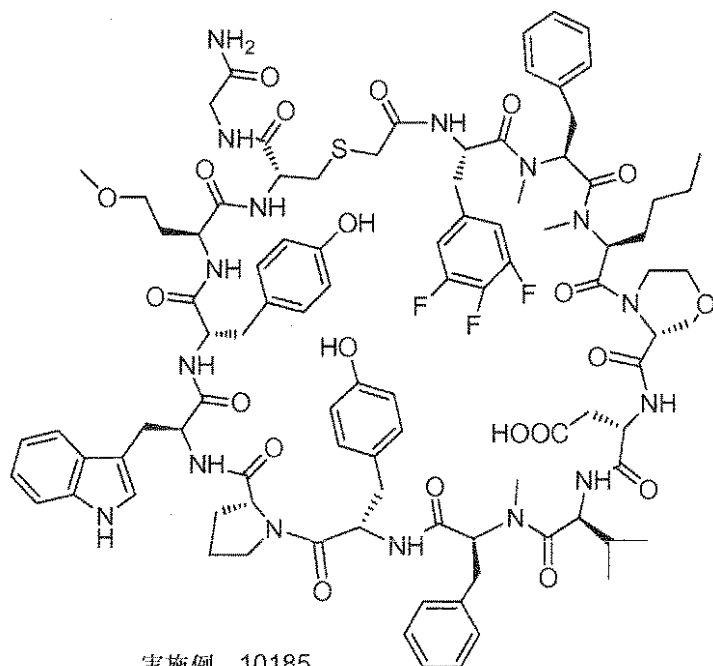
実施例 10185 の製造

10

20

30

実施例 10185 の製造

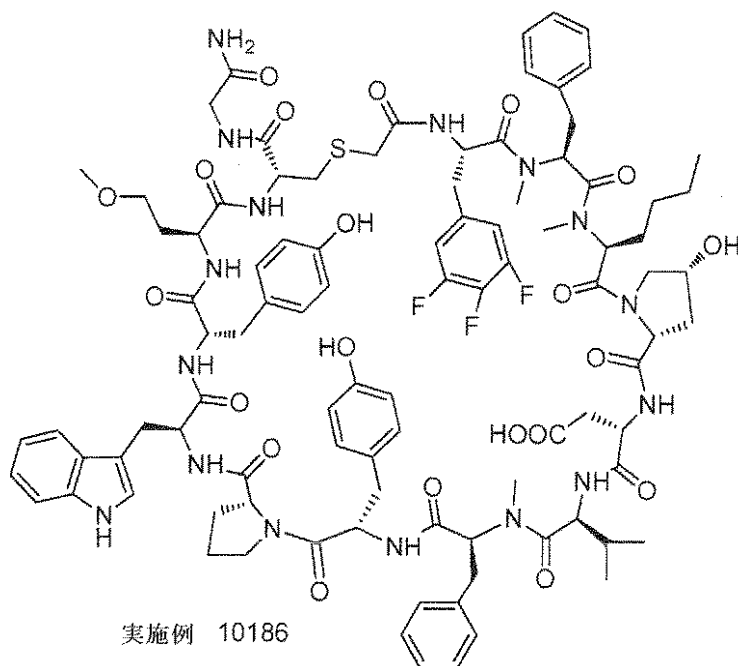


实施例 10185

分析条件A：保持時間＝1.71分；ESI-MS(+) m/z 960.65(M+2H).
分析条件B：保持時間＝3.23分；ESI-MS(+) m/z 960.70(M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：960.4199(M+2H)；実測値：960.4174(M+2H).

実施例 10186 の製造

实施例 10186

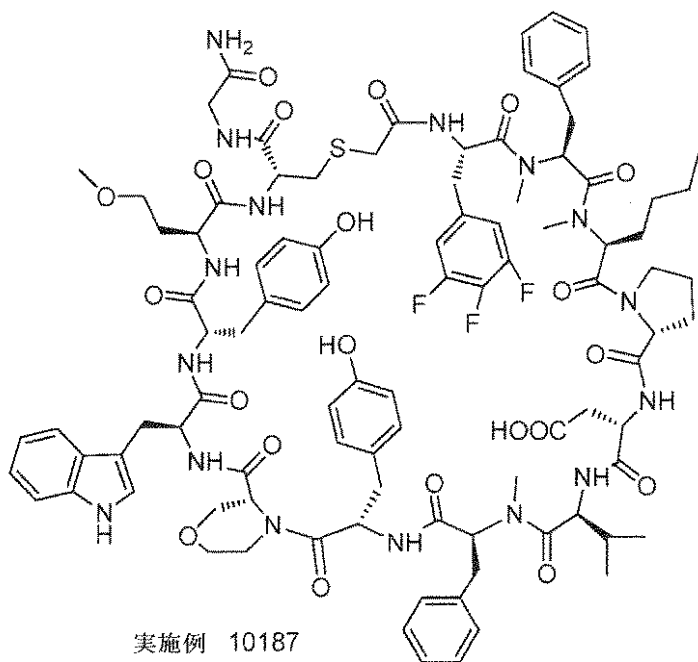


実施例 10187 の製造

30

【化 8 2 7】

実施例 10187 の製造



実施例 10187

実施例 10187 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、50.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(+) m/z 960.70 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.42 分；ESI-MS(+) m/z 960.75 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：960.4199 (M+2H)；実測値：960.
 4168 (M+2H).

【1191】

実施例 10188 の製造

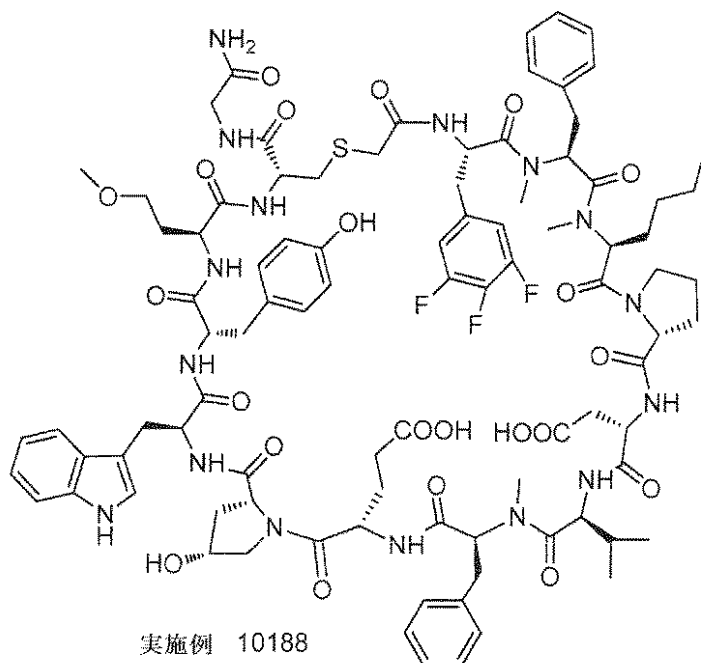
10

20

30

【化 8 2 8】

実施例 10188 の製造



実施例 10188

実施例 10188 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 943.65 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.18 分；ESI-MS(+) m/z 943.65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.4095 (M+2H)；実測値：943.
 4072 (M+2H).

【1192】

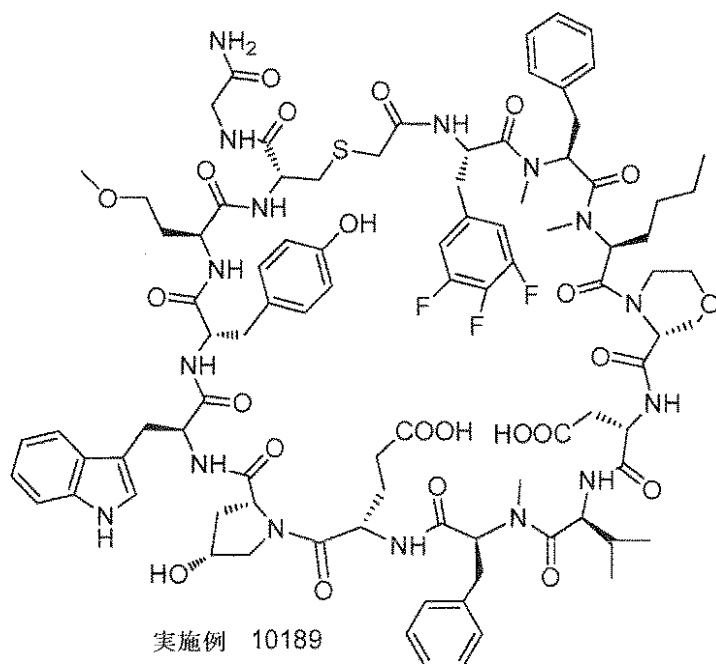
実施例 10189 の製造

10

20

30

実施例 10189 の製造

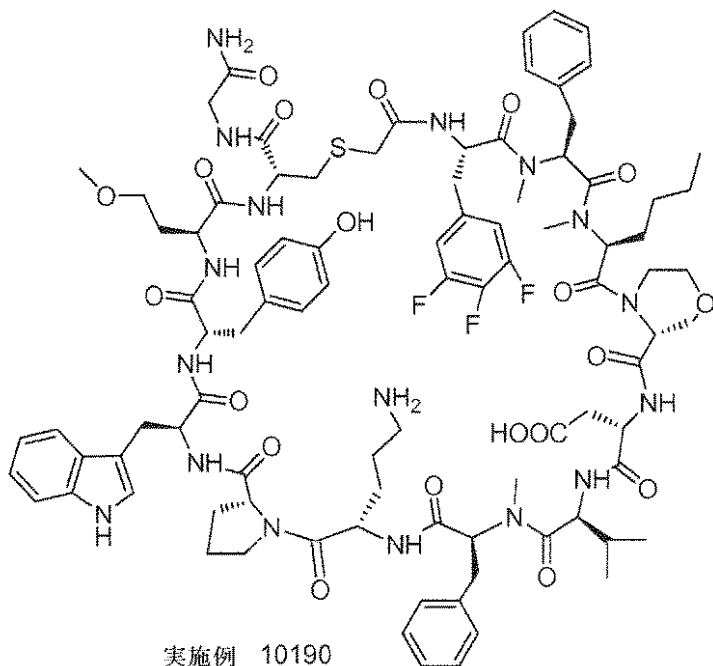


実施例 10190 の製造

30

【化 8 3 0】

実施例 10190 の製造



実施例 10190

実施例 10190 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(-) m/z 935.2 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(-) m/z 934.3 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9279 (M+2H)；実測値：935.
 9238 (M+2H).

【1194】

実施例 10191 の製造

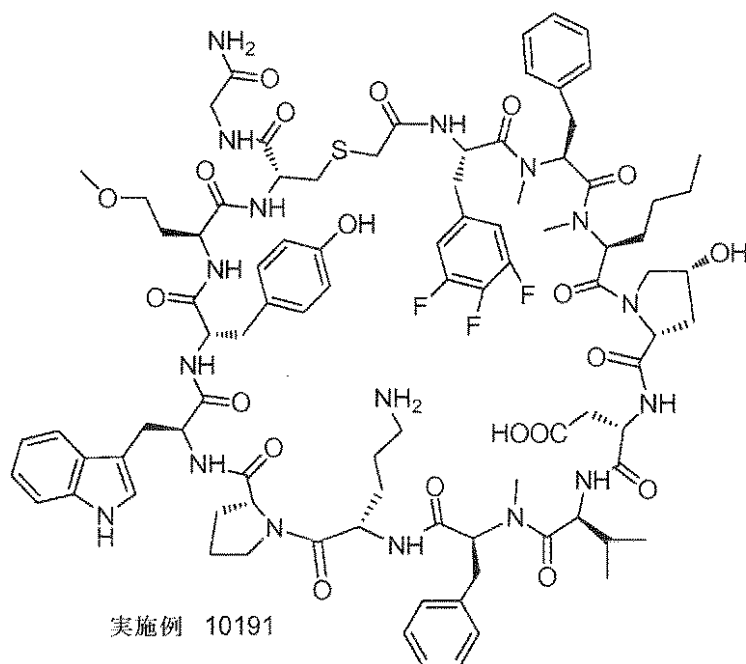
10

20

30

【化 8 3 1】

実施例 10191 の製造



実施例 10191

実施例 10191 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(-) m/z 934.1 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.99 分；ESI-MS(+) m/z 936.1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9279 (M+2H)；実測値：935.
 9237 (M+2H).

【1195】

実施例 10192 の製造

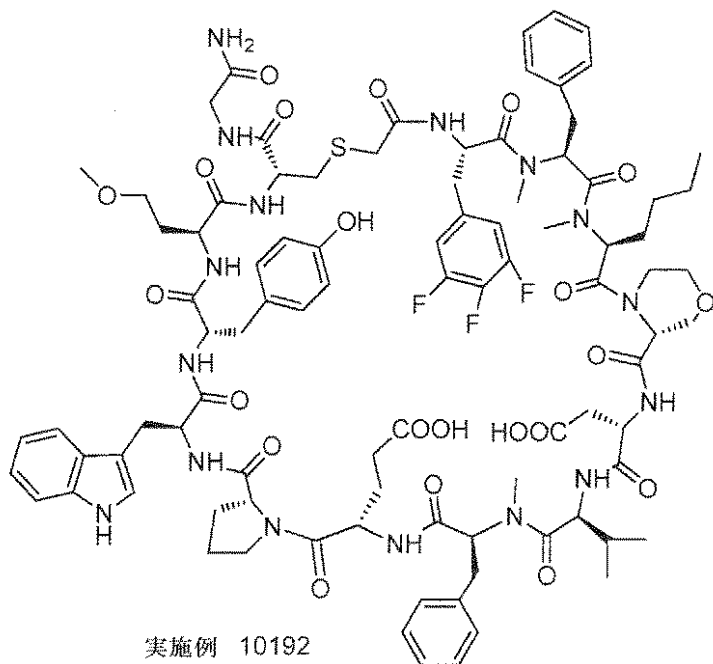
10

20

30

【化 8 3 2】

実施例 10192 の製造



実施例 10192

実施例 10192 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 M 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、24.6 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(-) m/z 942.1 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.66 分；ESI-MS(+) m/z 943.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.4095 (M+2H)；実測値：943.
 4064 (M+2H).

【1196】

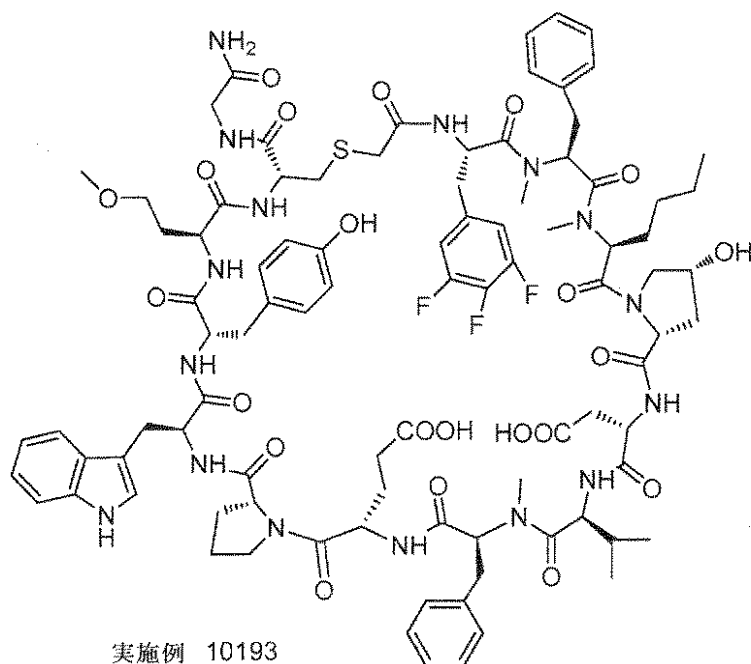
実施例 10193 の製造

10

20

30

実施例 10193 の製造



实施例 10193

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 943.4095 (M+2H) ; 実測値 : 943.4070 (M+2H).

実施例 10194 の製造

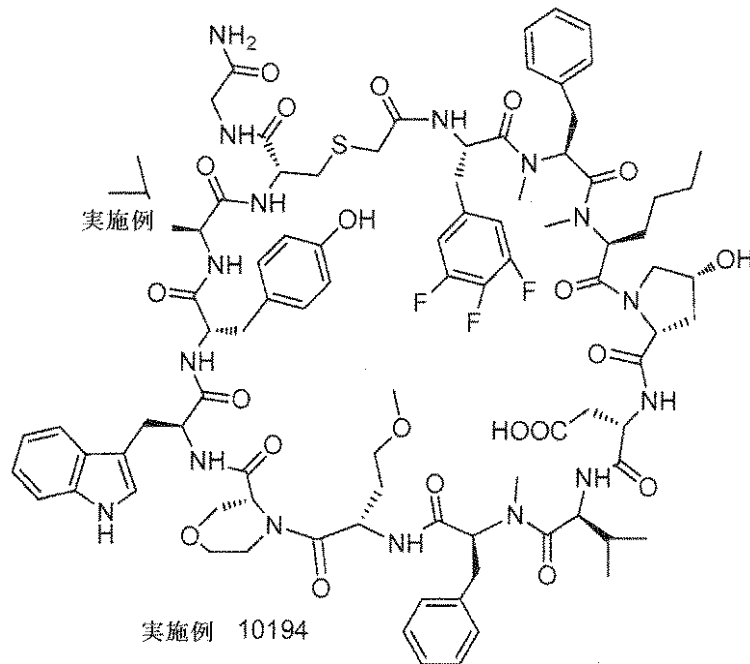
10

20

30

【化 8 3 4】

実施例 10194 の製造



実施例 10194 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.5 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.82 分；ESI-MS(-) m/z 942.3 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(+) m/z 943.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.4277 (M+2H)；実測値：943.
 4248 (M+2H).

【1198】

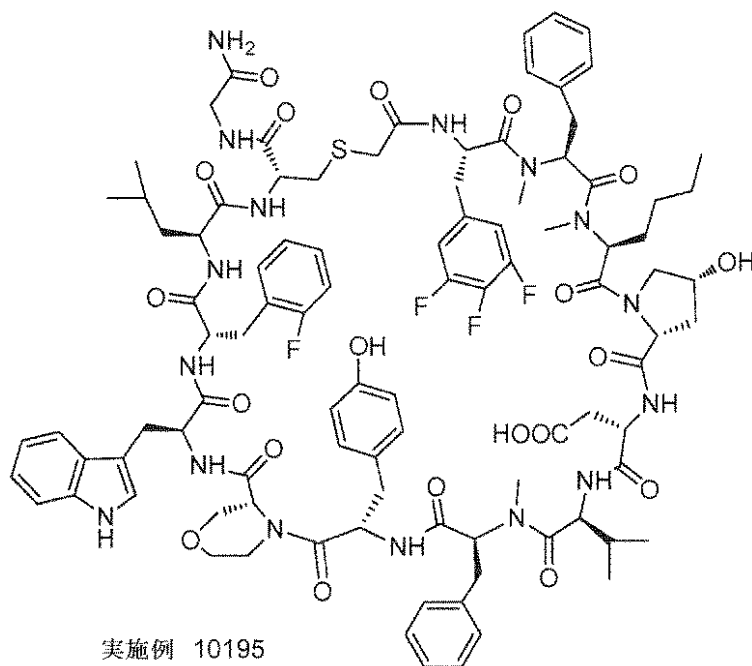
実施例 10195 の製造

10

20

30

実施例 10195 の製造



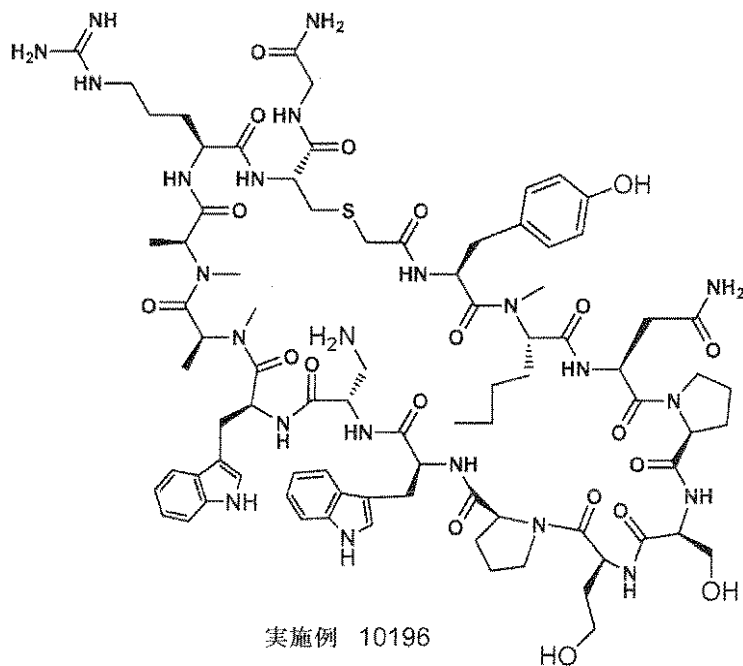
实施例 10195

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 968.4255 (M+2H) ; 実測値 : 968.4234 (M+2H).

実施例 10196 の製造

【化 8 3 6】

実施例 10196 の製造



実施例 10196 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、5.3 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は、97%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 895.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.28 分；ESI-MS(+) m/z 895.2 (M+2H).

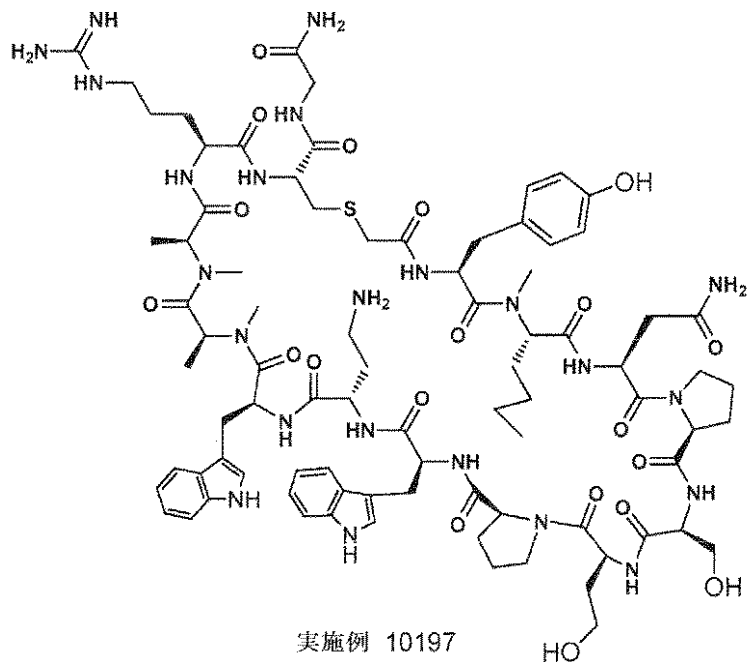
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：894.9356 (M+2H)；実測値：894.
 9339 (M+2H).

【1200】

実施例 10197 の製造

【化 8 3 7】

実施例 10197 の製造



実施例 10197 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 902.15 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.83 分；ESI-MS(+) m/z 902.10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：901.9434 (M+2H)；実測値：901.
 9418 (M+2H).

【1201】

実施例 10198 の製造

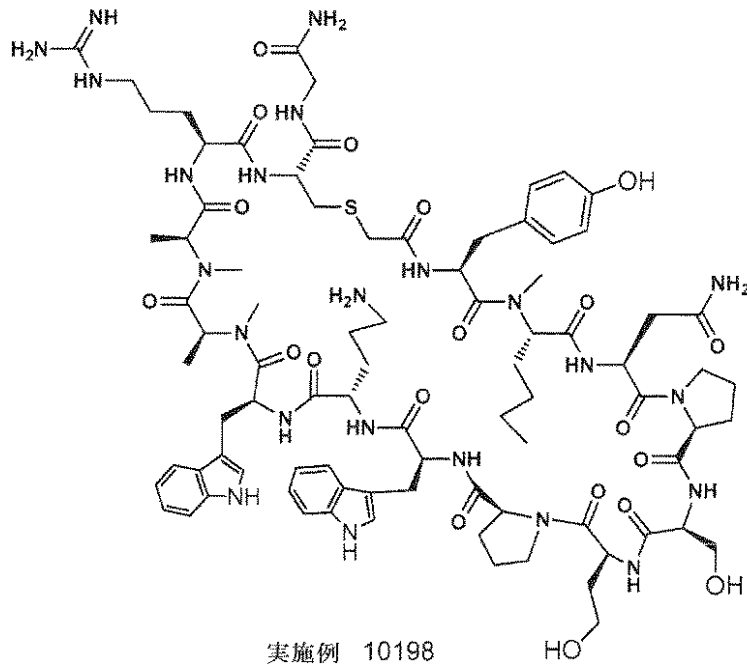
10

20

30

【化 8 3 8】

実施例 10198 の製造



実施例 10198 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.24 分；ESI-MS(+) m/z 909.05 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.58 分；ESI-MS(+) m/z 909.05 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：908.9512 (M+2H)；実測値：908.
 9496 (M+2H).

【1202】

実施例 10199 の製造

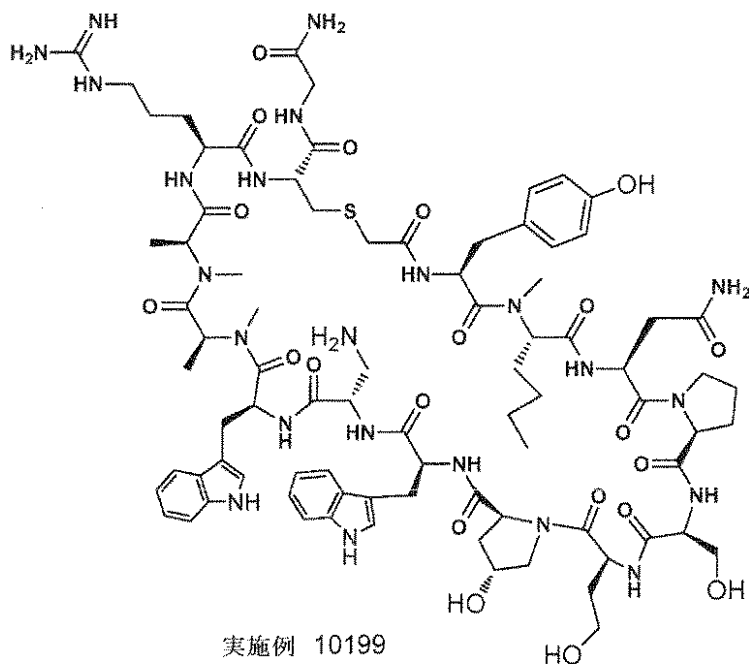
10

20

30

【化 8 3 9】

実施例 10199 の製造



10

20

実施例 10199 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、35.4 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(+) m/z 903.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.22 分；ESI-MS(+) m/z 903.2 (M+2H).

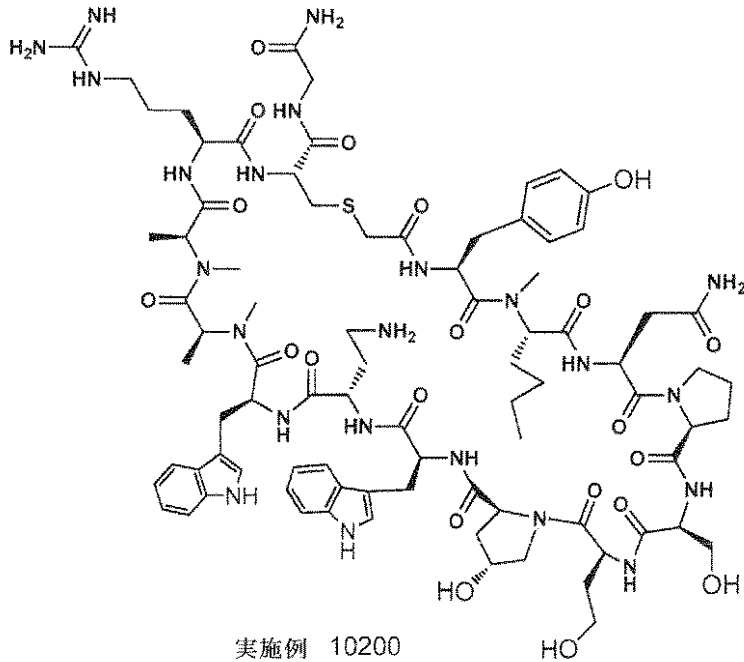
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：902.9330 (M+2H)；実測値：902.9322 (M+2H).

【1203】

実施例 10200 の製造

【化 8 4 0】

実施例 10200 の製造



実施例 10200

実施例 10200 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.47 分；ESI-MS(+) m/z 910.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.15 分；ESI-MS(+) m/z 910.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：909.9409 (M+2H)；実測値：909.
 9391 (M+2H).

【1204】

実施例 10201 の製造

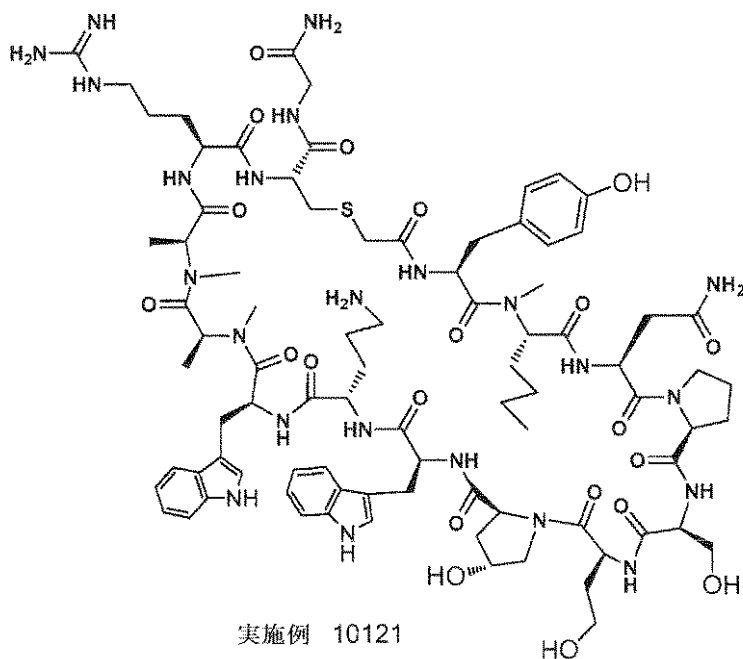
10

20

30

【化 8 4 1】

実施例 10201 の製造



実施例 10201 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、45.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.54 分；ESI-MS(+) m/z 917.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.22 分；ESI-MS(+) m/z 917.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：916.9457 (M+2H)；実測値：916.
 9488 (M+2H).

【1205】

実施例 10202 の製造

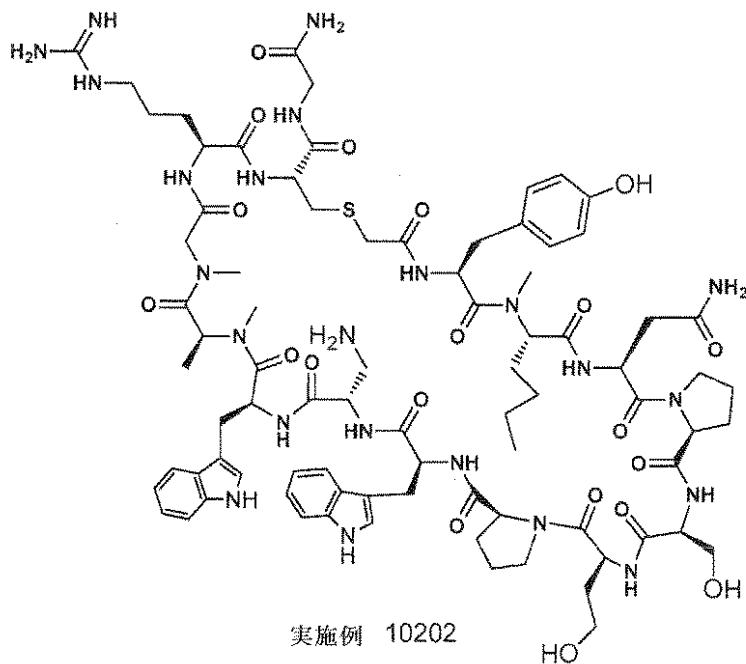
10

20

30

【化 8 4 2】

実施例 10202 の製造



実施例 10202

実施例 10202 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.3 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.45 分；ESI-MS(+) m/z 888.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.18 分；ESI-MS(+) m/z 888.5 (M+2H).

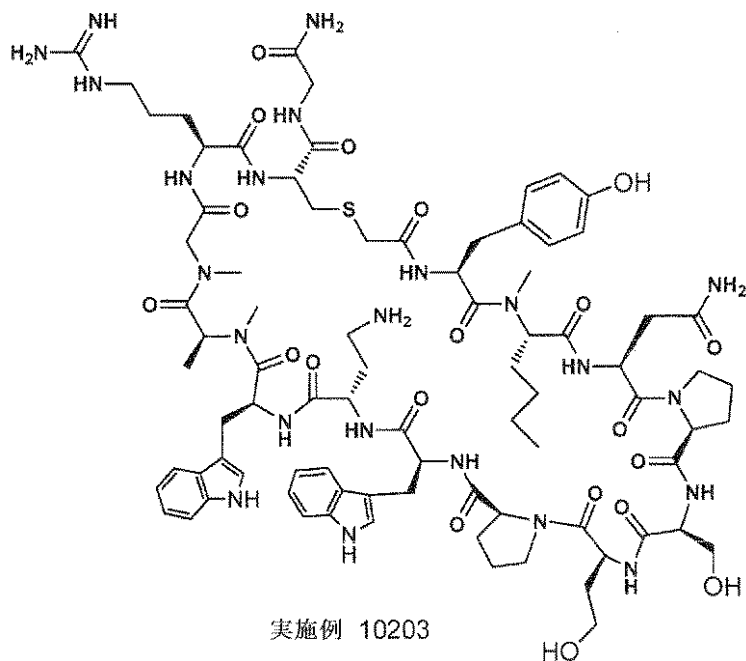
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：887.9277 (M+2H)；実測値：887.
 9263 (M+2H).

【1206】

実施例 10203 の製造

【化 8 4 3】

実施例 10203 の製造



実施例 10203 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 895.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.12 分；ESI-MS(+) m/z 895.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：894.9356 (M+2H)；実測値：894.
 9343 (M+2H).

【1207】

実施例 10204 の製造

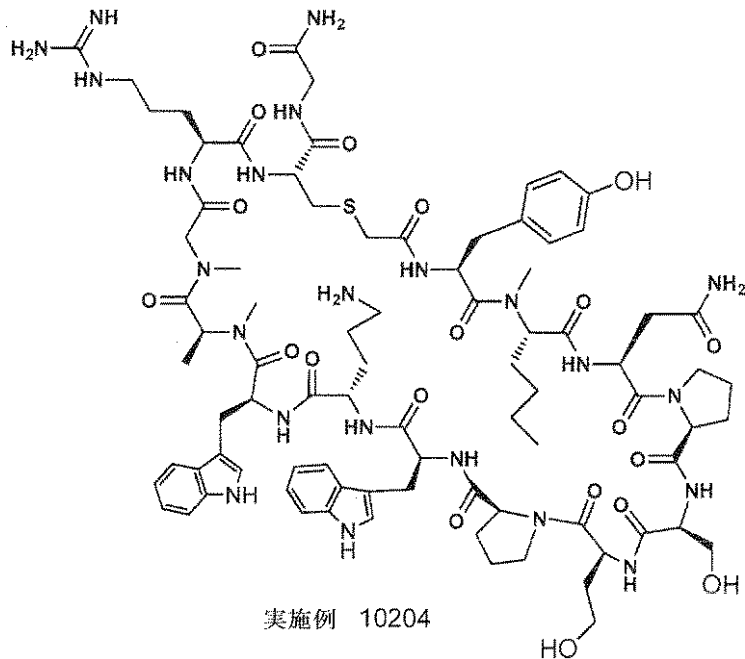
10

20

30

【化 8 4 4】

実施例 10204 の製造



実施例 10204

実施例 10204 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 902.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.11 分；ESI-MS(+) m/z 902.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：901.9434 (M+2H)；実測値：901.
 9419 (M+2H).

【1208】

実施例 10205 の製造

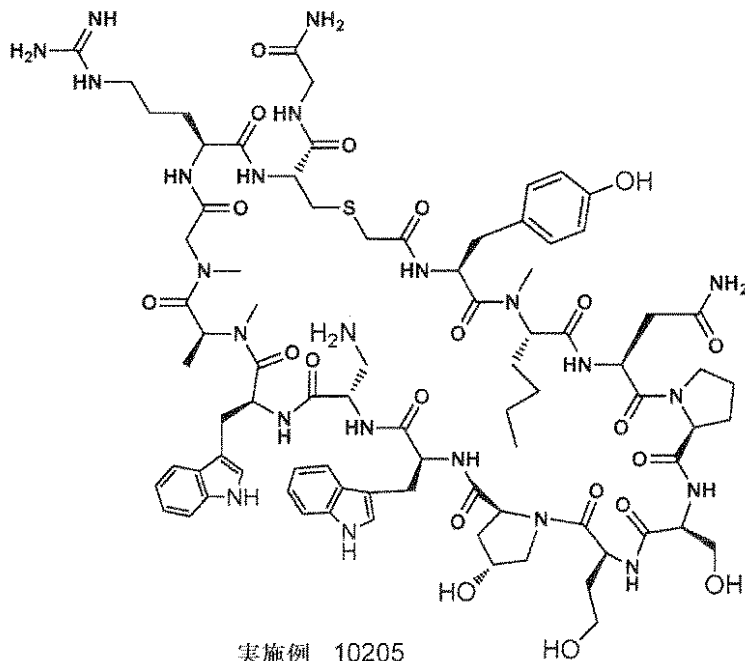
10

20

30

【化 8 4 5】

実施例 10205 の製造



実施例 10205

実施例 10205 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 M 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.5 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 896.1 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.12 分；ESI-MS(+) m/z 896.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：895.9252 (M+2H)；実測値：895.
 9240 (M+2H).

【1209】

実施例 10206 の製造

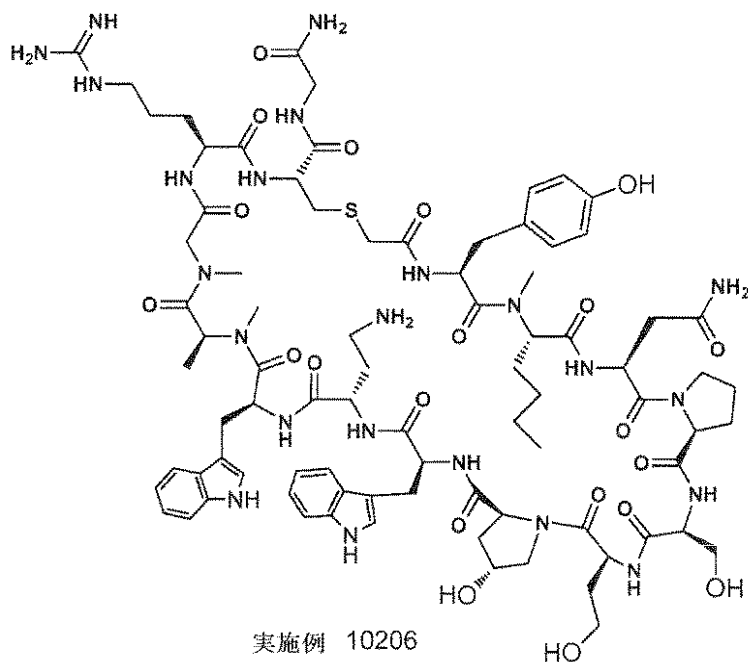
10

20

30

【化 8 4 6】

実施例 10206 の製造



10

20

実施例 10206 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.42 分；ESI-MS(+) m/z 903.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.07 分；ESI-MS(+) m/z 903.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：902.9330 (M+2H)；実測値：902.
 9324 (M+2H).

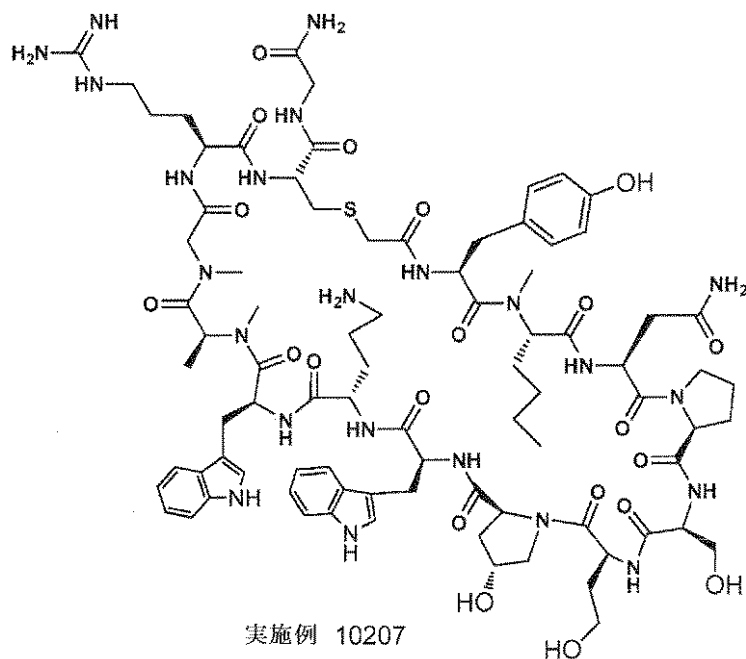
【1210】

実施例 10207 の製造

30

【化 8 4 7】

実施例 10207 の製造



実施例 10207

実施例 10207 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.2 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、94%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 910.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.05 分；ESI-MS(+) m/z 910.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：909.9409 (M+2H)；実測値：909.
 9397 (M+2H).

【1211】

実施例 10208 の製造

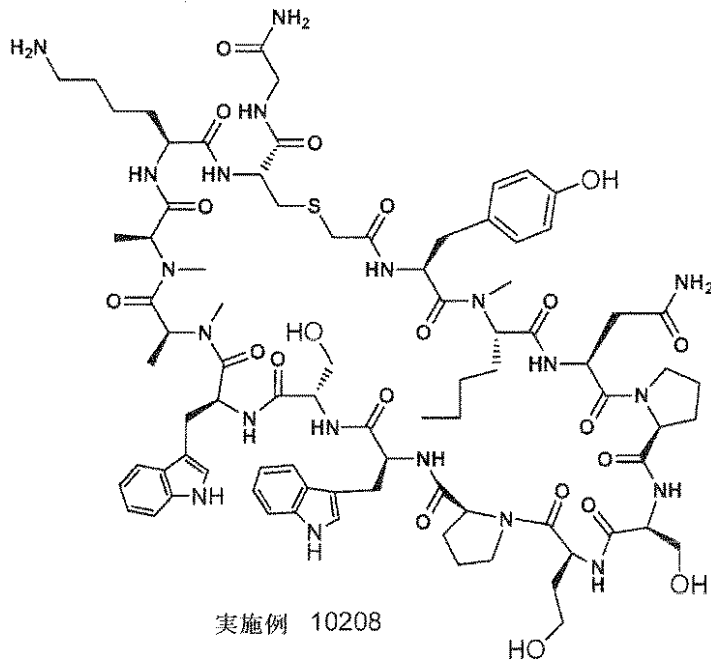
10

20

30

【化 8 4 8】

実施例 10208 の製造



実施例 10208

実施例 10208 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、9.1 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 881.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.29 分；ESI-MS(+) m/z 882.1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：881.4245 (M+2H)；実測値：881.
 4237 (M+2H)

【1212】

実施例 10209 の製造

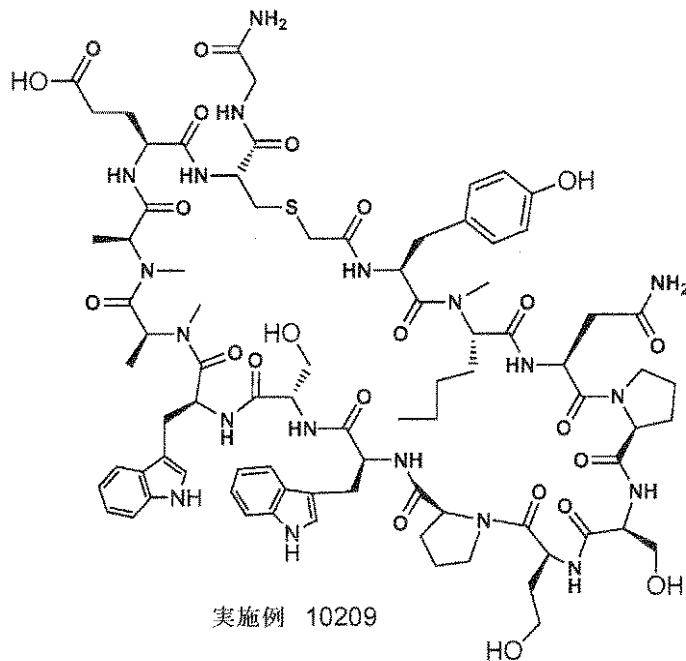
10

20

30

【化 8 4 9】

実施例 10209 の製造



実施例 10209 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.3 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.52 分；ESI-MS(+) m/z 882.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.25 分；ESI-MS(+) m/z 882.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：881.8983 (M+2H)；実測値：881.
 8978 (M+2H).

【1213】

実施例 10210 の製造

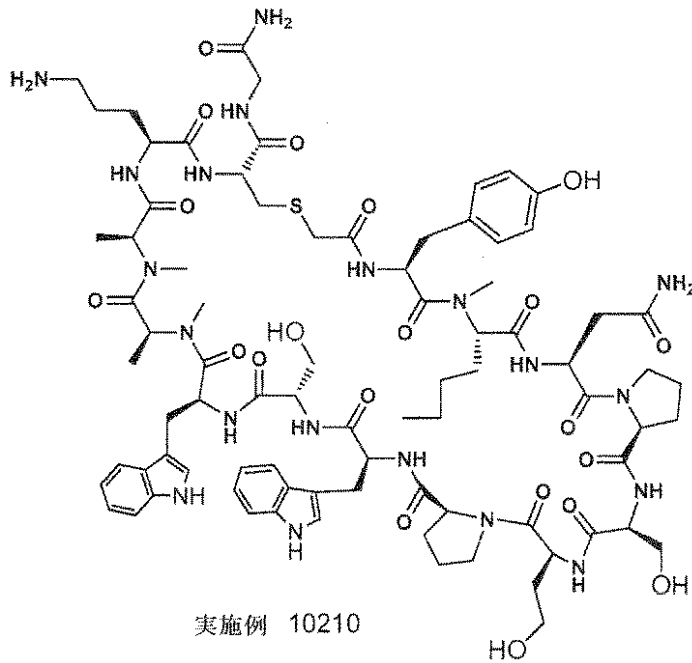
10

20

30

【化 8 5 0】

実施例 10210 の製造



実施例 10210

実施例 10210 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.0 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.34 分；ESI-MS(+) m/z 874.50 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.95 分；ESI-MS(+) m/z 874.50 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：874.4167 (M+2H)；実測値：874.4162 (M+2H).

【1214】

実施例 10211 の製造

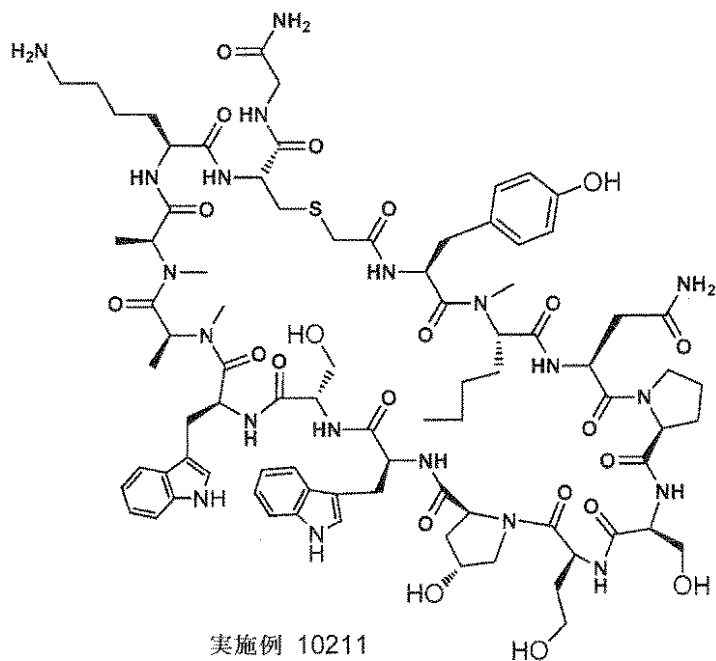
10

20

30

【化 8 5 1】

実施例 10211 の製造



実施例 10211

実施例 10211 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(+) m/z 890.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.29 分；ESI-MS(+) m/z 889.8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：889.4220 (M+2H)；実測値：889.
 4208 (M+2H).

【1215】

実施例 10212 の製造

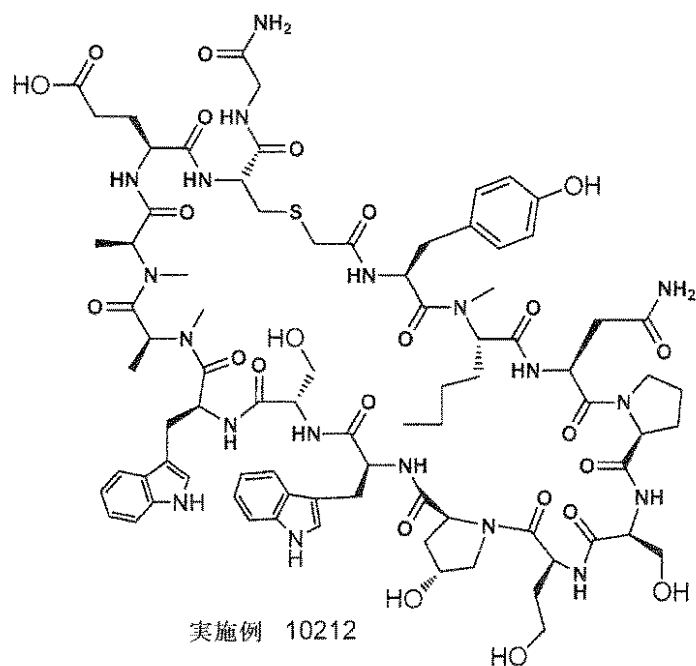
10

20

30

【化 8 5 2】

実施例 10212 の製造



実施例 10212 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.56 分；ESI-MS(+) m/z 890.6 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.60 分；ESI-MS(+) m/z 890.35 (M+2H).

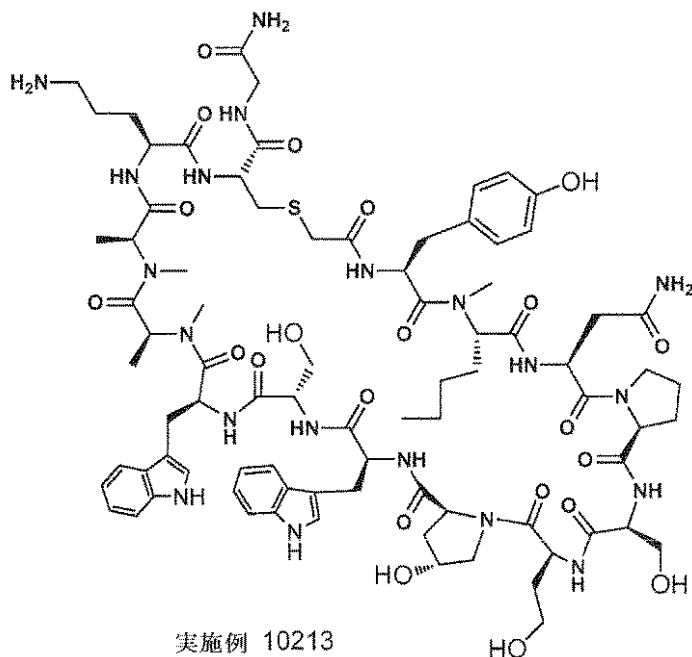
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：889.8958 (M+2H)；実測値：889.
 8954 (M+2H).

【1216】

実施例 10213 の製造

【化 8 5 3】

実施例 10213 の製造



実施例 10213 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.1 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 882.7 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.26 分；ESI-MS(+) m/z 882.8 ($M+2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：882.4141 ($M+2H$)；実測値：882.
 4134 ($M+2H$) .

【1217】

実施例 10214 の製造

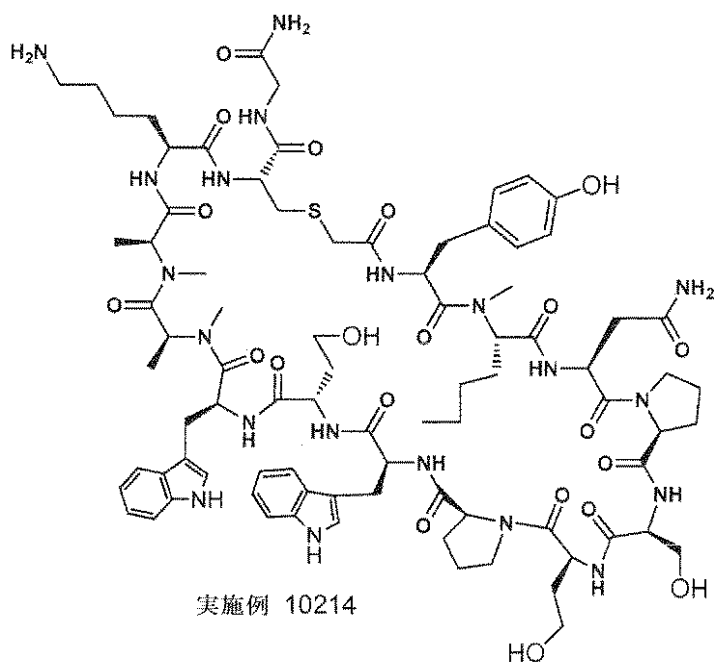
10

20

30

【化 8 5 4】

実施例 10214 の製造



実施例 10214 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 888.80 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(+) m/z 888.85 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：888.4323 (M+2H)；実測値：888.
 4312 (M+2H).

【1218】

実施例 10215 の製造

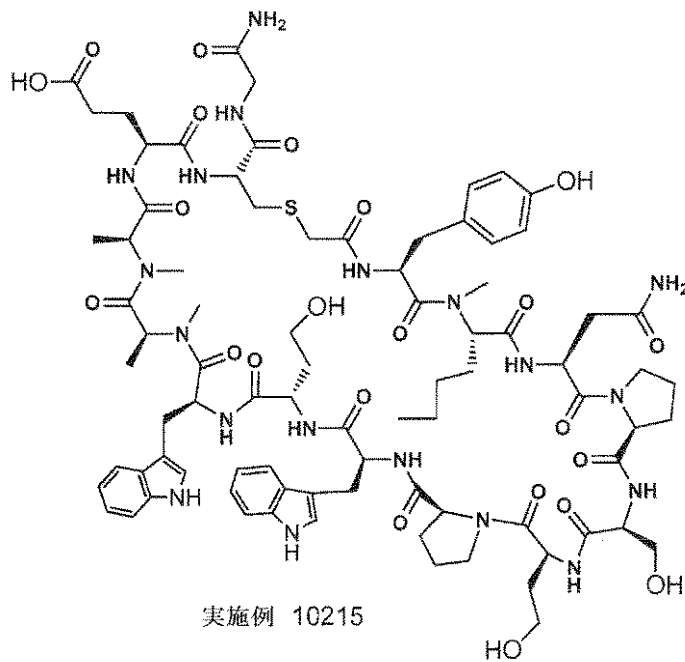
10

20

30

【化 8 5 5】

実施例 10215 の製造



実施例 10215 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.9 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(+) m/z 889.4 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.24 分；ESI-MS(+) m/z 889.6 ($M+2H$) .

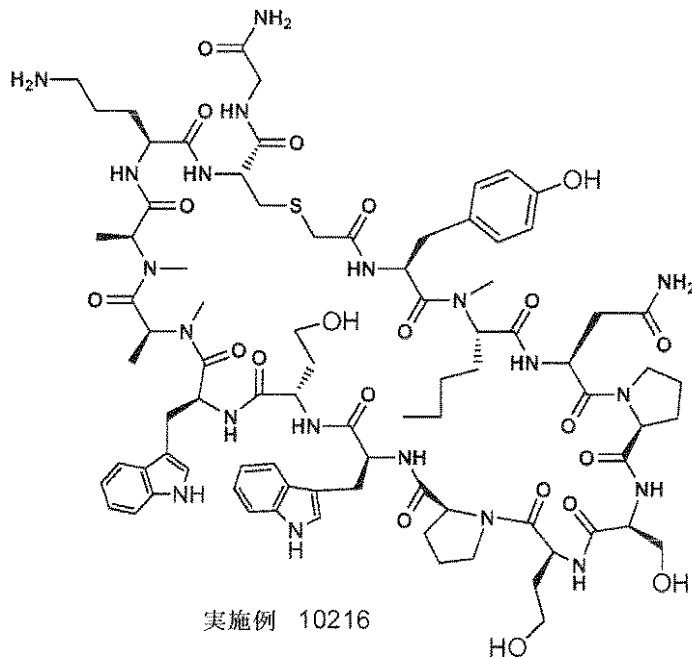
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：889.9061 ($M+2H$)；実測値：889.
 9052 ($M+2H$) .

【1219】

実施例 10216 の製造

【化 8 5 6】

実施例 10216 の製造



実施例 10216

実施例 10216 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.8 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.31 分；ESI-MS(+) m/z 881.45 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(+) m/z 881.70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：881.4245 (M+2H)；実測値：881.
 4238 (M+2H).

【1220】

実施例 10217 の製造

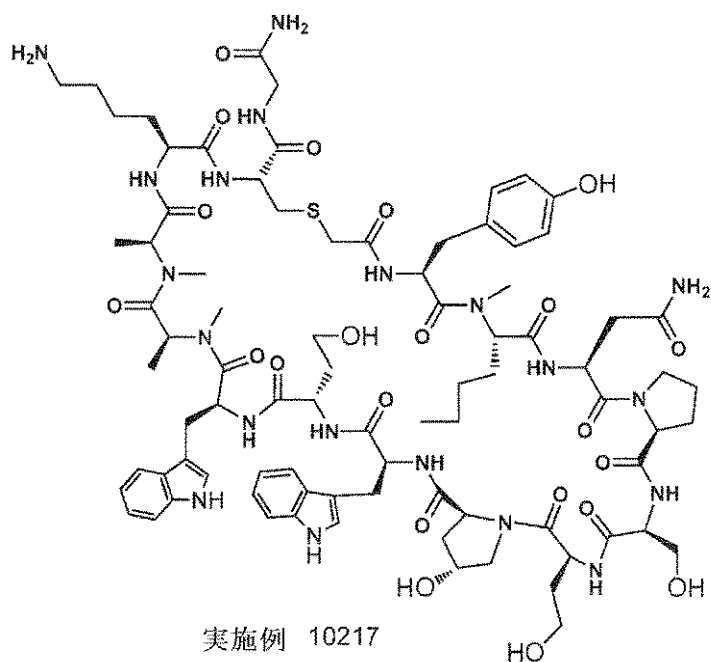
10

20

30

【化 8 5 7】

実施例 10217 の製造



実施例 10217

実施例 10217 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.7 mg であり、LC
 MS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(+) m/z 896.60 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.65 分；ESI-MS(+) m/z 896.55 (M+2H).

【1221】

実施例 10218 の製造

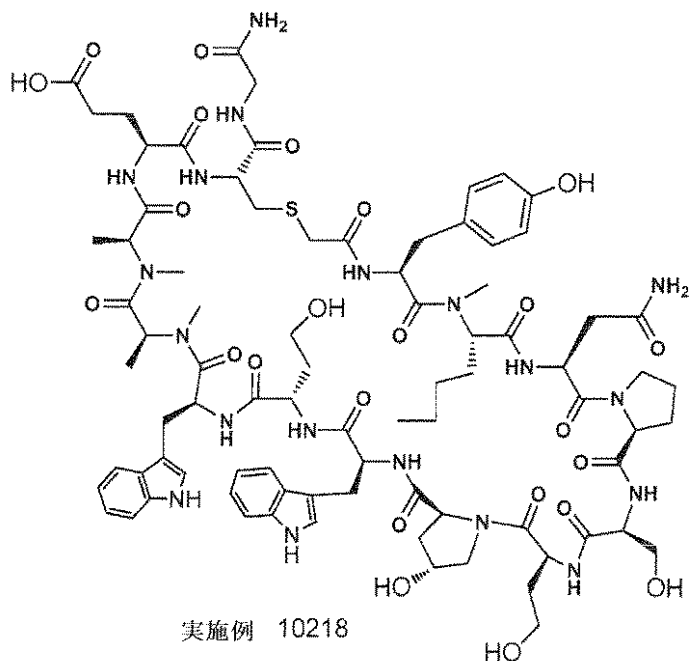
10

20

30

【化 8 5 8】

実施例 10218 の製造



10

20

実施例 10218 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.3 mg であり、LCMS
 S 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.46 分；ESI-MS(-) m/z 895.30 (M-2H).

30

分析条件 B：保持時間 = 2.20 分；ESI-MS(-) m/z 895.60 (M-2H).

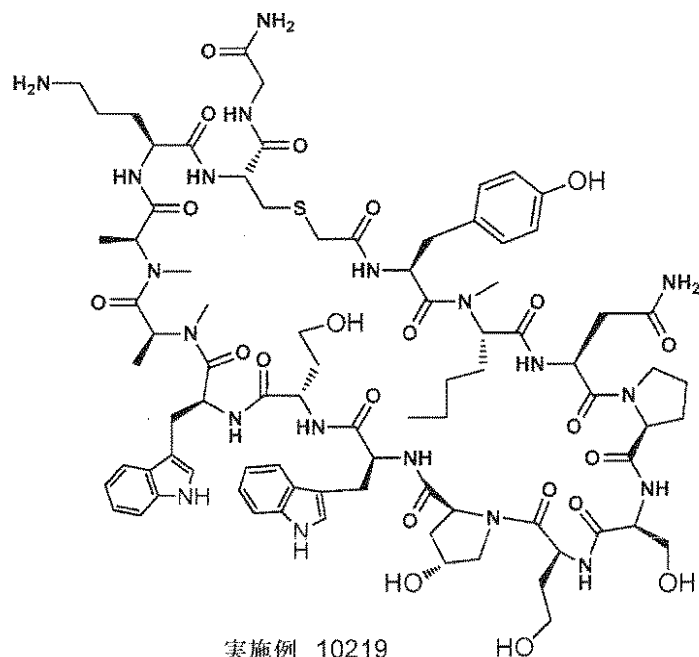
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：896.9036 (M+2H)；実測値：896.
 9030 (M+2H).

【1222】

実施例 10219 の製造

【化 8 5 9】

実施例 10219 の製造



実施例 10219

実施例 10219 の粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：
 カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：
 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM
 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 20～60% B、次いで 10
 0% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて
 、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.8 mg であり、LCMS
 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.29 分；ESI-MS(-) m/z 889.45 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 1.90 分；ESI-MS(-) m/z 890.35 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：889.4220 (M+2H)；実測値：889.4208 (M+2H).

【1223】

実施例 10530 の製造

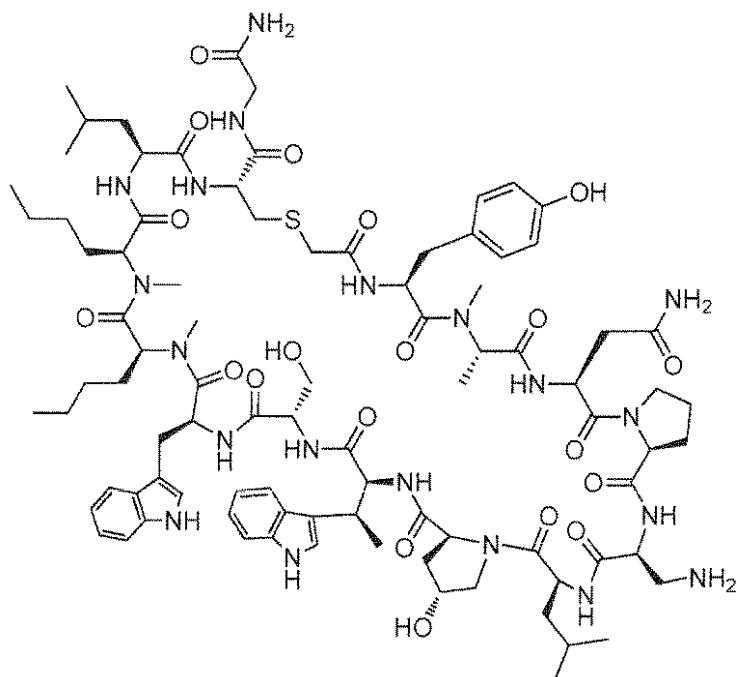
10

20

30

【化 8 6 0】

実施例 10530 の製造



実施例 10530

実施例 10530 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いる。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、1.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 2.01 分；ESI-MS(+) m/z 915.4 (M+2H).

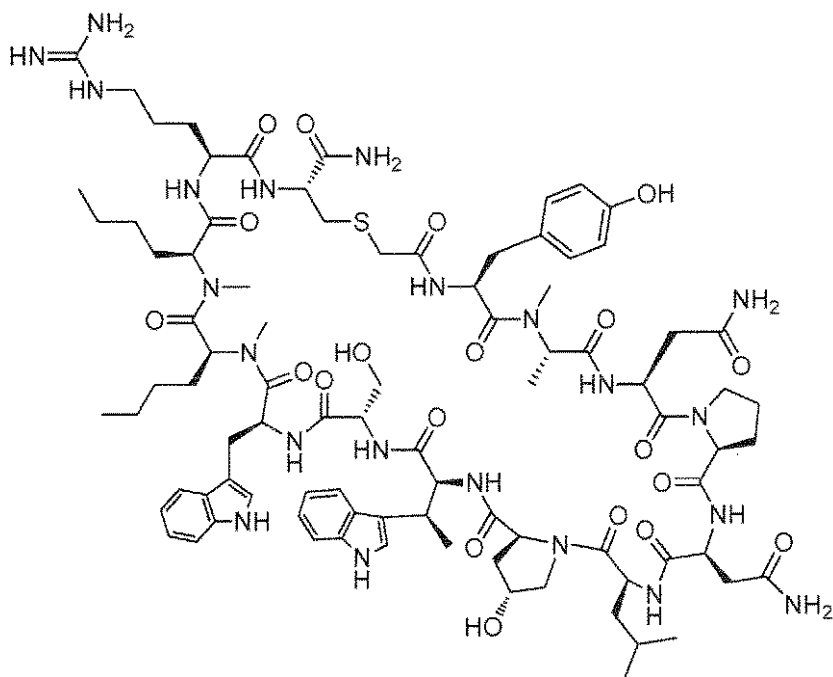
分析条件 B：保持時間 = 2.94 分；ESI-MS(+) m/z 915.8 (M+2H).

【1224】

実施例 10531 の製造

【化 8 6 1】

実施例 10531 の製造



実施例 10531

実施例 10531 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いる。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.56 分；ESI-MS(+) m/z 922.7 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.94 分；ESI-MS(+) m/z 922.5 (M+2H).

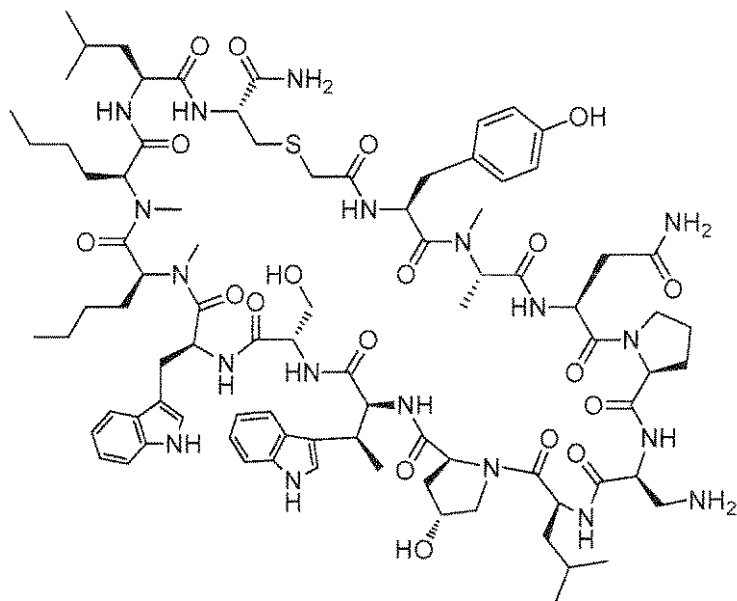
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：922.4692 (M+2H)；実測値：922.4669 (M+2H).

【1225】

実施例 10532 の製造

【化 8 6 2】

実施例 10532 の製造



実施例 10532

実施例 10532 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(+) m/z 887.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.16 分；ESI-MS(+) m/z 887.2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：866.9633 (M+2H)；実測値：866.9610 (M+2H).

【1226】

実施例 10533 の製造

10

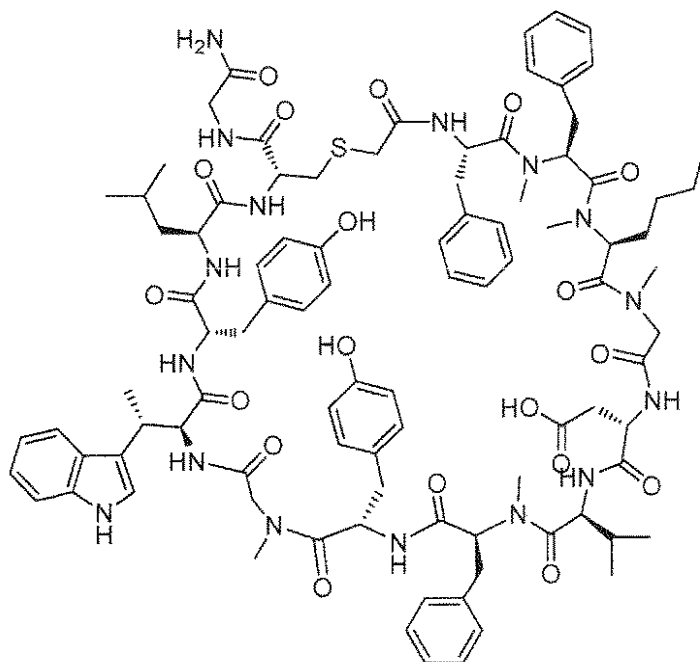
20

30

40

【化 8 6 3】

実施例 10533 の製造



実施例 10533

実施例 10533 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、以下の変更を含む：“Symphony 法 A：単カップリング法”を、Fmoc-Val-OH カップリング工程について 15 分から 3 時間へとカップリング中の攪拌時間を延ばすことにより改変した。“Symphony 法 A：単カップリング法”を、Fmoc-Phe-OH カップリング工程のために使用したが、カップリング工程中の攪拌時間は、15 分から 1 時間に延長した。“グローバル脱保護 A”は、“脱保護溶液”を、溶液[トリフルオロ酢酸(22 mL)、フェノール(1.325 g)、水(1.25 mL)およびトリイソプロピルシラン(0.5 mL)]から、溶液[トリフルオロ酢酸(23.75 mL)、1, 4-ジチオ-DL-スレイトール(625 mg)、トリイソプロピルシラン(0.625 mL)]に変更することにより改変された。“環化方法 B”を、“環化方法 A”の代わりに使用した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、14.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 905.9 (M+2H).

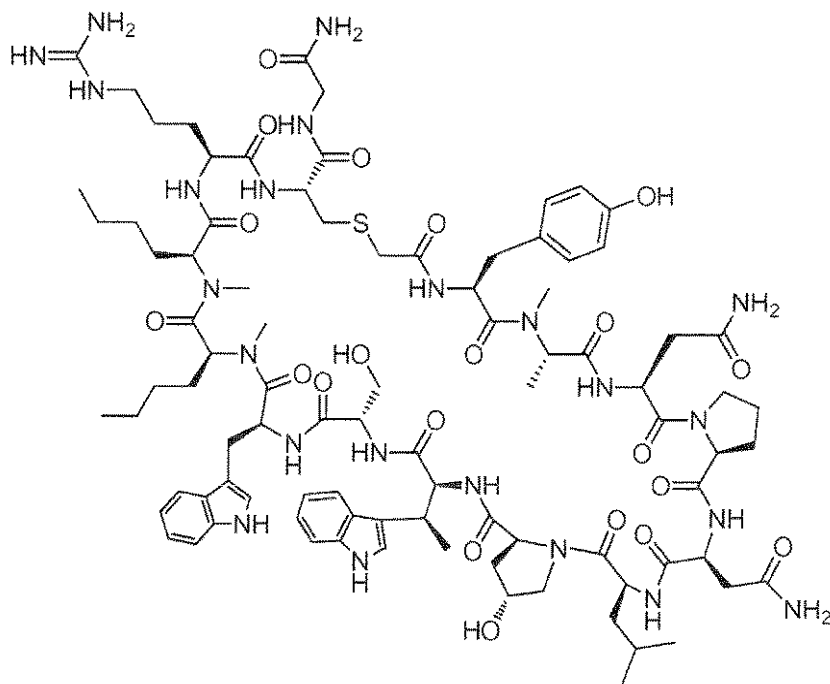
分析条件 B：保持時間 = 3.27 分；ESI-MS(+) m/z 905.9 (M+2H).

【1227】

実施例 10534 の製造

【化 864】

実施例 10534 の製造



実施例 10534

実施例 10534 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いる。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.56 分；ESI-MS(+) m/z 951.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.94 分；ESI-MS(+) m/z 951.4 (M+2H).

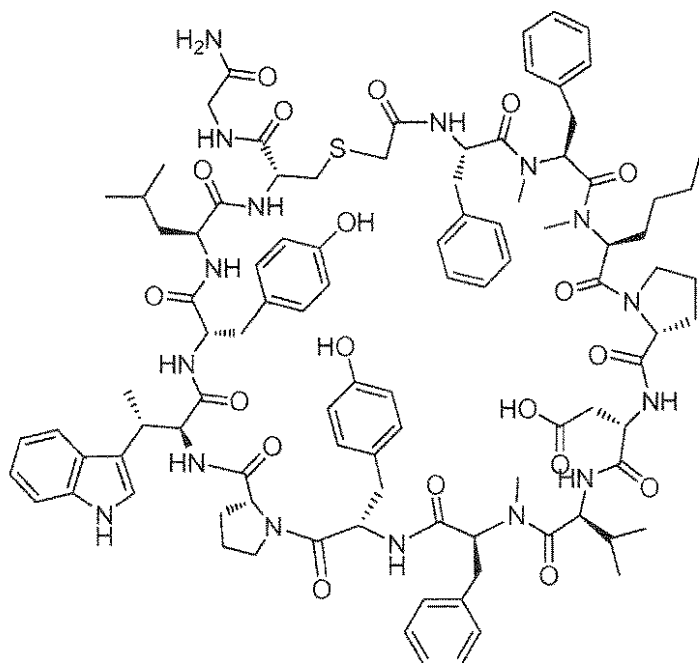
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：950.9800 (M+2H)；実測値：950.9786 (M+2H).

【1228】

実施例 10535 の製造

【化 8 6 5】

実施例 10535 の製造



実施例 10535

実施例 10535 を、実施例 10533 において使用した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 932.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.34 分；ESI-MS(+) m/z 931.9 (M+2H).

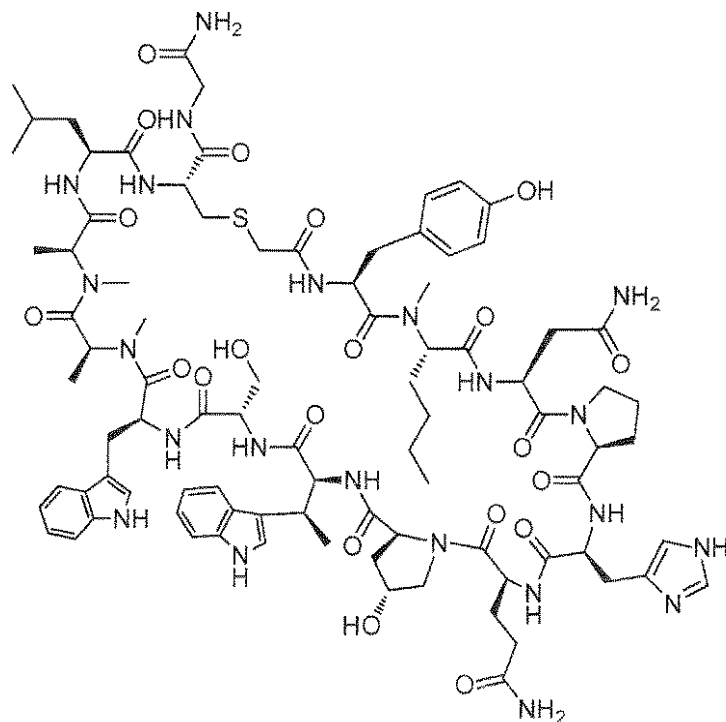
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：931.4547 (M+2H)；実測値：931.4535 (M+2H).

【1229】

実施例 10536 の製造

【化 8 6 6】

実施例 10536 の製造



実施例 10536

実施例 10536 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 3 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、2.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.35 分；ESI-MS(+) m/z 927.8 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.62 分；ESI-MS(+) m/z 927.6 (M+2H).

【1230】

実施例 10539 の製造

10

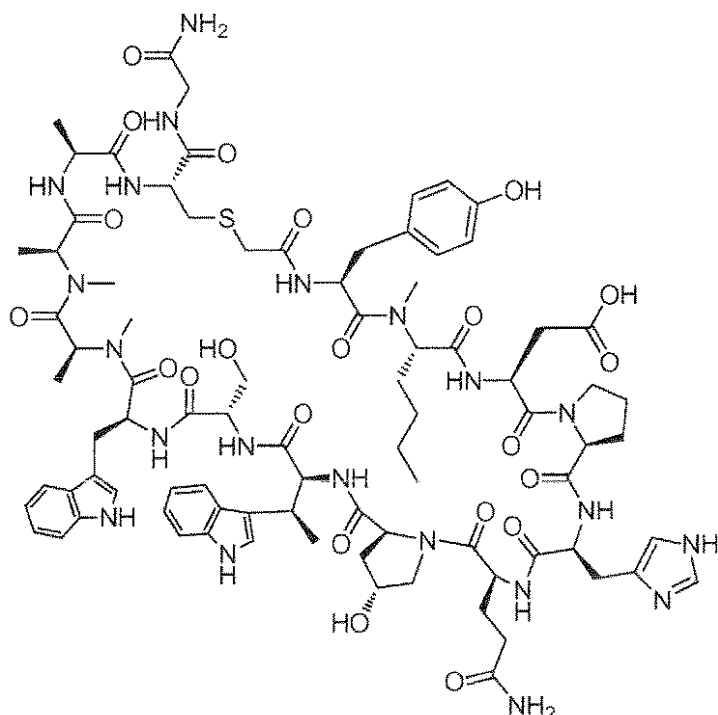
20

30

40

【化 8 6 7】

実施例 10539 の製造



実施例 10539

実施例 10539 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (0.1% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、7.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.19 分；ESI-MS(+) m/z 906.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.32 分；ESI-MS(+) m/z 906.6 (M+2H).

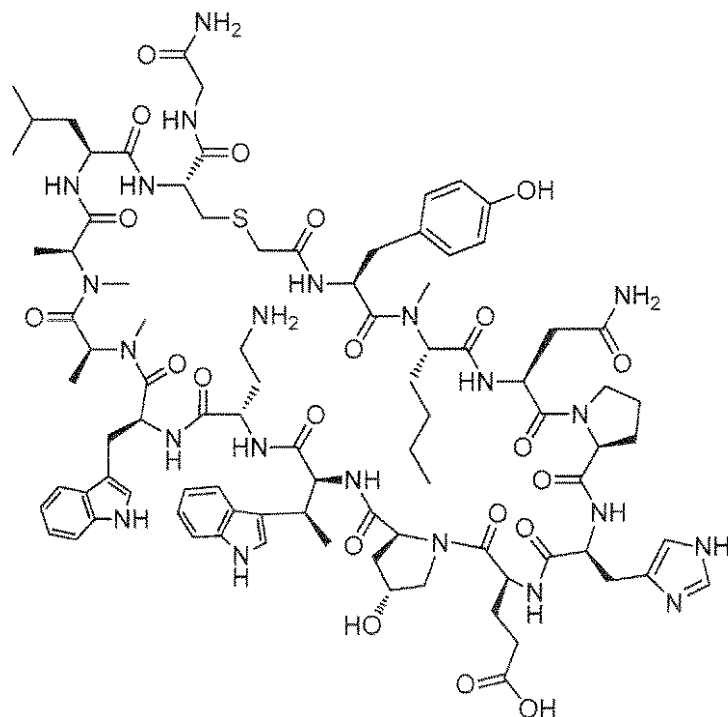
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：906.9118 (M+2H)；実測値：906.9105 (M+2H).

【1231】

実施例 10540 の製造

【化 8 6 8】

実施例 10540 の製造



実施例 10540

実施例 10540 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いる。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 3 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(+) m/z 934.6 (M+2H).

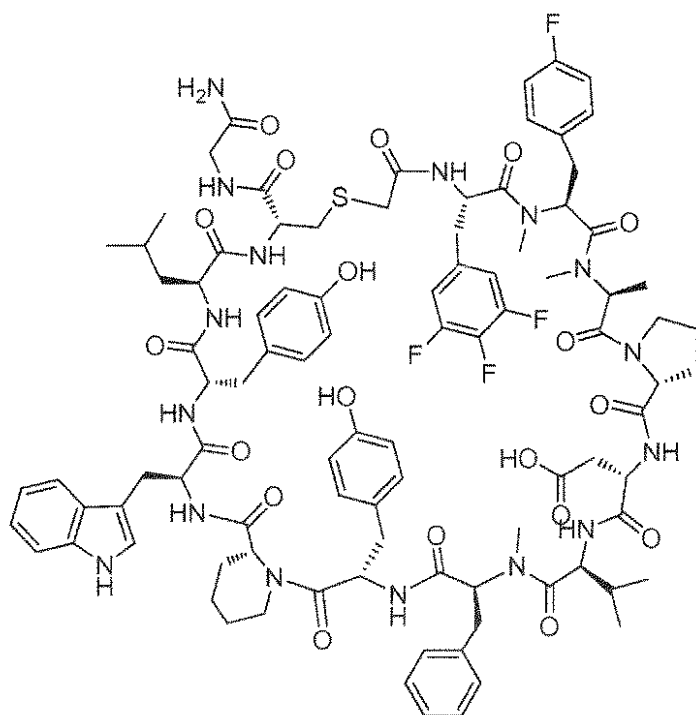
分析条件 B：保持時間 = 2.52 分；ESI-MS(+) m/z 934.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：934.4511 (M+2H)；実測値：934.4494 (M+2H).

【1232】

実施例 10542 の製造

実施例 10542 の製造



实施例 10542

【 1 2 3 3 】

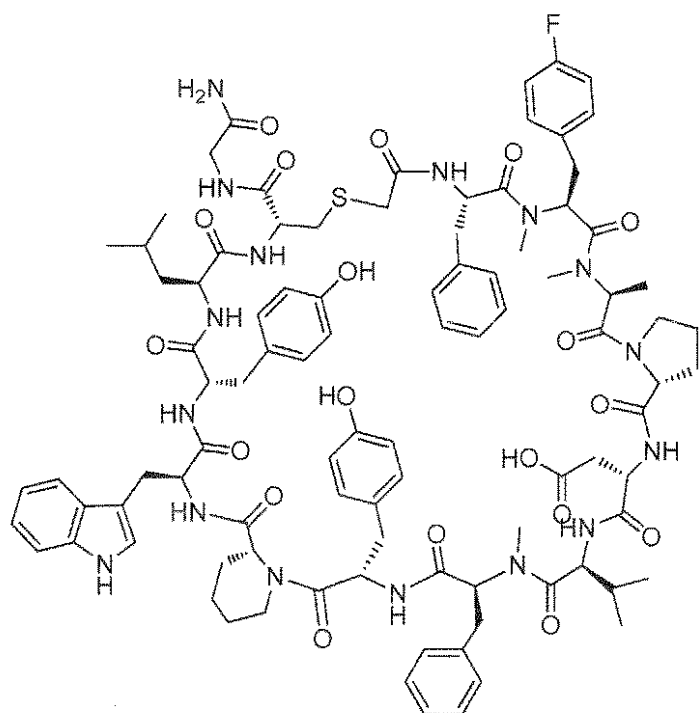
実施例 10543 の製造

20

30

40

実施例 10543 の製造



实施例 10543

20

30

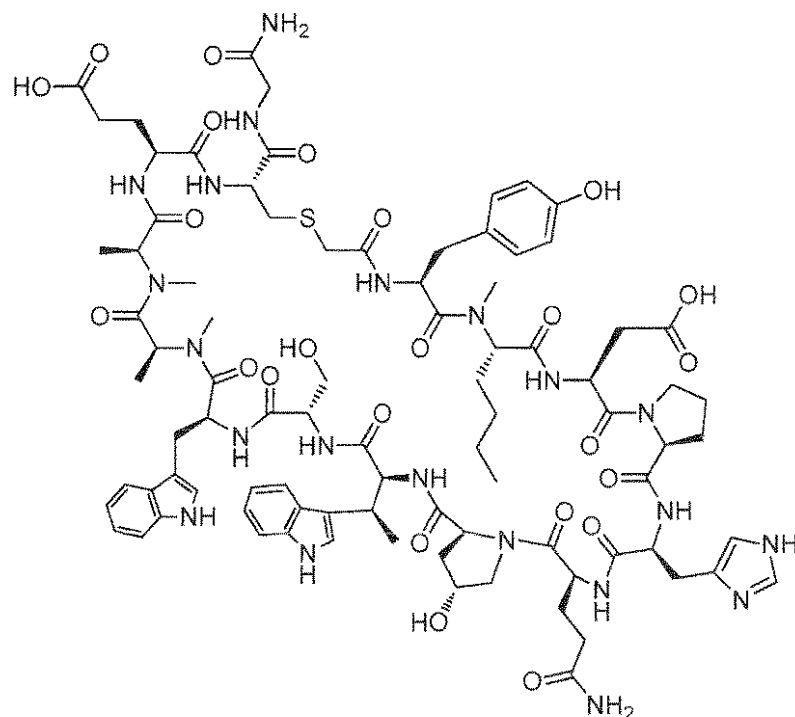
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 919.4266 (M+2H) ; 実測値 : 919.4253 (M+2H).

【 1 2 3 4 】

実施例 10544 の製造

【化 8 7 1】

実施例 10544 の製造



10

20

実施例 10544

実施例 10544 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 35～75% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.36 分；ESI-MS(+) m/z 936.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.14 分；ESI-MS(+) m/z 936.4 (M+2H).

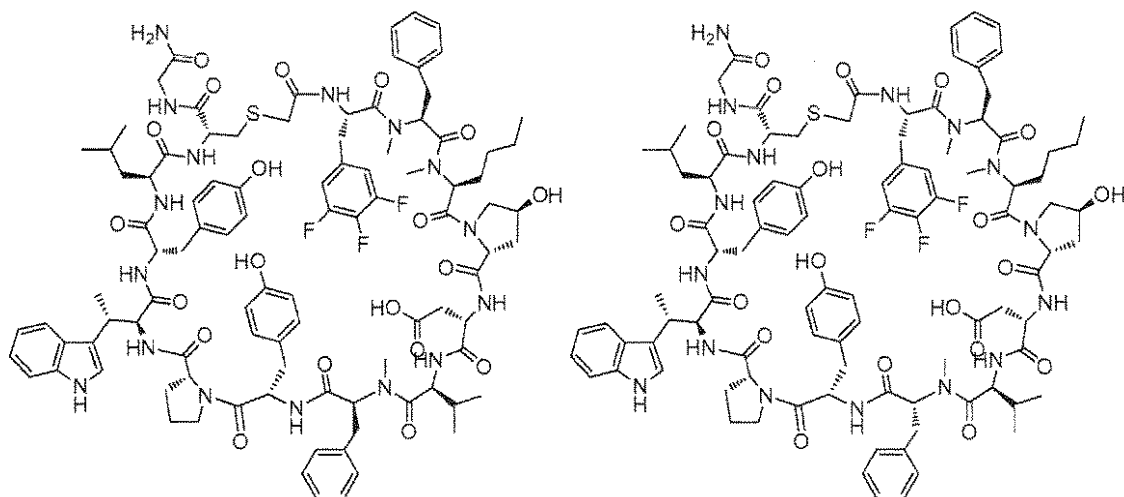
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：935.9145 (M+2H)；実測値：935.9138 (M+2H).

【1235】

実施例 10551 および実施例 10640 の製造

【化 8 7 2】

実施例 10551 および 実施例 10640 の製造



実施例 10551

実施例 10640

実施例 10551 および 実施例 10640 を、ジペプチドフラグメント Fmoc-L-シクロペンチル Gly-L-^m Phe-OH の代わりにジペプチドフラグメント Fmoc-L-Val-L-^m Phe-OH を使用することを除いて、実施例 10541 に概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。ジアステレオマーを分離して、遠心エバポレーションにより乾燥させて、LCMS 分析により算出された純度が 95% である実施例 10551 (第一溶出ピーク) (7.3 mg) ならびに LCMS 分析により算出された純度が 98% である実施例 10640 (第二溶出ピーク) (10.3 mg) を得た。

実施例 10551：

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 966.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.28 分；ESI-MS(+) m/z 966.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：966.4381 (M+2H)；実測値：966.4368 (M+2H).

実施例 10640：

分析条件 A：保持時間 = 1.78 分；ESI-MS(+) m/z 967.0 (M+2H).

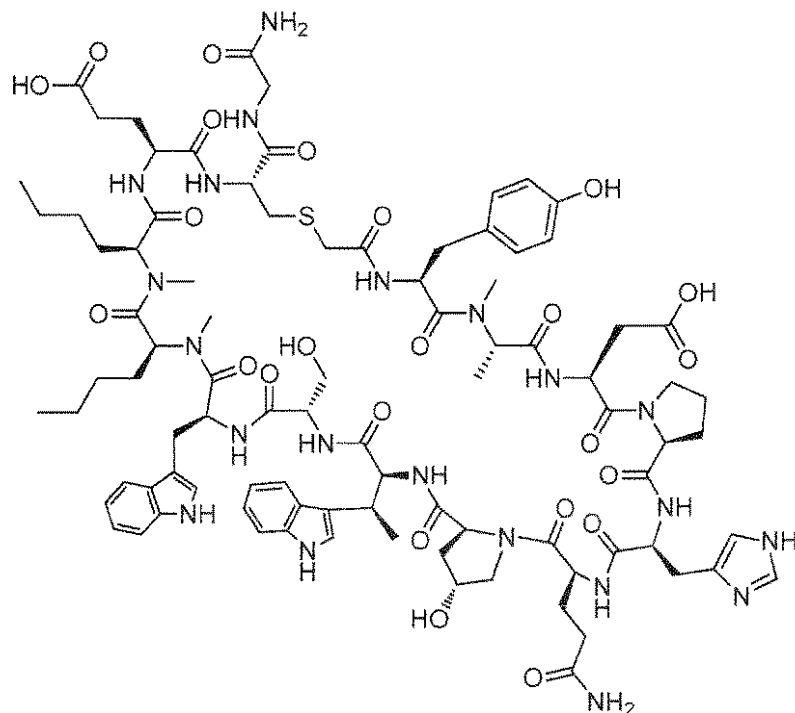
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：966.4381 (M+2H)；実測値：966.4368 (M+2H).

【1236】

実施例 10552 の製造

【化 8 7 3】

実施例 10552 の製造



実施例 10552

実施例 10552 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いた。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95%であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 956.9 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.47 分；ESI-MS(+) m/z 956.9 (M+2H).

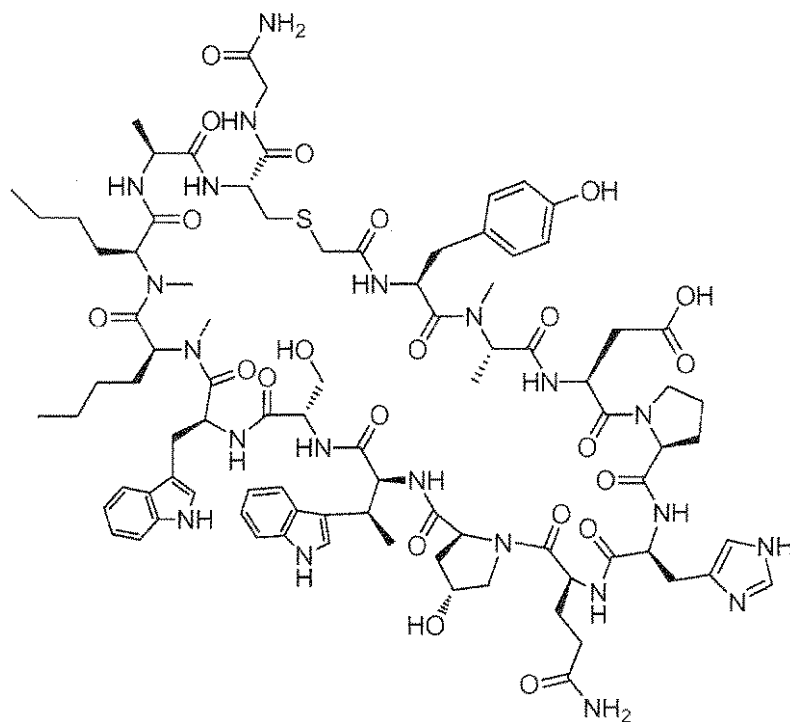
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：956.9380 (M+2H)；実測値：956.9363 (M+2H).

【1237】

実施例 10553 の製造

【化 8 7 4】

実施例 10553 の製造



実施例 10553

実施例 10553 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いる。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

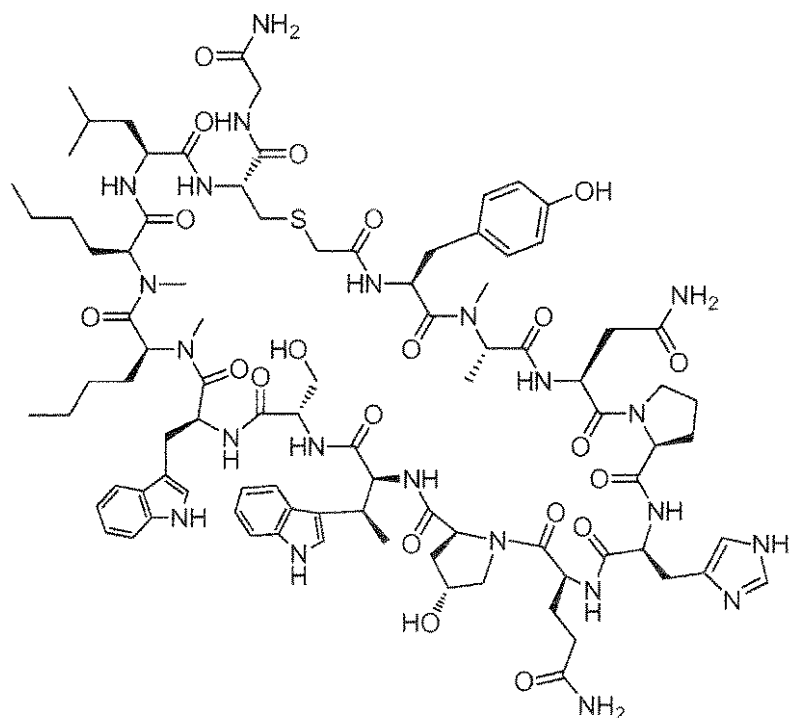
分析条件 A：保持時間 = 1.55 分；ESI-MS(+) m/z 928.2 (M+2H)。
 分析条件 B：保持時間 = 2.21 分；ESI-MS(+) m/z 928.1 (M+2H)。
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：927.9352 (M+2H)；実測値：927.9321 (M+2H)。

【1238】

実施例 10554 の製造

【化 8 7 5】

実施例 10554 の製造



実施例 10554

実施例 10554 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いる。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 25～65 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

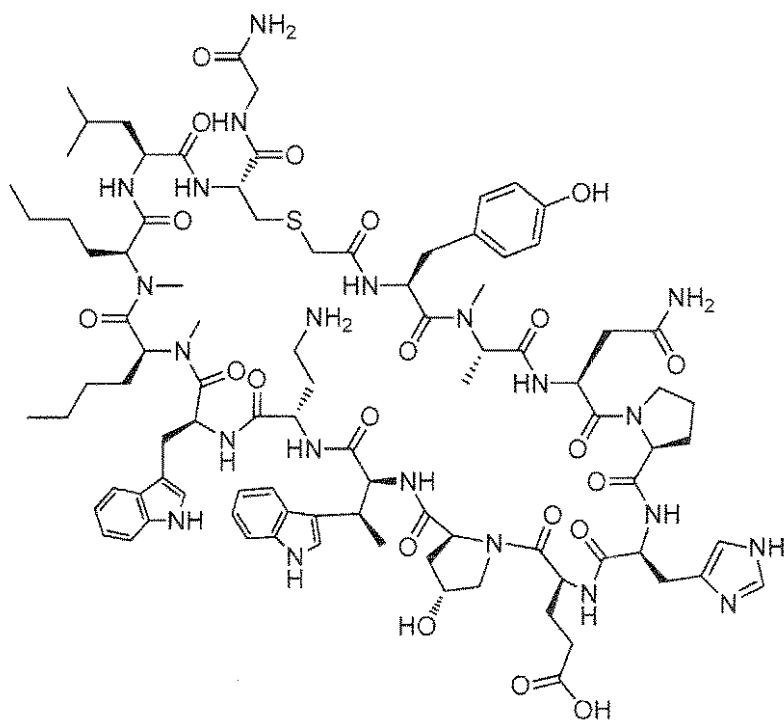
分析条件 A：保持時間 = 1.87 分；ESI-MS(+) m/z 948.8 (M+2H).
 分析条件 B：保持時間 = 2.72 分；ESI-MS(+) m/z 948.3 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z：計算値：948.4667 (M+2H)；実測値：948.4634 (M+2H).

【1239】

実施例 10555 の製造

【化 8 7 6】

実施例 10555 の製造



実施例 10555

実施例 10555 を、“一般合成法 A”に従い製造するが、“環化方法 A”の代わりに“環化方法 B”を用いる。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、13.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.89 分；ESI-MS(+) m/z 955.3 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.75 分；ESI-MS(+) m/z 955.6 (M+2H).

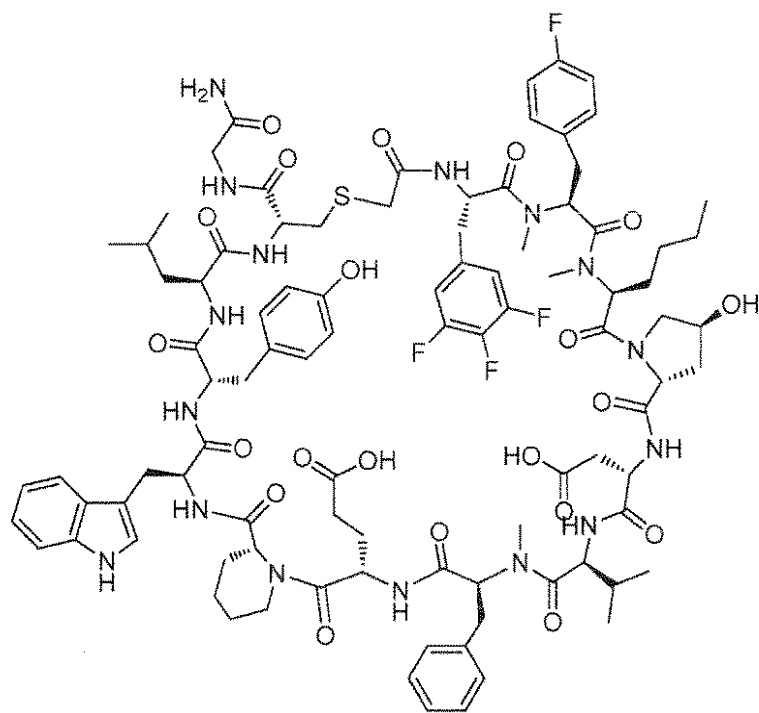
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：955.4745 (M+2H)；実測値：955.4722 (M+2H).

【1240】

実施例 10556 の製造

【化 8 7 7】

実施例 10556 の製造



実施例 10556

実施例 10556 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 60～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.94 分；ESI-MS(+) m/z 958.8 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS(+) m/z 958.8 (M+2H).

【1241】

実施例 10557

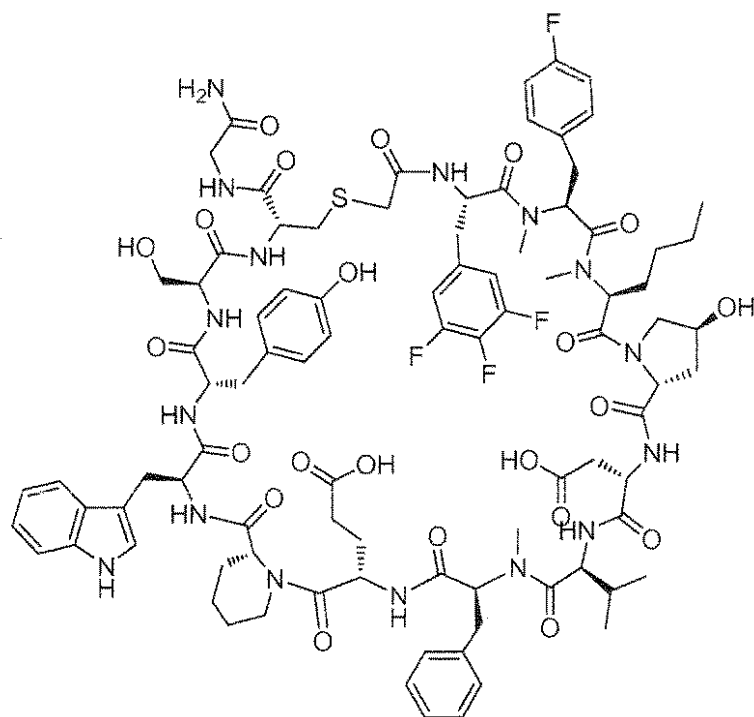
10

20

30

【化 8 7 8】

実施例 10557 の製造



実施例 10557

実施例 10557 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 60～100% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

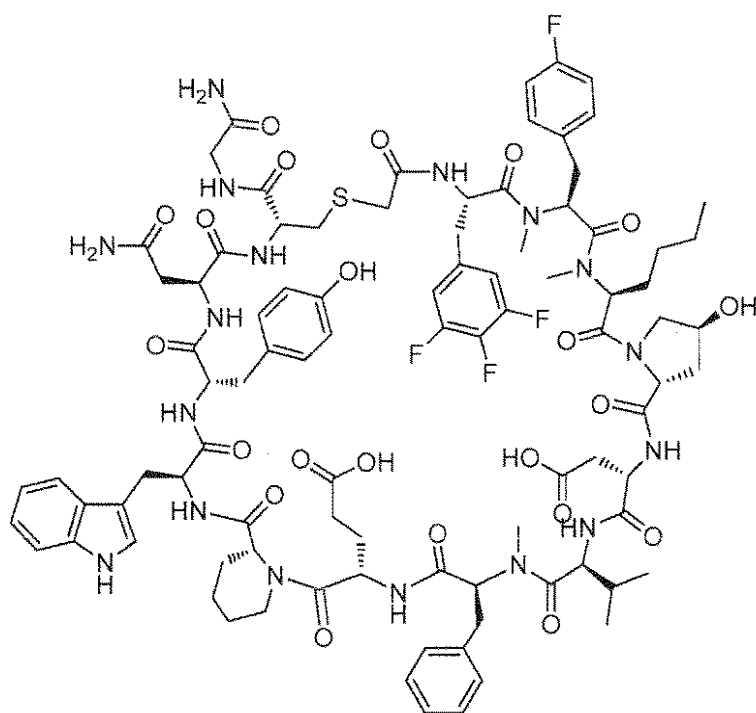
分析条件 A：保持時間 = 1.94 分；ESI-MS(+) m/z 946.0 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 946.0 (M+2H).

【1242】

実施例 10558 の製造

実施例 10558 の製造



实施例 10558

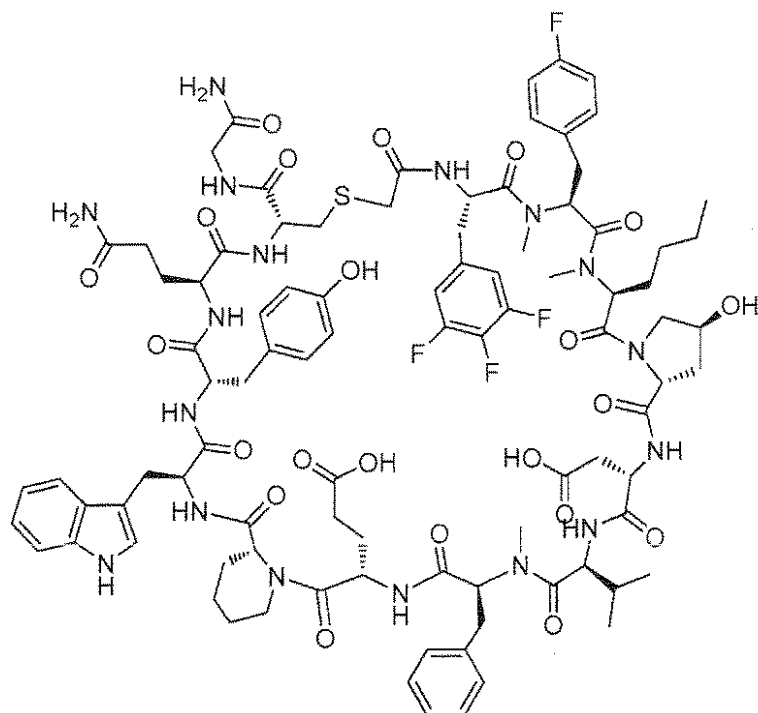
30

分析条件B：保持時間 = 2.75分；ESI-MS(+) m/z 958.9 (M+2H).

【 1 2 4 3 】

実施例 10559 の製造

実施例 10559 の製造



实施例 10559

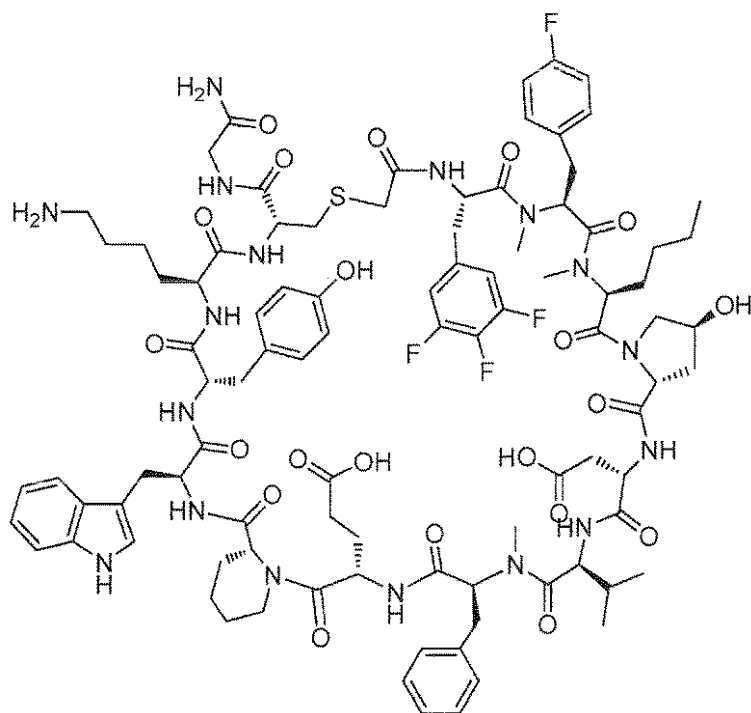
30

分析条件B：保持時間 = 2.77分；ESI-MS(+) m/z 966.1 (M+2H).

【 1 2 4 4 】

実施例 10560 の製造

実施例 10560 の製造



实施例 10560

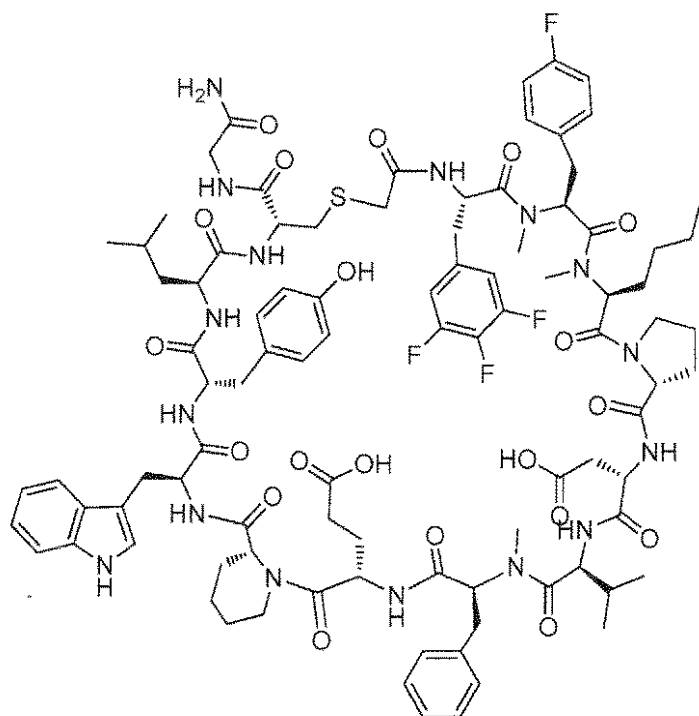
30

分析条件B：保持時間 = 2.87分；ESI-MS(+) m/z 966.1 (M+2H).

【 1 2 4 5 】

実施例 10561 の製造

実施例 10561 の製造



实施例 10561

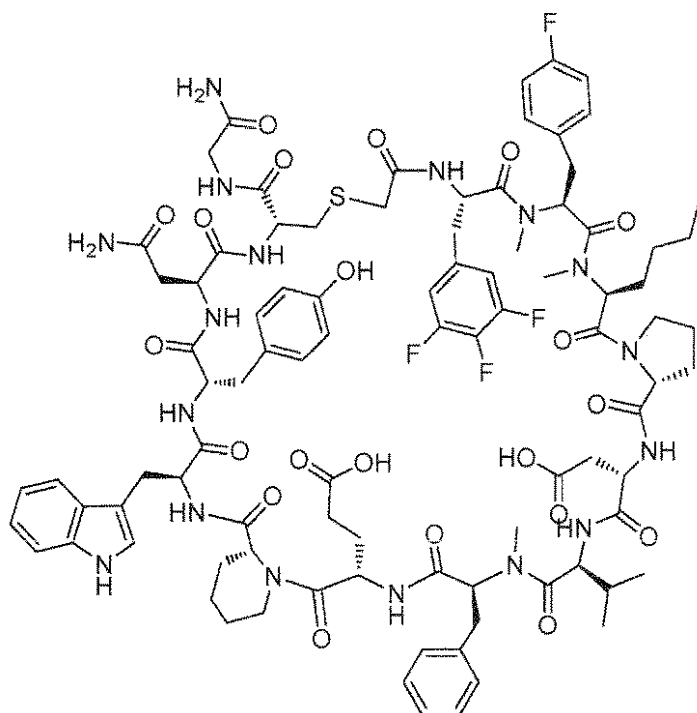
30

分析条件B：保持時間 = 2.85分；ESI-MS(+) m/z 950.6 (M+2H).

【 1 2 4 6 】

実施例 10562 の製造

実施例 10562 の製造



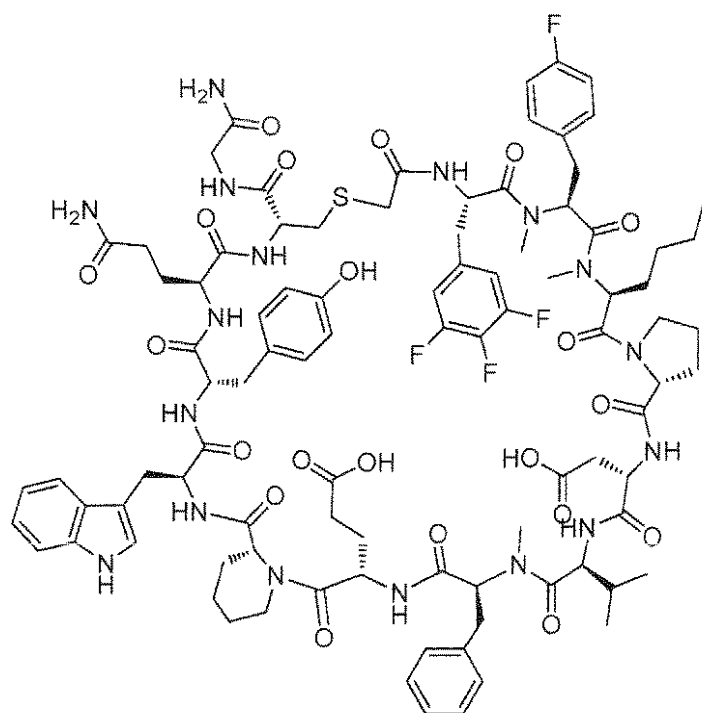
实施例 10562

分析条件B：保持時間 = 3.32分；ESI-MS(+) m/z 950.3 ($M+2H$).

【 1 2 4 7 】

実施例 10563 の製造

実施例 10563 の製造



实施例 10563

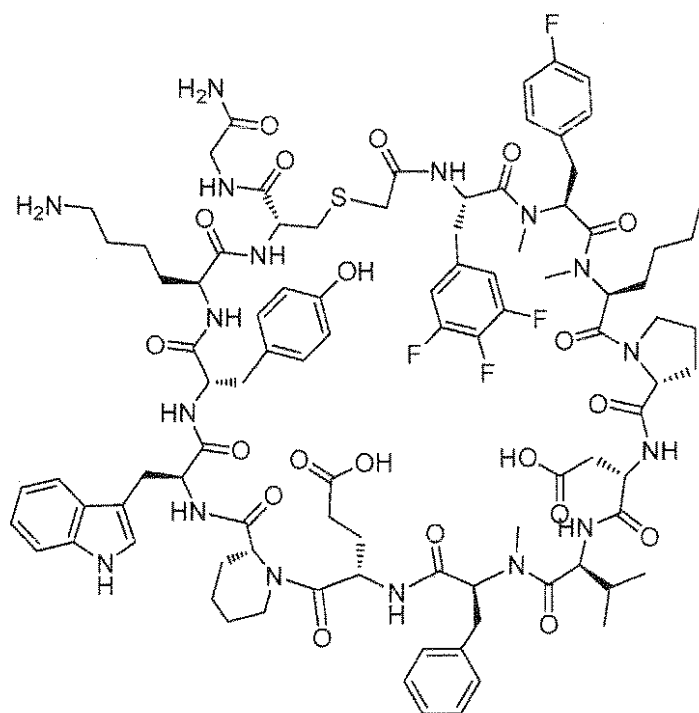
30

分析条件B：保持時間 = 3.33分；ESI-MS(+) m/z 958.4 (M+2H).

【 1 2 4 8 】

実施例 10564 の製造

実施例 10564 の製造



实施例 10564

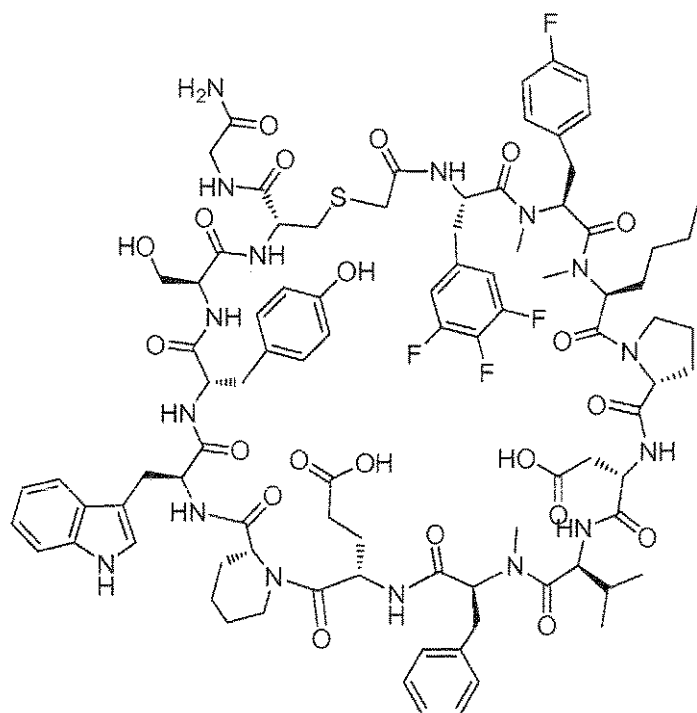
30

分析条件B：保持時間 = 2.52分；ESI-MS(+) m/z 957.9 (M+2H).

【 1 2 4 9 】

実施例 10565 の製造

実施例 10565 の製造



实施例 10565

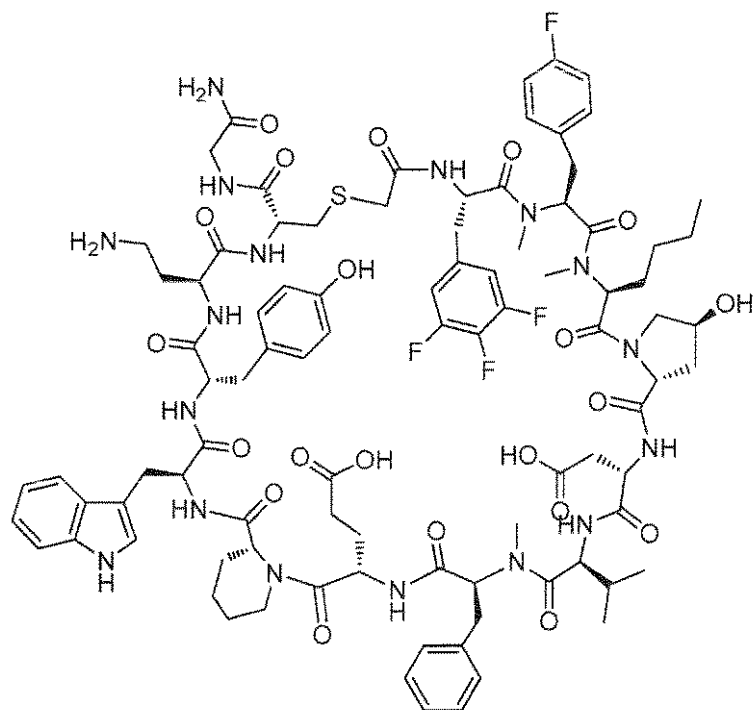
30

分析条件B：保持時間 = 3.38分；ESI-MS(+) m/z 937.6 (M+2H).

【 1 2 5 0 】

実施例 10566 の製造

実施例 10566 の製造



实施例 10566

20

30

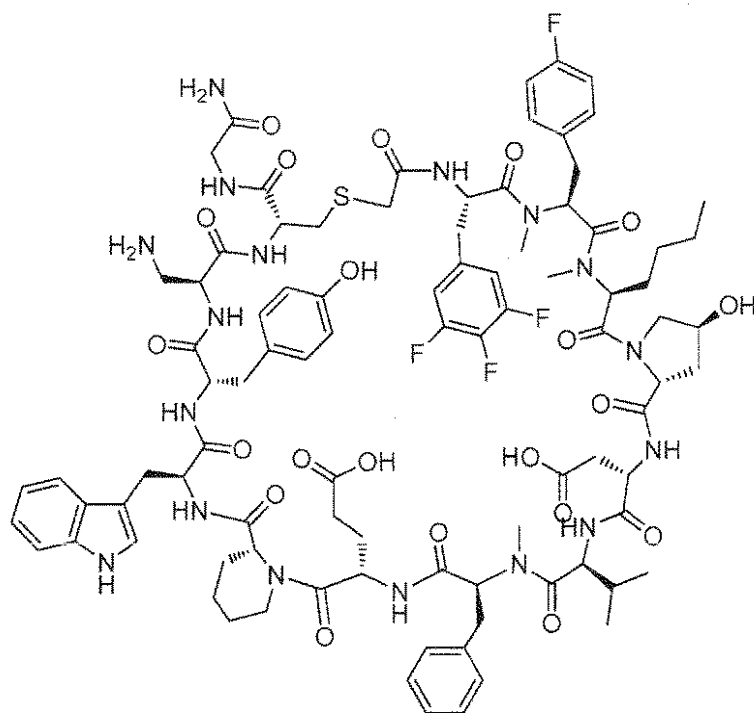
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 951.9128 (M+2H) ; 実測値 : 951.9113 (M+2H).

【 1 2 5 1 】

実施例 1 0 5 6 7 の製造

【化 8 8 8】

実施例 10567 の製造



実施例 10567

実施例 10567 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、15.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(+) m/z 945.4 ($M+2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 3.35 分；ESI-MS(+) m/z 945.4 ($M+2H$)。

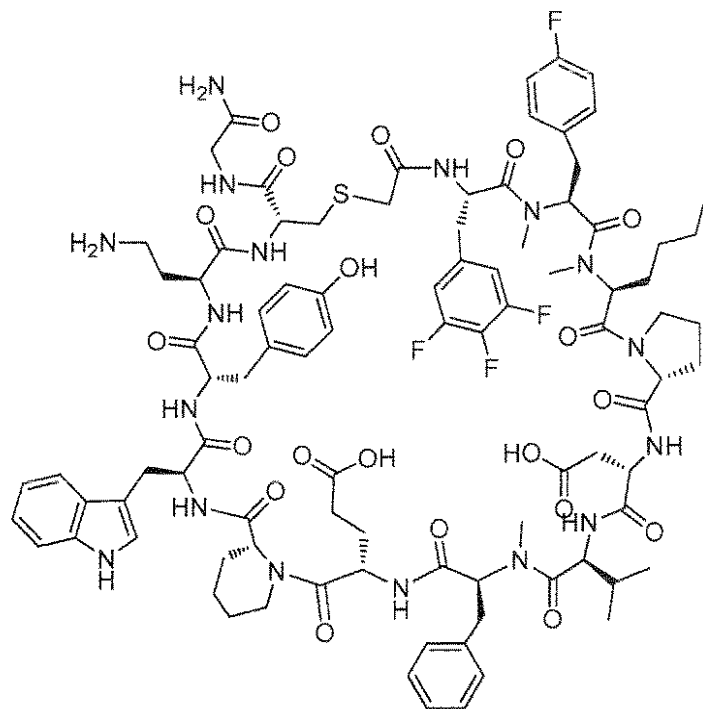
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：944.9050 ($M+2H$)；実測値：944.9027 ($M+2H$)。

【1252】

実施例 10568 の製造

【化 8 8 9】

実施例 10568 の製造



実施例 10568

実施例 10568 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.81 分；ESI-MS(+) m/z 944.5 ($M+2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 3.45 分；ESI-MS(+) m/z 944.5 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：943.9153 ($M+2H$)；実測値：943.9124 ($M+2H$)。

【1253】

実施例 10569 の製造

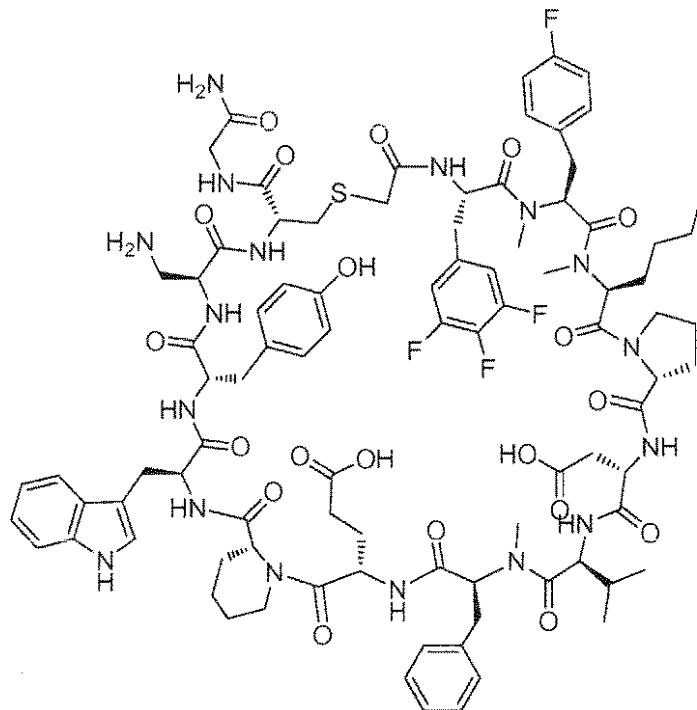
10

20

30

【化 8 9 0】

実施例 10569 の製造



10

20

実施例 10569

実施例 10569 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.79 分；ESI-MS(+) m/z 937.2 ($M+2H$)。

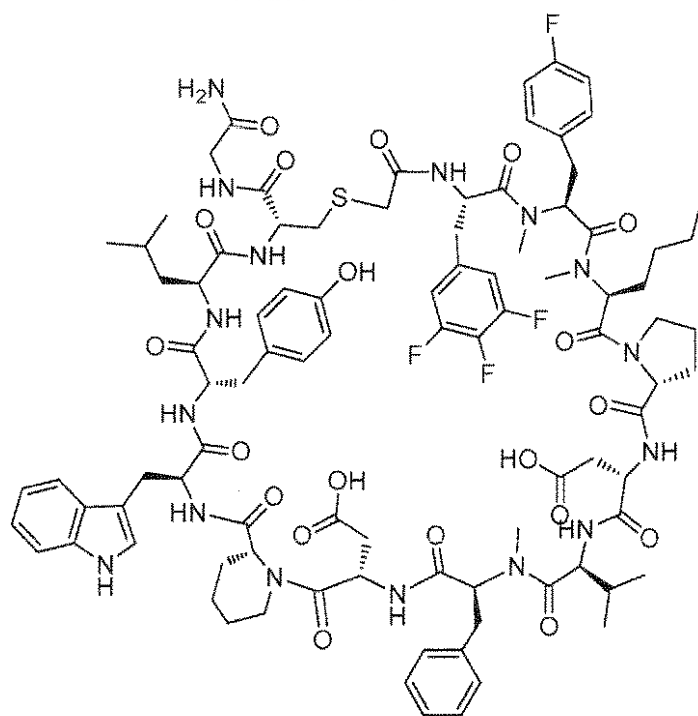
分析条件 B：保持時間 = 3.39 分；ESI-MS(+) m/z 937.6 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：936.9075 ($M+2H$)；実測値：936.9049 ($M+2H$)。

【1254】

実施例 10570 の製造

実施例 10570 の製造



实施例 10570

30

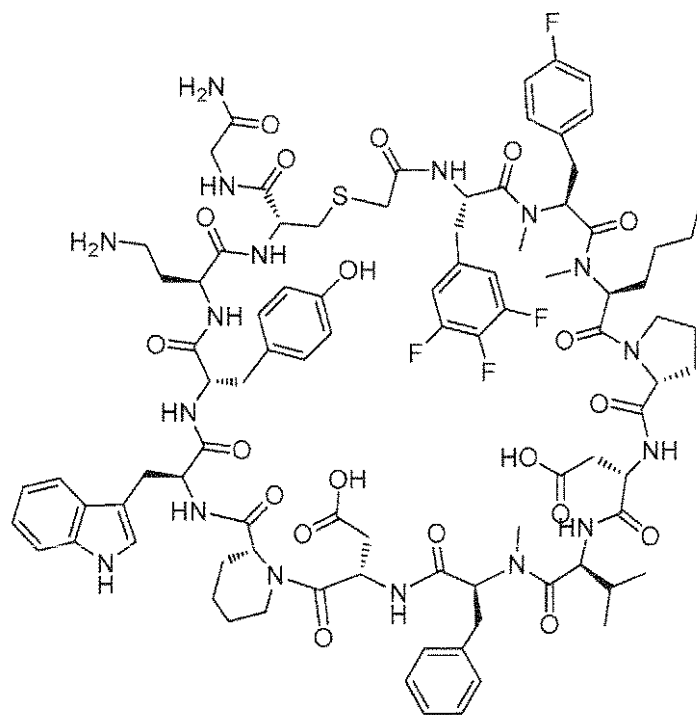
分析条件B：保持時間 = 3.39分；ESI-MS(+) m/z 943.9 ($M + 2H$).

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 943.4177 (M+2H) ; 実測値 : 943.4163 (M+2H).

【 1 2 5 5 】

実施例 10571 の製造

実施例 10571 の製造



实施例 10571

30

分析条件B：保持時間 = 3.44分；ESI-MS(+) m/z 937.4 ($M+2H$).

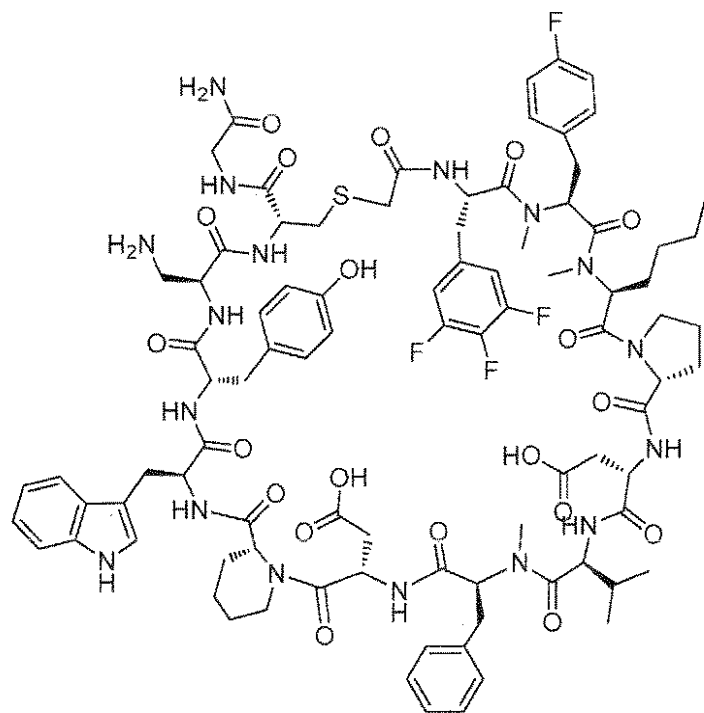
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 936.9075 (M+2H) ; 実測値 : 936.9053 (M+2H).

【 1 2 5 6 】

実施例 10572 の製造

【化 8 9 3】

実施例 10572 の製造



実施例 10572

実施例 10572 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 930.0 (M+2H).

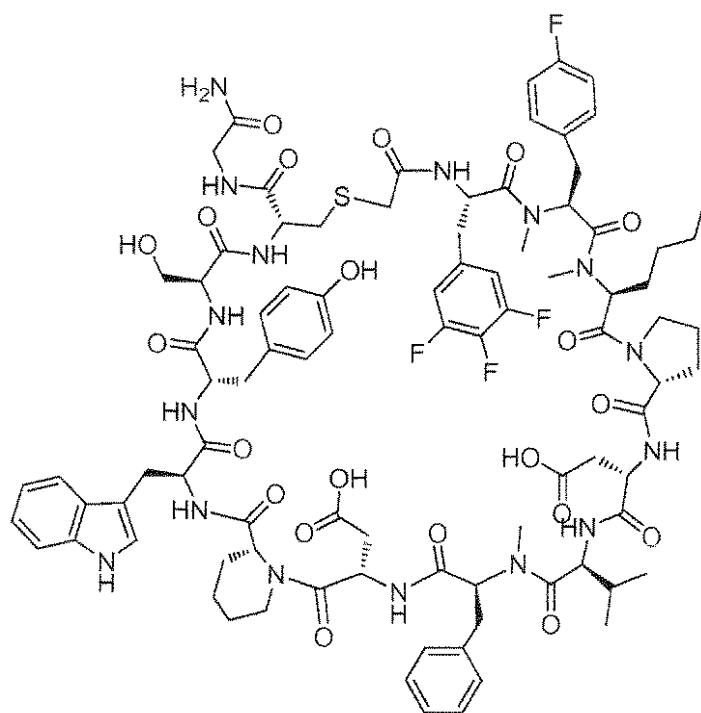
分析条件 B：保持時間 = 3.31 分；ESI-MS(+) m/z 930.4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：929.8997 (M+2H)；実測値：929.8971 (M+2H).

【1257】

実施例 10573 の製造

実施例 10573 の製造



実施例 10573 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

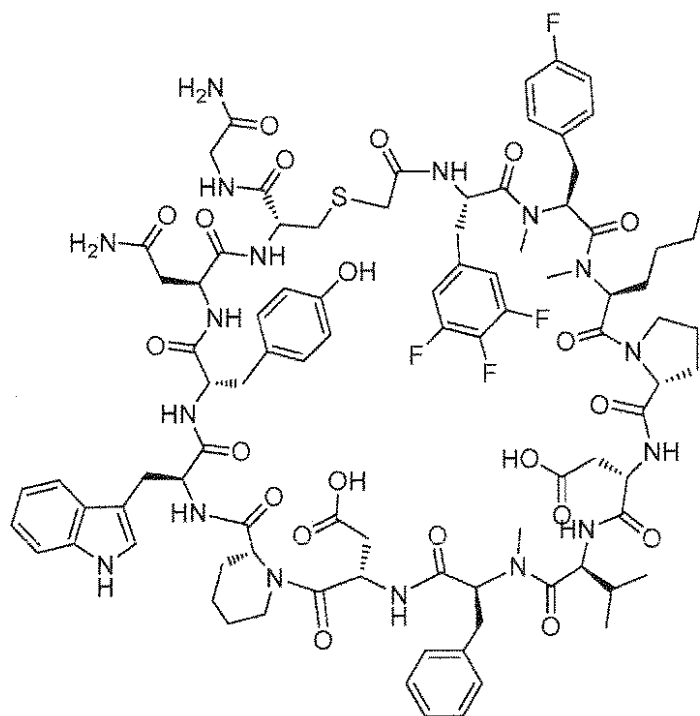
分析条件B：保持時間 = 3.25分；ESI-MS(+) m/z 930.9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 930.3917 (M+2H) ; 実測値 : 930.3903 (M+2H).

実施例 10574 の製造

【化 8 9 5】

実施例 10574 の製造



実施例 10574

実施例 10574 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(+) m/z 944.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.24 分；ESI-MS(+) m/z 944.3 (M+2H).

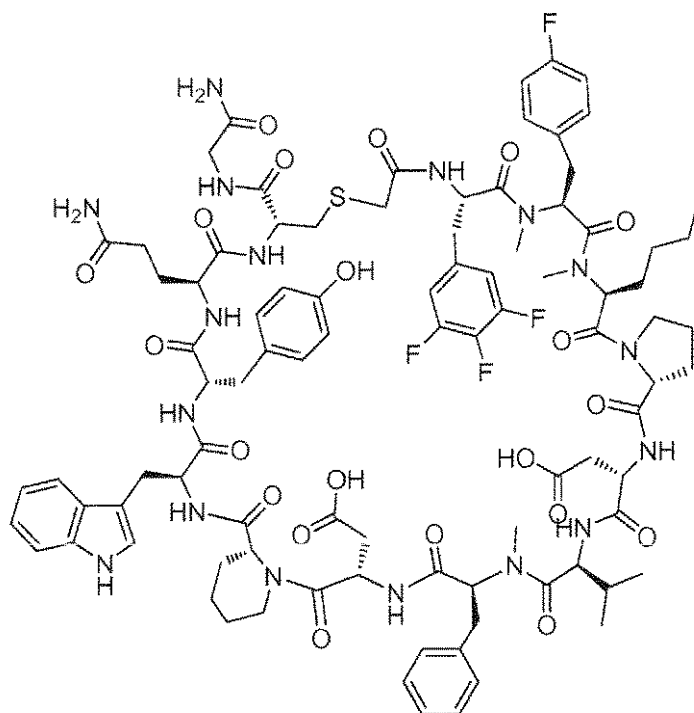
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：943.8971 (M+2H)；実測値：943.8959 (M+2H).

【1259】

実施例 10575 の製造

【化 8 9 6】

実施例 10575 の製造



10

20

実施例 10575

実施例 10575 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.67 分；ESI-MS(+) m/z 951.4 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.22 分；ESI-MS(+) m/z 951.4 ($M+2H$) .

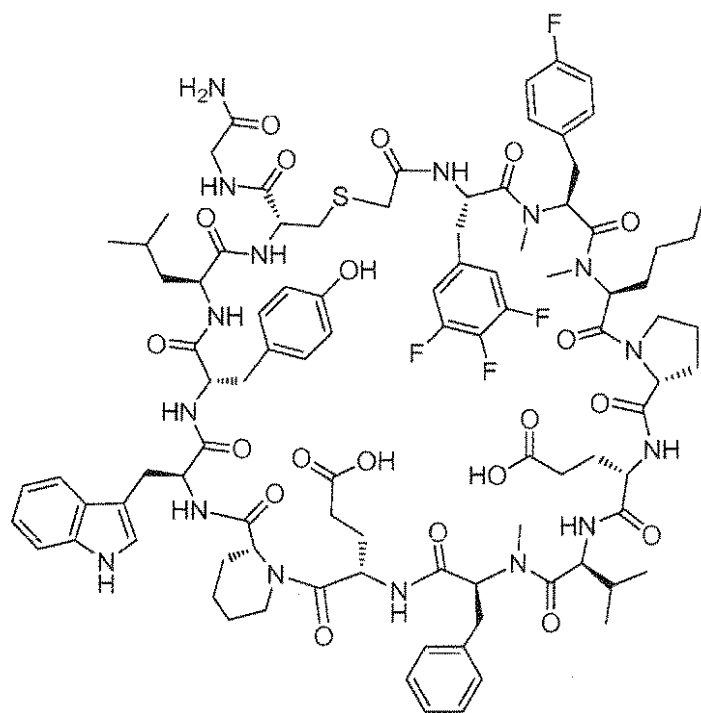
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：950.9050 ($M+2H$)；実測値：950.9041 ($M+2H$) .

【1260】

実施例 10576 の製造

【化 8 9 7】

実施例 10576 の製造



実施例 10576

実施例 10576 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(+) m/z 957.9 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.30 分；ESI-MS(+) m/z 957.9 ($M+2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：957.4334 ($M+2H$)；実測値：957.4322 ($M+2H$) .

【1261】

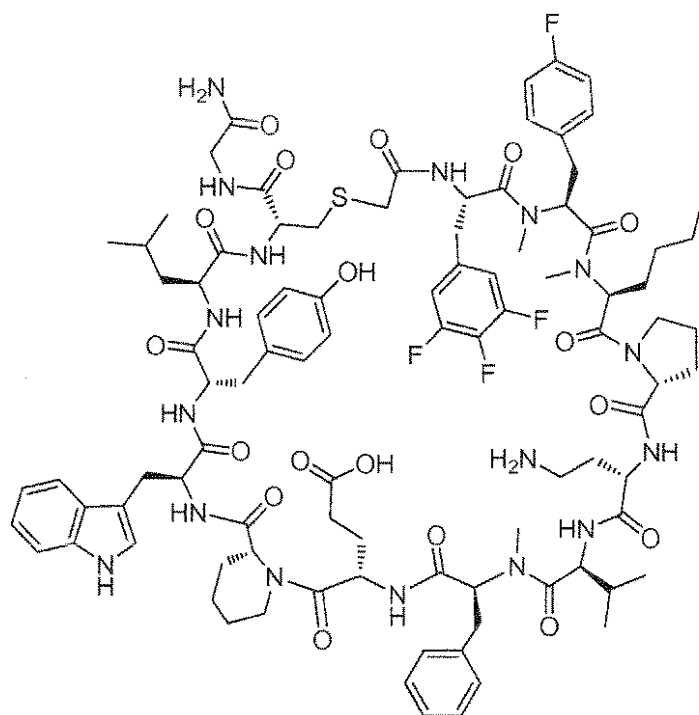
実施例 10577 の製造

10

20

30

実施例 10577 の製造



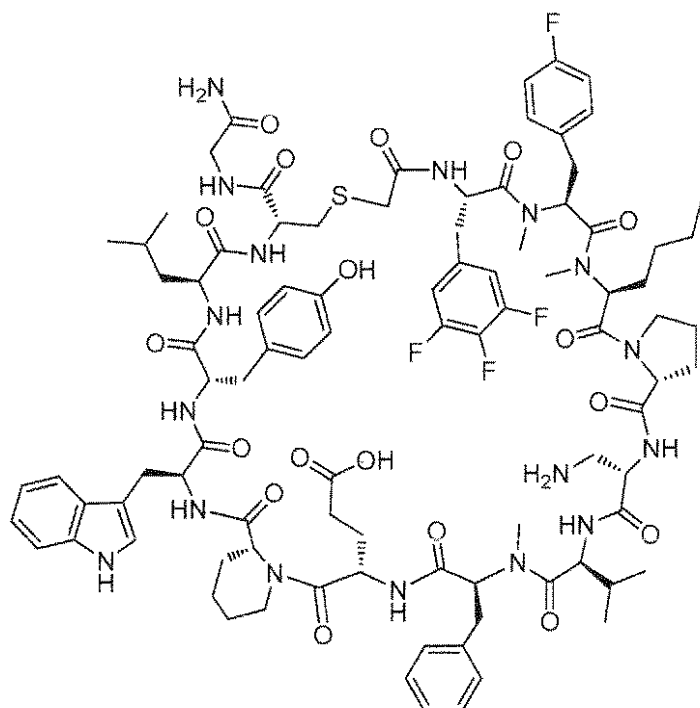
实施例 10577

30

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 942.9439 (M+2H) ; 実測値 : 942.9416 (M+2H).

実施例 10578 の製造

実施例 10578 の製造



实施例 10578

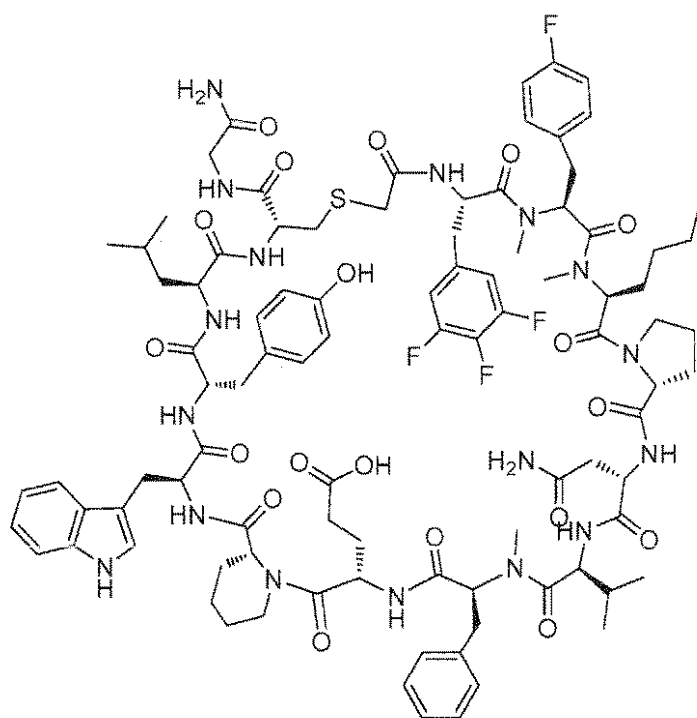
30

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 935.9361 (M+2H) ; 実測値 : 935.9335 (M+2H).

【 1 2 6 3 】

実施例 10579 の製造

実施例 10579 の製造



实施例 10579

20

30

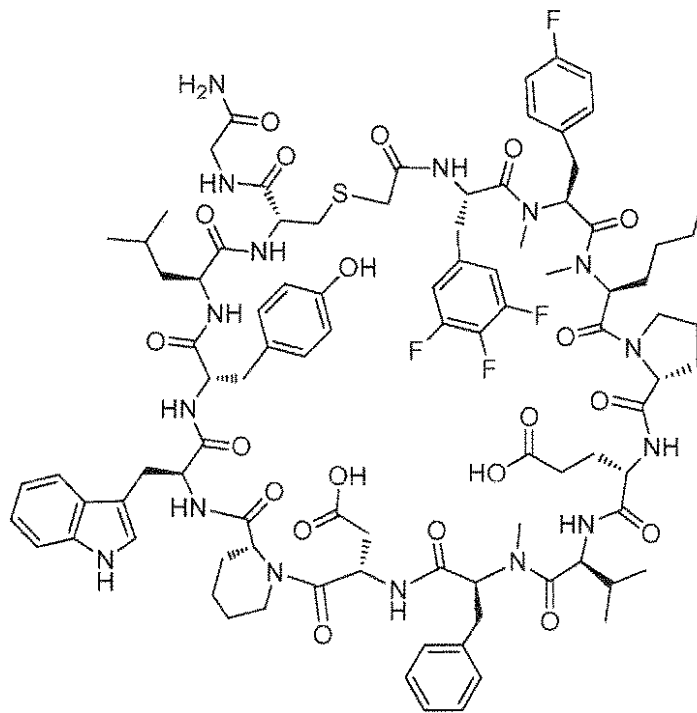
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 949.9335 (M+2H) ; 実測値 : 949.9317 (M+2H).

【 1 2 6 4 】

実施例 10580 の製造

【化 9 0 1】

実施例 10580 の製造



実施例 10580

実施例 10580 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラ
ジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、30.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.81 分；ESI-MS(+) m/z 951.0 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.34 分；ESI-MS(+) m/z 950.1 ($M+2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：950.4255 ($M+2H$)；実測値：950.4237 ($M+2H$) .

【1265】

実施例 10581 の製造

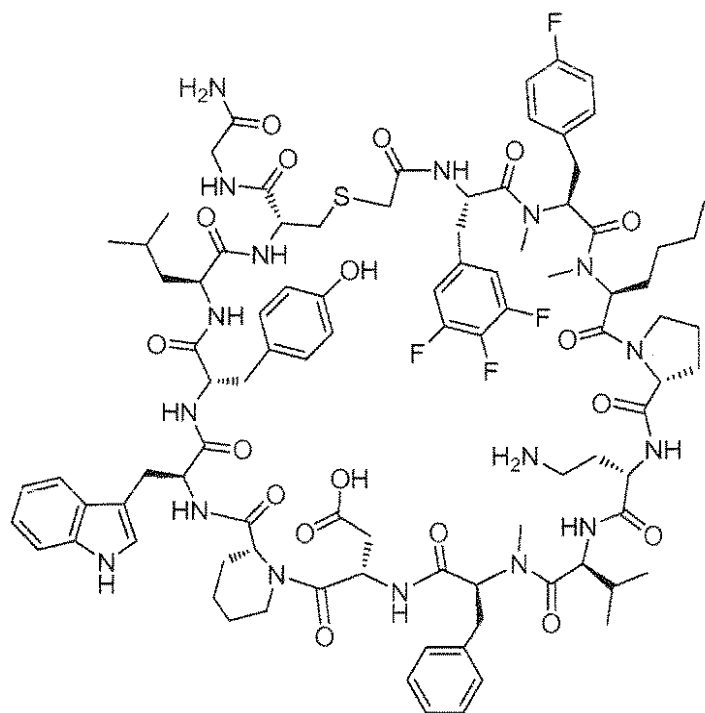
10

20

30

40

実施例 10581 の製造



实施例 10581

20

30

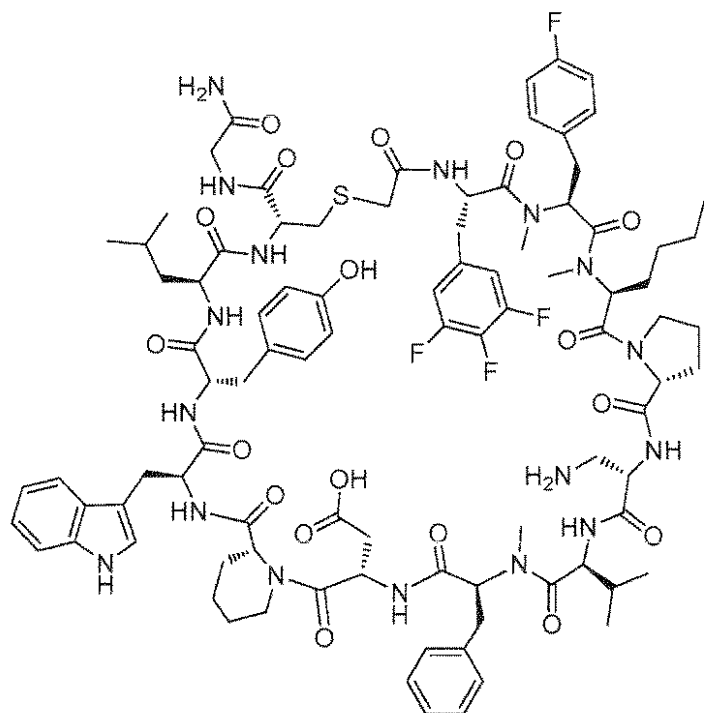
30

30

40

実施例 10582 の製造

実施例 10582 の製造



实施例 10582

20

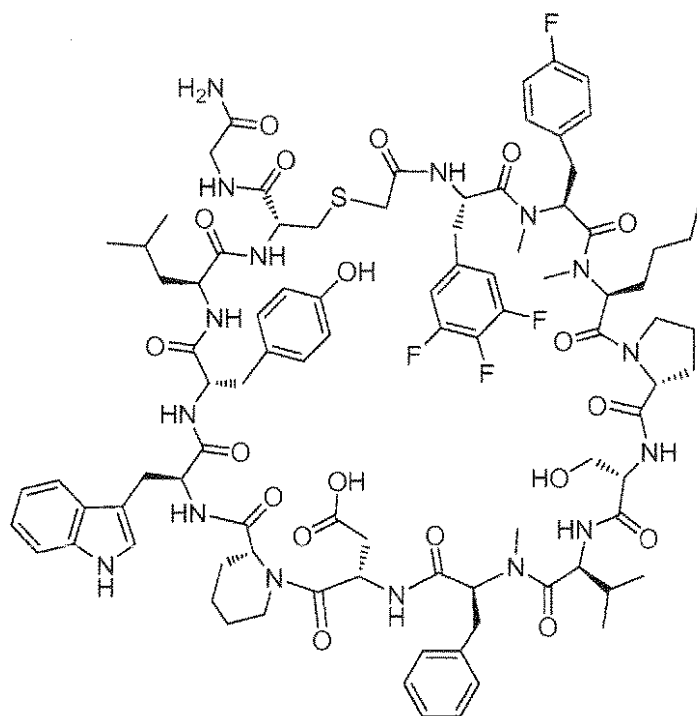
30

ESI-HRMS(+) m/z: 計算値: 928.9282 (M+2H); 実測値: 928.9258 (M+2H).

【 1 2 6 7 】

実施例 10583 の製造

実施例 10583 の製造



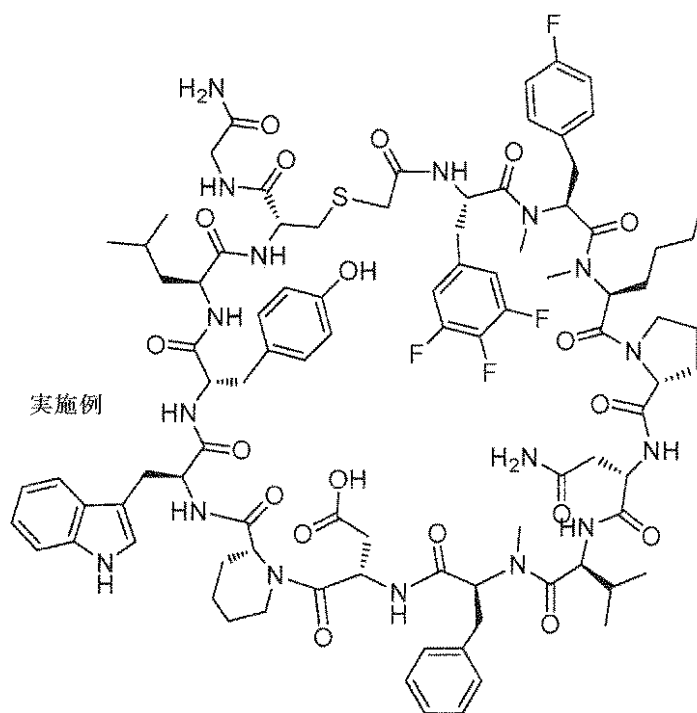
实施例 10583

30

【 1 2 6 8 】

実施例 10584 の製造

実施例 10584 の製造



实施例 10584

30

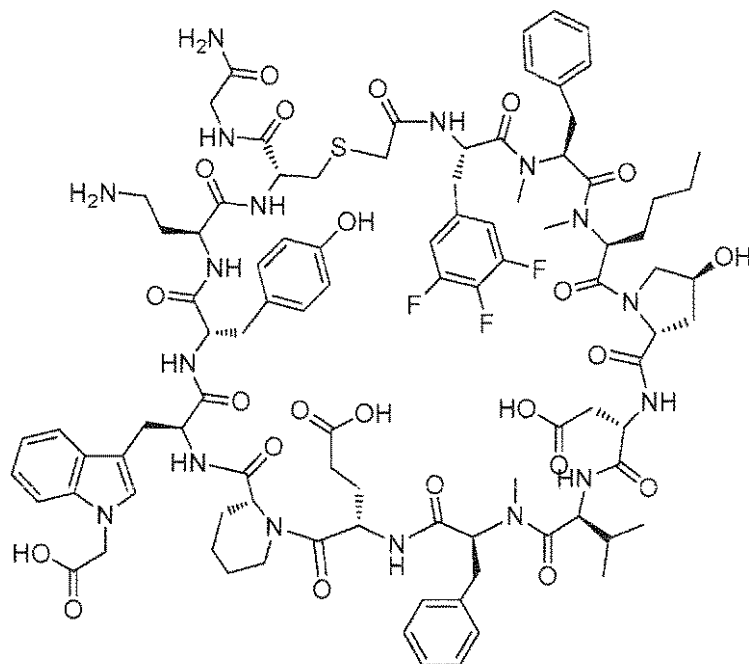
分析条件B：保持時間 = 3.43分；ESI-MS(+) m/z 943.4 ($M+2H$).

【 1 2 6 9 】

実施例 10585 の製造

【化 9 0 6】

実施例 10585 の製造



実施例 10585

実施例 10585 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.48 分；ESI-MS(+) m/z 972.3 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.12 分；ESI-MS(+) m/z 972.5 ($M+2H$) .

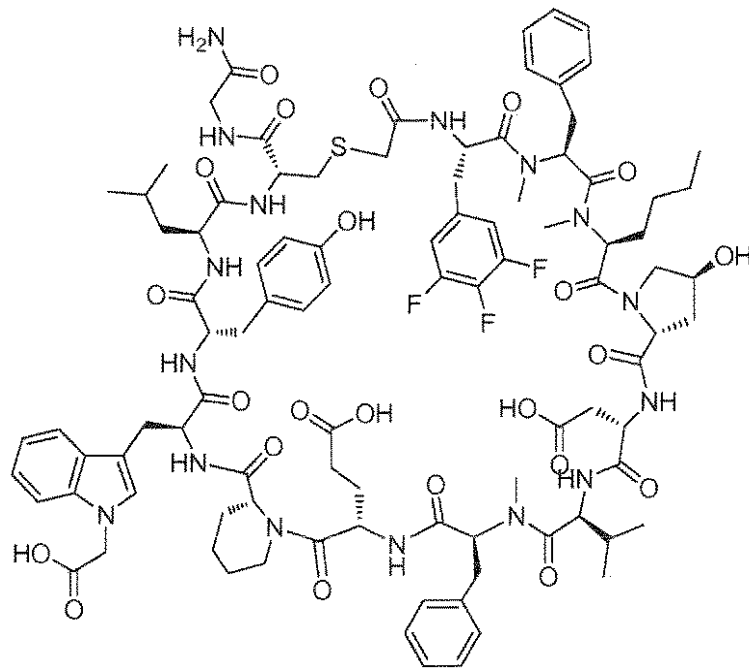
ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：971.9202 ($M+2H$)；実測値：971.9183 ($M+2H$) .

【1270】

実施例 10586 の製造

【化 9 0 7】

実施例 10586 の製造



実施例 10586

実施例 10586 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、28.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.41 分；ESI-MS(+) m/z 978.7 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 978.7 ($M+2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：978.4304 ($M+2H$)；実測値：978.4291 ($M+2H$) .

【1271】

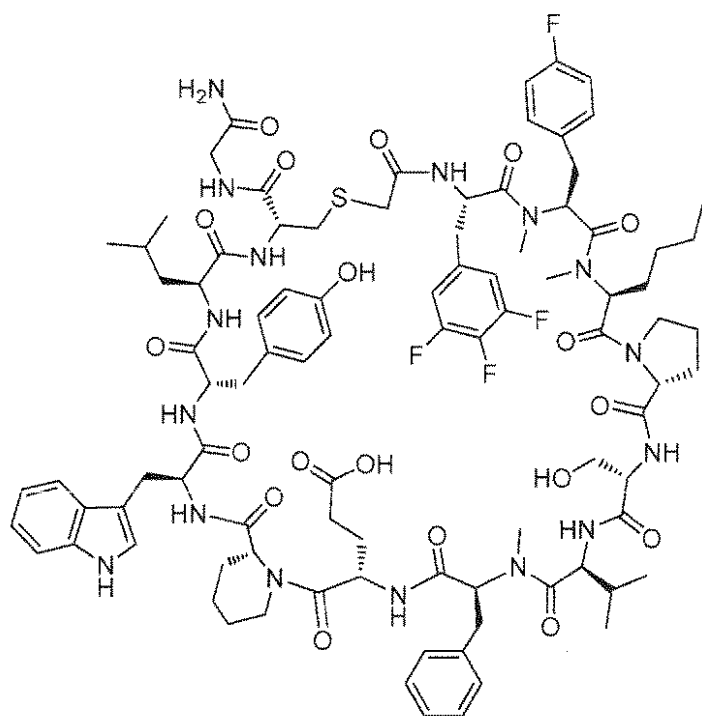
実施例 10587 の製造

10

20

30

実施例 10587 の製造



实施例 10587

20

30

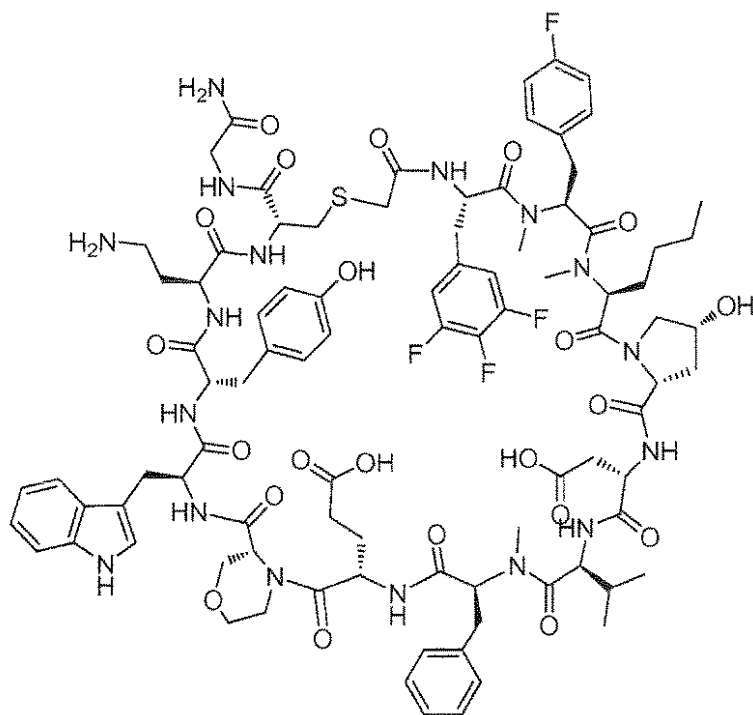
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 936.4281 (M+2H) ; 実測値 : 936.4261 (M+2H).

【 1 2 7 2 】

40

【化 9 0 9】

実施例 10588 の製造



10

20

実施例 10588

実施例 10588 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

30

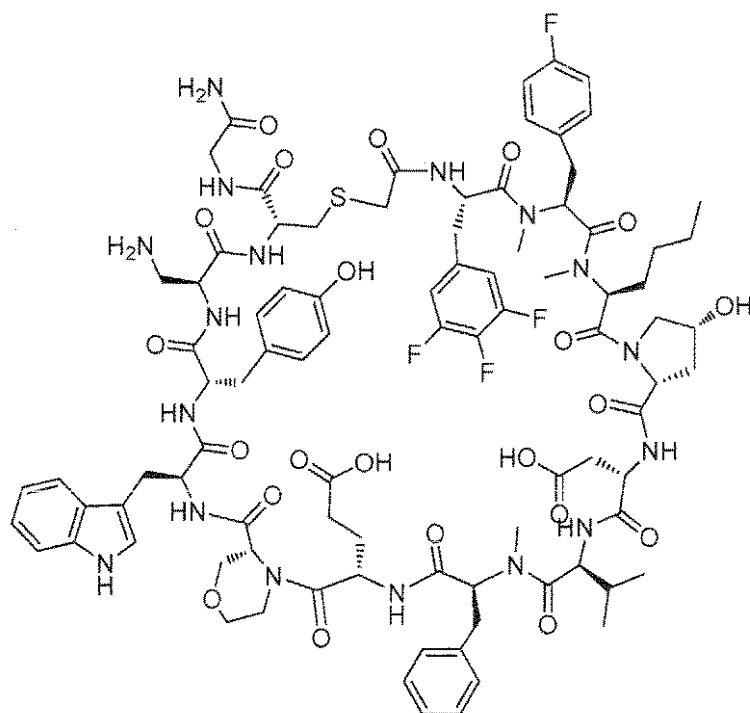
分析条件 A：保持時間 = 1.98 分；ESI-MS(-) m/z 949.9 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.93 分；ESI-MS(+) m/z 951.9 (M+2H).

【1273】

実施例 10589 の製造

実施例 10589 の製造



实施例 10589

20

30

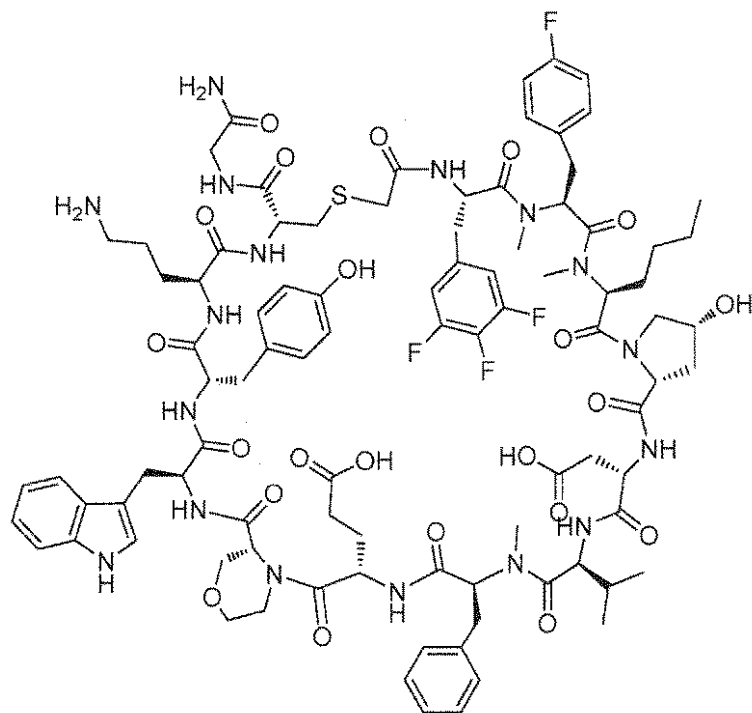
分析条件B：保持時間 = 2.88分；ESI-MS(+) m/z 944.9 (M+2H).

【 1 2 7 4 】

実施例 10590 の製造

【化 9 1 1】

実施例 10590 の製造



実施例 10590

実施例 10590 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

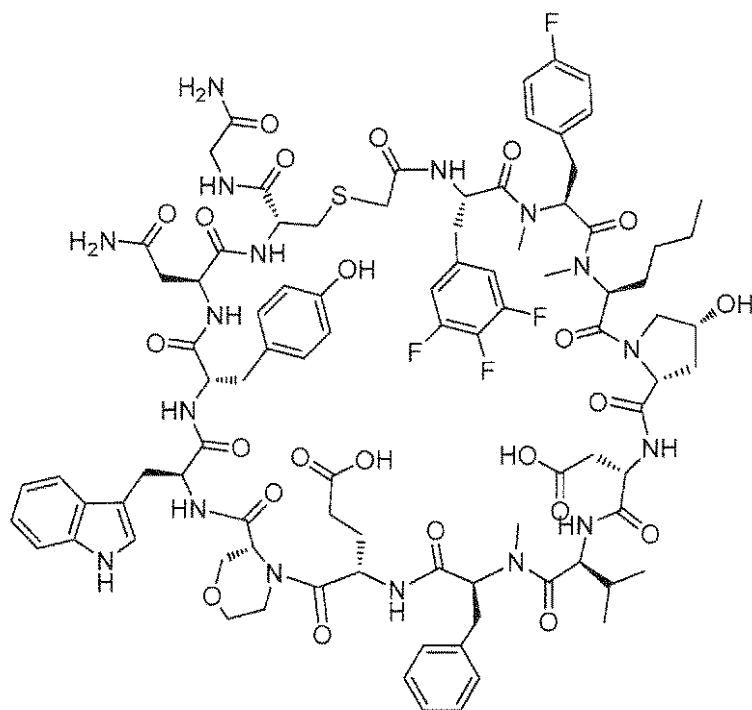
分析条件 A：保持時間 = 1.71 分；ESI-MS(+) m/z 959.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 958.7 (M+2H).

【1275】

実施例 10591 の製造

実施例 10591 の製造



实施例 10591

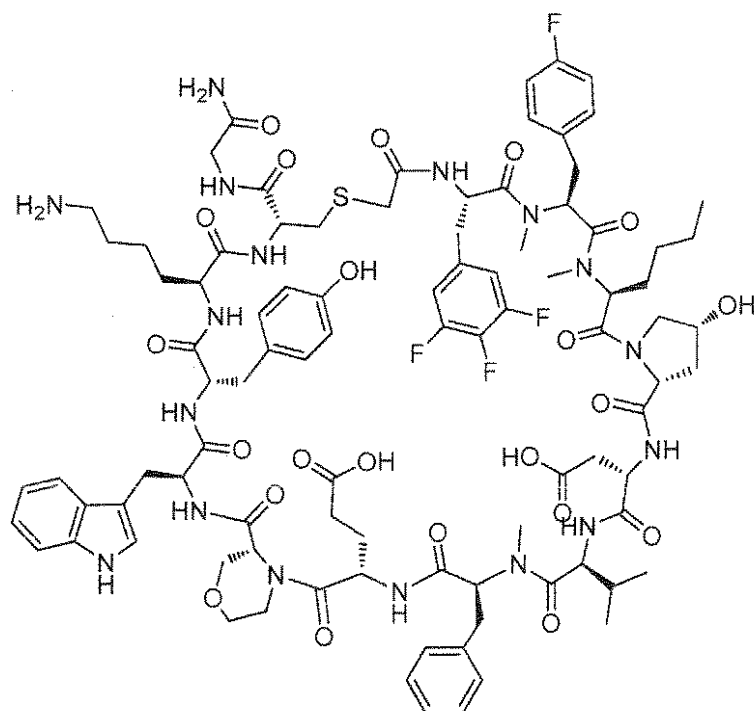
20

30

【 1 2 7 6 】

実施例 10592 の製造

実施例 10592 の製造



实施例 10592

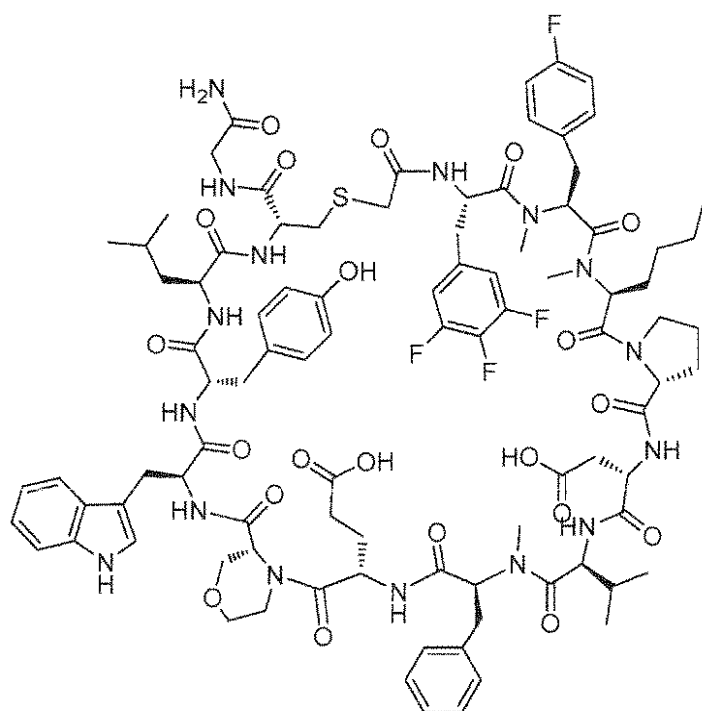
30

分析条件B：保持時間 = 2.91分；ESI-MS(+) m/z 966.2 (M+2H).

【 1 2 7 7 】

実施例 10593 の製造

実施例 10593 の製造



实施例 10593

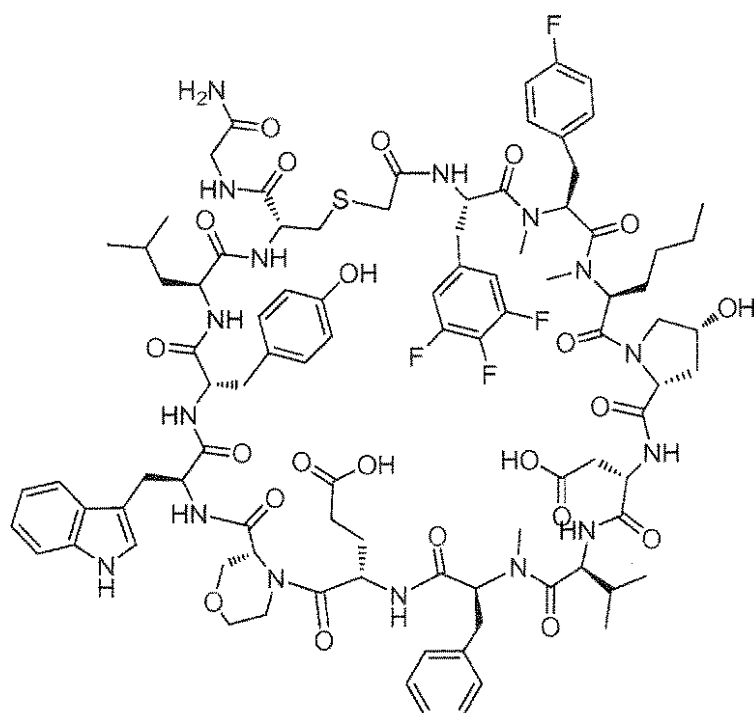
30

分析条件 B : 保持時間 = 2.87 分 ; ESI-MS (+) m/z 952.0 (M + 2H).

【 1 2 7 8 】

実施例 10594 の製造

実施例 10594 の製造



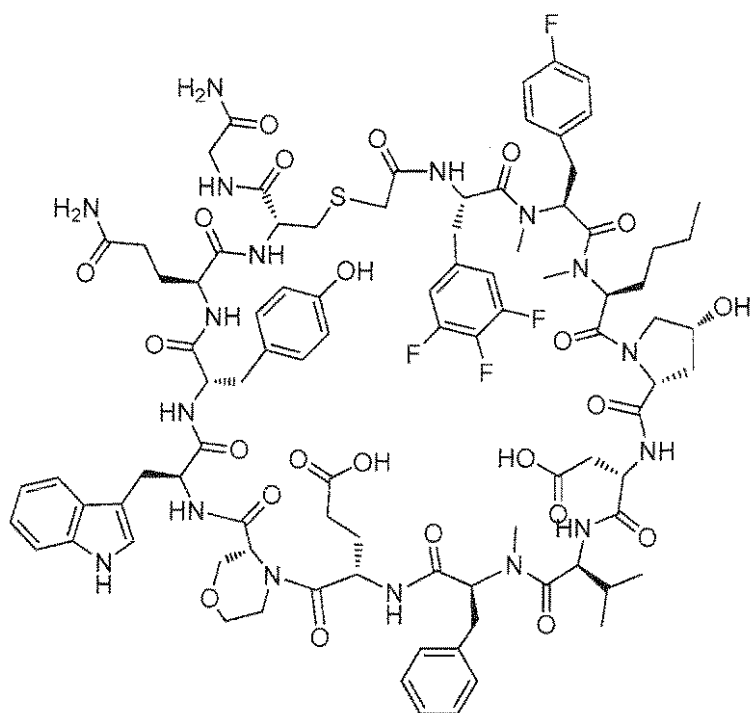
实施例 10594

【 1 2 7 9 】

実施例 10595 の製造

【化 9 1 6】

実施例 10595 の製造



実施例 10595

実施例 10595 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、6.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(+) m/z 966.2 (M+2H).

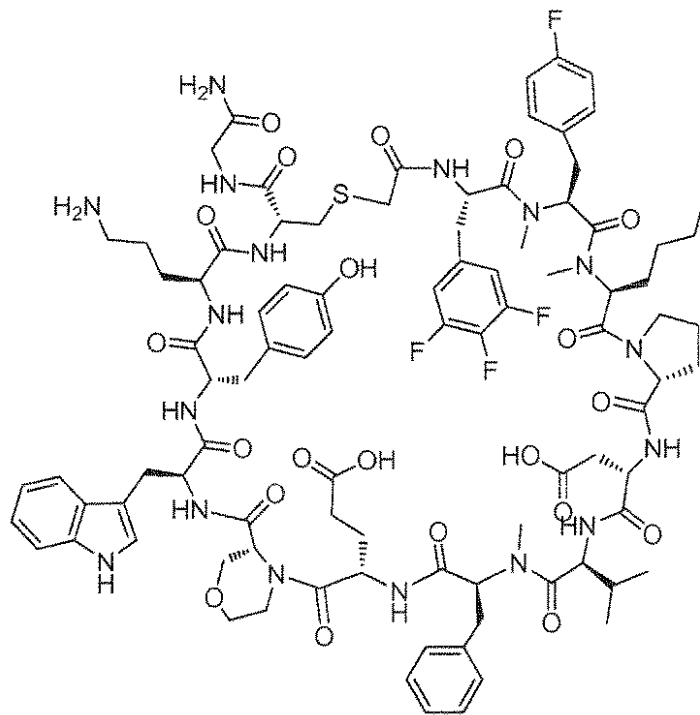
分析条件 B：保持時間 = 2.77 分；ESI-MS(+) m/z 966.0 (M+2H).

【1280】

実施例 10596 の製造

【化 9 1 7】

実施例 10596 の製造



実施例 10596

実施例 10596 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、25.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.80 分；ESI-MS(-) m/z 951.0 (M-2H).

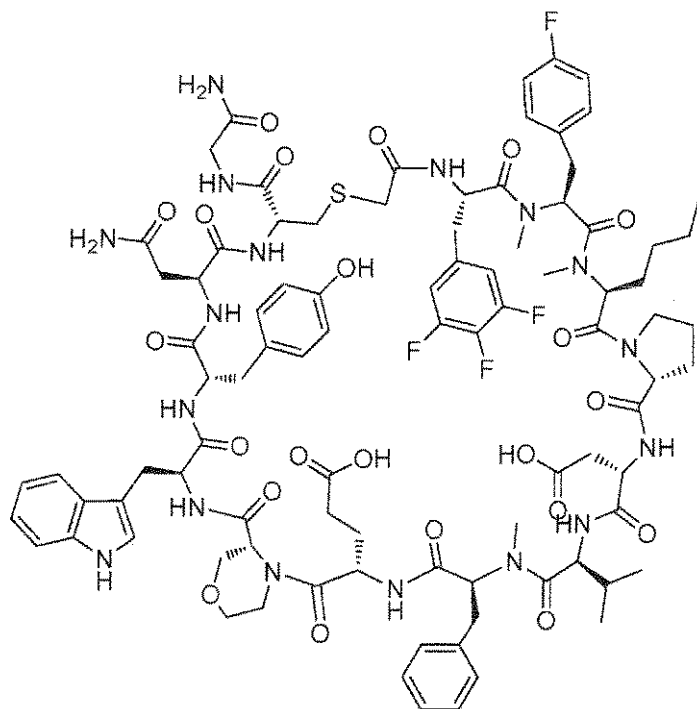
分析条件 B：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(+) m/z 952.4 (M+2H).

【1281】

実施例 10597 の製造

【化 9 1 8】

実施例 10597 の製造



実施例 10597

実施例 10597 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラ
ジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、19.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95 % であった。

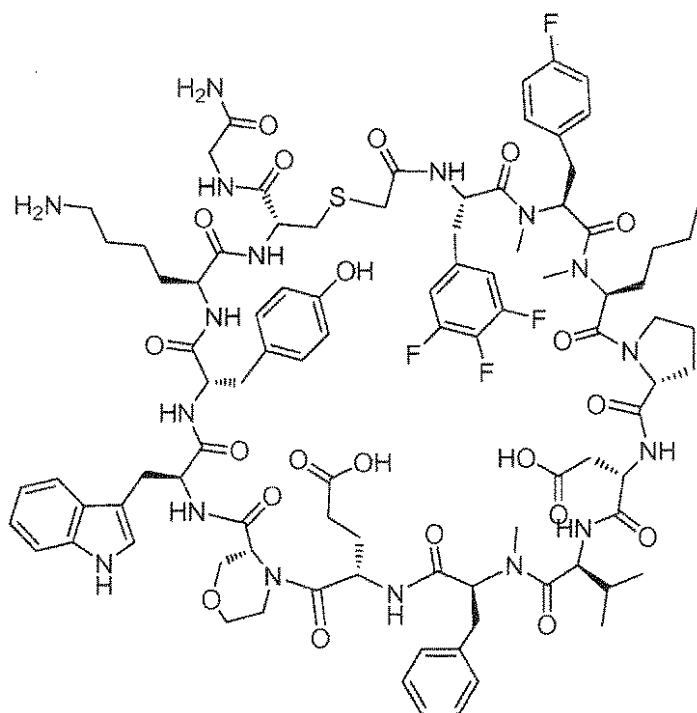
分析条件 A：保持時間 = 1.73 分；ESI-MS(-) m/z 950.5 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.93 分；ESI-MS(+) m/z 952.2 (M+2H).

【1282】

実施例 10598 の製造

実施例 10598 の製造



实施例 10598

30

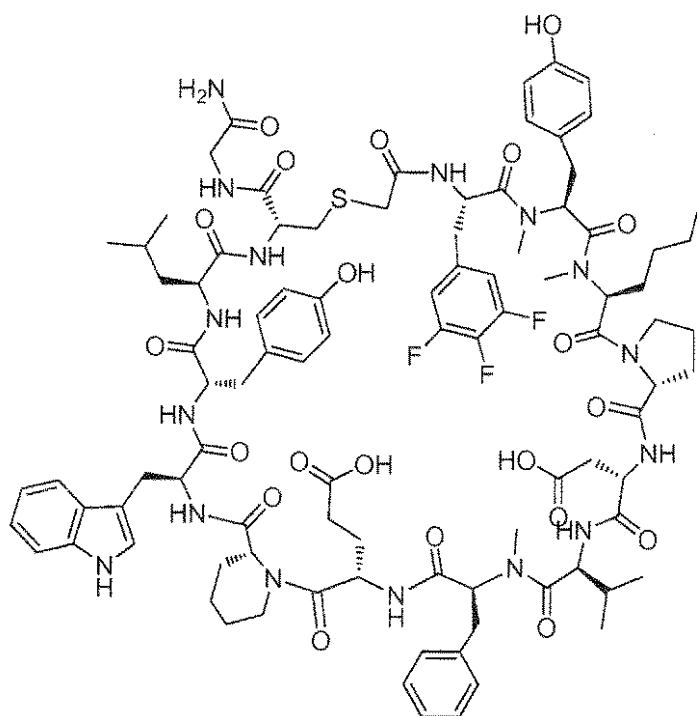
分析条件B：保持時間 = 2.97分；ESI-MS(+) m/z 959.7 ($M+2H$).

【 1 2 8 3 】

実施例 10599 の製造

【化 9 2 0】

実施例 10599 の製造



実施例 10599

実施例 10599 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラ
ジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、34.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98% であった。

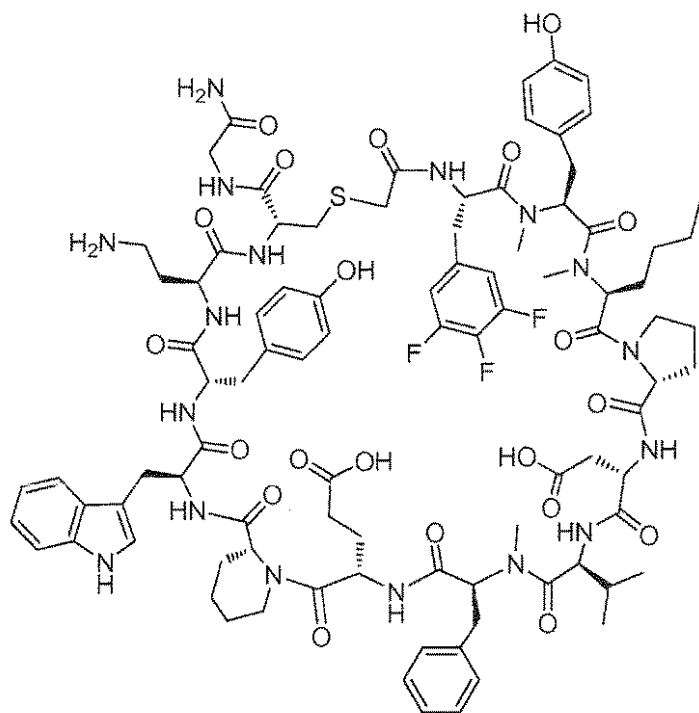
分析条件 A：保持時間 = 1.77 分；ESI-MS(-) m/z 948.0 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.82 分；ESI-MS(+) m/z 949.6 (M+2H).

【1284】

実施例 10600 の製造

実施例 10600 の製造



实施例 10600

20

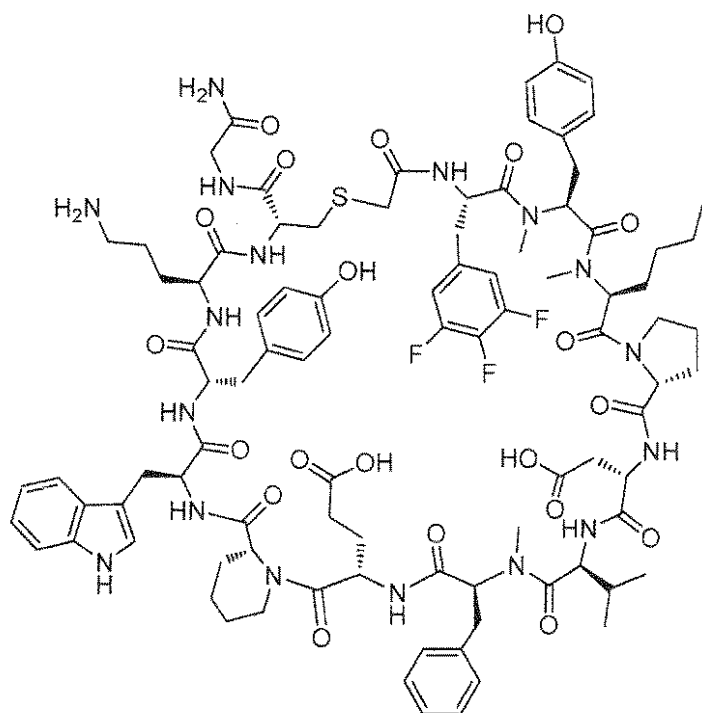
30

分析条件B：保持時間 = 2.98分；ESI-MS(+) m/z 943.5 ($M+2H$).

【 1 2 8 5 】

実施例 10601 の製造

実施例 10601 の製造



实施例 10601

20

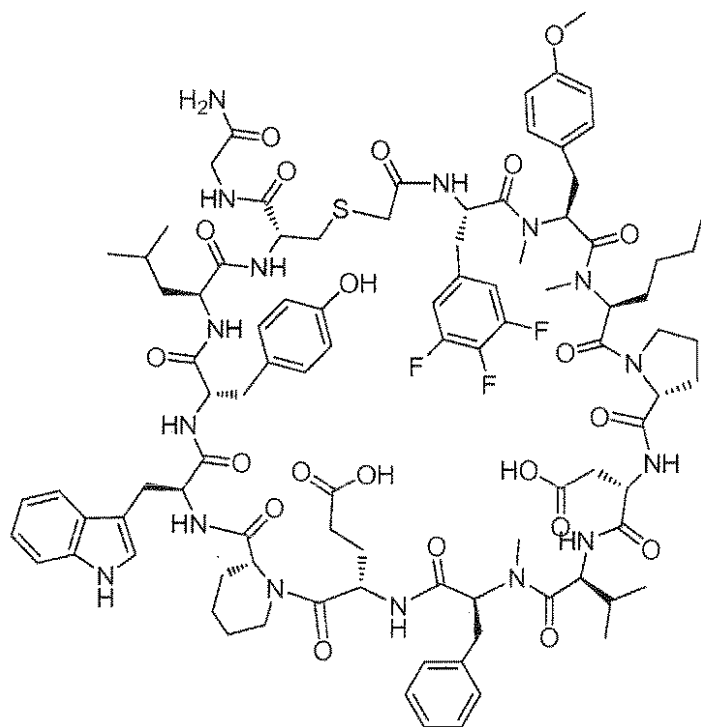
30

分析条件B：保持時間 = 2.98分；ESI-MS(+) m/z 950.6 (M+2H).

【 1 2 8 6 】

実施例 10602 の製造

実施例 10602 の製造



实施例 10602

20

30

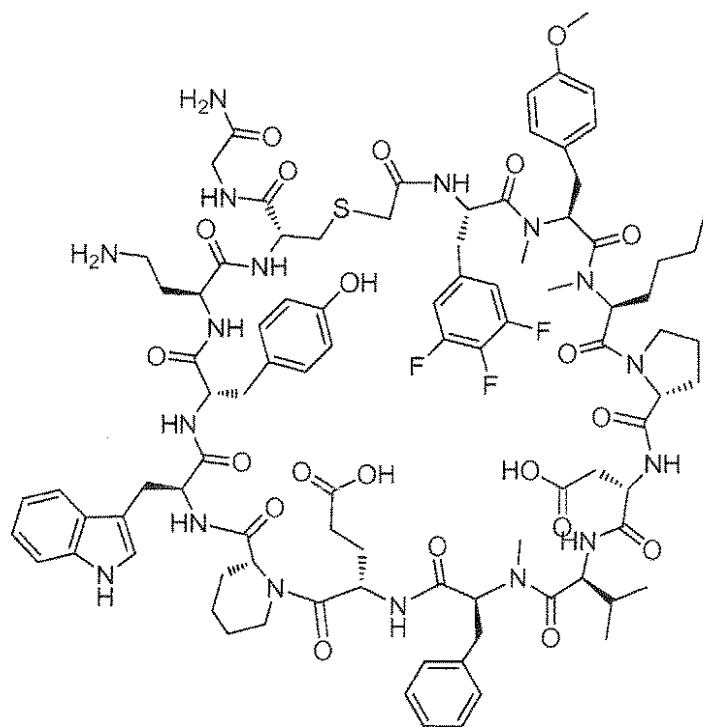
分析条件B：保持時間 = 2.84分；ESI-MS(+) m/z 956.9 (M+2H).

【 1 2 8 7 】

実施例 10603 の製造

【化 9 2 4】

実施例 10603 の製造



実施例 10603

実施例 10603 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラ
ジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、31.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.75 分；ESI-MS(+) m/z 950.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.96 分；ESI-MS(+) m/z 949.9 (M+2H).

【1288】

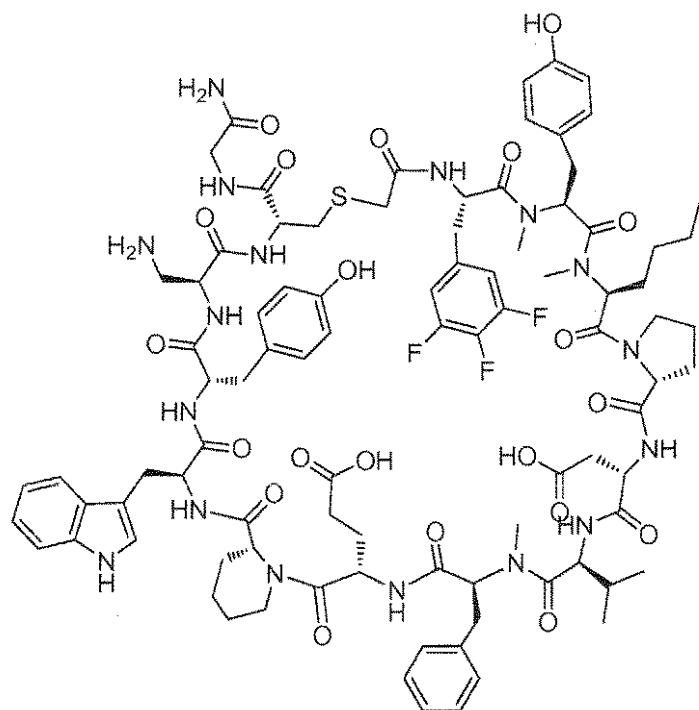
実施例 10604 の製造

10

20

30

実施例 10604 の製造



实施例 10604

30

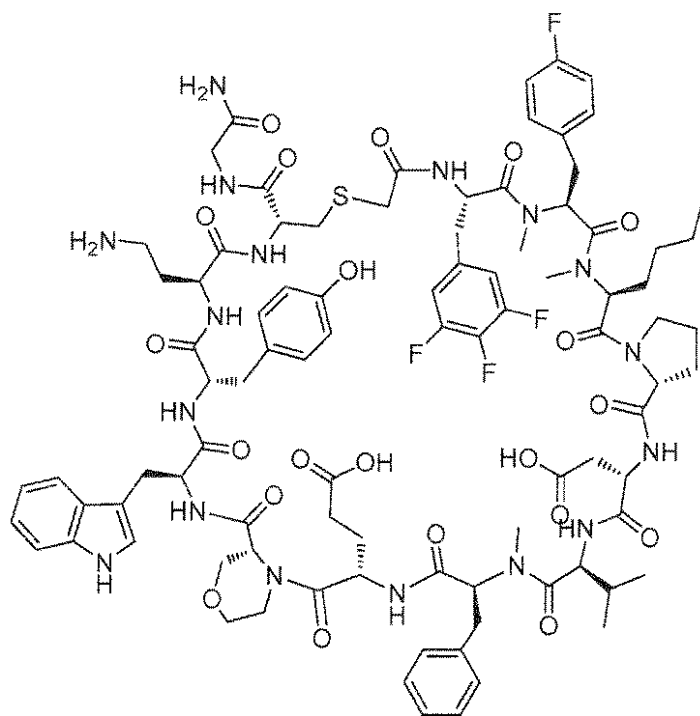
分析条件B：保持時間 = 2.95分；ESI-MS(+) m/z 936.7 (M+2H).

【 1 2 8 9 】

実施例 10605 の製造

【化 9 2 6】

実施例 10605 の製造



実施例 10605

実施例 10605 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 55～95 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15 分かけて 30～70 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

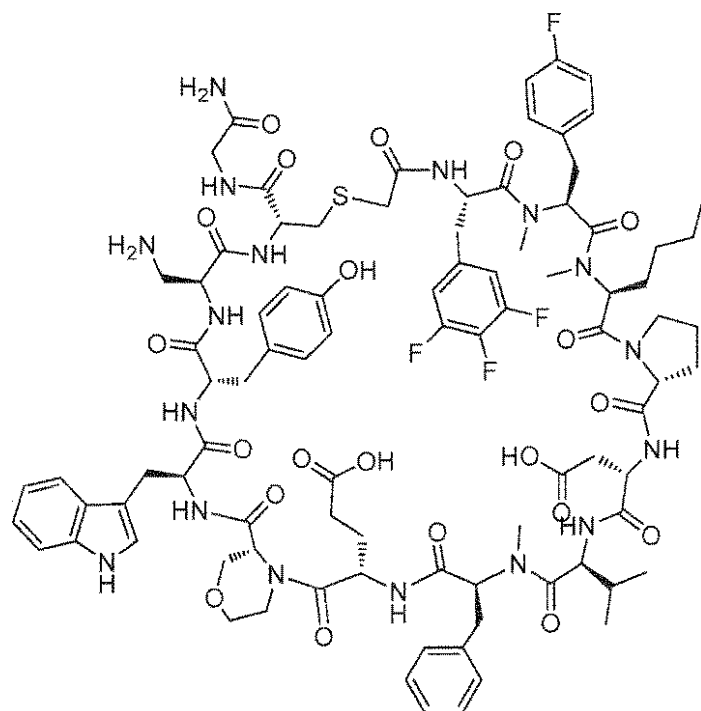
分析条件 A：保持時間 = 1.80 分；ESI-MS(-) m/z 943.0 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.06 分；ESI-MS(+) m/z 945.5 (M+2H).

【1290】

実施例 10606 の製造

実施例 10606 の製造



实施例 10606

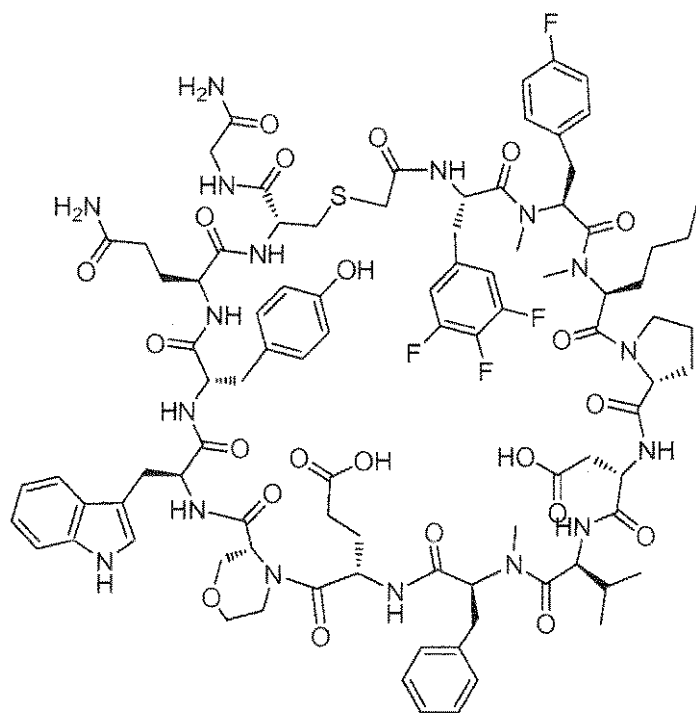
分析条件A：保持時間 = 1.73分；ESI-MS(+) m/z 938.4 (M+2H).
分析条件B：保持時間 = 2.94分；ESI-MS(+) m/z 938.5 (M+2H).

【 1 2 9 1 】

実施例 10607 の製造

【化 9 2 8】

実施例 10607 の製造



実施例 10607

実施例 10607 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、3.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.62 分；ESI-MS(+) m/z 959.5 (M+2H).

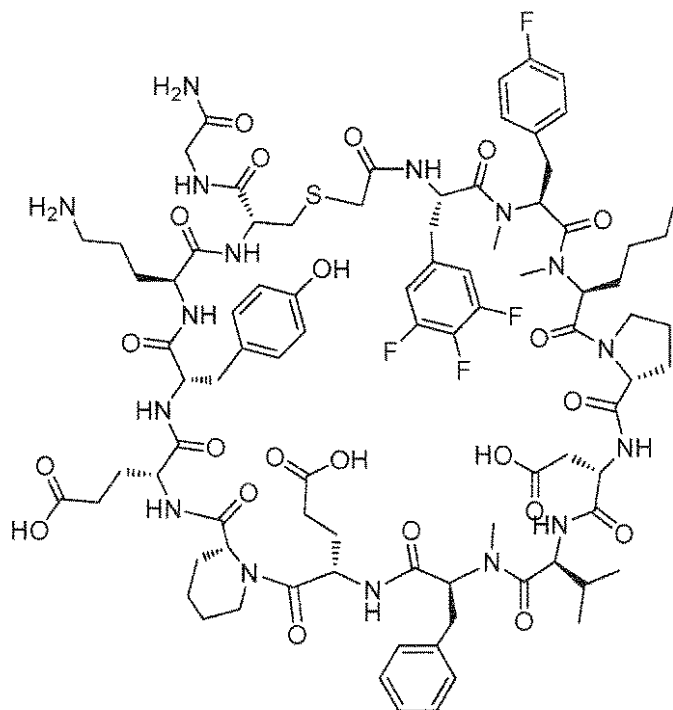
分析条件 B：保持時間 = 2.97 分；ESI-MS(+) m/z 959.3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：958.9024 (M+2H)；実測値：958.9002 (M+2H).

【1292】

実施例 10608 の製造

実施例 10608 の製造



实施例 10608

20

30

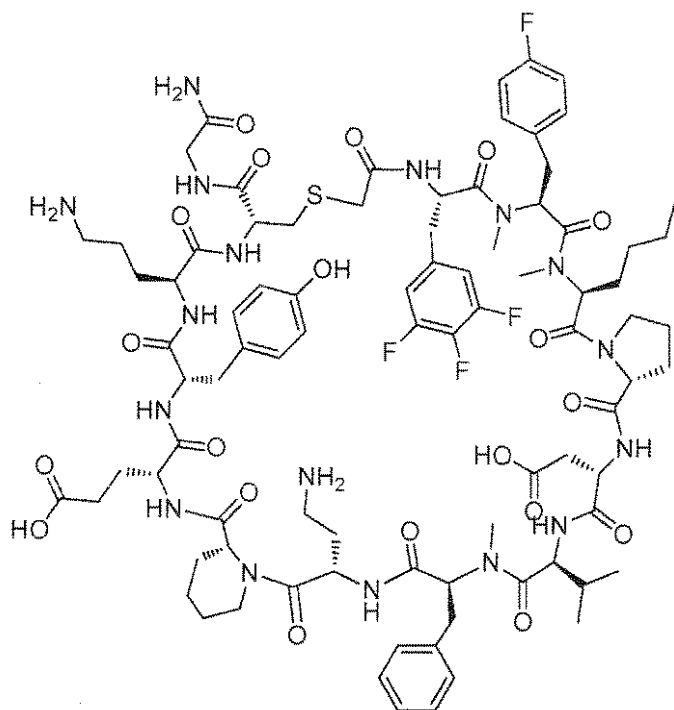
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 922.4048 (M+2H); 実測値 : 922.4025 (M+2H).

【 1 2 9 3 】

実施例 10609 の製造

【化 9 3 0】

実施例 10609 の製造



実施例 10609

実施例 10609 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.60 分；ESI-MS(+) m/z 908.4 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.06 分；ESI-MS(+) m/z 908.4 ($M+2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：907.9153 ($M+2H$)；実測値：907.9127 ($M+2H$) .

【1294】

実施例 10610 の製造

10

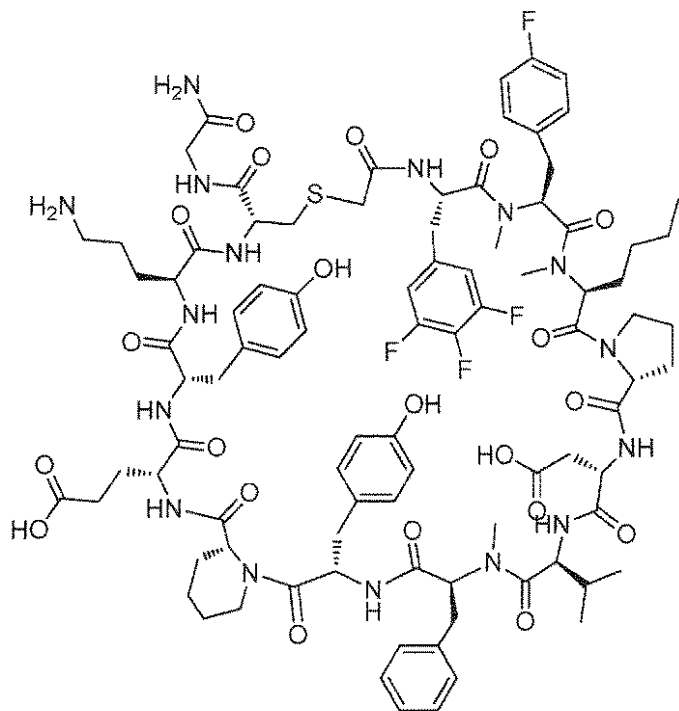
20

30

40

【化 9 3 1】

実施例 10610 の製造



実施例 10610

実施例 10610 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 5～45% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、26.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(-) m/z 937.4 ($M-2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 2.25 分；ESI-MS(-) m/z 936.5 ($M-2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：939.4152 ($M+2H$)；実測値：939.4132 ($M+2H$)。

【1295】

実施例 10611 の製造

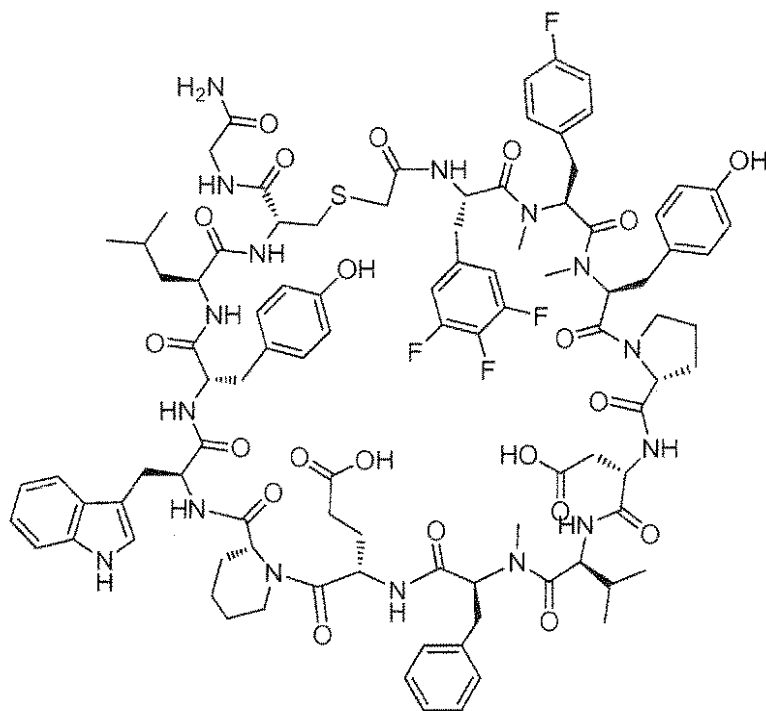
10

20

30

【化 9 3 2】

実施例 10611 の製造



実施例 10611

実施例 10611 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、17.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.40 分；ESI-MS(-) m/z 973.4 (M-2H)。

分析条件 B：保持時間 = 2.64 分；ESI-MS(+) m/z 975.4 (M+2H)。

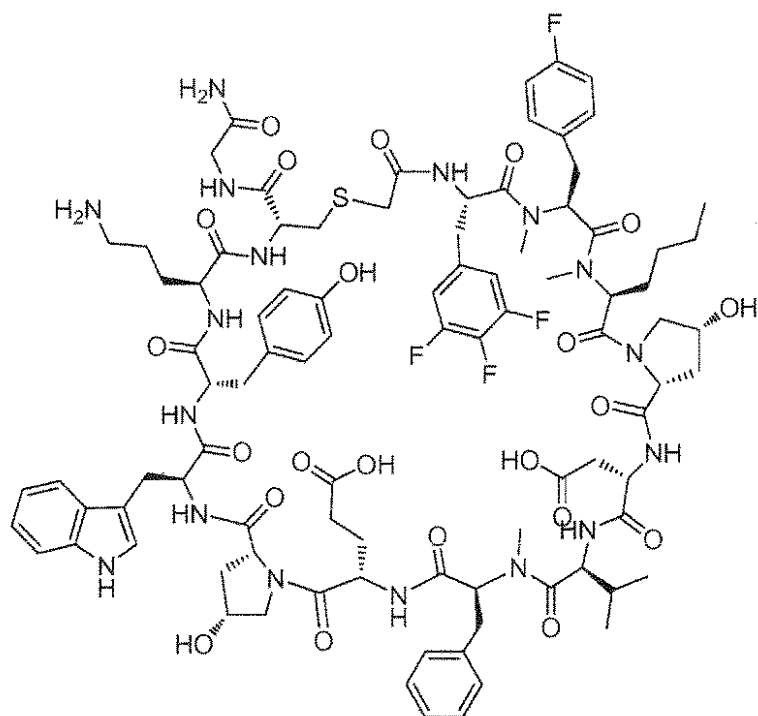
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：975.4152 (M+2H)；実測値：975.4136 (M+2H)。

【1296】

実施例 10612 の製造

【化 9 3 3】

実施例 10612 の製造



実施例 10612

実施例 10612 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、11.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.58 分；ESI-MS(-) m/z 958.1 (M-2H)。

分析条件 B：保持時間 = 2.92 分；ESI-MS(+) m/z 960.5 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：959.9102 (M+2H)；実測値：959.9085 (M+2H)。

【1297】

実施例 10613 の製造

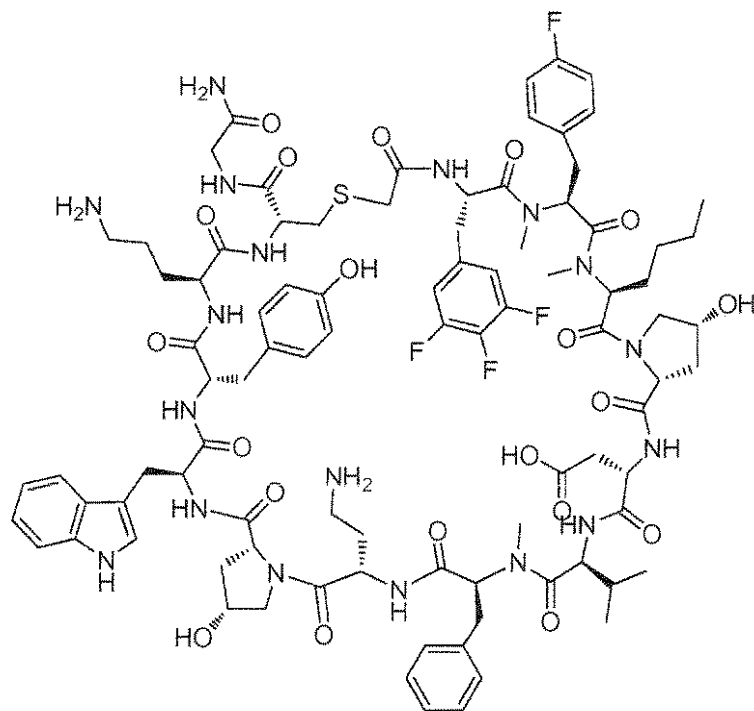
10

20

30

【化 9 3 4】

実施例 10613 の製造



実施例 10613

実施例 10613 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、12.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.76 分；ESI-MS(+) m/z 945.4 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 3.20 分；ESI-MS(+) m/z 945.7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：945.4208 (M+2H)；実測値：945.4181 (M+2H).

【1298】

実施例 10614 の製造

10

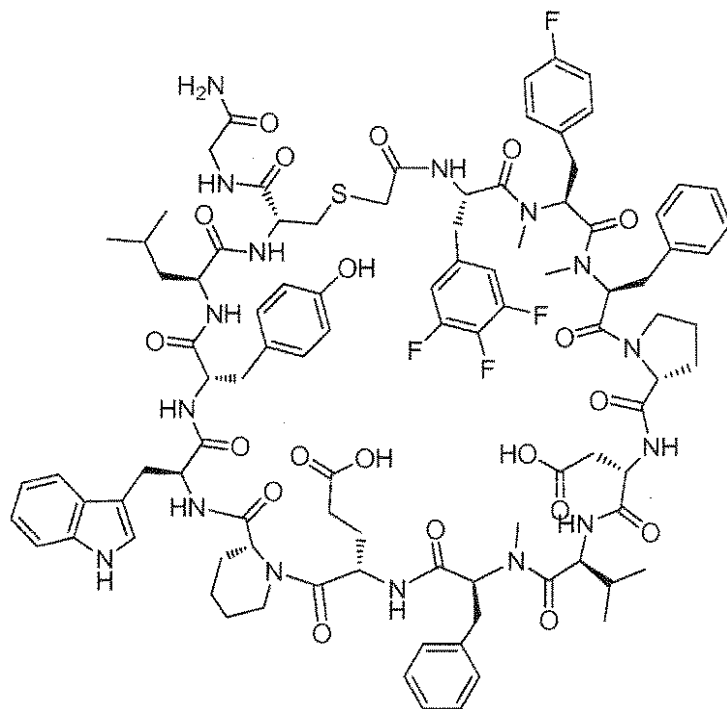
20

30

40

【化 9 3 5】

実施例 10614 の製造



実施例 10614

実施例 10614 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。物質を、以下の条件を用いる分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.59 分；ESI-MS(-) m/z 965.6 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.90 分；ESI-MS(+) m/z 967.4 (M+2H).

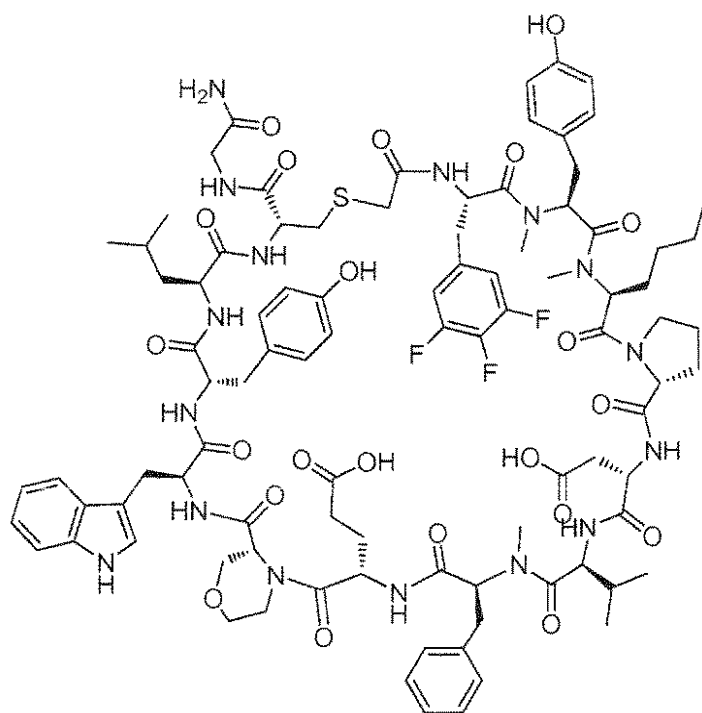
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：967.4177 (M+2H)；実測値：967.4156 (M+2H).

【1299】

実施例 10615 の製造

【化 9 3 6】

実施例 10615 の製造



実施例 10615

実施例 10615 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、21.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.72 分；ESI-MS(-) m/z 948.6 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.88 分；ESI-MS(-) m/z 948.0 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：950.4173 (M+2H)；実測値：950.4165 (M+2H).

【1300】

実施例 10616 の製造

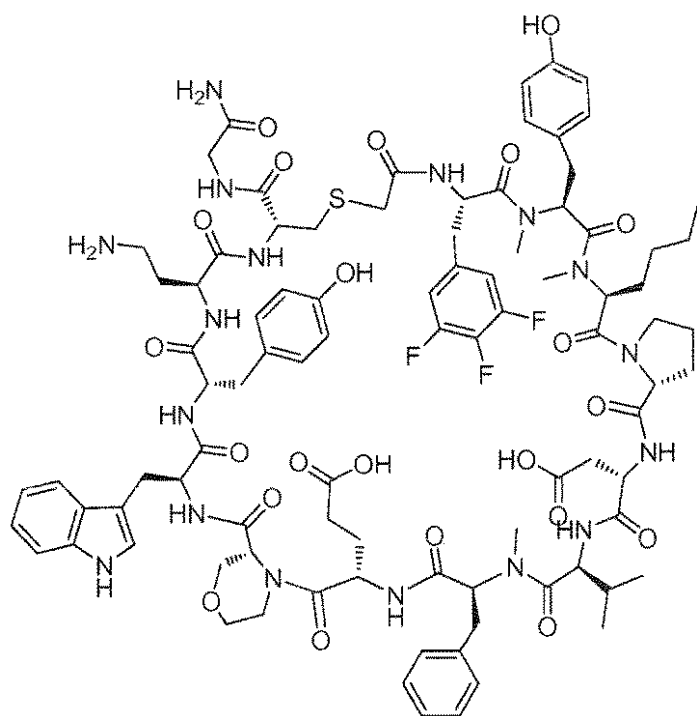
10

20

30

40

実施例 10616 の製造



实施例 10616

20

30

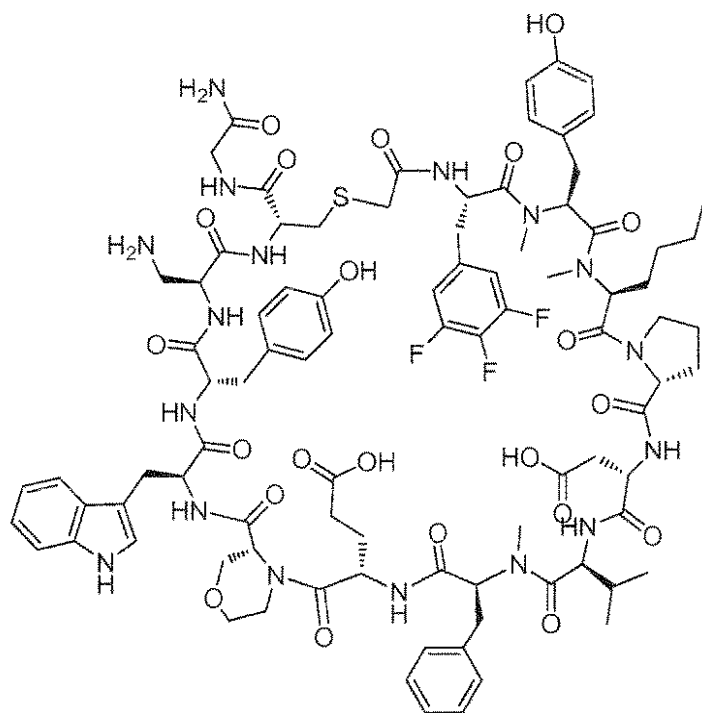
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 943.9071 (M+2H) ; 実測値 : 943.9057 (M+2H).

【 1 3 0 1 】

実施例 10617 の製造

【化 9 3 8】

実施例 10617 の製造



実施例 10617

実施例 10617 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、18.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

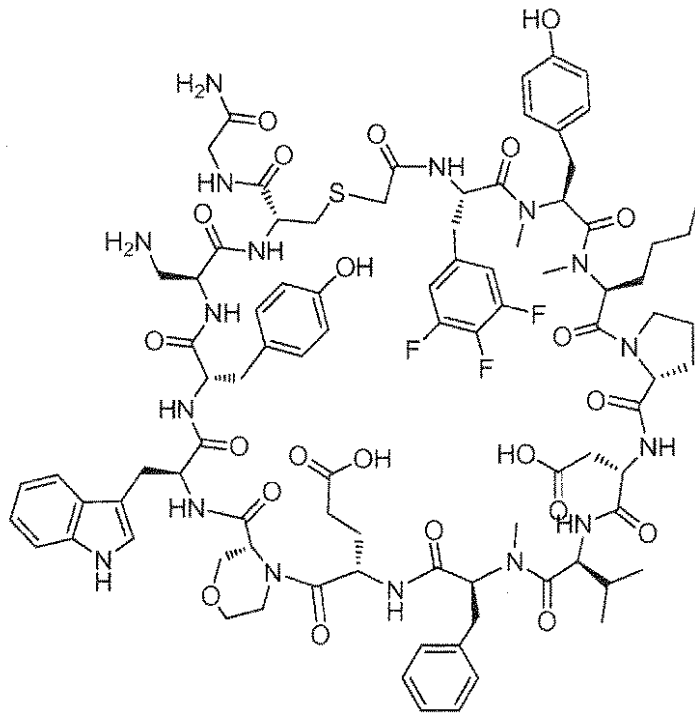
分析条件 B：保持時間 = 2.78 分；ESI-MS (-) m/z 934.4 (M-2H).

【1302】

実施例 10618 の製造

【化 9 3 9】

実施例 10618 の製造



実施例 10618

実施例 10618 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、37.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、97% であった。

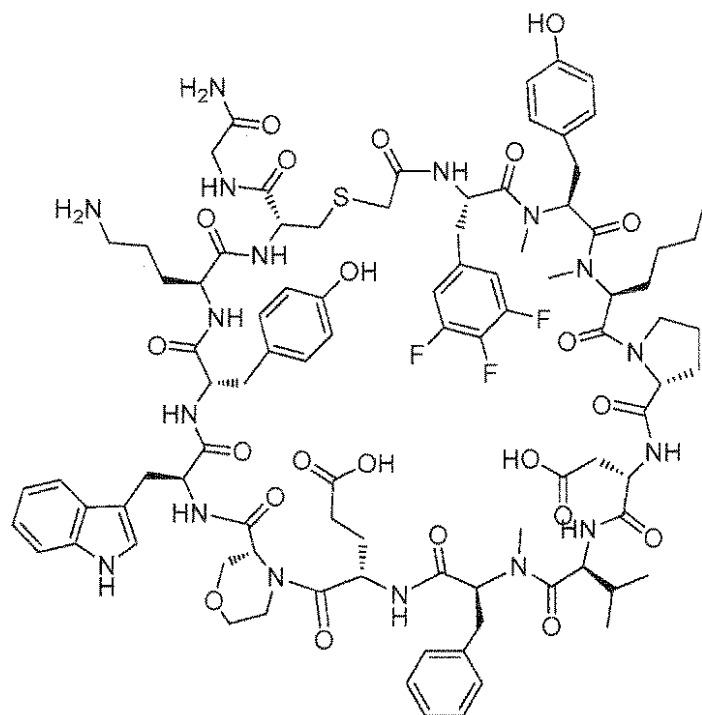
分析条件 A：保持時間 = 1.73 分；ESI-MS(+) m/z 951.2 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.98 分；ESI-MS(+) m/z 950.4 (M+2H).

【1303】

実施例 10619 の製造

実施例 10619 の製造



实施例 10619

20

30

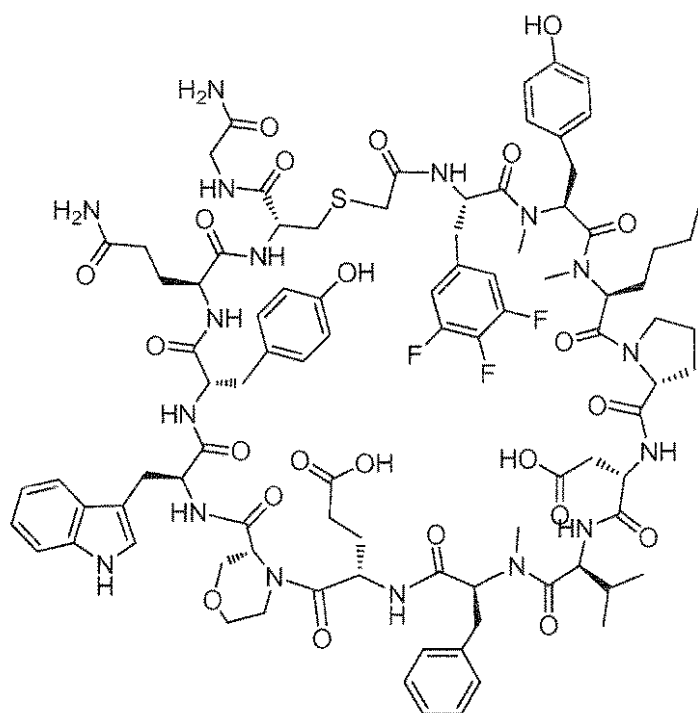
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 957.9046 (M+2H) ; 実測値 : 957.9030 (M+2H).

【 1 3 0 4 】

実施例 10620 の製造

【化 9 4 1】

実施例 10620 の製造



実施例 10620

実施例 10620 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.68 分；ESI-MS(-) m/z 656.6 ($M-2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 2.73 分；ESI-MS(-) m/z 955.9 ($M-2H$) .

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：958.4148 ($M+2H$)；実測値：958.4128 ($M+2H$)

【1305】

実施例 10621 の製造

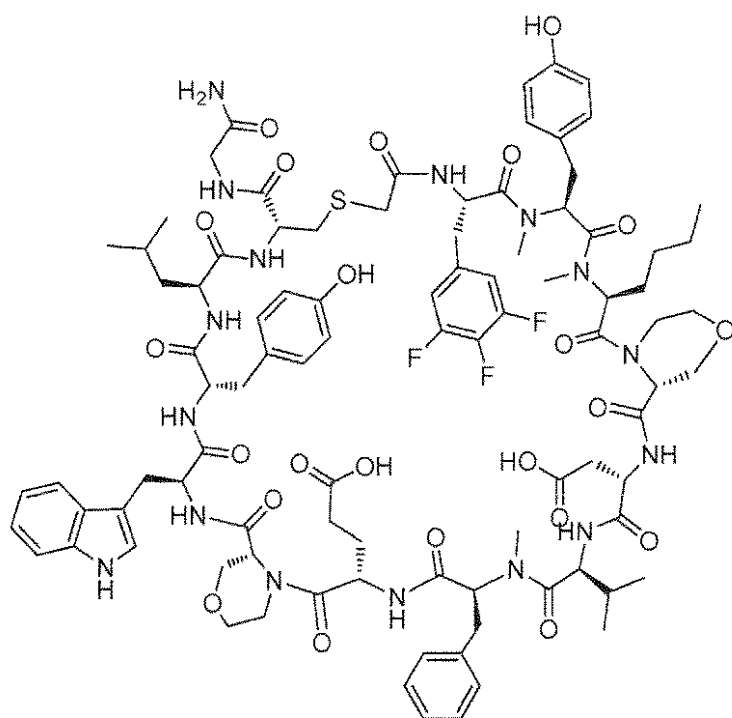
10

20

30

40

実施例 10621 の製造



实施例 10621

10

20

30

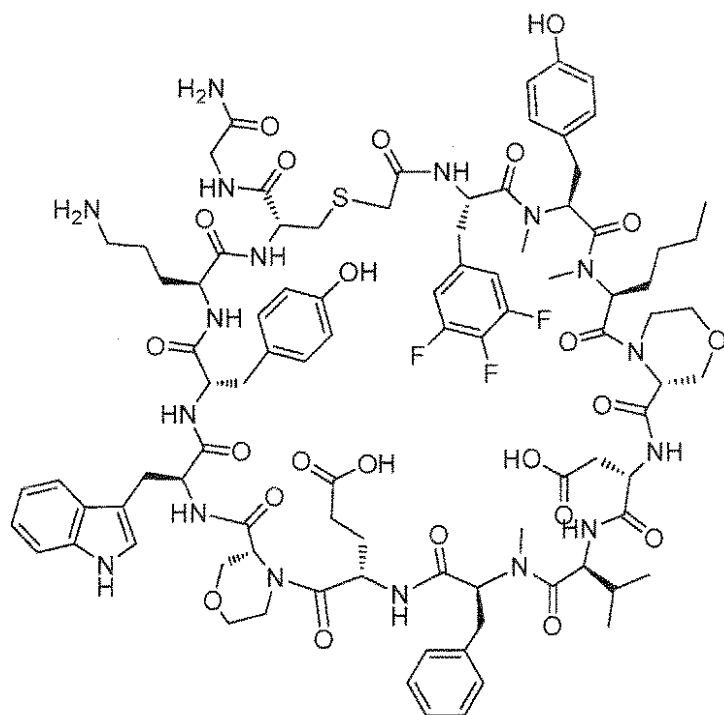
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 958.9124 (M+2H) ; 実測値 : 958.9115 (M+2H).

【 1 3 0 6 】

40

【化 9 4 3】

実施例 10622 の製造



実施例 10622

実施例 10622 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、35.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.92 分；ESI-MS (+) m/z 936.5 (M+2H).

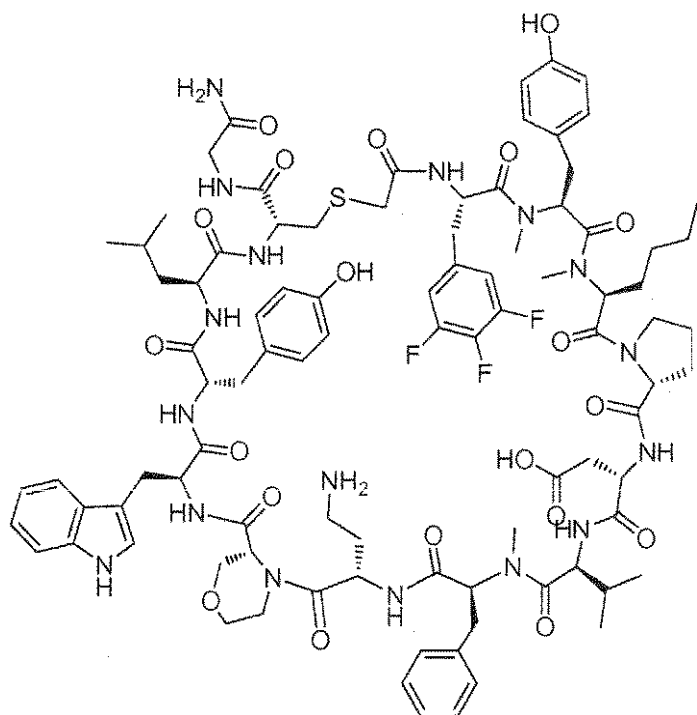
分析条件 B：保持時間 = 3.11 分；ESI-MS (-) m/z 933.5 (M-2H).

【1307】

実施例 10623 の製造

【化 9 4 4】

実施例 10623 の製造



実施例 10623

実施例 10623 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 20～60 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、39.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.90 分；ESI-MS (+) m/z 930.0 ($M+2H$) .

分析条件 B：保持時間 = 3.11 分；ESI-MS (-) m/z 927.0 ($M-2H$) .

ESI-HRMS (+) m/z ：計算値：929.4177 ($M+2H$) .；実測値：929.4155 ($M+2H$) .

【1308】

実施例 10624 の製造

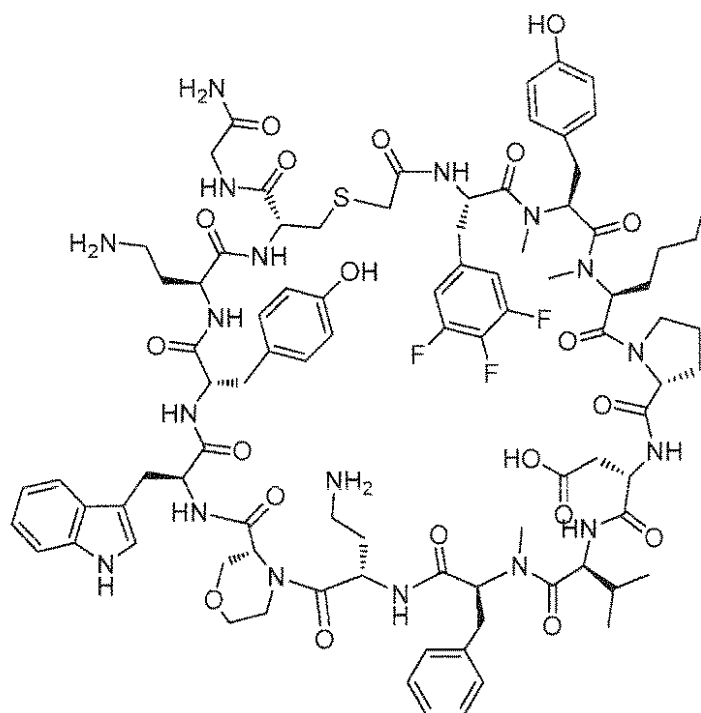
10

20

30

40

実施例 10624 の製造



实施例 10624

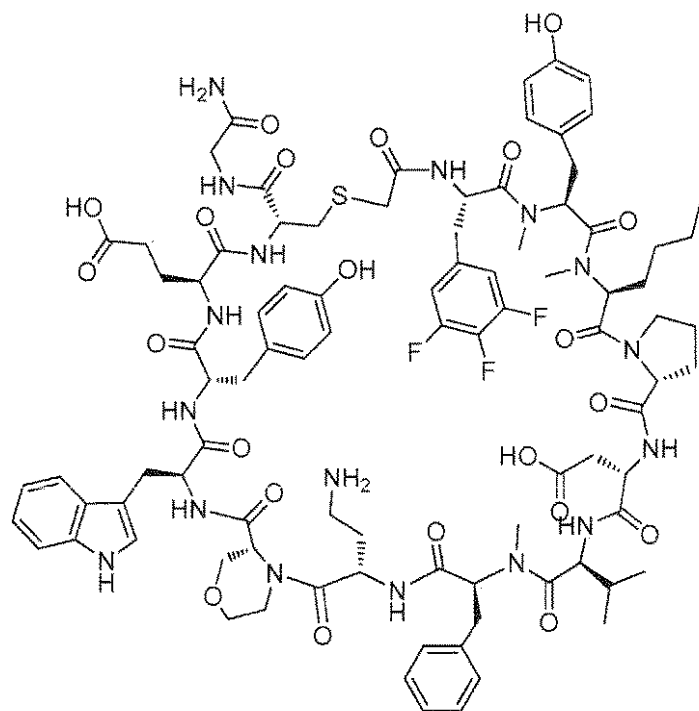
20

30

【 1 3 0 9 】

実施例 10625 の製造

実施例 10625 の製造



实施例 10625

20

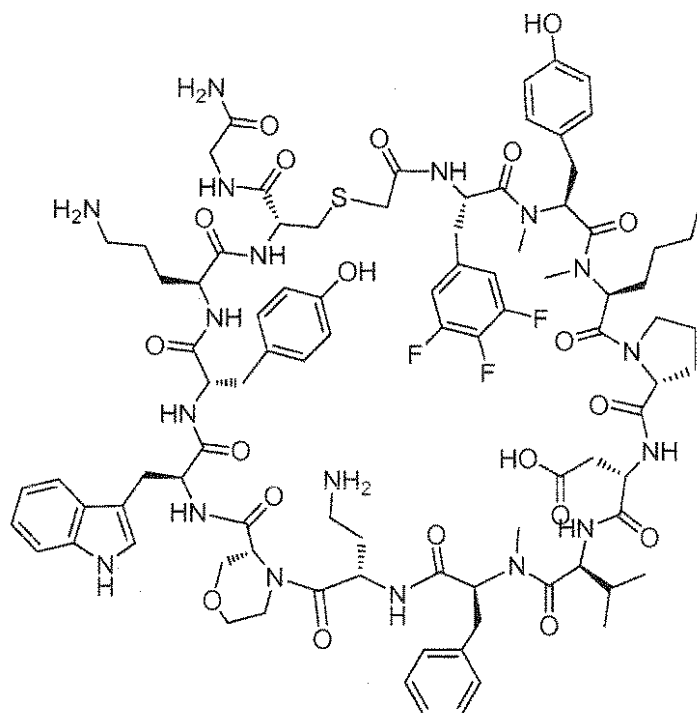
30

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 936.4255 (M+2H) ; 実測値 : 936.4238 (M+2H).

【 1 3 1 0 】

実施例 10626 の製造

実施例 10626 の製造



实施例 10626

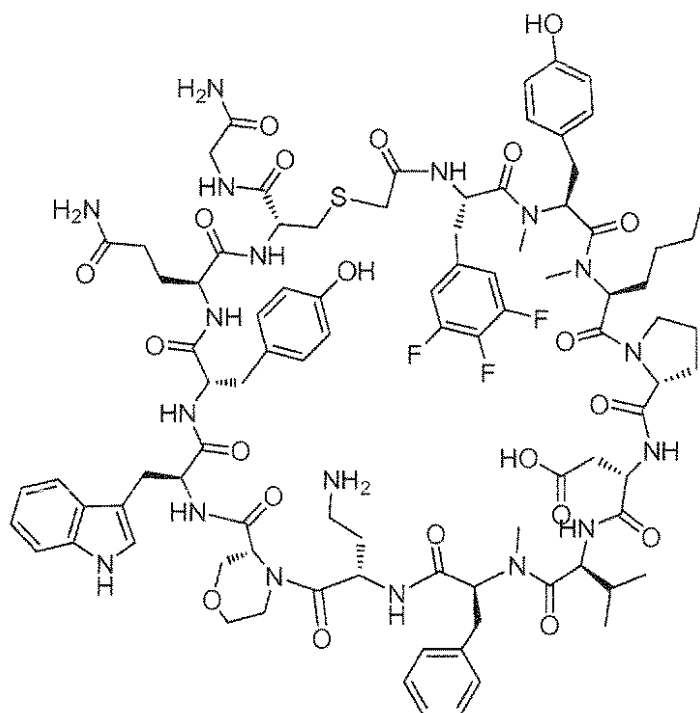
20

30

【 1 3 1 1 】

実施例 10627 の製造

実施例 10627 の製造



实施例 10627

20

30

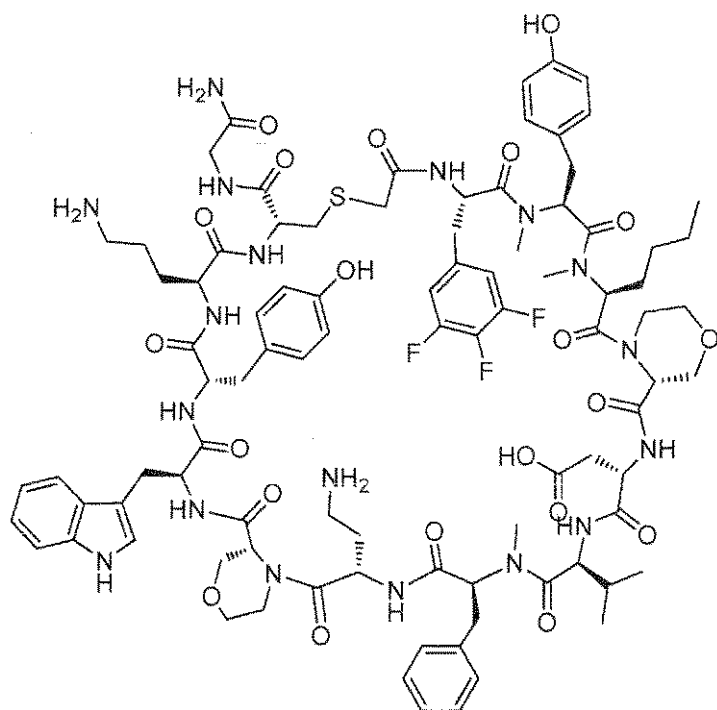
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 944.4230 (M+2H) ; 実測値 : 944.4208 (M+2H).

【 1 3 1 2 】

実施例 10628 の製造

【化 9 4 9】

実施例 10628 の製造



実施例 10628

実施例 10628 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、32.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.70 分；ESI-MS(-) m/z 950.8 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.91 分；ESI-MS(+) m/z 951.6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：951.9046 (M+2H)；実測値：951.9030 (M+2H).

【1313】

実施例 10629 の製造

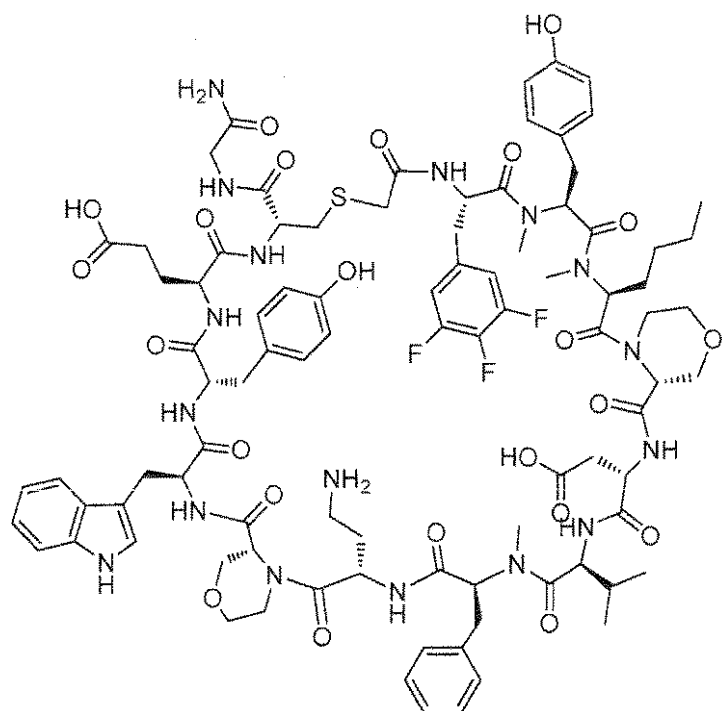
10

20

30

40

実施例 10629 の製造



实施例 10629

20

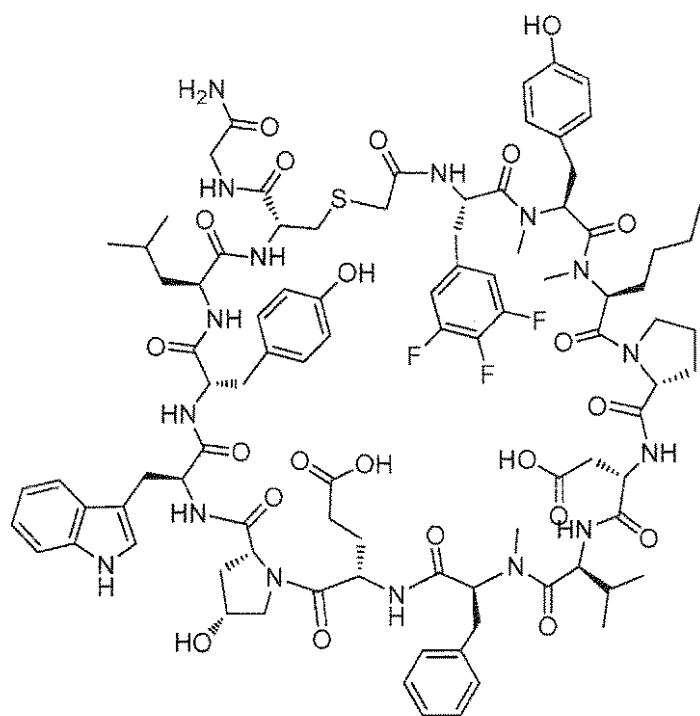
30

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 950.4173 (M+2H) ; 実測値 : 950.4166 (M+2H).

【 1 3 1 4 】

実施例 10630 の製造

実施例 10630 の製造



实施例 10630

20

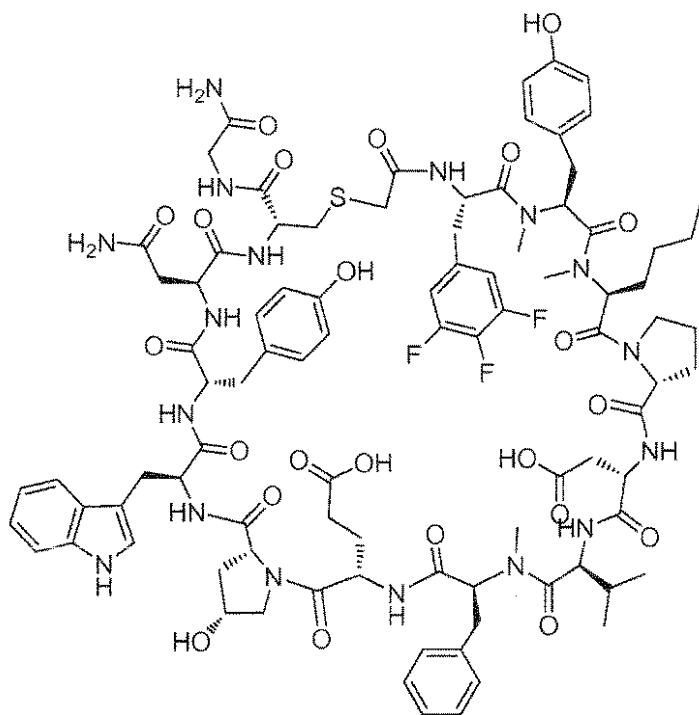
30

ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 950.8968 (M+2H) ; 実測値 : 950.8961 (M+2H).

実施例 10631 の製造

【化 9 5 2】

実施例 10631 の製造



10

20

実施例 10631

実施例 10631 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 10～50% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、23.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

30

分析条件 A：保持時間 = 1.57 分；ESI-MS(-) m/z 955.9 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.79 分；ESI-MS(-) m/z 956.1 (M-2H).

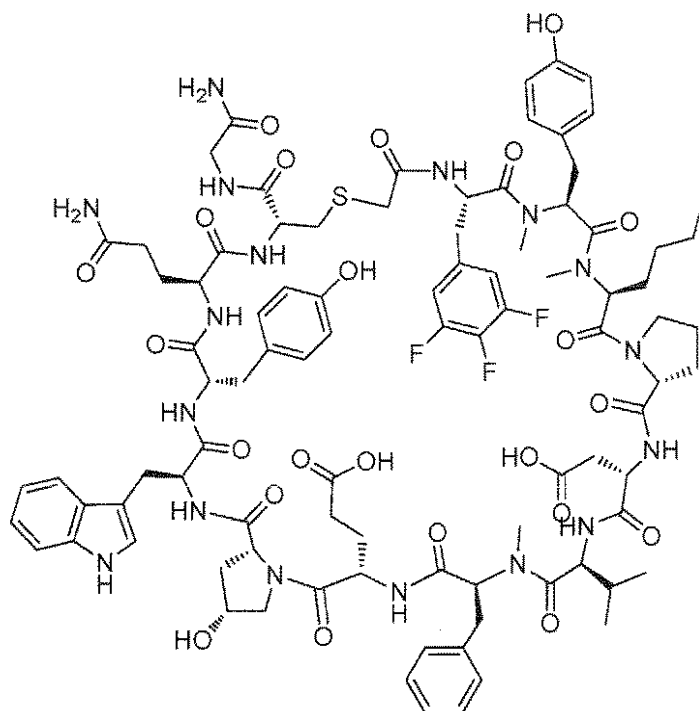
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：957.9046 (M+2H)；実測値：957.9032 (M+2H).

【1316】

実施例 10632 の製造

【化 9 5 3】

実施例 10632 の製造



実施例 10632

実施例 10632 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.64 分；ESI-MS(-) m/z 949.2 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.89 分；ESI-MS(-) m/z 948.4 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：950.9157 (M+2H)；実測値：950.9138 (M+2H).

【1317】

実施例 10633 の製造

10

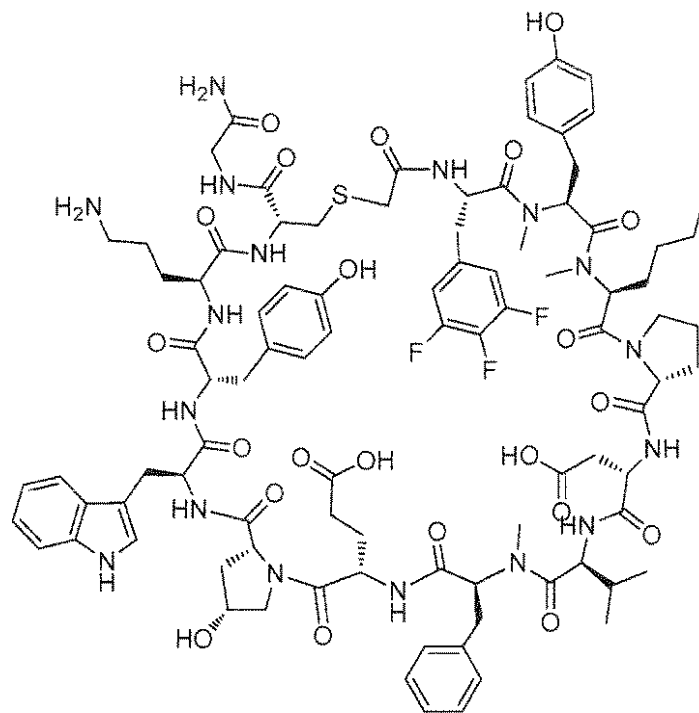
20

30

40

【化 9 5 4】

実施例 10633 の製造



実施例 10633

実施例 10633 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラ
ジエント：30 分かけて 40～80% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、27.8 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 100% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.56 分；ESI-MS(-) m/z 957.4 (M-2H)。

分析条件 B：保持時間 = 2.67 分；ESI-MS(-) m/z 956.0 (M-2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：958.3966 (M+2H)；実測値：958.3953 (M+2H)。

【1318】

実施例 10634 の製造

10

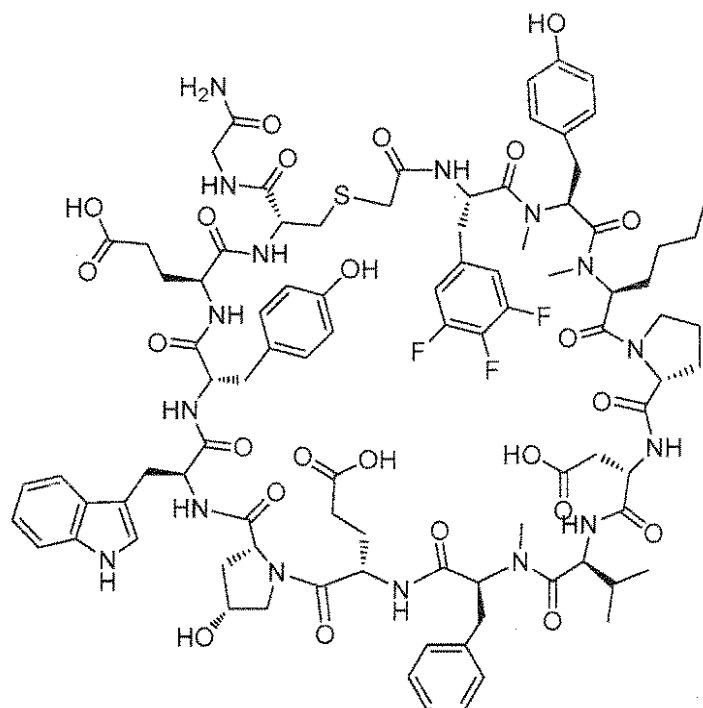
20

30

40

【化 9 5 5】

実施例 10634 の製造



実施例 10634

実施例 10634 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラ
ジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、32.1 mg であり 32.1 mg、LCMS 分析によるその推定される純度は 100 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.61 分；ESI-MS(-) m/z 956.7 (M-2H)。

分析条件 B：保持時間 = 2.74 分；ESI-MS(+) m/z 958.2 (M+2H)。

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：958.4148 (M+2H)；実測値：958.4144 (M+2H)。

【1319】

実施例 10635 の製造

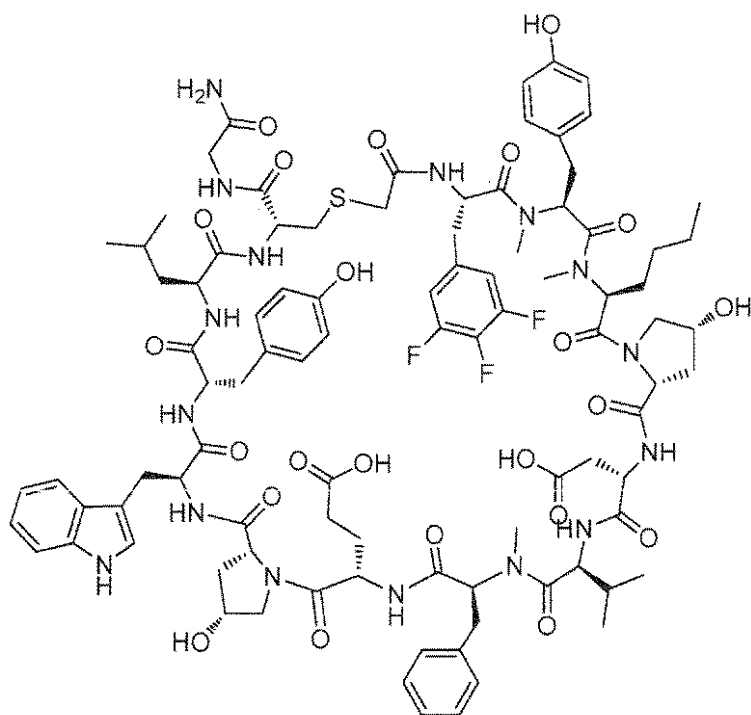
10

20

30

40

実施例 10635 の製造



实施例 10635

20

30

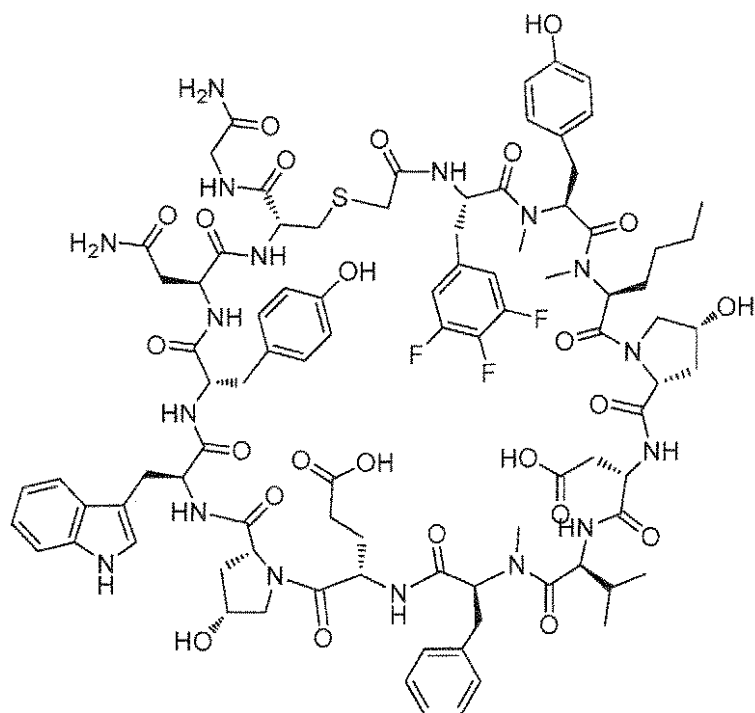
ESI-HRMS(+) m/z : 計算値 : 958.8942 (M+2H) ; 実測値 : 958.8936 (M+2H).

【 1 3 2 0 】

実施例 10636 の製造

【化 9 5 7】

実施例 10636 の製造



実施例 10636

実施例 10636 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 96% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(-) m/z 964.5 (M-2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.69 分；ESI-MS(+) m/z 965.6 (M+2H).

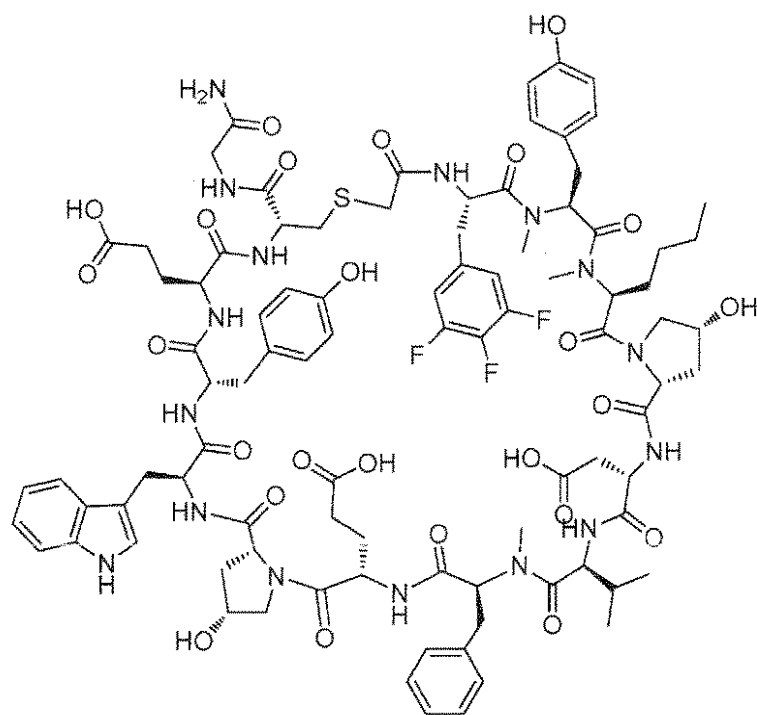
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：965.9020 (M+2H)；実測値：965.9010 (M+2H).

【1321】

実施例 10637 の製造

【化 9 5 8】

実施例 10637 の製造



実施例 10637

実施例 10637 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 45～85 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、35.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98 % であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.51 分；ESI-MS(+) m/z 966.5 (M+2H).

分析条件 B：保持時間 = 2.57 分；ESI-MS(+) m/z 966.6 (M+2H).

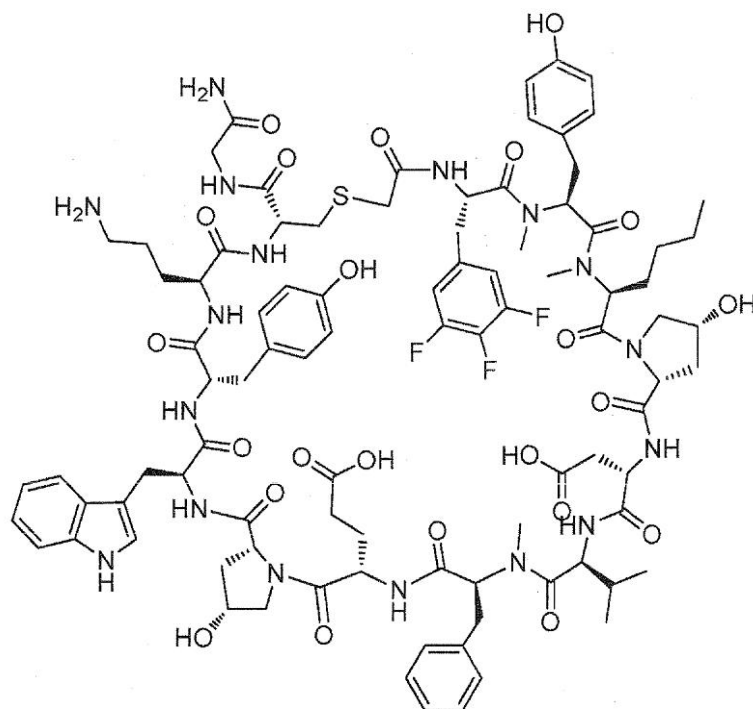
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：966.3941 (M+2H)；実測値：966.3934 (M+2H).

【1322】

実施例 10638 の製造

【化 9 5 9】

実施例 10638 の製造



実施例 10638

実施例 10638 を、実施例 10537 において概説した方法に従って製造した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：XBridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 メタノール：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：30 分かけて 50～90% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：20 mL/分。目的とする生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、29.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は 99% であった。

分析条件 A：保持時間 = 1.63 分；ESI-MS(-) m/z 956.9 ($M-2H$)。

分析条件 B：保持時間 = 2.81 分；ESI-MS(-) m/z 956.5 ($M-2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：958.9124 ($M+2H$)；実測値：958.9121 ($M+2H$)。

【1323】

分析 LCMS 条件 XX：

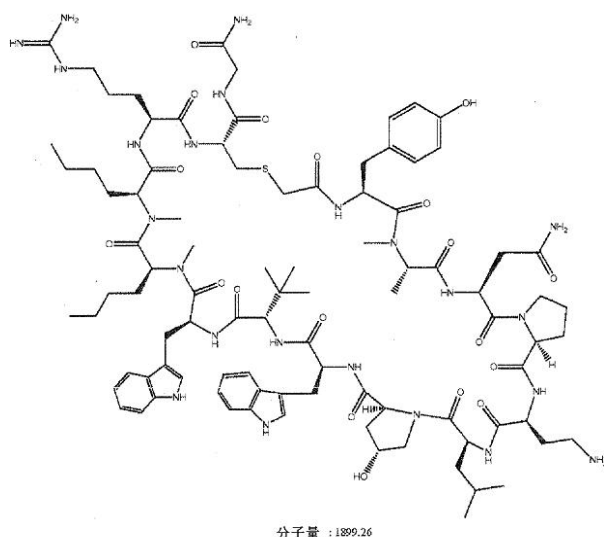
カラム：Waters Xbridge C18, 2.1 x 50 mm；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：35 $^{\circ}$ C；グラジエント：8 分かけて 0～100% B、次いで 1 分間 100% B で保持；流量：0.8 mL/分；検出：220 nm の UV。

【1324】

実施例 11001 の製造

【化 9 6 0】

実施例 11001 の製造



10

実施例 11001 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 A：樹脂膨潤法”、
 “Symphony 法 A：標準カップリング法”、“Symphony 法 A：二級アミンカップリング法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング法”、“クロロ酢酸カップリング法 B”、“包括的脱保護法 C”および“環化方法 D”。(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルブタン酸を、“カスタムアミノ酸カップリング法”で使用した。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、10.2 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、98.2% であった。
 分析 LCMS 条件 XX：保持時間 = 4.66 分；ESI-MS(+) m/z 949.52 (M + 2H)。

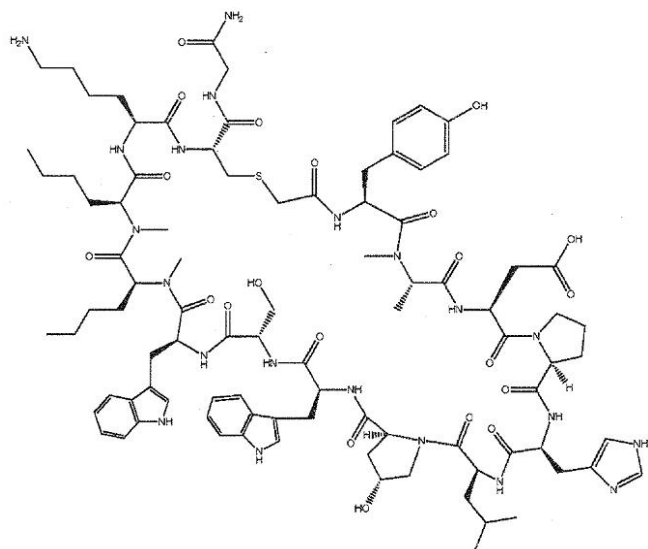
30

【1325】

実施例 11002 の製造

【化 9 6 1】

実施例 11002 の製造



分子量 : 1883.18

実施例 11002 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 A：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 A：標準カップリング法”、“Symphony 法 A：二級アミンカップリング法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング法”、“クロロ酢酸カップリング法 B”、“包括的脱保護法 C”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、38 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、93.6% であった。

分析 LCMS 条件 XX：保持時間 = 3.64 分；ESI-MS(+) m/z 941.70 ($M+2H$)。

ESI-HRMS(+) m/z ：計算値：941.9691 ($M+2H$)；実測値：941.9683 ($M+2H$)

【1326】

実施例 11003 の製造

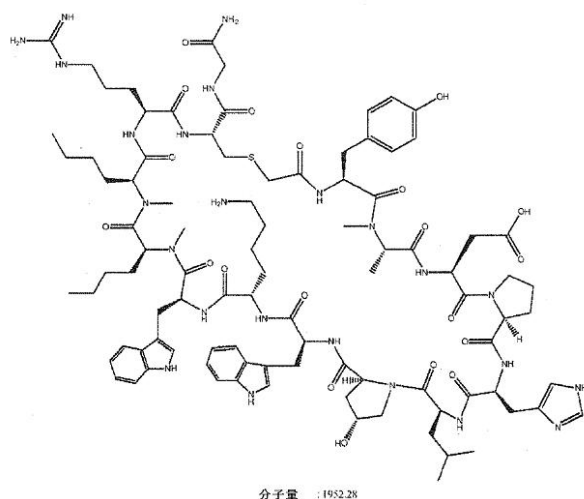
10

20

30

【化 9 6 2】

実施例 11003 の製造



10

実施例 11003 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 A：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 A：標準カップリング法”、“Symphony 法 A：二級アミンカップリング法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング法”、“クロロ酢酸カップリング法 B”、“包括的脱保護法 C”および“環化方法 D”。

20

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～55 % B、次いで 100 % B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、50 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、95.6 % であった。

分析 LCMS 条件 XX：保持時間 = 3.55 分；ESI-MS(+) m/z 976.30 (M + 2H).

30

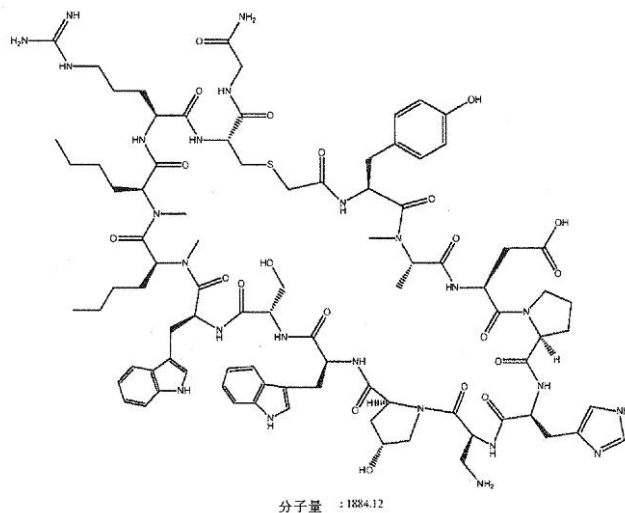
ESI-HRMS(+) m/z：計算値：976.5036 (M + 2H)；実測値：976.5027 (M + 2H).

【1327】

実施例 11004 の製造

【化 9 6 3】

実施例 11004 の製造



実施例 11004 を、以下の一般的な方法から構成される実施例 0001 の製造のために記述した一般的な合成手順に従って製造した：“Symphony 法 A：樹脂膨潤法”、“Symphony 法 A：標準カップリング法”、“Symphony 法 A：二級アミンカップリング法 B”、“カスタムアミノ酸カップリング法”、“クロロ酢酸カップリング法 B”、“包括的脱保護法 C”および“環化方法 D”。

粗製物質を、以下の条件を用いて分取 LC/MS により精製した：カラム：Waters XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 μ m 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95：5 アセトニトリル：水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：25 分かけて 15～55% B、次いで 100% B で 5 分間保持；流量：30 mL/分。目的とする生成物を含有する画分を合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、70 mg であり、LCMS 分析によるその推定される純度は、96.5% であった。

分析 LCMS 条件 XX：保持時間 = 3.78 分；ESI-MS(+) m/z 942.30 (M + 2H).

ESI-HRMS(+) m/z：計算値：942.4541 (M + 2H).

実測値：942.4525 (M + 2H).

【1328】

均一時間分解蛍光 (HTRF) 結合アッセイを使用する大環状ペプチドが PD-1 の PD-L1 への結合を競合する能力を試験する方法

本発明の大環状ペプチドが PD-L1 に結合する能力を PD-1/PD-L1 均一時間分解蛍光 (HTRF) 結合アッセイを使用して試験した。

【1329】

方法

可溶性 PD-1 の可溶性 PD-L1 への結合の均一時間分解蛍光 (HTRF) アッセイ。可溶性 PD-1 および可溶性 PD-L1 は、膜貫通領域を除くためのカルボキシル末端短縮化を有し、異種性配列、特にヒト免疫グロブリン G 配列 (Ig) の Fc 部分またはヘキサヒスチジンエピトープタグ (His) と融合したタンパク質をいう。全ての結合研究を、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミンおよび 0.05% (v/v) Tween-20 を添加した dPBS からなる HTRF アッセイ緩衝液で行った。PD-1-Ig/PD-L1-His 結合アッセイについて、阻害剤を PD-L1-His (10 nM 最終) と、15 分、4 μ l のアッセイ緩衝液と共にプレインキュベートし、続いて 1 μ l のアッセイ緩衝液中の PD-1-Ig (20 nM 最終) を添加し、さらに 15 分インキュベートした。ヒト、カンクイザルまたはマウスのいずれかからの PD-L1 融合タンパク質を使用した。HTRF 検出を、ユウロピウムクリプテート標識抗 Ig モノクローナル抗体 (1 nM 最終) およびアロフ

10

20

30

40

50

ィコシアニン(A P C)標識抗H i sモノクローナル抗体(20 nM最終)を使用して達成した。抗体をH T R F 検出緩衝液で希釈し、5 μ lを結合反応の上部に分配した。反応を30分平衡化させ、E n V i s i o n 蛍光光度計を使用してシグナル(665 nm/620 nm比)を得た。さらなる結合アッセイをP D - 1 - I g / P D - L 2 - H i s (それぞれ20 nMおよび5 nM)、C D 8 0 - H i s / P D - L 1 - I g (それぞれ100 nMおよび10 nM)およびC D 8 0 - H i s / C T L A 4 - I g (それぞれ10 nMおよび5 nM)で確立した。ビオチニル化合物番号71とヒトP D - L 1 - H i s の間の競合研究を次のとおり行った。大環状ペプチド阻害剤をP D - L 1 - H i s (10 nM最終)と60分、4 μ lのアッセイ緩衝液中でプレインキュベートし、1 μ lのアッセイ緩衝液中のビオチニル化合物番号71(0.5 nM最終)を添加した。結合を30分平衡化させ、5 μ lのH T R F 緩衝液中のユウロピウムクリプテート標識ストレプトアビジン(2.5 pM最終)およびA P C 標識抗H i s (20 nM最終)を添加した。反応を30分平衡化させ、シグナル(665 nm/620 nm比)をE n V i s i o n 蛍光光度計を使用して得た。

【1330】

組み換えタンパク質。C末端ヒトI g エピトープタグを有するカルボキシル切断型ヒトP D - 1 (アミノ酸25~167)[h P D - 1 (25-167)-3S-I G]およびC末端H i s エピトープタグを有するヒトP D - L 1 (アミノ酸18-239)[h P D - L 1 (19-239)-タバコ葉脈斑紋ウイルスプロテアーゼ開裂部位(T V M V)-H i s]をH E K 293 T細胞で発現させ、r P r o t e i n A 親和性クロマトグラフィーおよび分子ふるいクロマトグラフィーで連続的に精製した。ヒトP D - L 2 - H i s (Sino Biologicals)、C D 8 0 - H i s (Sino Biologicals)、C T L A 4 - I g (RnD Systems)を全て商業的供給源から得た。

【1331】

組換えヒトP D - 1 - I g の配列

【表1】

hPD1(25-167)-3S-IG

1	LDSPDRPWNP	PTFSPALLVV	TEGDNATFTC	SFSNTSESFV	LNWYRMSPSN
51	QTDKLAAPFE	DRSQPGQDCR	FRVTQLPNGR	DFHMSVVRAR	RNDSGTYLCG
101	AISLAPKAQI	KESLRAELRV	TERRAEVPTA	HPSPSPRPAG	QFQGGSPGGGG
151	GREPKSSDKT	HTSPSPPAPE	LLGGSSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV
201	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW
251	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	REPQVYTLPP	SRDELTKNQV
301	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD
351	KSRWQQGNVF	SCSVMEALH	NHYTQKSLSL	SPGK	

(配列番号:1)

組換えヒトP D - L 1 - T V M V - H i s (P D - L 1 - H i s)の配列

【表2】

hPDL1(19-239)-TVMV-His

1	FTVTVPKDLY	VVEYGSNMTI	ECKFPVEKQL	DLAALIVYWE	MEDKNIIQFV
51	HGEEDLKVQH	SSYRQRARLL	KDQLSLGNAA	LQITDVKLQD	AGVYRCMISY
101	GGADYKRITV	KVNAPYNKIN	QRILVVDPVT	SEHELTCAE	GYPKAEVIWT
151	SSDHQVLSGK	TTTTNSKREE	KLFNVTSTLR	INTTTNEIFY	CTFRRLDPEE
201	NHTAELVIPE	LPLAHPPNER	TGSSETVRFQ	GHHHHHH	

(配列番号:2)

【1332】

この結果を表1に示した。示した通り、本発明の大環状ペプチドは、P D - L 1 - T V M V - H i s (P D - L 1 - H i s)へのP D - 1 - I g 結合活性の強力な阻害を示した。 $A = 0.001 \sim 0.0099 \mu M$; $B = 0.01 \sim 0.0999 \mu M$; $C = 0.10 \sim 0.99 \mu M$; $D = 1 \sim 10 \mu M$ 。

【1333】

10

20

30

40

50

【表 3－1】

表 1

実施例番号	HTRF ヒト PD-L1/PD-1 結合 アッセイ IC50(μ M)	範囲
1240		D
1241	1.0000	D
1244		C
1245		B
1246		A
1247		B
1248		B
1250		A
1251		A
1252		A
1255	0.0026	A
1256		A
1257		A
1258		A
1259		A
1260		A
1261		A
1262		A
1272		A
1273		A

10

20

30

40

【表 3 - 2】

1275		A
1276	0.4685	C
1277		B
1278		B
1279		B
1280		B
1281		A
1283		B
1285		A
1289		A
1290		B
1291		A
1292		B
1293		B
1294		B
1295		B
1296		A
1297		A
1298		A
1299		A
1300		A
1301		B
1302		A

10

20

30

40

【表 3－3】

1303		B
1304		B
1305		A
1306		B
1309		B
1500		A
1501		B
1502		B
1503		A
1504		B
1505		A
1506		A
1507		A
1508		A
1509		B
1510		A
1511		A
1512		B
1513	0.0053	A
1514		A
1515		A
1519		A
1520		A

10

20

30

40

【表 3－4】

1521		A
1522		B
1523		A
1525		A
1526		A
1528		B
1529		A
1530		B
1531		B
1532		A
1533		A
1534	1.0000	D
1535		B
1536		B
1537		B
1538		B
1541	0.4514	C
1542		B
1828		C
3210	1.0000	D
3211		B
3212		B
3213		B

10

20

30

40

【表 3－5】

3216		B
3217		B
3218		A
3219		B
3220		B
3221		B
3222	0.0045	A
3223		A
3224		B
3225		A
3226	1.8590	D
3227		A
3228		B
3229		A
3230-A		D
3230-B		C
3230-C		C
3230-D	10.0000	D
3231		A
3232		D
3233		D
3234	10.0000	D
3235		D

10

20

30

40

【表 3－6】

3236		B
3237		B
3238		C
3239		B
3240		C
3241		B
3242		C
3243		B
3244		B
3245		D
3246		B
3614		B
3616		B
3637		A
3638-A		D
3638-B		B
3639		D
3640-A		C
3640-B		C
3641		B
3642		B
3643		B
3644		A

10

20

30

40

【表 3－7】

3645		B
3646		B
3647		B
3648		B
5148		A
5150		A
5151		B
5152		B
5153		A
5154		B
5155		A
5156	0.7670	C
5158		B
5159		A
5160		B
5161		A
5162		A
5163		A
5164		A
5165		A
5166		B
5167		A
5168		A

10

20

30

40

【表 3－8】

5169		A
5170		A
5171		A
5172		A
5173		A
5174		A
5175		A
5176		A
5177		B
5178		A
5179		A
5180		A
5181		B
5182		B
5183		B
5184		B
5185		A
5186		A
5187		A
5188		A
5189		B
5190		A
5191		A

【 1 3 3 6 】

10

20

30

40

【表 3－9】

5192		A
5193		A
5194	0.0036	A
5196		A
5197		A
5198		B
5199		A
5200		A
5201		A
5202		A
5203		A
5204		A
5205		A
5206		A
5207		B
5208		A
5209		A
5211		B
5212		B
5213		A
5214		A
5215		A
5216		A

10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

5217		B
5218		B
5219		A
5220		C
5221		A
5222	1.0000	D
5223		A
5224		A
5225		A
5226		A
5227		A
5228		A
5229		A
5230		A
5231		A
5232		A
5233		A
5234		A
5235		A
5236		A
5237		A
5238		A
5239		A

10

20

30

40

【表 3 - 1 1】

5240		A
5241		B
5242		A
5243		C
5244	5.0050	D
5245		A
5246		A
5247		A
5248		A
5249		B
5250		A
5251		A
5252		A
5253		A
5254		B
5255		A
5256		B
5257		B
5258		A
5259		A
5260		A
5261		A
5262	0.1014	C

10

20

30

40

【表 3 - 1 2】

5263		D
5264		D
5265		B
6118		A
6119		A
6126		A
6134		A
6135		A
6136		B
6137		B
6140		A
6141		A
6143		A
6144		A
6146		A
6150		A
6156		A
6158		A
6162		A
6167		A
6168		B
6170		A
6172		A

10

20

30

40

【表 3 - 1 3】

6176		B
6180		A
6189		A
6200		A
6202		B
6203		A
6204		A
6209		A
6211		B
6213		A
6216		A
6221		A
6222	0.0036	A
6224		B
6228		A
6232		A
6235		A
6236		A
6238		A
6244		A
6247		A
6249		A
6250		A

10

20

30

40

【表 3 - 1 4】

6256		A
6258		B
6262		A
6265		A
6266		B
6267		A
6269		B
6271		A
6272		A
6274		A
6276		A
6283		A
6284		A
6288		A
6289		A
6293		A
6296		A
6297		A
6301		A
6303		A
6309	0.0111	B
6310		B
6324		A

【 1 3 3 9】

10

20

30

40

【表 3 - 1 5】

6329		A
6331		A
6334		A
6335		A
6338		B
6341		A
6342		A
6343		A
6344		A
6415	0.1773	C
6416		B
7067		B
7068		B
7069		A
7070		A
7071		A
7072		A
7073		A
7075		A
7077		A
7078		B
7079		A
7080		B

10

20

30

40

【表 3 - 1 6】

7081		A
7082		A
7083		B
7084		A
7085		A
7086		A
7087		A
7088		A
7089		A
7090		A
7091		A
7092		B
7093		A
7094		A
7095		A
7096		A
7097		A
7098		A
7099		B
7100		A
7101		A
7102		A
7103		B

10

20

30

40

【表 3 - 1 7】

7104		B
7105		B
7106		A
7107	0.3040	C
7108		A
7109		A
7110		A
7111		A
7112		A
7113		A
7114		C
7115		C
7116	1.0000	D
7117		B
7118		A
7119		A
7120		A
7121		A
7122		A
7123		B
7124		B
7125		B
7126		D

10

20

30

40

【表 3 - 1 8】

7127		B
7128		B
7129		A
7130		B
7131		A
7132		C
7132		B
7133		B
7135	0.0056	A
7136		A
7137		A
7138		A
7139		A
7140		A
7141		A
7142		A
7143		A
7144		A
7145		A
7146		B
7147		A
7148		A
7151		A

10

20

30

40

【表 3 - 1 9】

7152		B
7153		A
7154		B
9115		B
9116		B
9117		B
9118	0.0270	B
9119		B
9120		B
9121		B
9122		B
9123		A
9124		B
9125		B
9126		A
9127		A
9128		A
9129		A
9130		A
9131		A
9132		B
9133		A
9134		A

10

20

30

40

【表 3－20】

9135		A
9136		B
9137		A
9138		A
9139		A
9140		A
9141		B
9142		A
9143		B
9144		A
9145		A
9146		A
9147		A
9148		D
9149	1.0000	D
9150		A
9155		A
9156		A
9157		A
9158		A
9159		A
9160		B
9161		A

10

20

30

40

【表 3－2 1】

9162		A
9163		A
9164		A
9165		A
9166		D
9167	1.0000	D
9168		A
9169		A
9170		B
9171		A
9172		C
9173		C
9174		C
9175	0.3640	C
9176		C
9177		C
9178		C
9179		C
9180		A
9181		A
9182		A
9183		A
9184		B

10

20

30

40

【表 3 - 2 2】

9185		A
9186		B
9187		A
9188		A
9189		A
9190		B
9191		B
9192	0.0140	B
9193		A
9194		A
9195		A
9196	0.0045	A
9213		B
9214		C
9215		B
9216		B
9217		C
9218		B
9219		C
9220		C
9221		C
9222	0.1438	C
9223		C

10

20

30

40

【表 3 - 2 3】

9224		C
9225		A
9226		B
9227		A
9228		B
9229		A
9230		B
9231		A
9232		A
9233		A
9234		A
9235		A
9236		A
9237		A
9238		A
9239	0.0038	A
9240		A
9241		D
9242		D
9243		D
9244		D
9245		D
9246		D

10

20

30

40

【表 3 - 2 4】

9247		D
9248		D
9249		C
9250		D
9251		C
9252		C
9253		D
9254		D
9255		D
9256		D
9257		D
9258	7.2840	D
9259		D
9260		D
9261		D
9262		D
9263		D
9264		A
9265		A
9266		A
9267		A
9268		A
9269		A

10

20

30

40

【表 3 - 2 5】

9270		A
9271		A
9272		A
9273		A
9274		A
9275		A
9276		A
9277		A
9278		A
9279		A
9280		B
9281		A
9282		B
9283		A
9284		A
9285		A
9286		A
9287		A
9288		A
9289		A
9290		A
9291		A
9292		A

10

20

30

40

【表 3 - 2 6】

9293		A
9294		A
9295		A
9296		A
9297		A
9298		A
9299		A
9300		A
9301		A
9302		A
9303		A
9304	0.0117	B
9305		B
9306		A
9307		A
9308		A
9309		A
9310		A
9311		A
9312		B
9313	0.0027	A
9314		A
9315		B

10

20

30

40

【表 3 - 2 7】

9316		B
9317		A
9318		A
9319		A
9320		A
9321		A
9322		A
9323		A
9324		A
9325		A
9326		B
9327		B
9328		B
9329		A
9330		B
9331		A
9332		B
9333		B
9334		B
9335		B
9336		B
9337		B
9338		A

10

20

30

40

【表 3 - 2 8】

9345		A
9346		A
9347	0.0109	B
9348		B
9349		B
9350		B
9351		B
9352		A
9353		A
9354		A
9355		A
9356	0.1505	C
9357		B
9358		B
9360		A
9361		A
9362		A
9363		A
9364		B
9365		B
9366		B
9367		B
9368		A

10

20

30

40

【表 3 - 2 9】

9369		A
9370	0.0057	A
9371		A
9372		A
9373		B
9374		B
10012		B
10013	0.0634	B
10014		B
10015		A
10016		B
10017		B
10018		B
10019		B
10020		A
10021		B
10022	0.1340	C
10023		B
10024		B
10025		A
10034		A
10035		A
10036		A

10

20

30

40

【表 3 - 3 0】

10037		A
10042		B
10043		A
10044		B
10045		B
10047		B
10049		A
10050		A
10051		A
10052		A
10053		B
10054		C
10055		C
10056		C
10057	0.2154	C
10058		B
10059		B
10060		B
10061		B
10062		B
10063		B
10064		B
10065		B

10

20

30

40

【表 3－3 1】

10066		A
10067		A
10068		A
10069	0.0126	B
10070		B
10071		B
10072		A
10073		B
10074		B
10075		B
10076		B
10077		B
10078		B
10079		B
10080		B
10081		B
10082		C
10083	0.1576	C
10084		C
10085		C
10086		B
10087		B
10088		B

10

20

30

40

【表 3 - 3 2】

10089		A
10090		A
10091	0.0025	A
10092		A
10093		A
10094		A
10095		A
10096		A
10097		A
10098		A
10099		A
10100		A
10102		A
10103		A
10104		A
10105		A
10106		A
10107		A
10108		A
10109		B
10110		A
10111		A
10112		C

10

20

30

40

【表 3 - 3 3】

10113		C
10114		C
10115		C
10116		A
10117		C
10118		A
10119		C
10120		A
10121		C
10122		D
10123		C
10126		D
10127		D
10128		D
10129		D
10130		D
10131	2.9010	D
10132		C
10136		A
10137		B
10138	0.1796	C
10139		A
10140		B

10

20

30

40

【表 3－3 4】

10141		B
10142		B
10143	0.0109	B
10144		A
10145		A
10146		B
10147		A
10148		A
10149		A
10150		A
10151		A
10152		A
10153		A
10154		A
10155		A
10156		A
10157	0.0041	A
10158		A
10159		A
10160		A
10161		A
10162		A
10163		B

10

20

30

40

【表 3 - 3 5】

10164		A
10165		A
10166		A
10167		A
10168		A
10169		A
10170		A
10171		B
10172		B
10173		B
10174		A
10175		A
10176	0.0110	B
10177		B
10178		A
10179		B
10180		B
10181		A
10182		A
10183		B
10184		B
10185		A
10186		B

10

20

30

40

【表 3－3 6】

10187		A
10188		A
10189		B
10190	0.0082	A
10191		A
10192		B
10193		A
10194		B
10195		A
10196		D
10197		D
10198		D
10199		D
10200		D
10201		D
10202		D
10203		D
10204		D
10205		D
10206		D
10207		D
10208		D
10209		D

10

20

30

40

【表 3 - 3 7】

10210		D
10211		D
10212		D
10213		D
10214		D
10215		D
10216		D
10217		D
10218		D
10219		D
10530	0.0150	B
10531		A
10532		A
10533		A
10534		A
10535		A
10536		D
10539		D
10540		D
10542		A
10543	0.0100	B
10544		D
10551		A

10

20

30

40

【表 3－38】

10552		A
10553		A
10554		A
10555		A
10556		A
10557		A
10558		A
10559		A
10560		A
10561		A
10562		A
10563		A
10564		A
10565		A
10566		A
10567		A
10568		A
10569		A
10570		A
10571		A
10572		A
10573		A
10574		A

10

20

30

40

【表 3－39】

10575		A
10576		A
10577		A
10578		A
10579		A
10580		A
10581		B
10582		A
10583		A
10584		A
10585		A
10586		A
10587		A
10588		A
10589		A
10590		A
10591		A
10592		A
10593		A
10594		A
10595		A
10596		A
10597		A

10

20

30

40

【表 3 - 4 0】

10598		A
10599		A
10600		A
10601		A
10602		A
10603		A
10604		A
10605		A
10606		A
10607		A
10608		D
10609		C
10610		C
10611		A
10612		A
10613		A
10614		B
10615		B
10616	0.0106	B
10617		B
10618		B
10619		B
10620		B

10

20

30

40

【表 3－4 1】

10621		B
10622		B
10623		A
10624		B
10625		B
10626		B
10627		B
10628		B
10629		B
10630		A
10631		B
10632		A
10633		B
10634		B
10635		A
10636		A
10637		B
10638	0.0125	B
10640		B
11001		B
11002		A
11003		A
11004		B

【1 3 4 2】

本明細書に記載するおよび請求する主題の多くの修飾および変更が、上記教示に鑑みて可能である。それゆえに、添付する特許請求の範囲の範囲内で、本請求の範囲に引用する主題を、ここで具体的に記載した以外の方法で実施し得ることは理解される。

10

20

30

40

50

【1343】

本発明はここに開示した態様の範囲により限定されず、これらは本発明の個々の面の一つの説明として意図され、機能的に同等なあらゆるものが本発明の範囲内である。本明細書に記載するものに加えて、本発明のモデルおよび方法への種々の修飾が、上の記載および教示から当業者には明らかとなり、同様に本発明の範囲内に入ると意図される。このような修飾または他の態様は、本発明の真の範囲および精神から逸脱することなく実施できる。

【1344】

本明細書で引用する各文件(特許、特許出願、学术论文、要約、実習マニュアル、書籍、GENBANK(登録商標)Accession番号、SWISS-PROT(登録商標)Accession番号または他の開示を含む)の各々の全ての開示を、その全体を引用することにより本明細書に包含させる。さらに、ここに提出する配列表のハードコピーを、その対応するコンピューター読み取り可能形式に加えて、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

10

【配列表】

0006405457000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P 31/22
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 マイケル・マシュー・ミラー

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 クラウディオ・マベッリ

アメリカ合衆国19047ペンシルベニア州ラングホーン、ブリッグス・ロード465番

(72)発明者 マーティン・パトリック・アレン

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 マイケル・エス・ボウシャー

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エリック・ピー・ギリス

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 デイビッド・アール・ラングレー

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エリック・マル

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 モード・ア・ポワリエ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ニシト・サングヴィ

アメリカ合衆国08807ニュージャージー州ブリッジウォーター、カーショウ・コート3番

(72)発明者 リーチアン・スン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダニエル・ジェイ・テニー

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 カプースン・イエウン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ

- リストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 ジュリアン・ジュー
アメリカ合衆国06473コネチカット州ノース・ヘイブン、ウィンザー・ロード・イースト22番
(72)発明者 ケビン・ダブリュー・ギルマン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 ジャオ・チエン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、ヒンツ・ドライブ93番
(72)発明者 キャサリン・エイ・グラントーヤング
アメリカ合衆国06443コネチカット州マディソン、ノースウッド・ロード19番
(72)発明者 ポール・マイケル・スコラ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 リンドン・アー・エム・コルネリウス
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 藤澤 雅樹

- (56)参考文献 国際公開第2013/144704 (WO, A1)
特表2013-534922 (JP, A)
特開2000-229998 (JP, A)
特表2001-504819 (JP, A)
特表平10-507776 (JP, A)
特開2012-058092 (JP, A)
国際公開第2012/074130 (WO, A1)
国際公開第2009/114335 (WO, A1)
Journal of Biomedicine and Biotechnology (2011) Volume 2011, Article ID 451694, pp.1-9
Mol. Med. Rep. (2012) vol.6, issue 3, p.553-557
ACS Chem. Biol. (2012) vol.7, issue 3, p.607-613
Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2013) vol.1(Suppl 1), 024
DIFFERDING E., AUNP-12 - A NOVEL PEPTIDE THERAPEUTIC TARGETING PD-1 IMMUNE CHECKPOINT PATHWAY FOR CANCER IMMUNOTHERAPY - STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS & PEPTIDE / PEPTIDOMIMETIC ANALOGS, 2014年 2月26日, pp.1-12, URL, http://www.differding.com/data/AUNP_12_A_novel_peptide_therapeutic_targeting_PD_1_immune_checkpoint_pathway_for_cancer_immunotherapy.pdf
(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07K 7/64
CAPLUS/REGISTRY (STN)
BIOSIS/MEDLINE/EMBASE/WPIDS/WPIX (STN)