(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6387082号
(P6387082)

(45)発行日　平成30年9月5日(2018.9.5)　(24)登録日　平成30年8月17日(2018.8.17)

(51)Int.Cl.		F I		
C07K 7/64	(2006.01)	C07K	7/64	ZNA
A61K 38/12	(2006.01)	A61K	38/12	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61P 35/04	(2006.01)	A61P	35/04	

請求項の数 22　(全 1671 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2016-502061 (P2016-502061)
(86)(22)出願日	平成26年3月13日 (2014.3.13)
(65)公表番号	特表2016-519062 (P2016-519062A)
(43)公表日	平成28年6月30日 (2016.6.30)
(86)国際出願番号	PCT/US2014/026138
(87)国際公開番号	WO2014/151634
(87)国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)
審査請求日	平成29年2月23日 (2017.2.23)
(31)優先権主張番号	61/794,589
(32)優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/918,184
(32)優先日	平成25年12月19日 (2013.12.19)
(33)優先権主張国	米国(US)

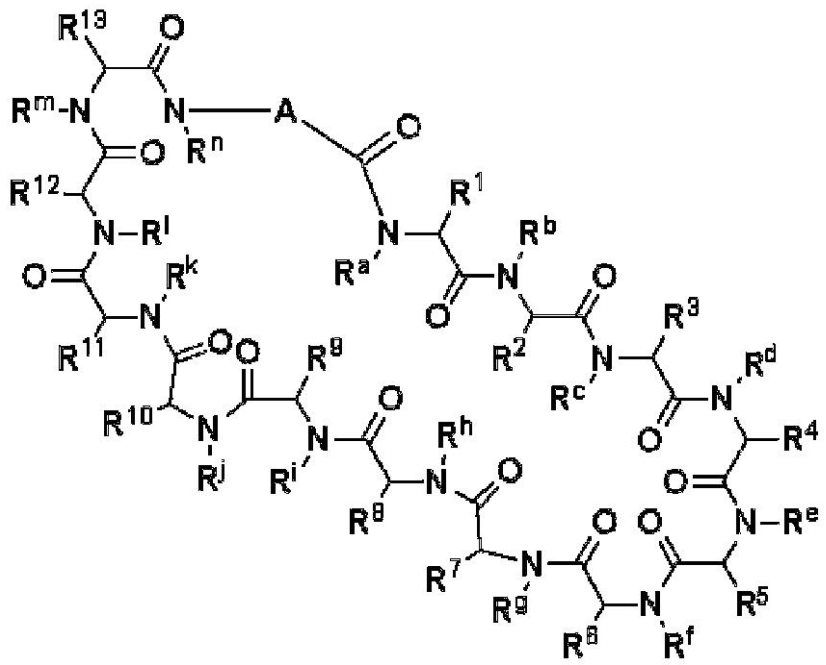
(73)特許権者　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州　プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉　英燦

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

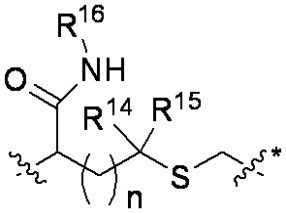
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ)

【化１】



(I)

〔式中、
Ａは
【化２】



であり；
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；および
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$_2$Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$から選択され；
ここで、Ｒ^{17}は水素および－ＣＨ$_2$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}、およびＲ^{j}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}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}と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}はメチルであるか、またはＲ^{d}および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、ヒドロキシおよびフェニル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てよく；
Ｒ^{g}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個または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}およびＲ^{11}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個または２個の基で置換されていてよく；および
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。
【請求項２】
Ｒ^{d}とＲ^{4}が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；ここで各環が場合によりアミノ、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個または２個の基で置換されていてよく；
Ｒ^{g}とＲ^{7}が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、ここで該環が場合によりアミノ、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個または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が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}がメチルである、
請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｒ^{8}が
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、インドリル部分が場合により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)

から選択される、

請求項２に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

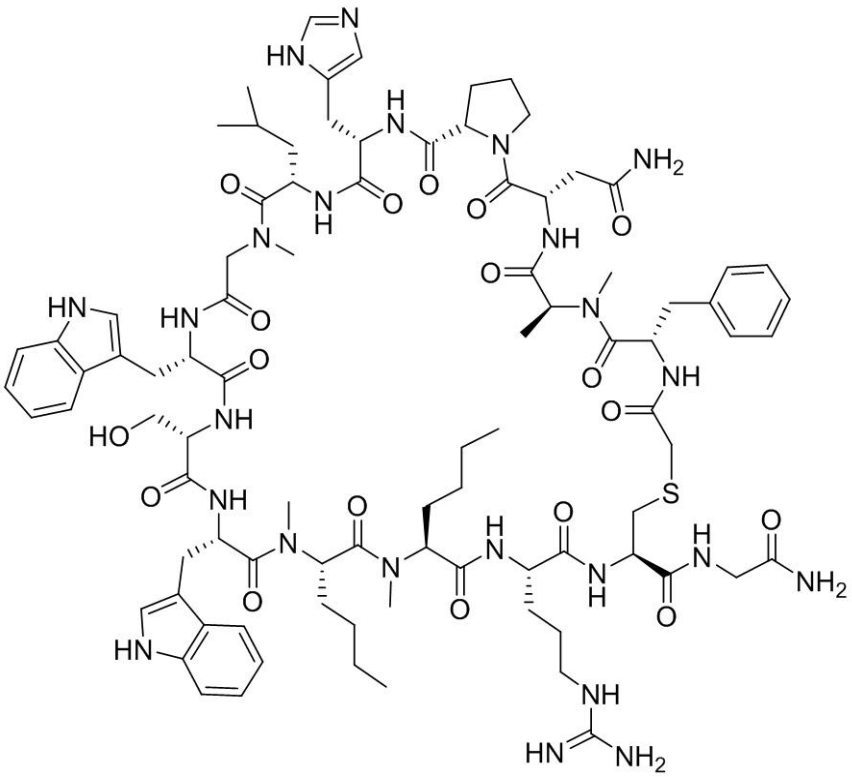
【請求項４】

Ｒ^{8}が場合により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、請求項３に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

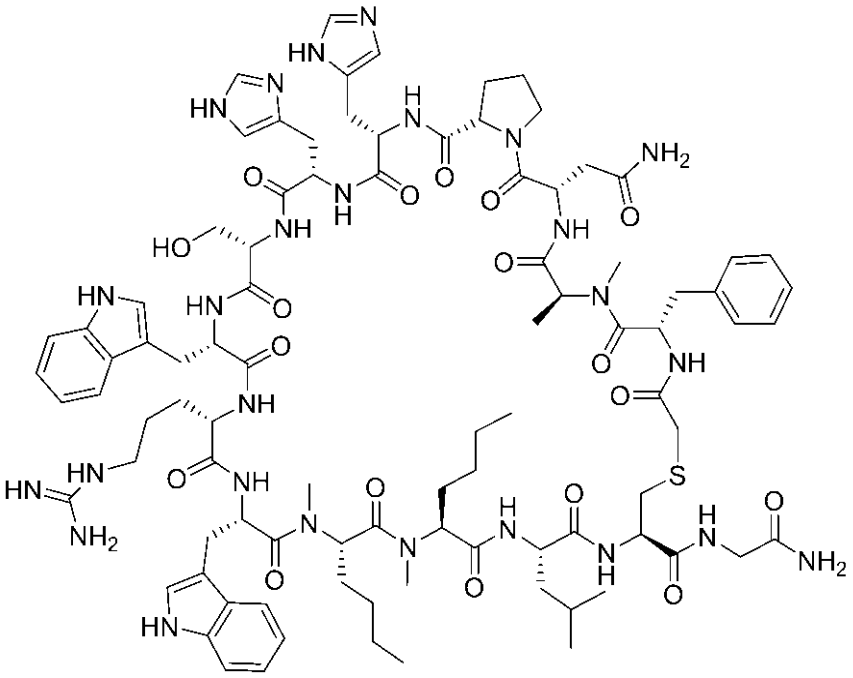
【請求項５】

次のものからなる群から選択される化合物：

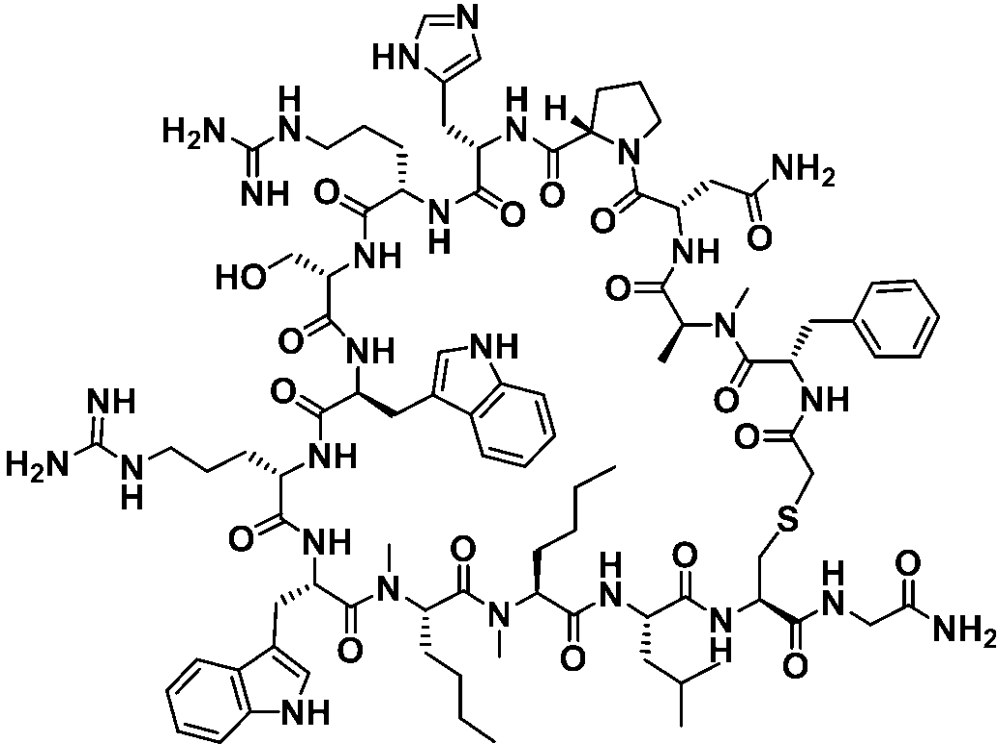
化合物１



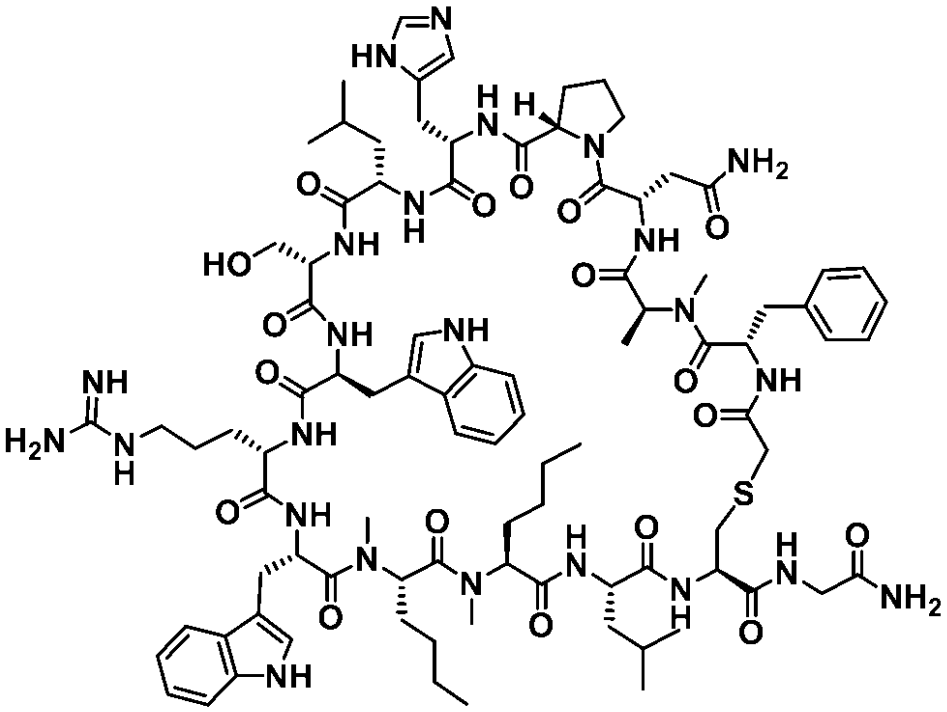
化合物２



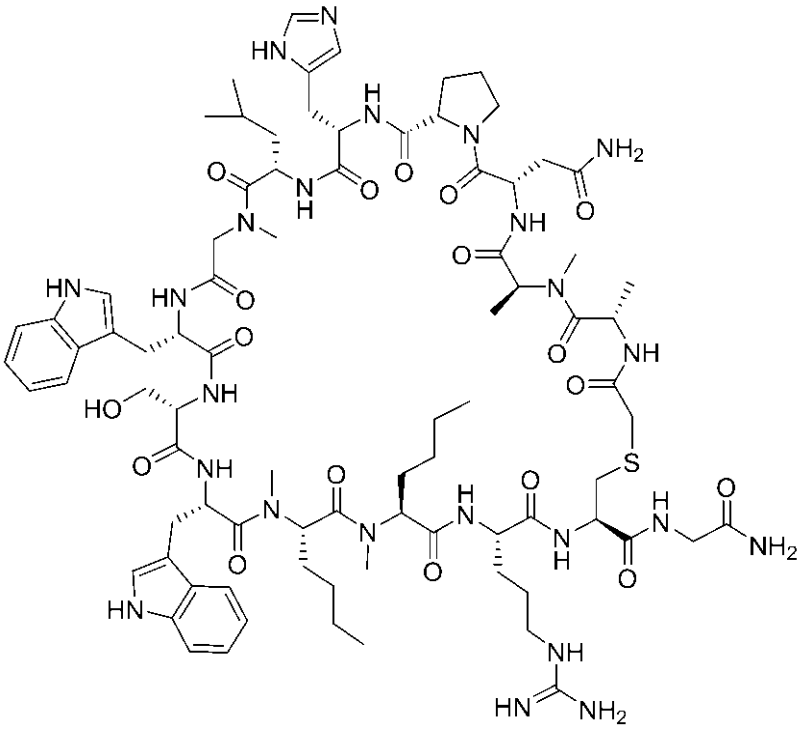
化合物３



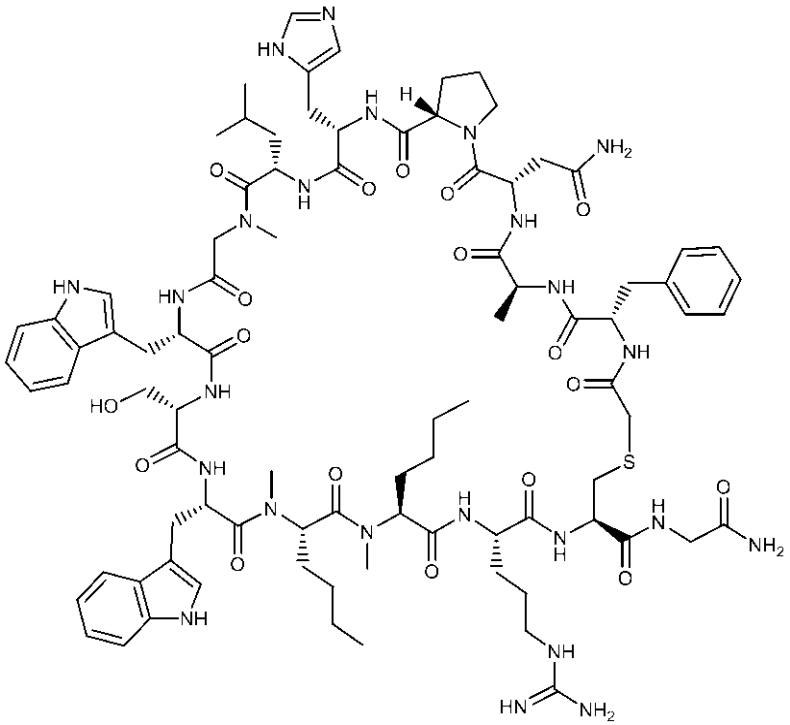
化合物４



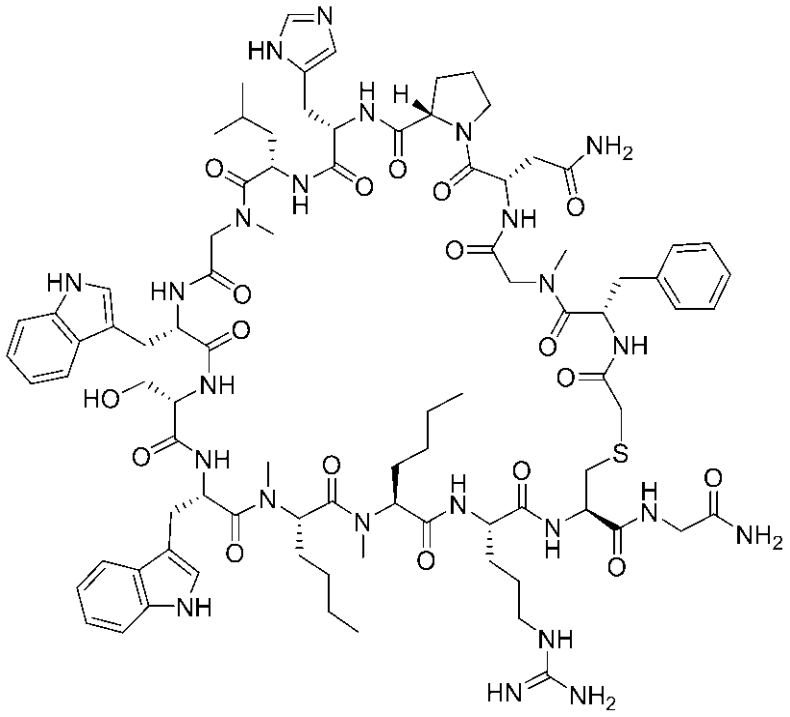
化合物５



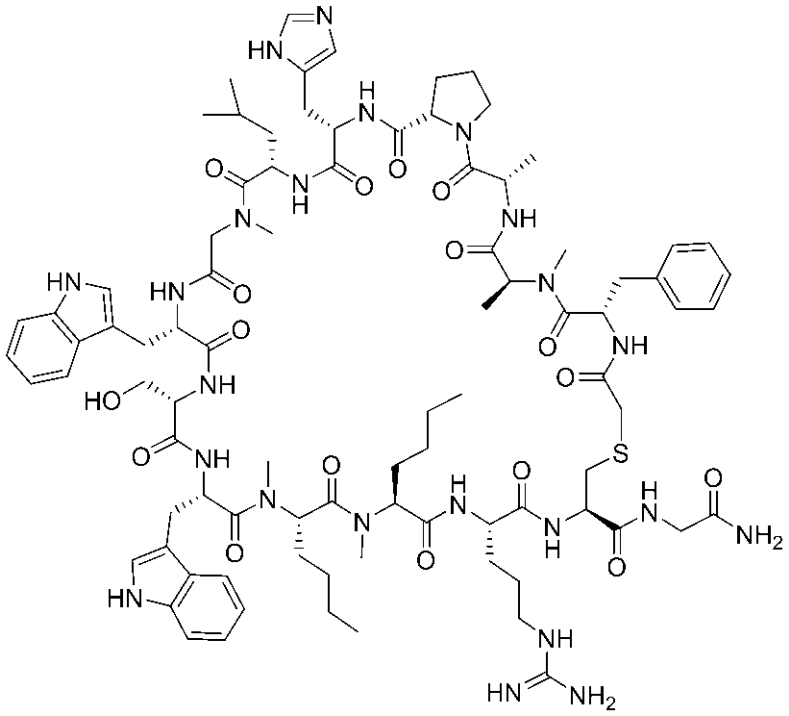
化合物６



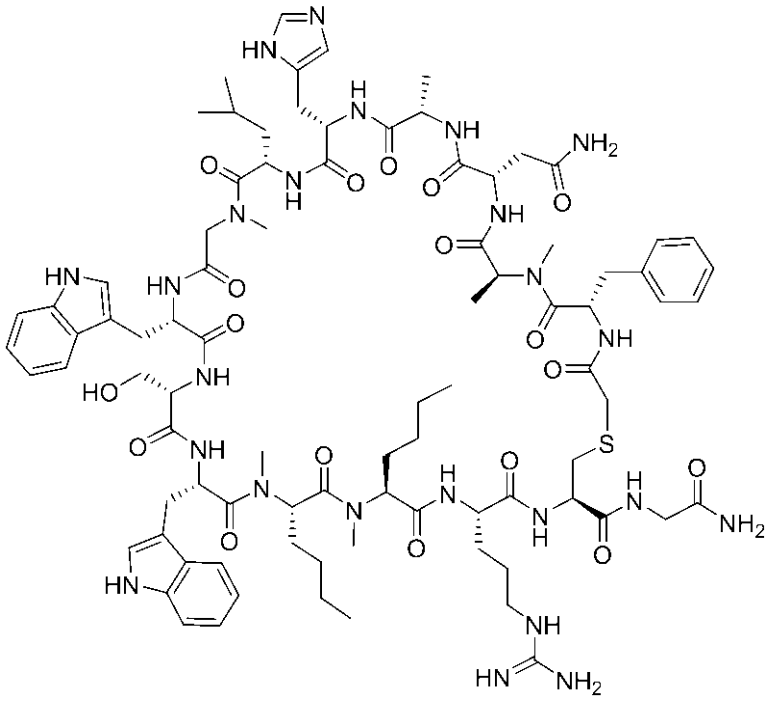
化合物７



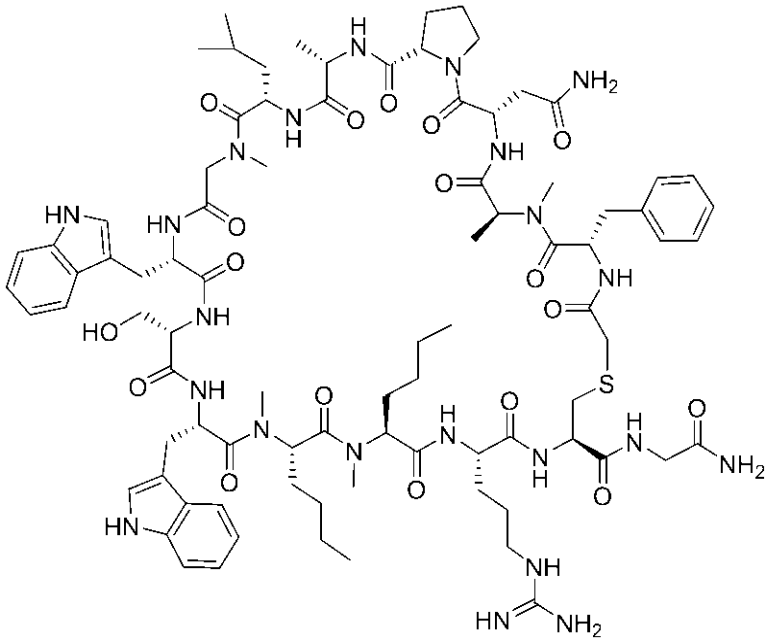
化合物８



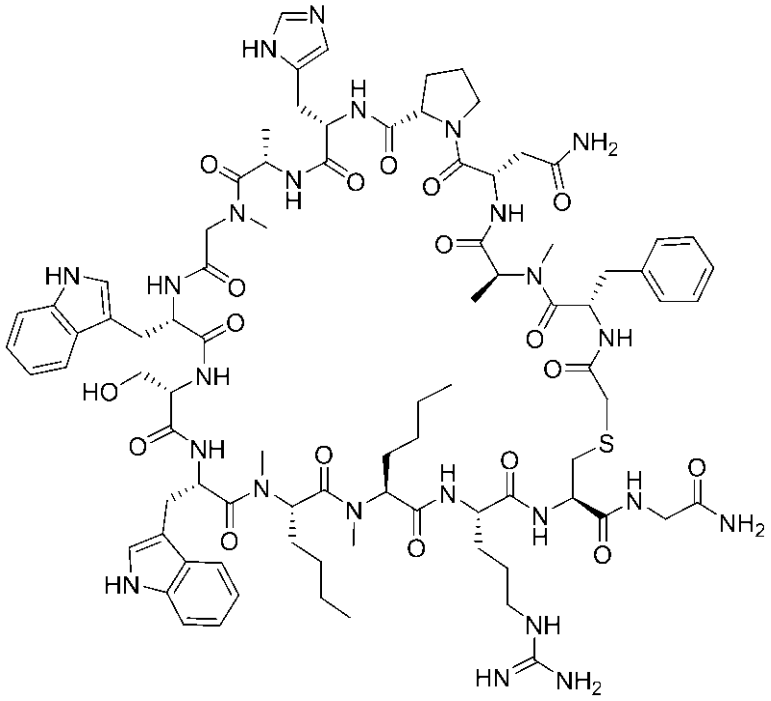
化合物９



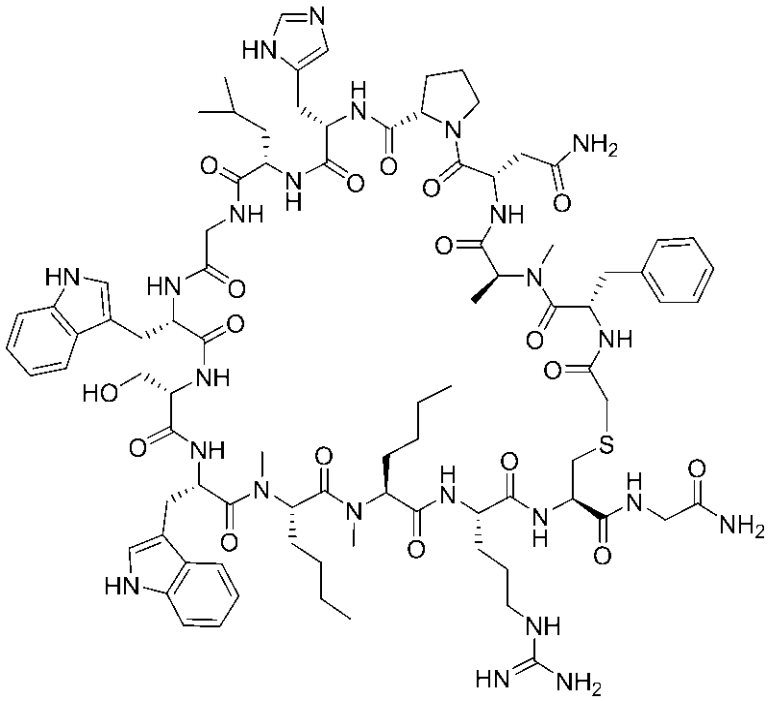
化合物１０



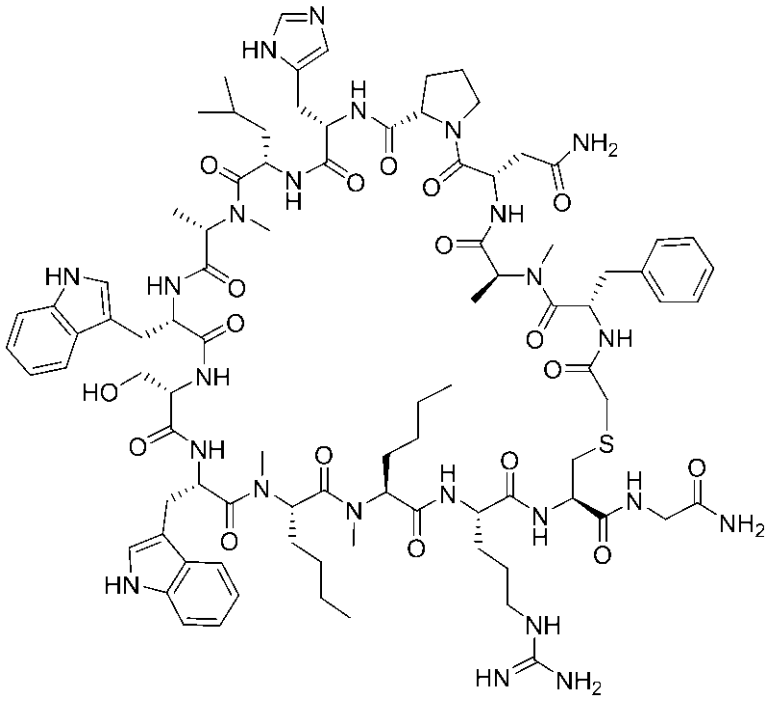
化合物１１



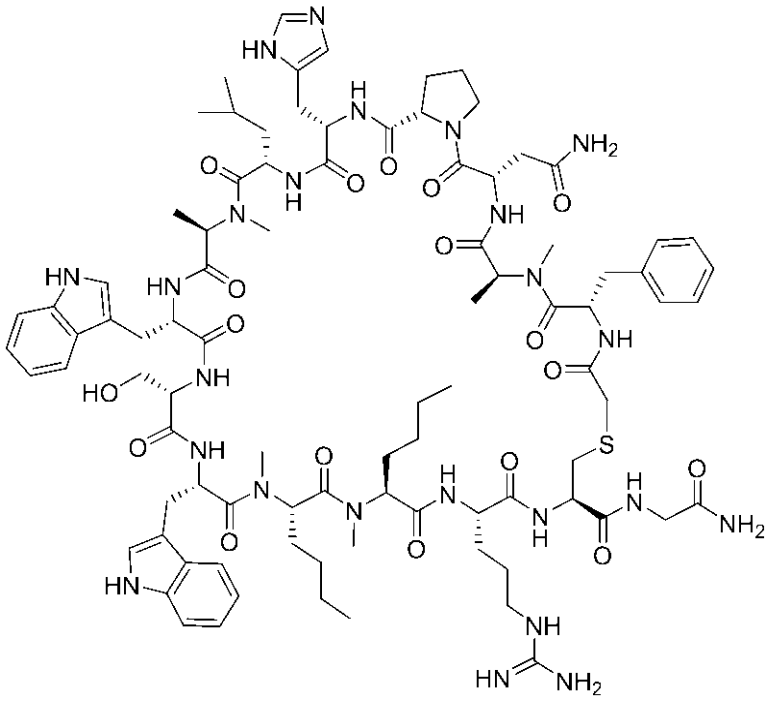
化合物１２



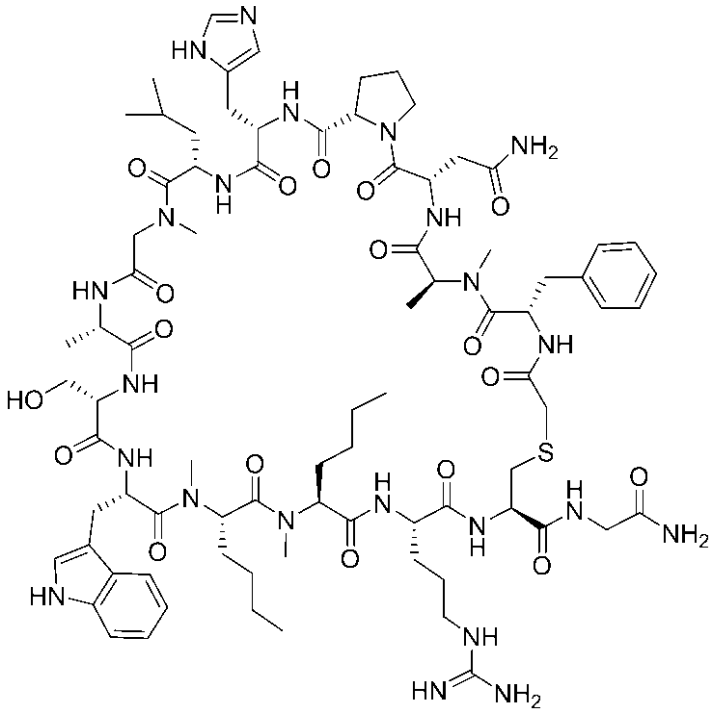
化合物１３



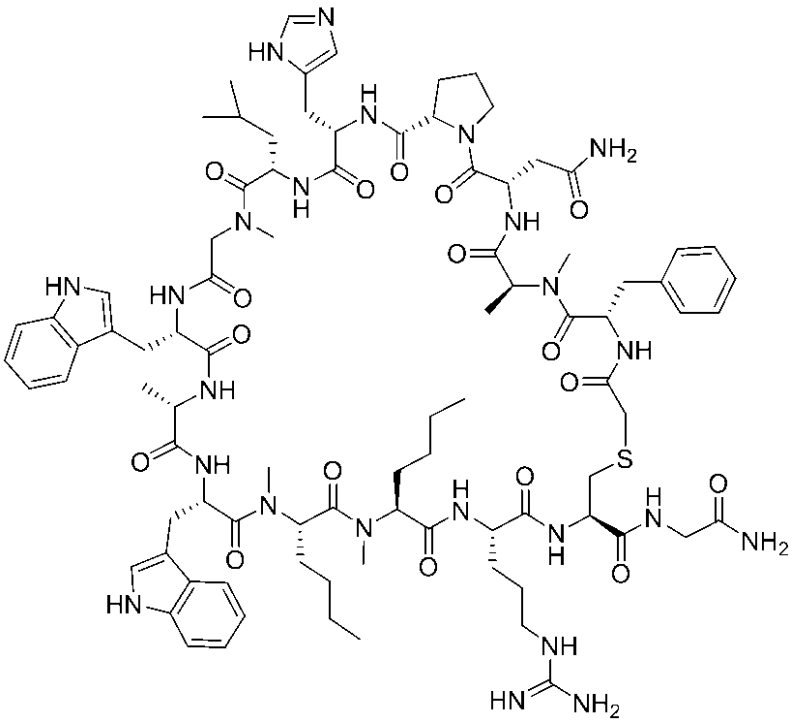
化合物１４



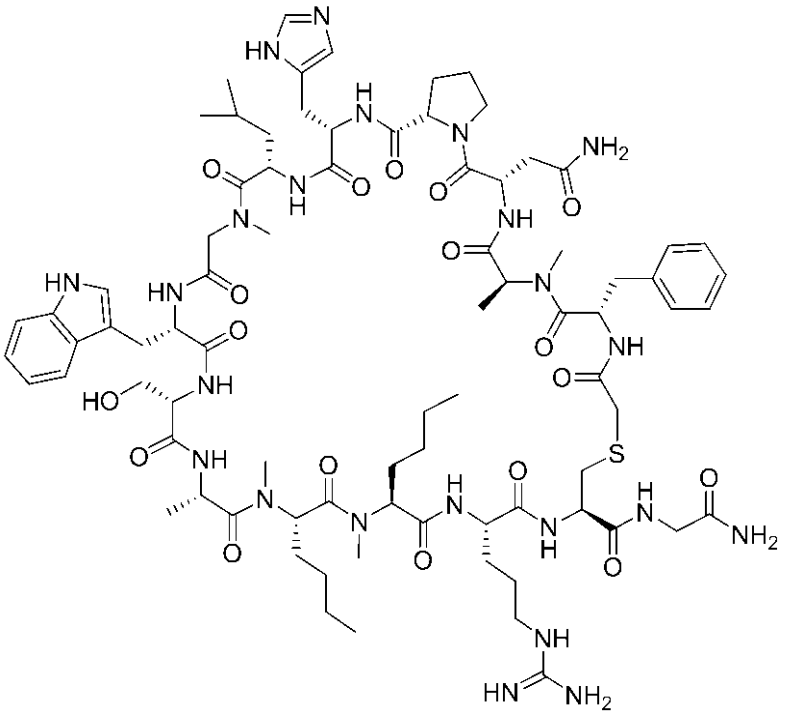
化合物１５



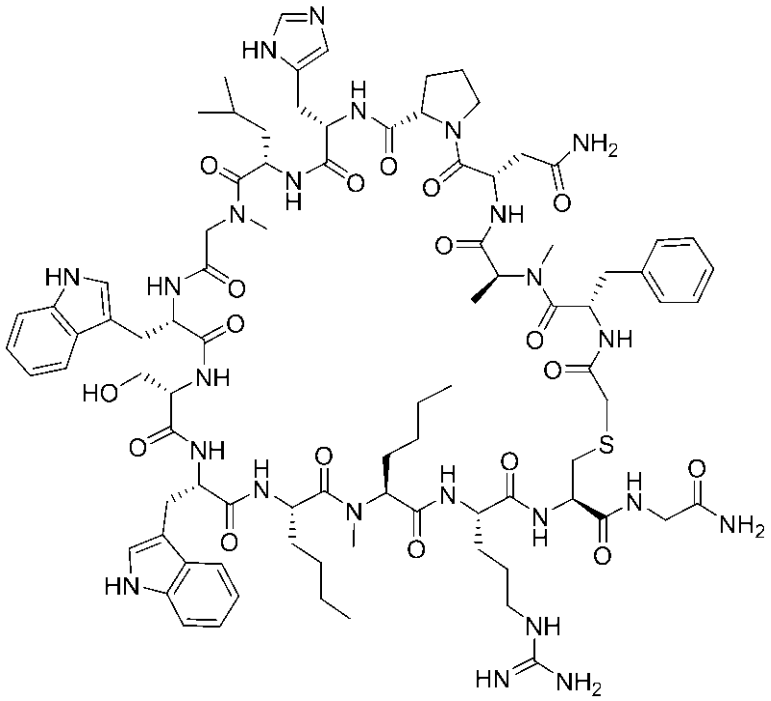
化合物１６



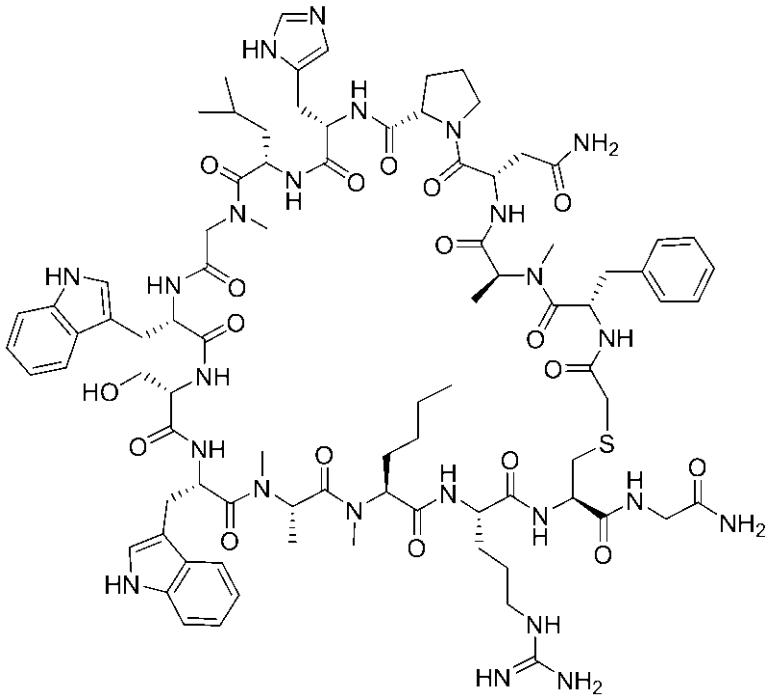
化合物１７



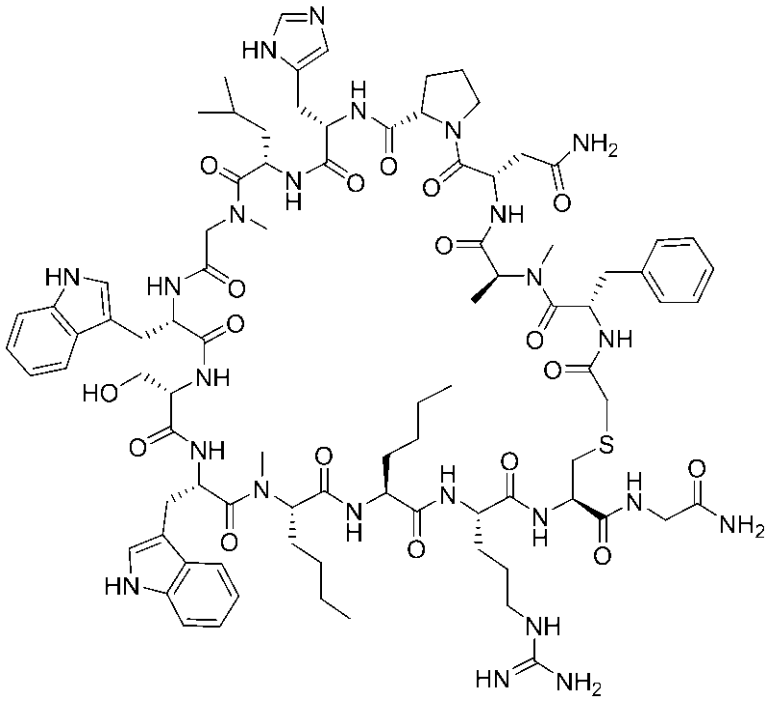
化合物１８



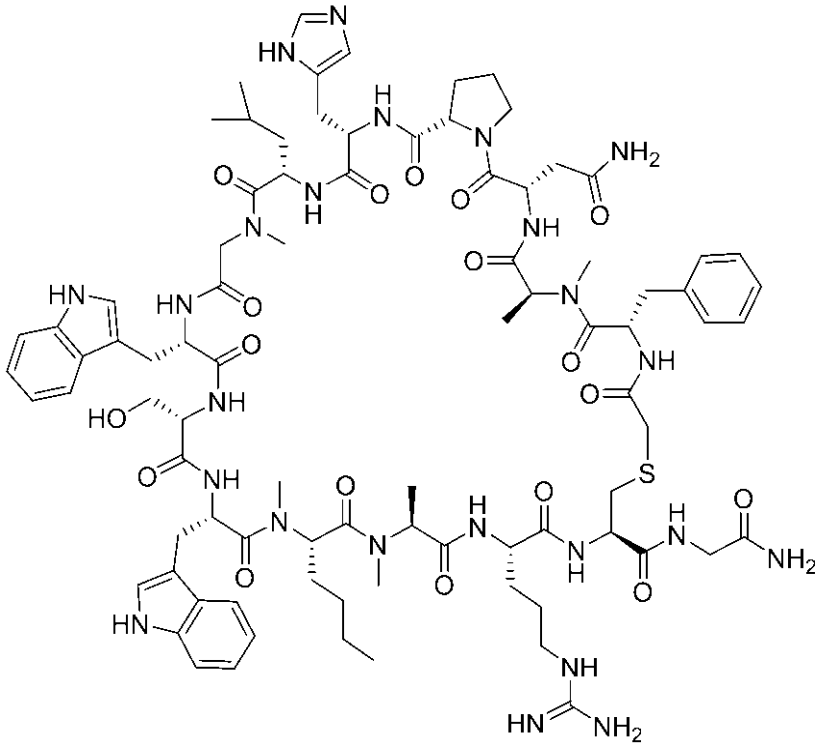
化合物１９



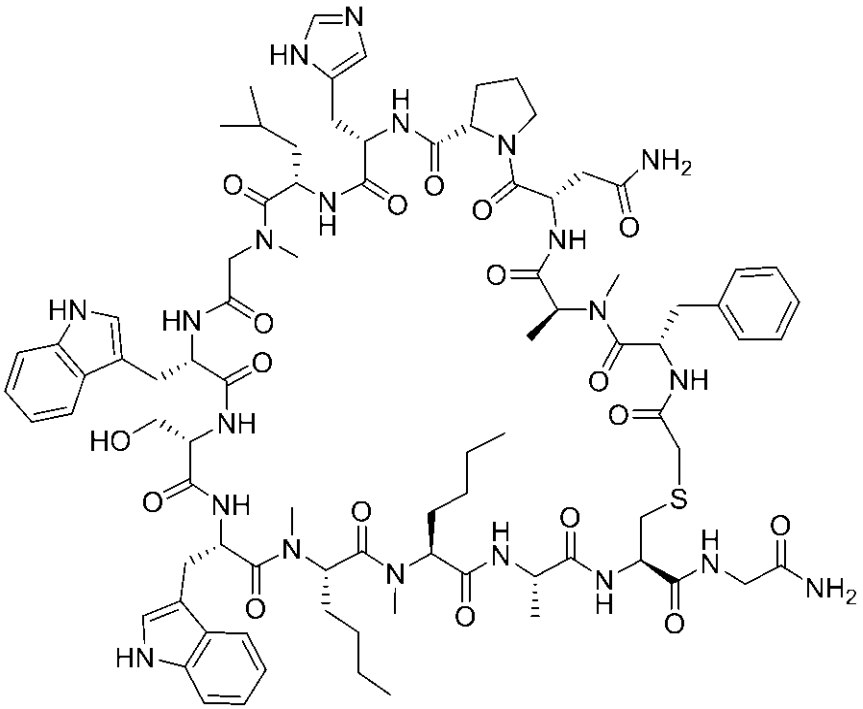
化合物２０



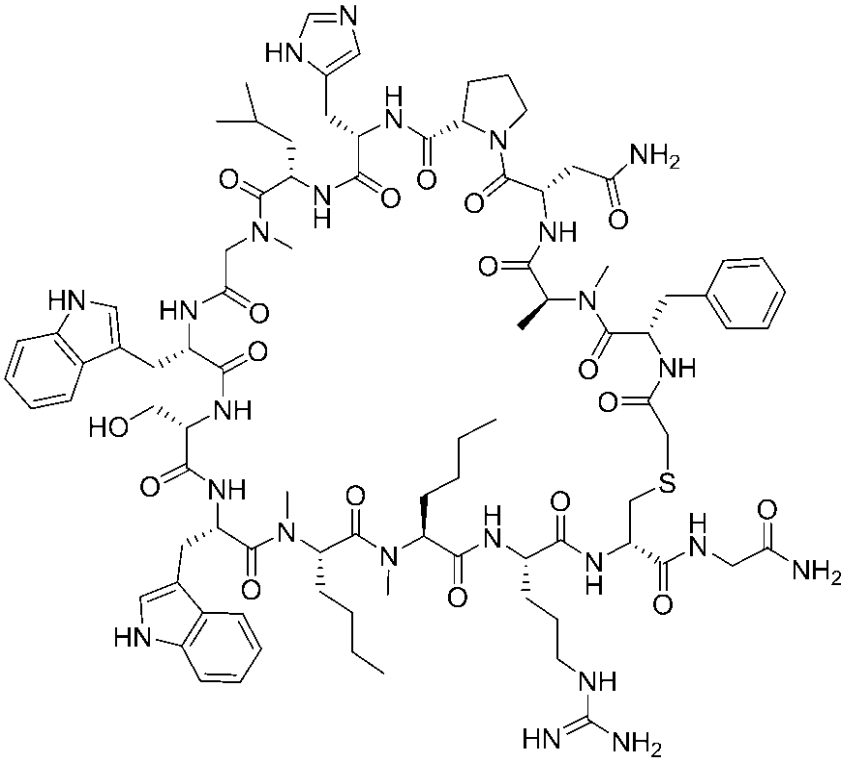
化合物２１



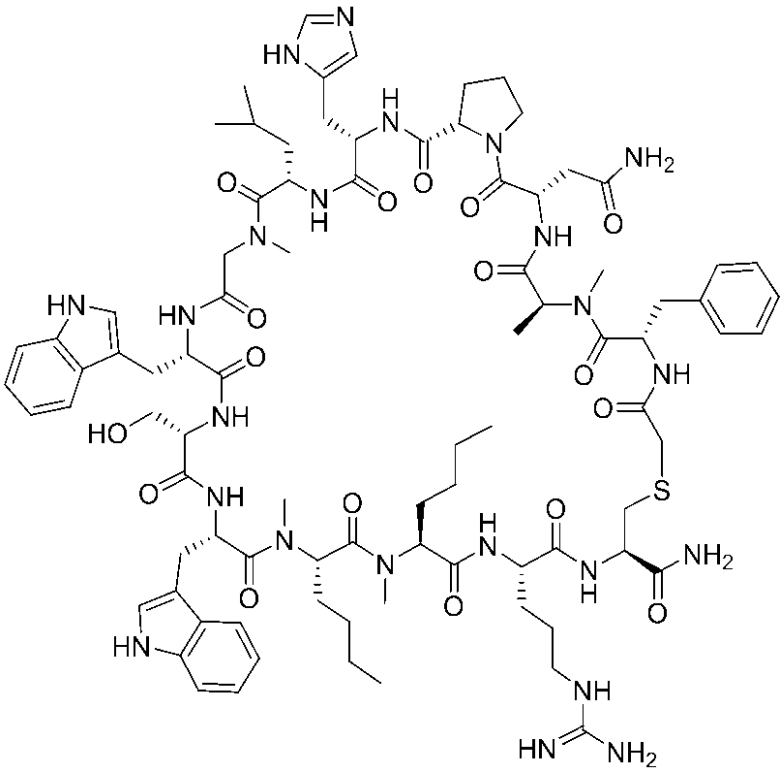
化合物２２



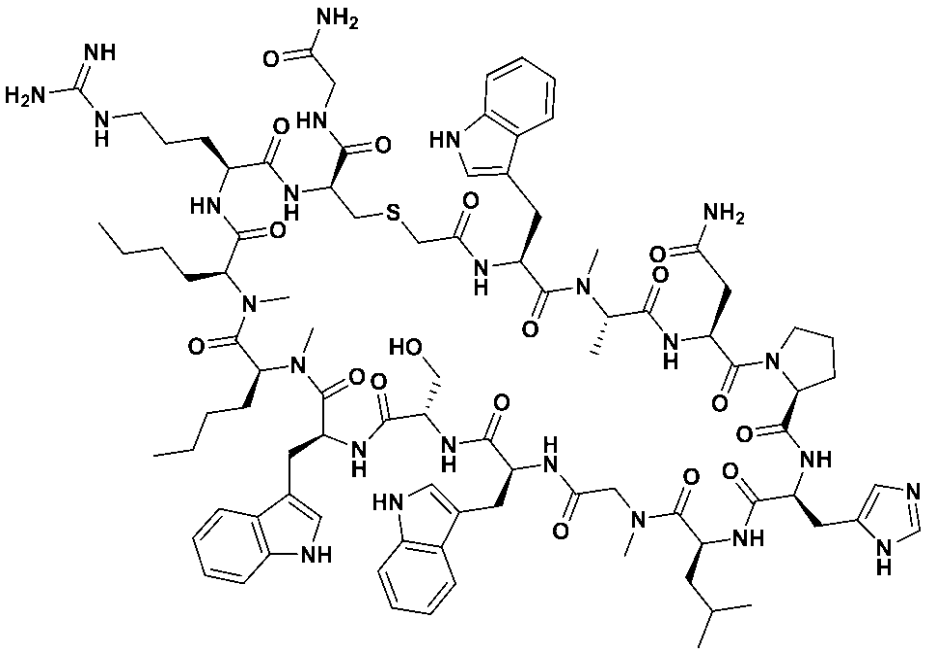
化合物２３



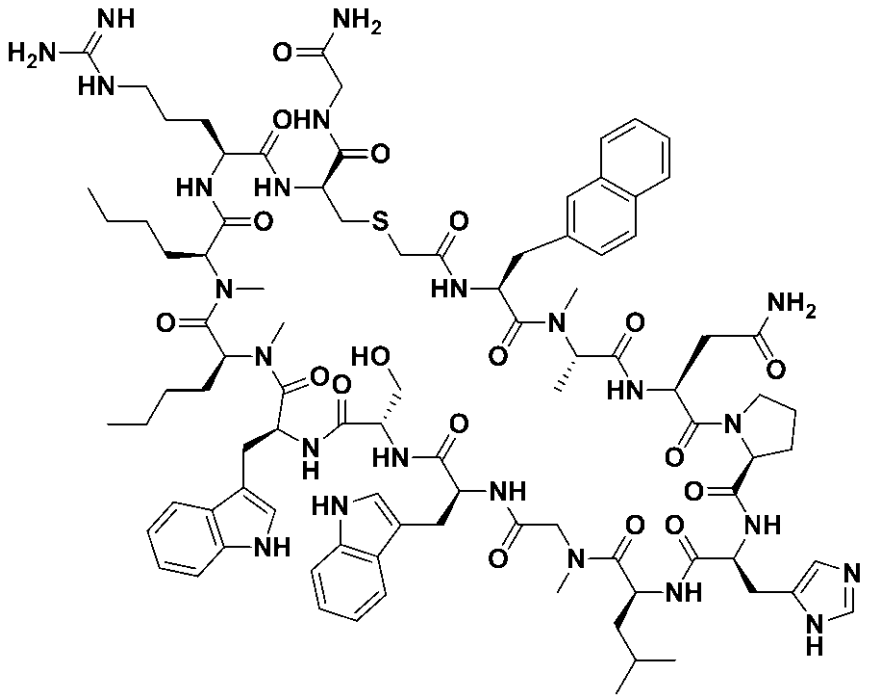
化合物２４



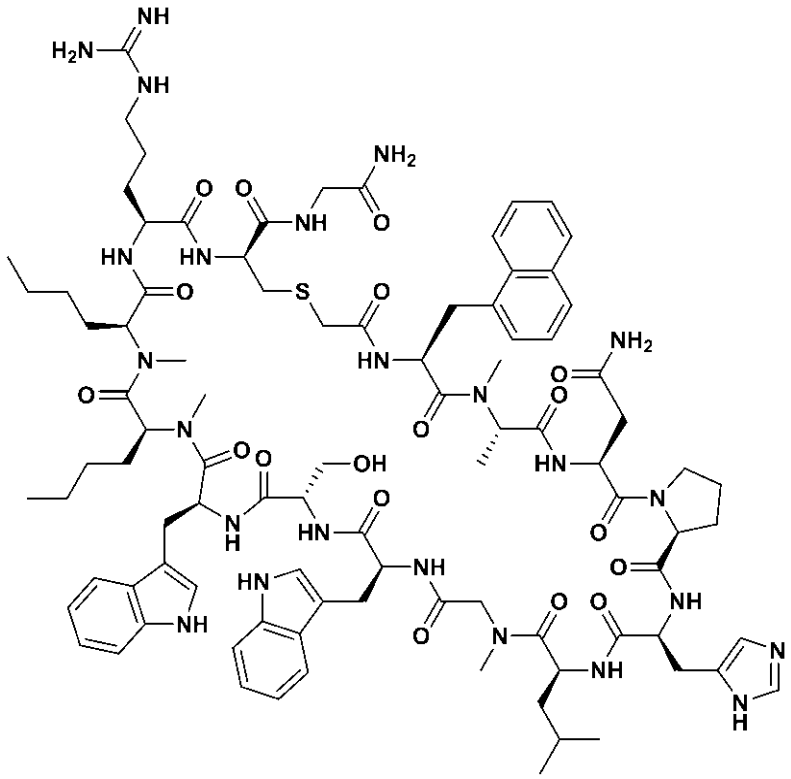
化合物２５



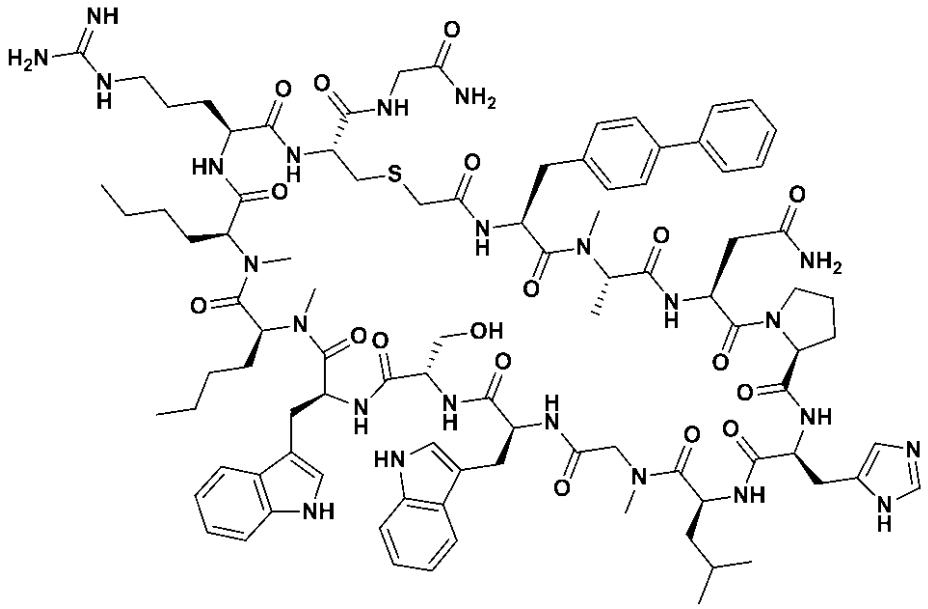
化合物２６



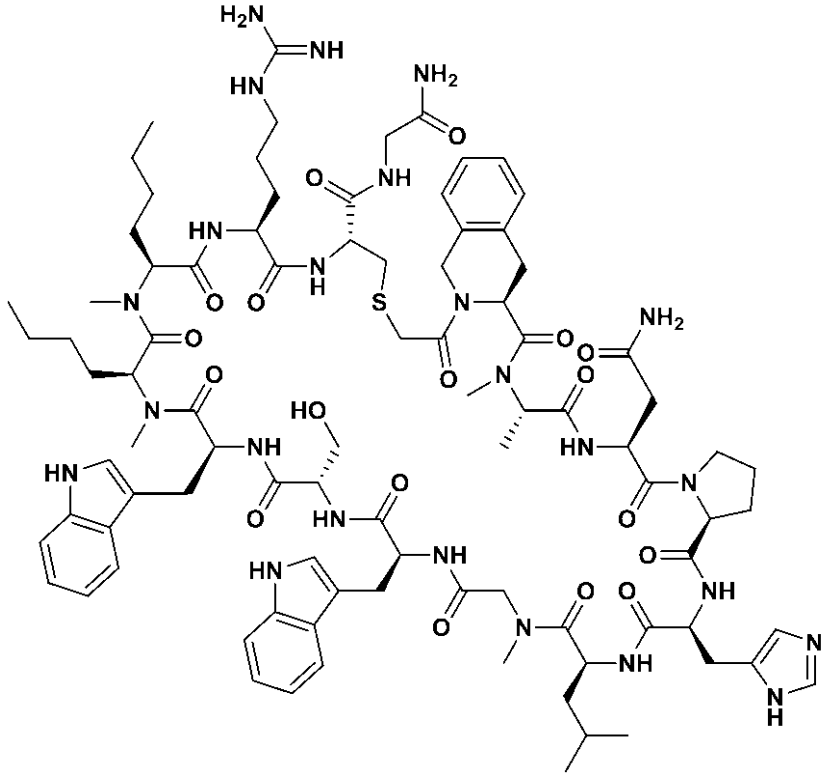
化合物２７



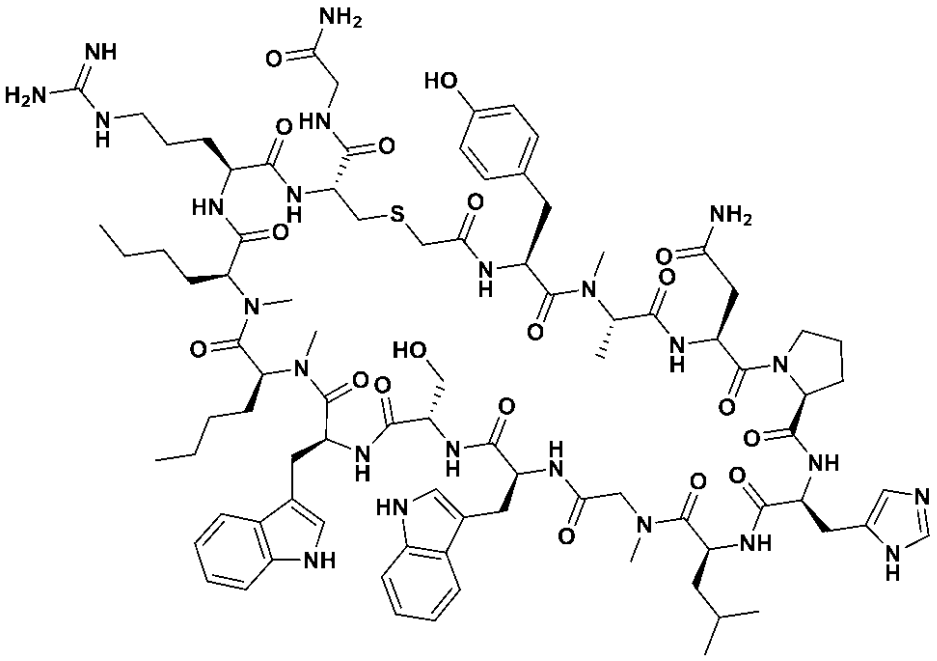
化合物２８



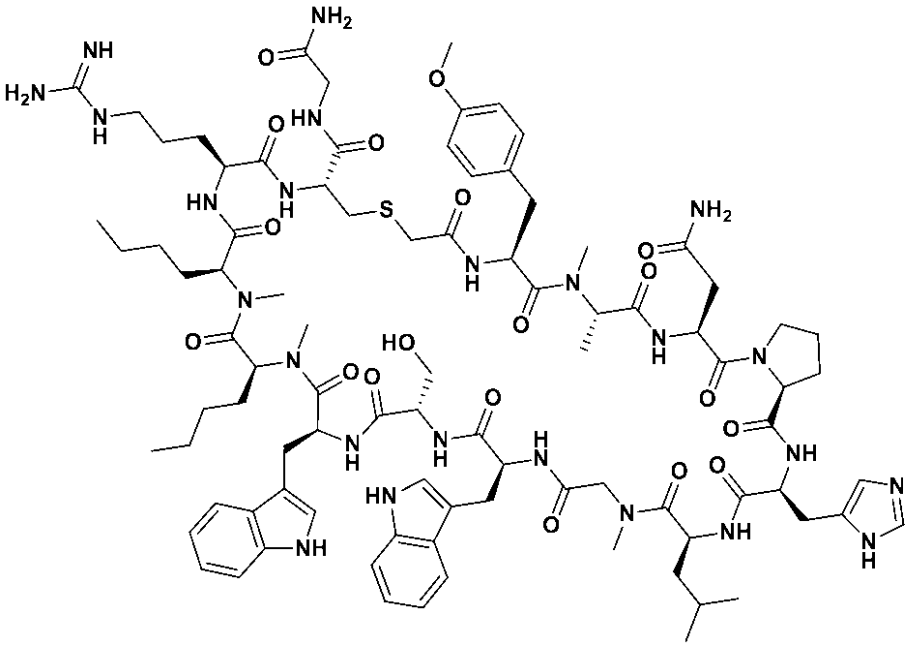
化合物２９



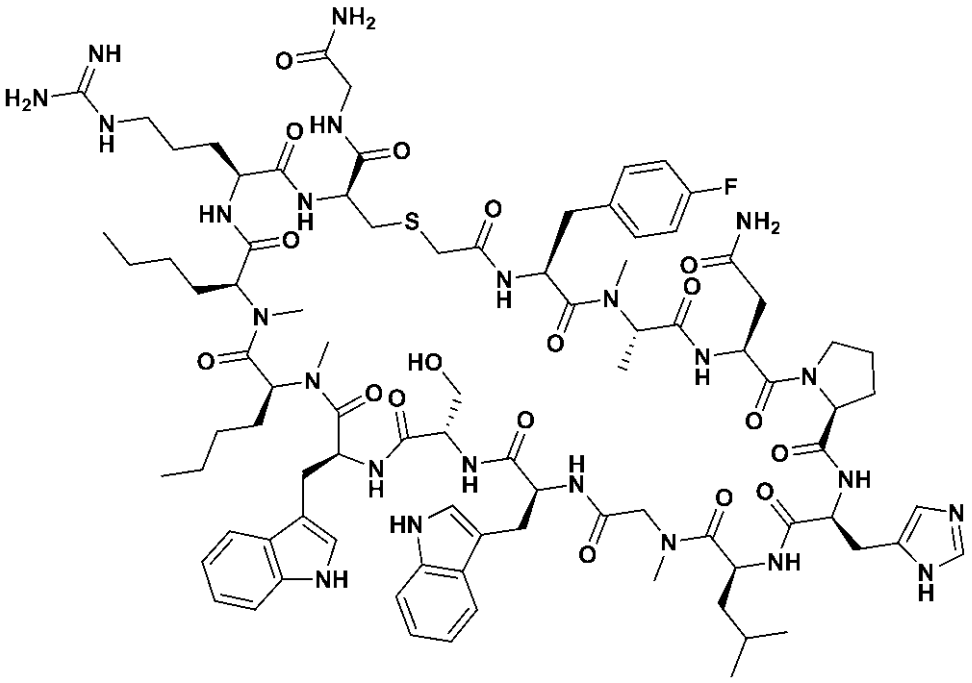
化合物３０



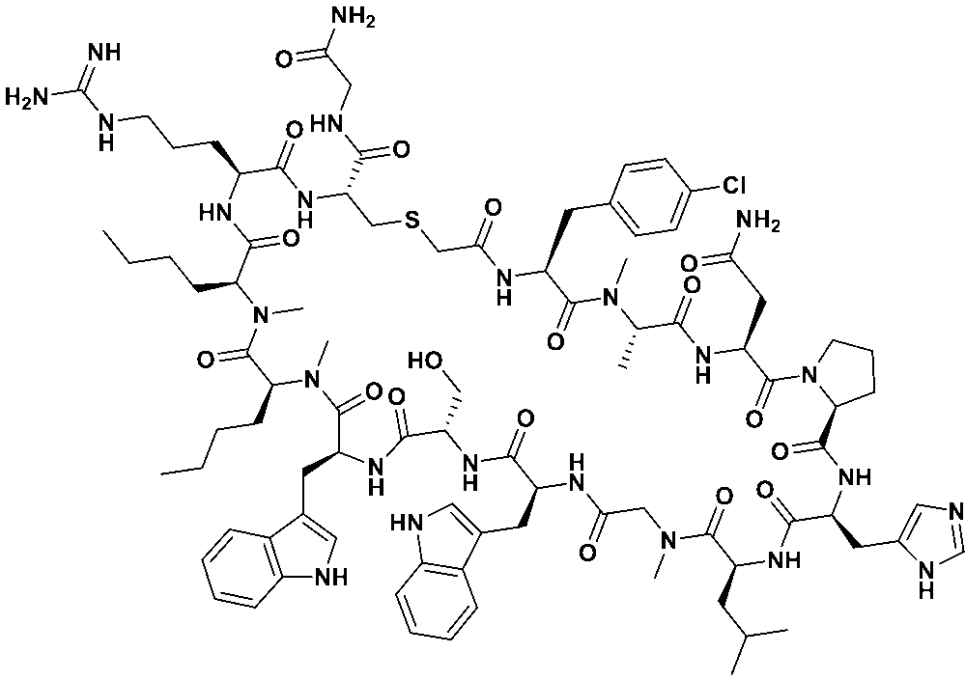
化合物３１



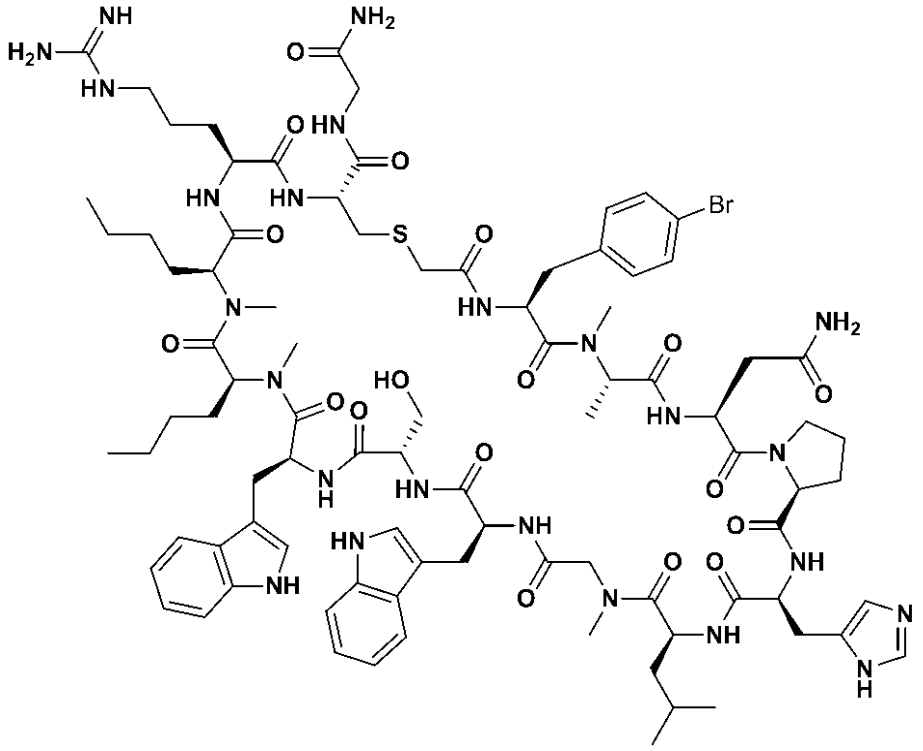
化合物３２



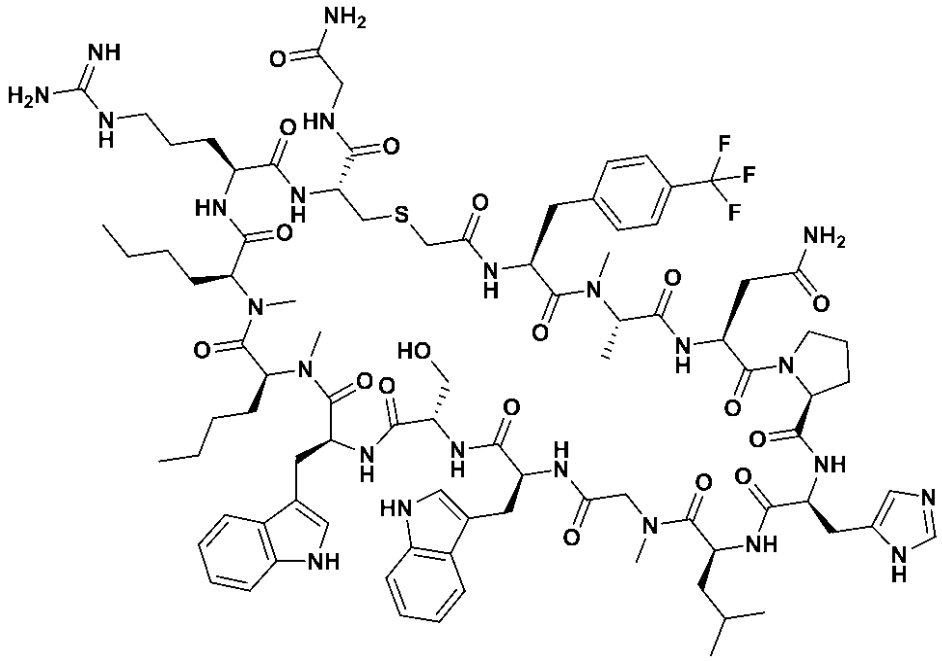
化合物３３



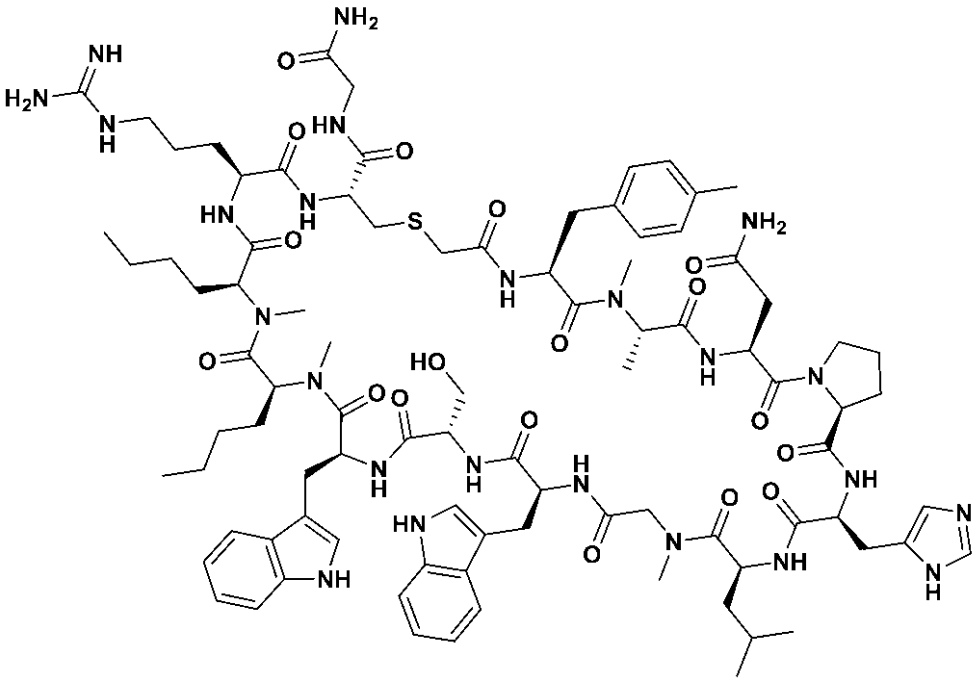
化合物３４



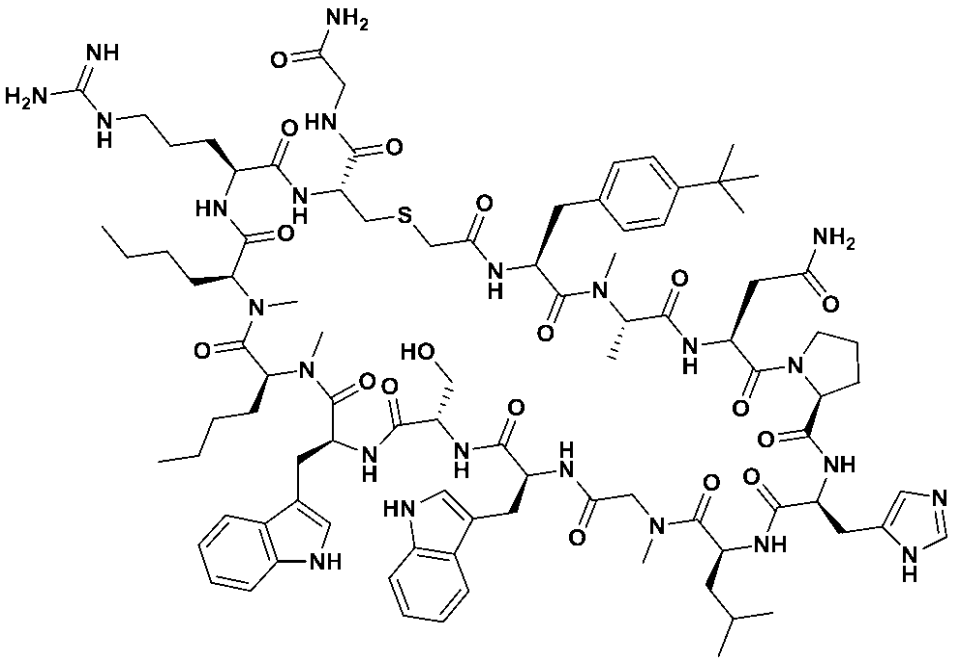
化合物３５



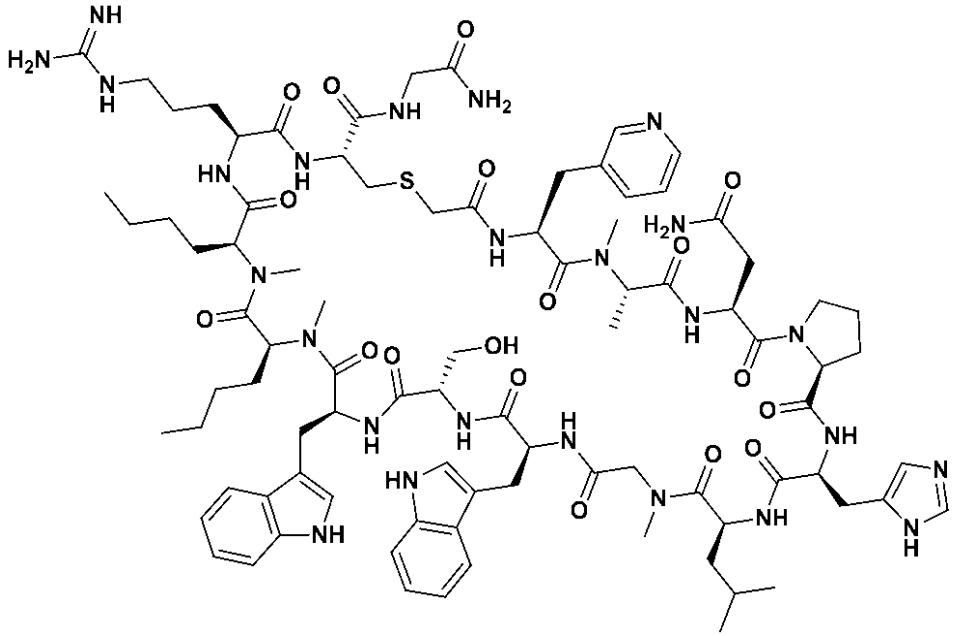
化合物３６



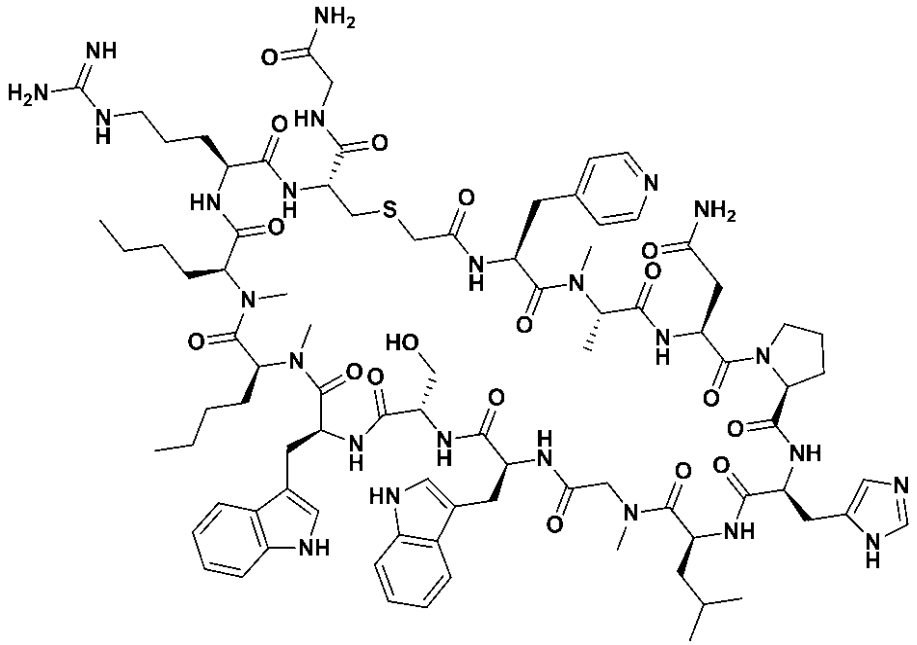
化合物３７



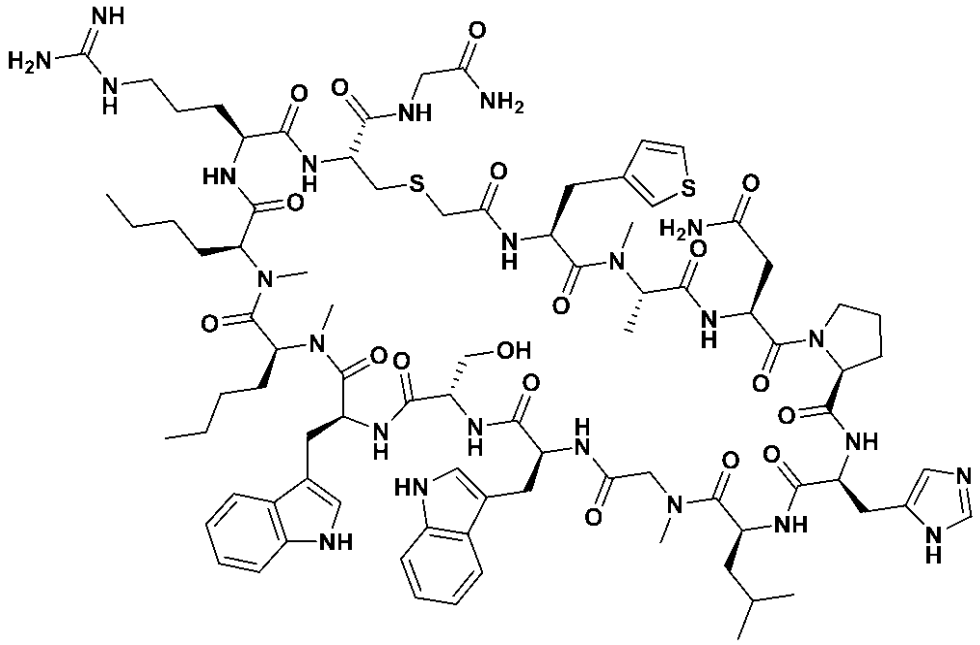
化合物３８



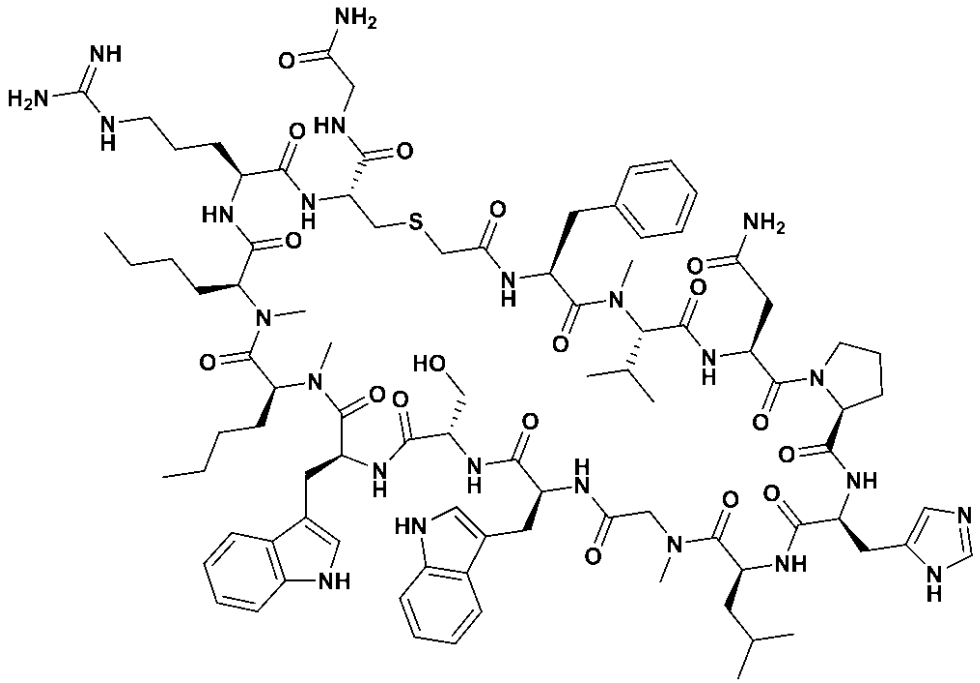
化合物３９



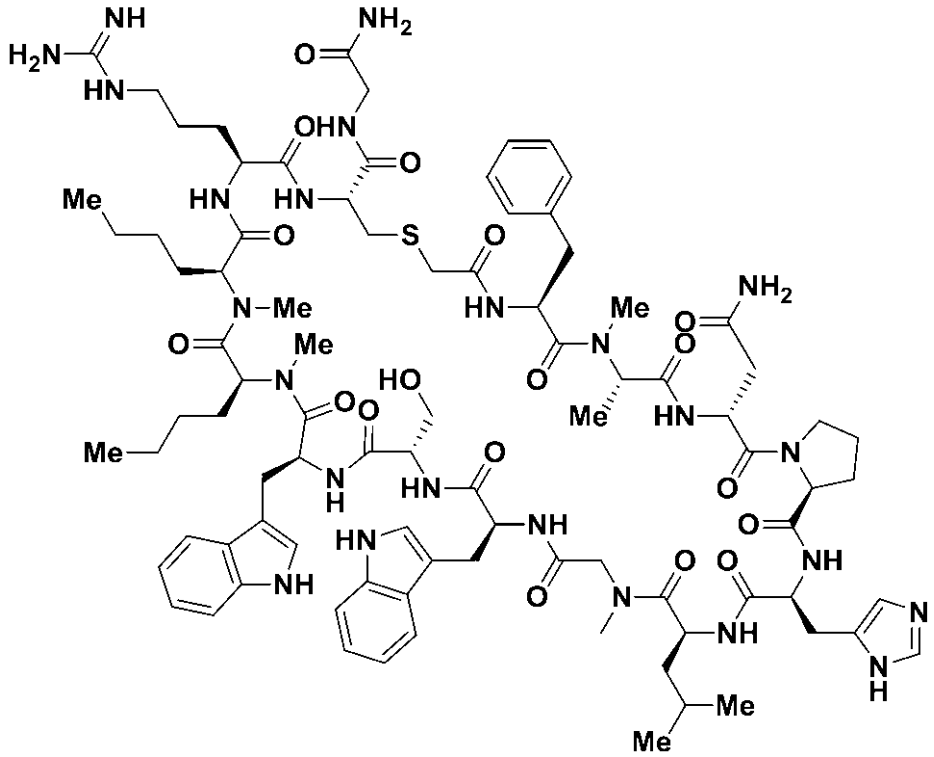
化合物４０



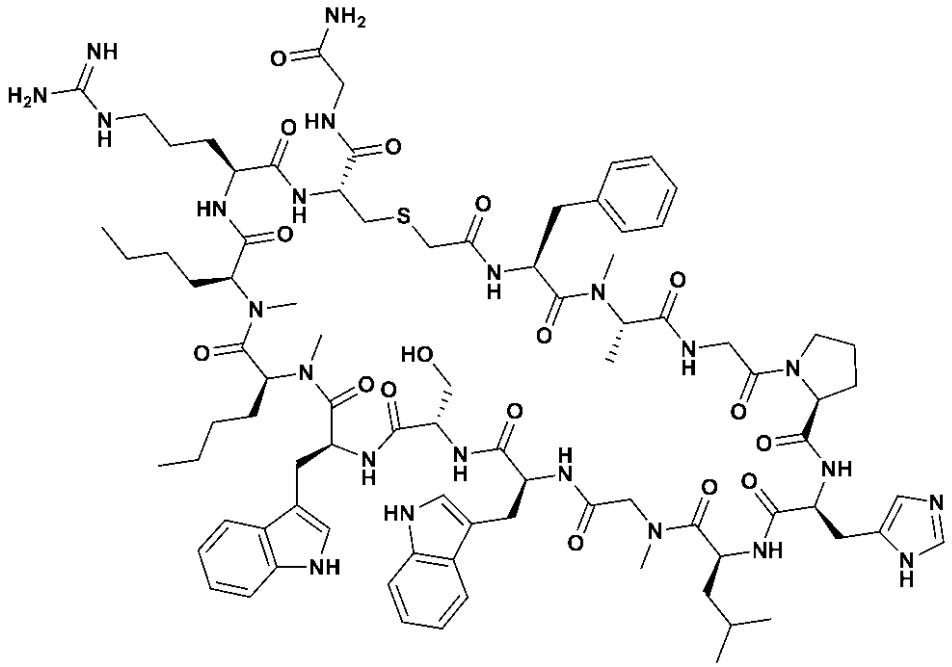
化合物４１



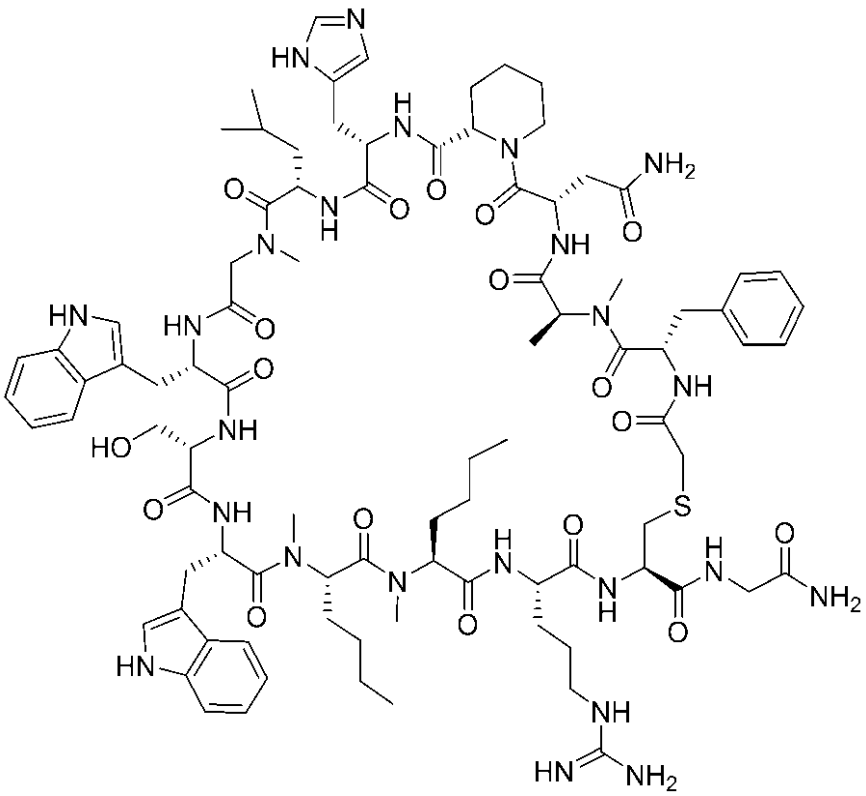
化合物４２



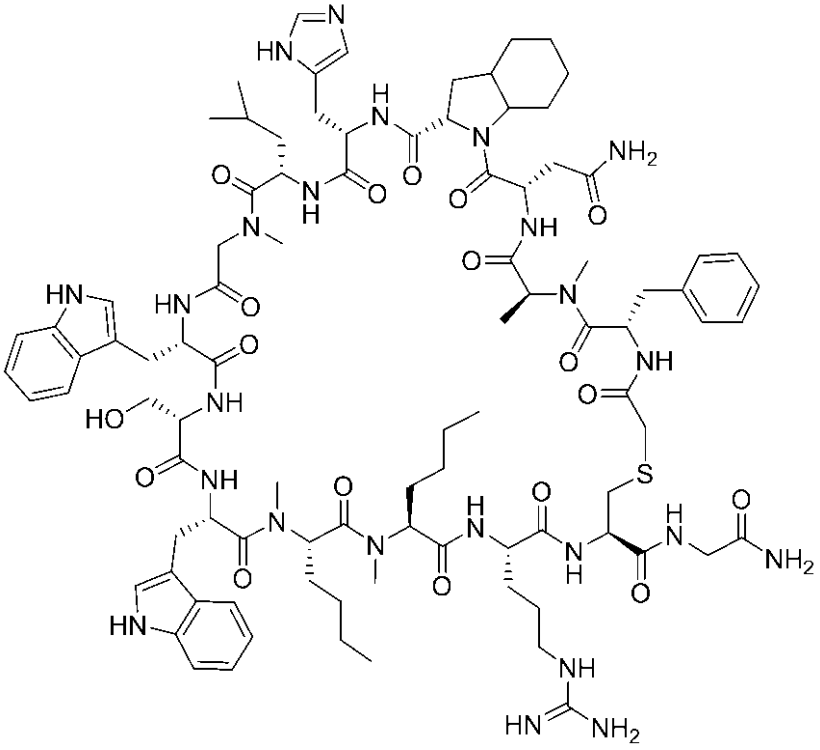
化合物４３



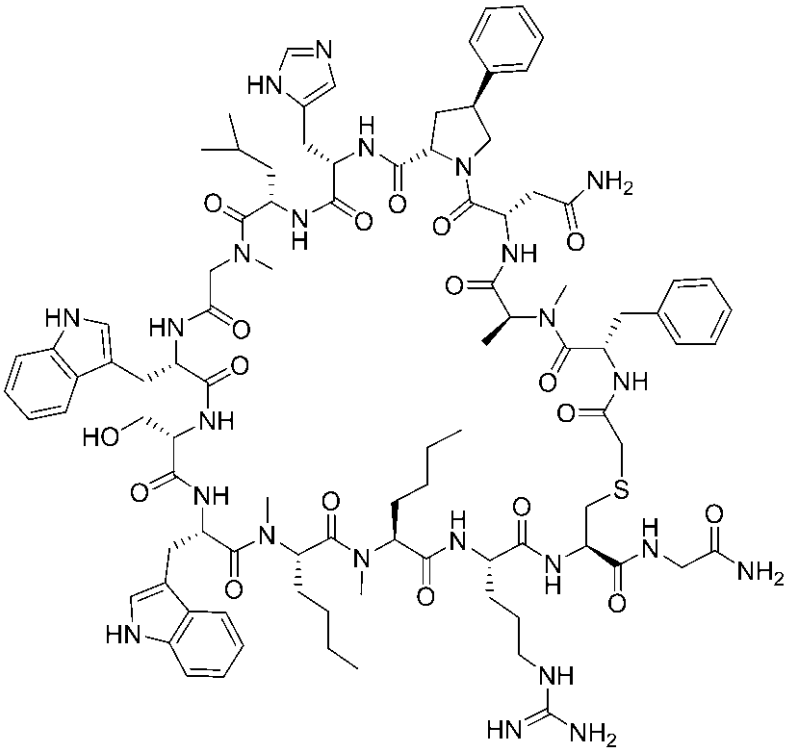
化合物４４



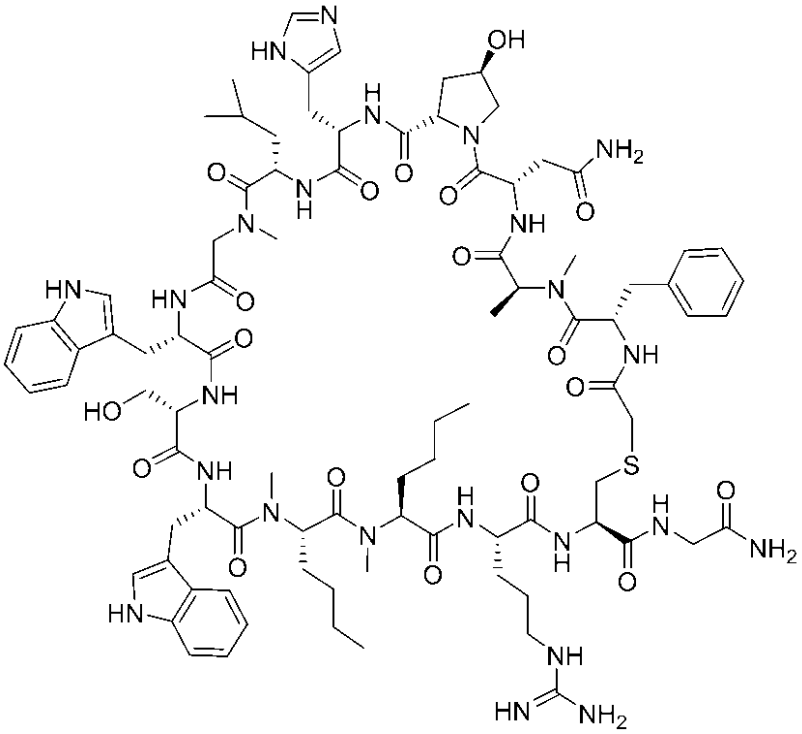
化合物４５



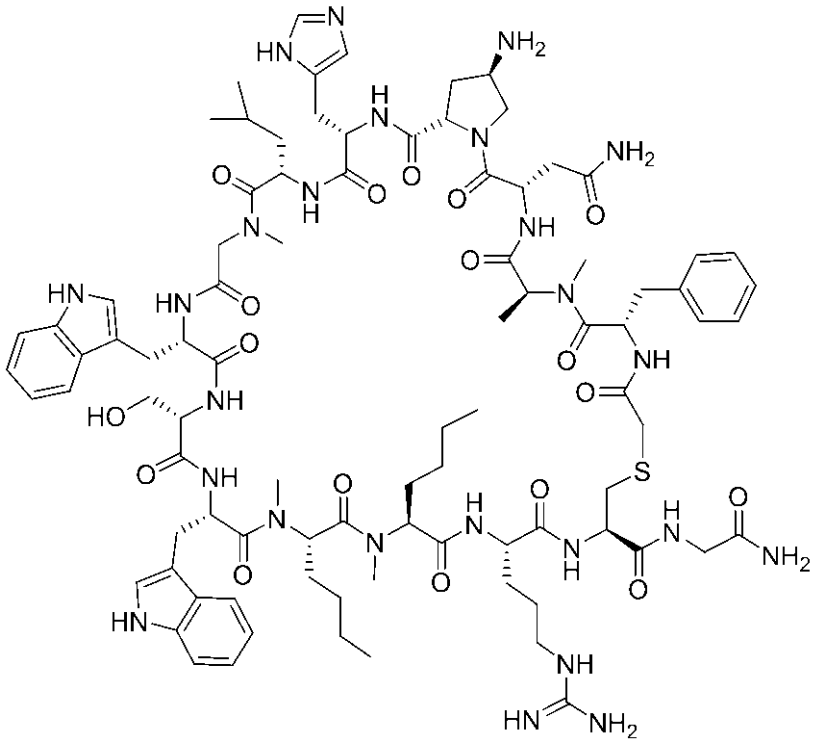
化合物４６



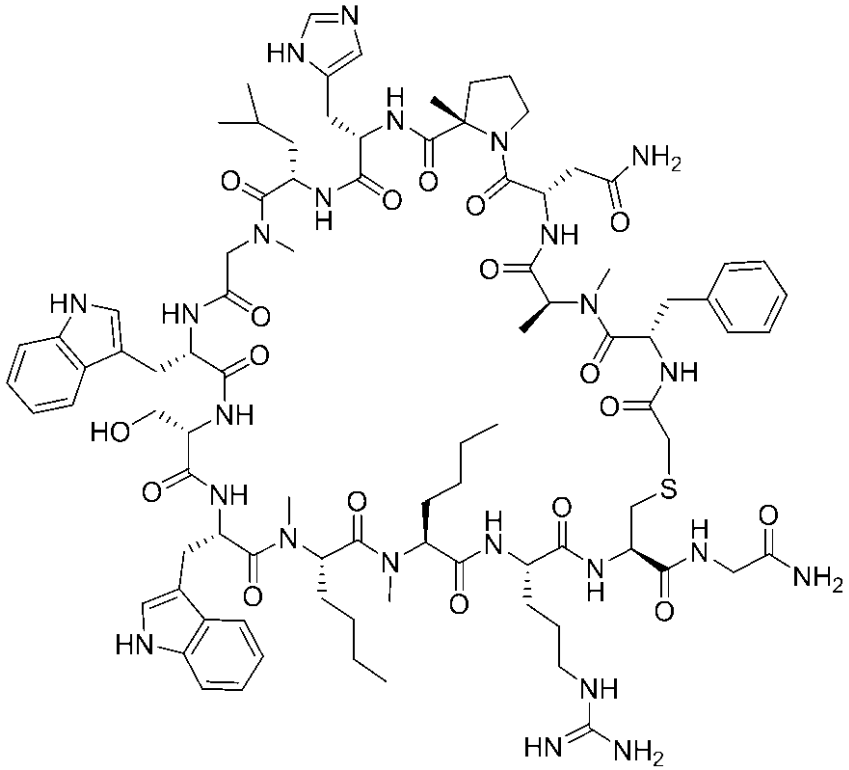
化合物４７



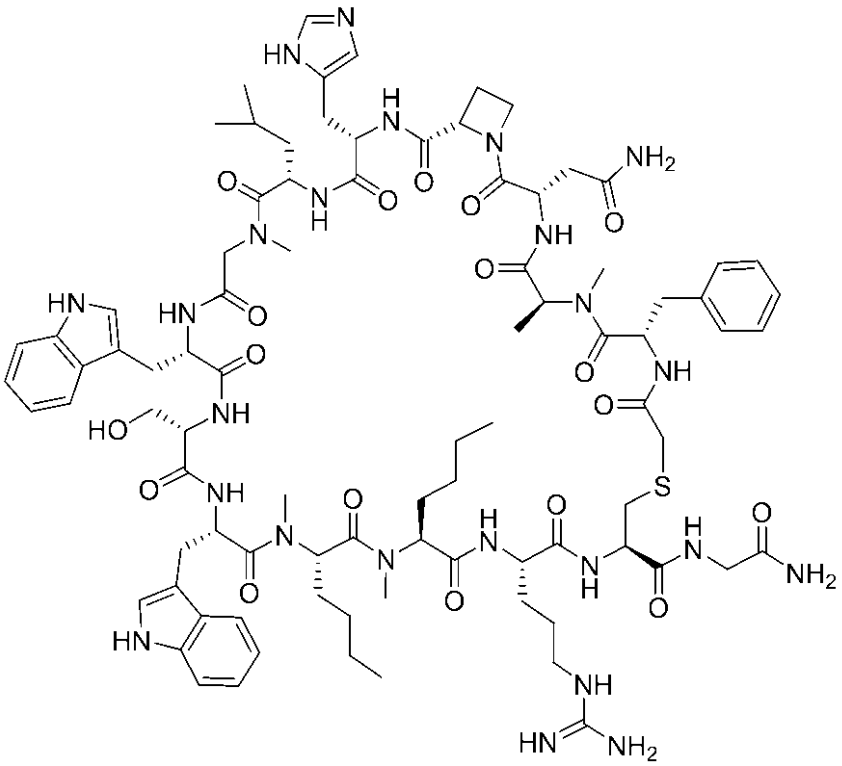
化合物４８



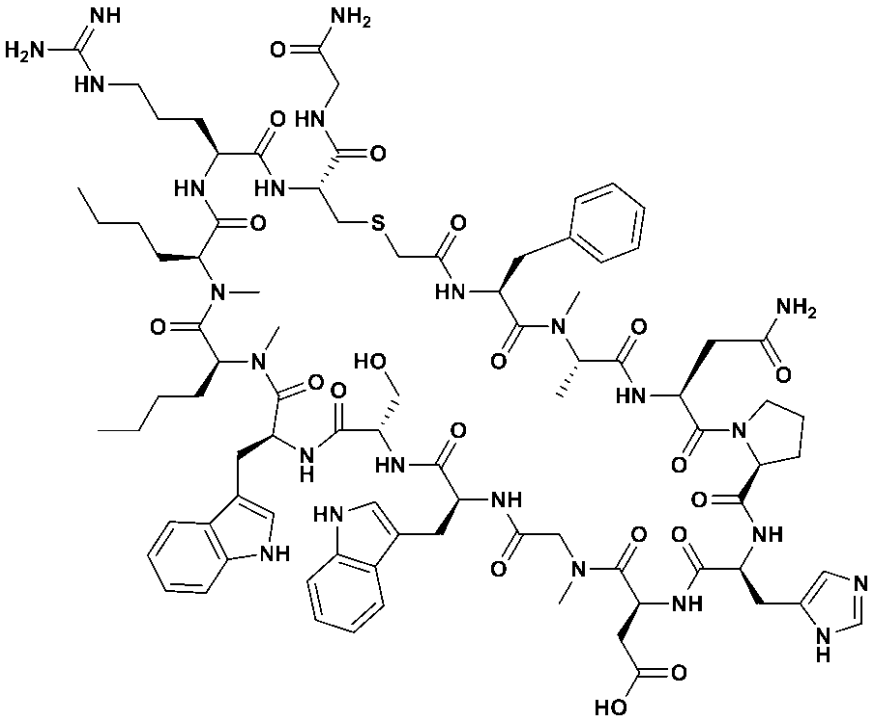
化合物４９



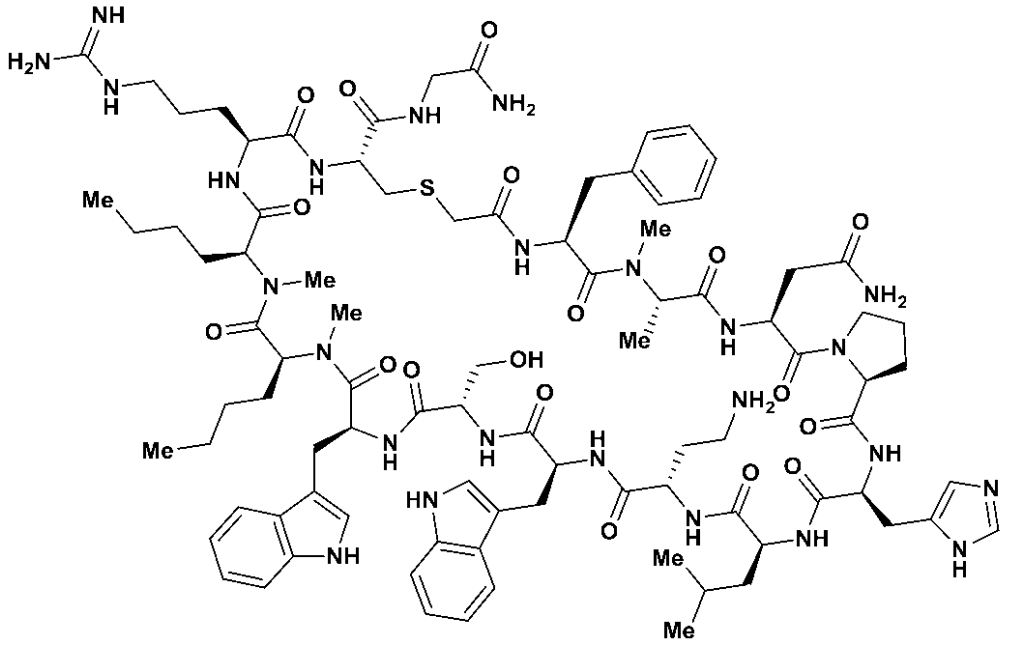
化合物５０



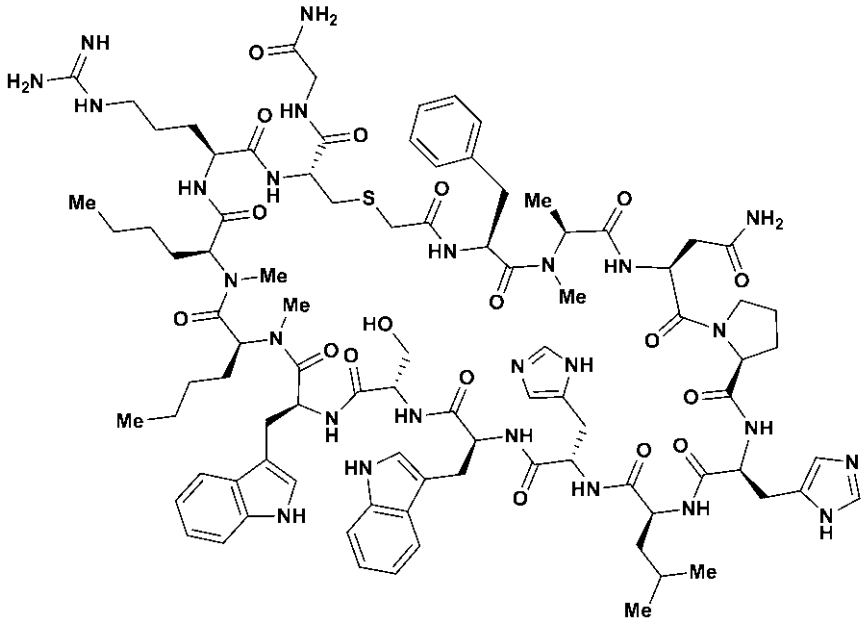
化合物５１



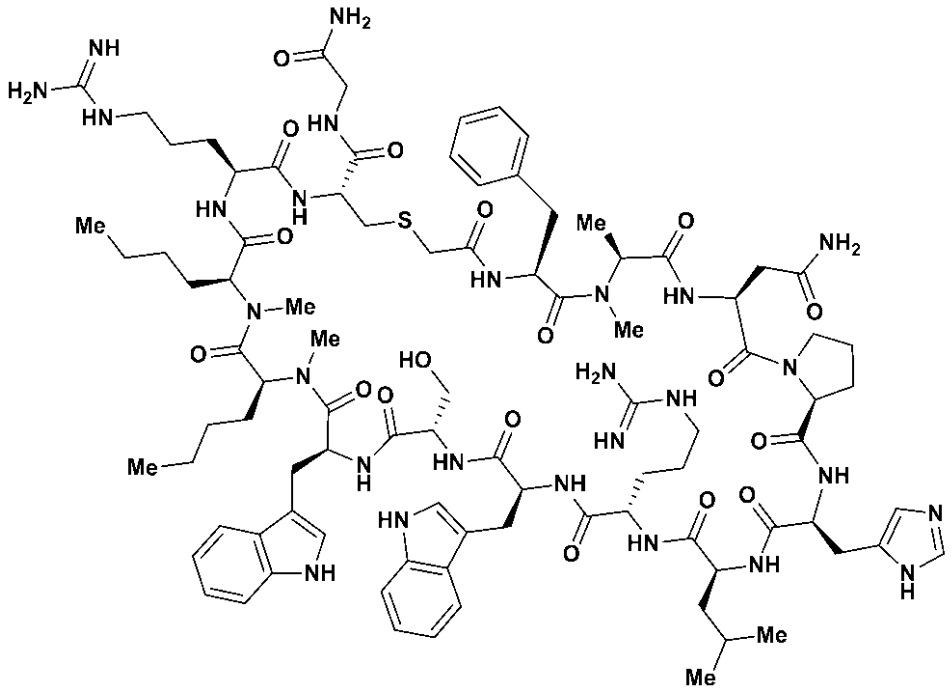
化合物５２



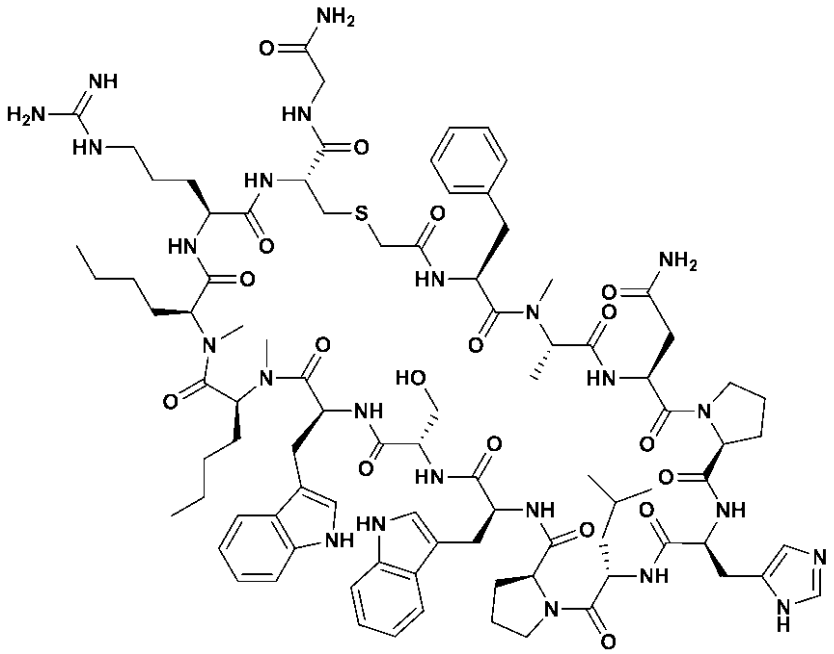
化合物５３



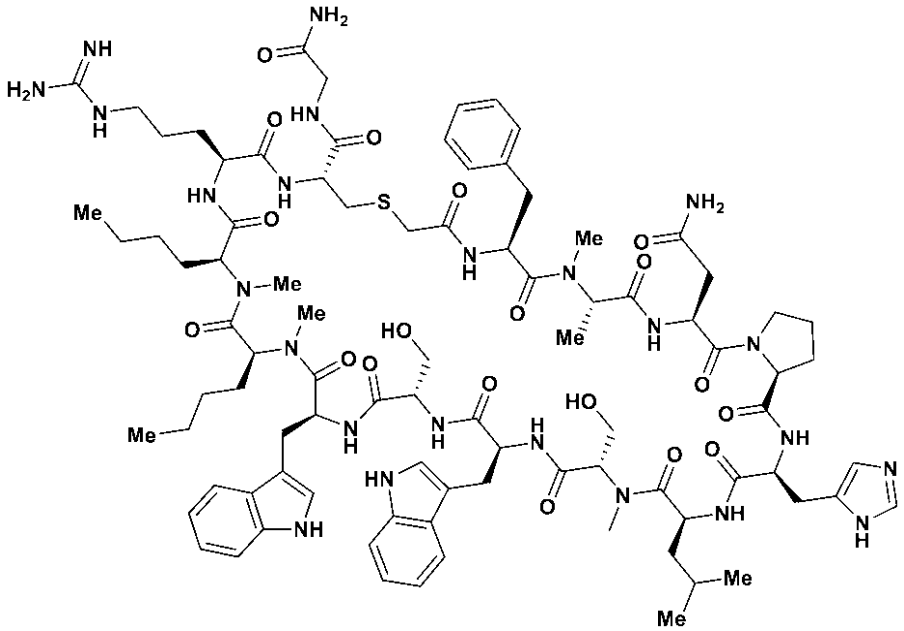
化合物５４



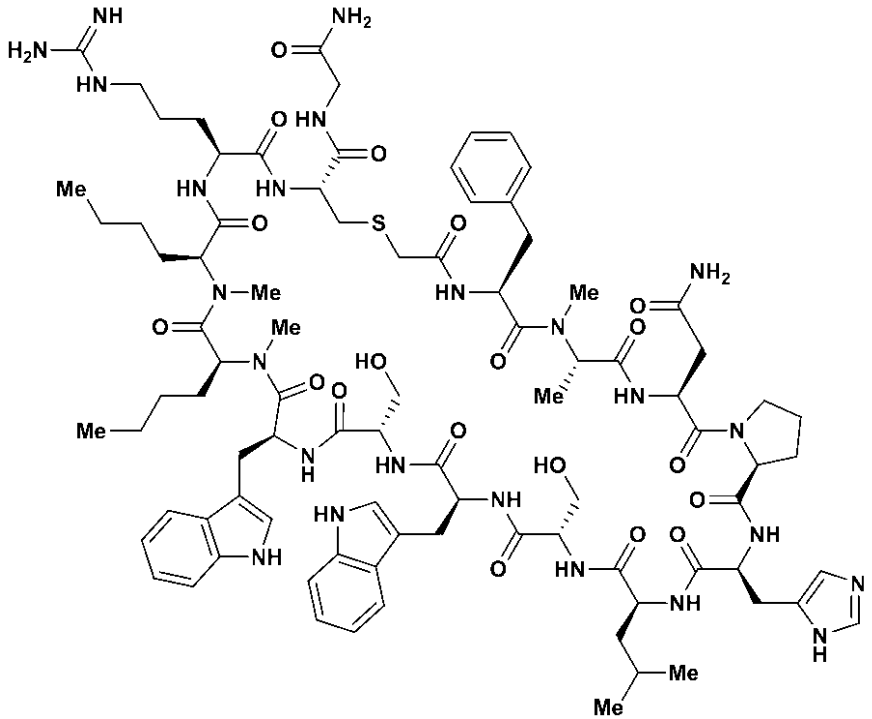
化合物５５



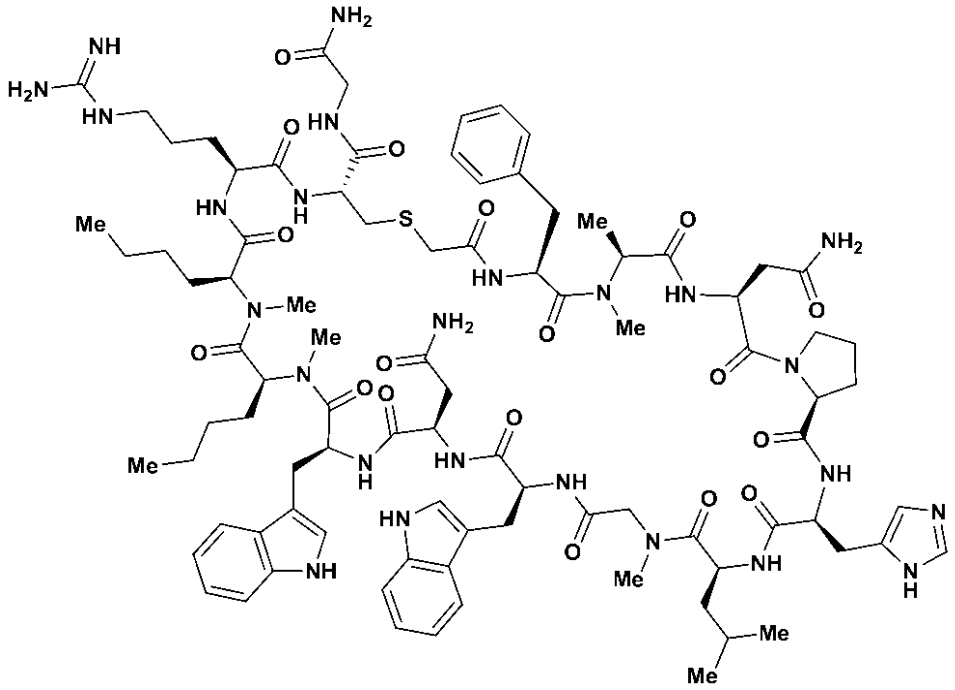
化合物５６



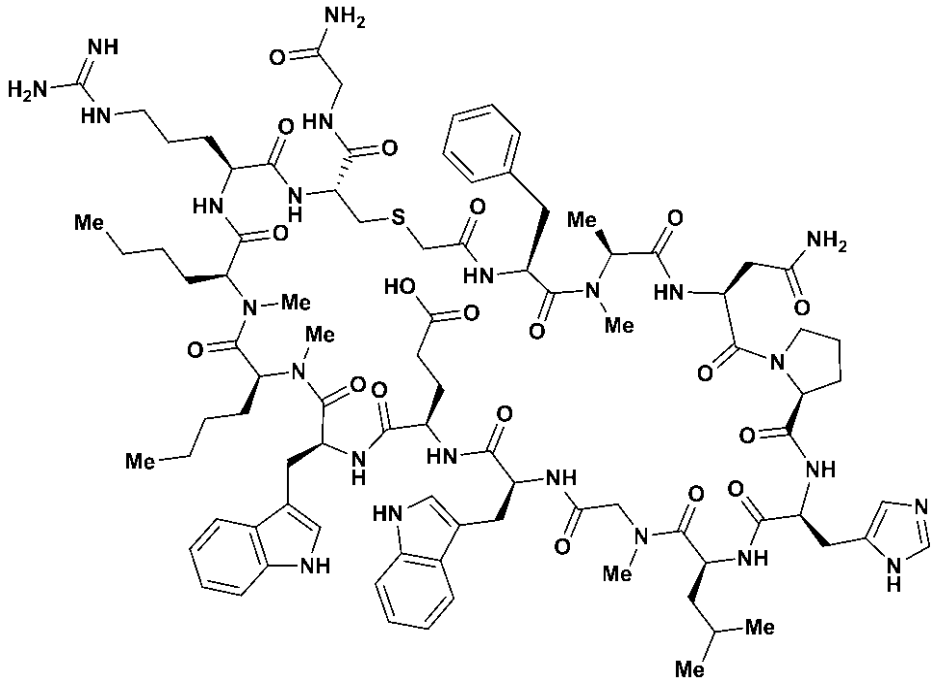
化合物５７



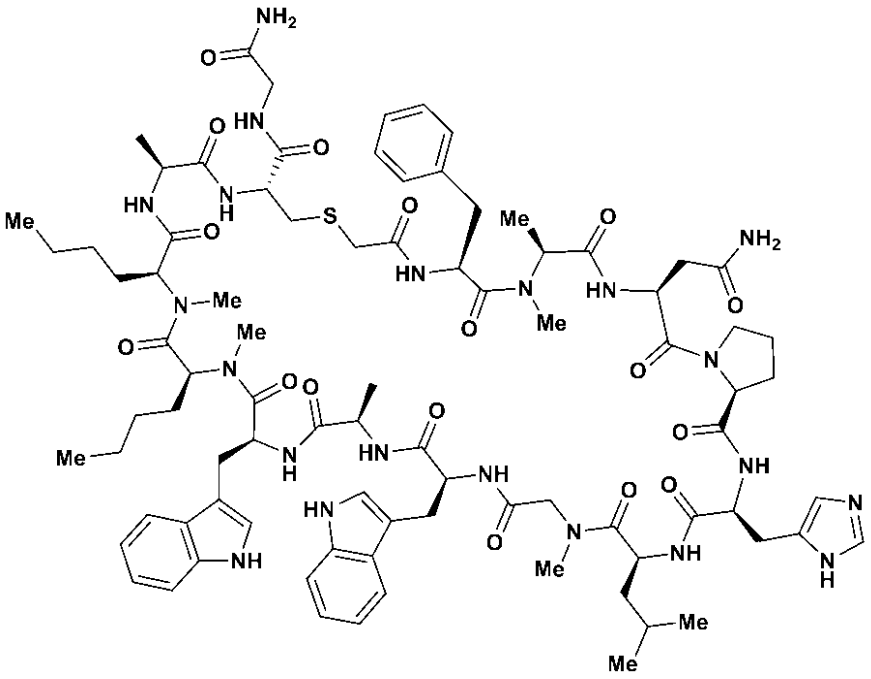
化合物５８



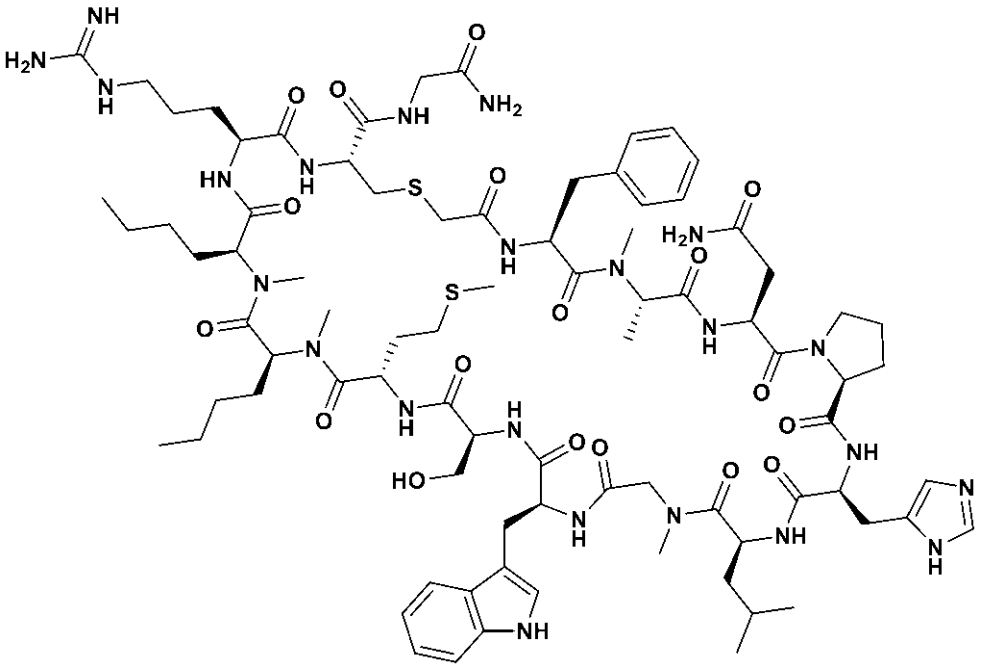
化合物５９



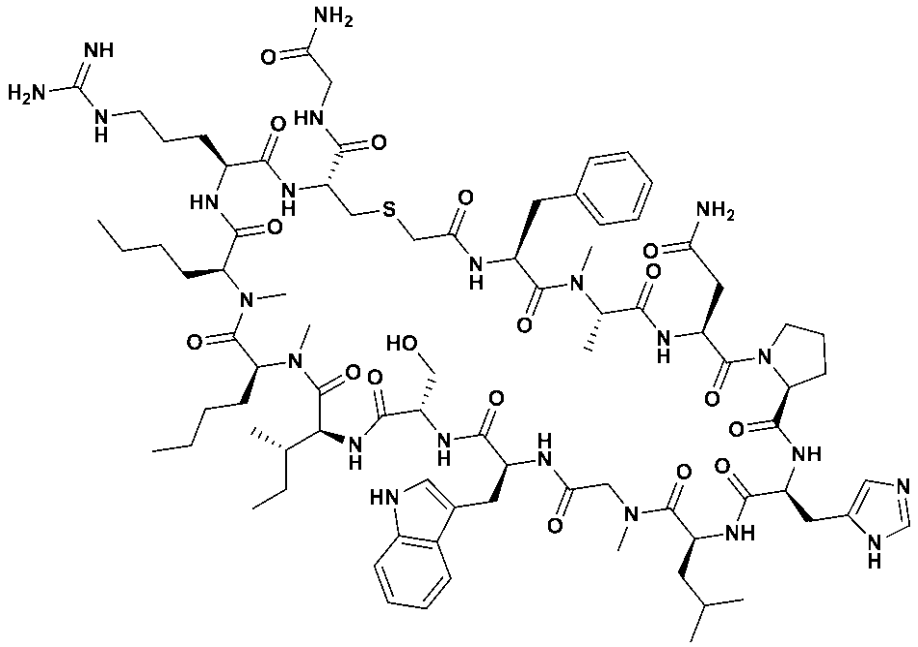
化合物６０



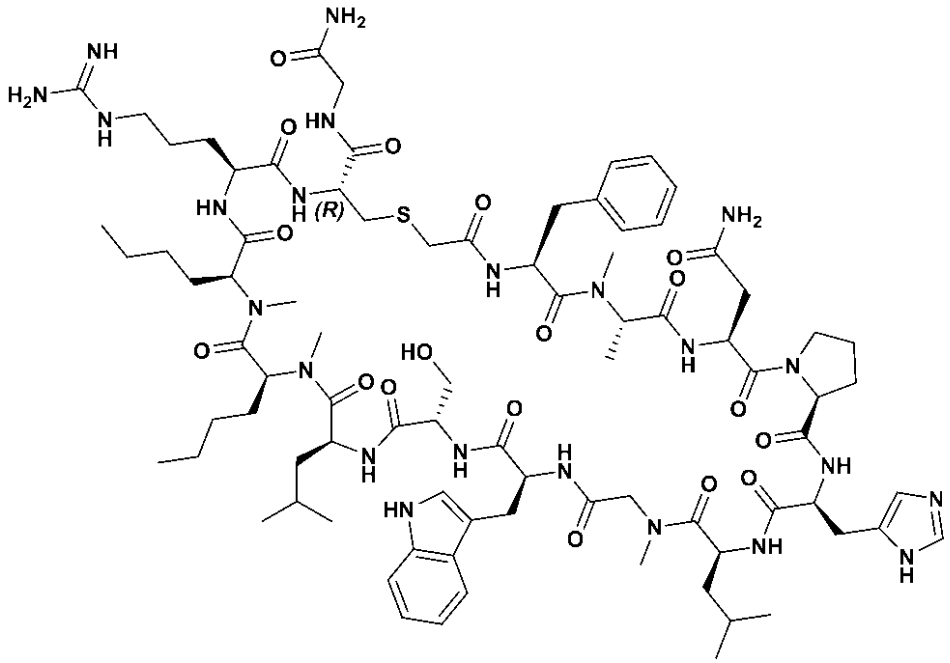
化合物６１



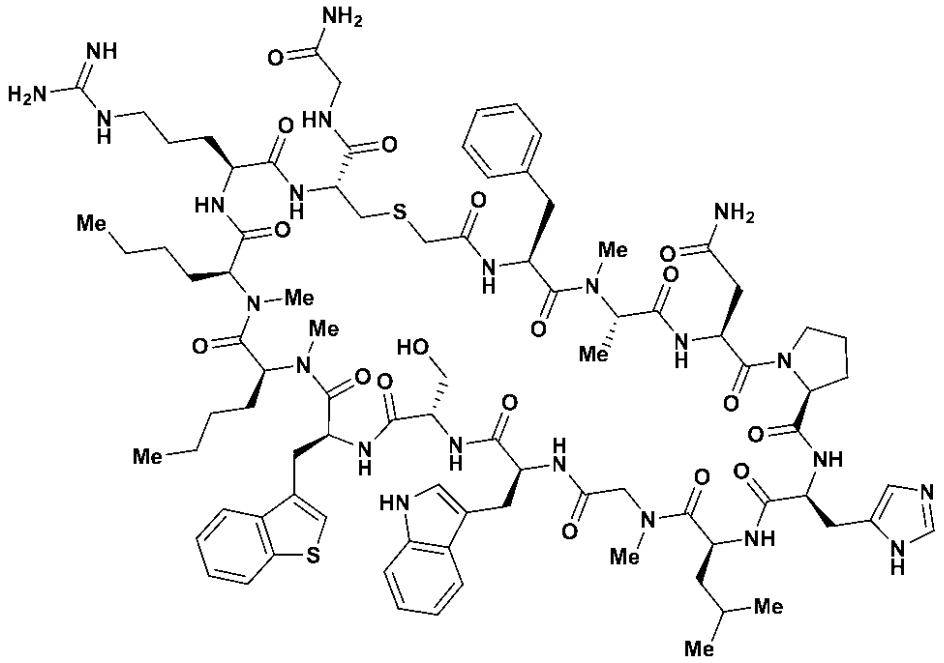
化合物６２



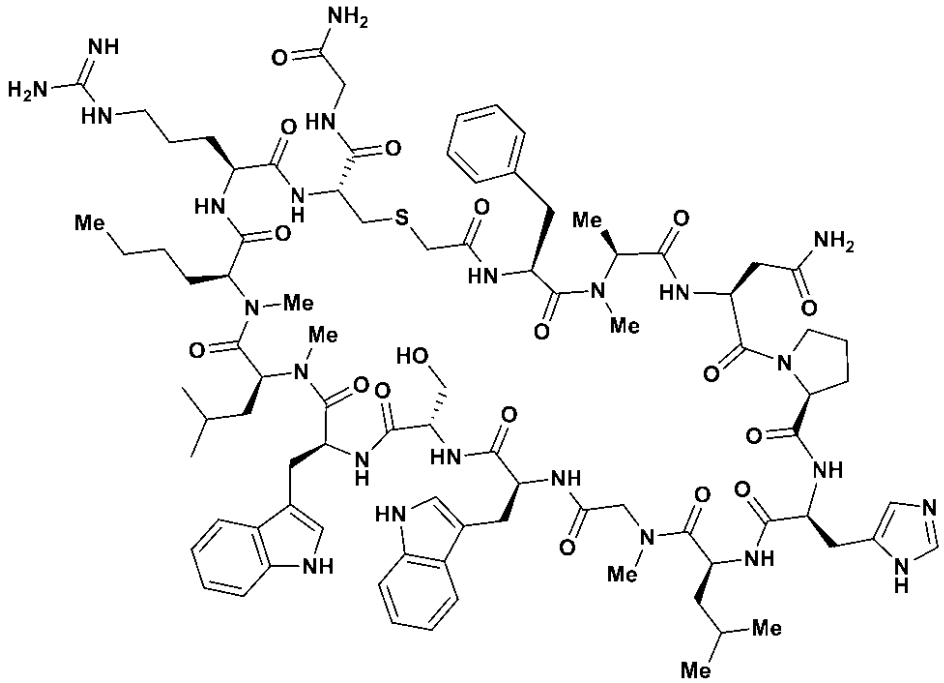
化合物６３



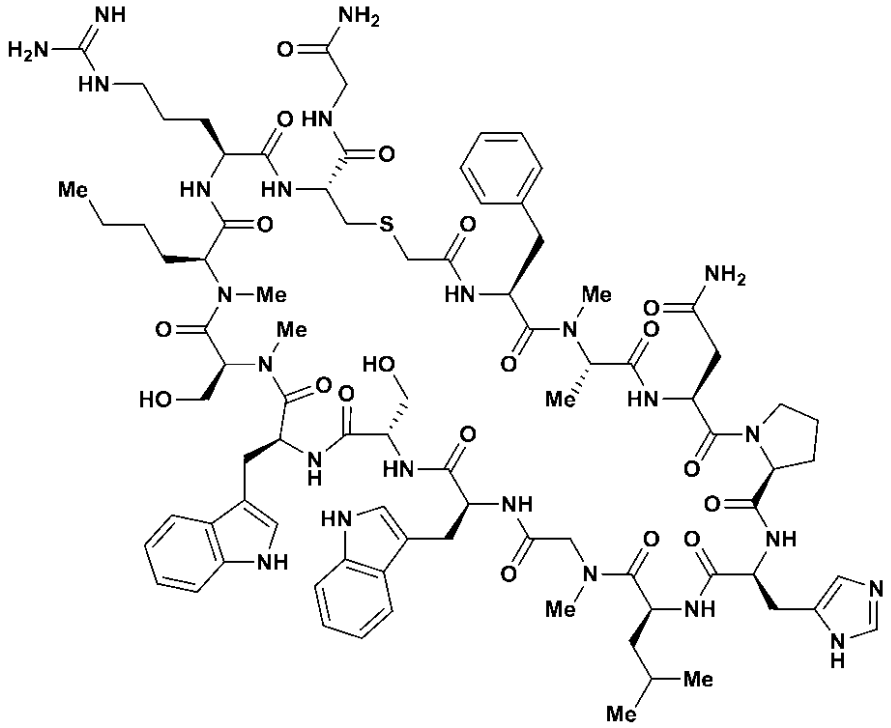
化合物６４



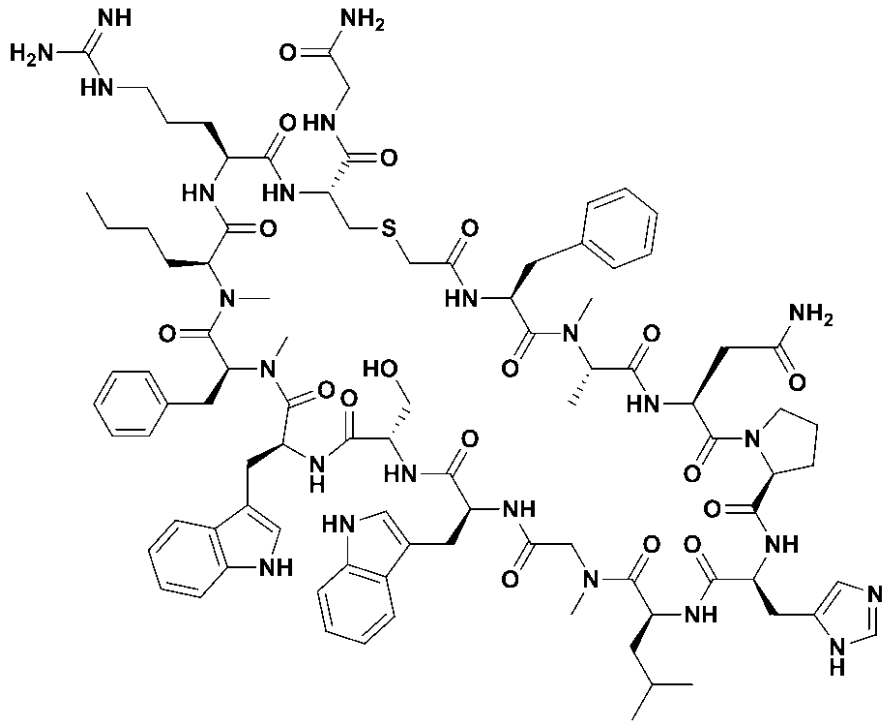
化合物６５



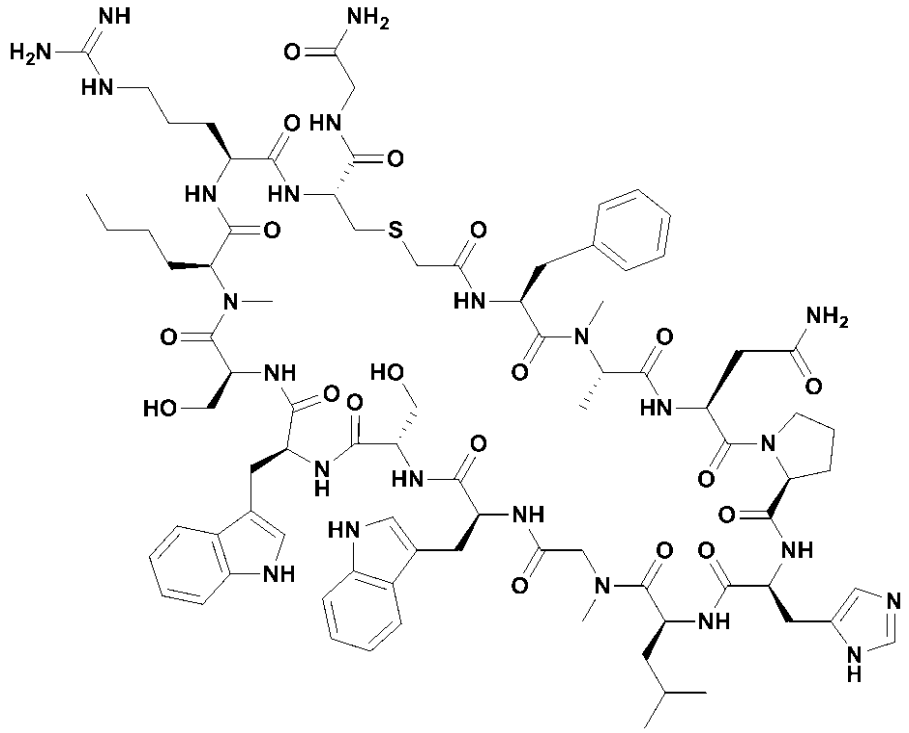
化合物６６



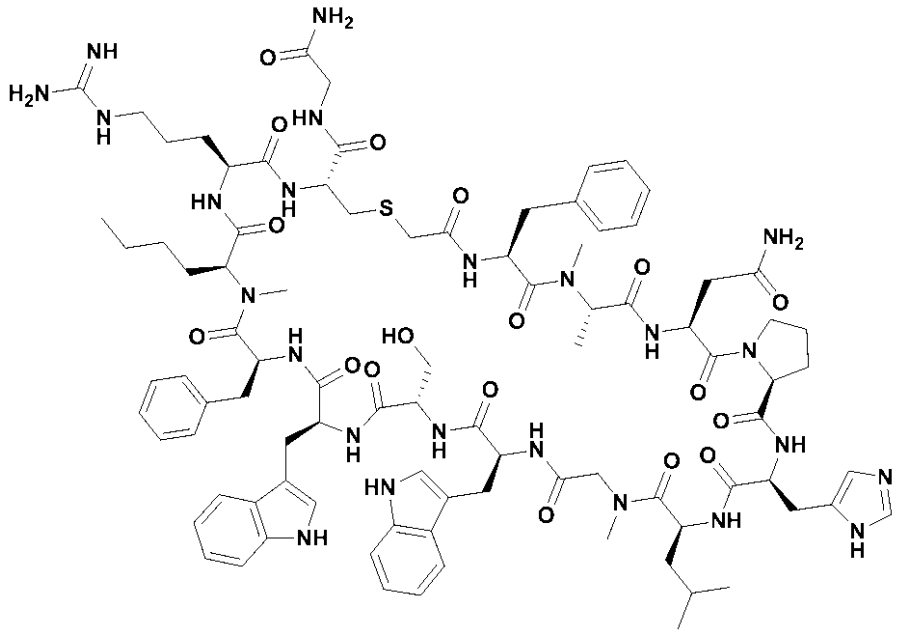
化合物６７



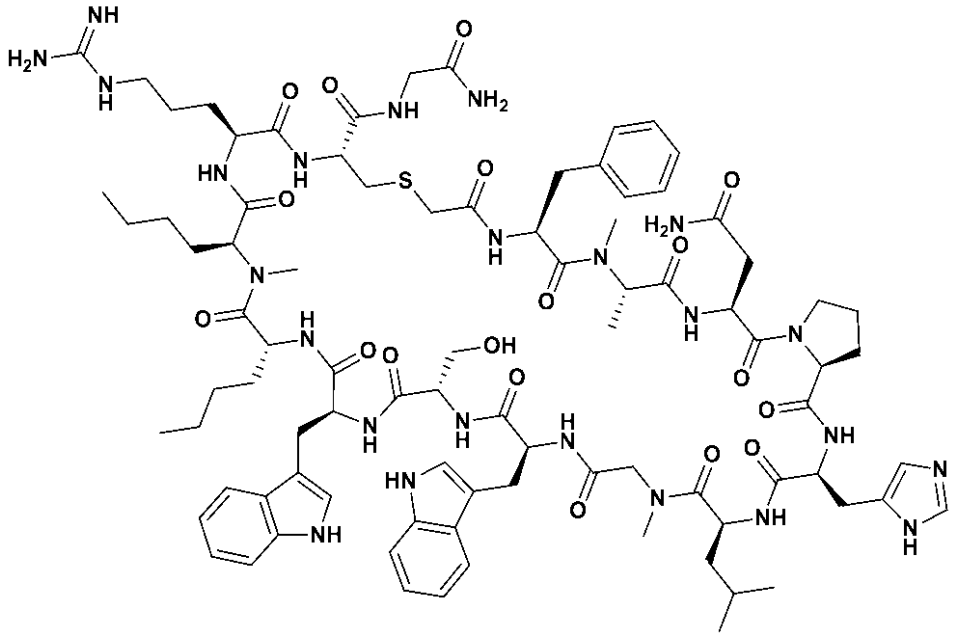
化合物６８



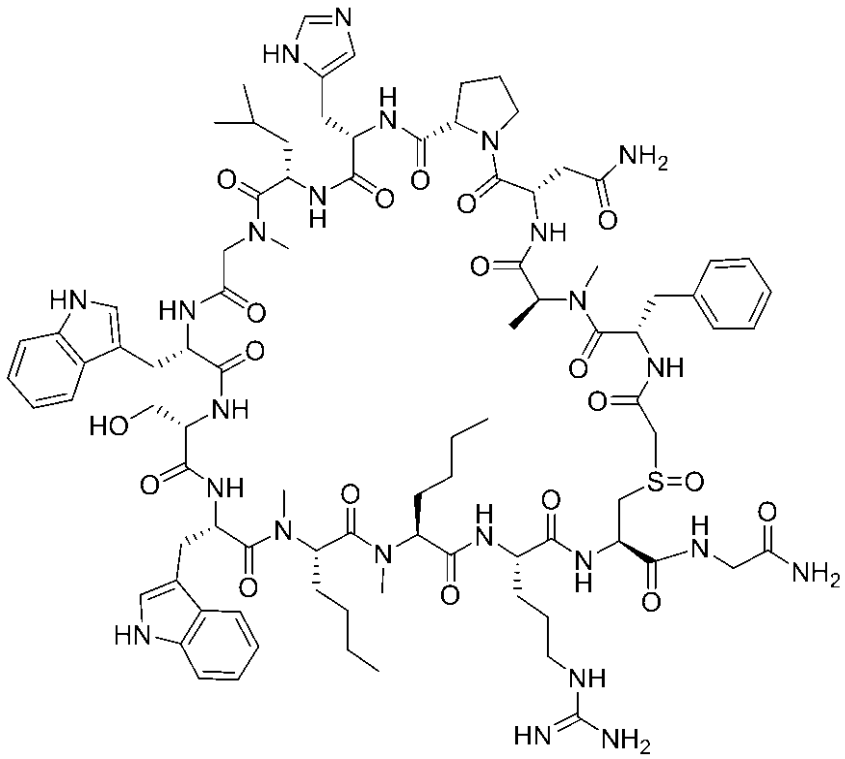
化合物６９



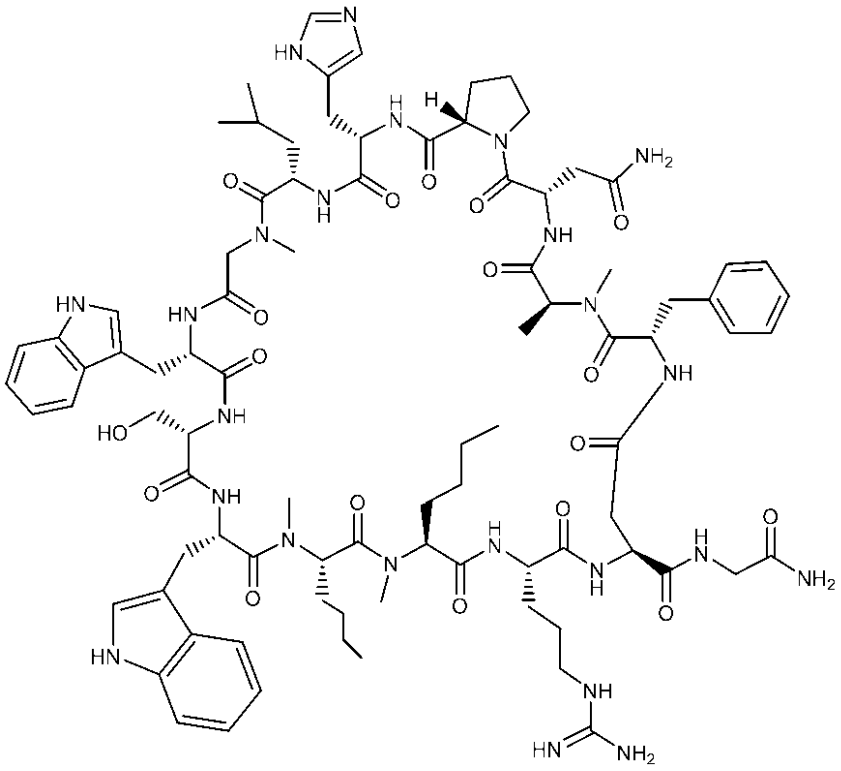
化合物７０



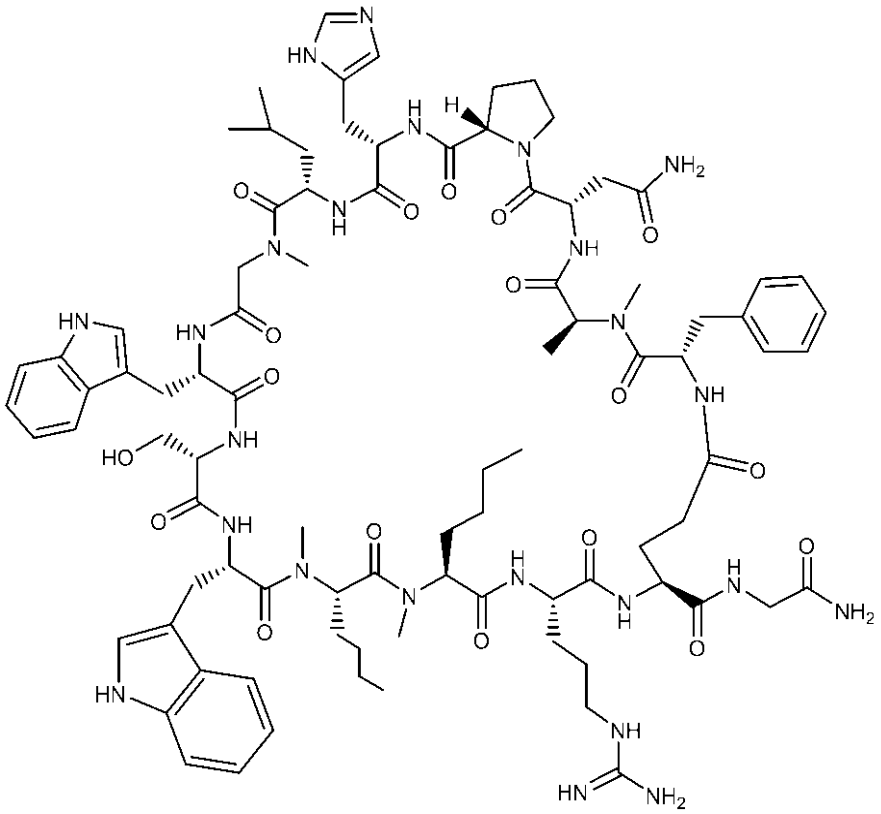
化合物８８



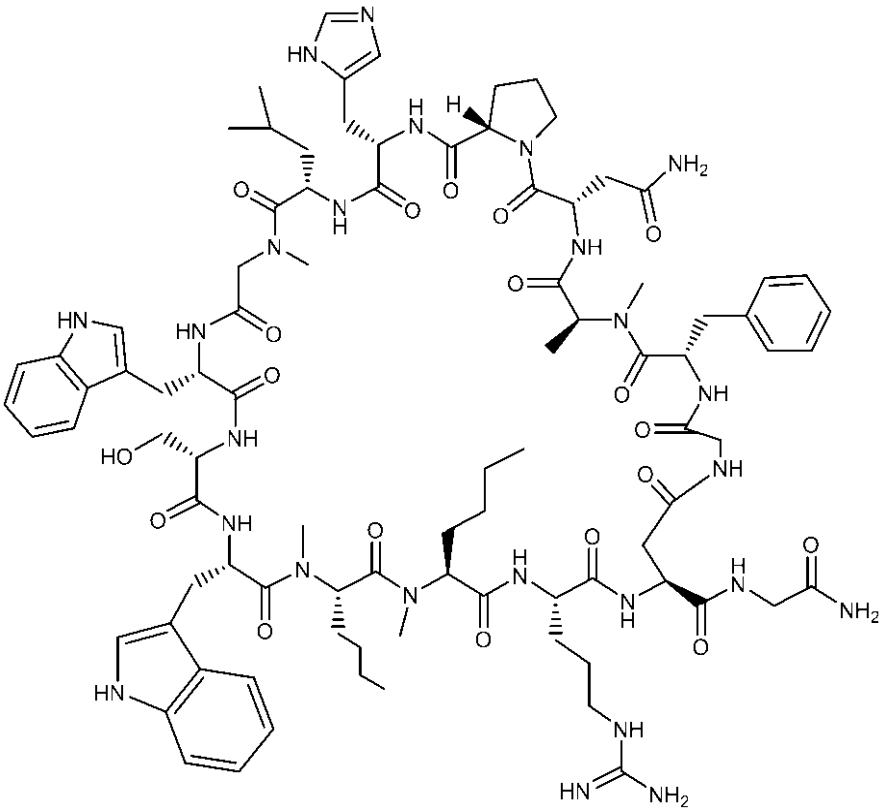
化合物９１



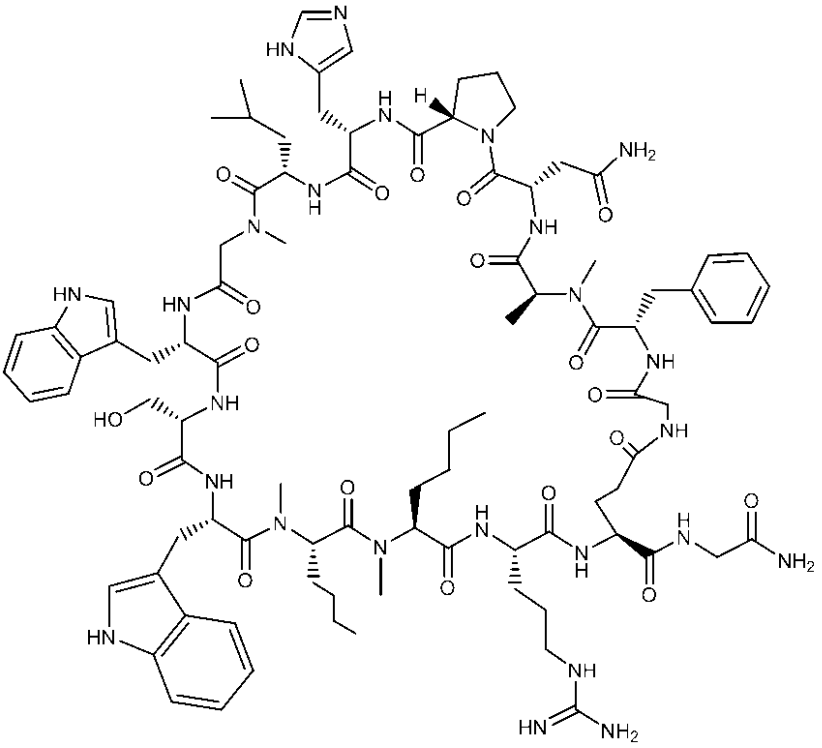
化合物９２



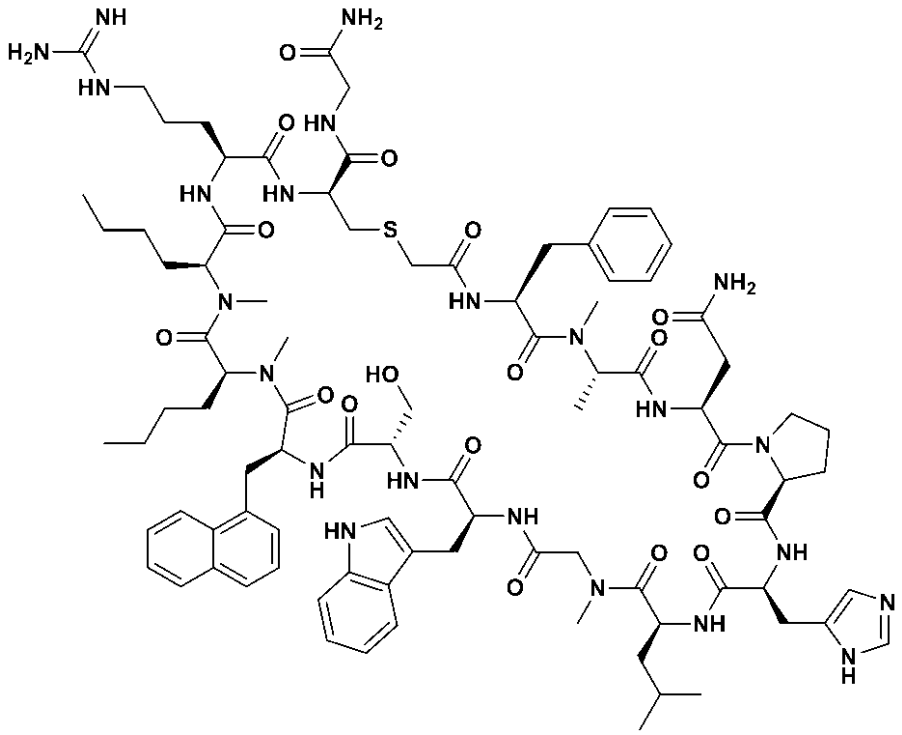
化合物９３



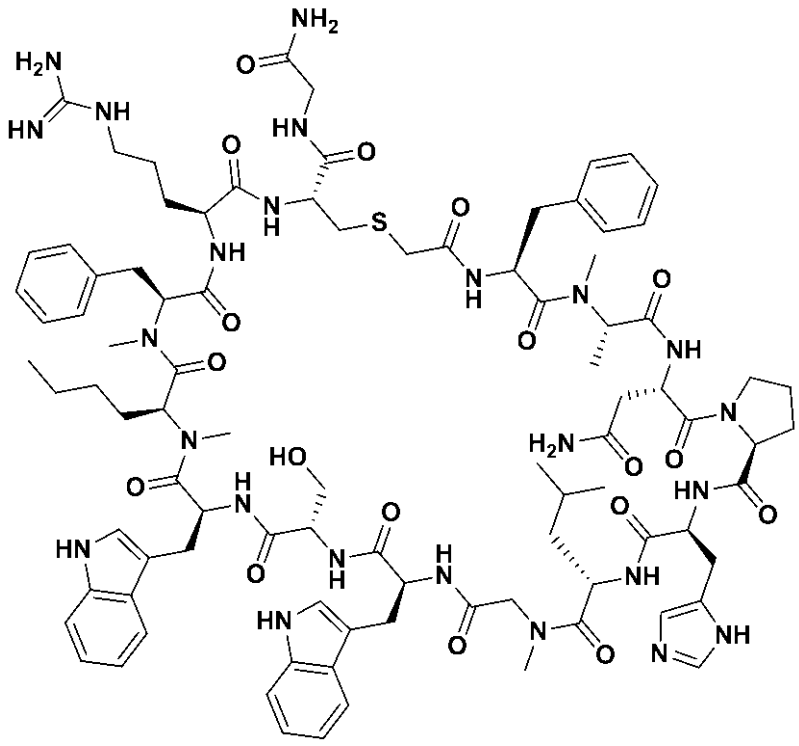
化合物９４



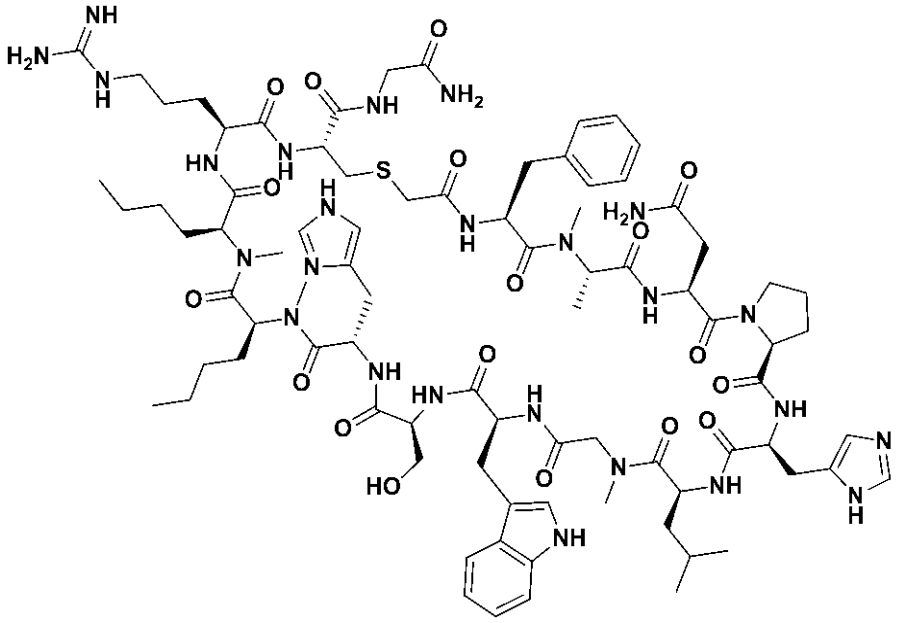
実施例１００２



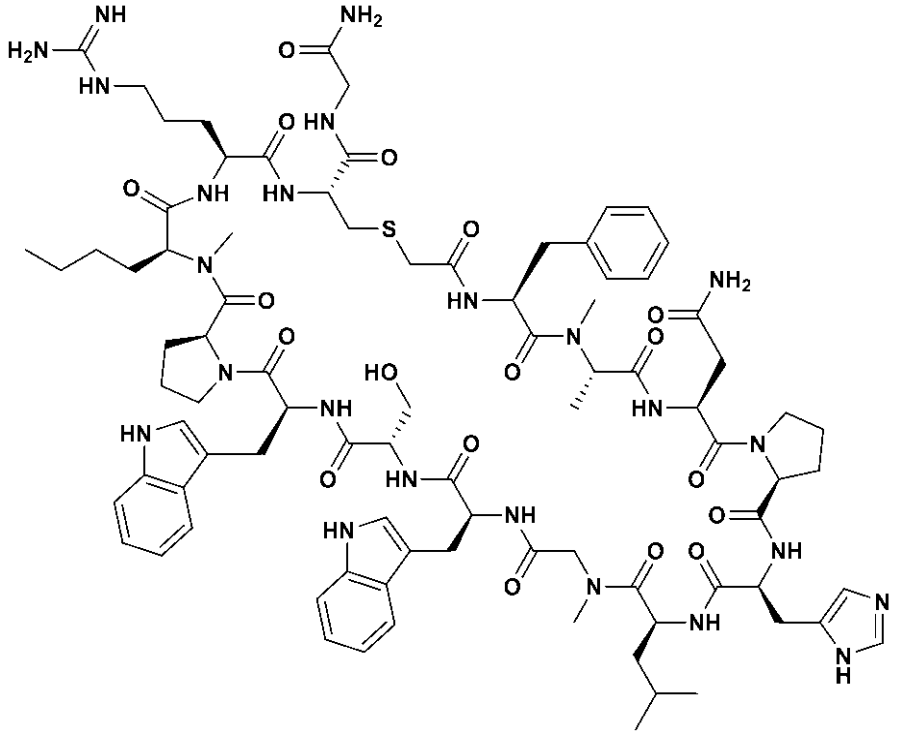
実施例１００３



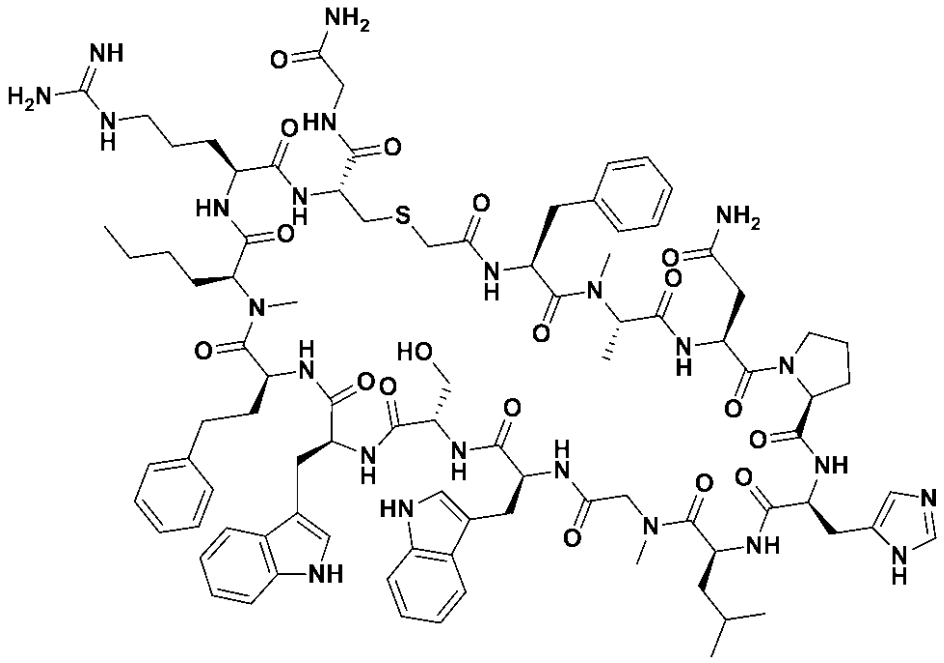
実施例１００４



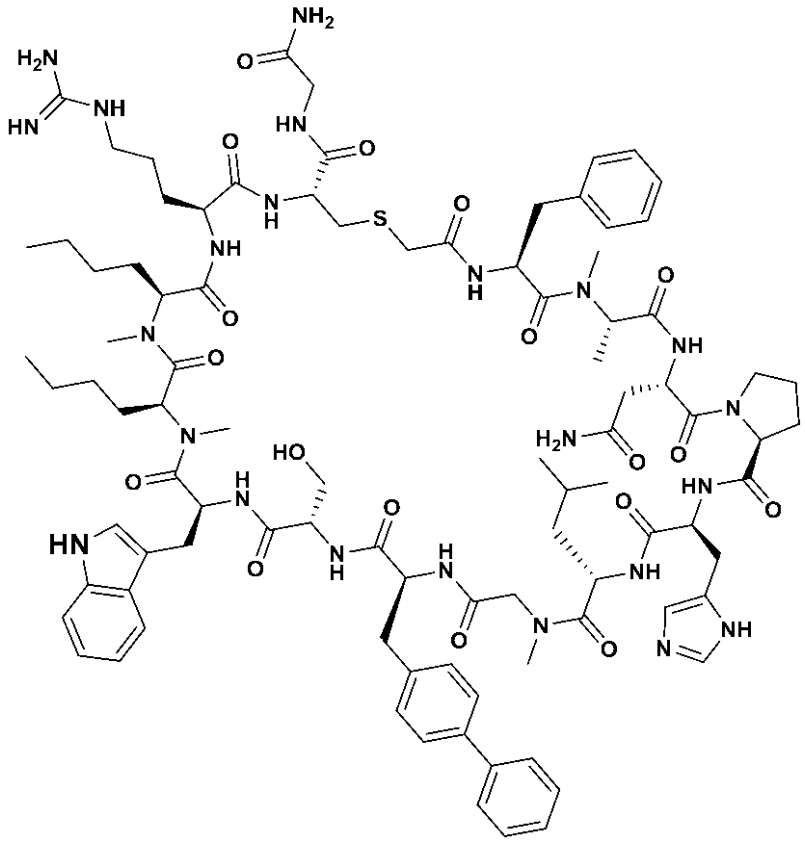
実施例１００５



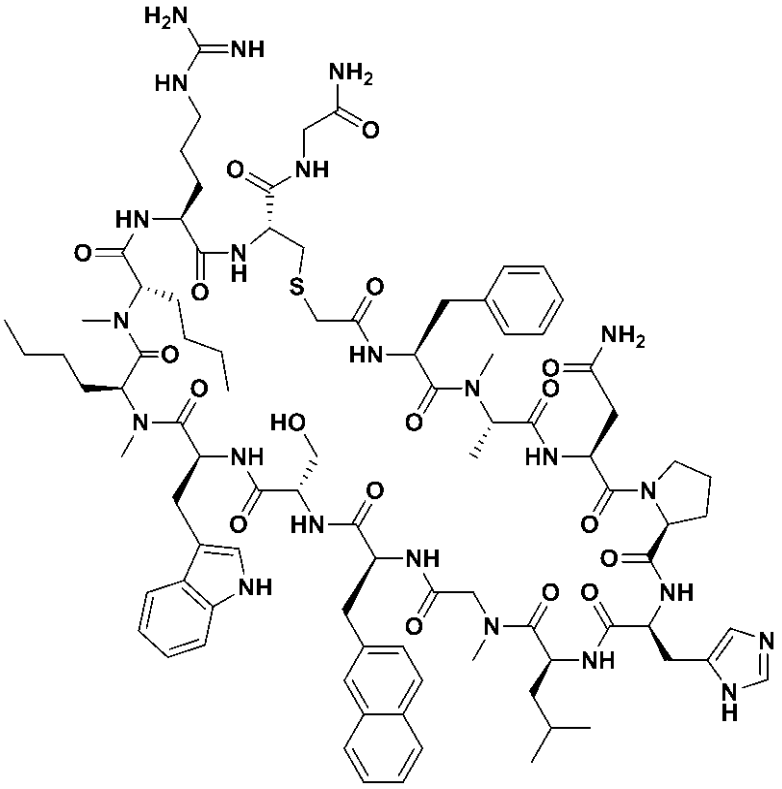
実施例１００６



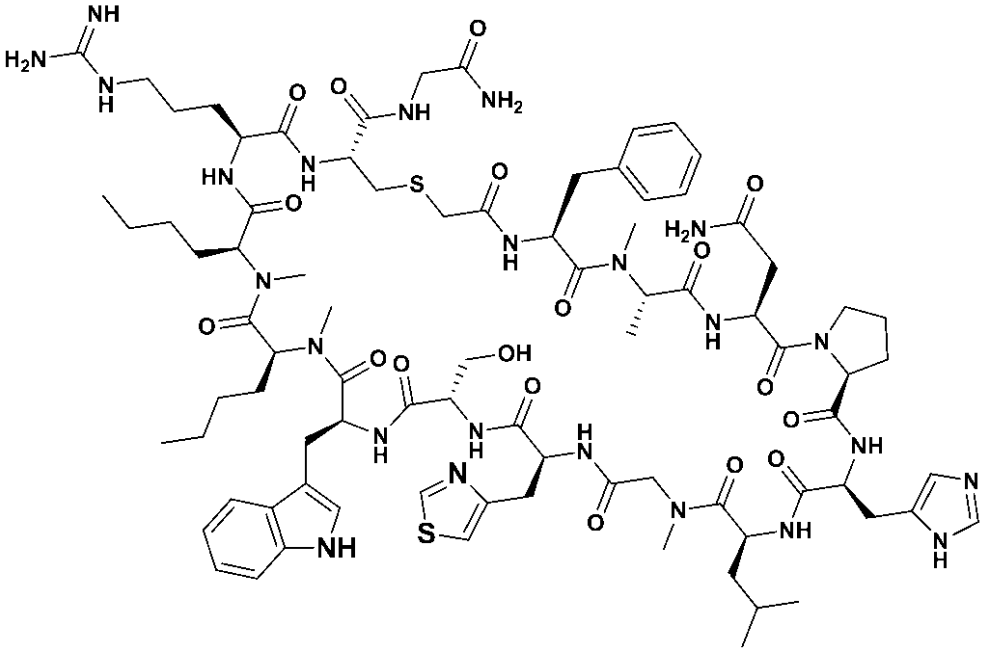
実施例１００７



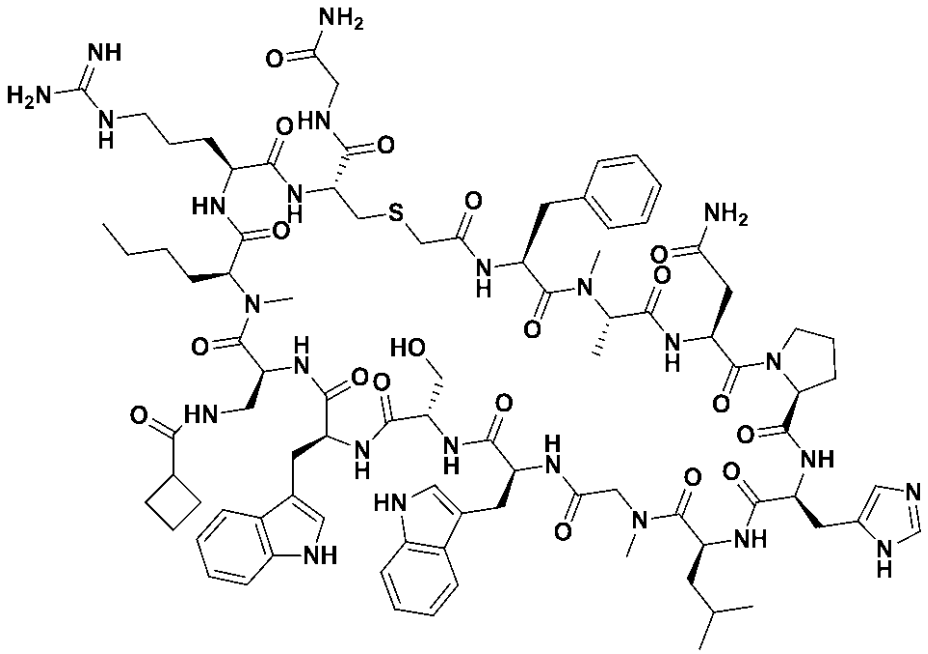
実施例１００９



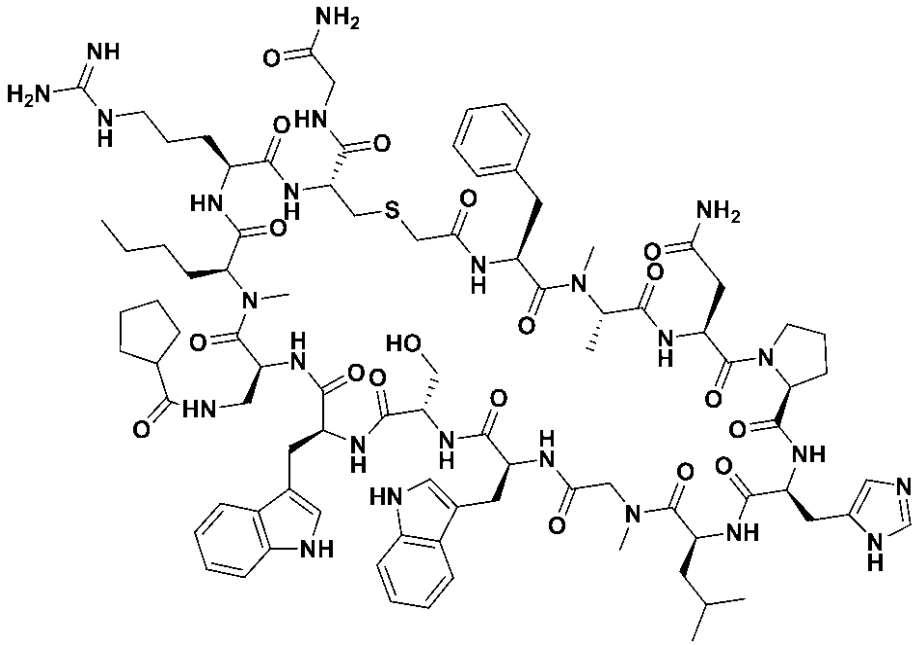
実施例１０１０



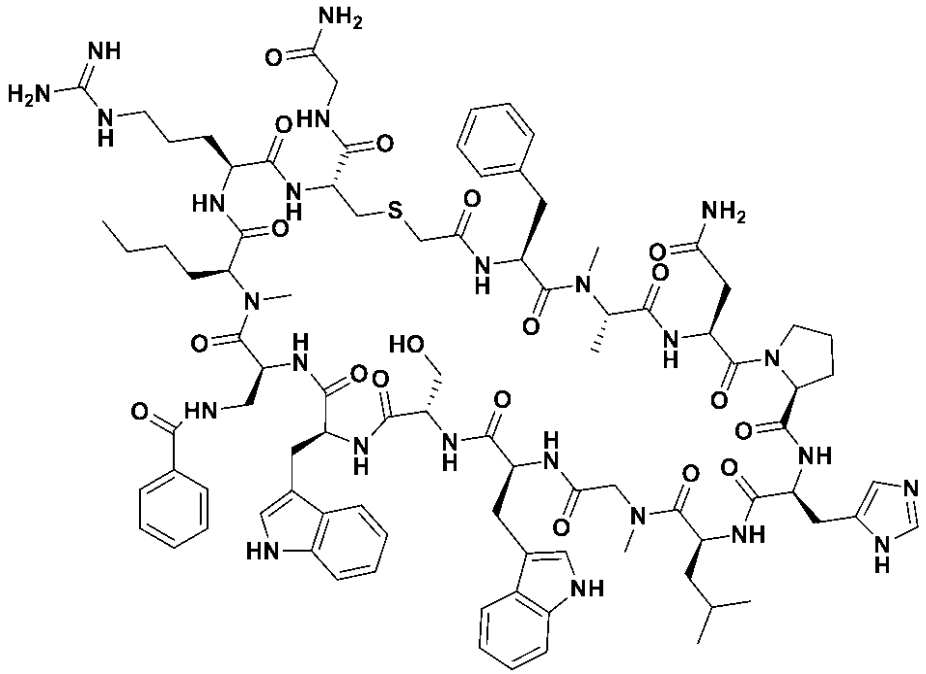
実施例１０１１



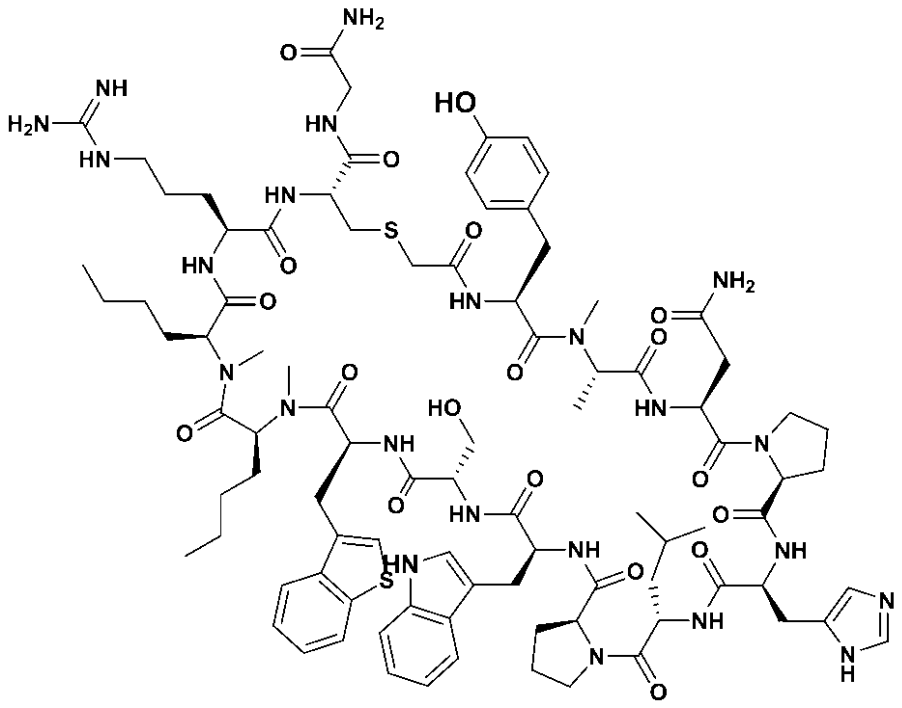
実施例１０１２



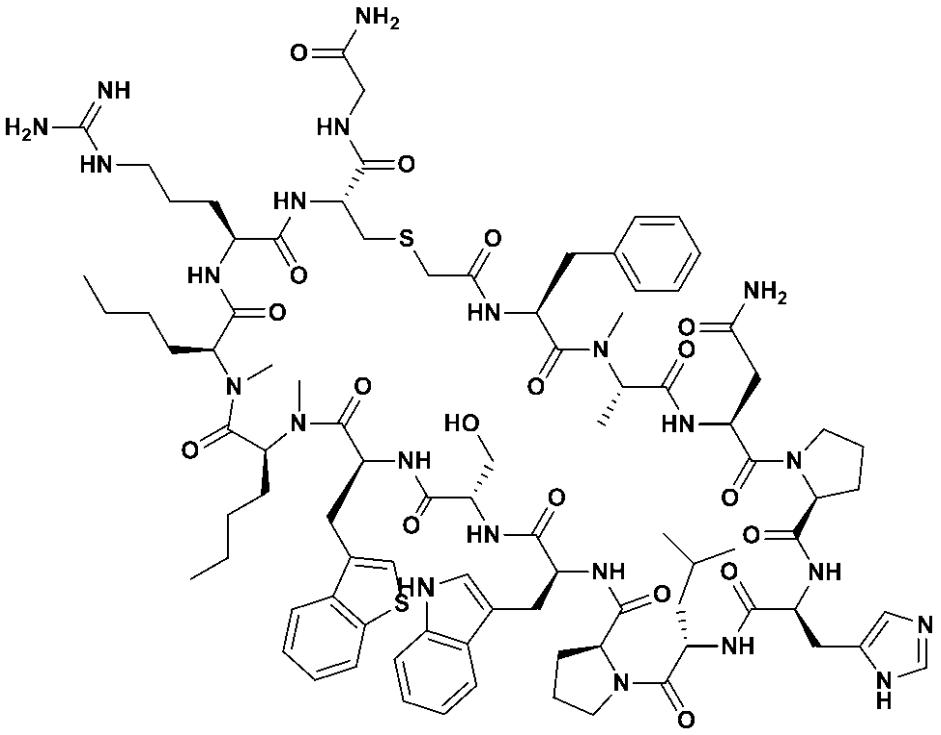
実施例１０１３



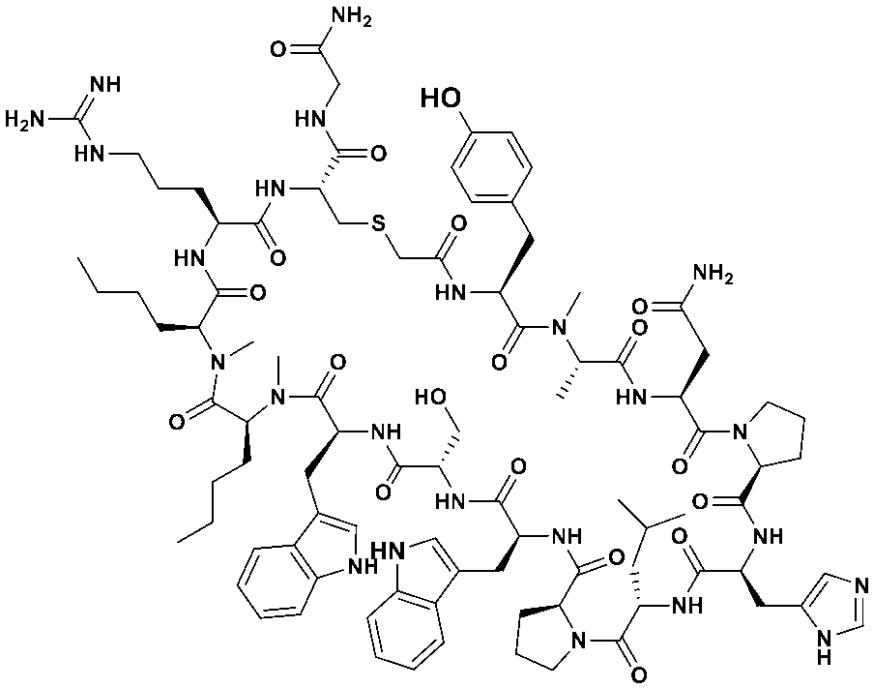
実施例１０１４



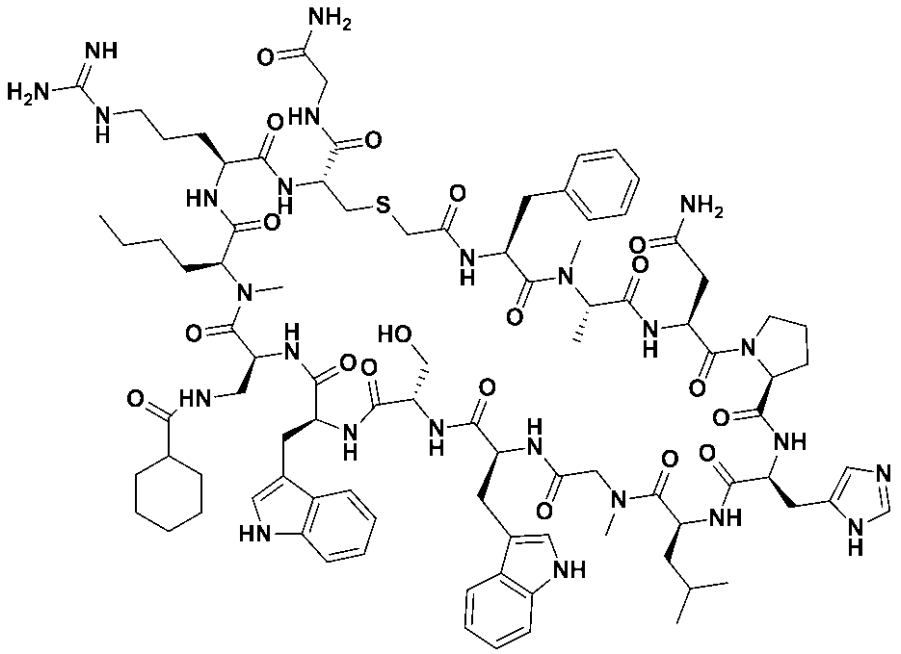
実施例１０１５



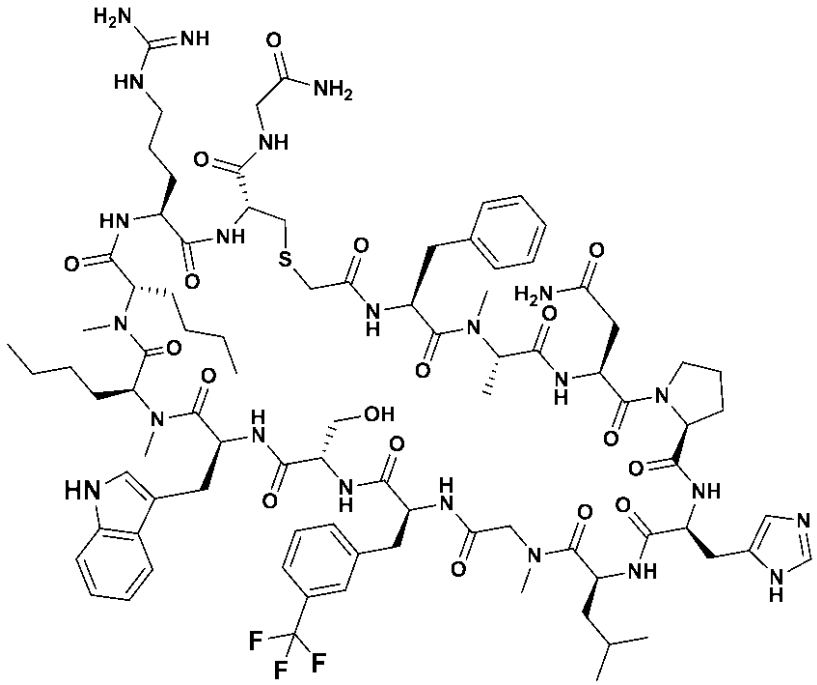
実施例１０１６



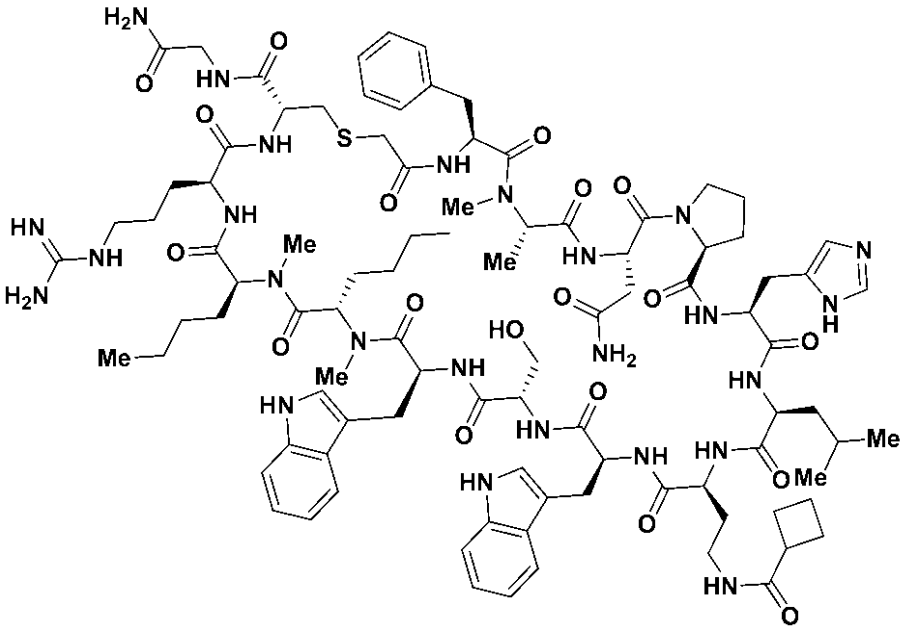
実施例１０１７



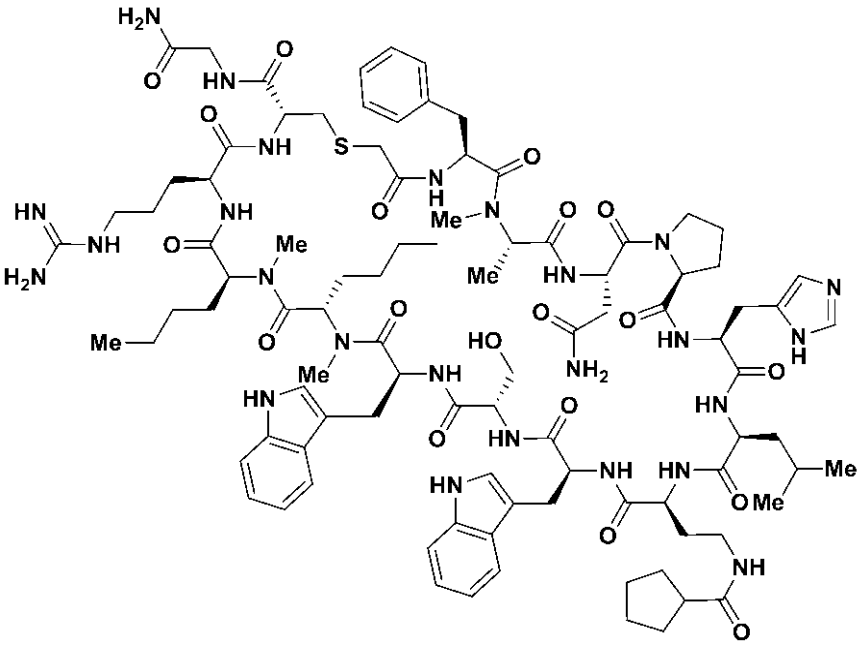
実施例１０１８



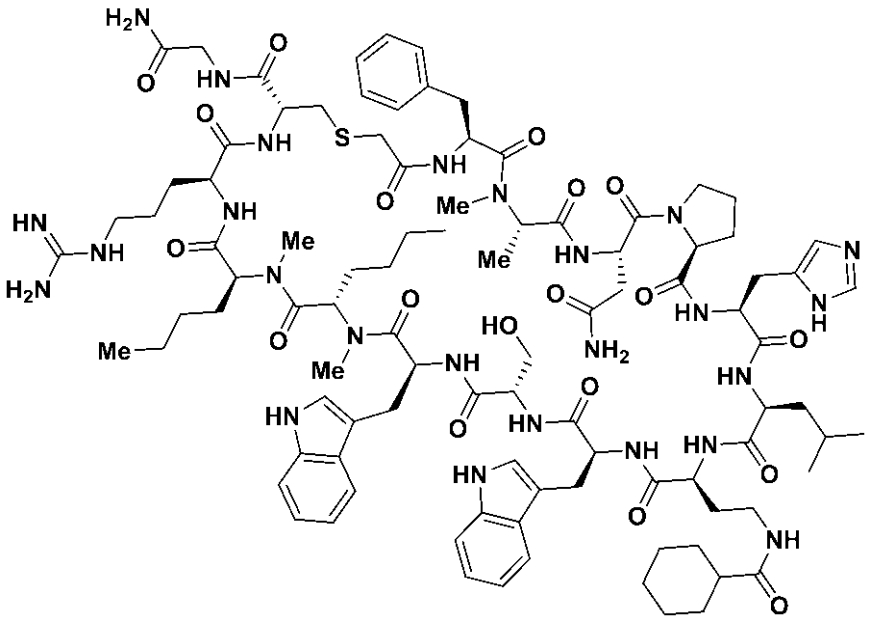
実施例１０１９



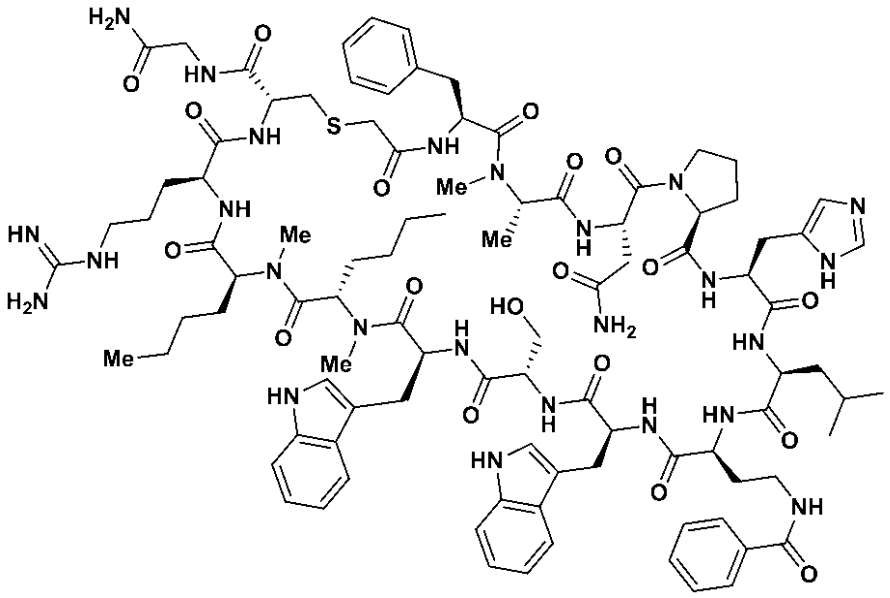
実施例１０２０



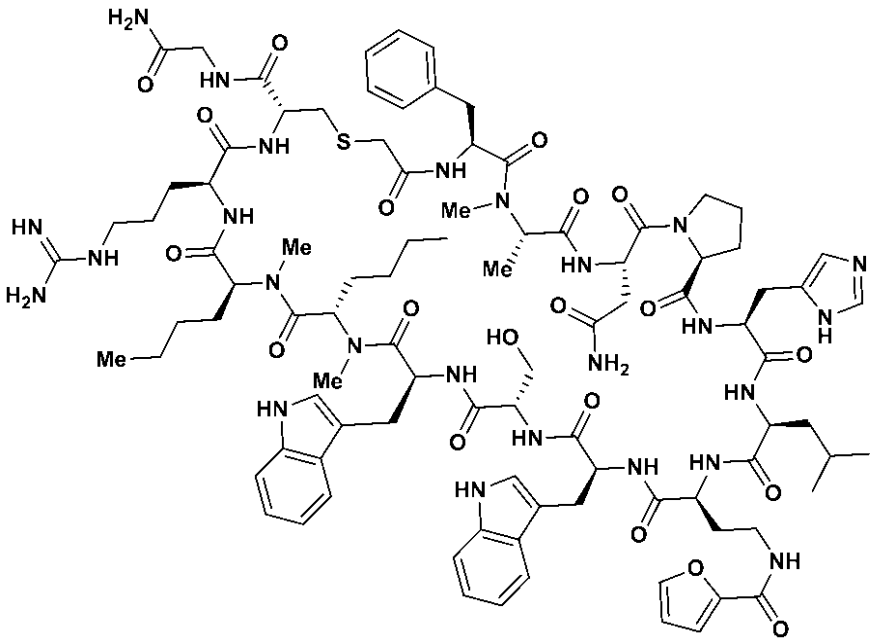
実施例１０２１



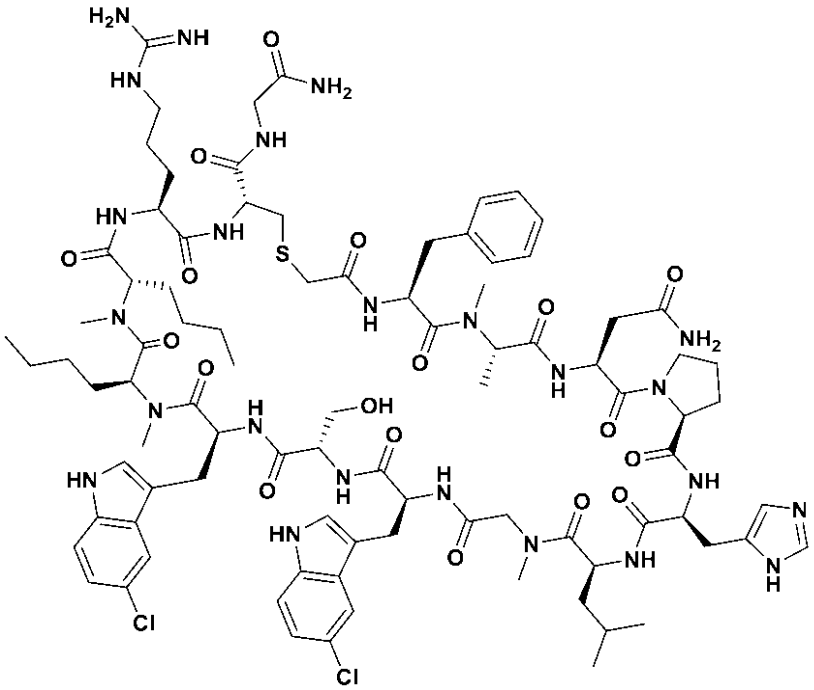
実施例１０２２



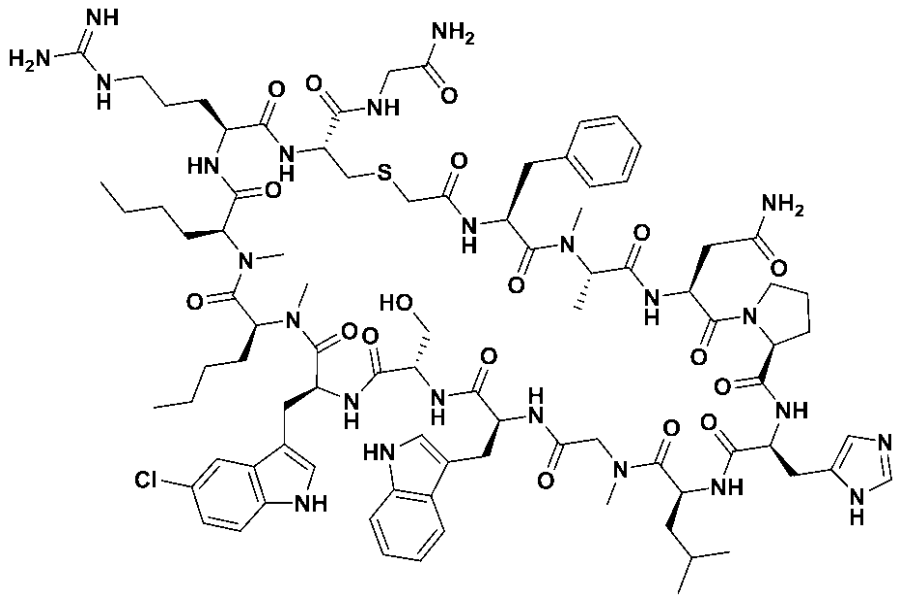
実施例１０２３



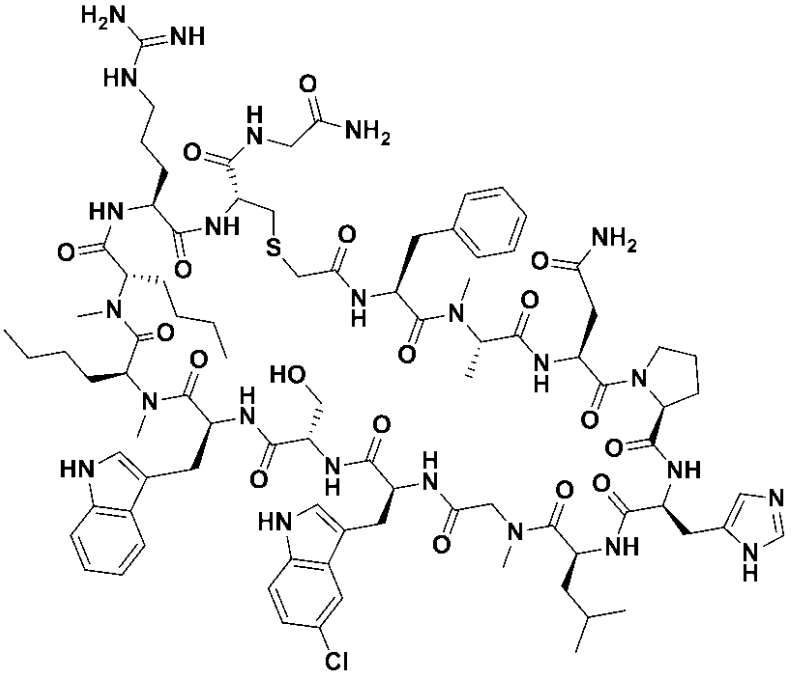
実施例１０２４



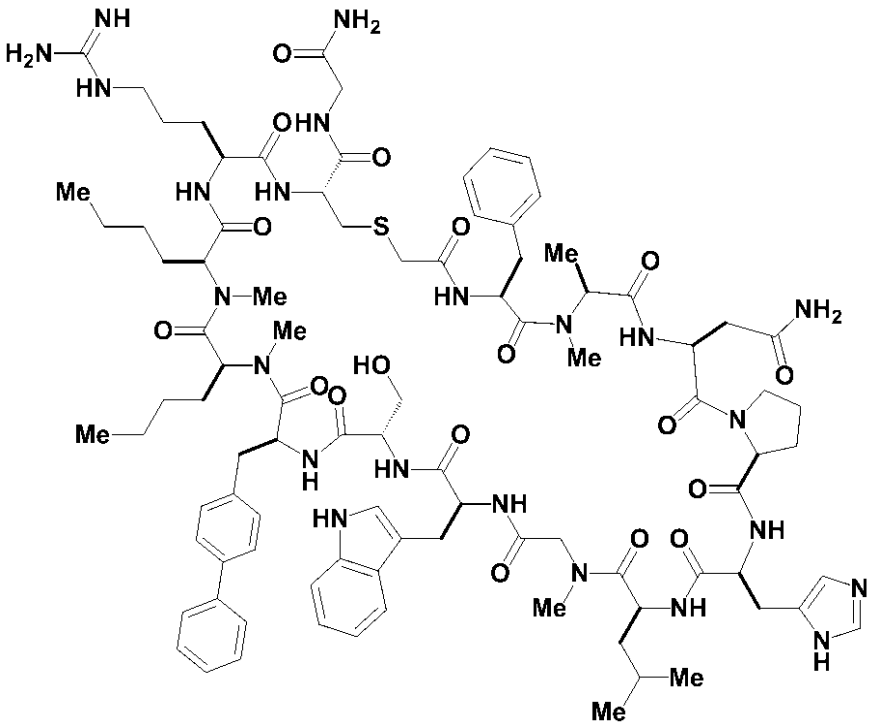
実施例１０２５



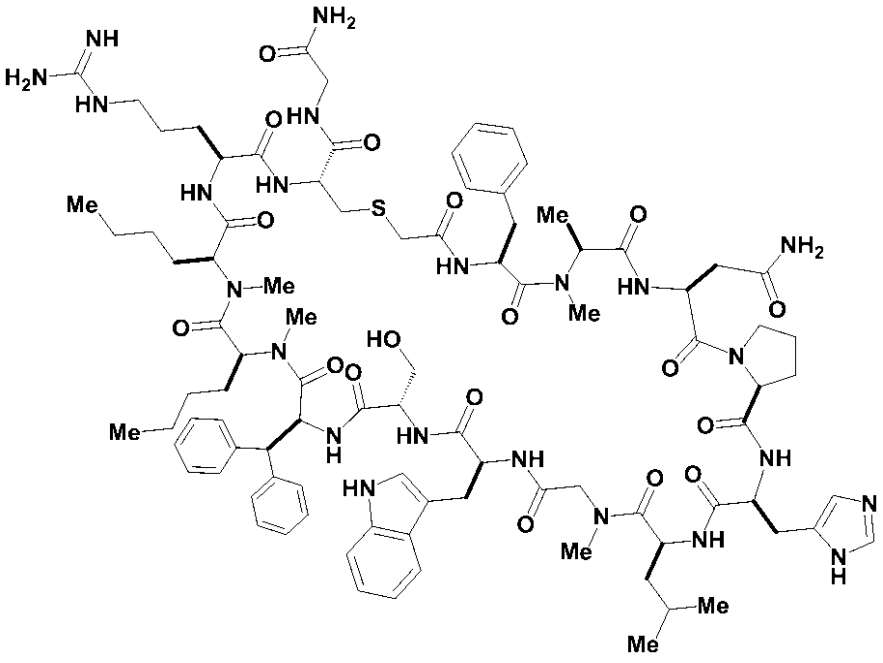
実施例１０２６



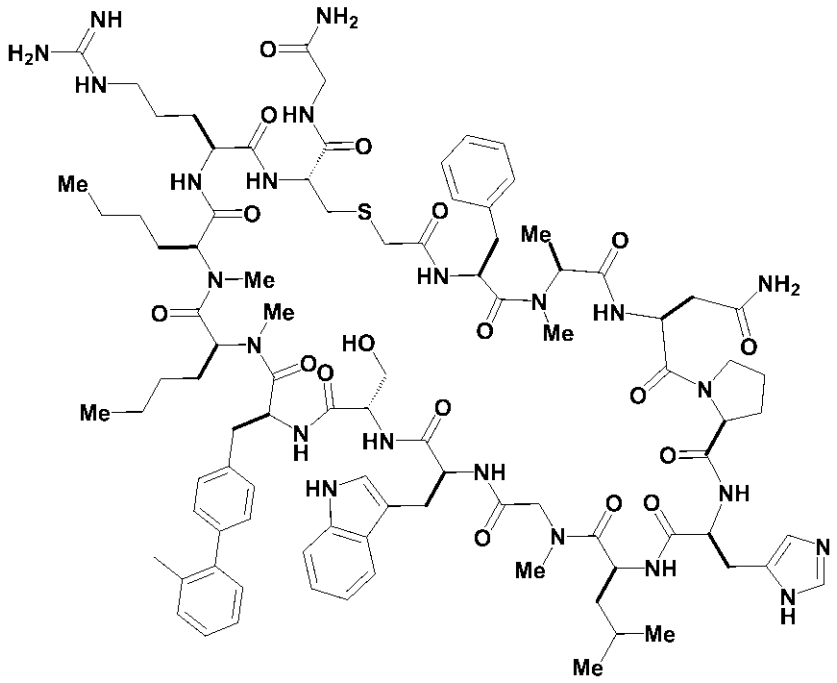
実施例１０２８



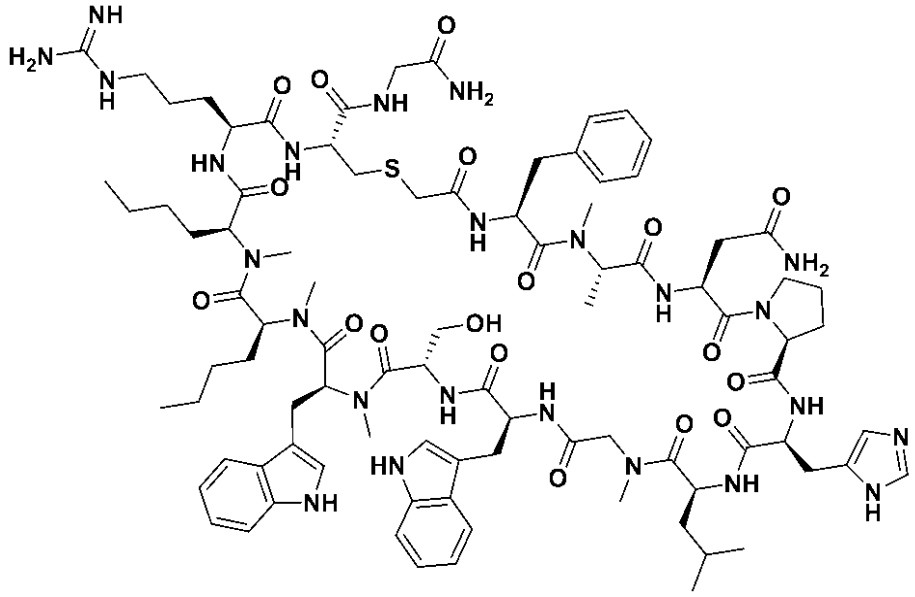
実施例１０２９



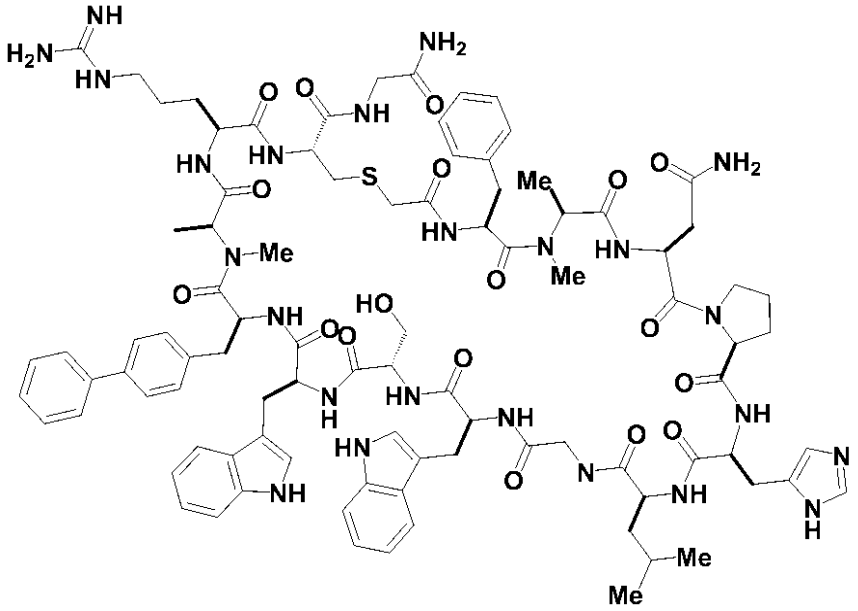
実施例１０３０



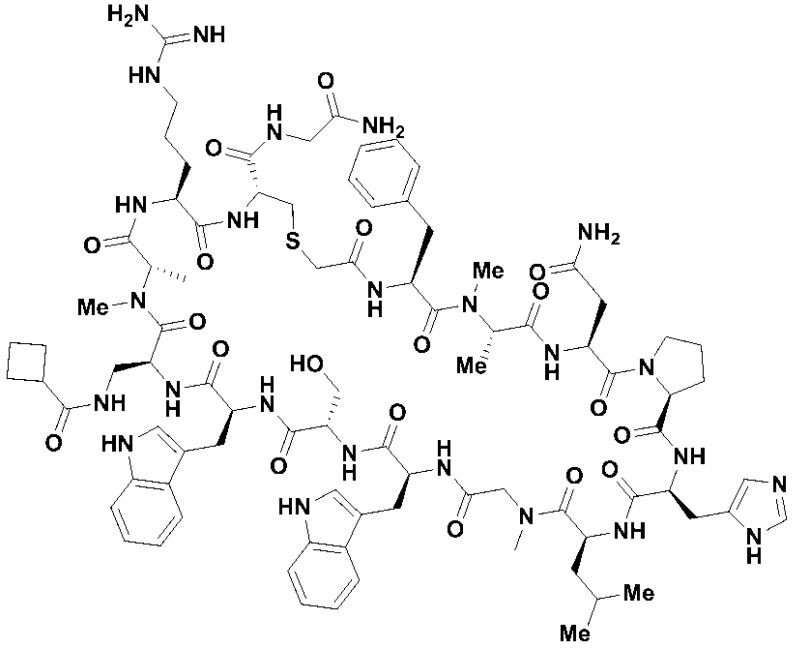
実施例１０３１



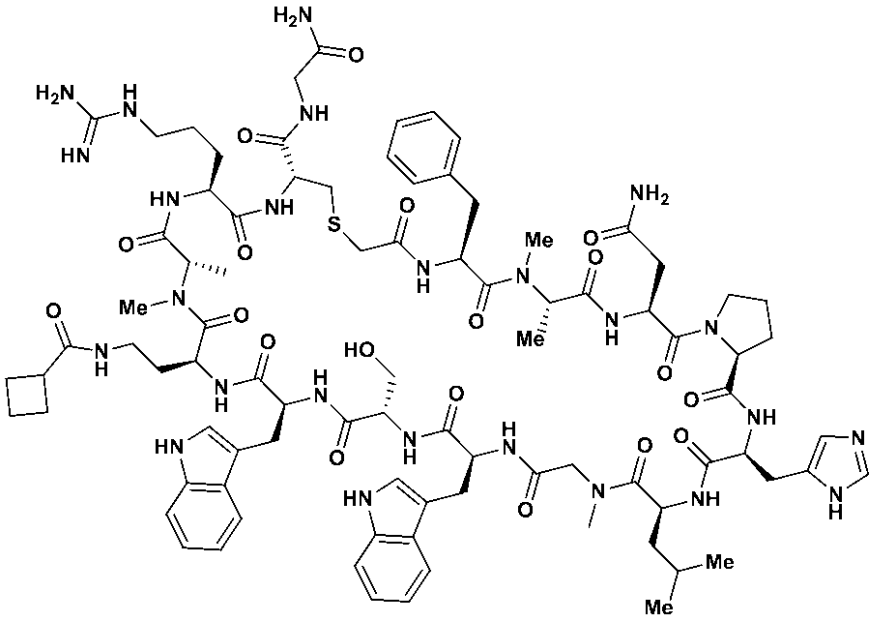
実施例１０３２



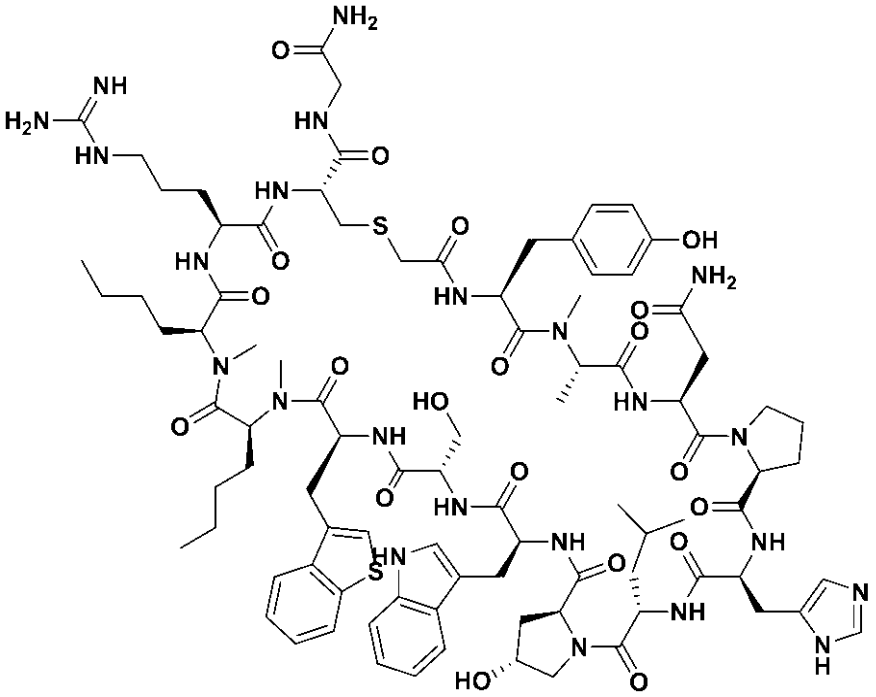
実施例１０３３



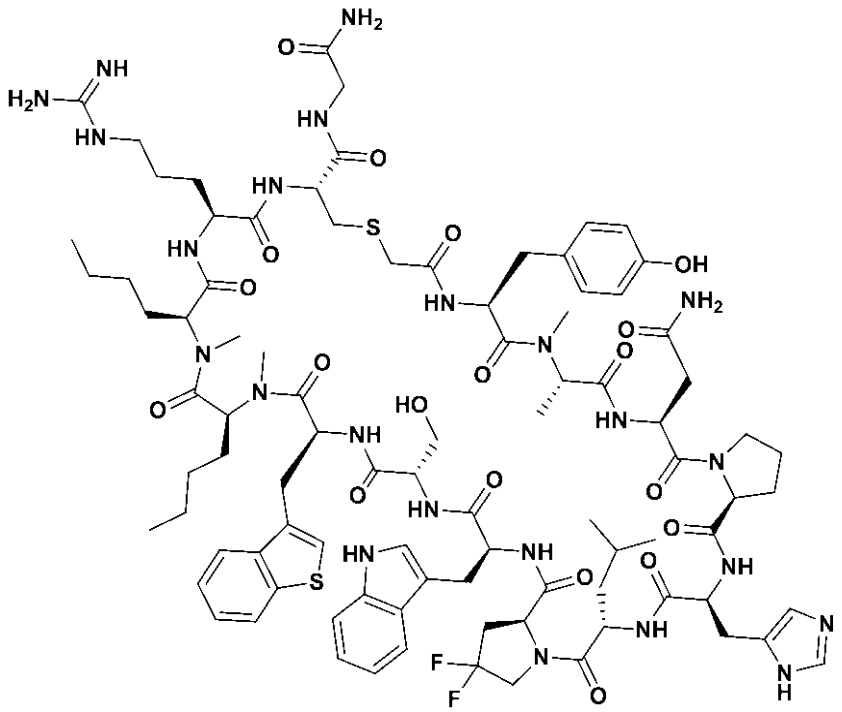
実施例１０３４



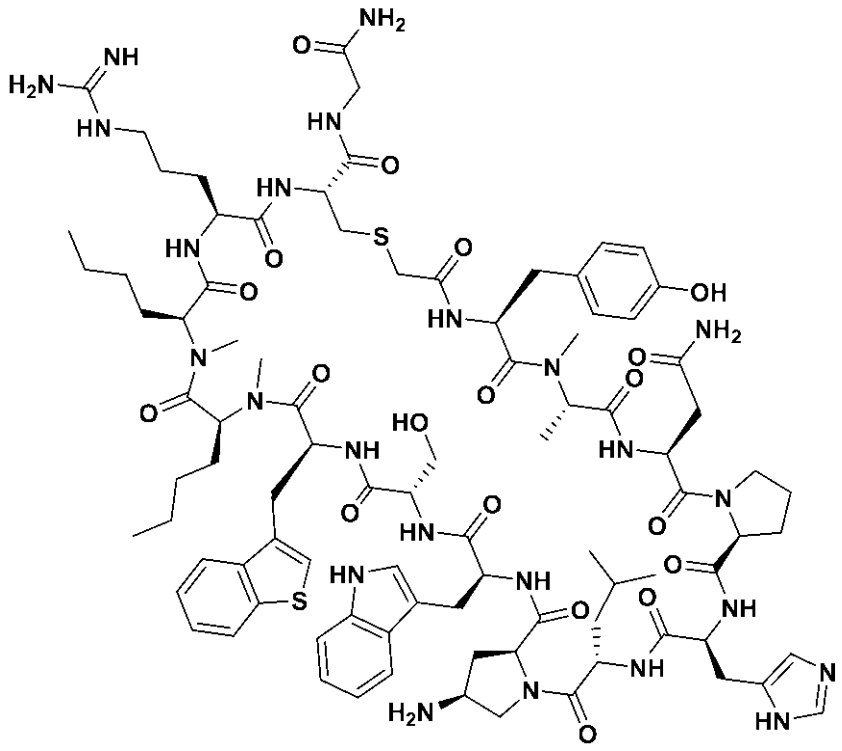
実施例１０３５



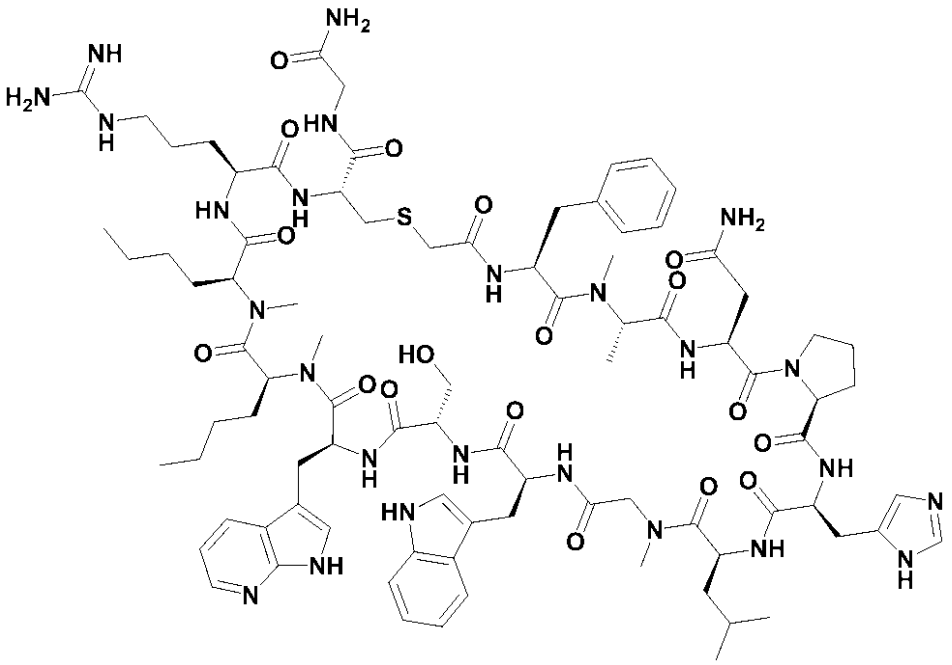
実施例１０３６



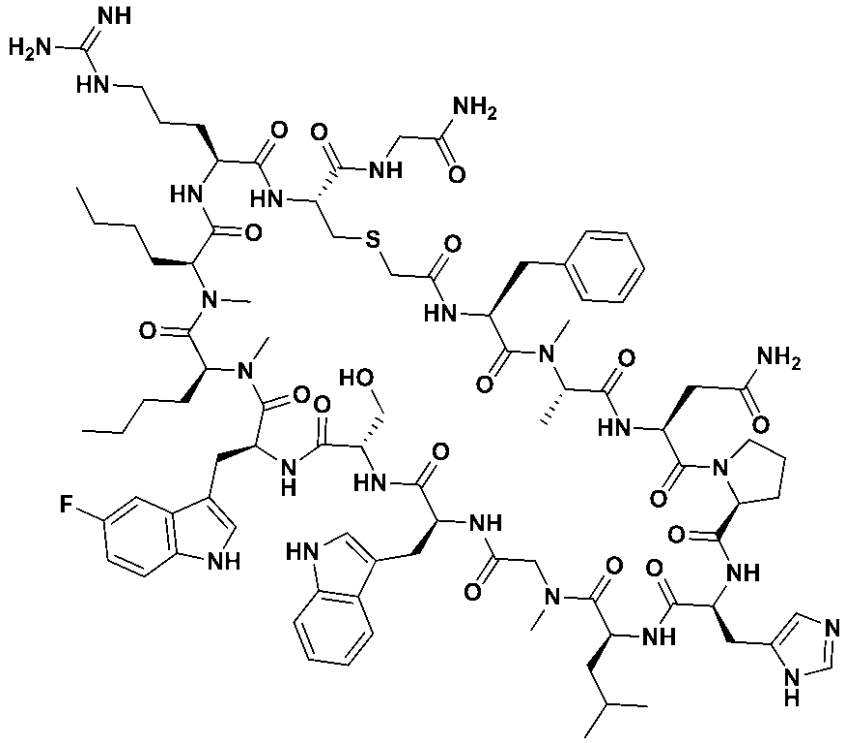
実施例１０３７



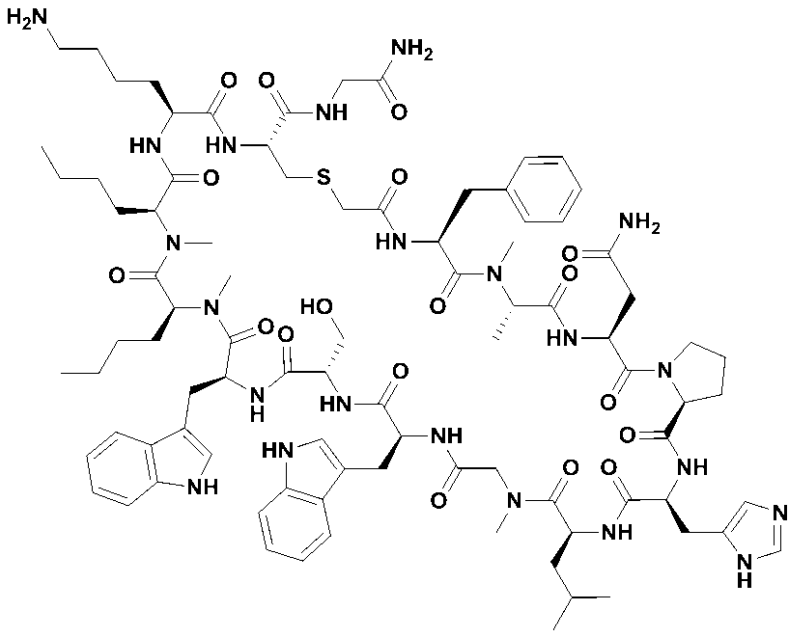
実施例１０３８



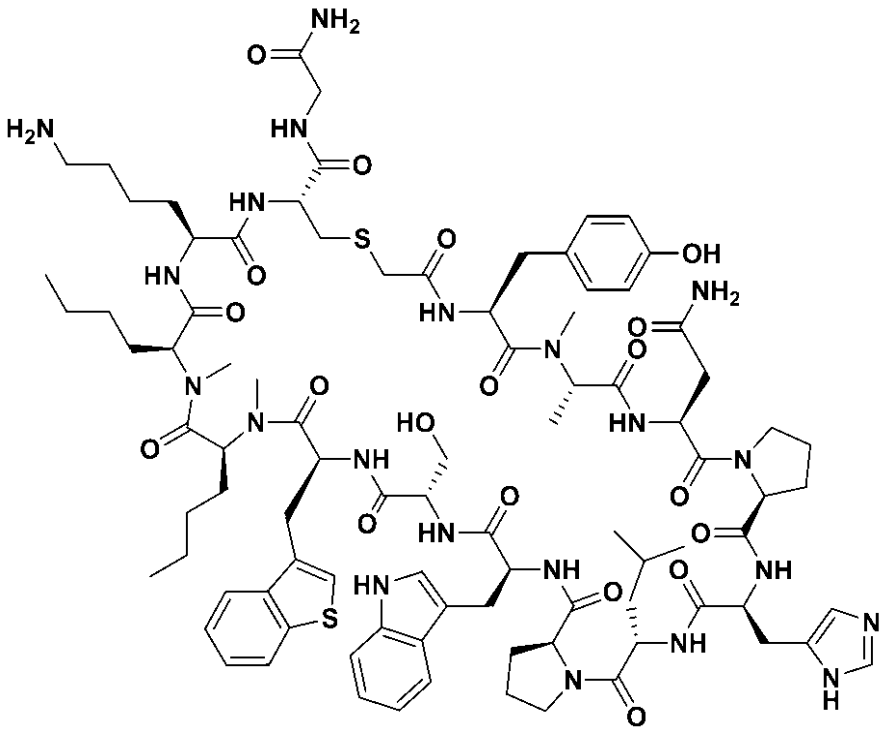
実施例１０３９



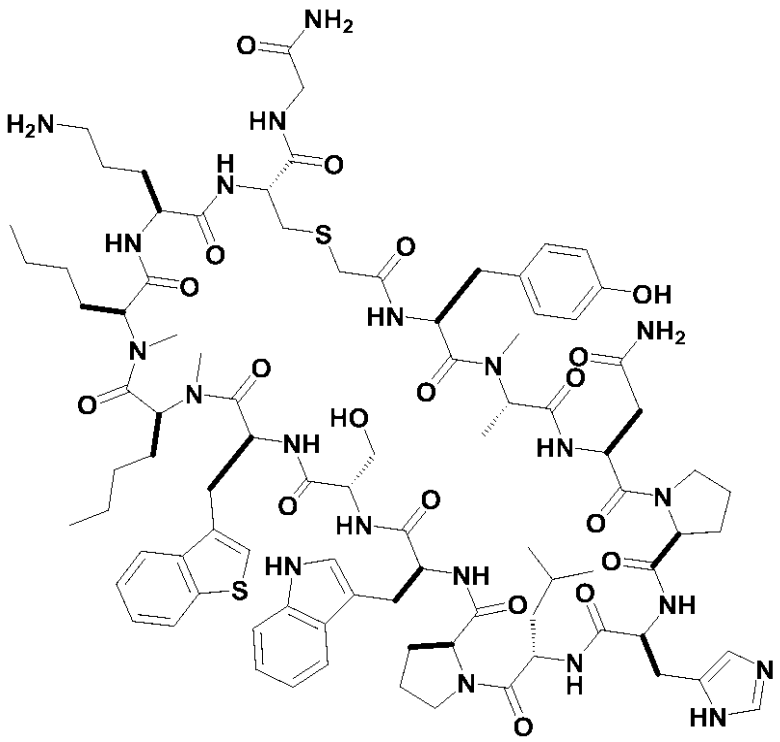
実施例１０４０



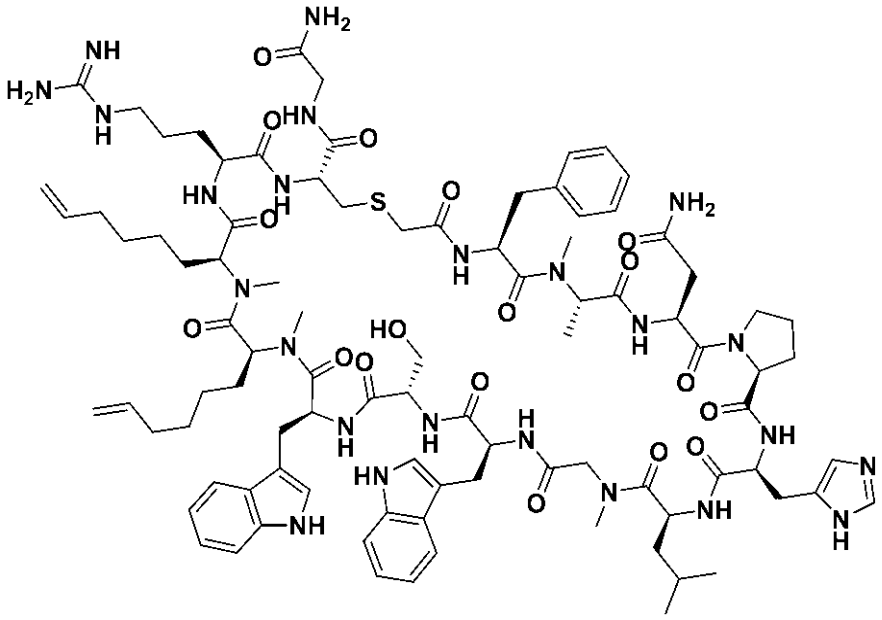
実施例１０４１



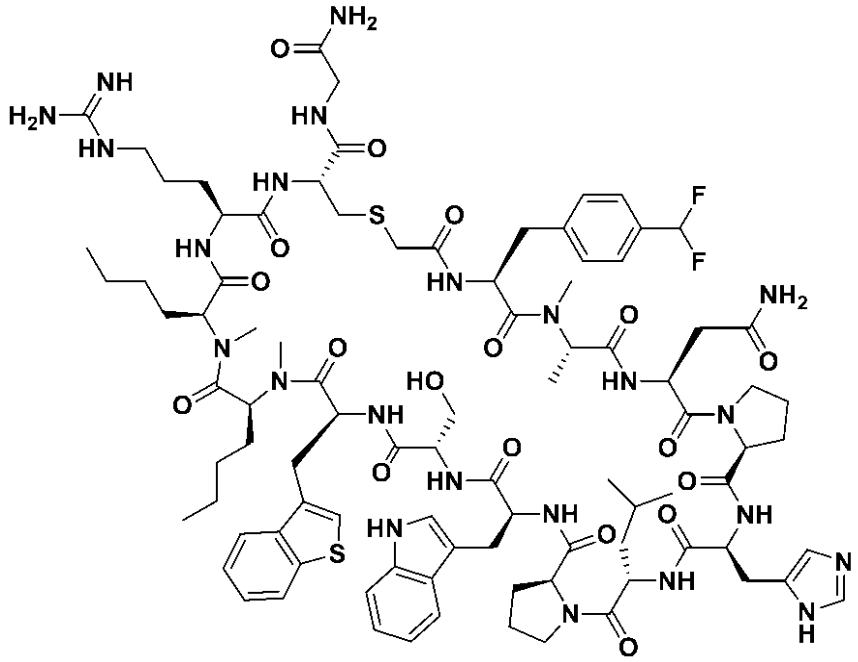
実施例１０４２



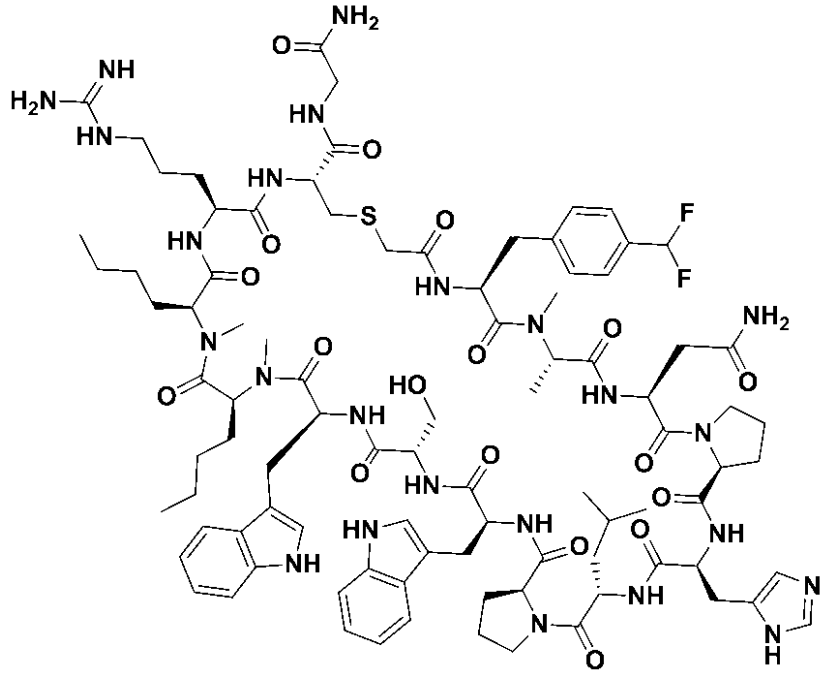
実施例１０４３



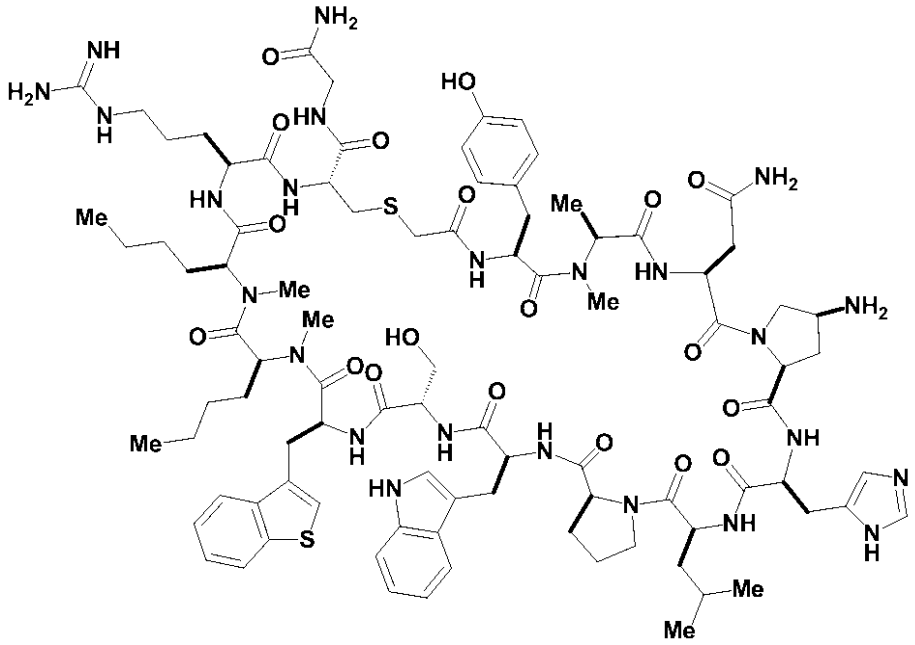
実施例１０４４



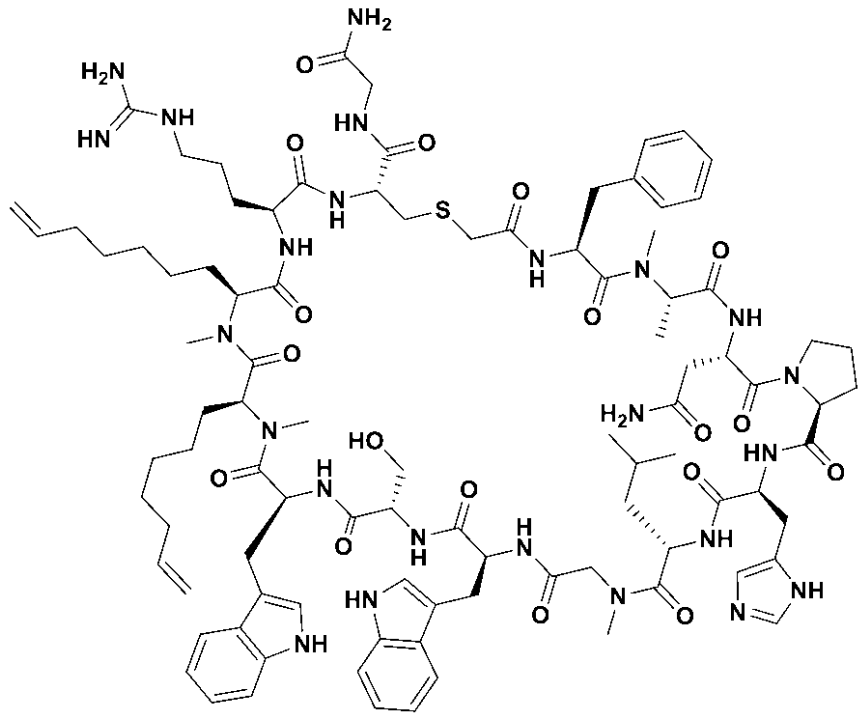
実施例１０４５



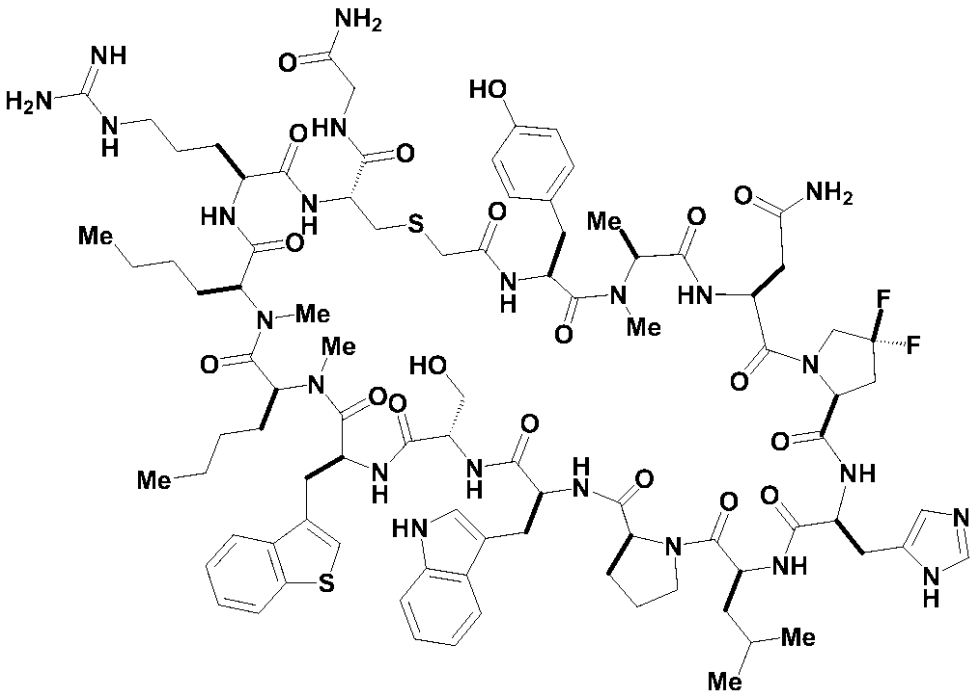
実施例１０４６



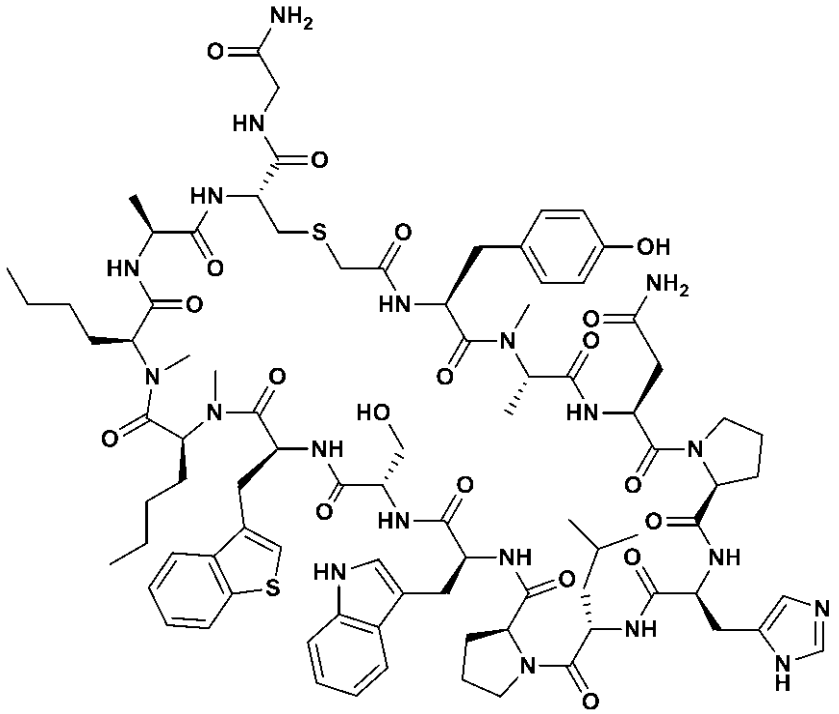
実施例１０４７



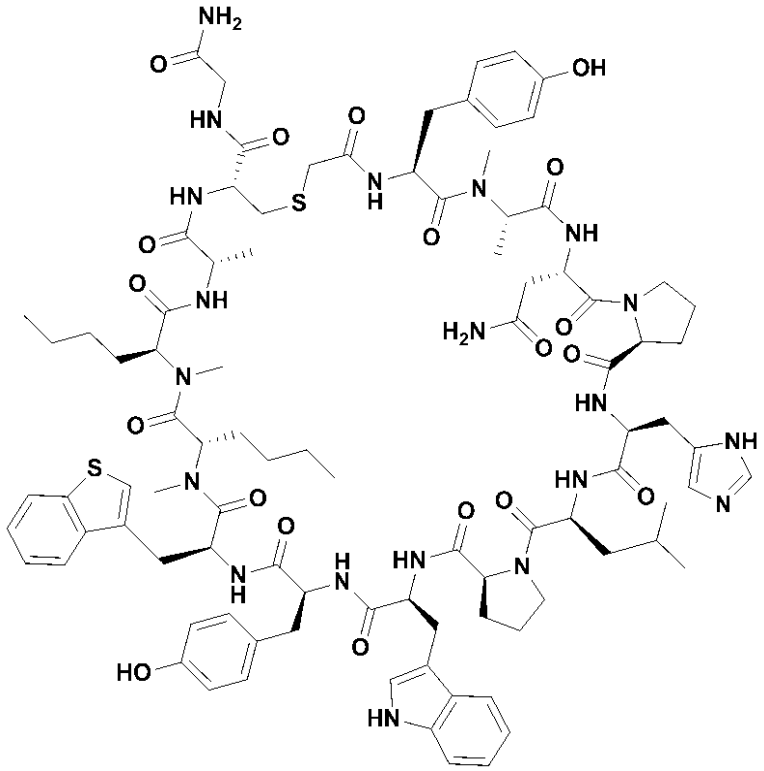
実施例１０４８



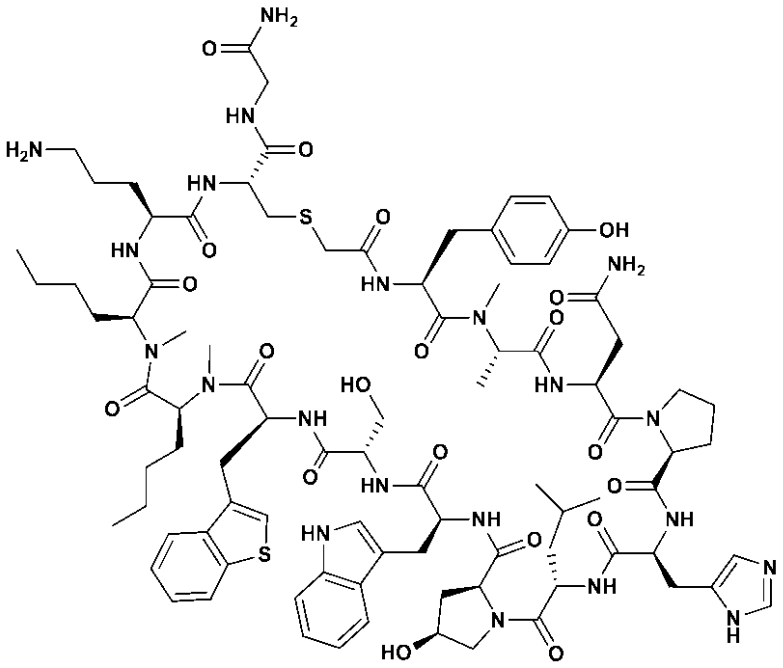
実施例１０４９



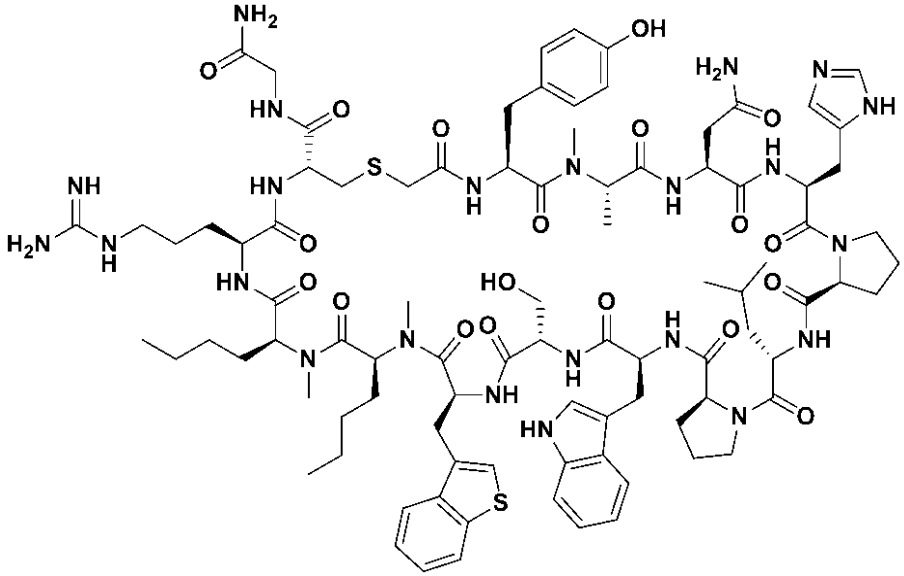
実施例１０５０



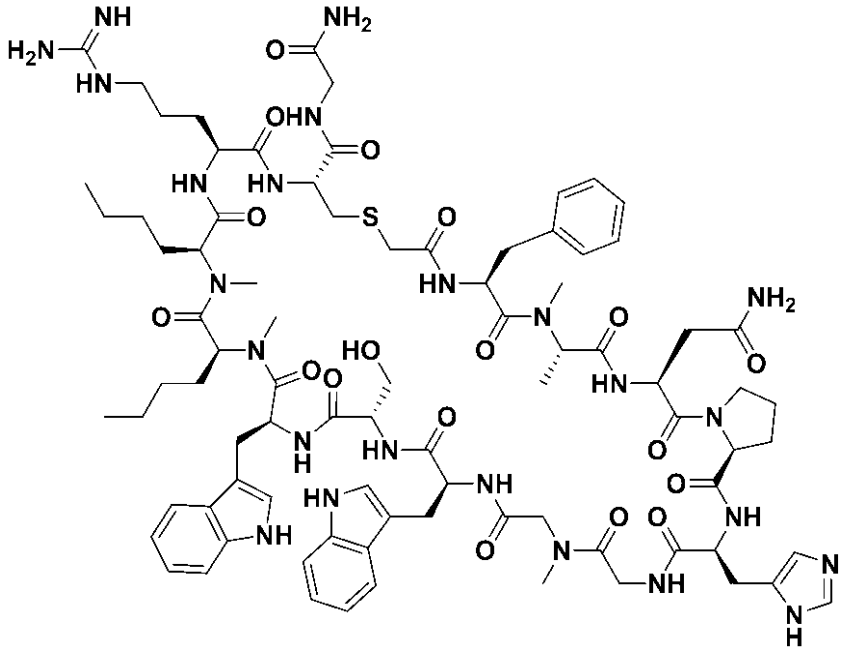
実施例１０５１



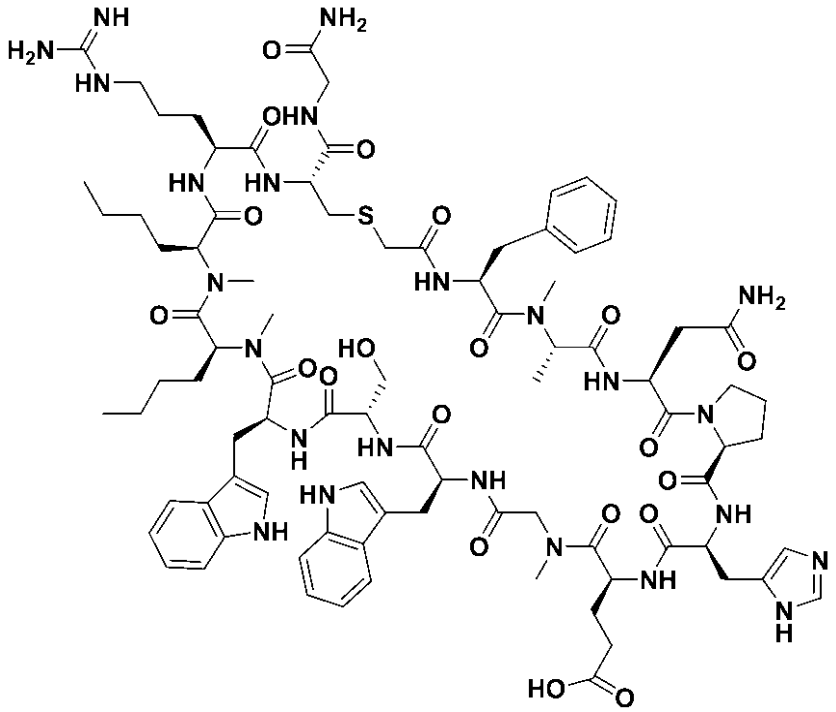
実施例１０５２



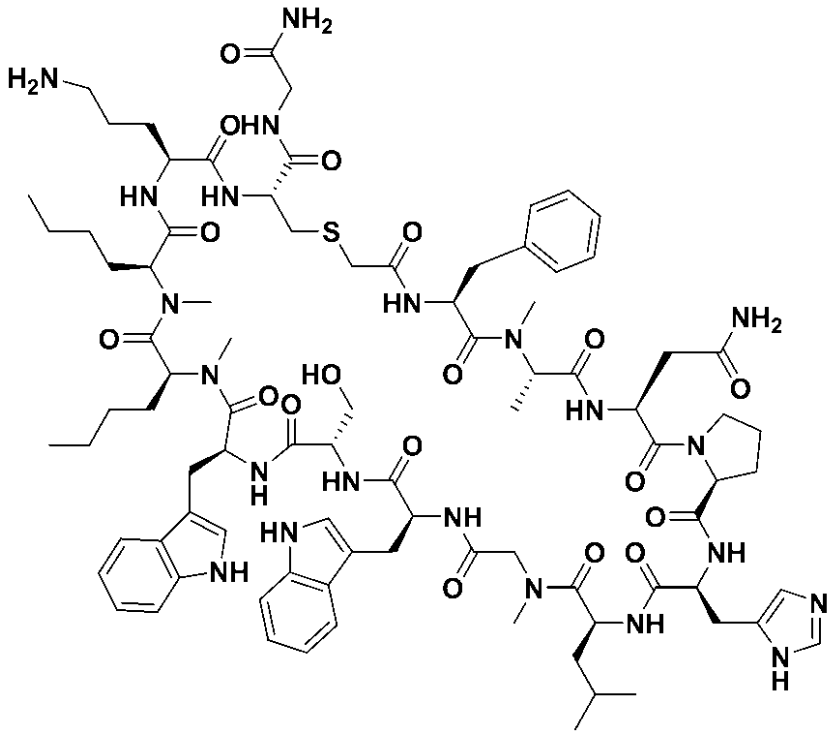
実施例１０５３



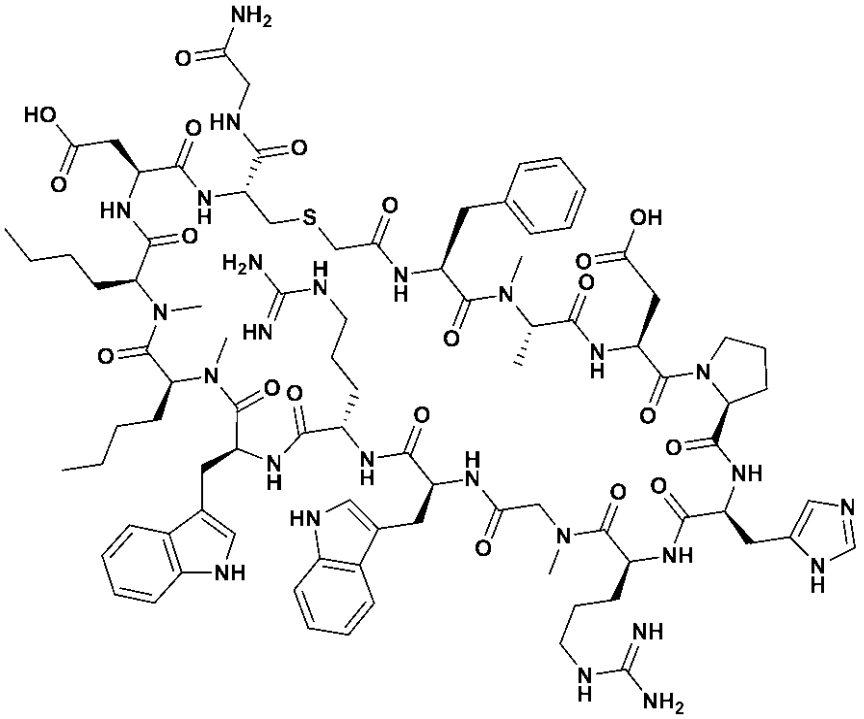
実施例１０５４



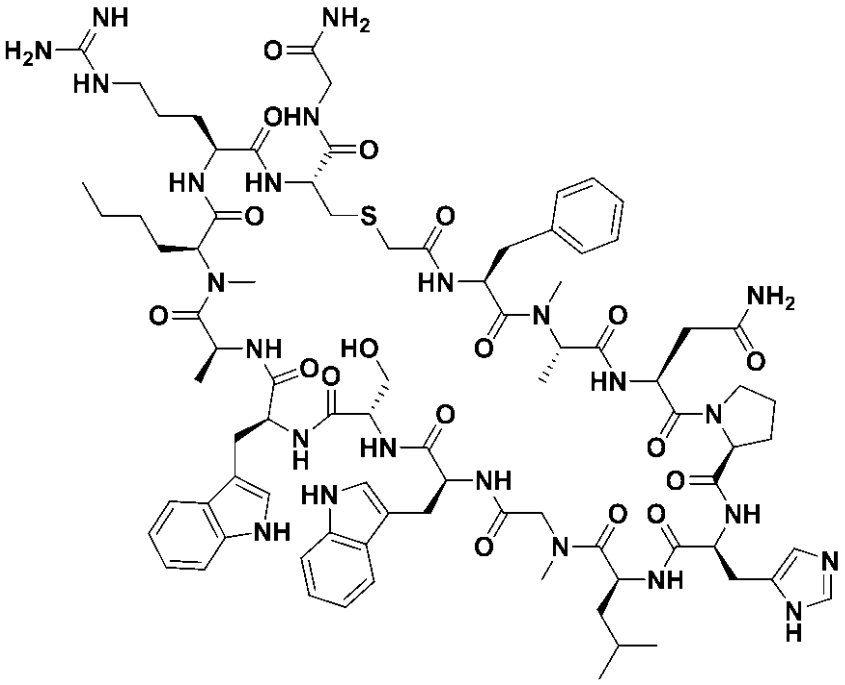
実施例１０５５



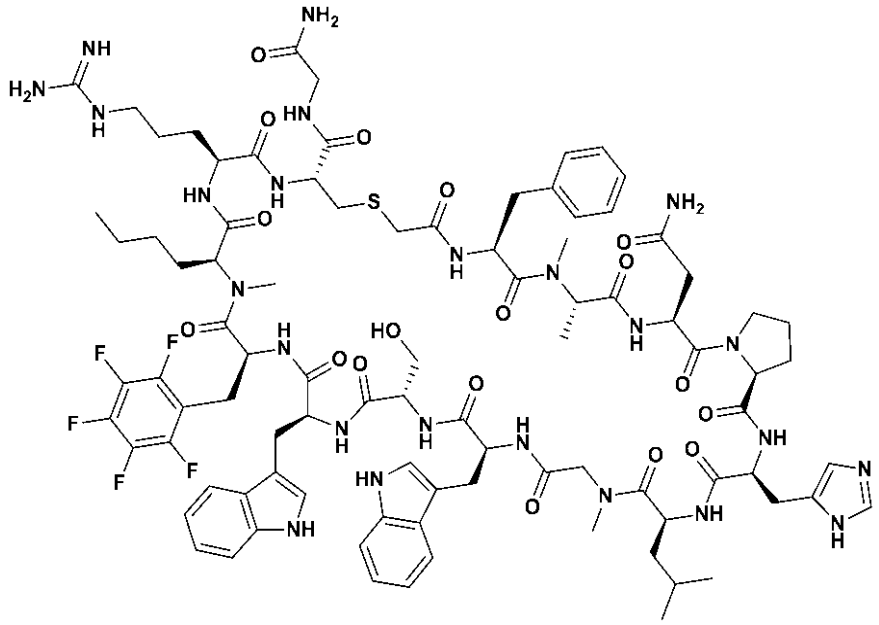
実施例１０５６



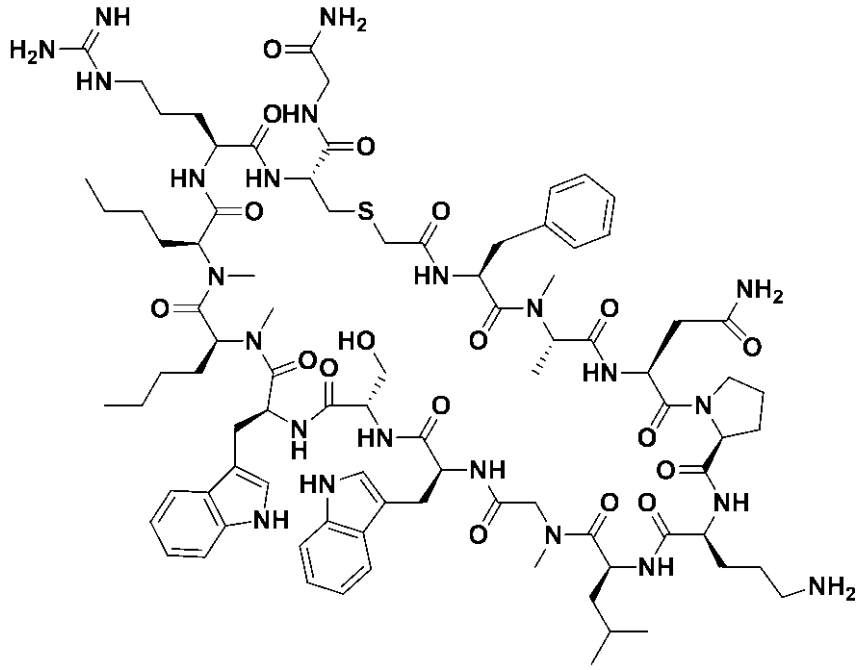
実施例１０５７



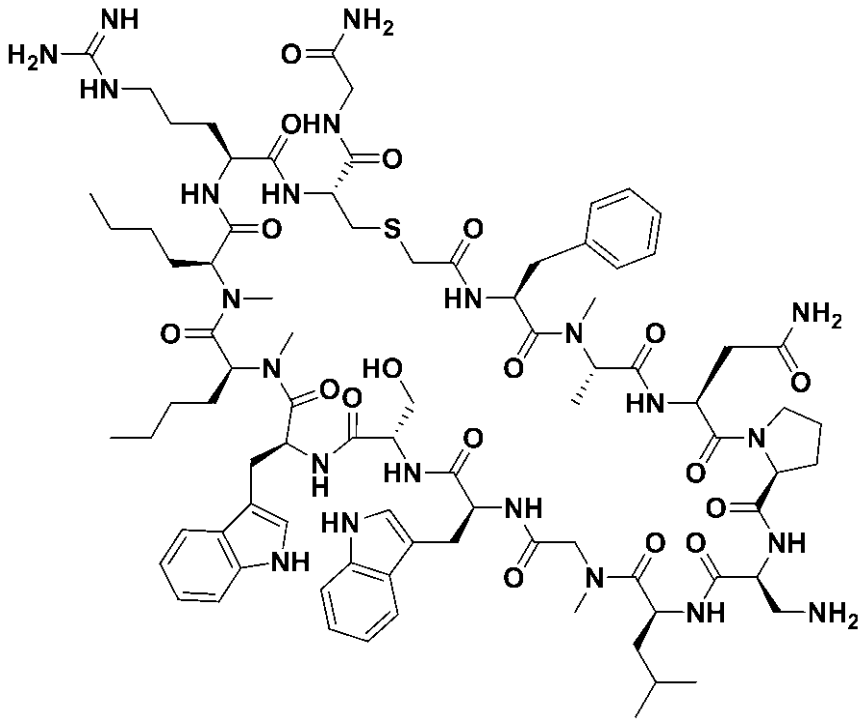
実施例１０５８



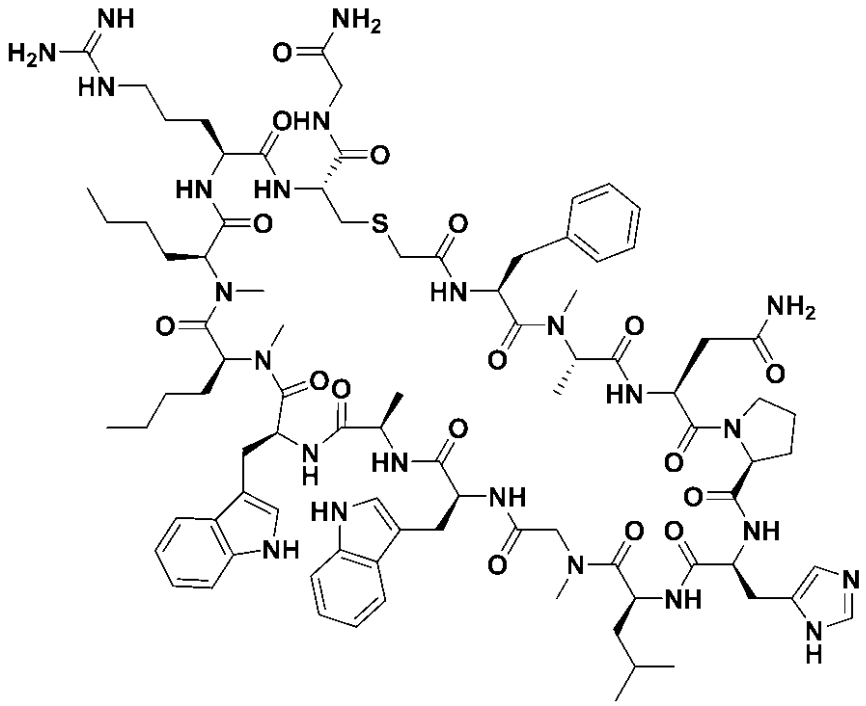
実施例１０５９



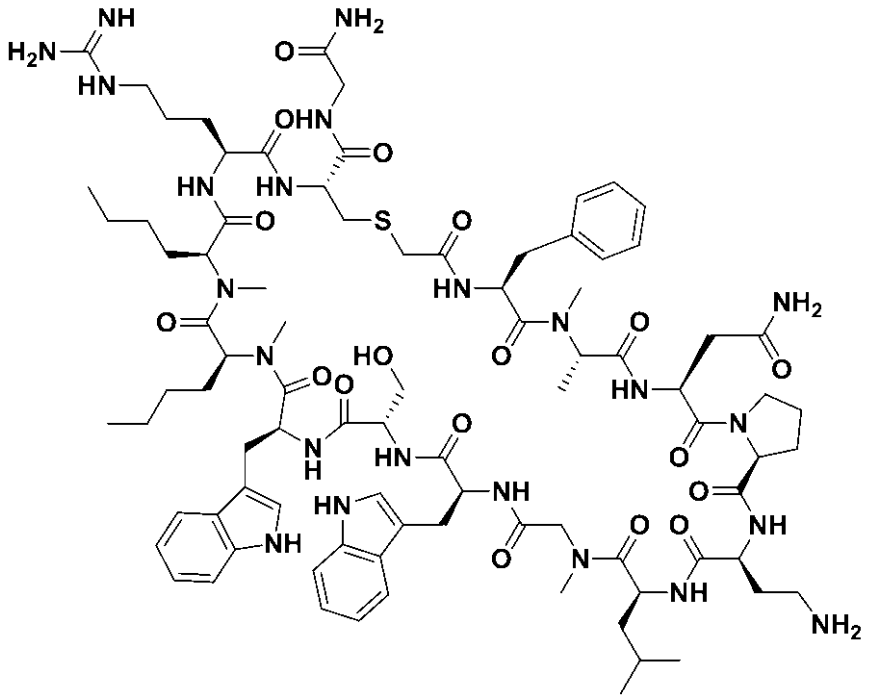
実施例１０６０



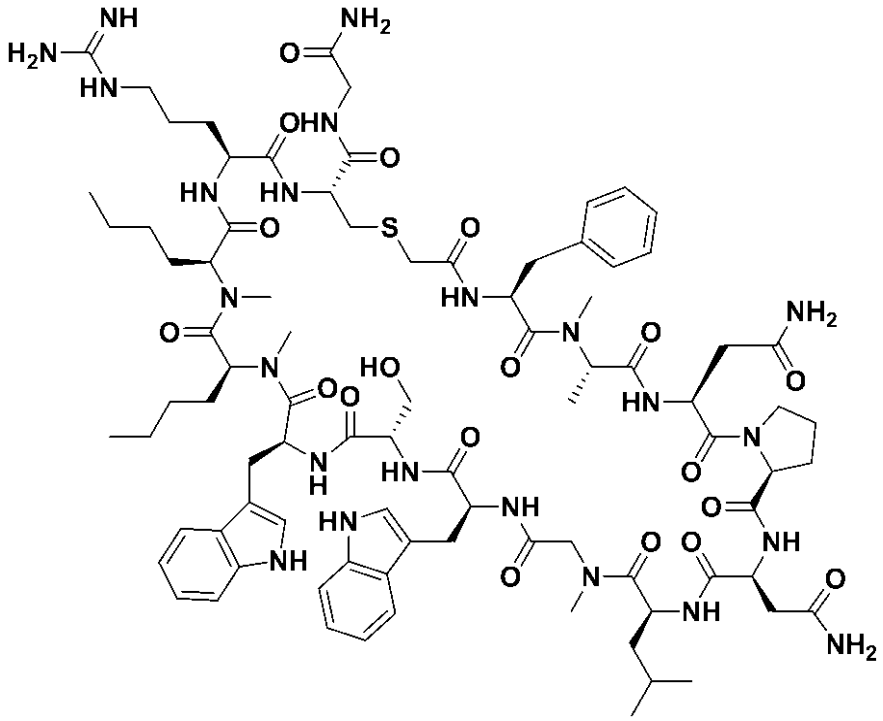
実施例１０６１



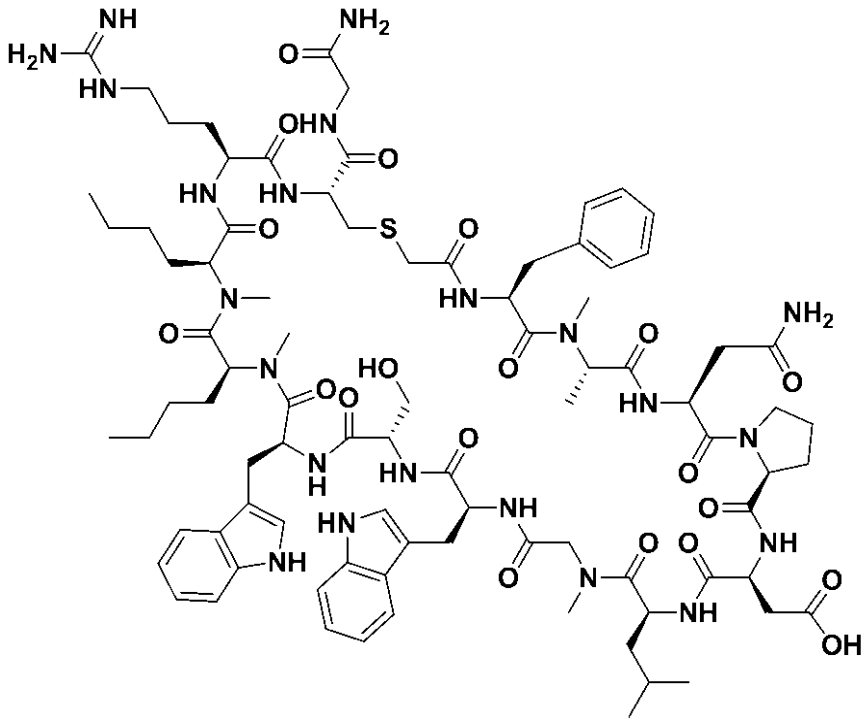
実施例１０６２



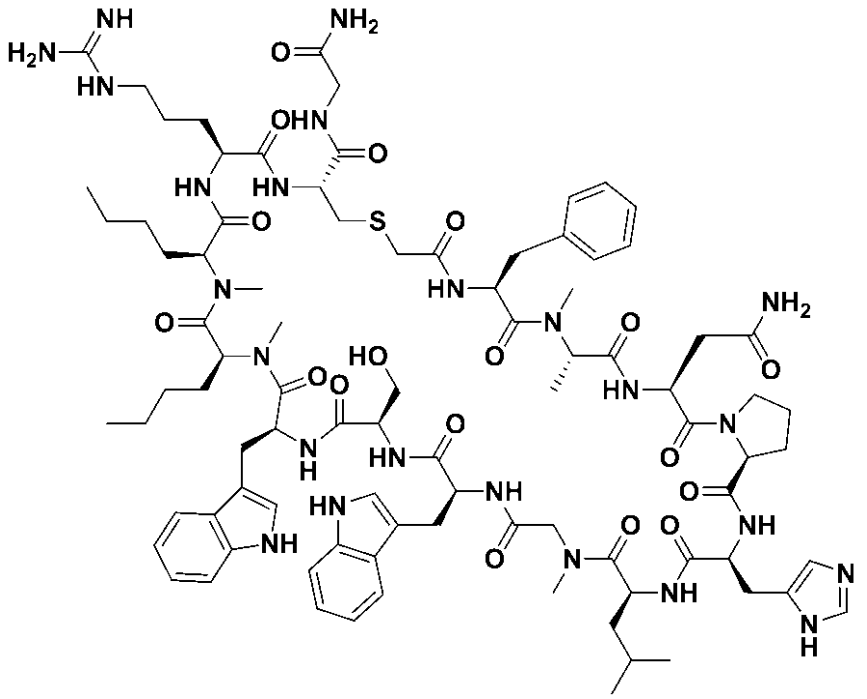
実施例１０６３



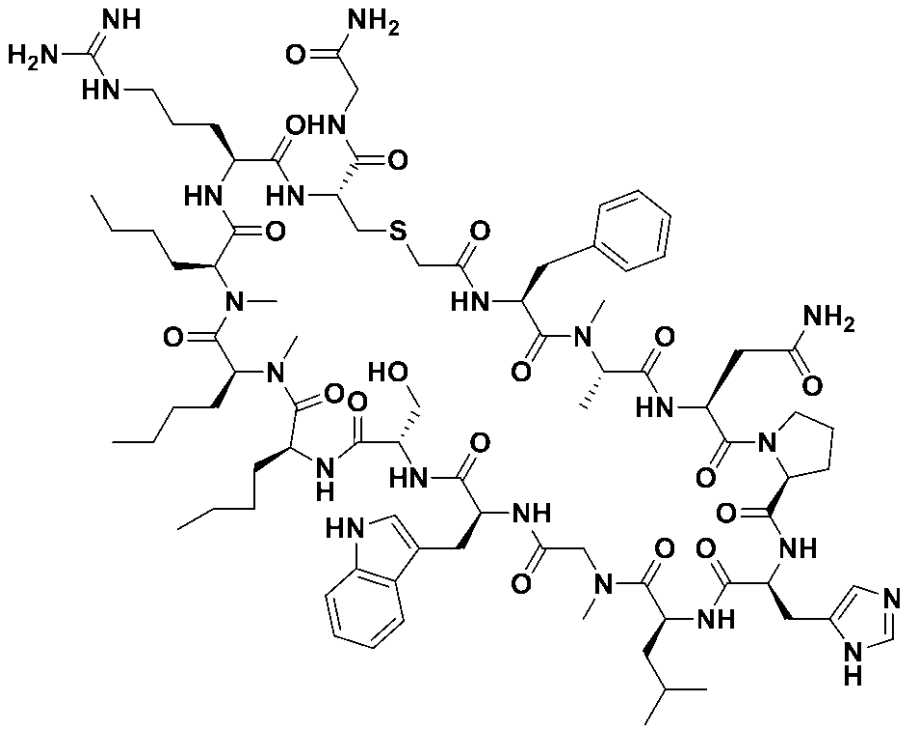
実施例１０６４



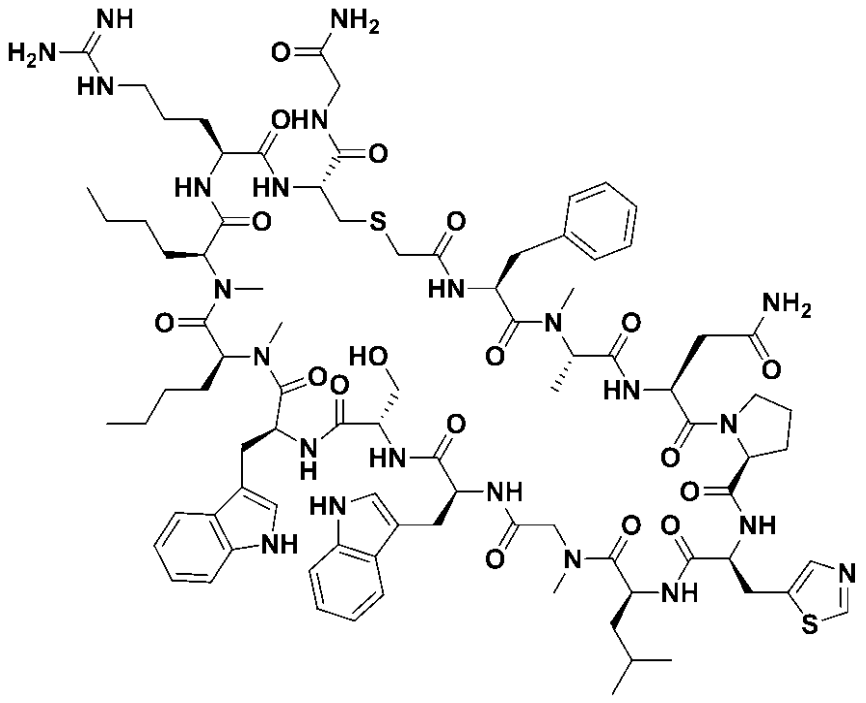
実施例１０６５



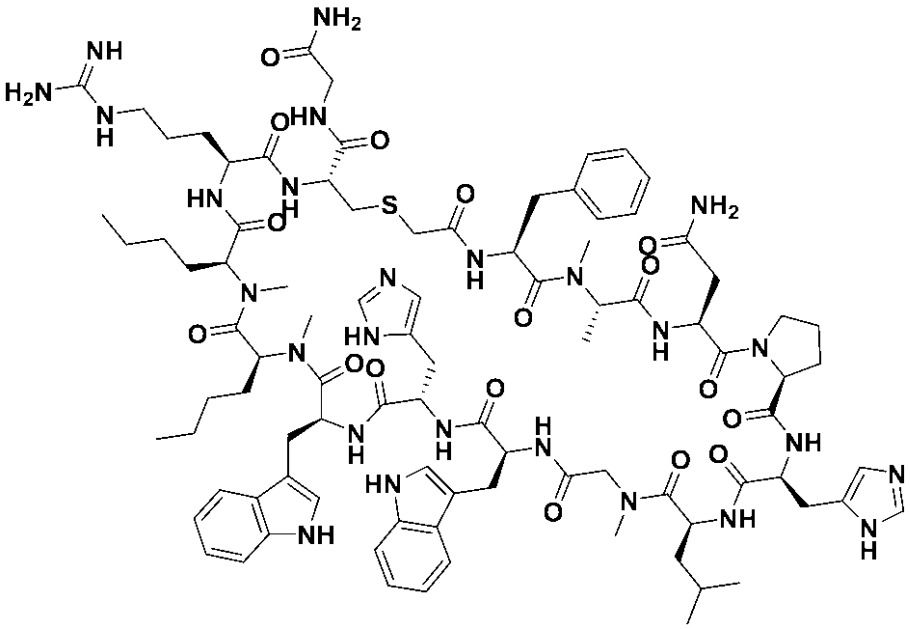
実施例１０６６



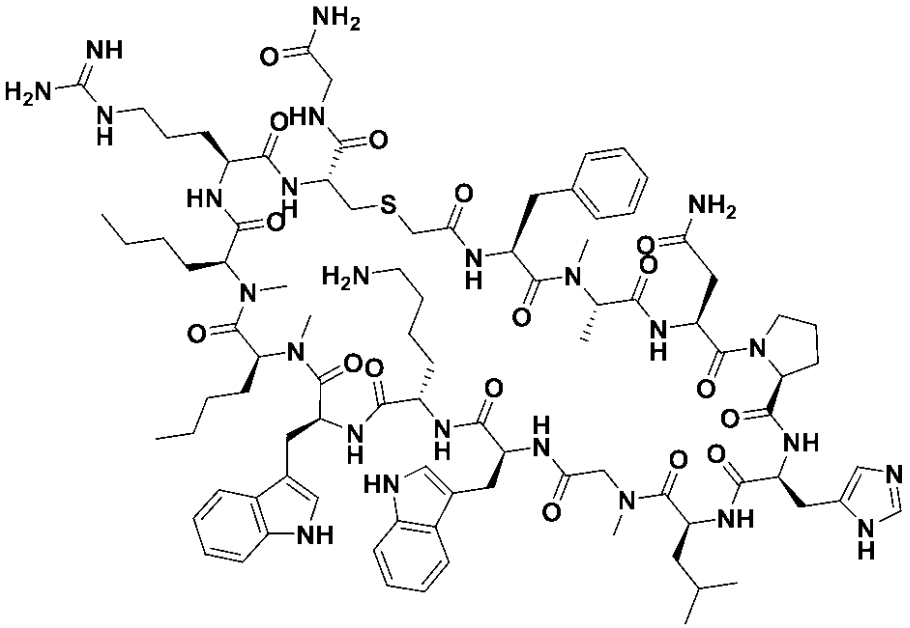
実施例１０６７



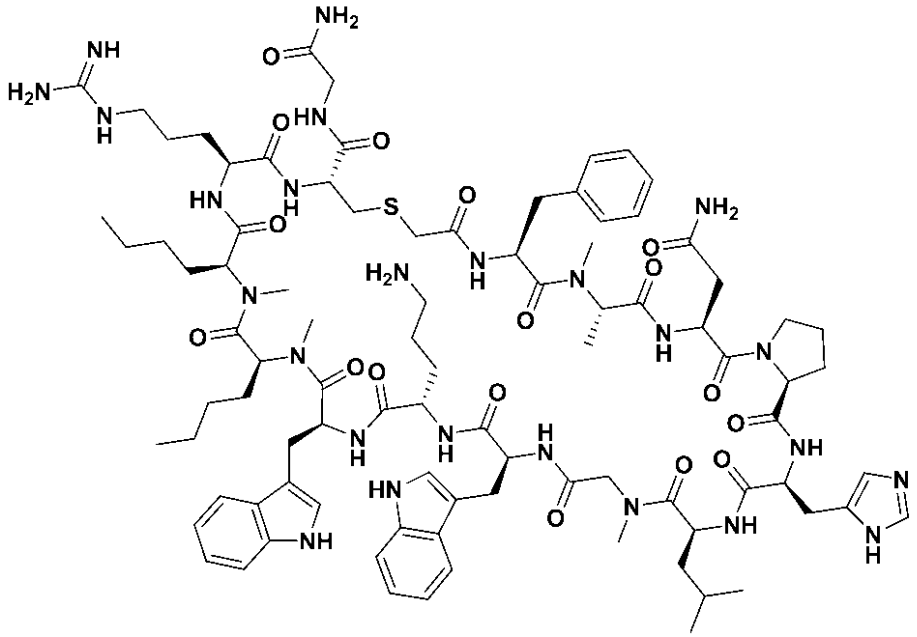
実施例１０６８



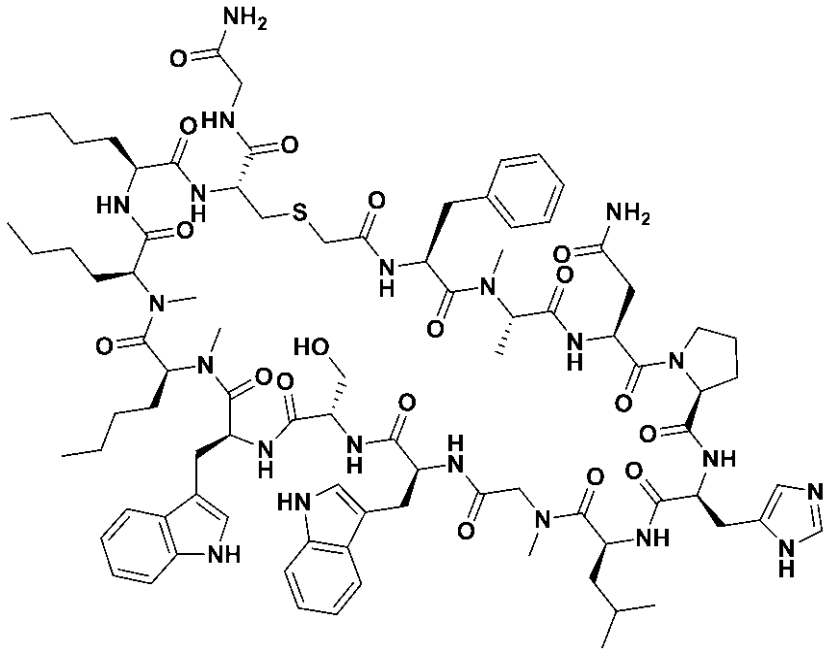
実施例１０６９



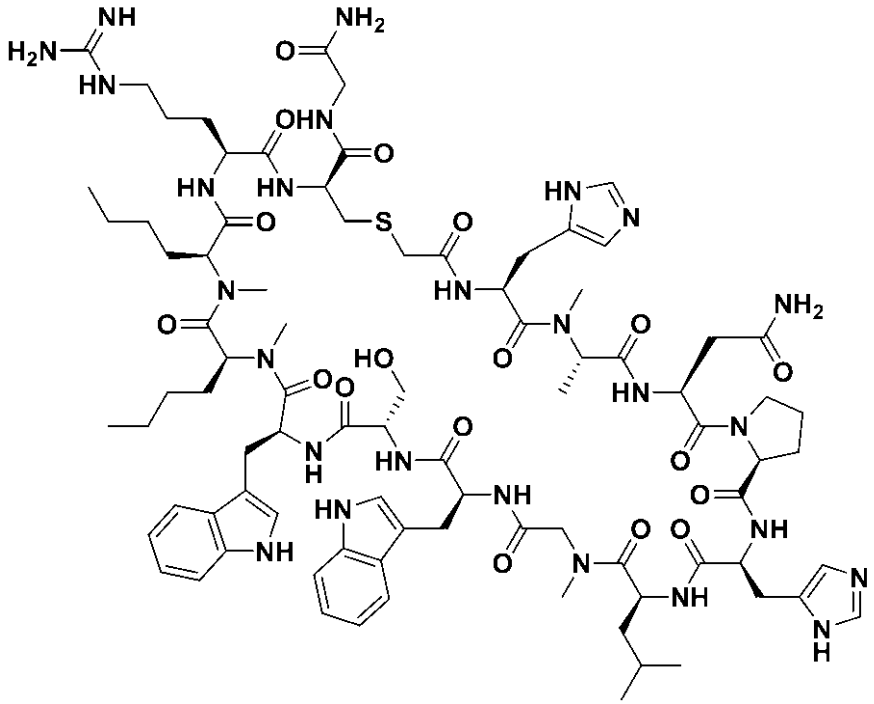
実施例１０７０



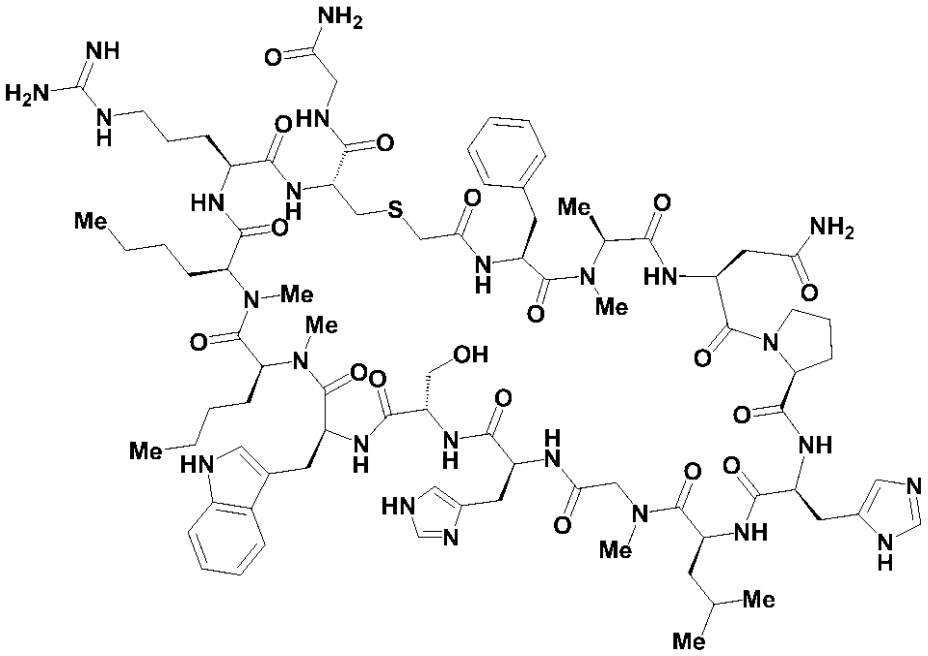
実施例１０７１



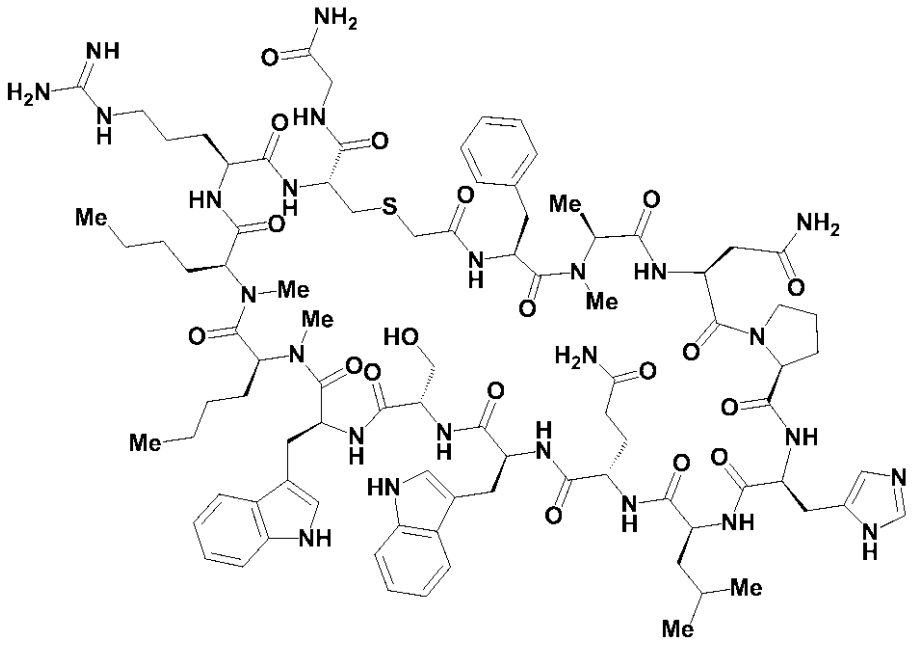
実施例１０７２



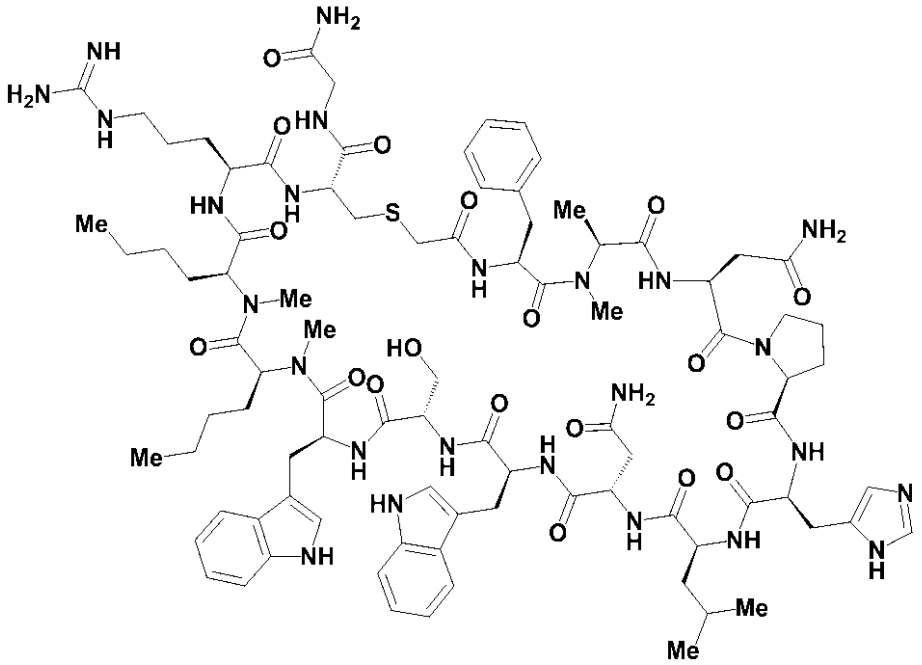
実施例１０７３



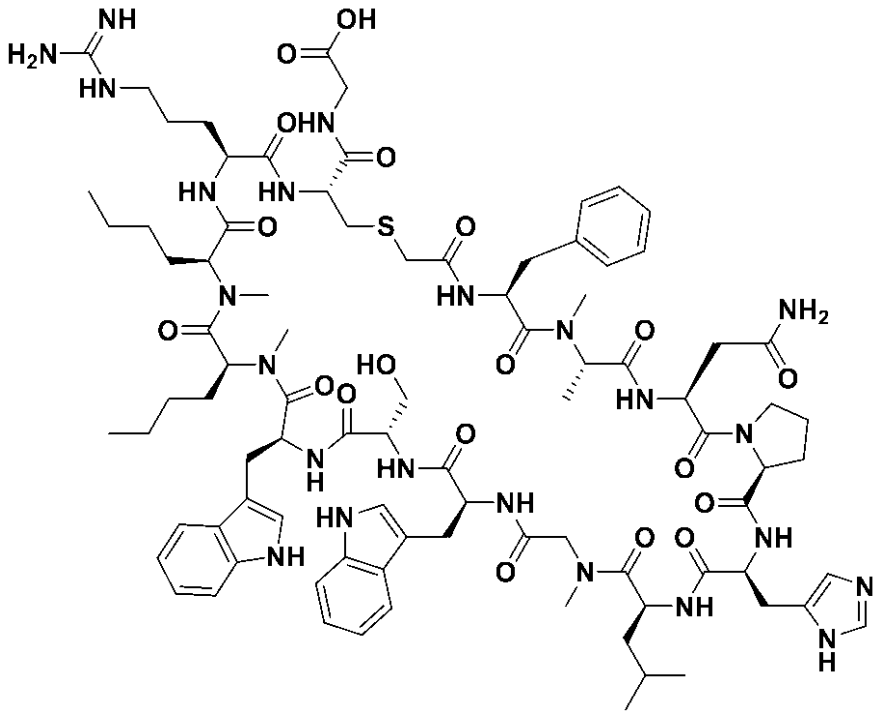
実施例１０７４



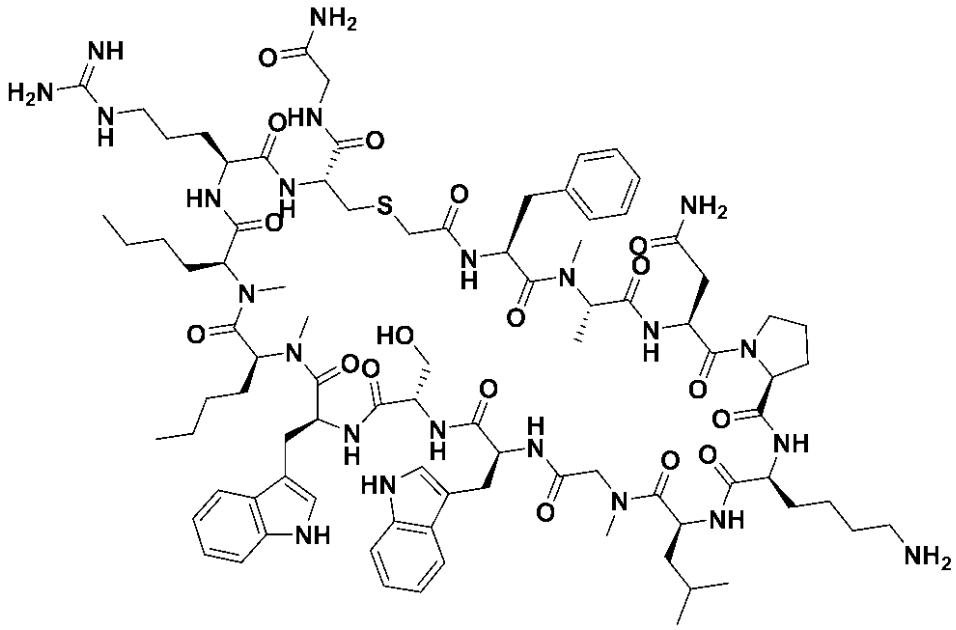
実施例１０７５



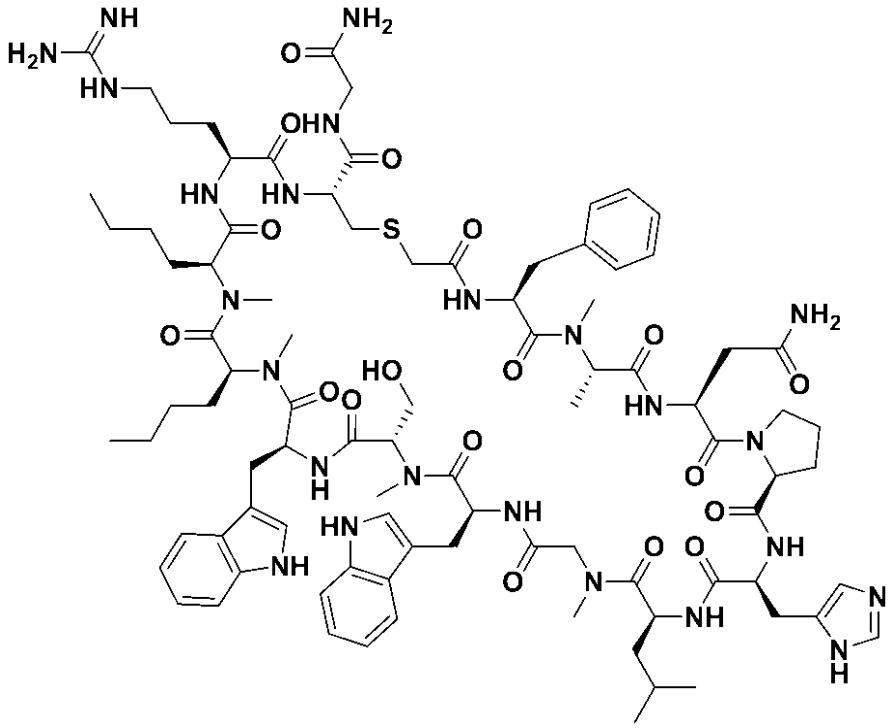
実施例１０７６



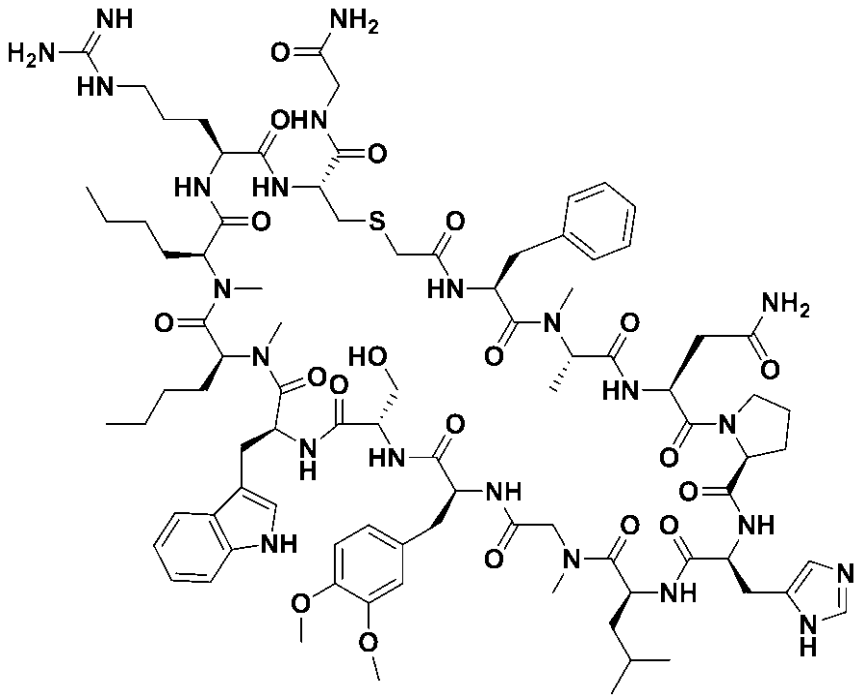
実施例１０７７



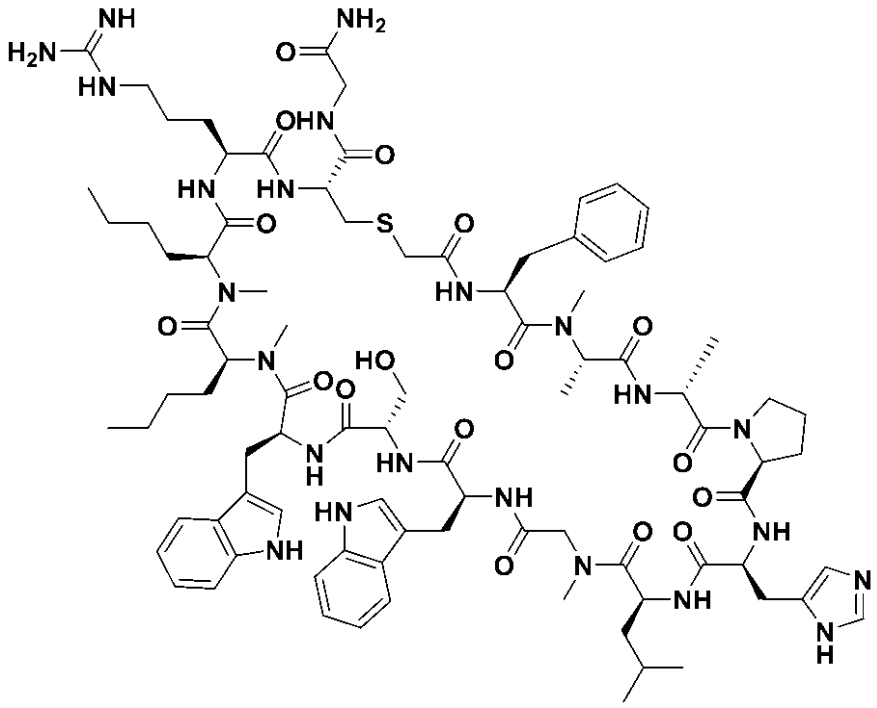
実施例１０７８



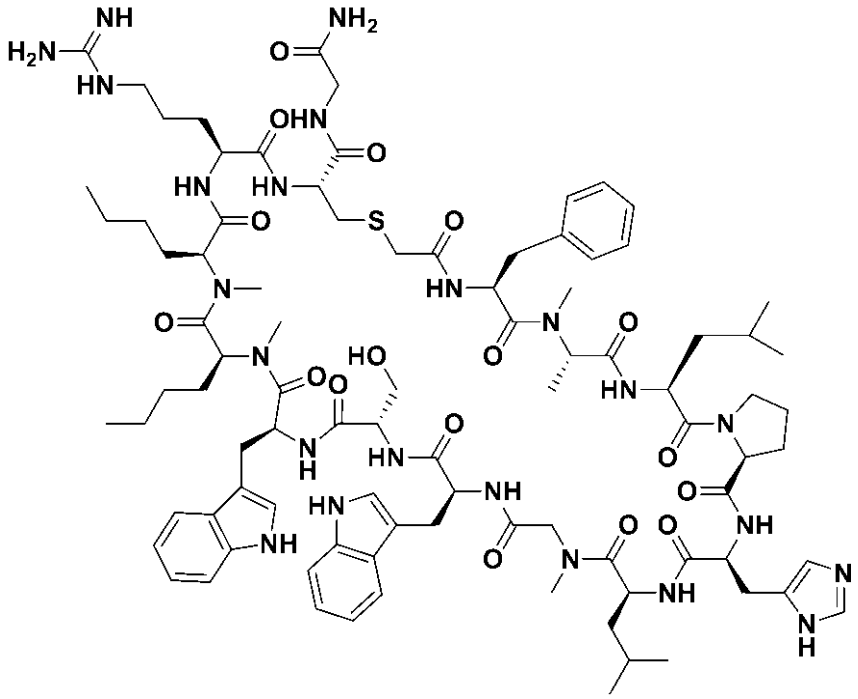
実施例１０８０



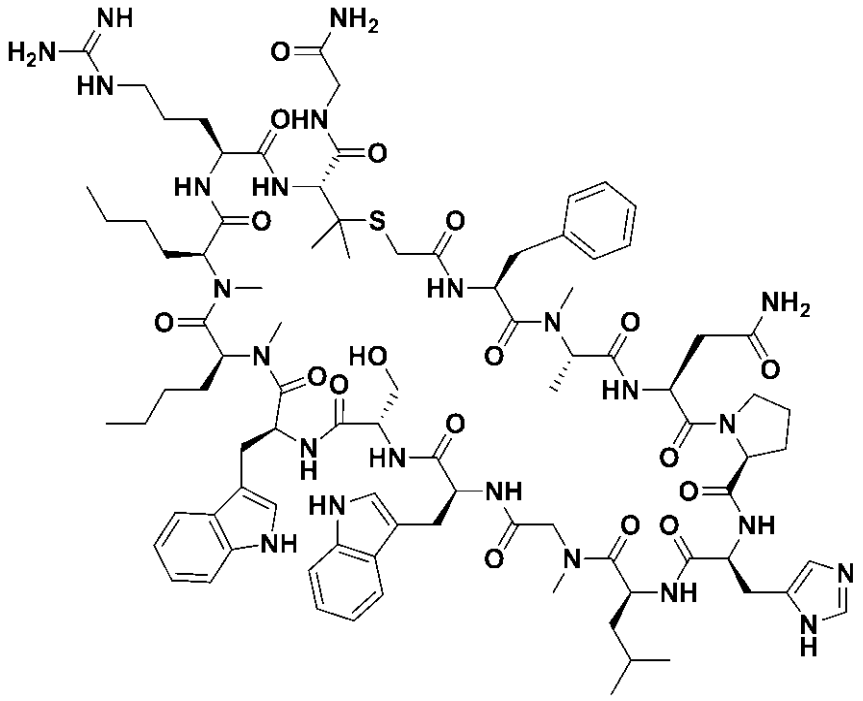
実施例１０８１



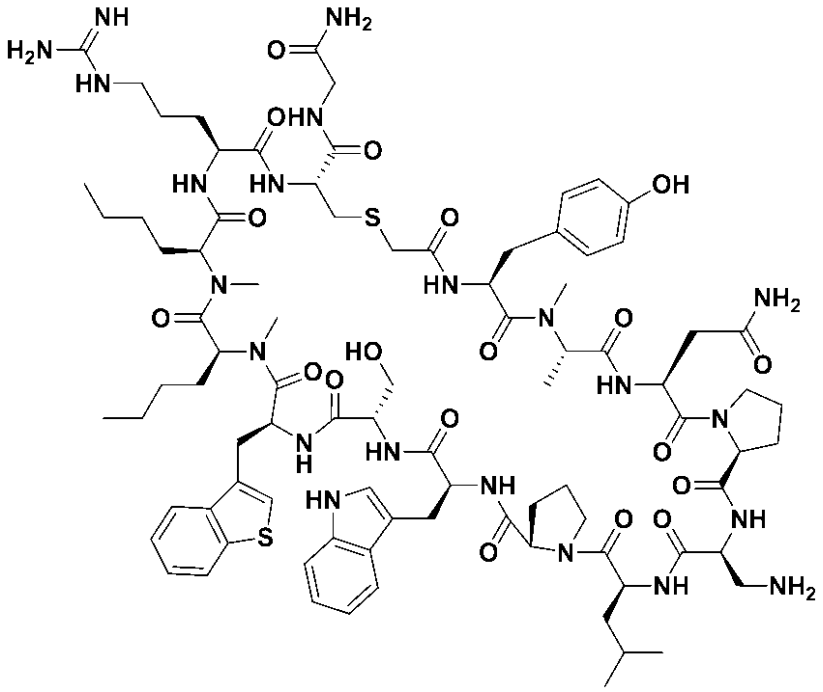
実施例１０８２



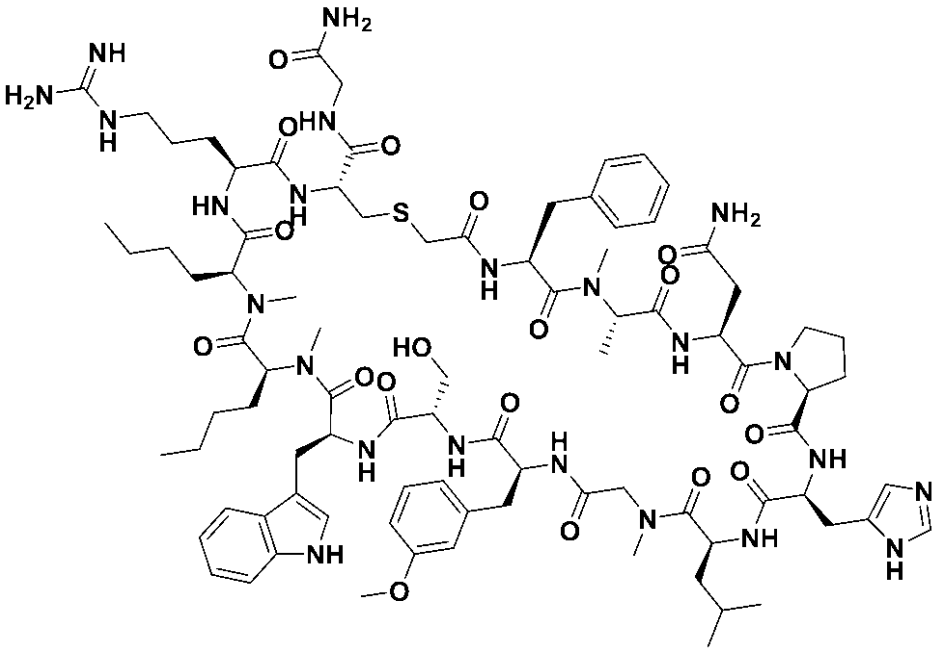
実施例１０８３



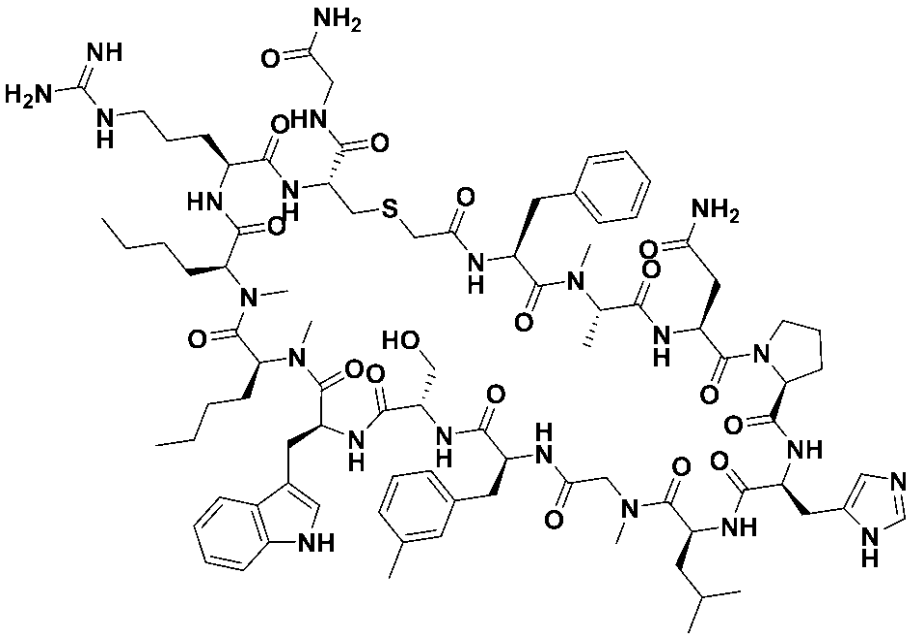
実施例１０８４



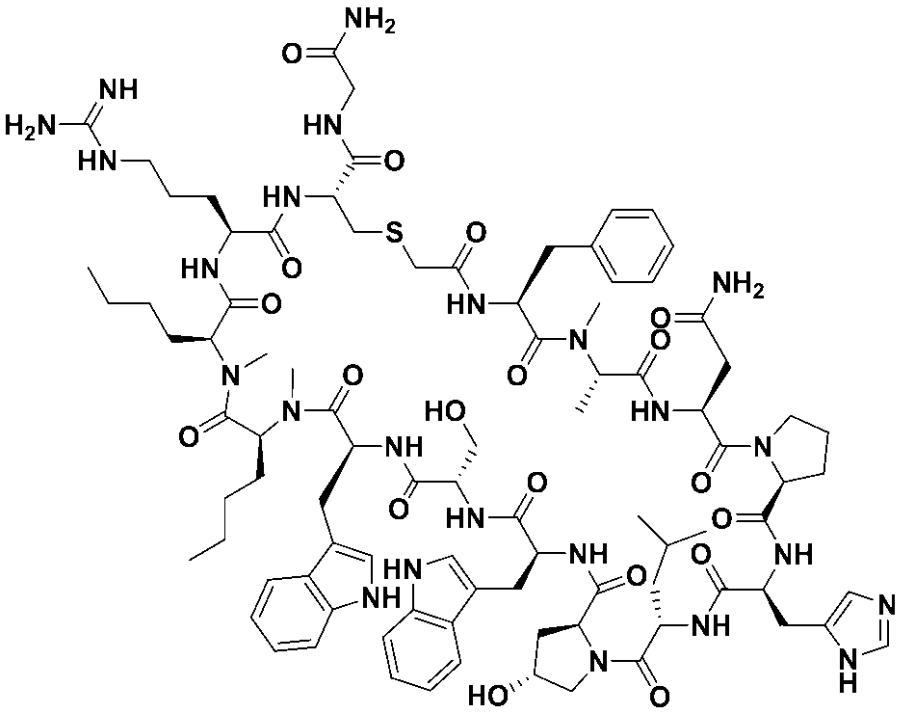
実施例１０８５



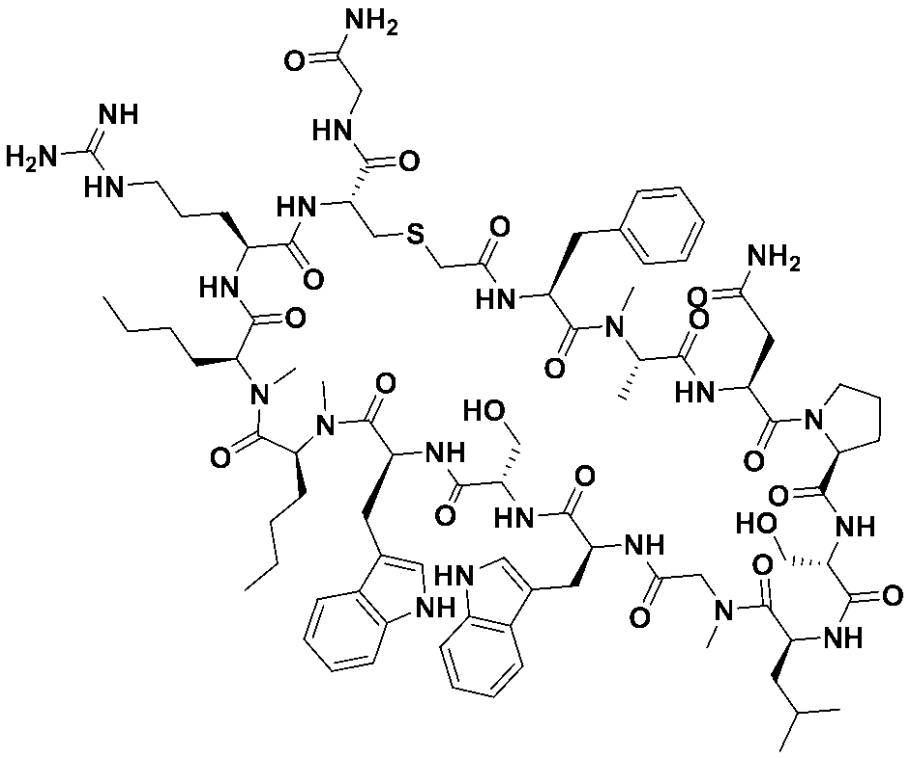
実施例１０８６



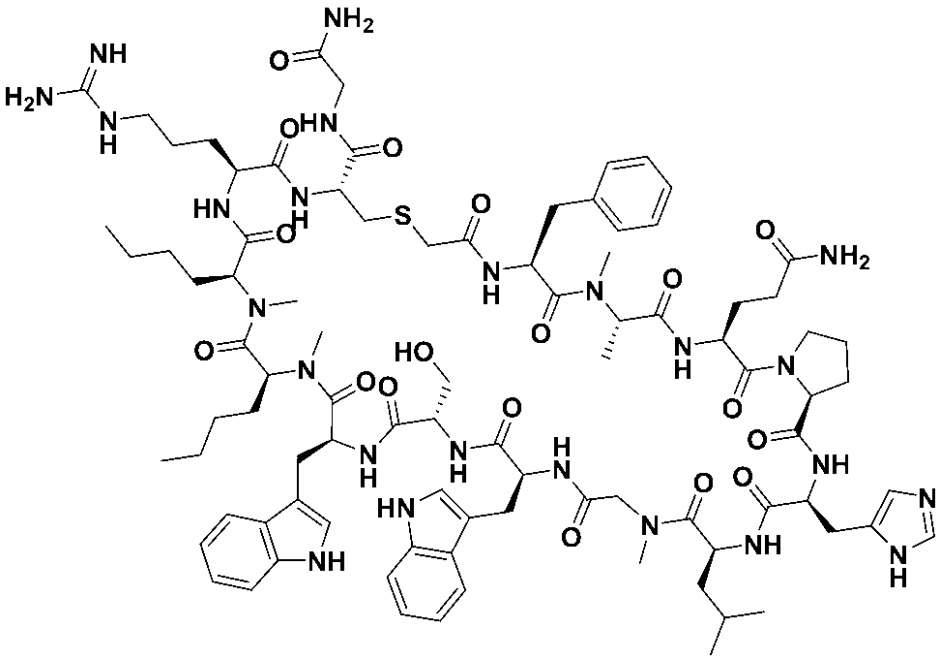
実施例１０８７



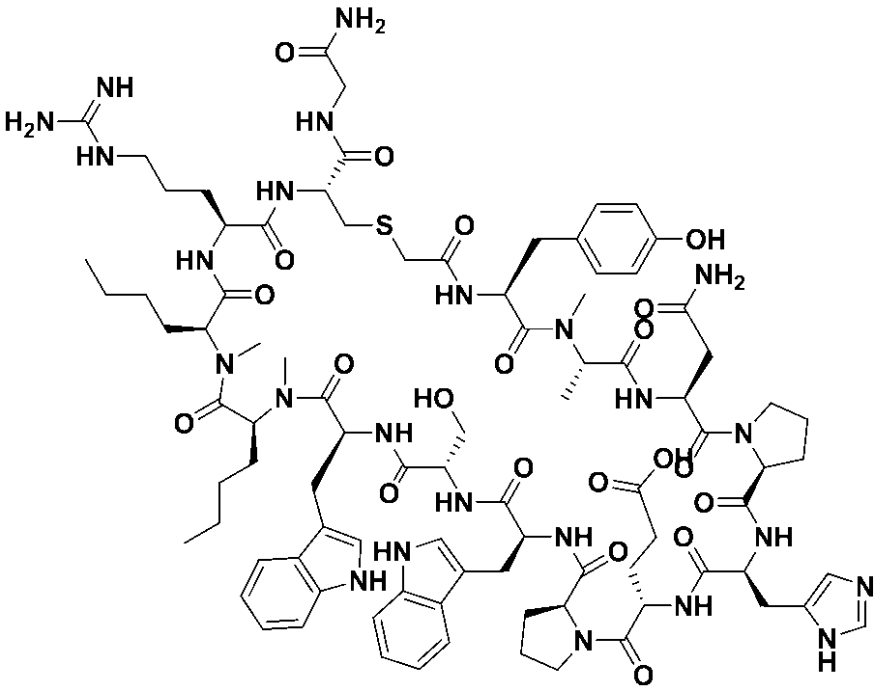
実施例１０８８



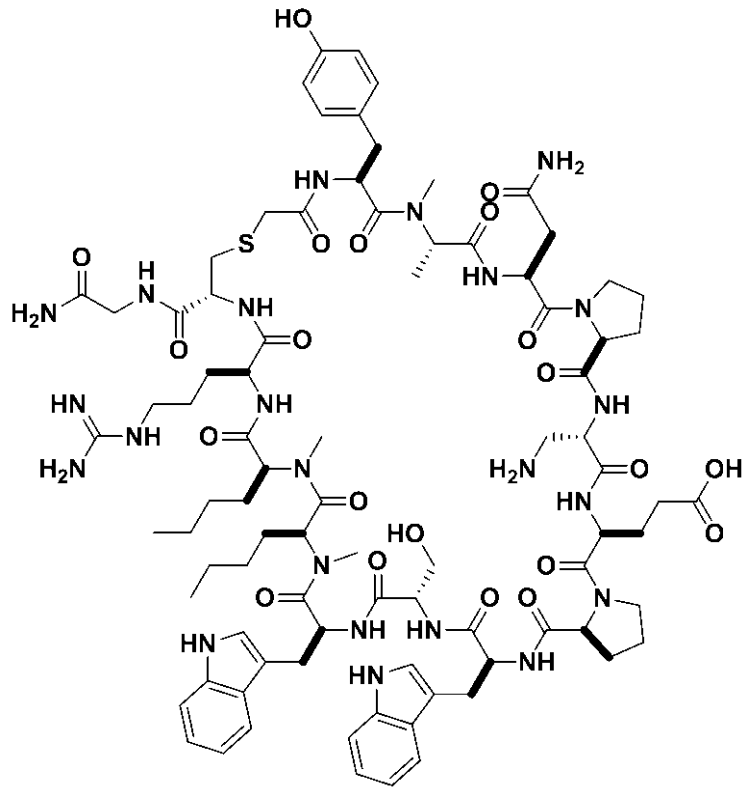
実施例１０８９



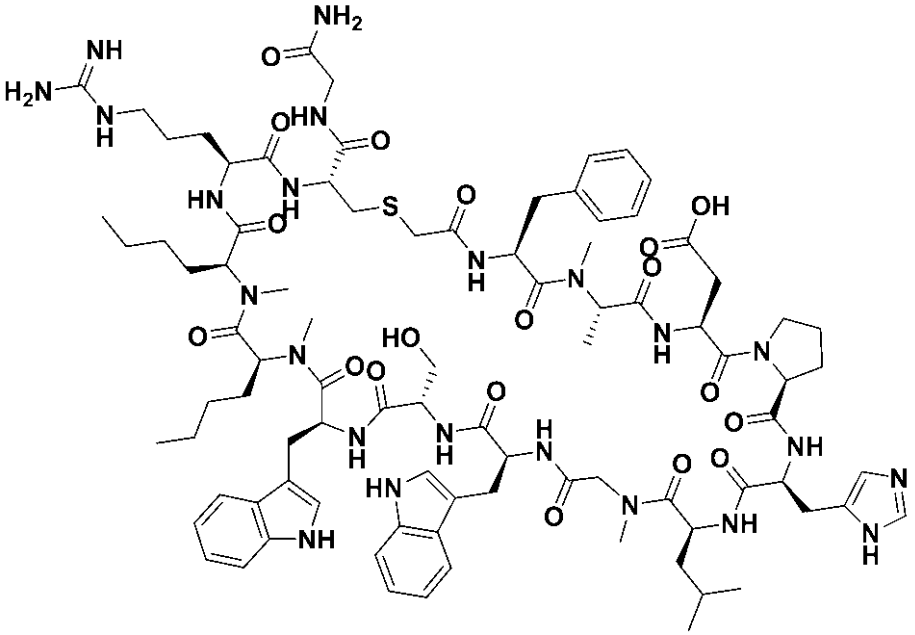
実施例１０９０



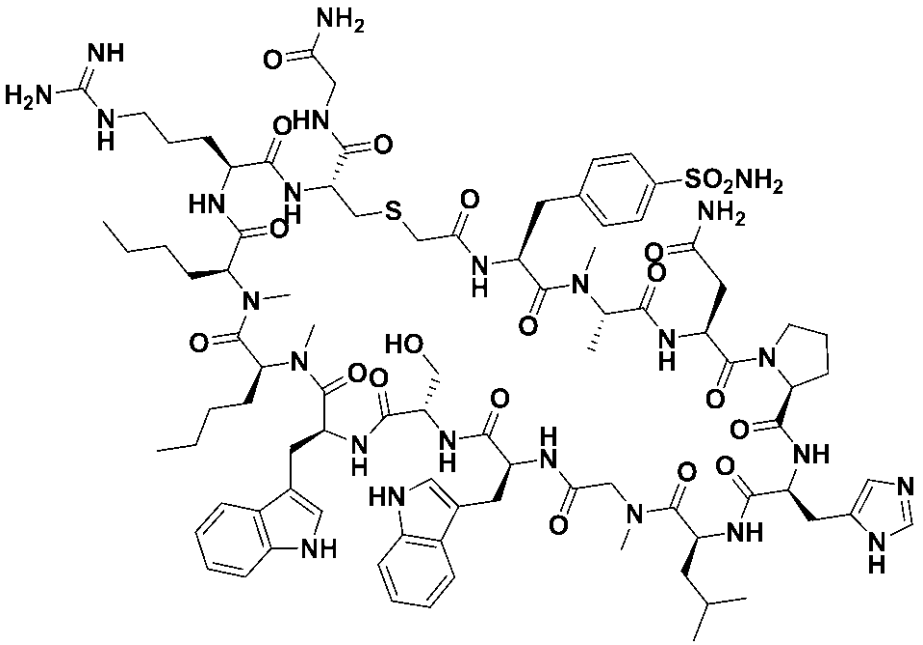
実施例１０９１



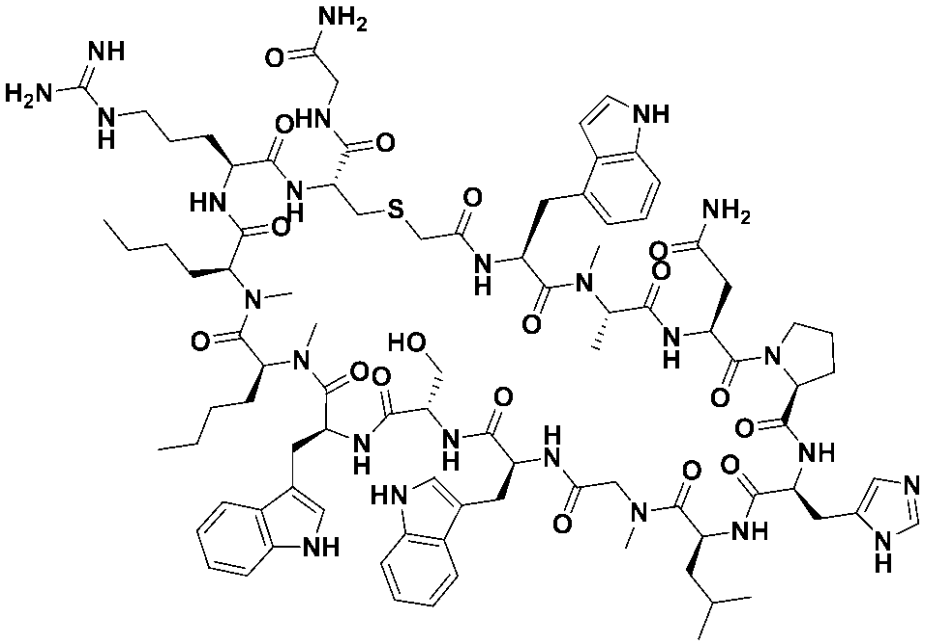
実施例１０９２



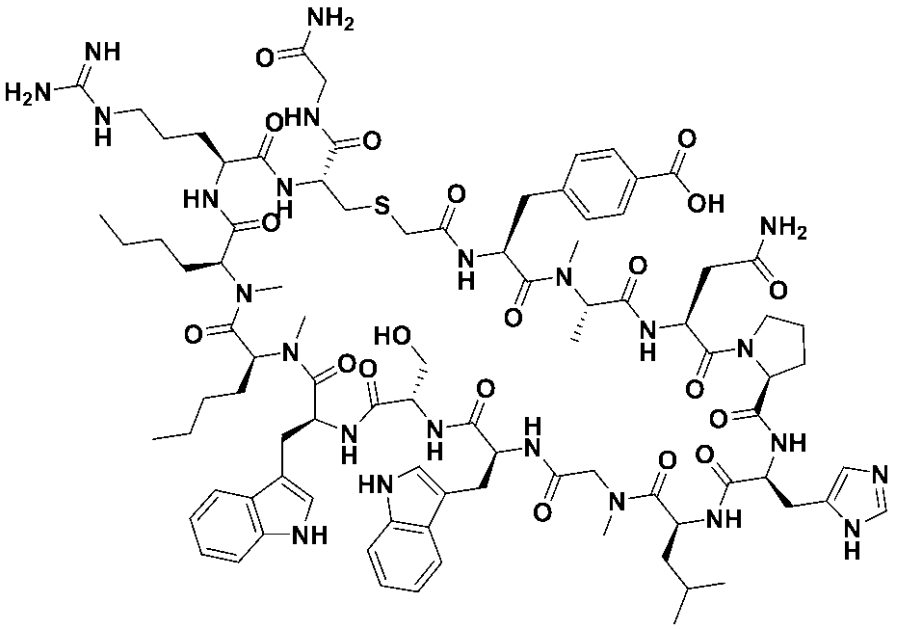
実施例１０９３



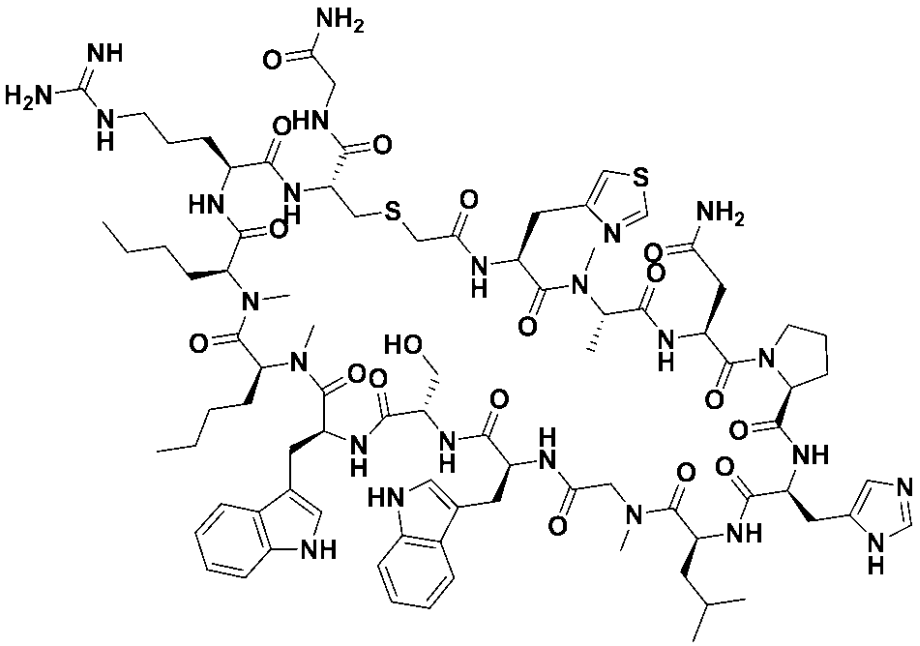
実施例１０９４



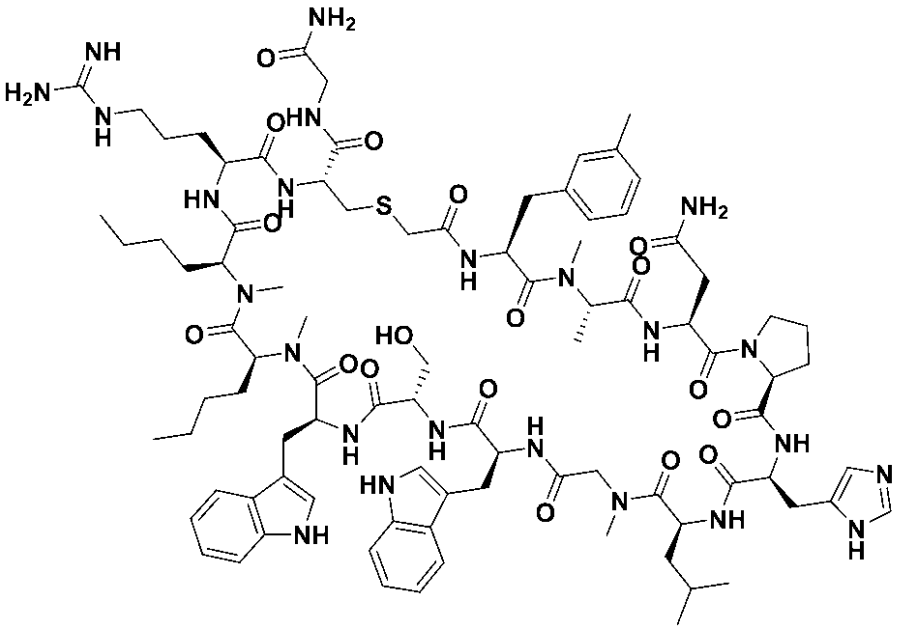
実施例１０９５



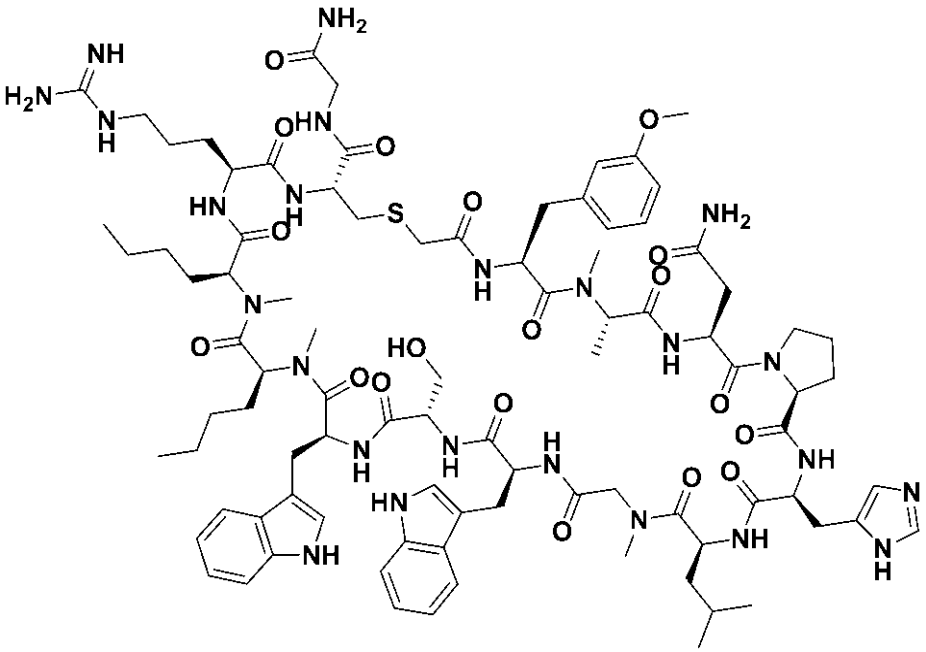
実施例１０９６



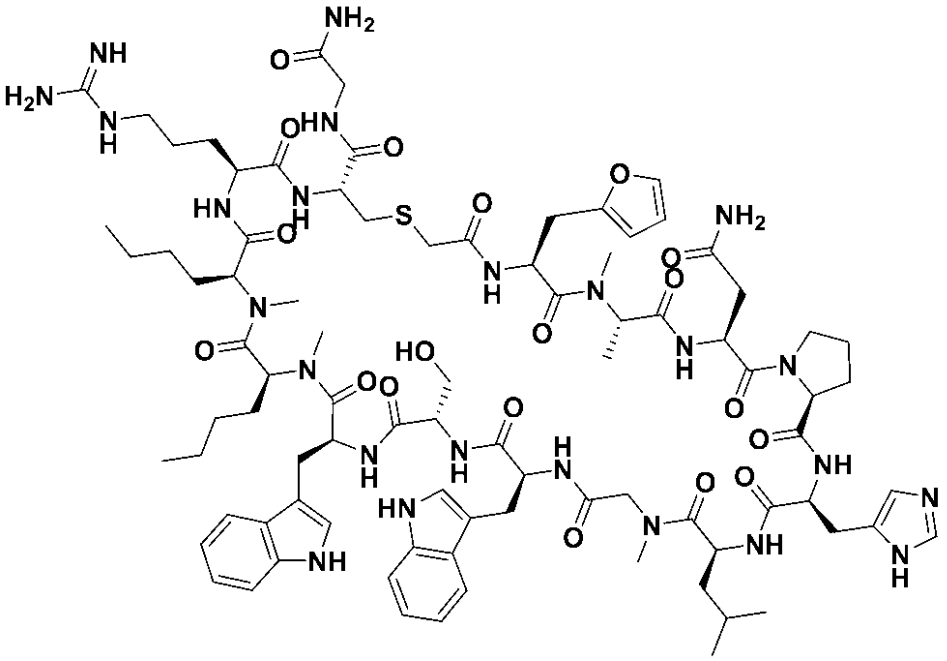
実施例１０９７



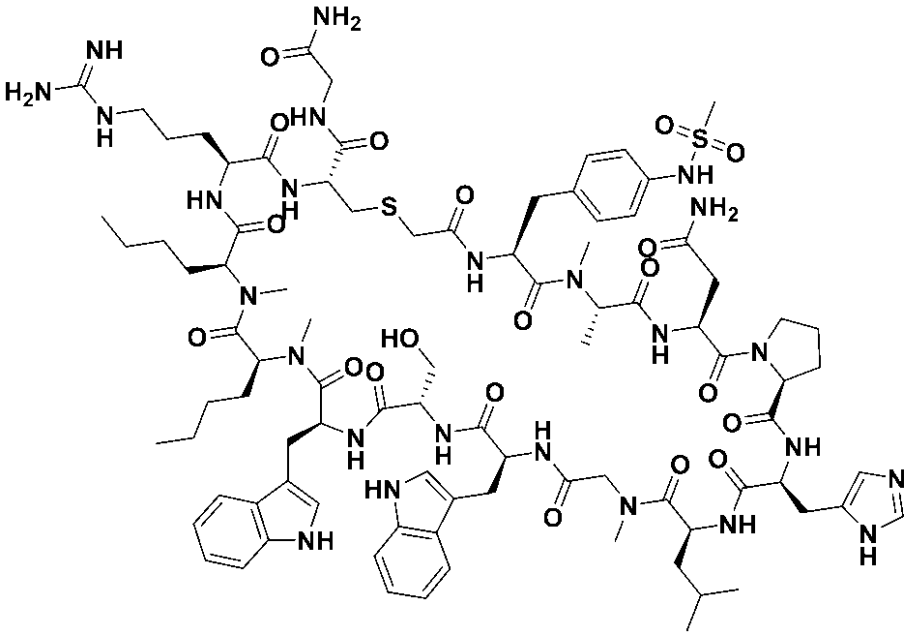
実施例１０９８



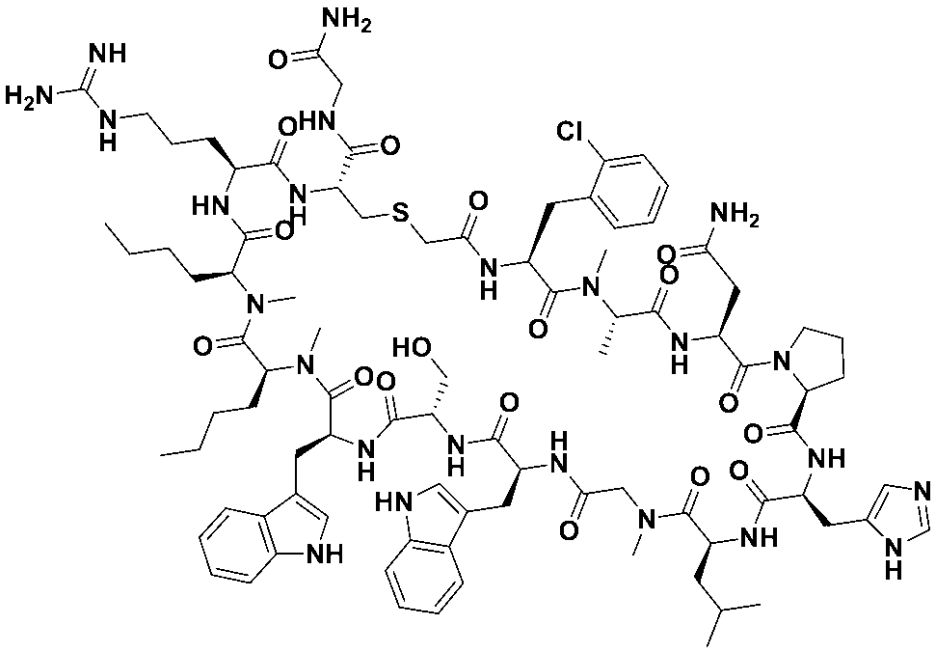
実施例１０９９



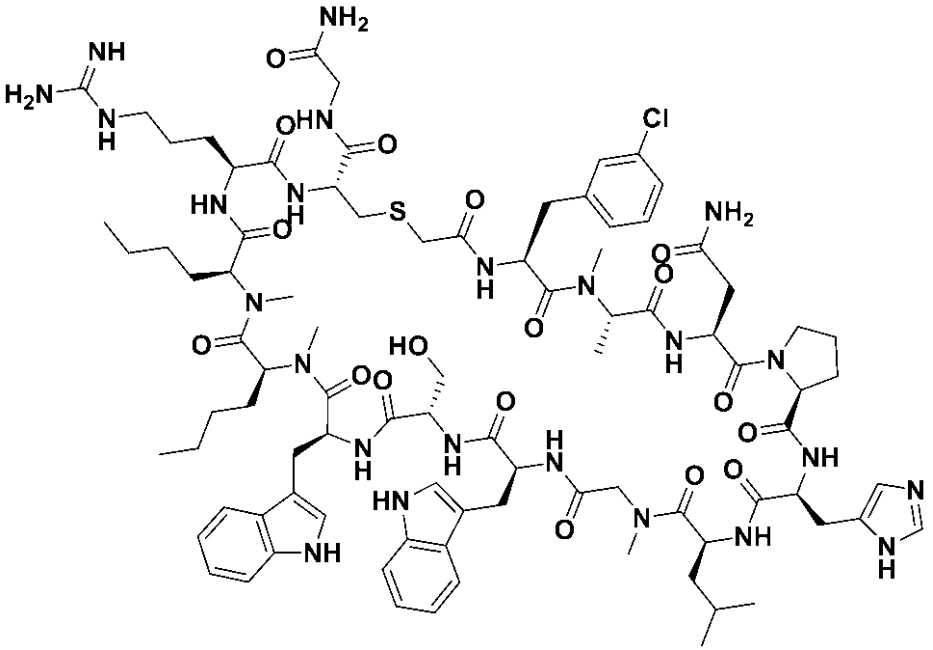
実施例１１００



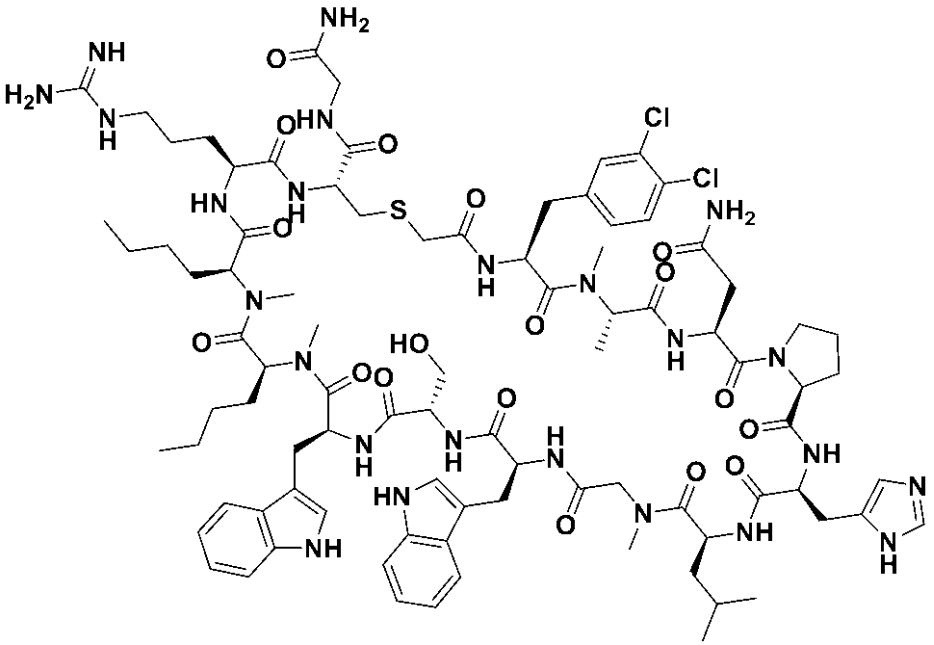
実施例１１０１



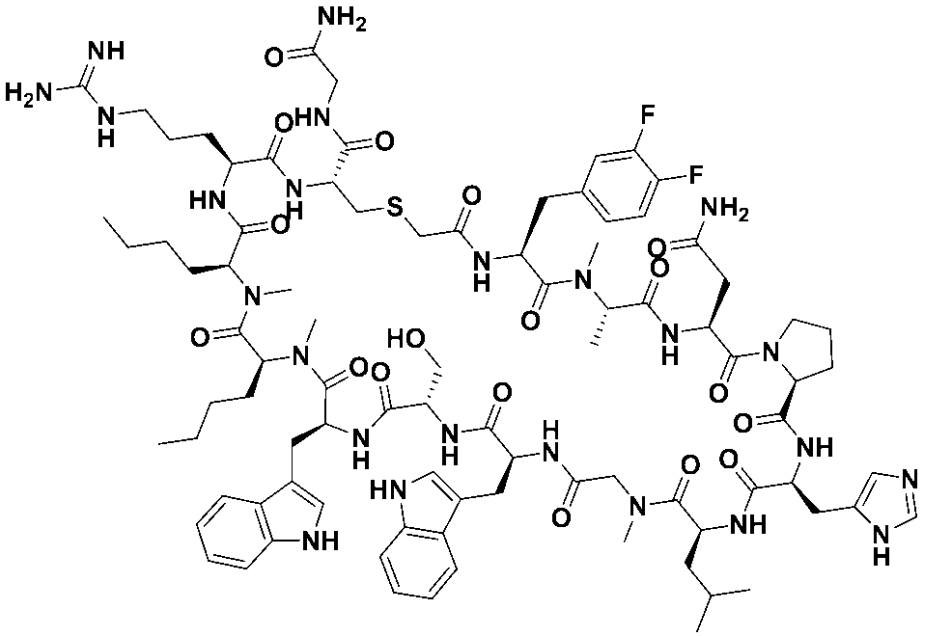
実施例１１０２



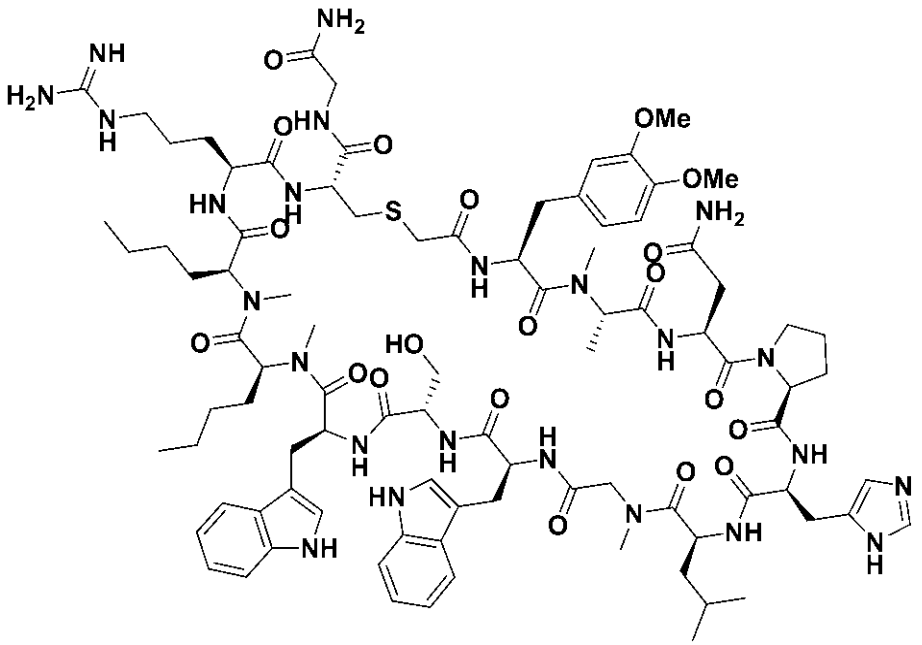
実施例１１０３



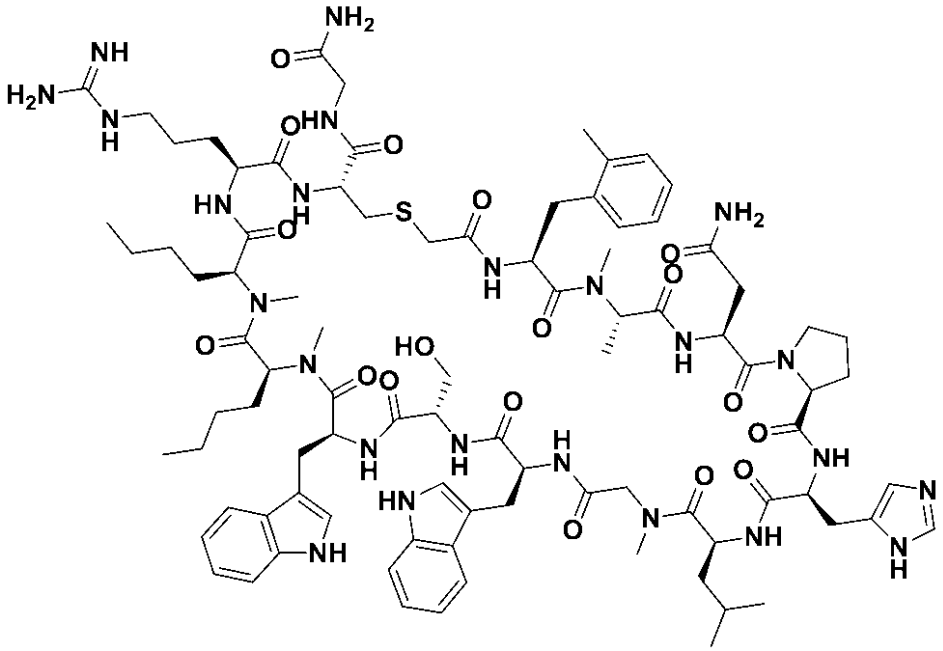
実施例１１０４



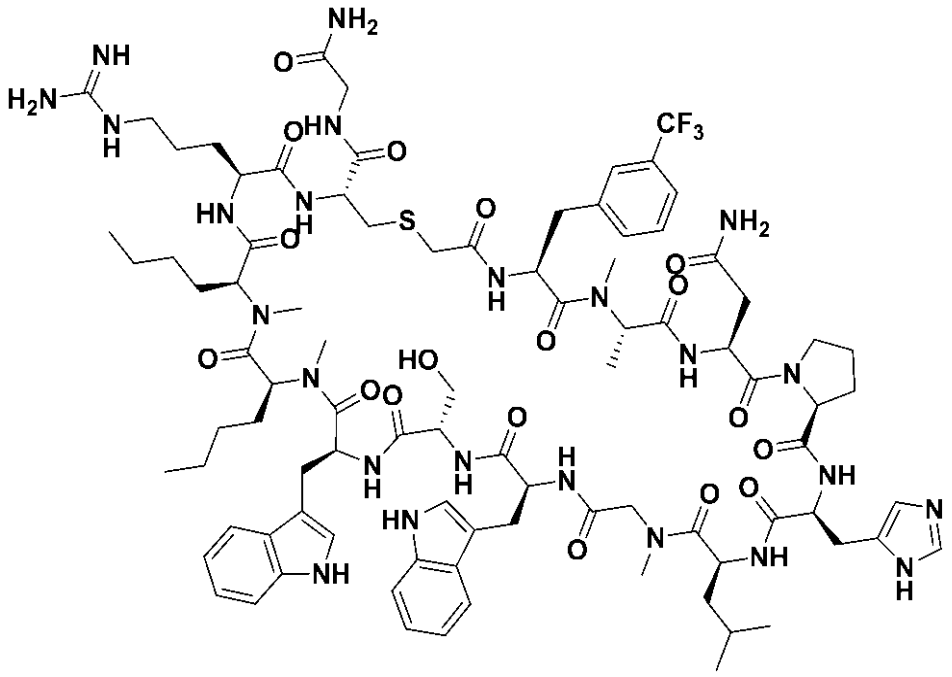
実施例１１０５



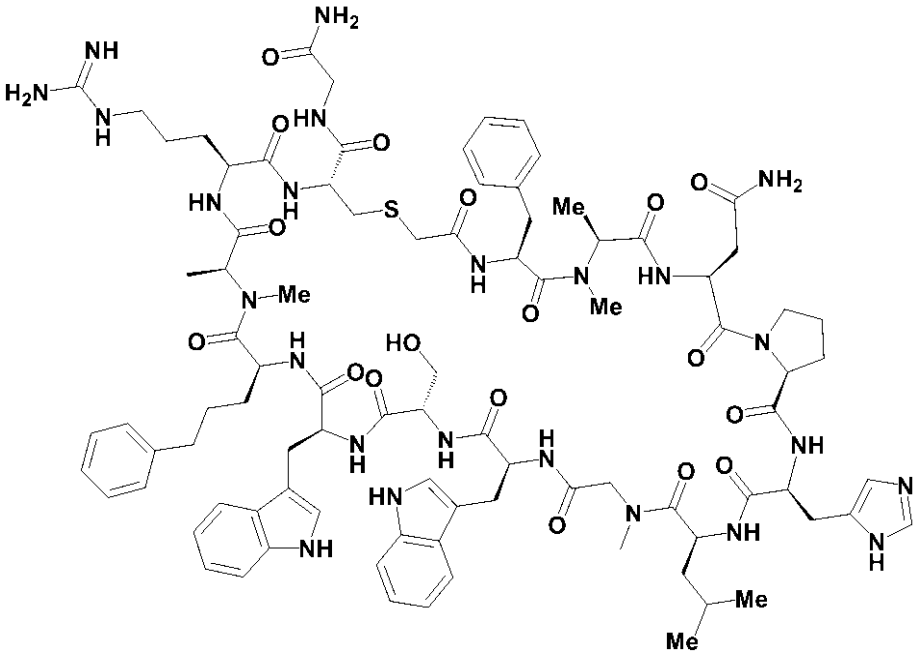
実施例１１０６



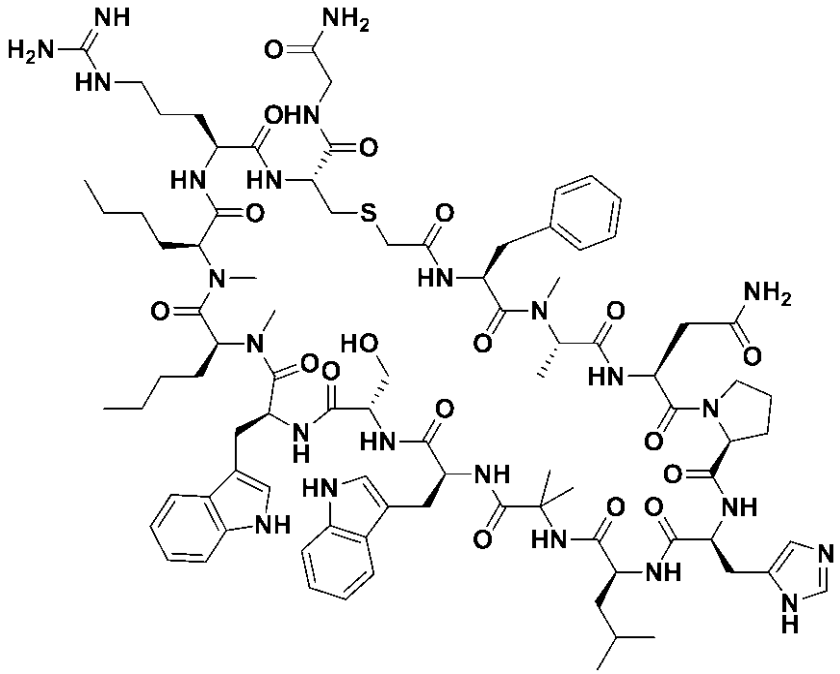
実施例１１０７



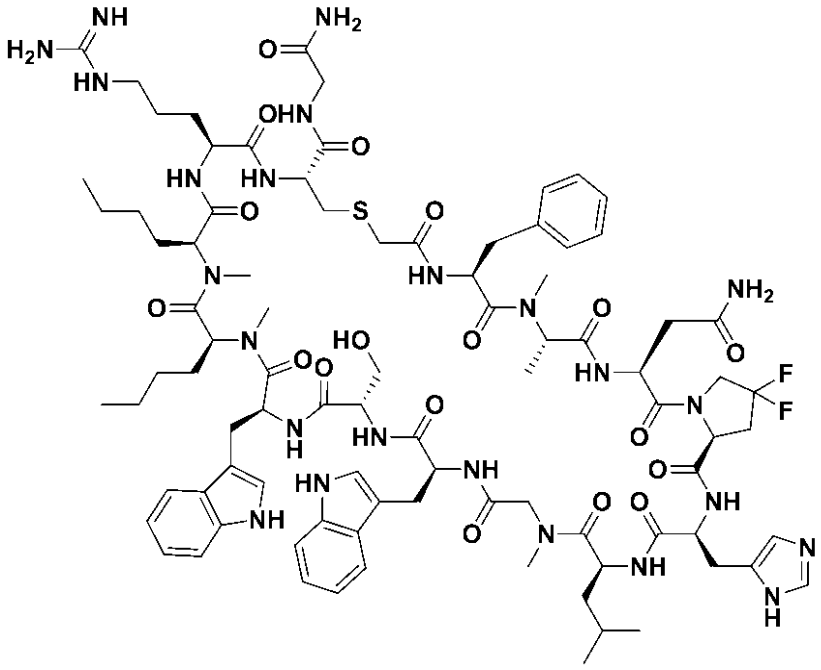
実施例１１０８



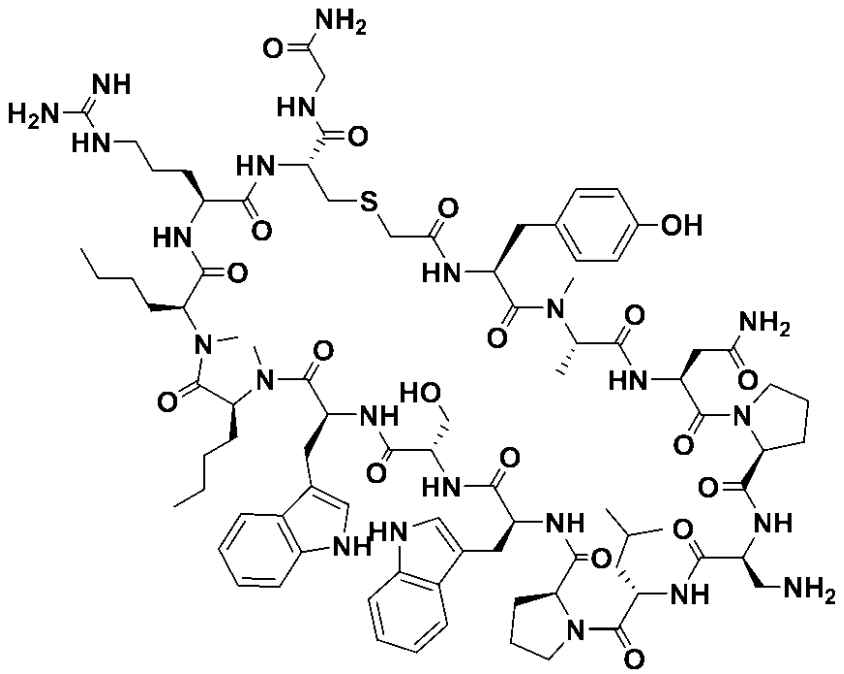
実施例１１１０



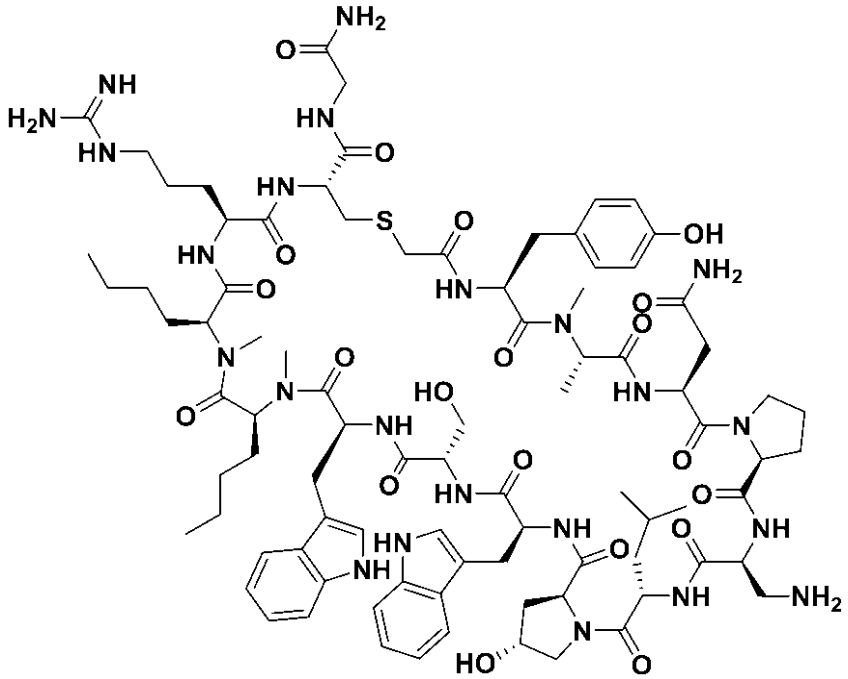
実施例１１１２



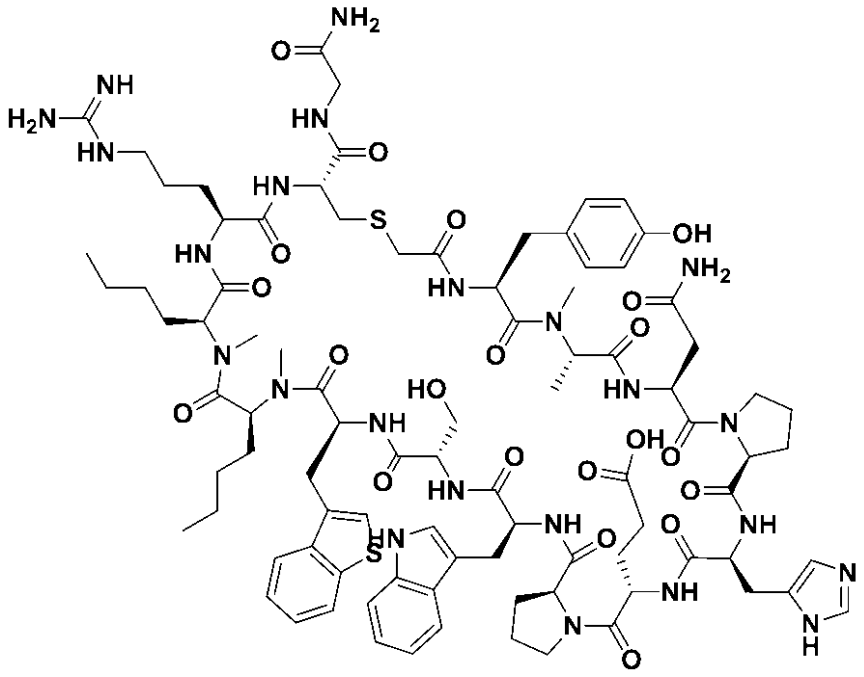
実施例１１１３



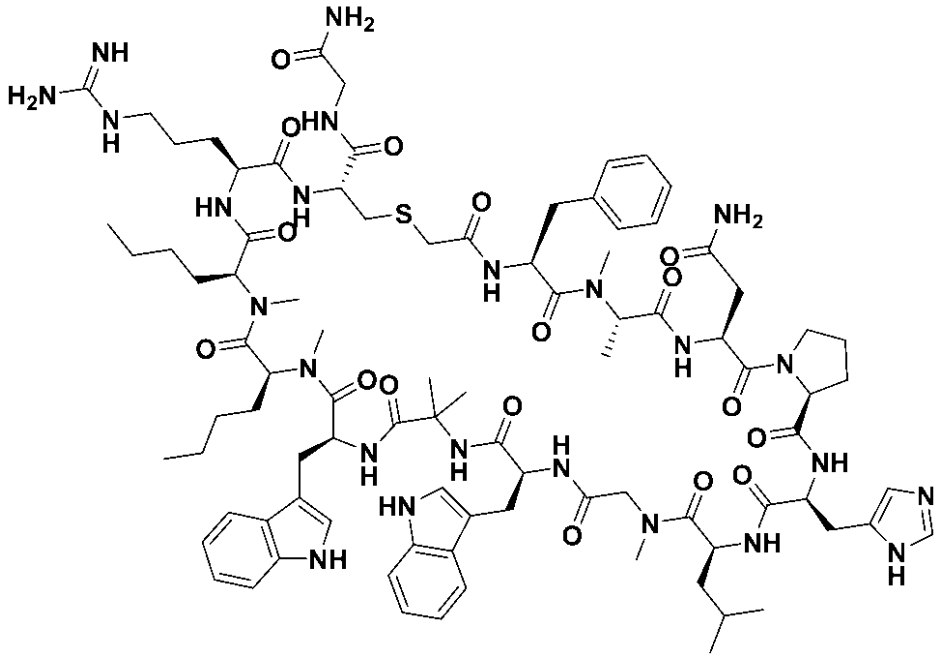
実施例１１１４



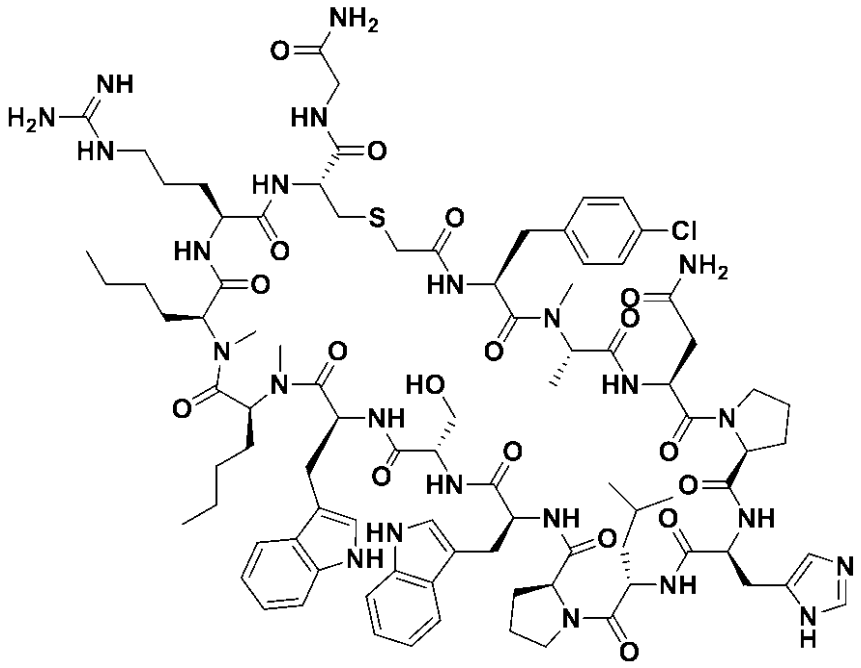
実施例１１１５



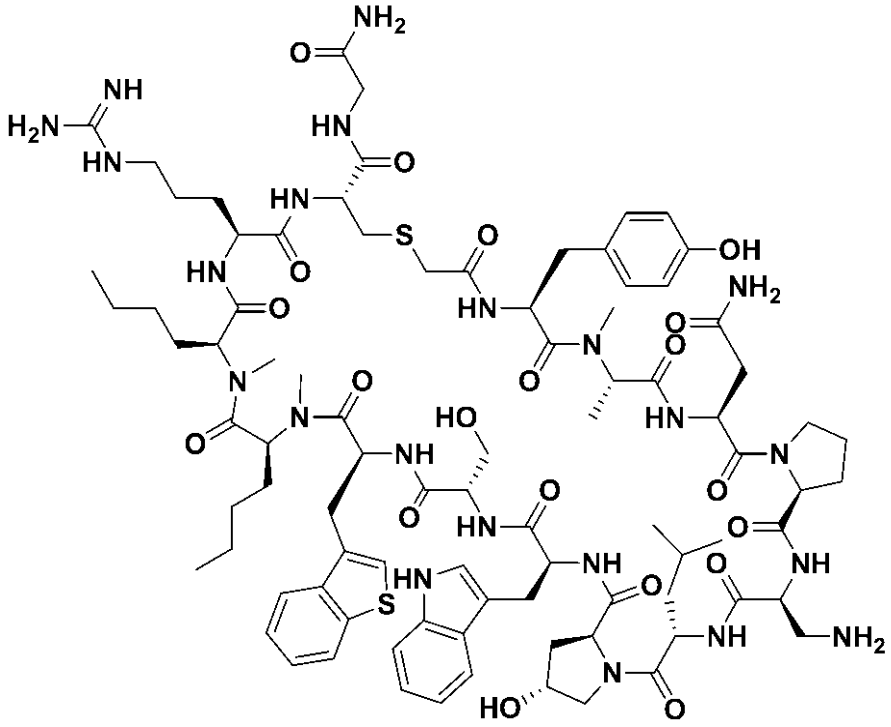
実施例１１１６



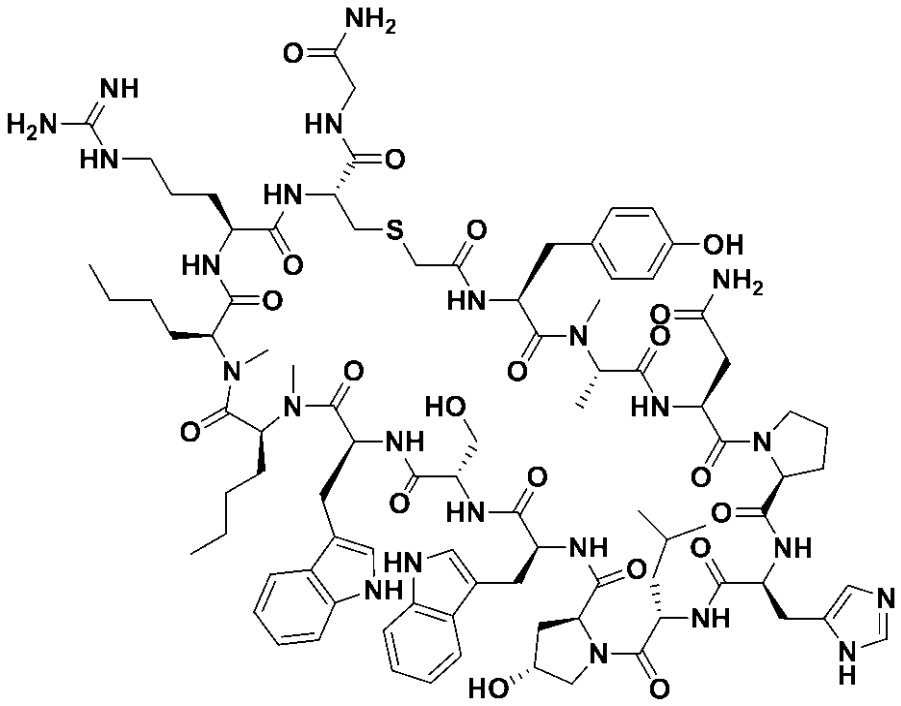
実施例１１１７



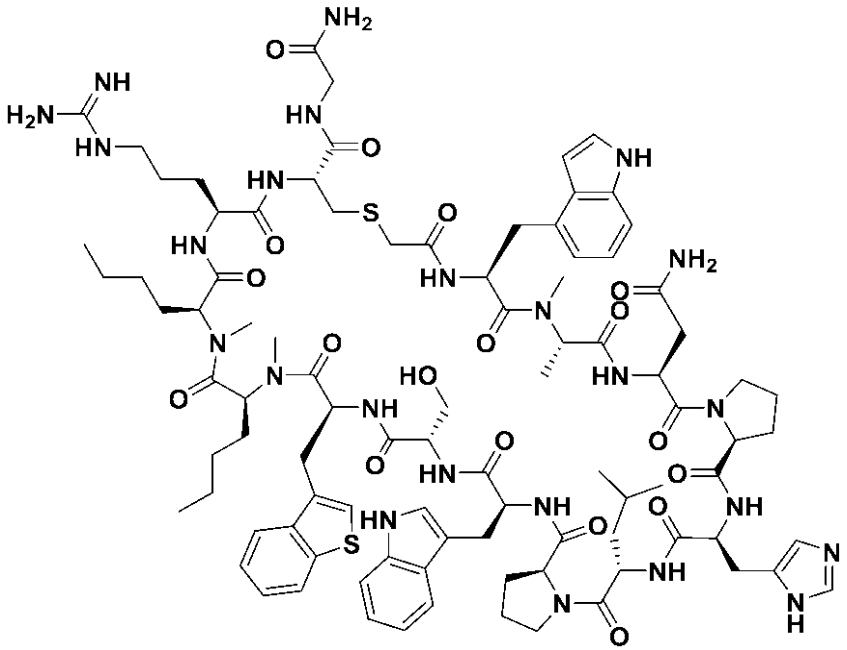
実施例１１１８



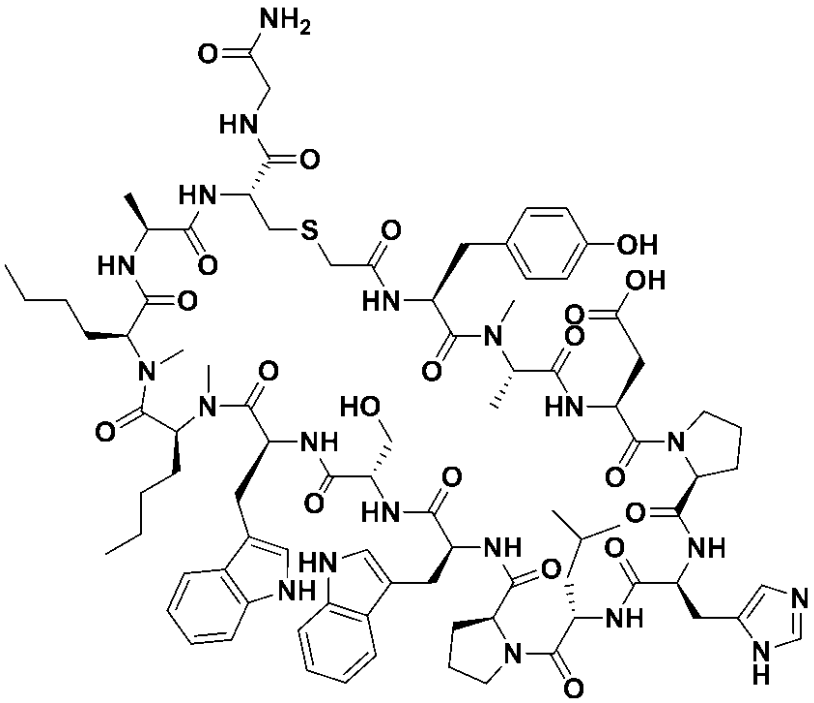
実施例１１１９



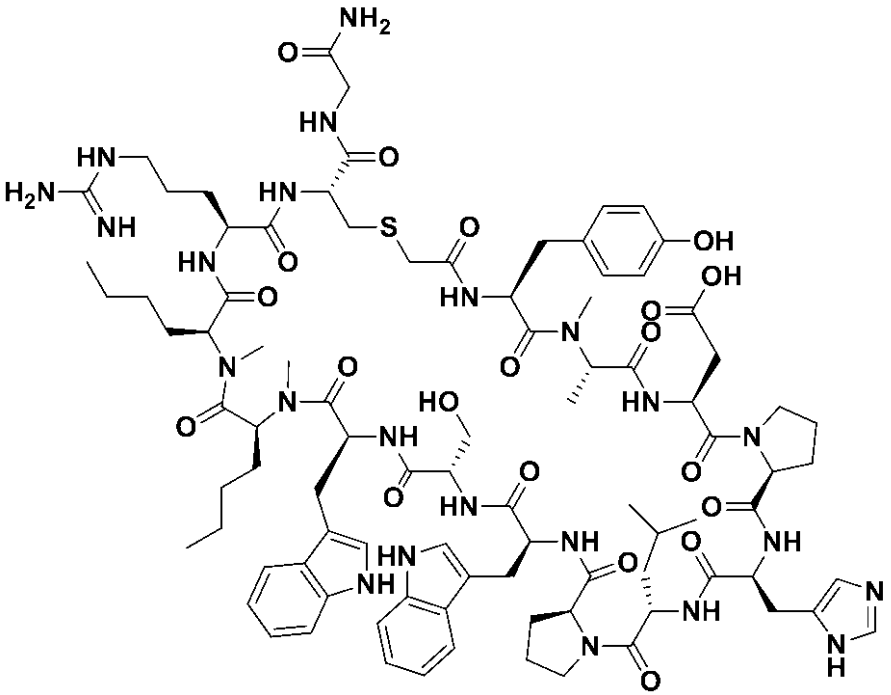
実施例１１２０



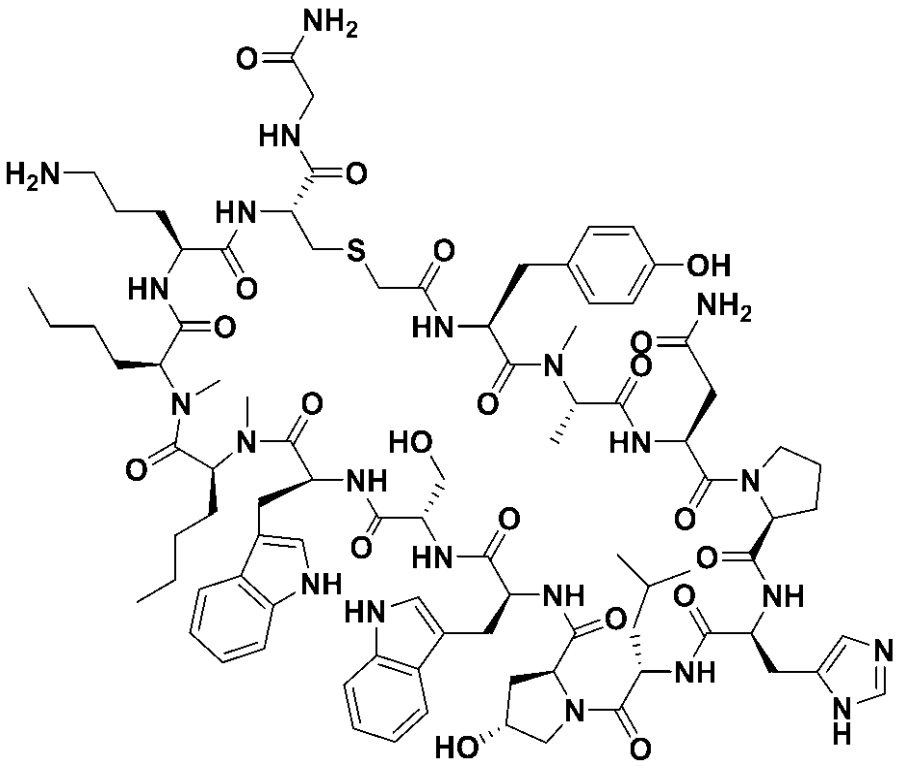
実施例１１２１



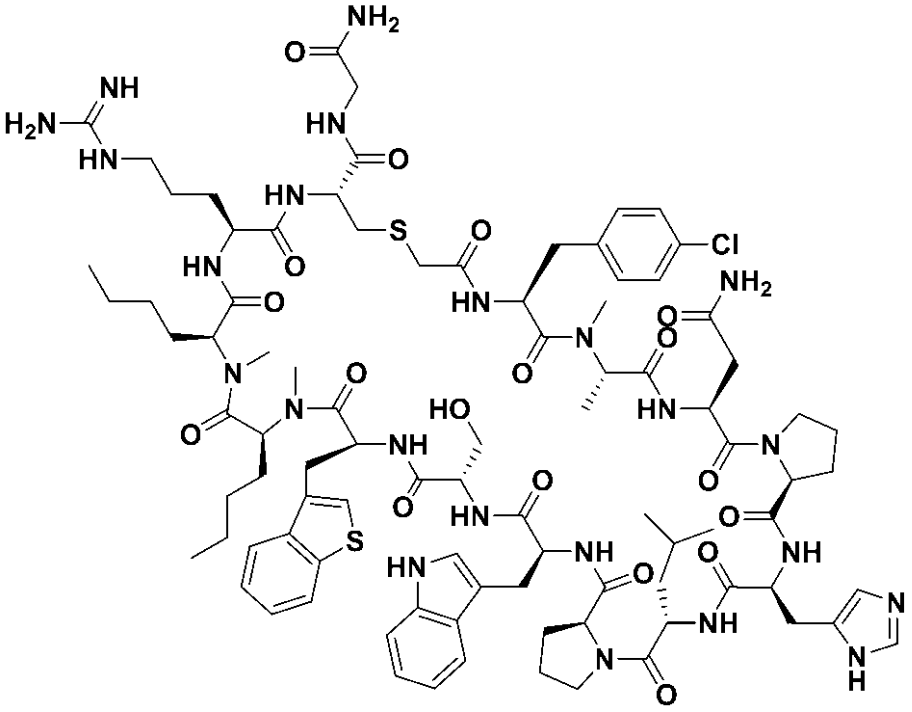
実施例１１２２



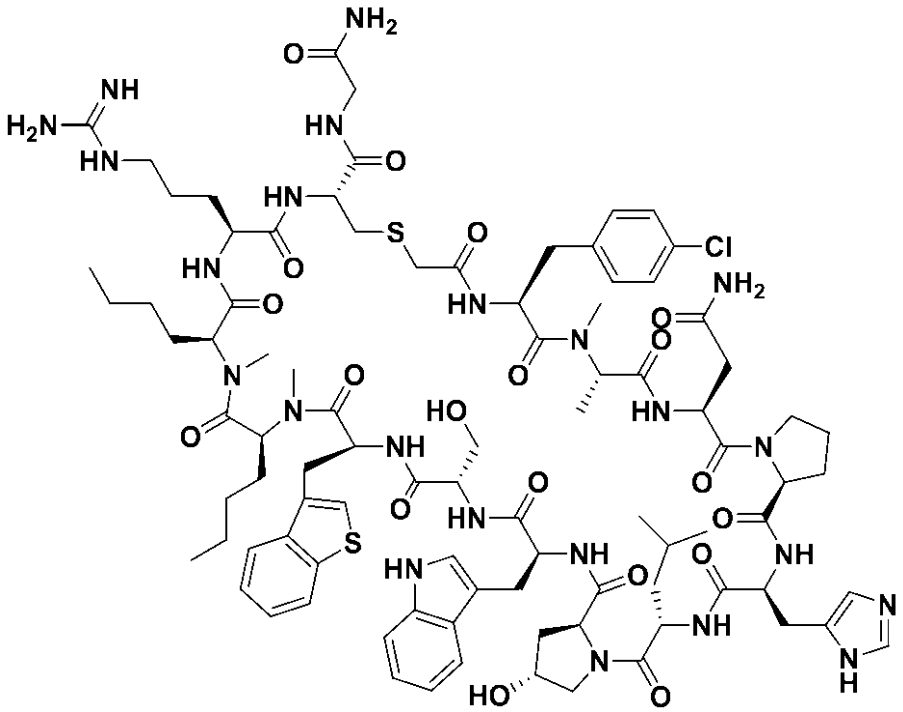
実施例１１２３



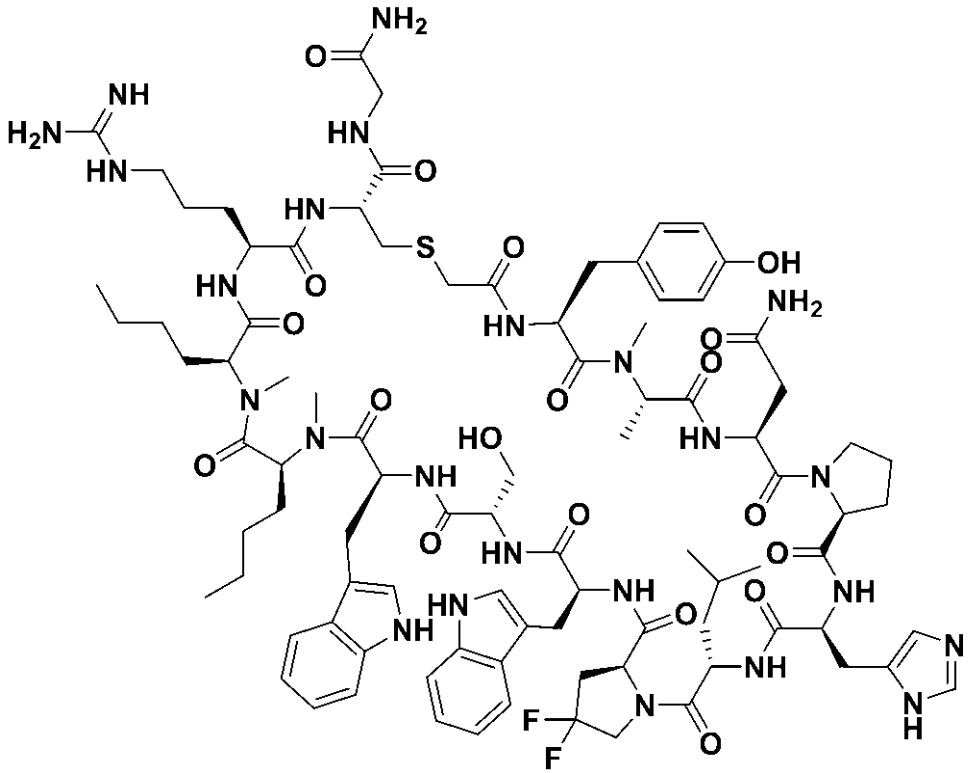
実施例１１２４



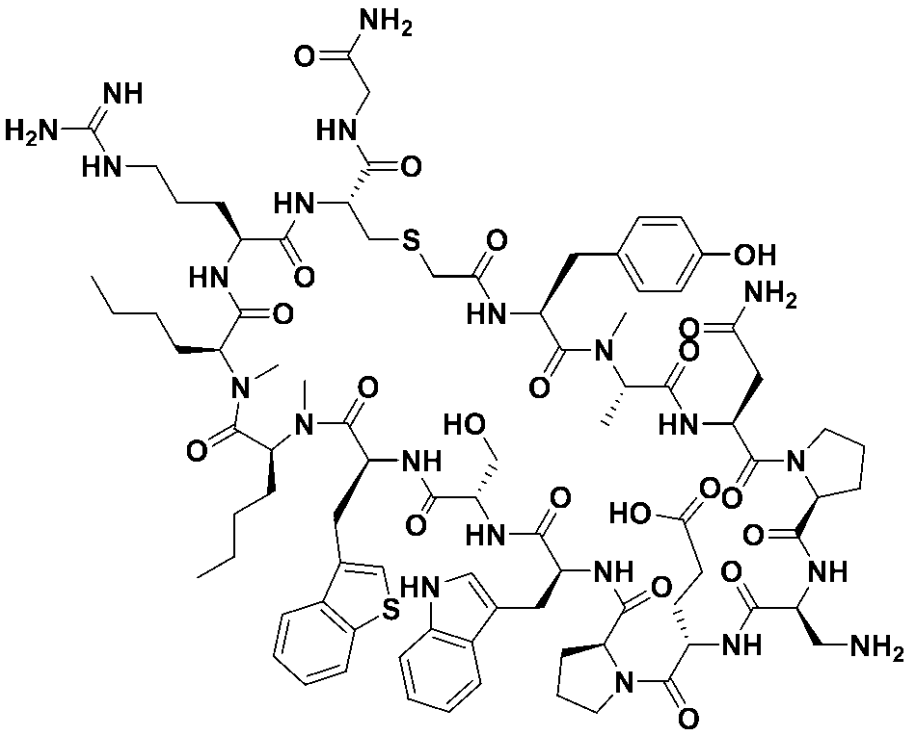
実施例１１２５



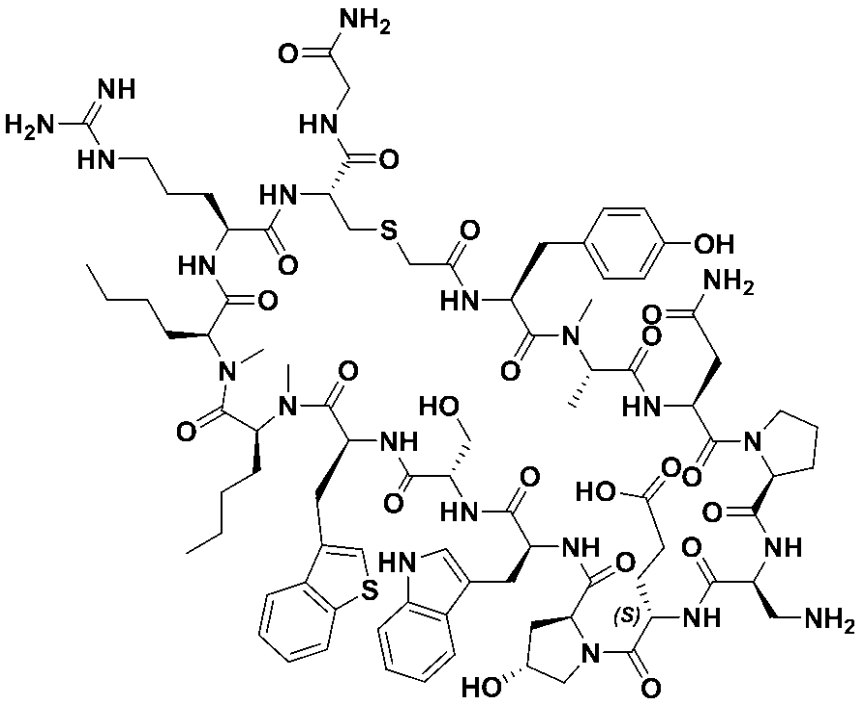
実施例１１２６



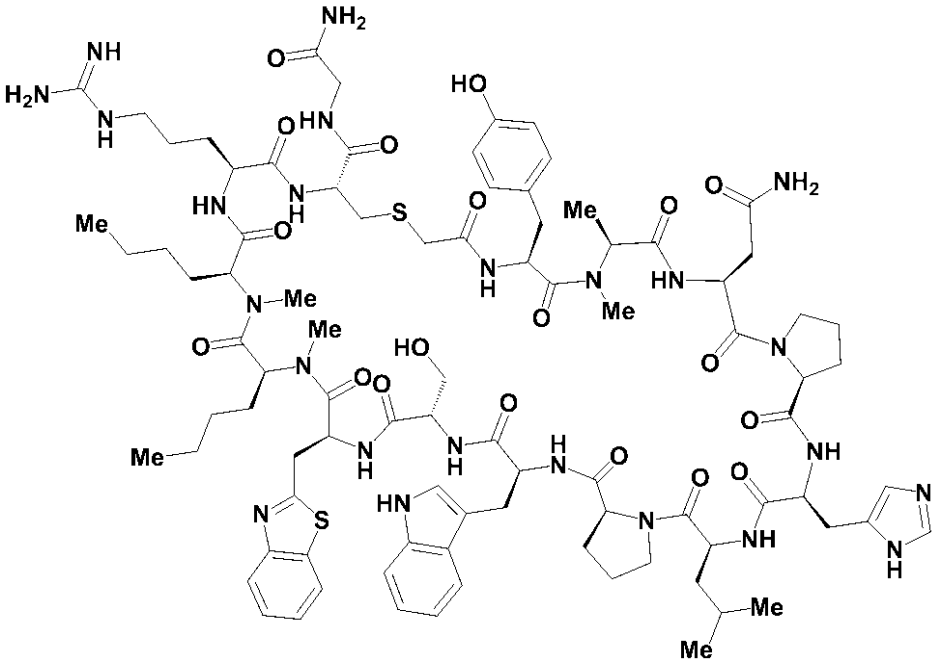
実施例１１２７



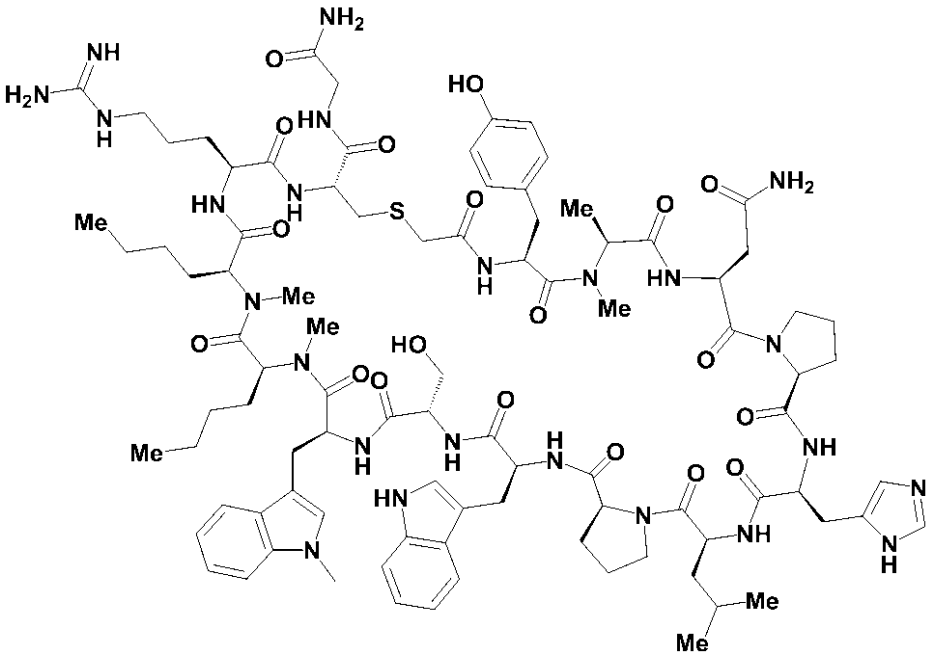
実施例１１２８



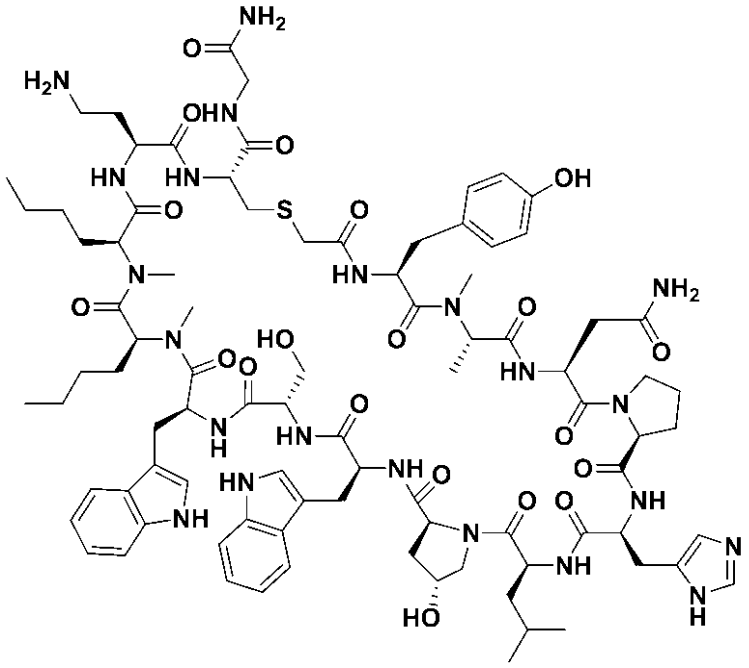
実施例１１２９



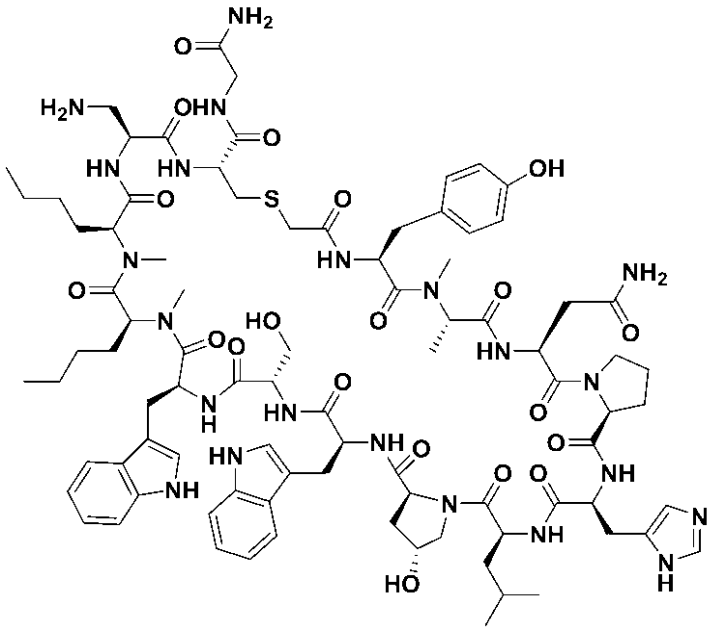
実施例１１３０



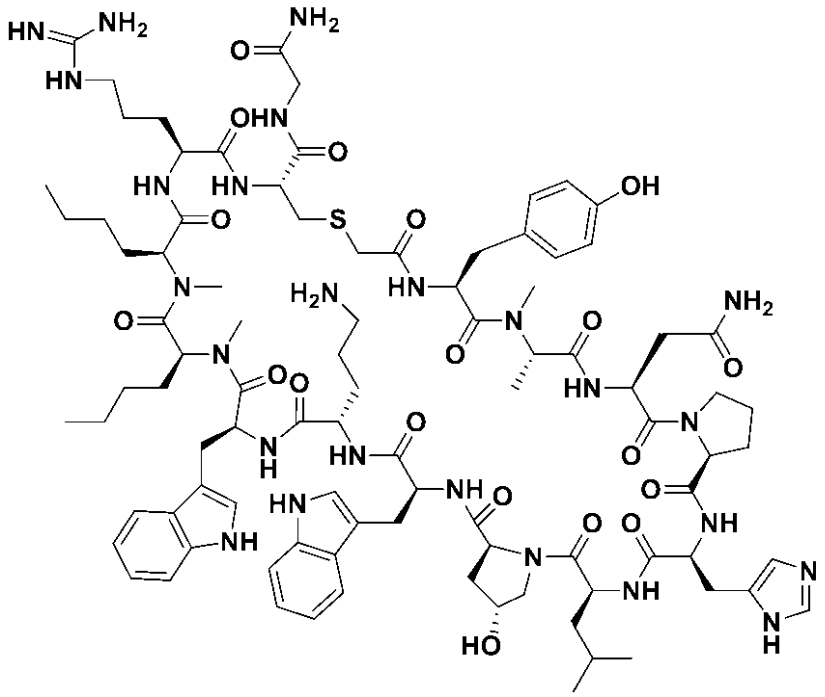
実施例１１３１



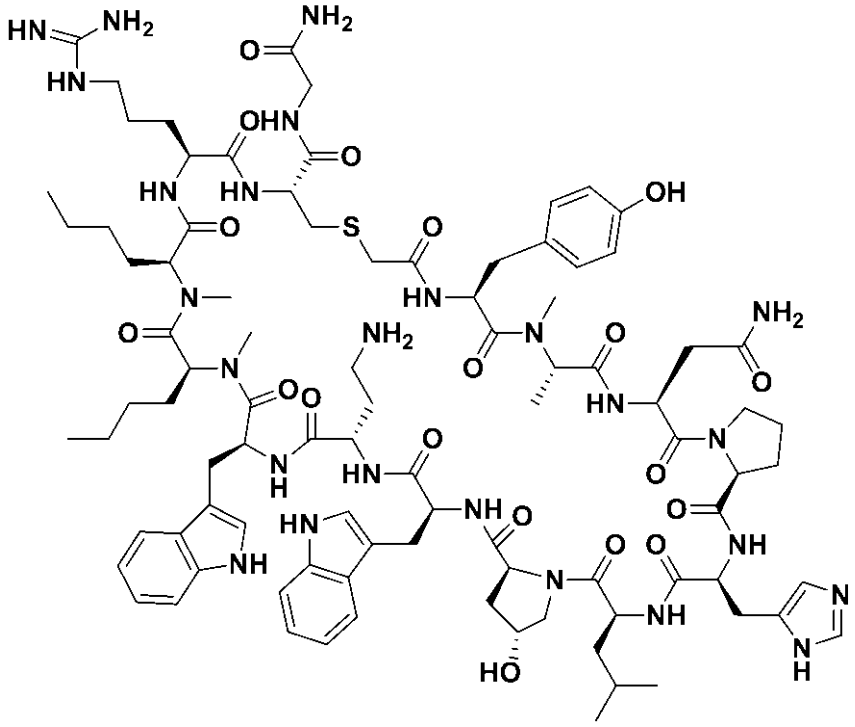
実施例１１３２



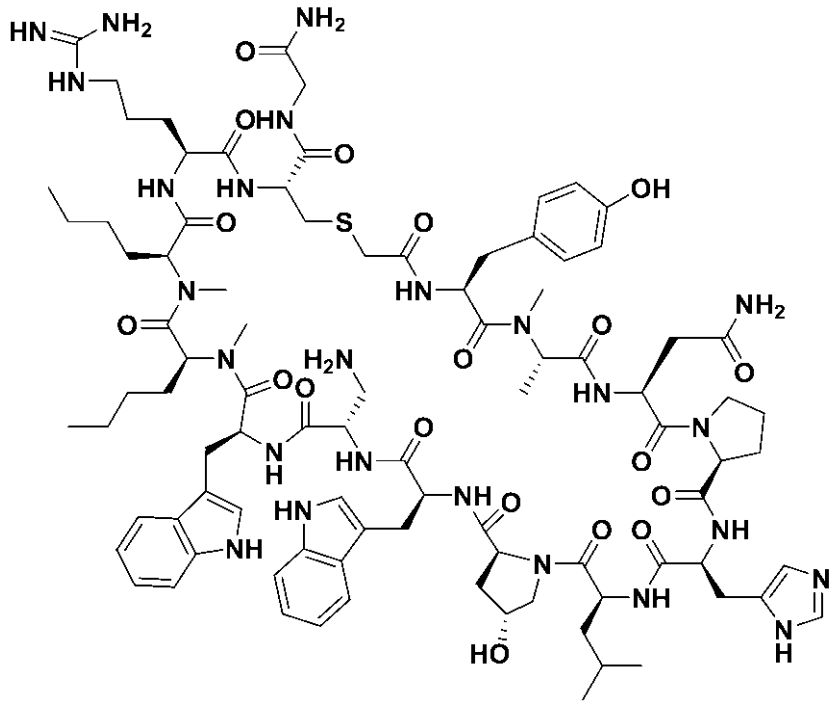
実施例１１３３



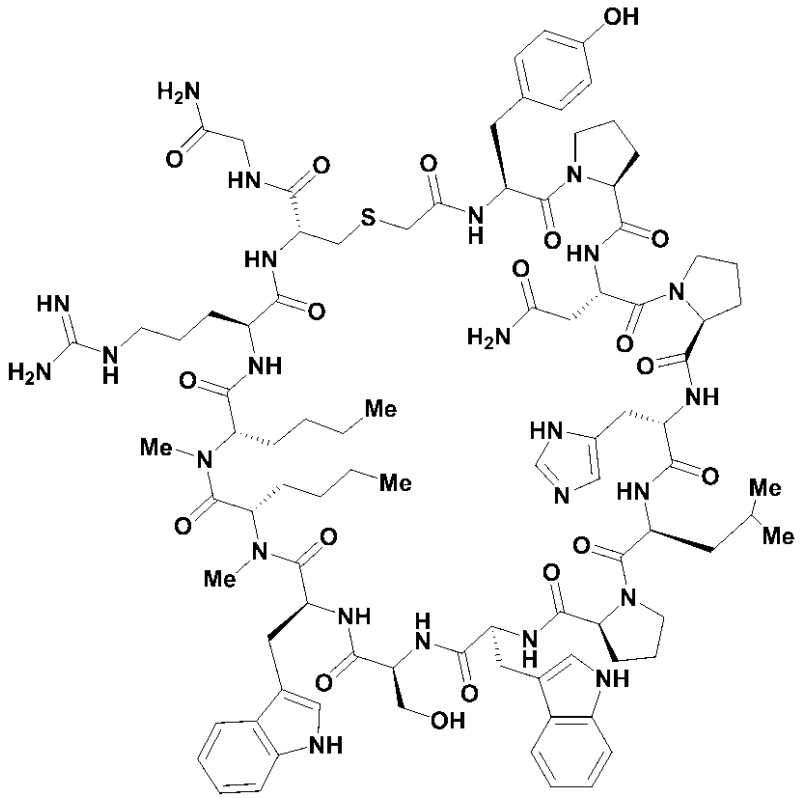
実施例１１３４



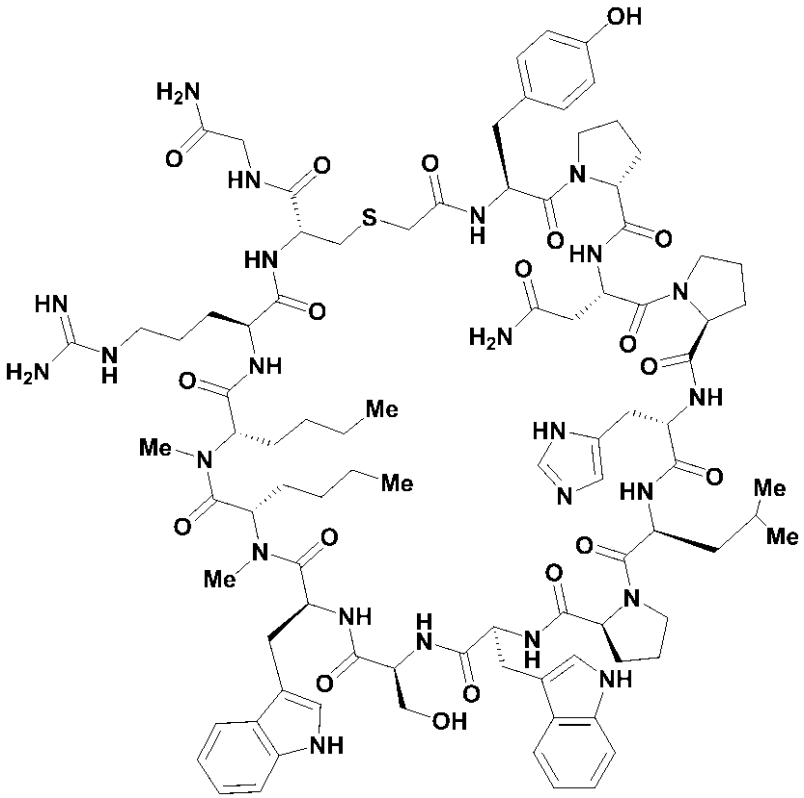
実施例１１３５



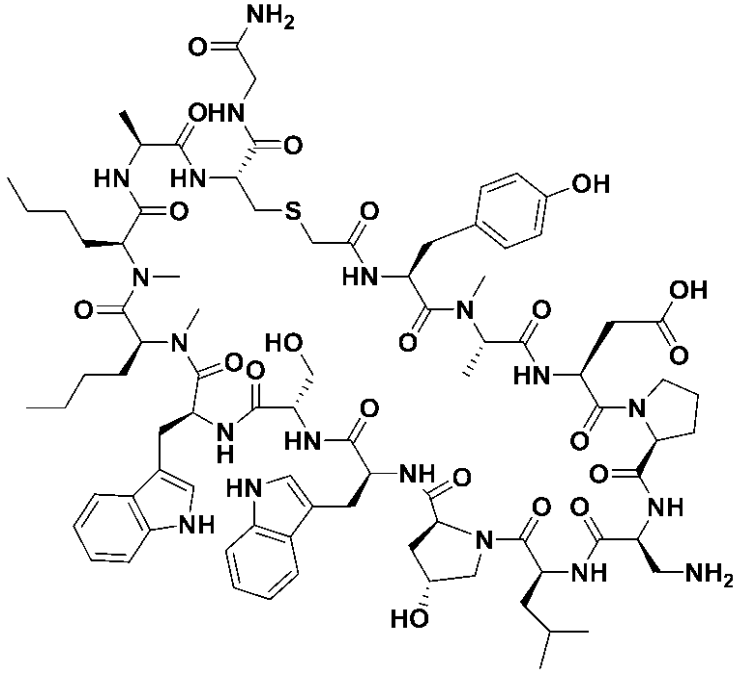
実施例１１３６



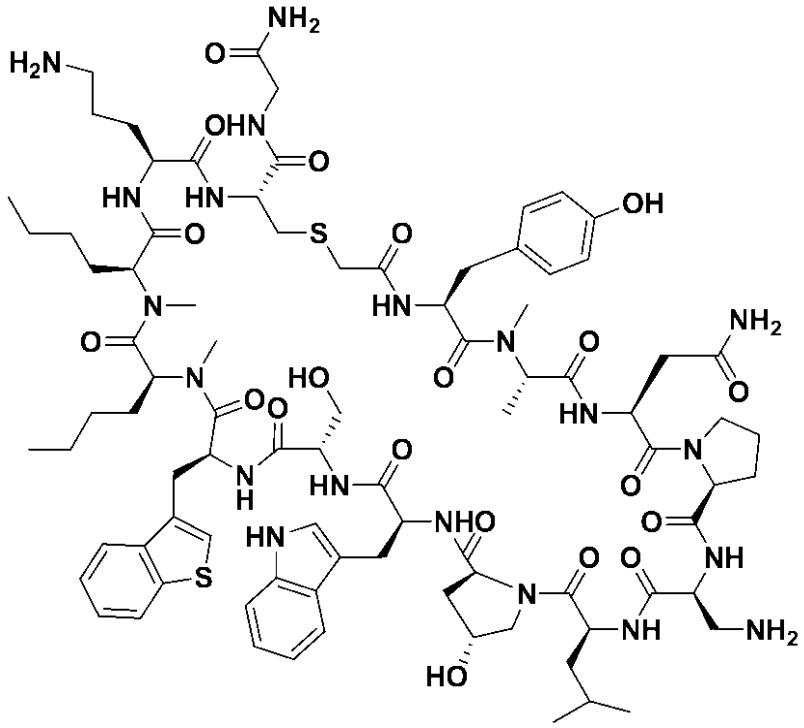
実施例１１３７



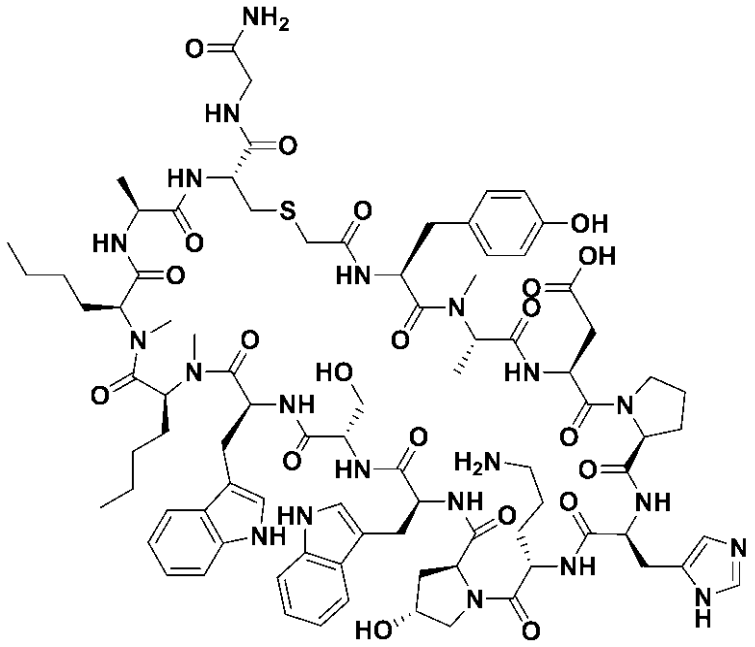
実施例１１３８



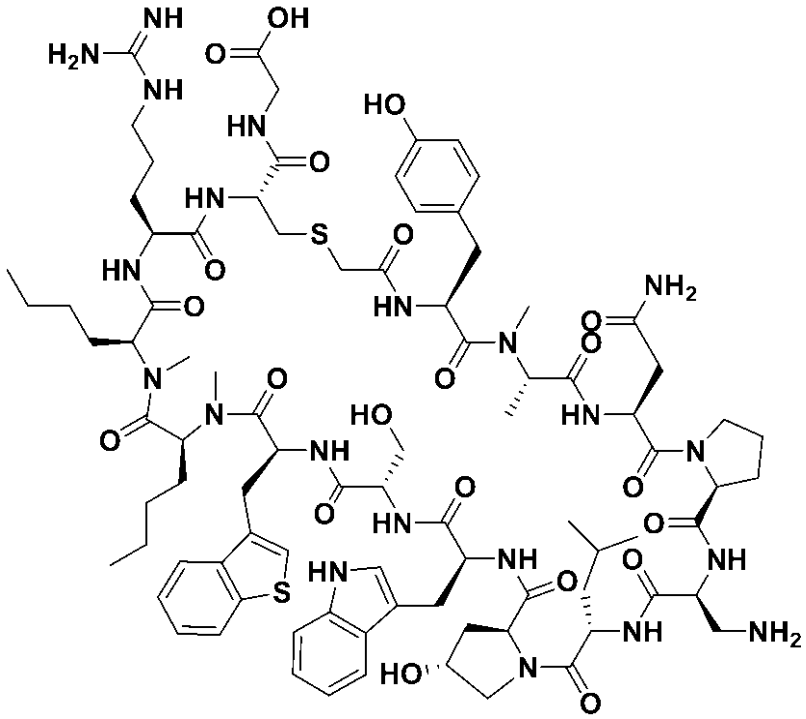
実施例１１３９



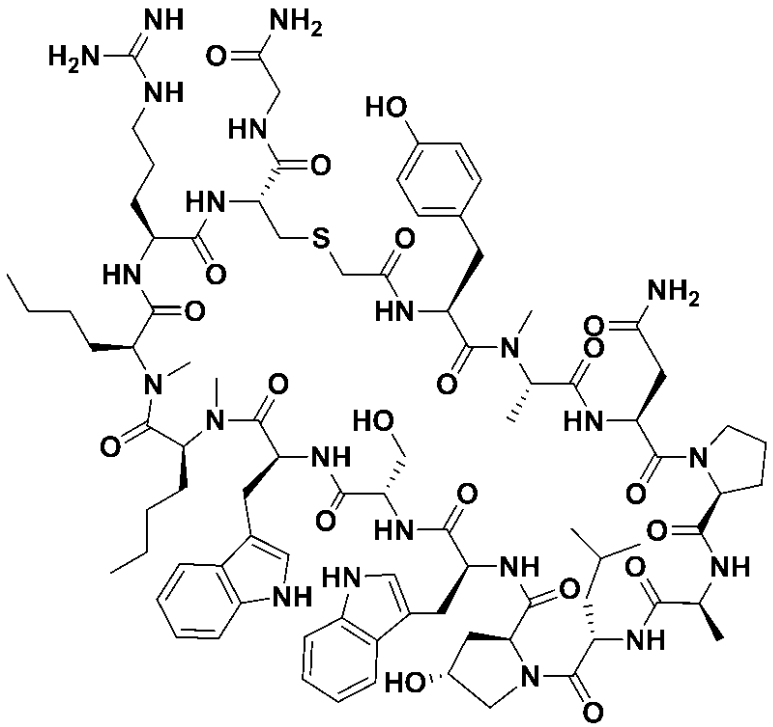
実施例１１４０



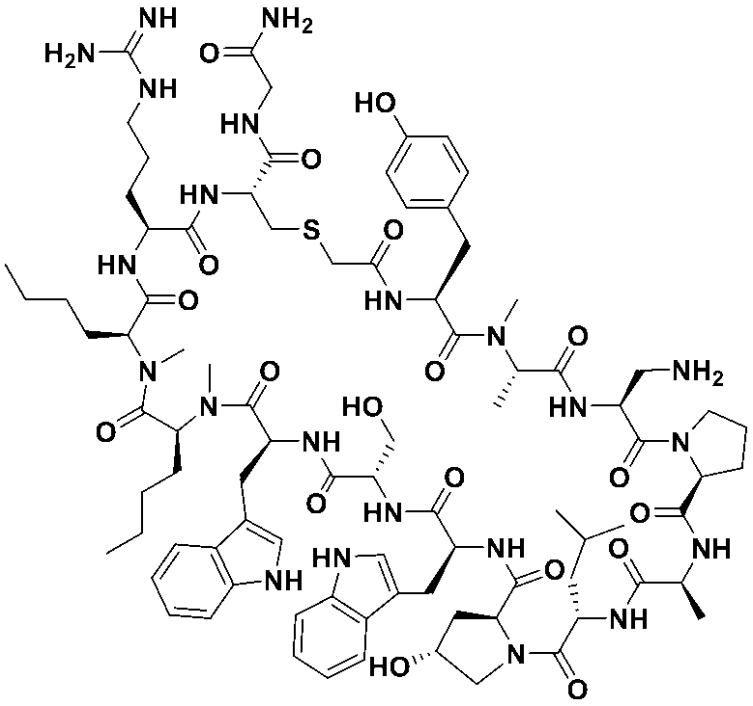
実施例１１４１



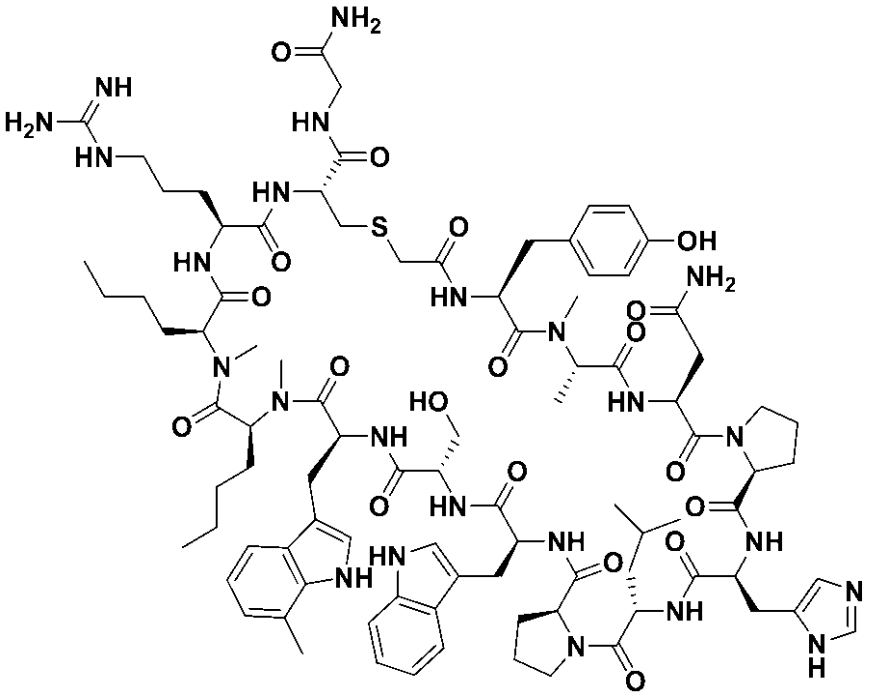
実施例１１４２



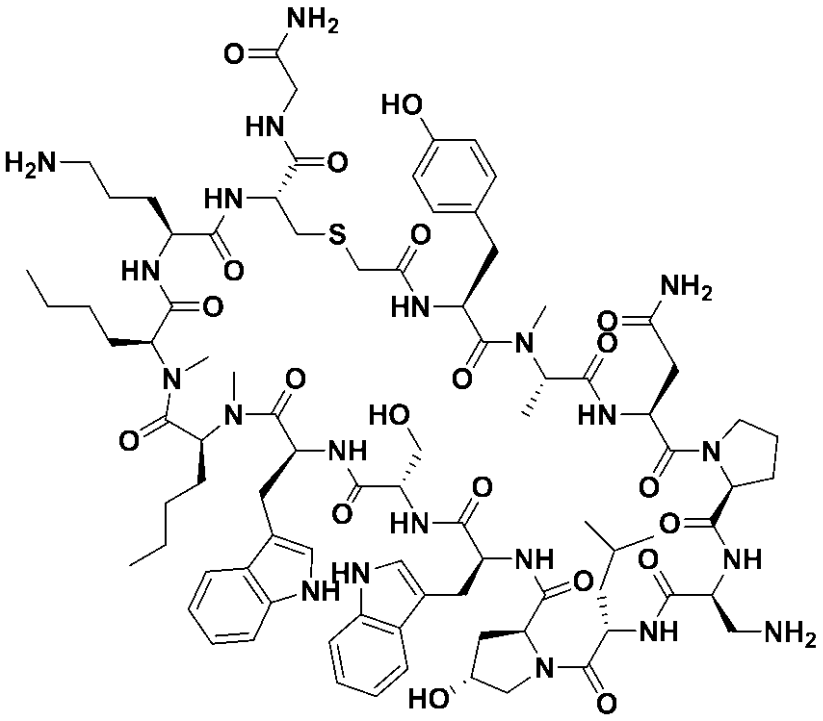
実施例１１４３



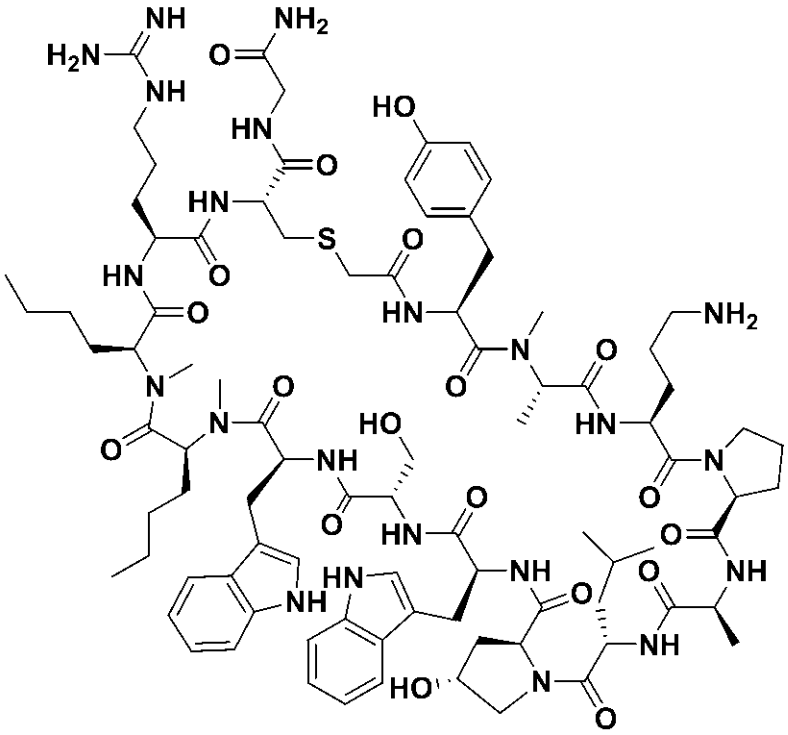
実施例１１４４



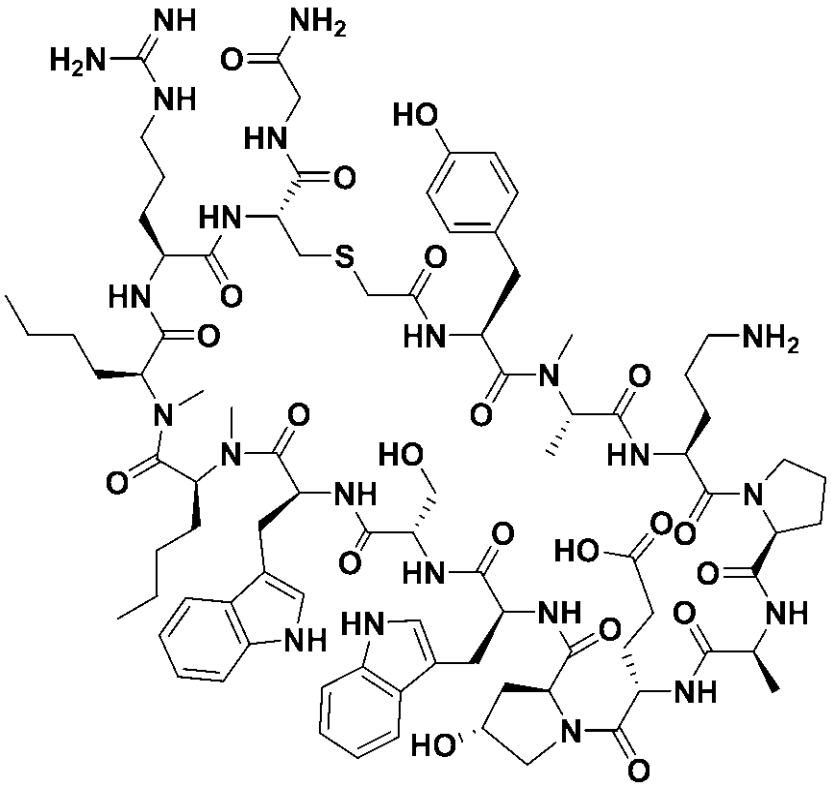
実施例１１４５



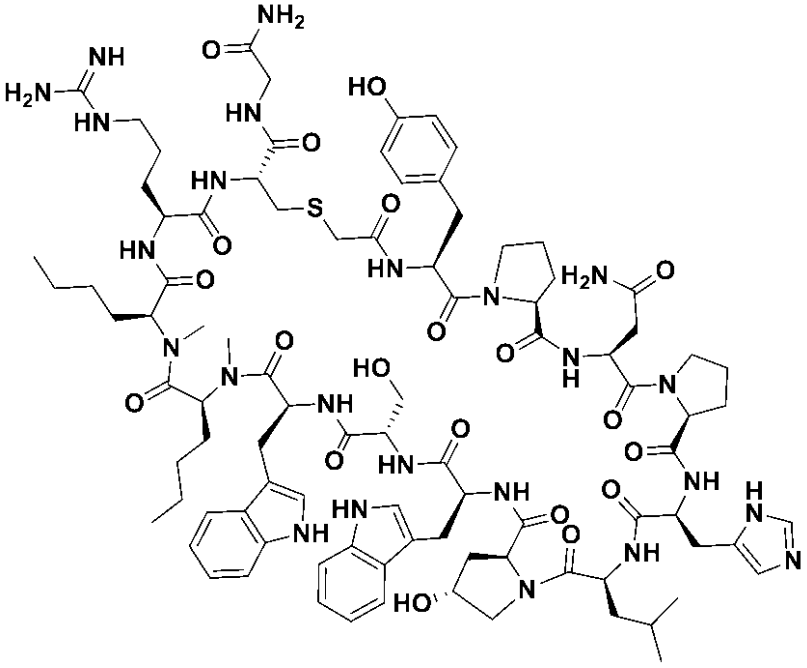
実施例１１４６



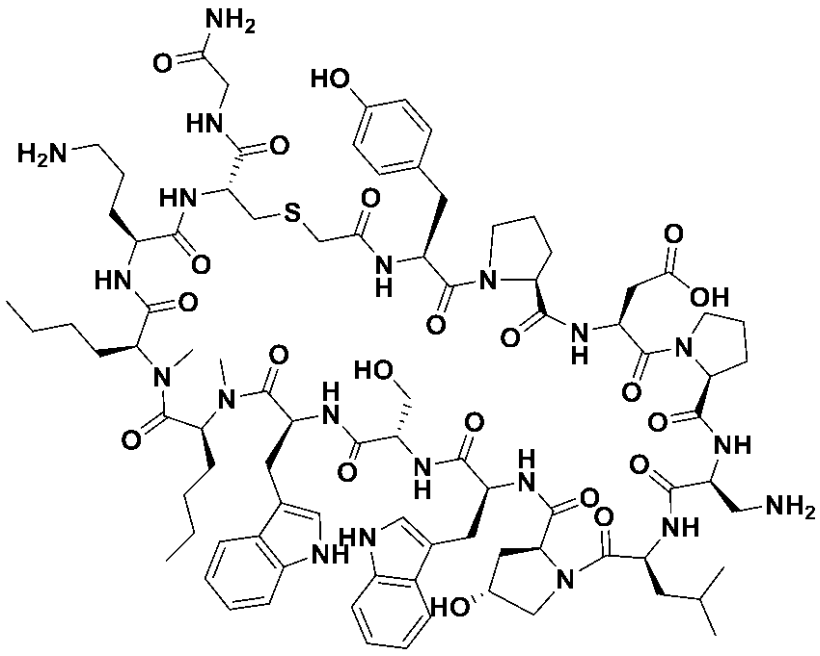
実施例１１４７



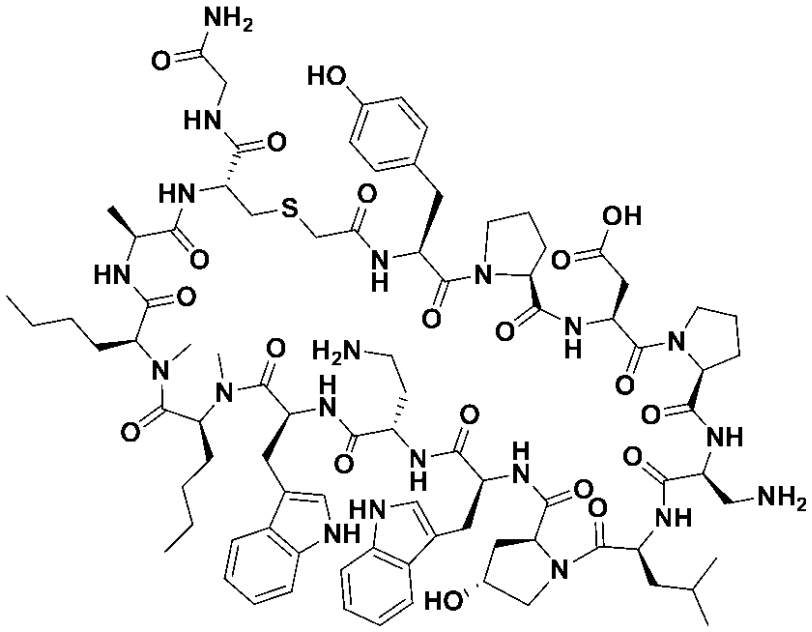
実施例１１４８



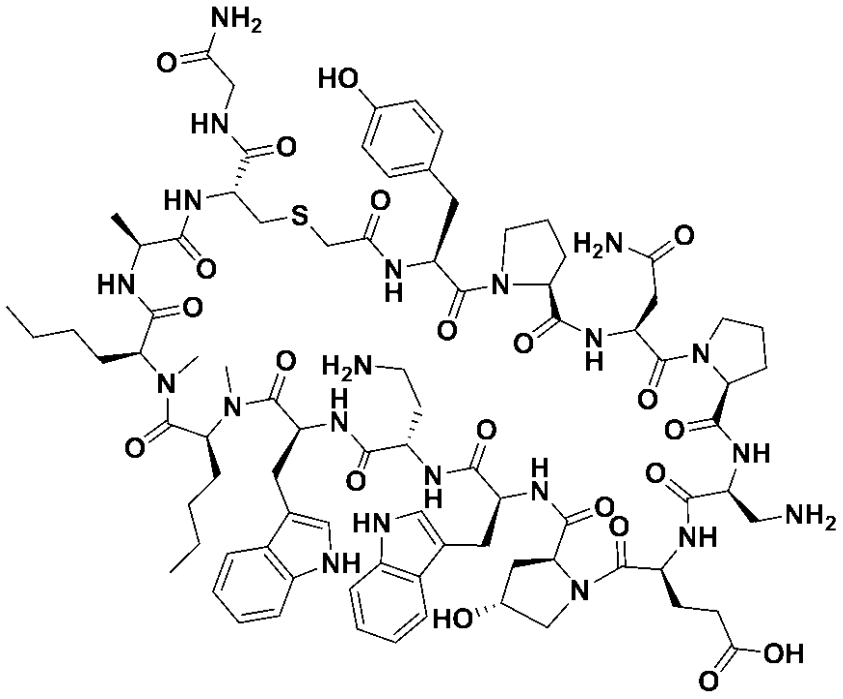
実施例１１４９



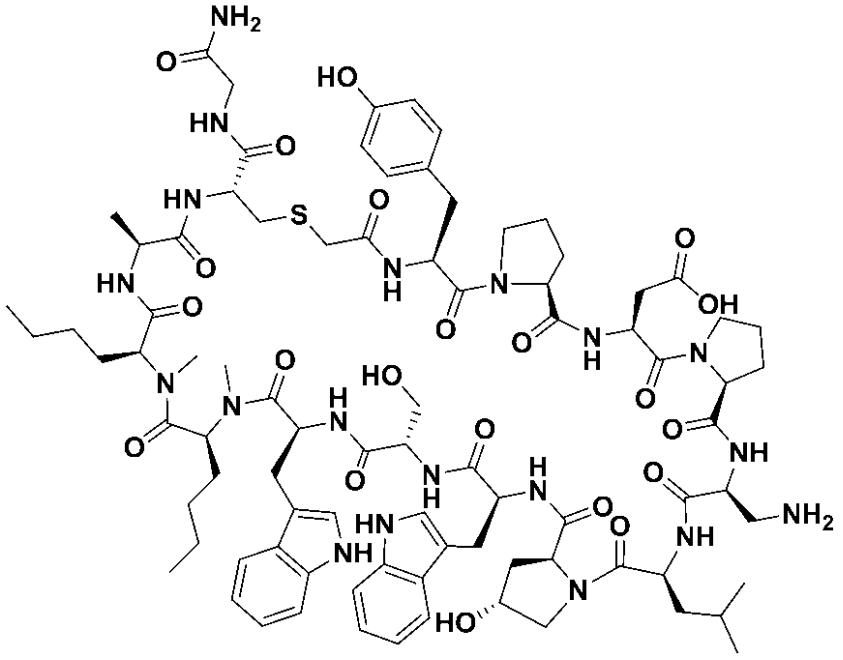
実施例１１５０



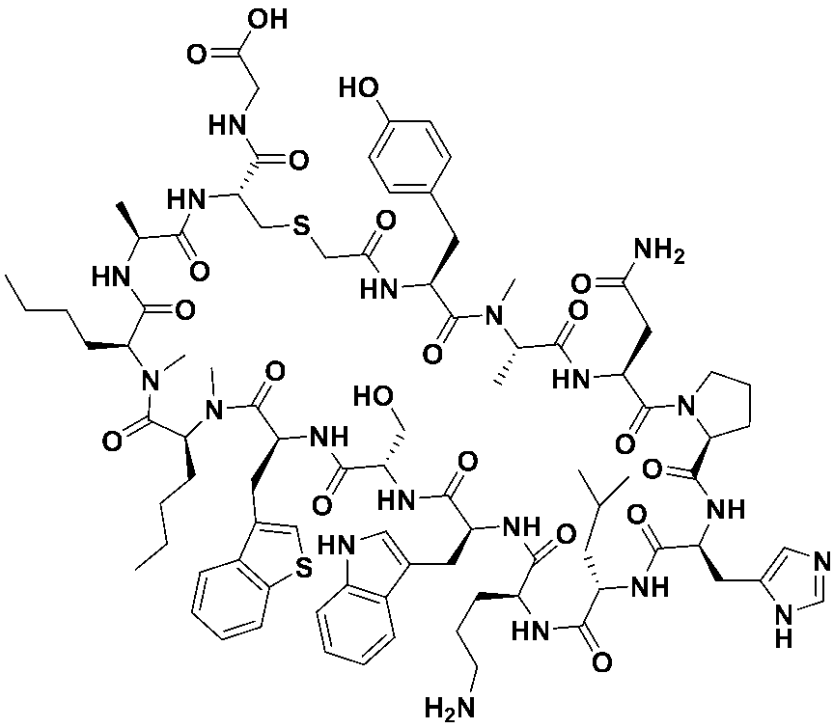
実施例１１５１



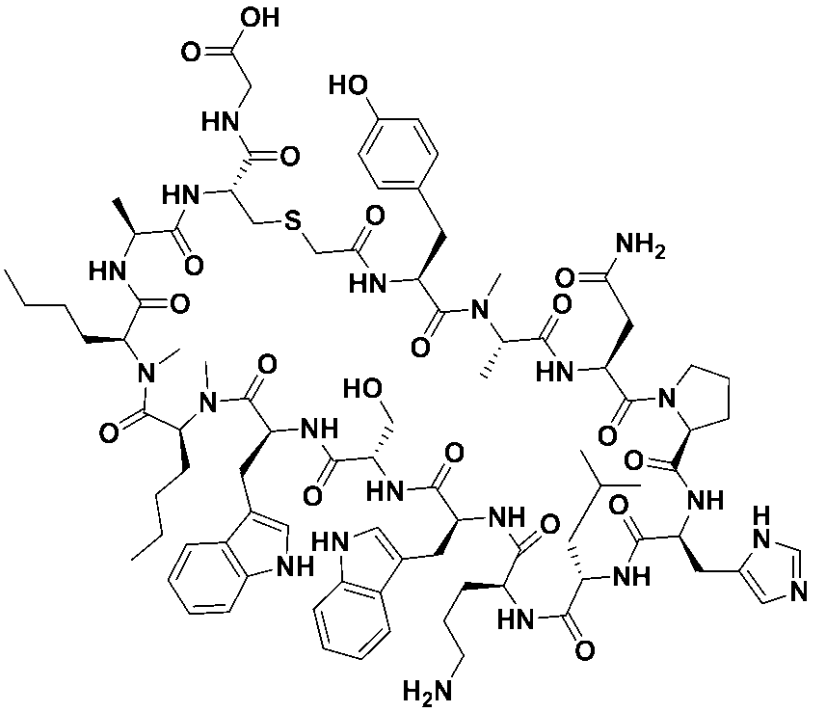
実施例１１５２



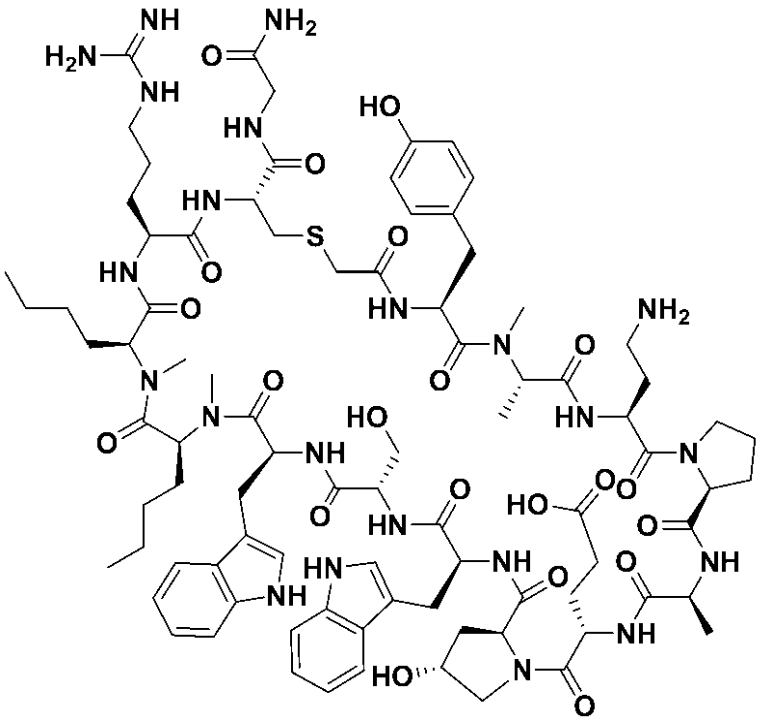
実施例１１５３



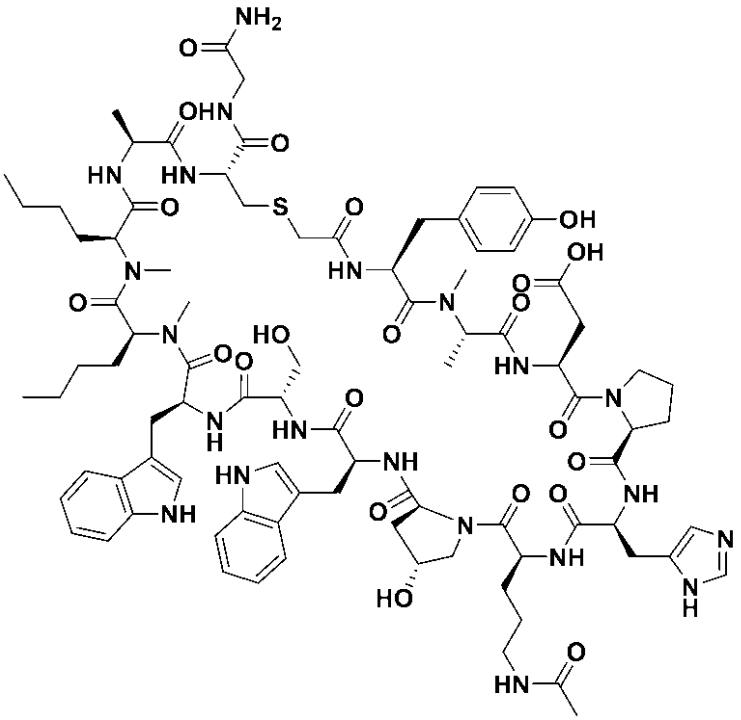
実施例１１５４



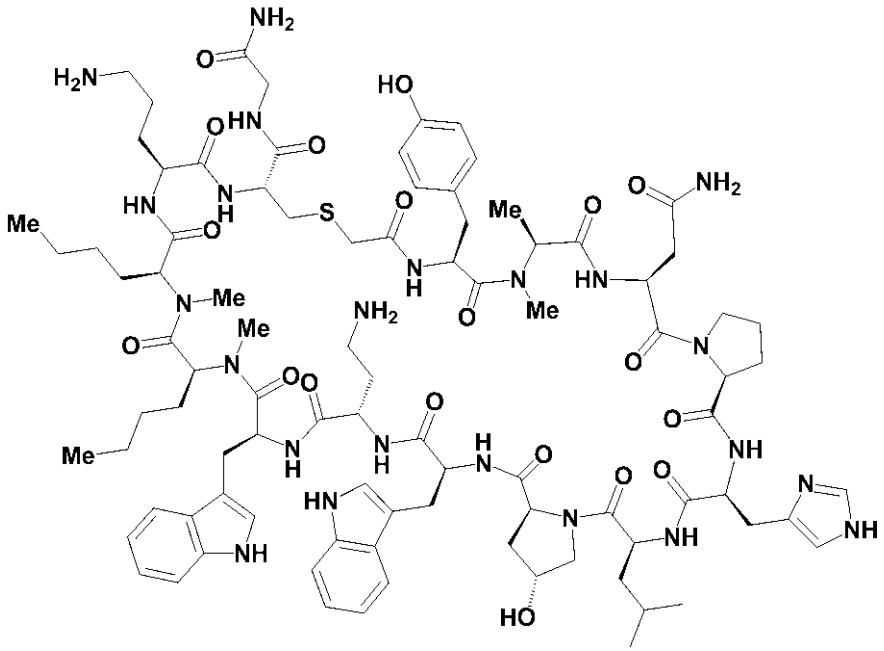
実施例１１５５



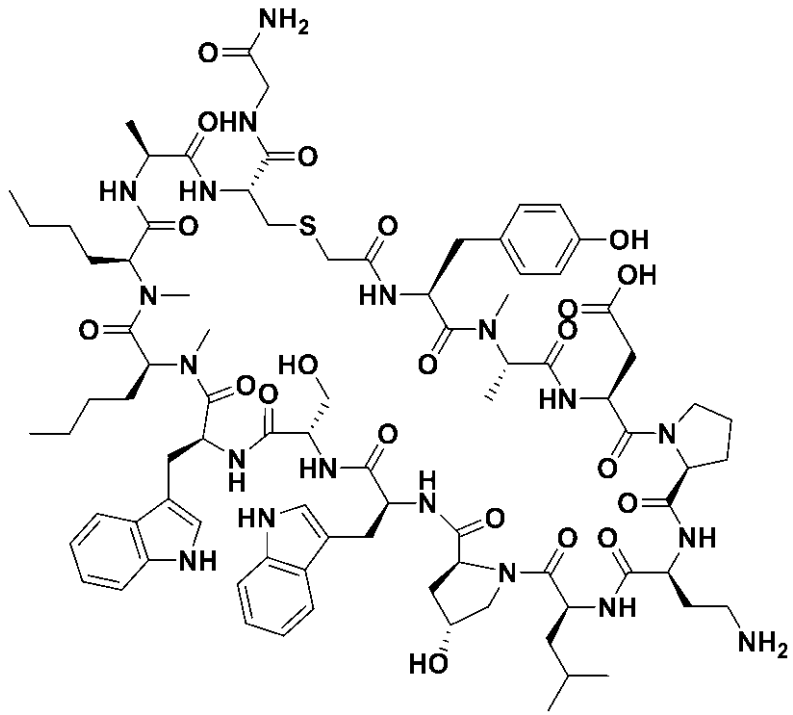
実施例１１５６



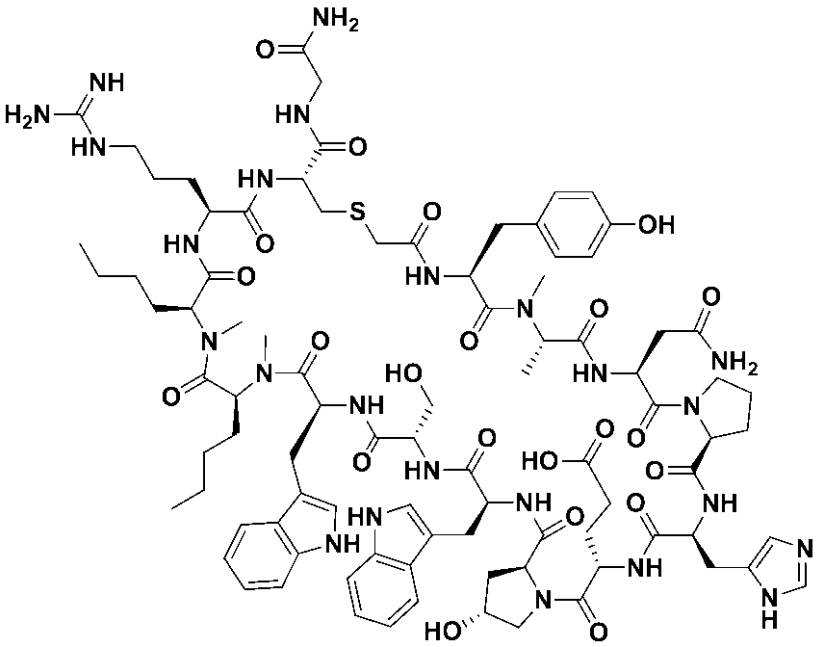
実施例１１５７



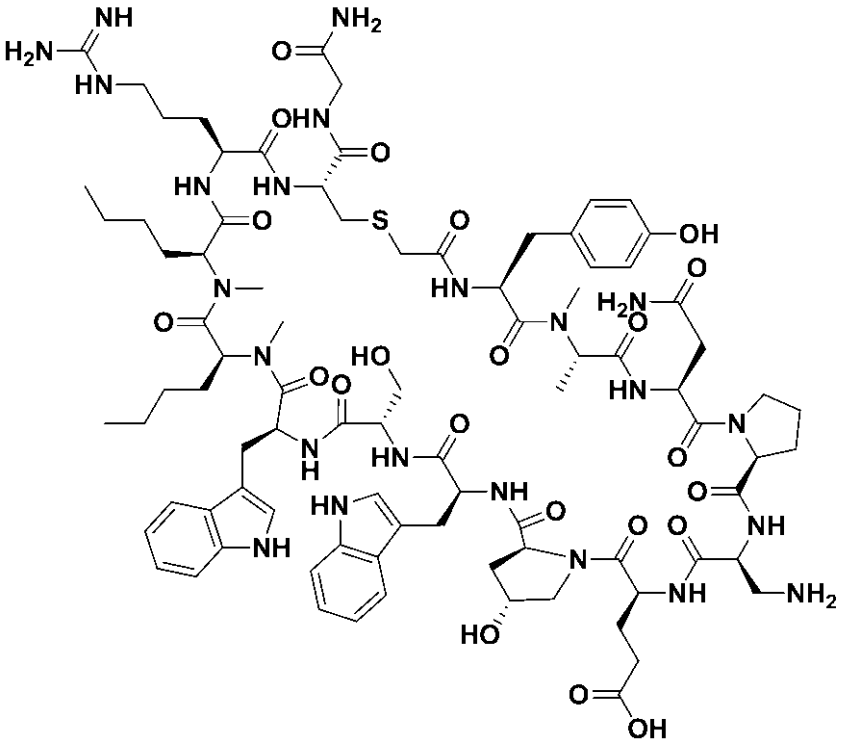
実施例１１５８



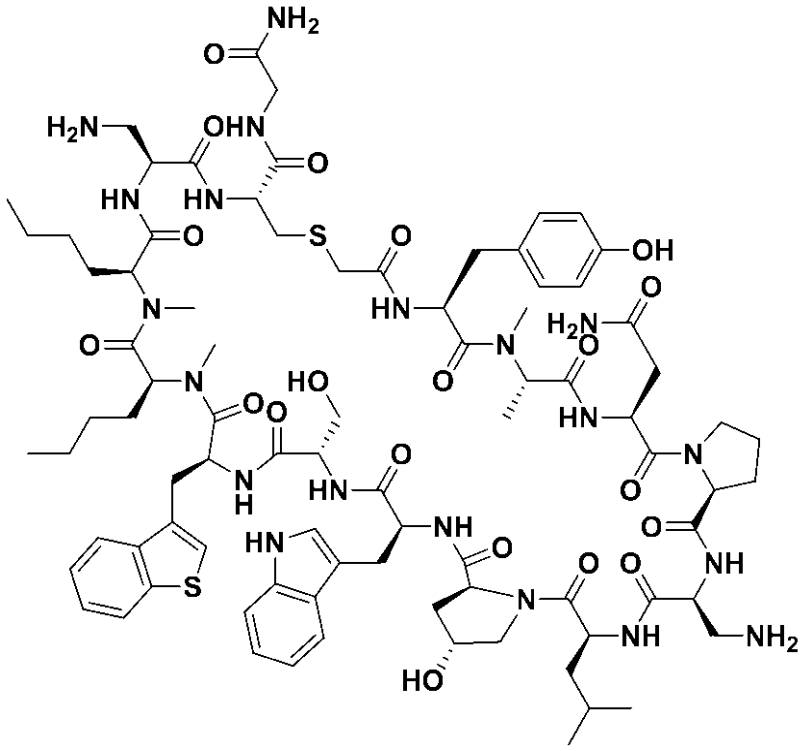
実施例１１５９



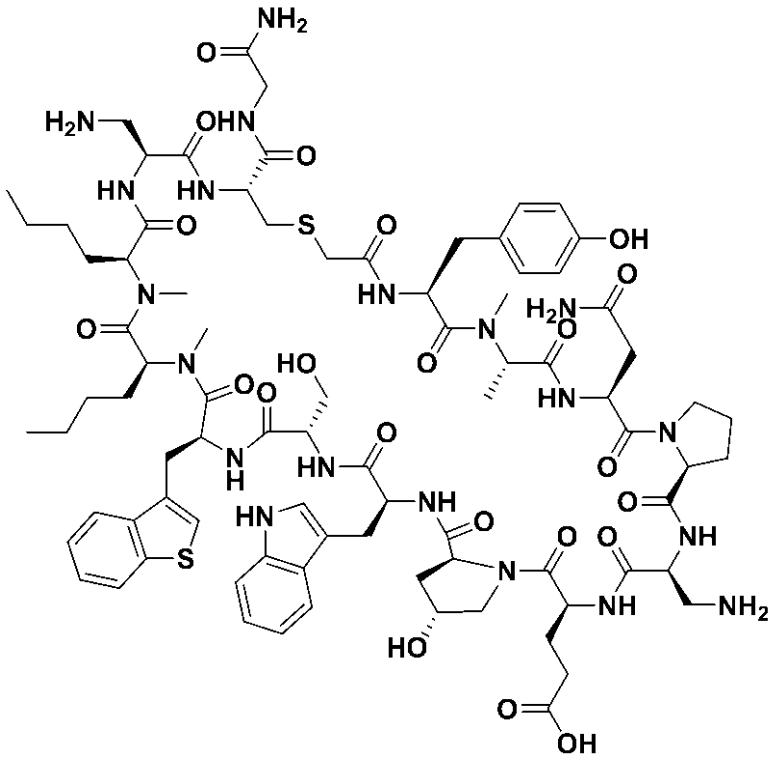
実施例１１６０



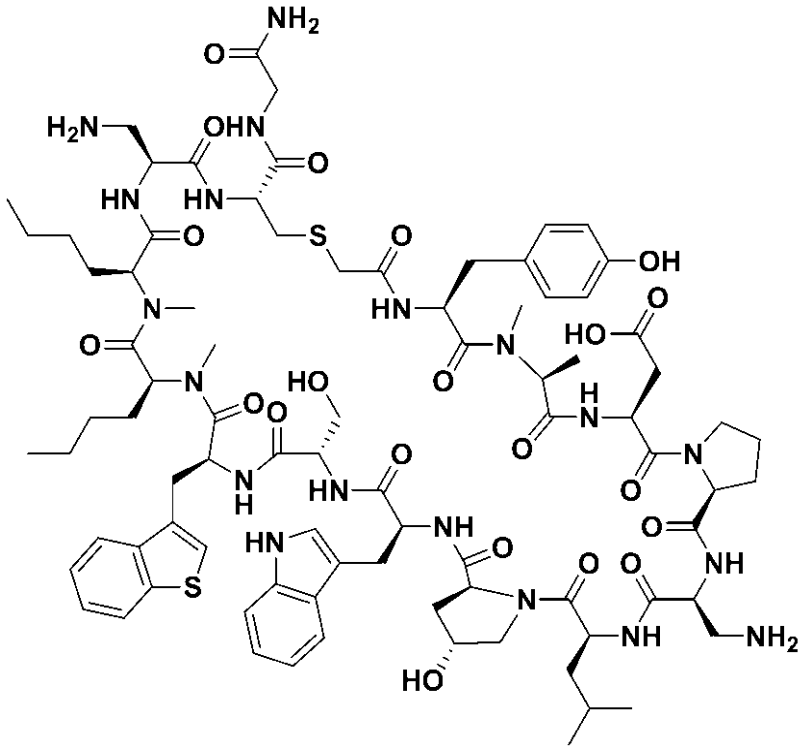
実施例１１６１



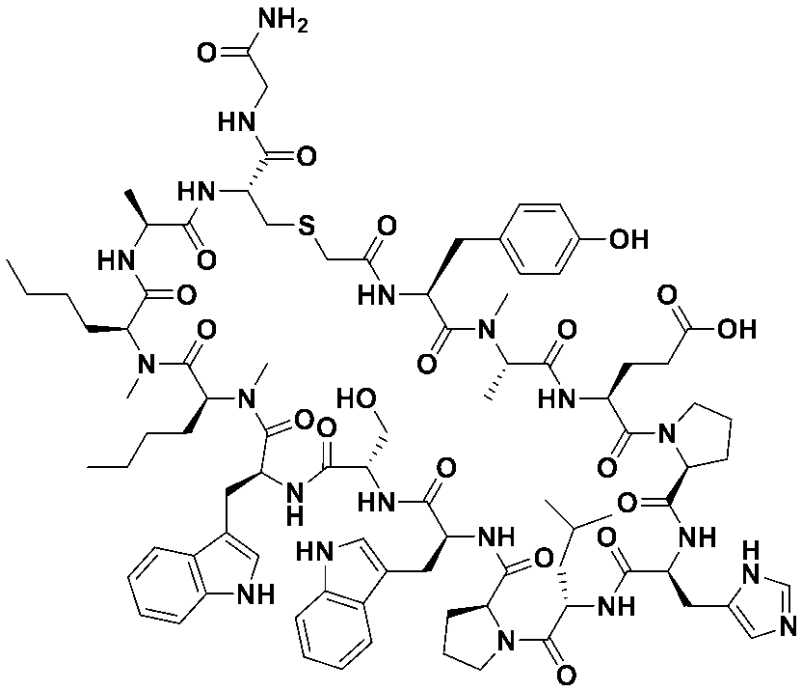
実施例１１６２



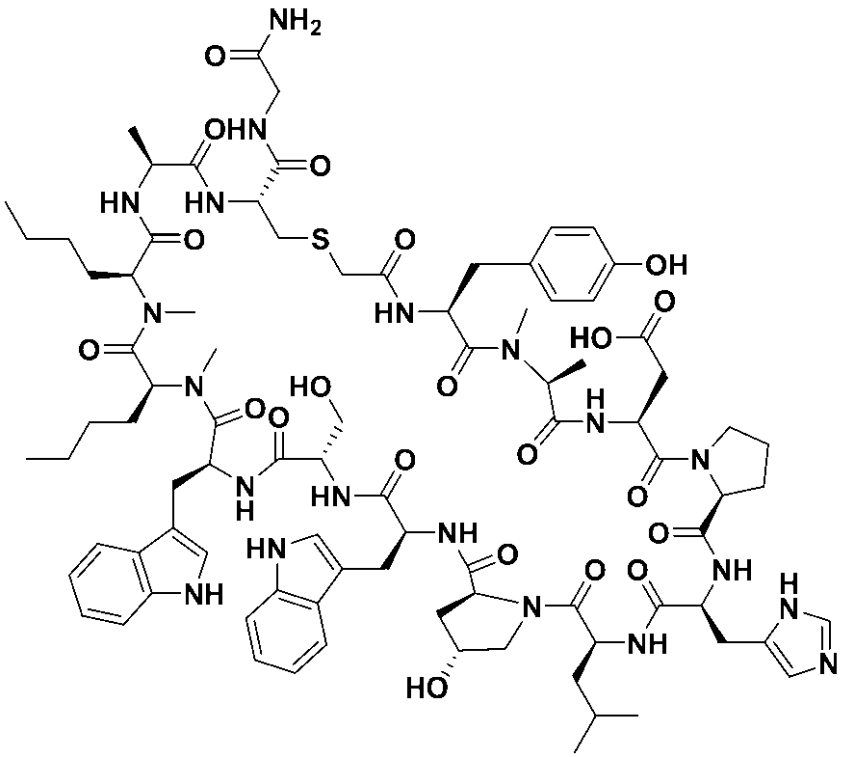
実施例１１６３



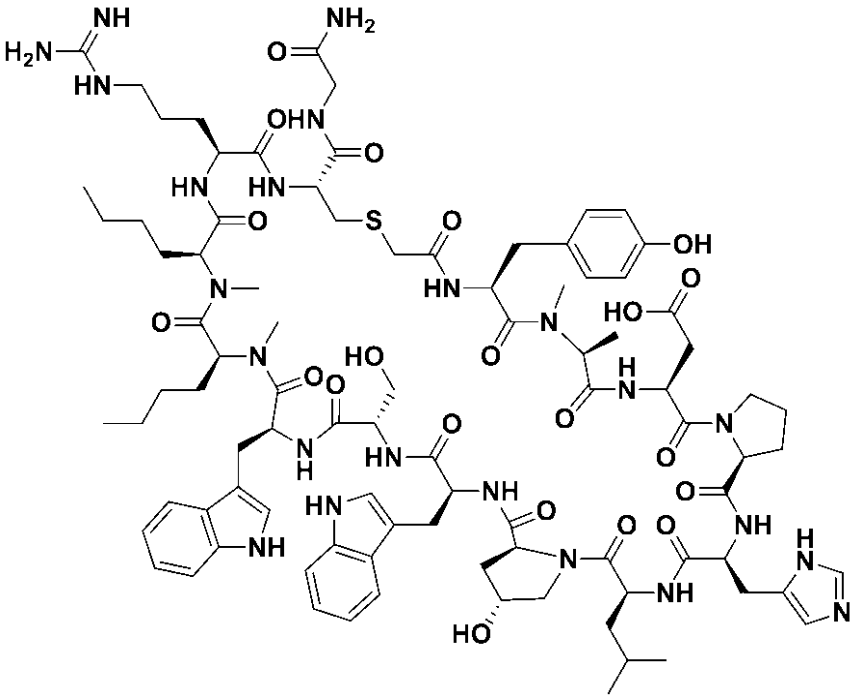
実施例１１６４



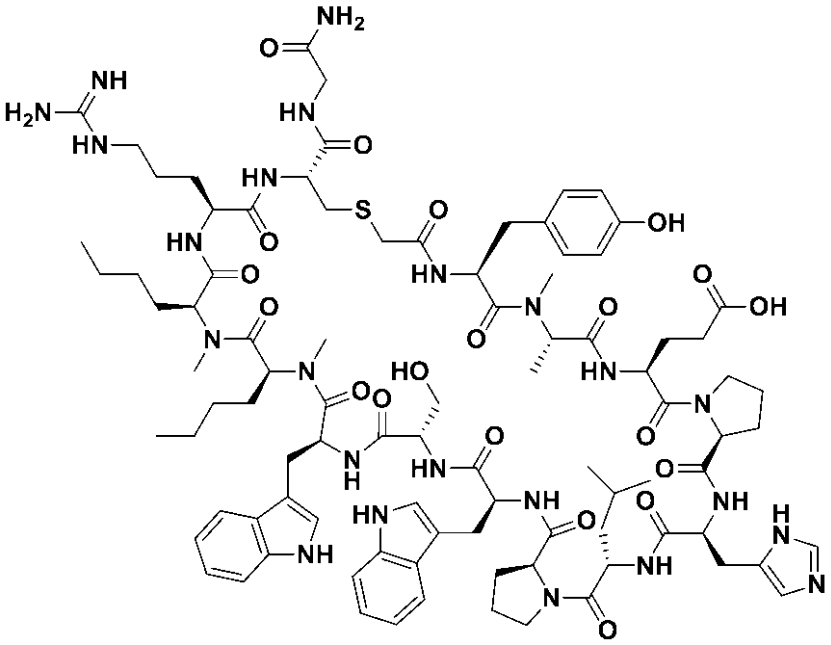
実施例１１６５



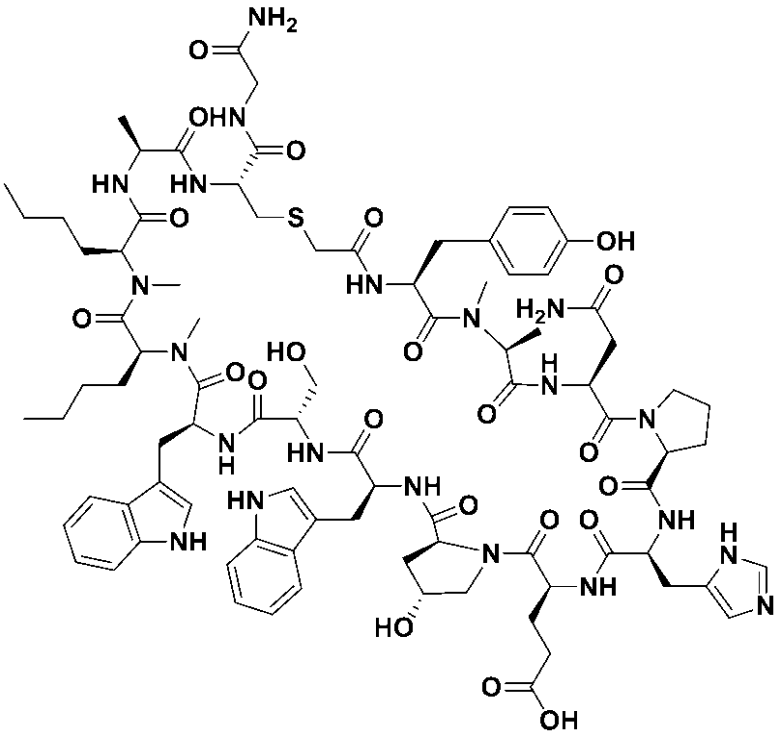
実施例１１６６



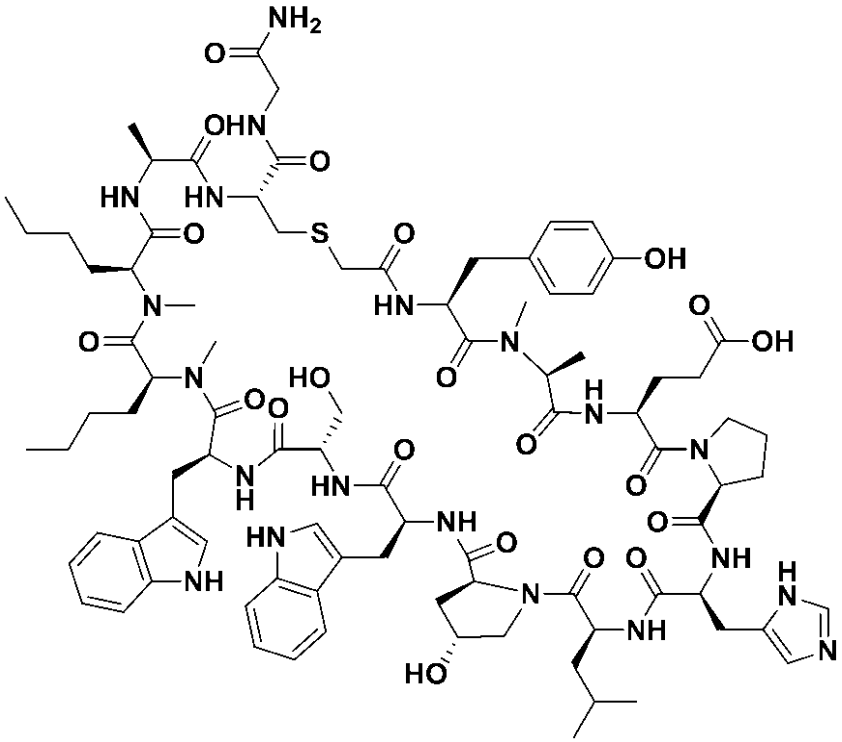
実施例１１６７



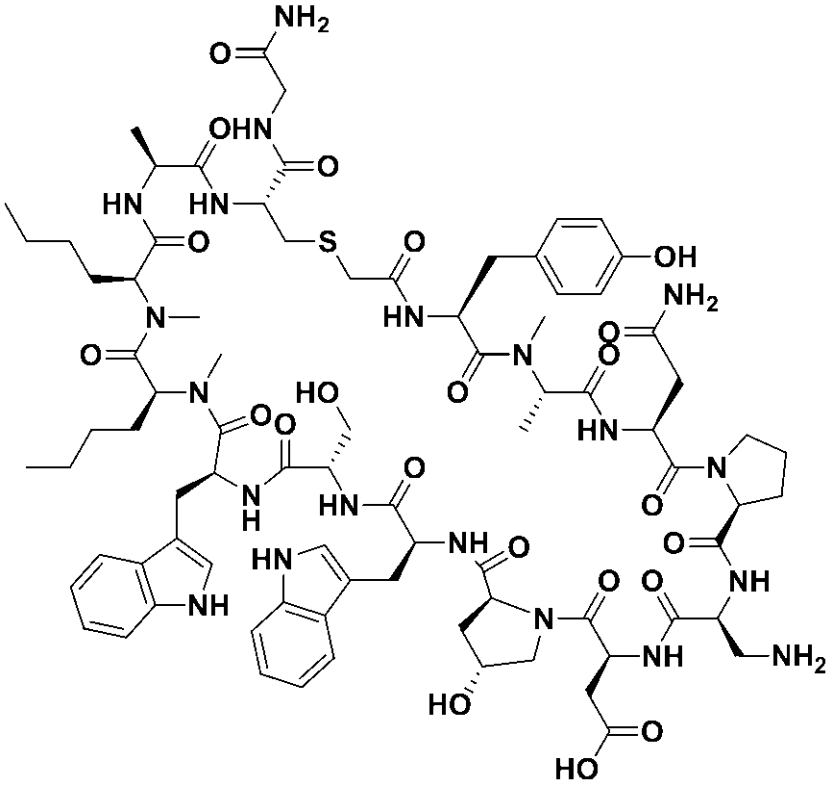
実施例１１６８



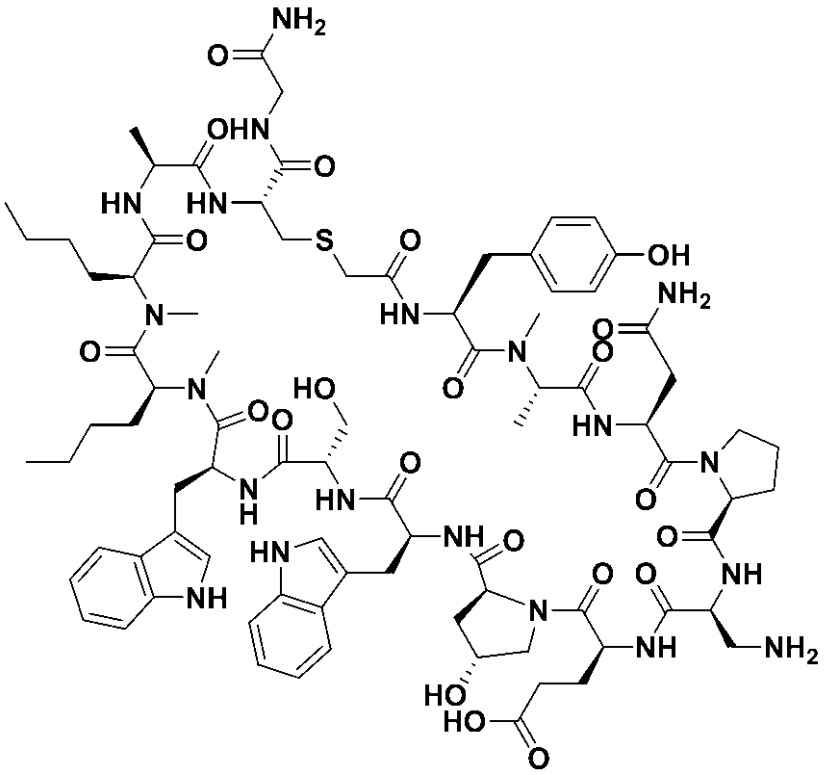
実施例１１６９



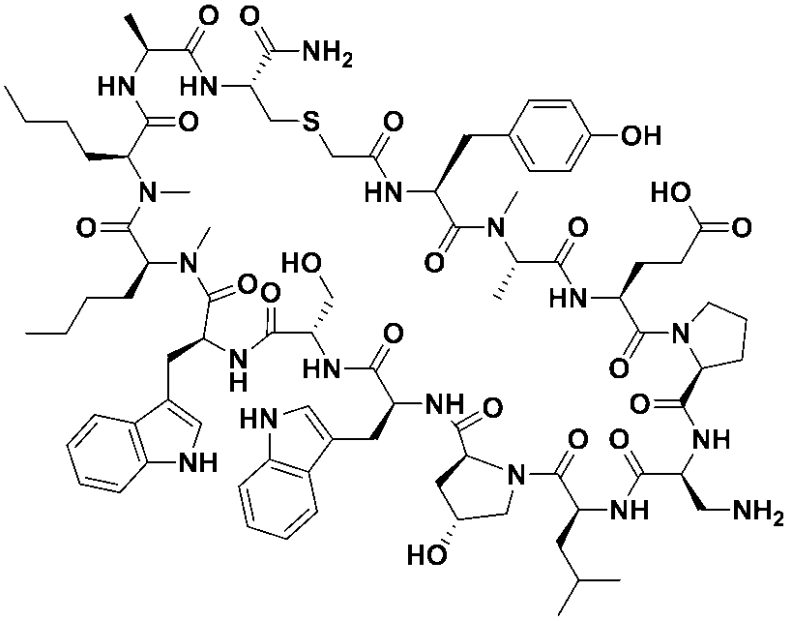
実施例１１７０



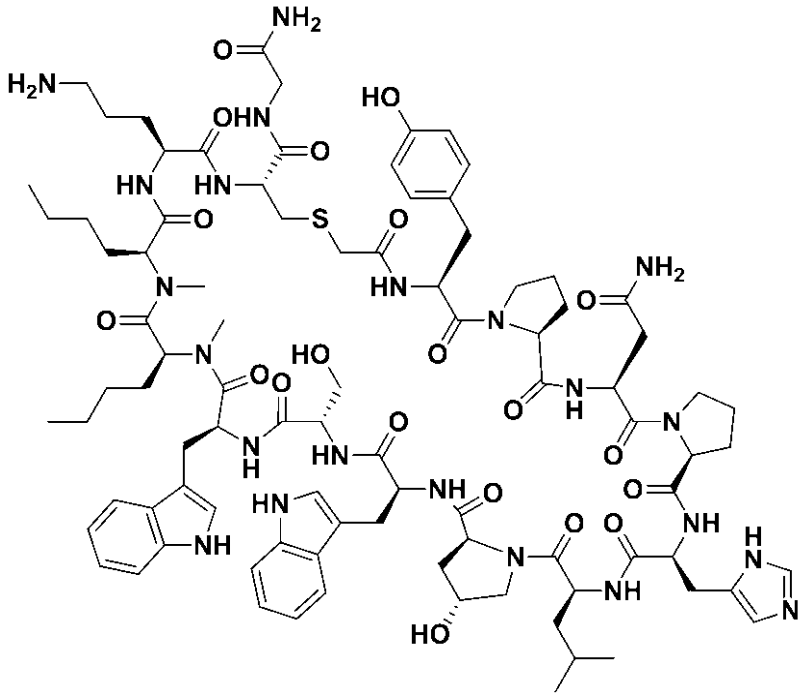
実施例１１７１



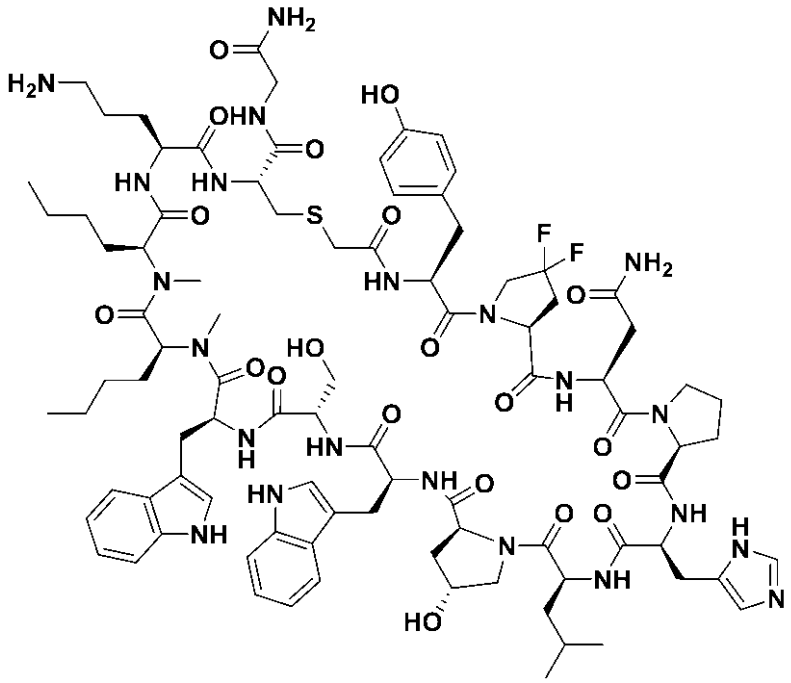
実施例１１７２



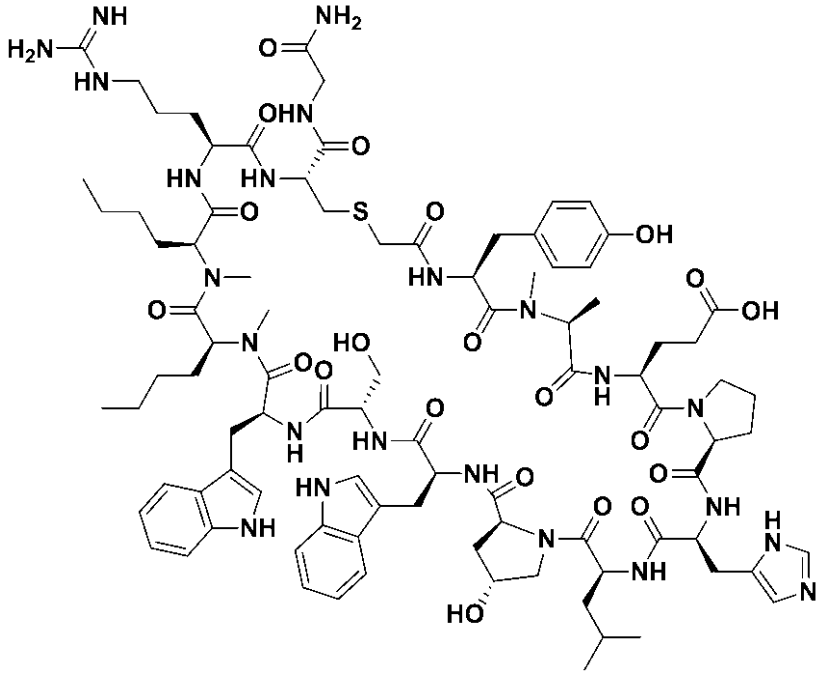
実施例１１７３



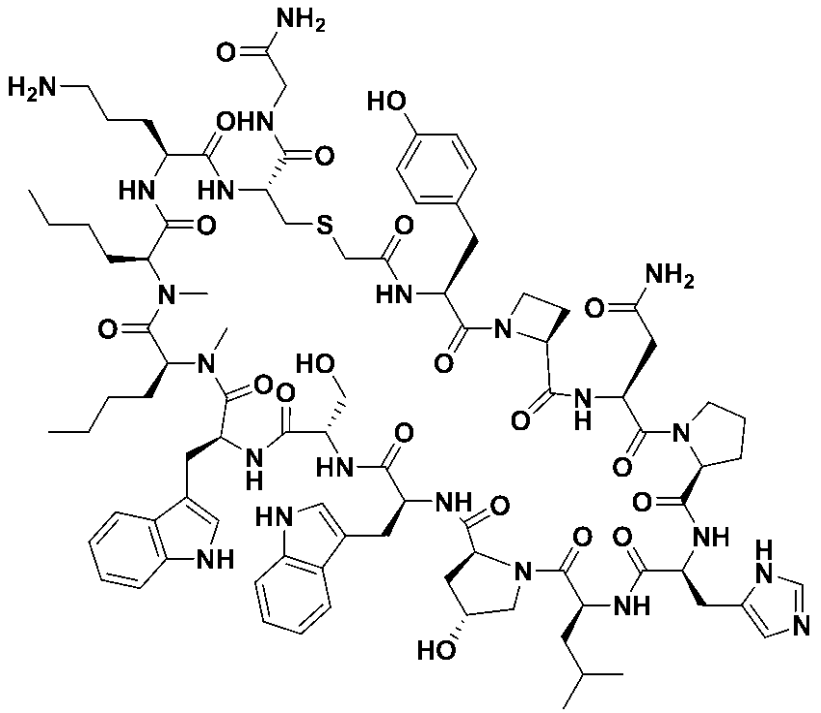
実施例１１７４



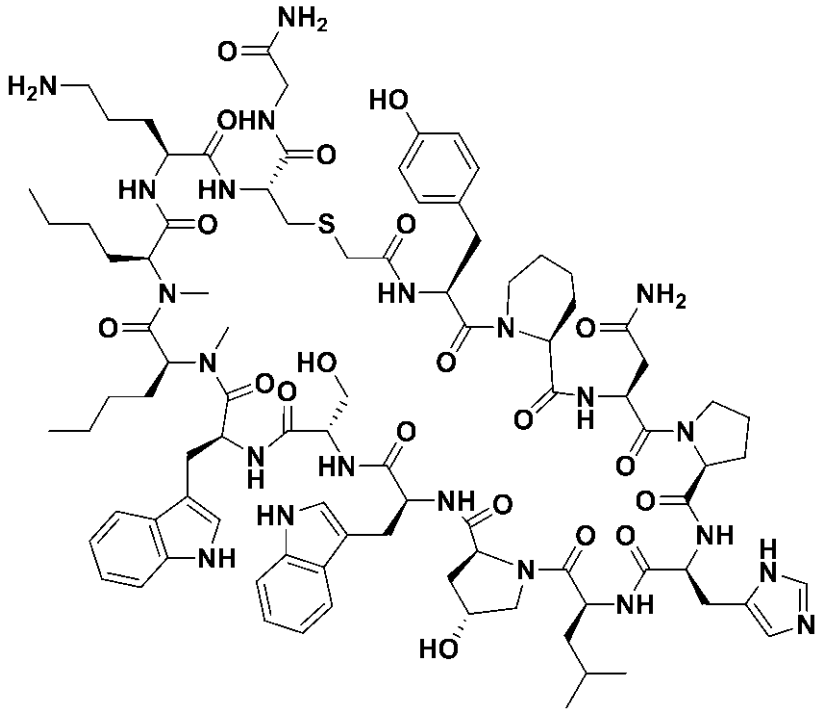
実施例１１７５



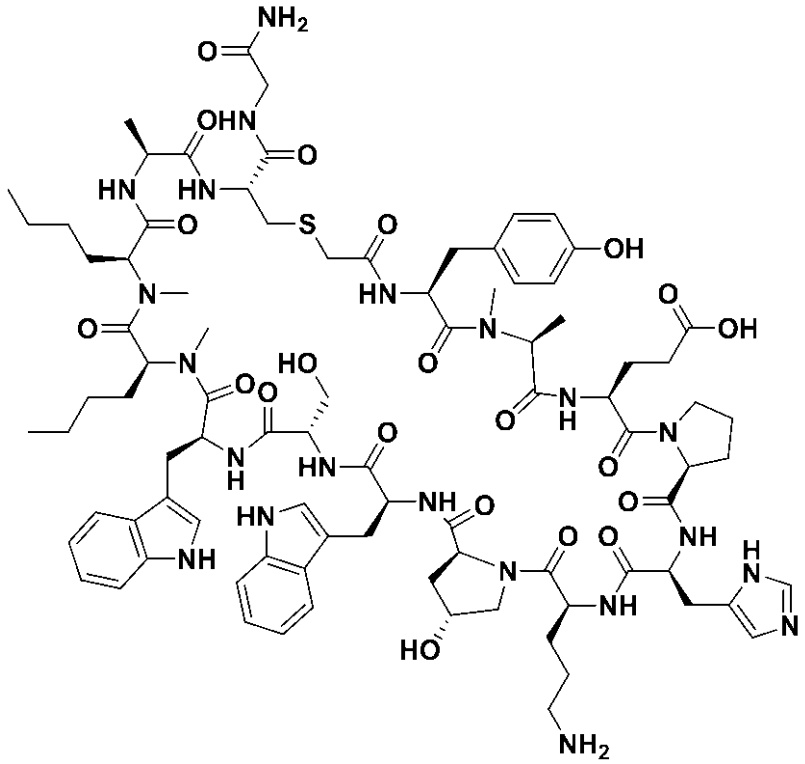
実施例１１７６



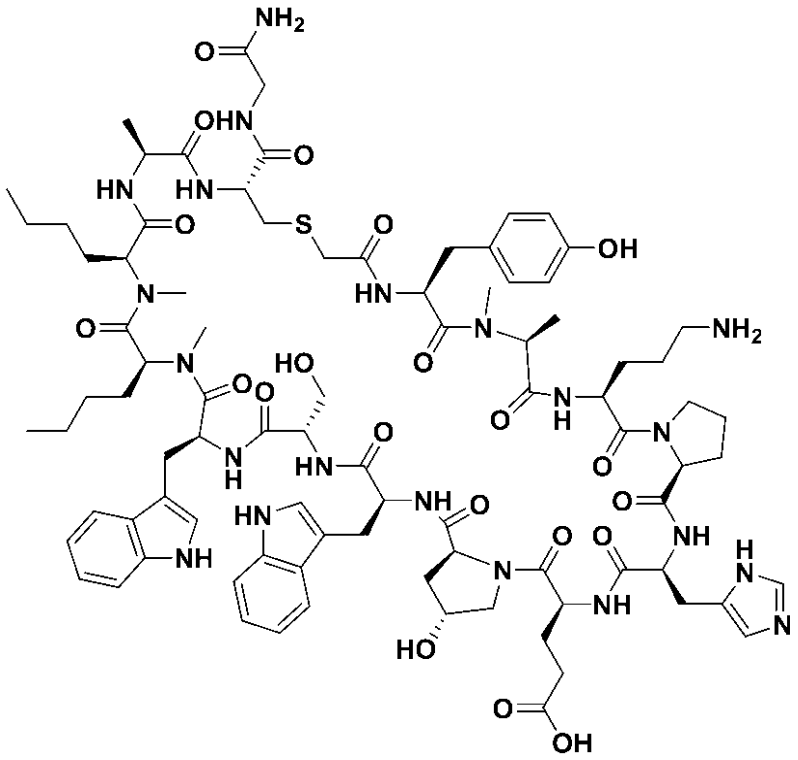
実施例１１７７



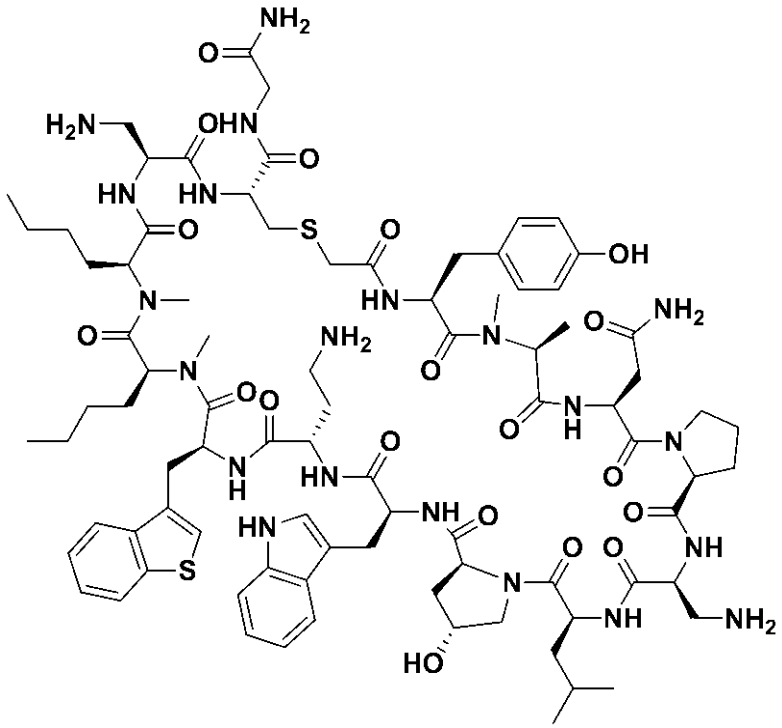
実施例１１７８



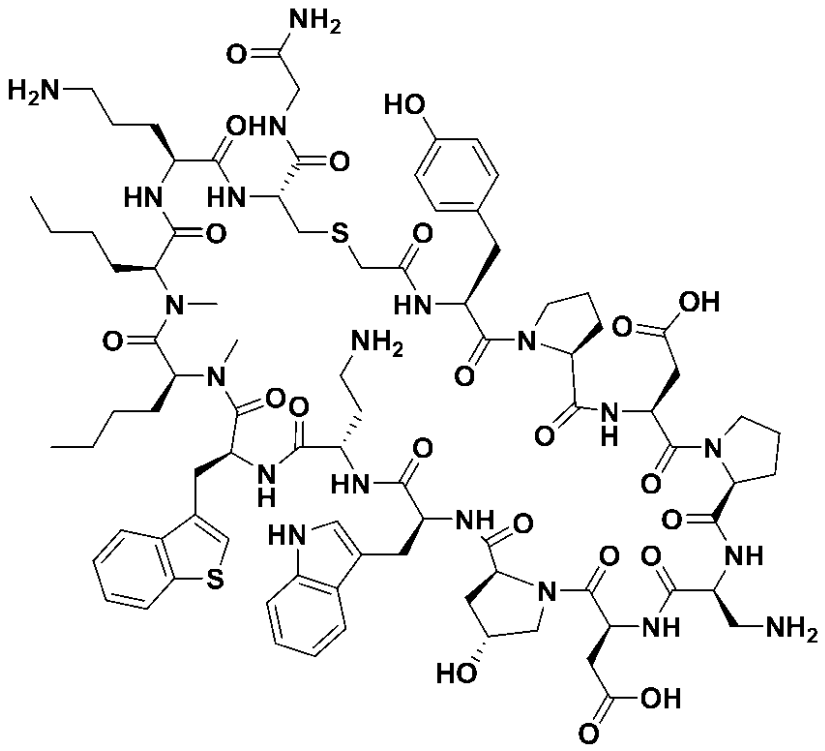
実施例１１７９



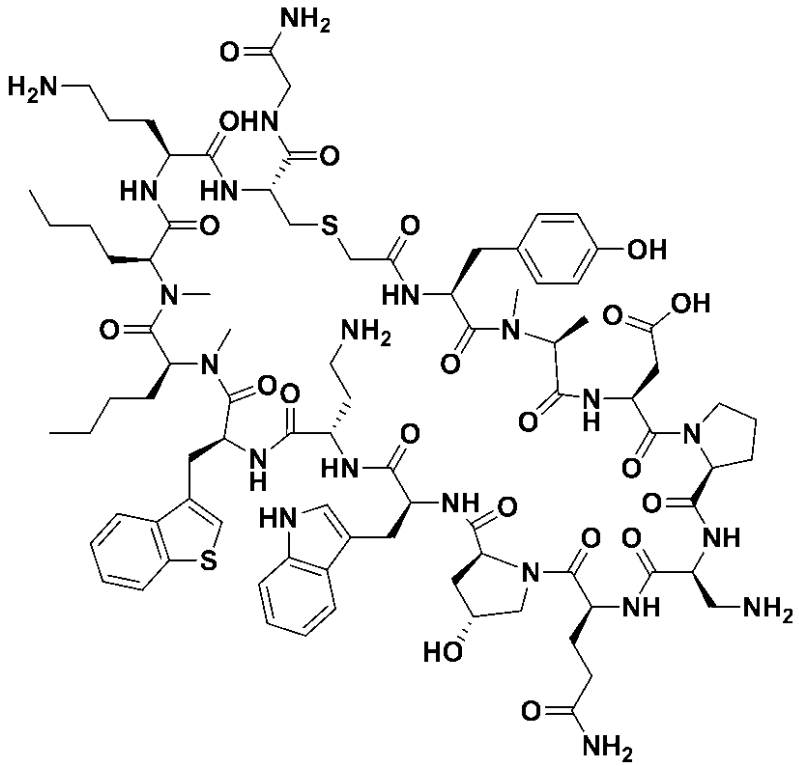
実施例１１８０



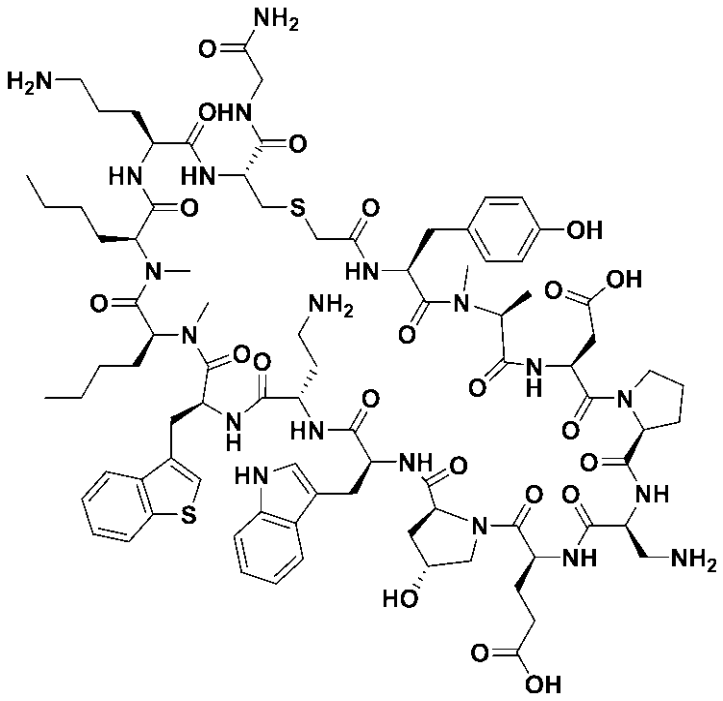
実施例１１８１



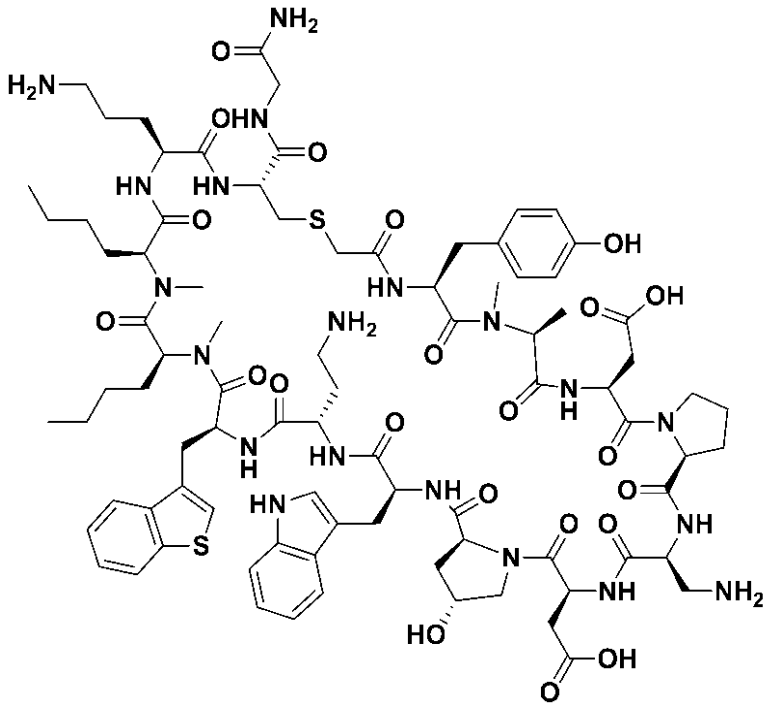
実施例１１８２



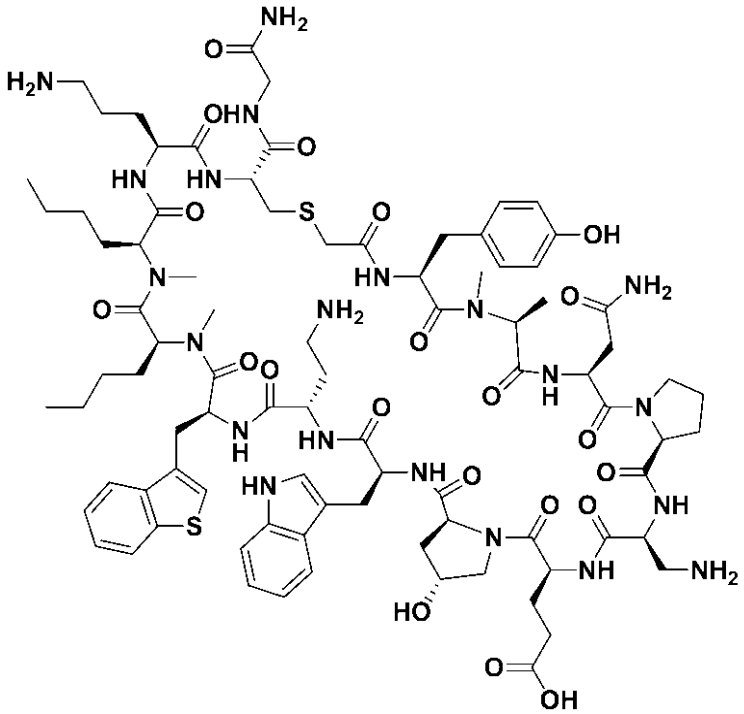
実施例１１８３



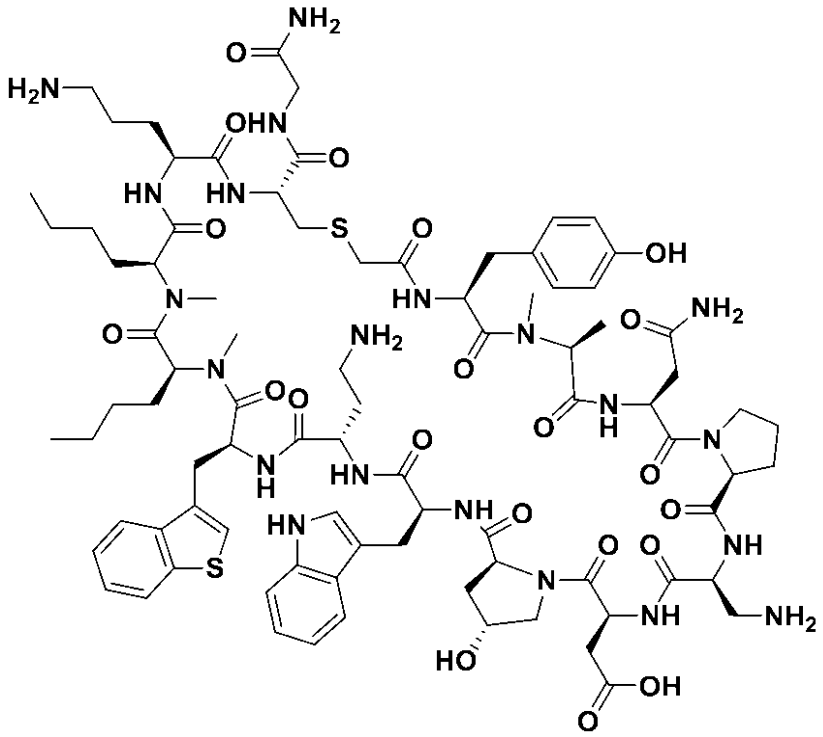
実施例１１８４



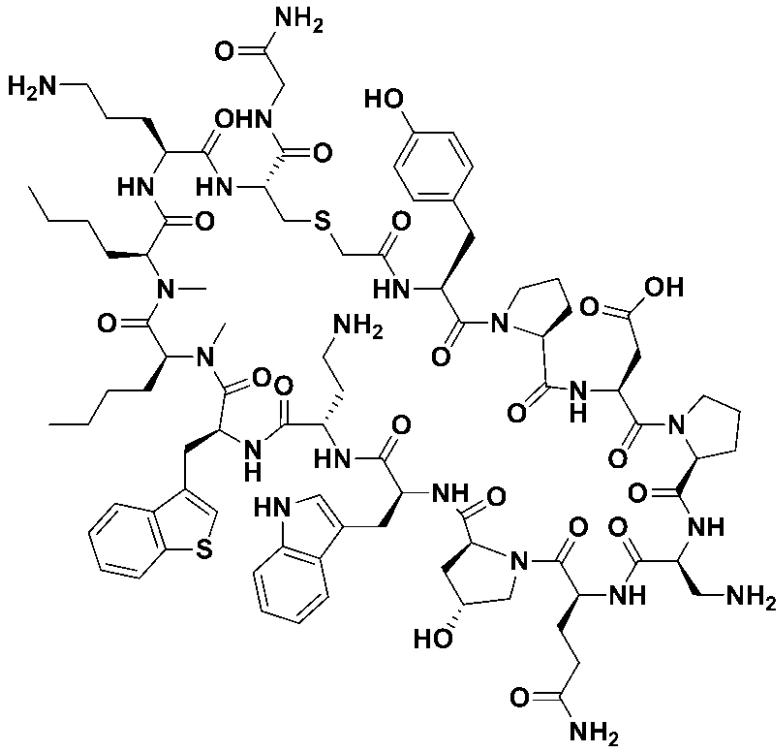
実施例１１８５



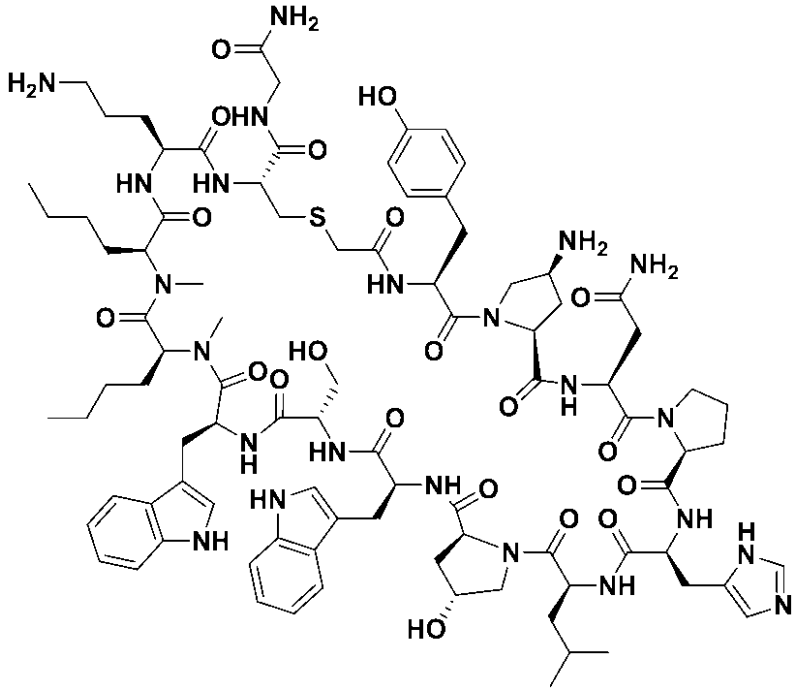
実施例１１８６



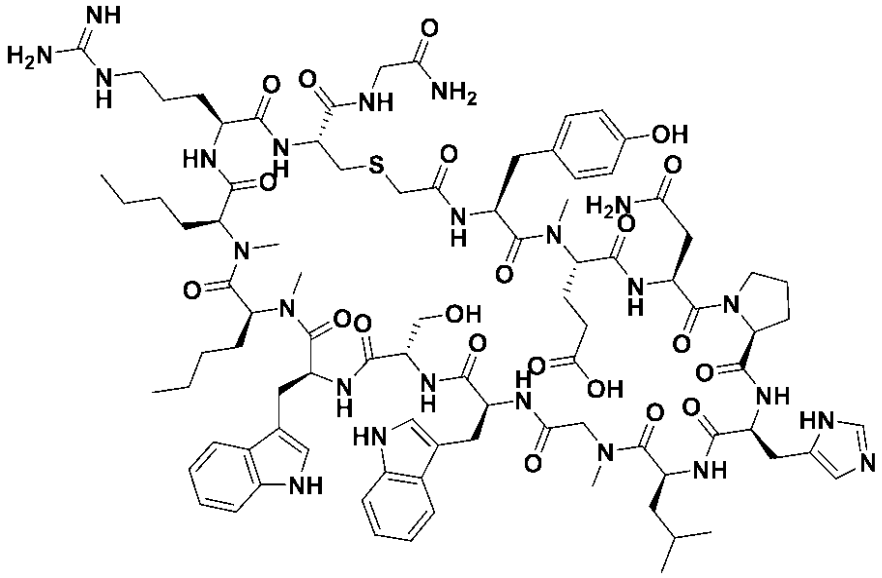
実施例１１８７



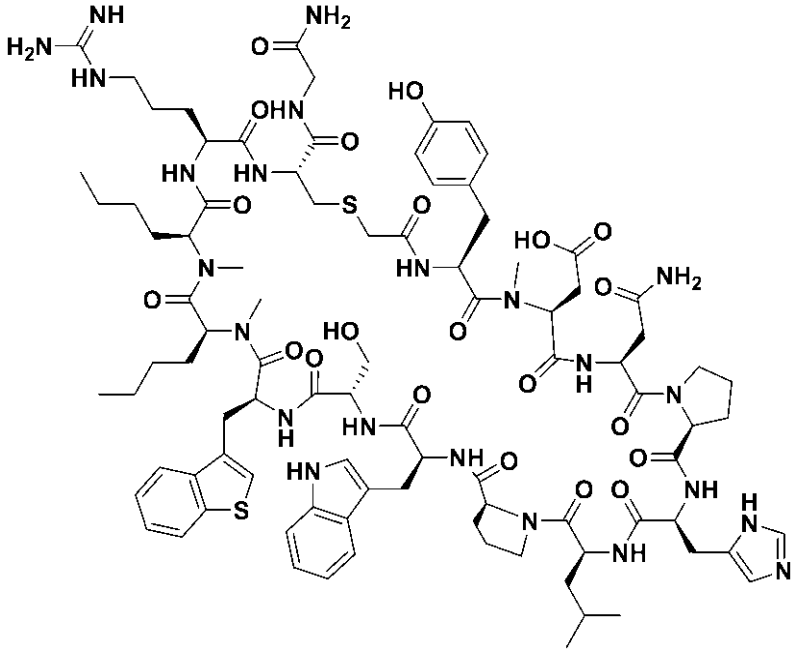
実施例１１８８



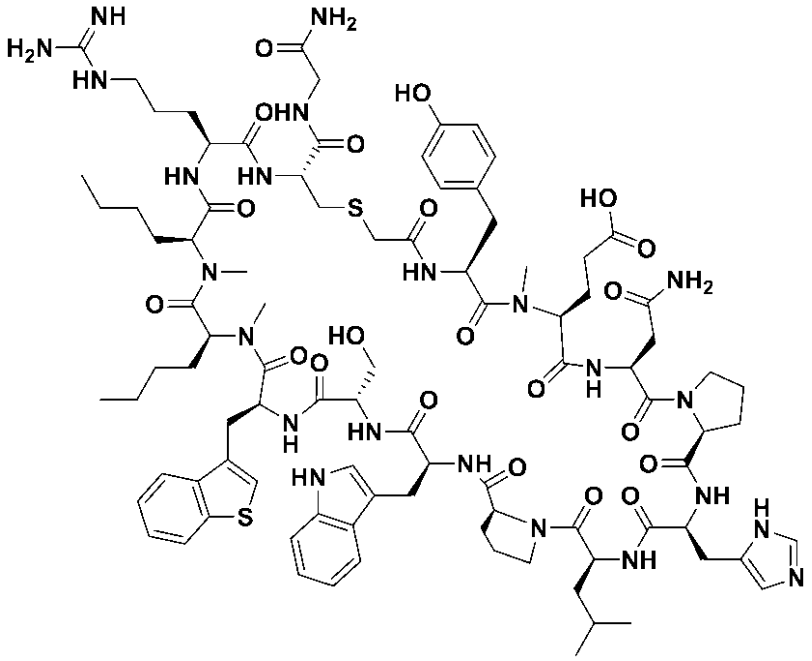
実施例１１８９



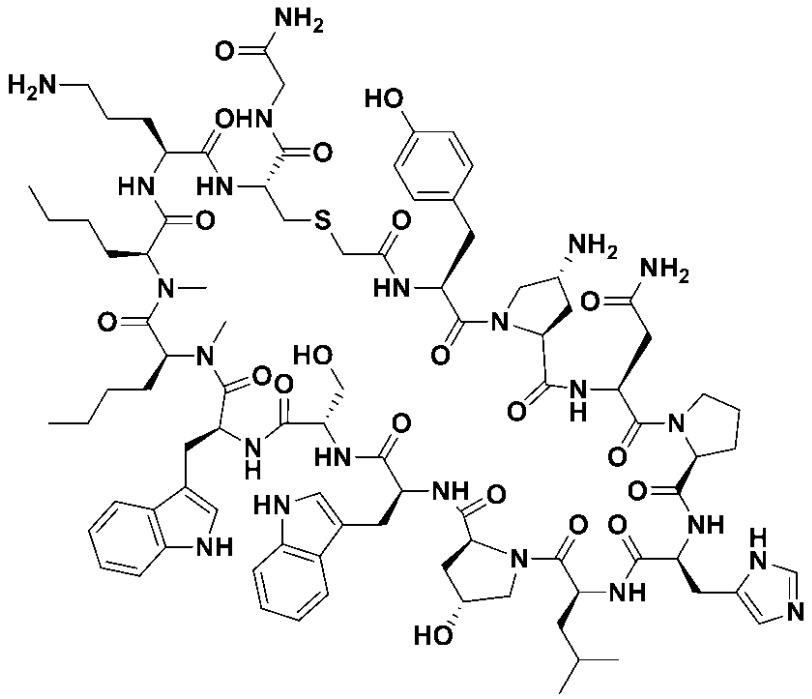
実施例１１９０



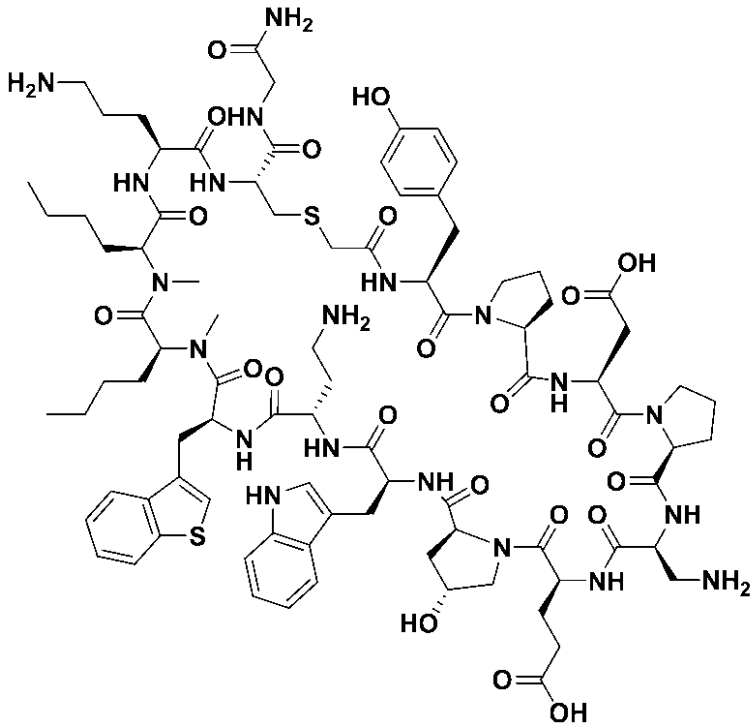
実施例１１９１



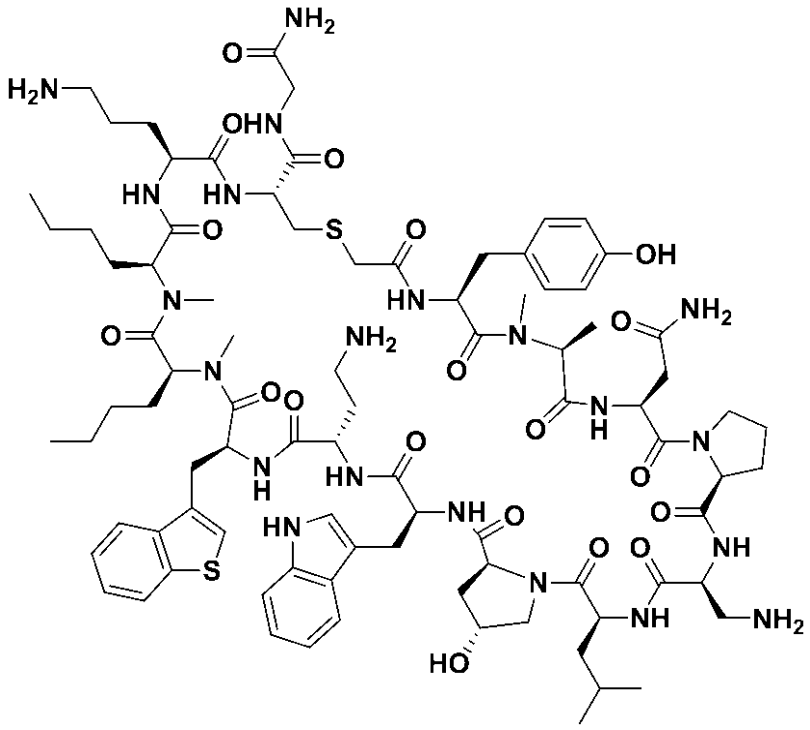
実施例１１９２



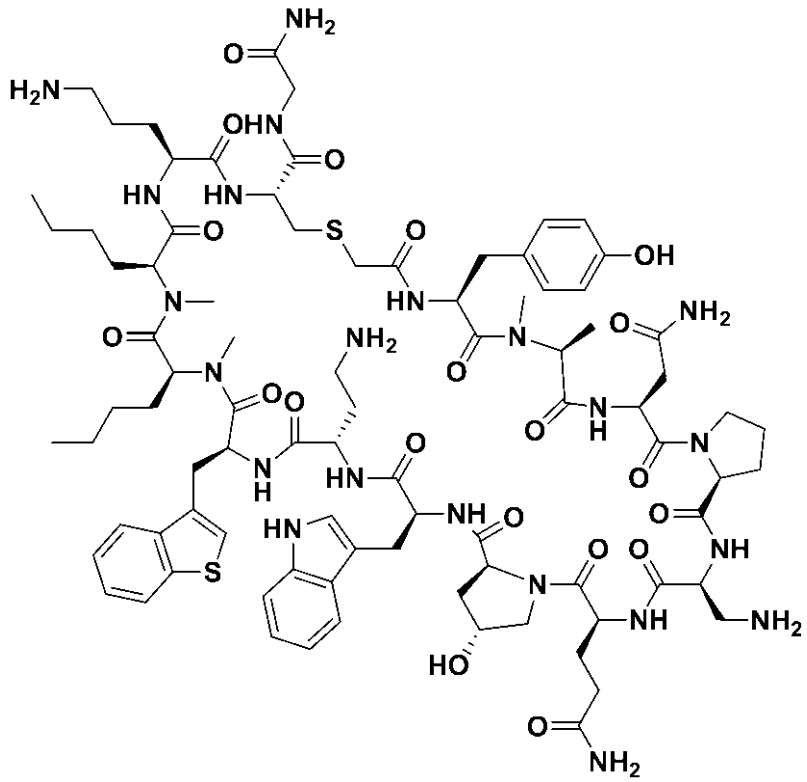
実施例１１９３



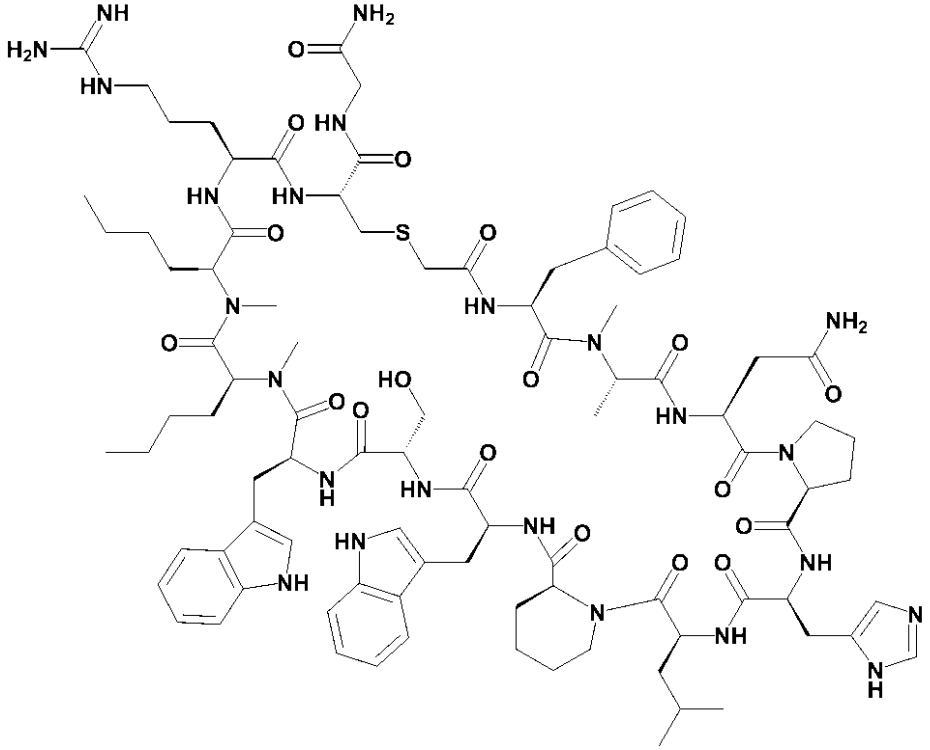
実施例１１９４



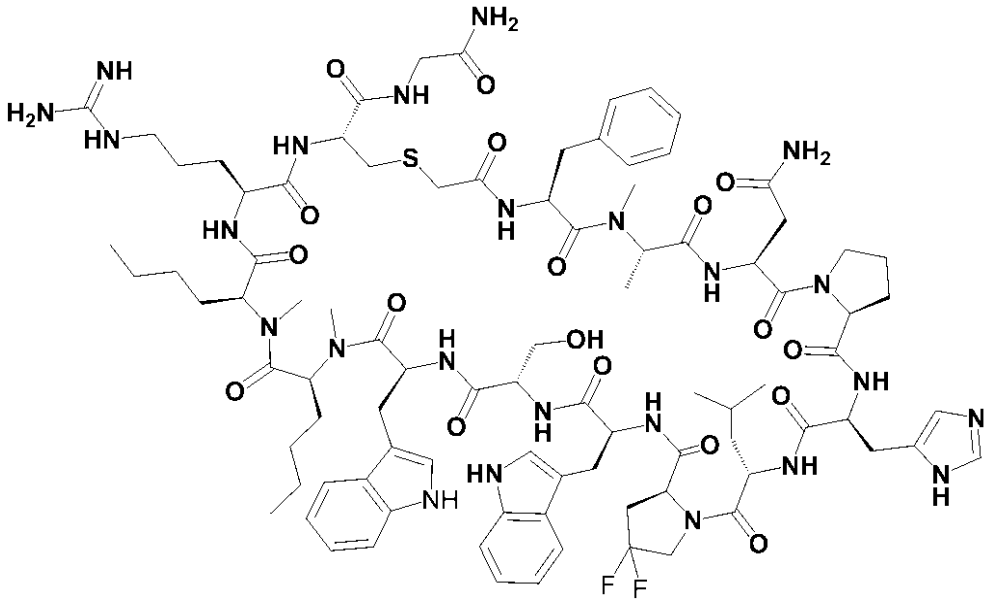
実施例１１９５



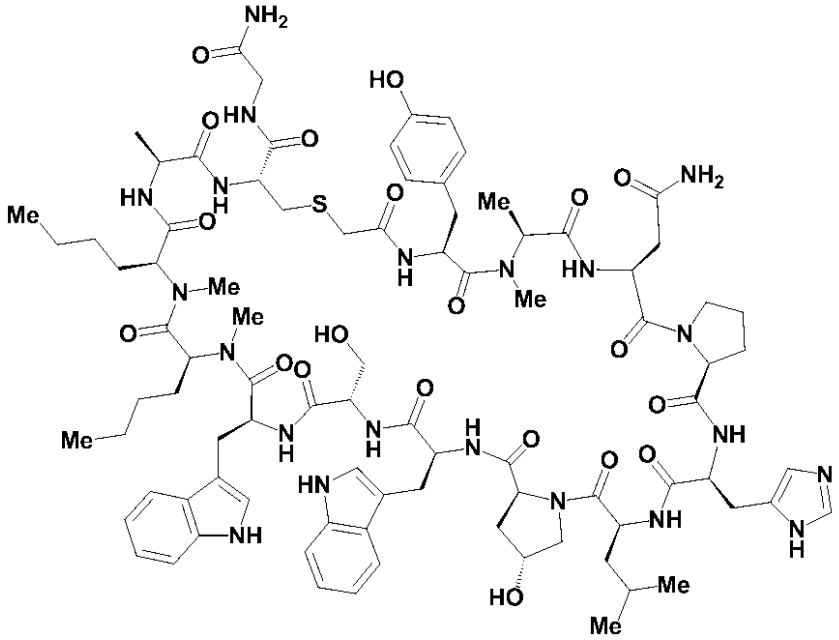
実施例１１９６



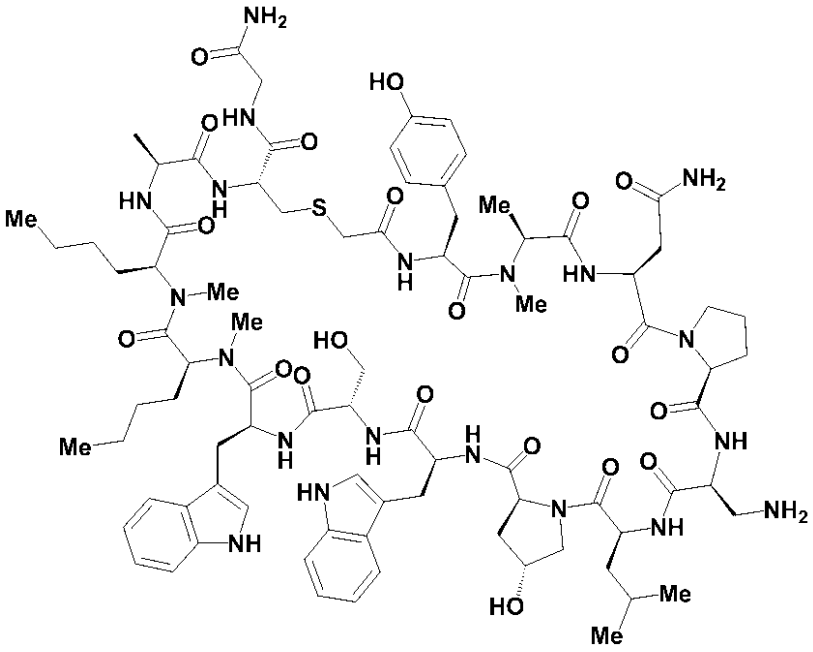
実施例１１９７



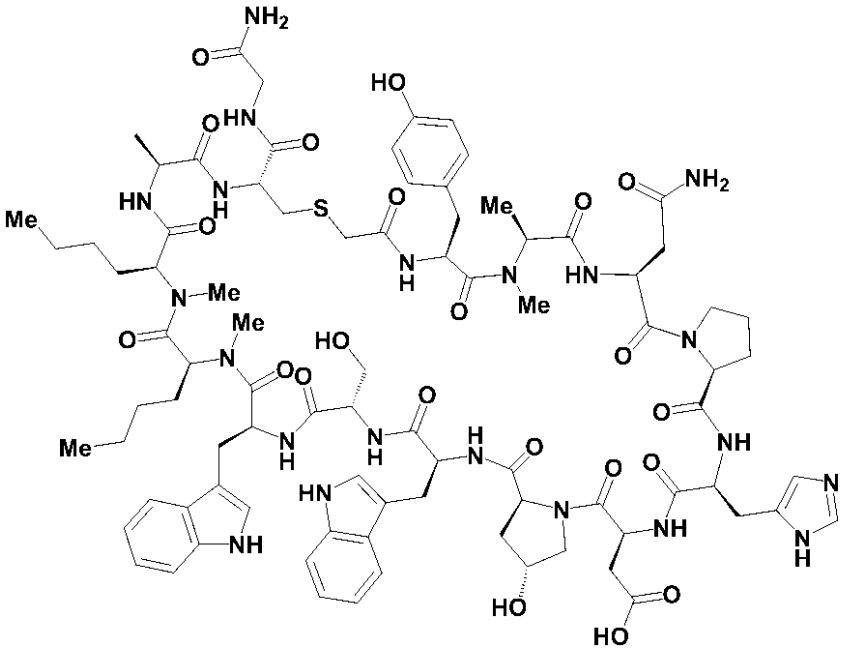
実施例１１９８



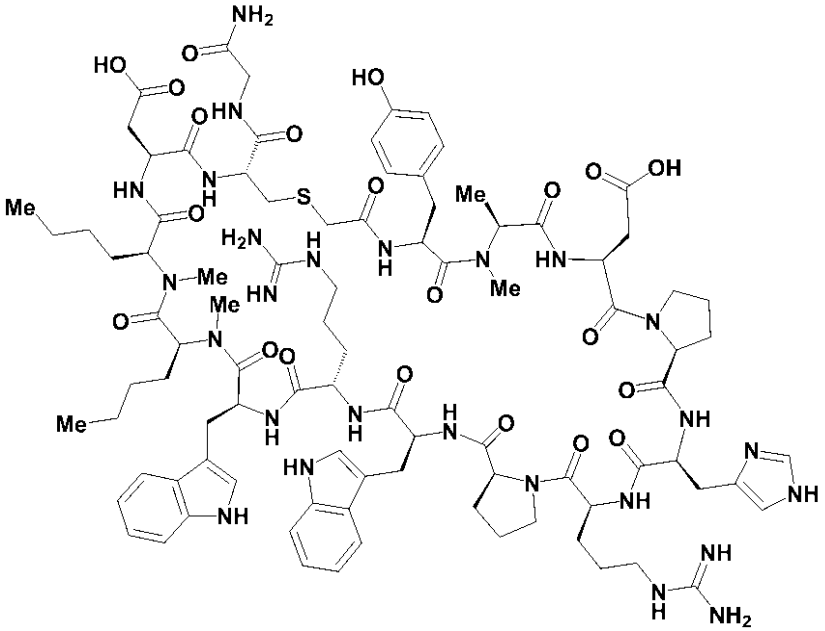
実施例１１９９



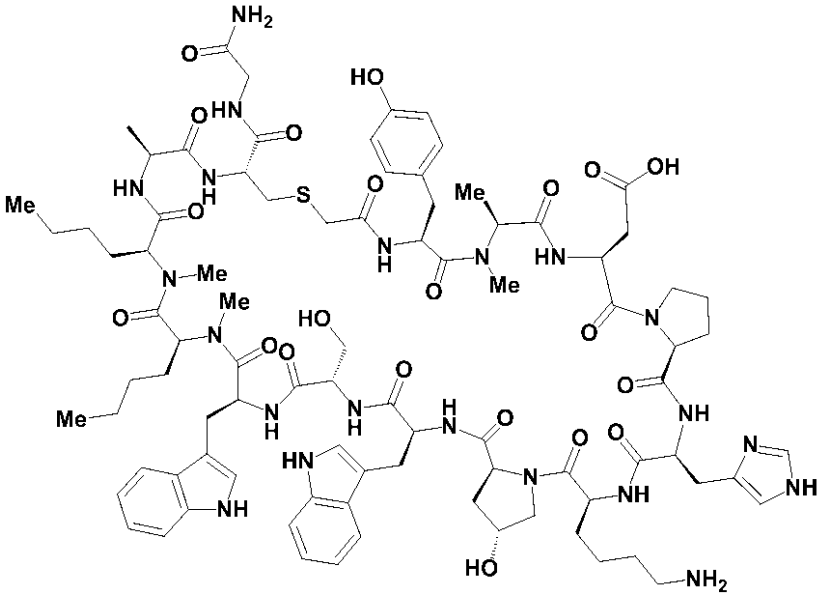
実施例１２００



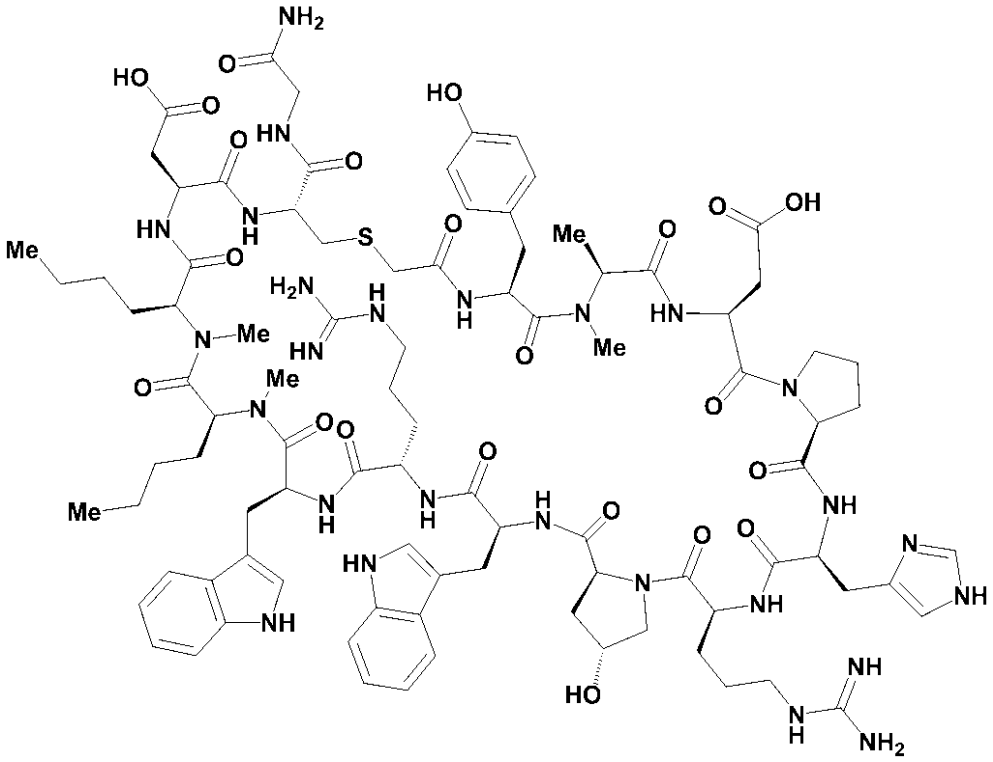
実施例１２０１



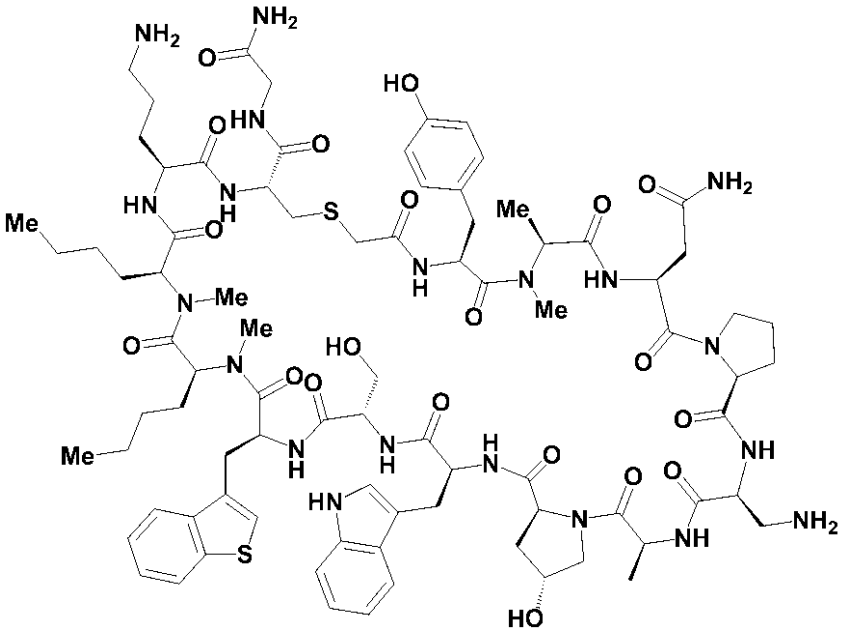
実施例１２０２



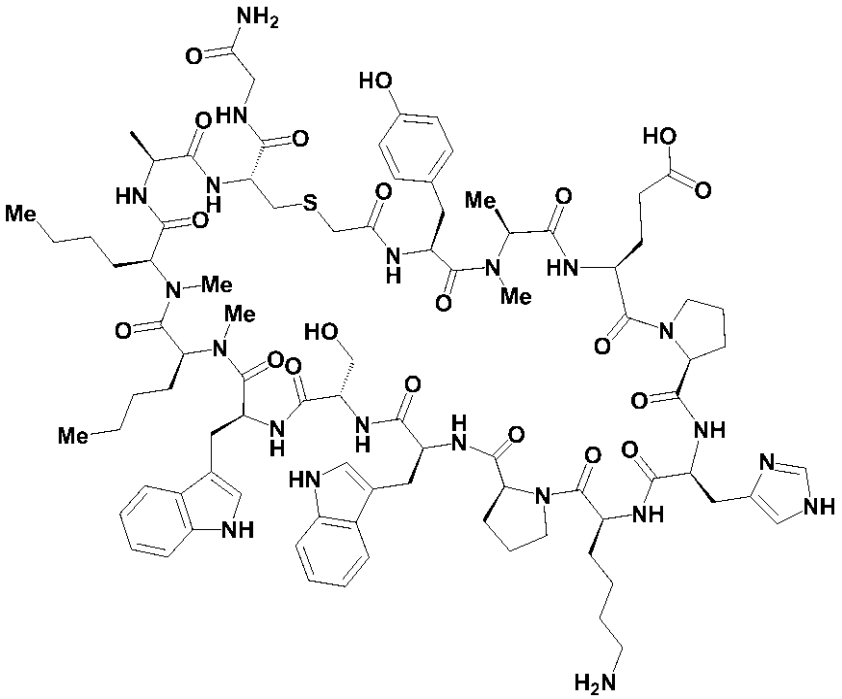
実施例１２０３



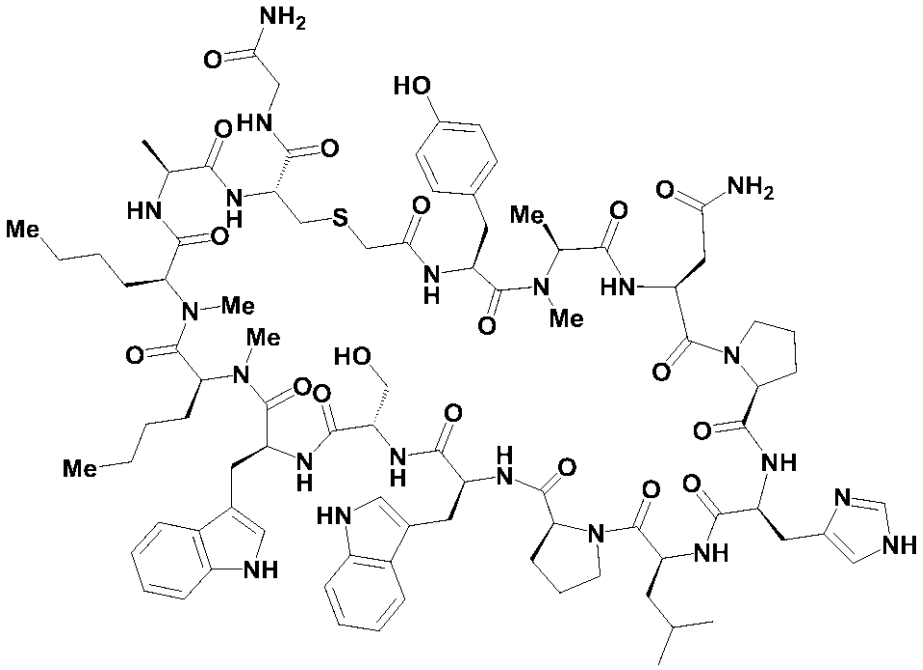
実施例１２０４



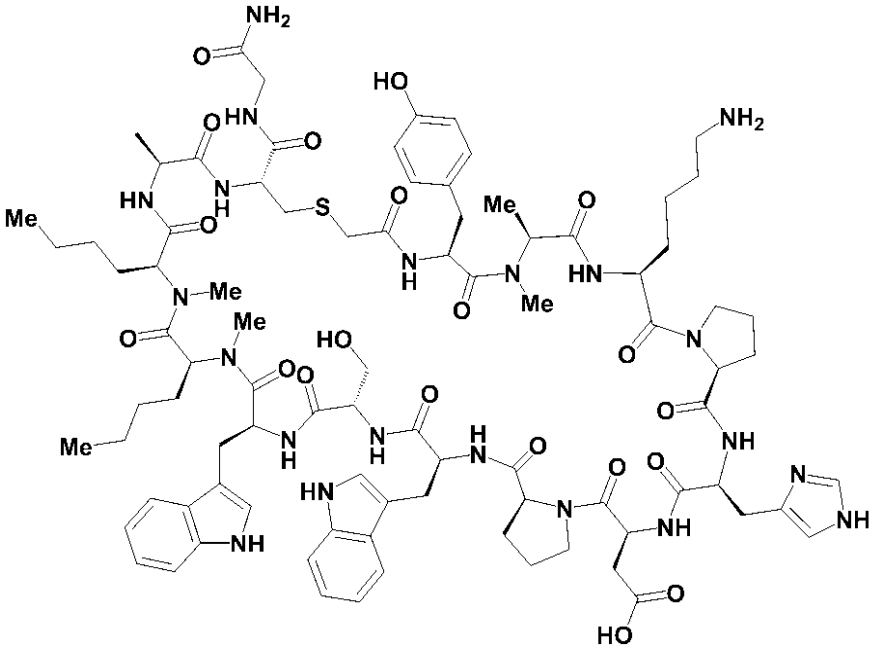
実施例１２０５



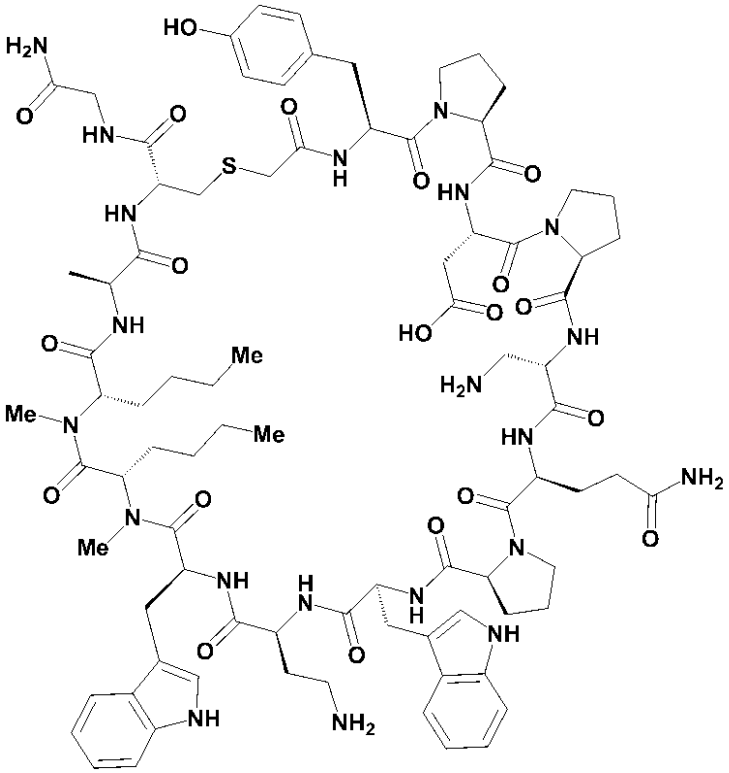
実施例１２０６



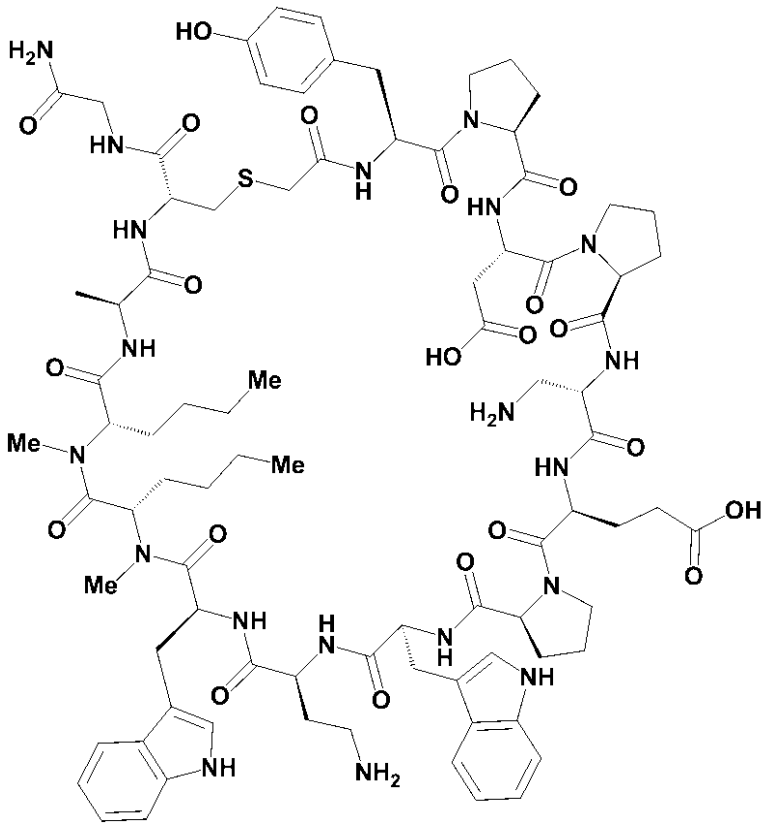
実施例１２０７



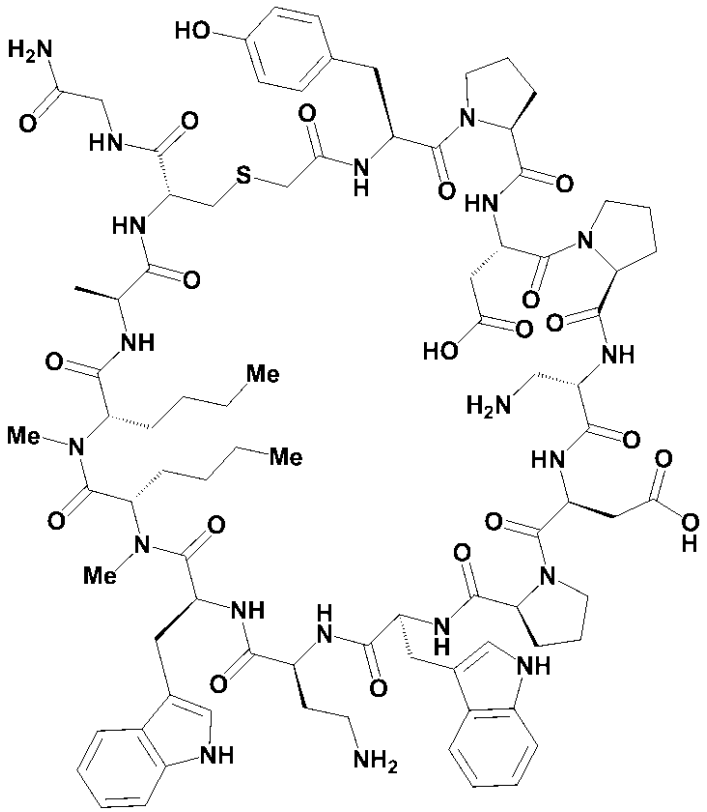
実施例１２０８



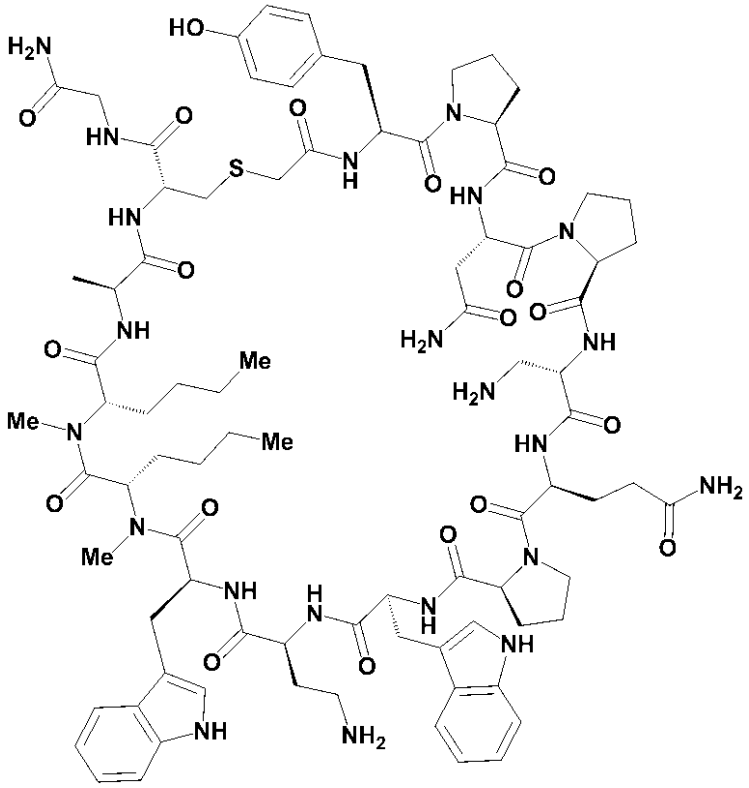
実施例１２０９



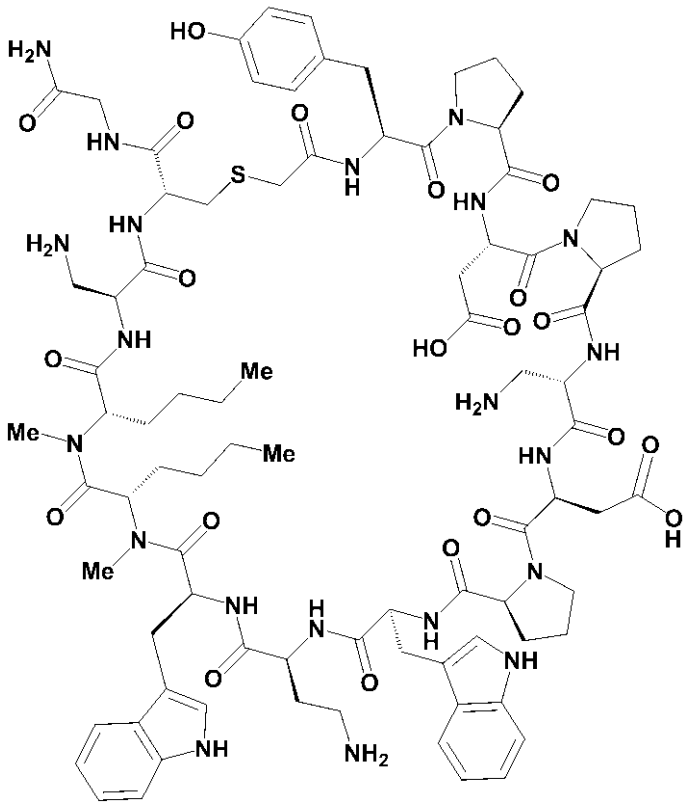
実施例１２１０



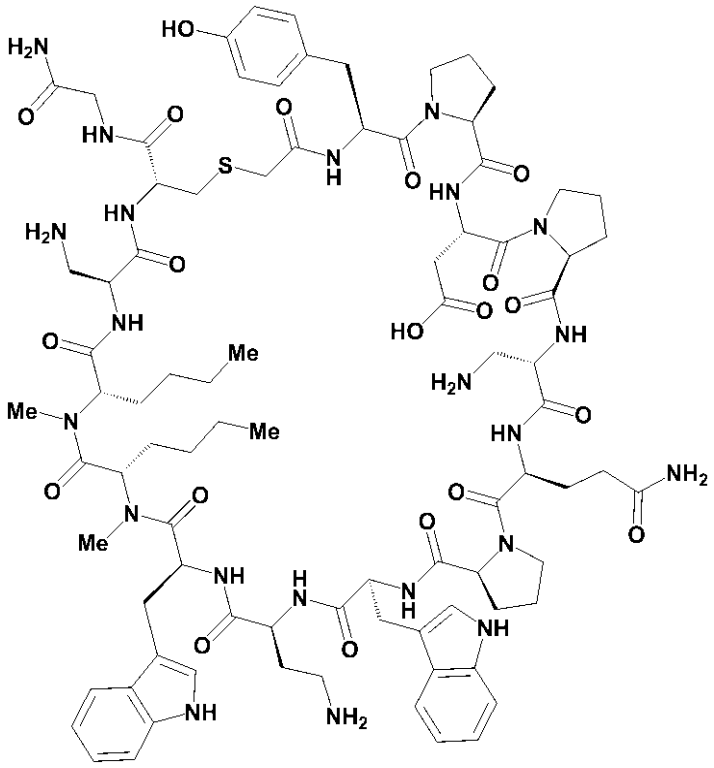
実施例１２１１



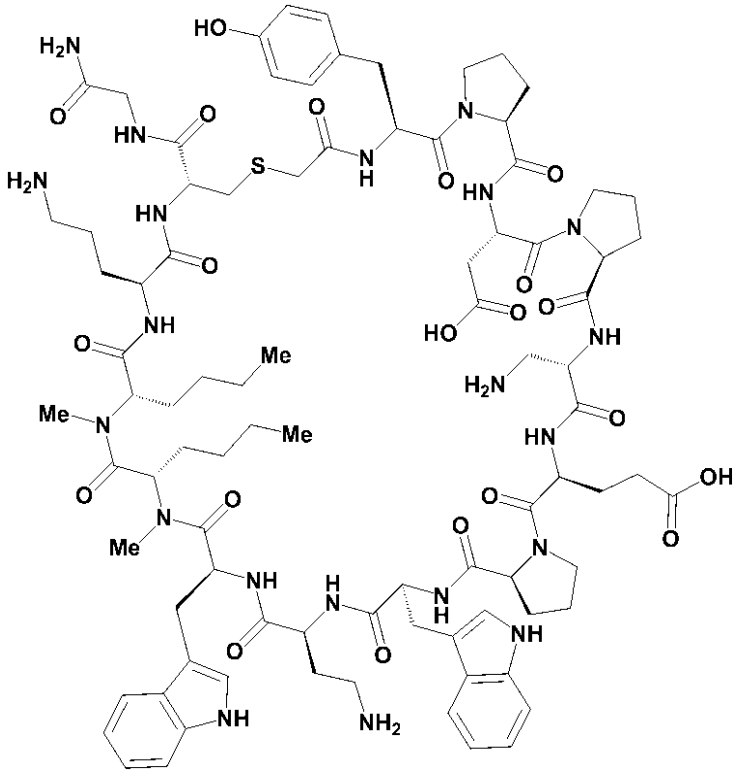
実施例１２１２



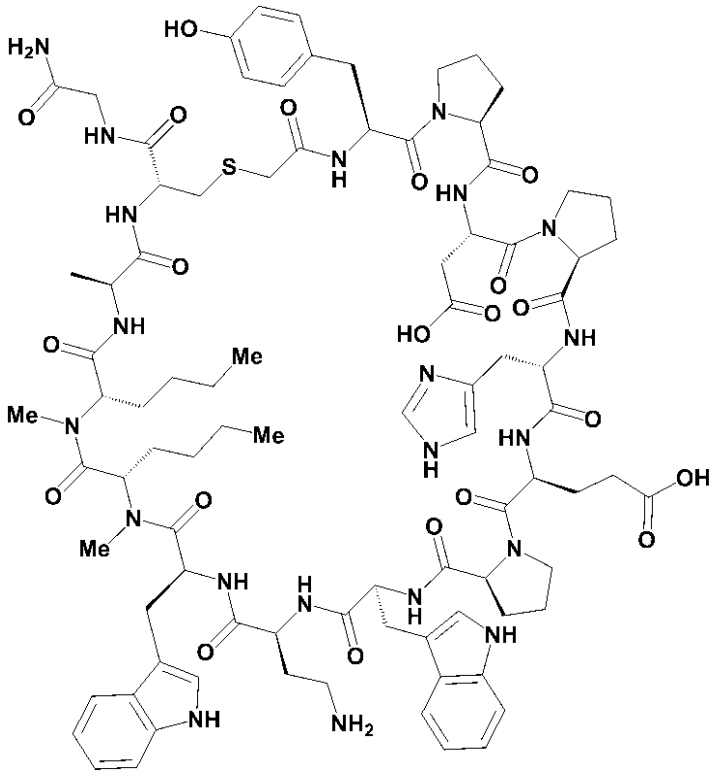
実施例１２１３



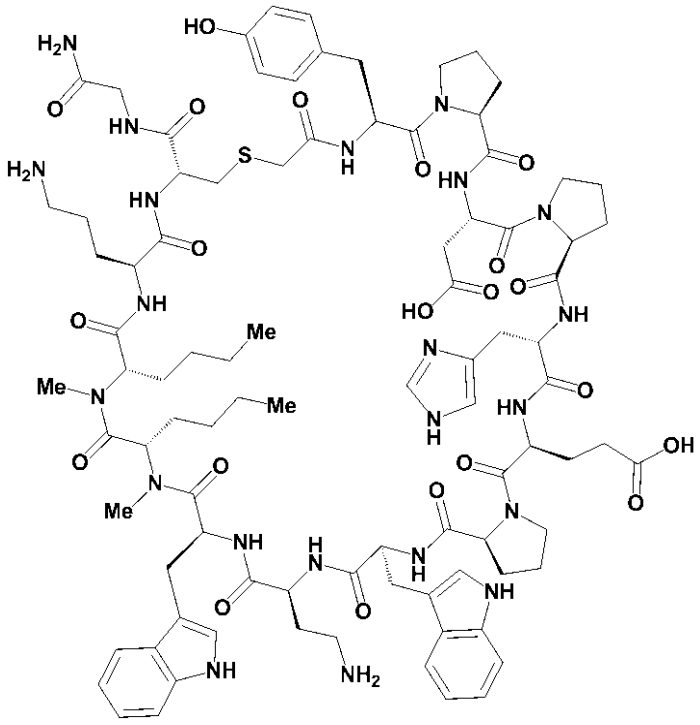
実施例１２１４



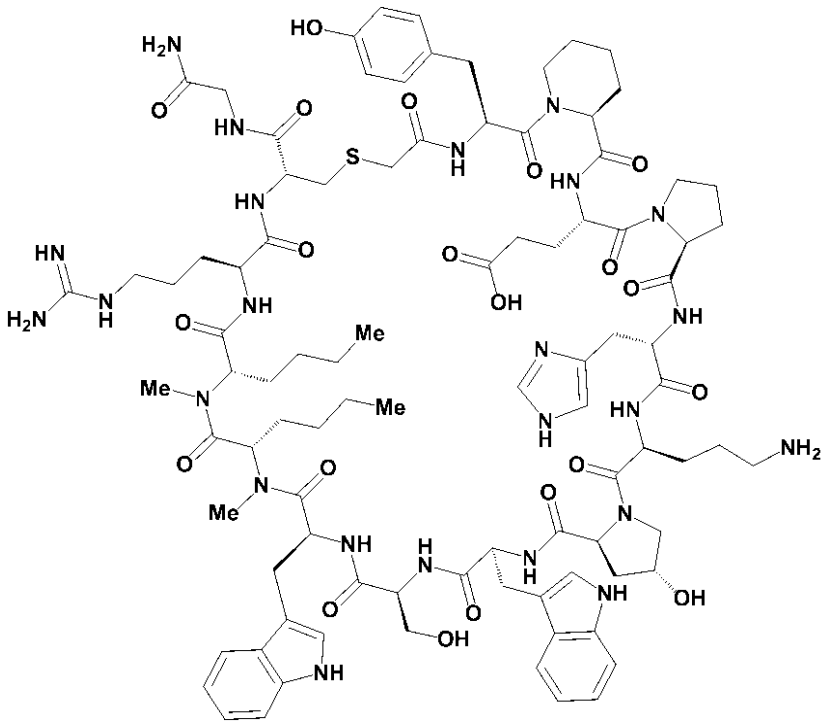
実施例１２１５



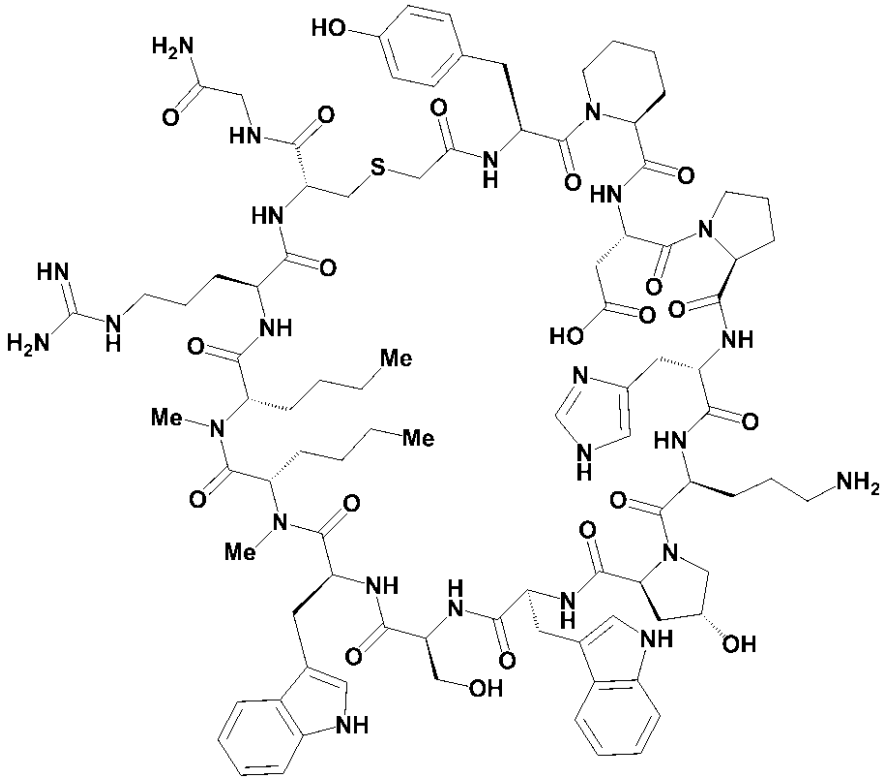
実施例１２１６



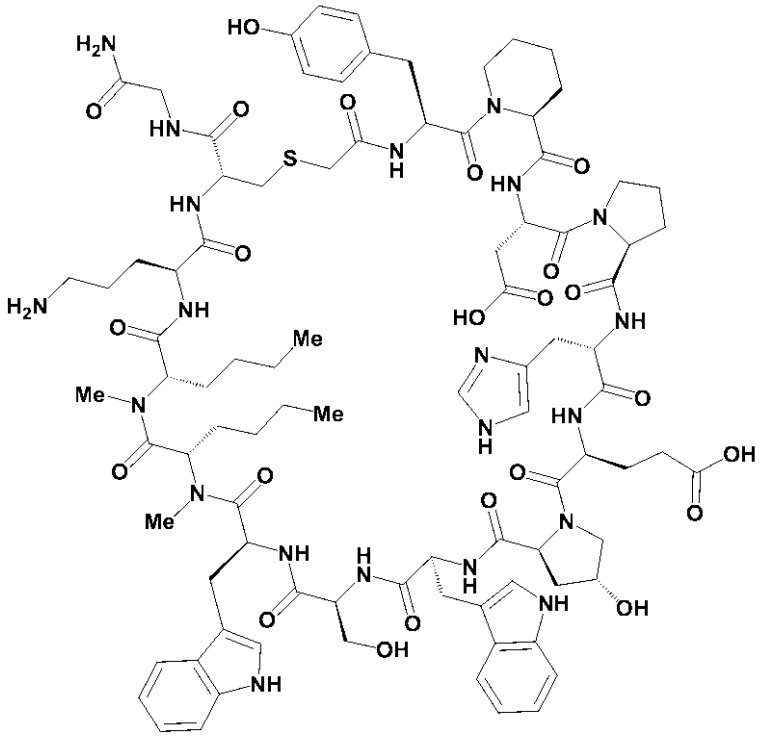
実施例１２１７



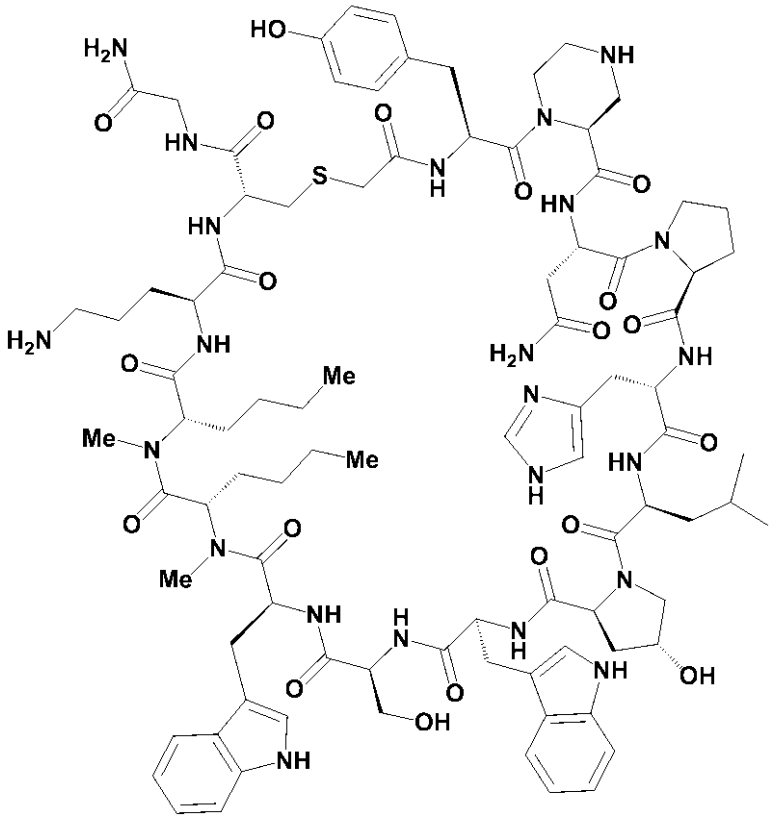
実施例１２１８



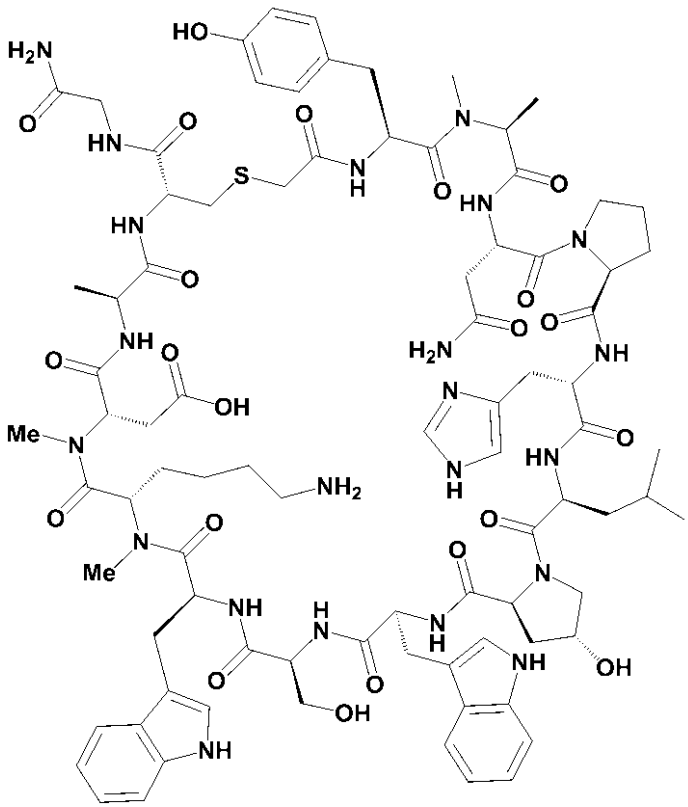
実施例１２１９



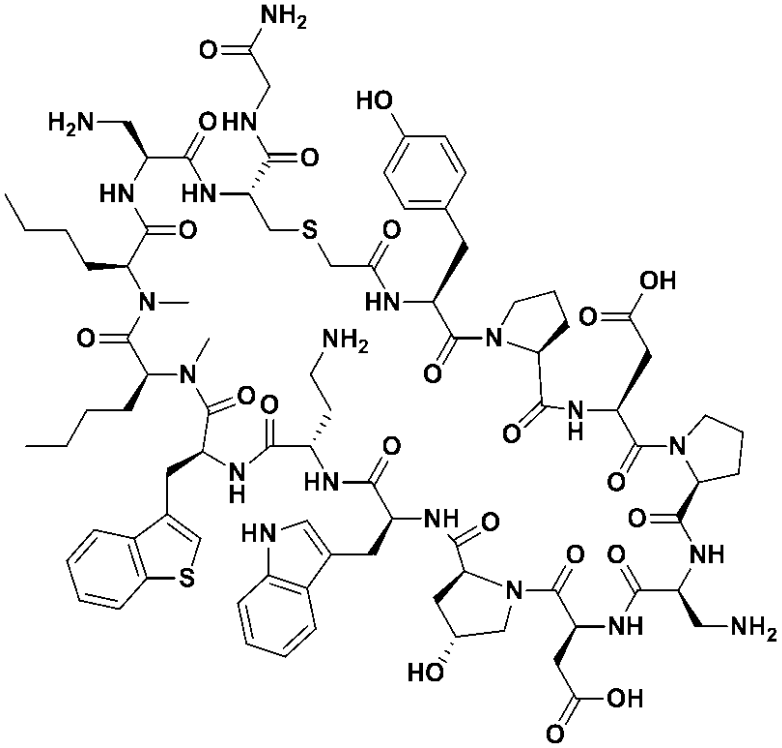
実施例１２２０



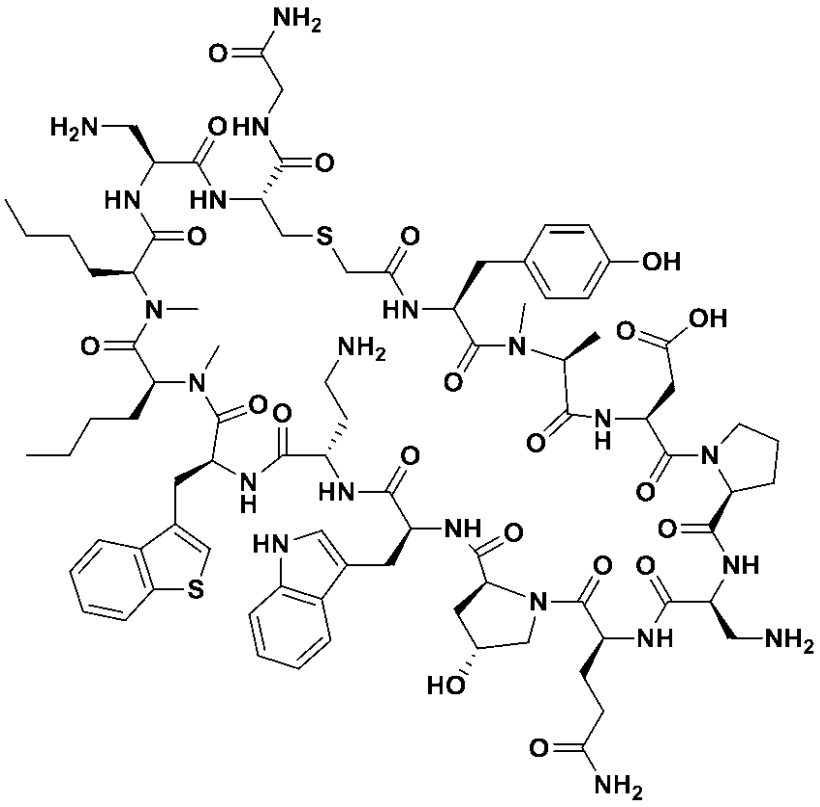
実施例１２２１



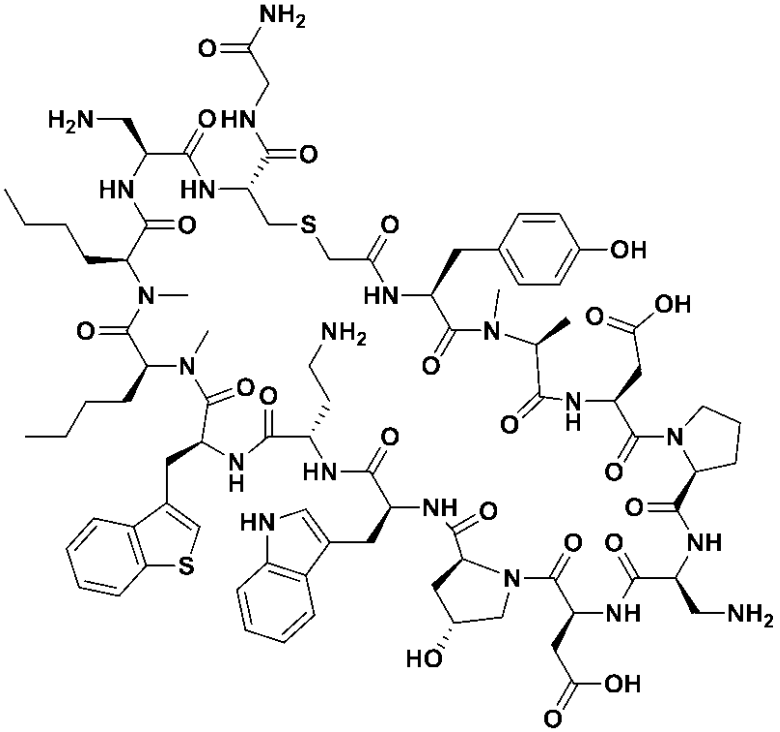
実施例１２２２



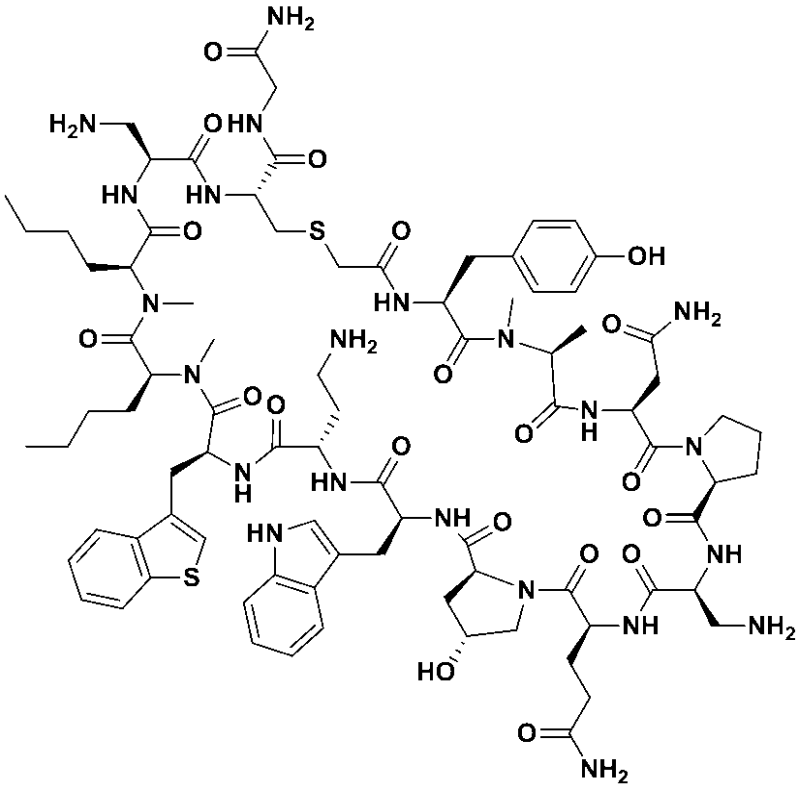
実施例１２２３



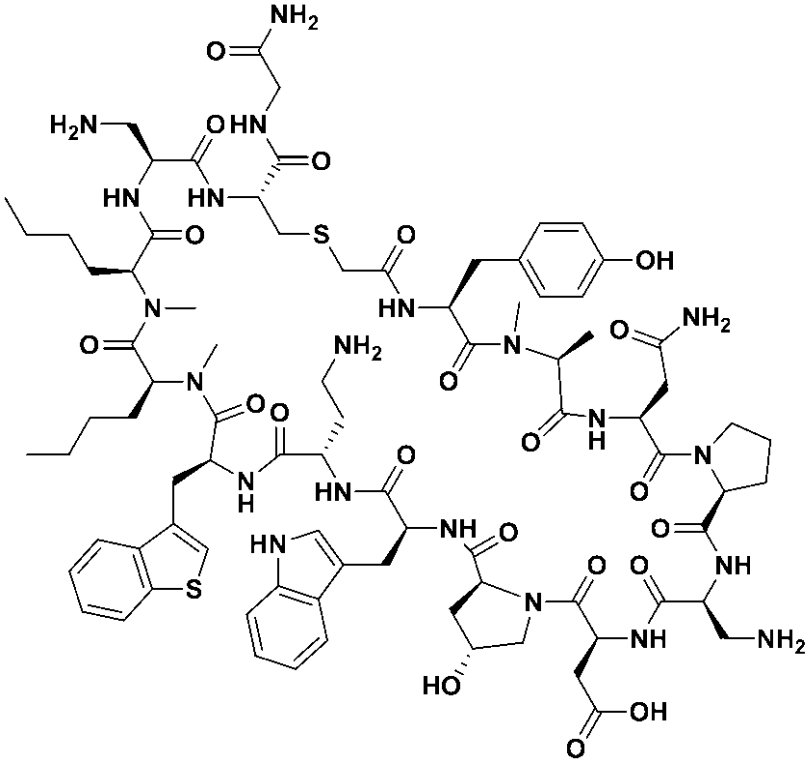
実施例１２２４



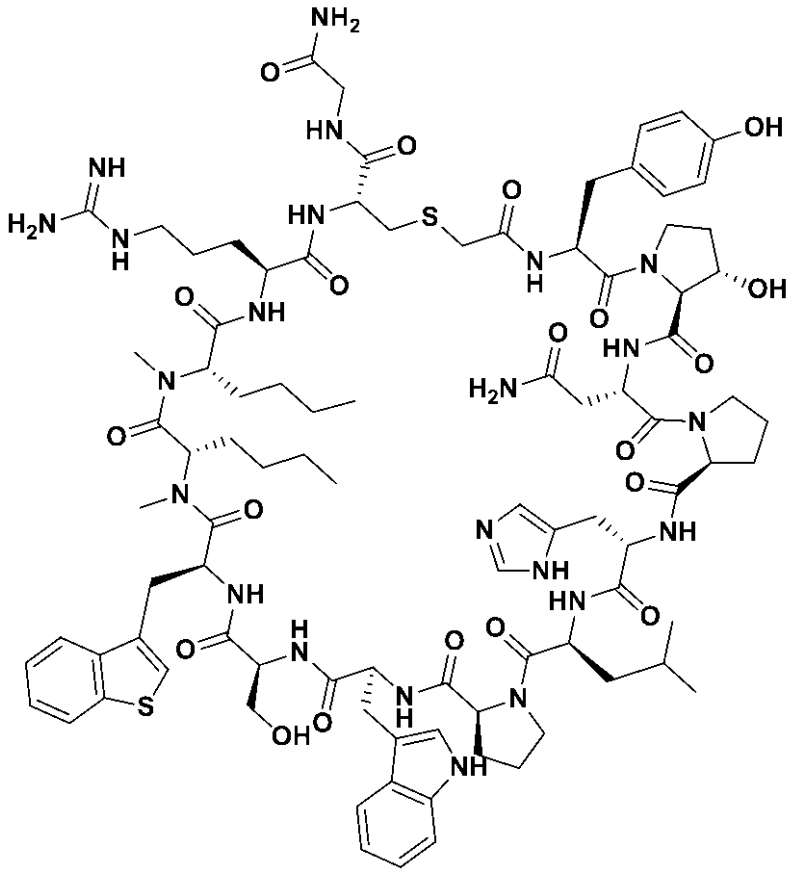
実施例１２２５



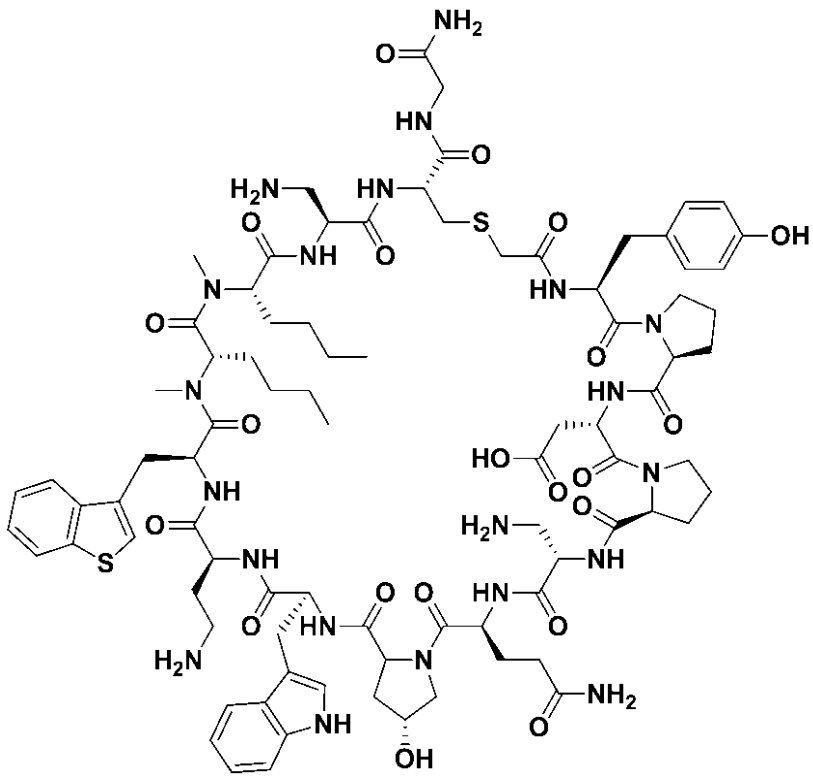
実施例１２２６



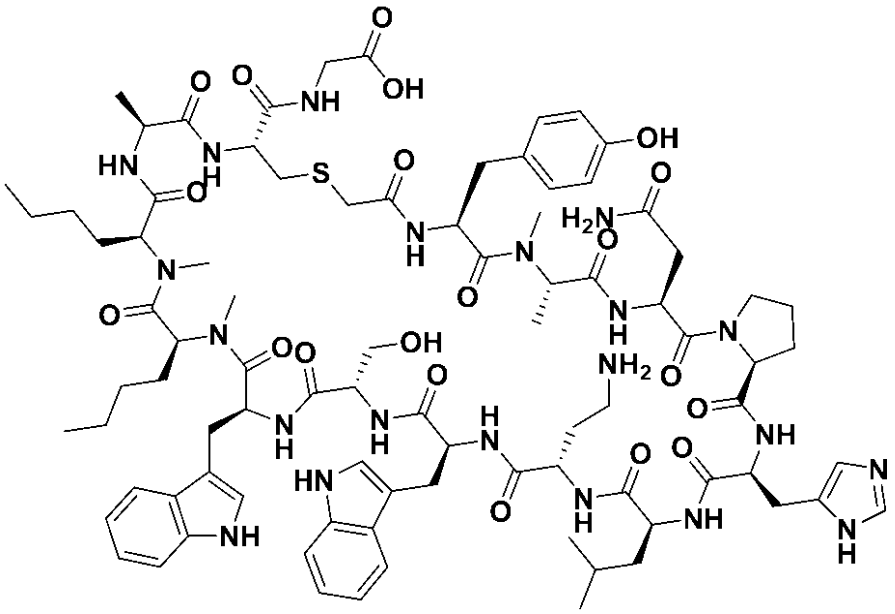
実施例１２２７



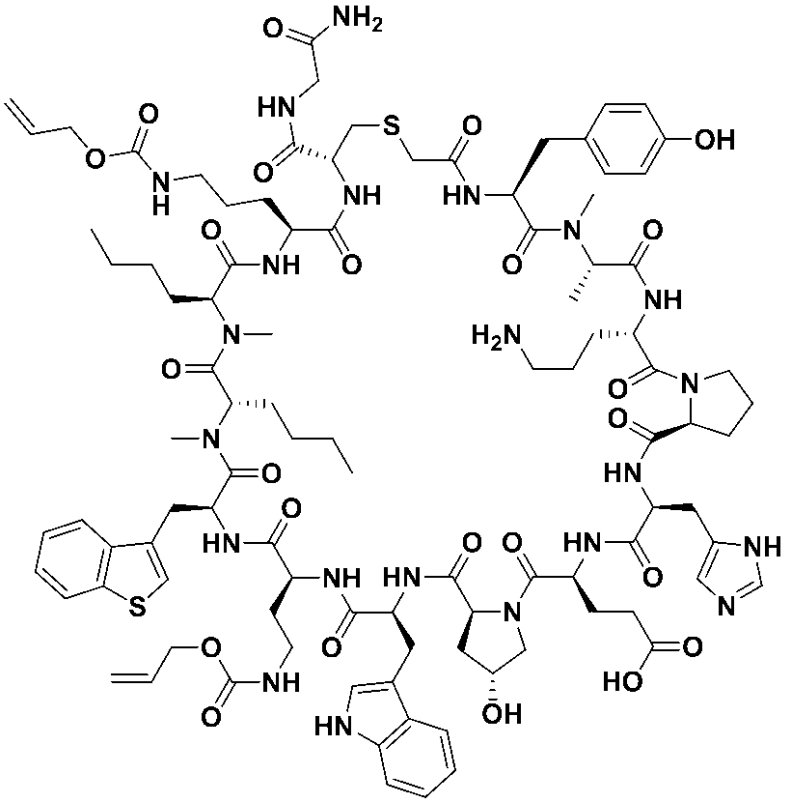
実施例１２２８



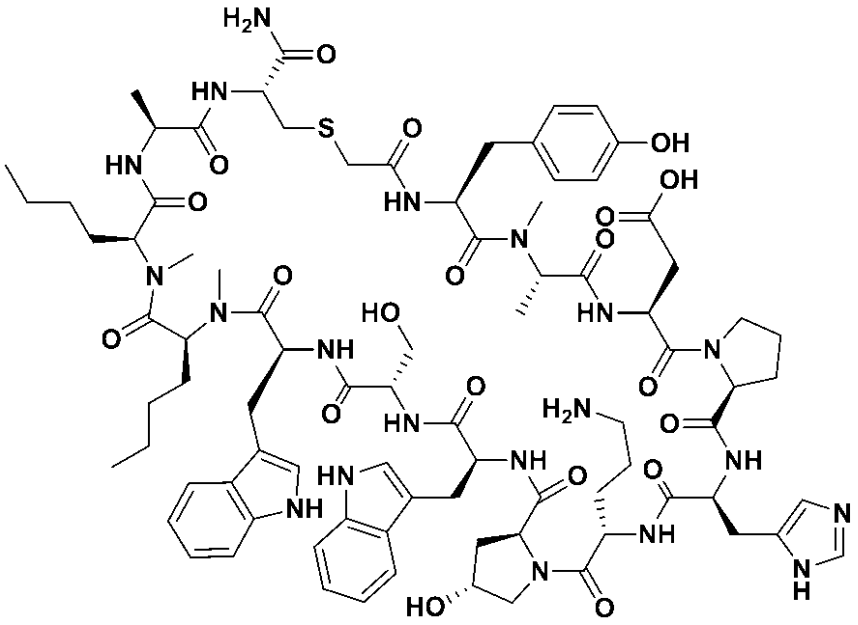
実施例１２２９



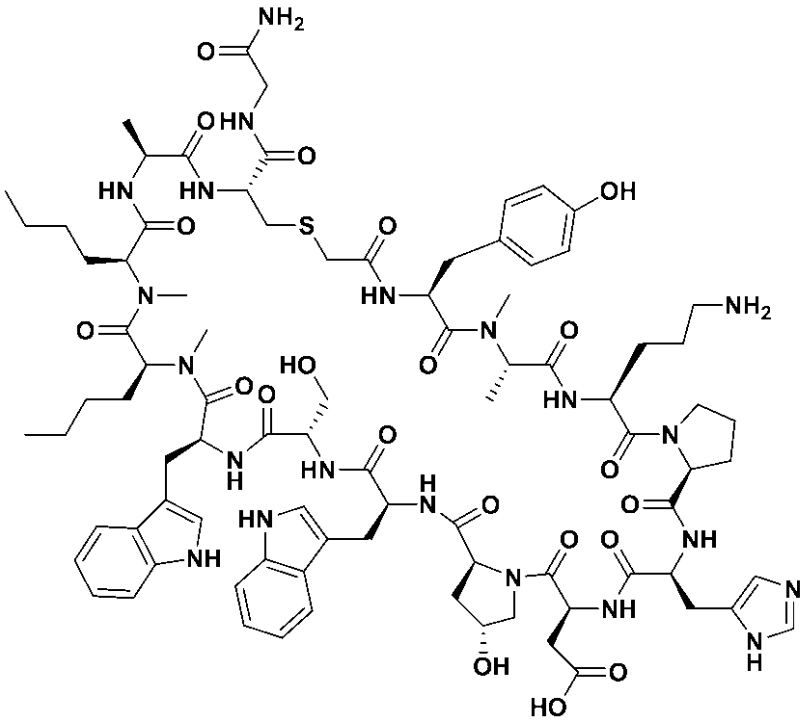
実施例１２３０



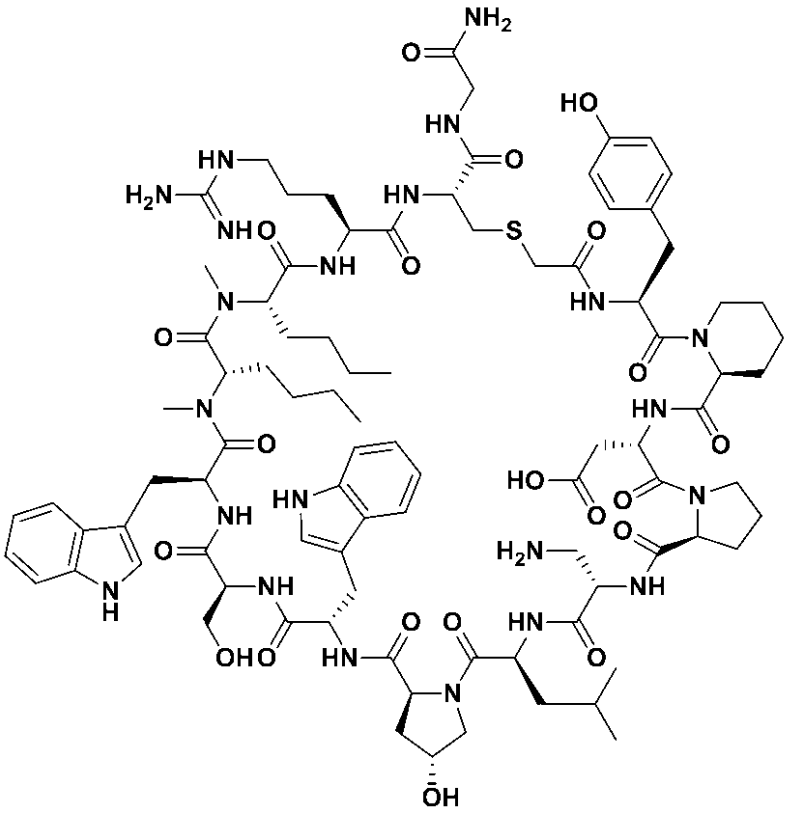
実施例１２３１



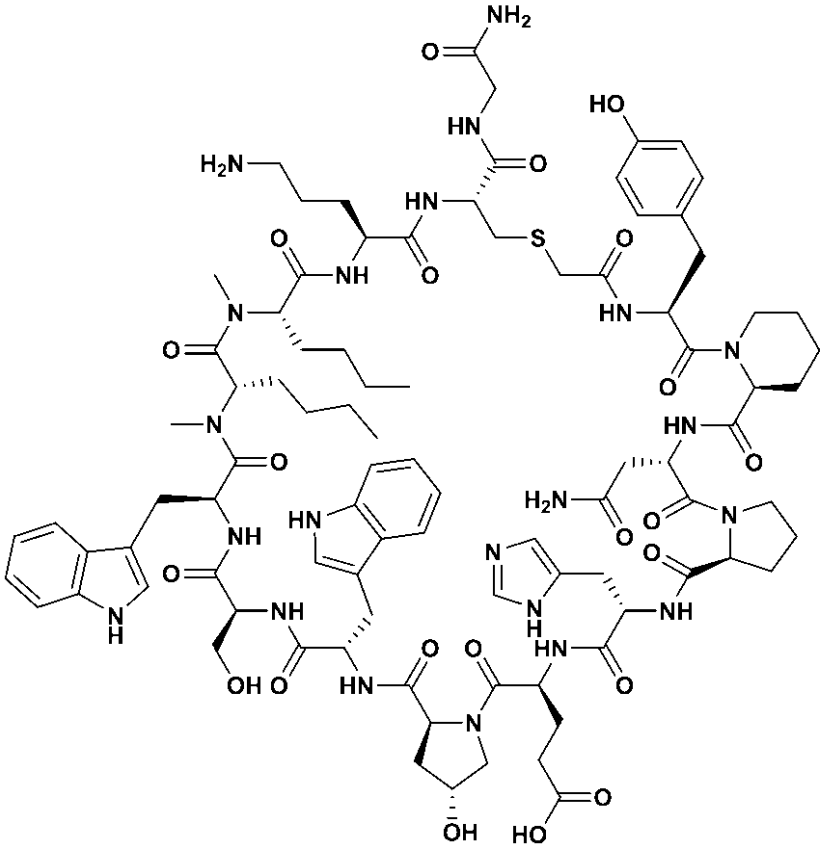
実施例１２３２



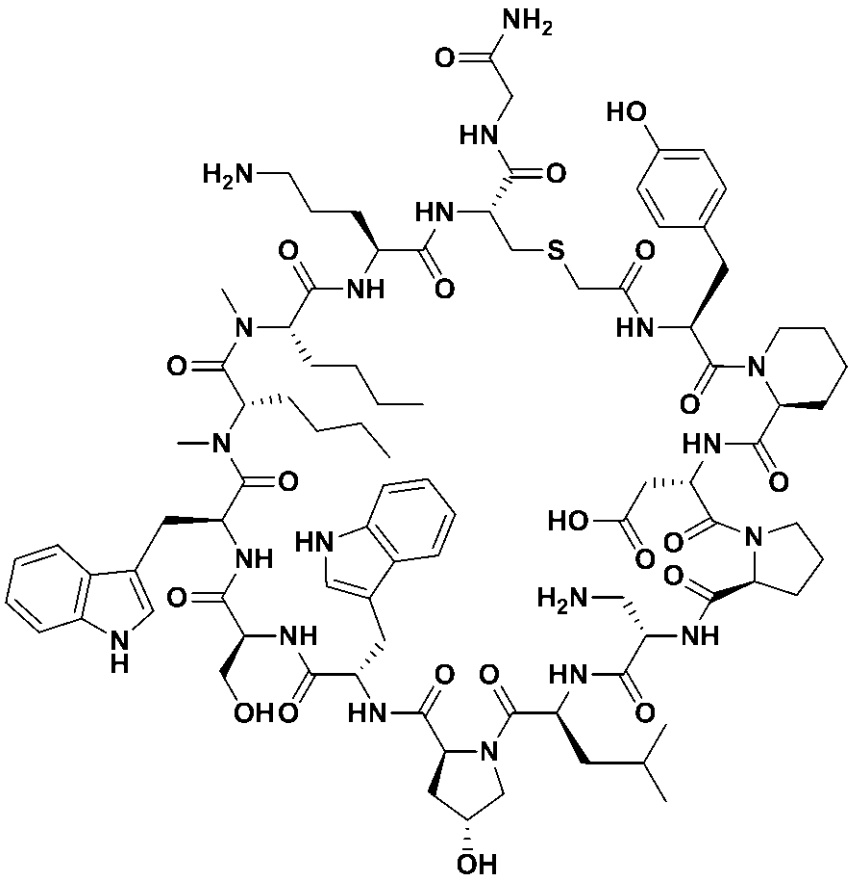
実施例１２３３



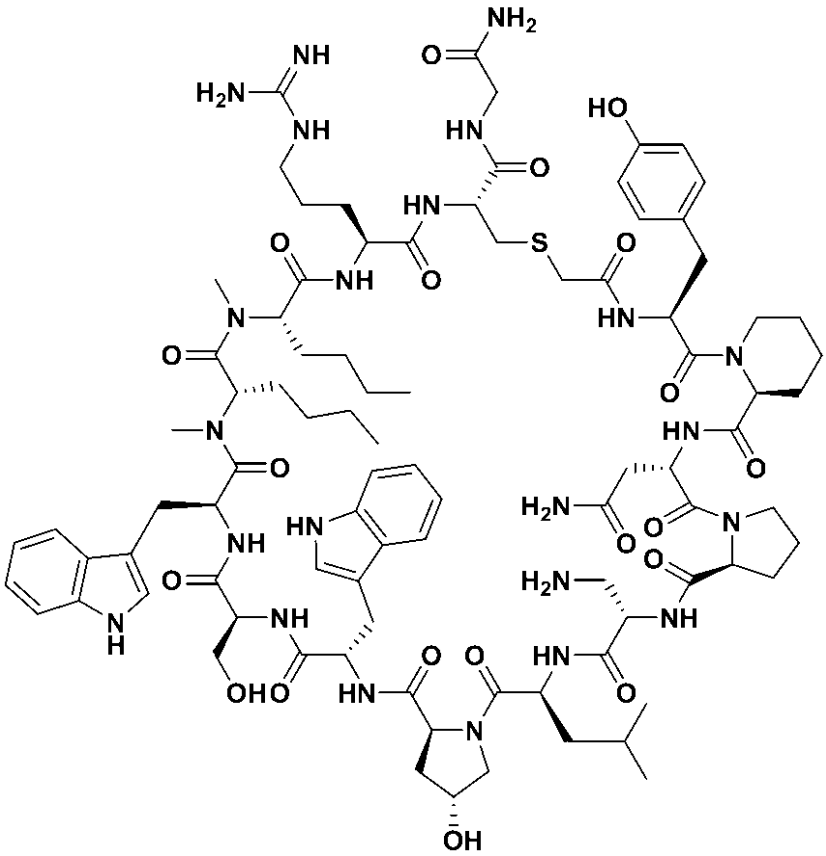
実施例１２３４



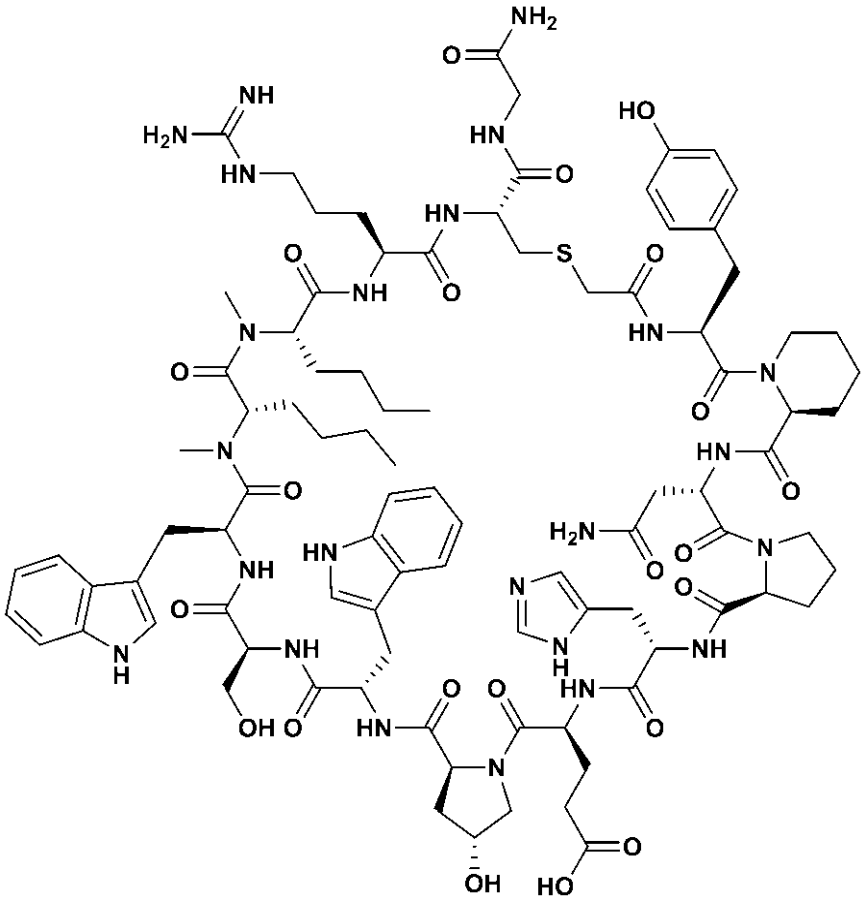
実施例１２３５



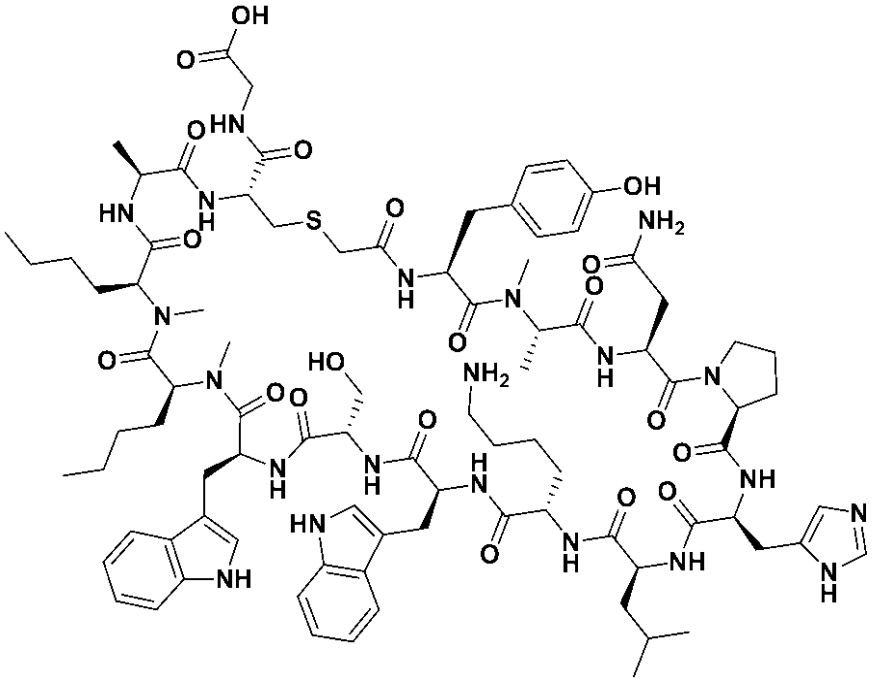
実施例１２３６



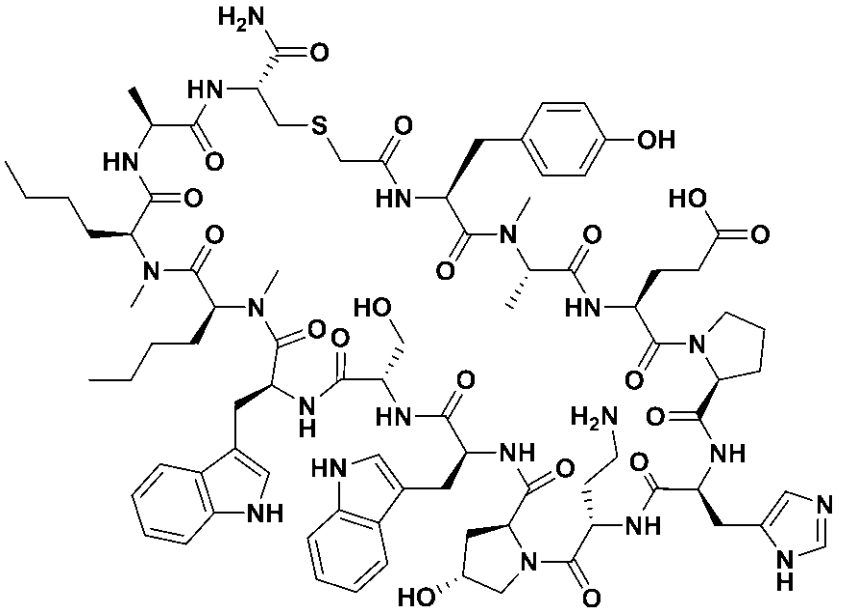
実施例１２３７



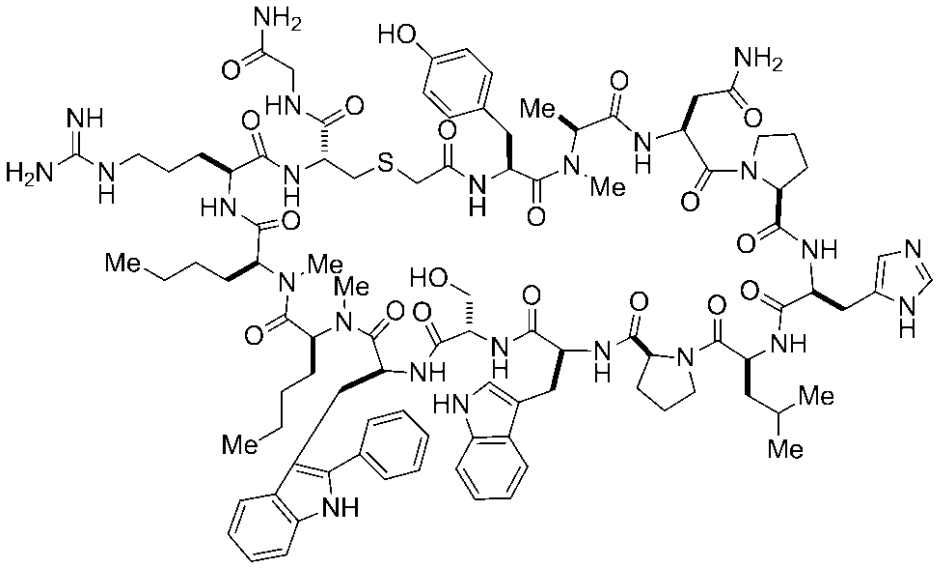
実施例１２３８



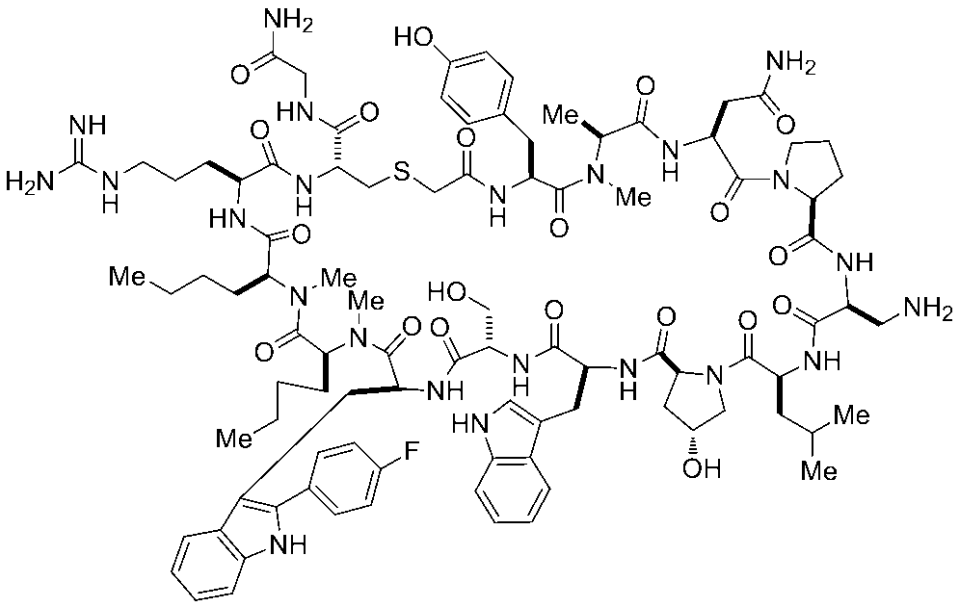
実施例１２３９



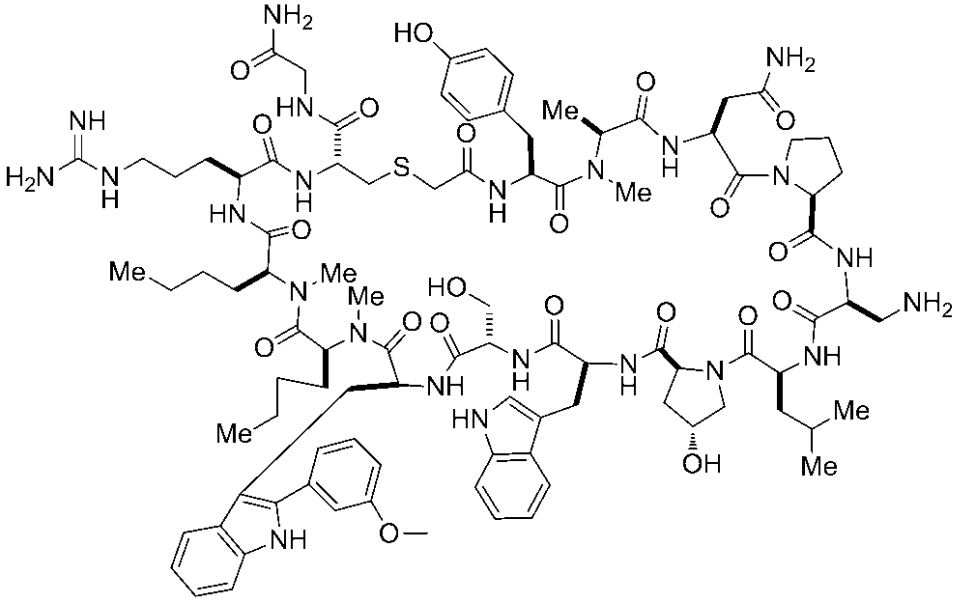
実施例７００１



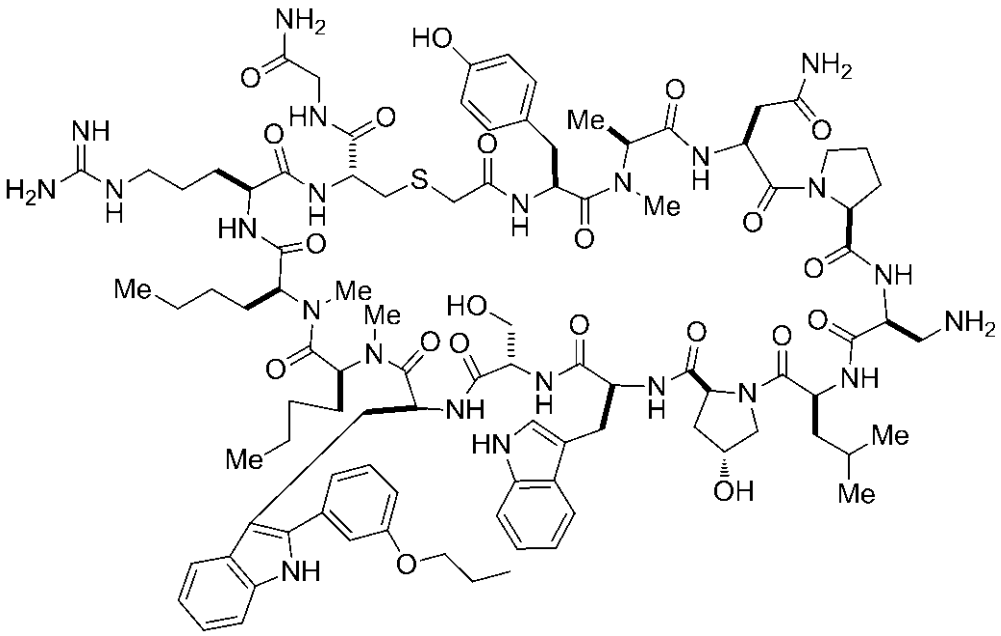
実施例７００２



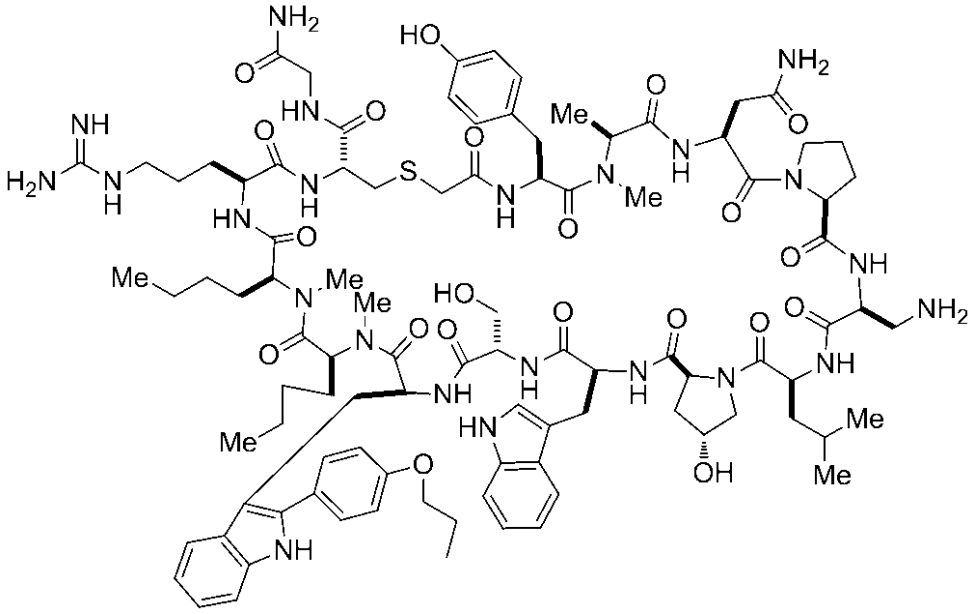
実施例７００３



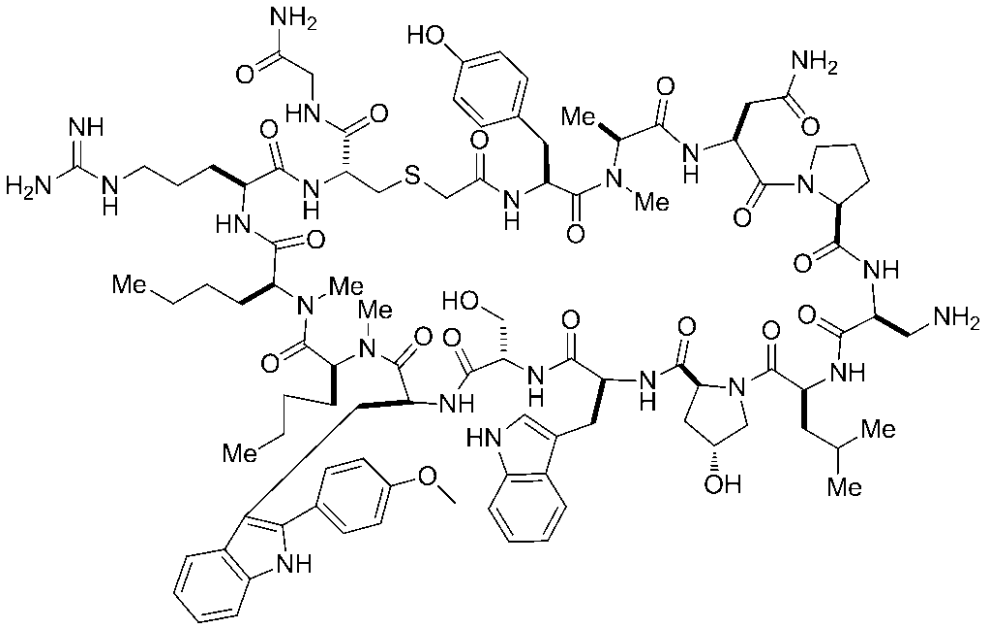
実施例７００４



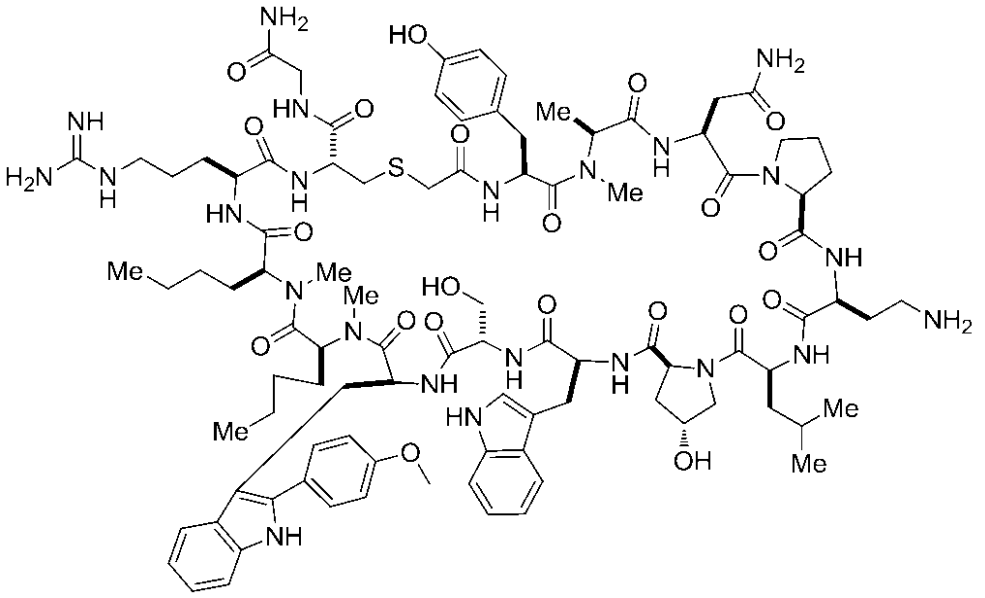
実施例７００５



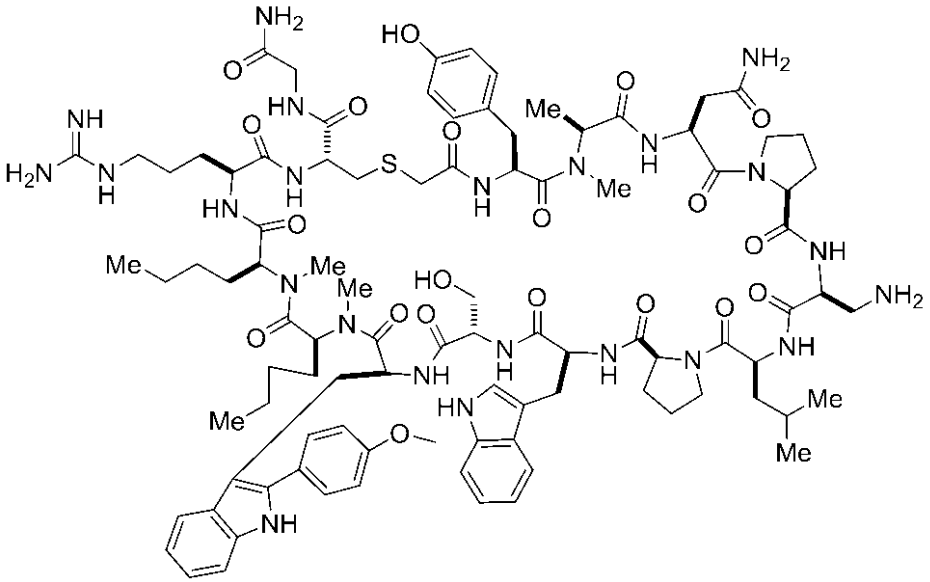
実施例７００６



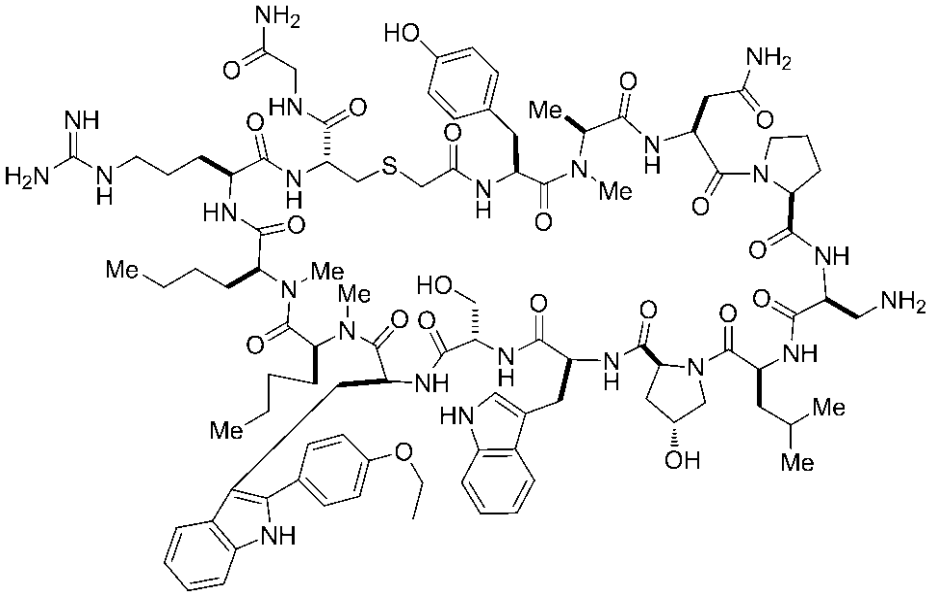
実施例７００７



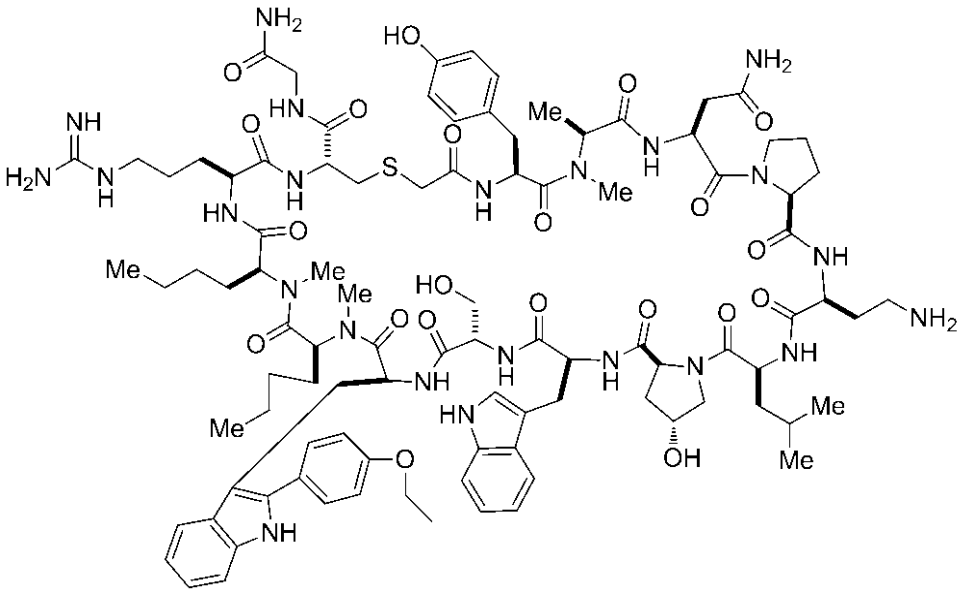
実施例７００８



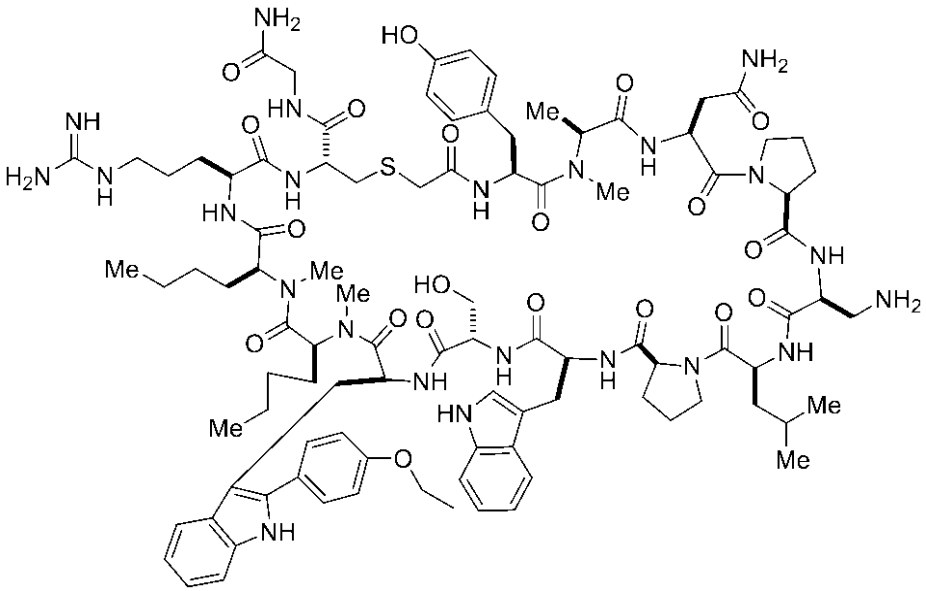
実施例７００９



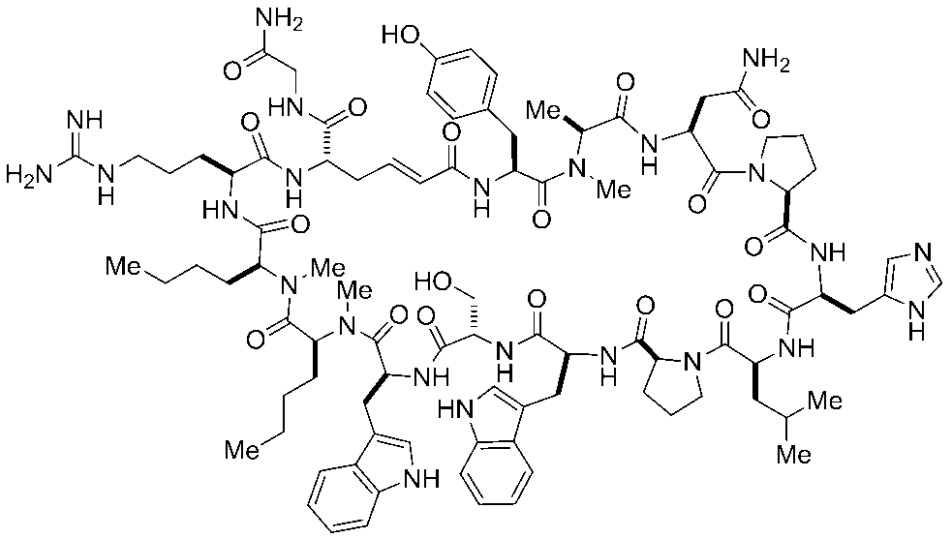
実施例７０１０



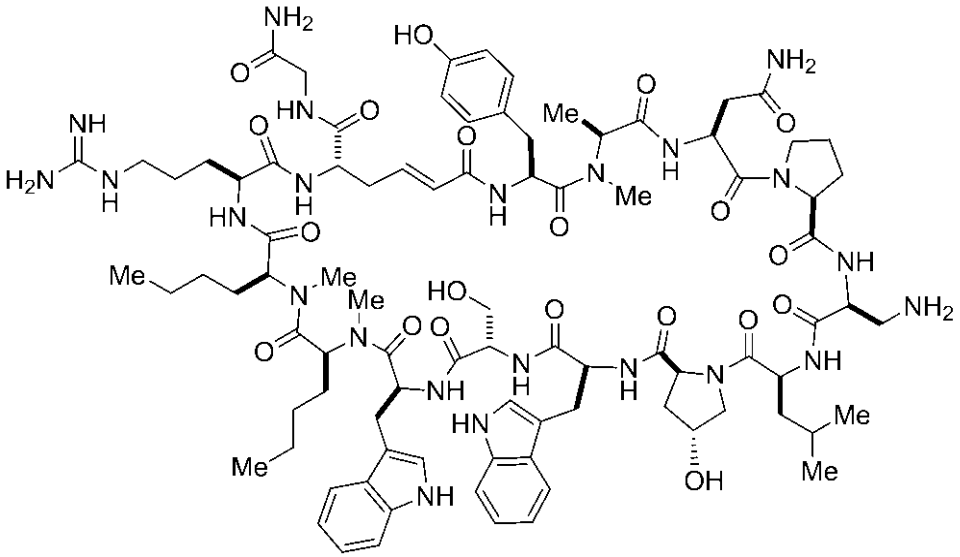
実施例７０１１



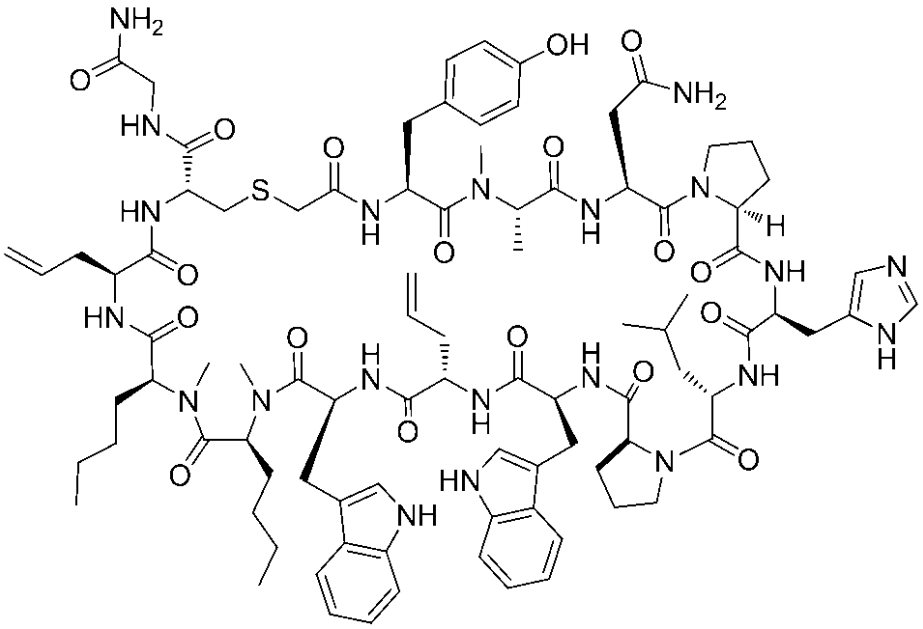
実施例７０１２



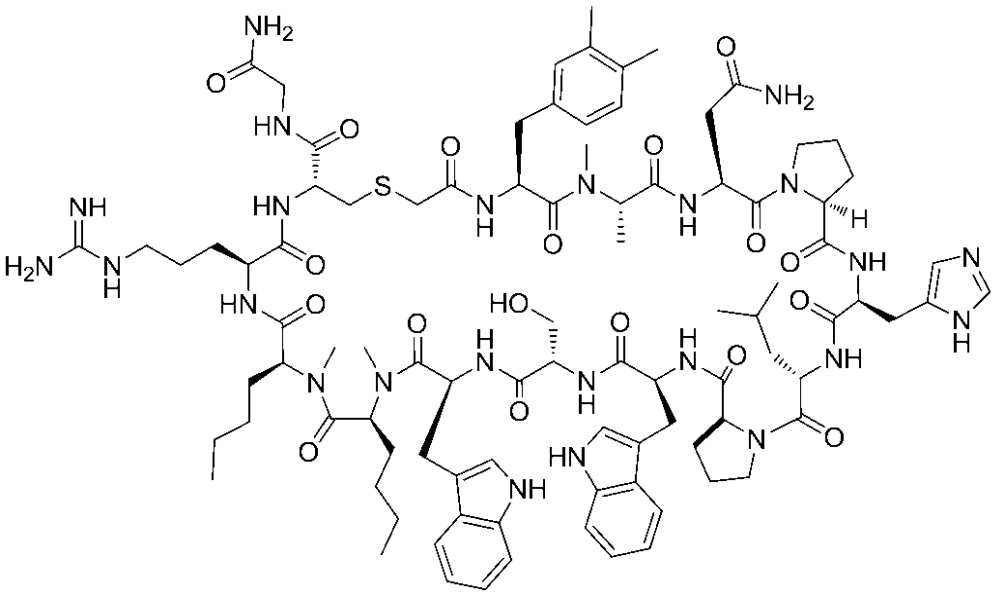
実施例７０１３



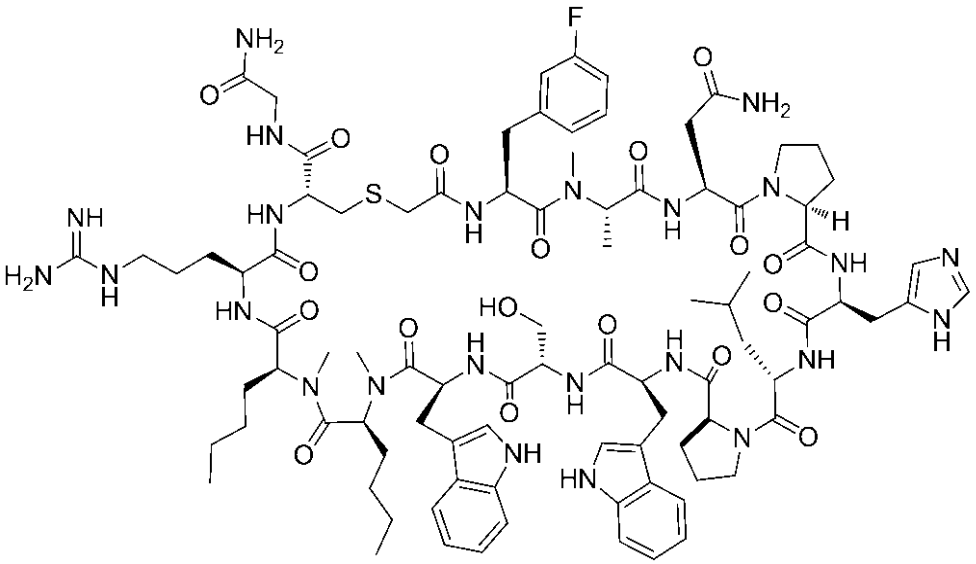
実施例７０１４



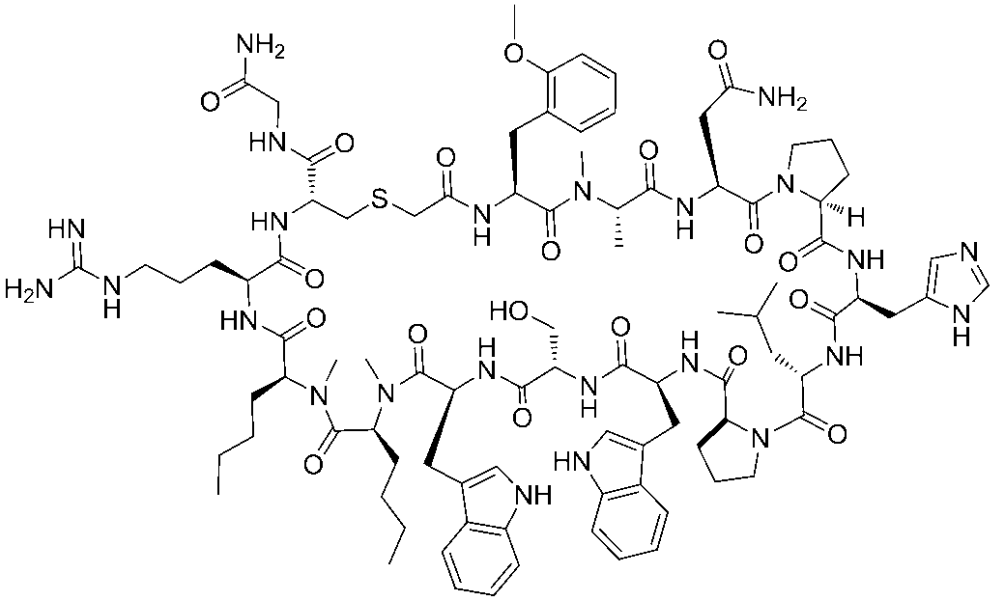
実施例７０１５



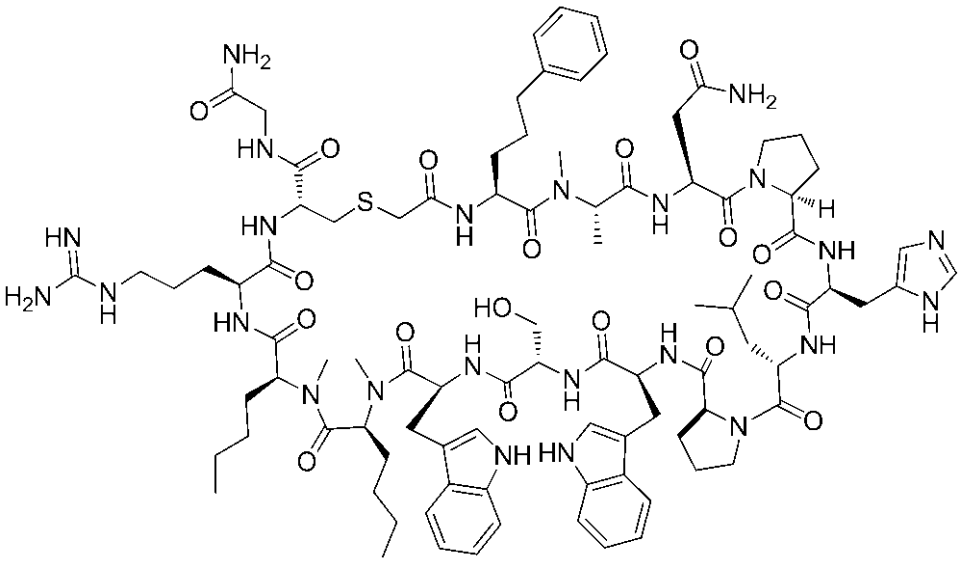
実施例７０１６



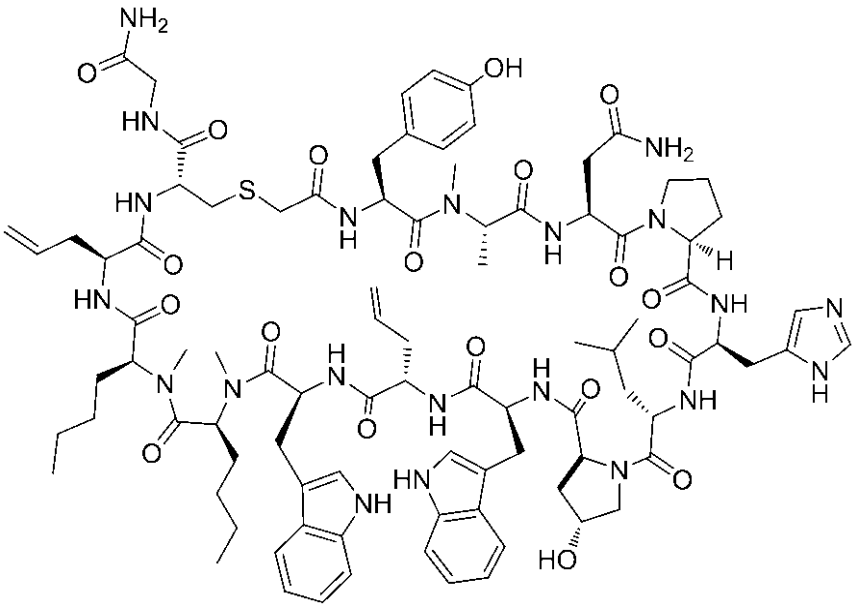
実施例７０１７



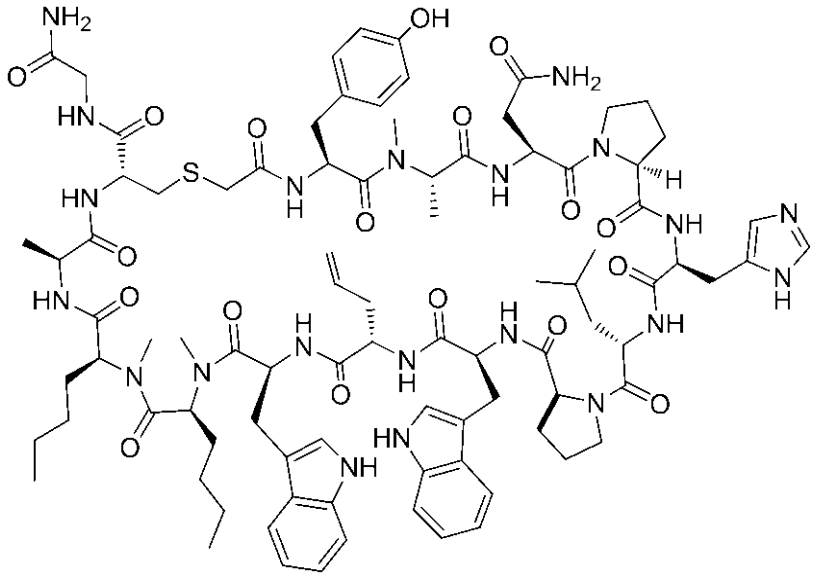
実施例７０１８



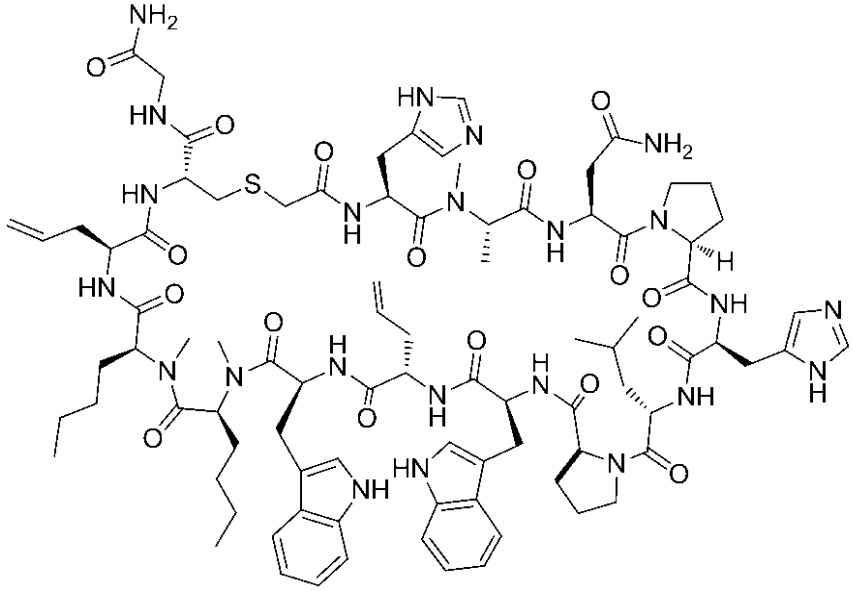
実施例７０１９



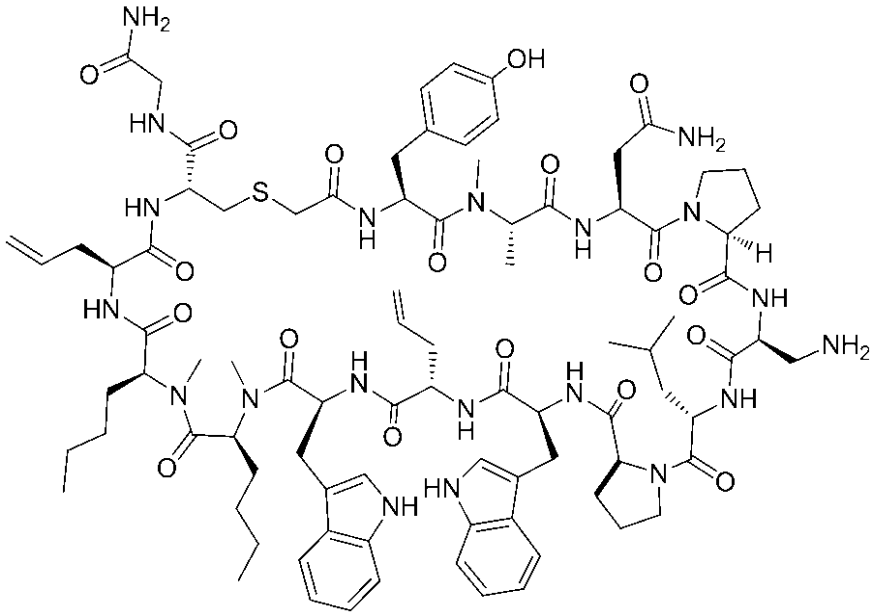
実施例７０２０



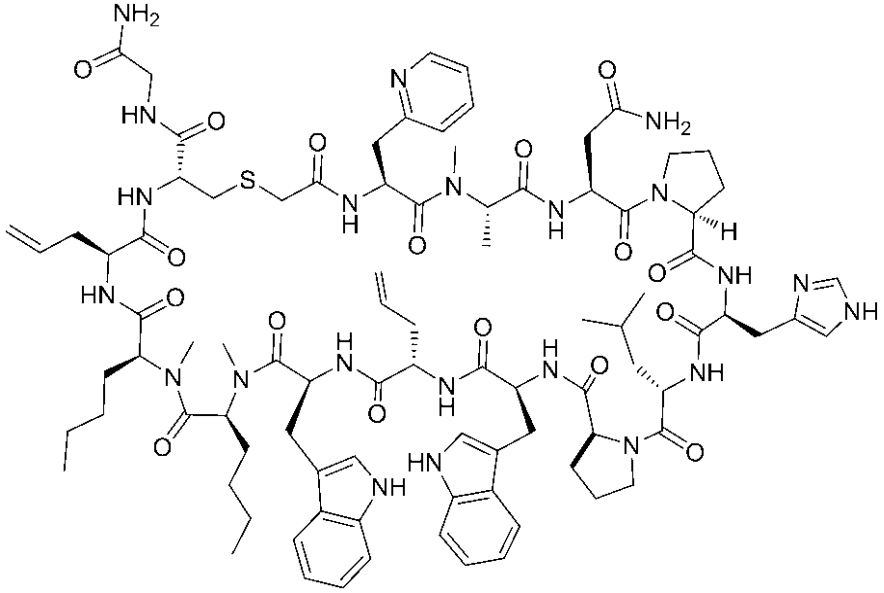
実施例７０２１



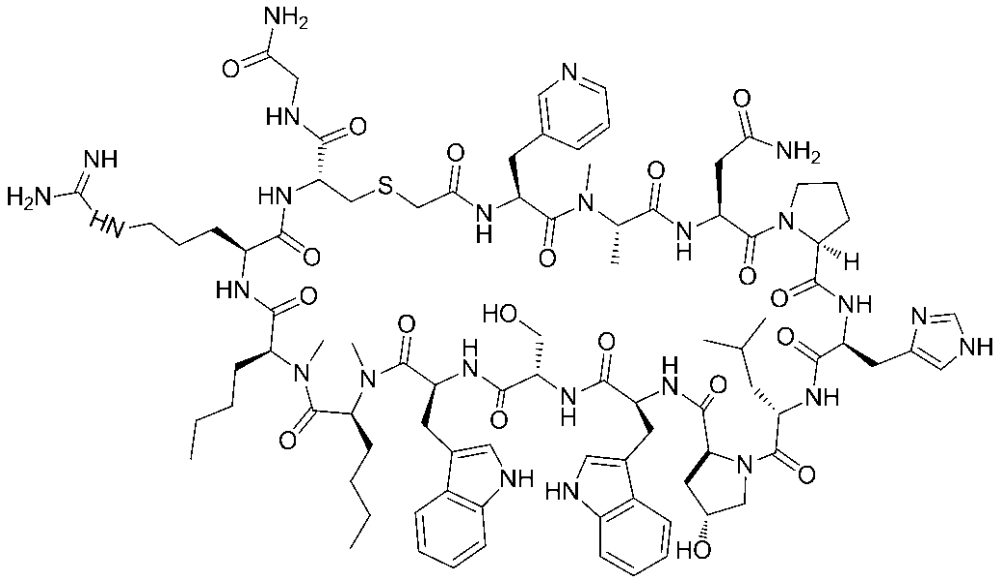
実施例７０２２



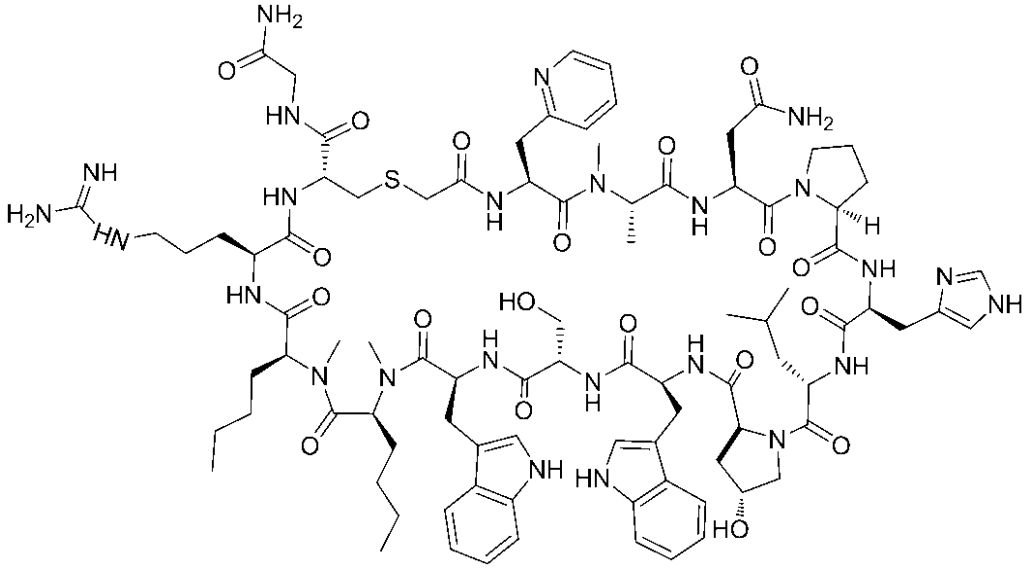
実施例７０２３



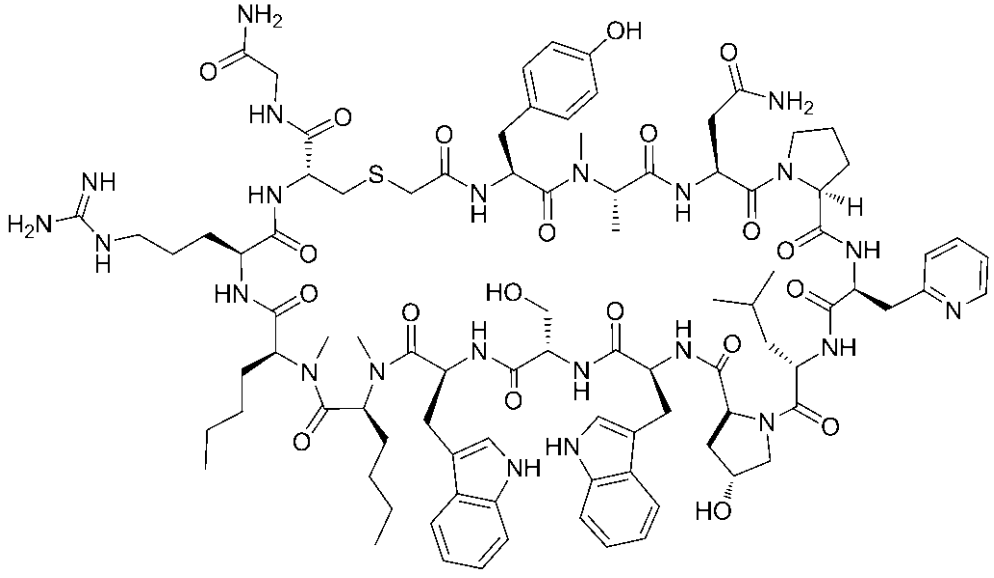
実施例７０２４



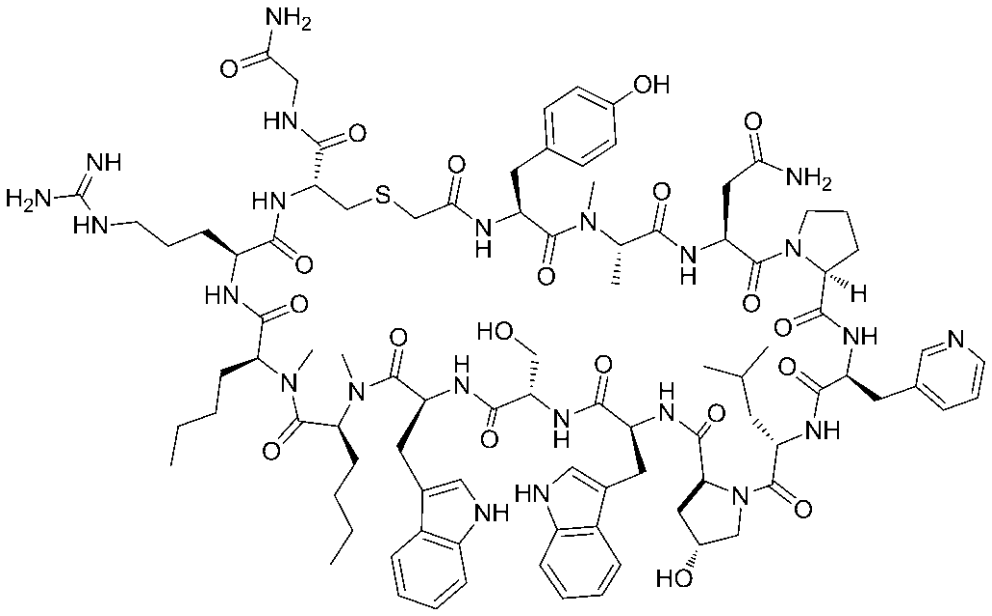
実施例７０２５



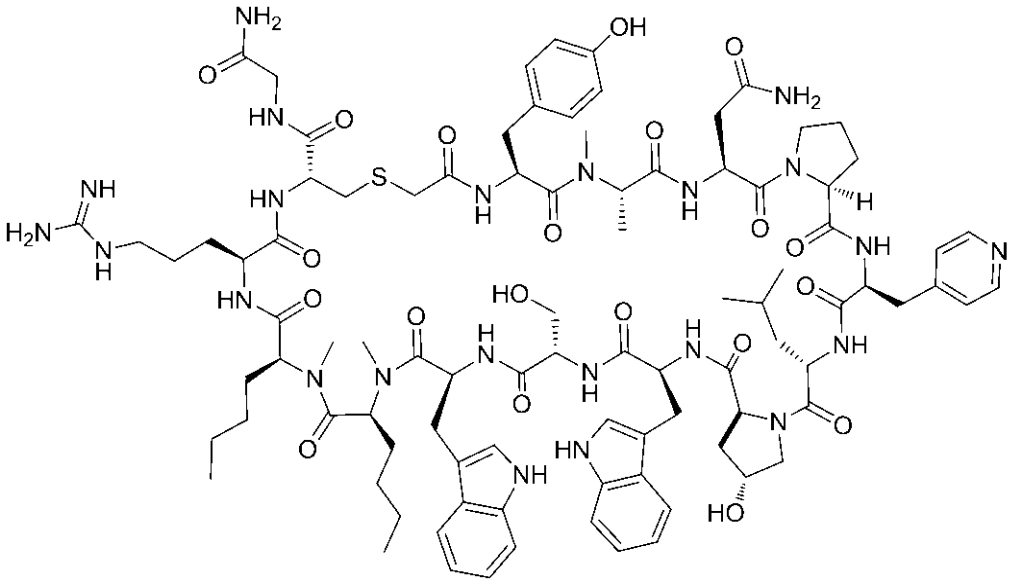
実施例７０２６



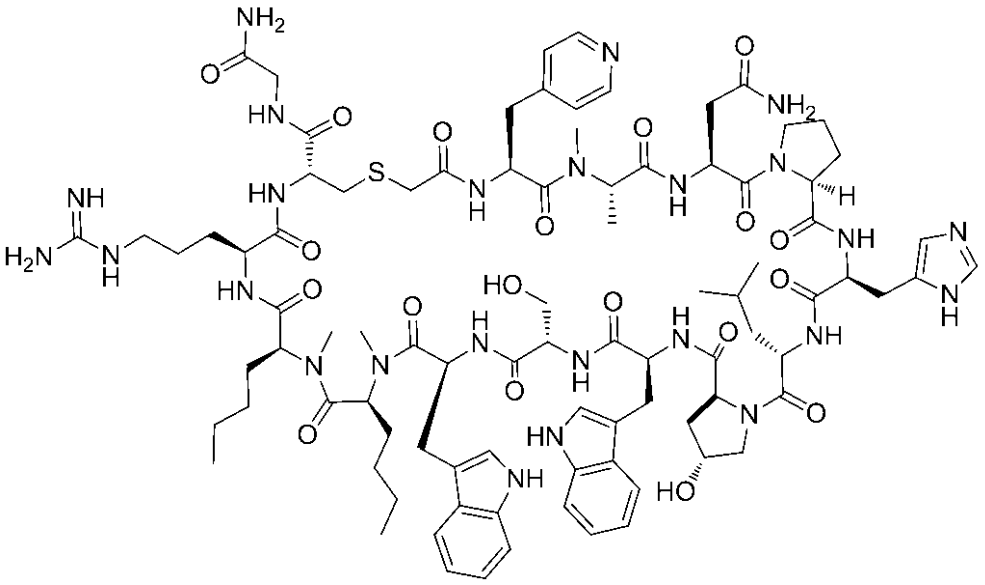
実施例７０２７



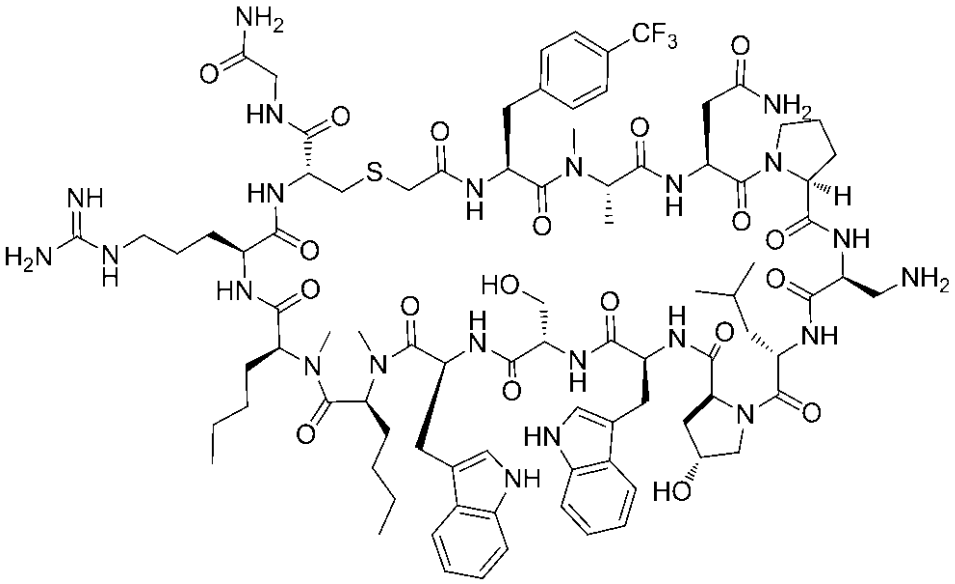
実施例７０２８



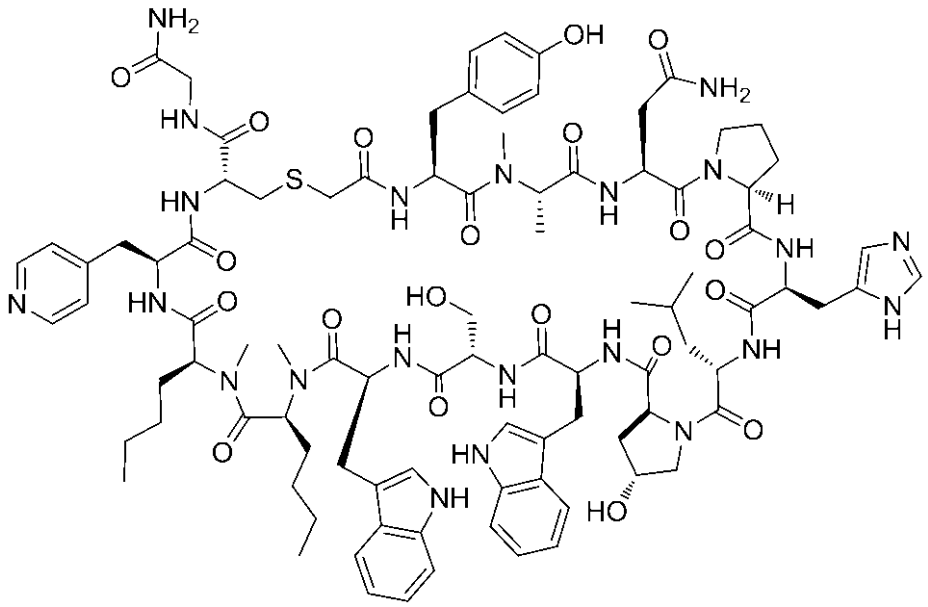
実施例７０２９



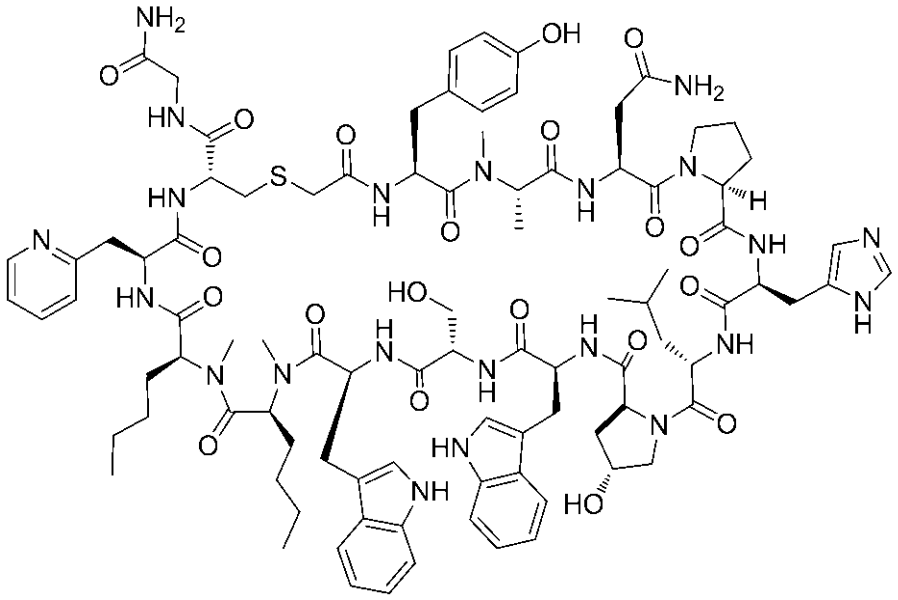
実施例７０３０



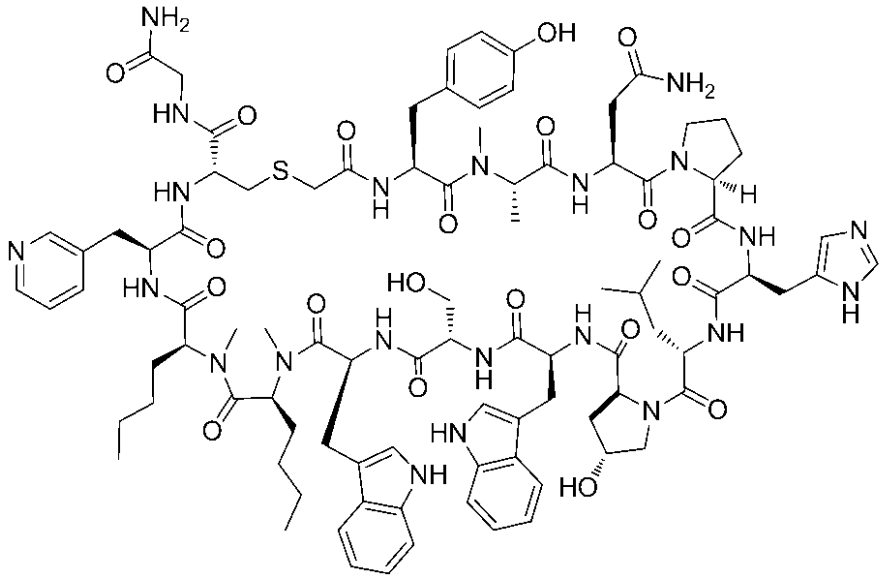
実施例７０３１



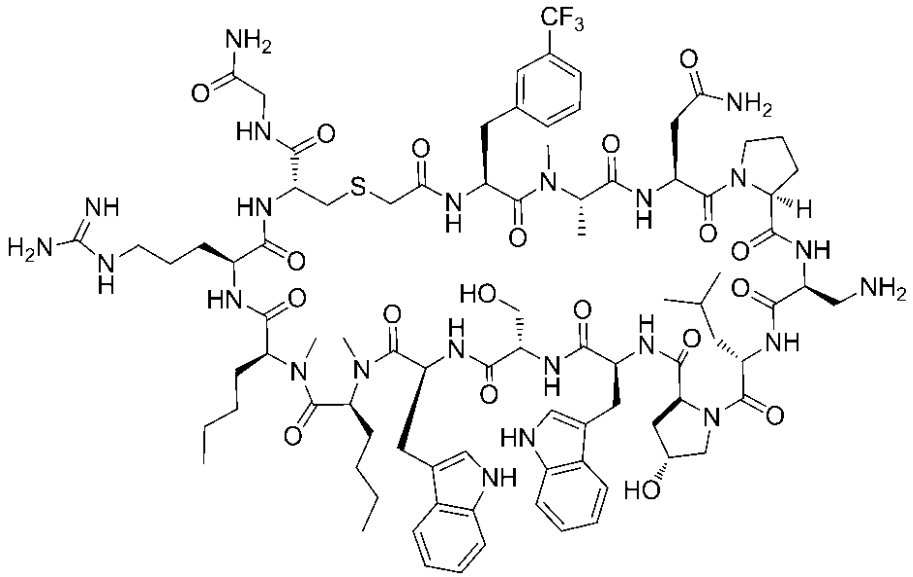
実施例７０３２



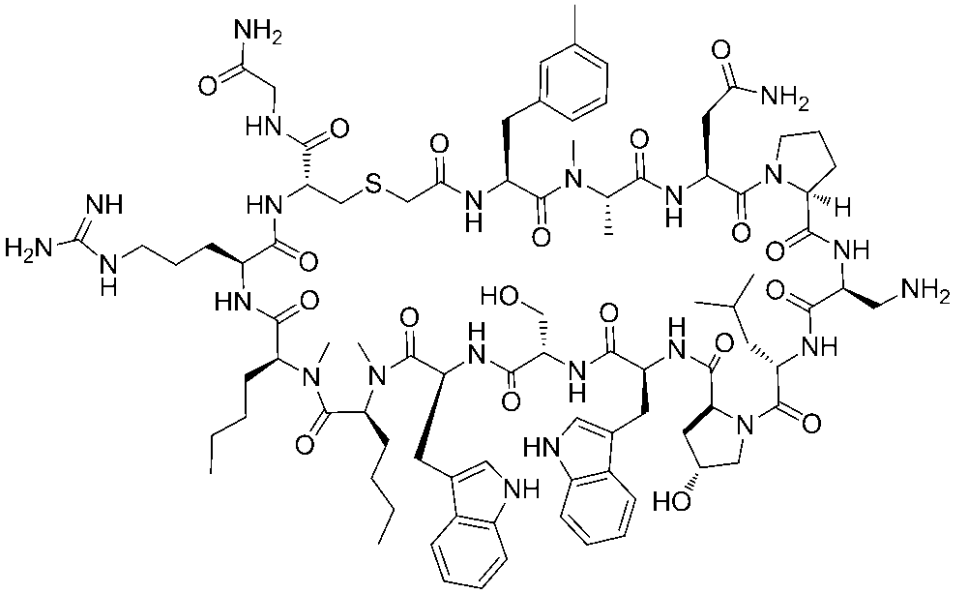
実施例７０３３



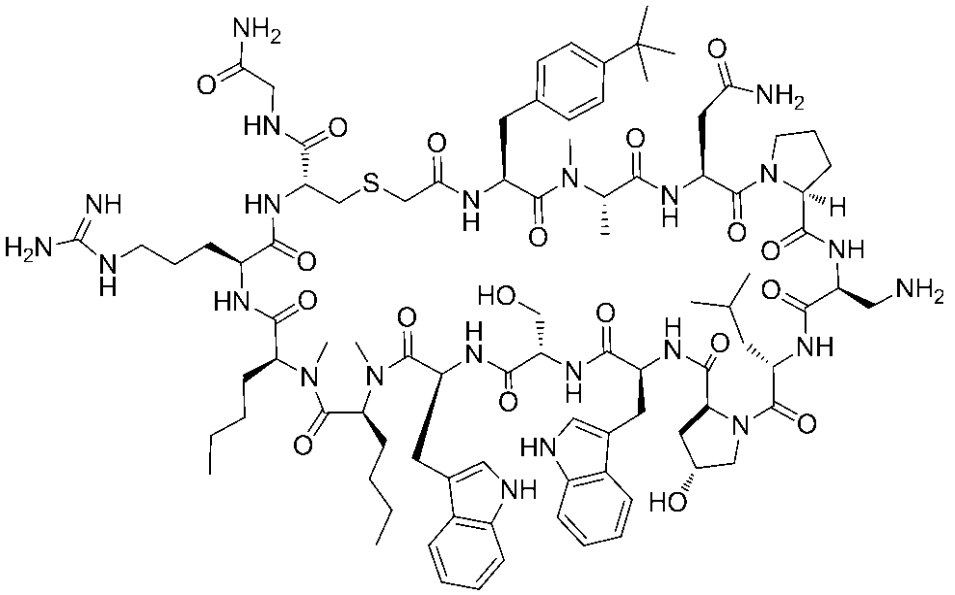
実施例７０３４



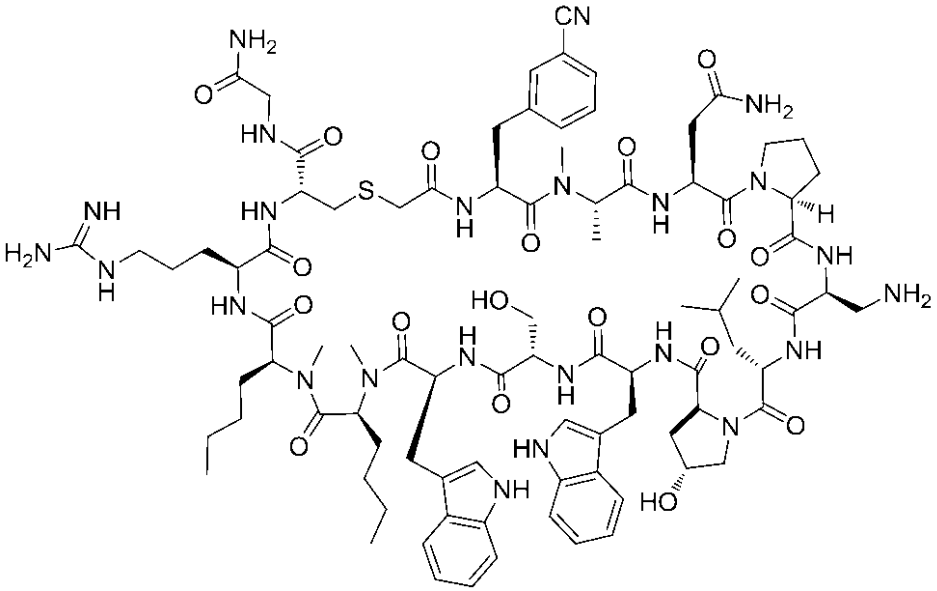
実施例７０３５



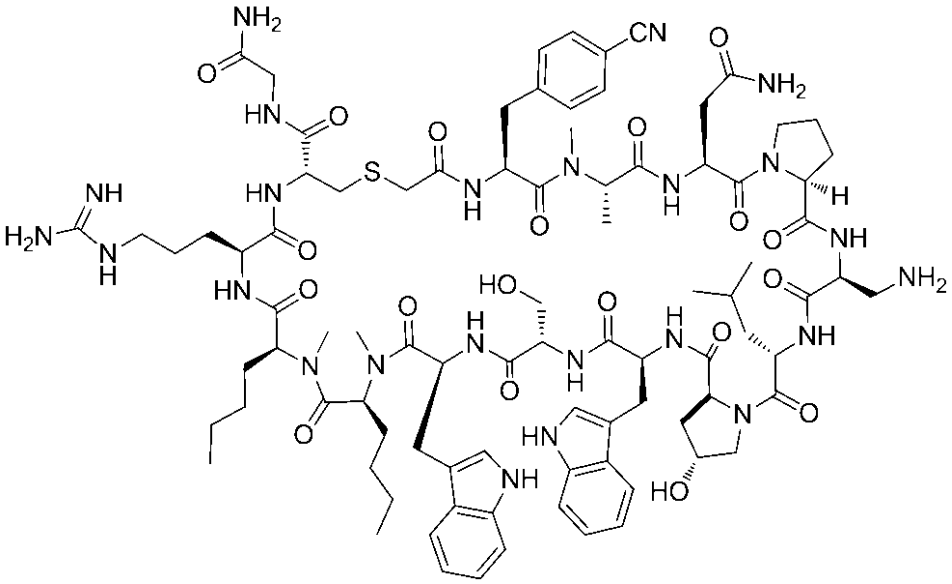
実施例７０３６



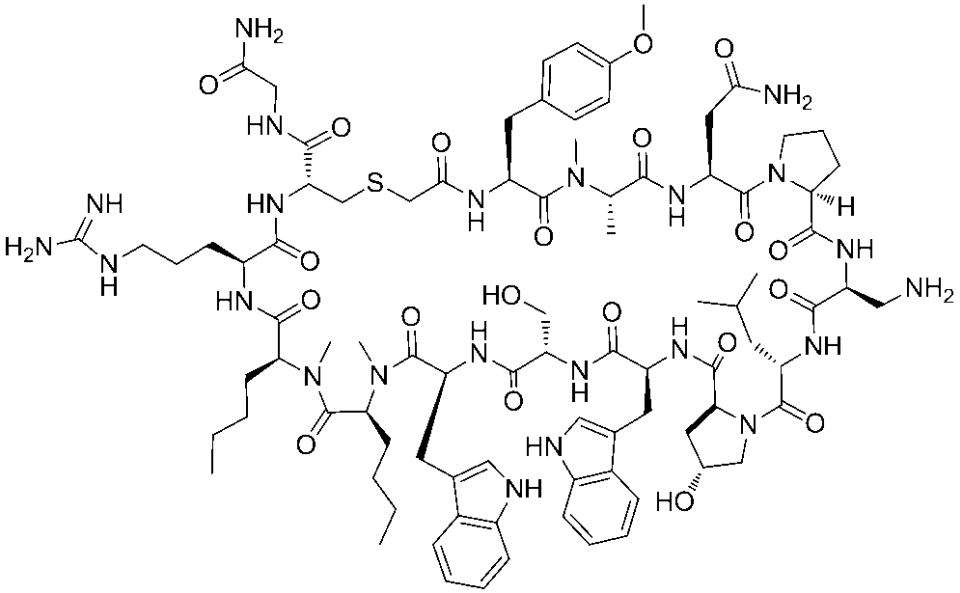
実施例７０３７



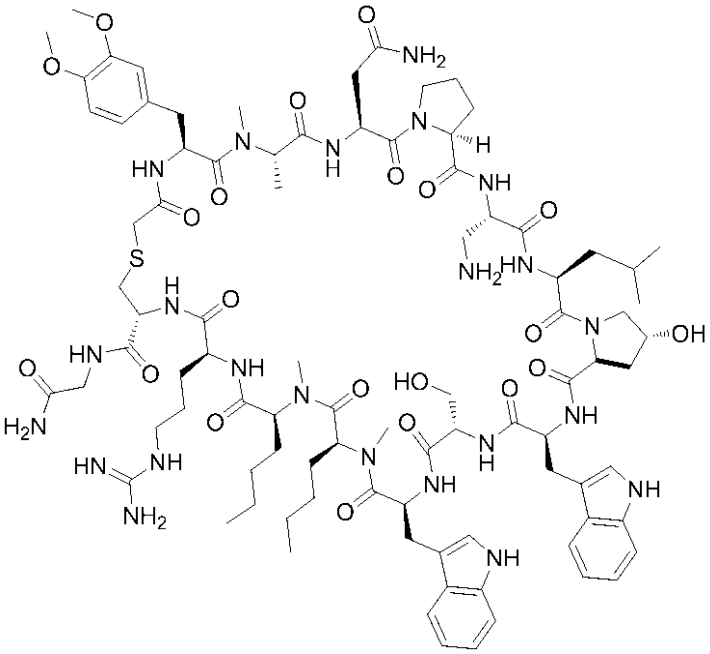
実施例７０３８



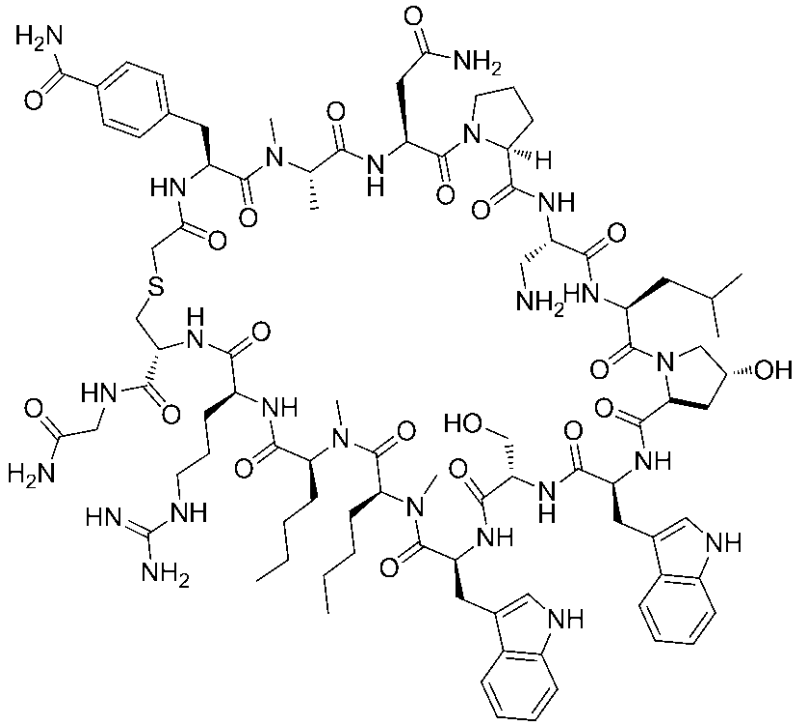
実施例７０３９



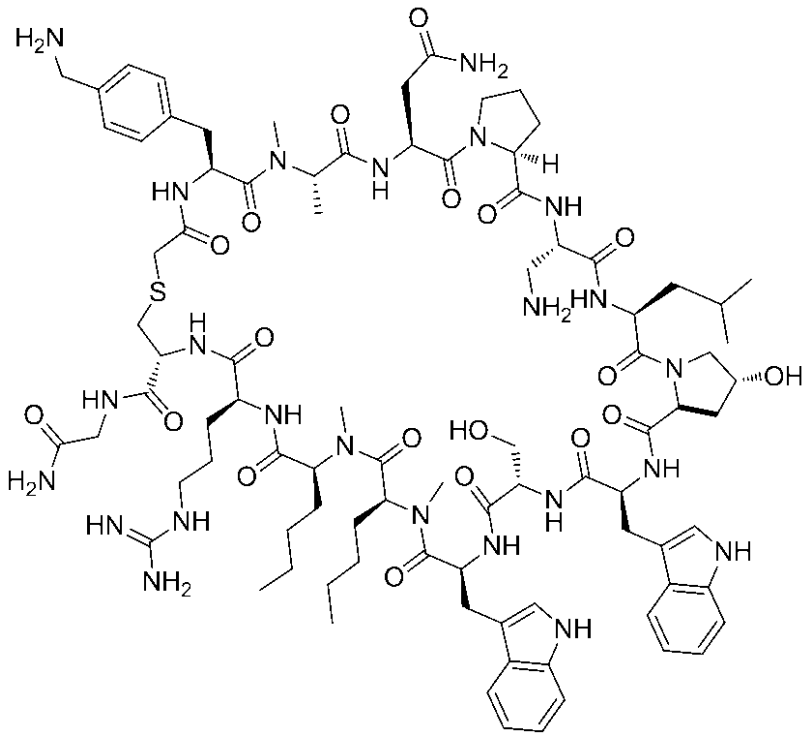
実施例７０４０



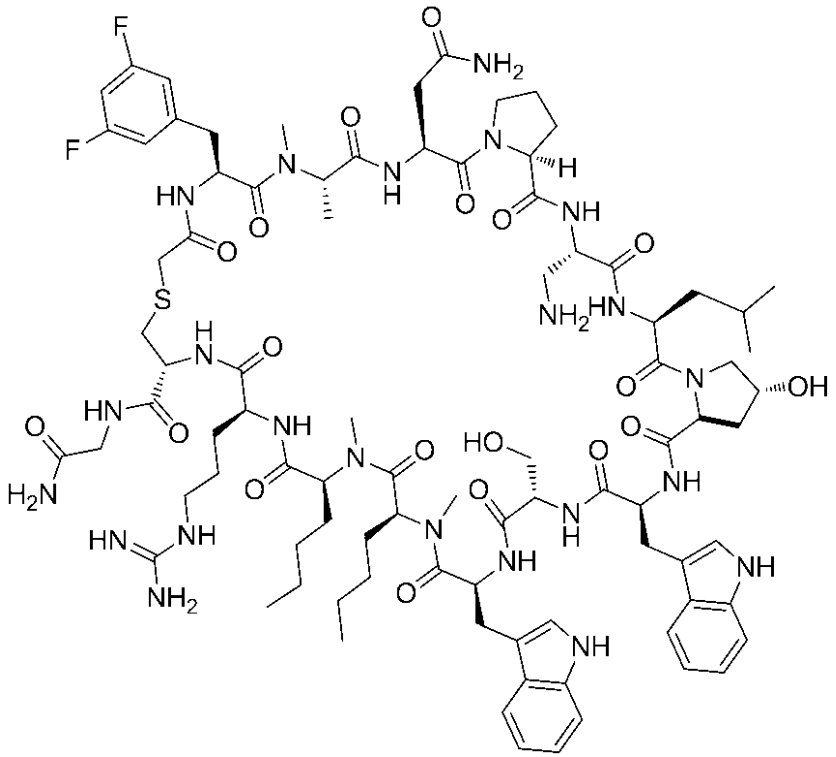
実施例７０４１



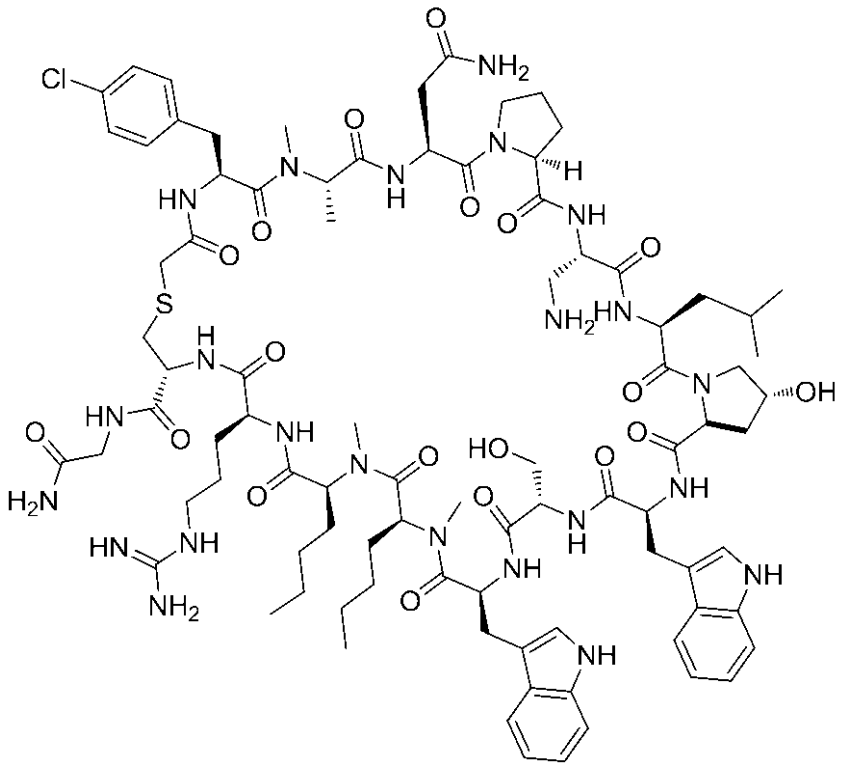
実施例７０４２



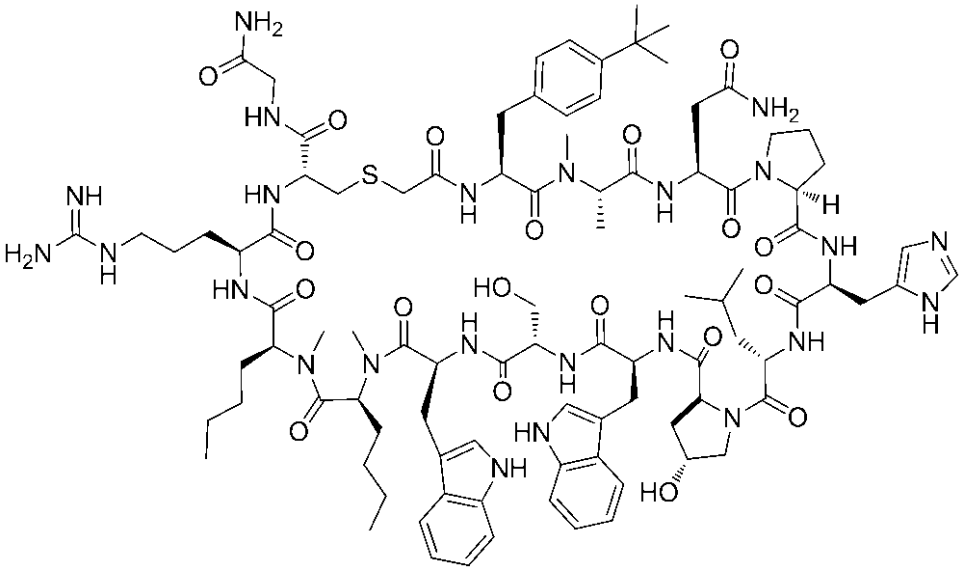
実施例７０４３



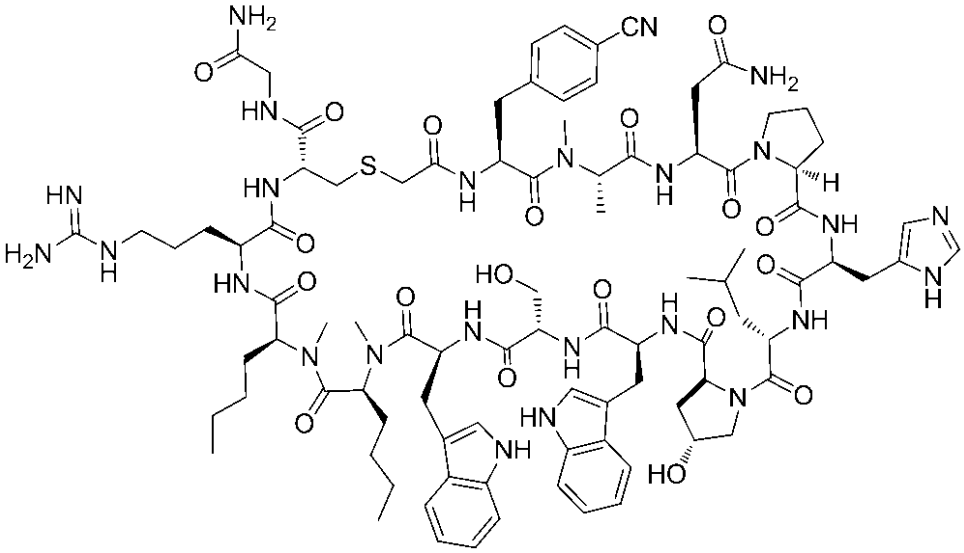
実施例７０４４



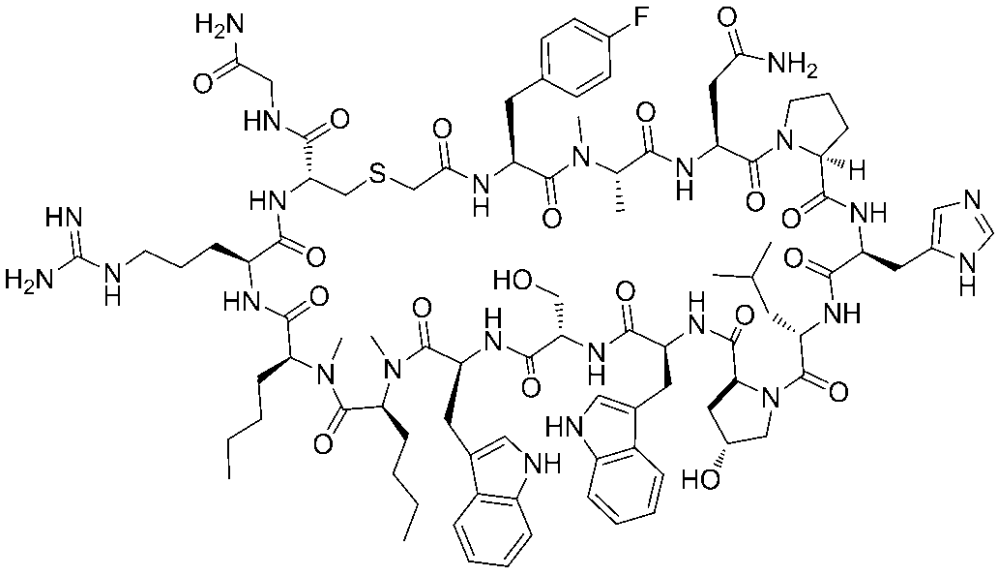
実施例７０４５



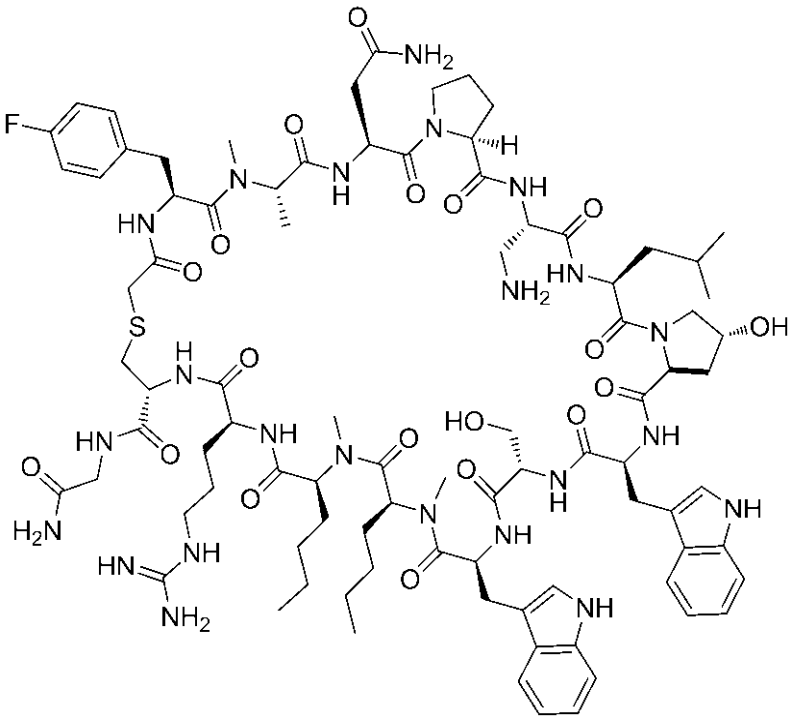
実施例７０４６



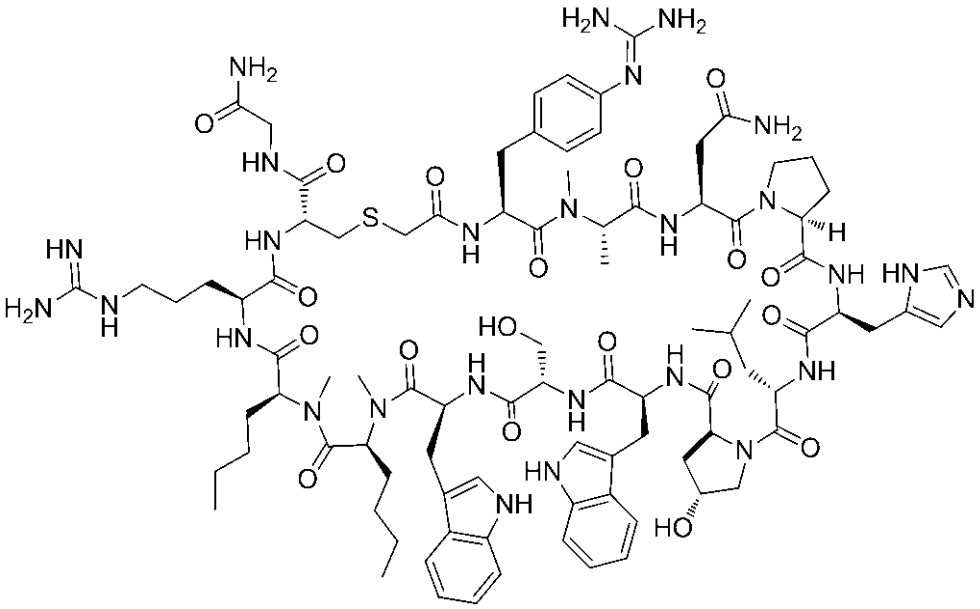
実施例７０４７



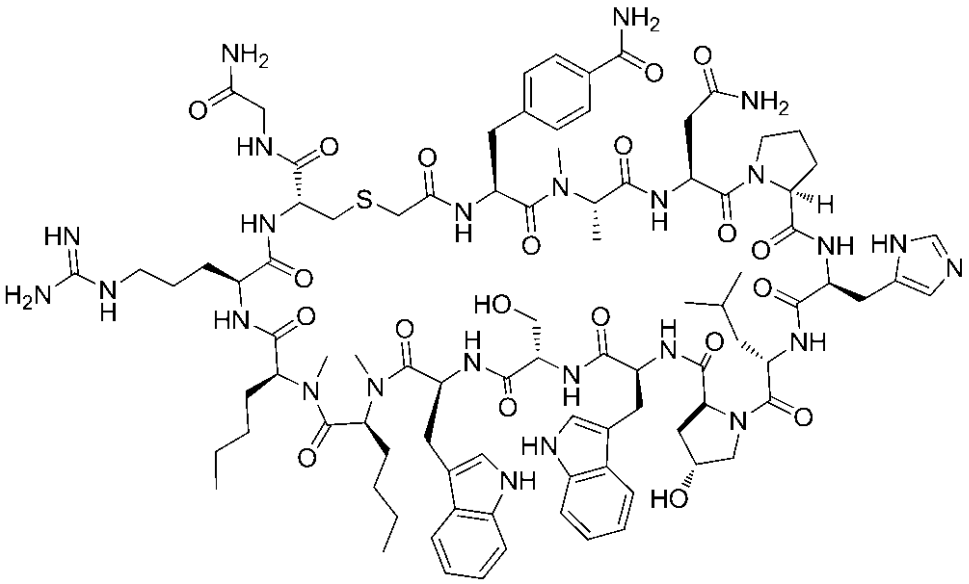
実施例７０４８



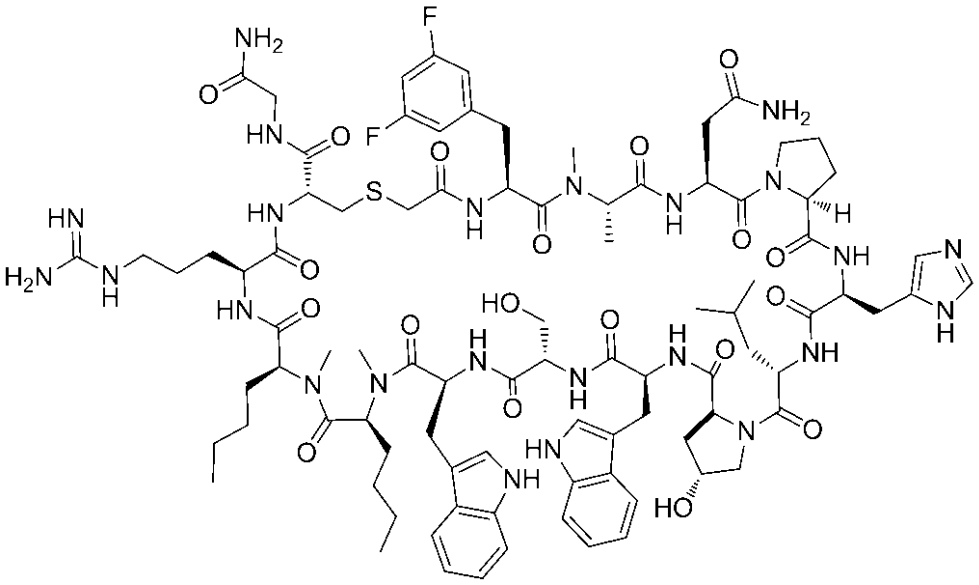
実施例７０４９



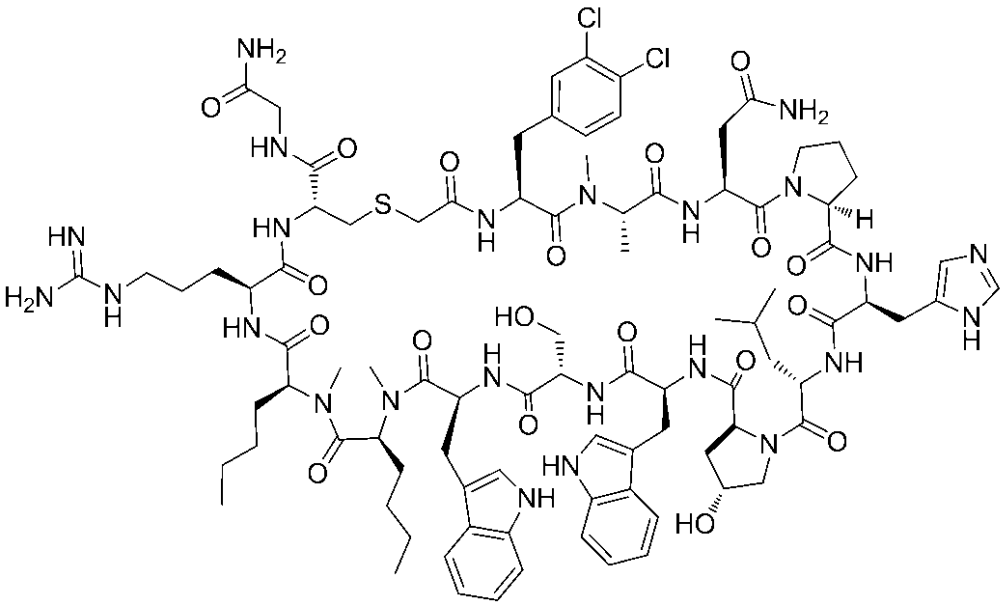
実施例７０５０



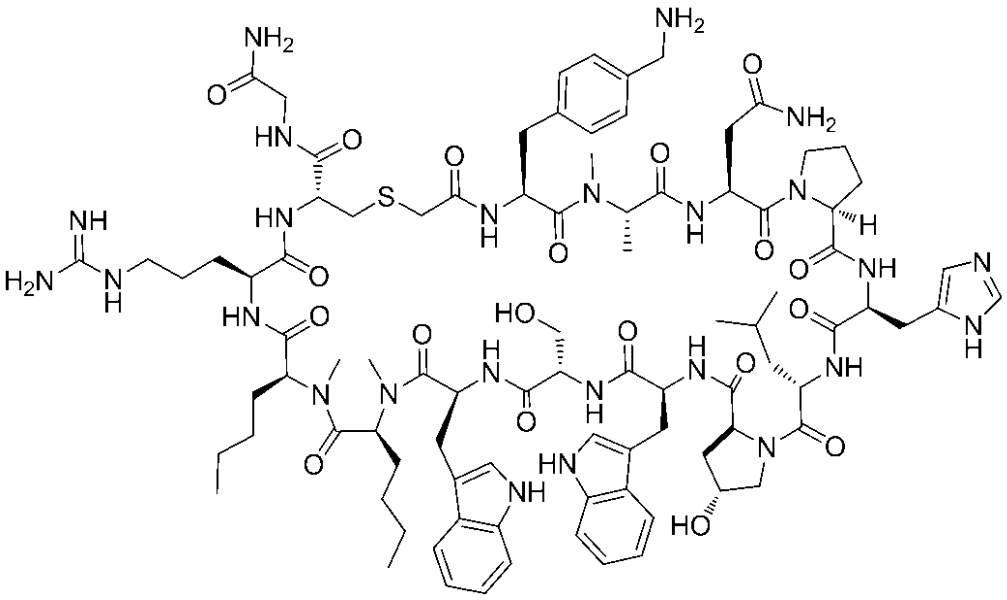
実施例７０５１



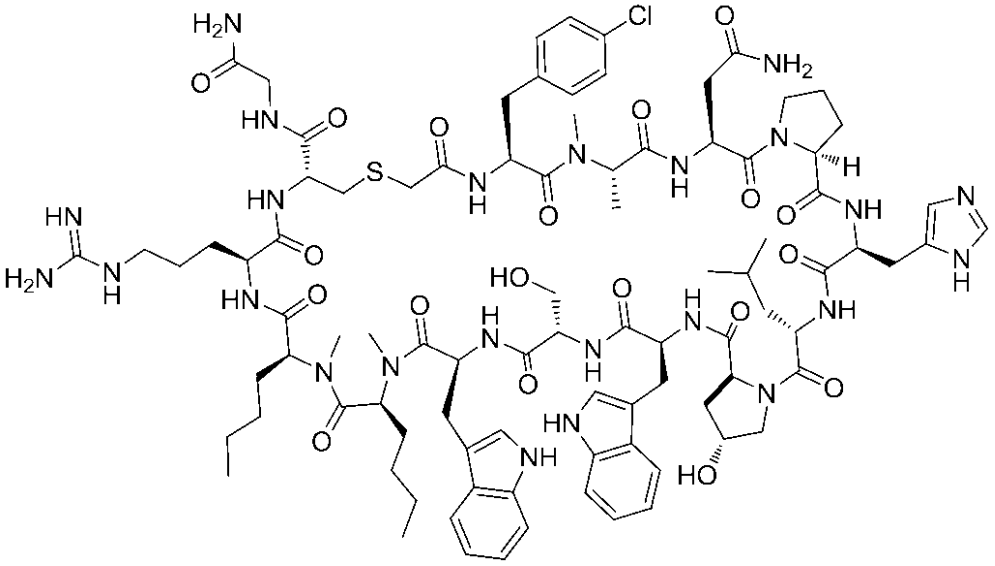
実施例７０５２



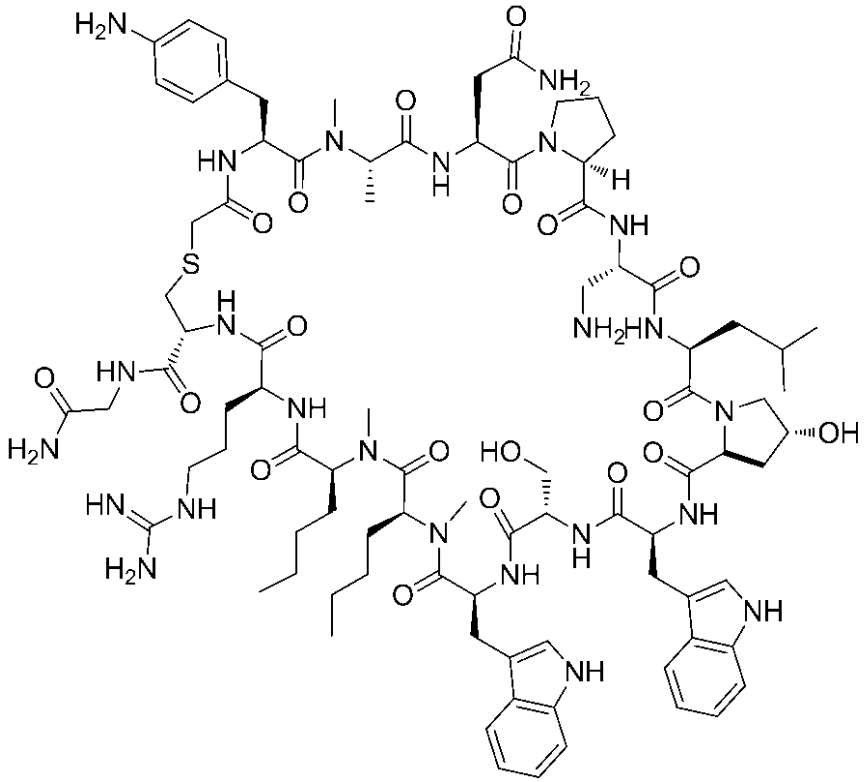
実施例７０５３



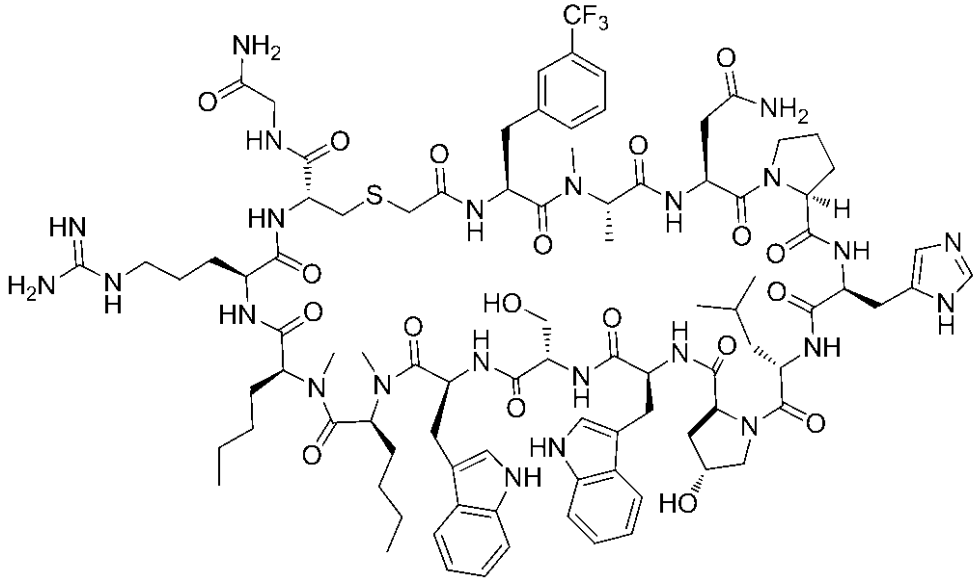
実施例７０５４



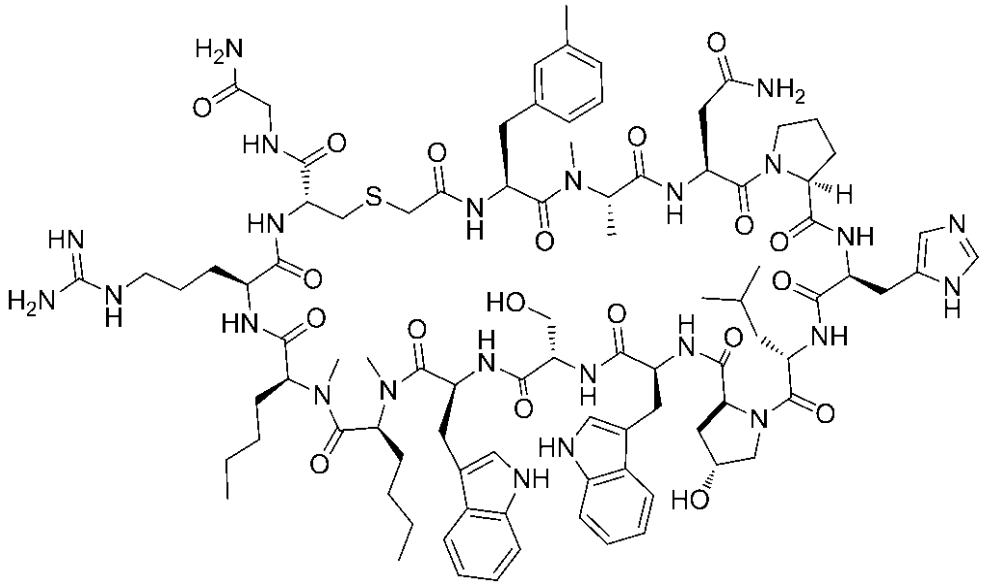
実施例７０５５



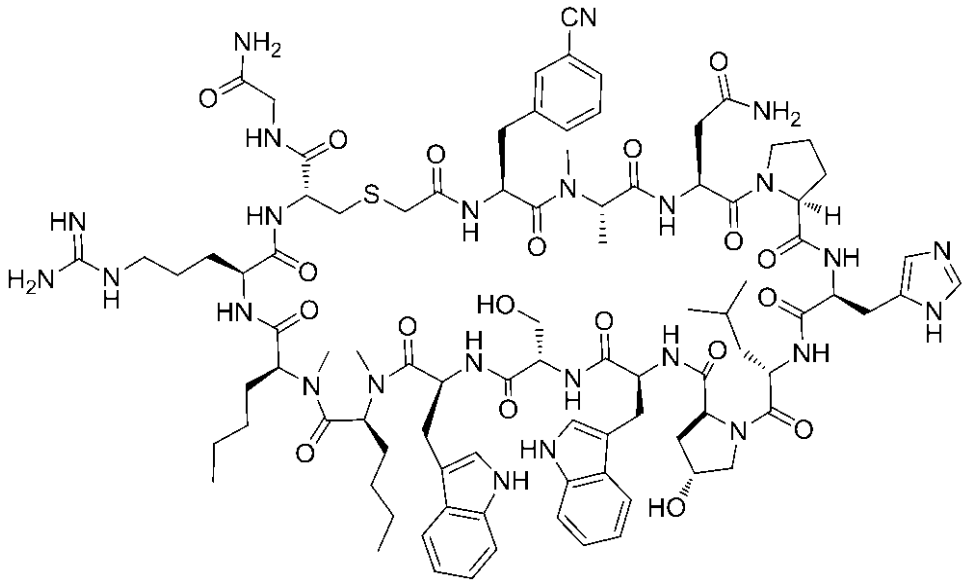
実施例７０５６



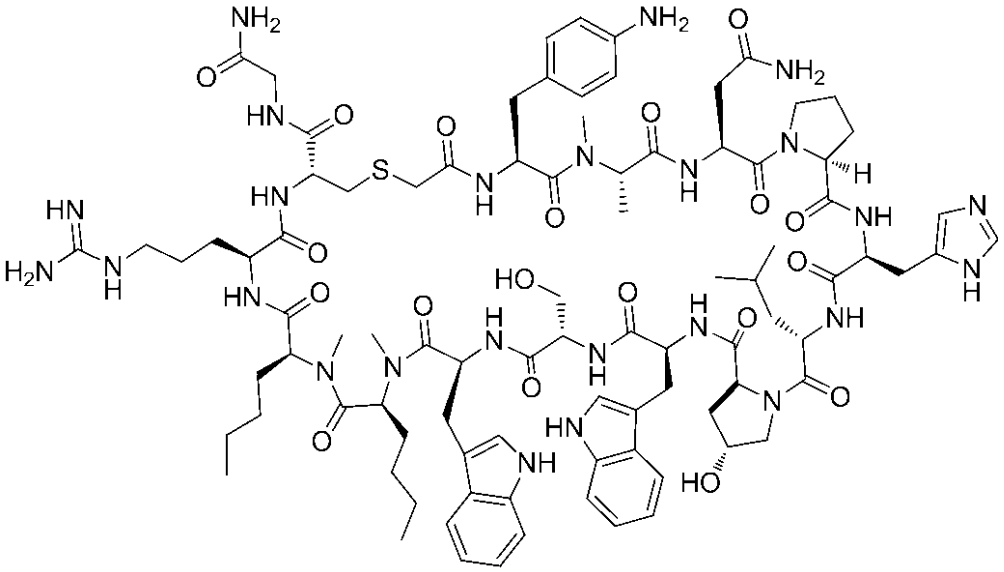
実施例７０５７



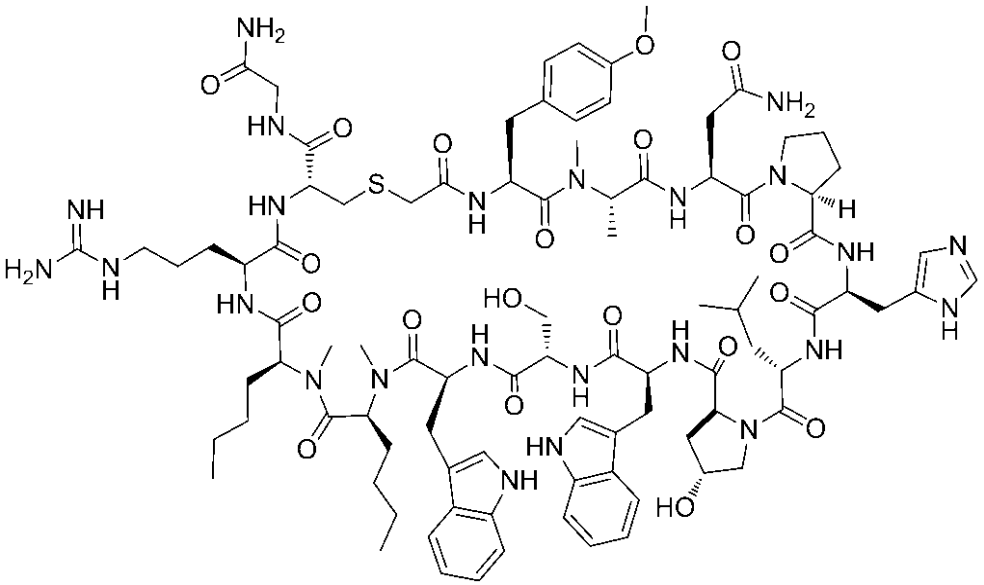
実施例７０５８



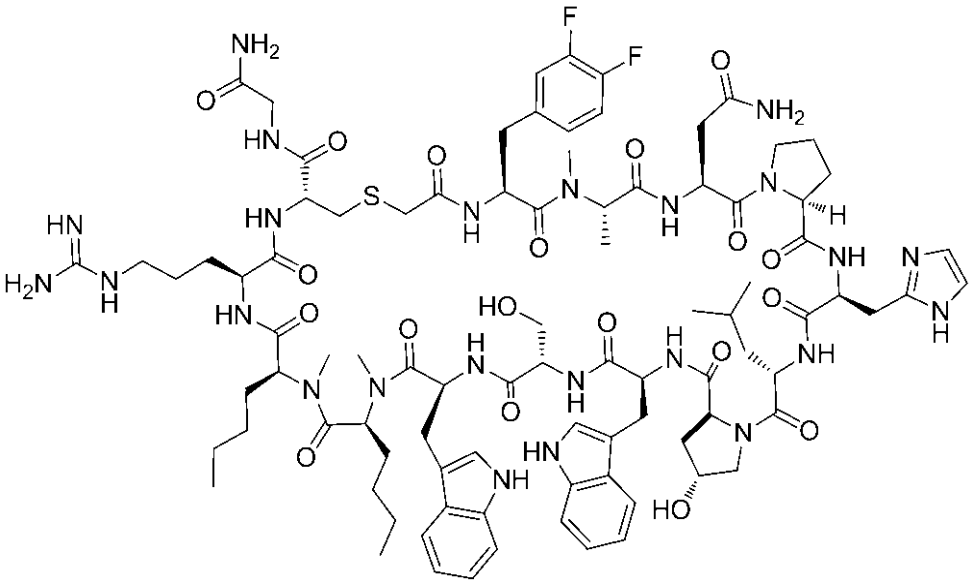
実施例７０５９



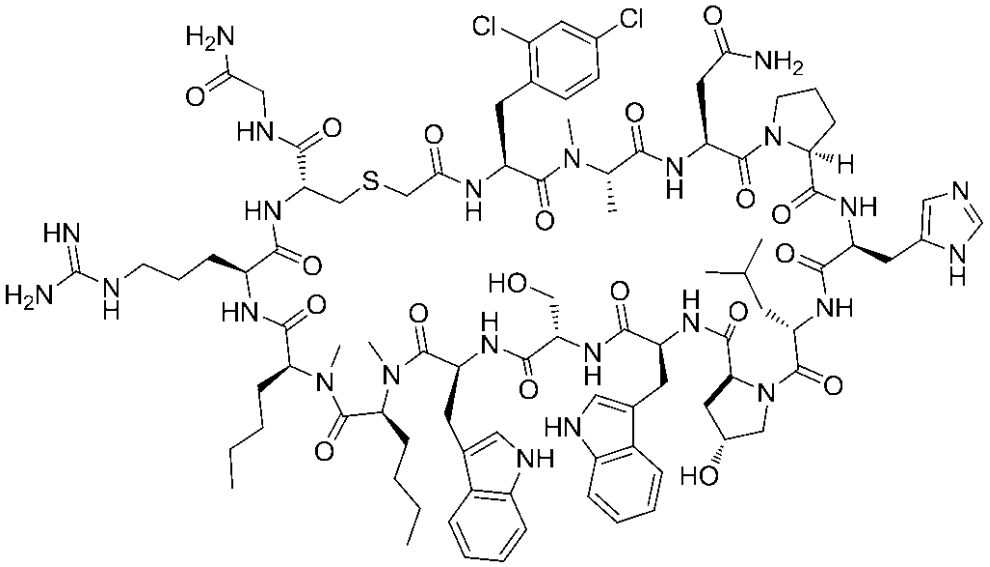
実施例７０６０



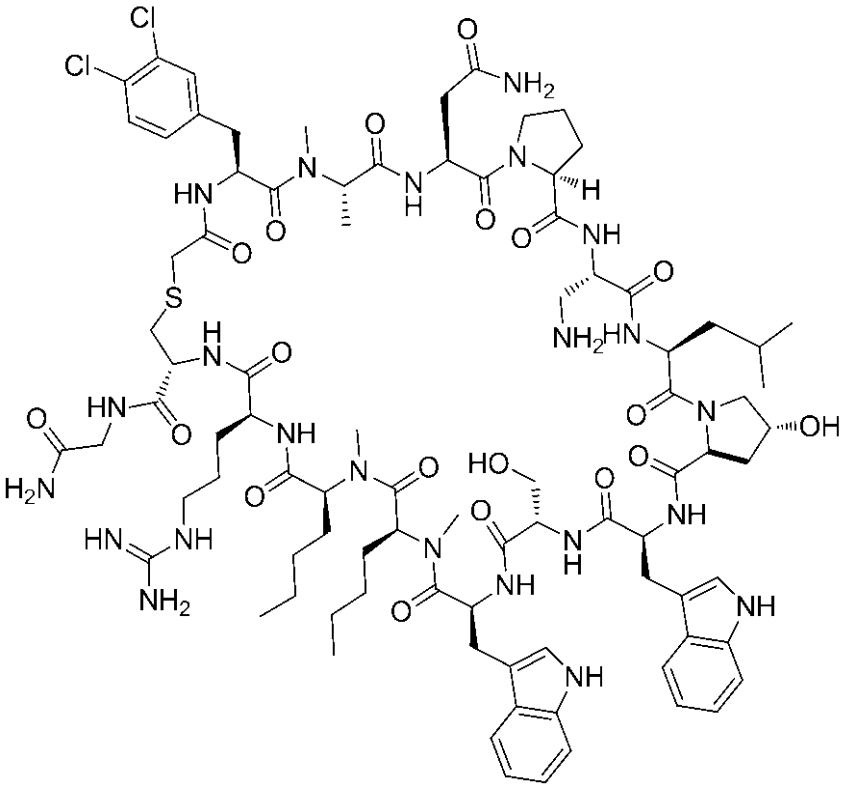
実施例７０６１



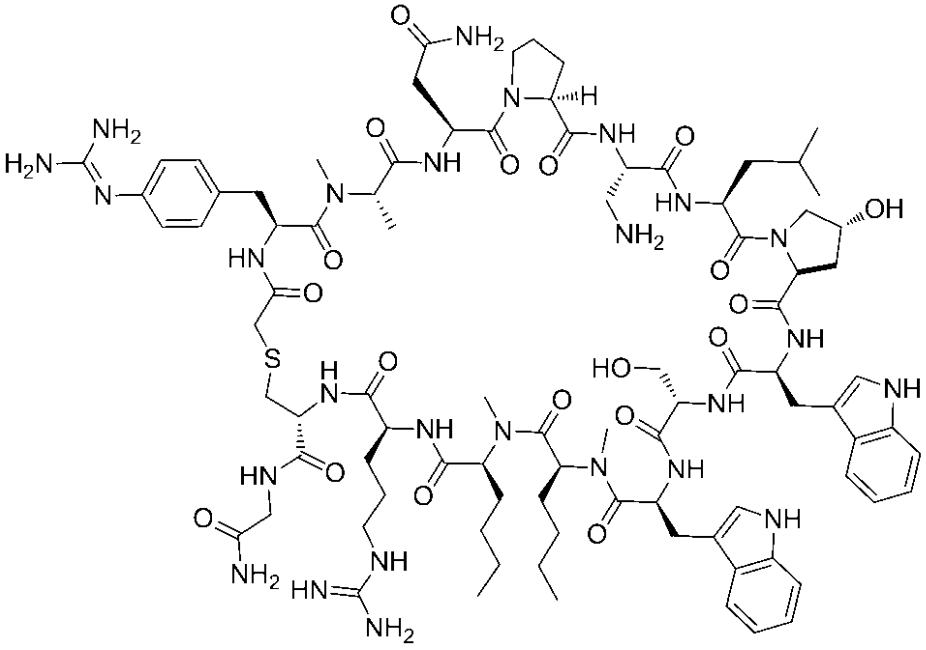
実施例７０６２



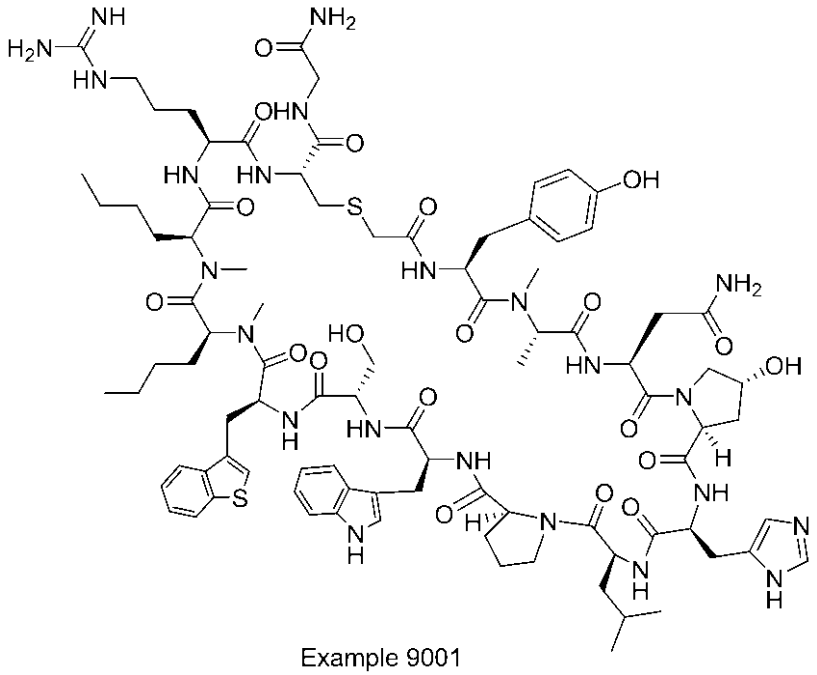
実施例７０６３



実施例７０６４

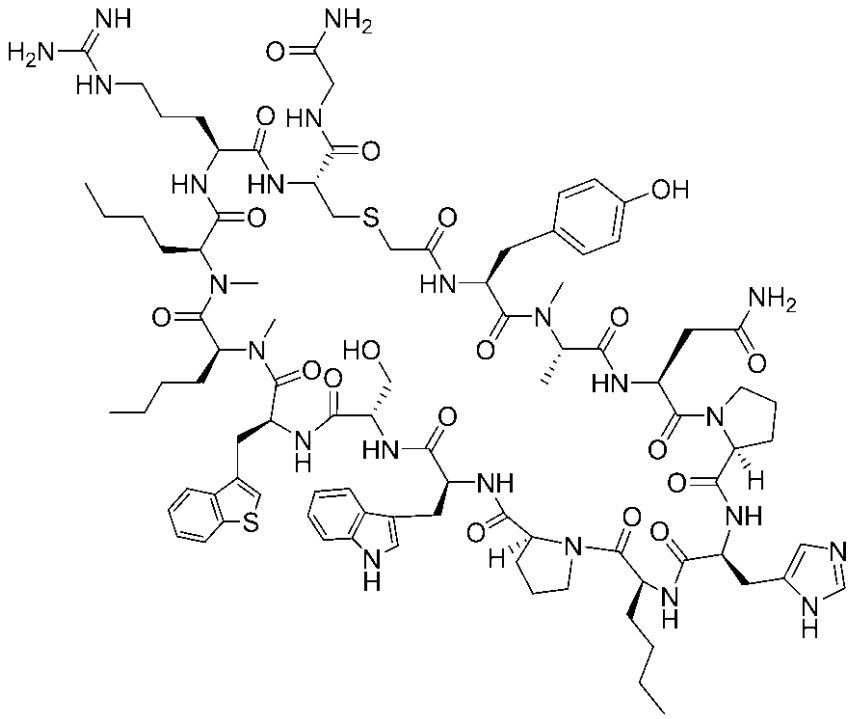


実施例９００１



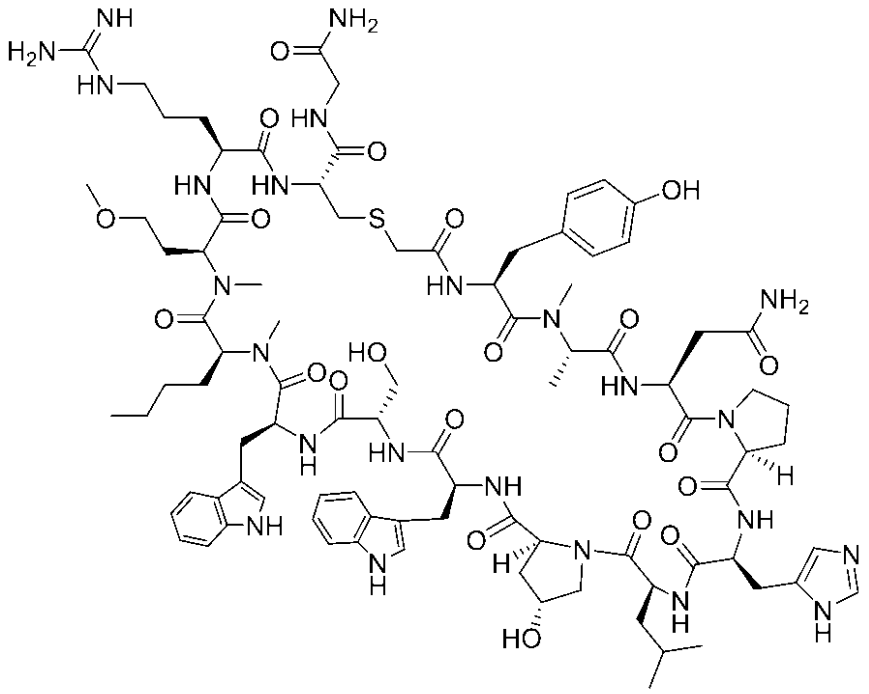
Example 9001

実施例９００２



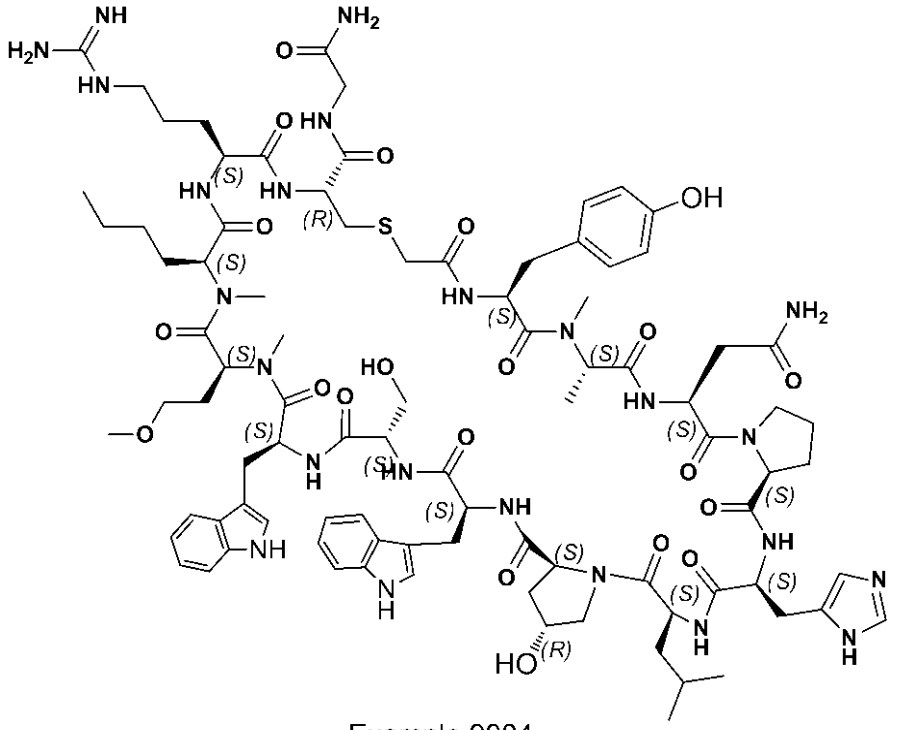
Example 9002

実施例９００３



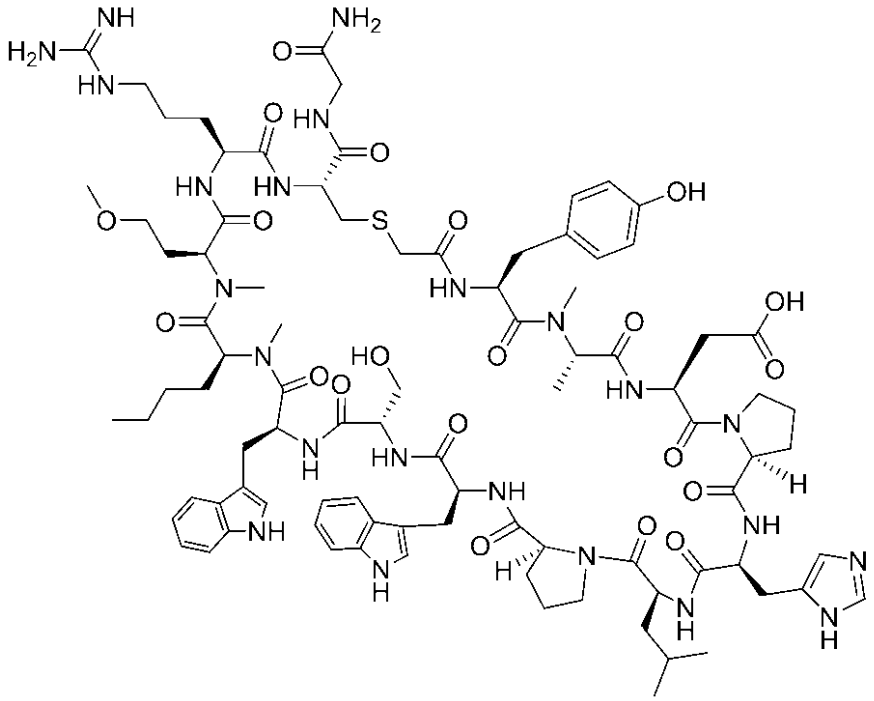
Example 9003

実施例９００４



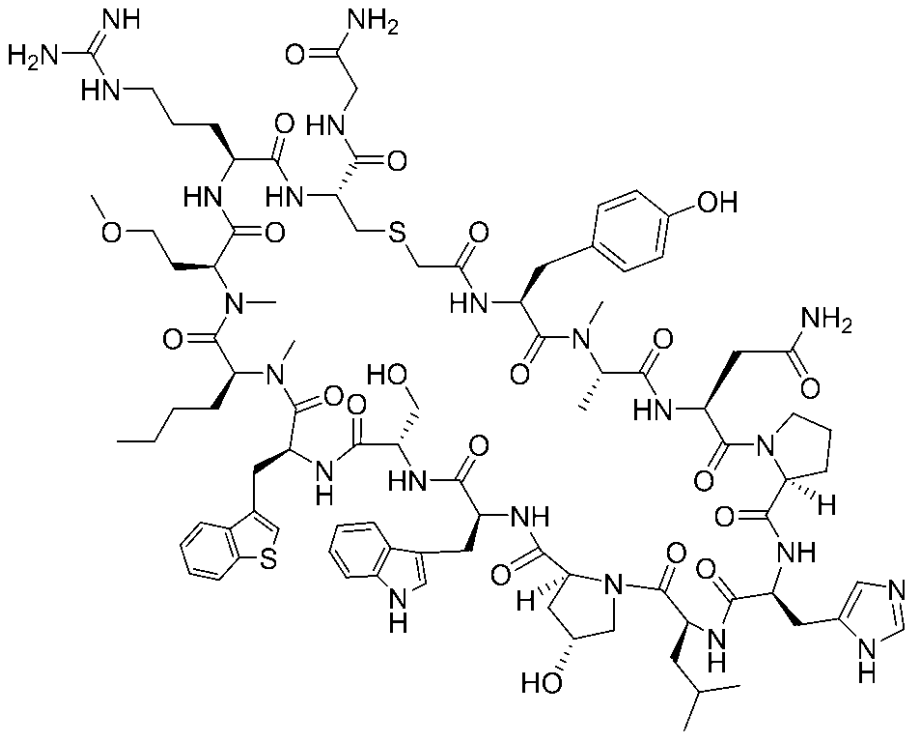
Example 9004

実施例９００５



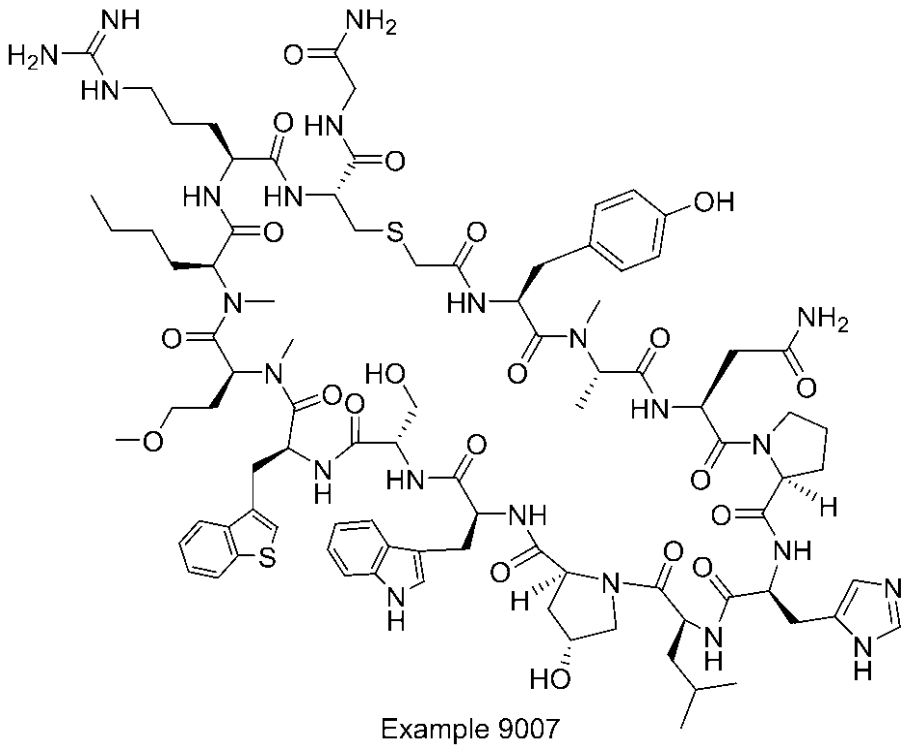
Example 9005

実施例９００６



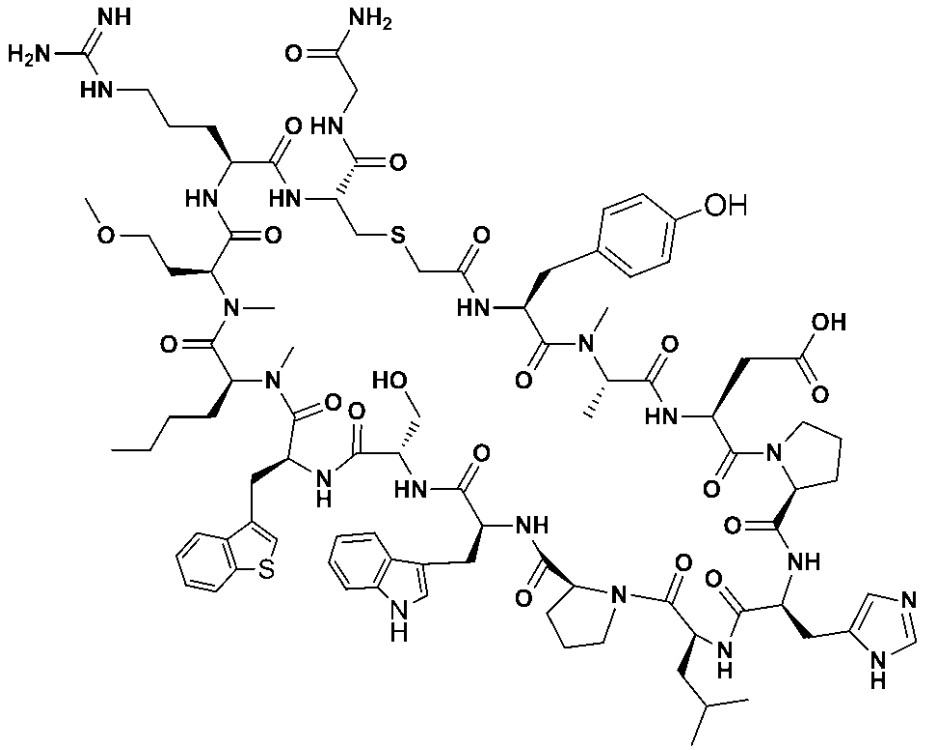
Example 9006

実施例９００７



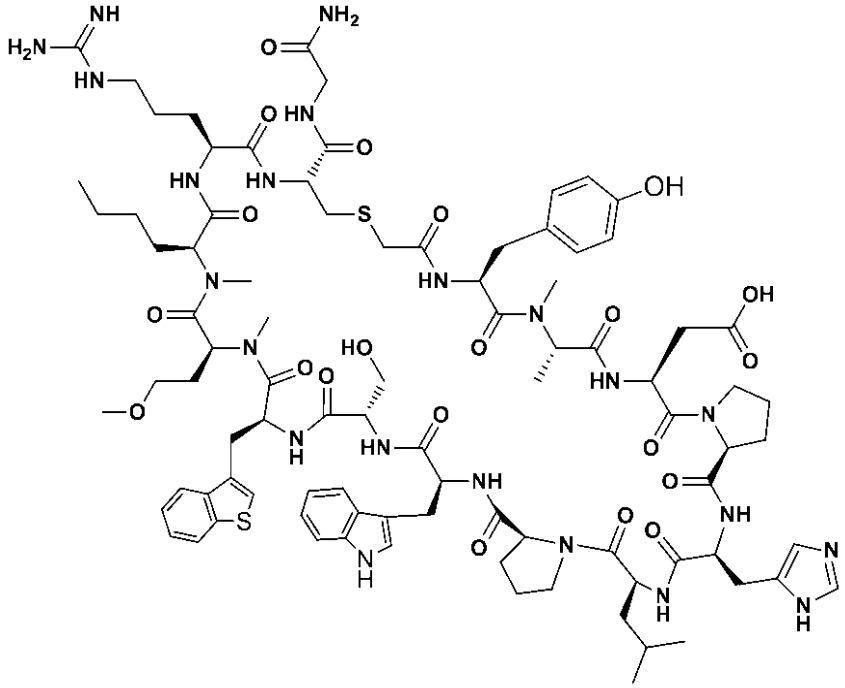
Example 9007

実施例９００８



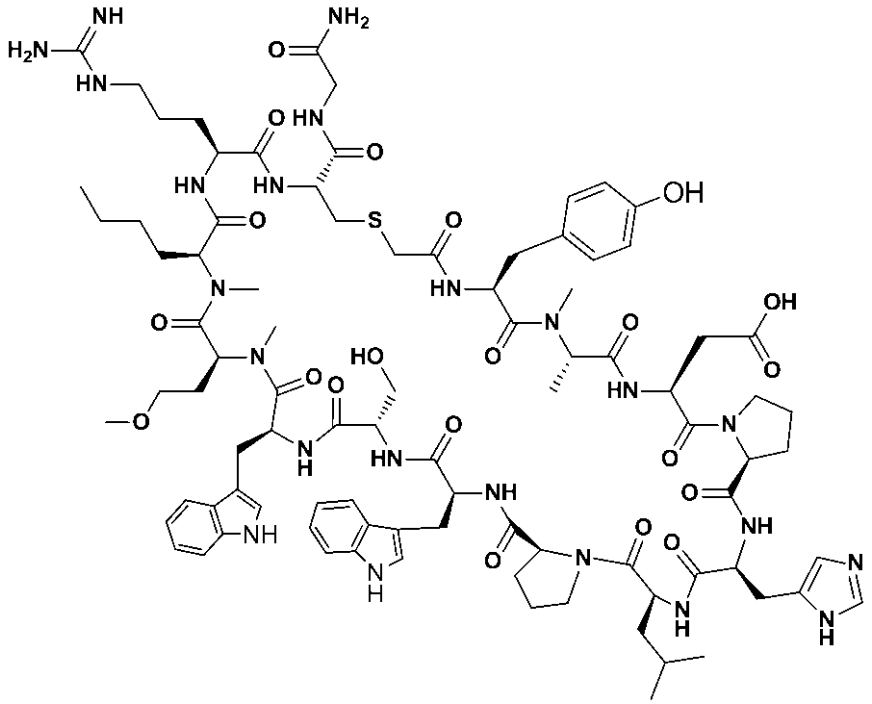
Example 9008

実施例９００９



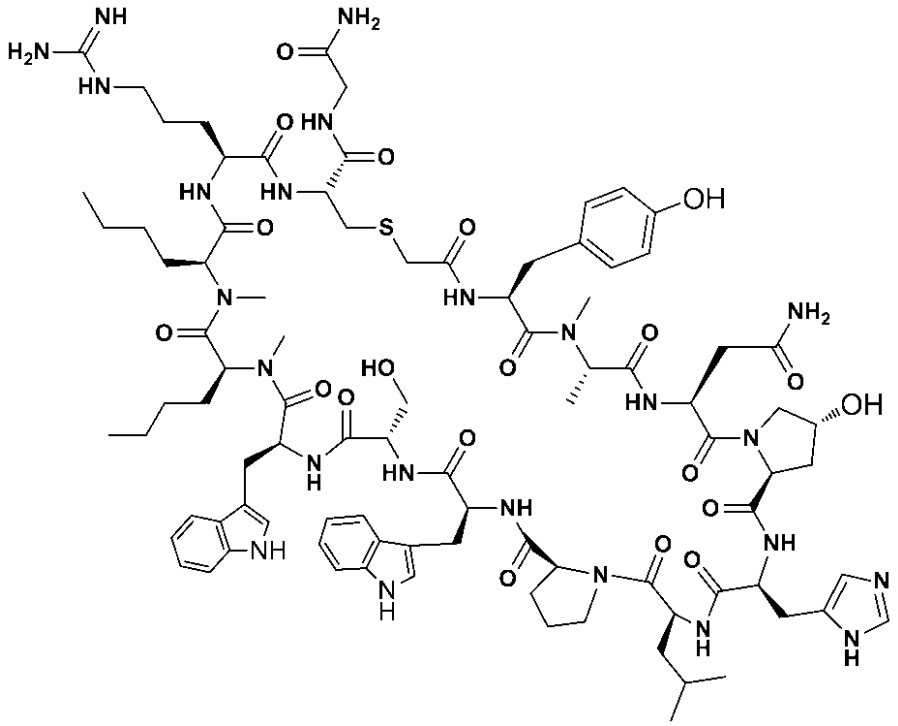
Example 9009

実施例９０１０



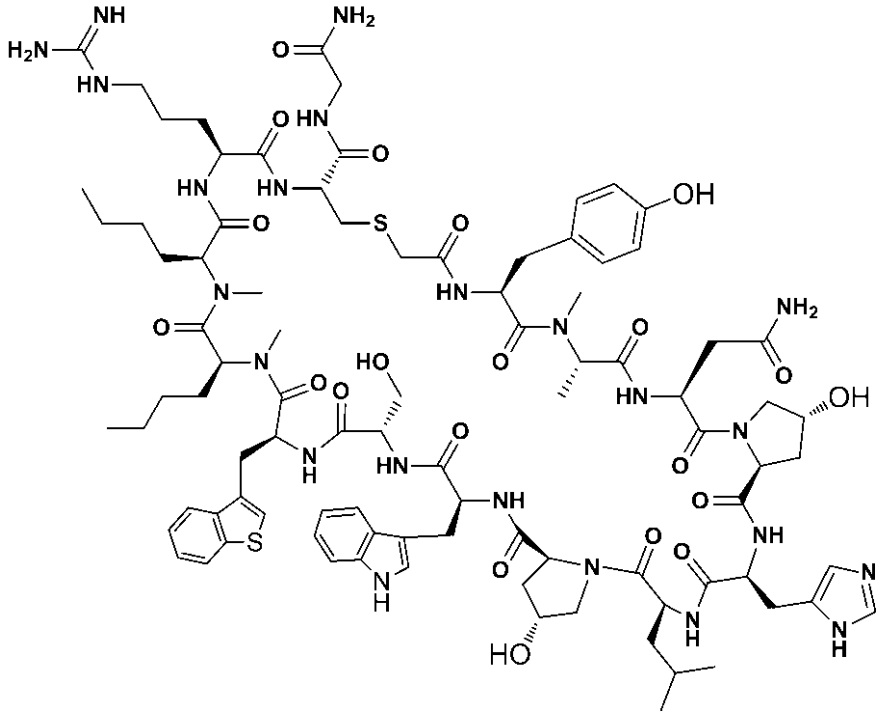
Example 9010

実施例９０１１



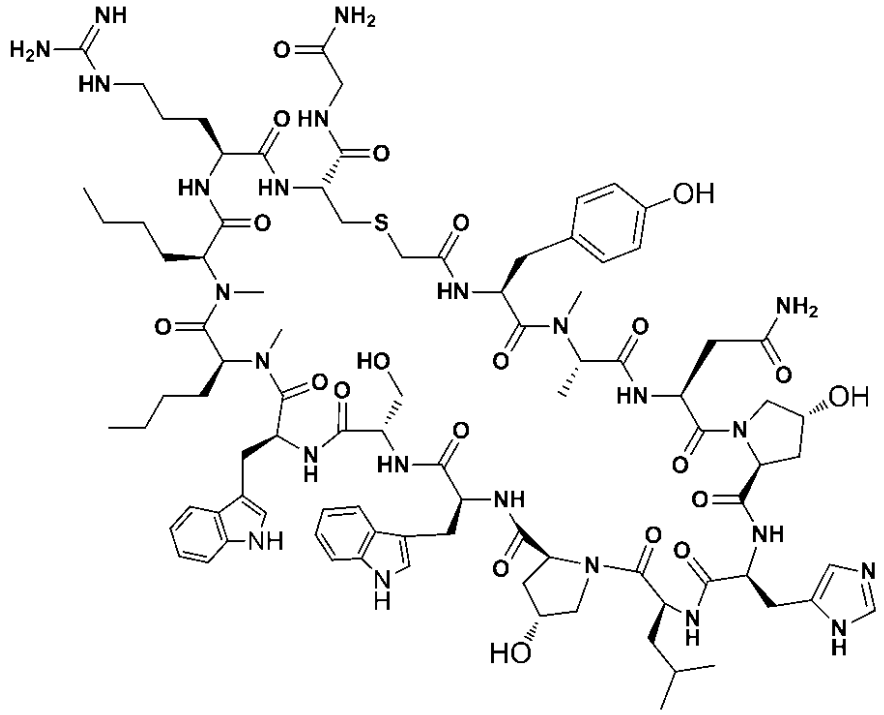
Example 9011

実施例９０１２



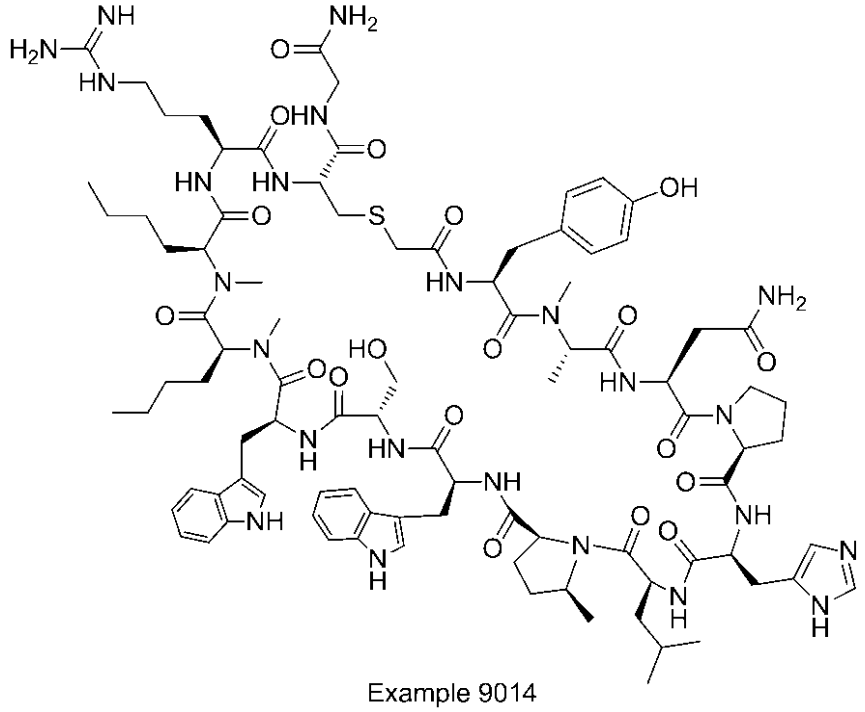
Example 9012

実施例９０１３



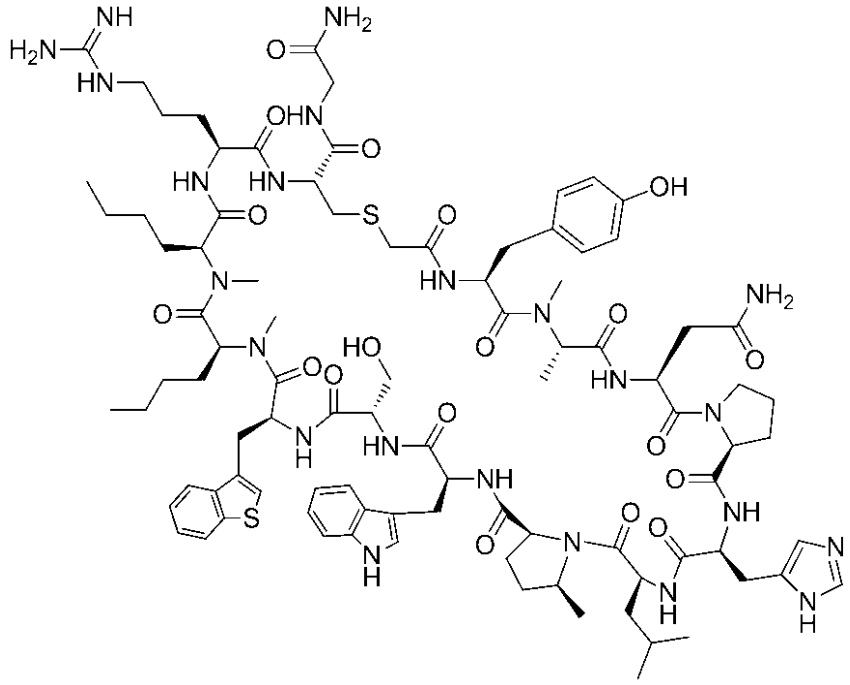
Example 9013

実施例９０１４



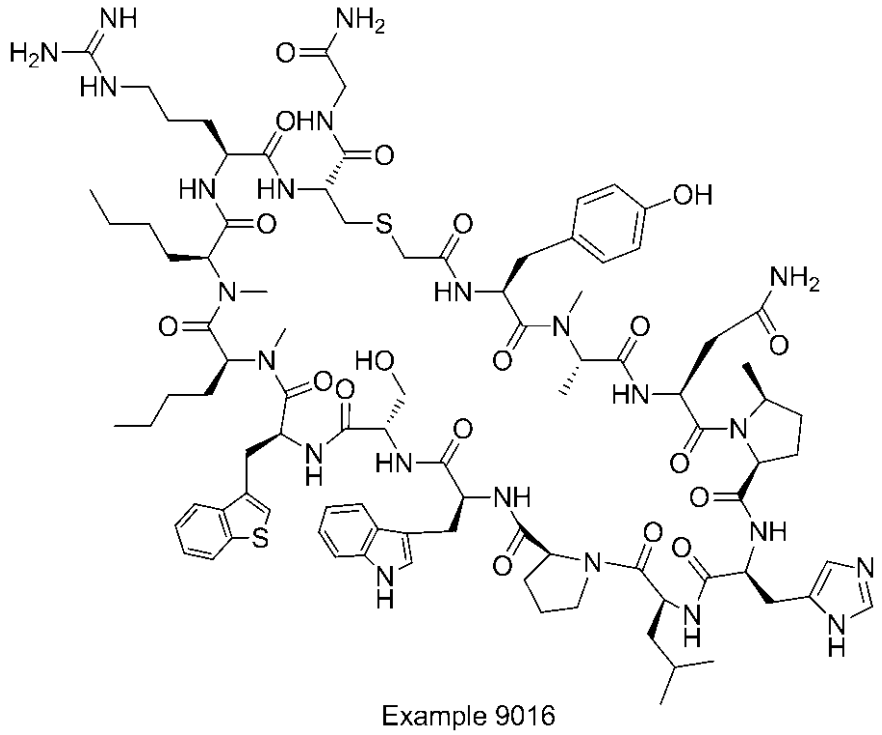
Example 9014

実施例９０１５



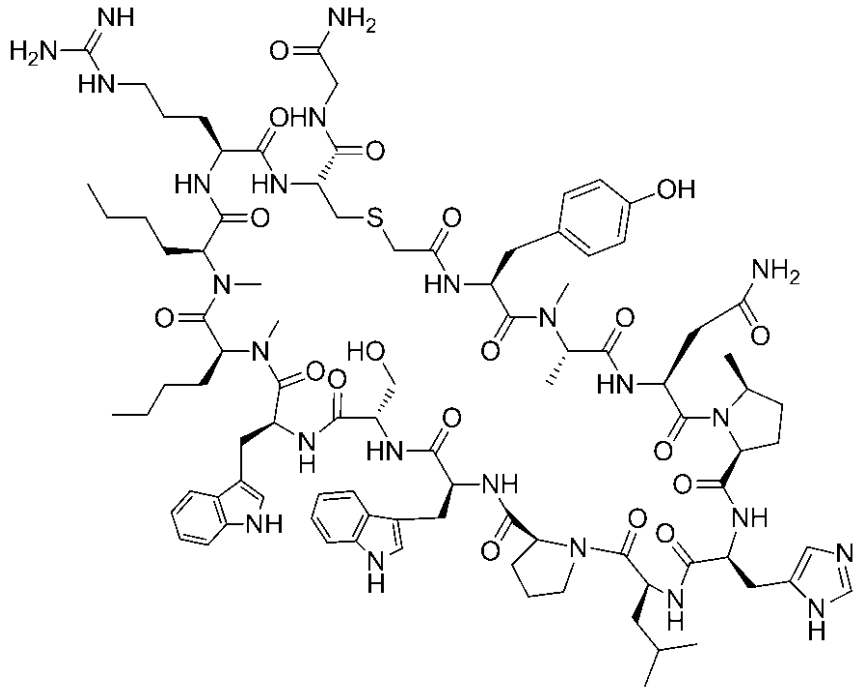
Example 9015

実施例９０１６



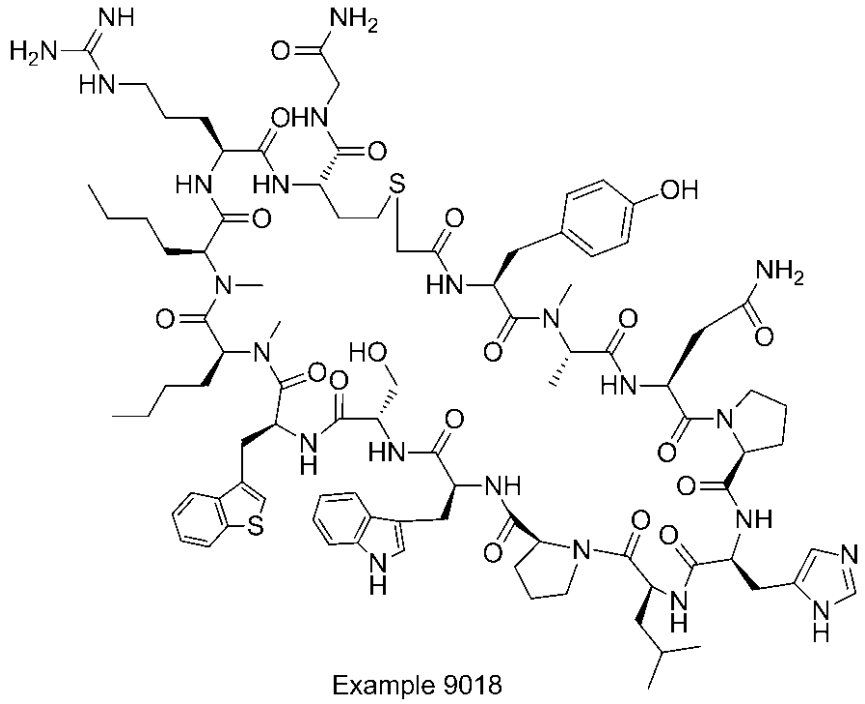
Example 9016

実施例９０１７



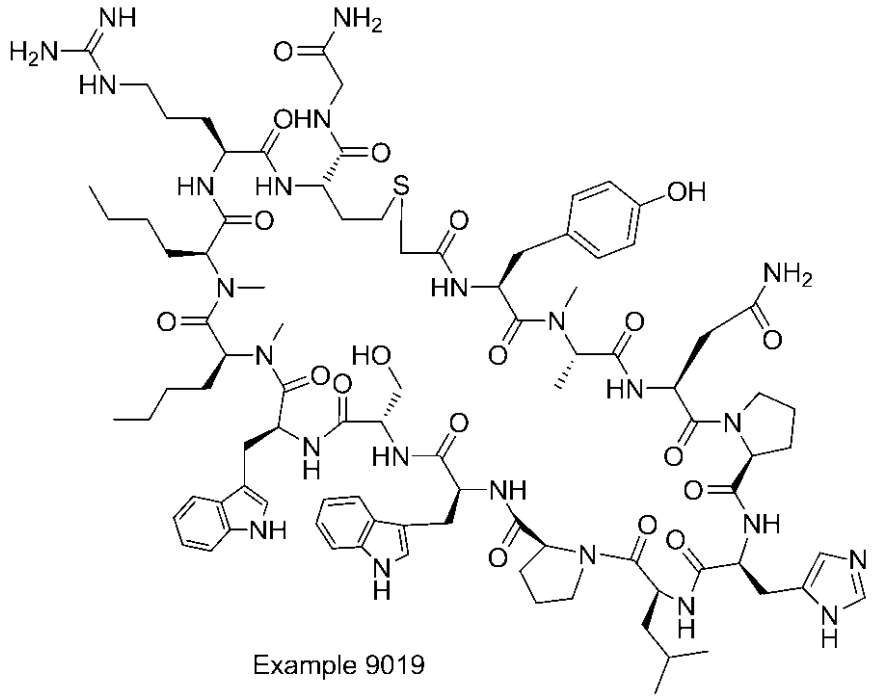
Example 9017

実施例９０１８



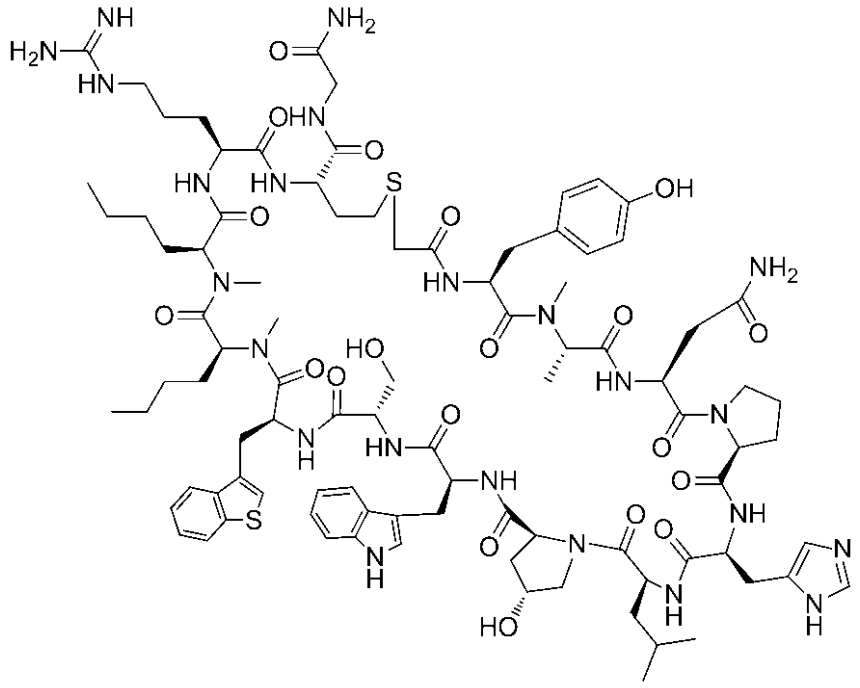
Example 9018

実施例９０１９



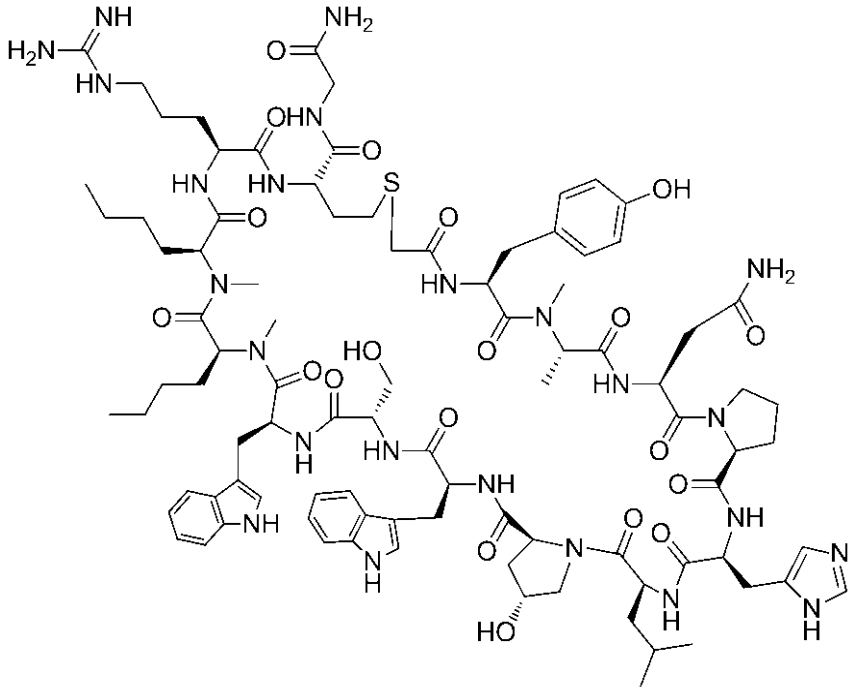
Example 9019

実施例９０２０



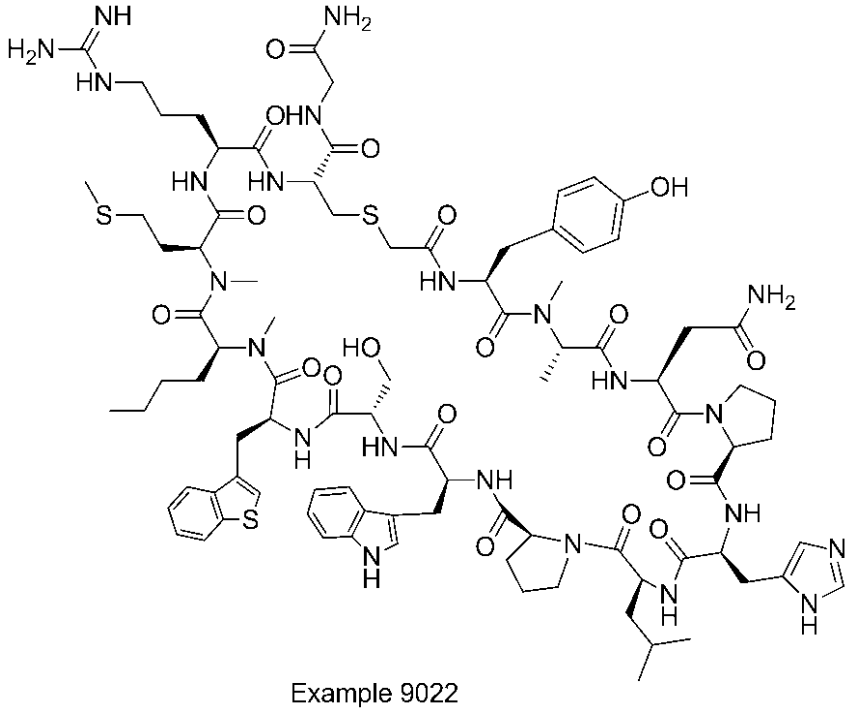
Example 9020

実施例９０２１



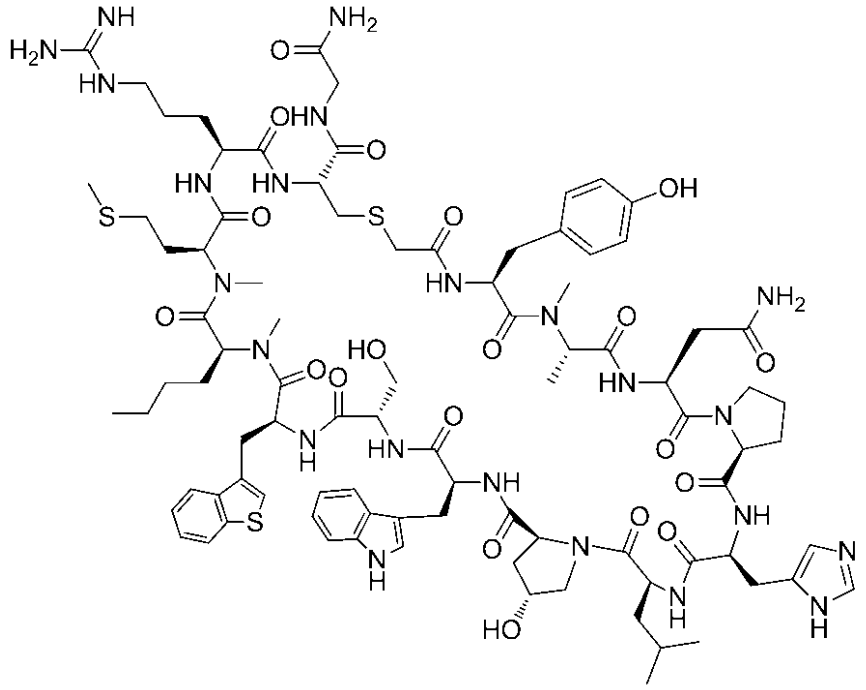
Example 9021

実施例９０２２



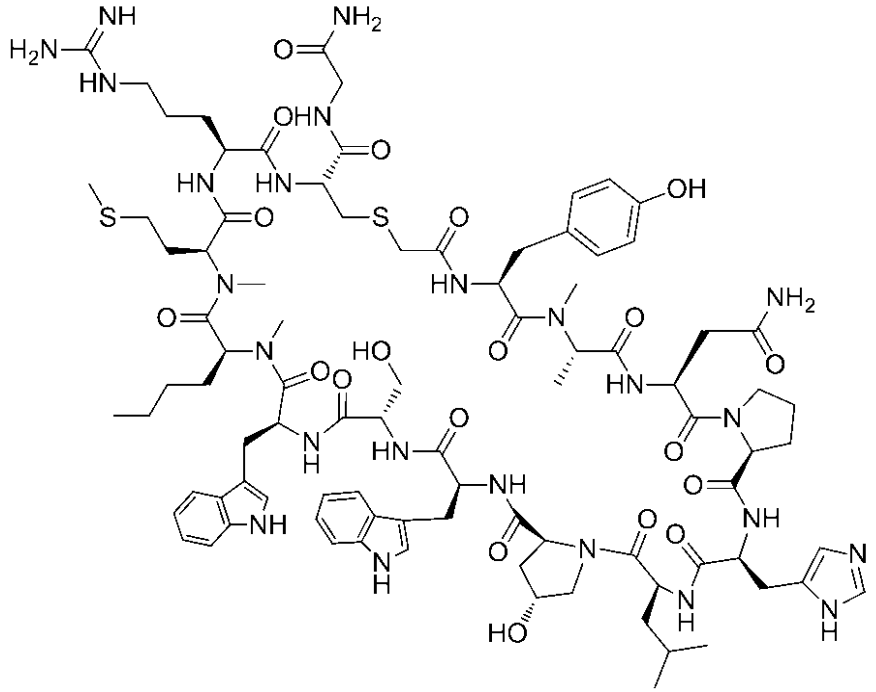
Example 9022

実施例９０２３



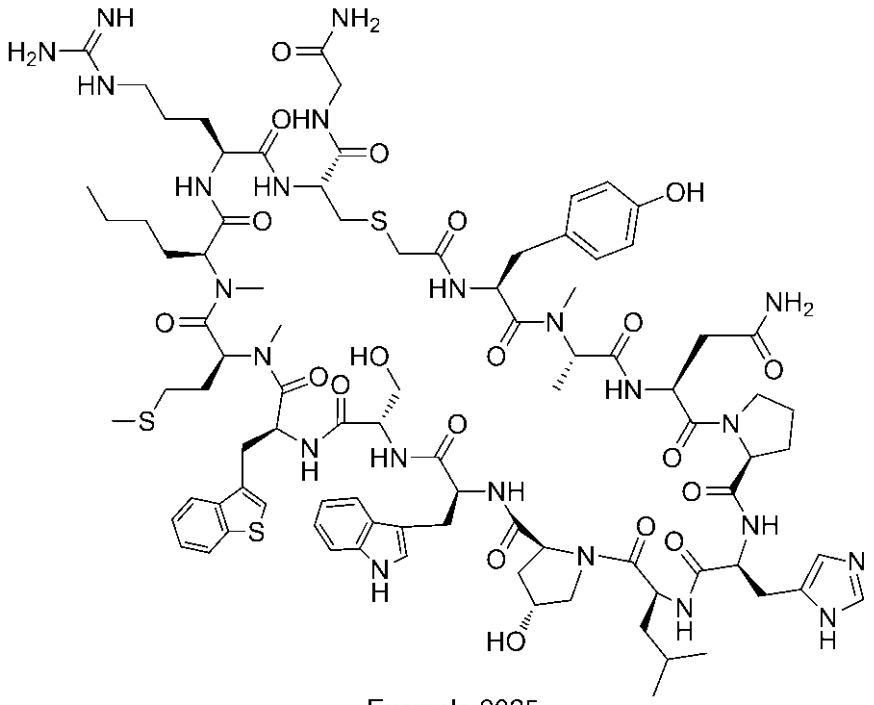
Example 9023

実施例９０２４



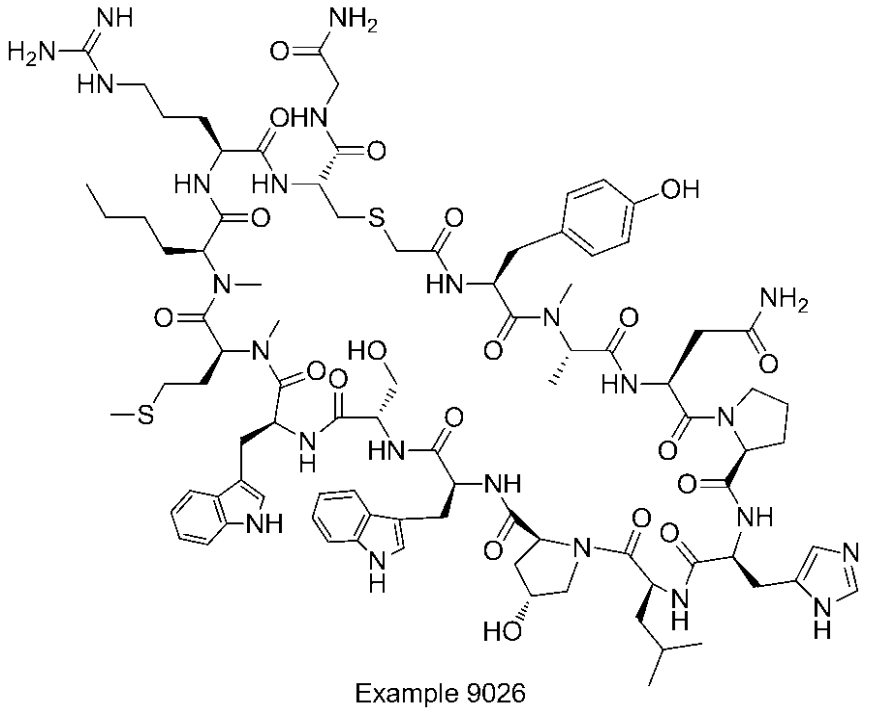
Example 9024

実施例９０２５



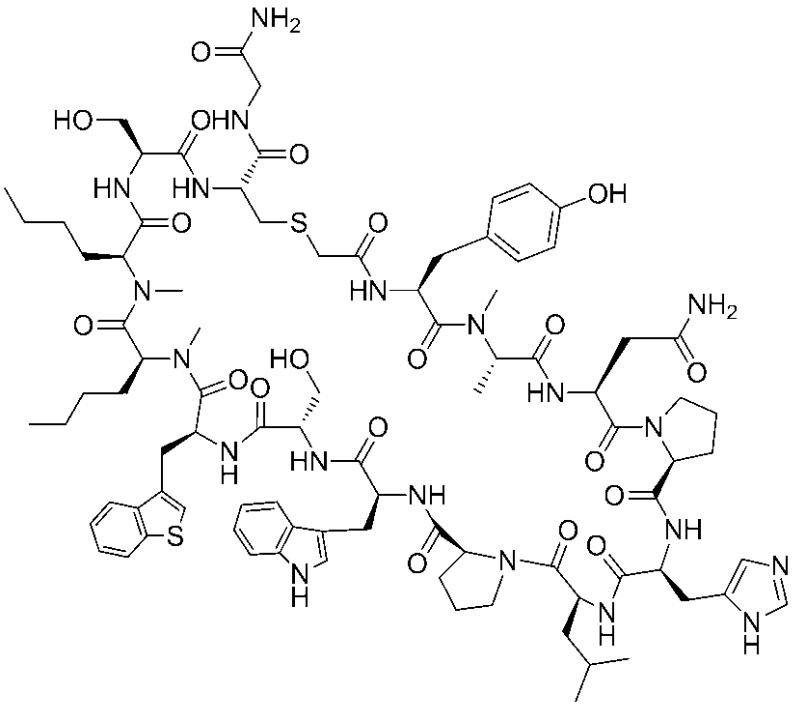
Example 9025

実施例９０２６



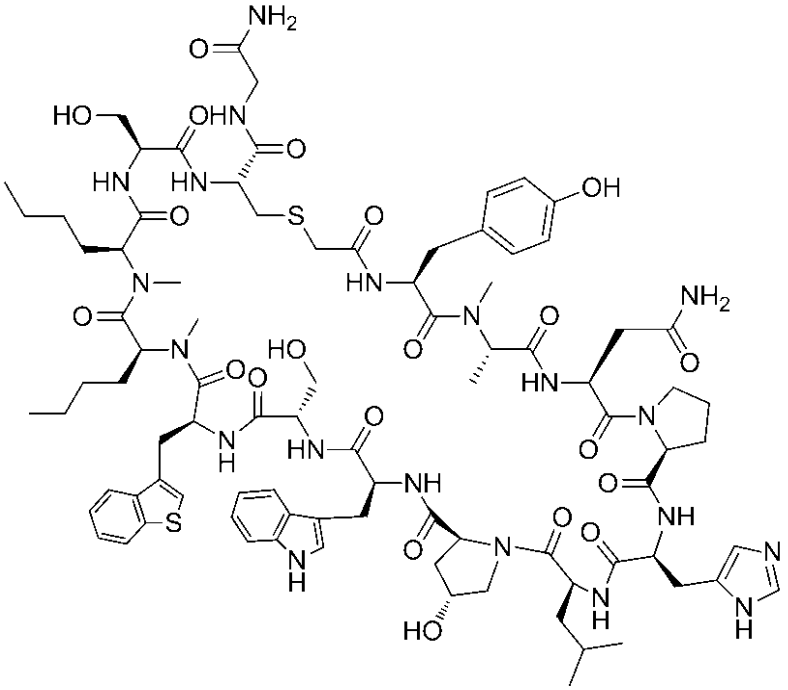
Example 9026

実施例９０２７



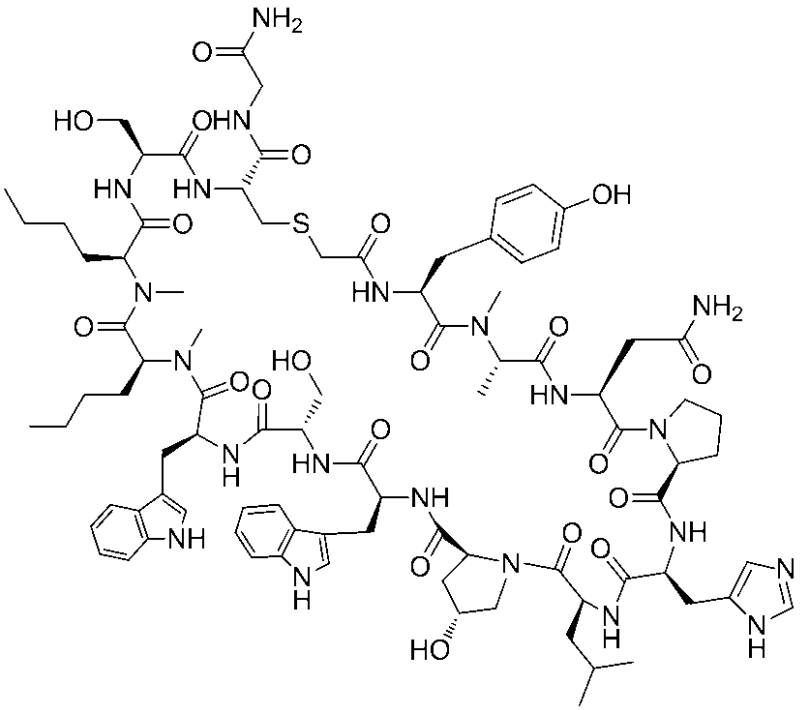
Example 9027

実施例９０２８



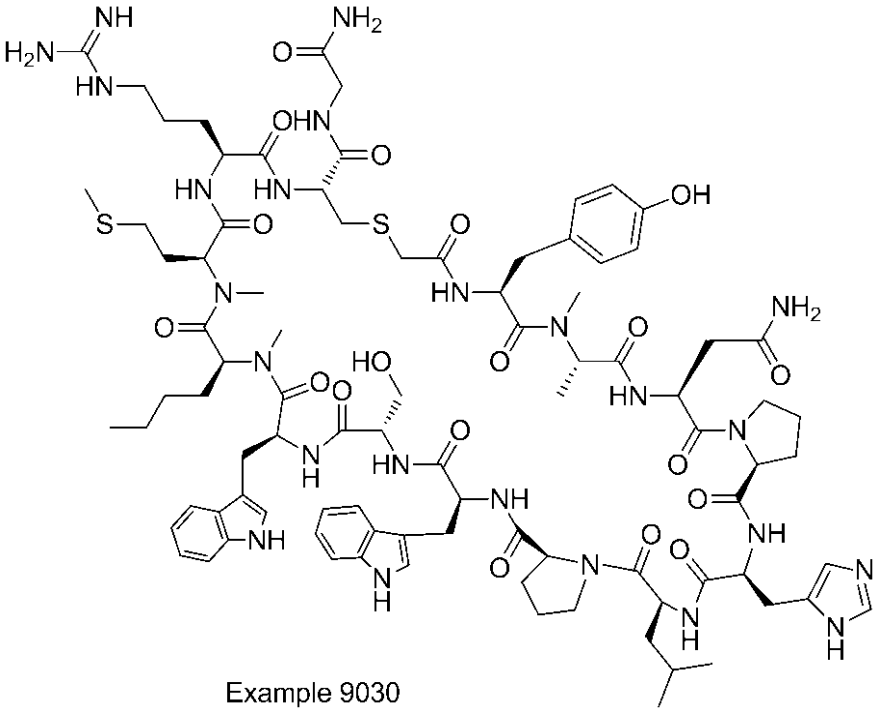
Example 9028

実施例９０２９



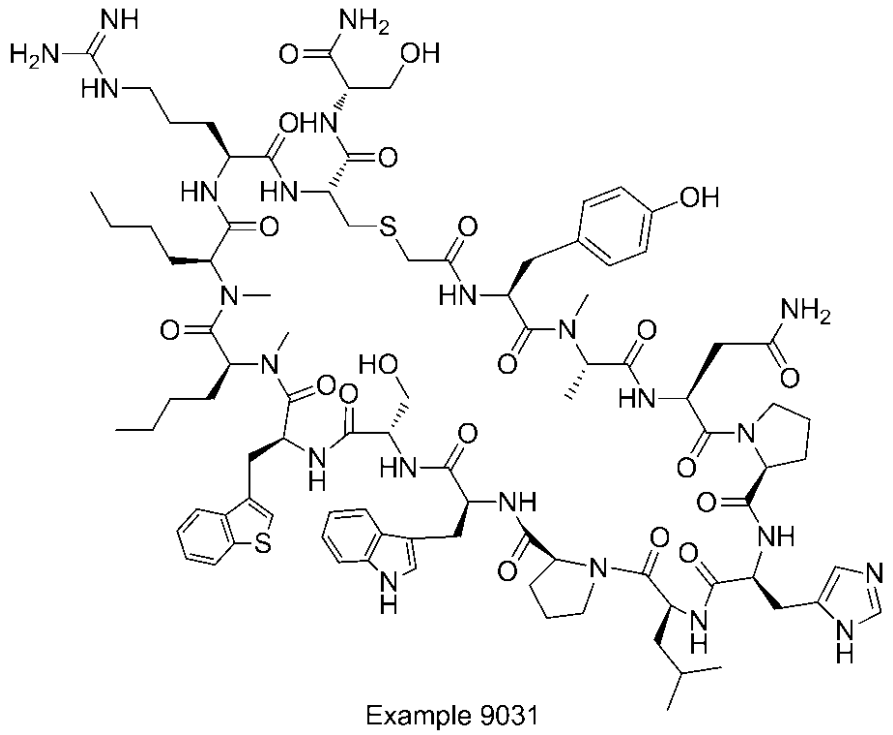
Example 9029

実施例９０３０



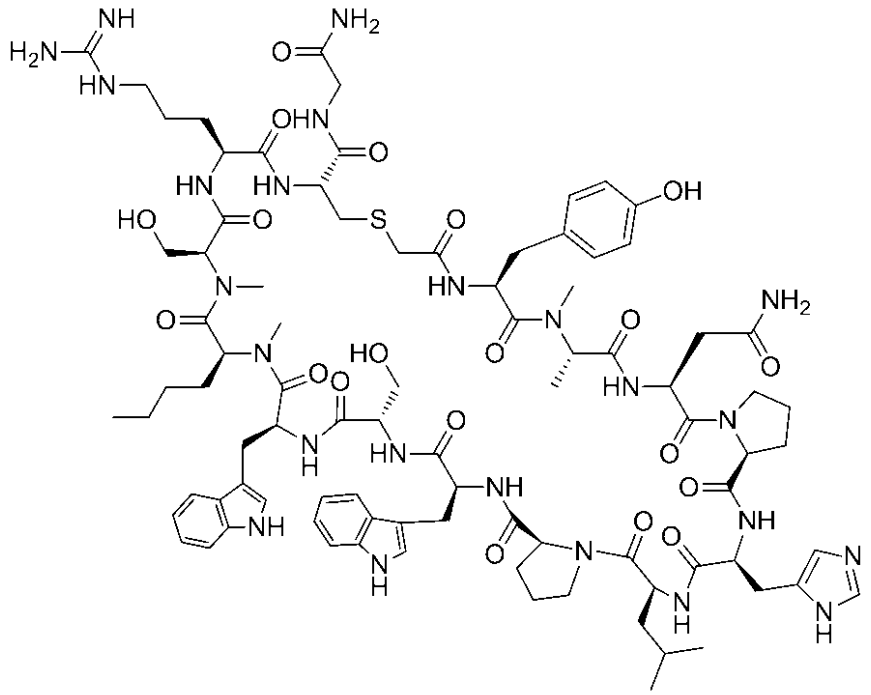
Example 9030

実施例９０３１



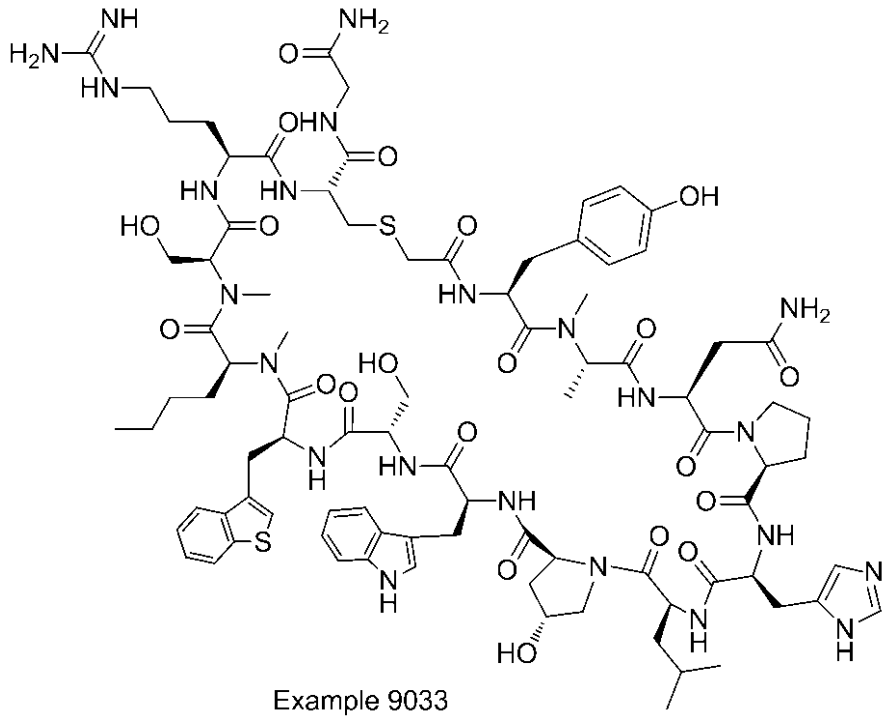
Example 9031

実施例９０３２



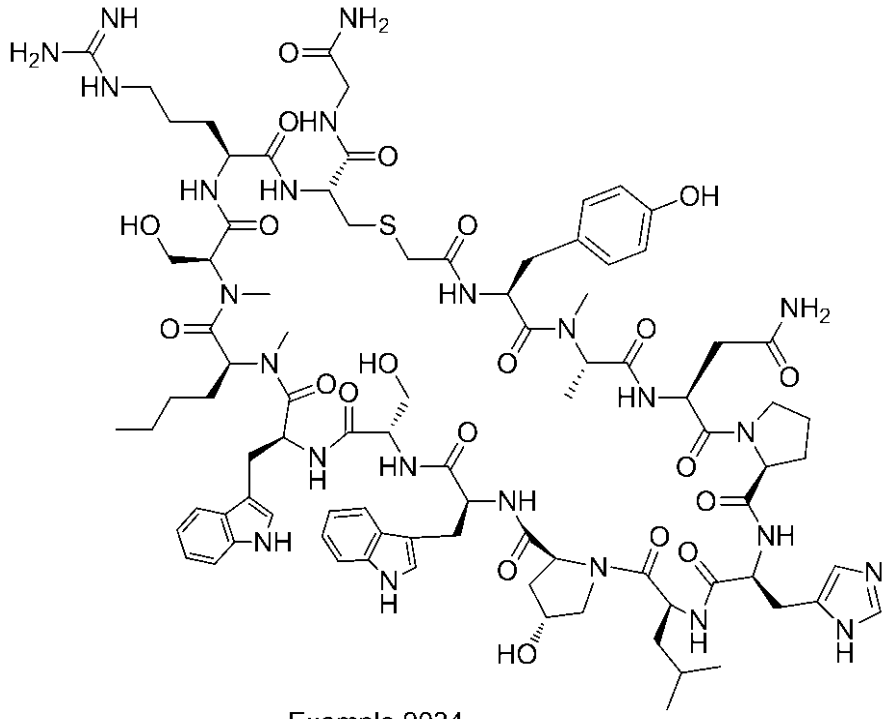
Example 9032

実施例９０３３



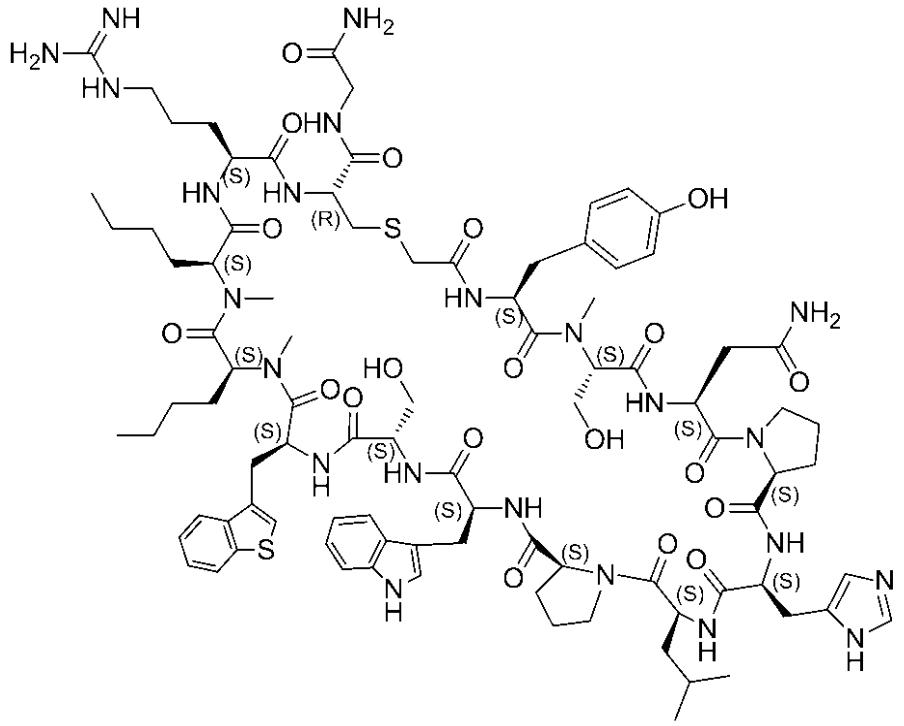
Example 9033

実施例９０３４



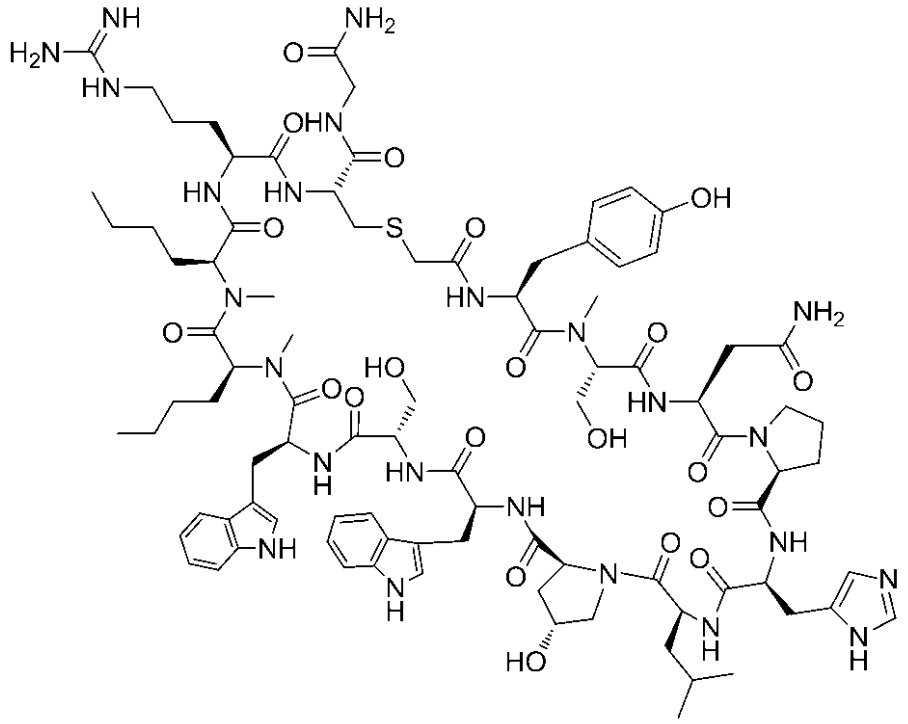
Example 9034

実施例９０３５



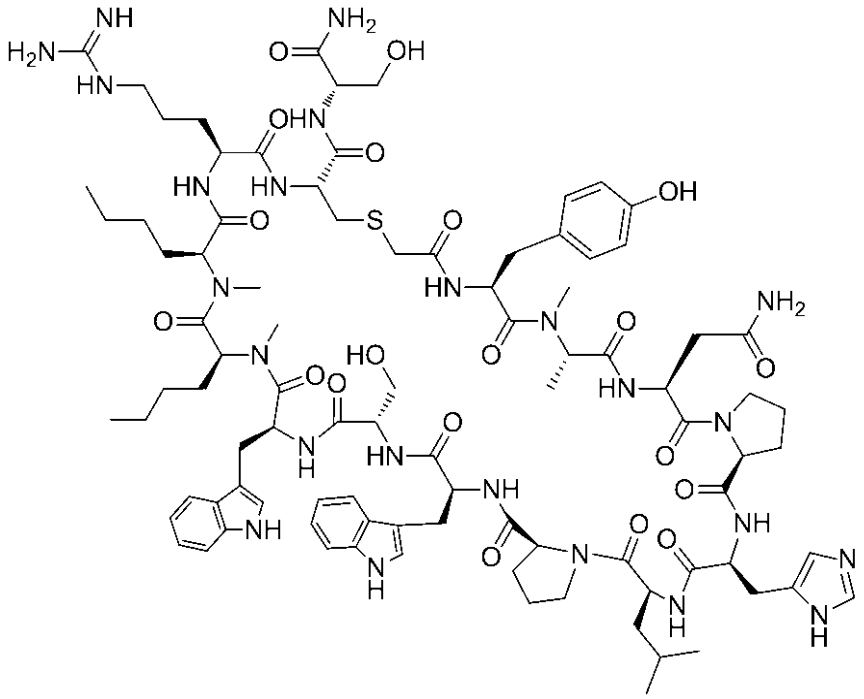
Example 9035

実施例９０３６



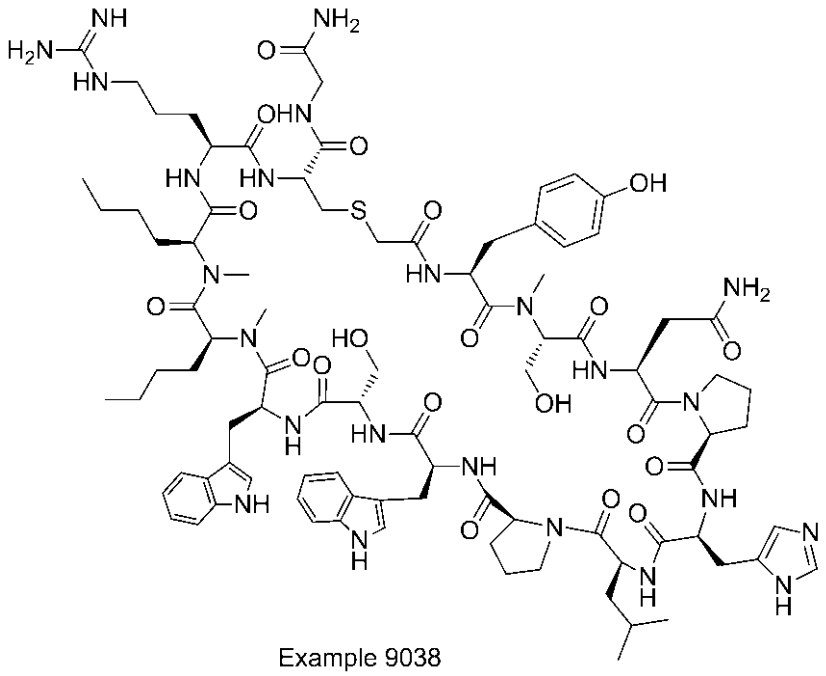
Example 9036

実施例９０３７



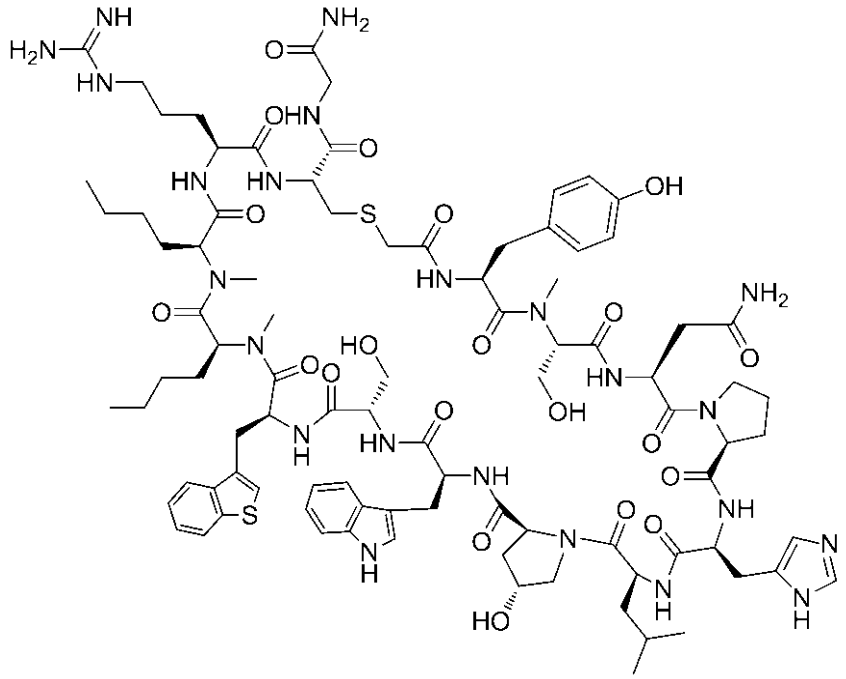
Example 9037

実施例９０３８



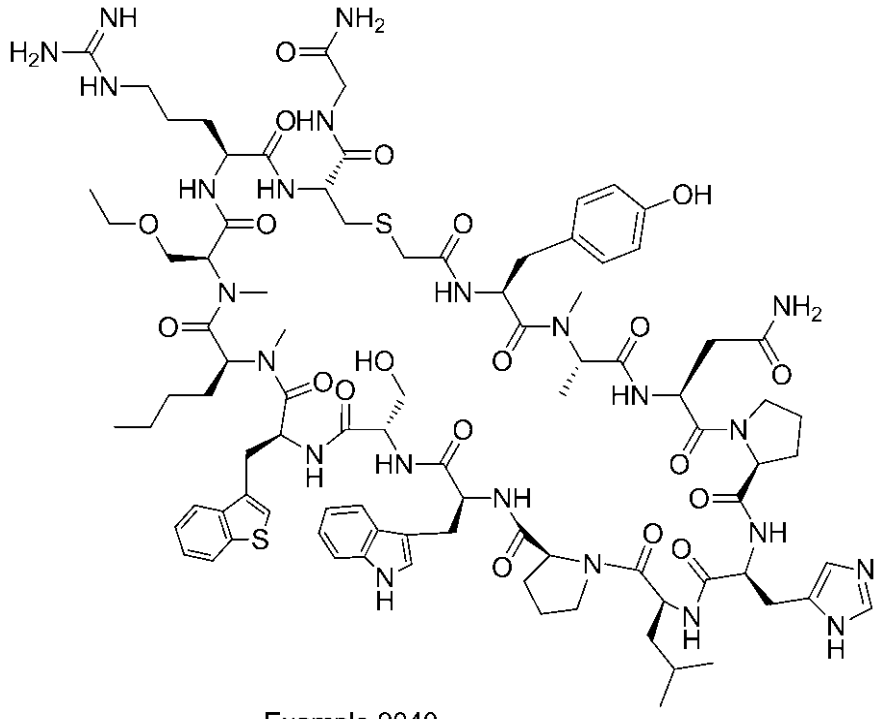
Example 9038

実施例９０３９



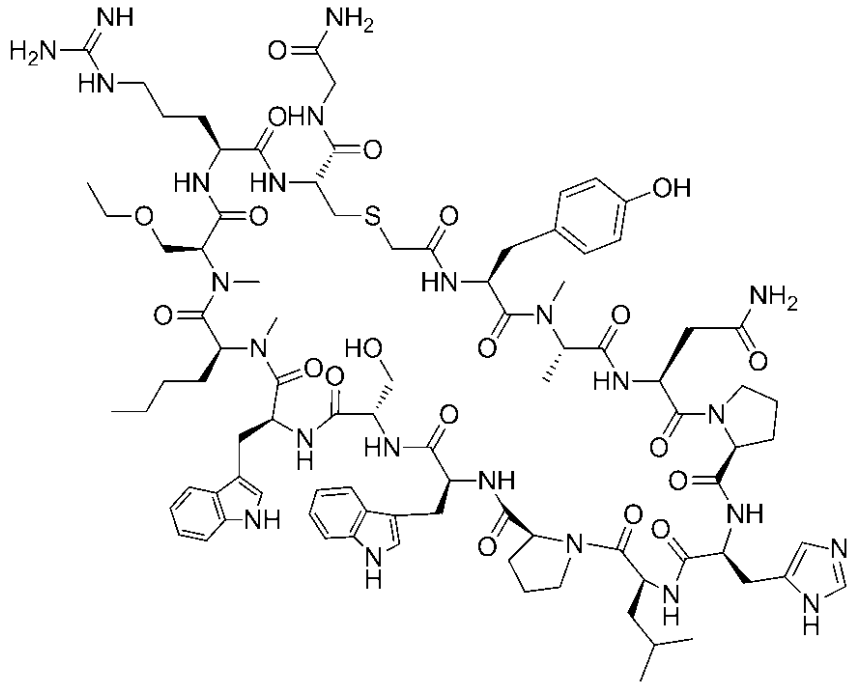
Example 9039

実施例９０４０



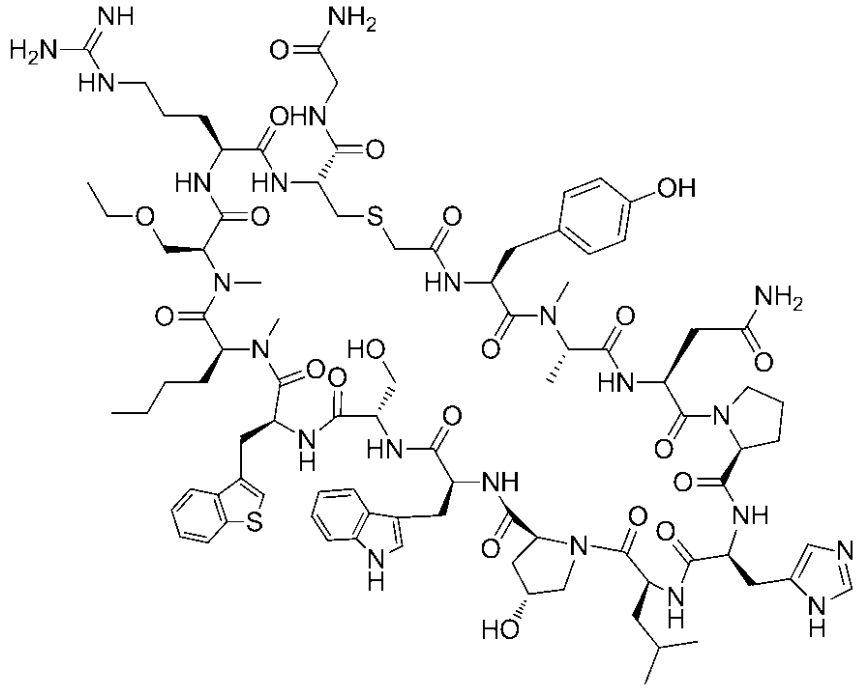
Example 9040

実施例９０４１



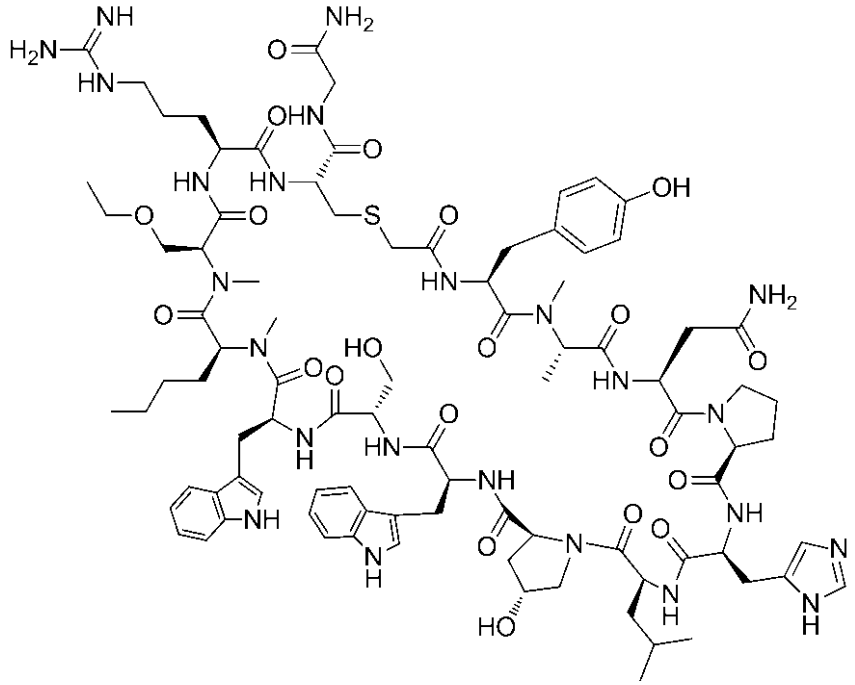
Example 9041

実施例９０４２



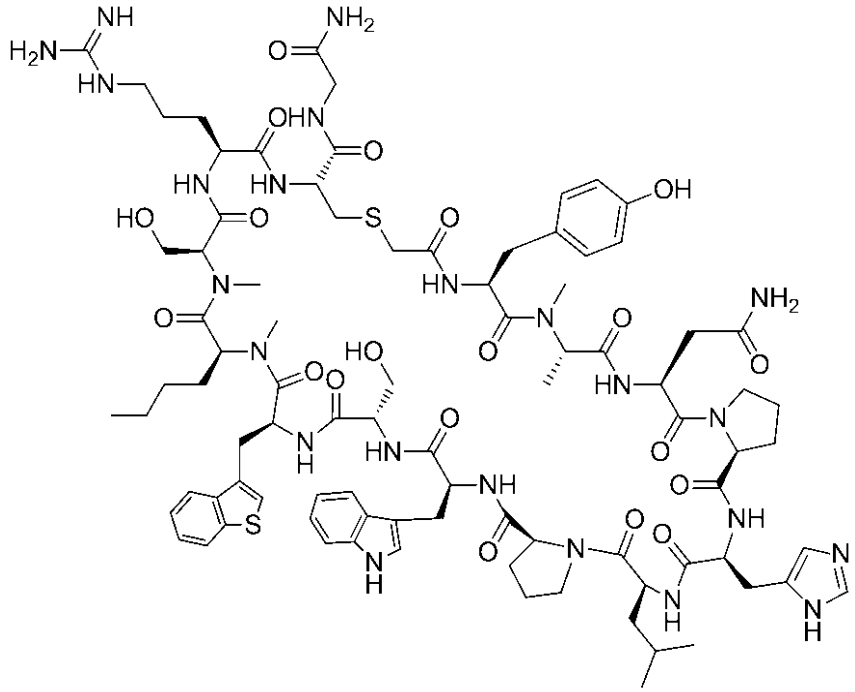
Example 9042

実施例９０４３



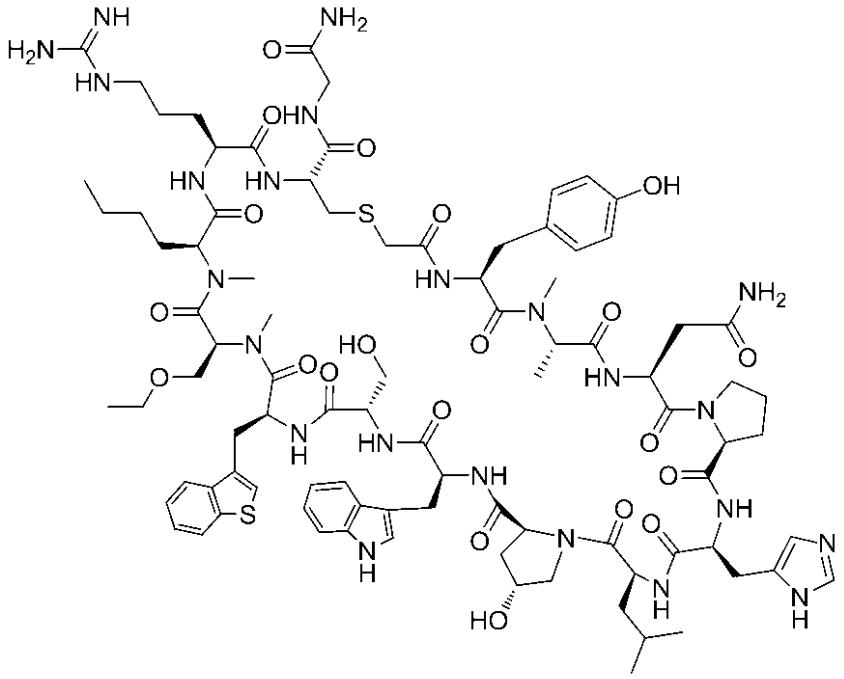
Example 9043

実施例９０４４



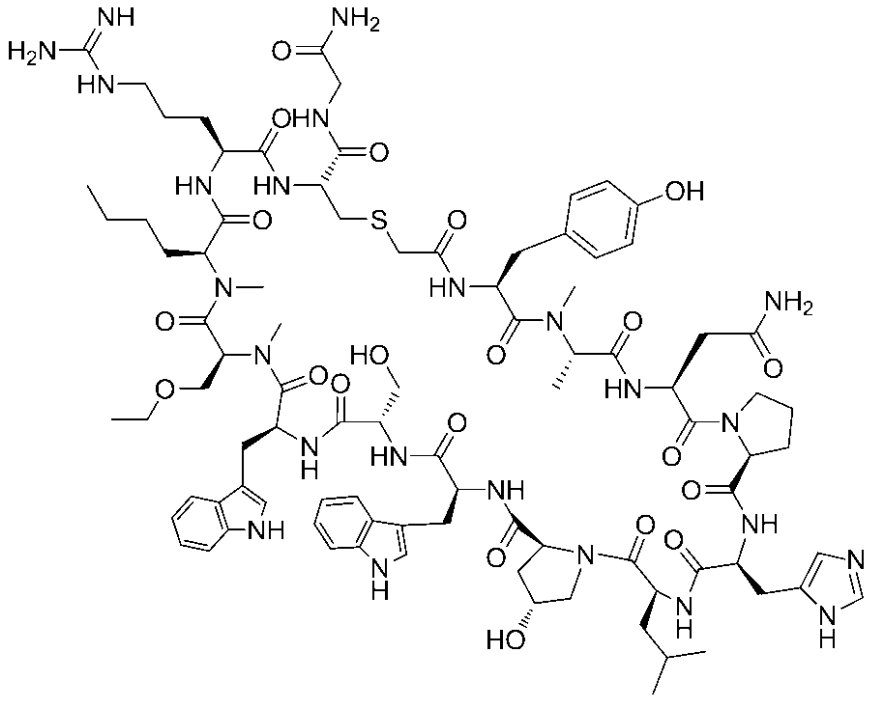
Example 9044

実施例９０４５



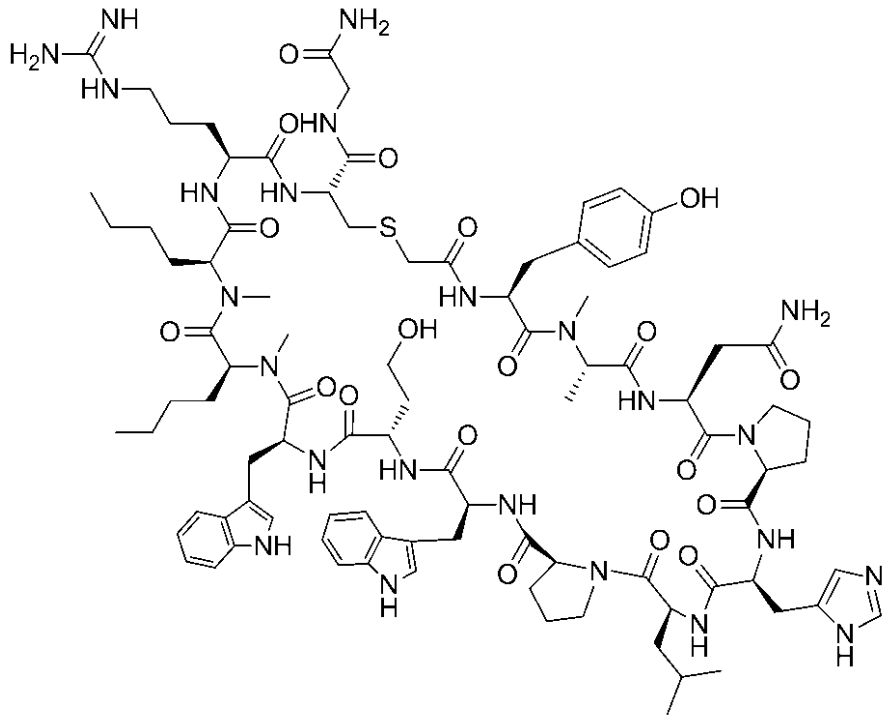
Example 9045

実施例９０４６



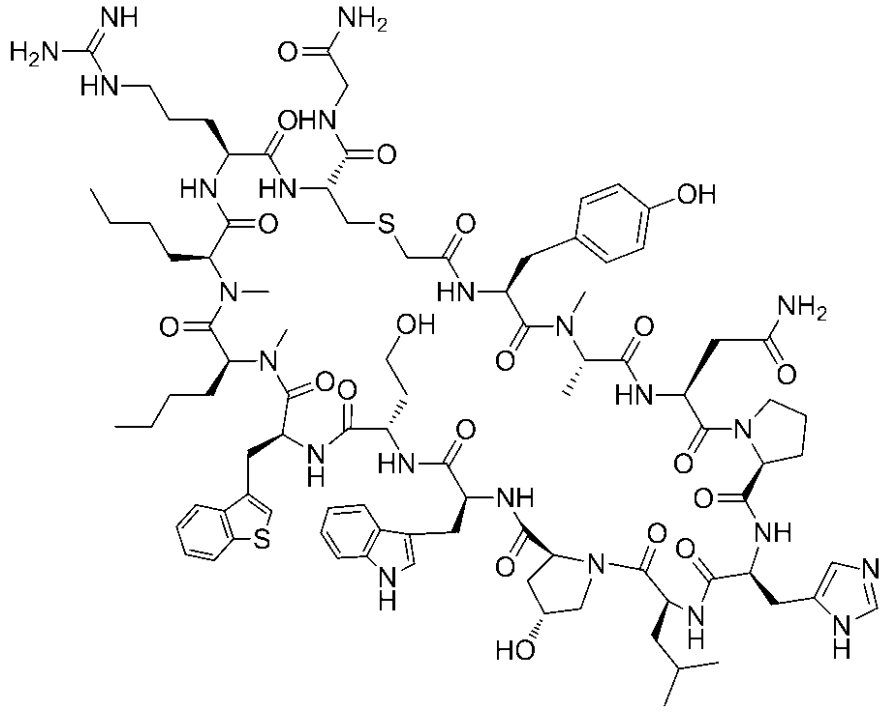
Example 9046

実施例９０４７



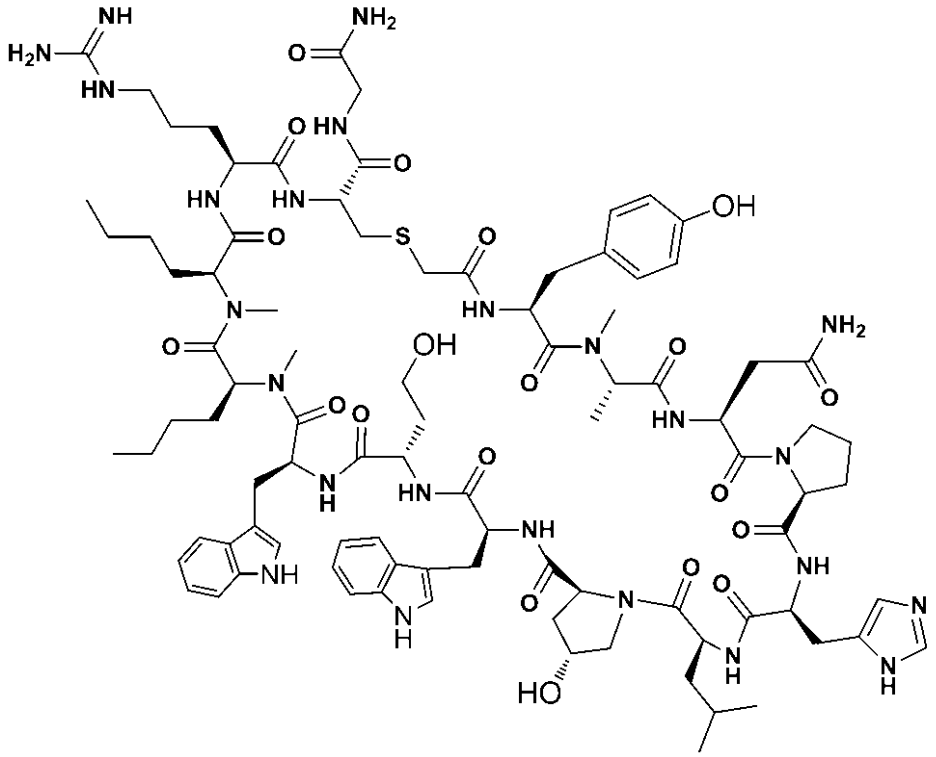
Example 9047

実施例９０４８



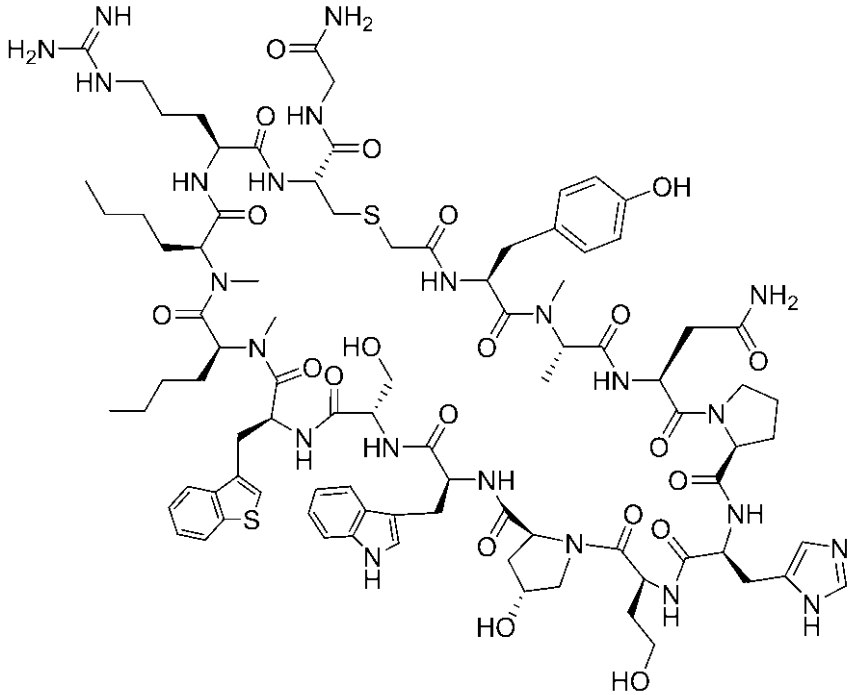
Example 9048

実施例９０４９



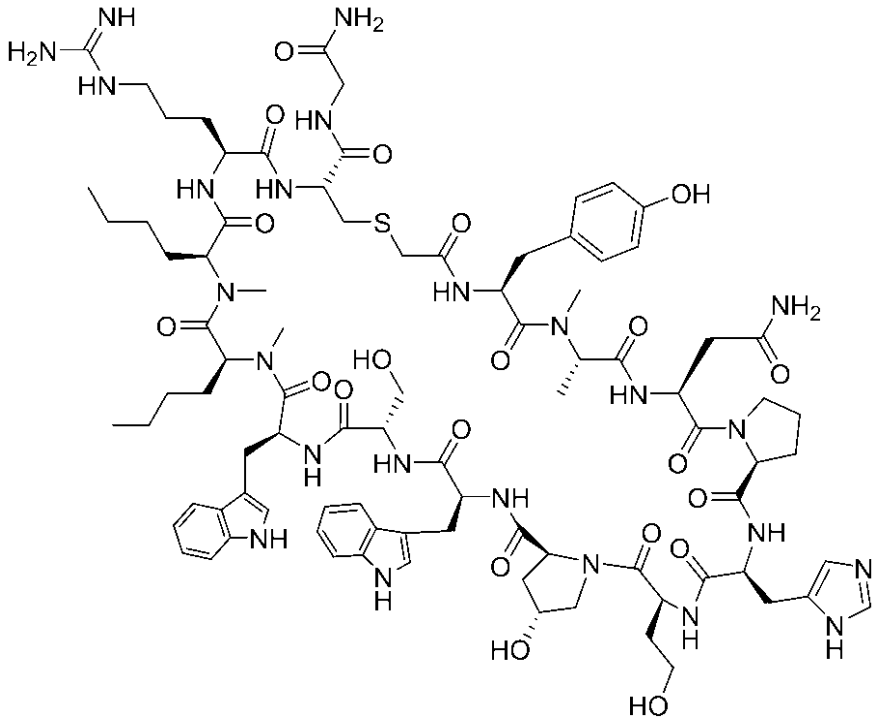
Example 9049

実施例９０５０



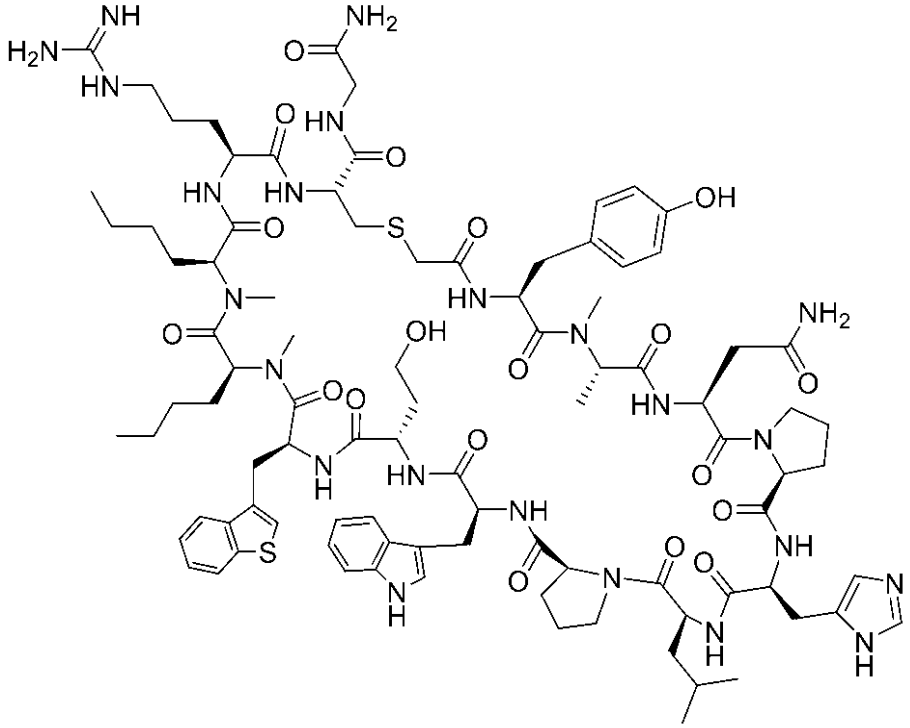
Example 9050

実施例９０５１



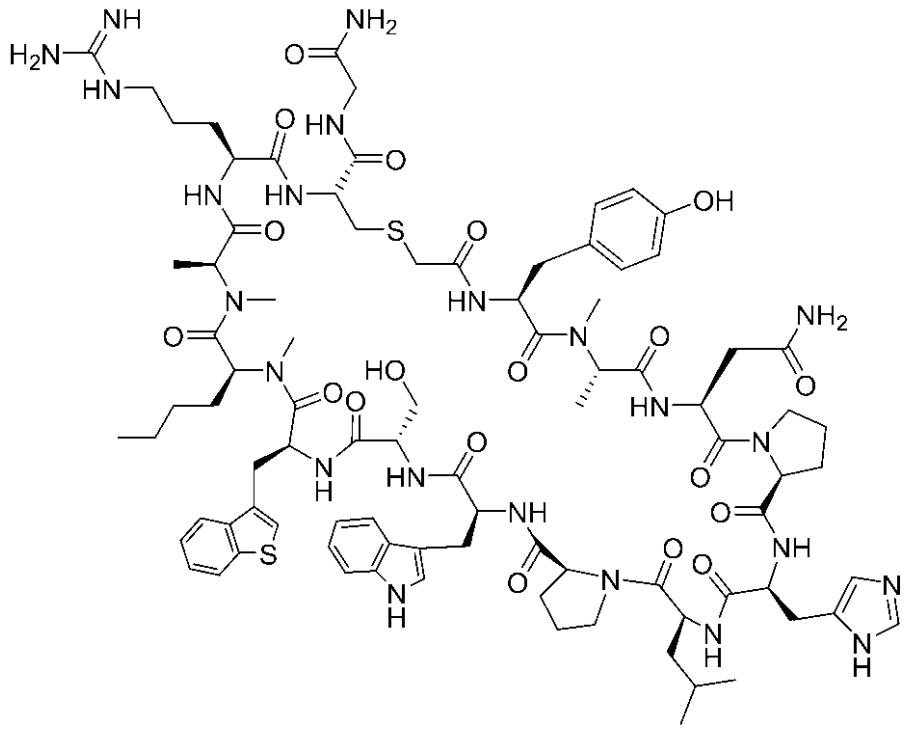
Example 9051

実施例９０５２



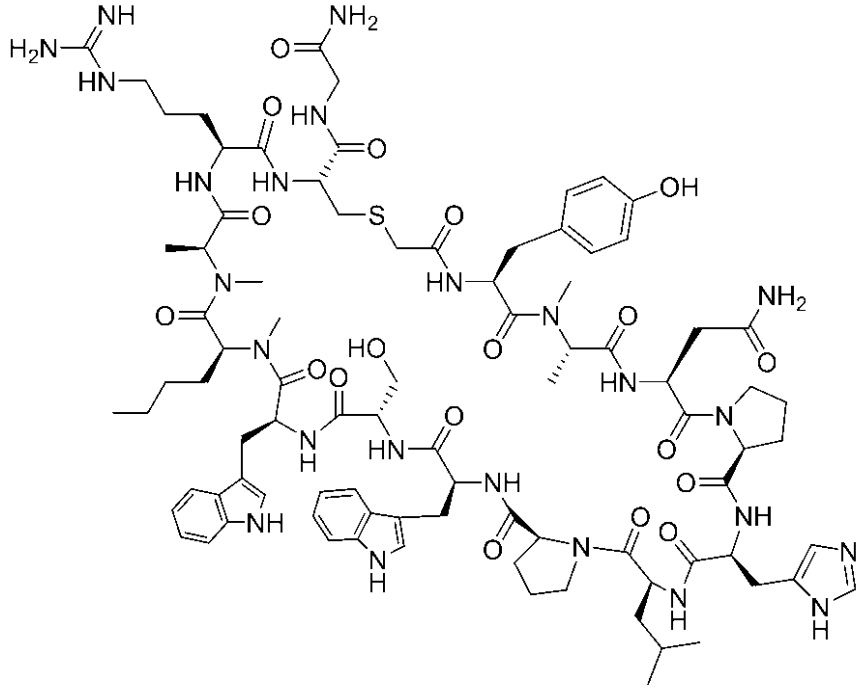
Example 9052

実施例９０５３



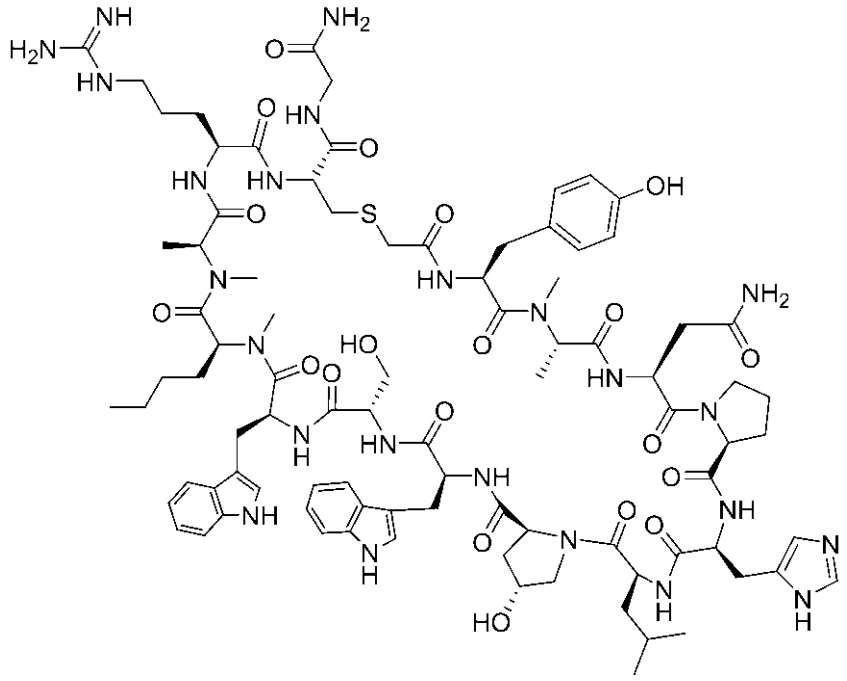
Example 9053

実施例９０５４



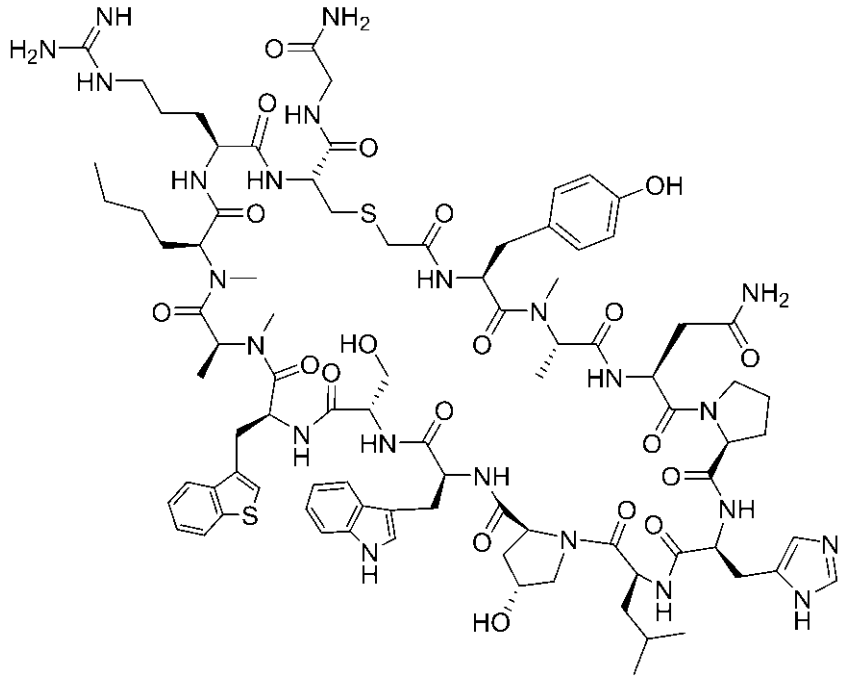
Example 9054

実施例９０５５



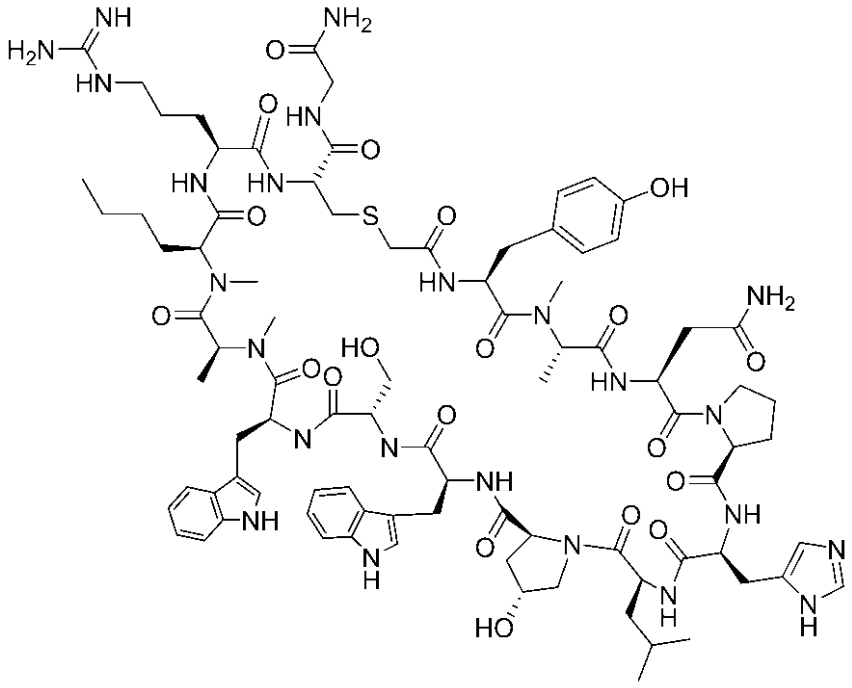
Example 9055

実施例９０５６



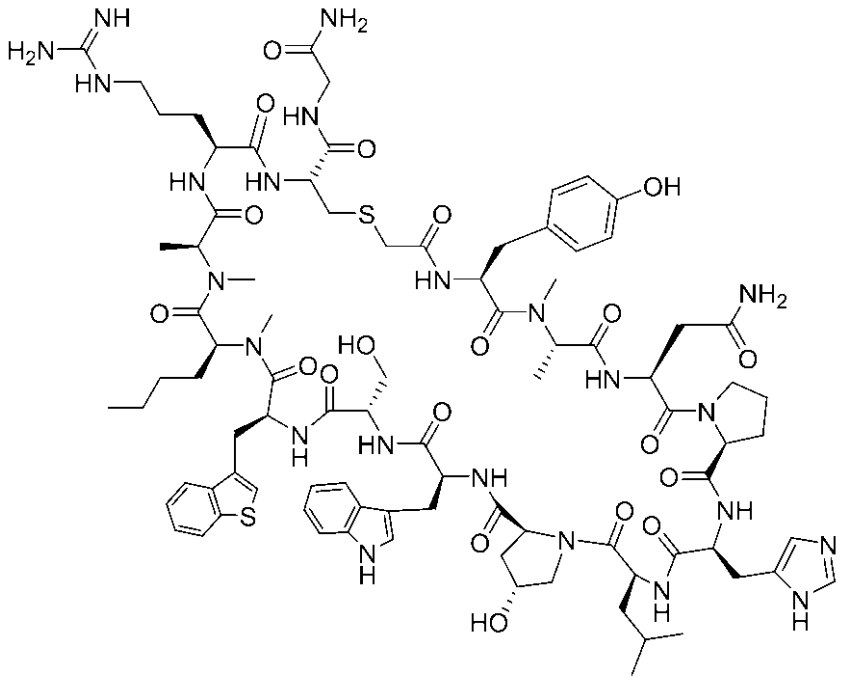
Example 9056

実施例９０５７



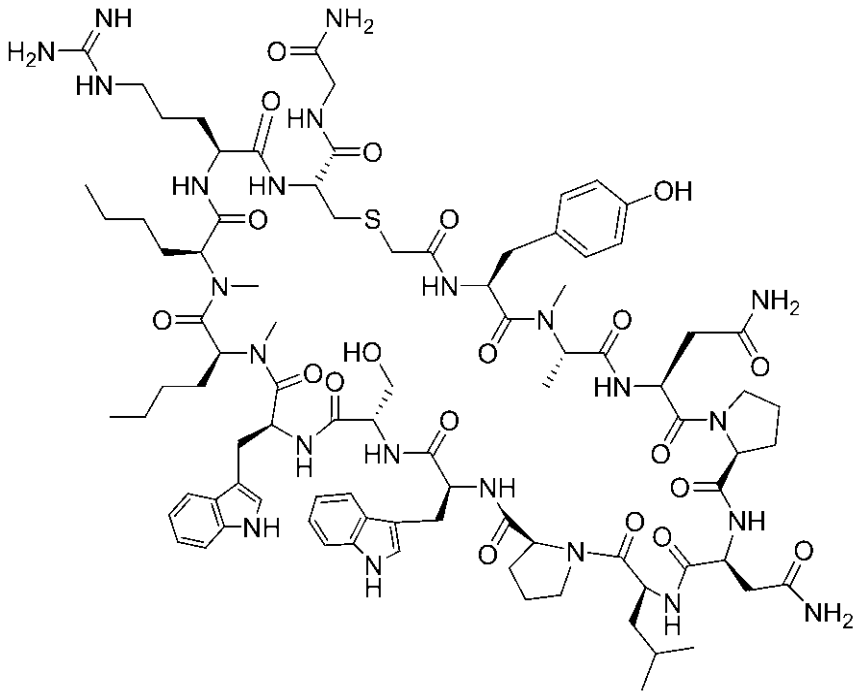
Example 9057

実施例９０５８



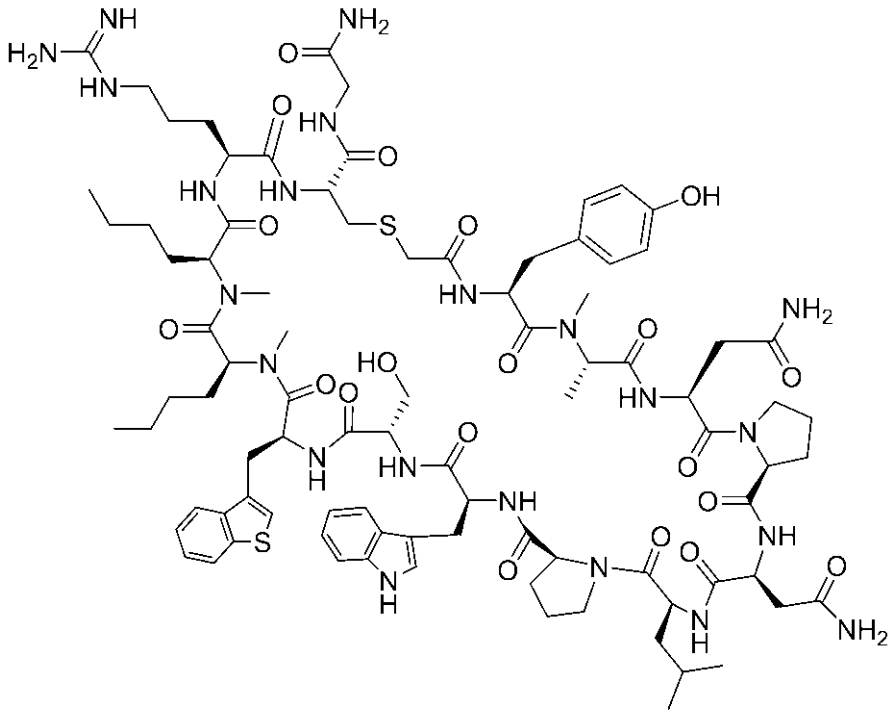
Example 9058

実施例９０５９



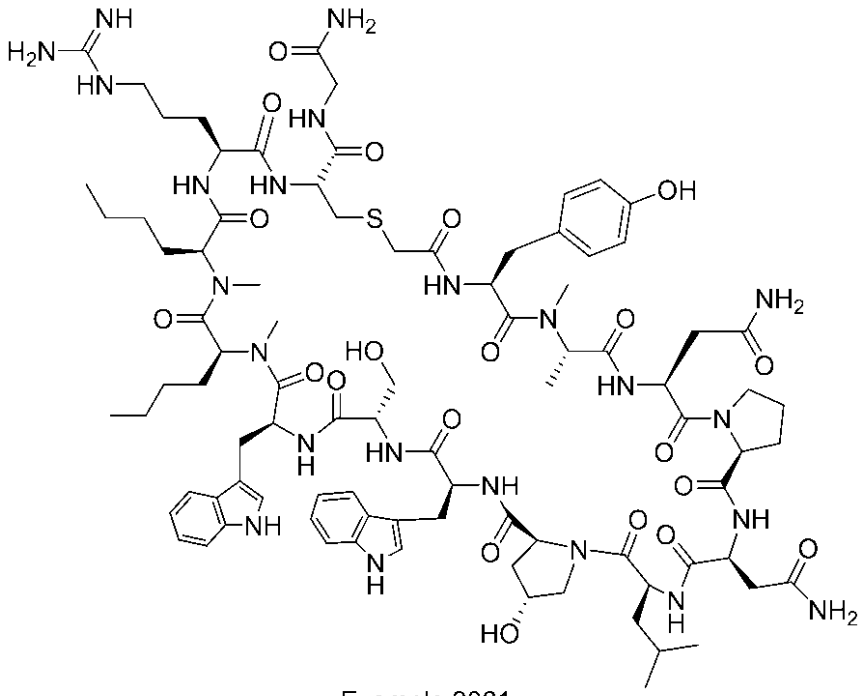
Example 9059

実施例９０６０



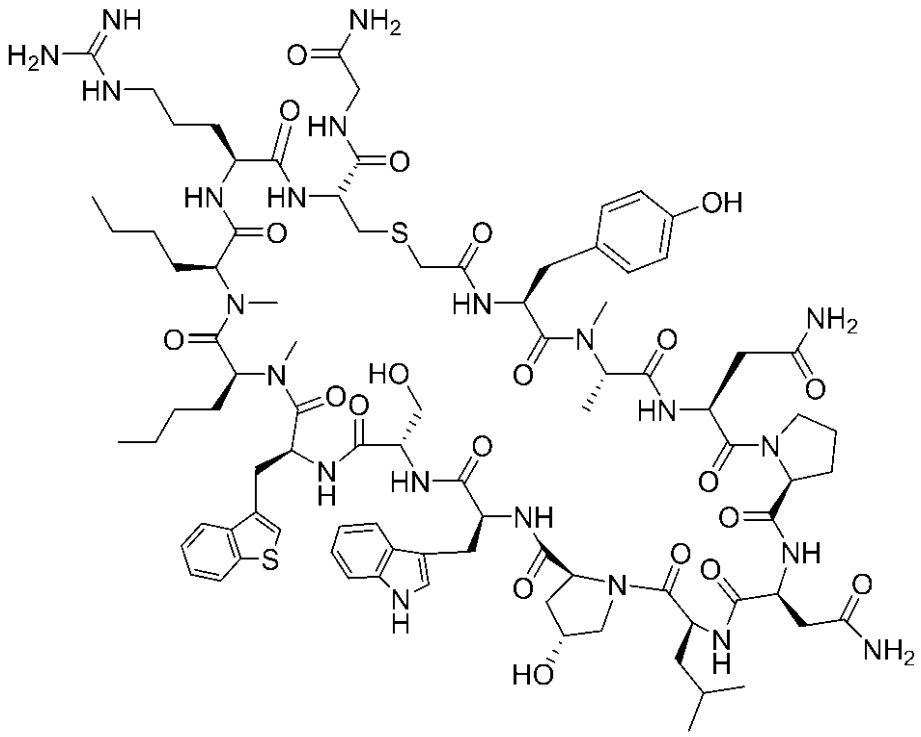
Example 9060

実施例９０６１



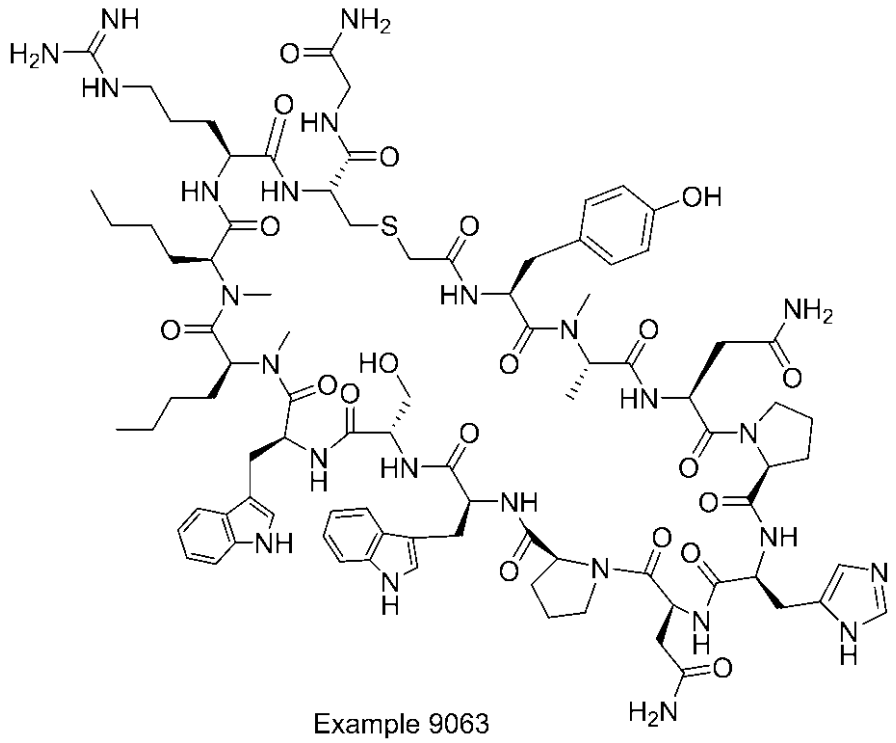
Example 9061

実施例９０６２



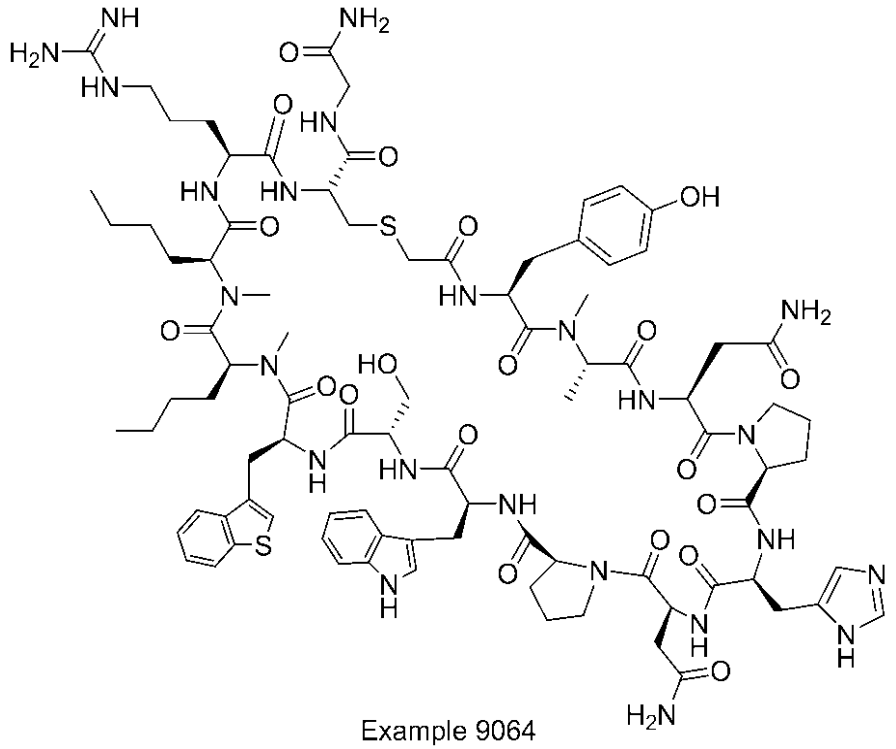
Example 9062

実施例９０６３



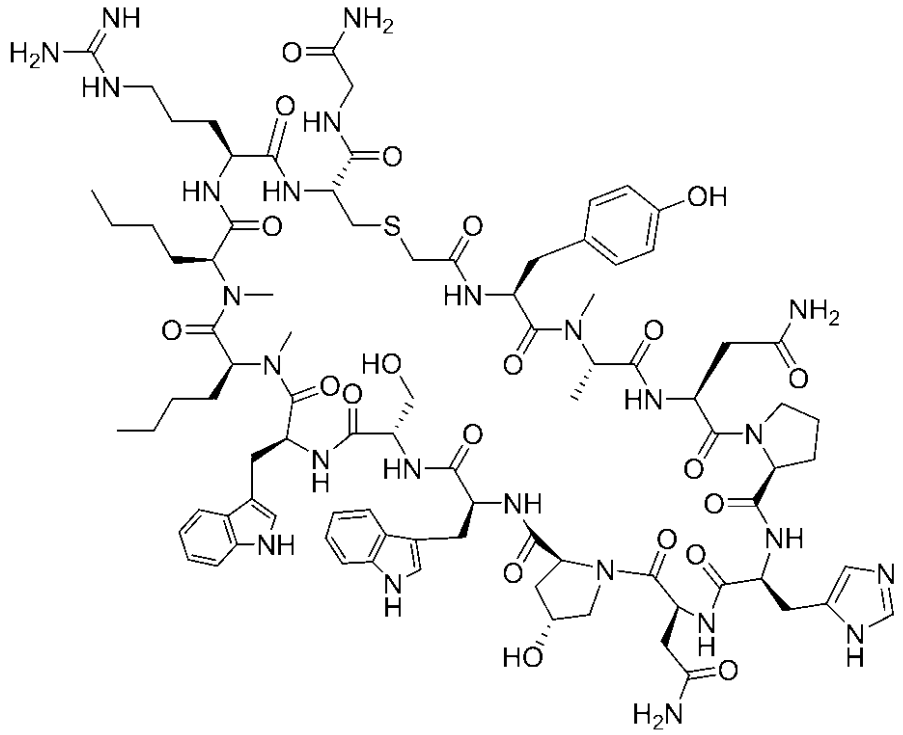
Example 9063

実施例９０６４



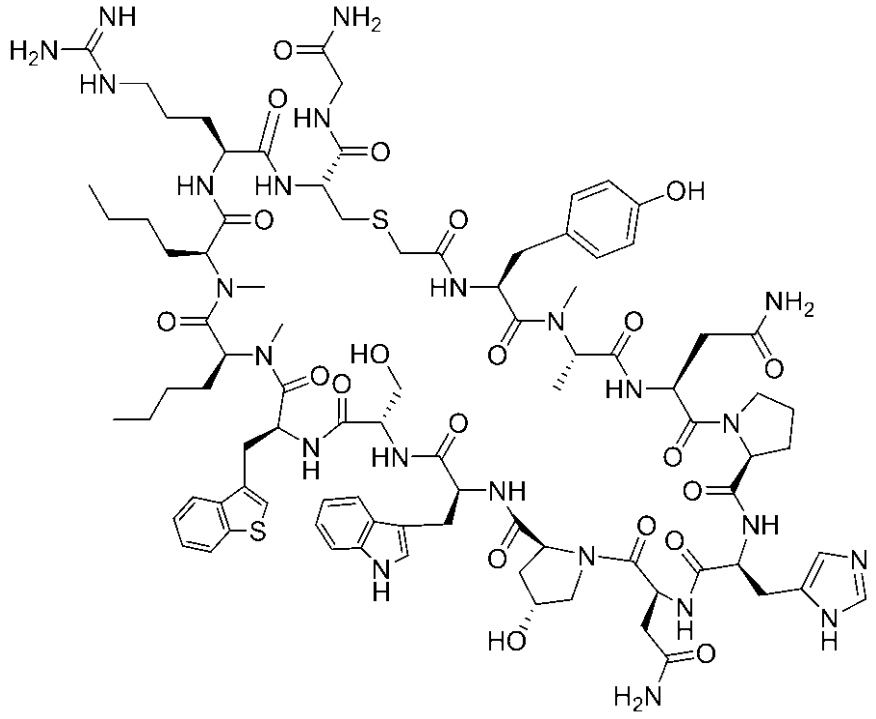
Example 9064

実施例９０６５



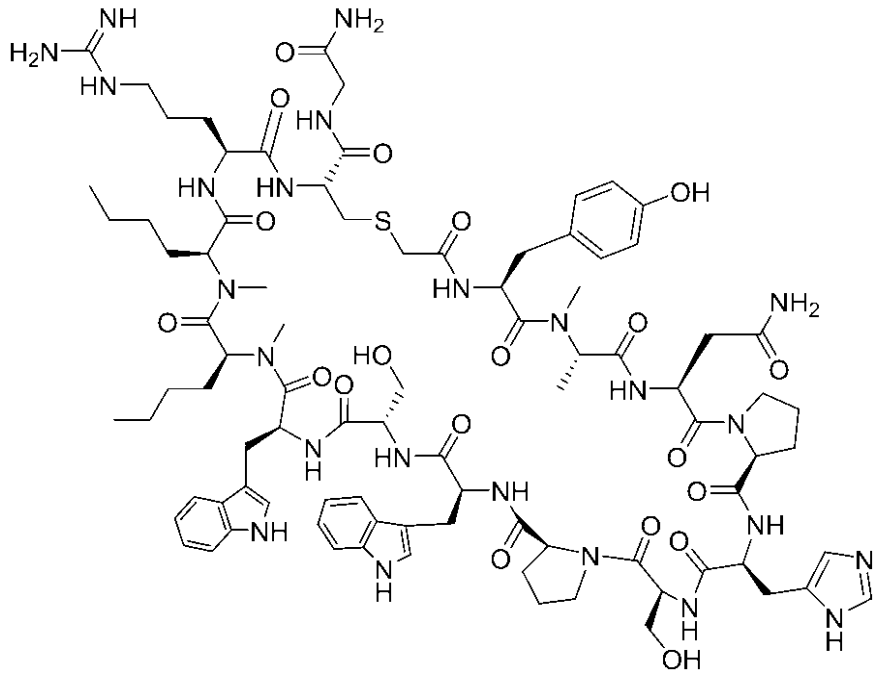
Example 9065

実施例９０６６



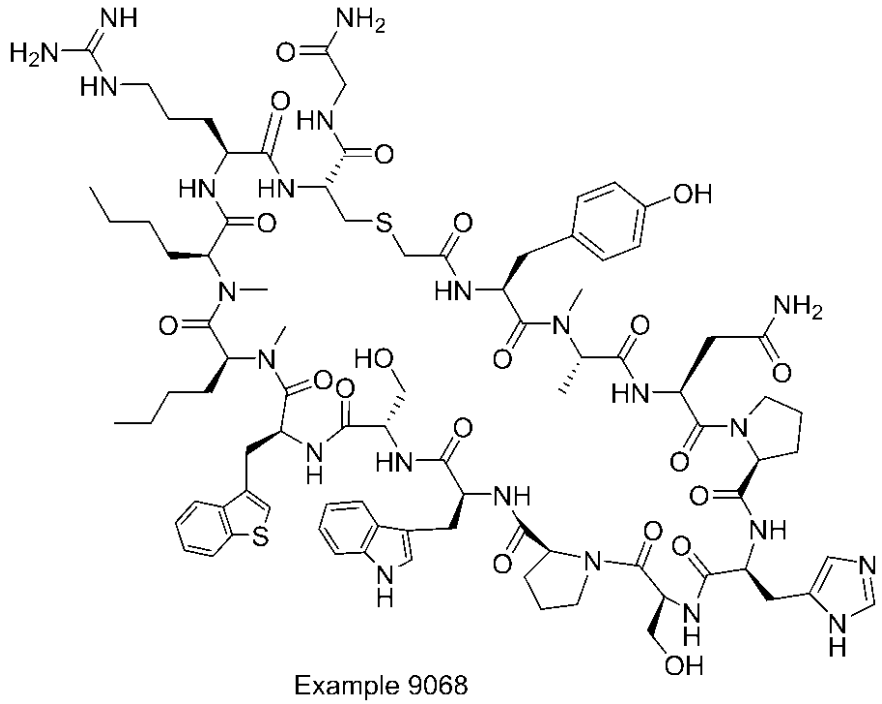
Example 9066

実施例９０６７



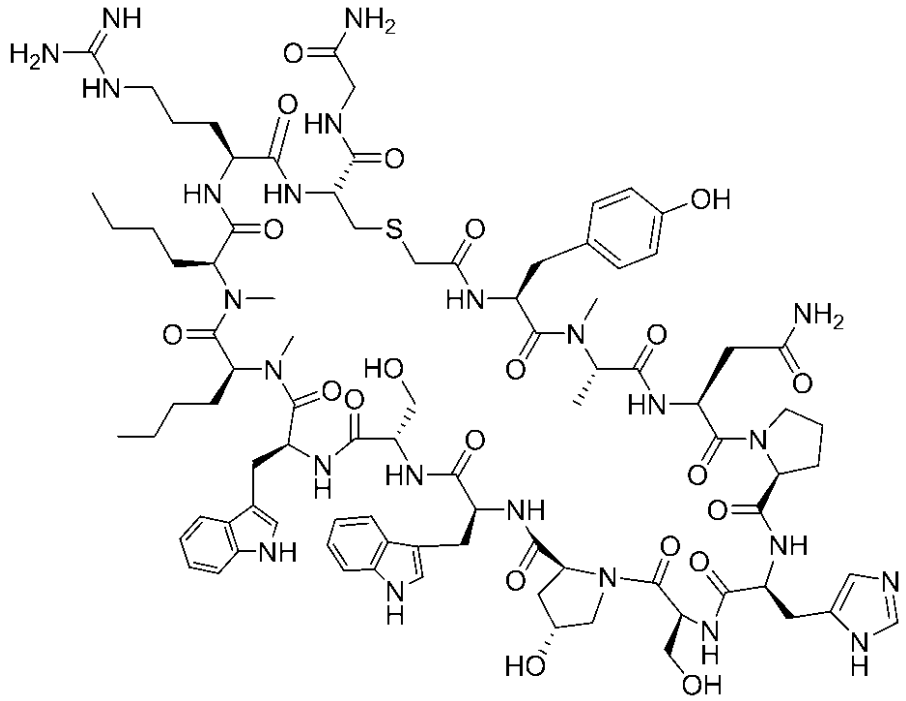
Example 9067

実施例９０６８



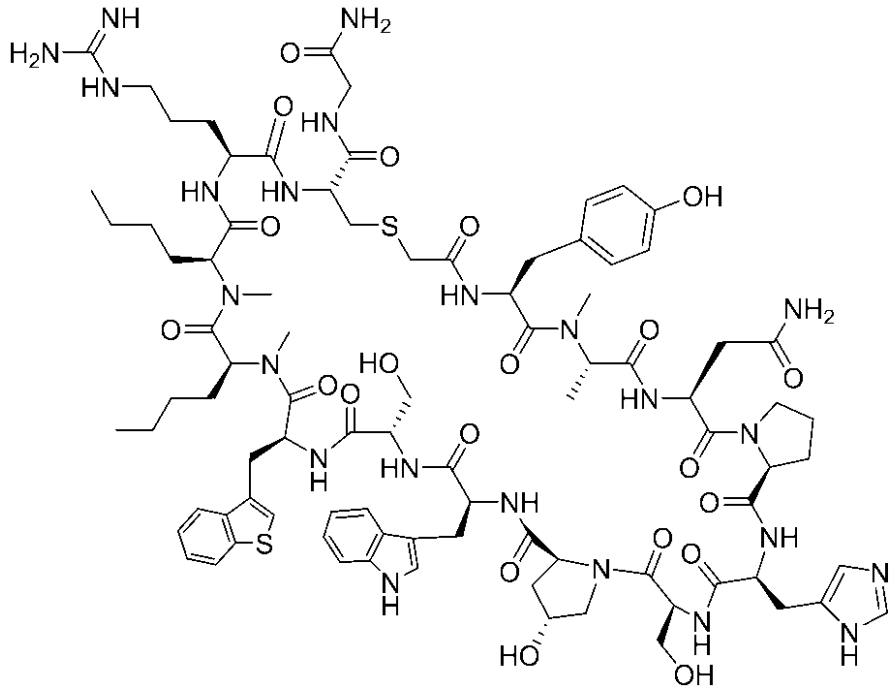
Example 9068

実施例９０６９



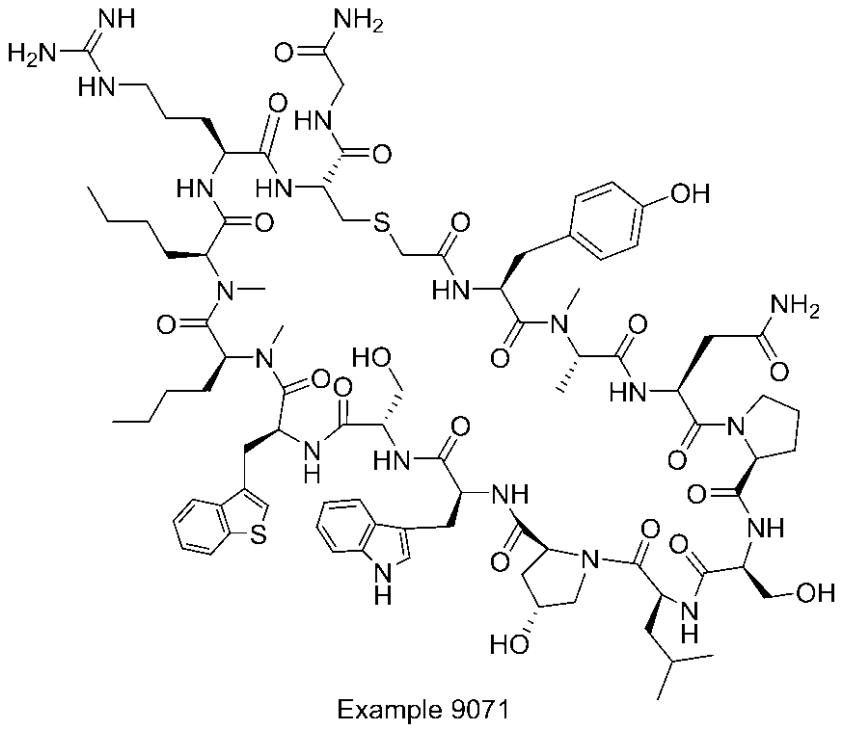
Example 9069

実施例９０７０



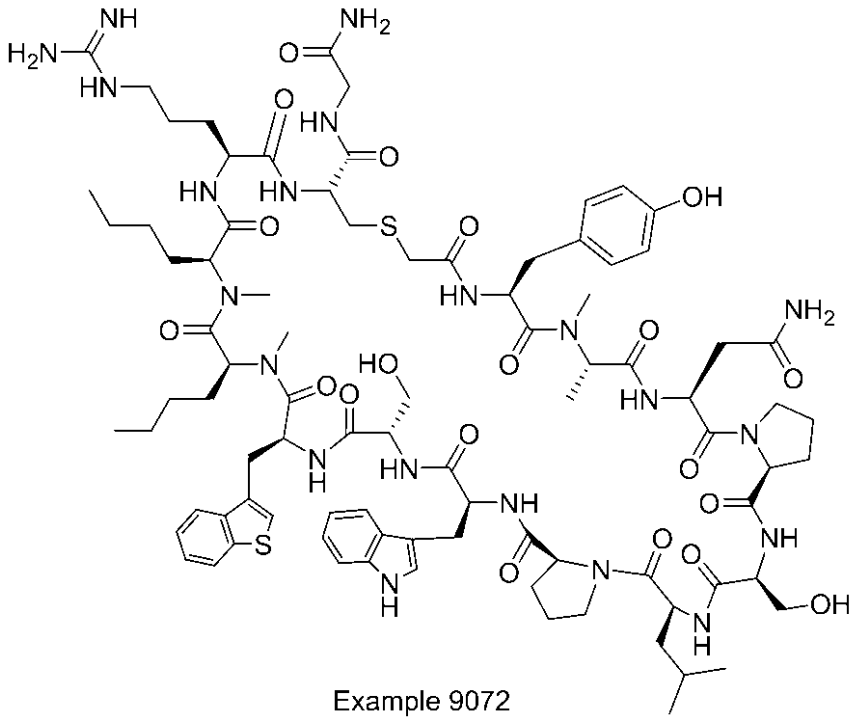
Example 9070

実施例９０７１



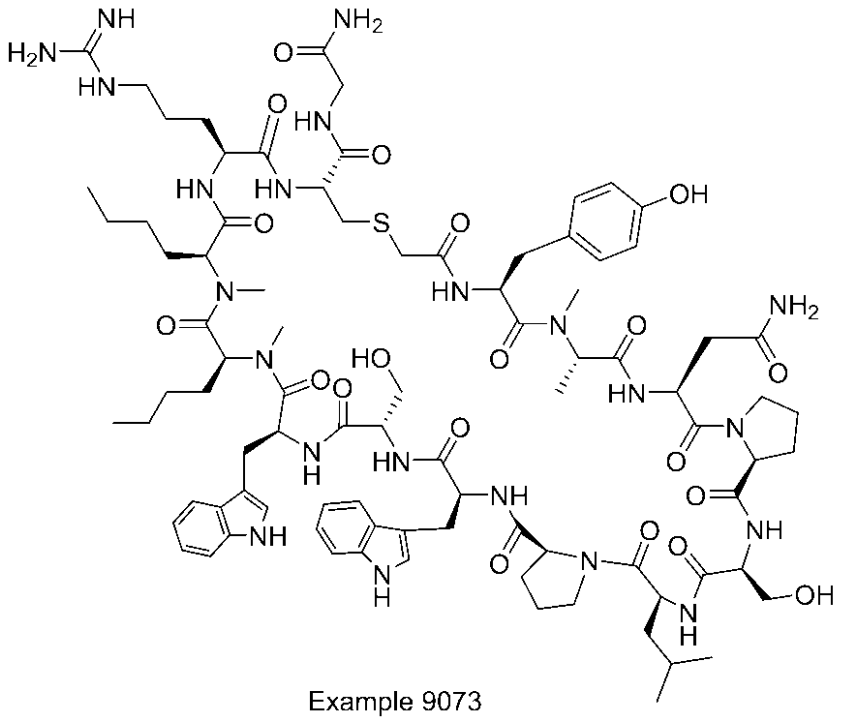
Example 9071

実施例９０７２



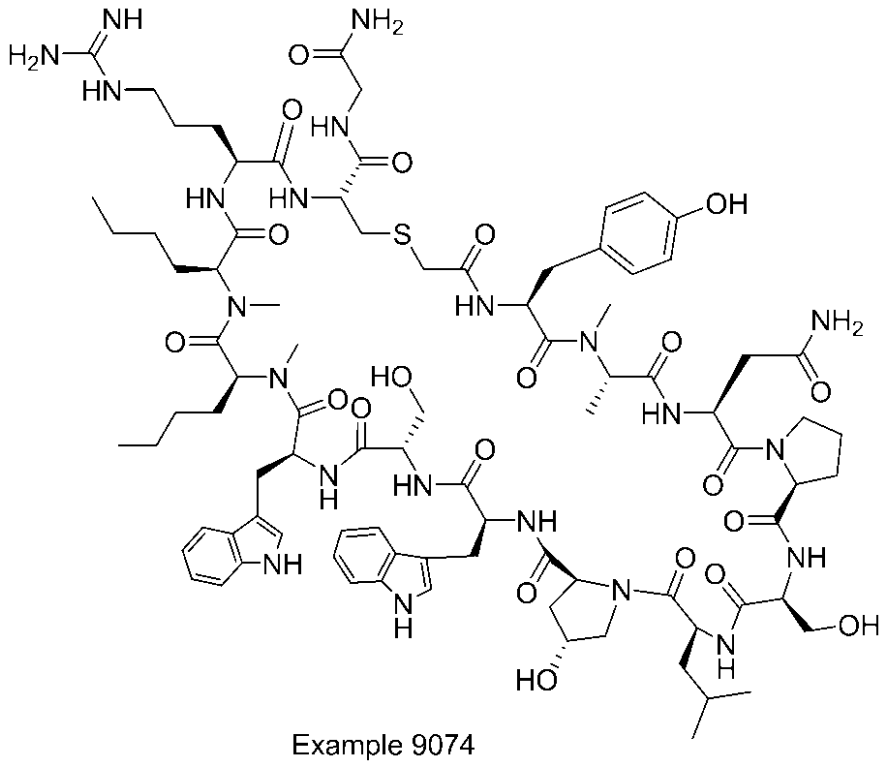
Example 9072

実施例９０７３



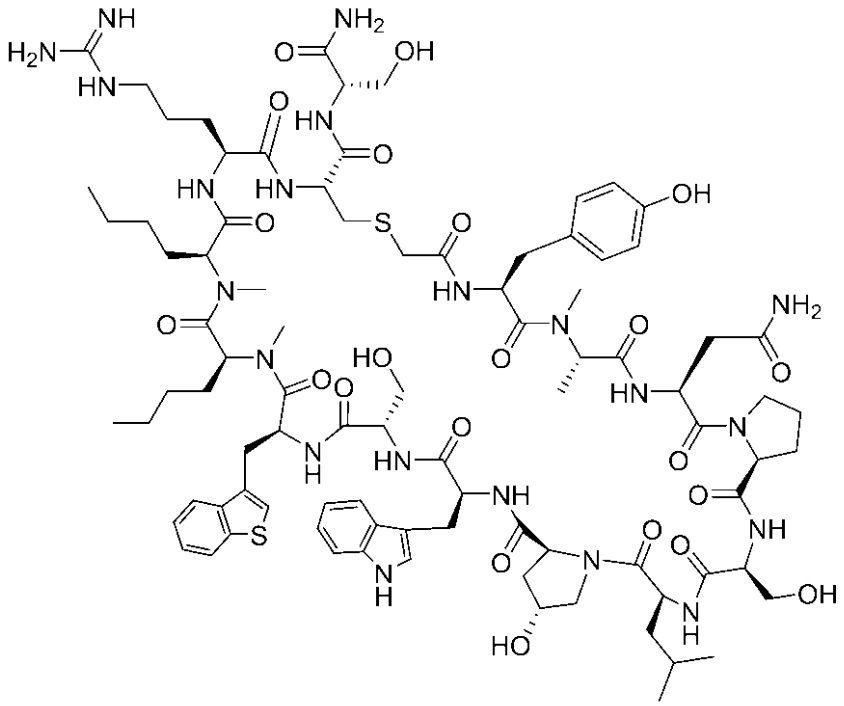
Example 9073

実施例９０７４



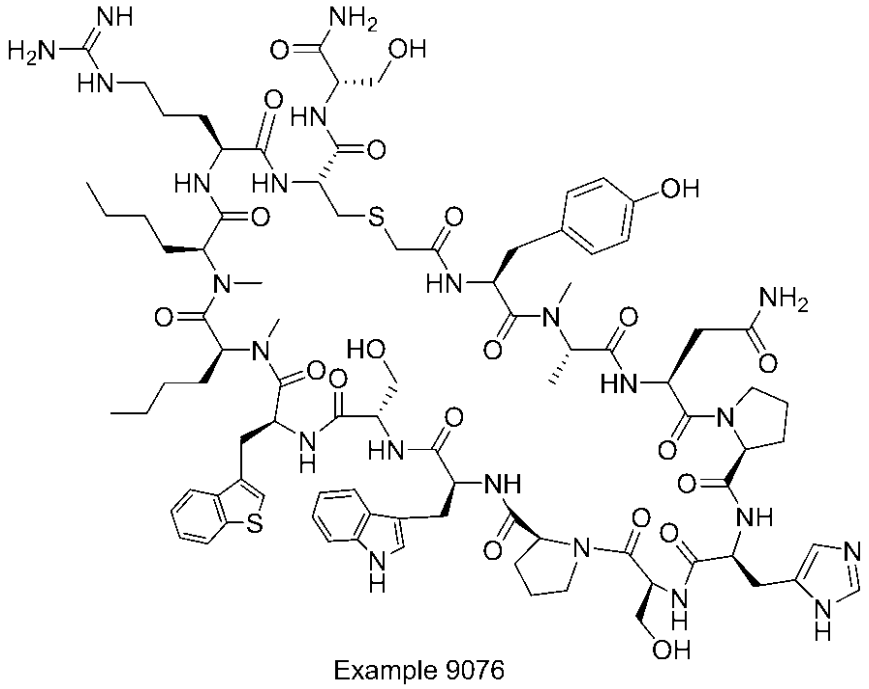
Example 9074

実施例９０７５



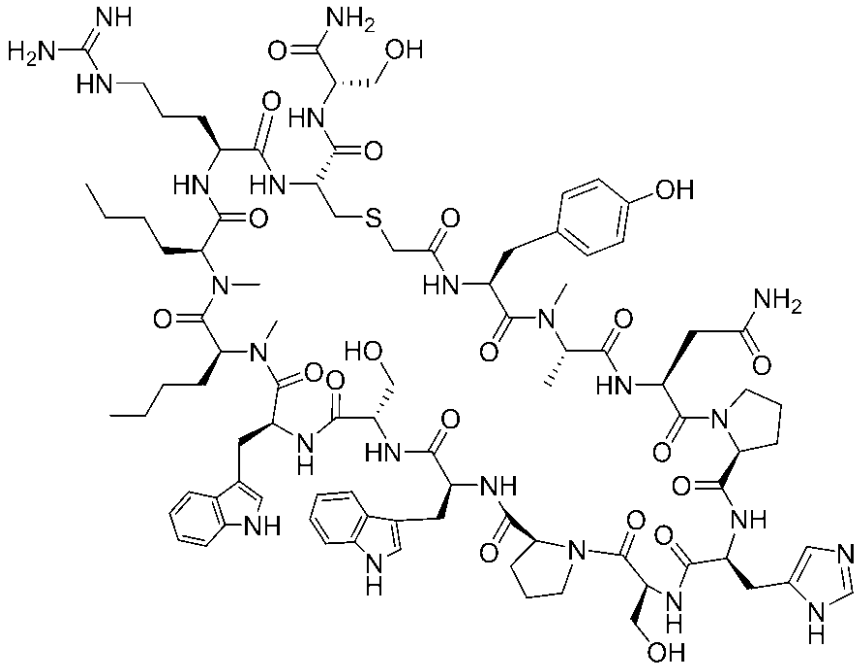
Example 9075

実施例９０７６



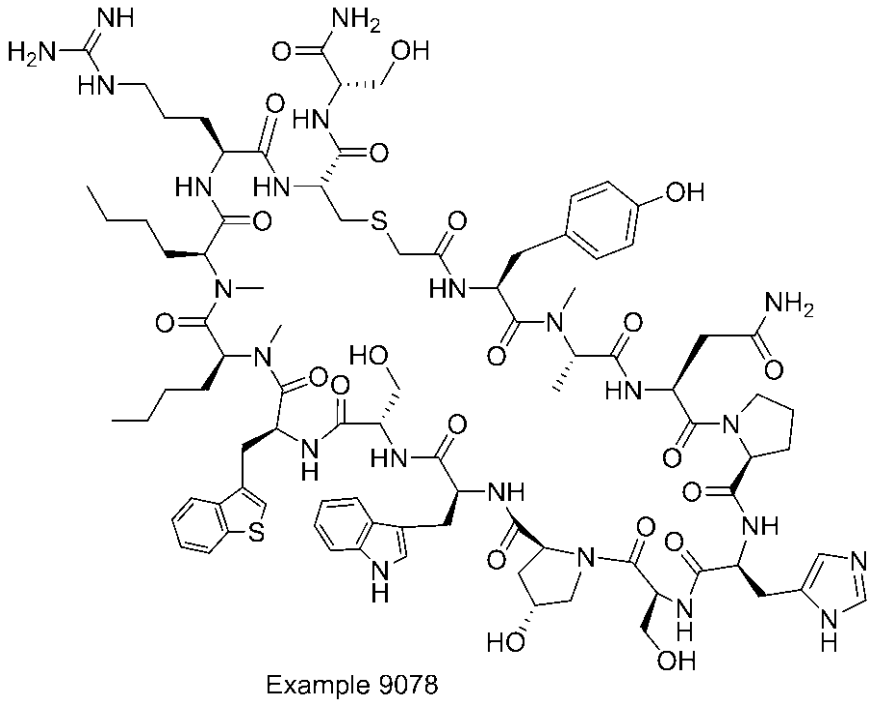
Example 9076

実施例９０７７



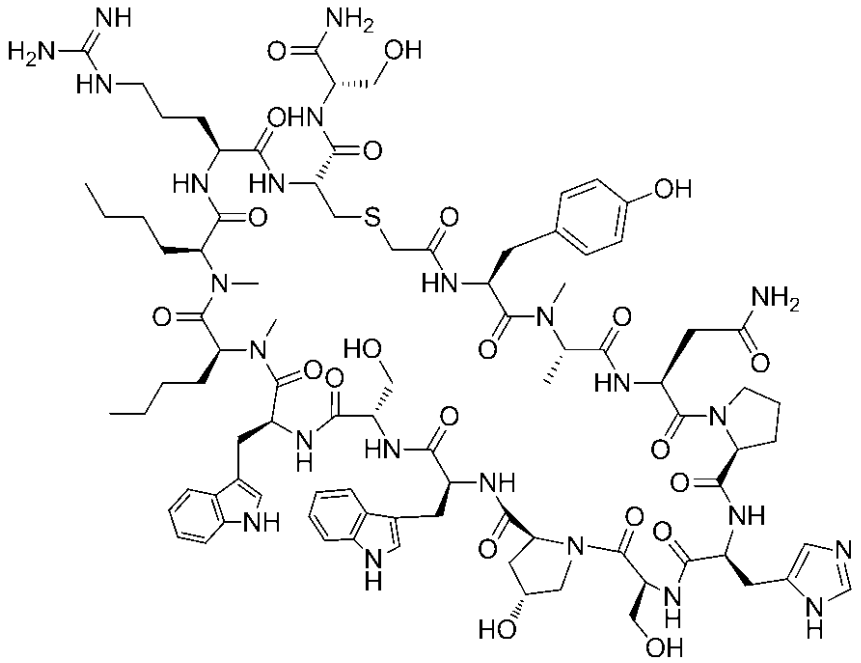
Example 9077

実施例９０７８



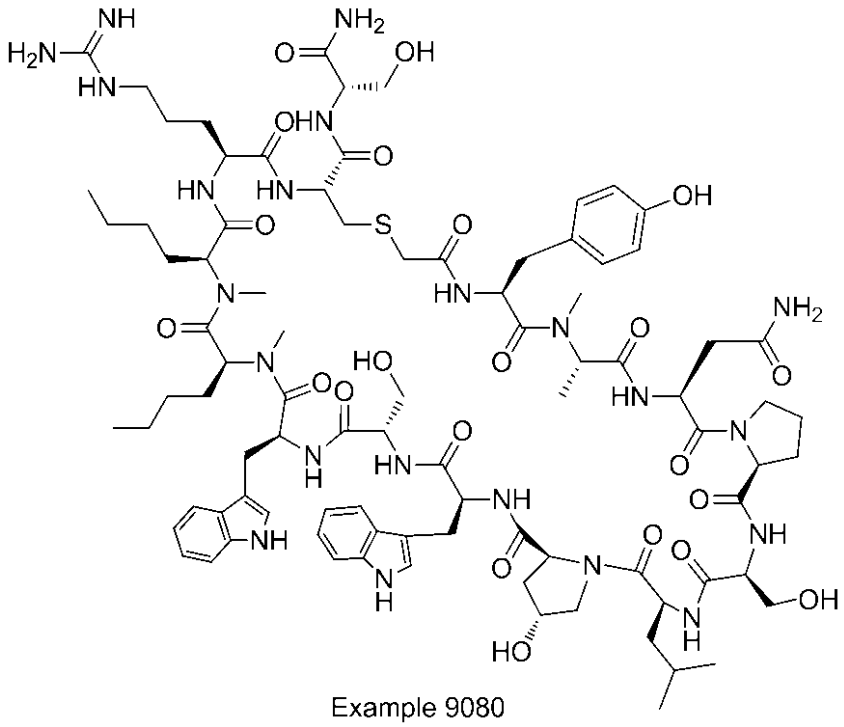
Example 9078

実施例９０７９



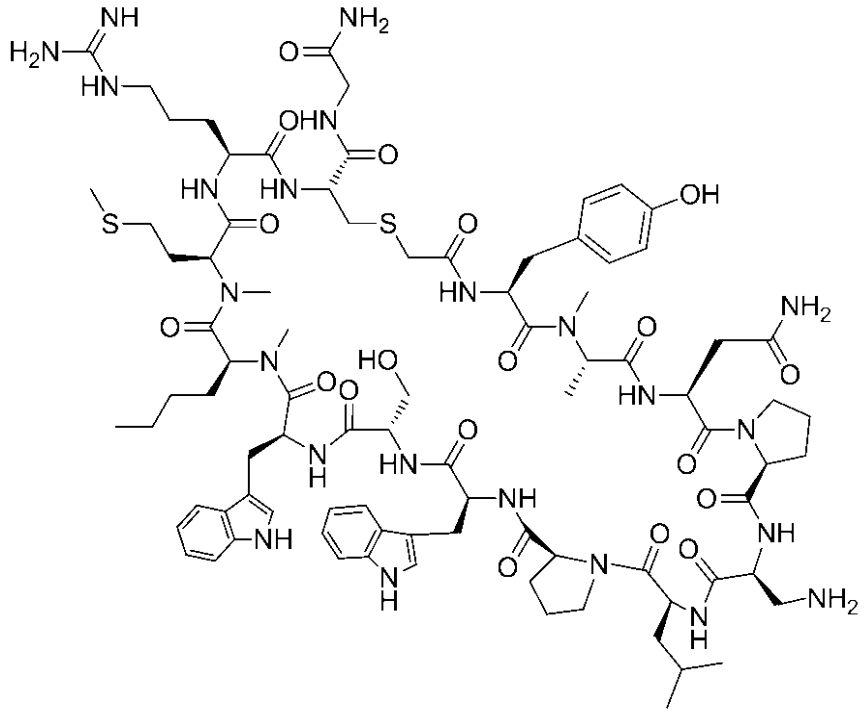
Example 9079

実施例９０８０



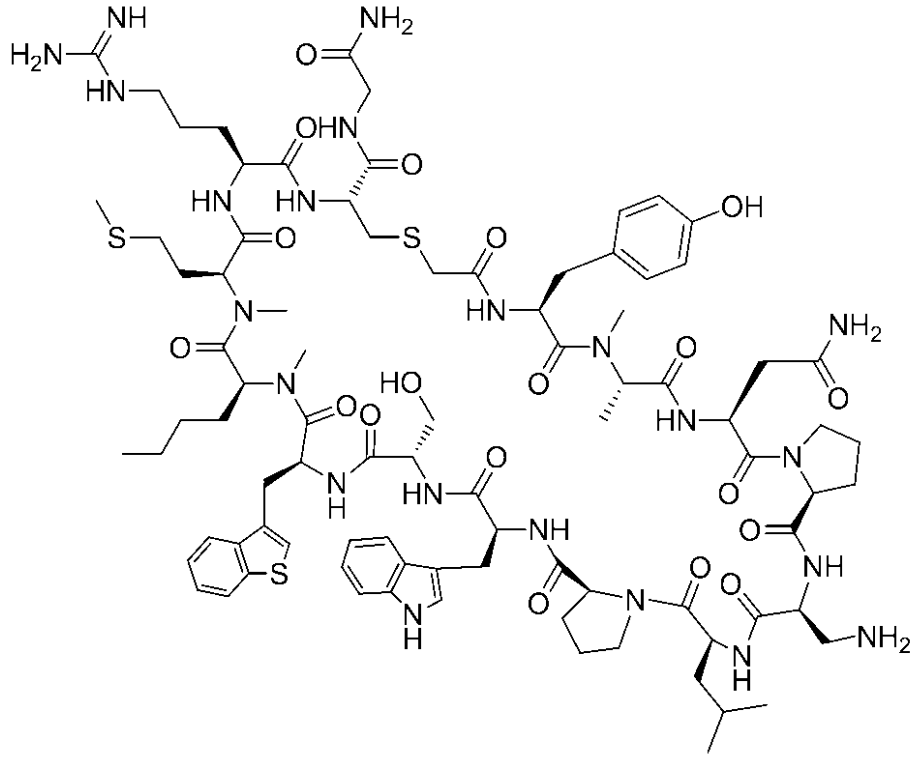
Example 9080

実施例９０８１



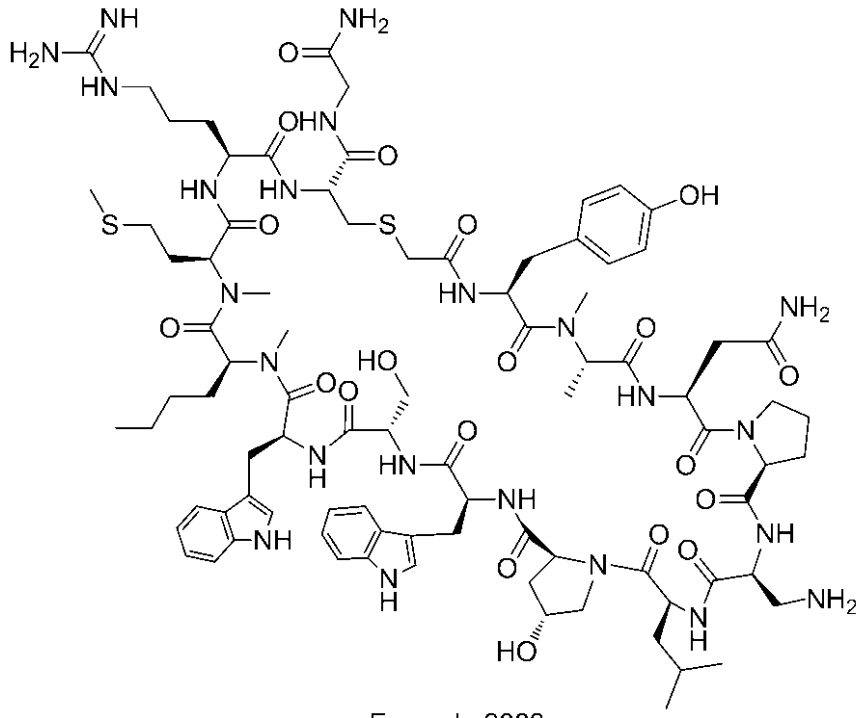
Example 9081

実施例９０８２



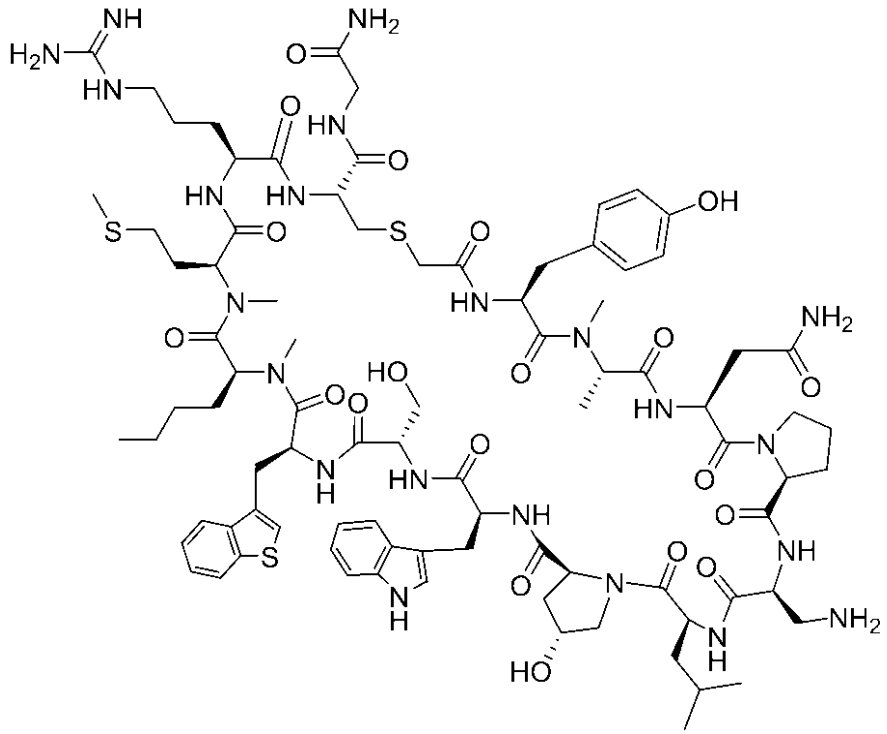
Example 9082

実施例９０８３



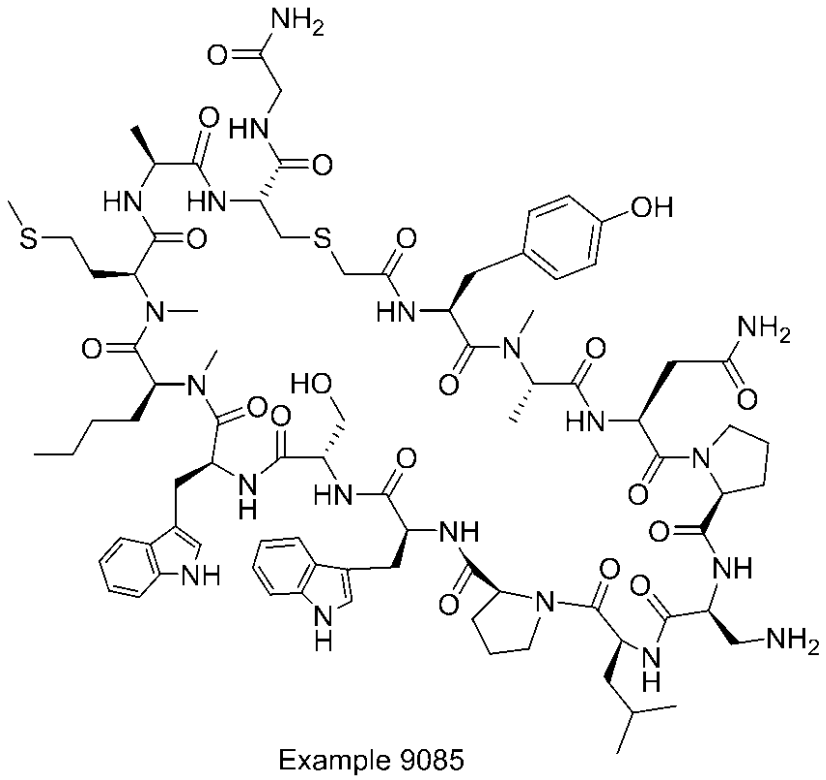
Example 9083

実施例９０８４



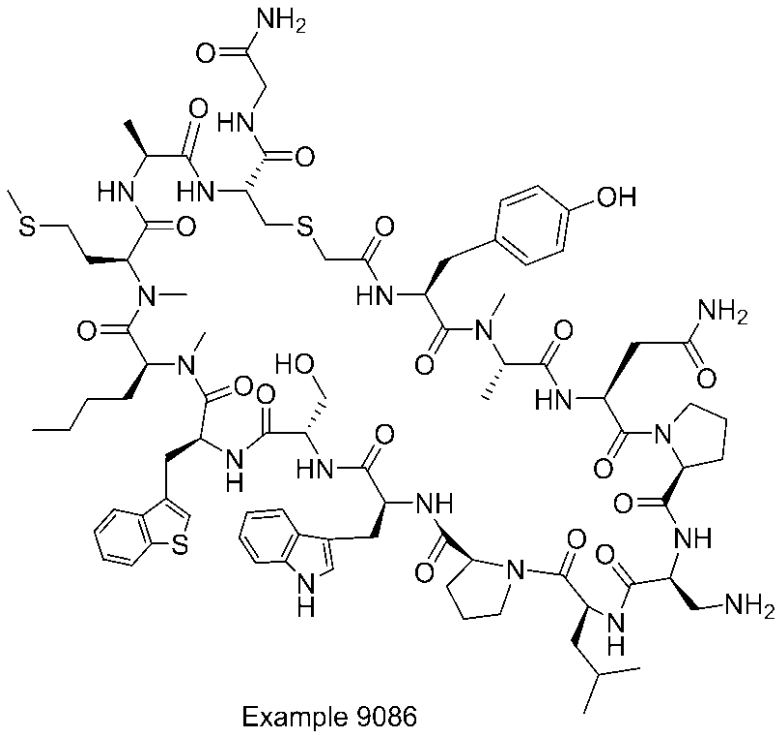
Example 9084

実施例９０８５



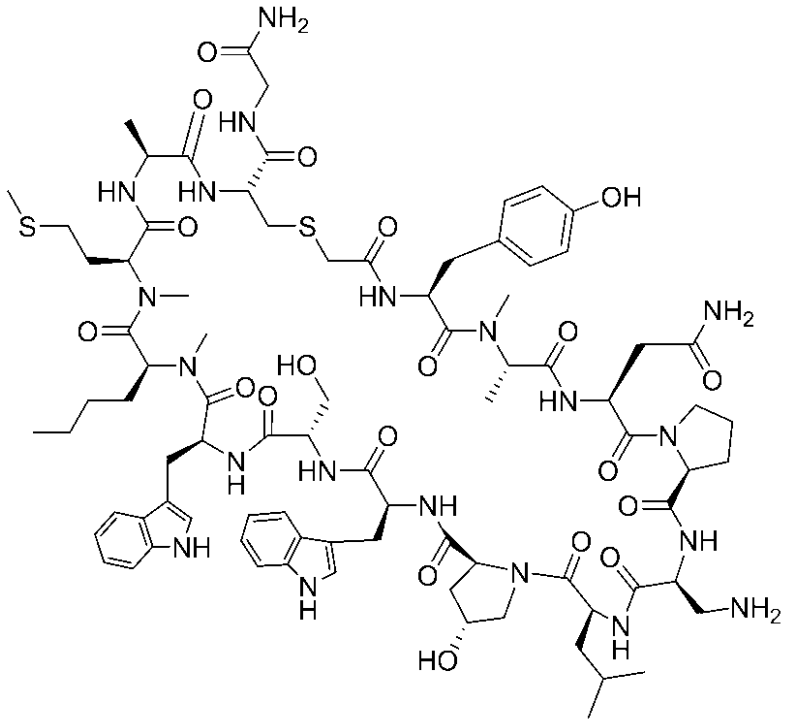
Example 9085

実施例９０８６



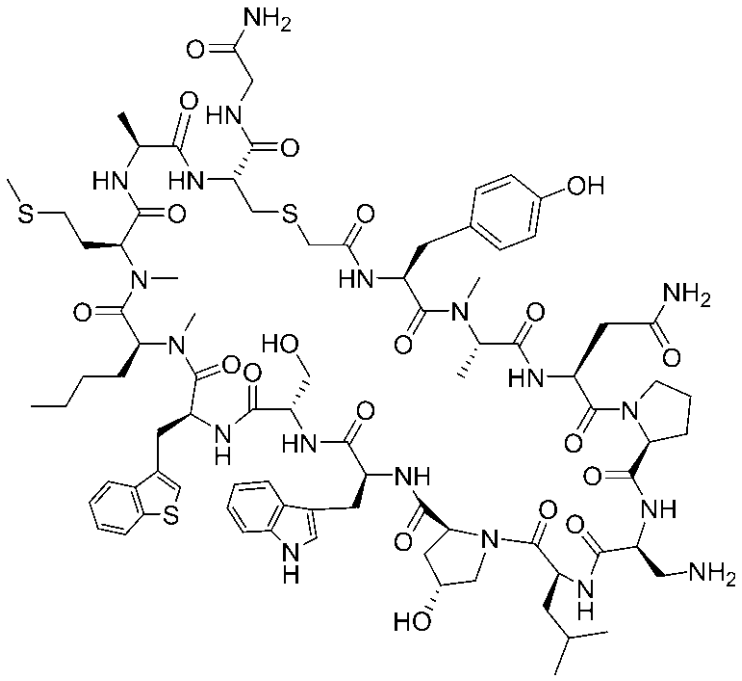
Example 9086

実施例９０８７



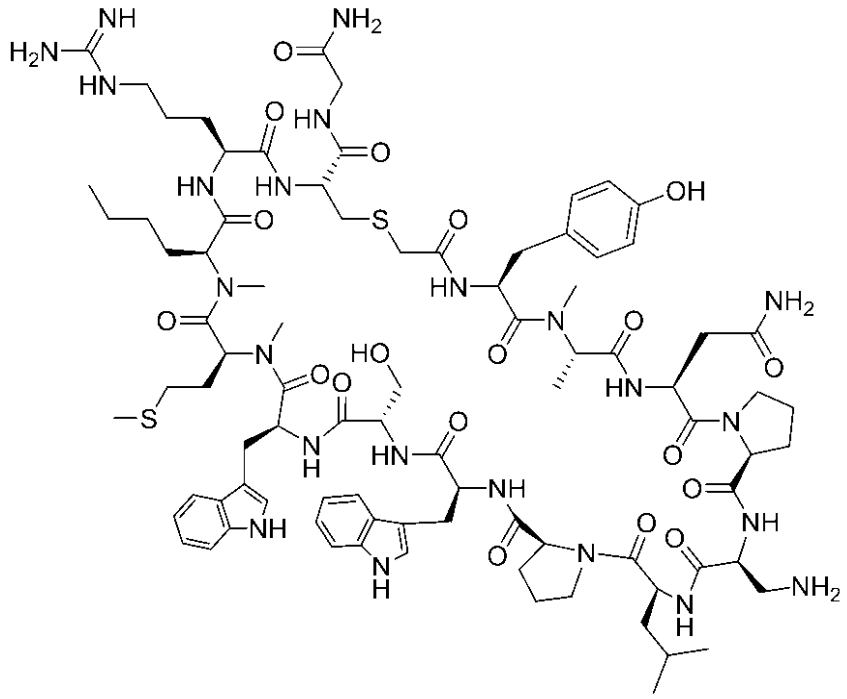
Example 9087

実施例９０８８



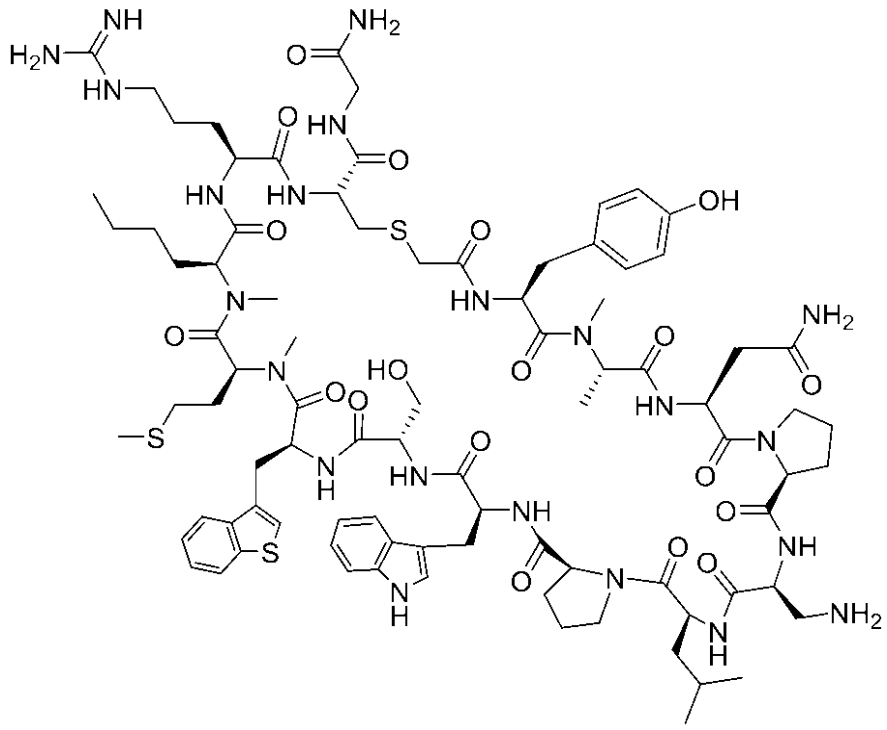
Example 9088

実施例９０８９



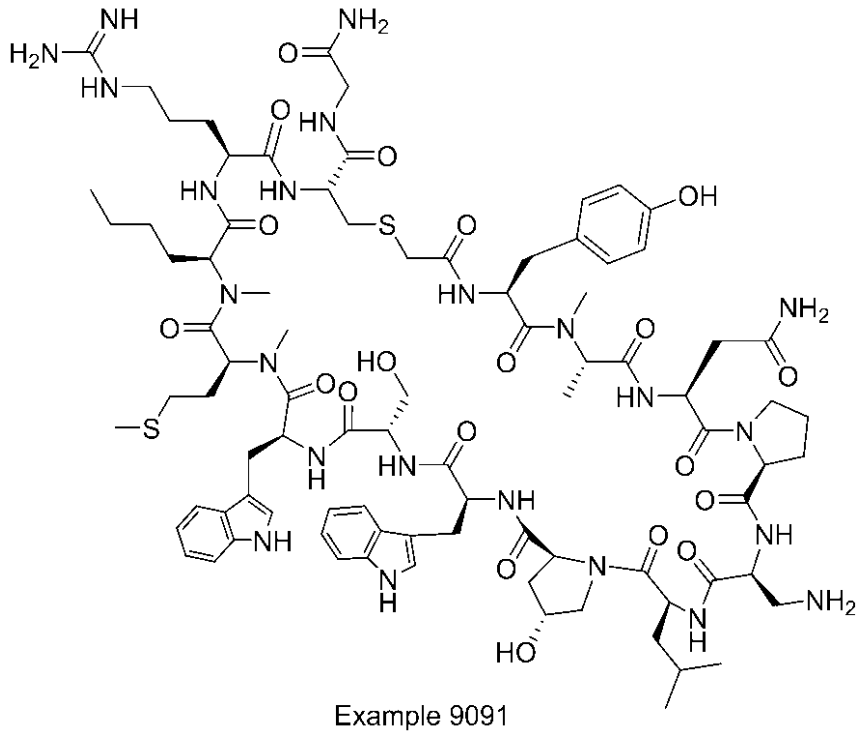
Example 9089

実施例９０９０



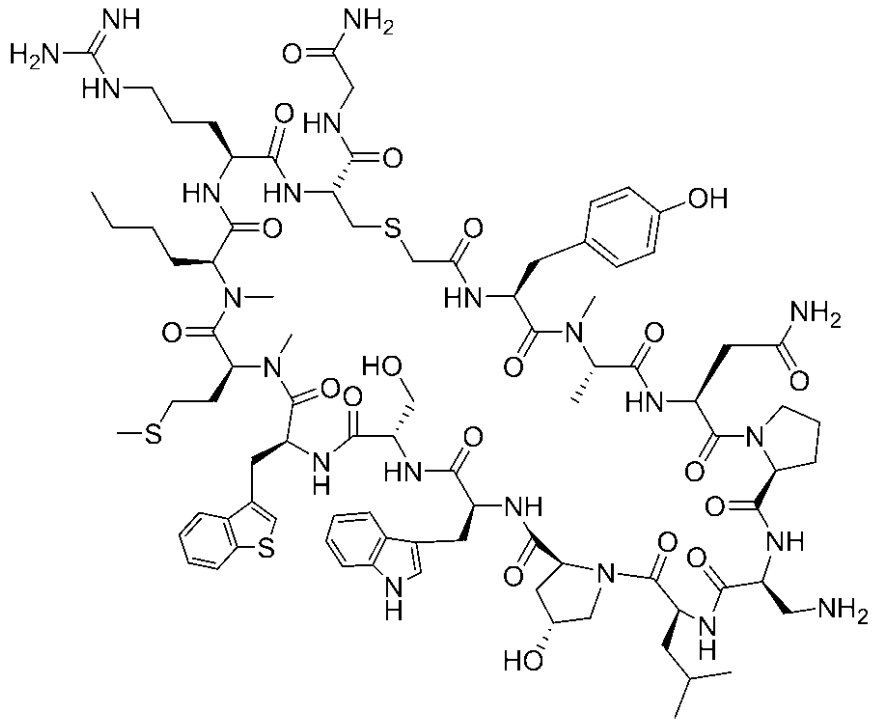
Example 9090

実施例９０９１



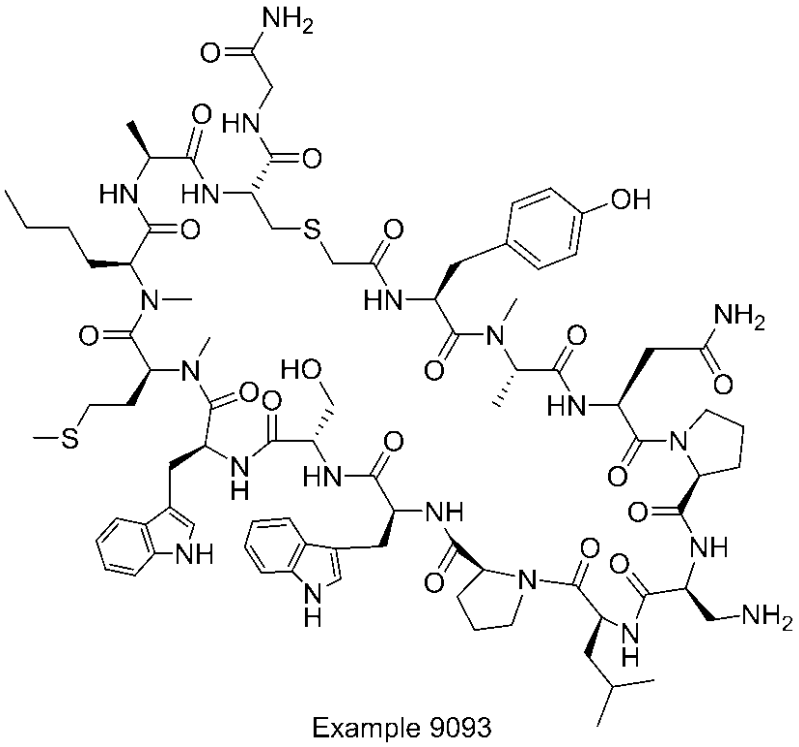
Example 9091

実施例９０９２



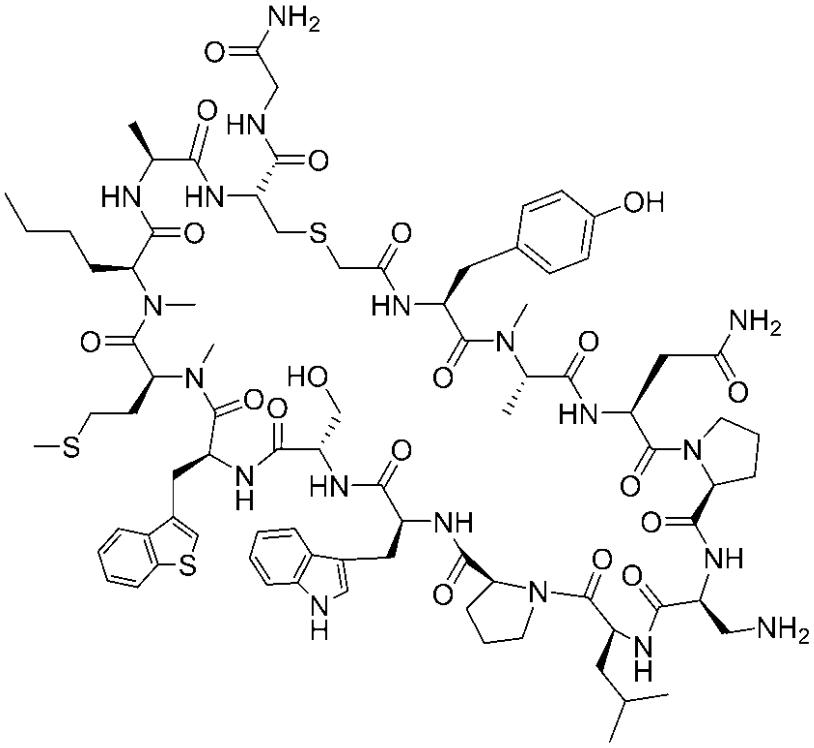
Example 9092

実施例９０９３



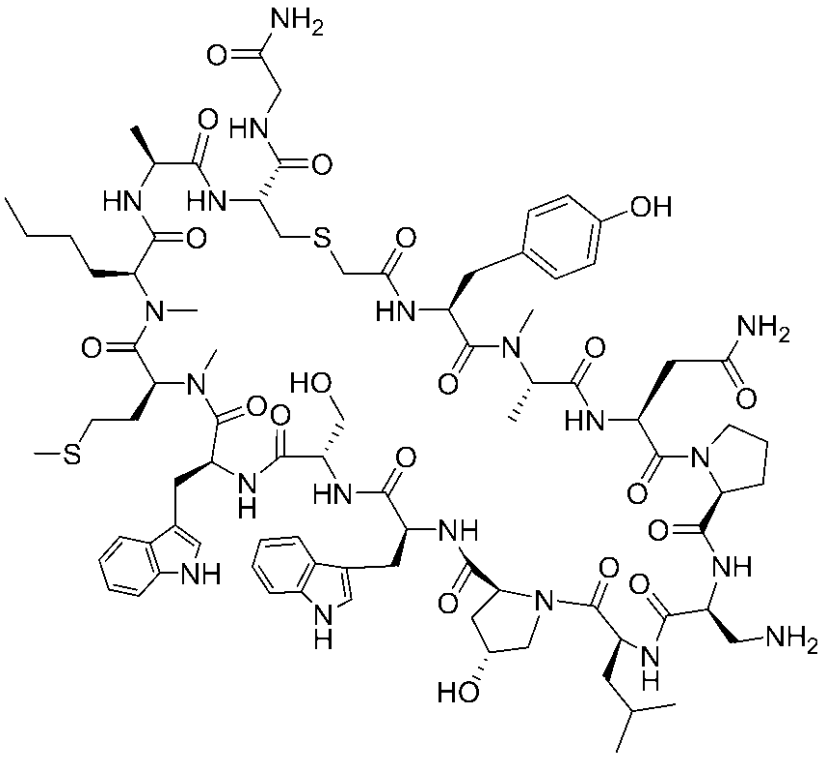
Example 9093

実施例９０９４



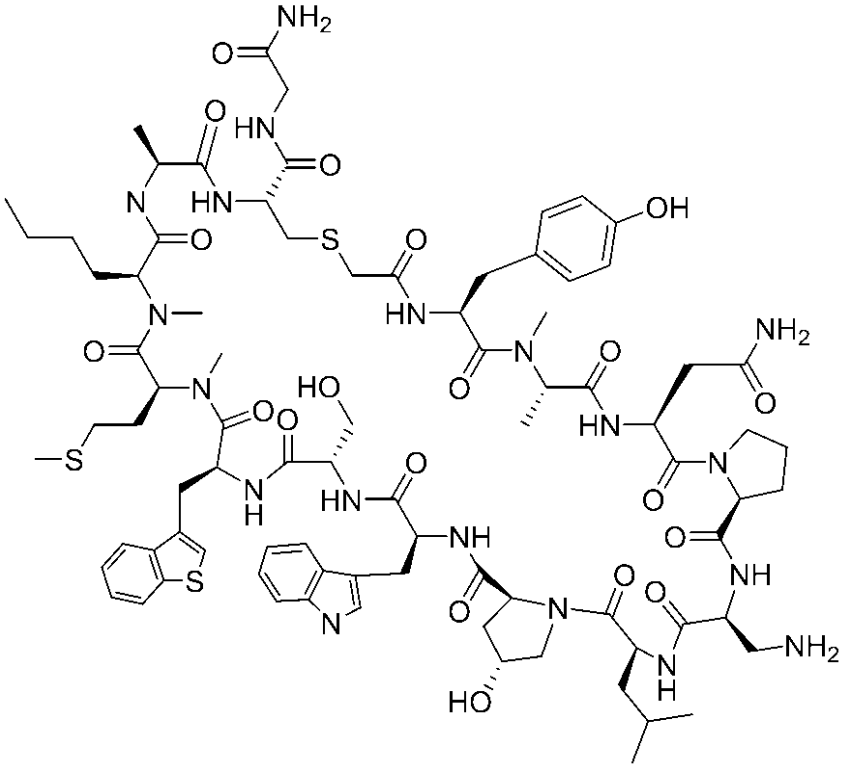
Example 9094

実施例９０９５



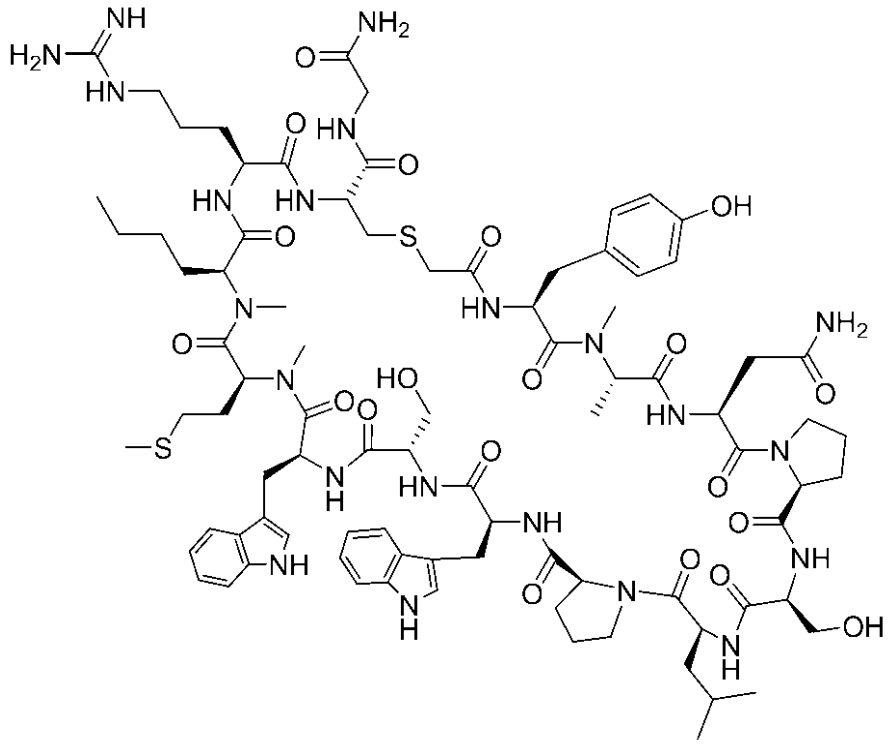
Example 9095

実施例９０９６



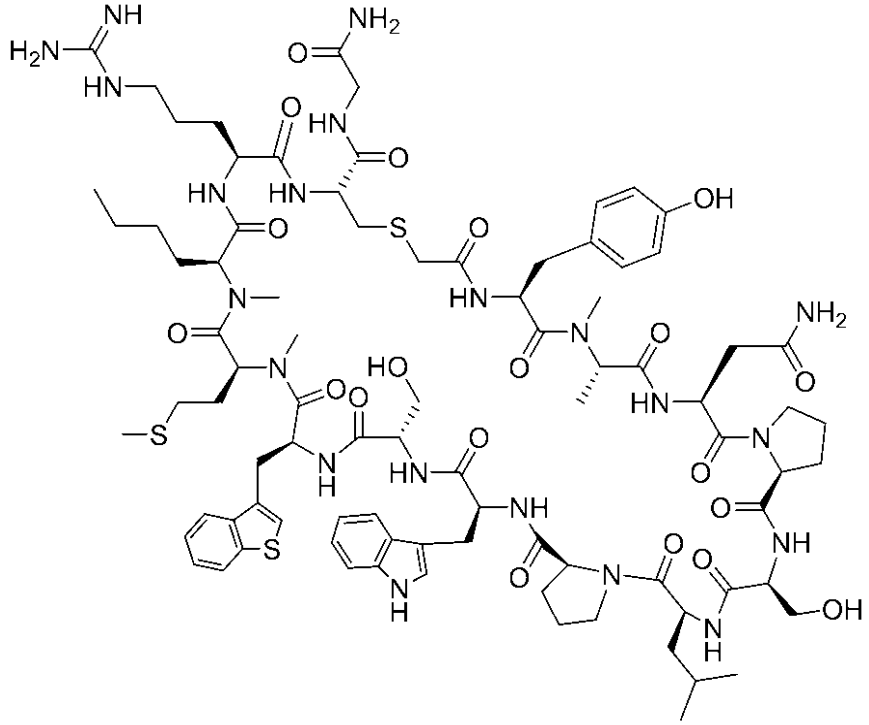
Example 9096

実施例９０９７



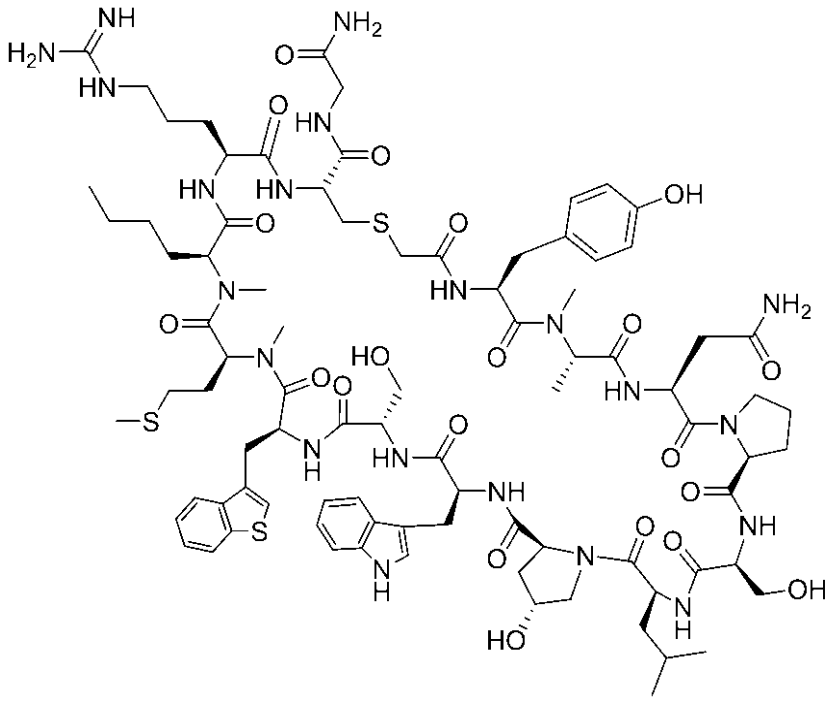
Example 9097

実施例９０９８



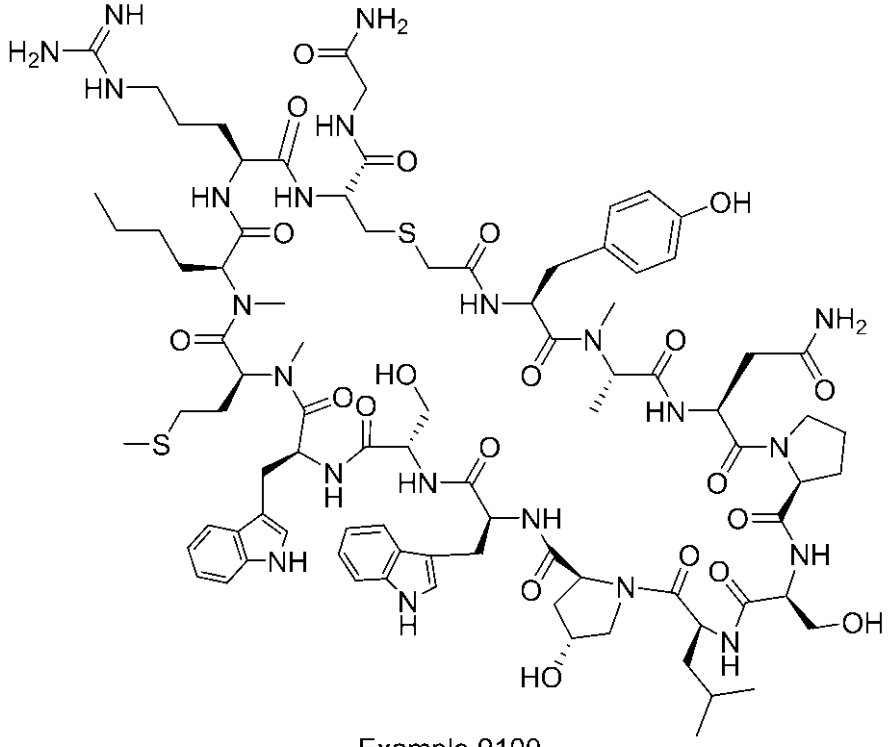
Example 9098

実施例９０９９



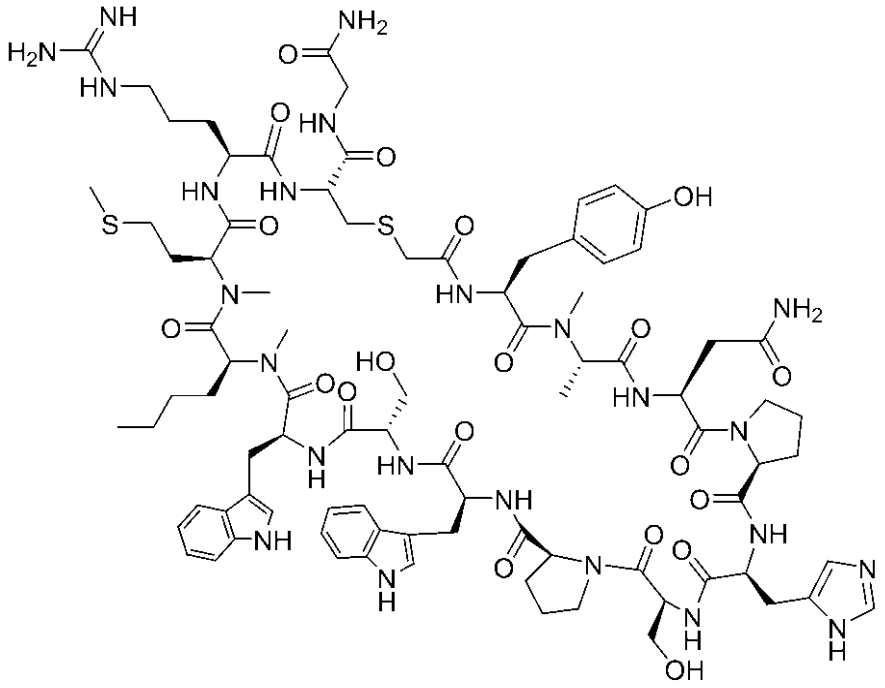
Example 9099

実施例９１００



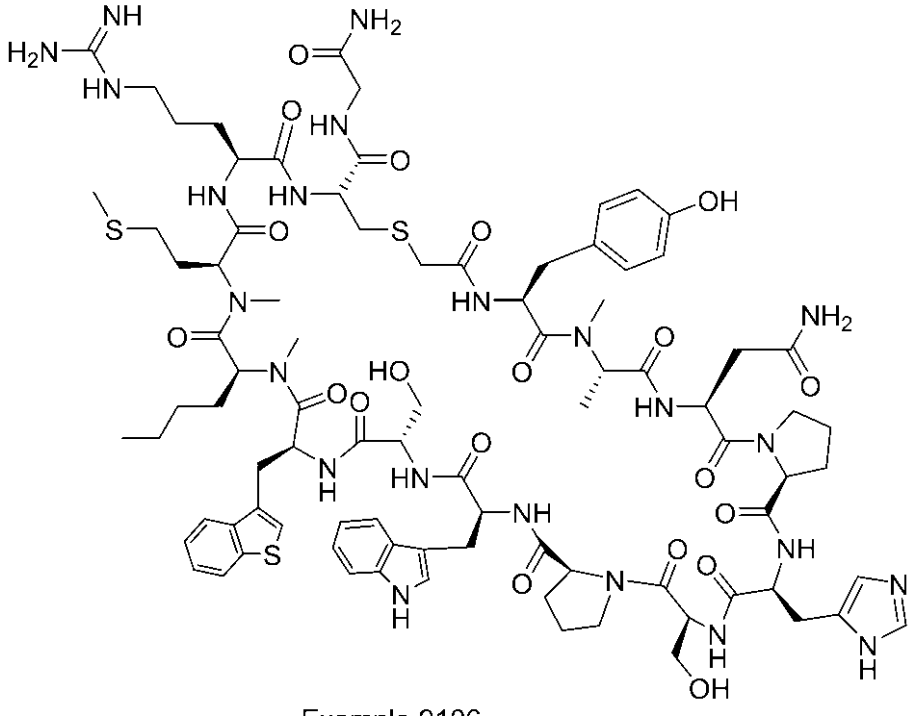
Example 9100

実施例９１０５



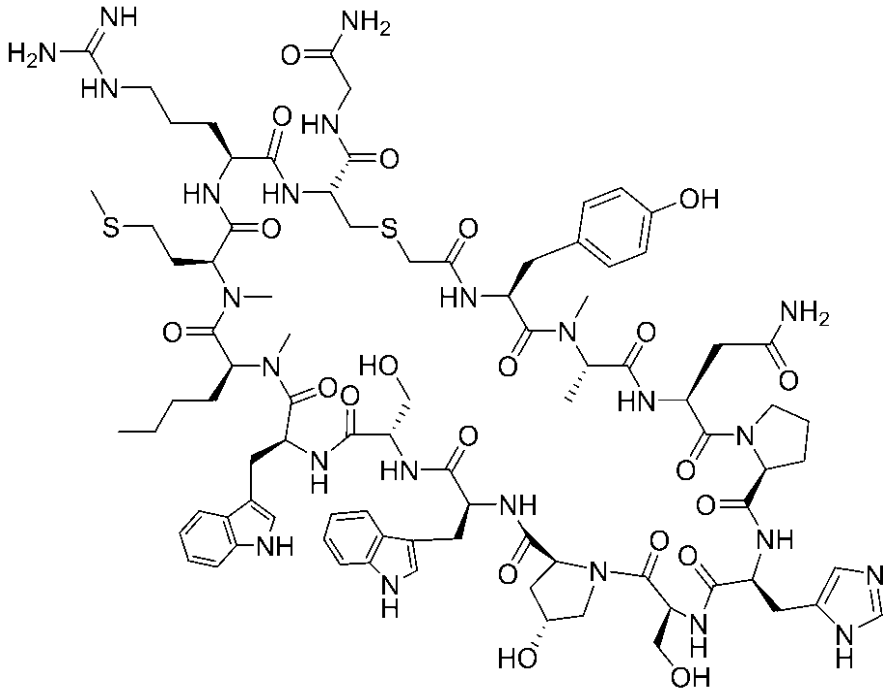
Example 9105

実施例９１０６



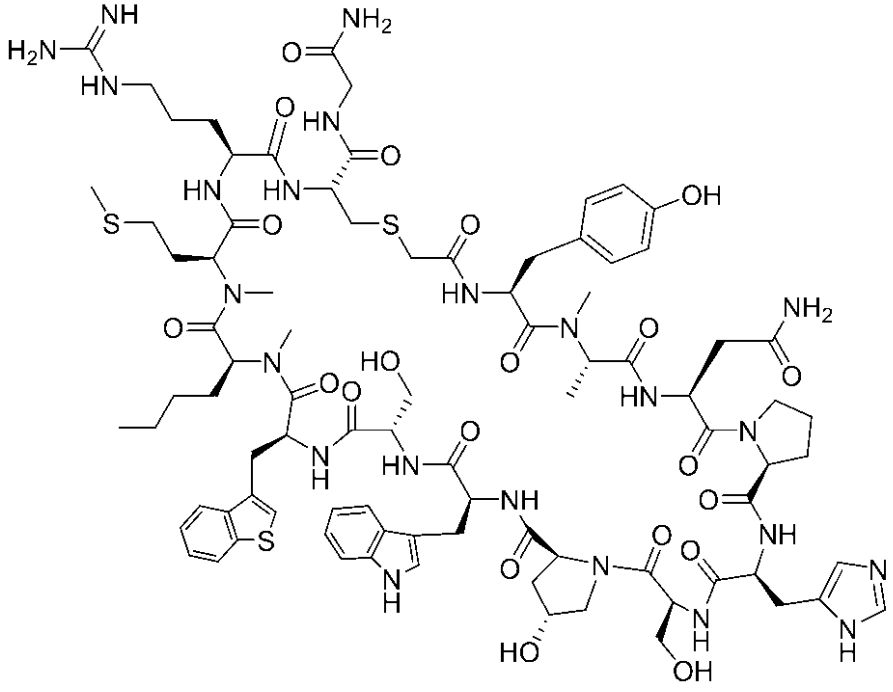
Example 9106

実施例９１０７



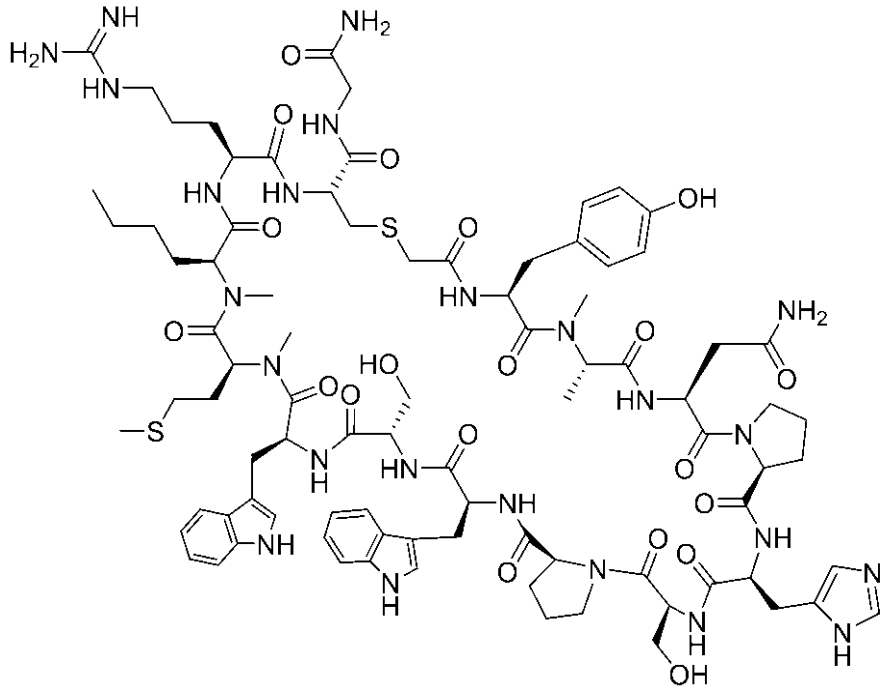
Example 9107

実施例９１０８



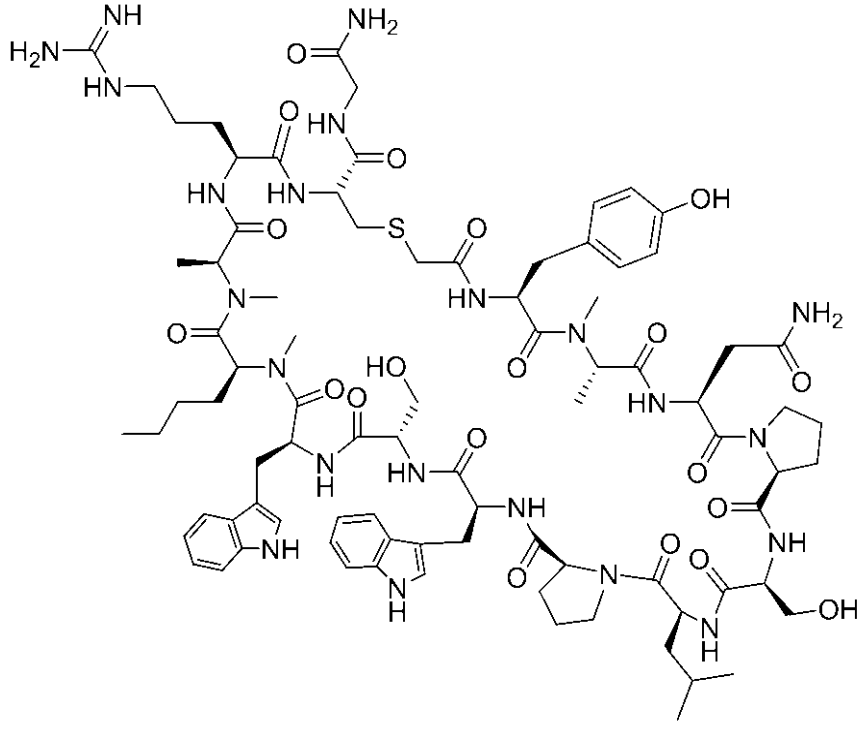
Example 9108

実施例９１０９



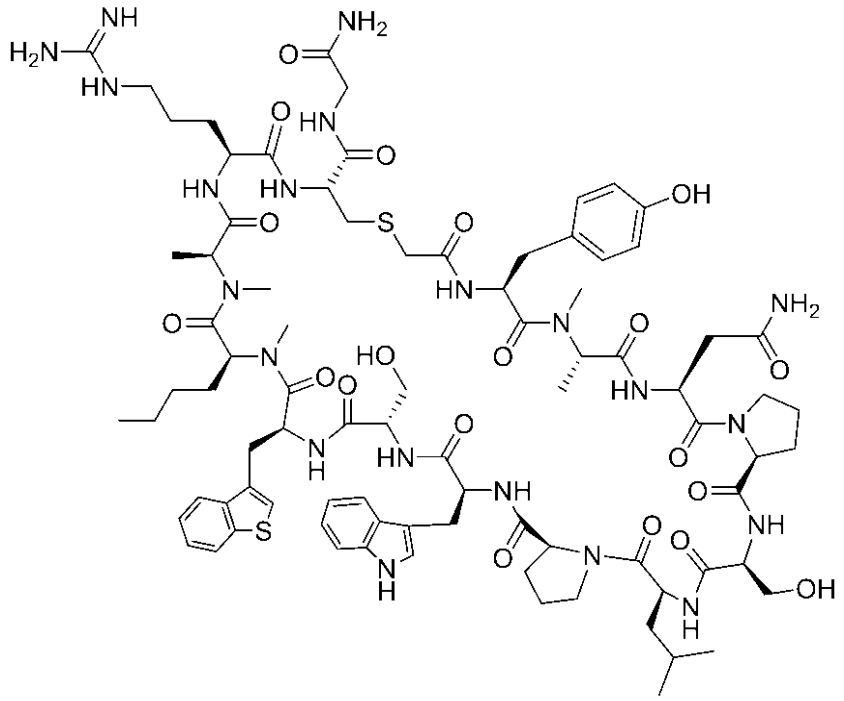
Example 9109

実施例９１１０



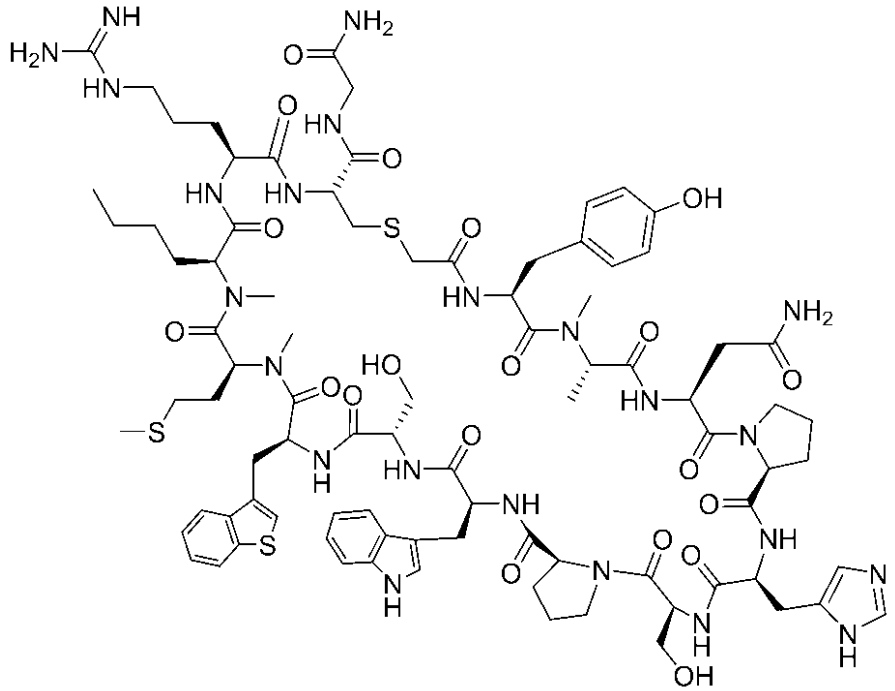
Example 9110

実施例９１１１



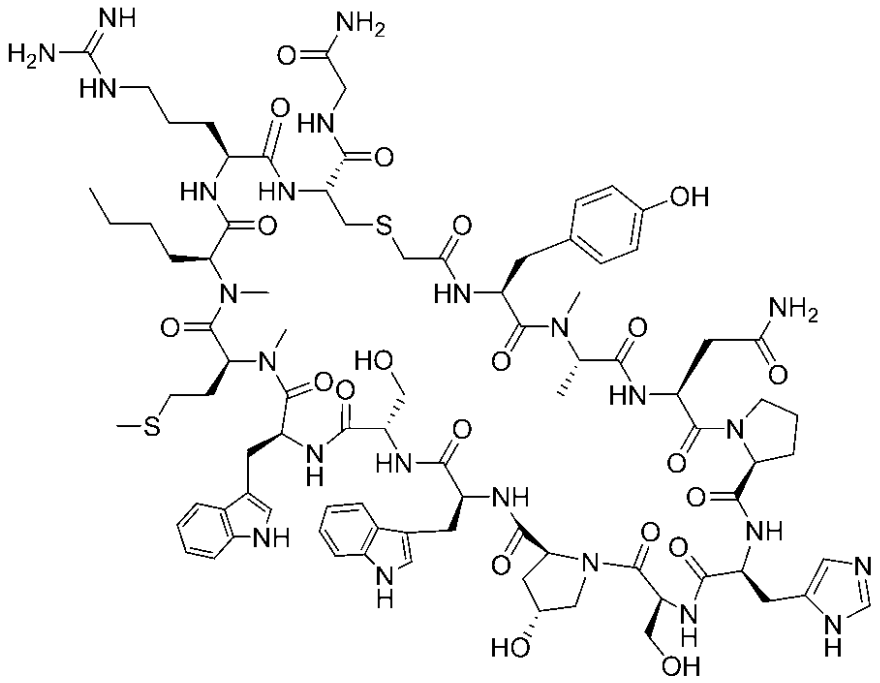
Example 9111

実施例９１１２



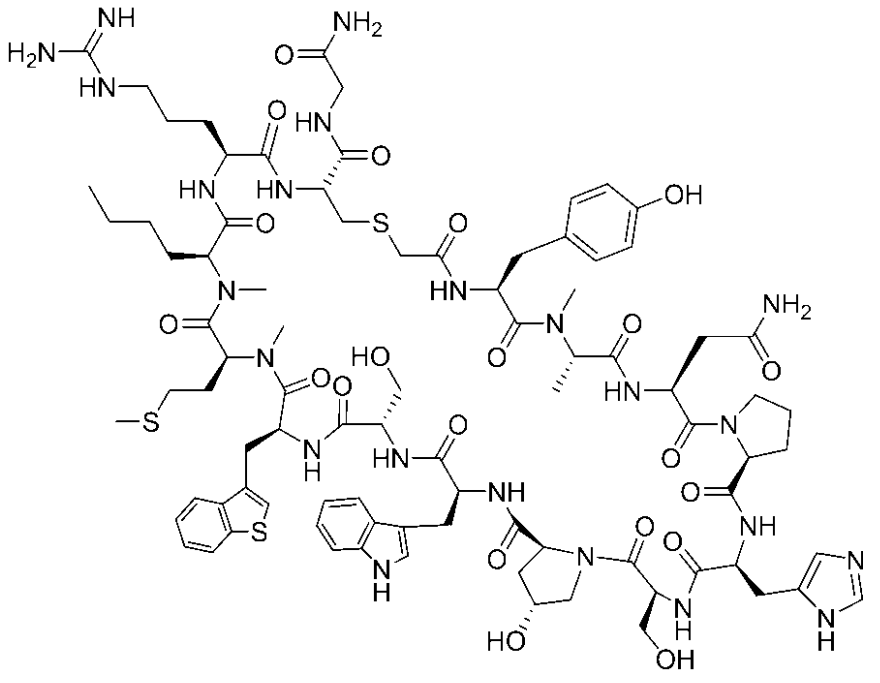
Example 9112

実施例９１１３



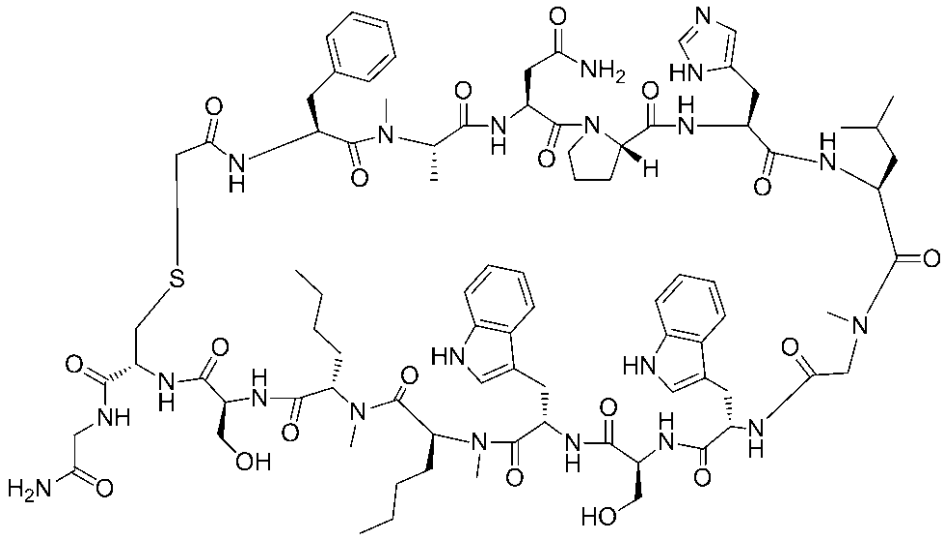
Example 9113

実施例９１１４



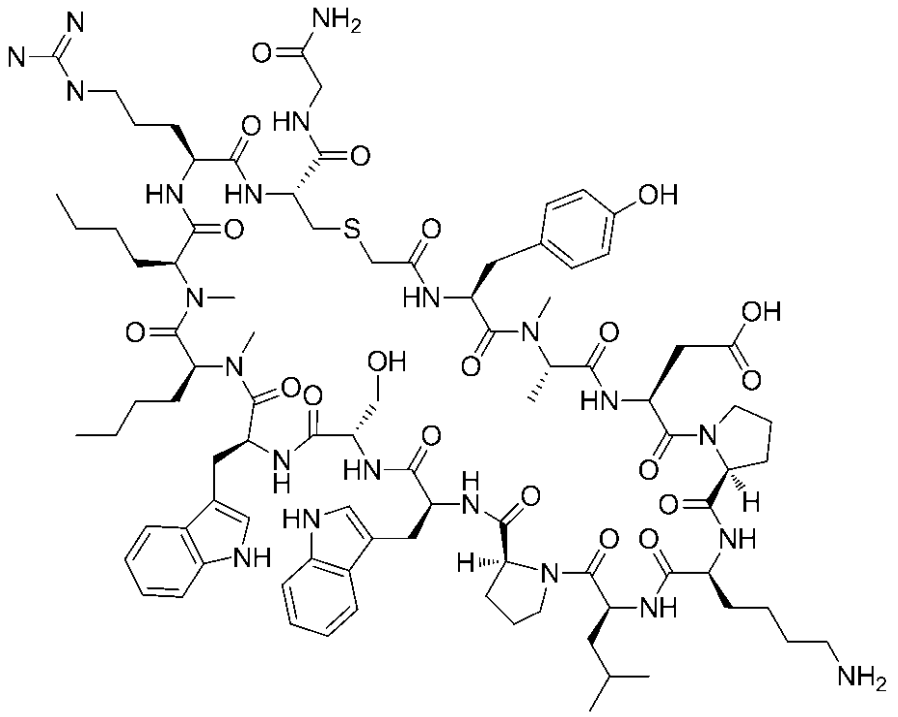
Example 9114

実施例１０００１



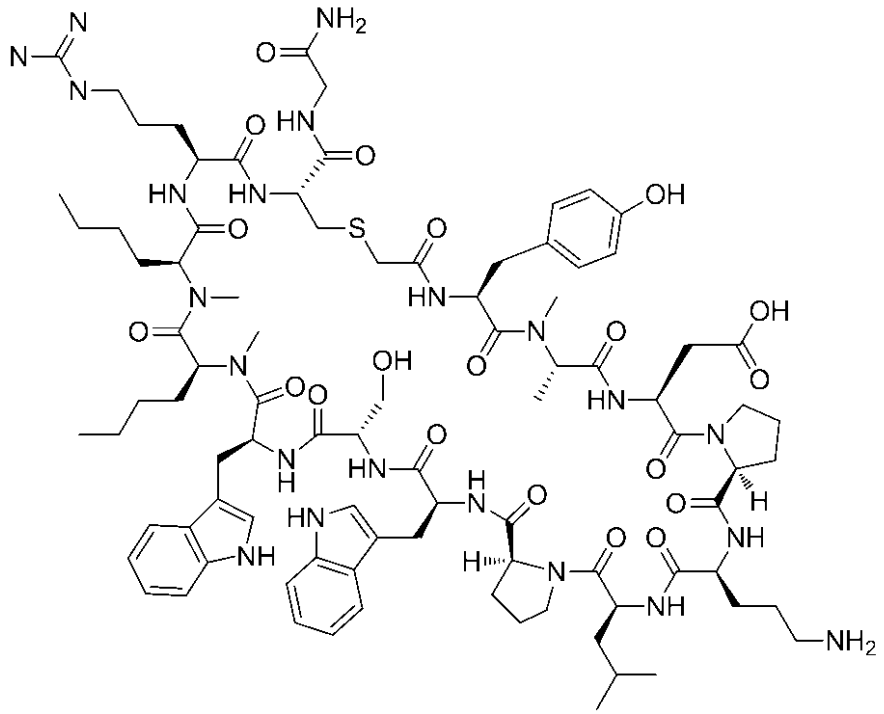
Example 10001

実施例１０５０１



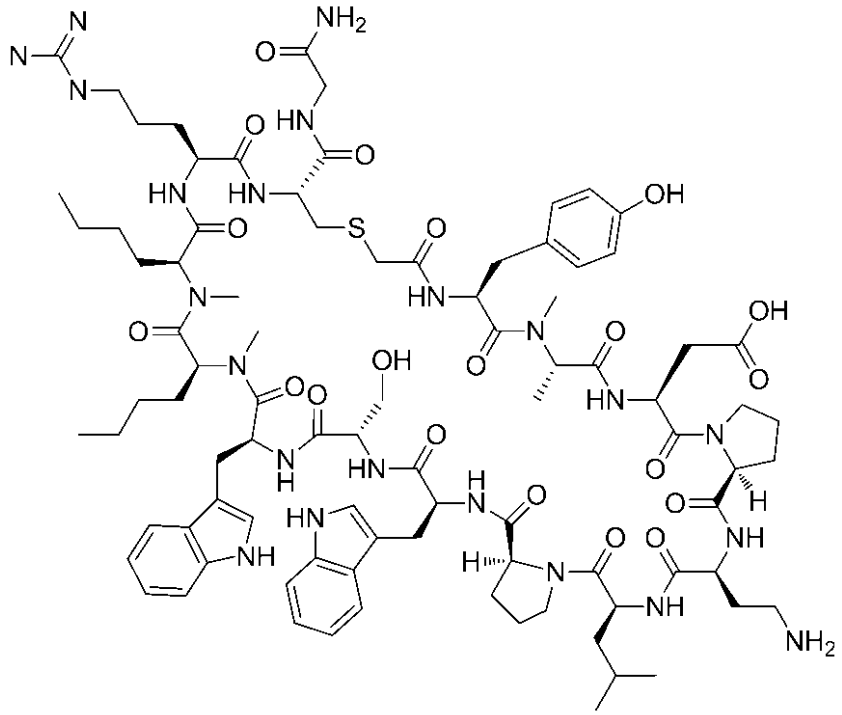
Example 10501

実施例１０５０２



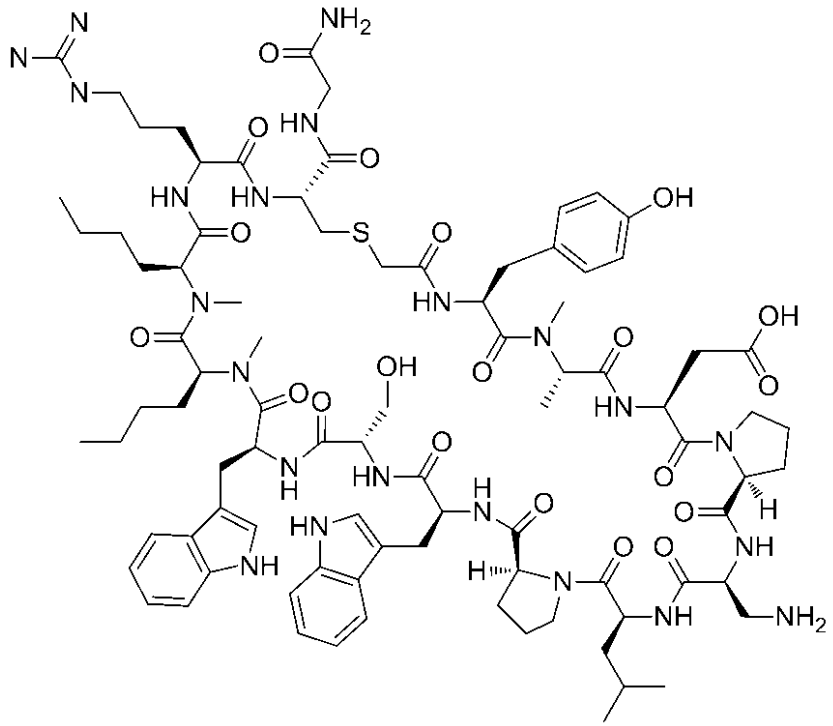
Example 10502

実施例１０５０３



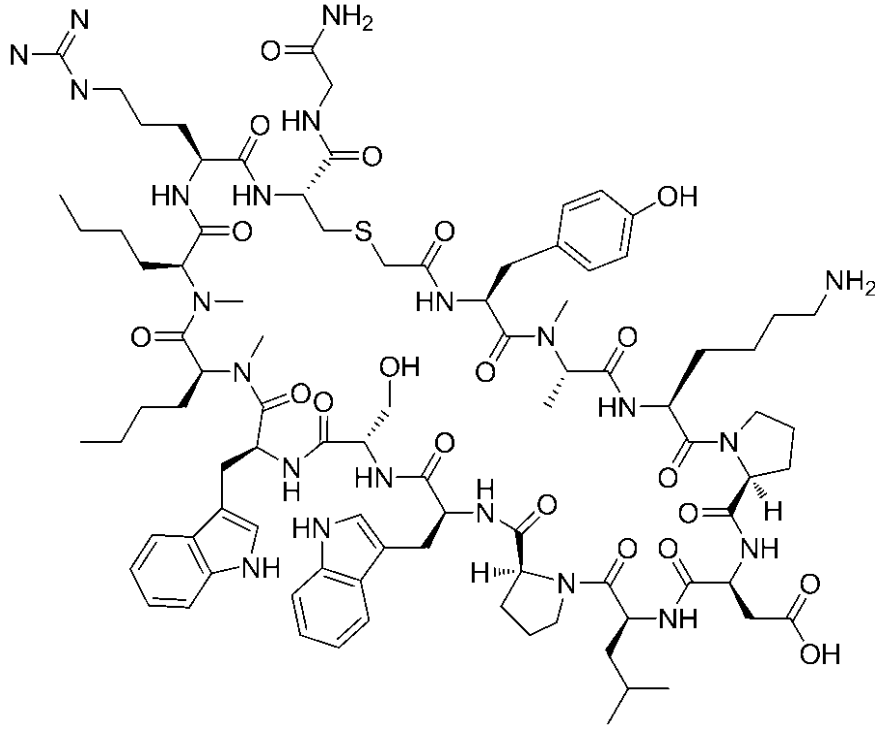
Example 10503

実施例１０５０４



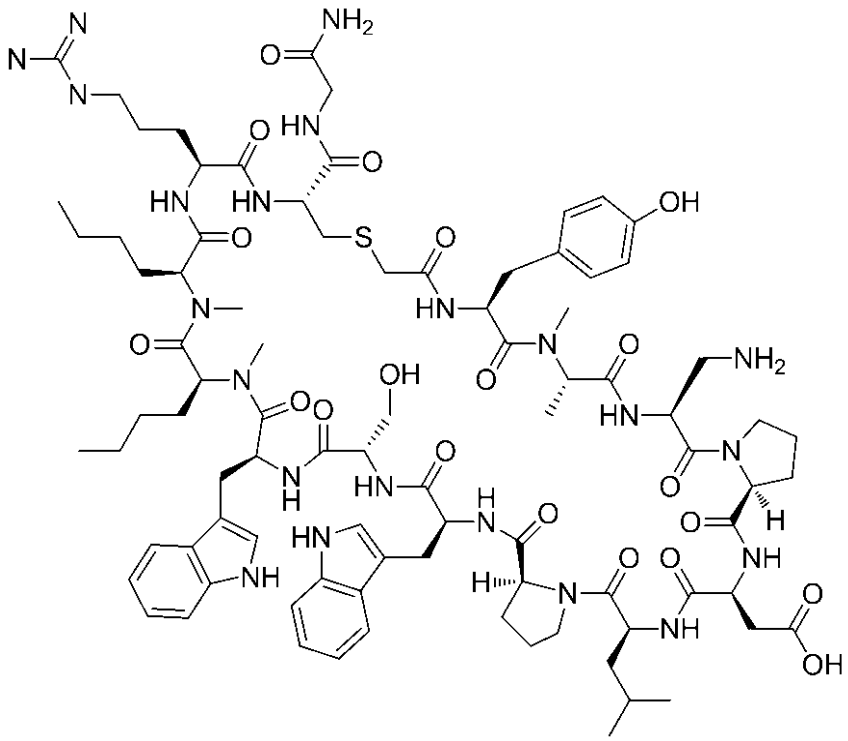
Example 10504

実施例１０５０５



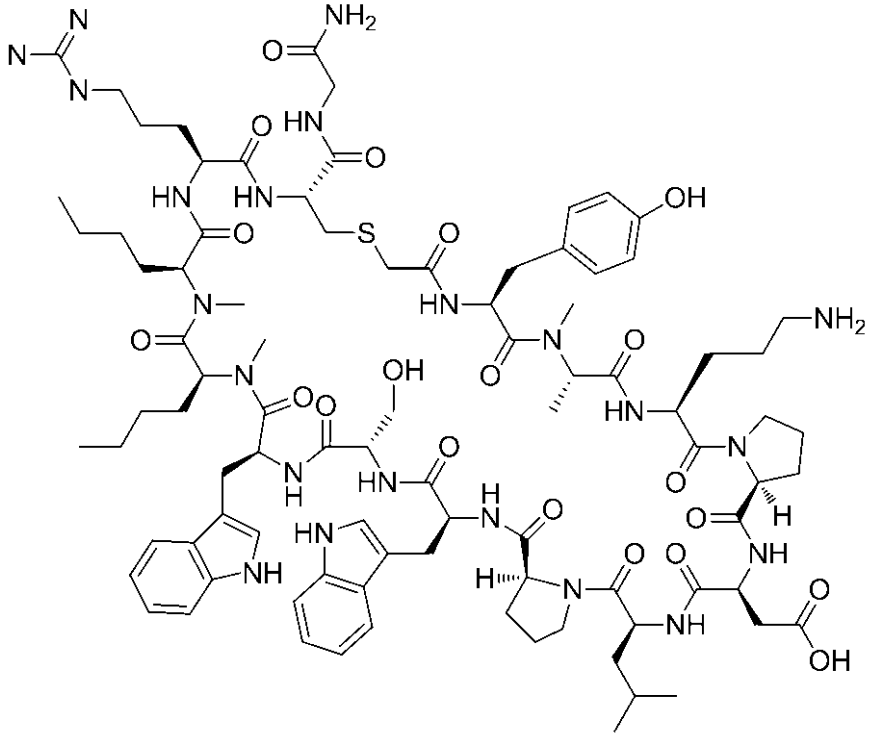
Example 10505

実施例１０５０６



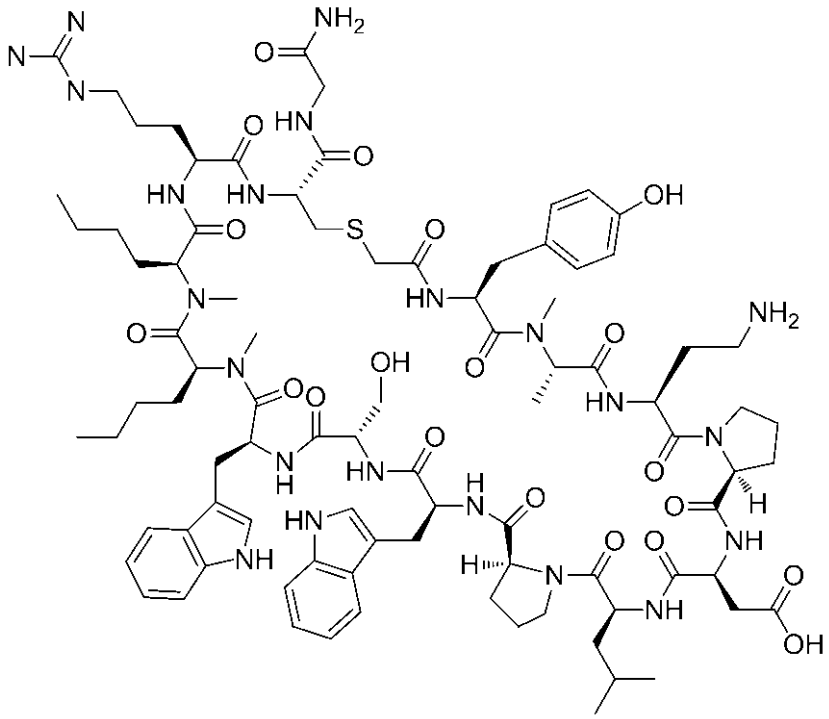
Example 10506

実施例１０５０７



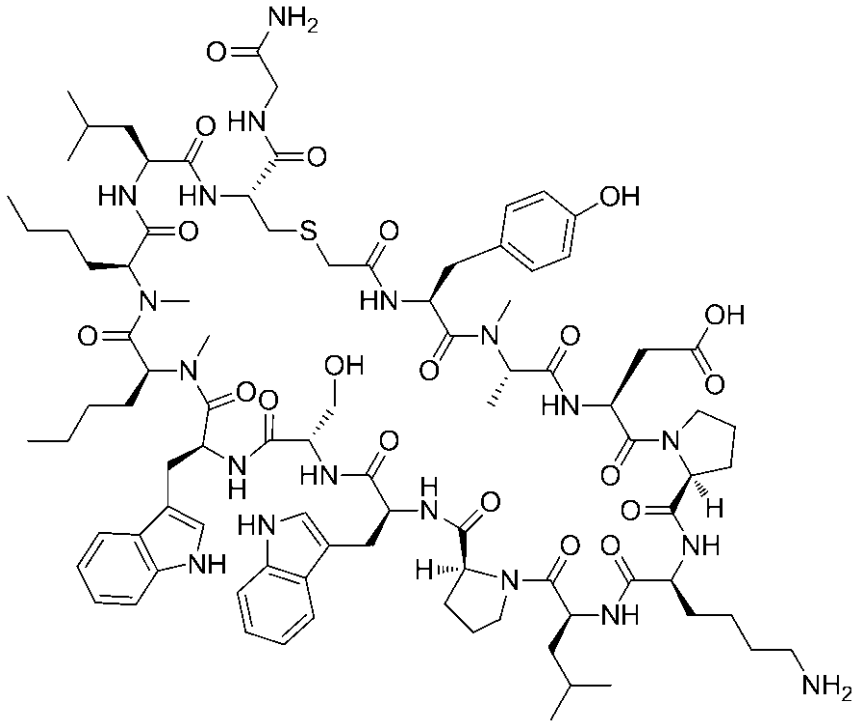
Example 10507

実施例１０５０８



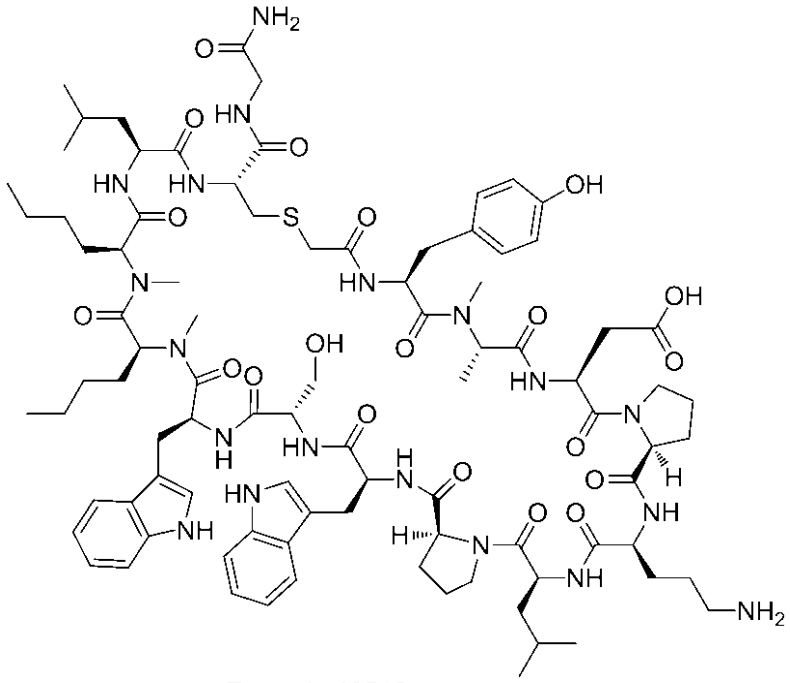
Example 10508

実施例１０５０９



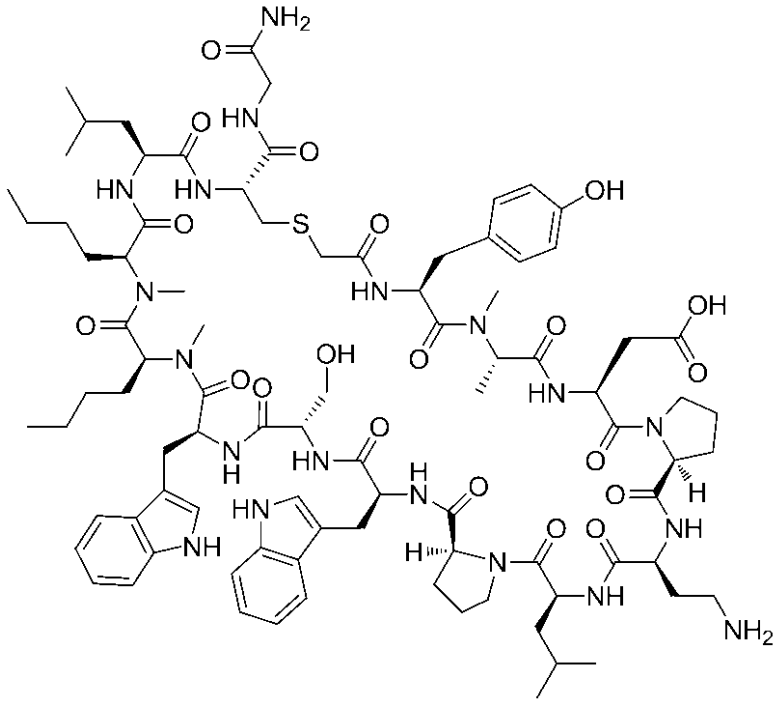
Example 10509

実施例１０５１０



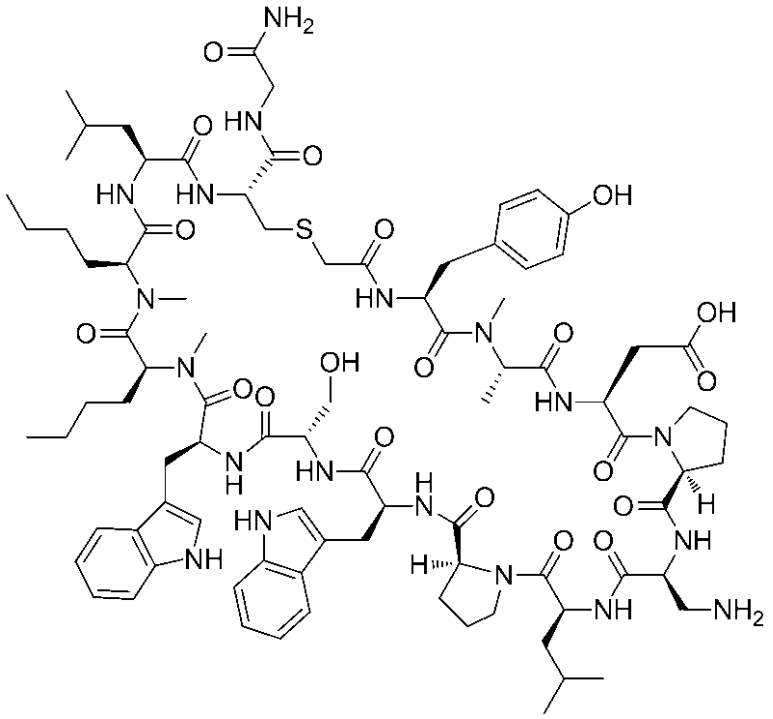
Example 10510

実施例１０５１１



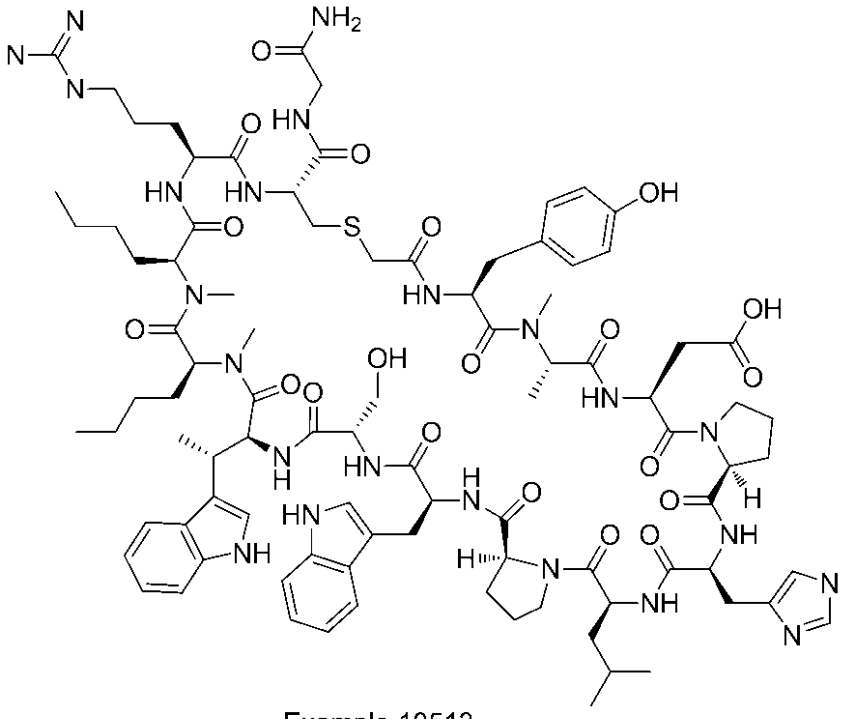
Example 10511

実施例１０５１２



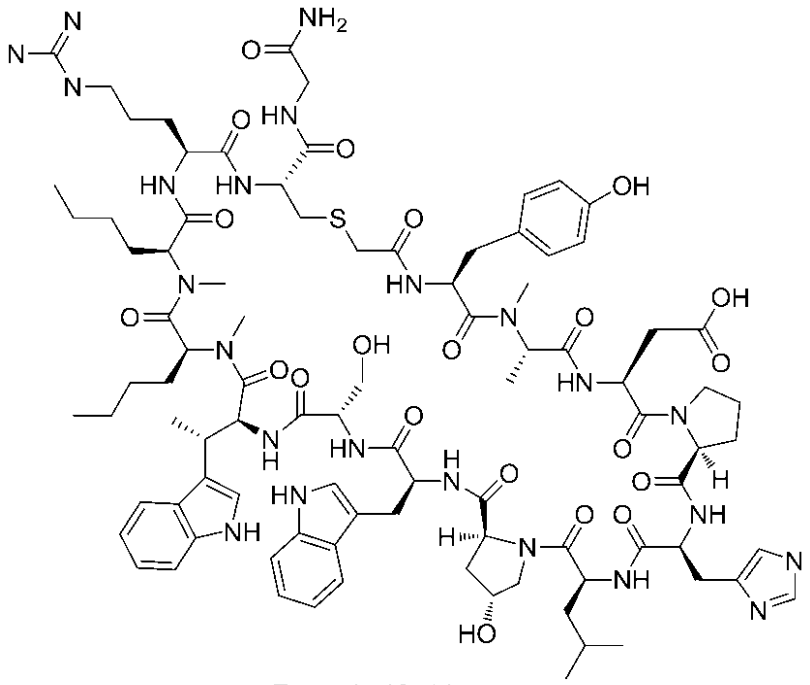
Example 10512

実施例１０５１３



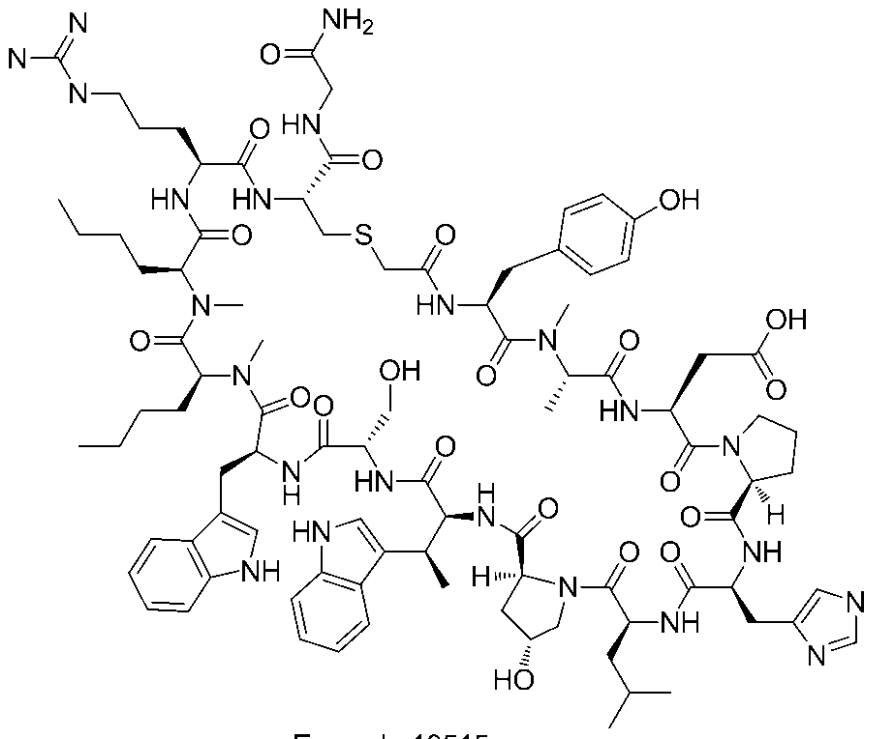
Example 10513

実施例１０５１４



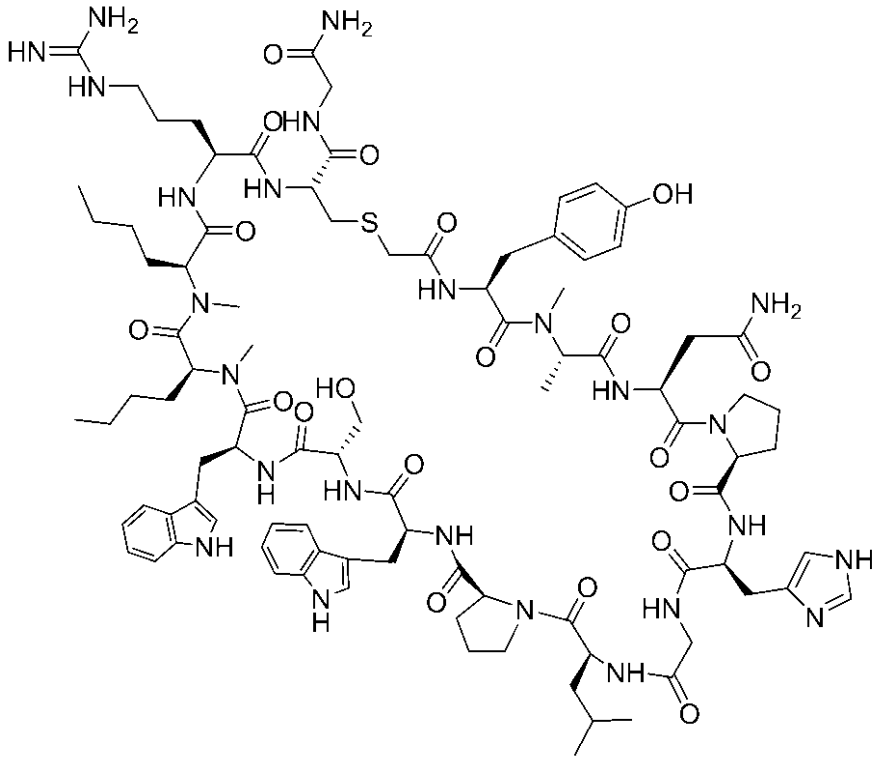
Example 10514

実施例１０５１５



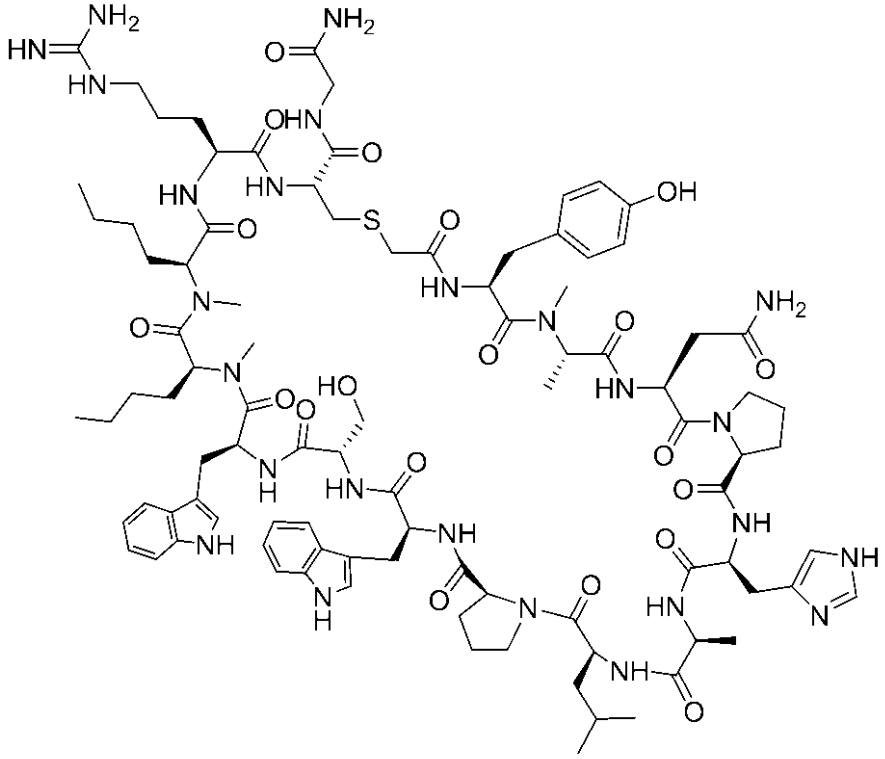
Example 10515

実施例１０５１６



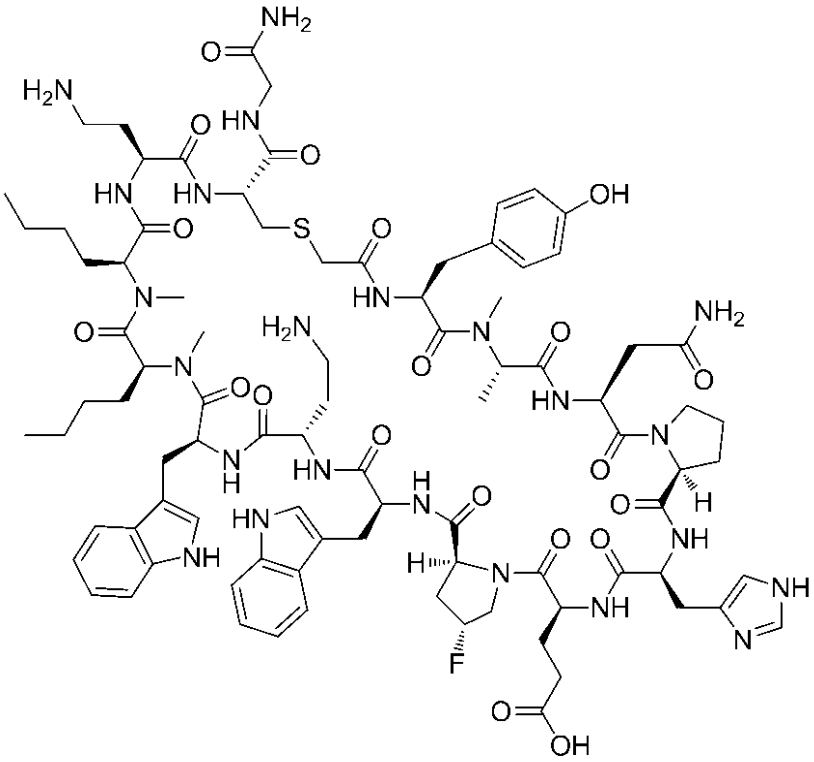
Example 10516

実施例１０５１７



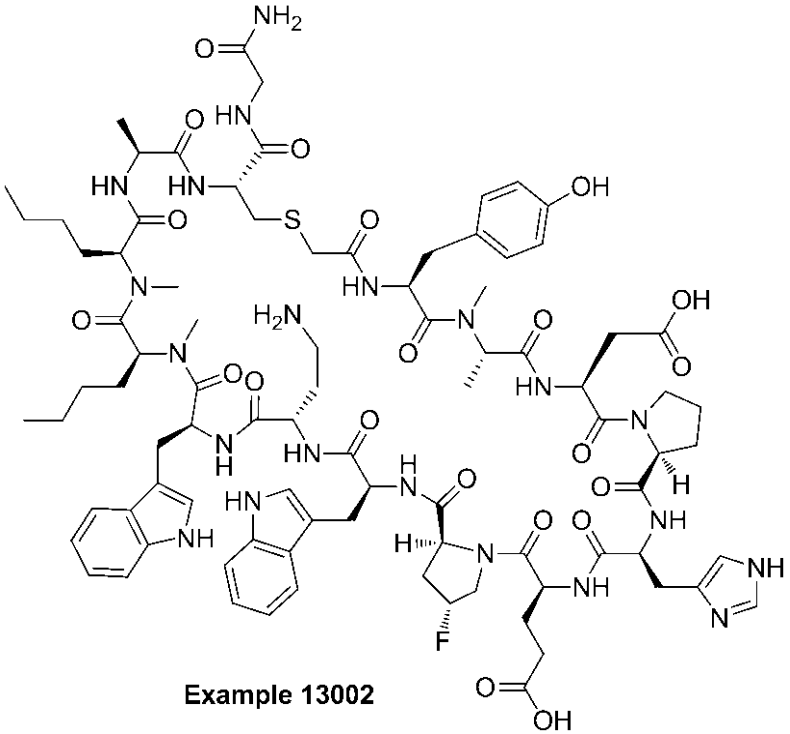
Example 10517

実施例１３００１



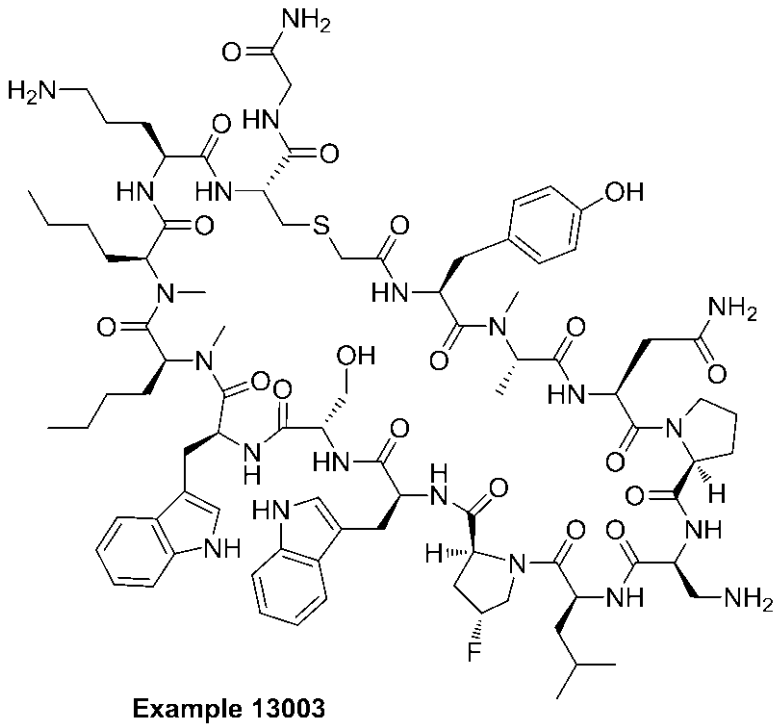
Example 13001

実施例１３００２



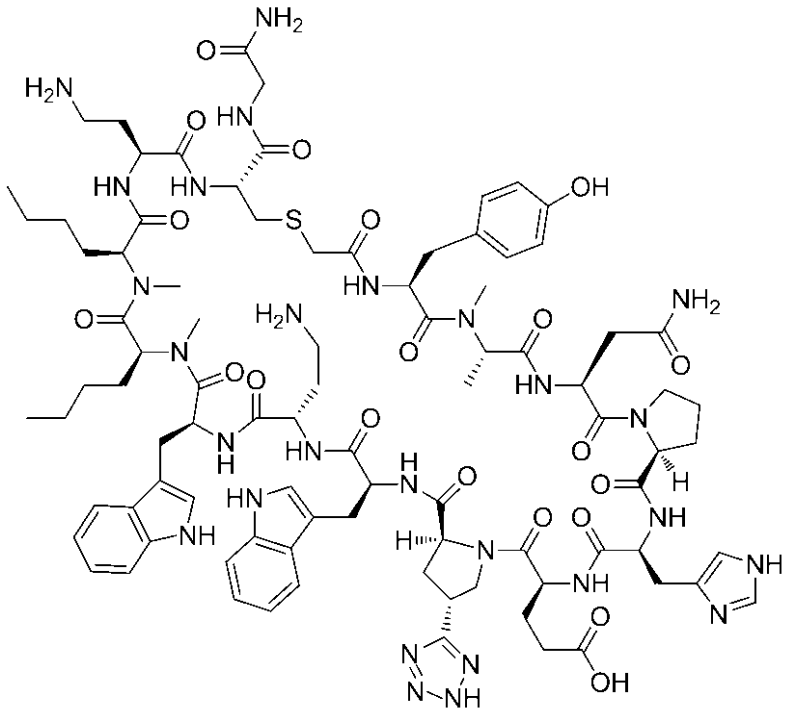
Example 13002

実施例１３００３



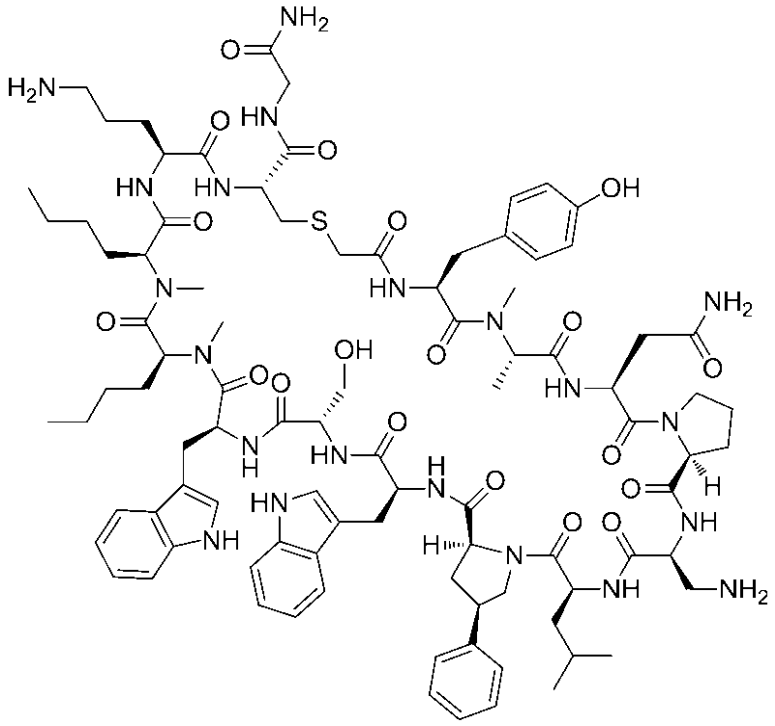
Example 13003

実施例１３００４



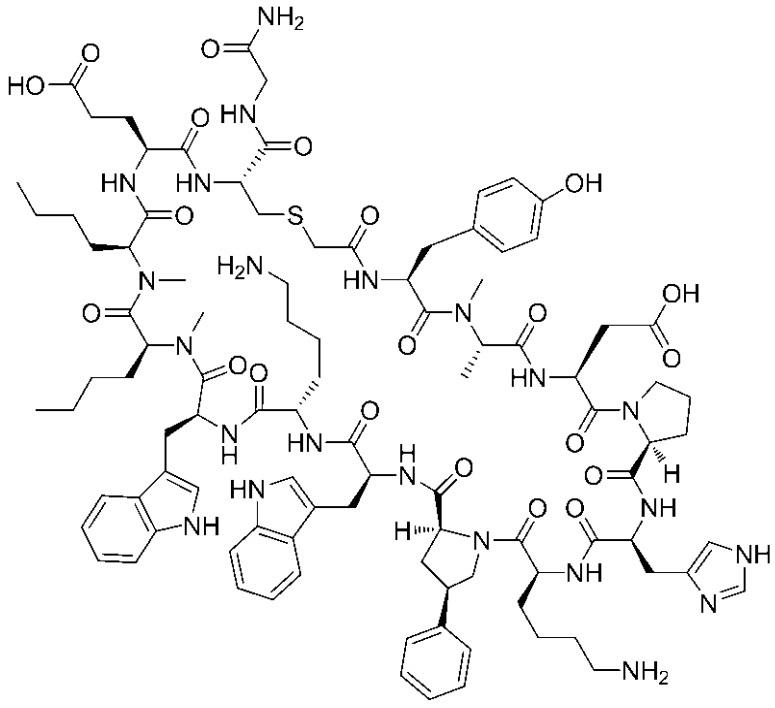
Example 13004

実施例１３００５



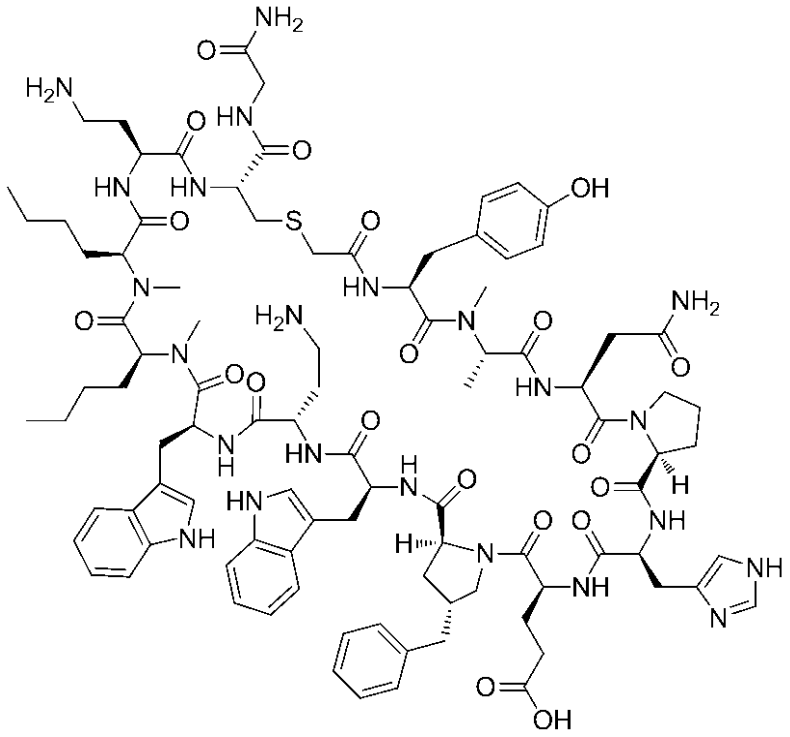
Example 13005

実施例１３００６



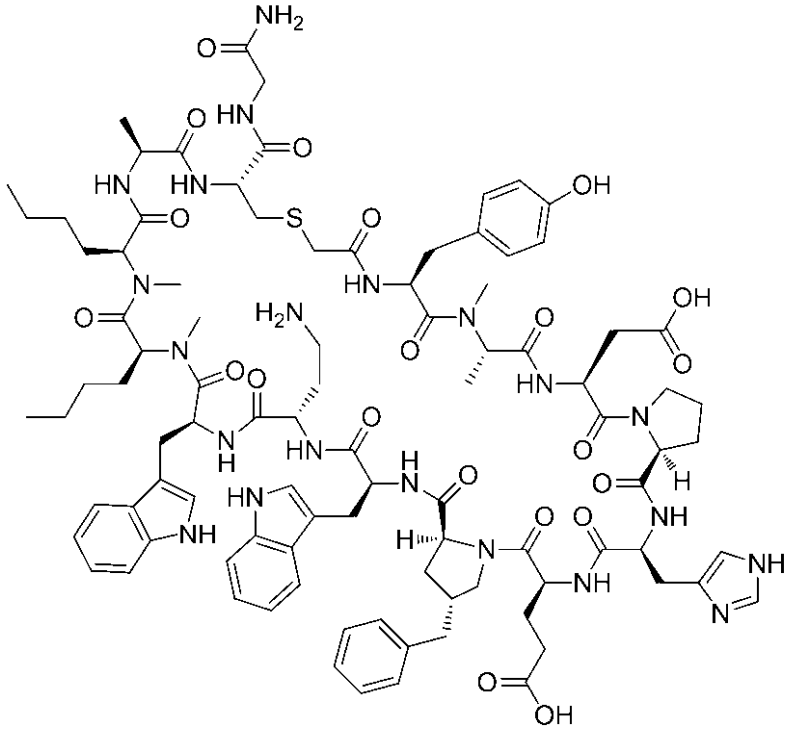
Example 13006

実施例１３００７



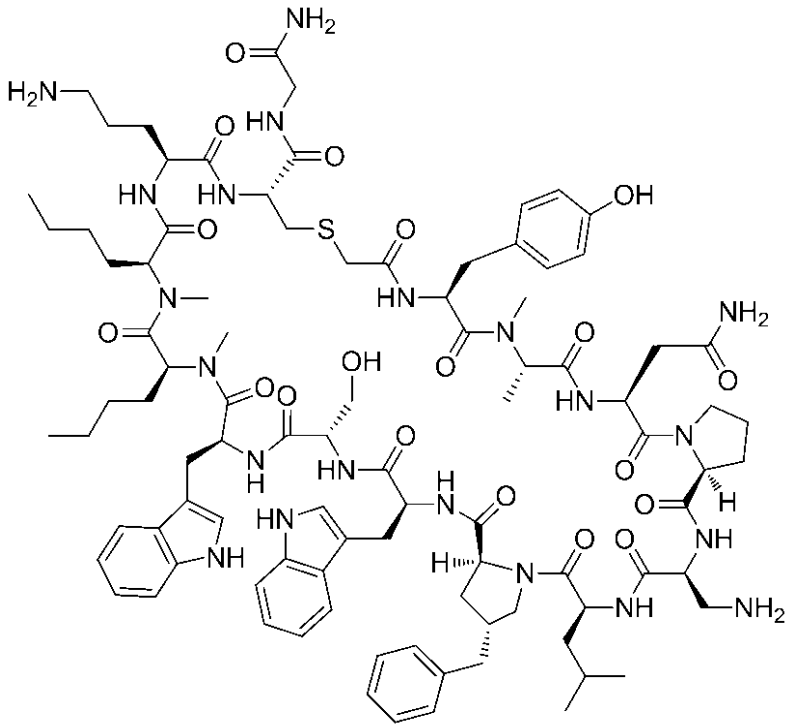
Example 13007

実施例１３００８



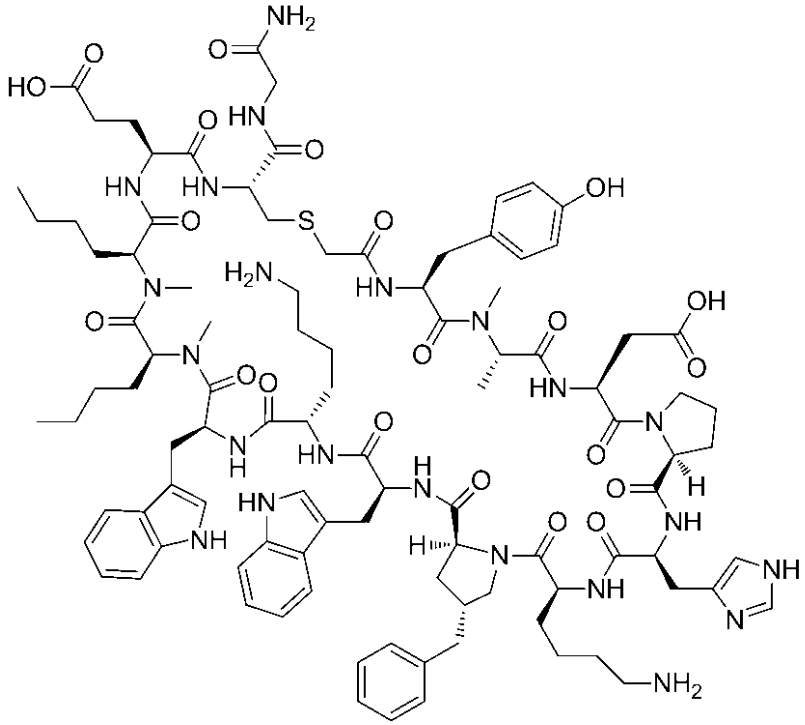
Example 13008

実施例１３００９



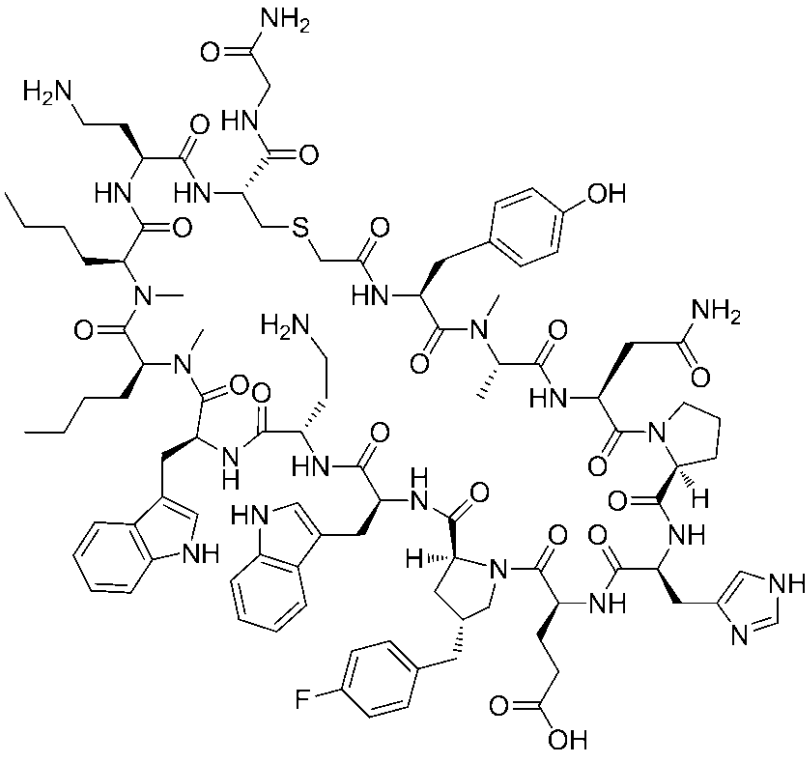
Example 13009

実施例１３０１０



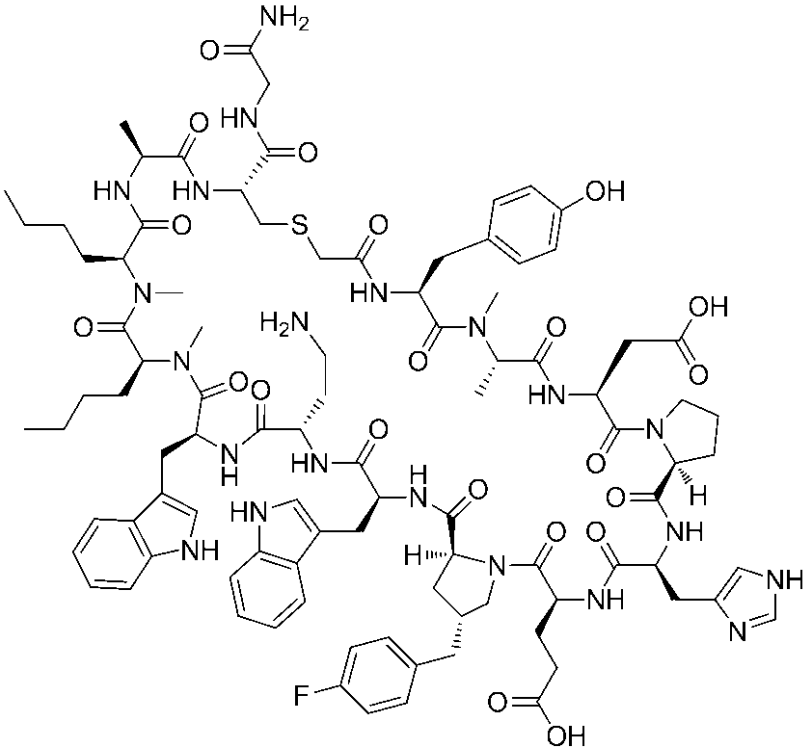
Example 13010

実施例１３０１１



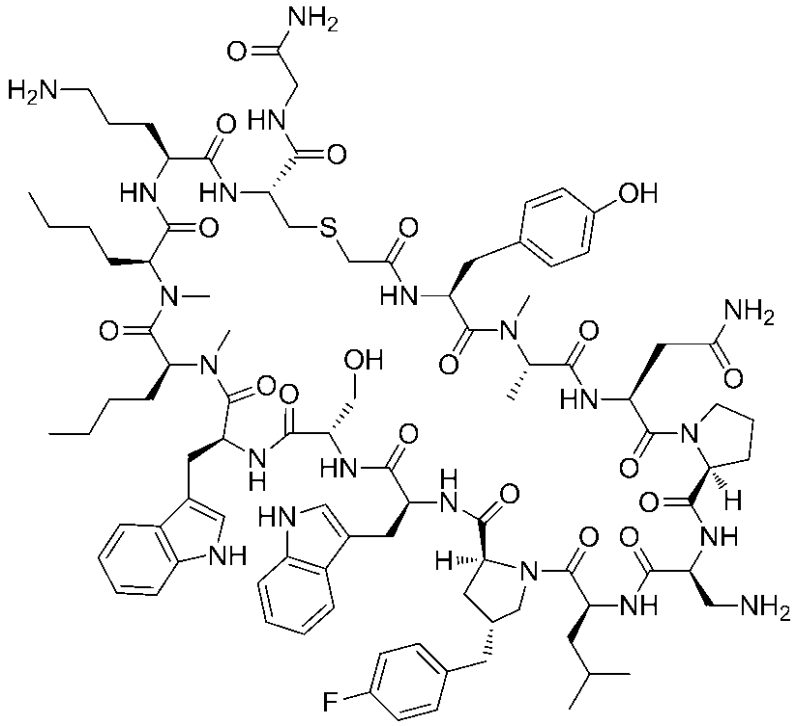
Example 13011

実施例１３０１２



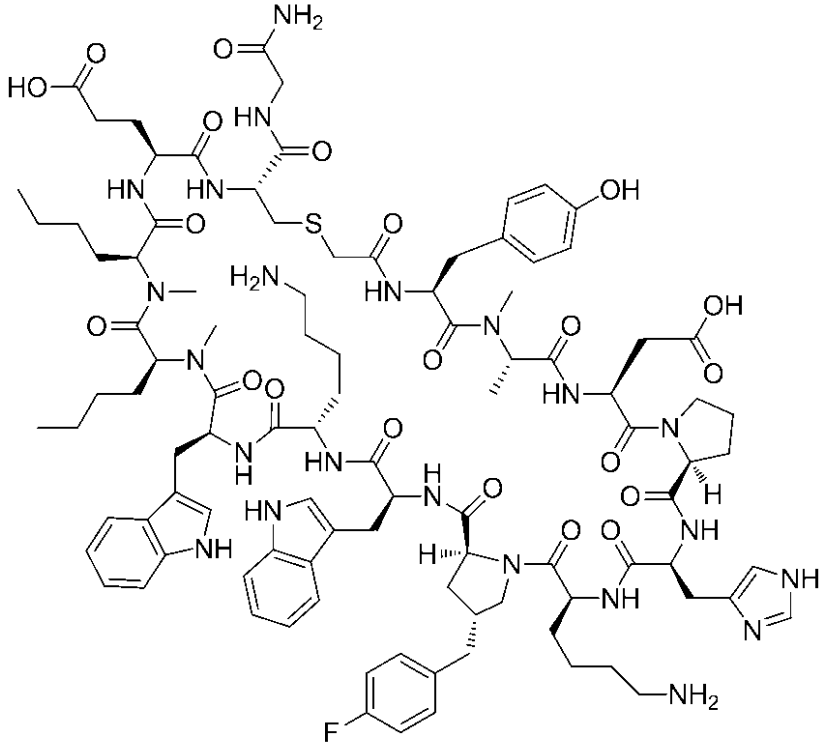
Example 13012

実施例１３０１３



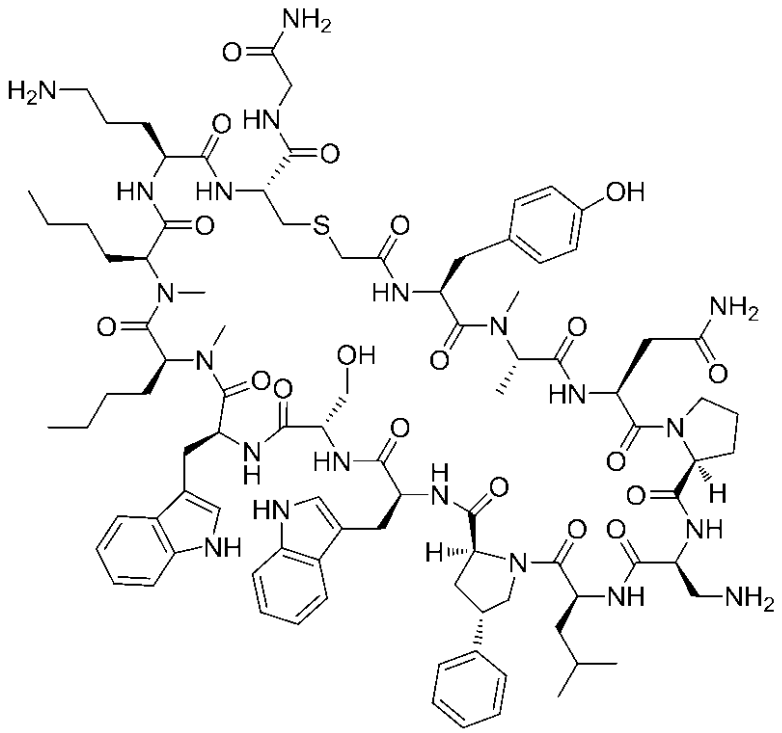
Example 13013

実施例１３０１４



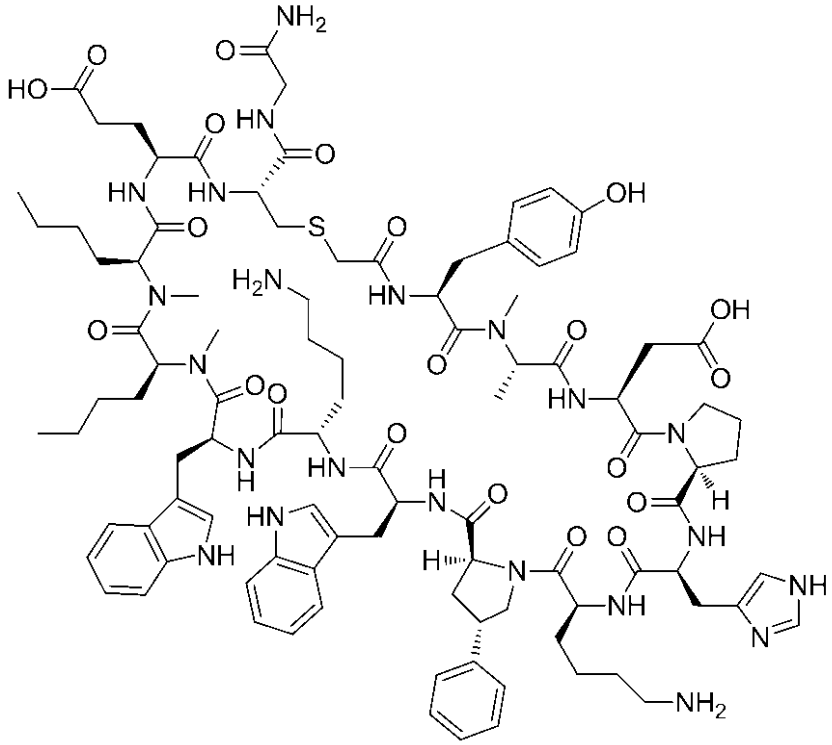
Example 13014

実施例１４００１



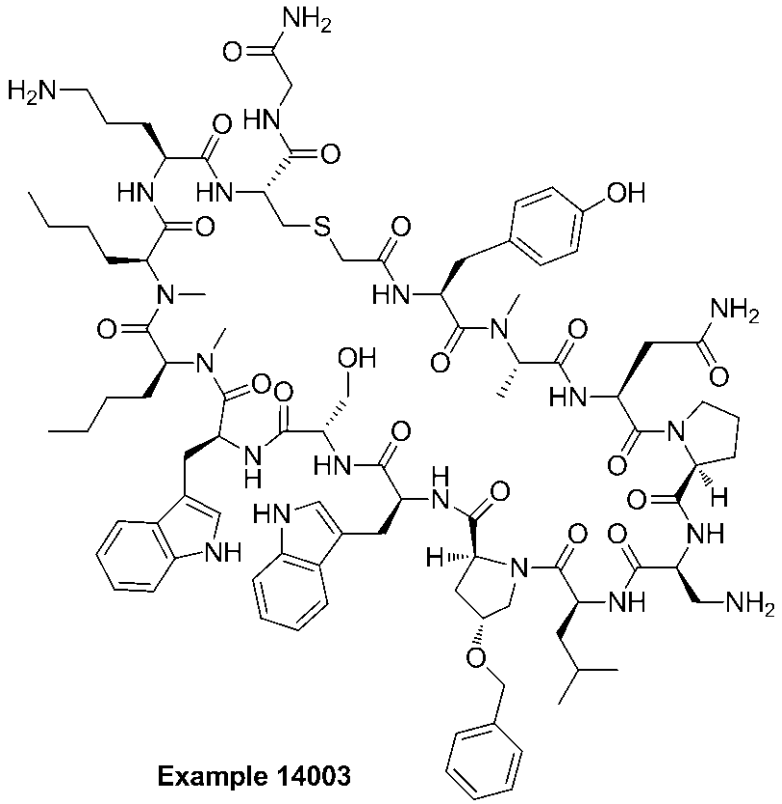
Example 14001

実施例１４００２



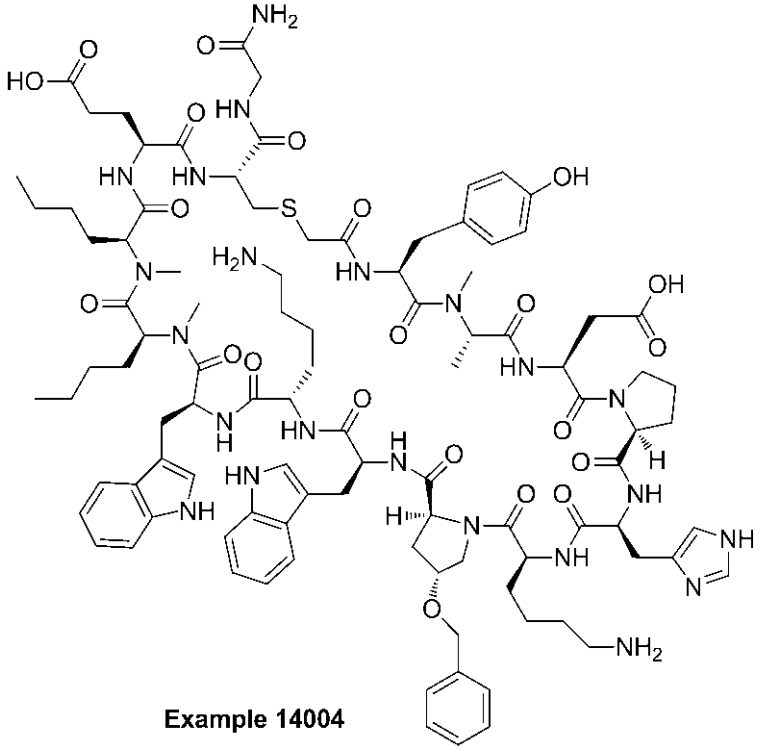
Example 14002

実施例１４００３



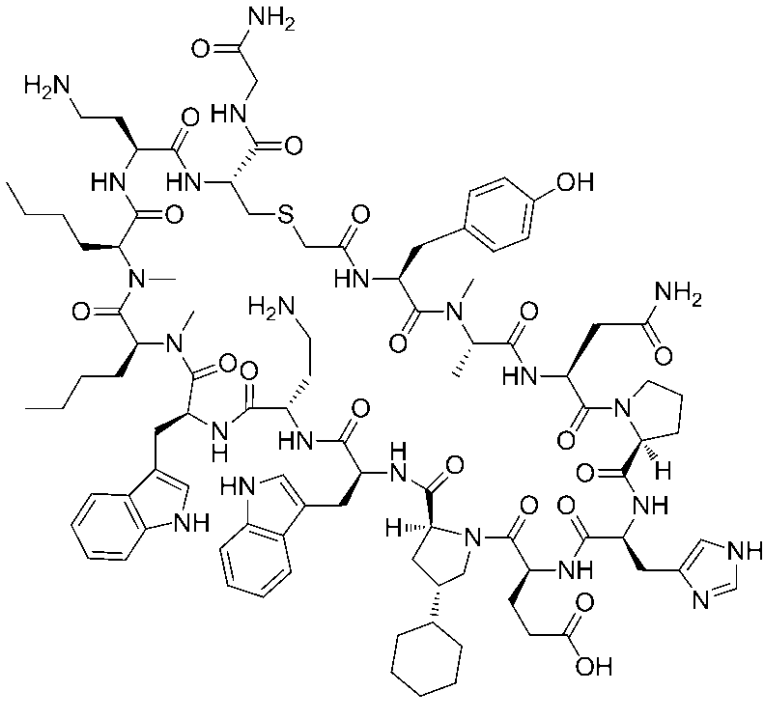
Example 14003

実施例１４００４



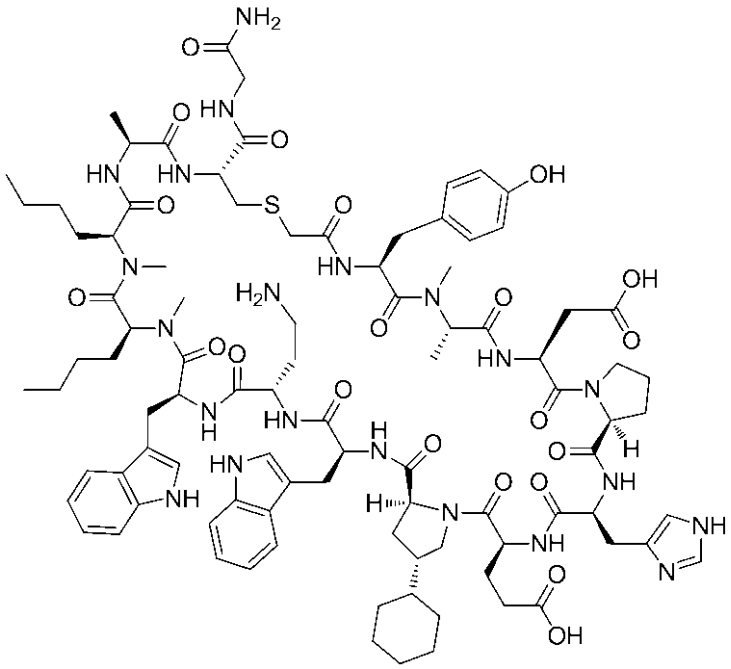
Example 14004

実施例１４００５



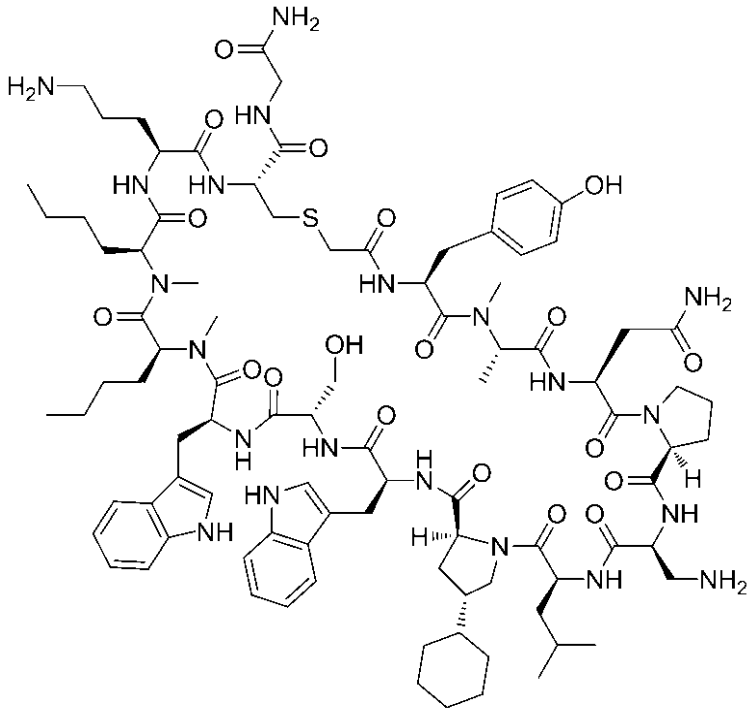
Example 14005

実施例１４００６



Example 14006

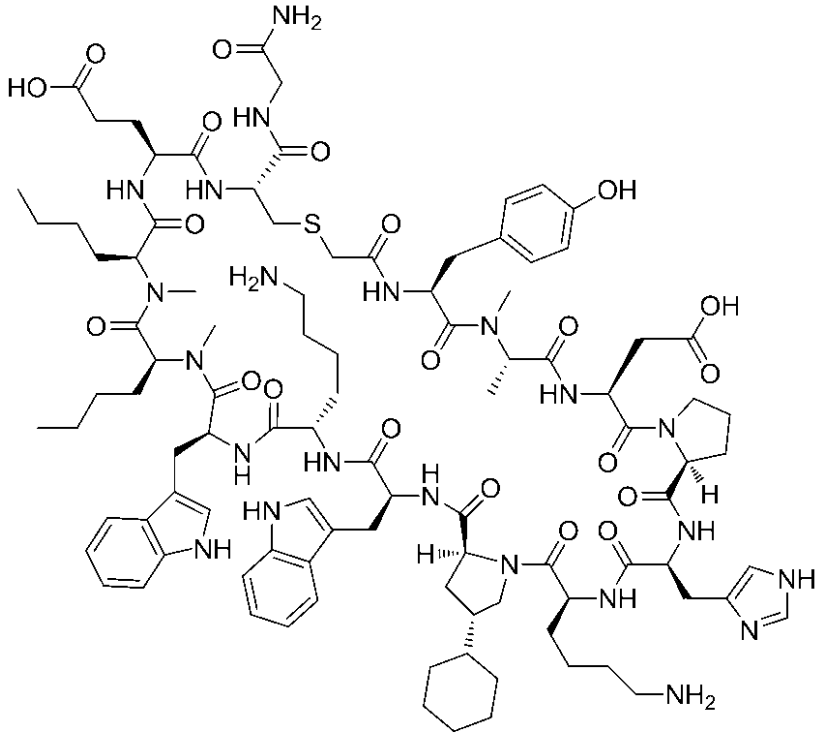
実施例１４００７



Example 14007

および

実施例１４００８



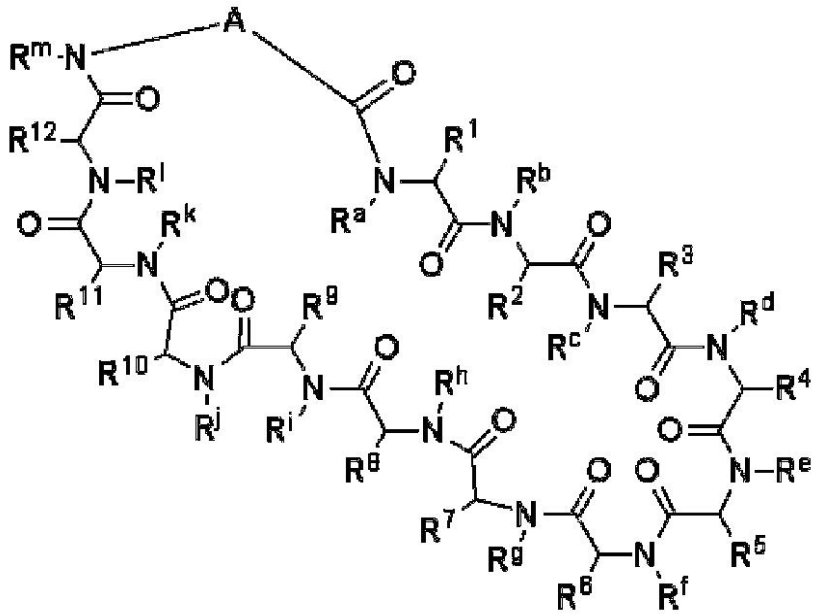
Example 14008

；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

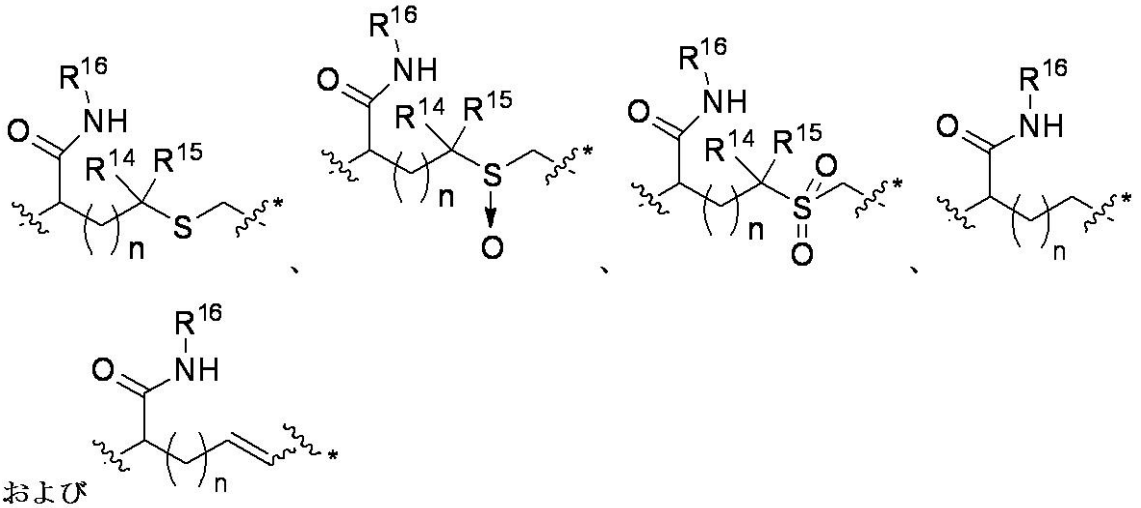
式(II)

【化５】



(II)

〔式中、
Ａは結合、
【化６】



および

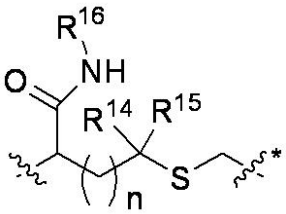
から選択され；
ここで、
【化７】

はカルボニル基への結合点を示し、
【化８】

は窒素原子への結合点を示し；
ｎは０または１であり；
Ｒ１４およびＲ１５は独立して水素およびメチルから選択され；
Ｒ１６は水素、－ＣＨＲ１７Ｃ(Ｏ)ＮＨ２、－ＣＨＲ１７Ｃ(Ｏ)ＮＨＣＨＲ１８Ｃ(Ｏ)ＮＨ２および－ＣＨＲ１７Ｃ(Ｏ)ＮＨＣＨＲ１８Ｃ(Ｏ)ＮＨＣＨ２Ｃ(Ｏ)ＮＨ２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または下記のとおり対応する隣接R基と環を形成し；
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個の基で置換されていてよく；
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；および
R^iは水素およびメチルから選択されるか、またはR^iと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い。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

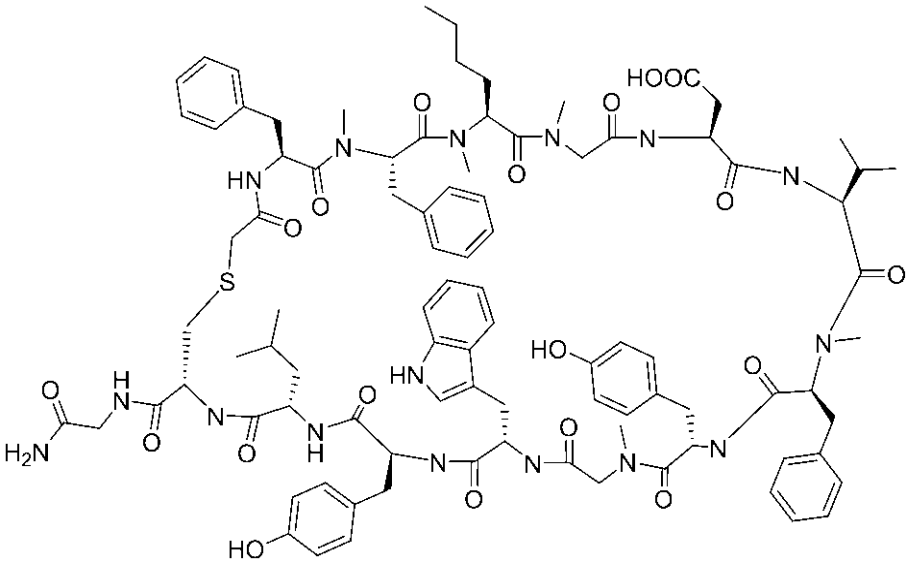
【請求項７】
Ａが
【化９】



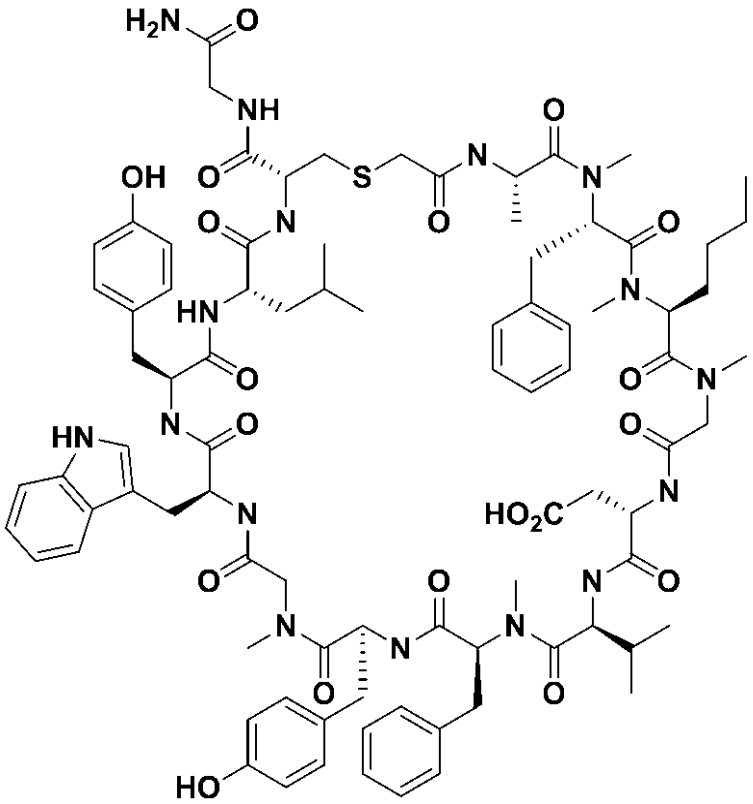
である、請求項６に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】
R^dがメチルであるか、またはR^dとR^4が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いてよく；
R^gがメチルであり；
R^iがメチルであるか、またはR^iとR^9が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；ここで各環が場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ

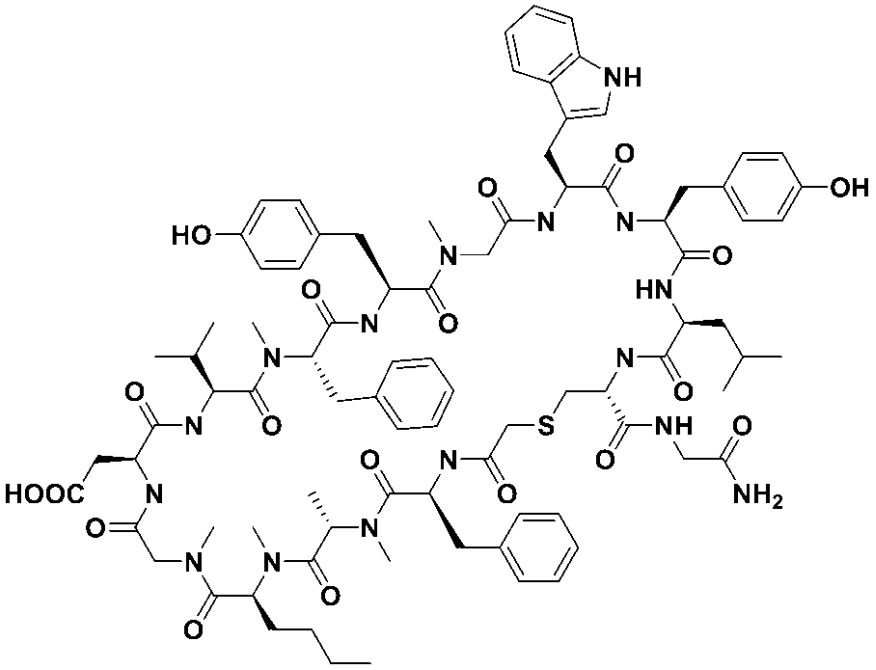
、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される１個または２個の基で置換されていてよい、
請求項７に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ｒ^{7}が場合によりフルオロ基で置換されていてよいフェニルＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである、請求項８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
次のものからなる群から選択される化合物：
化合物７１



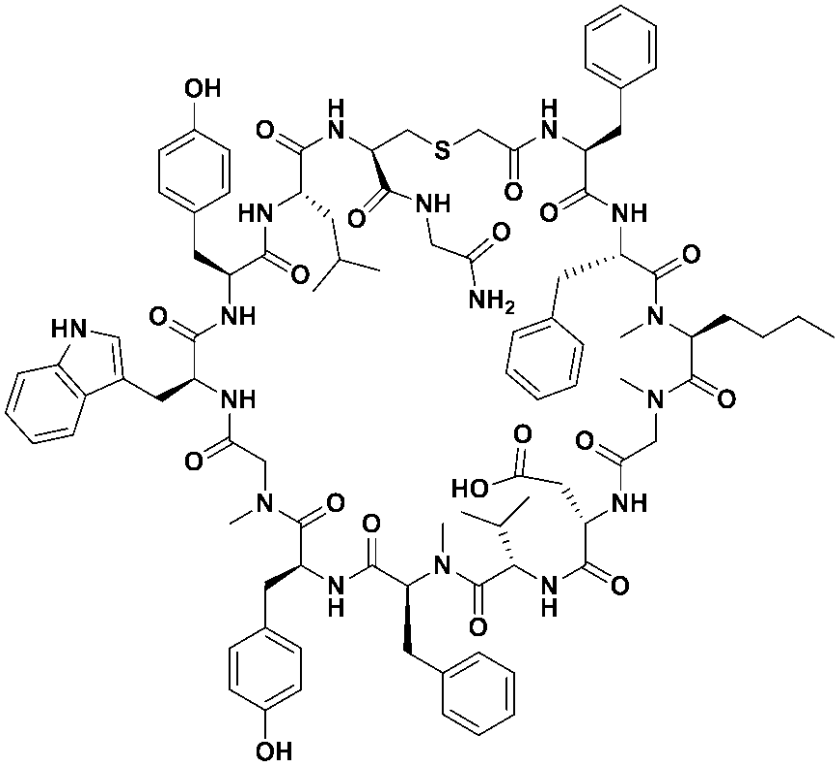
化合物７２



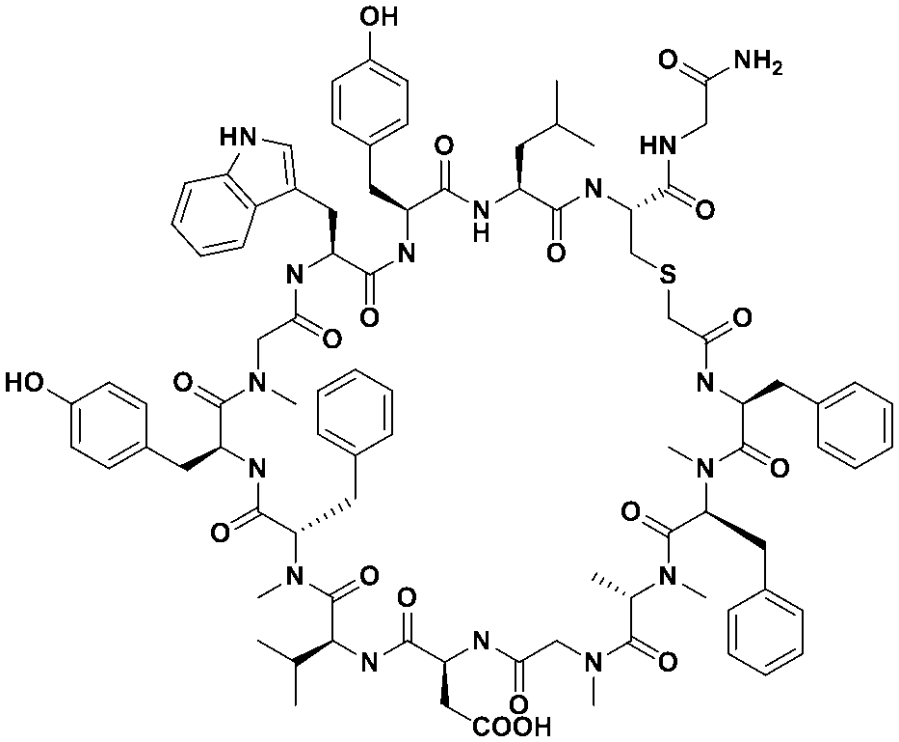
化合物７３



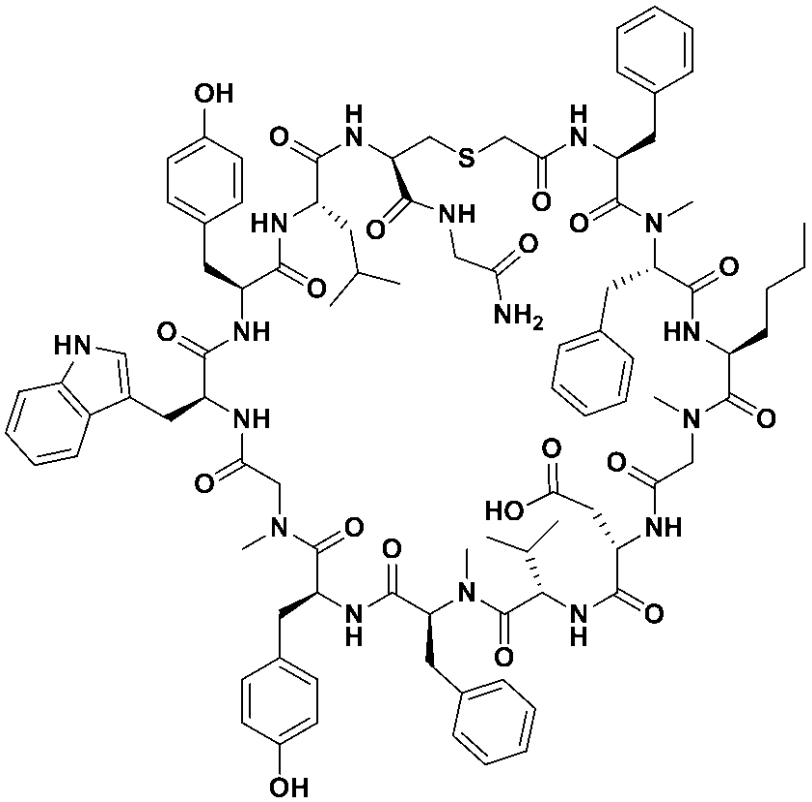
化合物７４



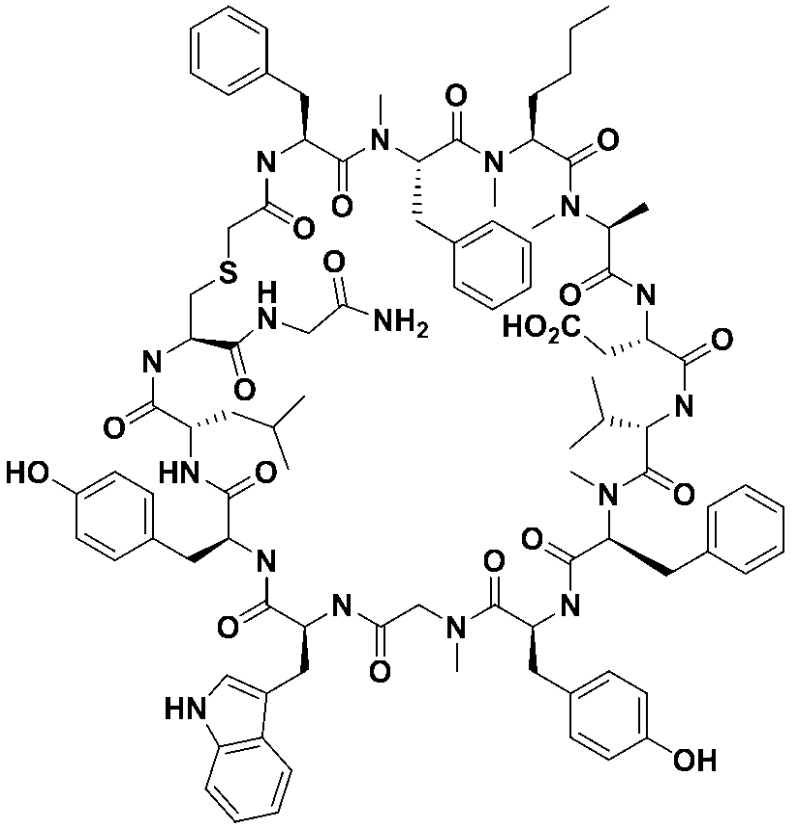
化合物７５



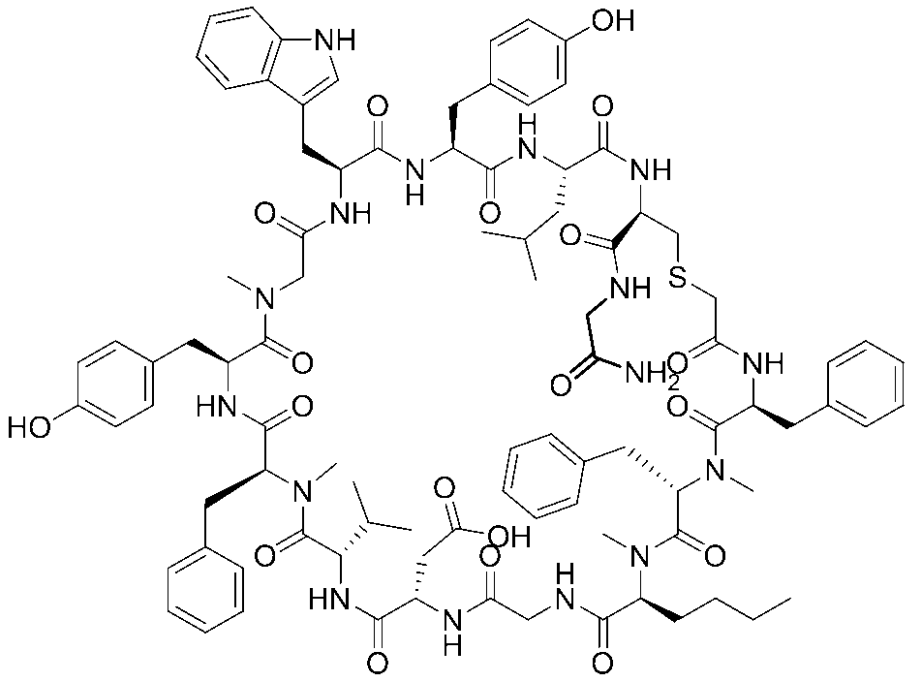
化合物７６



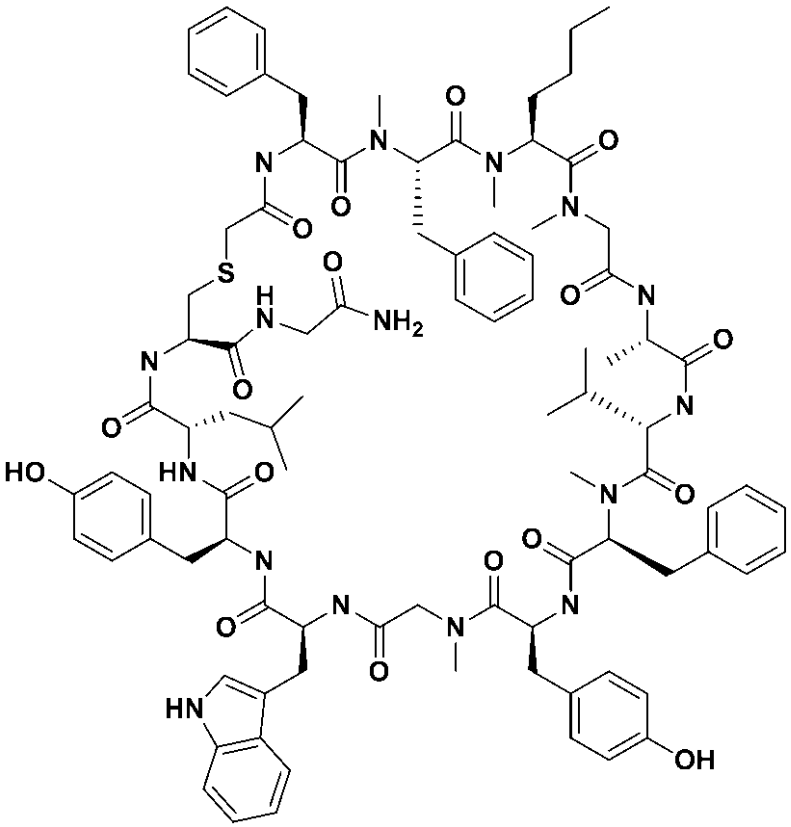
化合物７７



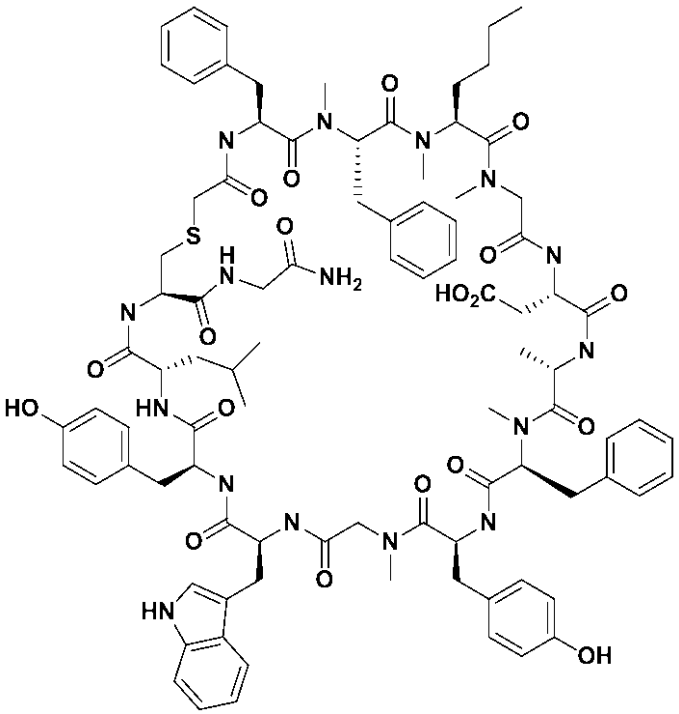
化合物７８



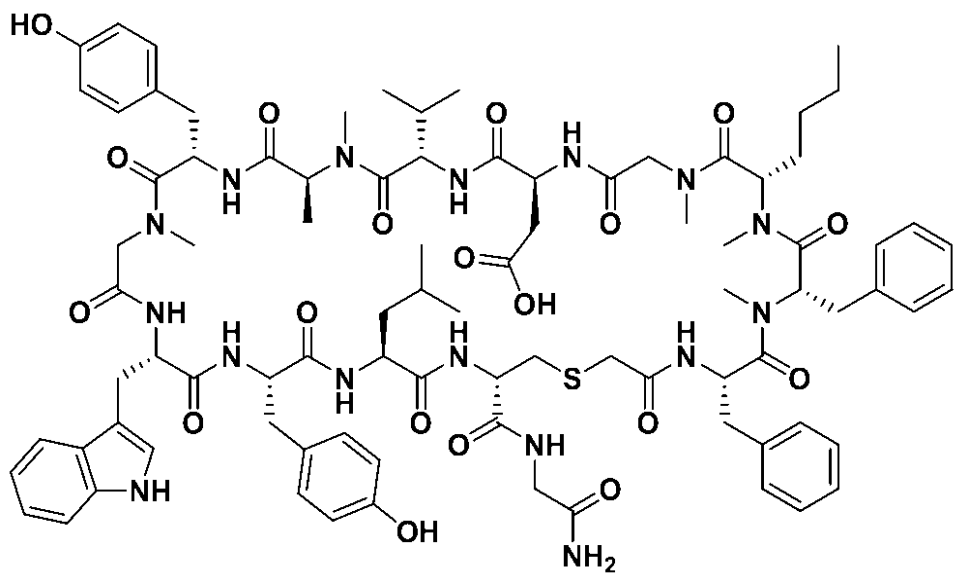
化合物７９



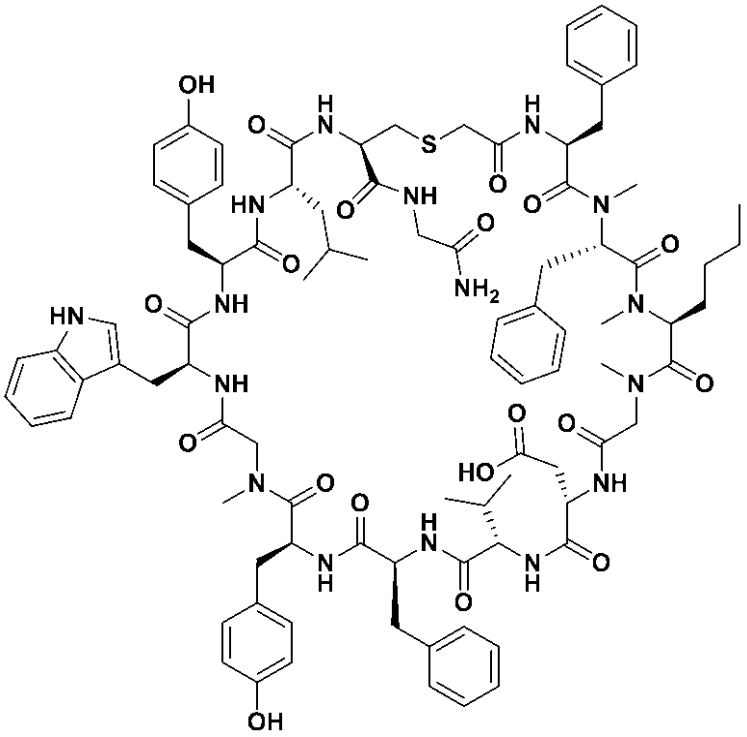
化合物８０



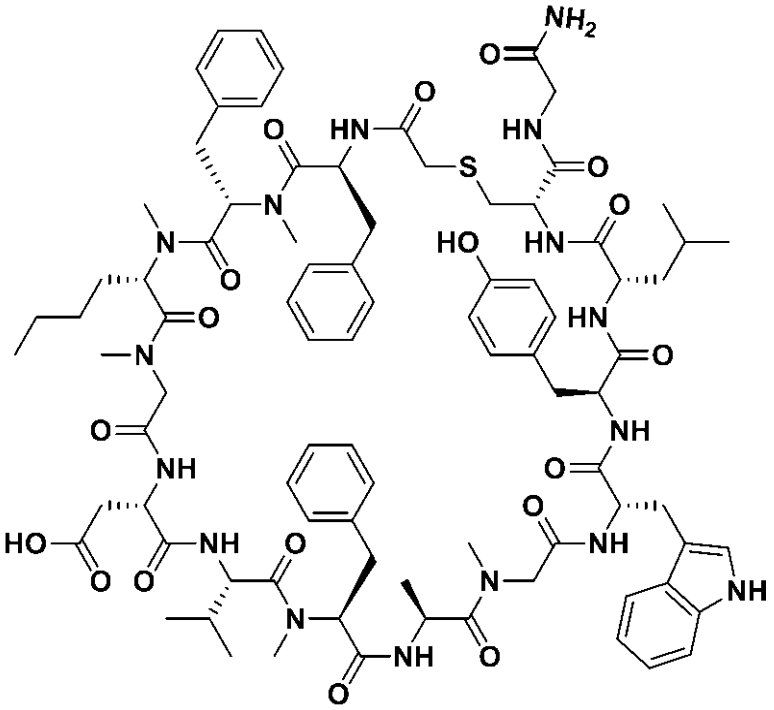
化合物８１



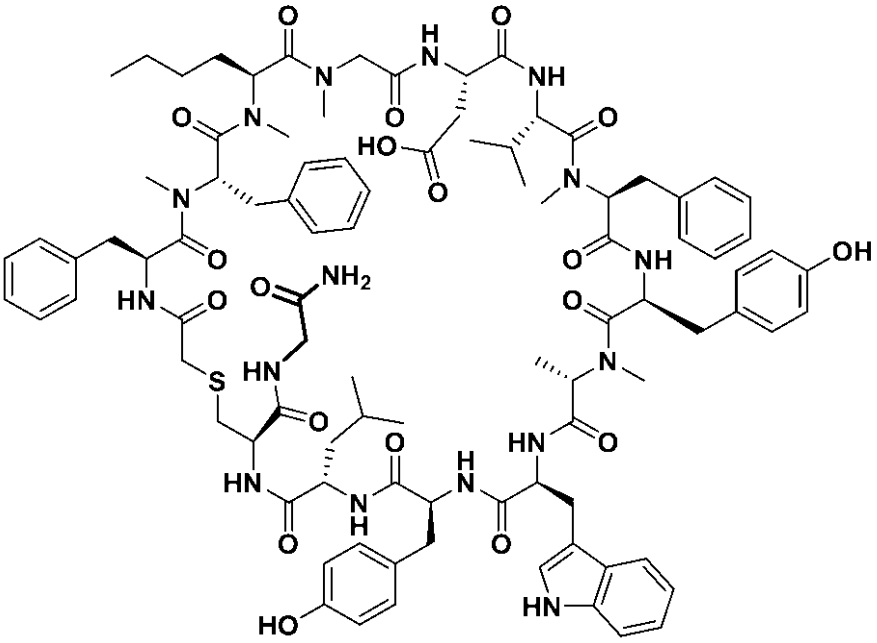
化合物８２



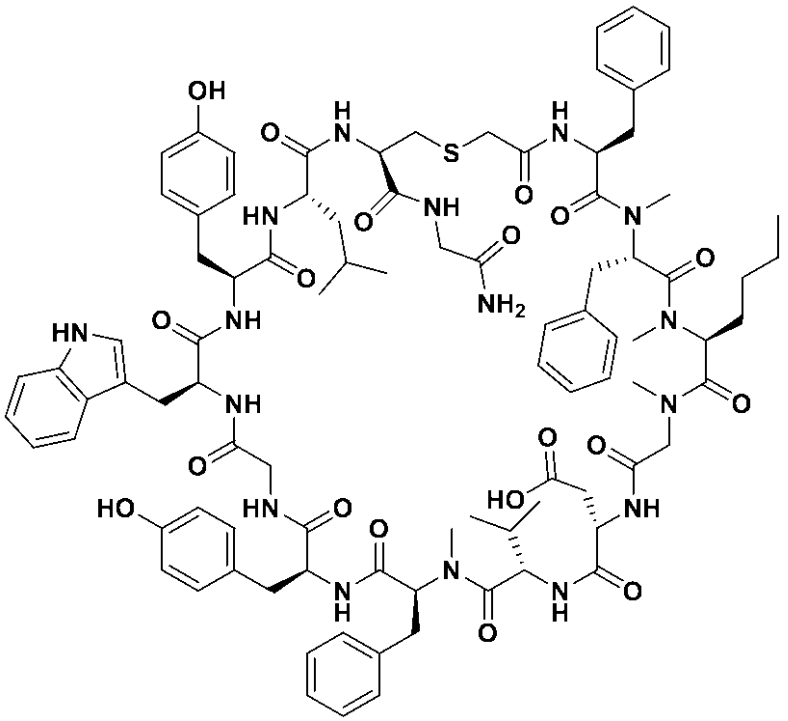
化合物８３



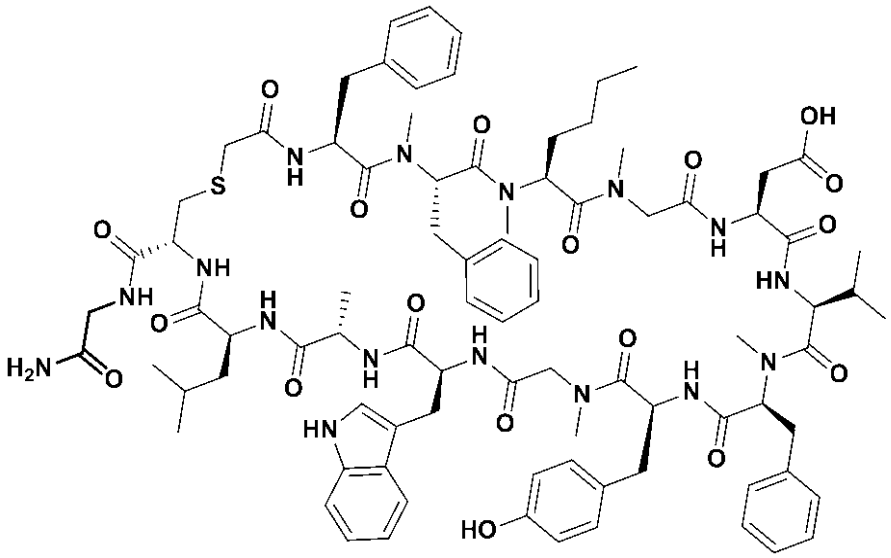
化合物８４



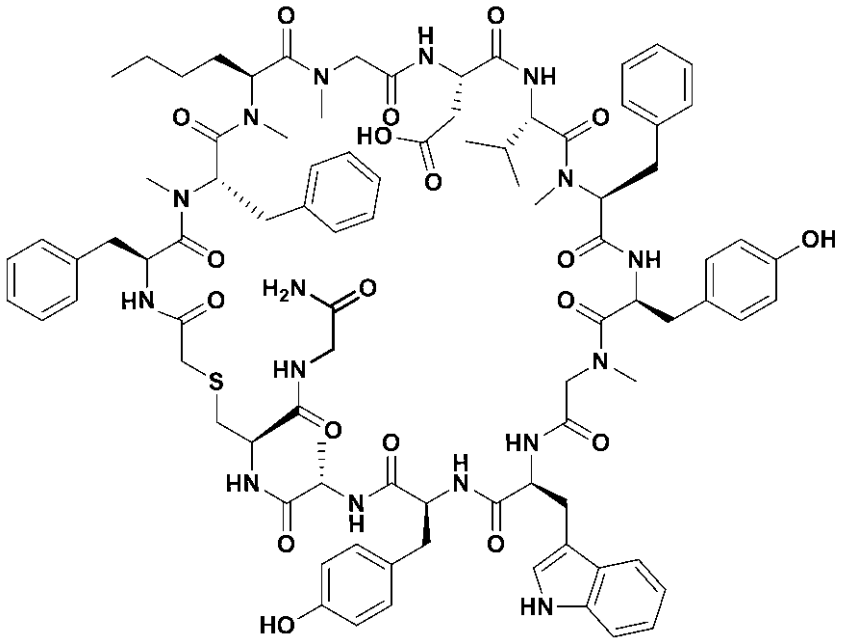
化合物８５



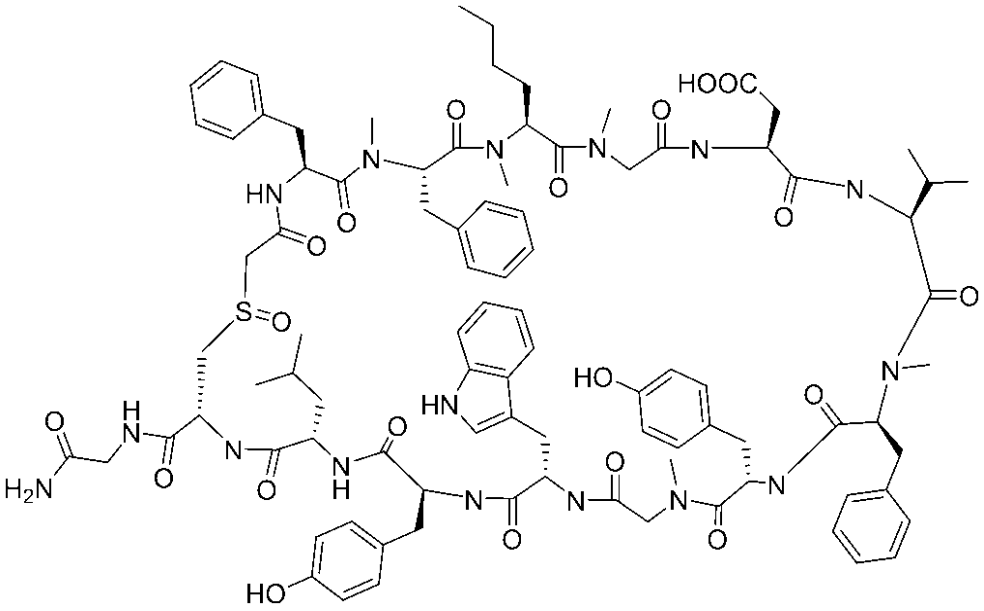
化合物８６



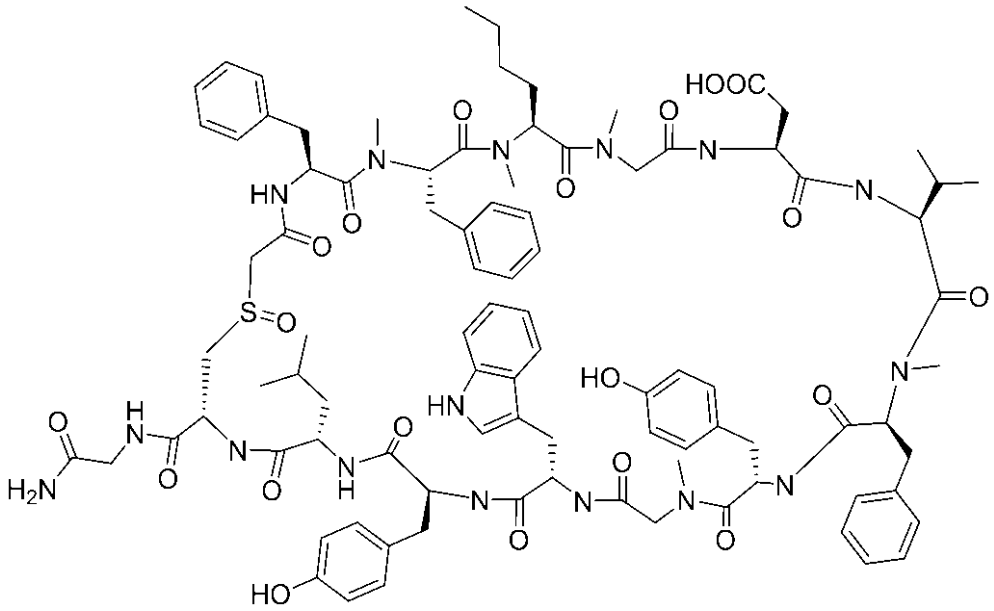
化合物８７



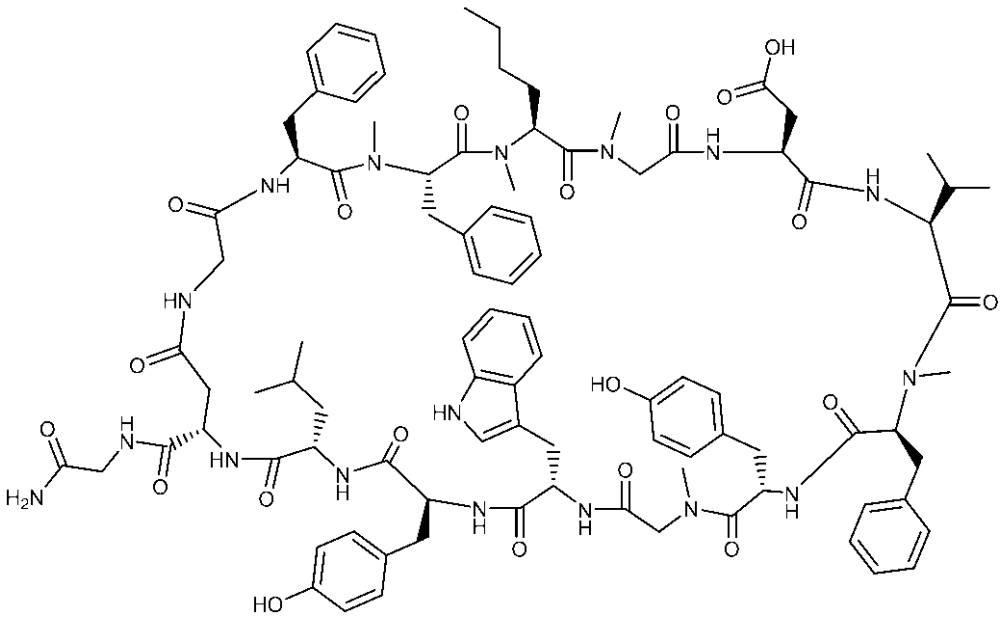
化合物８９



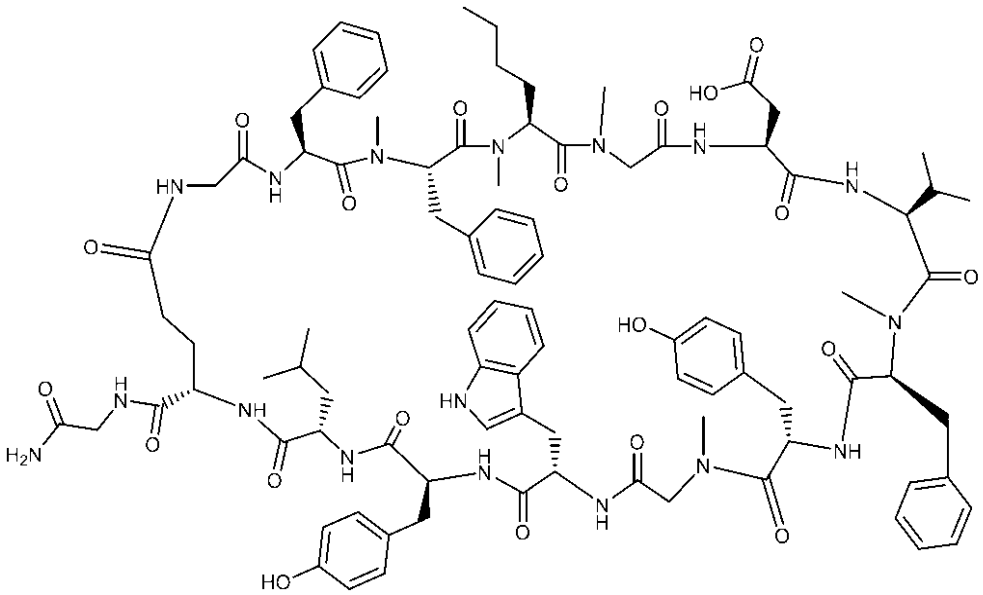
化合物９０



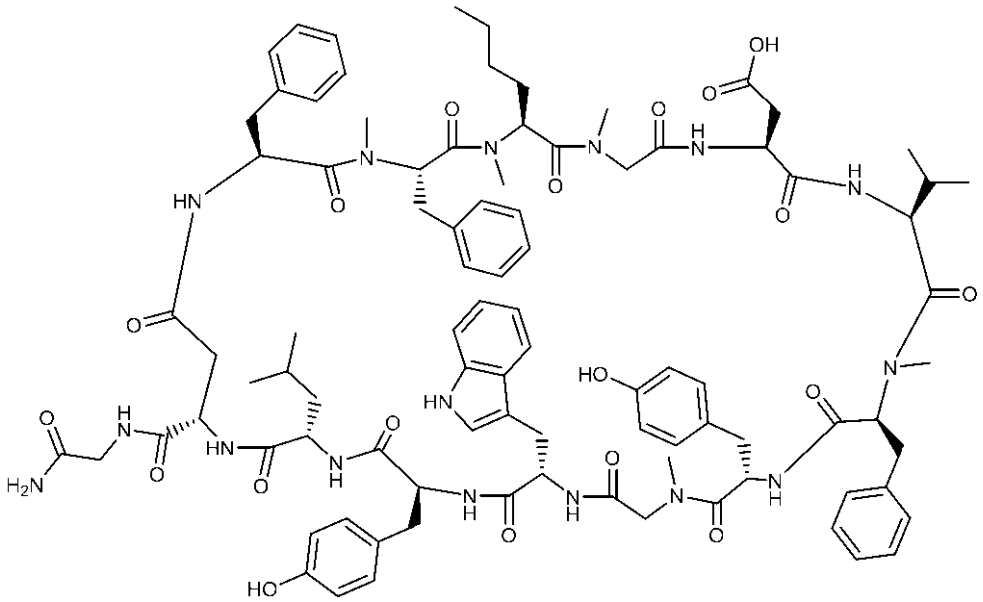
化合物９５



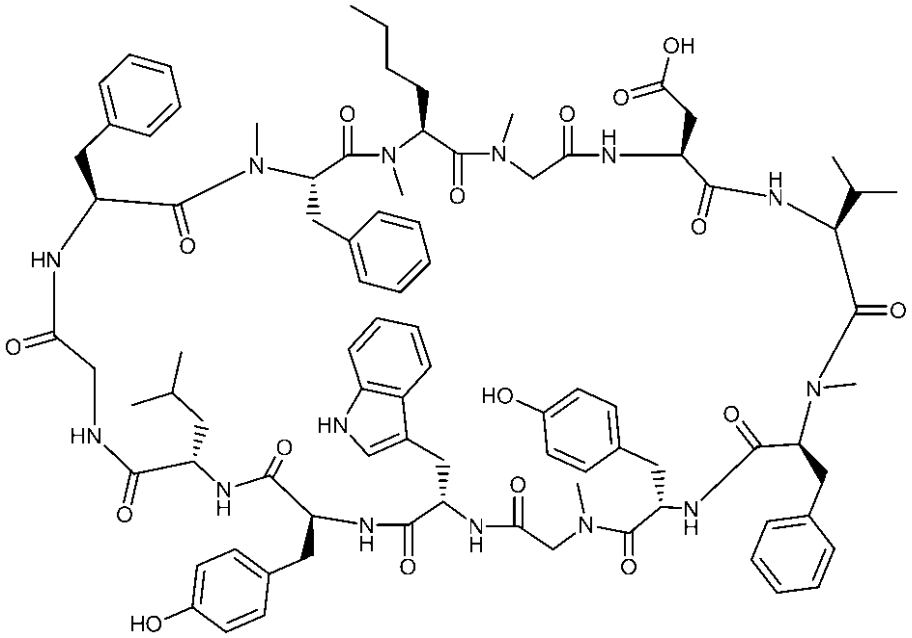
化合物９６



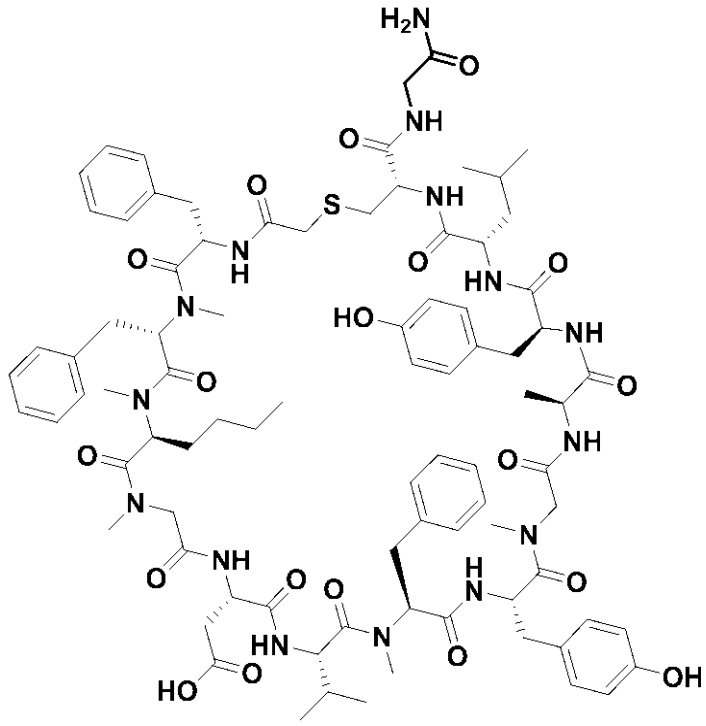
化合物９７



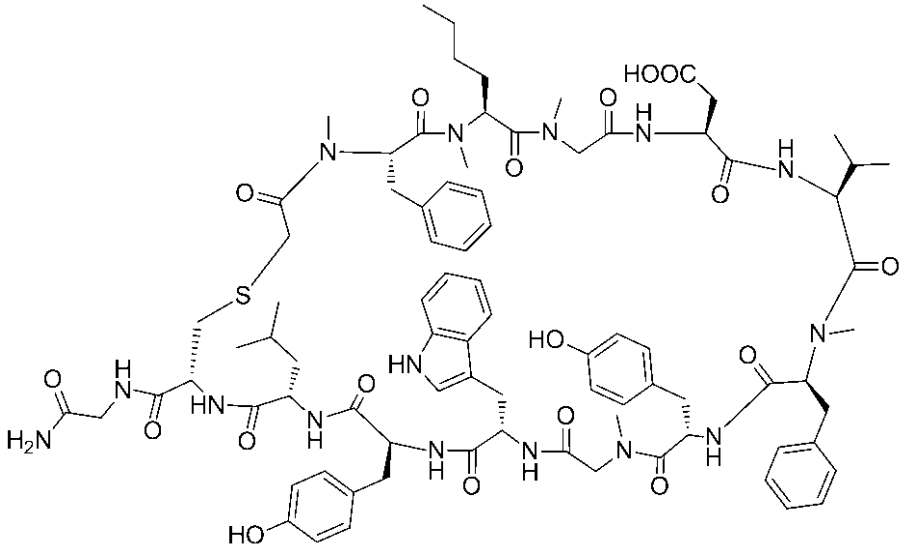
化合物９８



化合物１００１

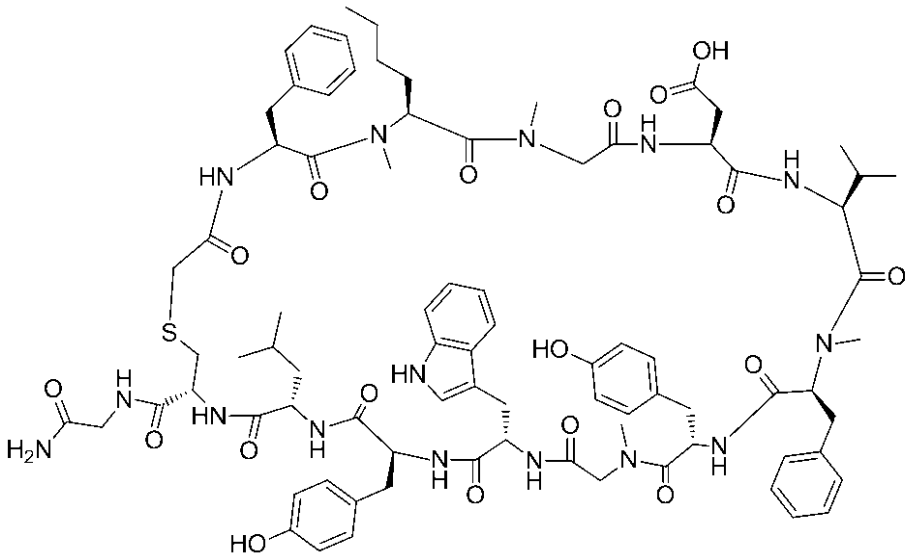


実施例３０５２



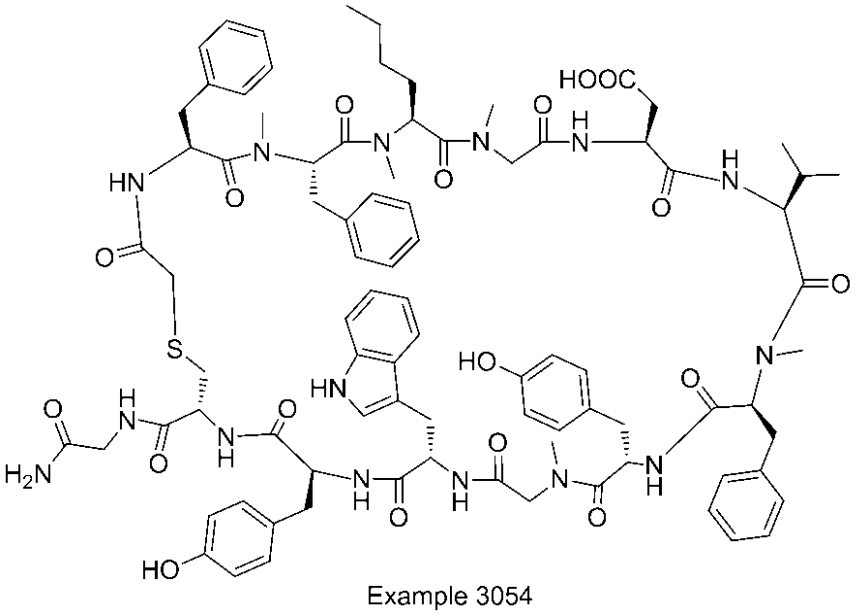
Example 3052

実施例３０５３



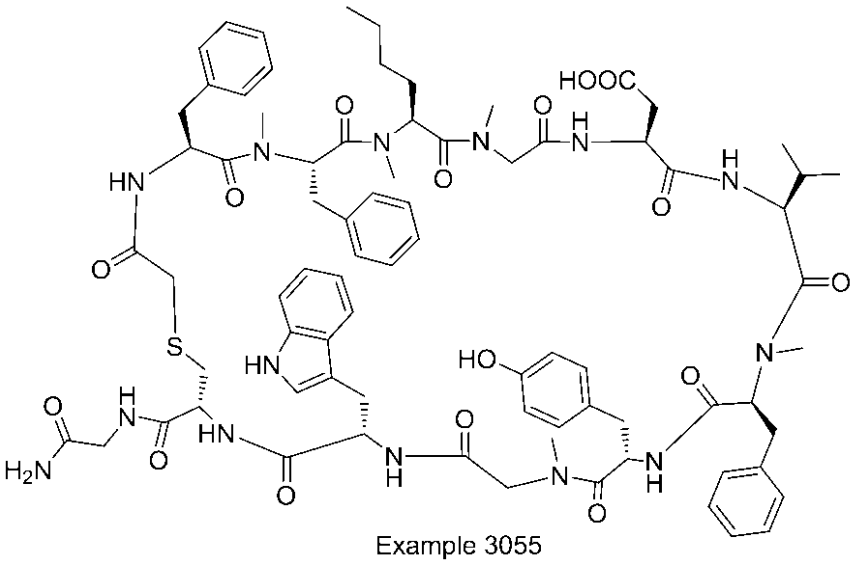
Example 3053

実施例３０５４



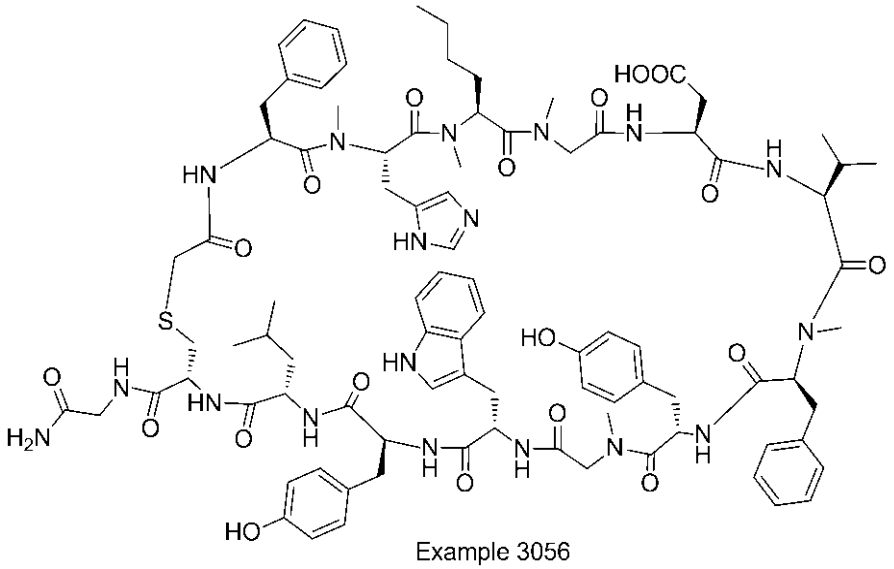
Example 3054

実施例３０５５



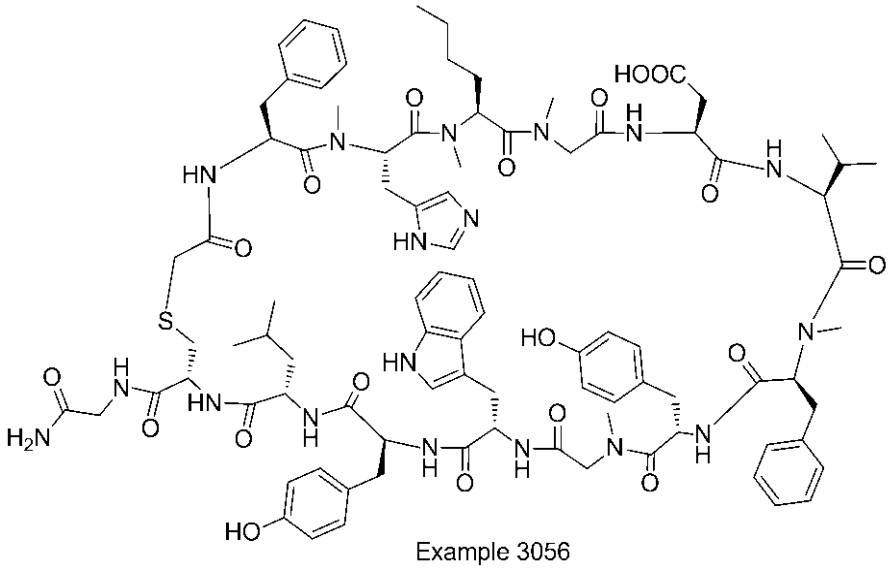
Example 3055

実施例３０５６－Ａ



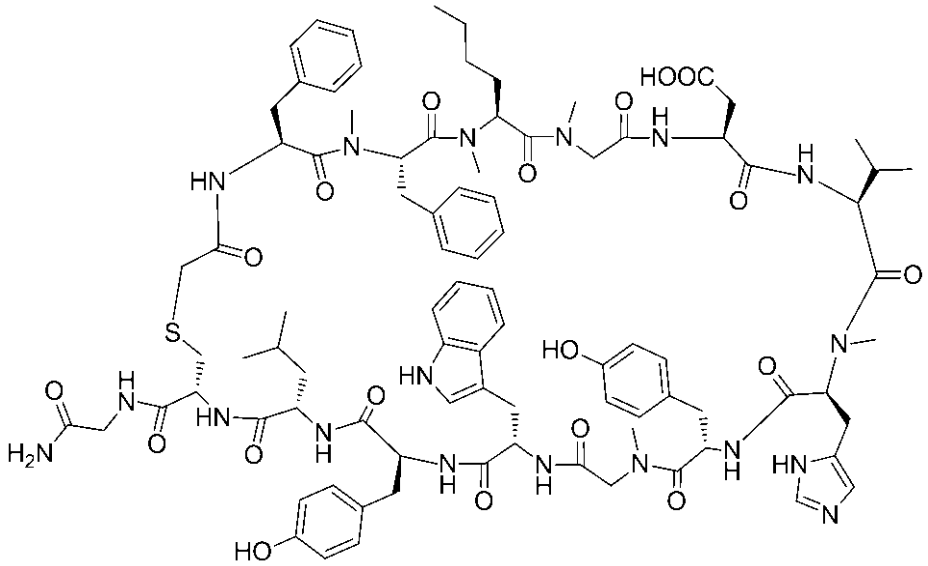
Example 3056

実施例３０５６－Ｂ



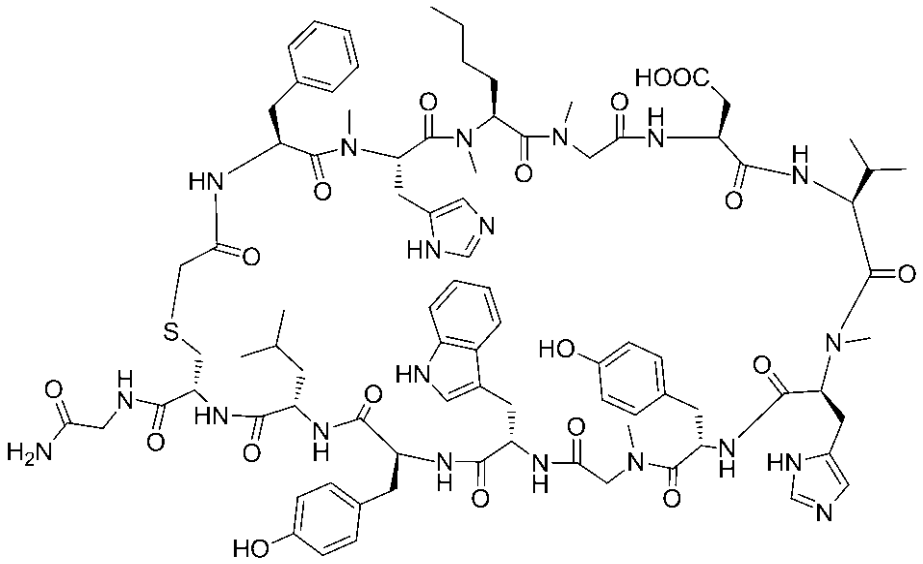
Example 3056

実施例３０５７



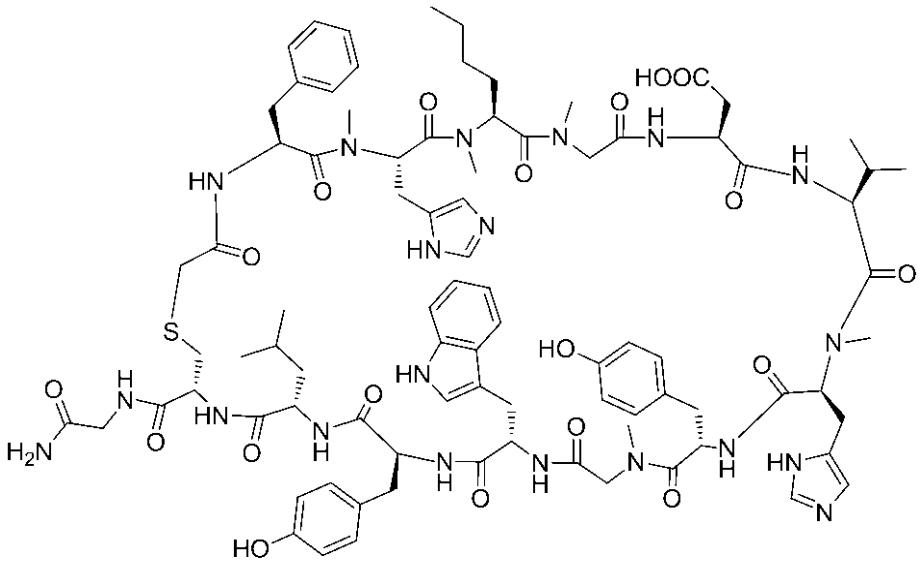
Example 3057

実施例３０５８－Ａ



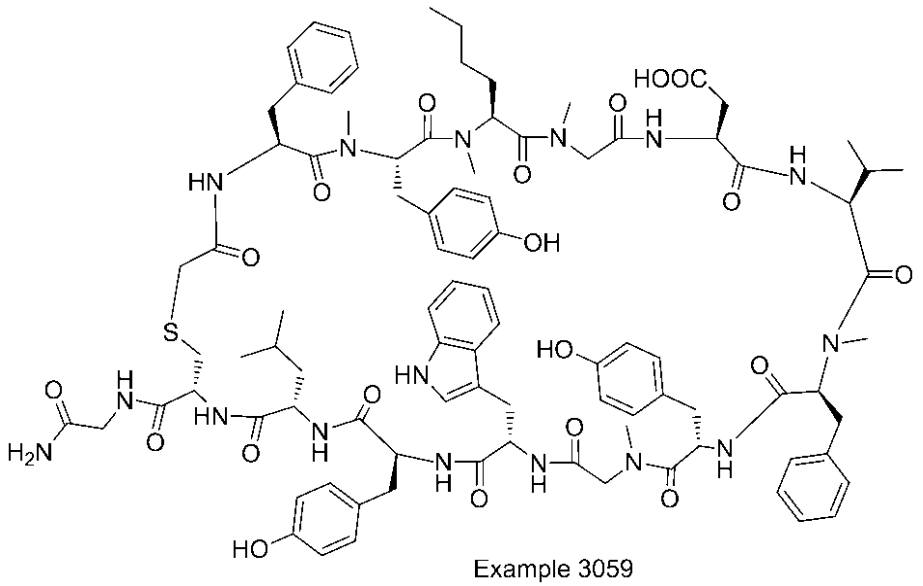
Example 3058

実施例３０５８－Ｂ



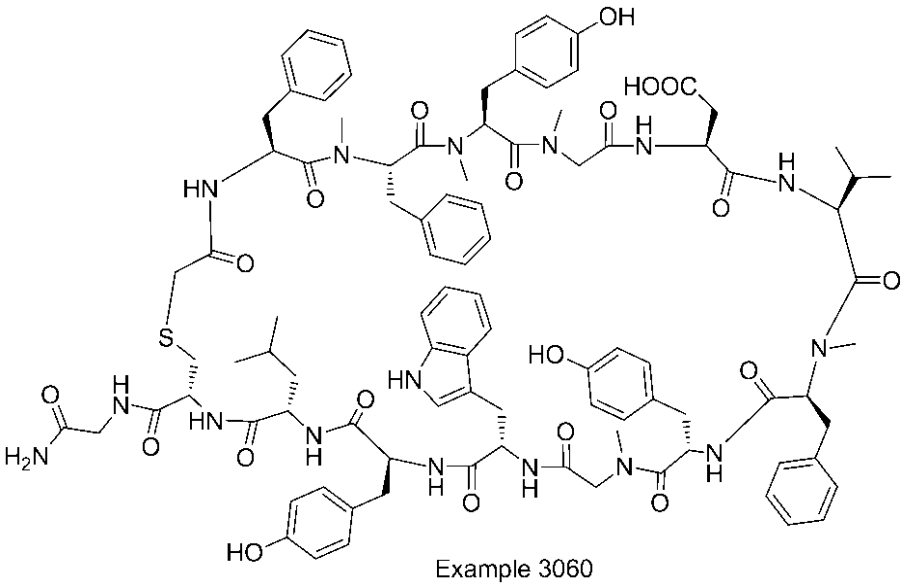
Example 3058

実施例３０５９



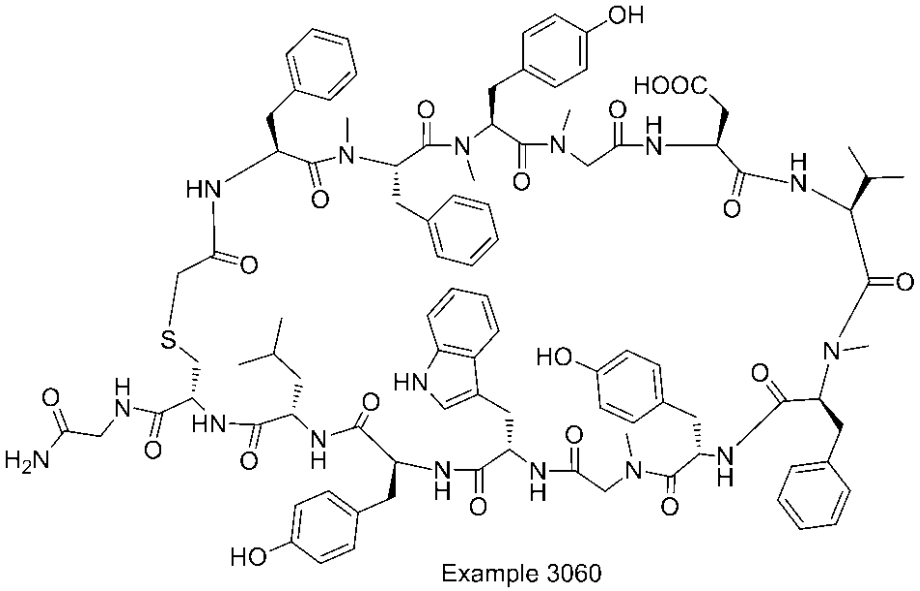
Example 3059

実施例３０６０－Ａ



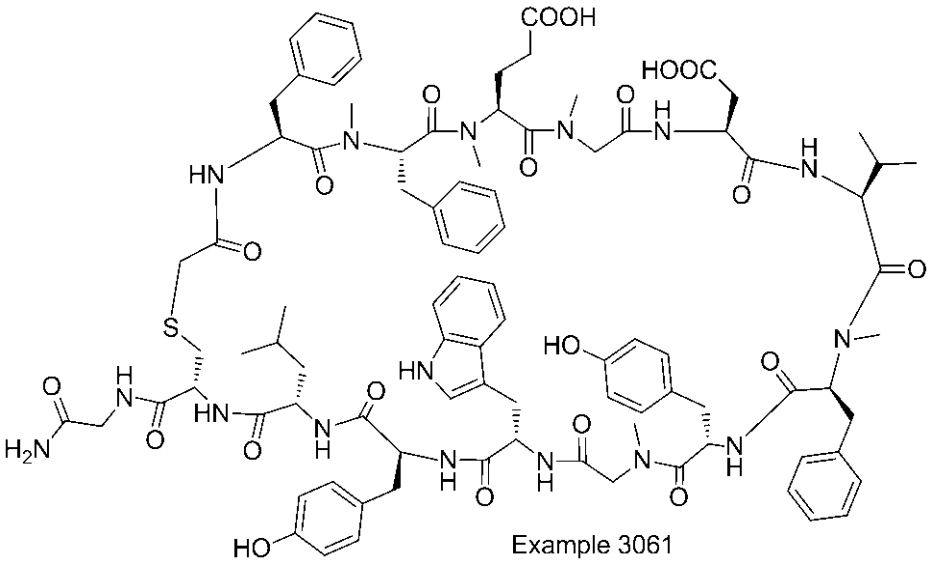
Example 3060

実施例３０６０－Ｂ



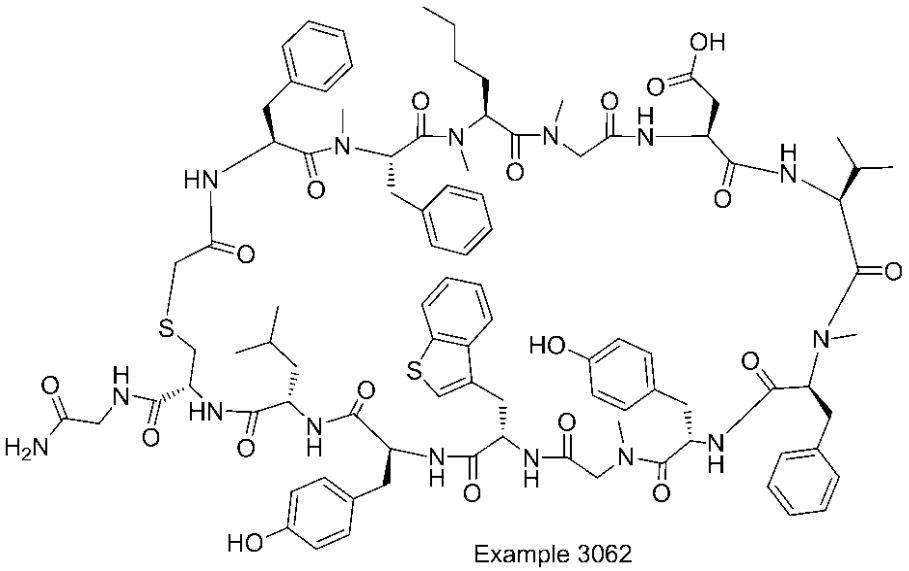
Example 3060

実施例３０６１



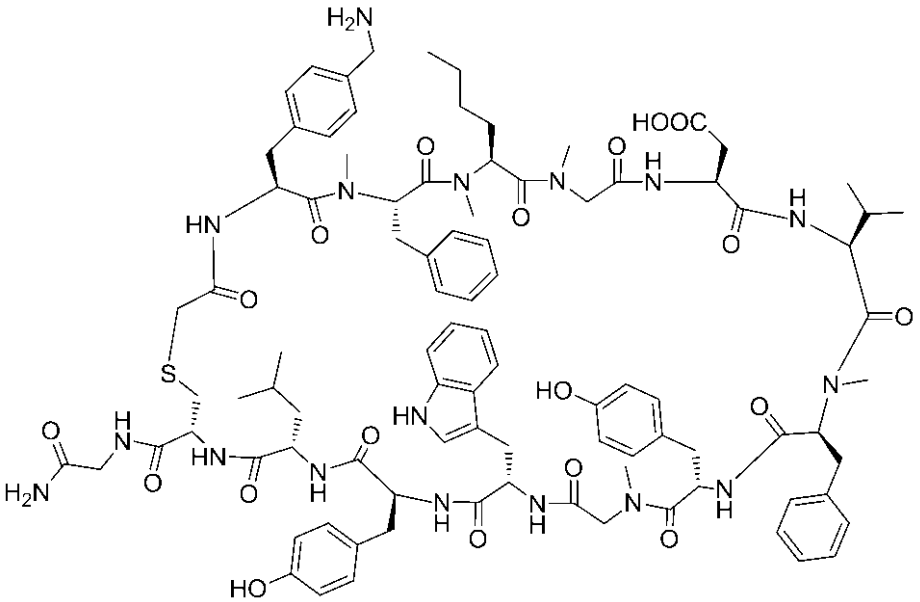
Example 3061

実施例３０６２



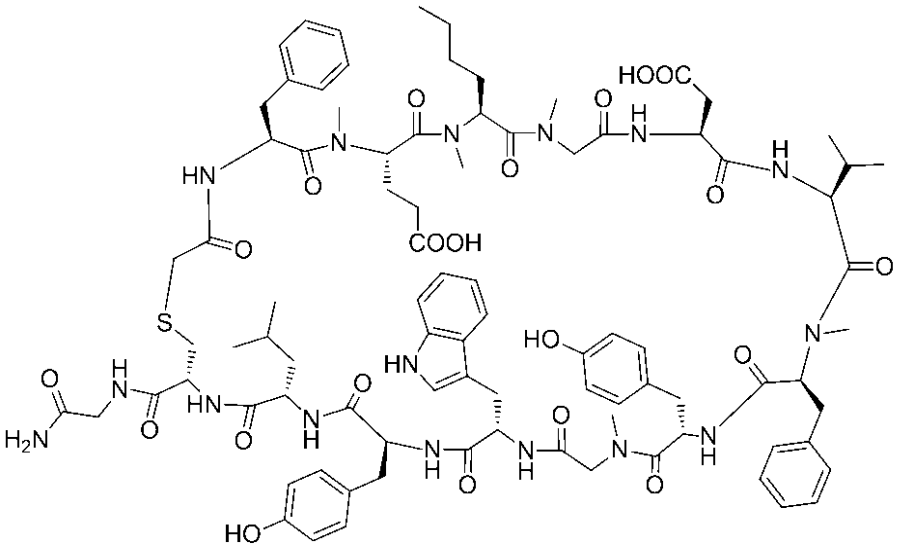
Example 3062

実施例３０６３



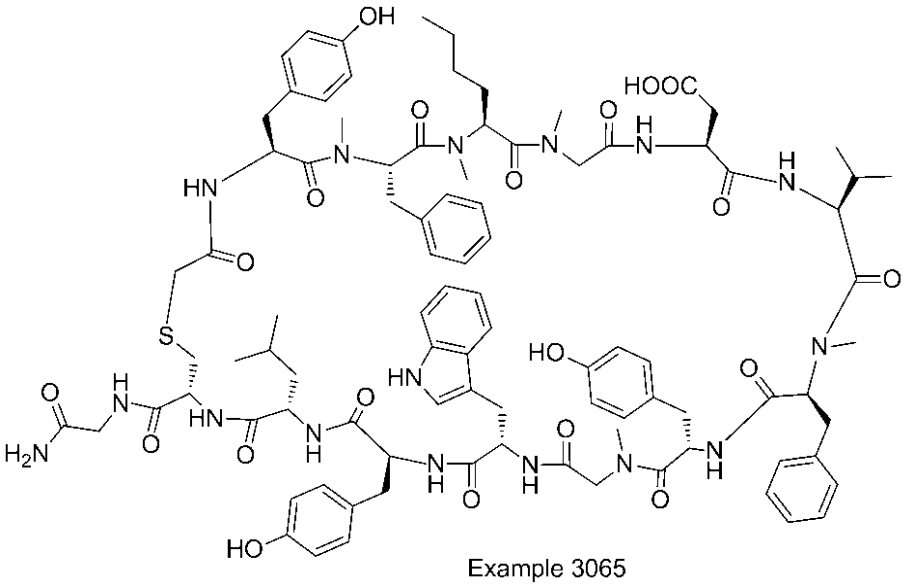
Example 3063

実施例３０６４



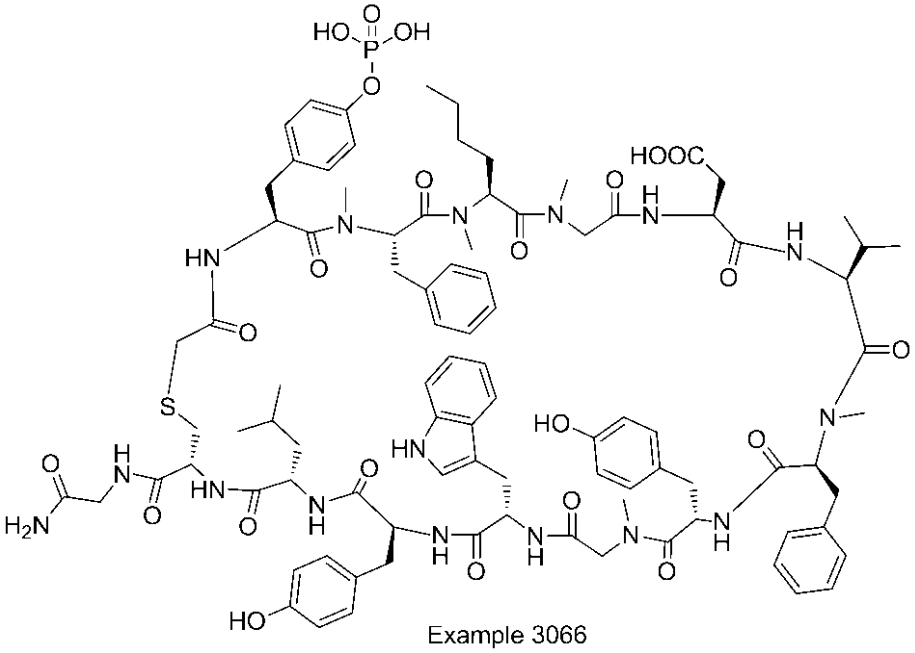
Example 3064

実施例３０６５



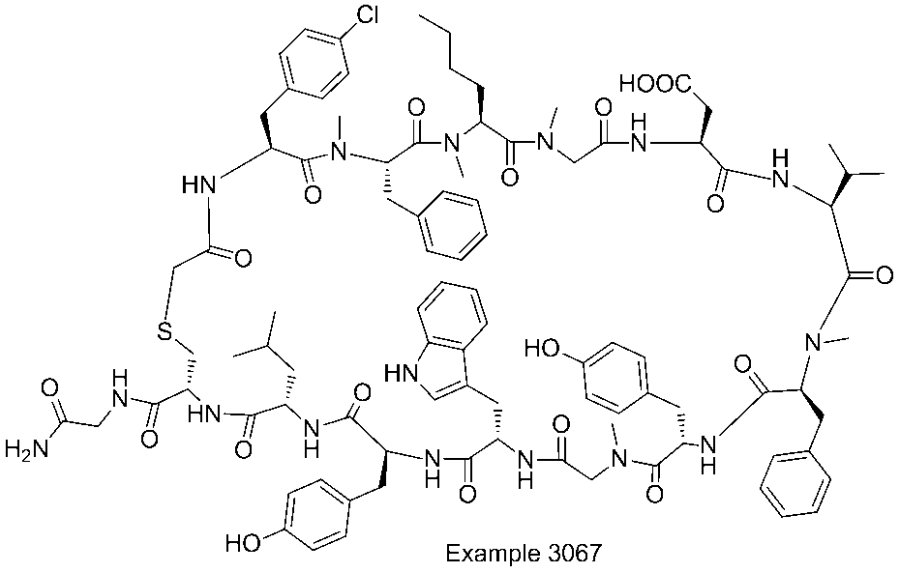
Example 3065

実施例３０６６



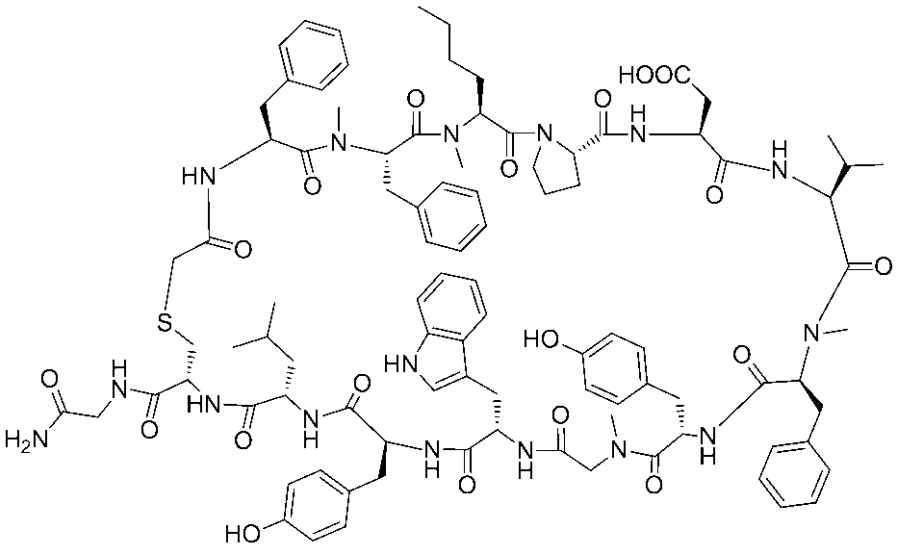
Example 3066

実施例３０６７



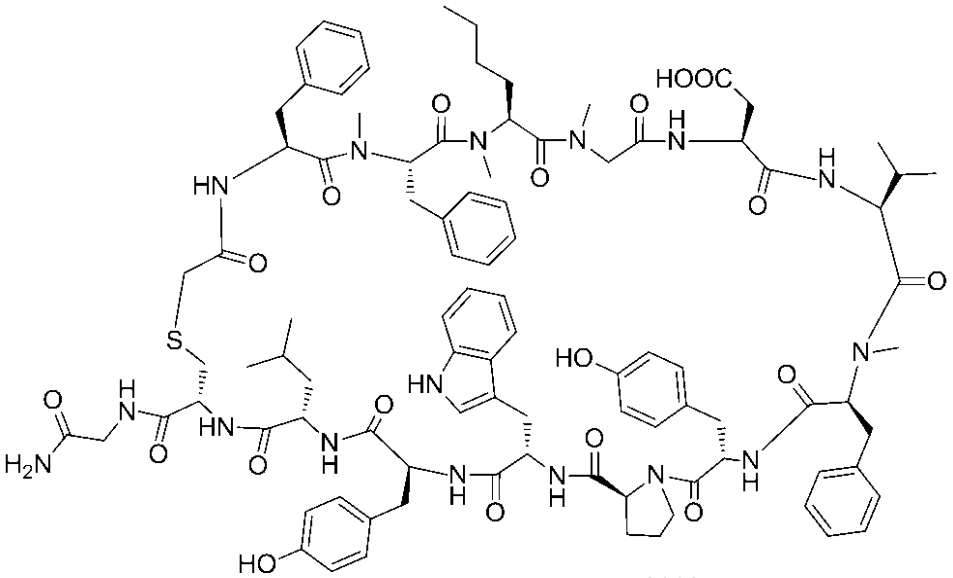
Example 3067

実施例３０６８



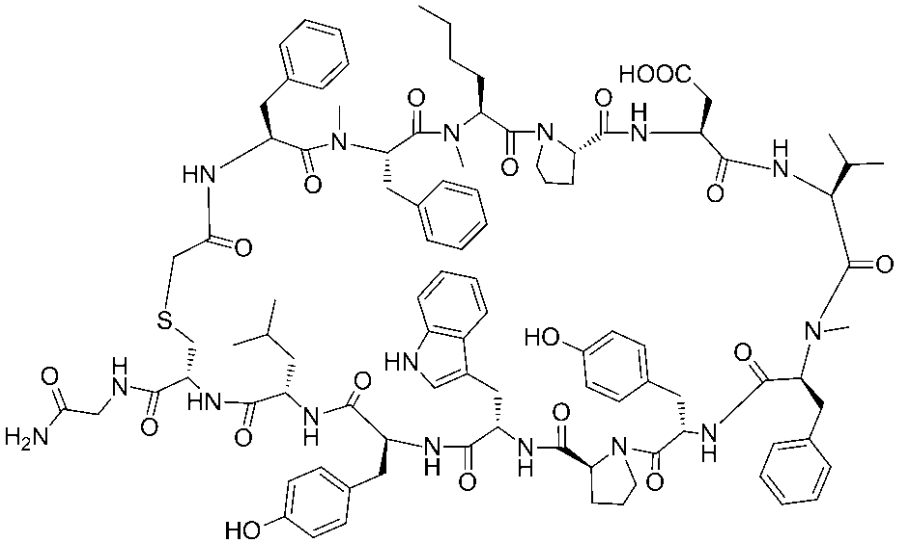
Example 3068

実施例３０６９



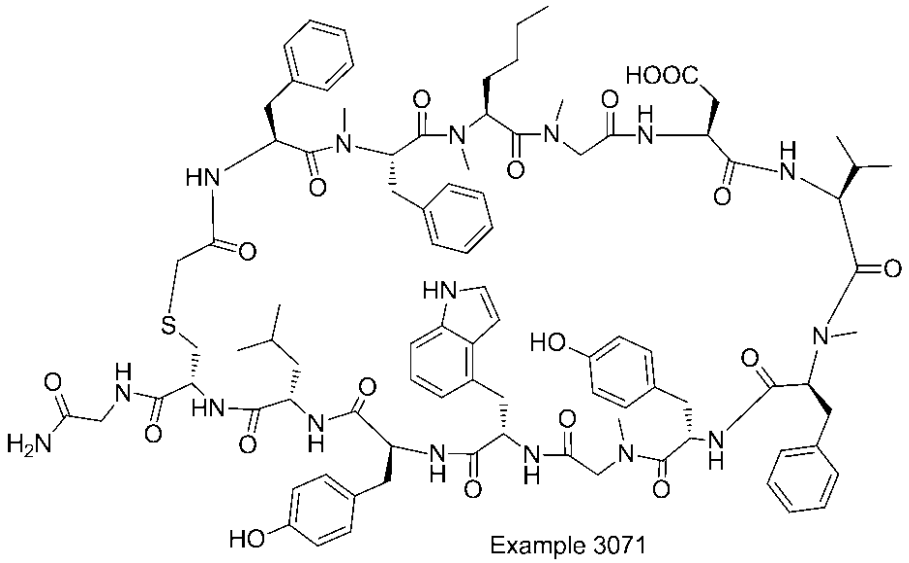
Example 3069

実施例３０７０



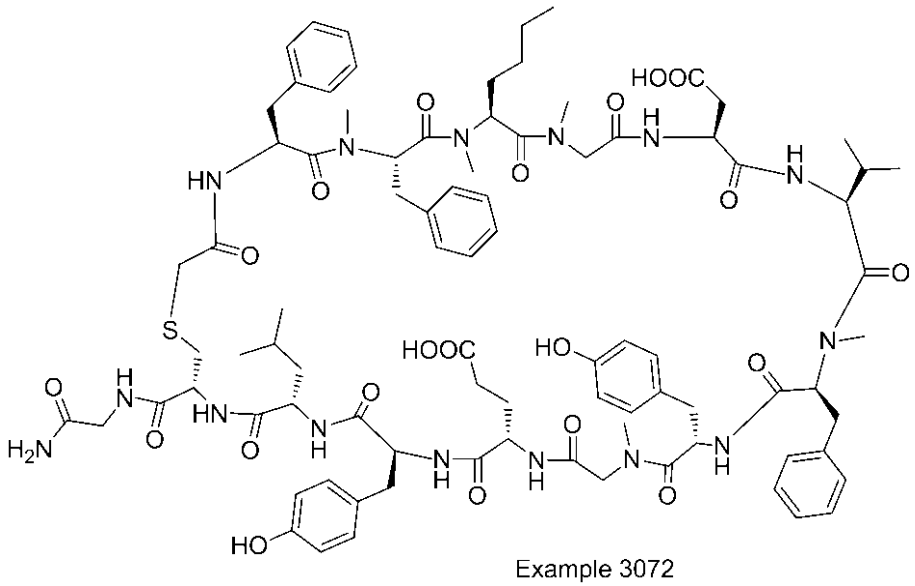
Example 3070

実施例３０７１



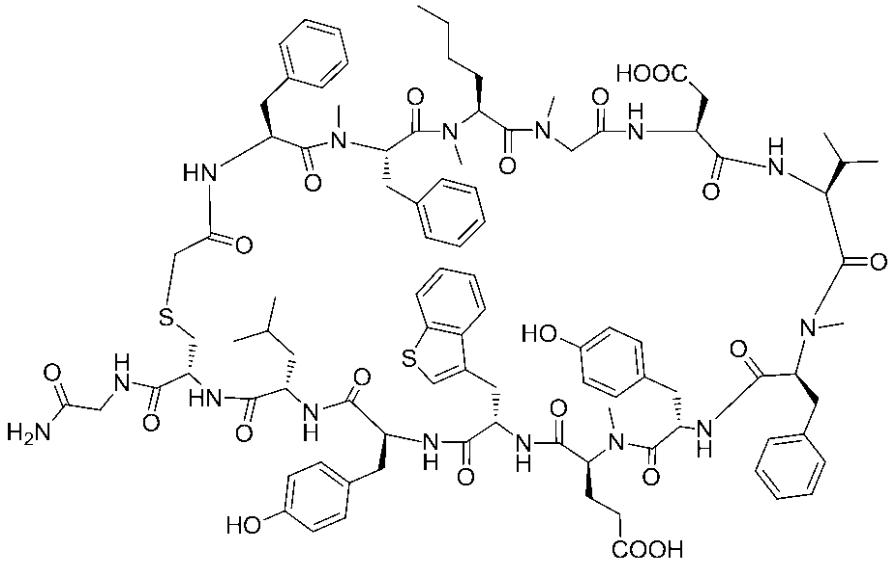
Example 3071

実施例３０７２



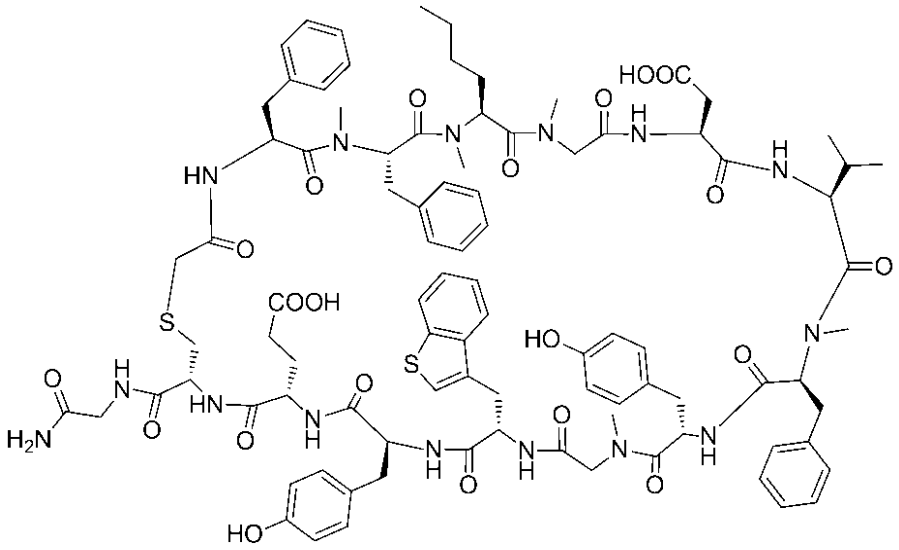
Example 3072

実施例３０７３



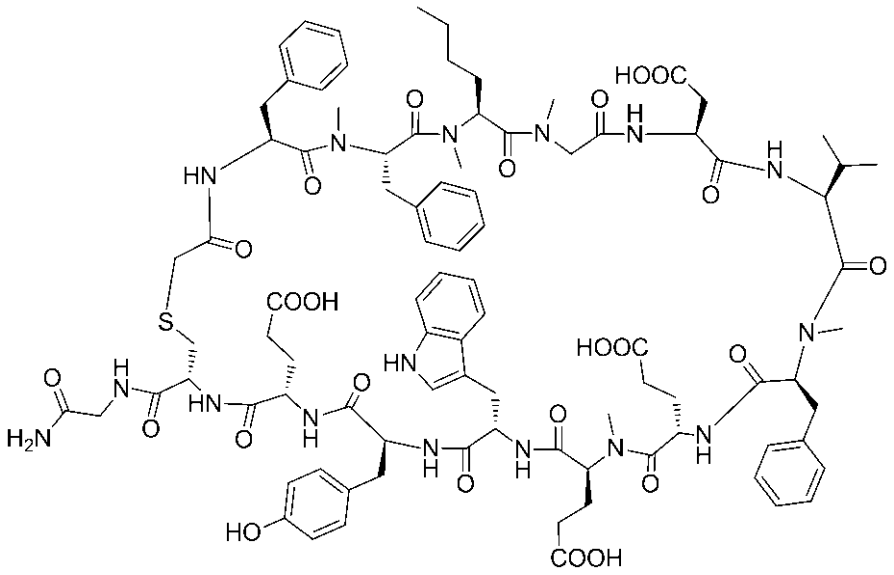
Example 3073

実施例３０７４



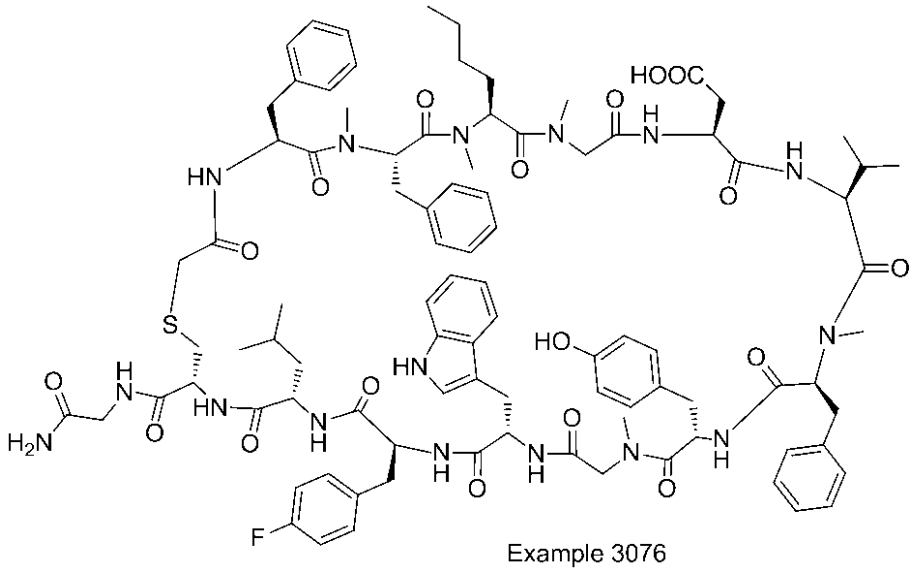
Example 3074

実施例３０７５



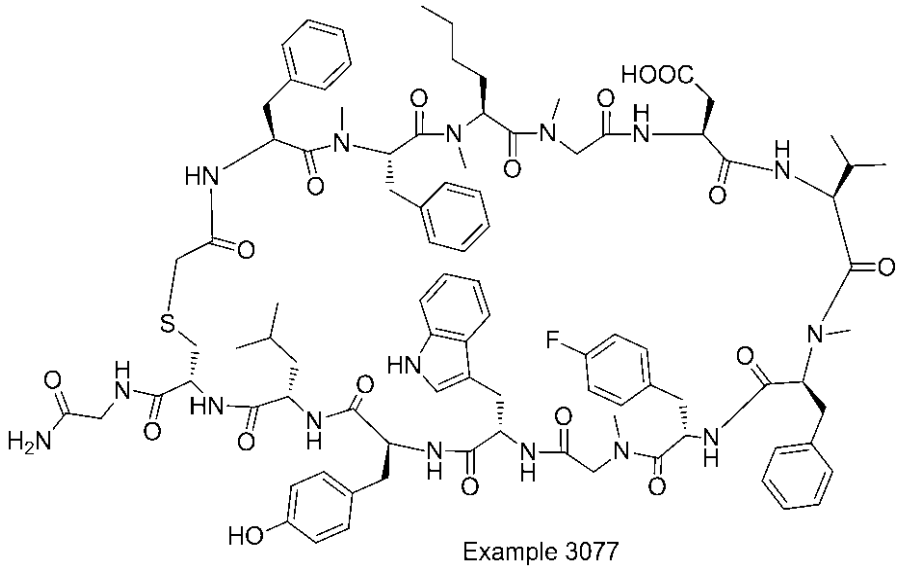
Example 3075

実施例３０７６



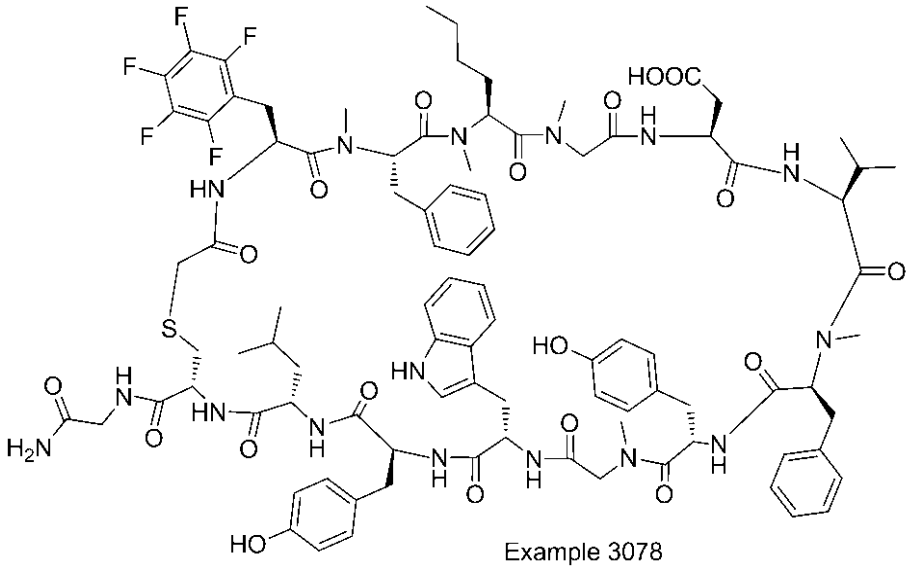
Example 3076

実施例３０７７



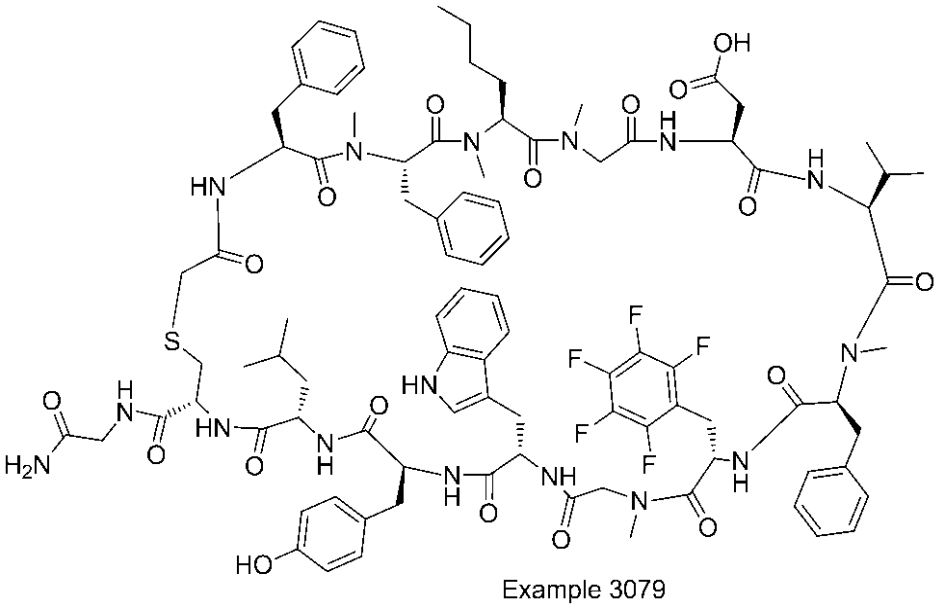
Example 3077

実施例３０７８



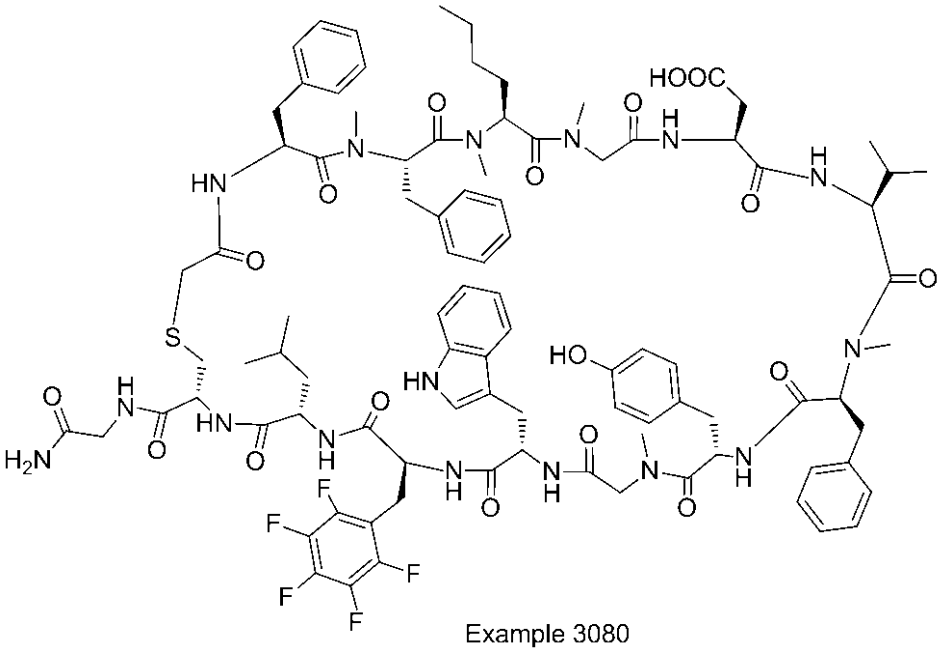
Example 3078

実施例３０７９



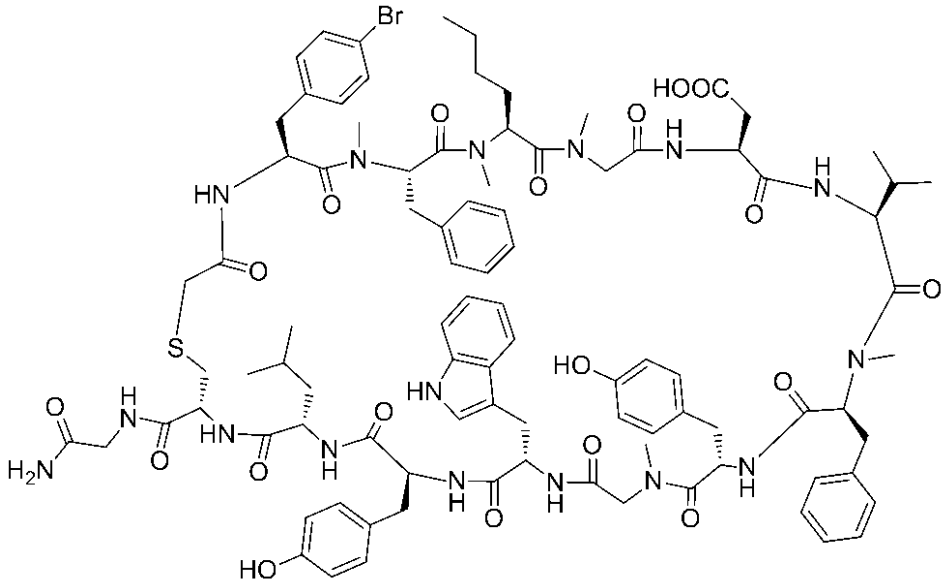
Example 3079

実施例３０８０



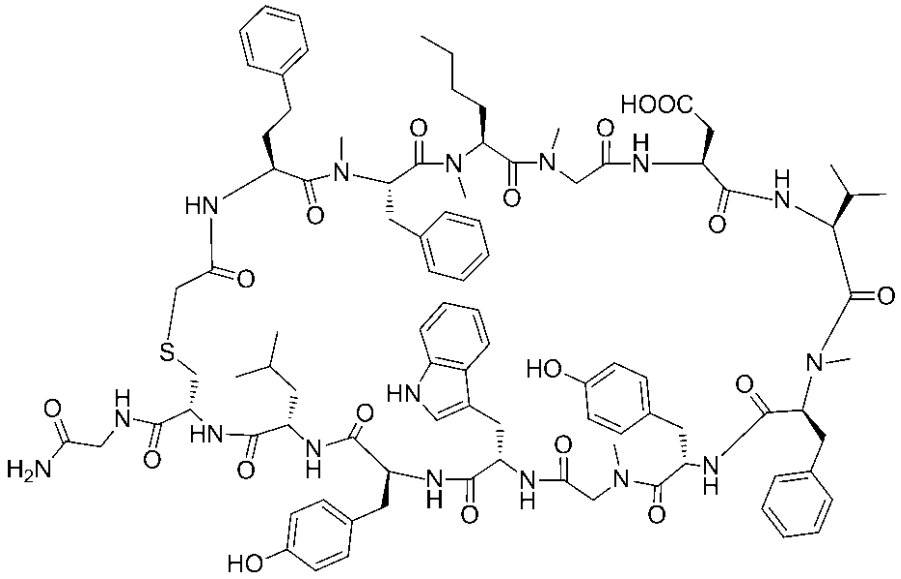
Example 3080

実施例３０８１



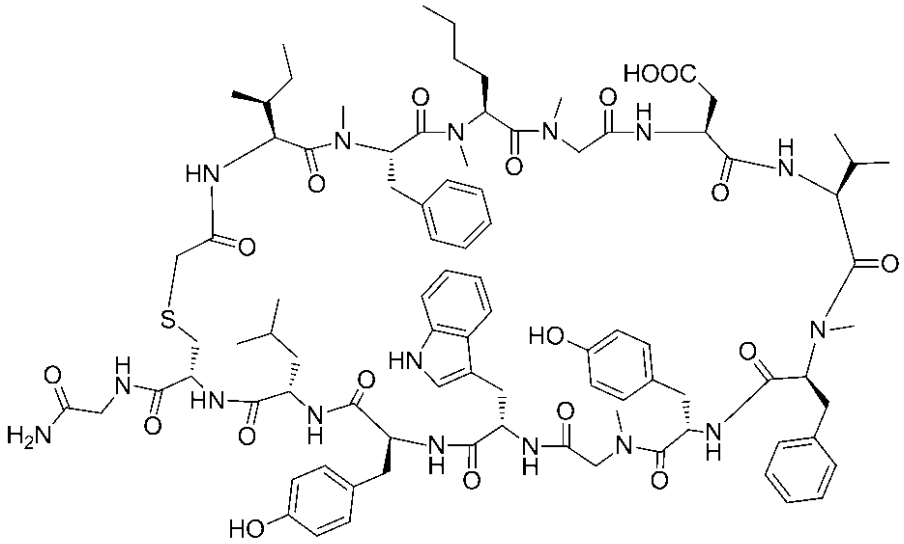
Example 3081

実施例３０８２



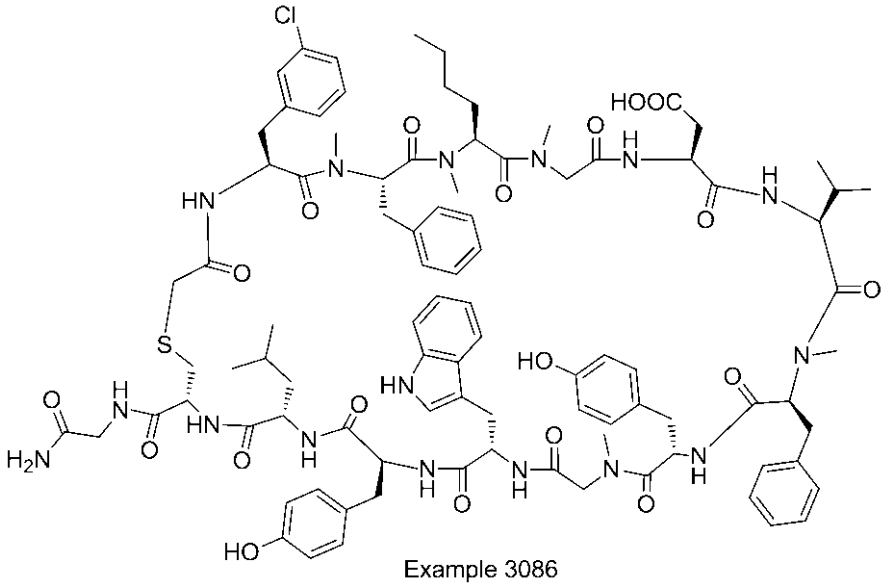
Example 3082

実施例３０８３



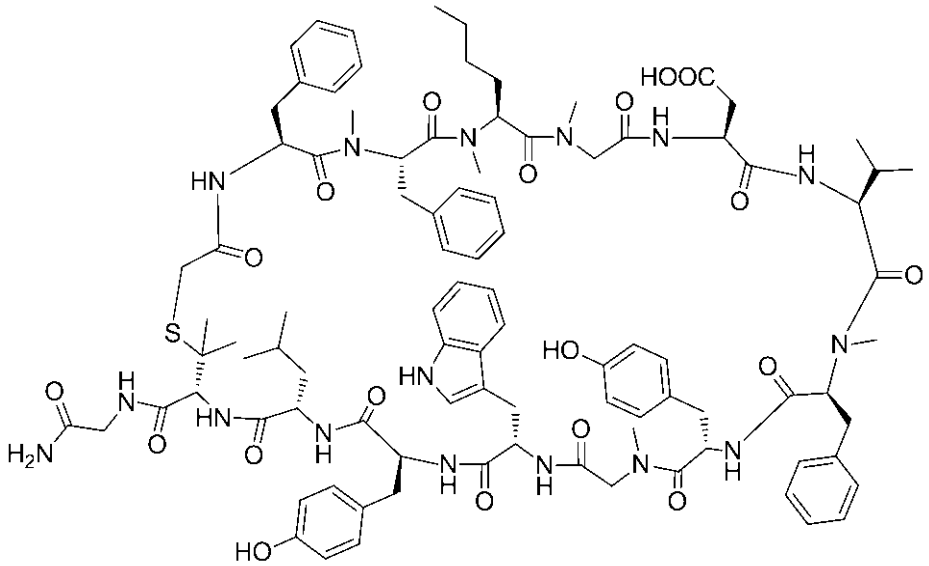
Example 3083

実施例３０８６



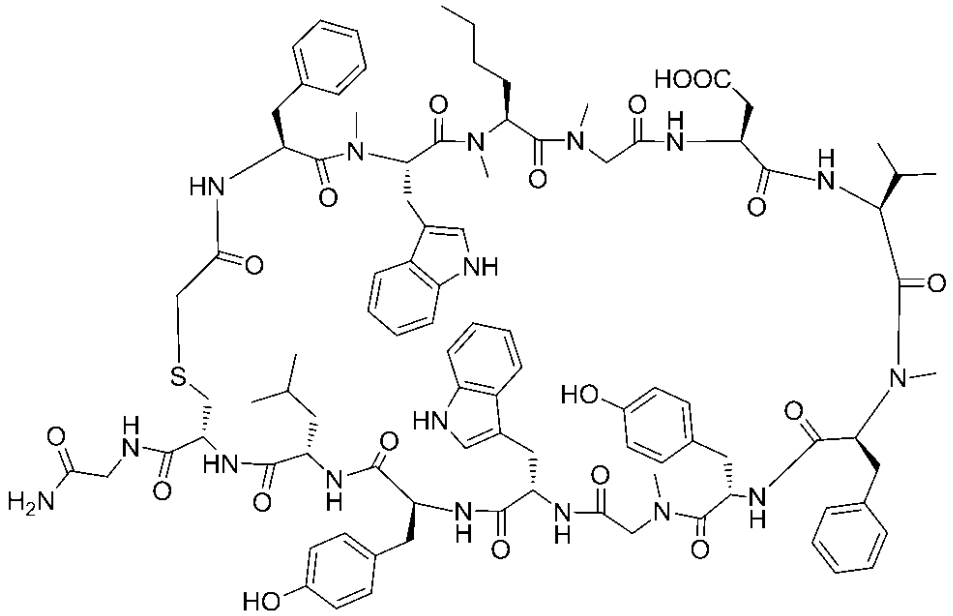
Example 3086

実施例３０８７



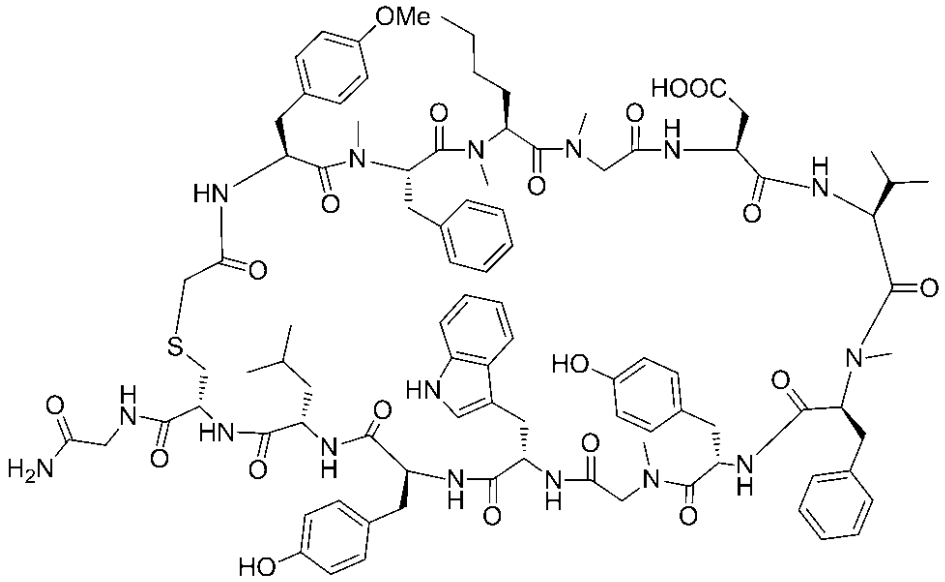
Example 3087

実施例３０８８



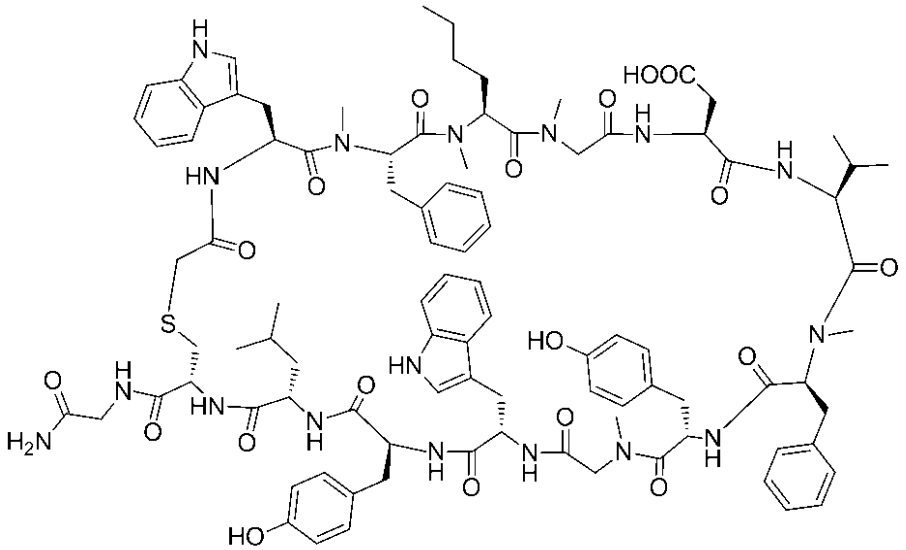
Example 3088

実施例３０８９



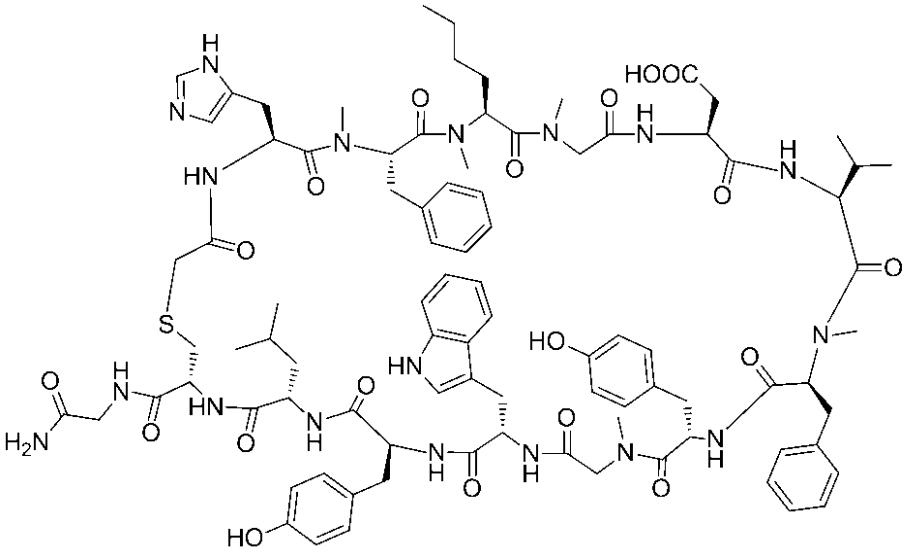
Example 3089

実施例３０９０



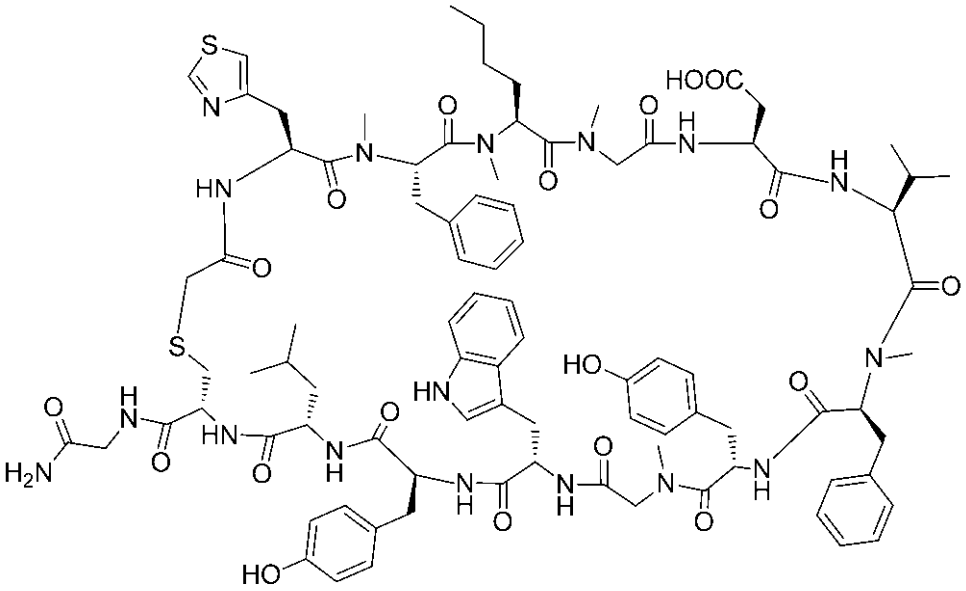
Example 3090

実施例３０９１



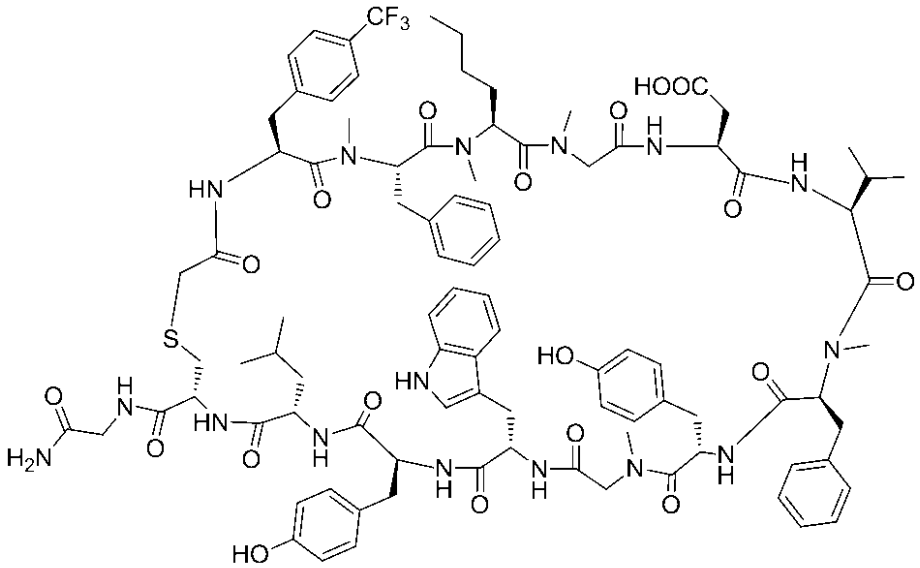
Example 3091

実施例３０９２



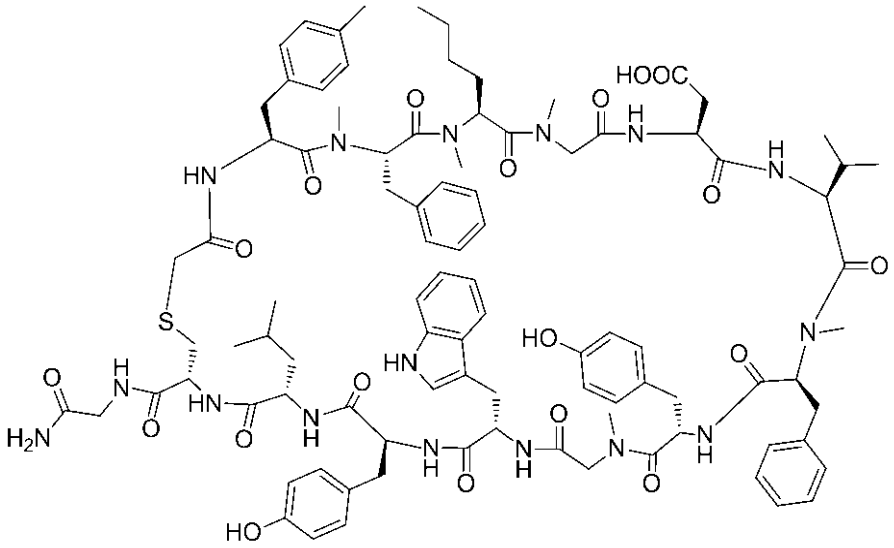
Example 3092

実施例３０９３



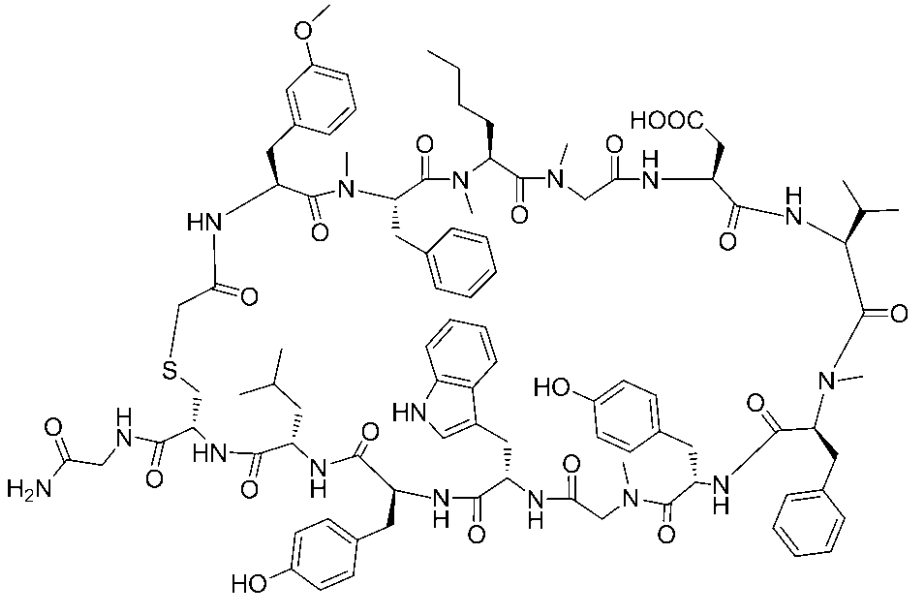
Example 3093

実施例３０９４



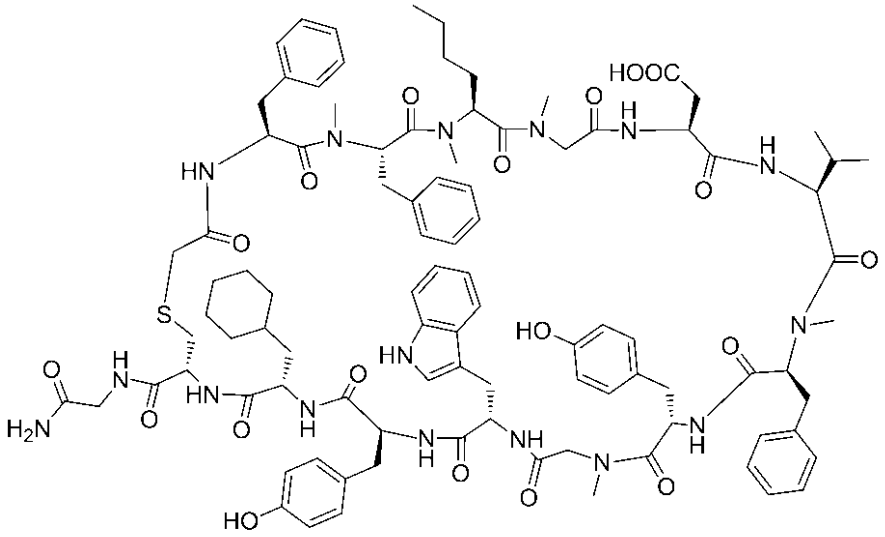
Example 3094

実施例３０９５



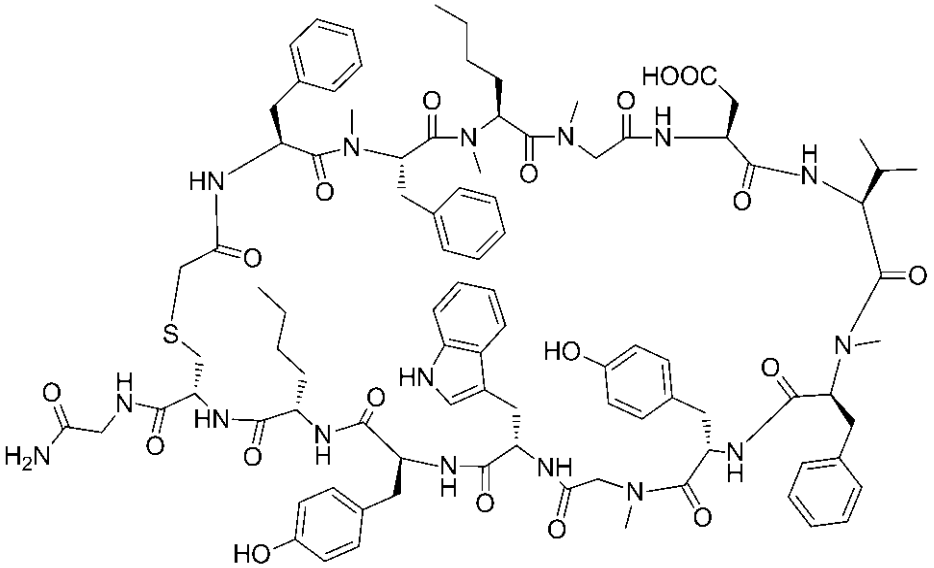
Example 3095

実施例３０９６



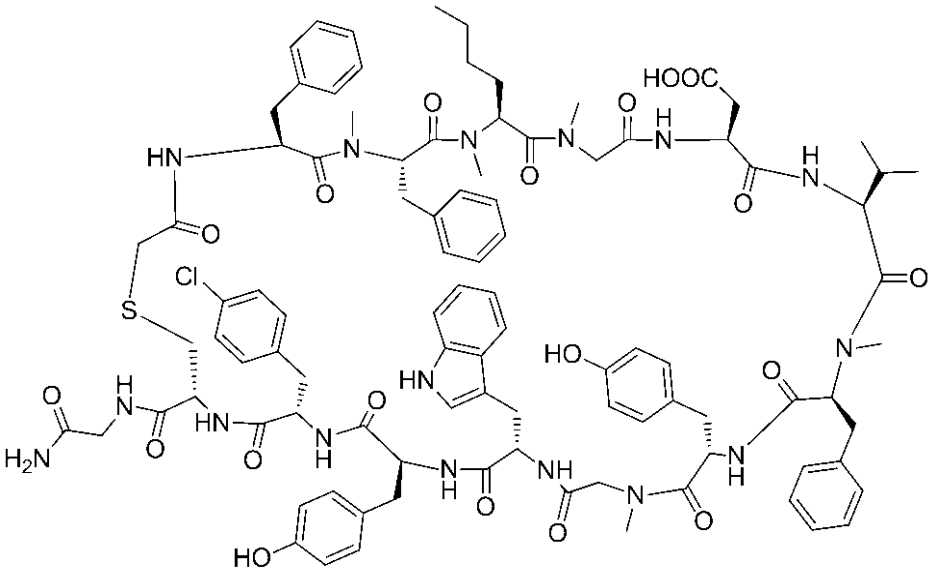
Example 3096

実施例３０９７



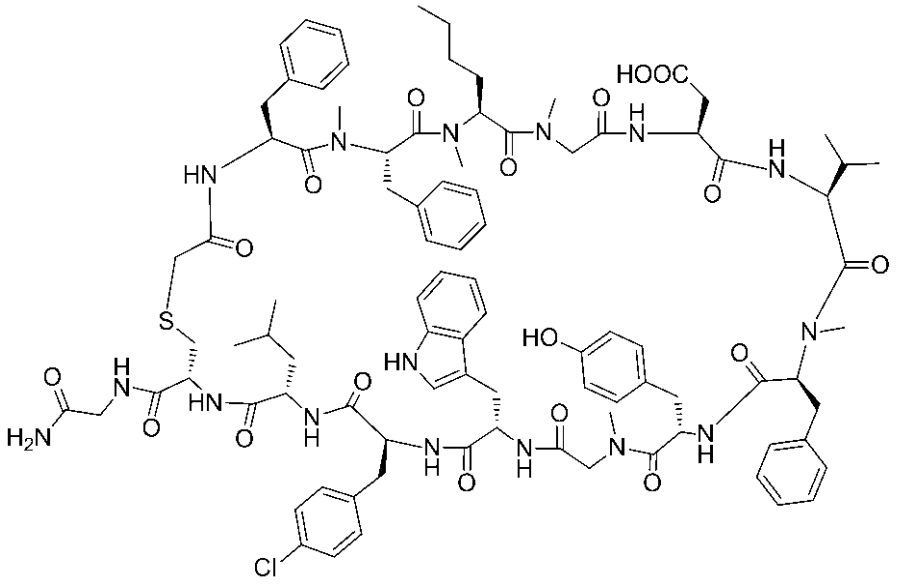
Example 3097

実施例３０９８



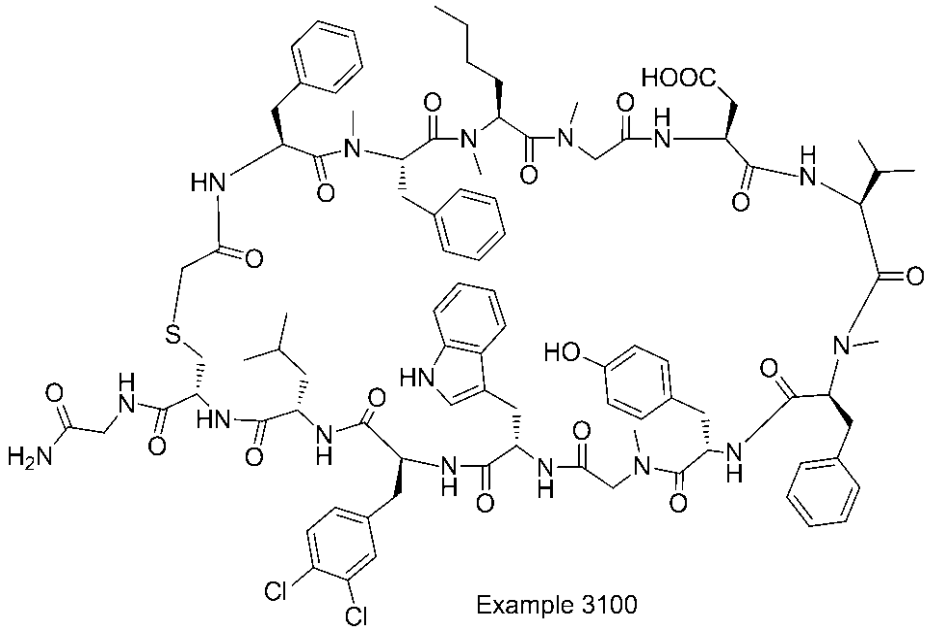
Example 3098

実施例３０９９



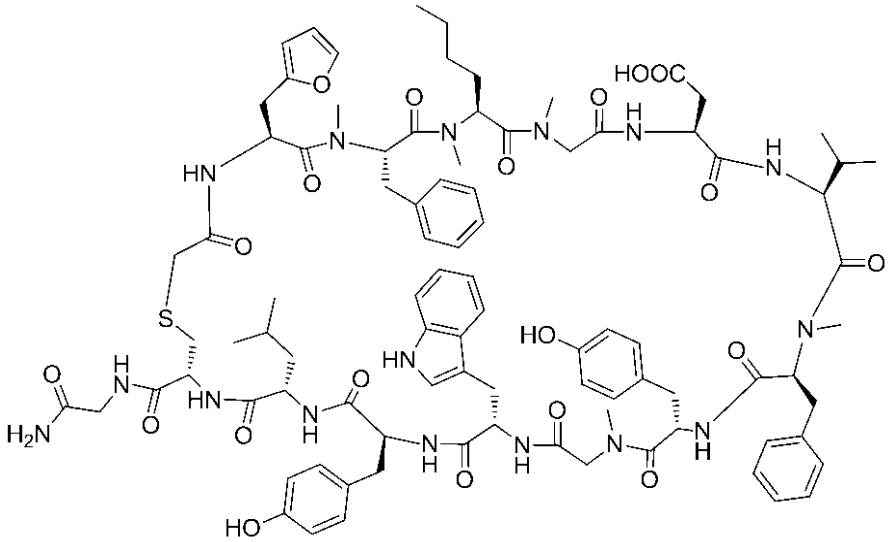
Example 3099

実施例３１００



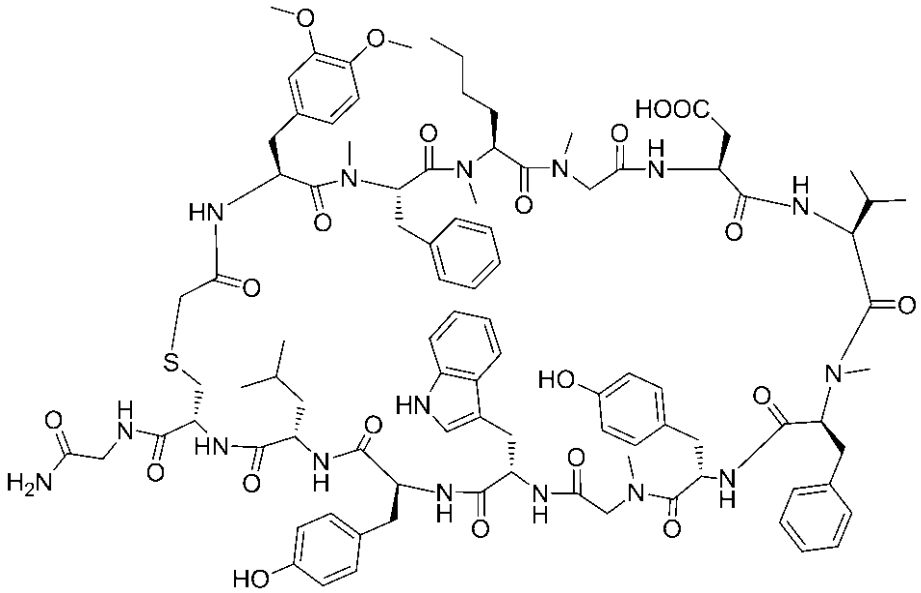
Example 3100

実施例３１０１



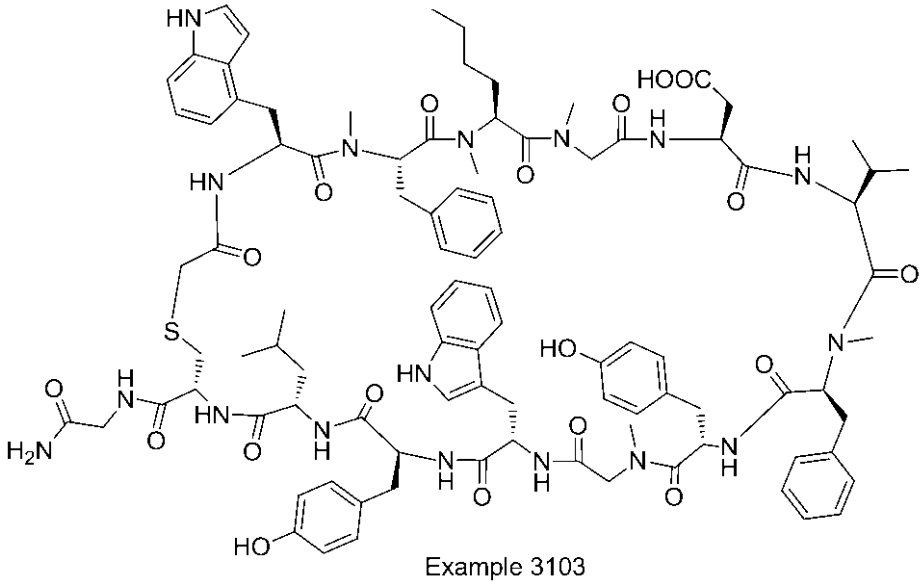
Example 3101

実施例３１０２



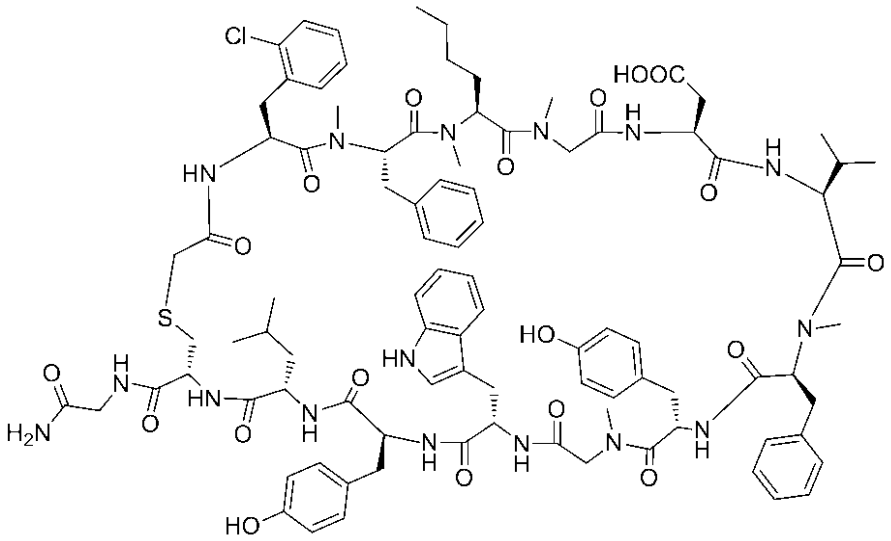
Example 3102

実施例３１０３



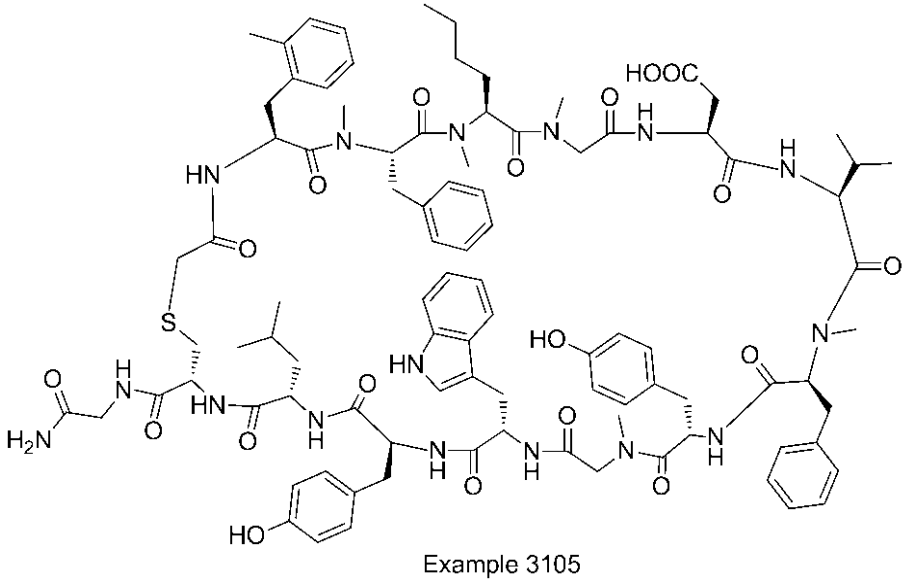
Example 3103

実施例３１０４



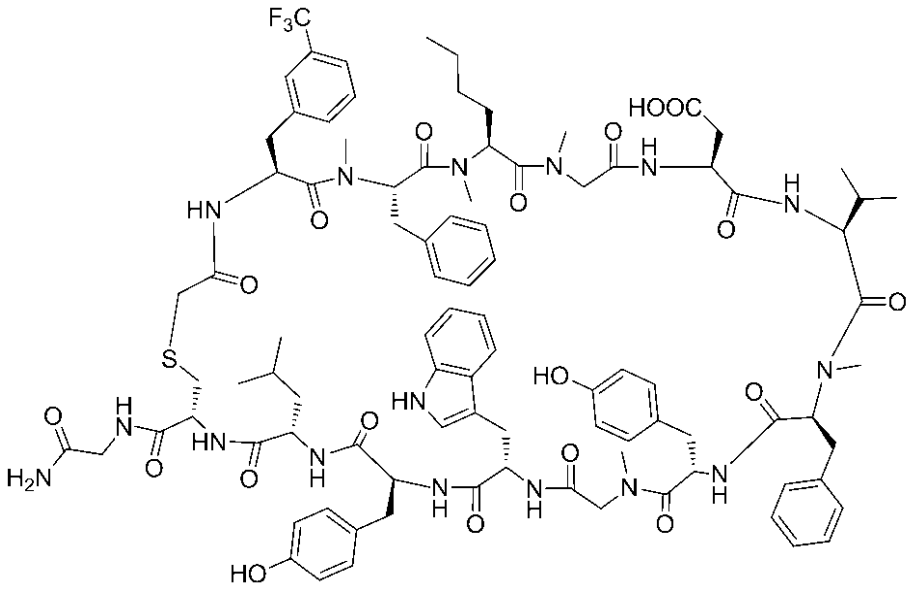
Example 3104

実施例３１０５



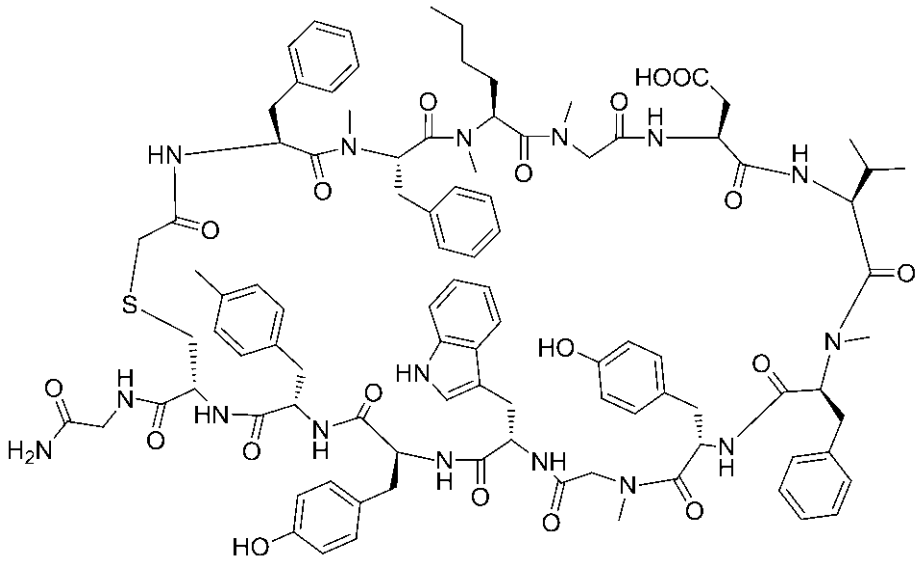
Example 3105

実施例３１０６



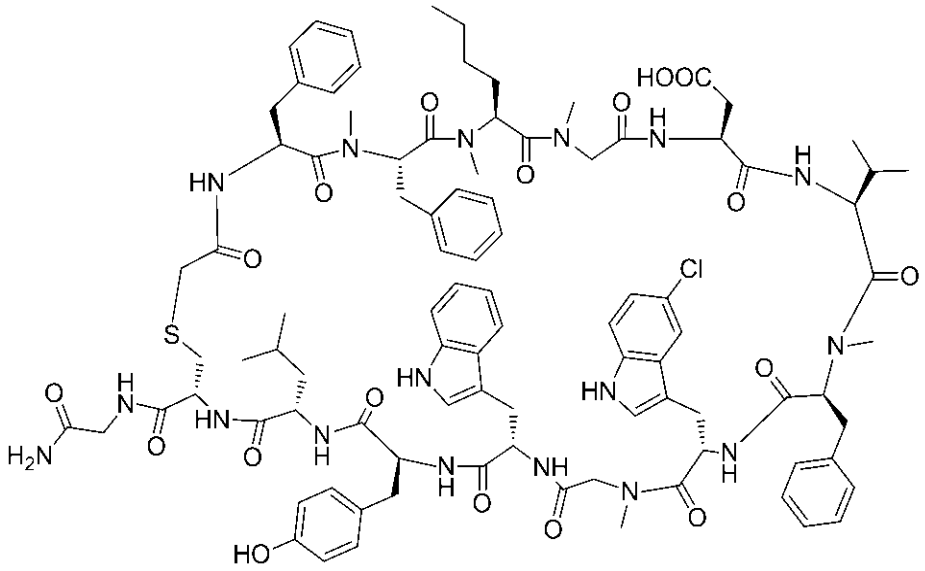
Example3106

実施例３１０７



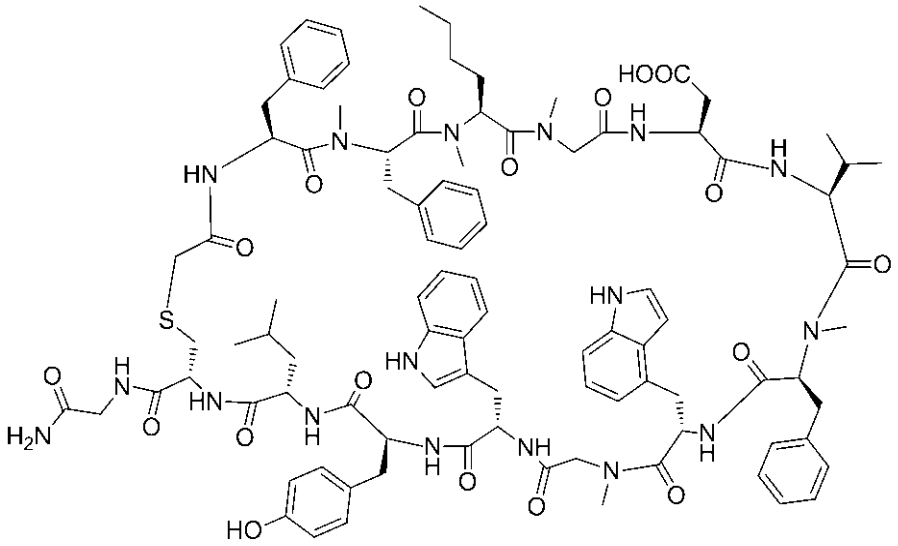
Example 3107

実施例３１０９



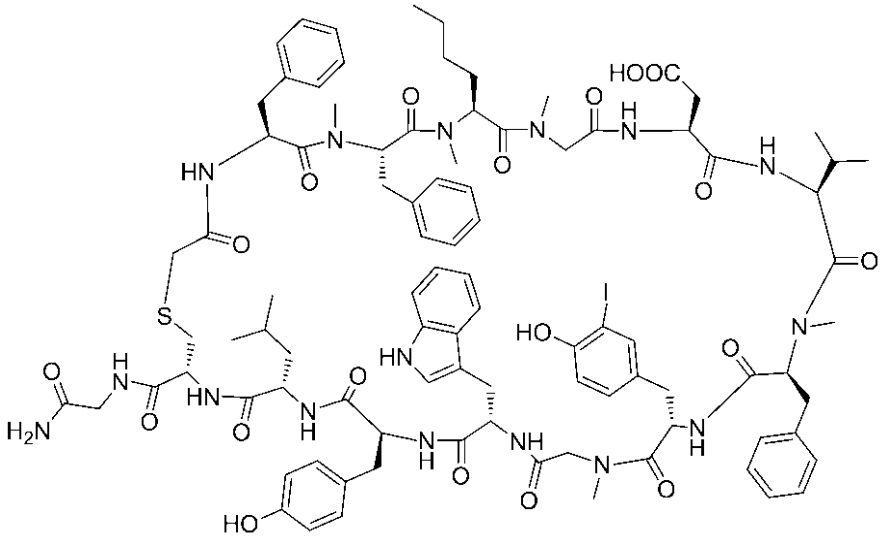
Example 3109

実施例３１１０



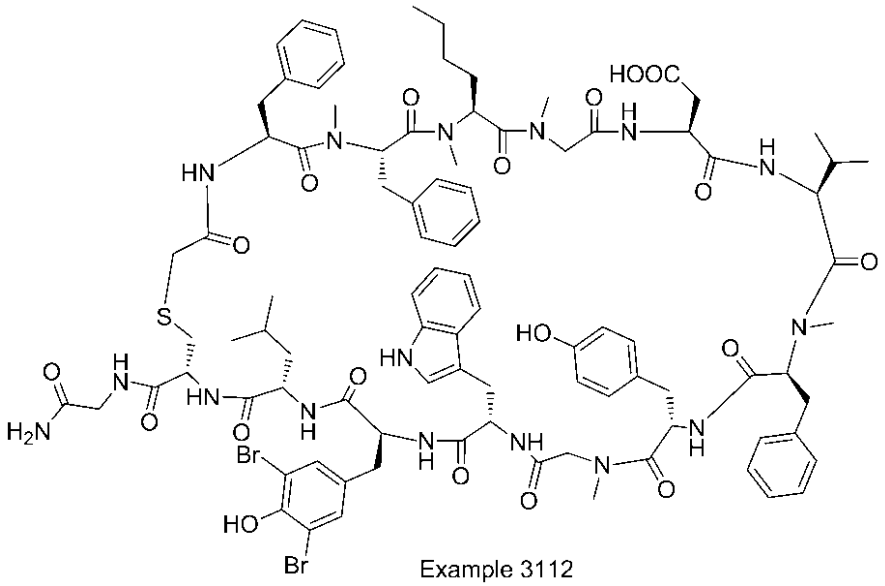
Example 3110

実施例３１１１



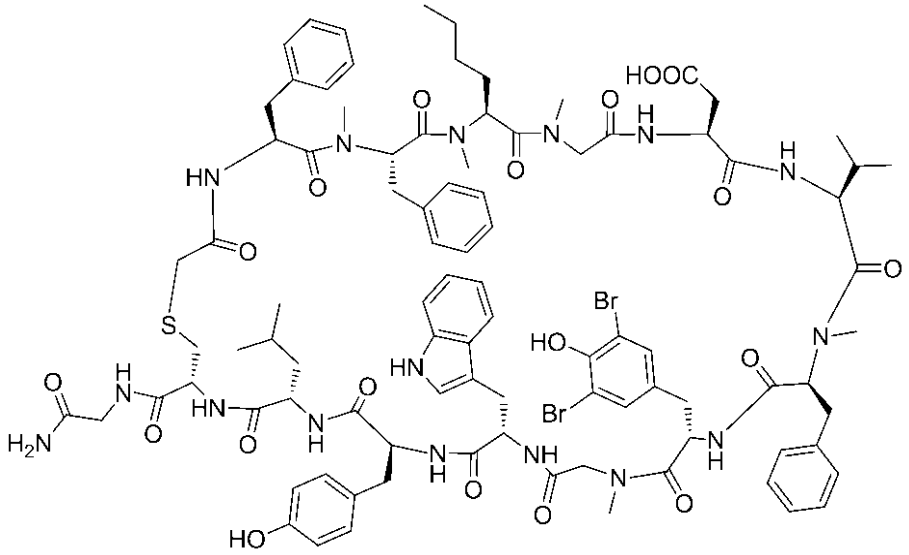
Example 3111

実施例３１１２



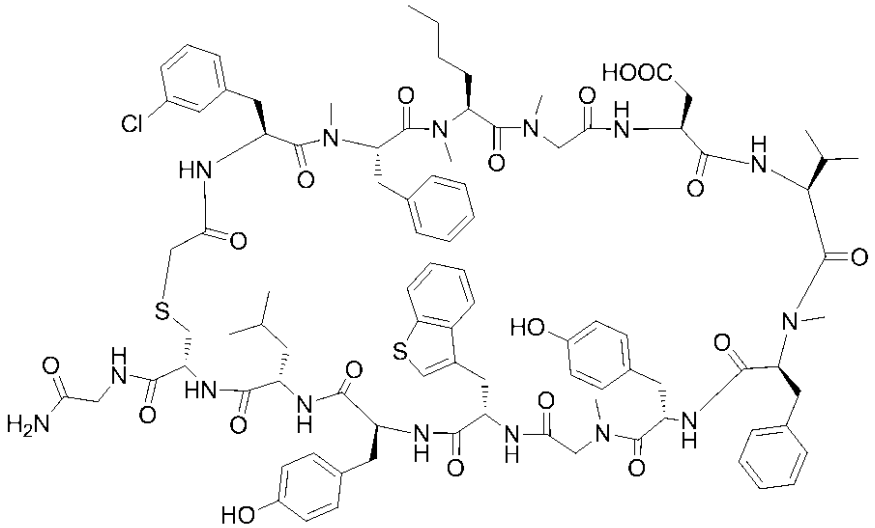
Example 3112

実施例３１１３



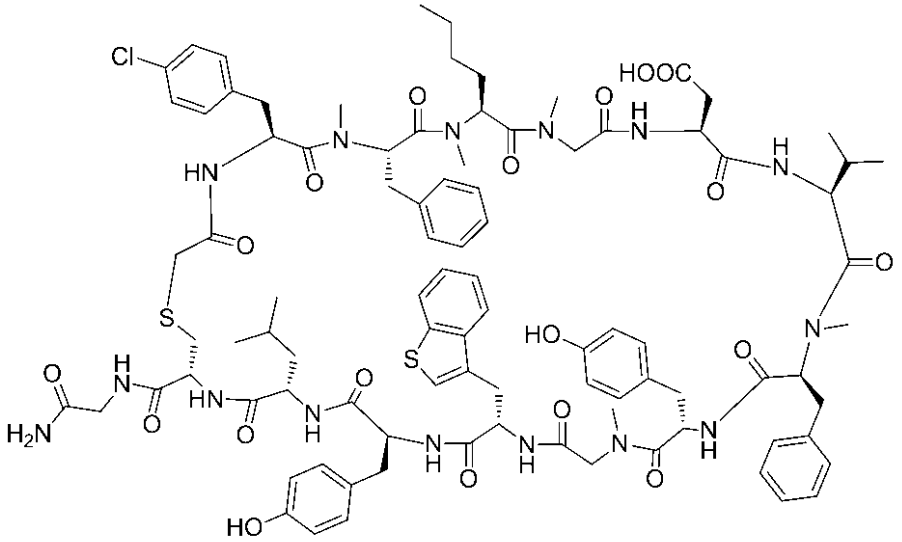
Example 3113

実施例３１１４



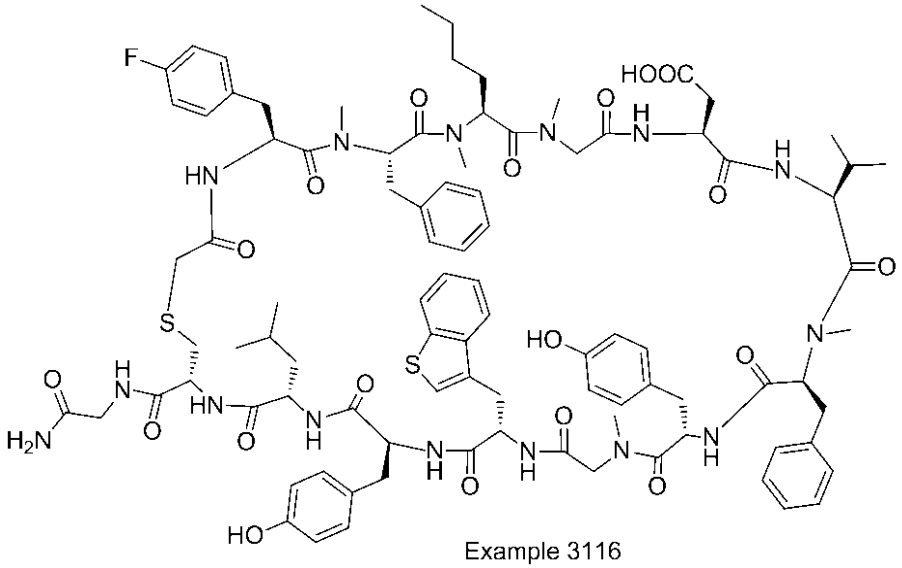
Example 3114

実施例３１１５



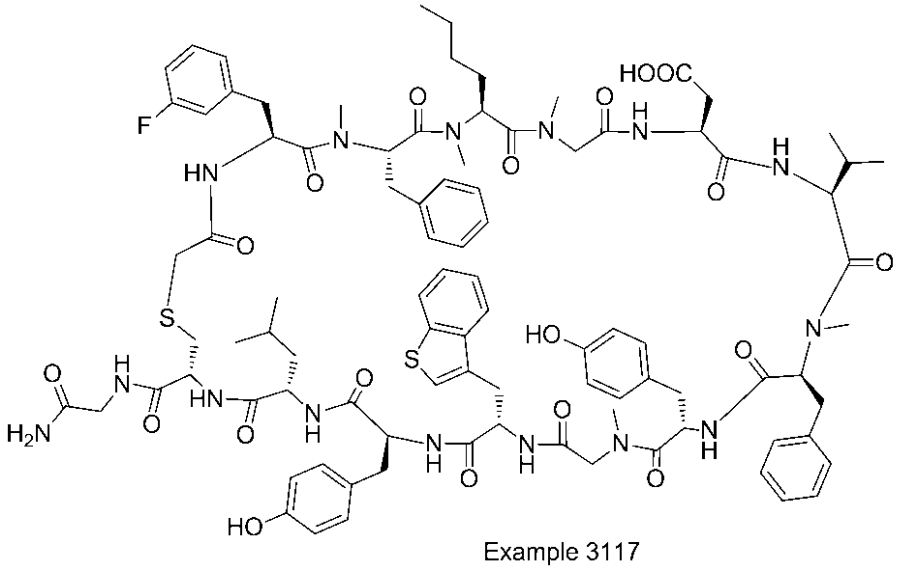
Example 3115

実施例３１１６



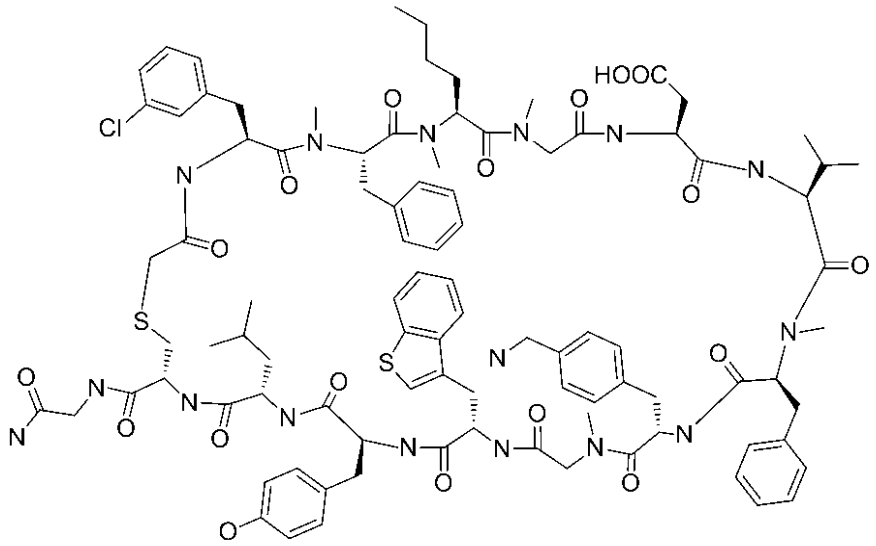
Example 3116

実施例３１１７



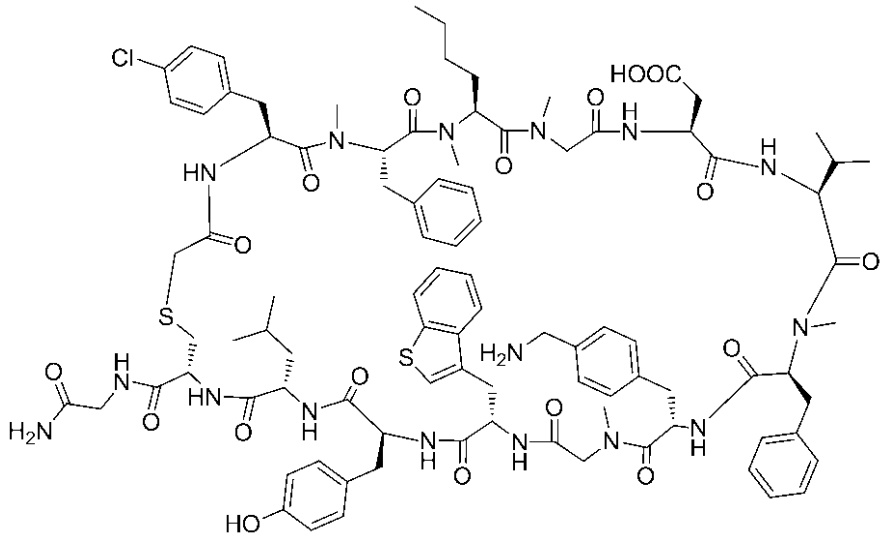
Example 3117

実施例３１１８



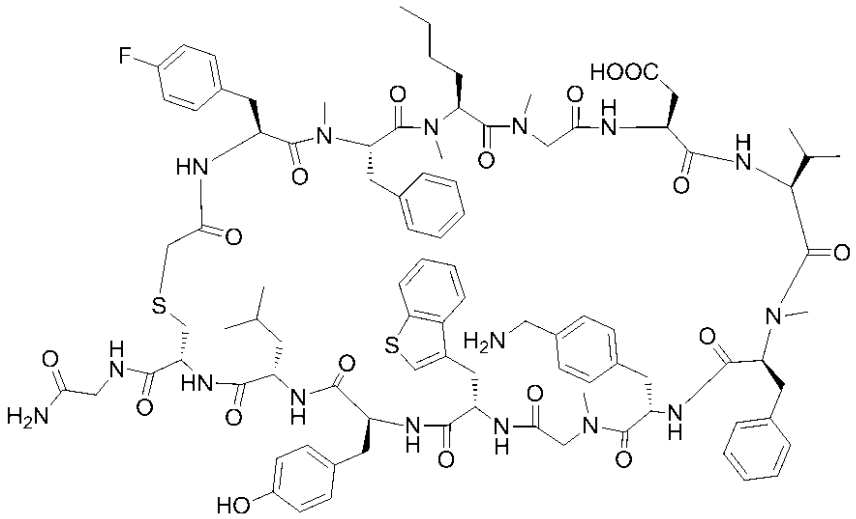
Example 3118

実施例３１１９



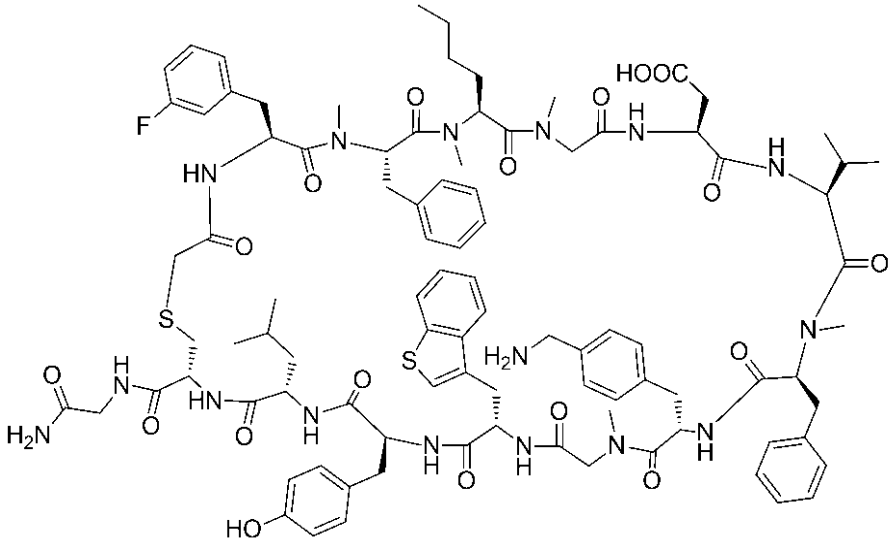
Example 3119

実施例３１２０



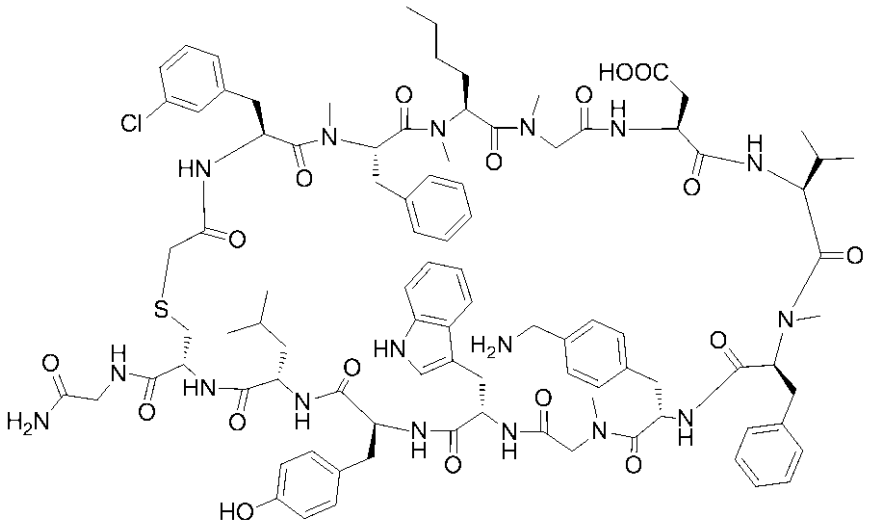
Example 3120

実施例３１２１



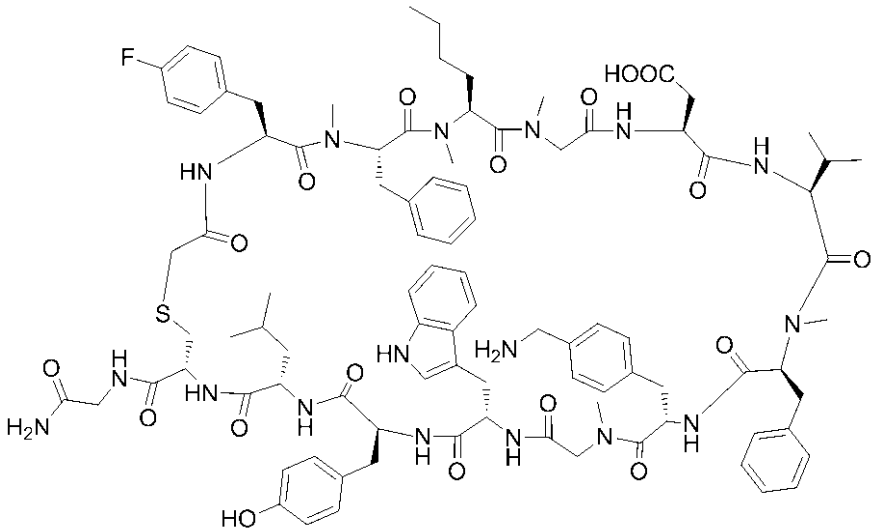
Example 3121

実施例３１２２



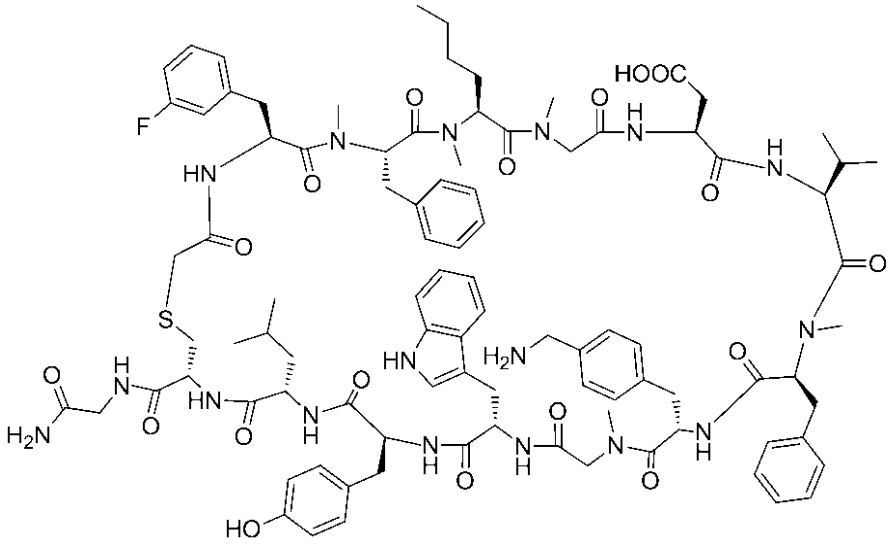
Example 3122

実施例３１２３



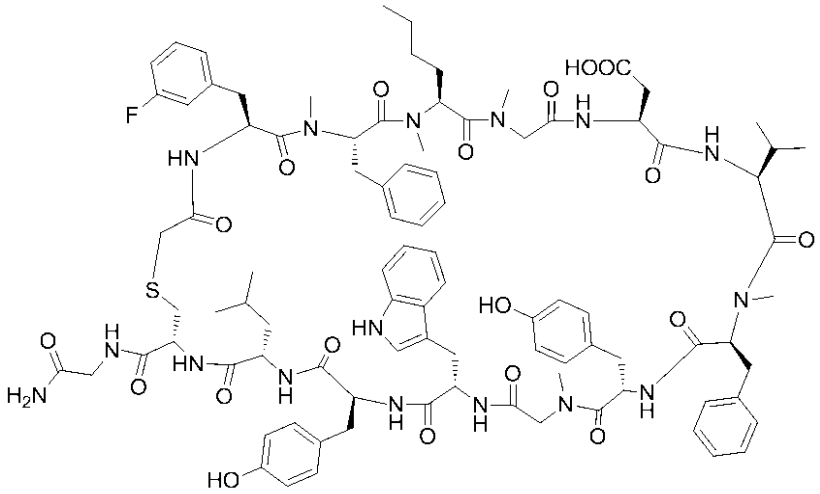
Example 3123

実施例３１２４



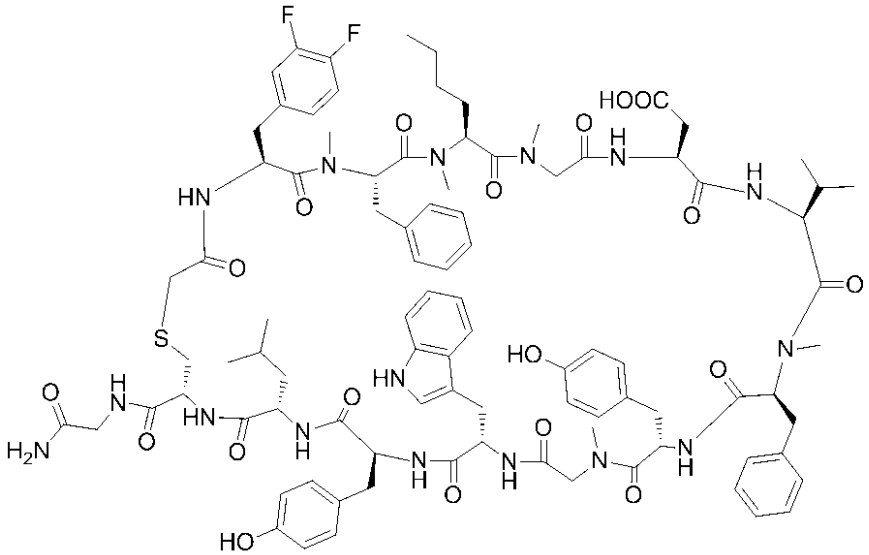
Example 3124

実施例３１２５



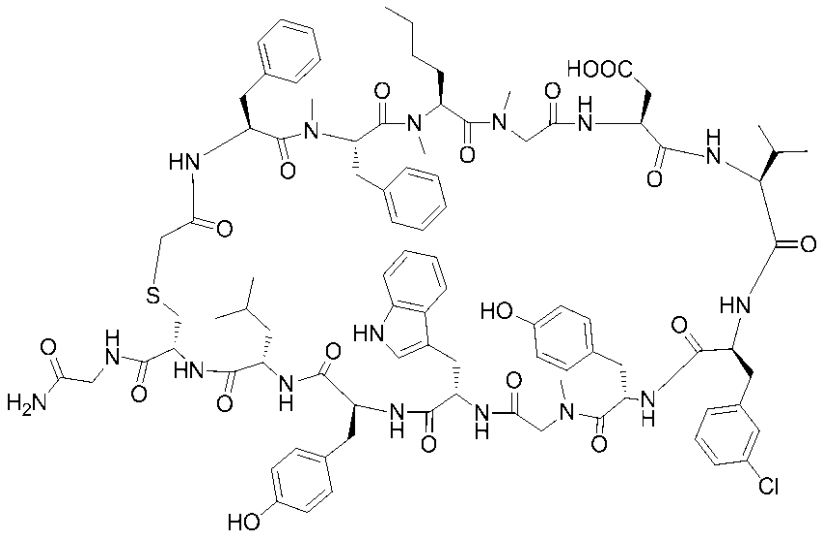
Example 3125

実施例３１３０



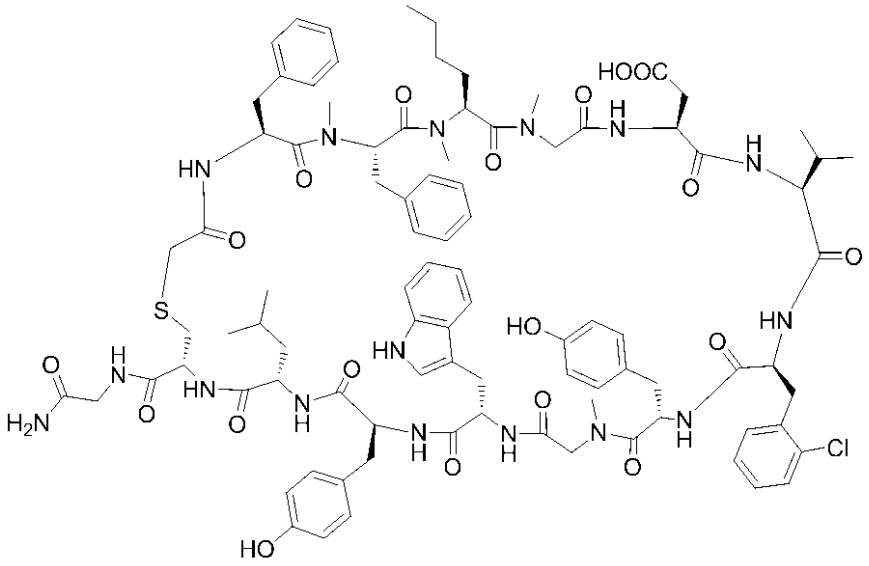
Example 3130

実施例３１３１



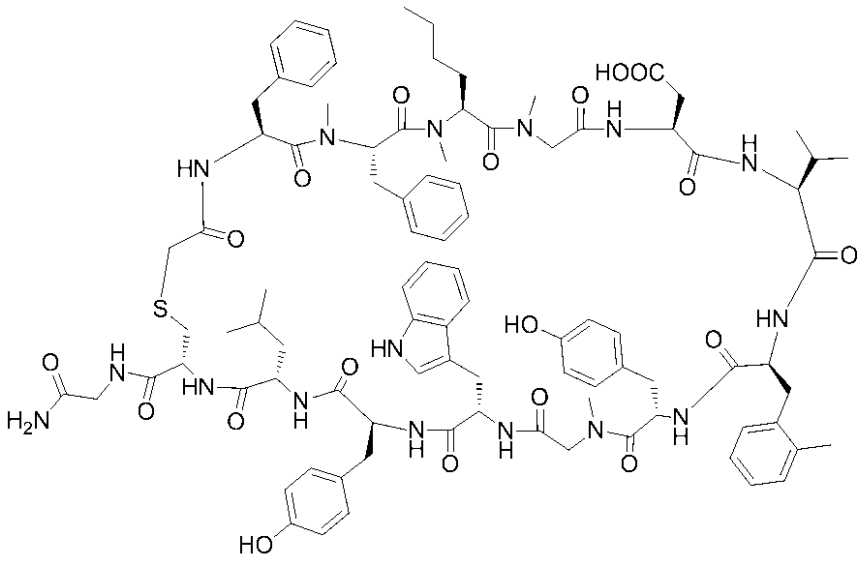
Example 3131

実施例３１３２



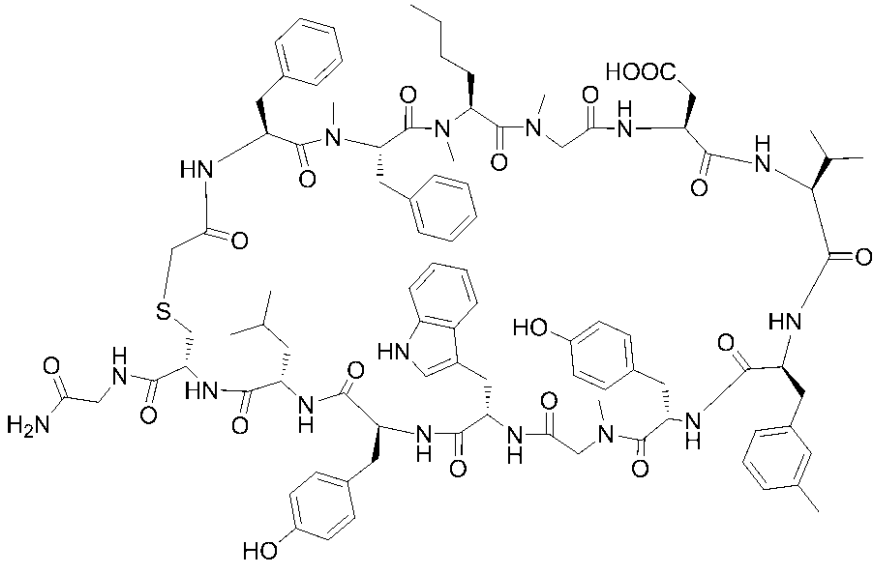
Example 3132

実施例３１３３



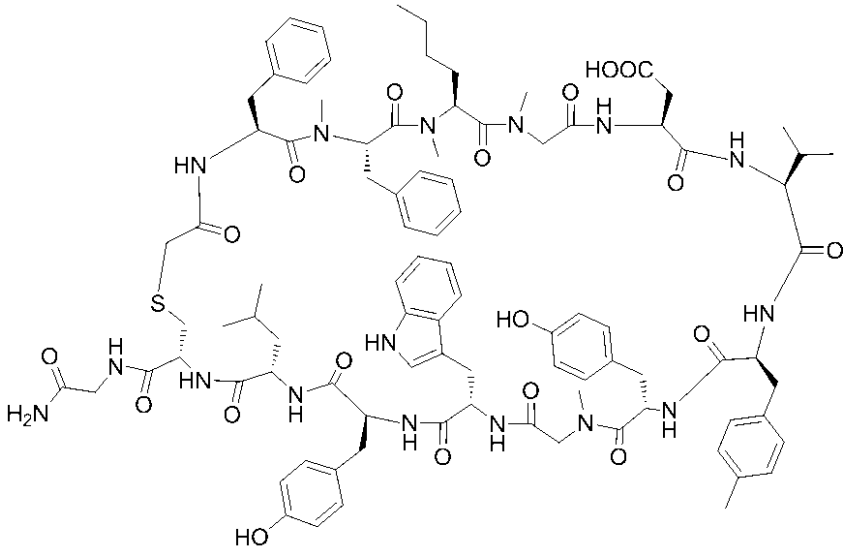
Example 3133

実施例３１３４



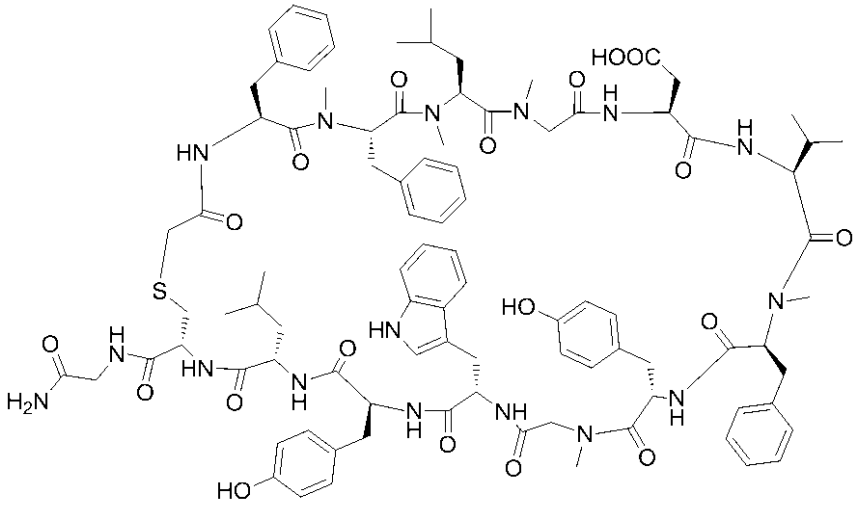
Example 3134

実施例３１３５



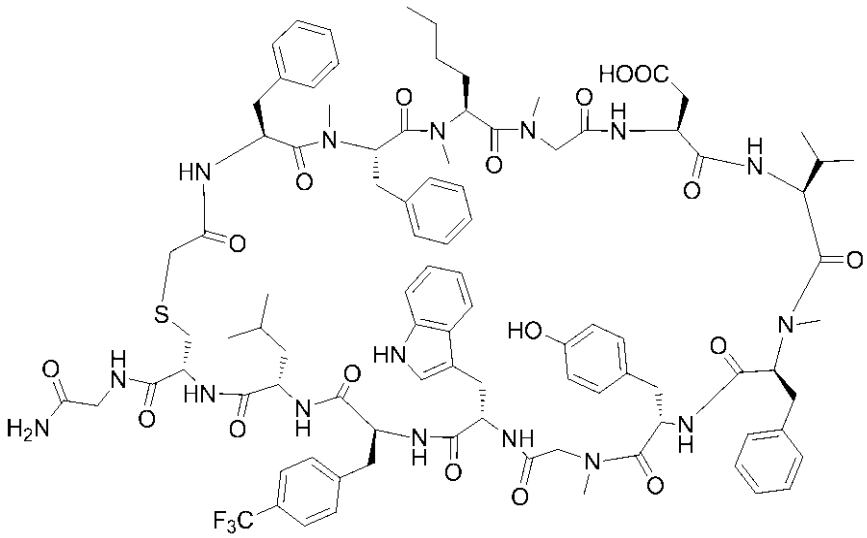
Example 3135

実施例３１３６



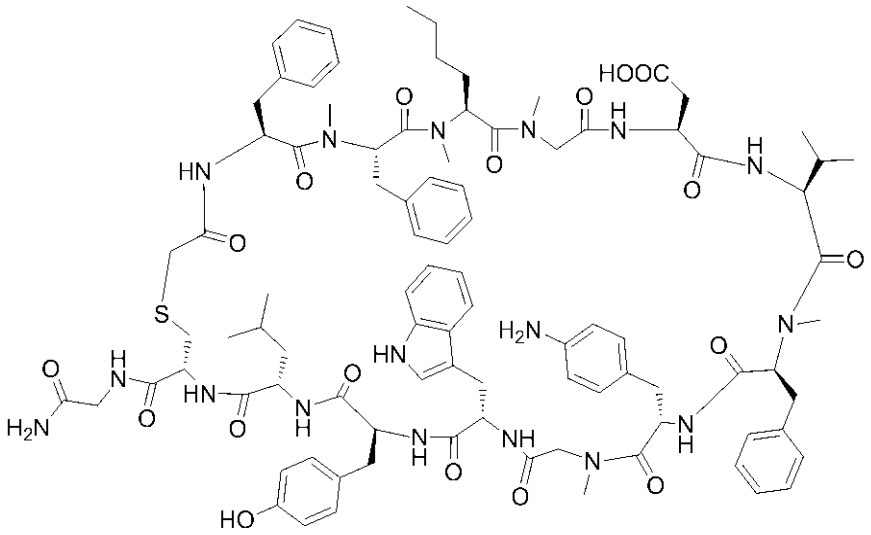
Example 3136

実施例３１３８



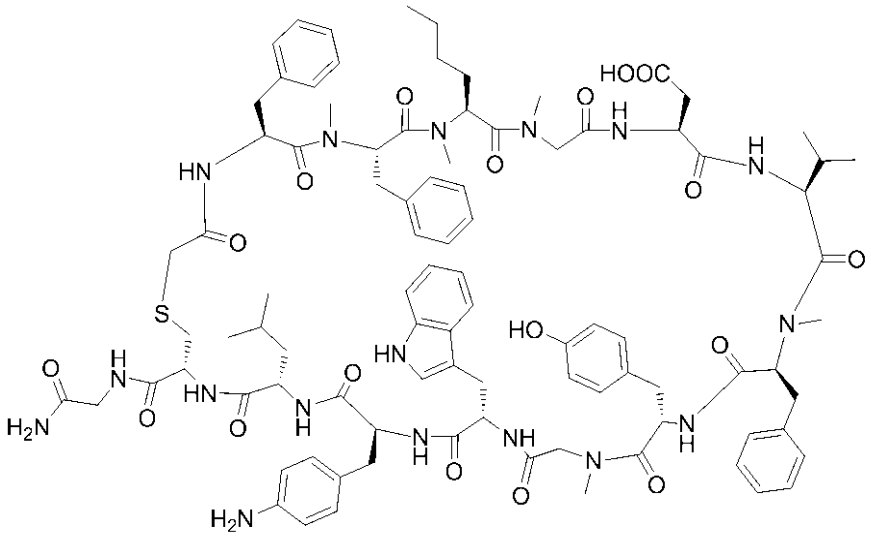
Example 3138

実施例３１３９



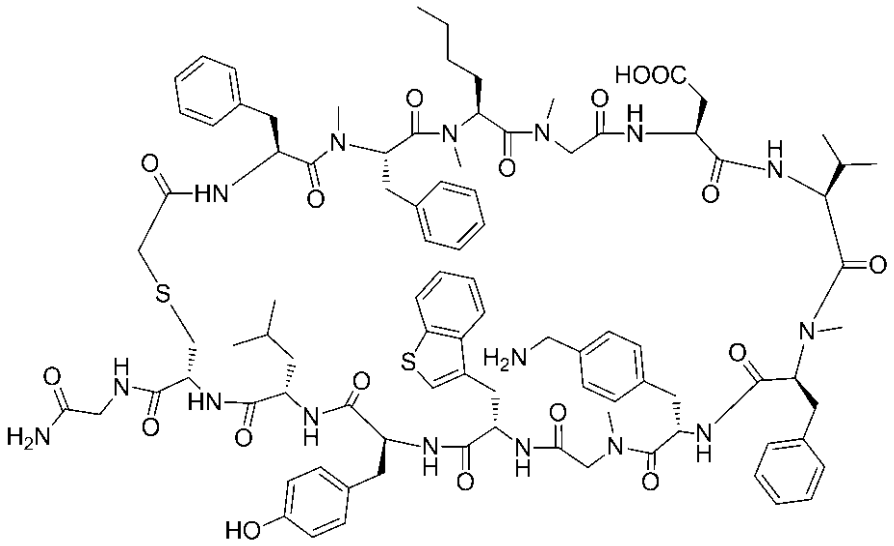
Example 3139

実施例３１４０



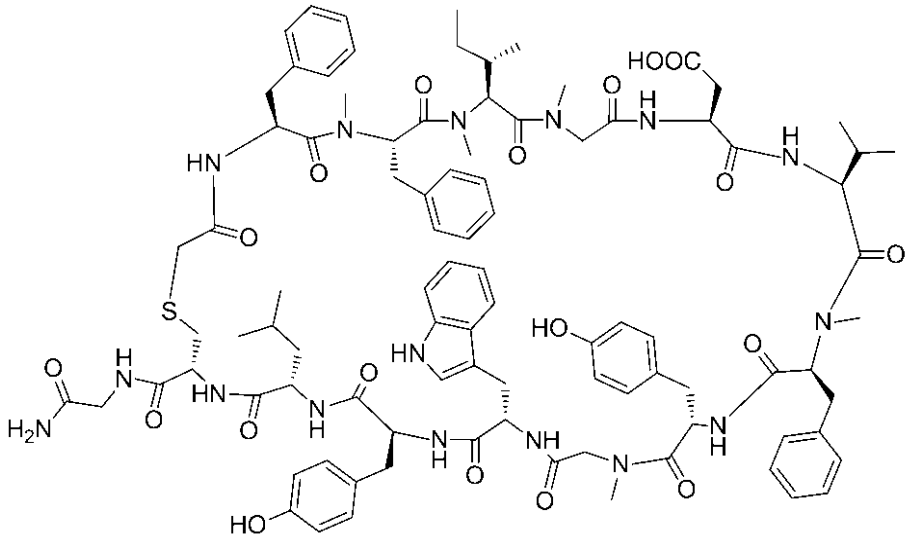
Example 3140

実施例３１４１



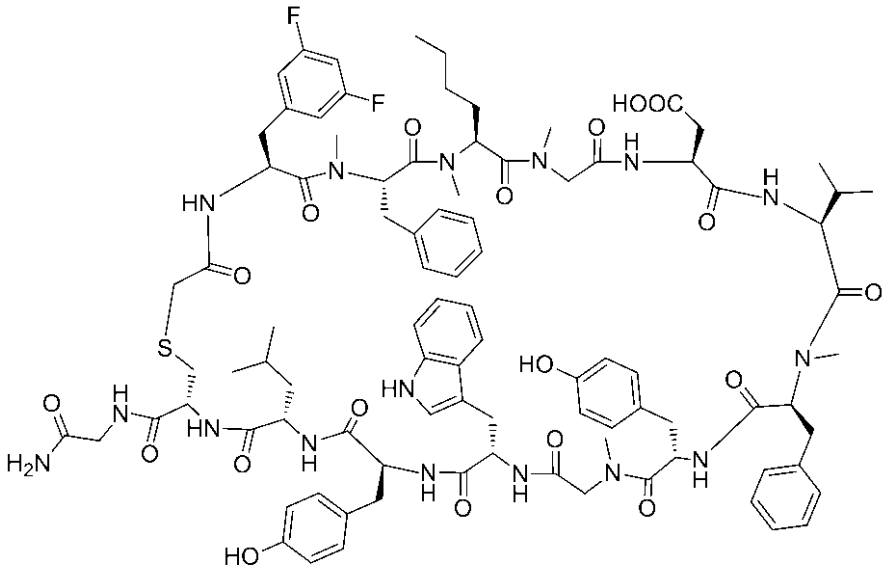
Example 3141

実施例３１４２



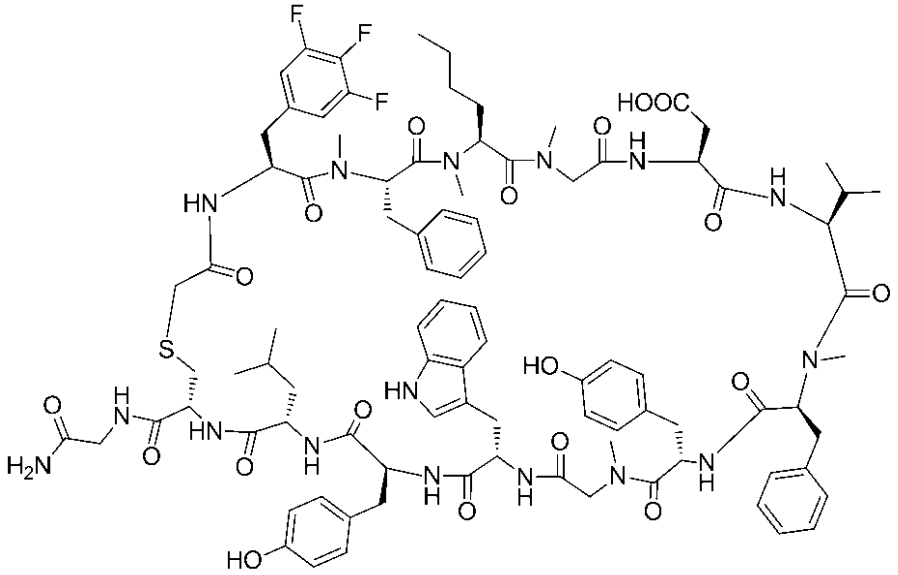
Example 3142

実施例３１４３



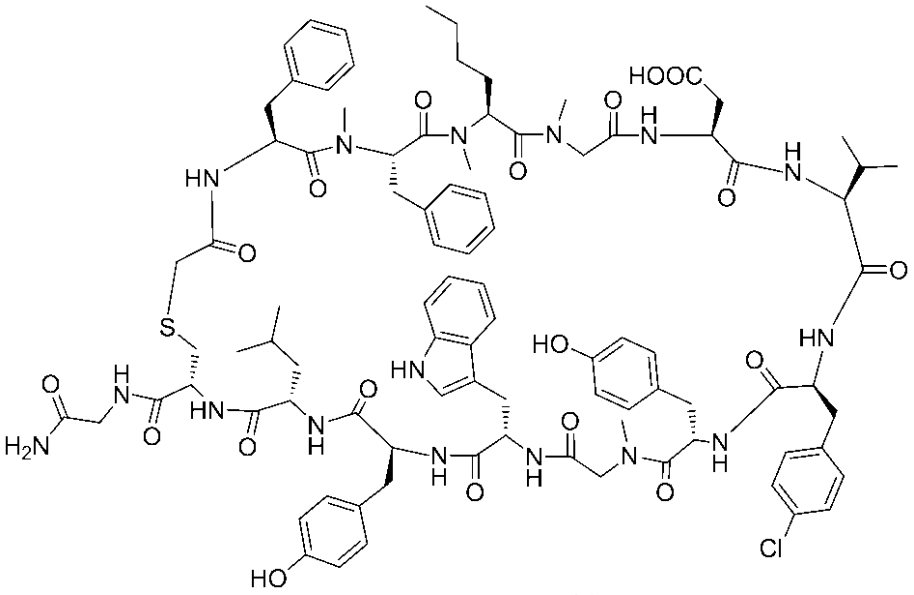
Example 3143

実施例３１４４



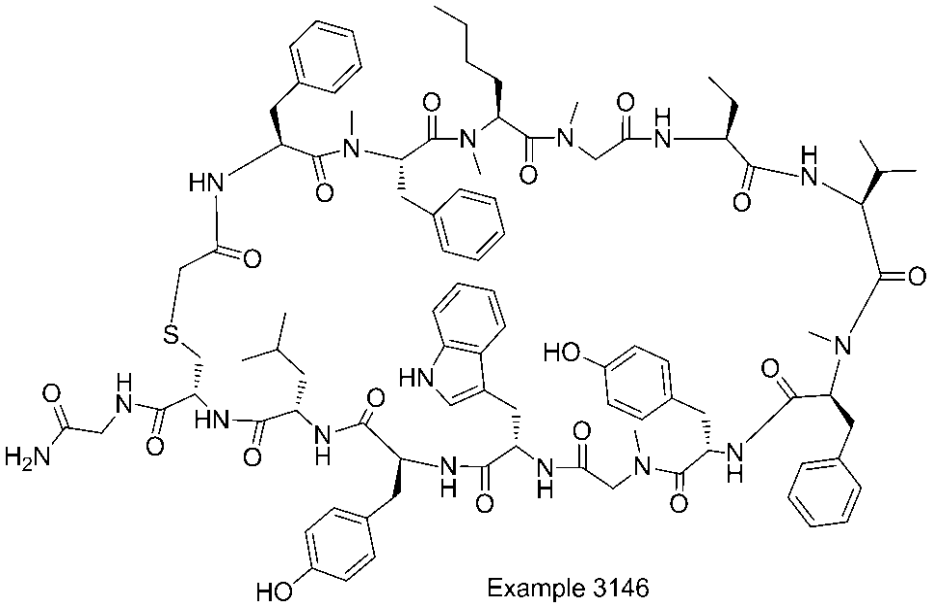
Example 3144

実施例３１４５



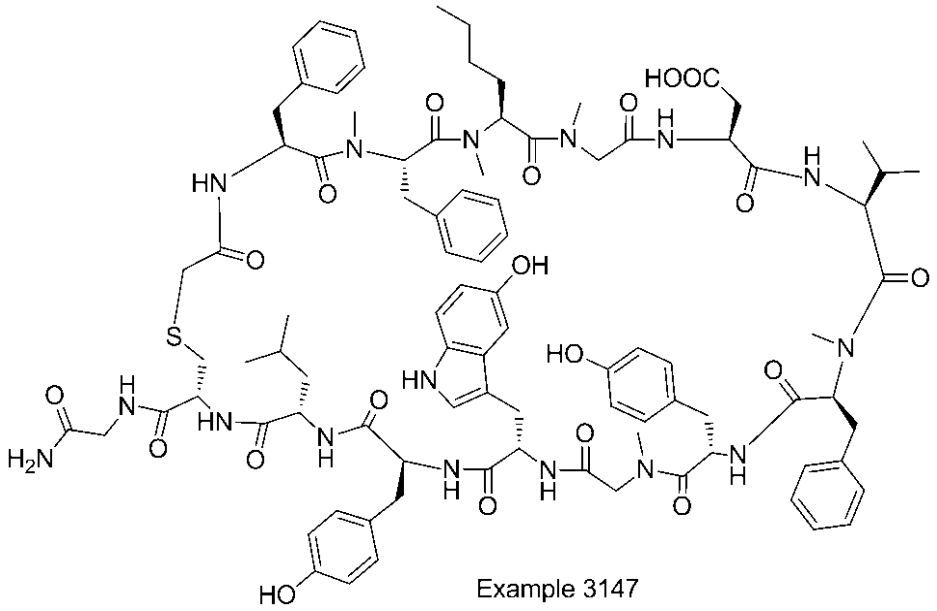
Example 3145

実施例３１４６



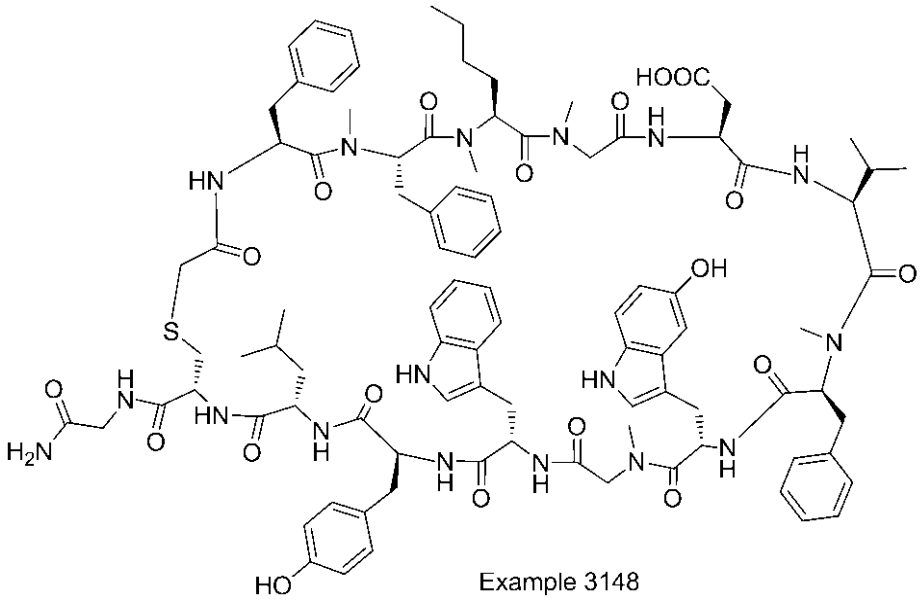
Example 3146

実施例３１４７



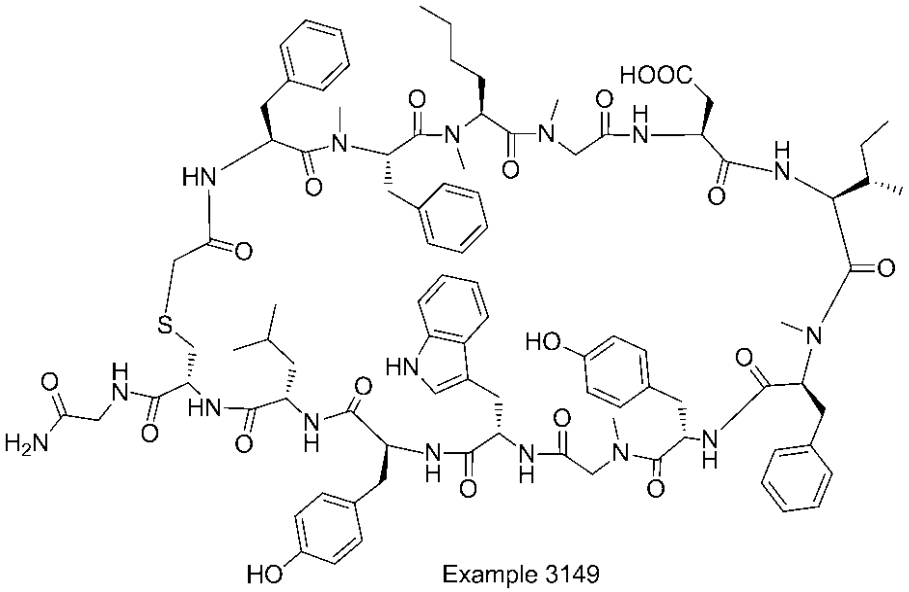
Example 3147

実施例３１４８



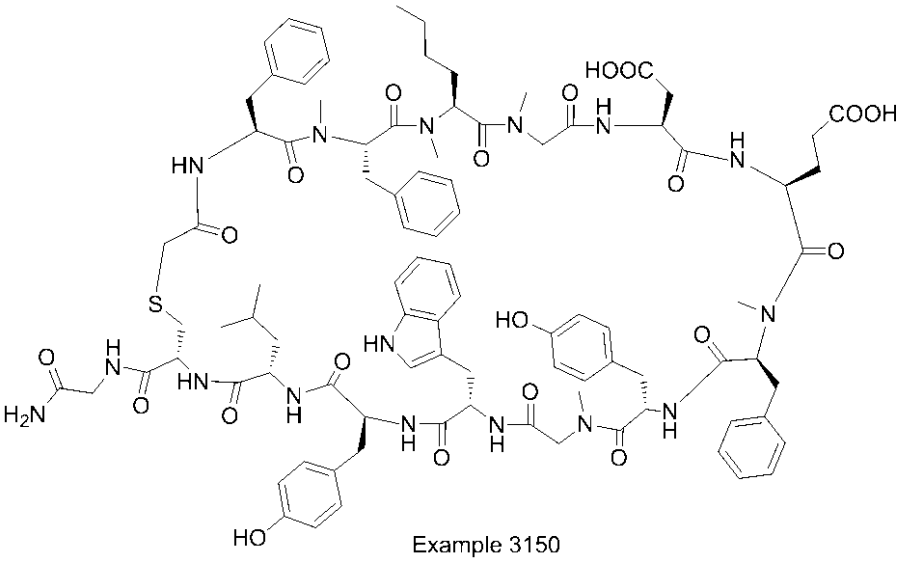
Example 3148

実施例３１４９



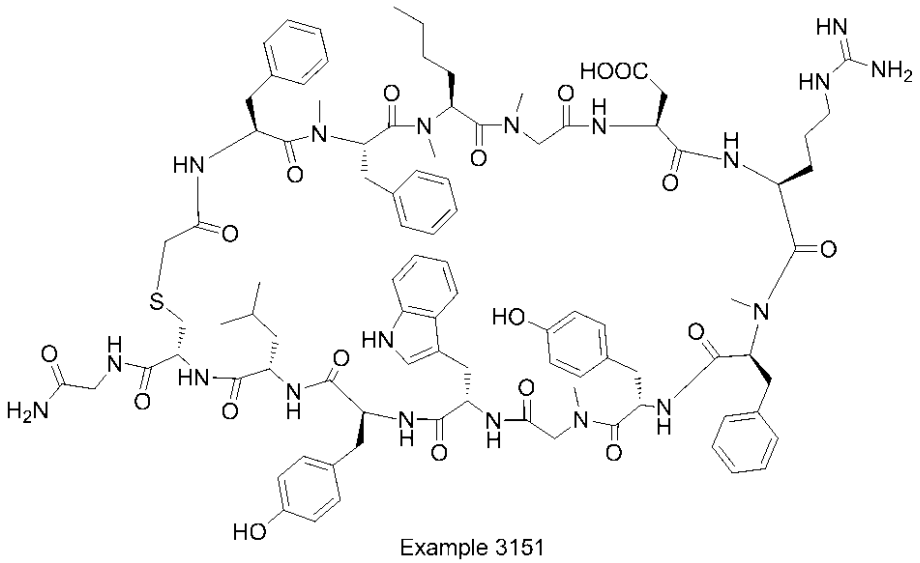
Example 3149

実施例３１５０



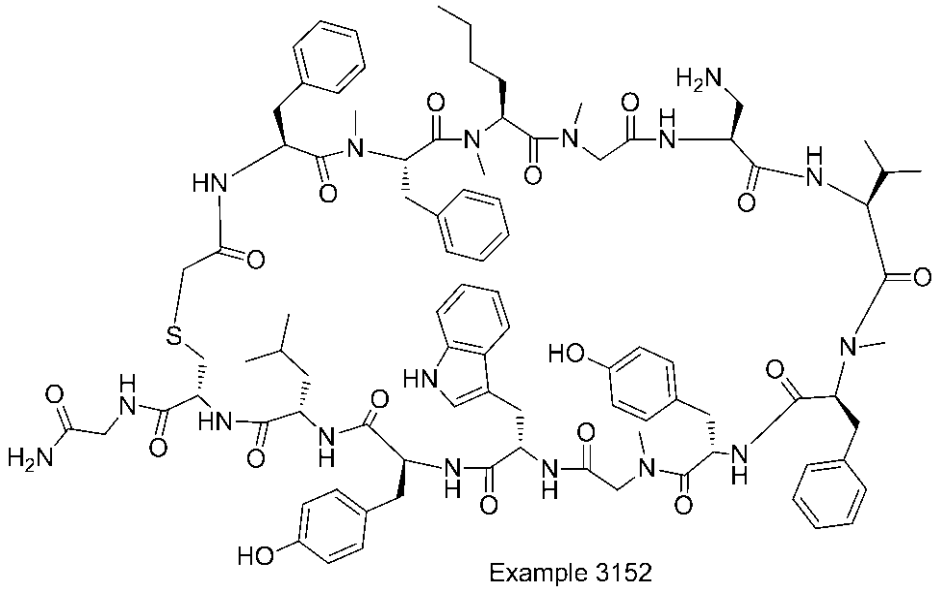
Example 3150

実施例３１５１



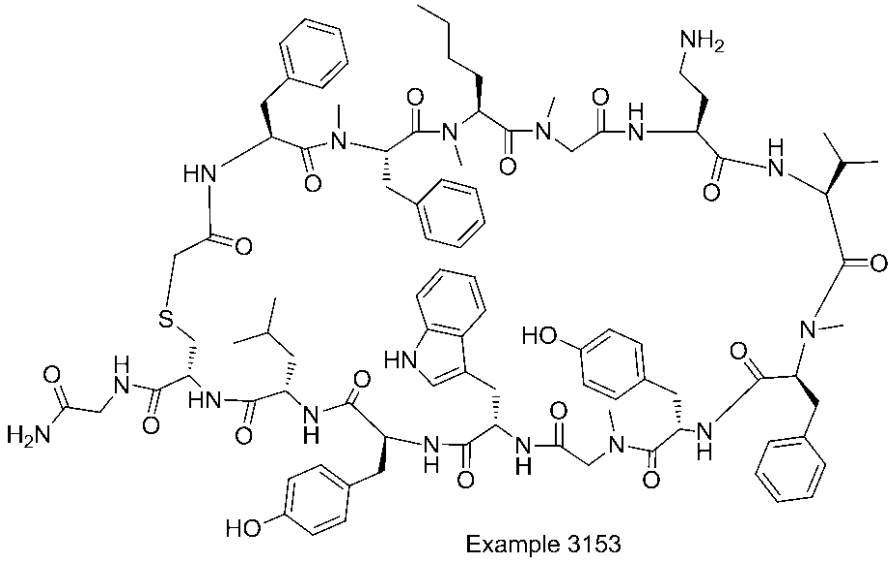
Example 3151

実施例３１５２



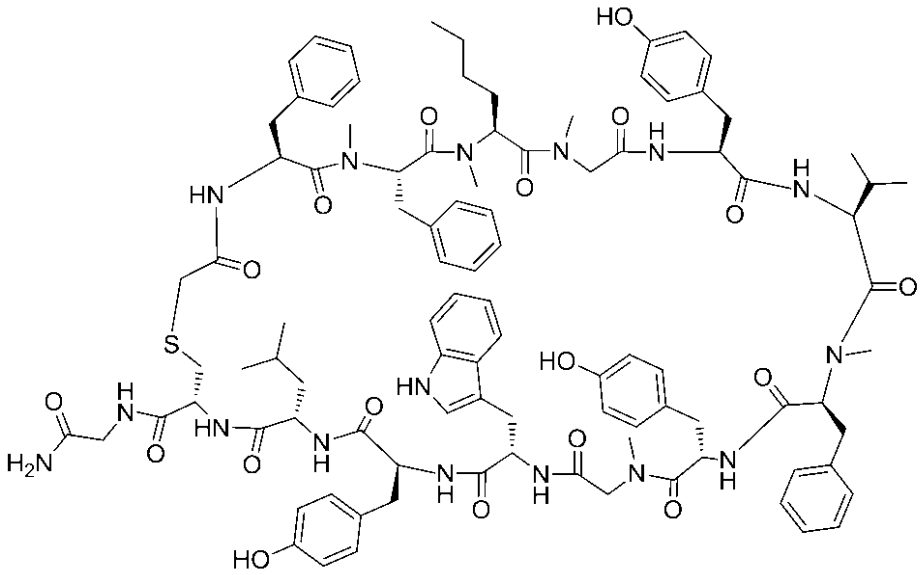
Example 3152

実施例３１５３



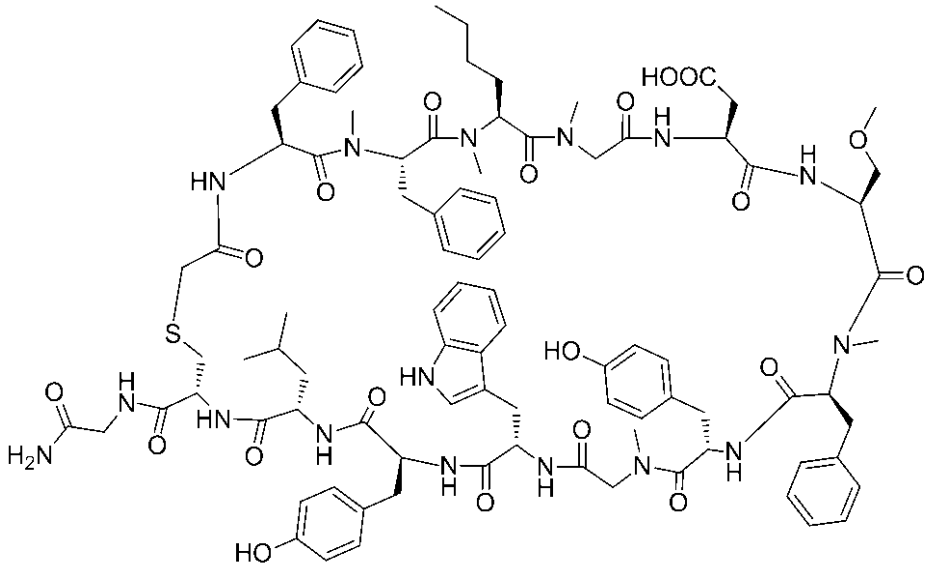
Example 3153

実施例３１５４



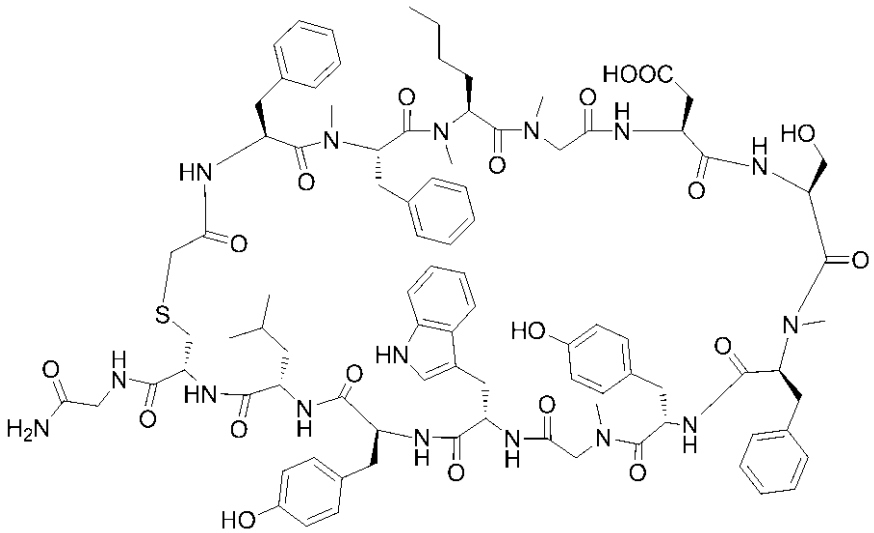
Example 3154

実施例３１５５



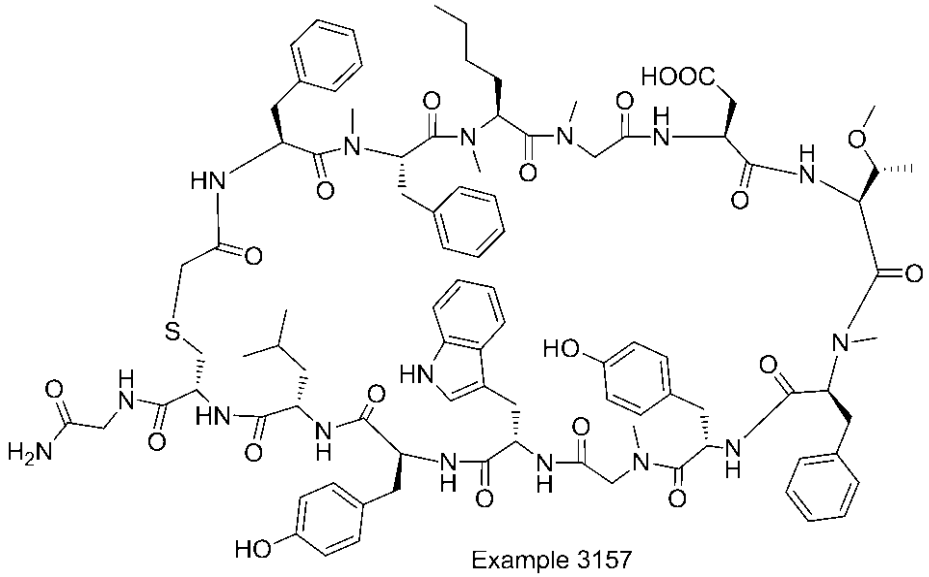
Example 3155

実施例３１５６



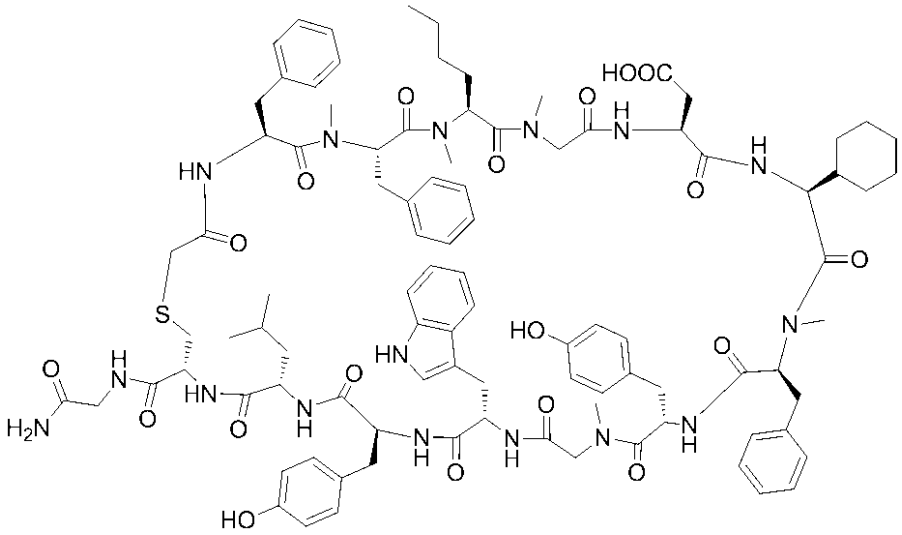
Example 3156

実施例３１５７



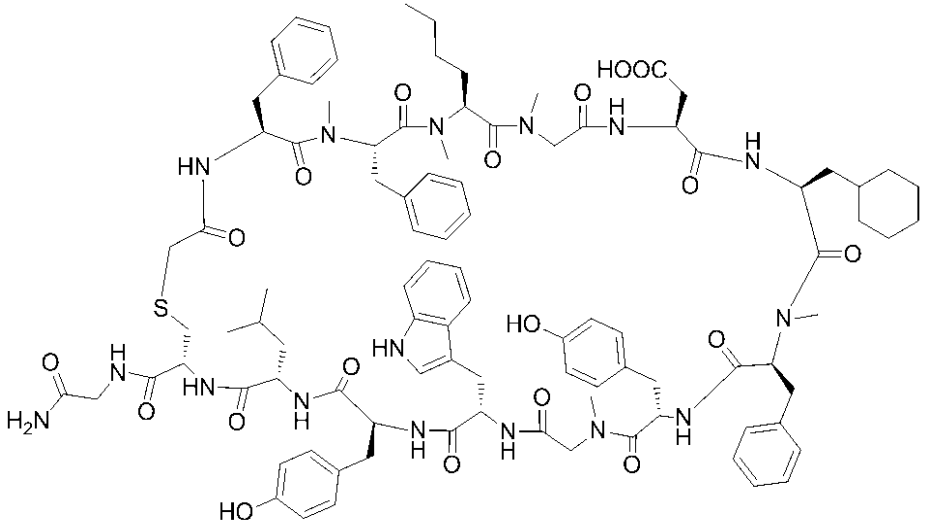
Example 3157

実施例３１５８



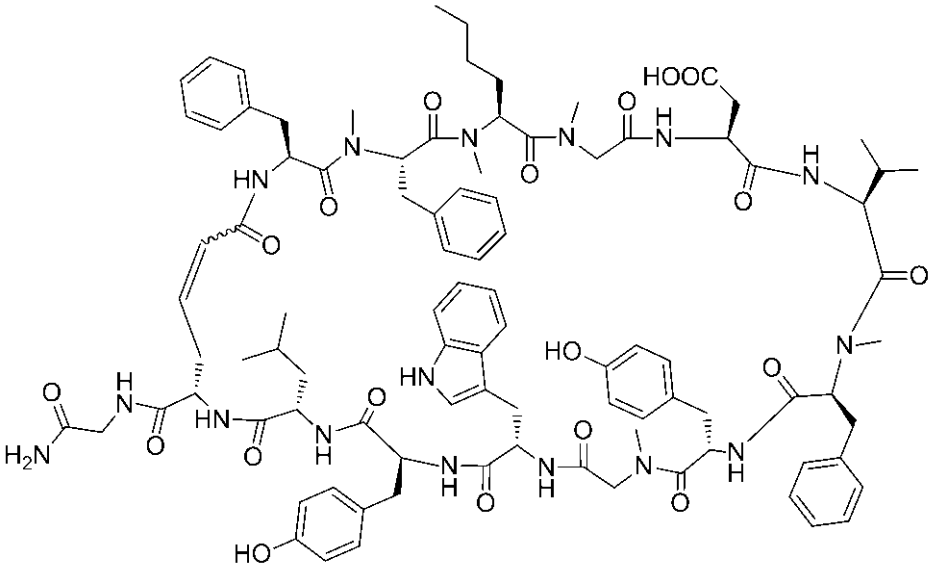
Example 3158

実施例３１５９



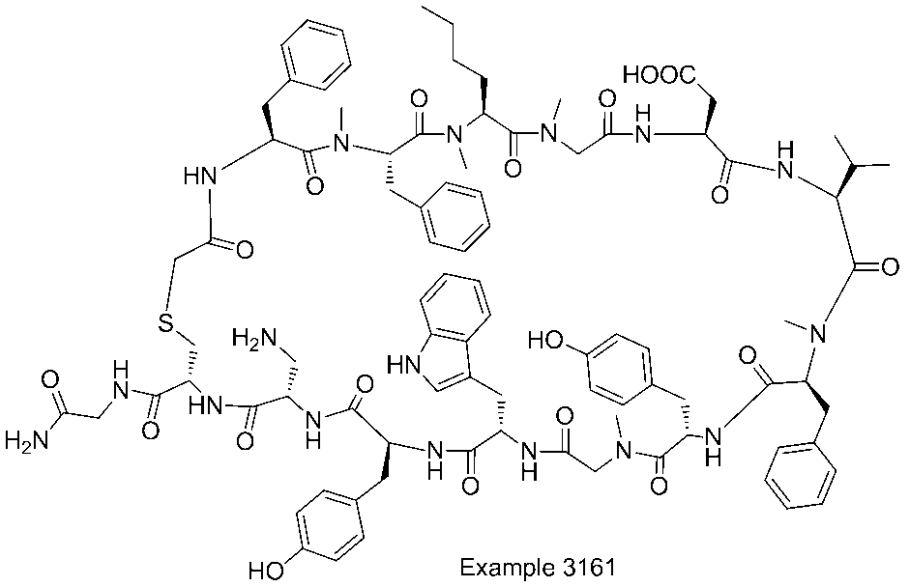
Example 3159

実施例３１６０



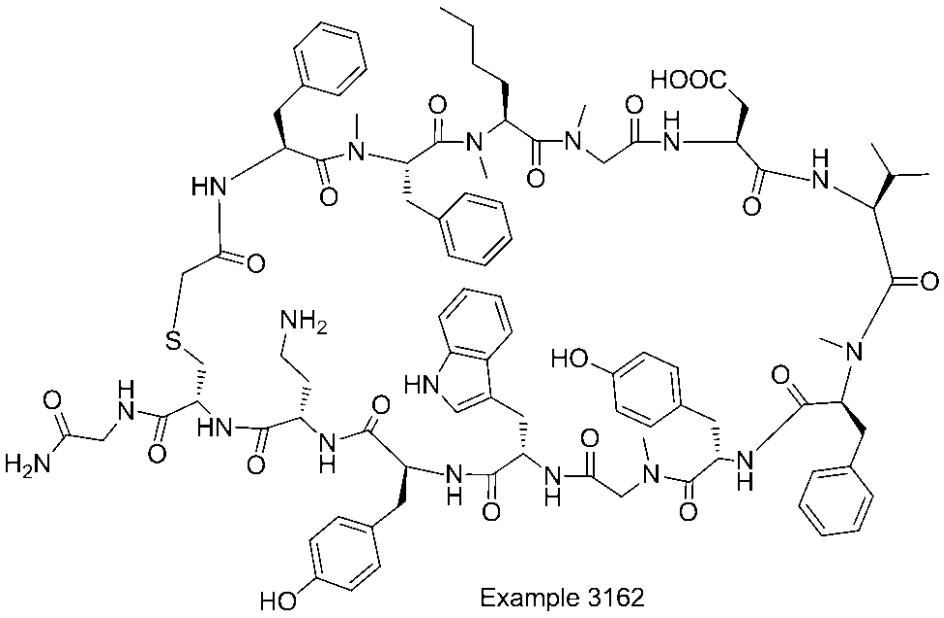
Example 3160

実施例３１６１



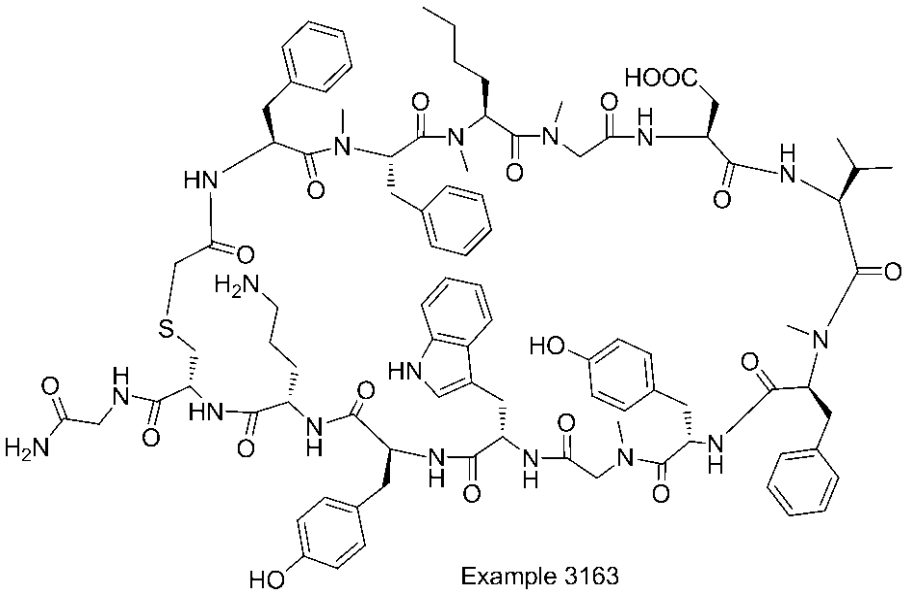
Example 3161

実施例３１６２



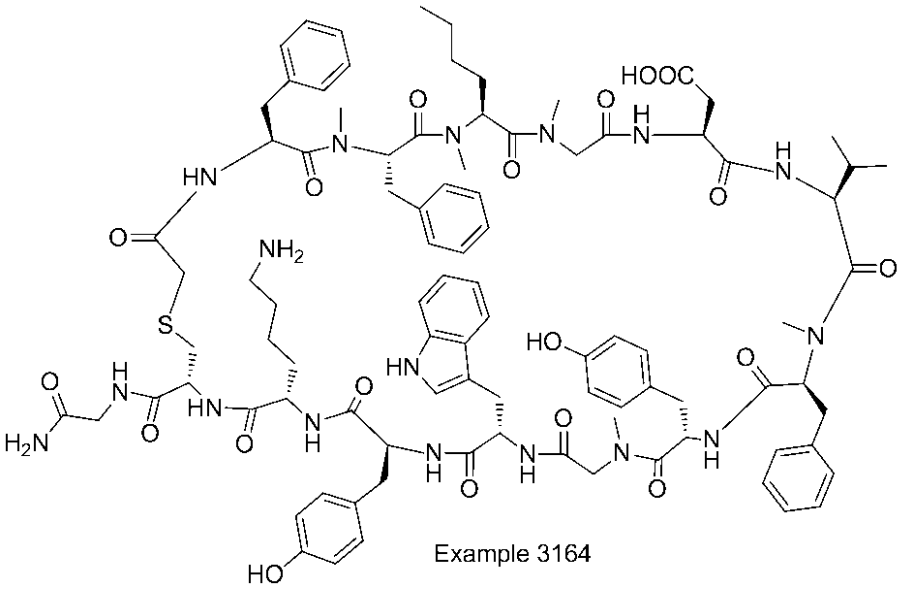
Example 3162

実施例３１６３



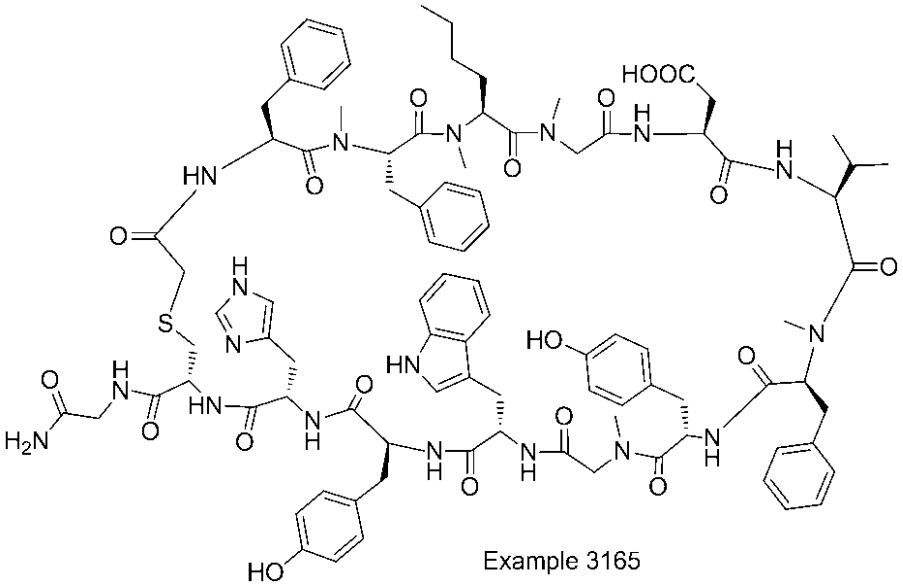
Example 3163

実施例３１６４



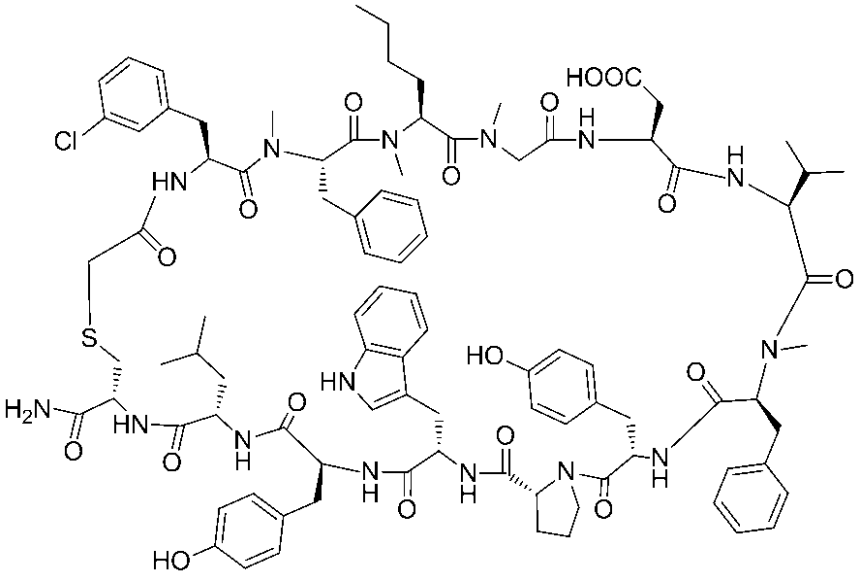
Example 3164

実施例３１６５



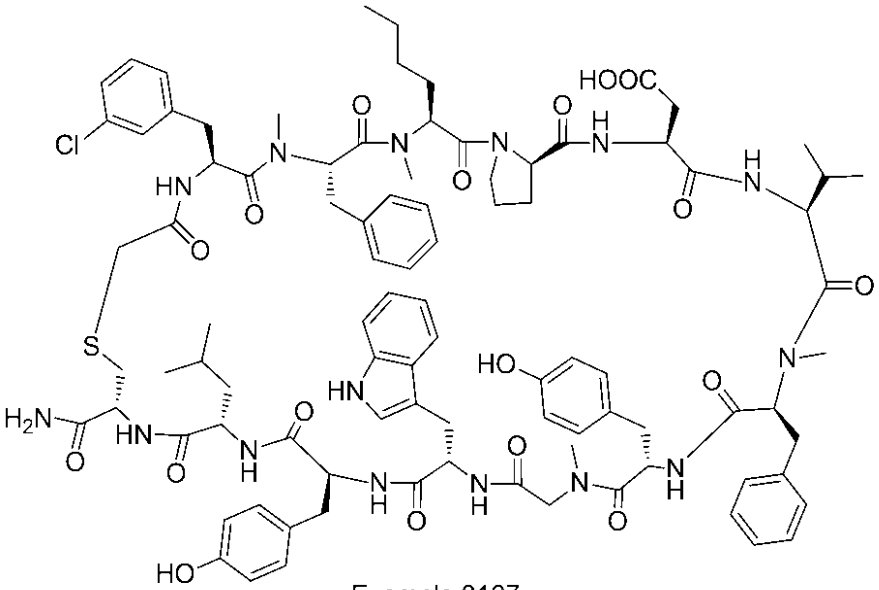
Example 3165

実施例３１６６



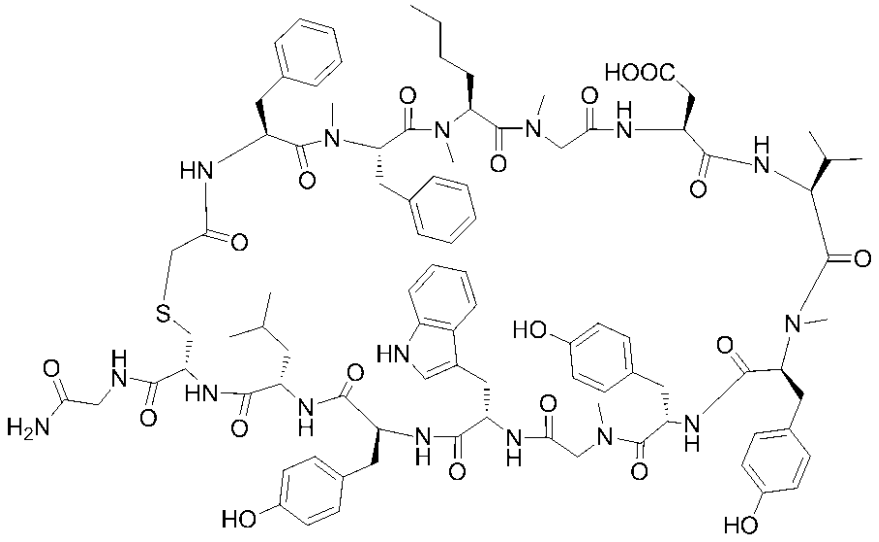
Example 3166

実施例３１６７



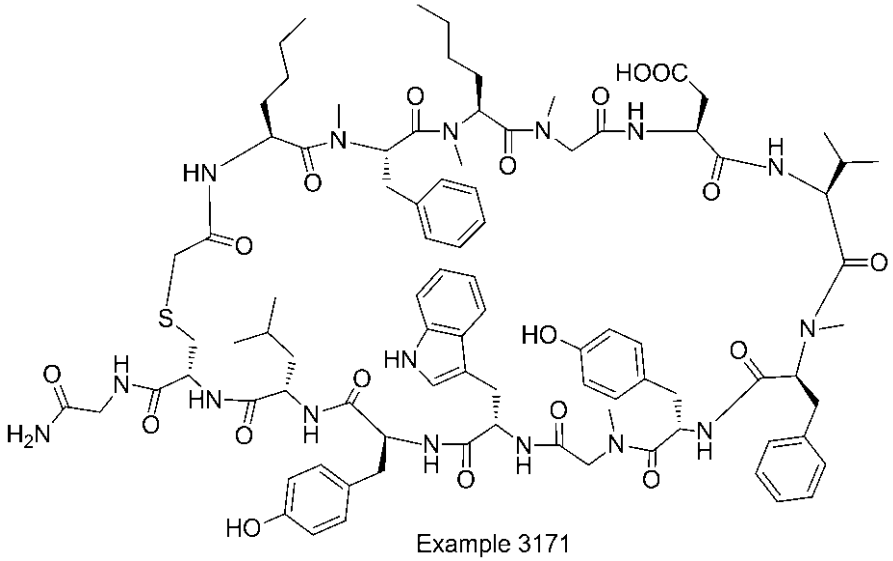
Example 3167

実施例３１６８



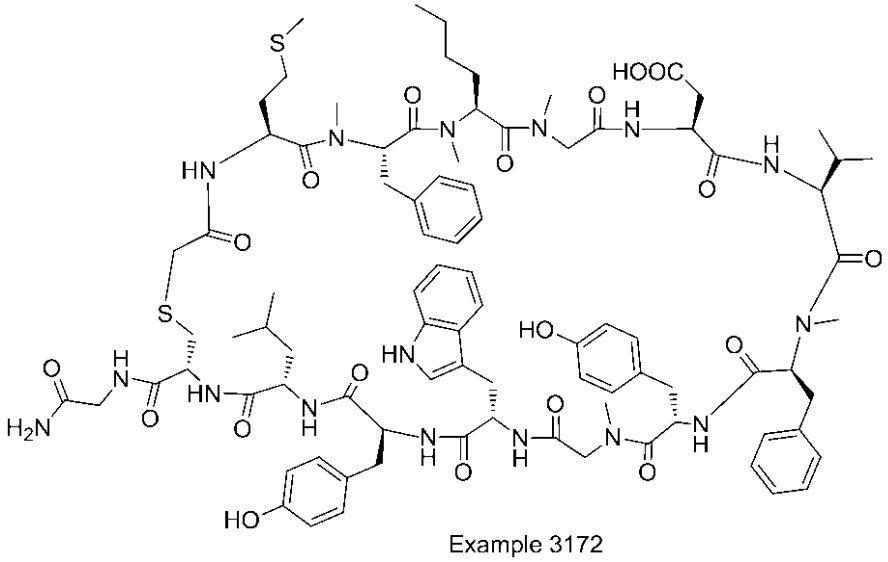
Example 3168

実施例３１７１



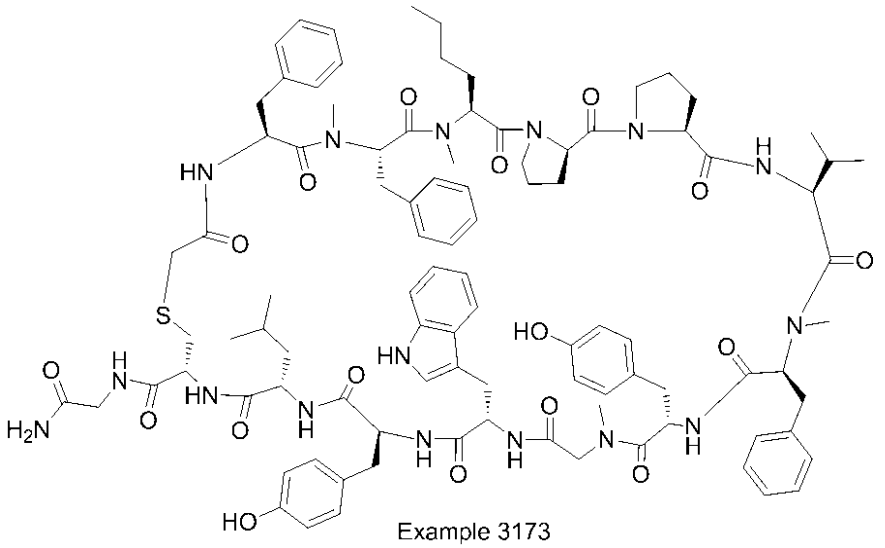
Example 3171

実施例３１７２



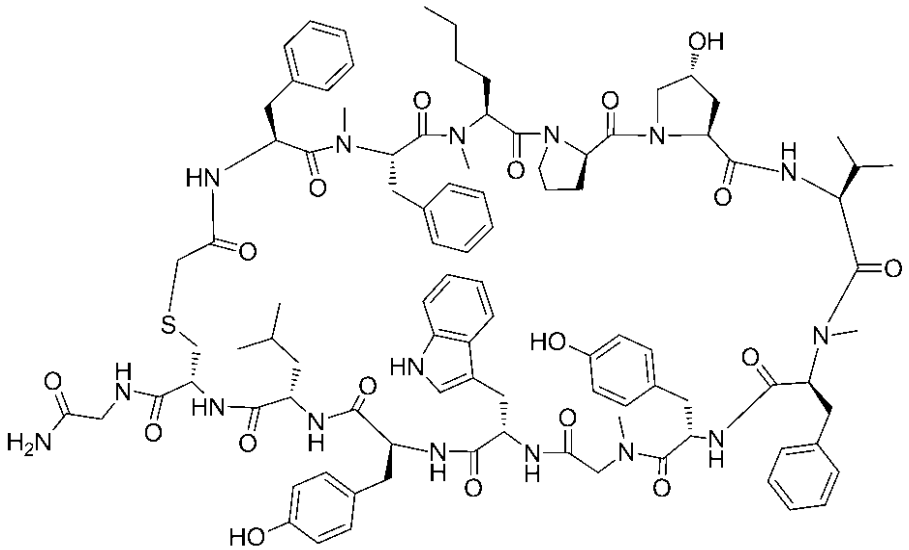
Example 3172

実施例３１７３



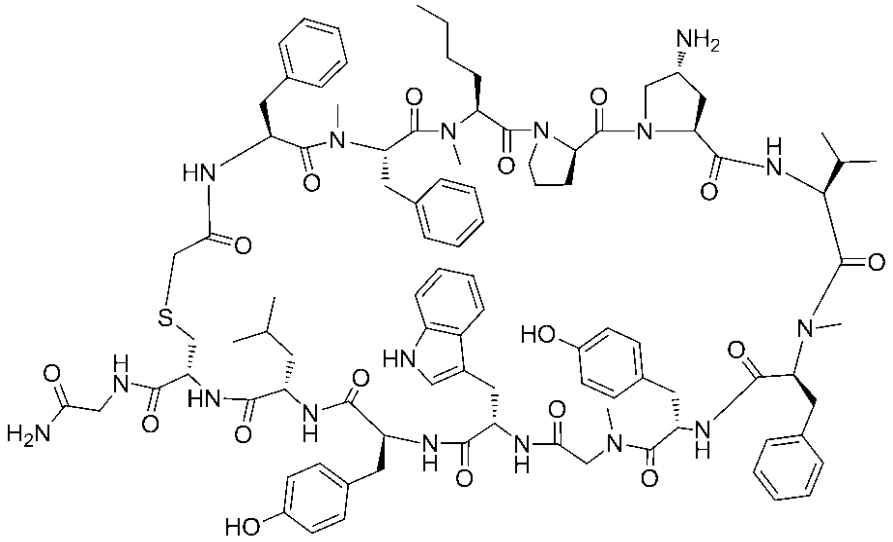
Example 3173

実施例３１７４



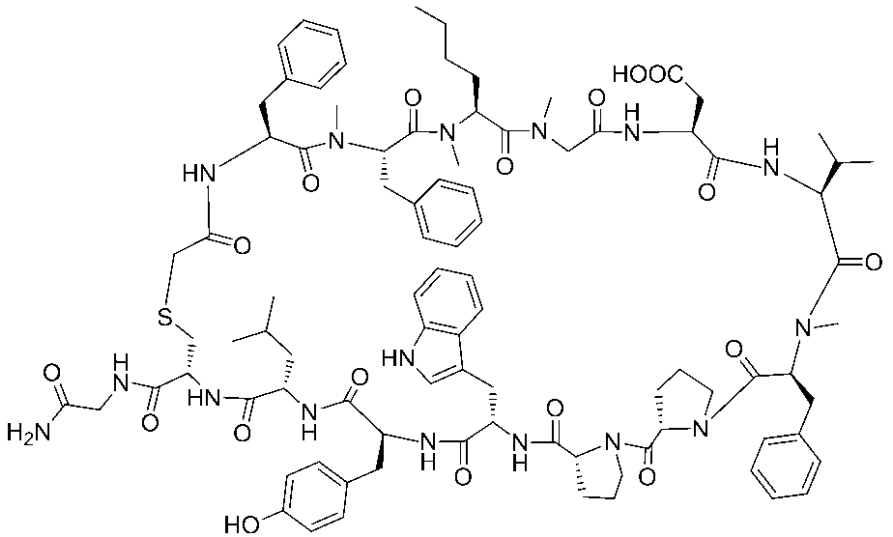
Example 3174

実施例３１７５



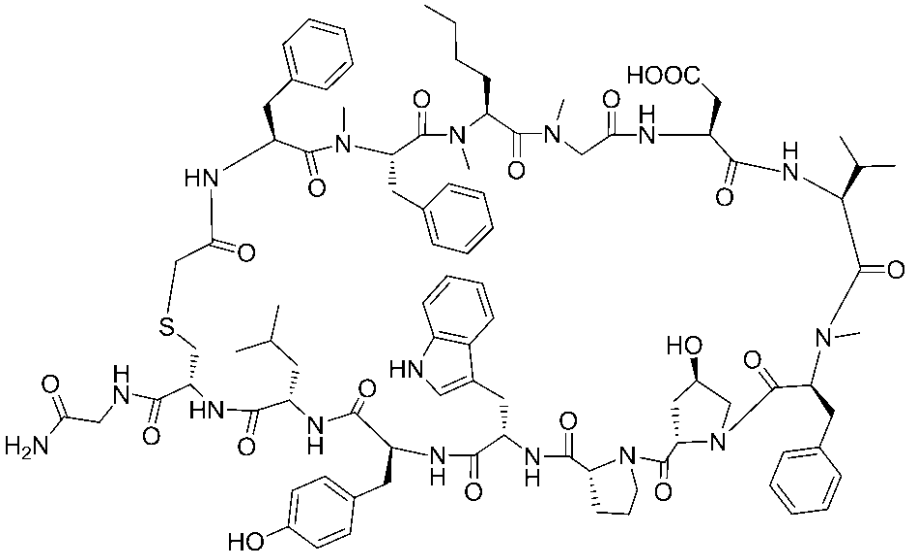
Example 3175

実施例３１７６



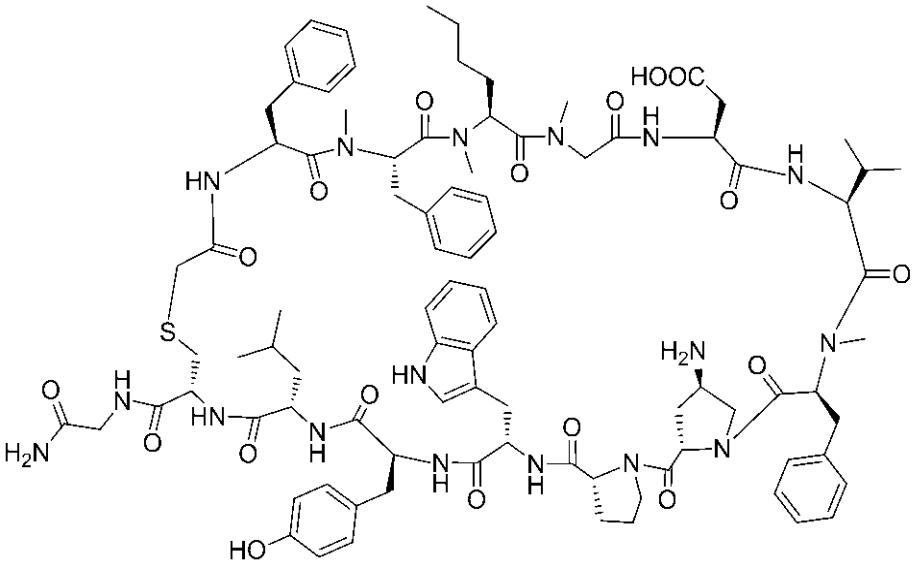
Example 3176

実施例３１７７



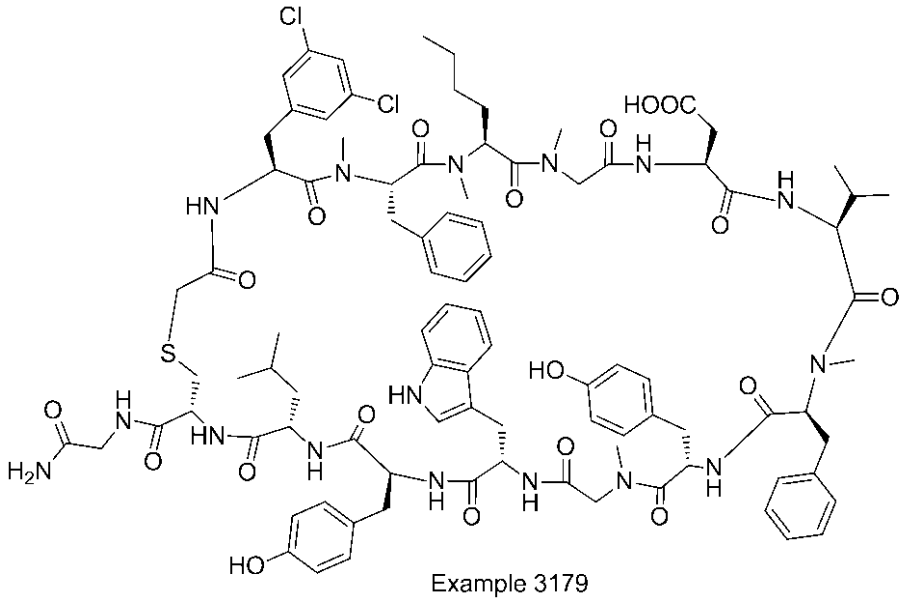
Example 3177

実施例３１７８



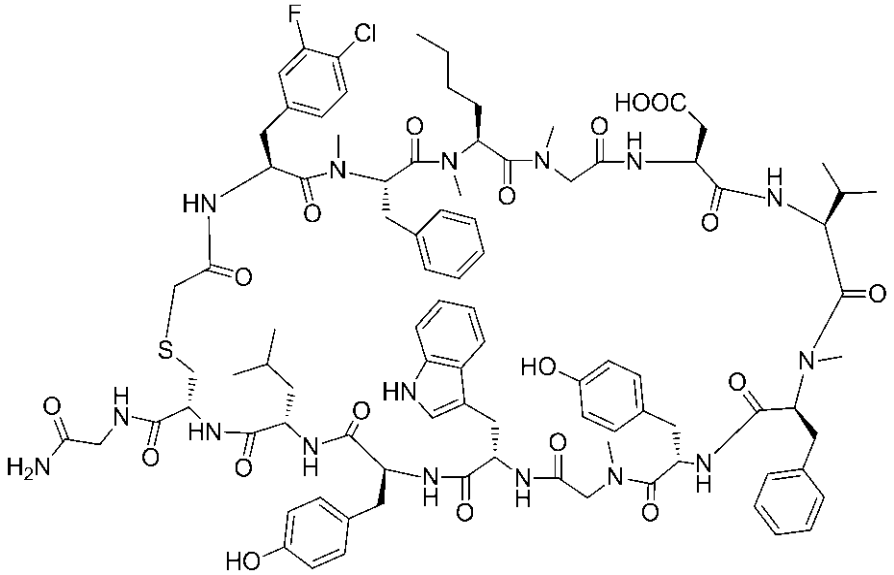
Example 3178

実施例３１７９



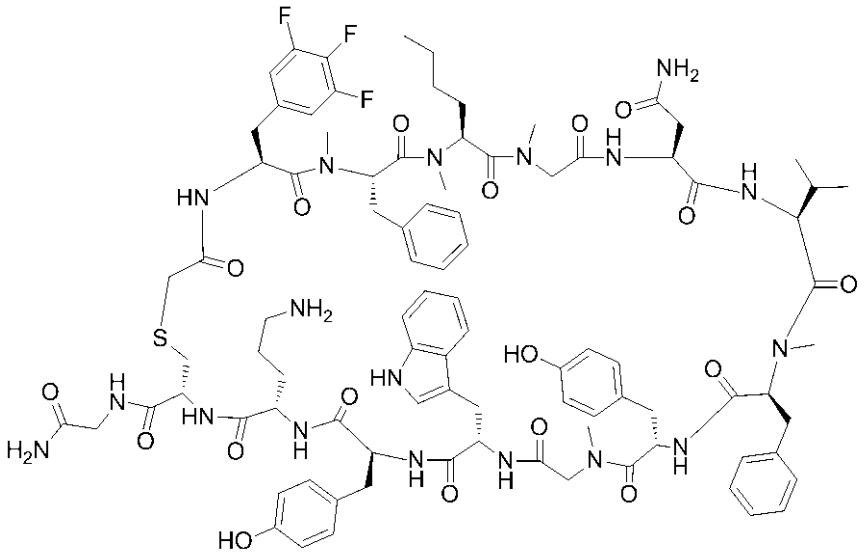
Example 3179

実施例３１８０



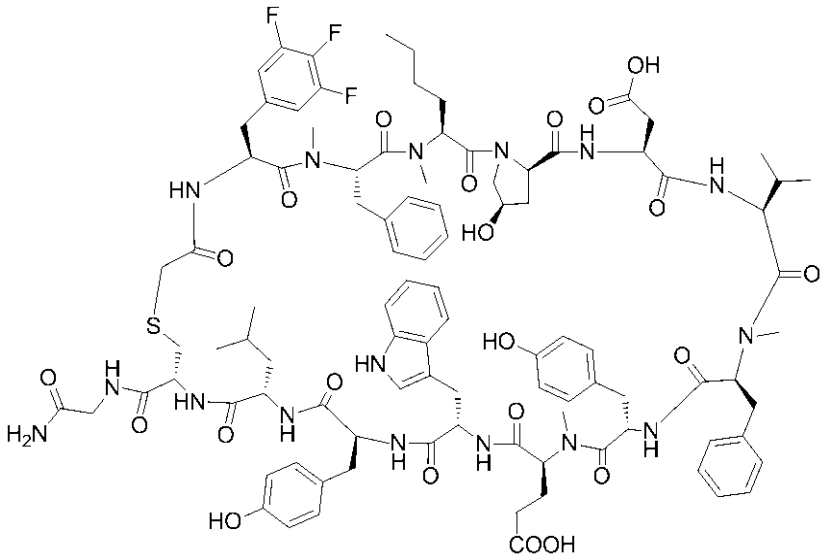
Example 3180

実施例３１８１



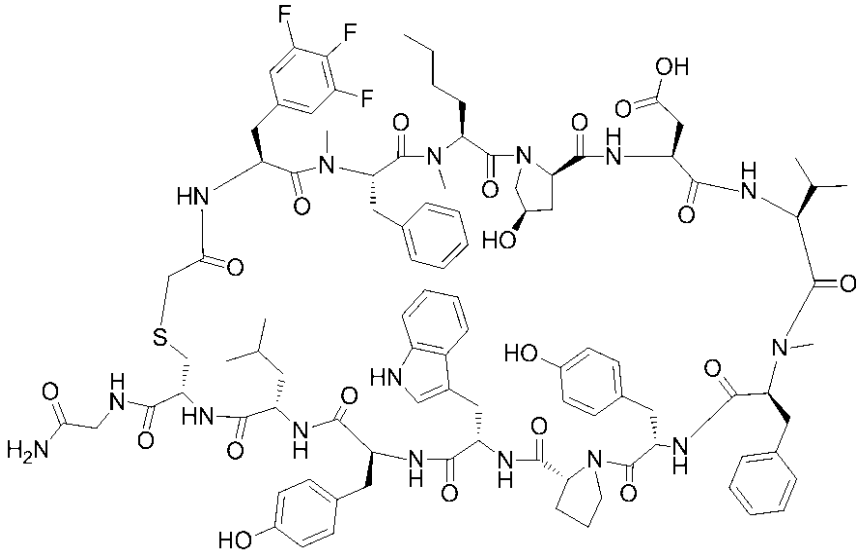
Example 3181

実施例３１８２



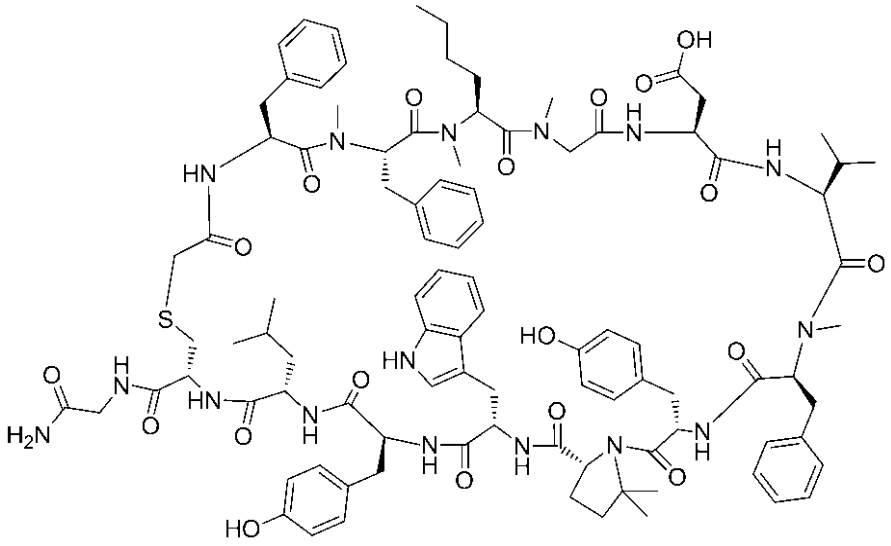
Example 3182

実施例３１８３



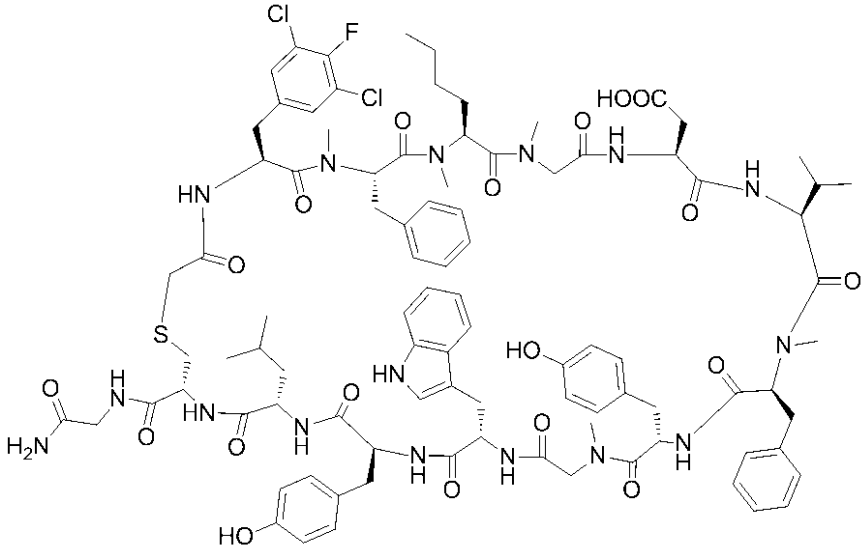
Example 3183

実施例３１８４



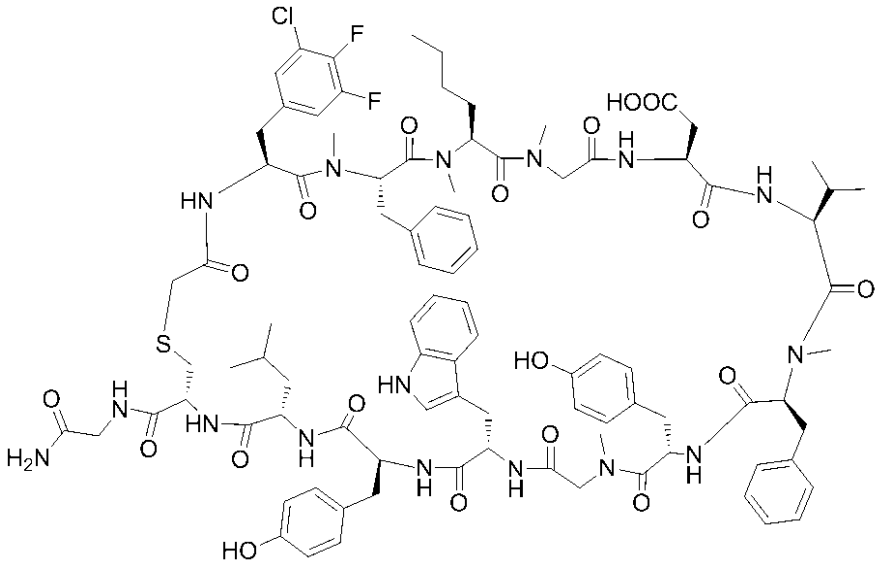
Example 3184

実施例３１８５



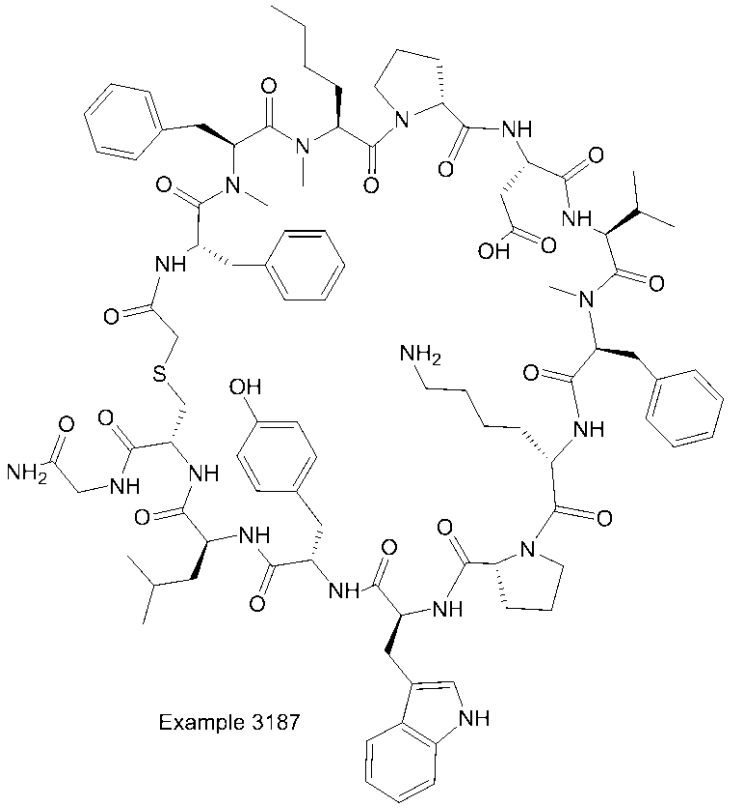
Example 3185

実施例３１８６



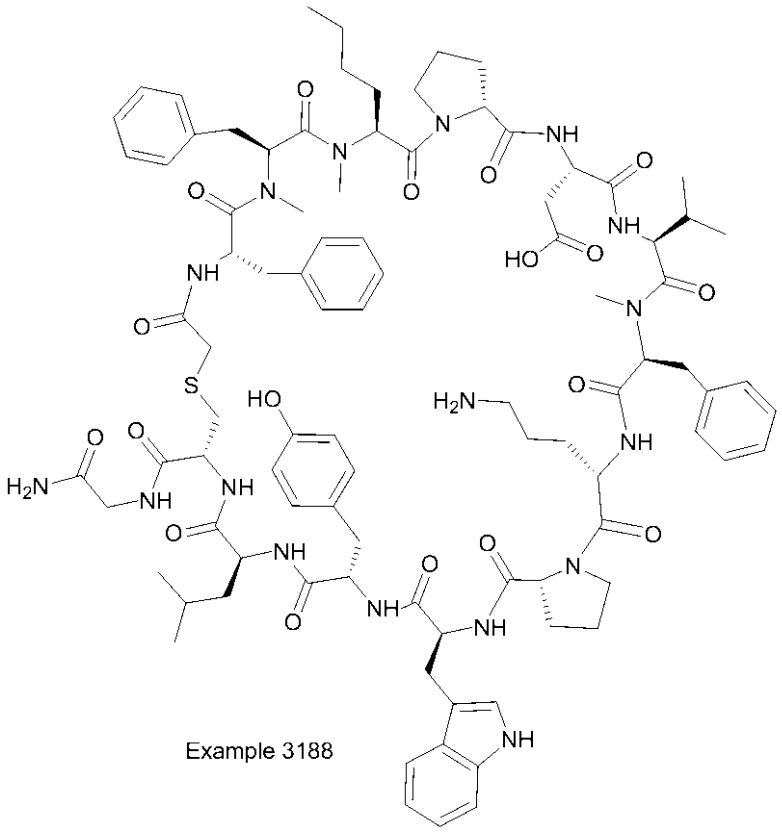
Example 3186

実施例３１８７



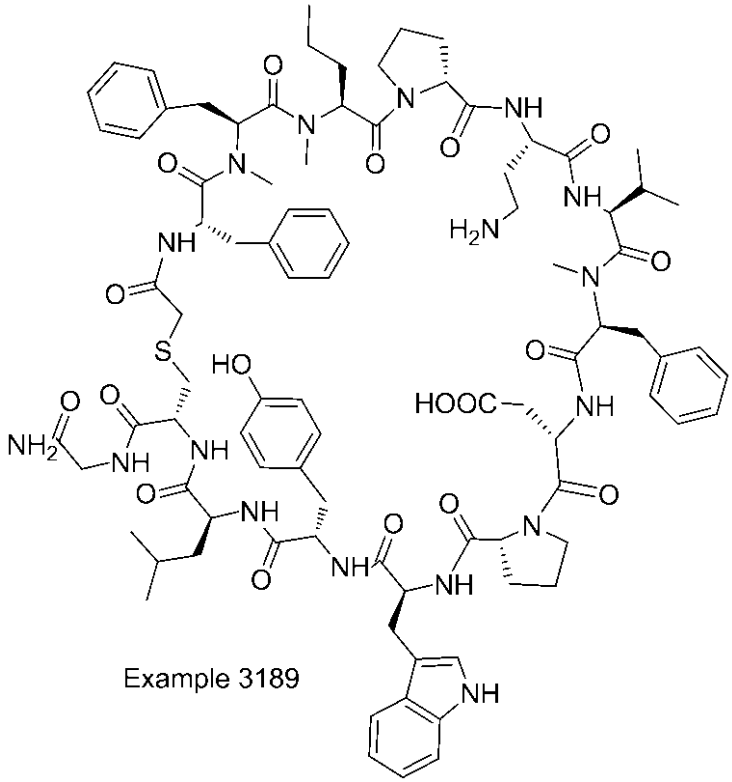
Example 3187

実施例３１８８



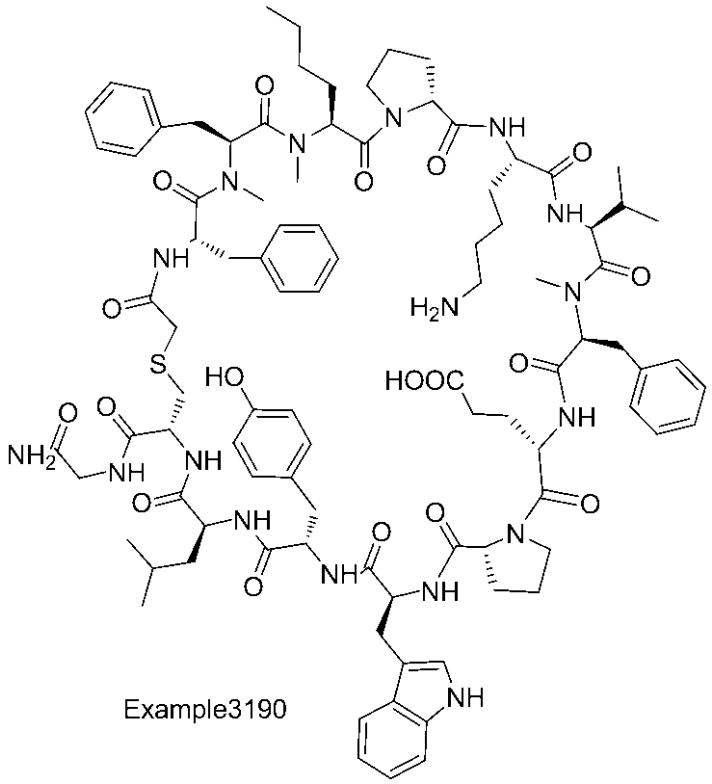
Example 3188

実施例３１８９



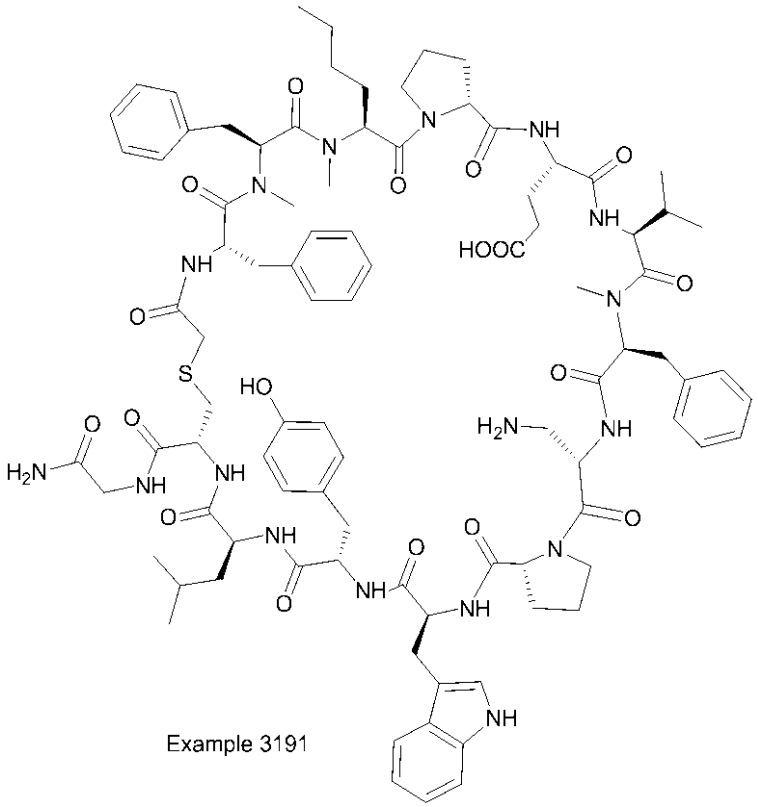
Example 3189

実施例３１９０



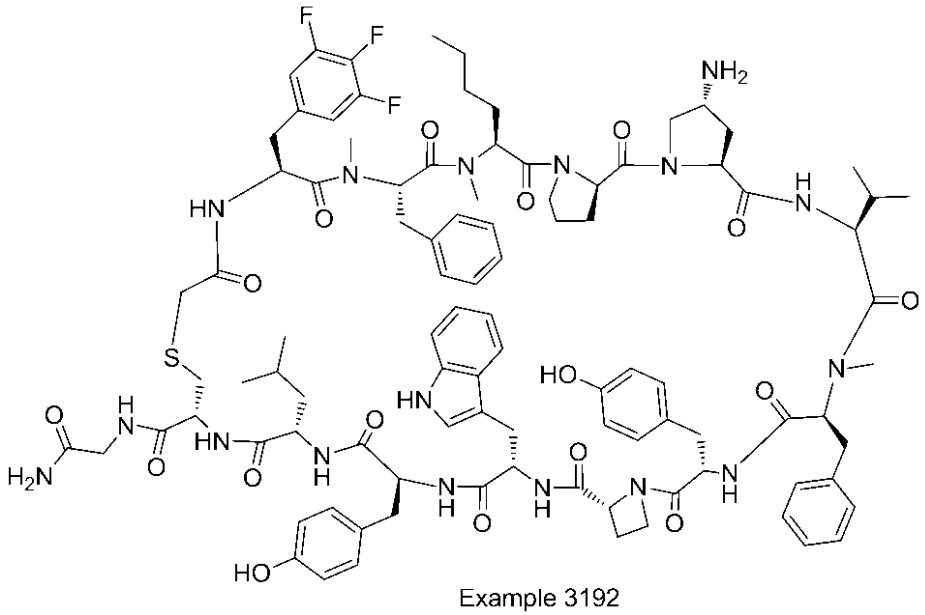
Example3190

実施例３１９１



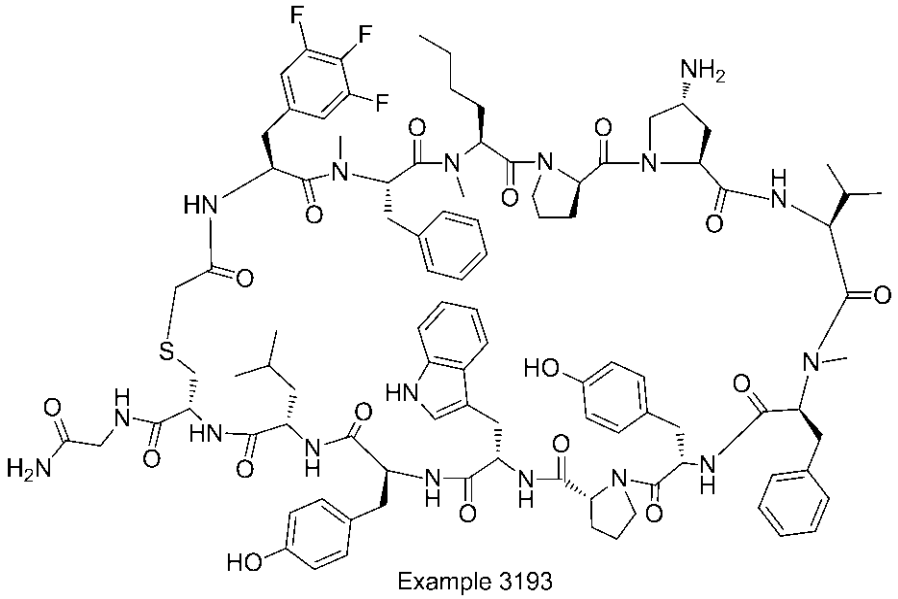
Example 3191

実施例３１９２



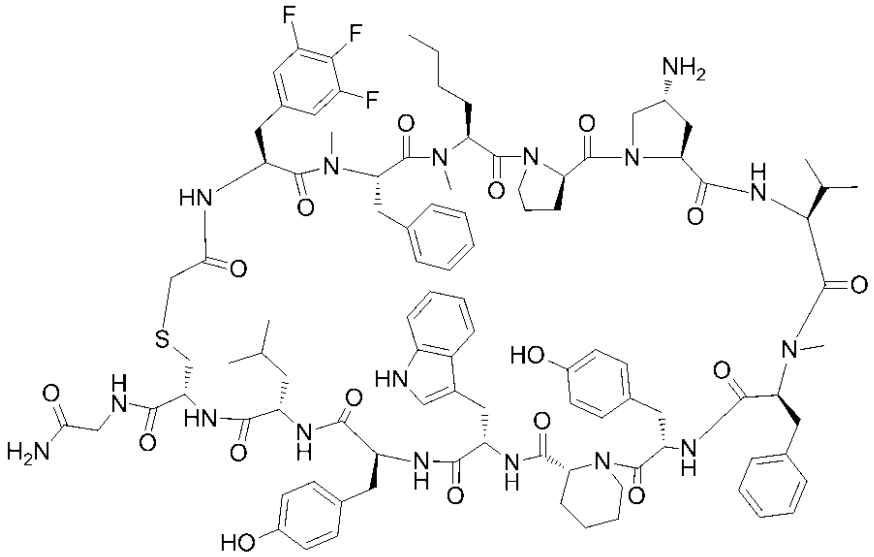
Example 3192

実施例３１９３



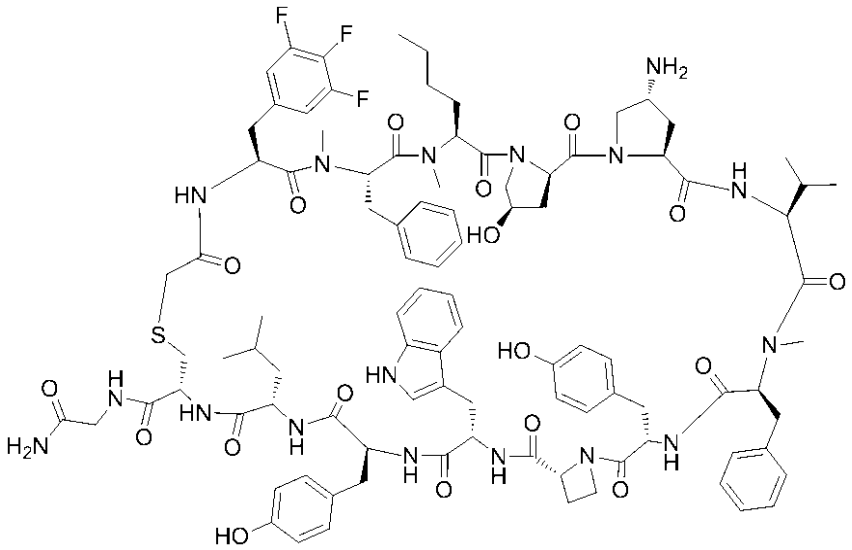
Example 3193

実施例３１９４



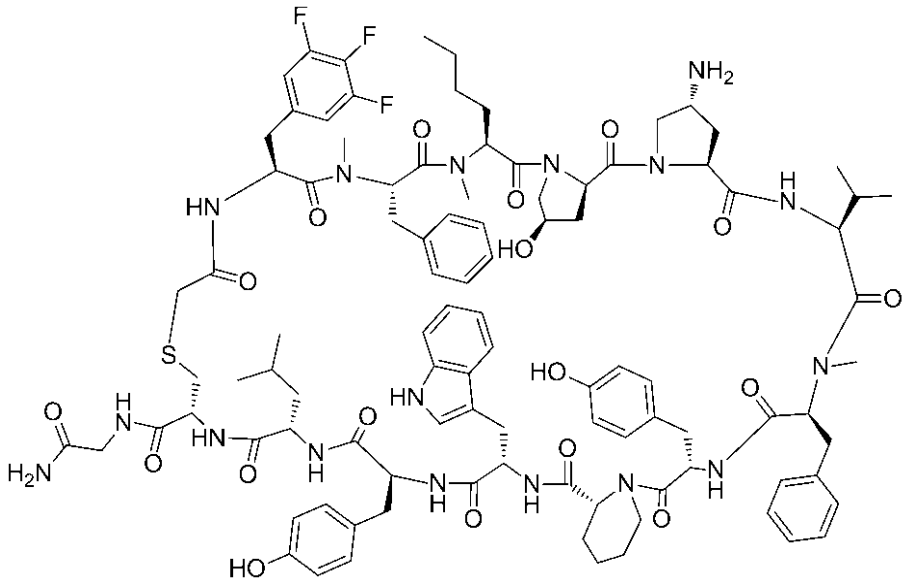
Example 3194

実施例３１９５



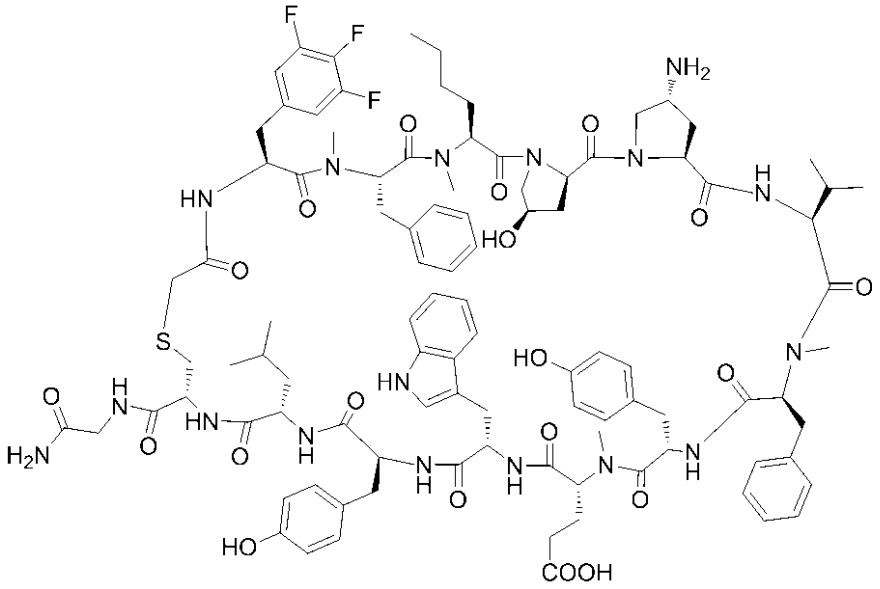
Example 3195

実施例３１９６



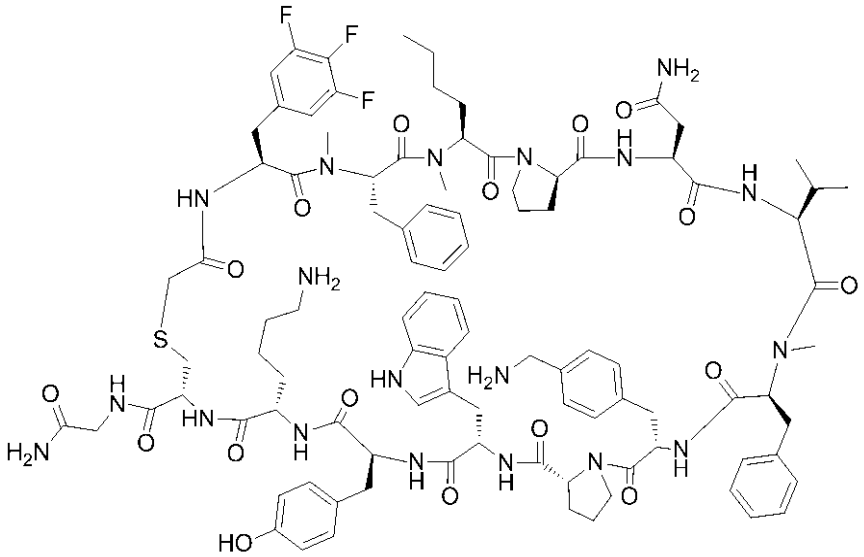
Example 3196

実施例３１９７



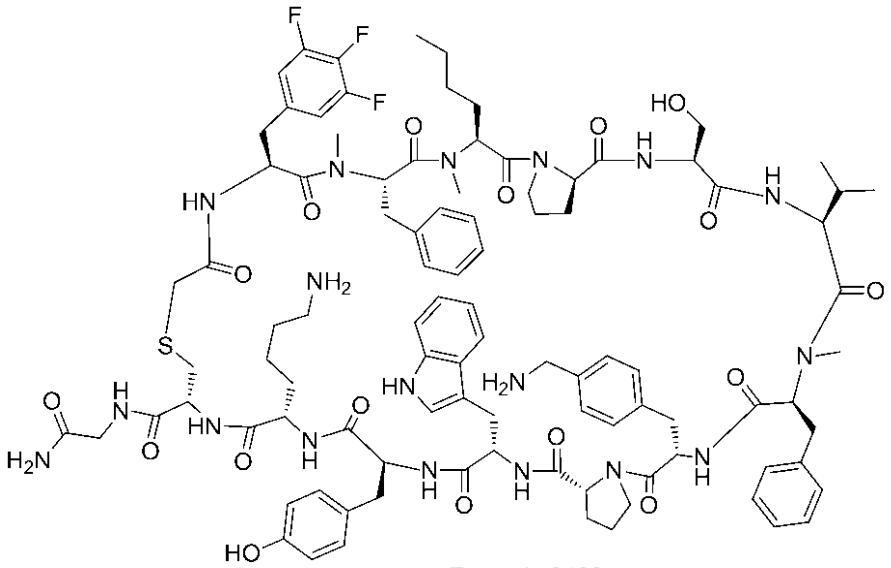
Example 3197

実施例３１９８



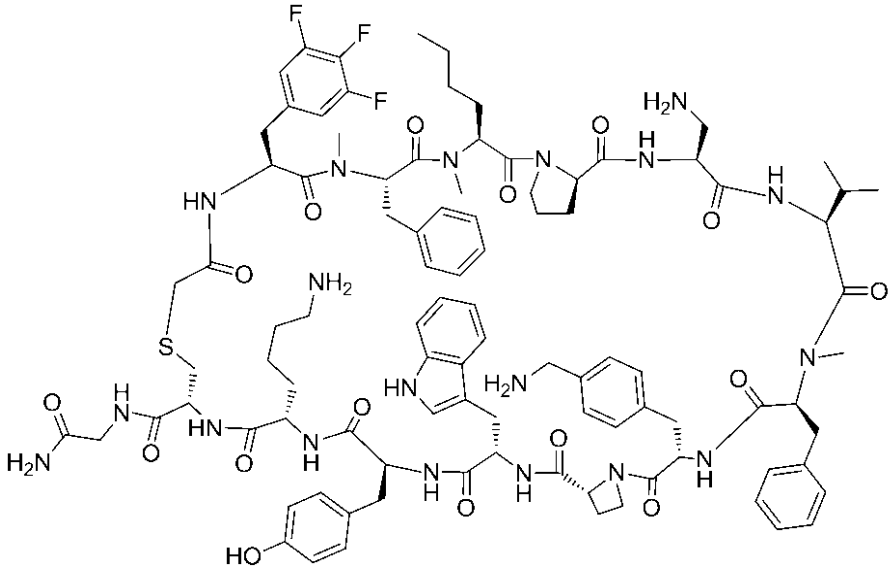
Example 3198

実施例３１９９



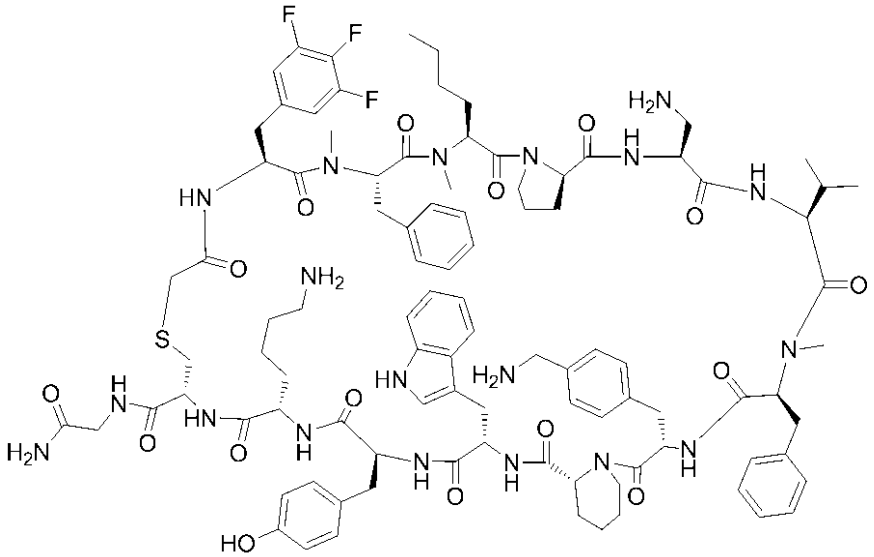
Example 3199

実施例３２００



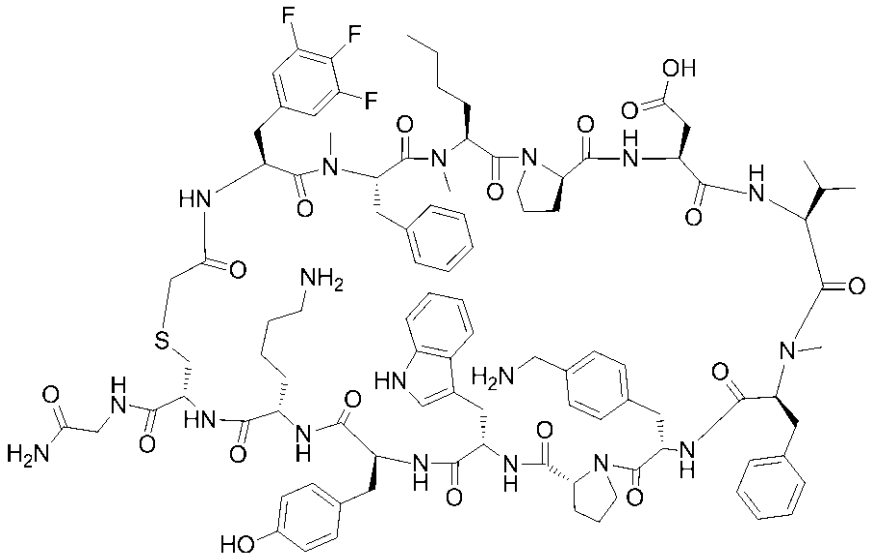
Example 3200

実施例３２０１



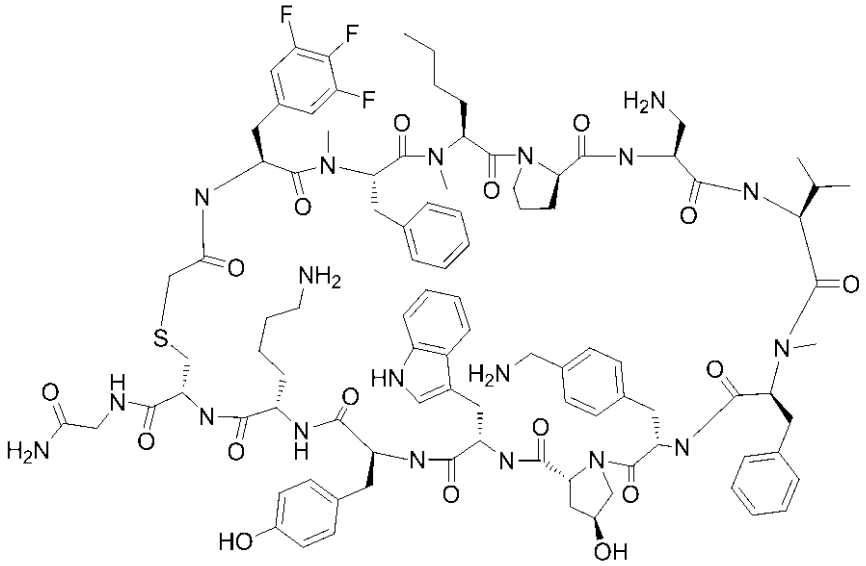
Example 3201

実施例３２０２



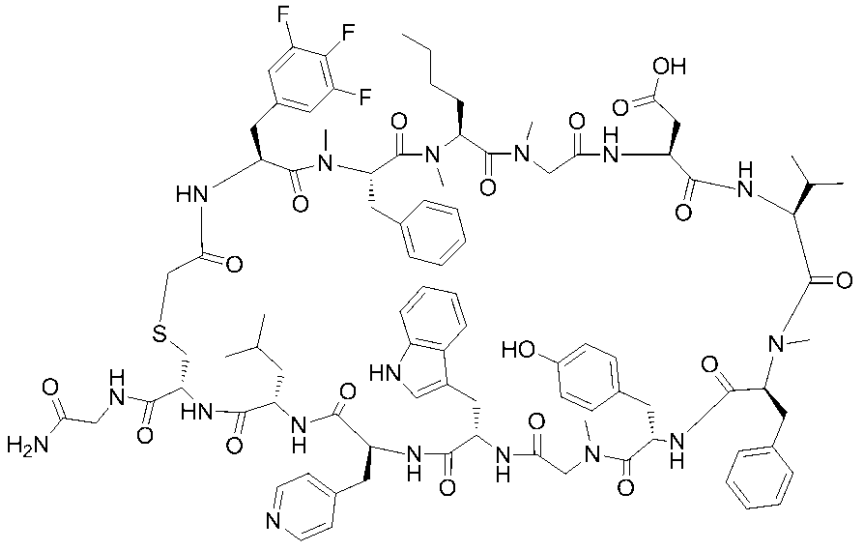
Example 3202

実施例３２０３



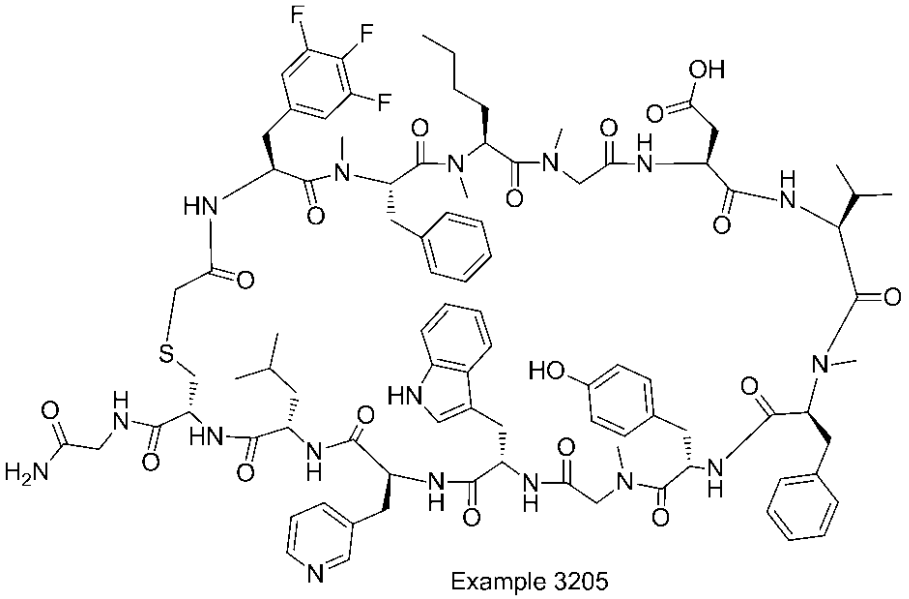
Example 3203

実施例３２０４



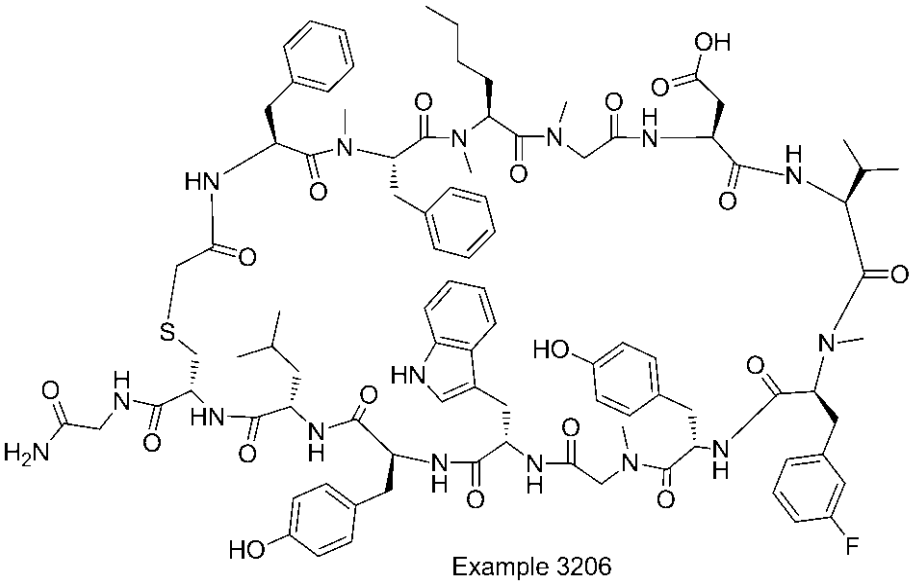
Example 3204

実施例３２０５



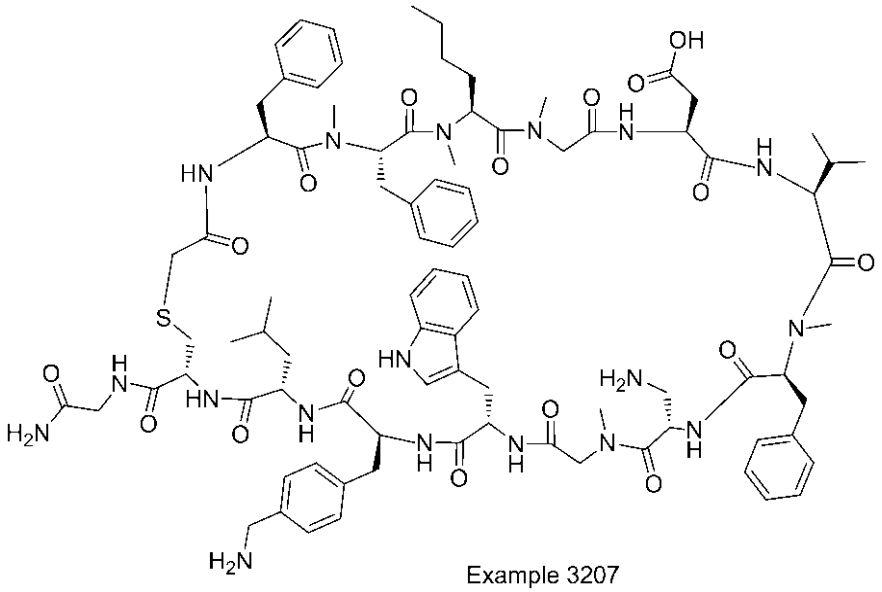
Example 3205

実施例３２０６



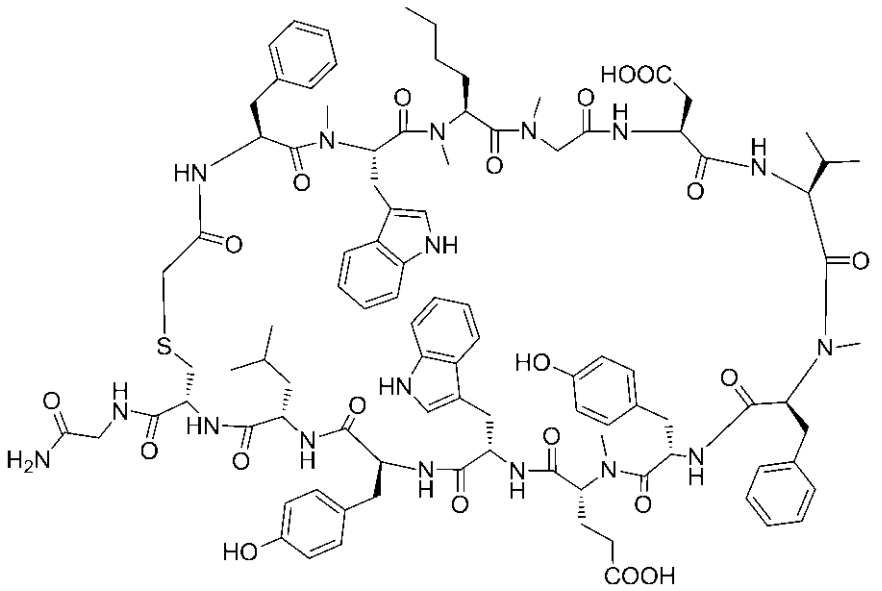
Example 3206

実施例３２０７



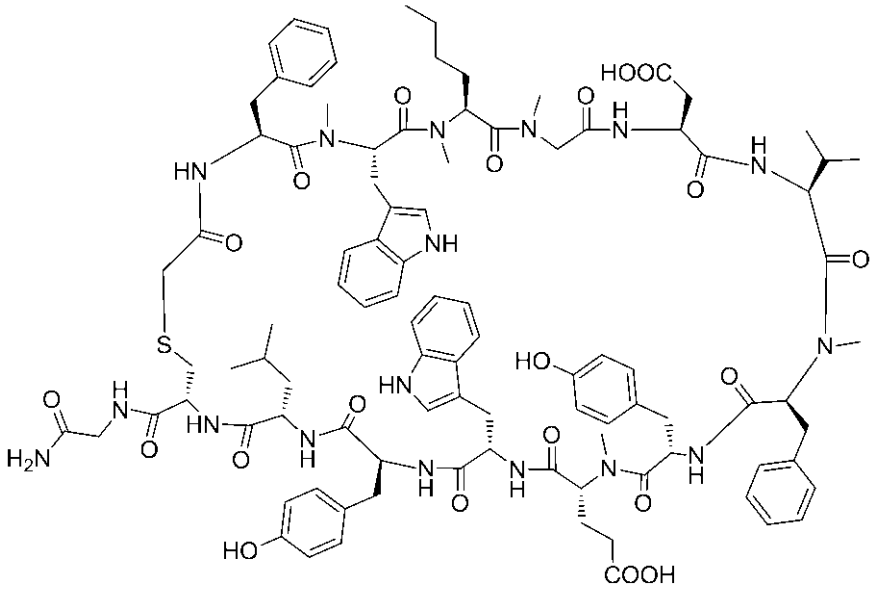
Example 3207

実施例３２０８－Ａ



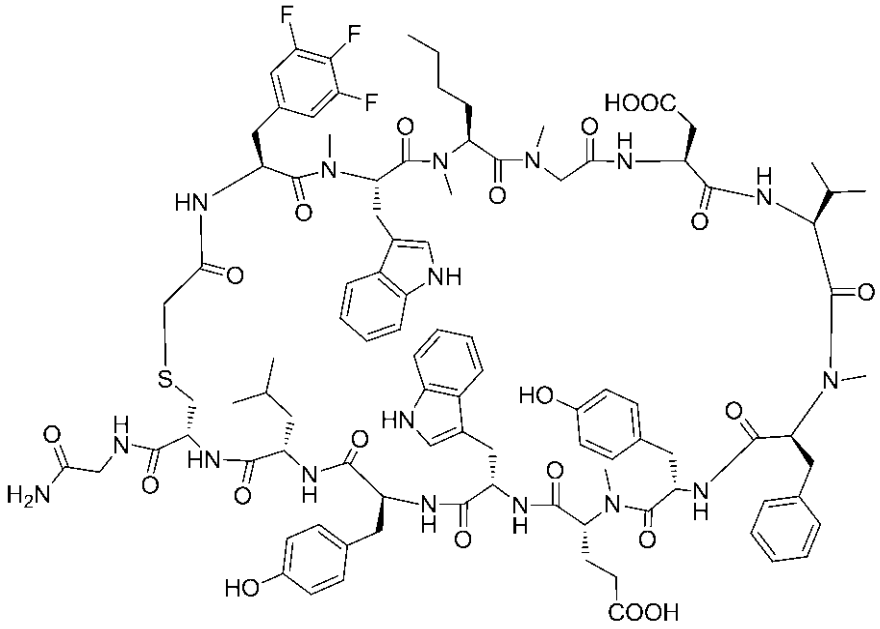
Example 3208

実施例３２０８－Ｂ



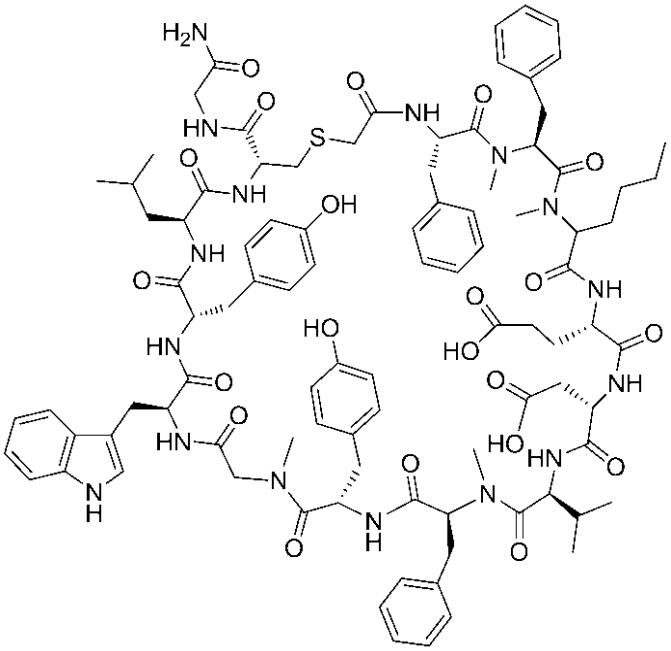
Example 3208

実施例３２０９



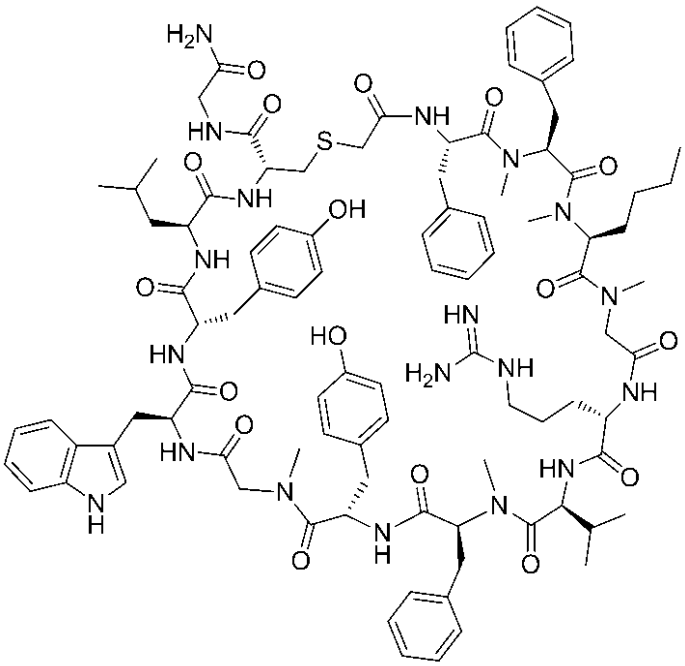
Example 3209

実施例３５００



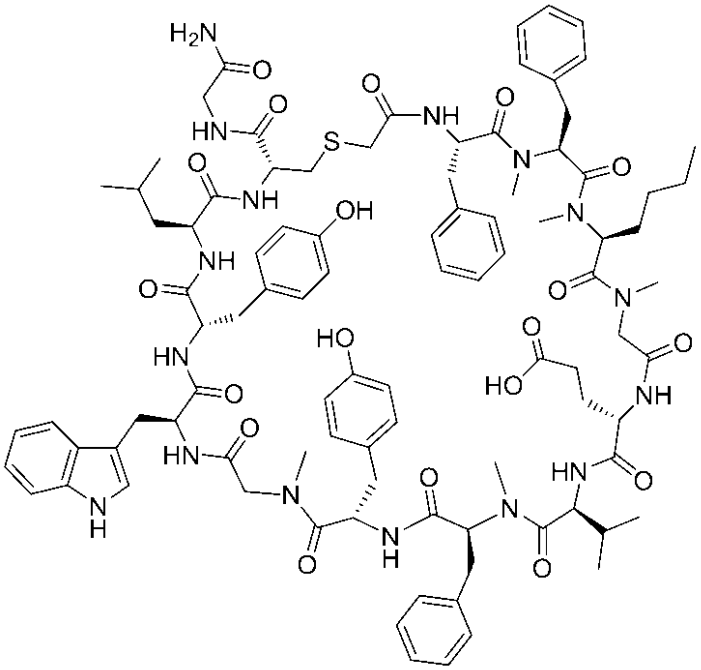
Example 3500

実施例３５０１



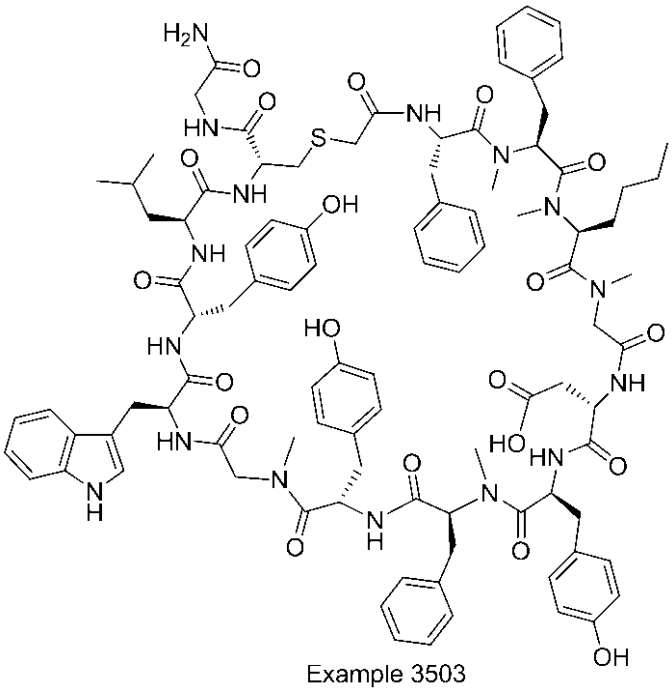
Example 3501

実施例３５０２



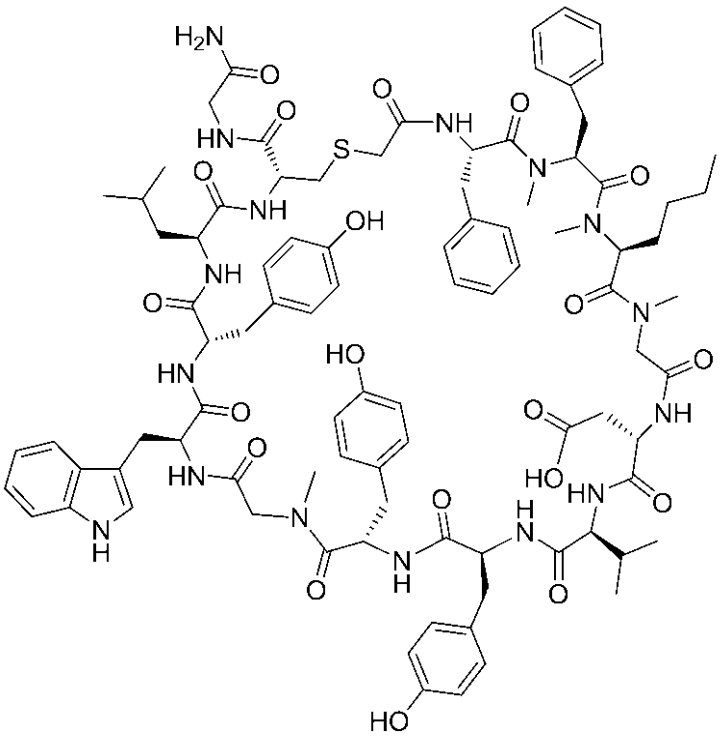
Example 3502

実施例３５０３



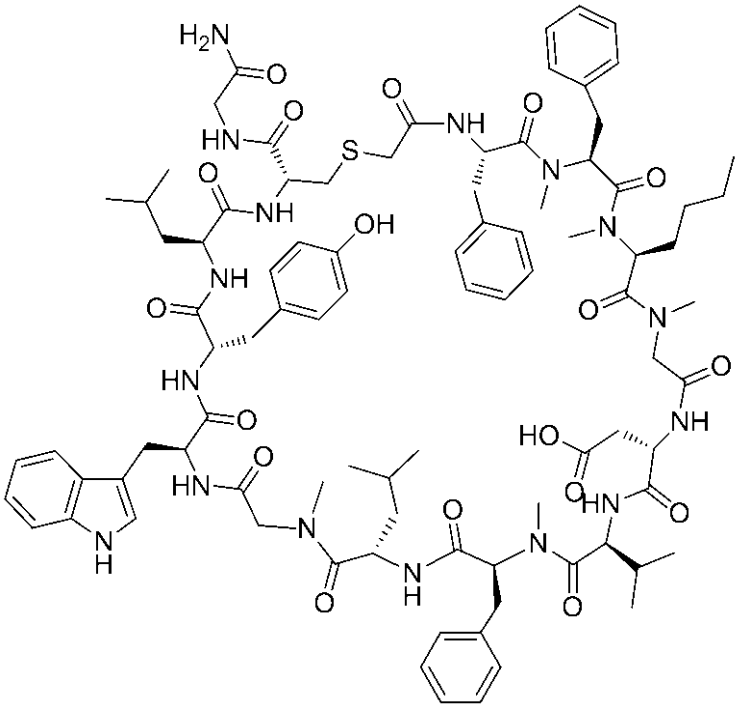
Example 3503

実施例３５０４



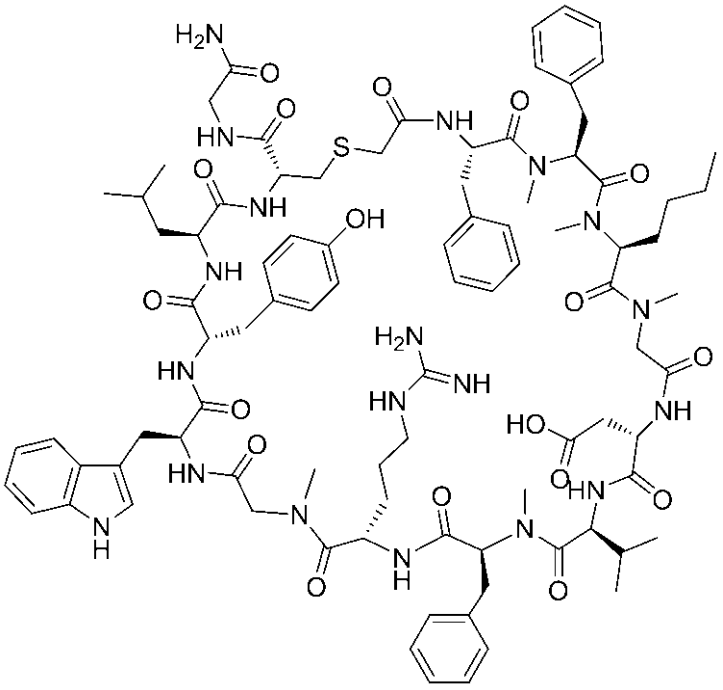
Example 3504

実施例３５０５



Example 3505

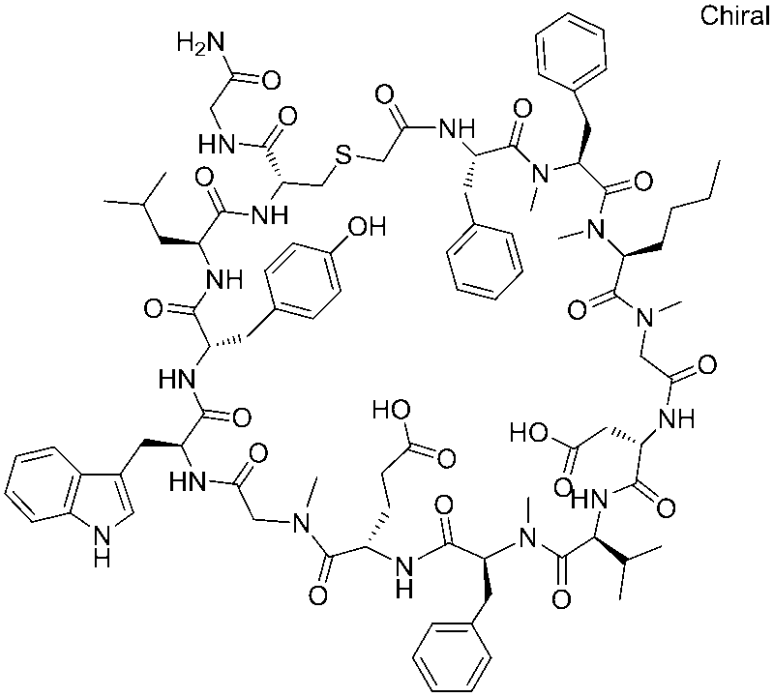
実施例３５０６



Example 3506

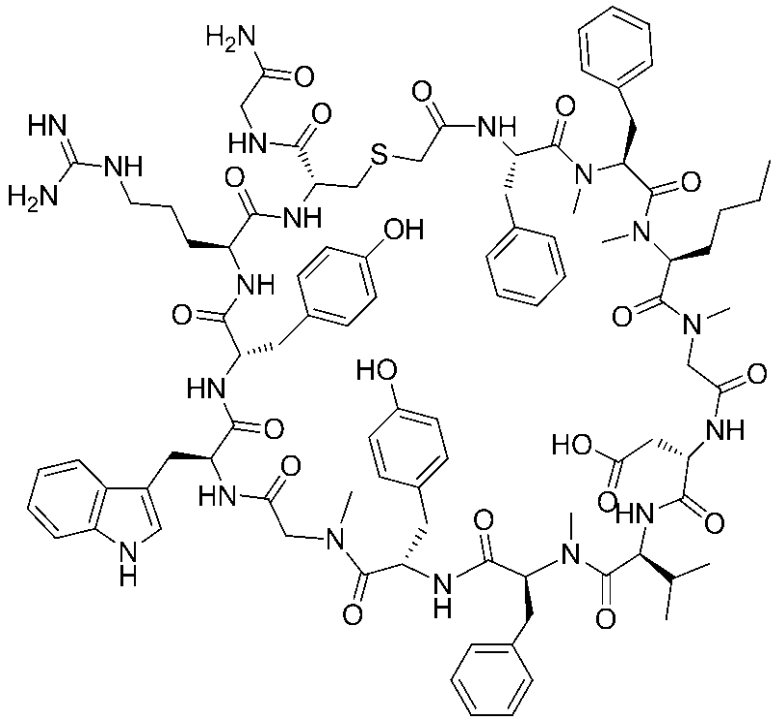
実施例３５０７

Chiral



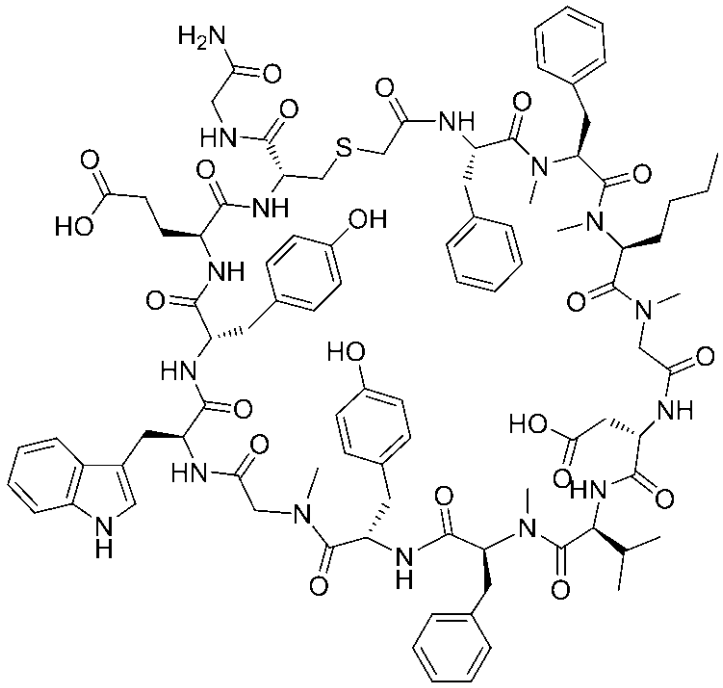
Example 3507

実施例３５０８



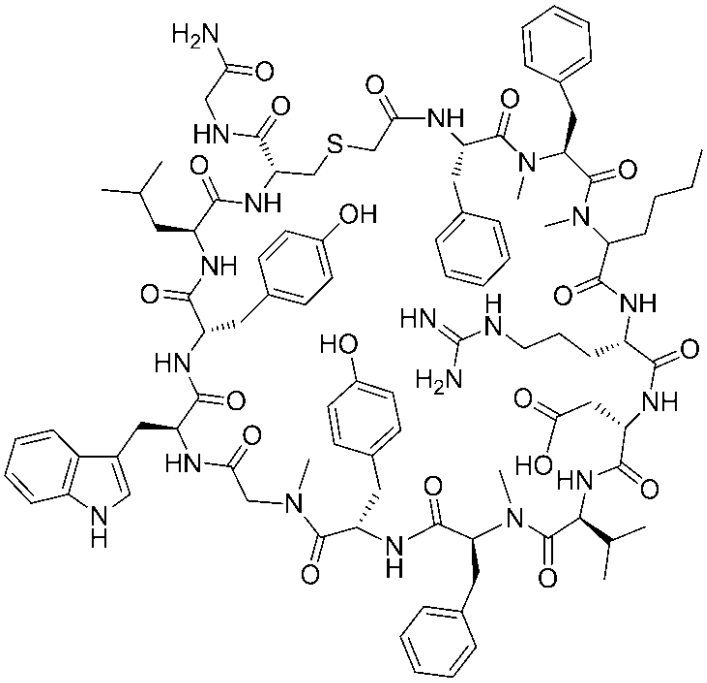
Example 3508

実施例３５０９



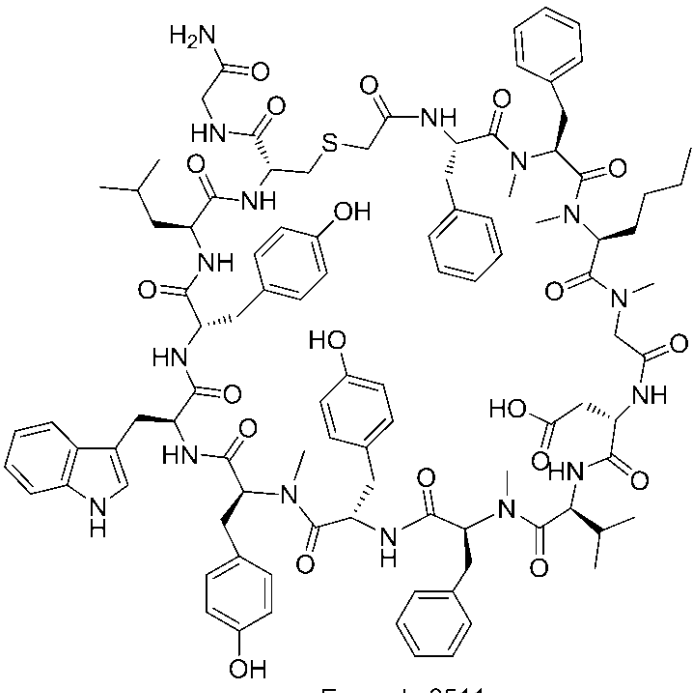
Example 3509

実施例３５１０



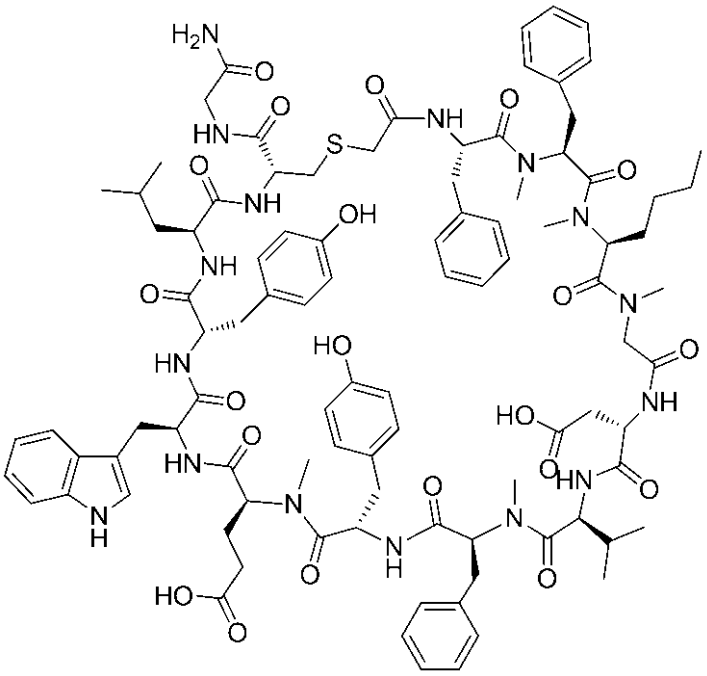
Example 3510

実施例３５１１



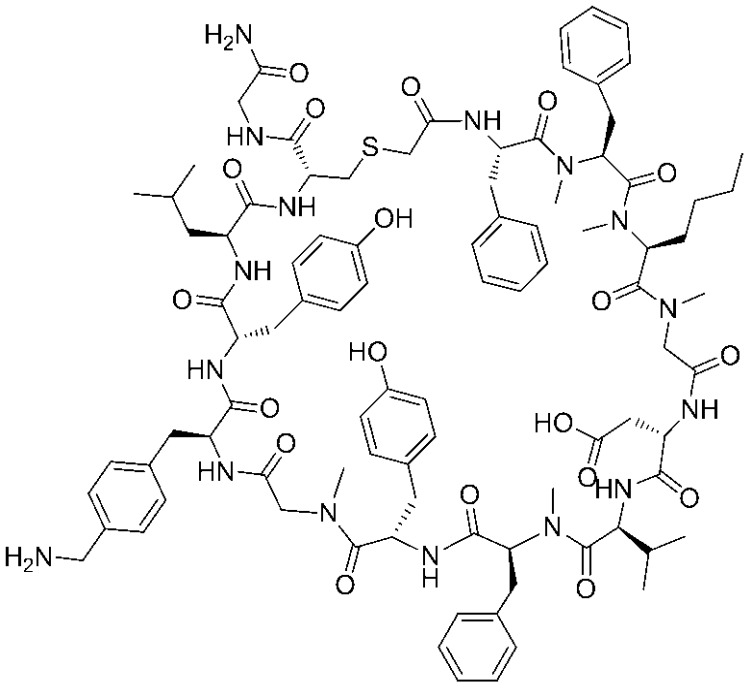
Example 3511

実施例３５１２



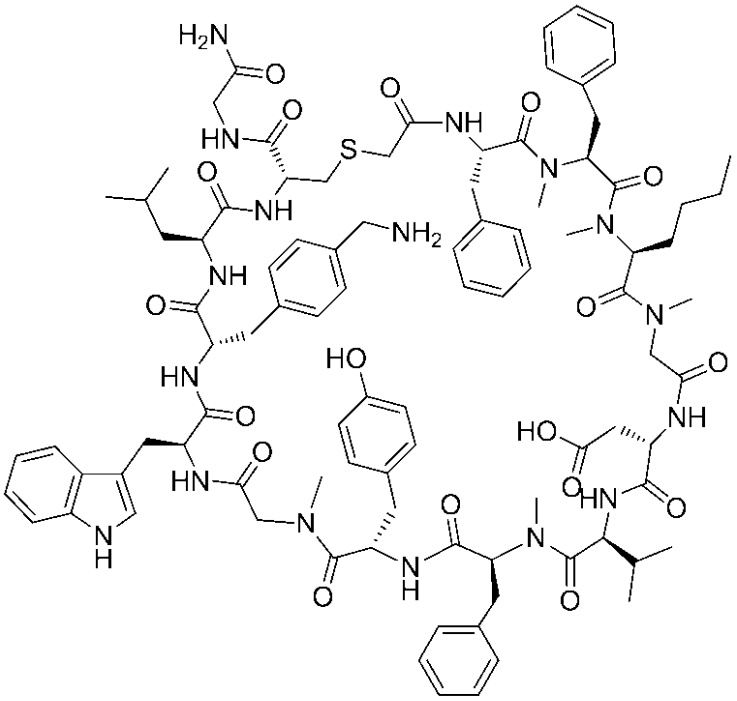
Example 3512

実施例３５１３



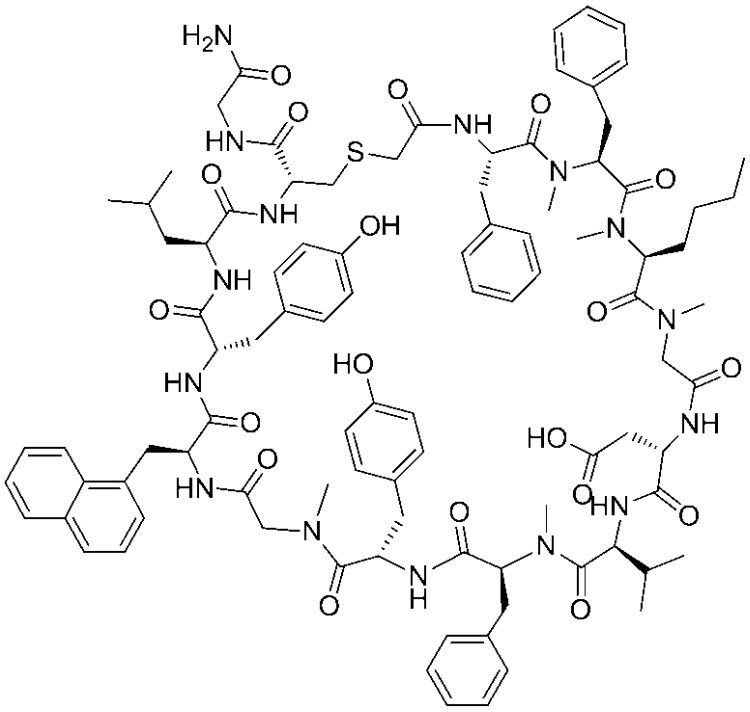
Example 3513

実施例３５１４



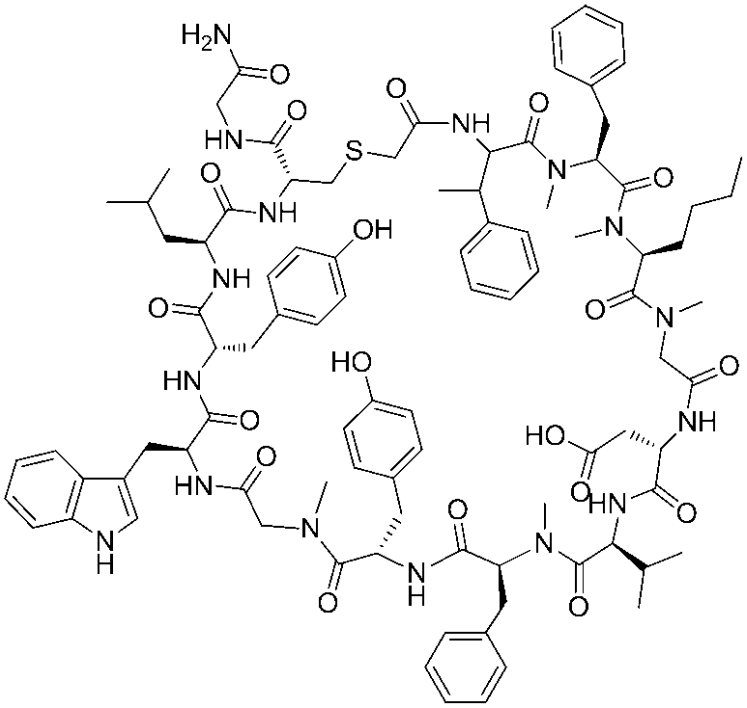
Example 3514

実施例３５１５



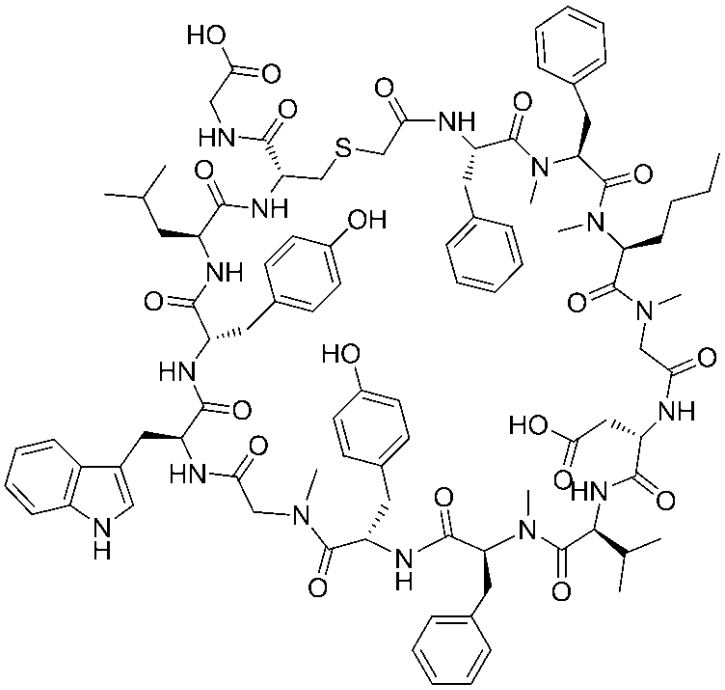
Example 3515

実施例３５１６



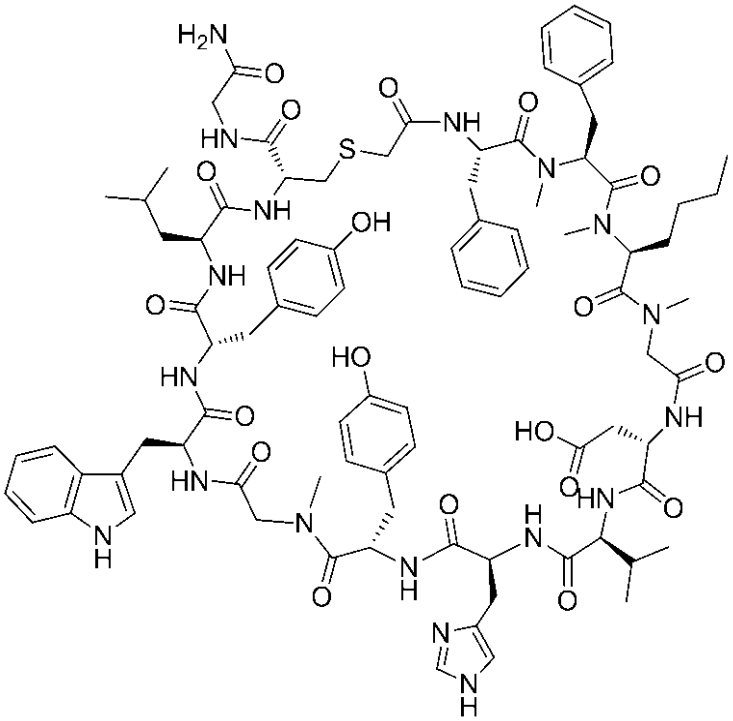
Example 3516

実施例３５１７



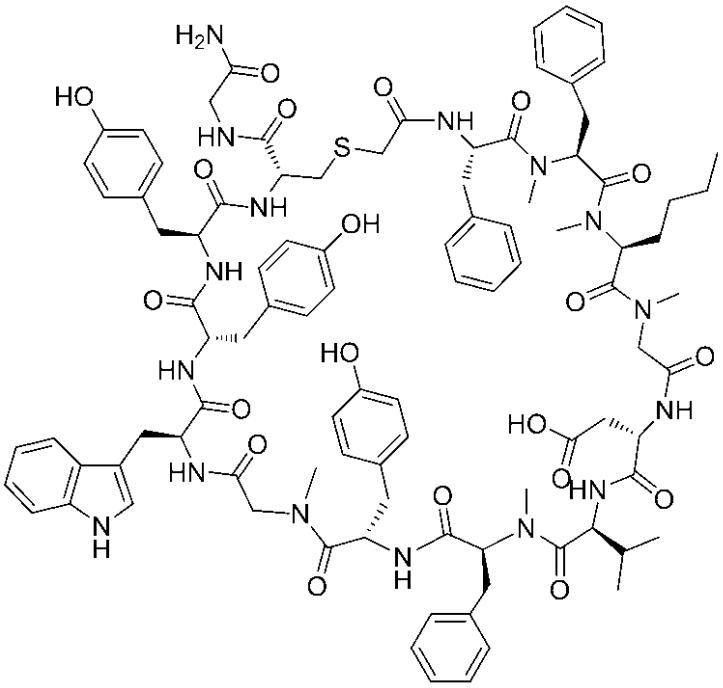
Example 3517

実施例３５１８



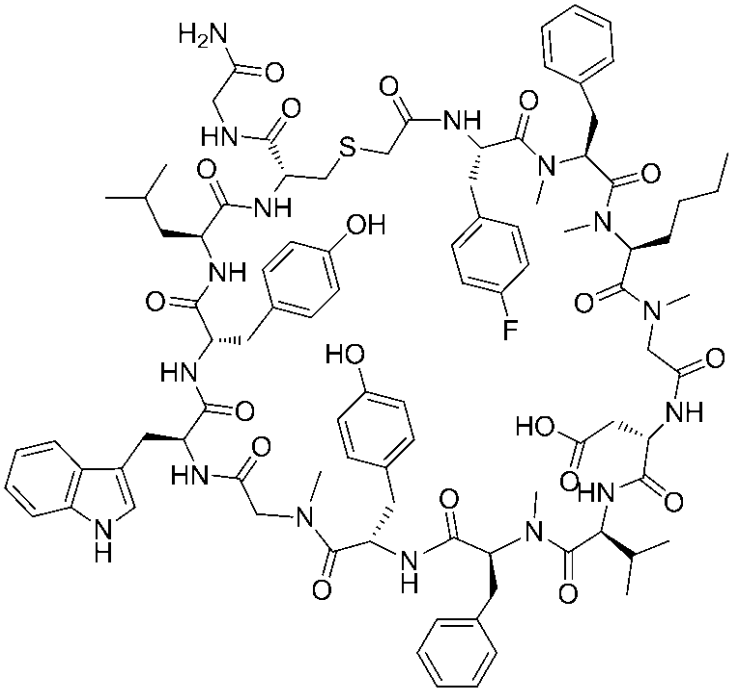
Example 3518

実施例３５１９



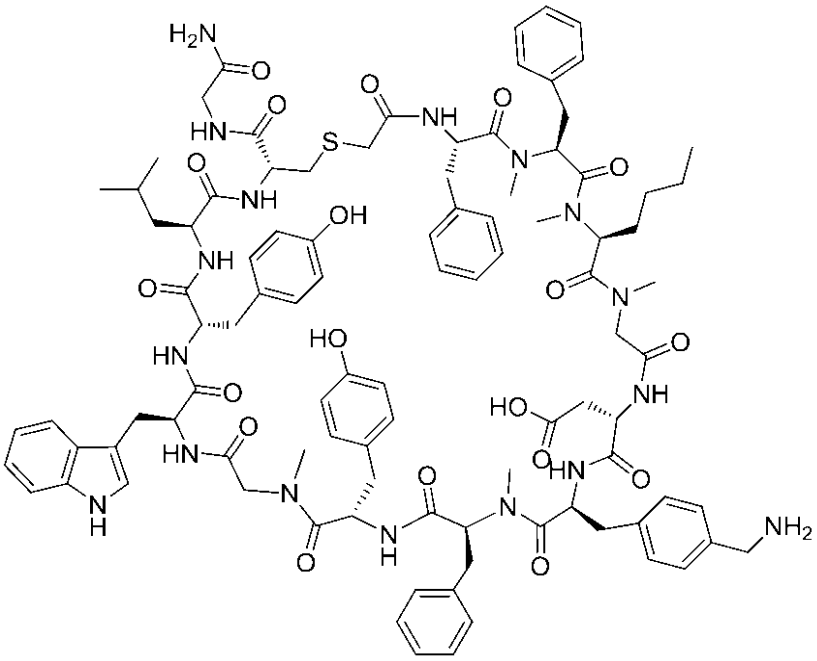
Example 3519

実施例３５２０



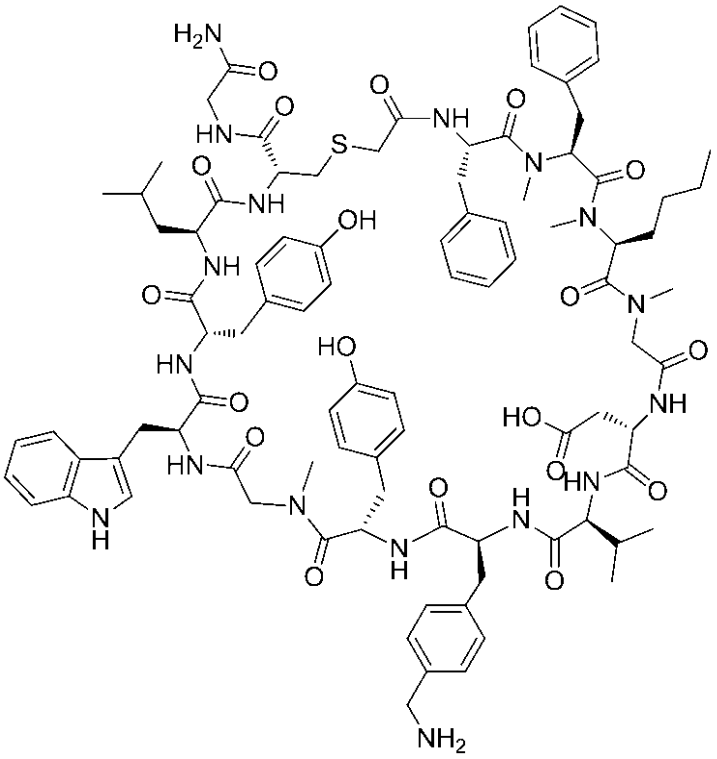
Example 3520

実施例３５２２



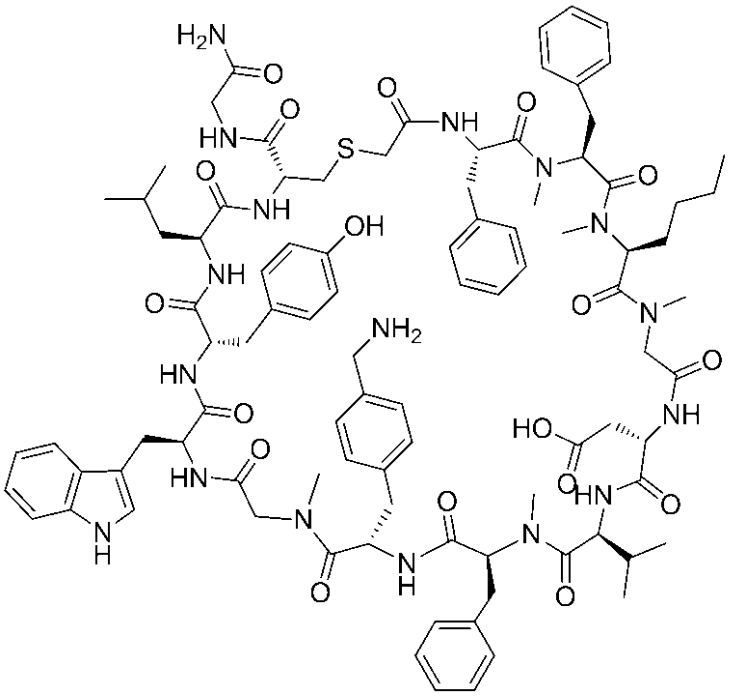
Example 3522

実施例３５２３



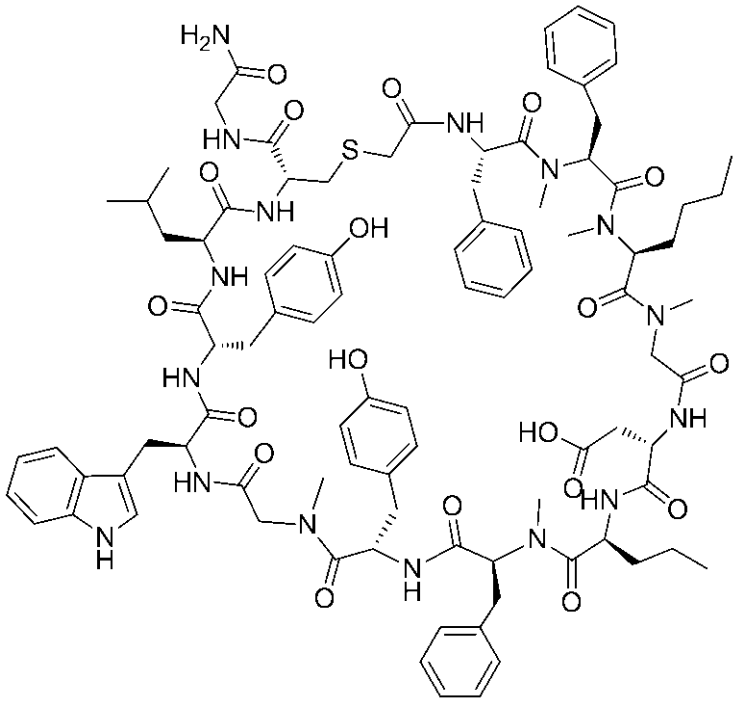
Example 3523

実施例３５２４



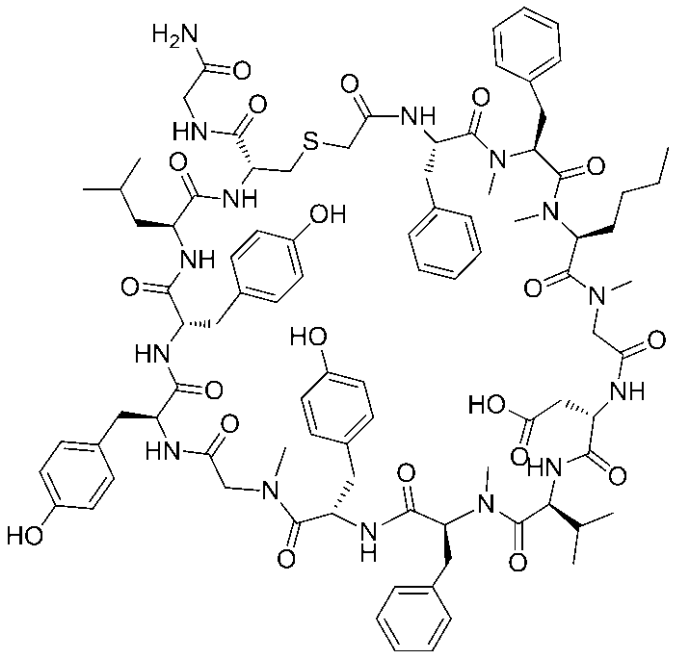
Example 3524

実施例３５２５



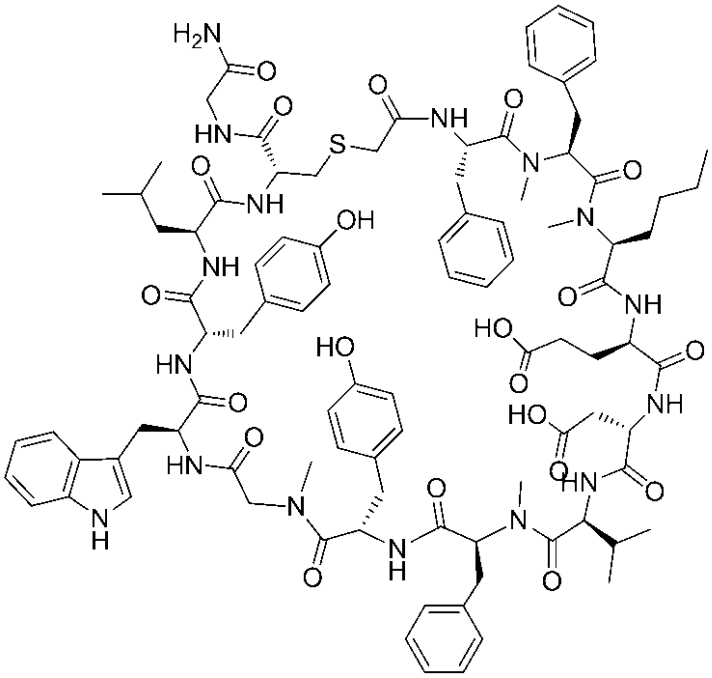
Example 3525

実施例３５２６



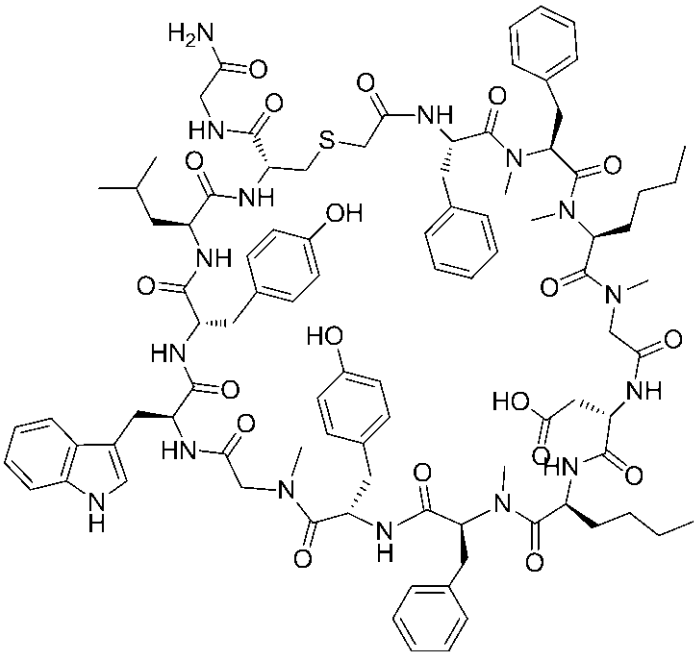
Example 3526

実施例３５２７



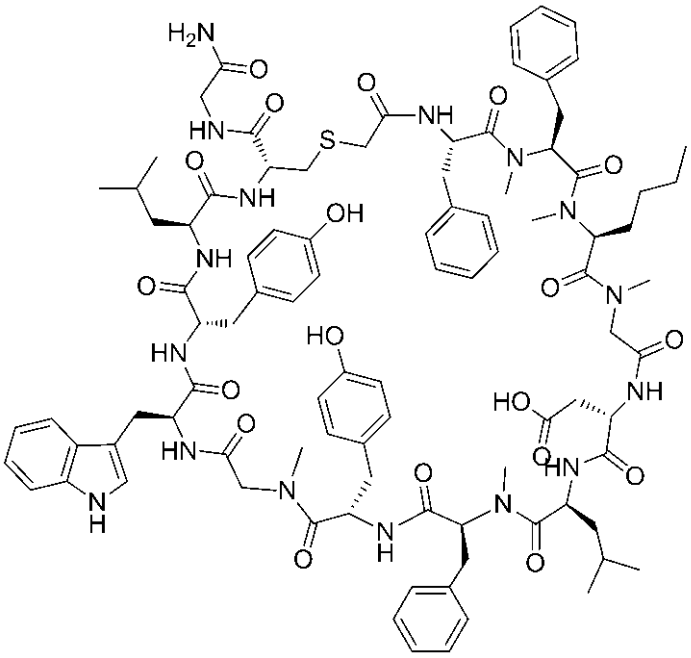
Example 3527

実施例３５２８



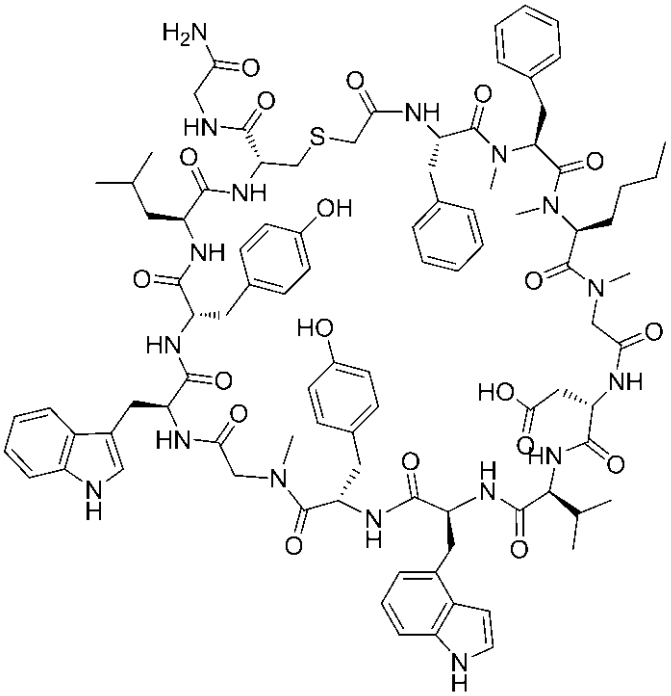
Example 3528

実施例３５２９



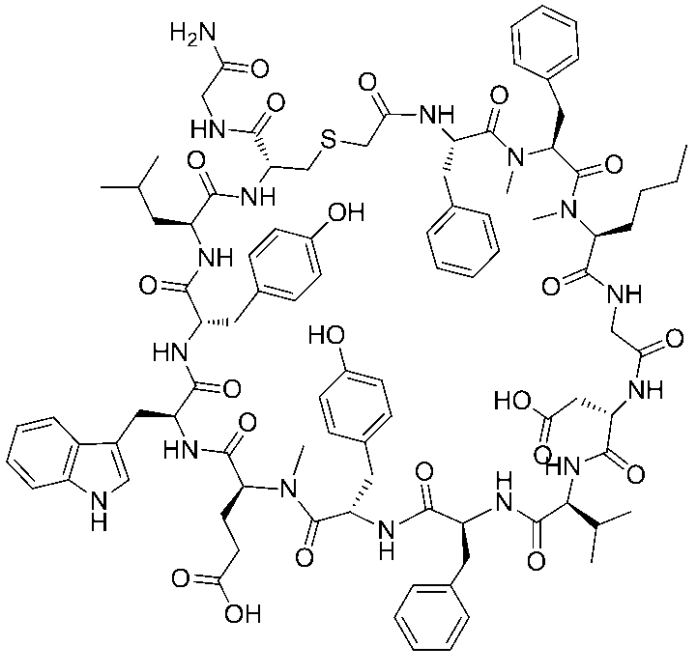
Example 3529

実施例３５３１



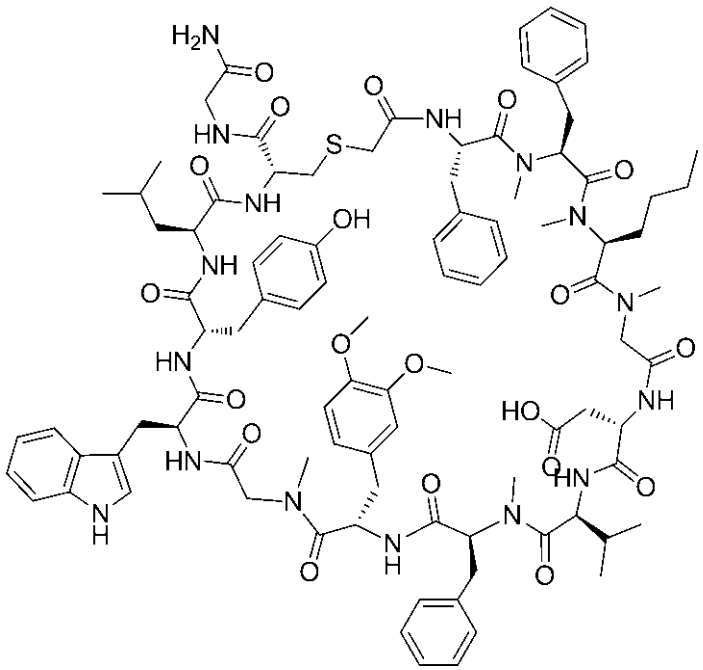
Example 3531

実施例３５３２



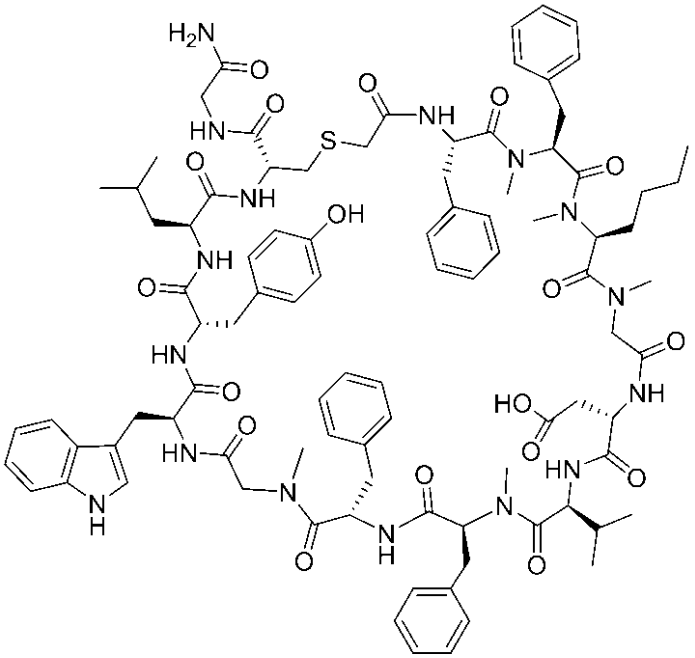
Example 3532

実施例３５３３



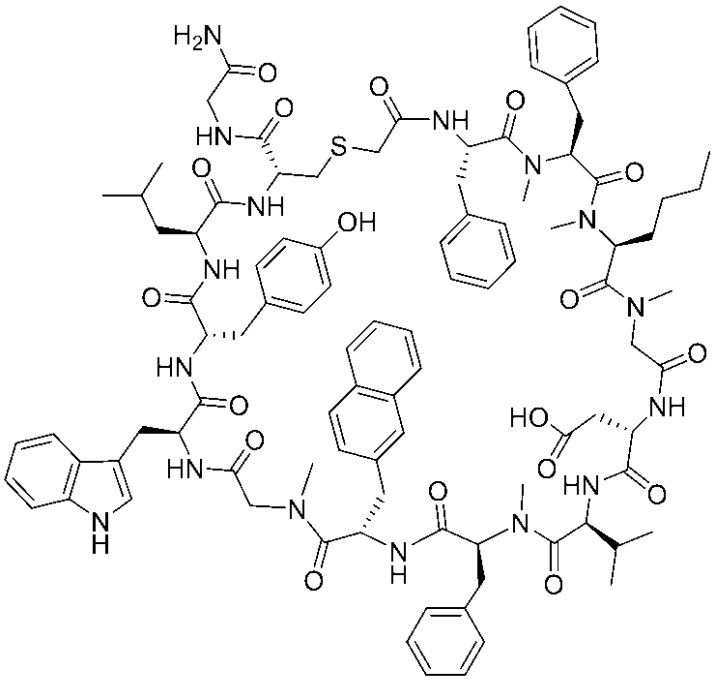
Example 3533

実施例３５３４



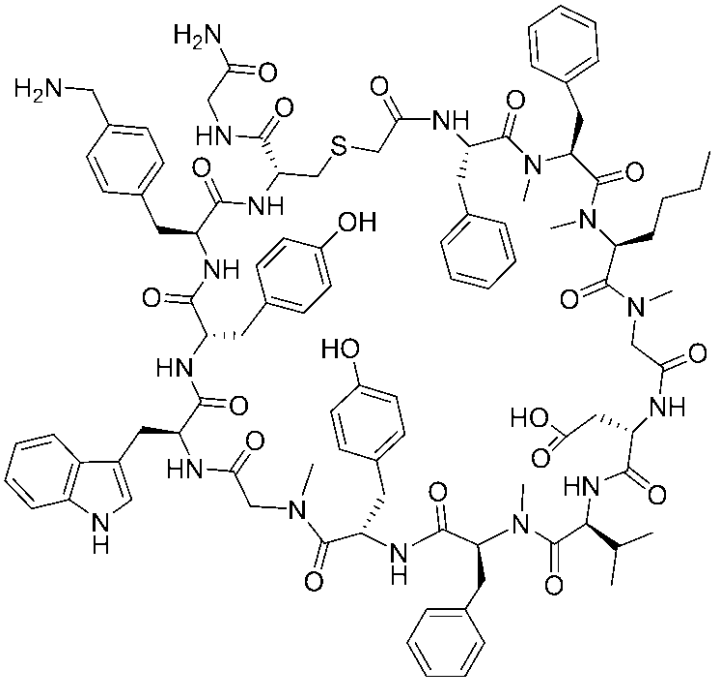
Example 3534

実施例３５３５



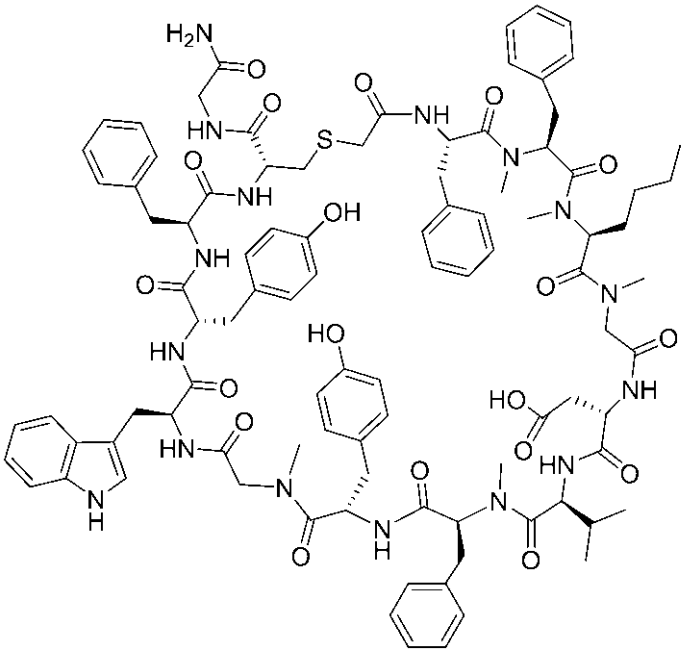
Example 3535

実施例３５３６



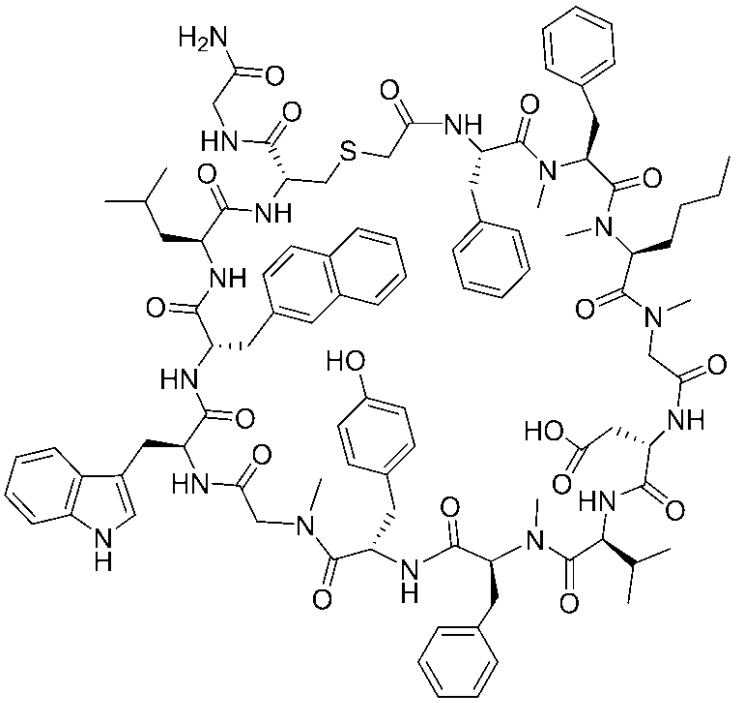
Example 3536

実施例３５３７



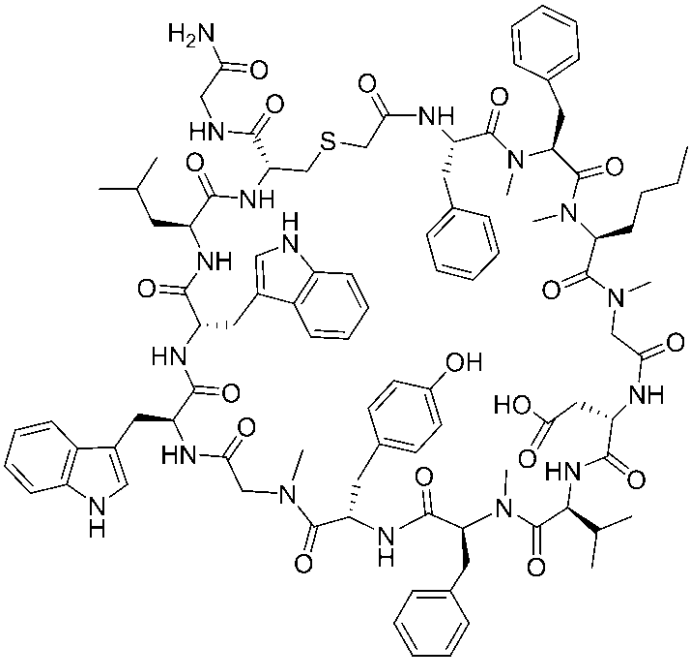
Example 3537

実施例３５３８



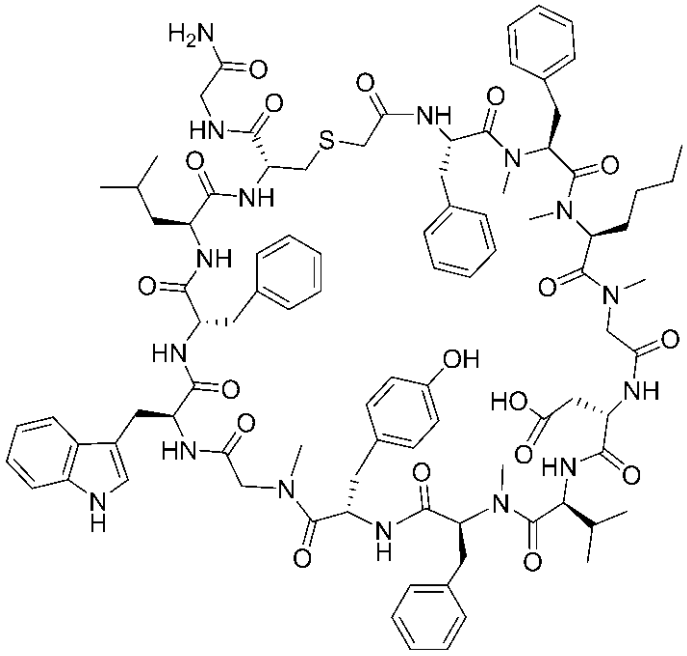
Example 3538

実施例３５３９



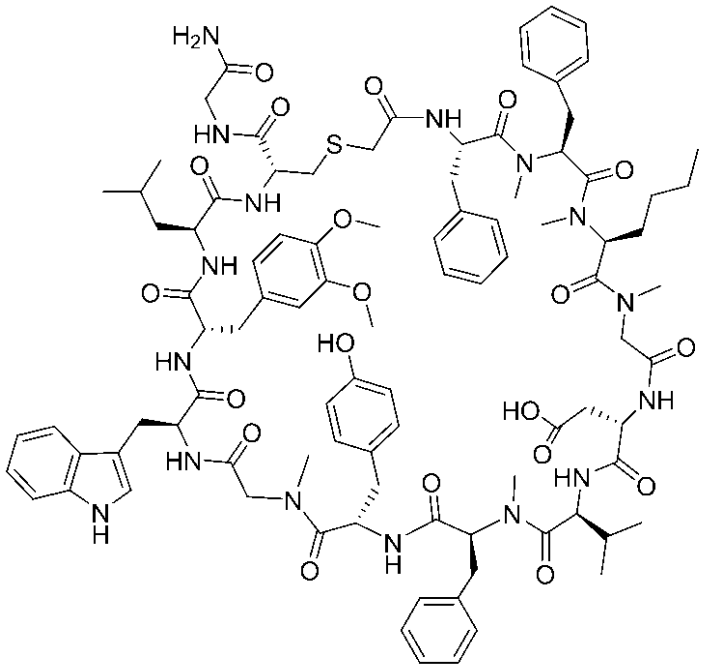
Example 3539

実施例３５４０



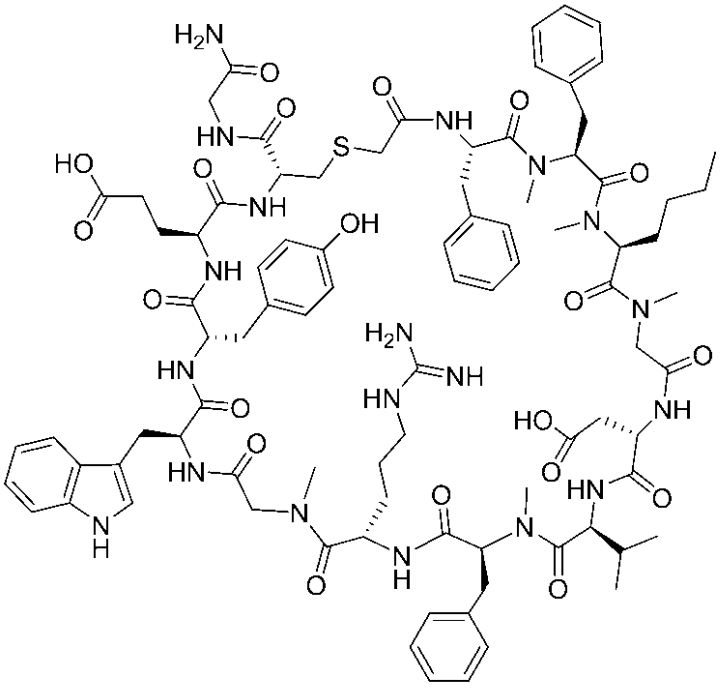
Example 3540

実施例３５４１



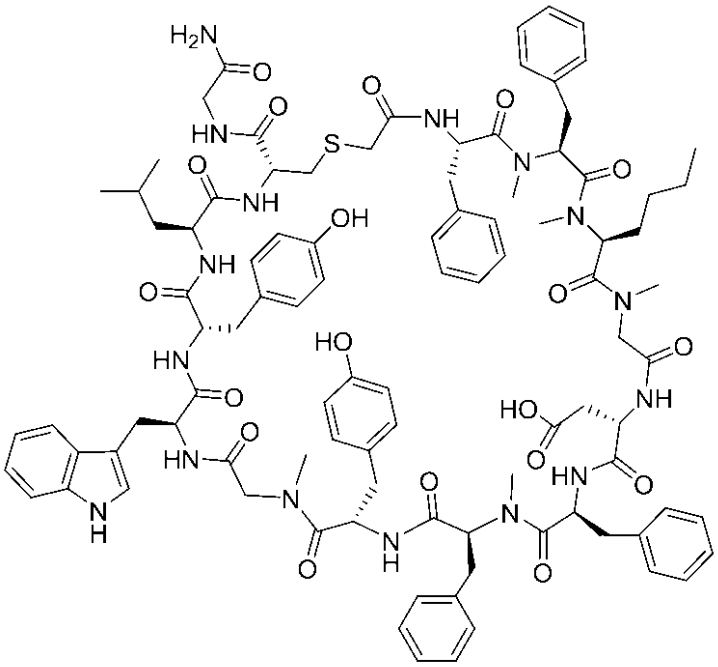
Example 3541

実施例３５４２



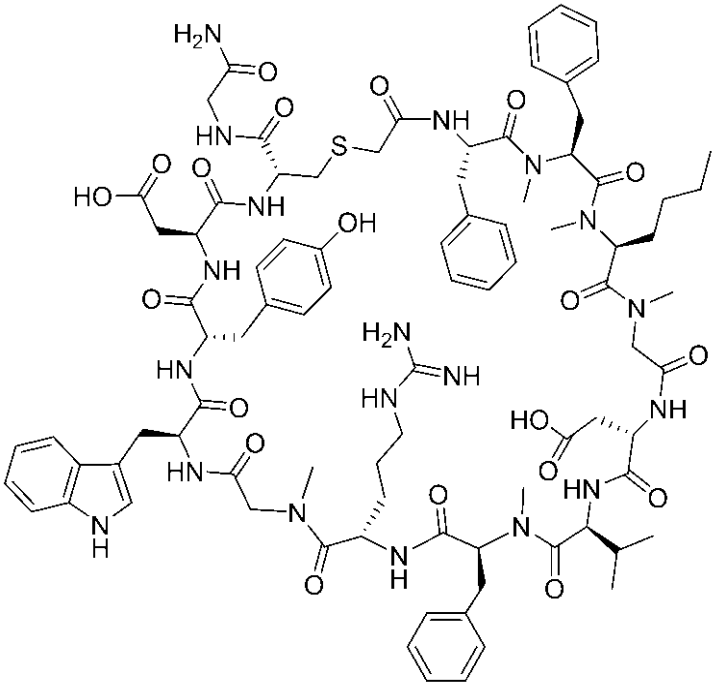
Example 3542

実施例３５４３



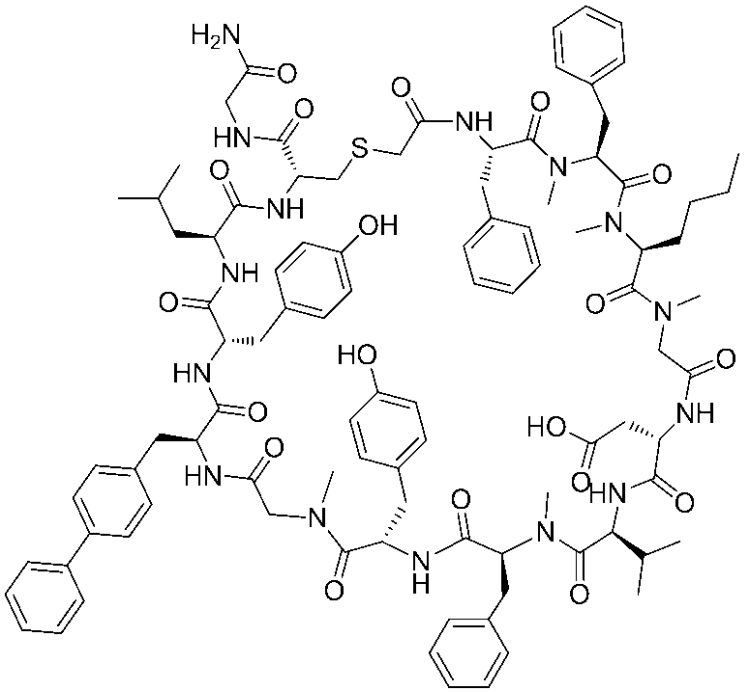
Example 3543

実施例３５４４



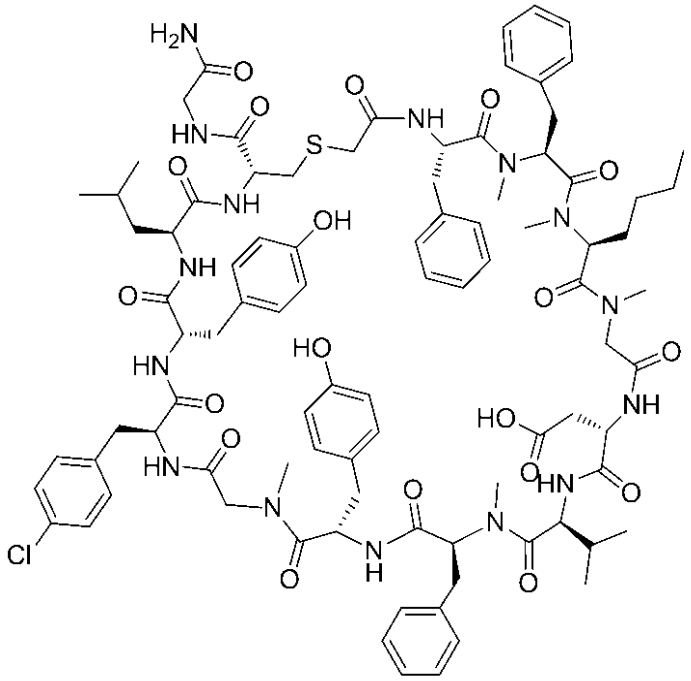
Example 3544

実施例３５４５



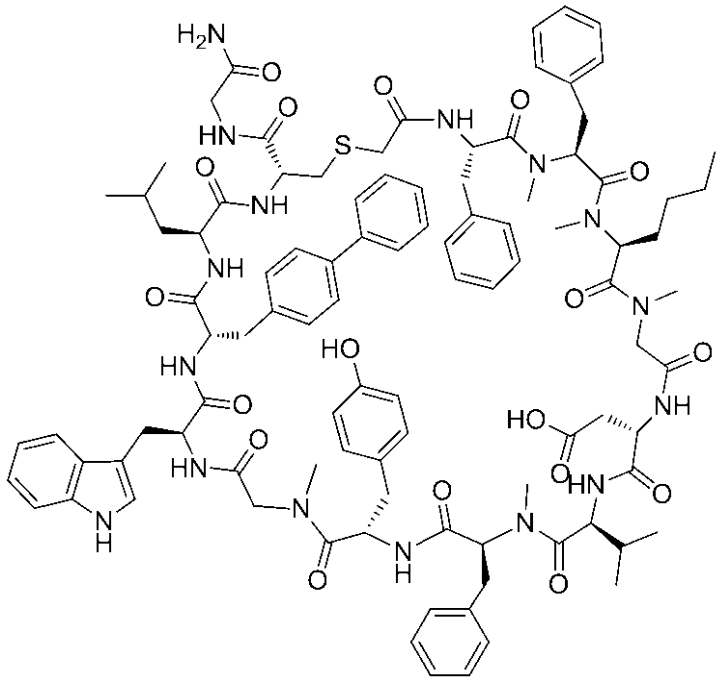
Example 3545

実施例３５４６



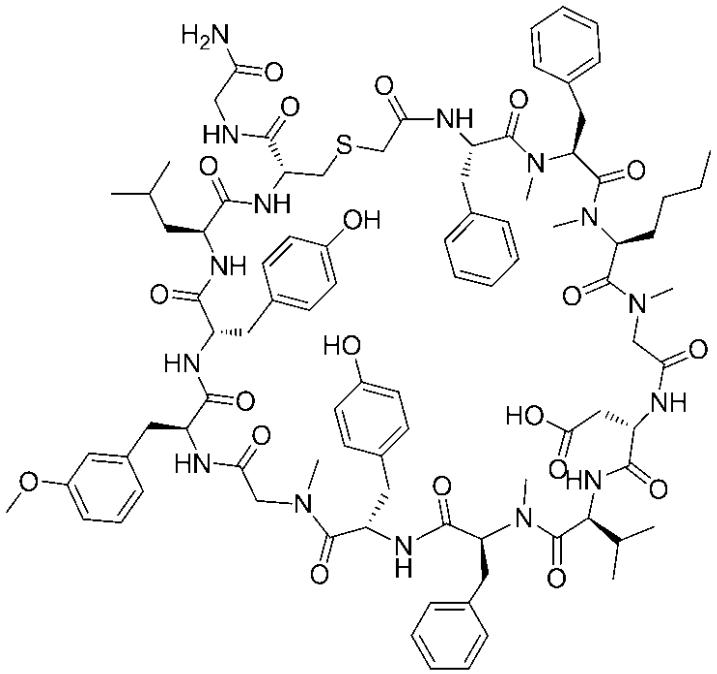
Example 3546

実施例３５４７



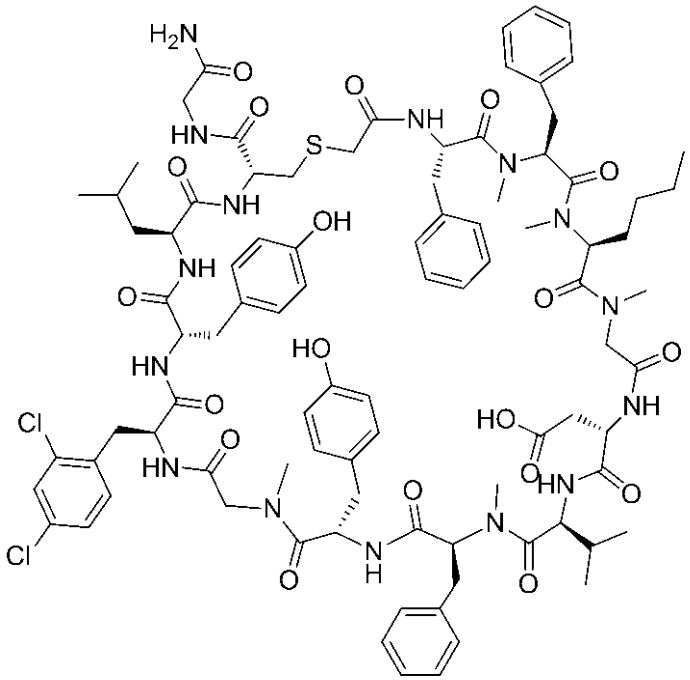
Example 3547

実施例３５４８



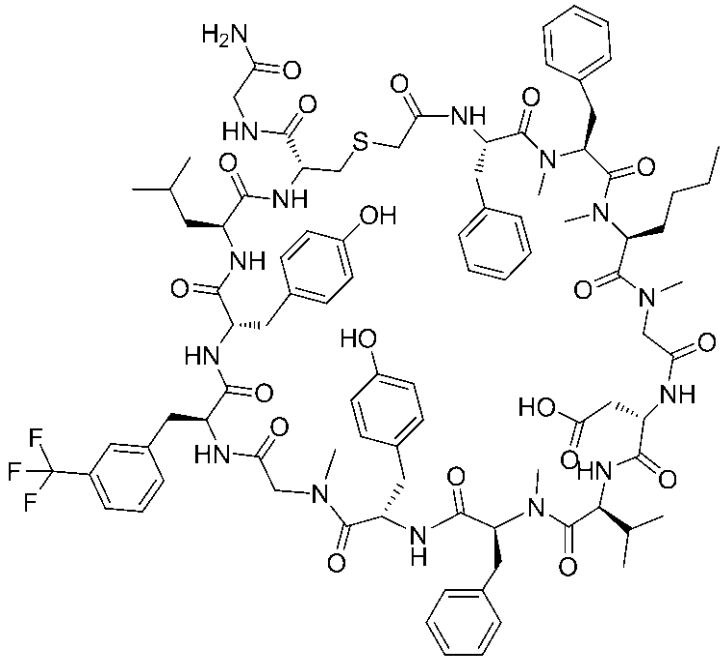
Example 3548

実施例３５４９



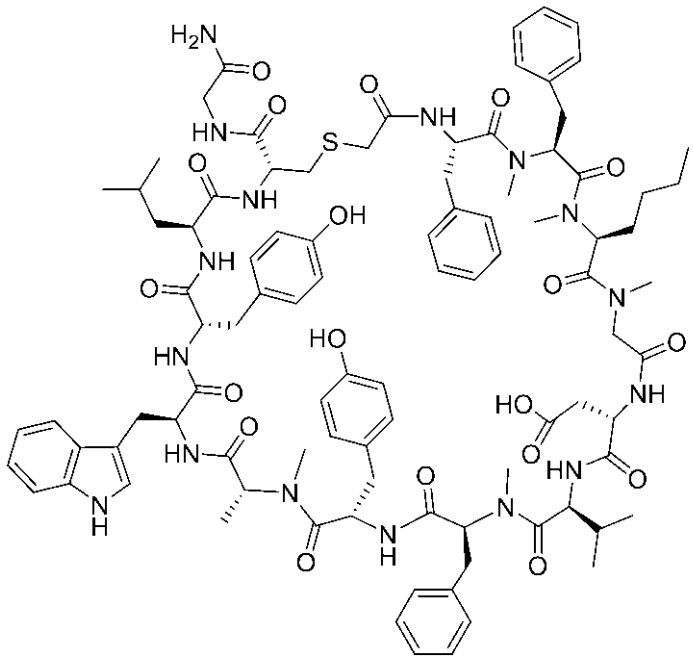
Example 3549

実施例３５５０



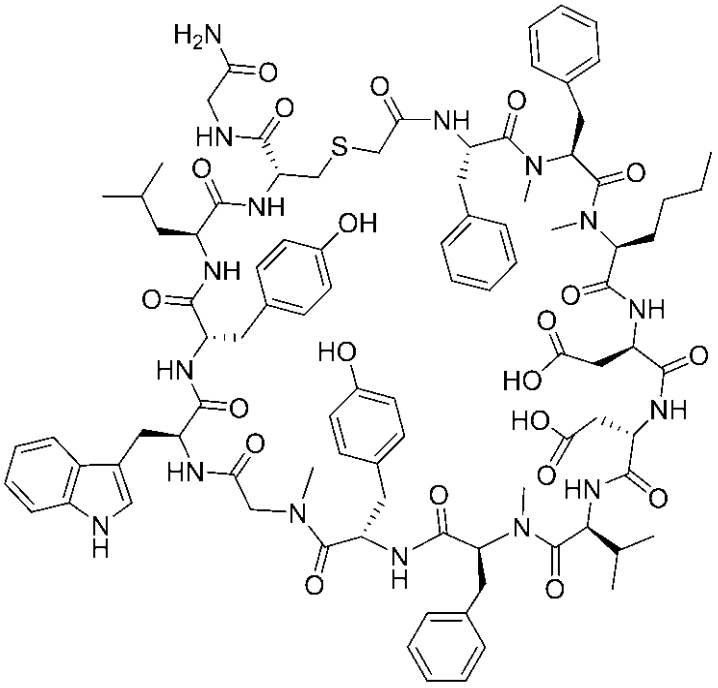
Example 3550

実施例３５５１



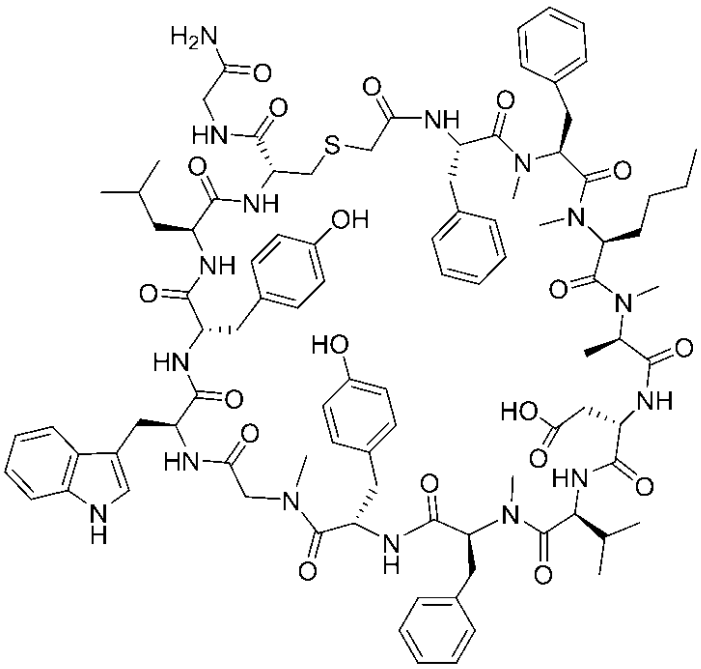
Example 3551

実施例３５５２



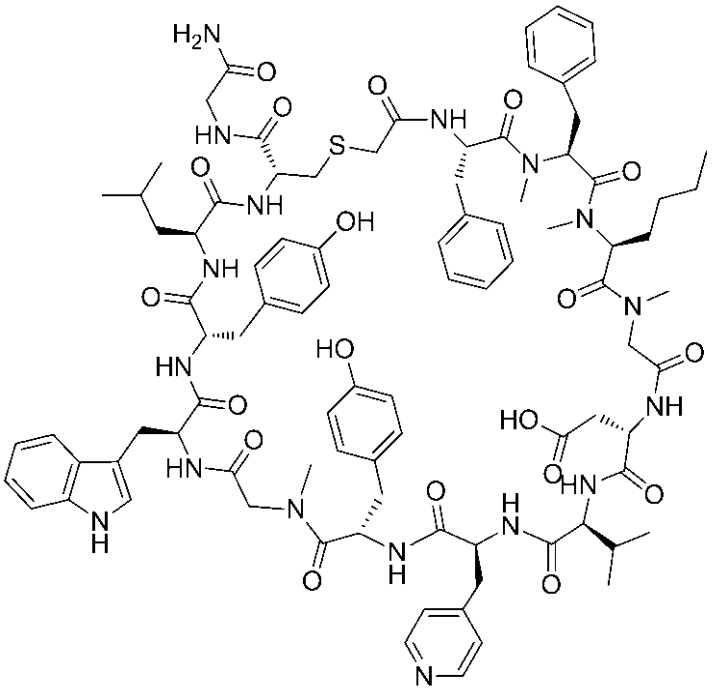
Example 3552

実施例３５５３



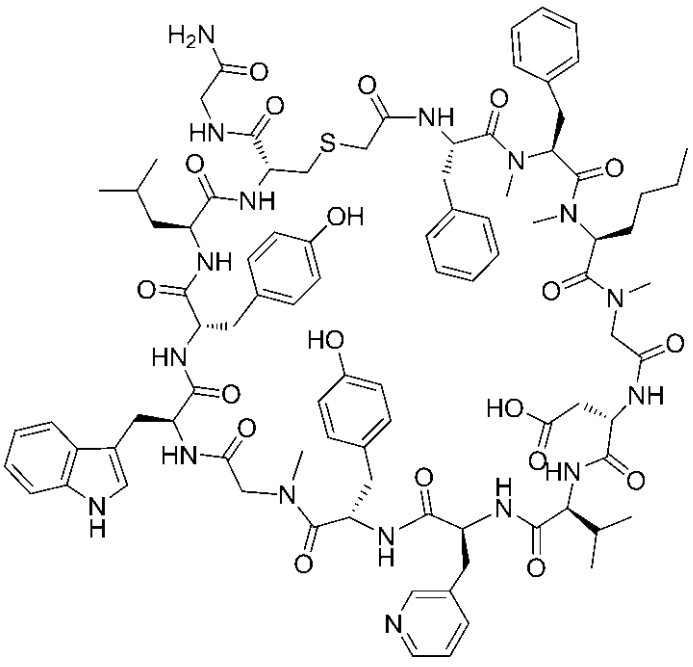
Example 3553

実施例３５５５



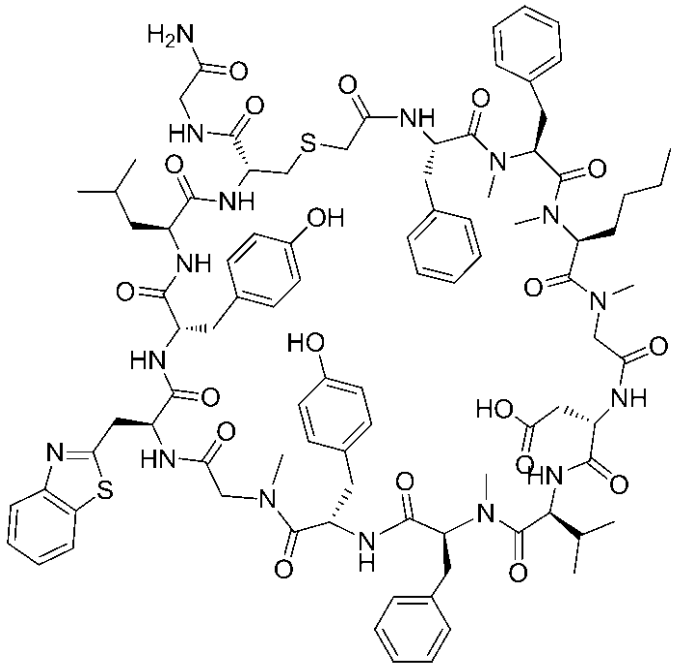
Example 3555

実施例３５５６



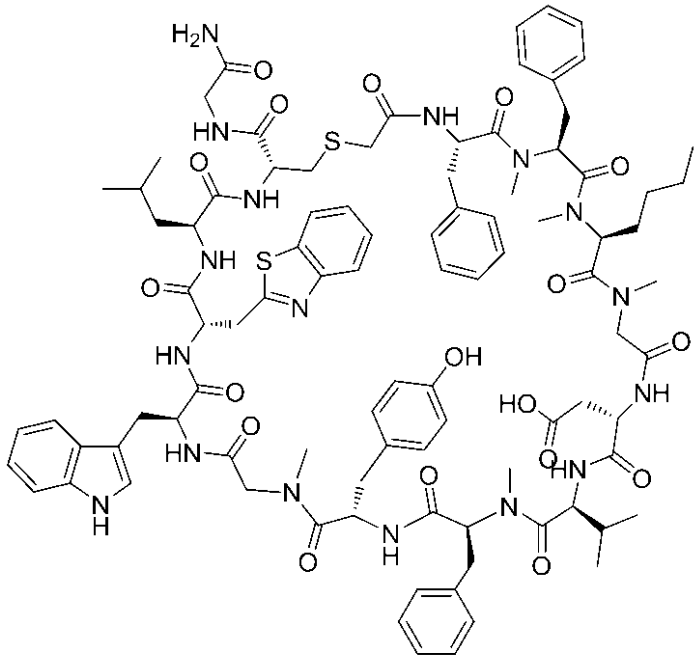
Example 3556

実施例３５５７



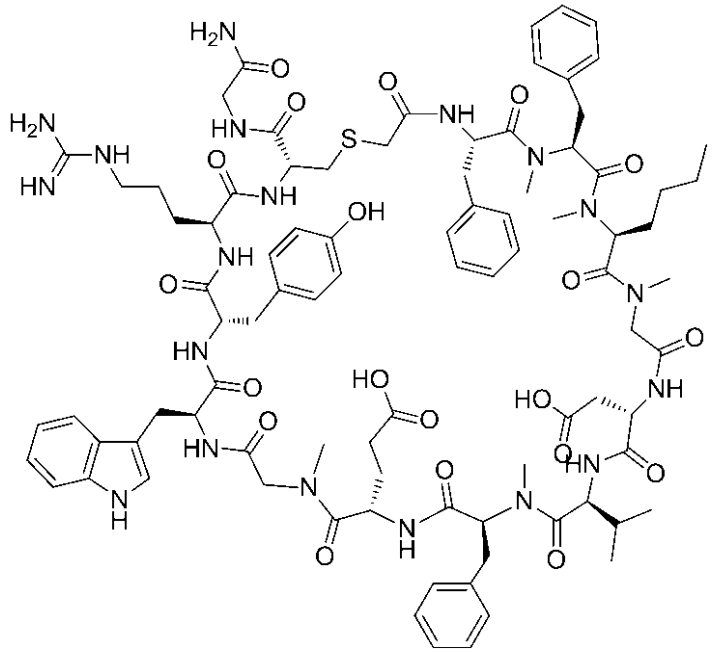
Example 3557

実施例３５５８



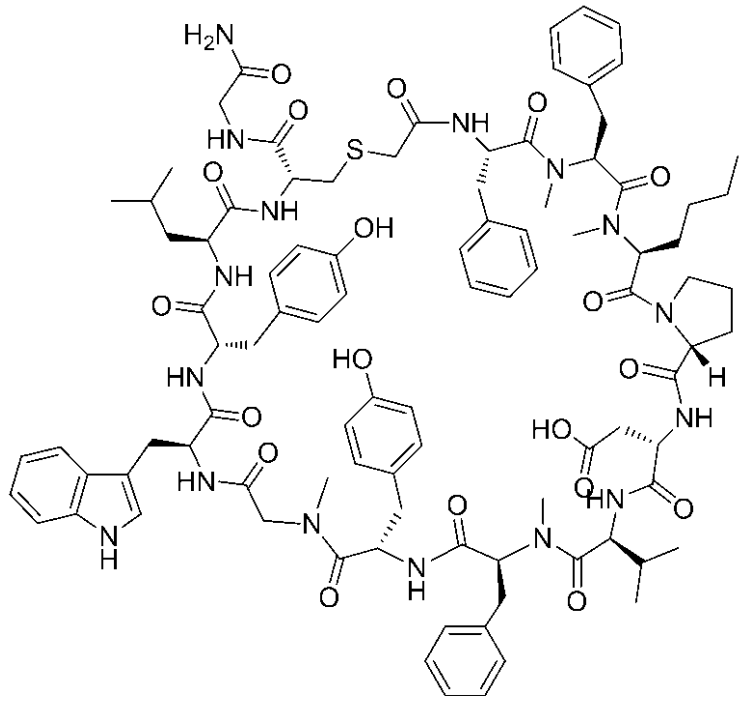
Example 3558

実施例３５５９



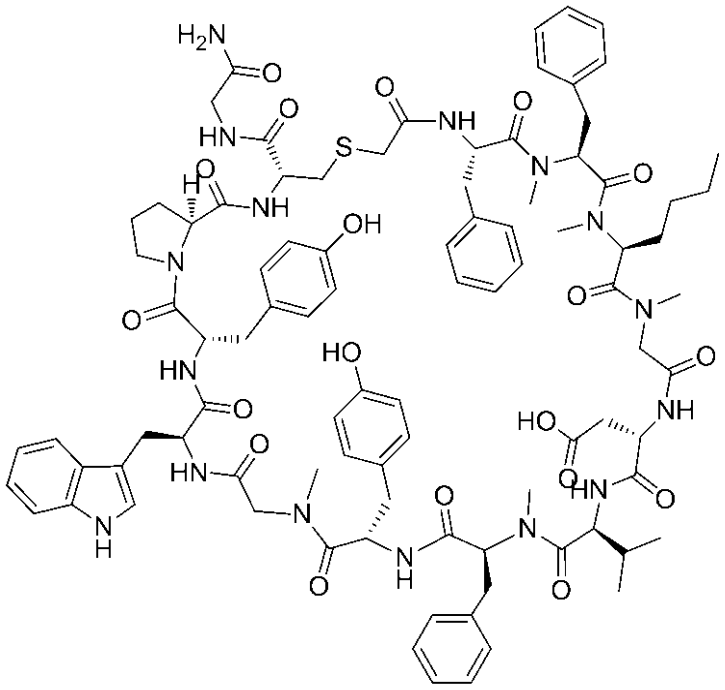
Example 3559

実施例３５６０



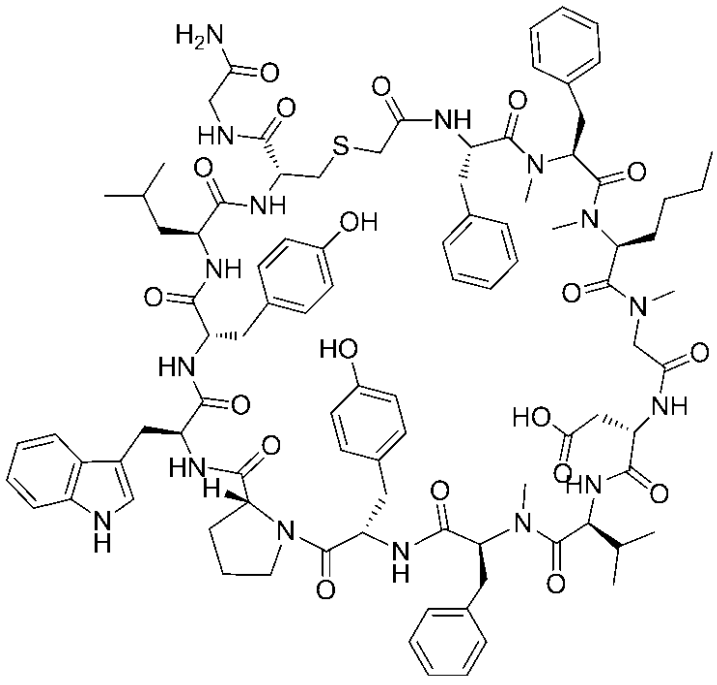
Example 3560

実施例３５６１



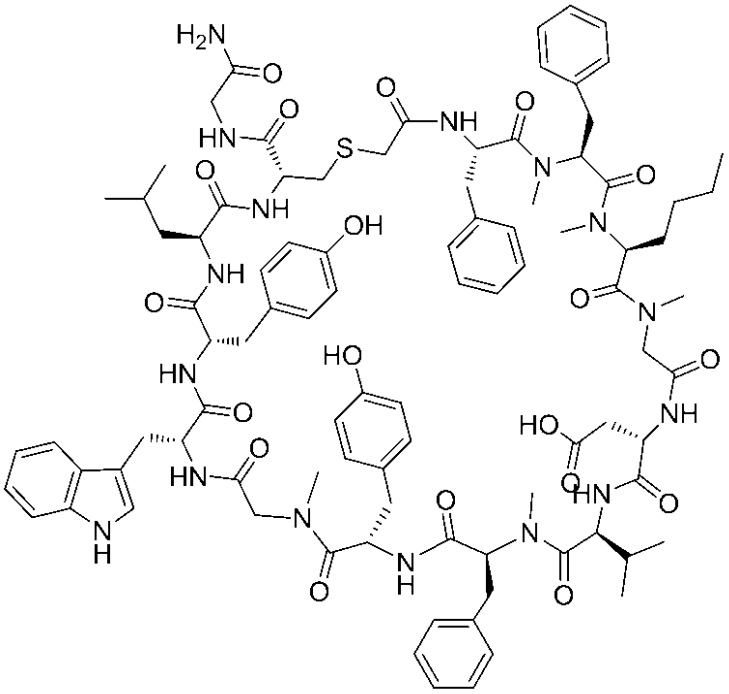
Example 3561

実施例３５６２



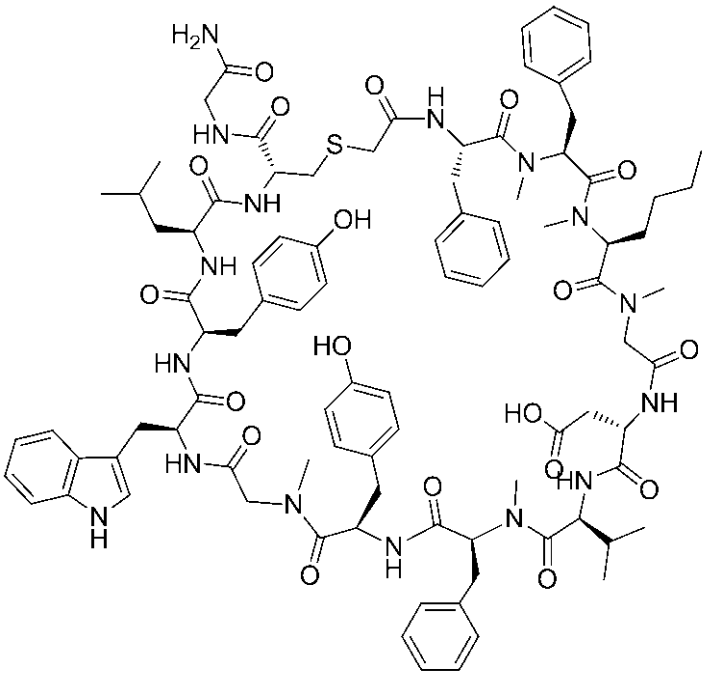
Example 3562

実施例３５６３



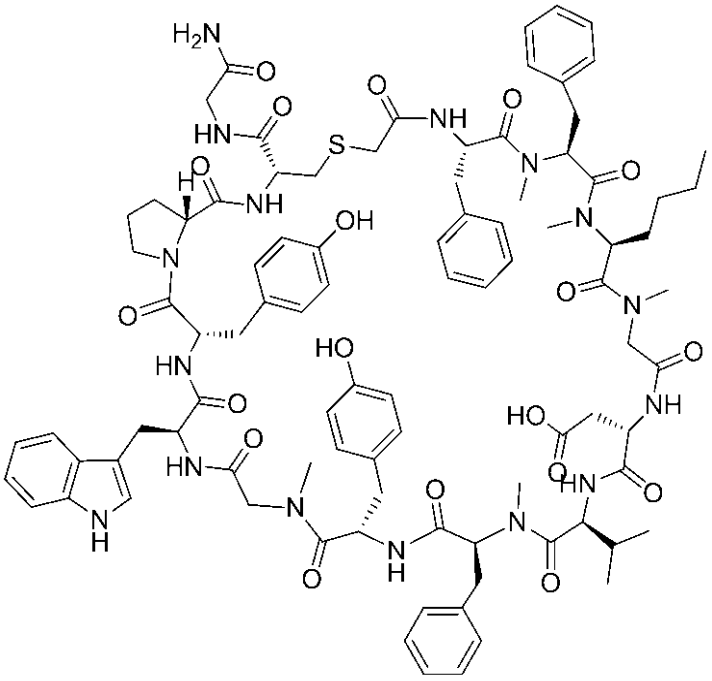
Example 3563

実施例３５６４



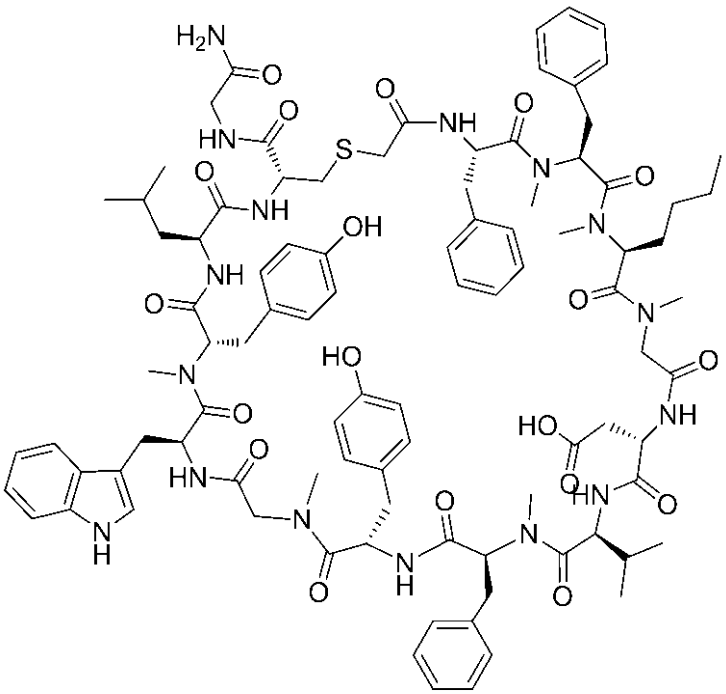
Example 3564

実施例３５６５



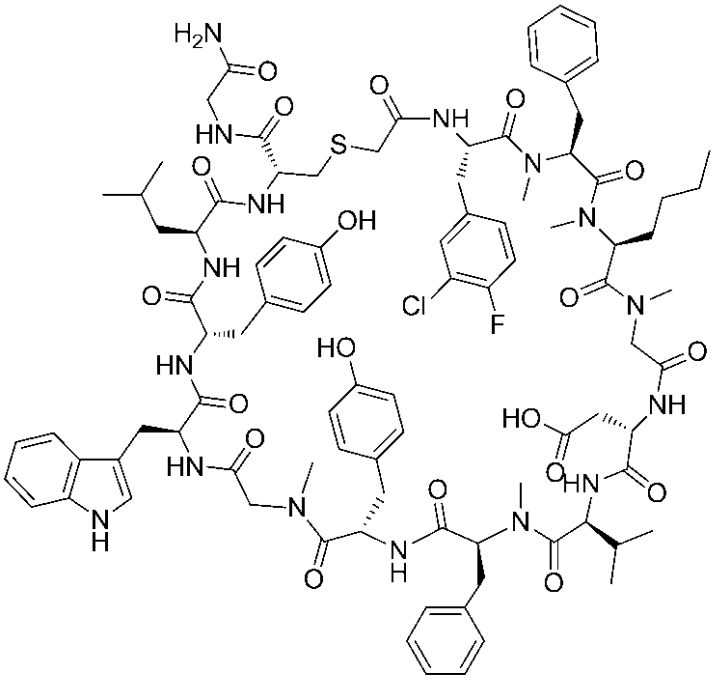
Example 3565

実施例３５６６



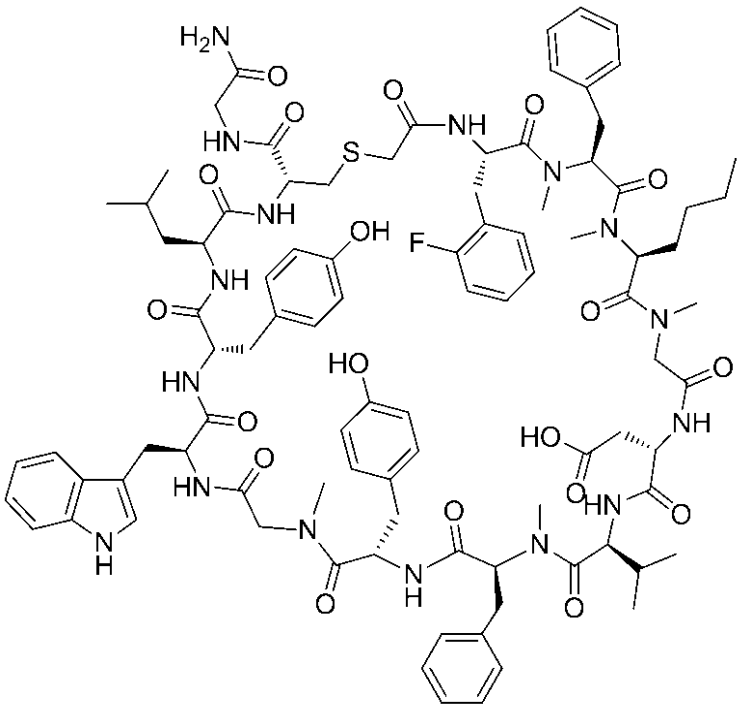
Example 3566

実施例３５６７



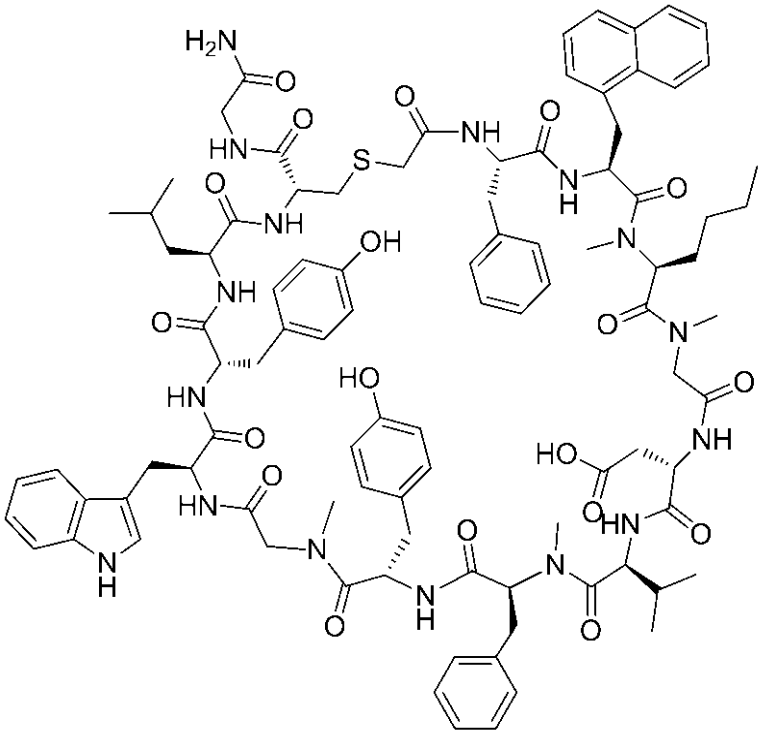
Example 3567

実施例３５６８



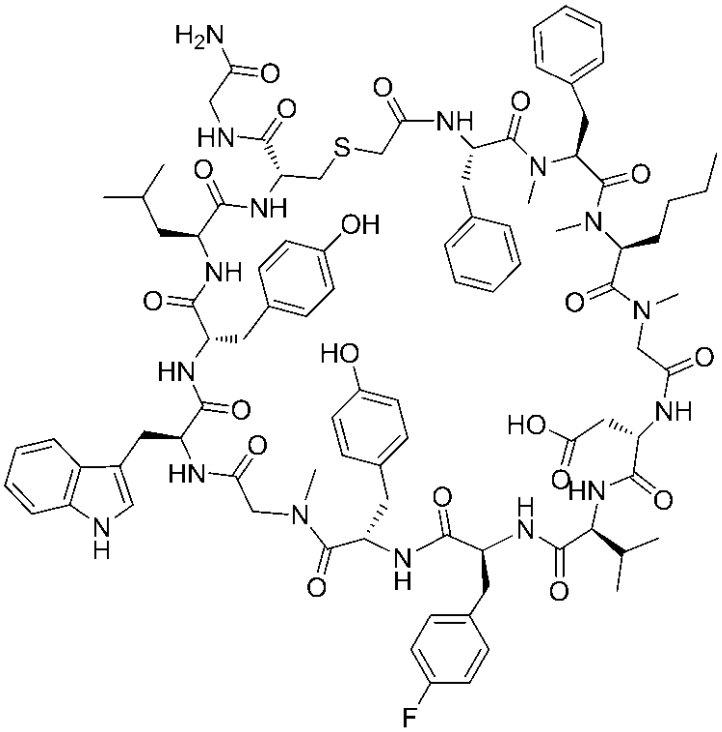
Example 3568

実施例３５６９



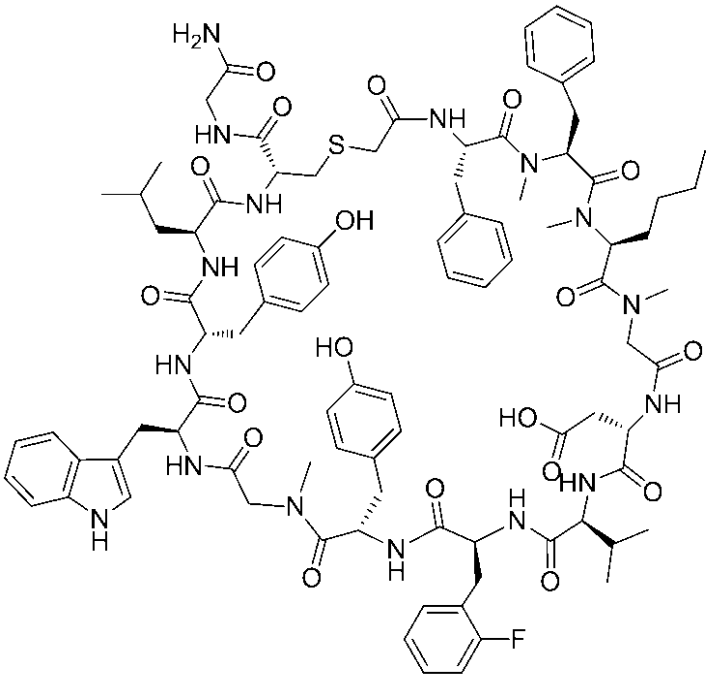
Example 3569

実施例３５７０



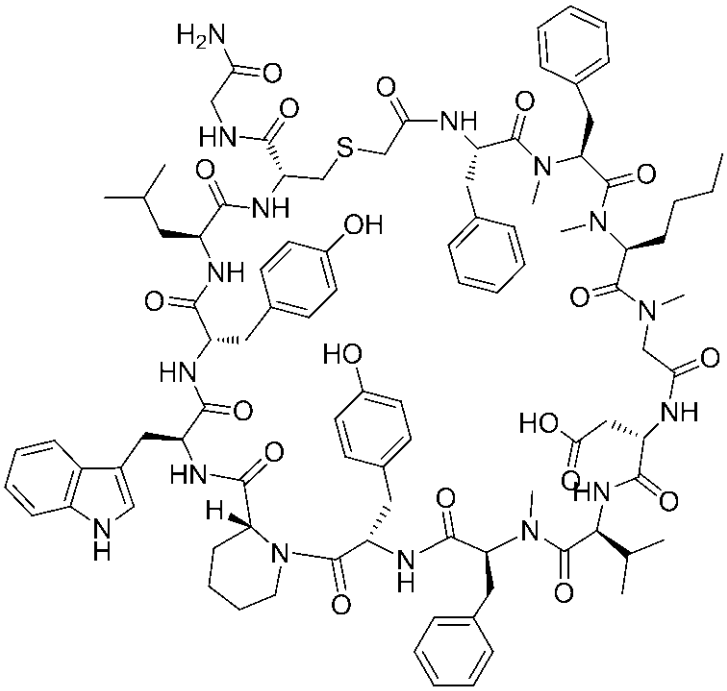
Example 3570

実施例３５７１



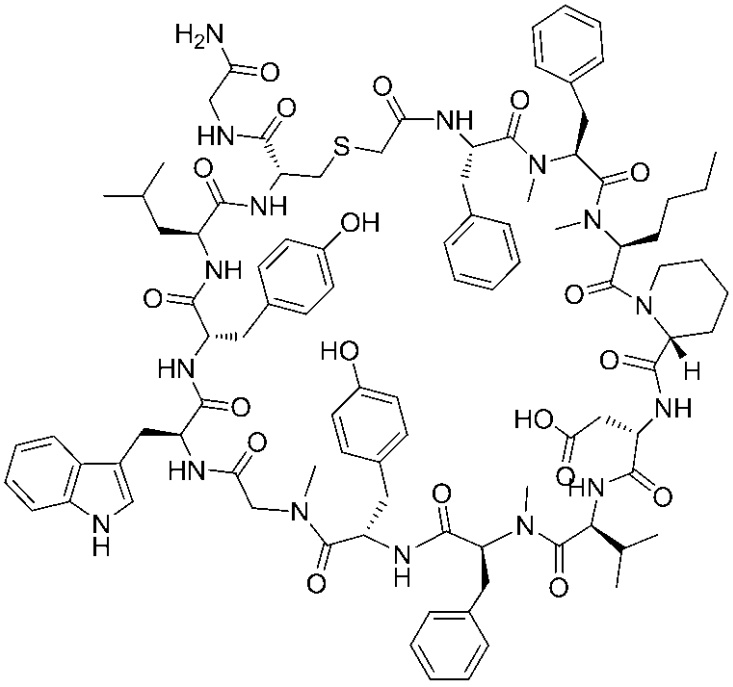
Example 3571

実施例３５７２



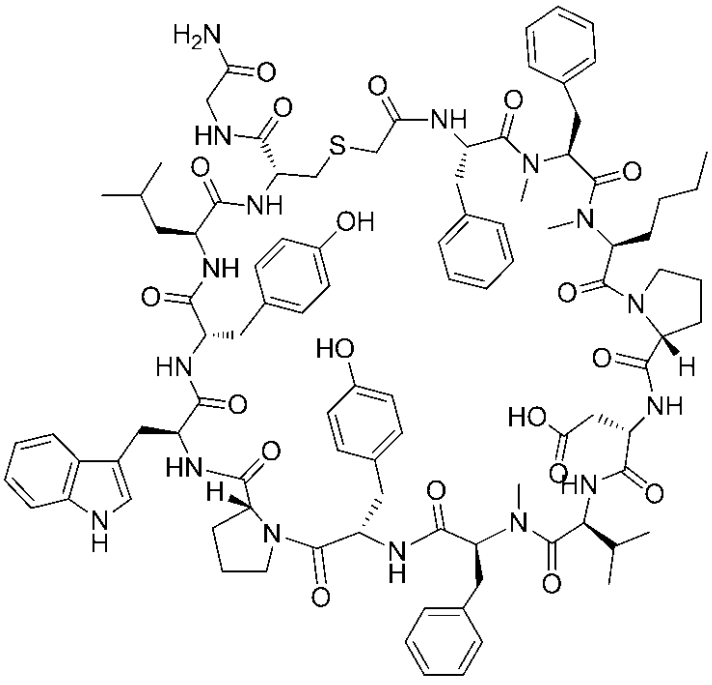
Example 3572

実施例３５７３



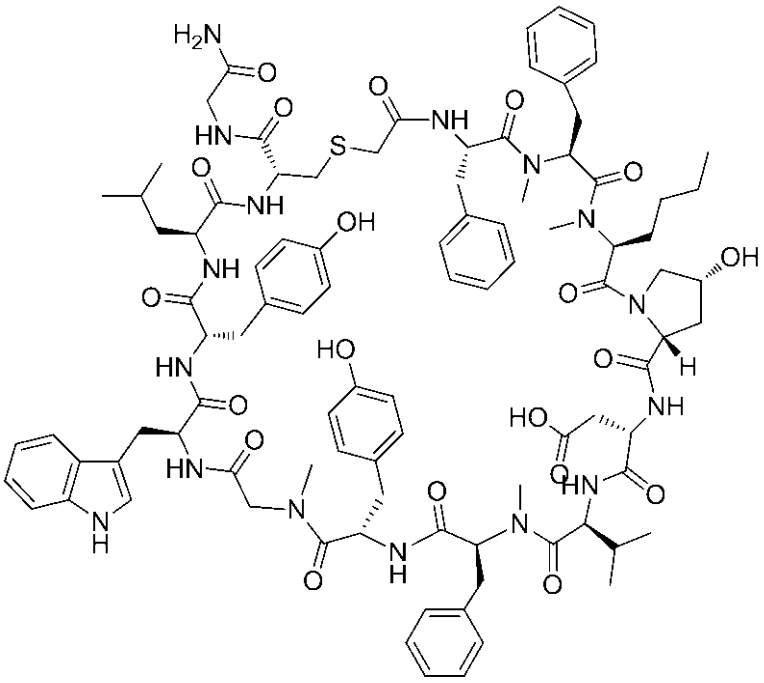
Example 3573

実施例３５７４



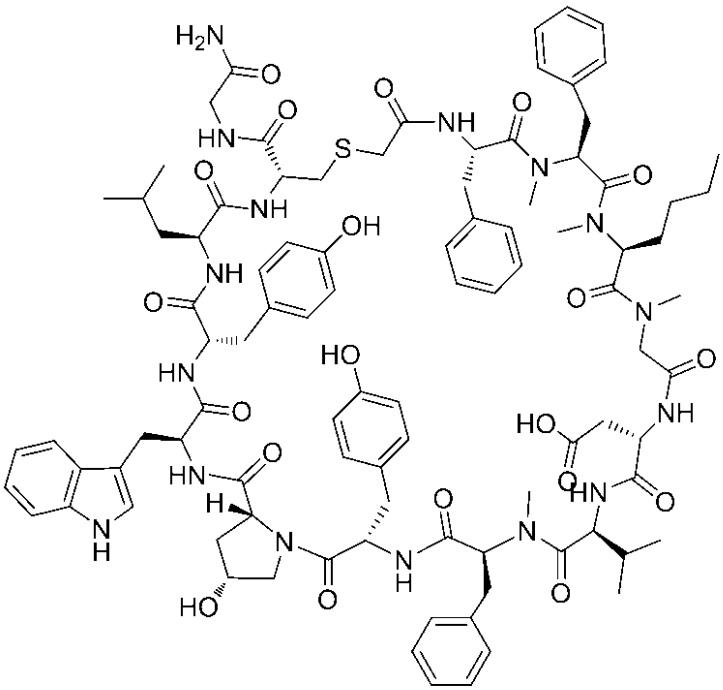
Example 3574

実施例３５７５



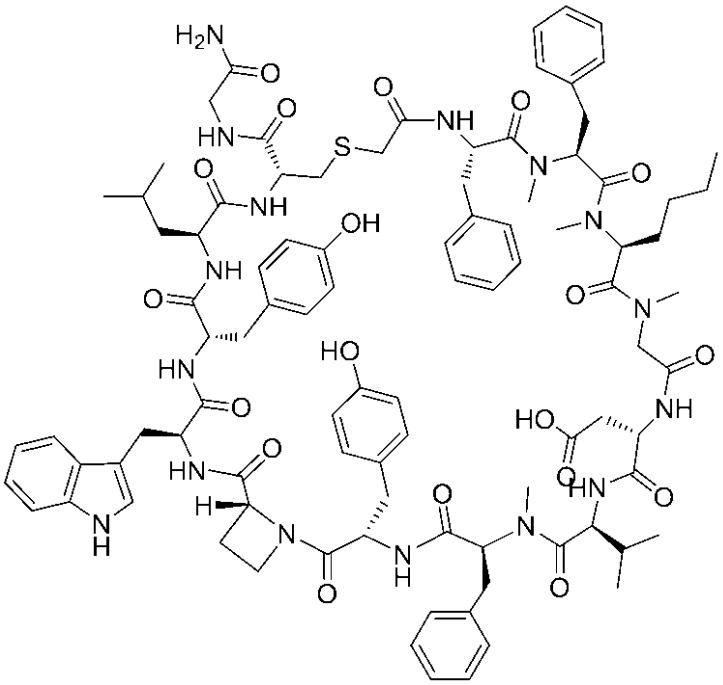
Example 3575

実施例３５７６



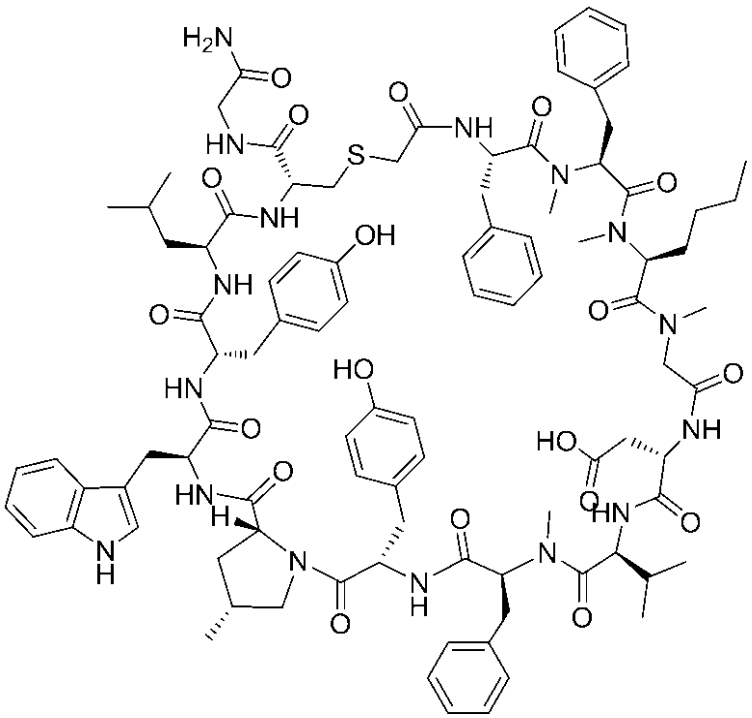
Example 3576

実施例３５７７



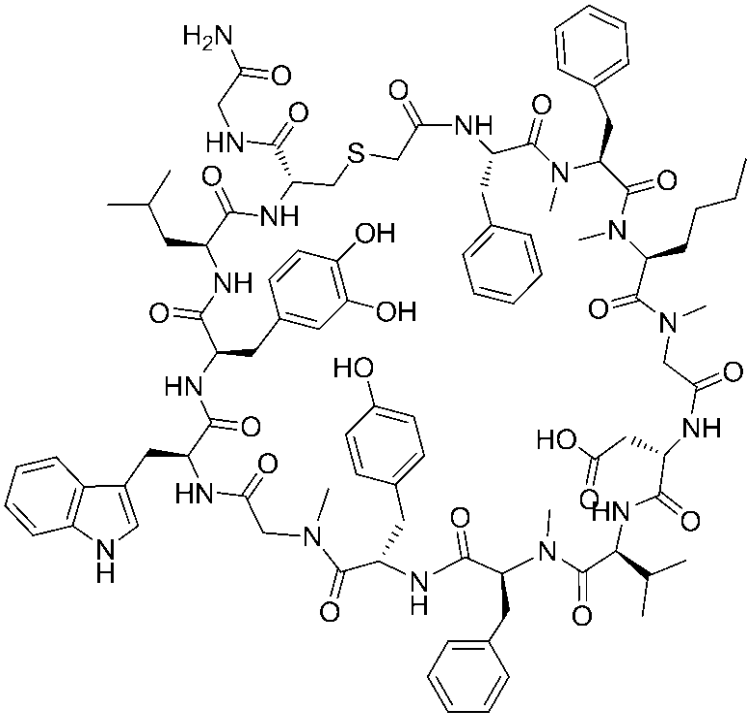
Example 3577

実施例３５７８



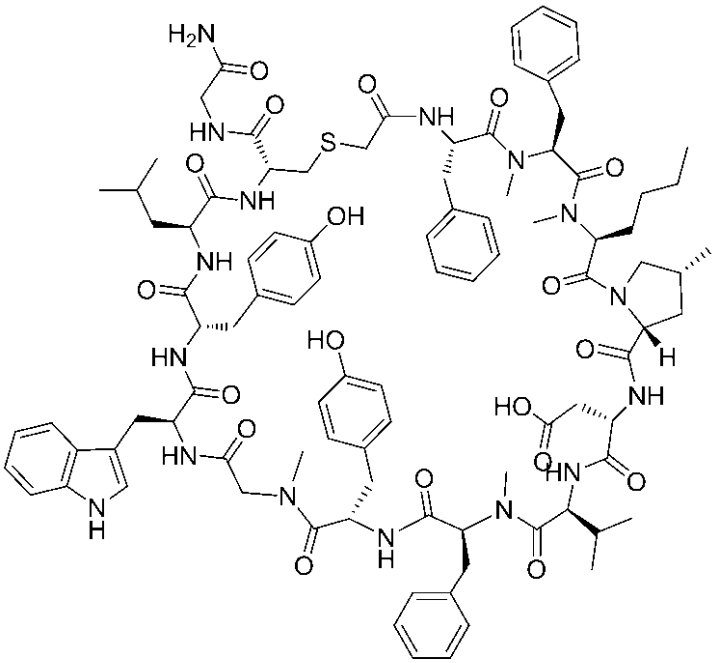
Example 3578

実施例３５７９



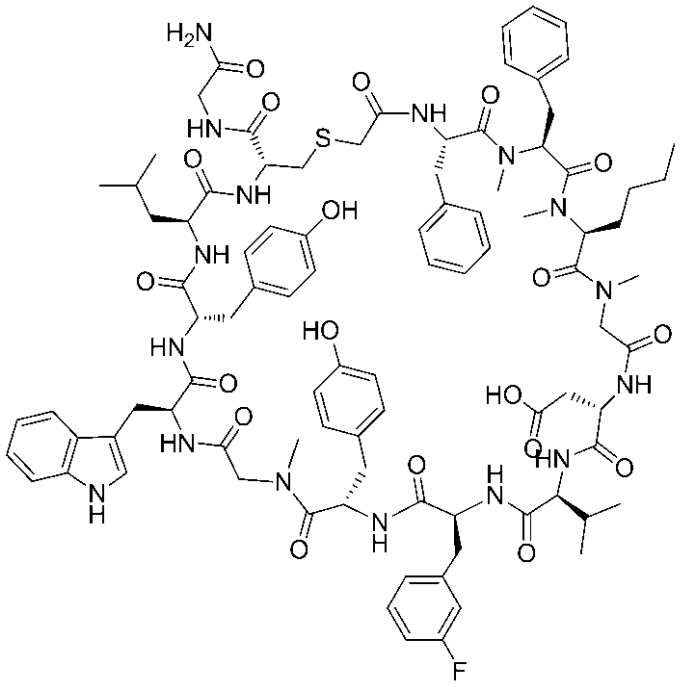
Example 3579

実施例３５８０



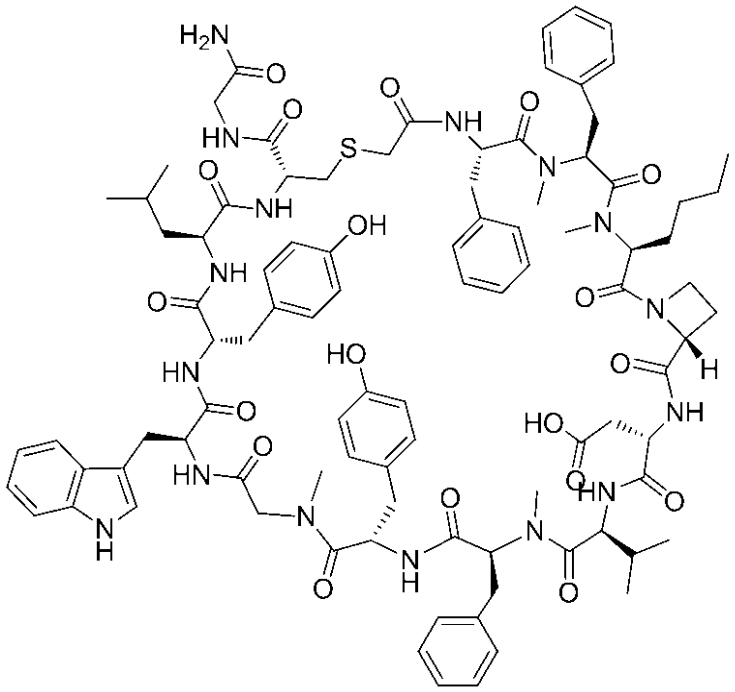
Example 3580

実施例３５８１



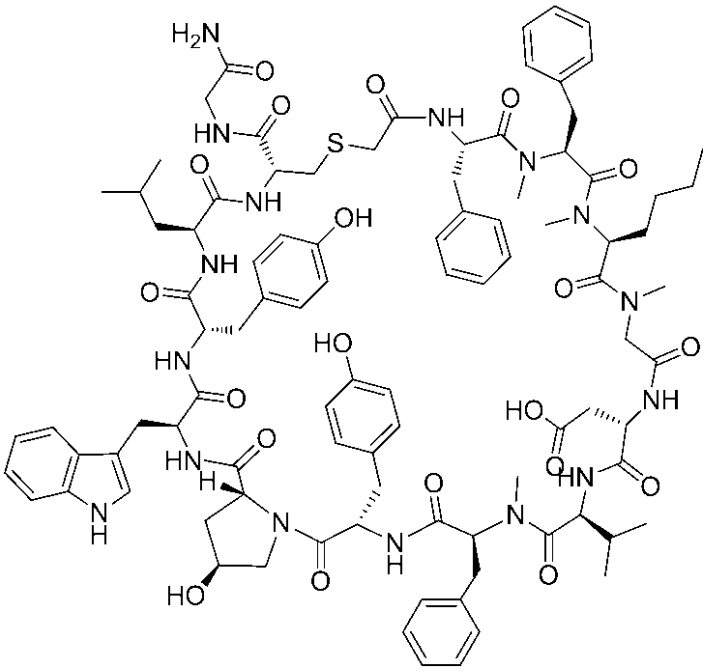
Example 3581

実施例３５８２



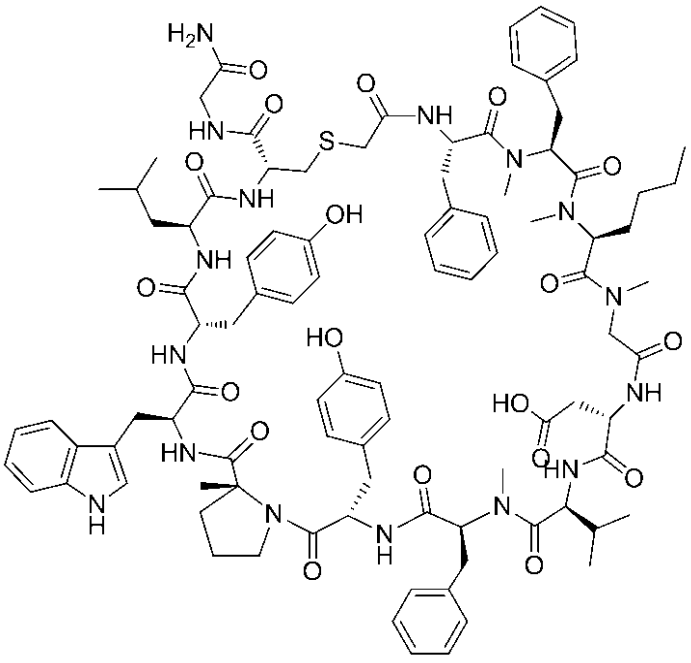
Example 3582

実施例３５８３



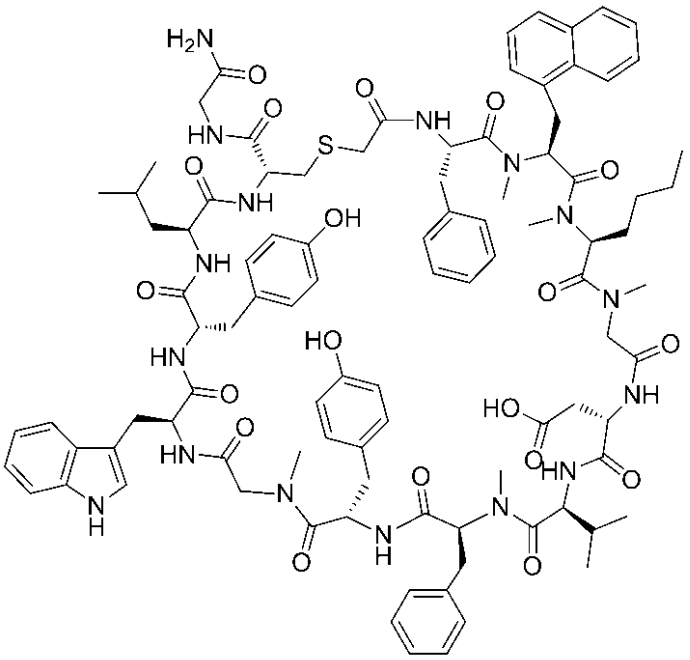
Example 3583

実施例３５８４



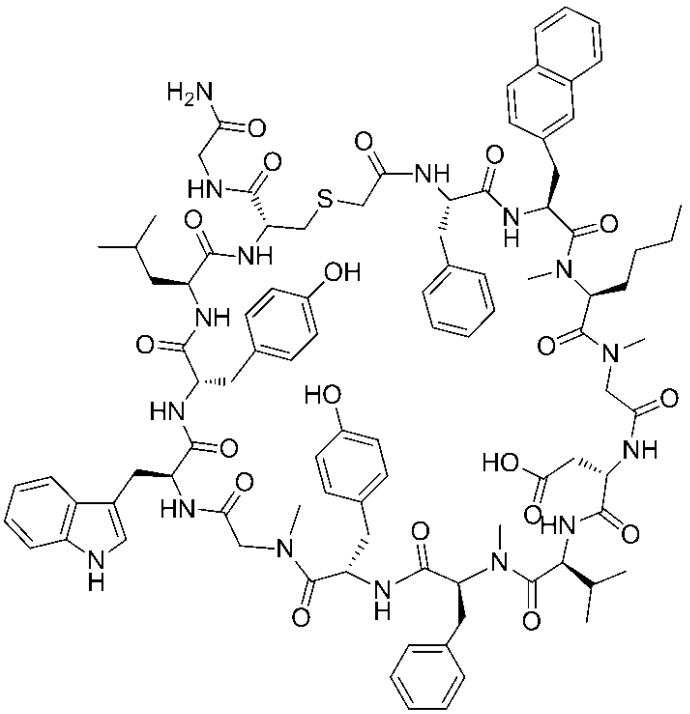
Example 3584

実施例３５８５



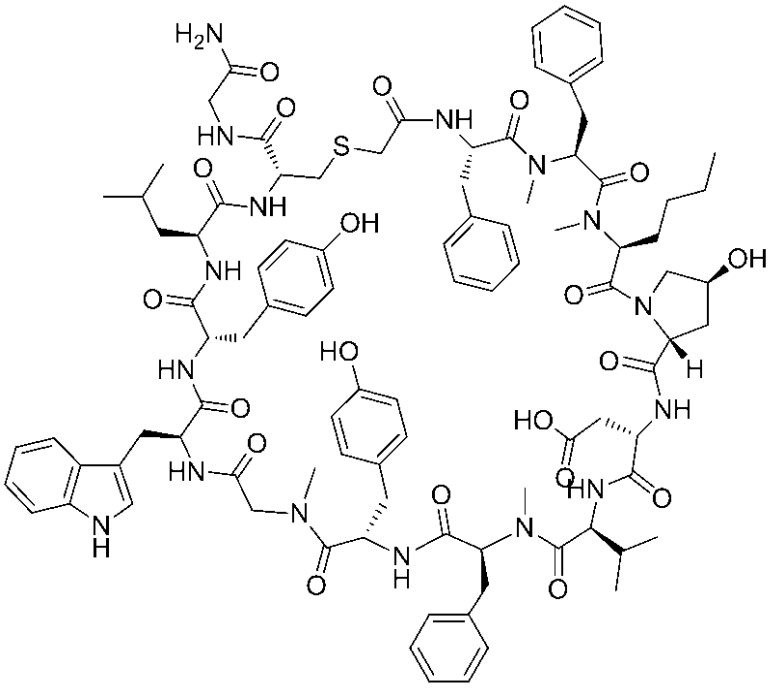
Example 3585

実施例３５８６



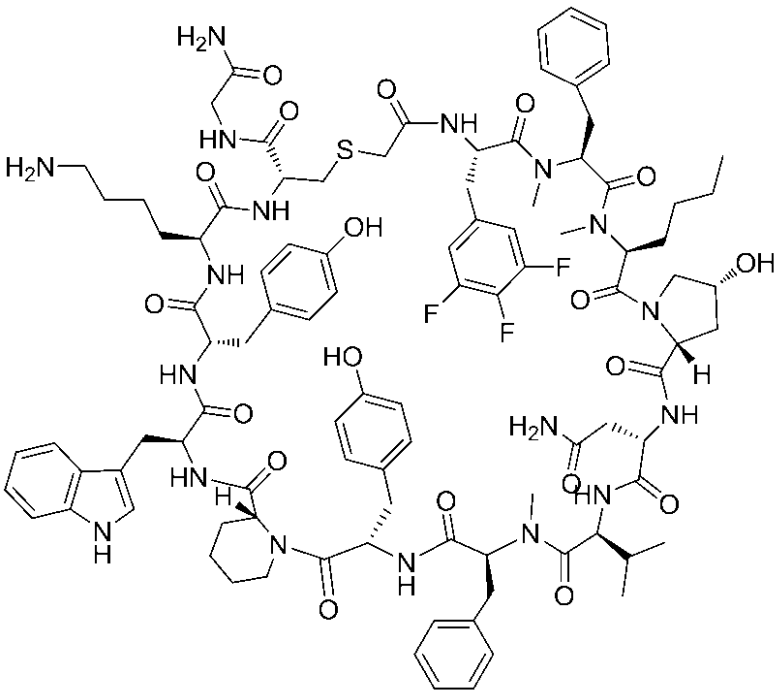
Example 3586

実施例３５８８



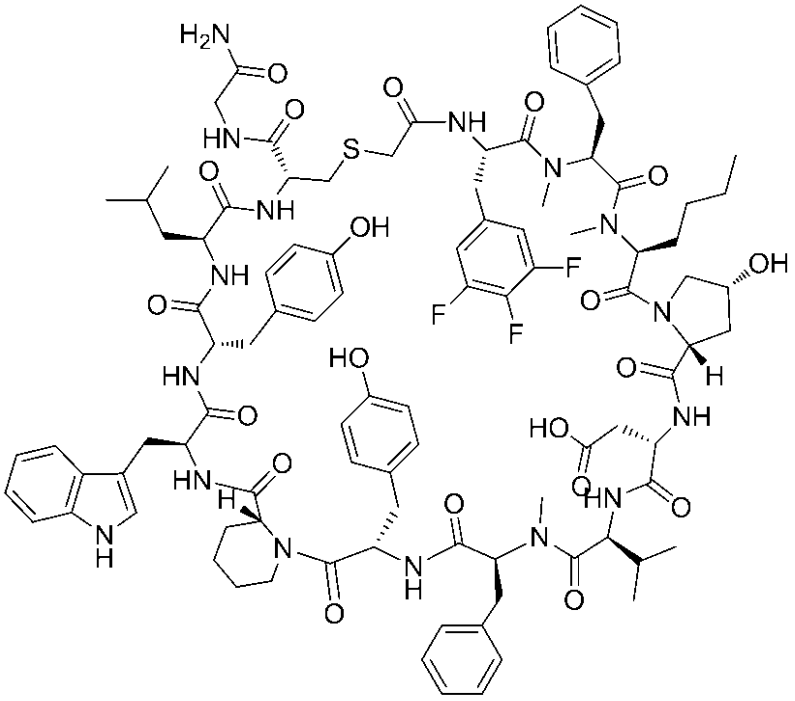
Example 3588

実施例３５８９



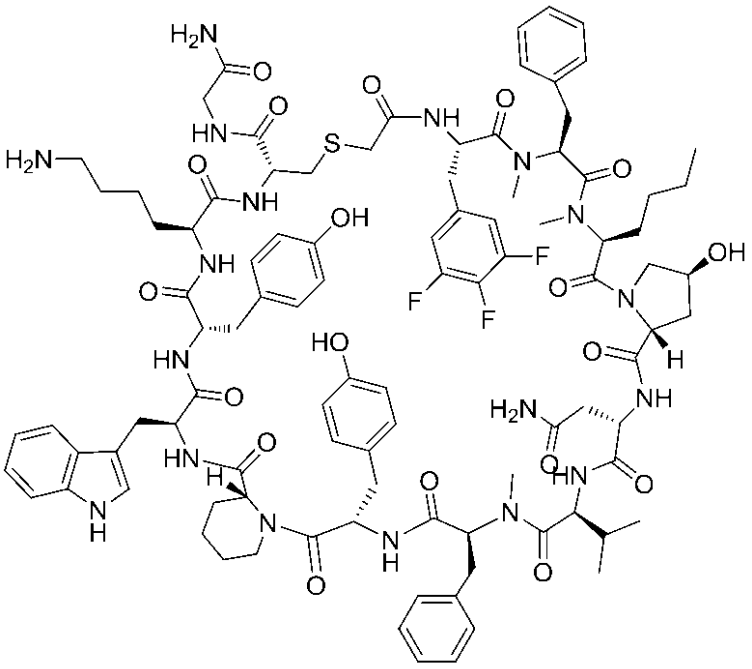
Example 3589

実施例３５９０



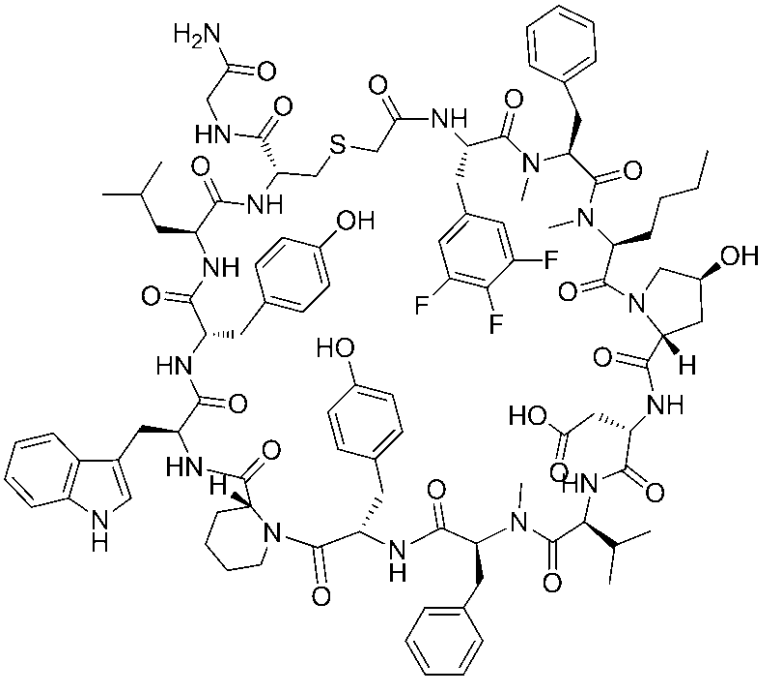
Example 3590

実施例３５９１



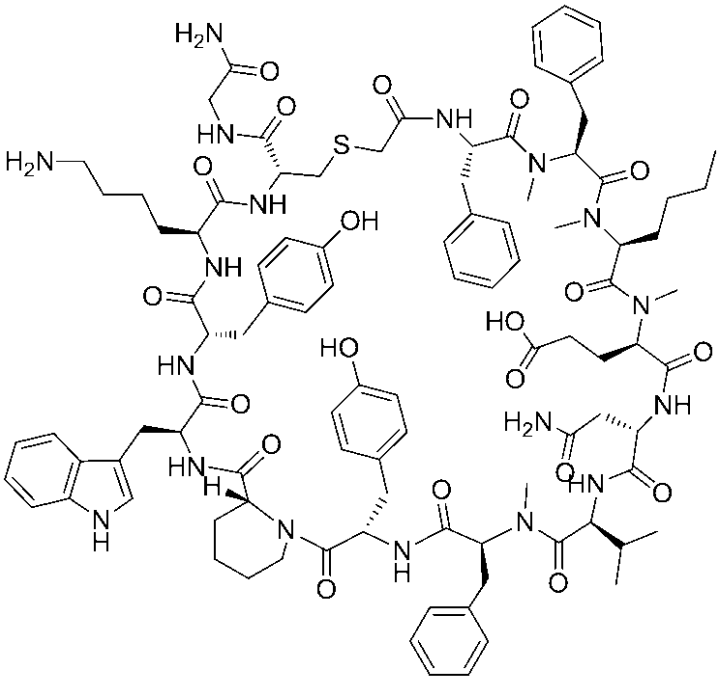
Example 3591

実施例３５９２



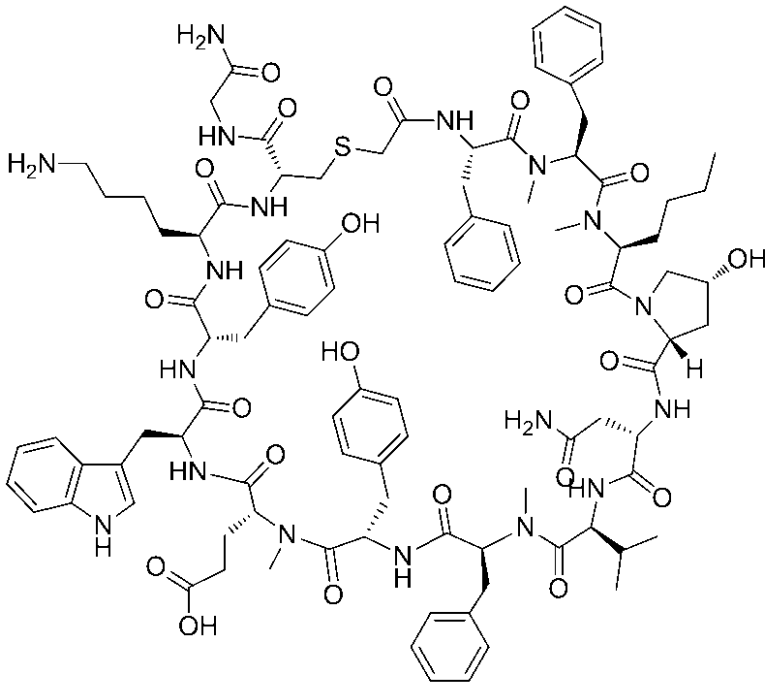
Example 3592

実施例３５９３



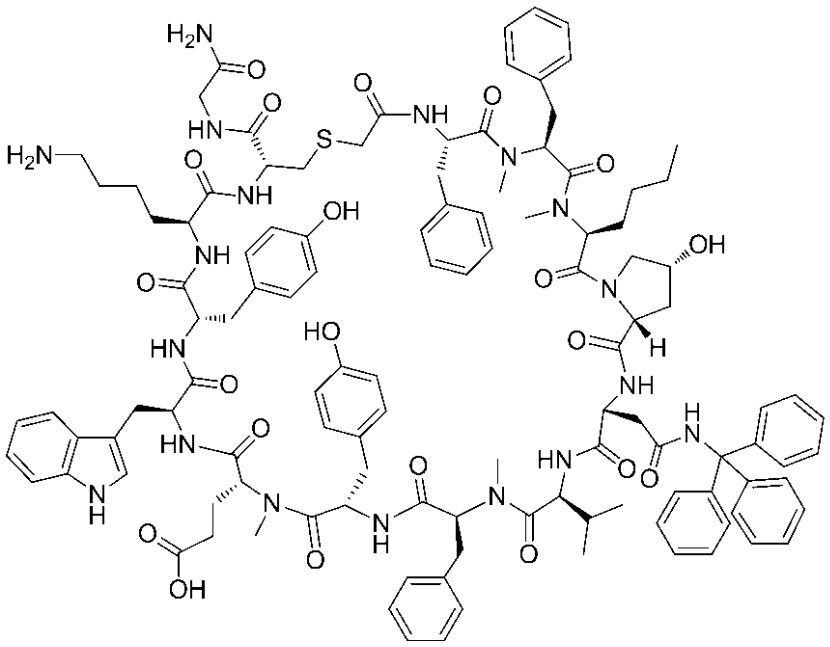
Example 3593

実施例３５９４



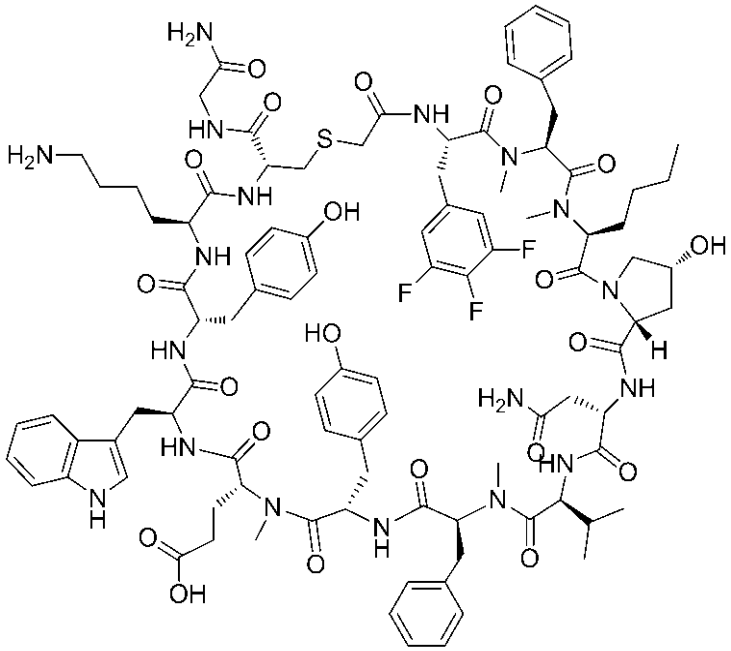
Example 3594

実施例３５９５



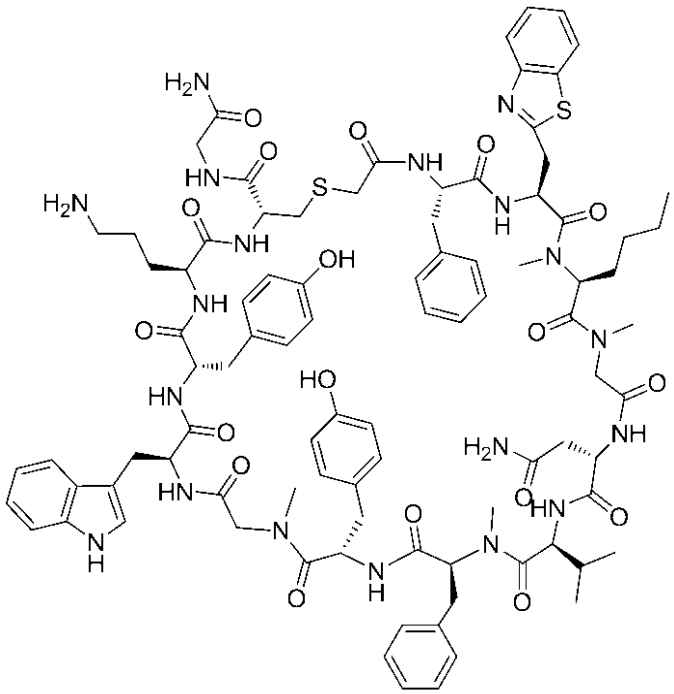
Example 3595

実施例３５９６



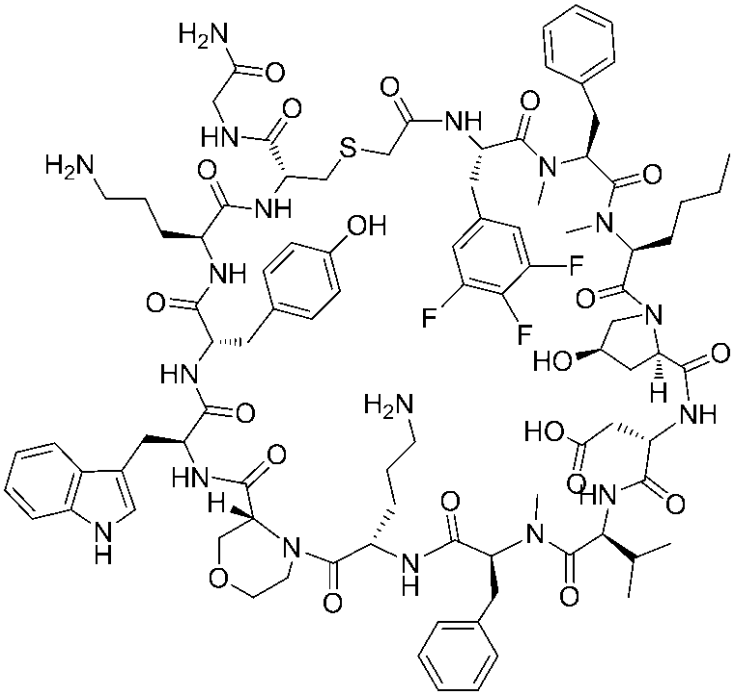
Example 3596

実施例３５９７



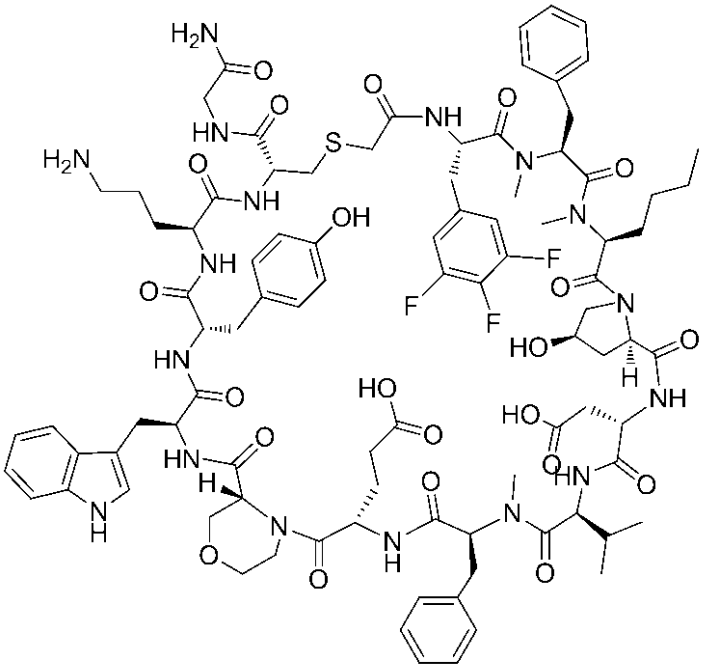
Example 3597

実施例３５９８



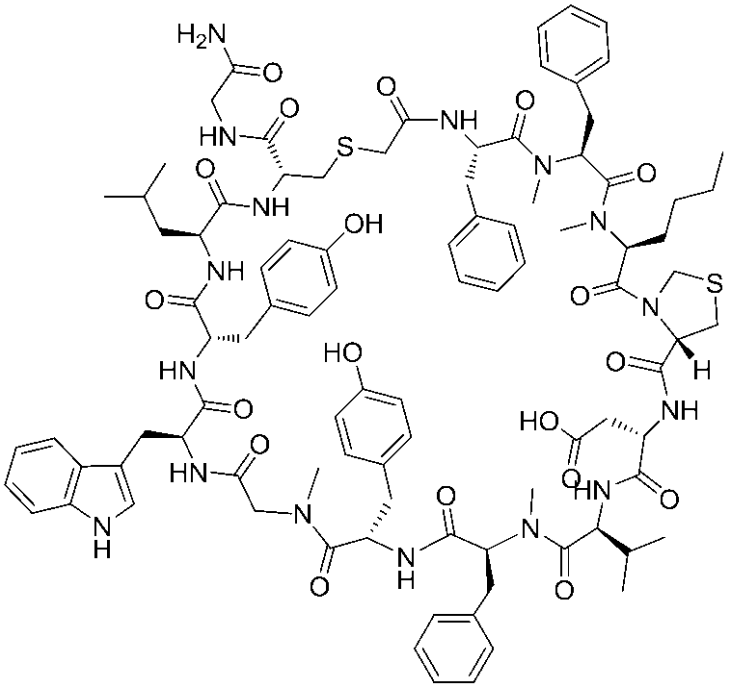
Example 3598

実施例３５９９



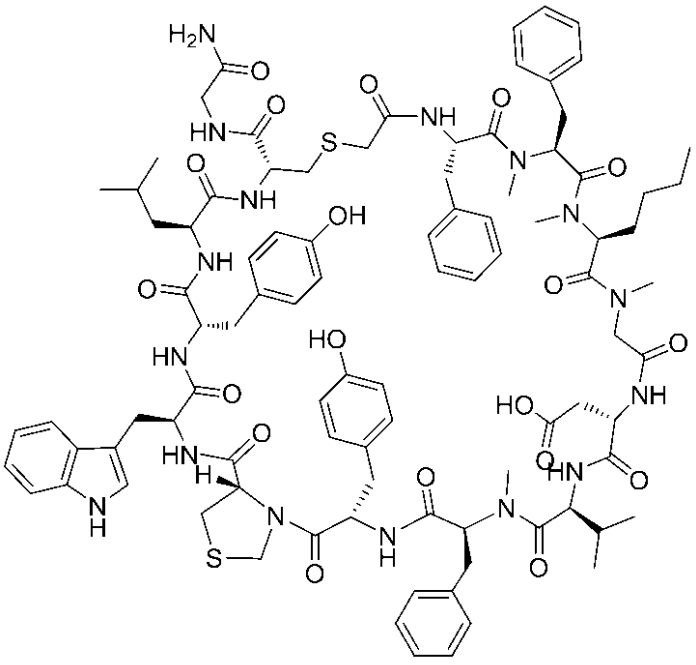
Example 3599

実施例３６００



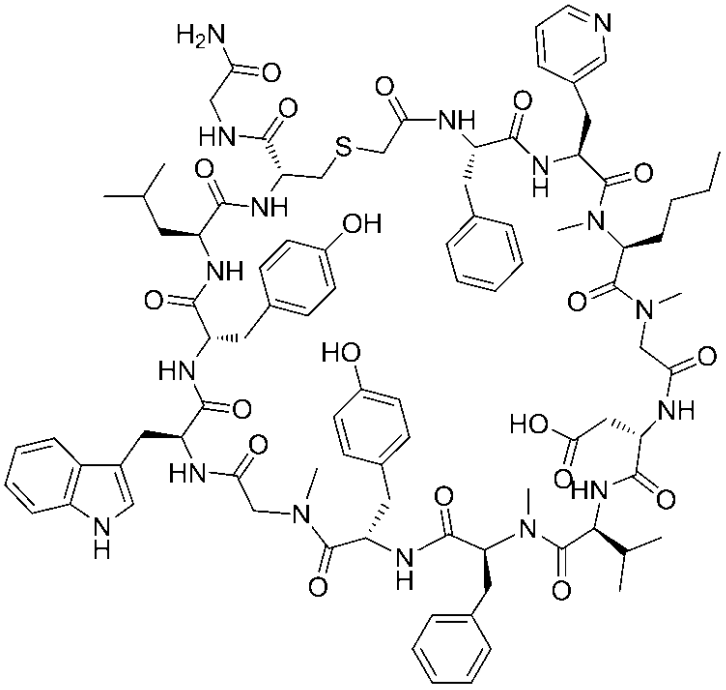
Example 3600

実施例３６０１



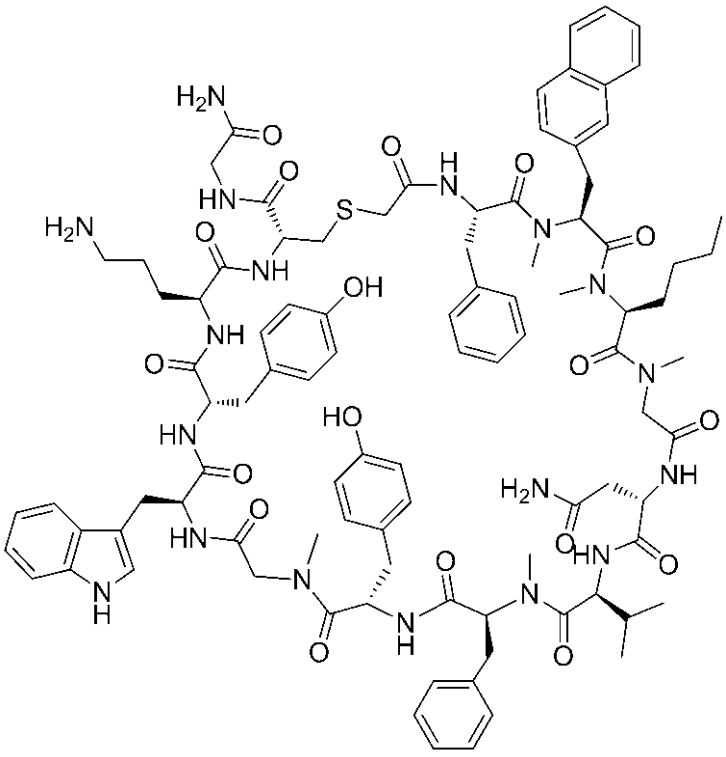
Example 3601

実施例３６０２



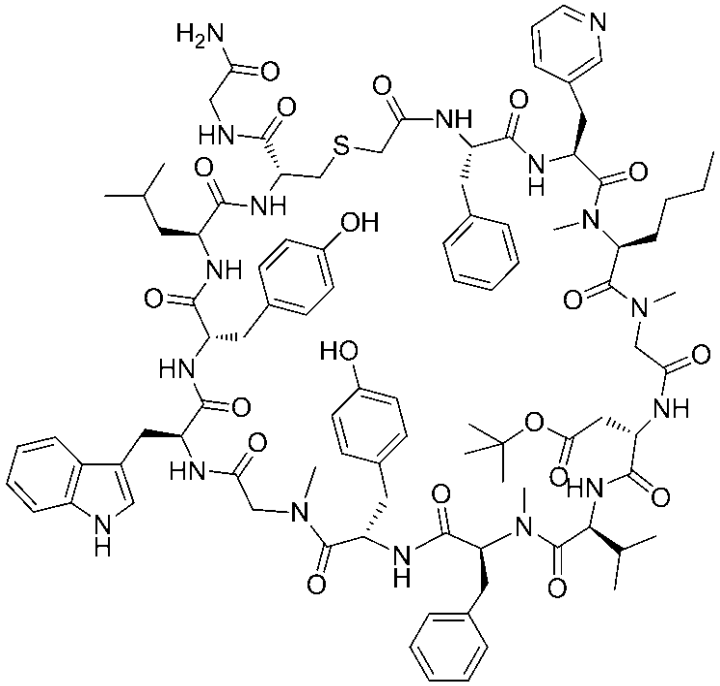
Example 3602

実施例３６０３



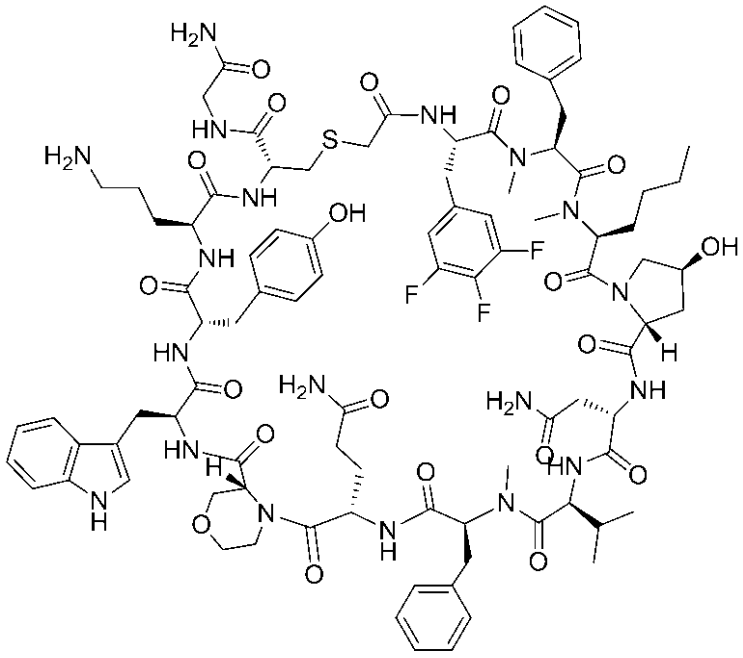
Example 3603

実施例３６０４



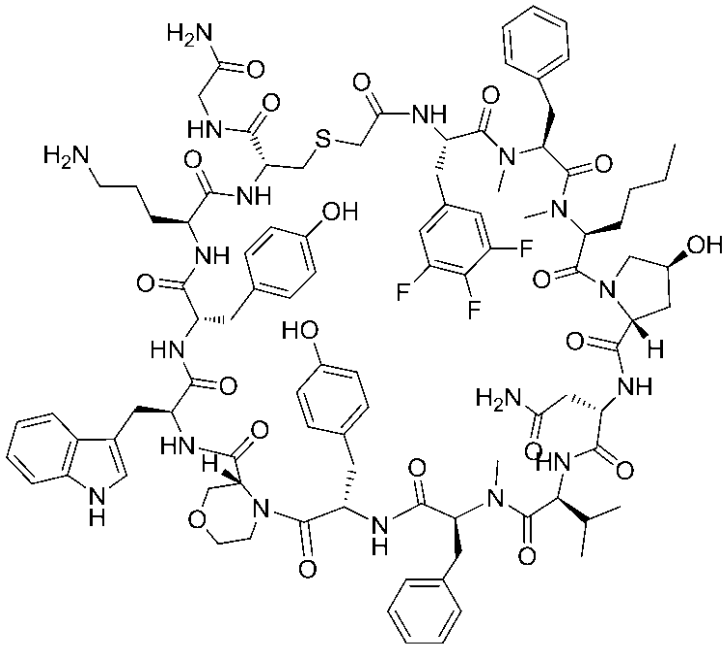
Example 3604

実施例３６０５



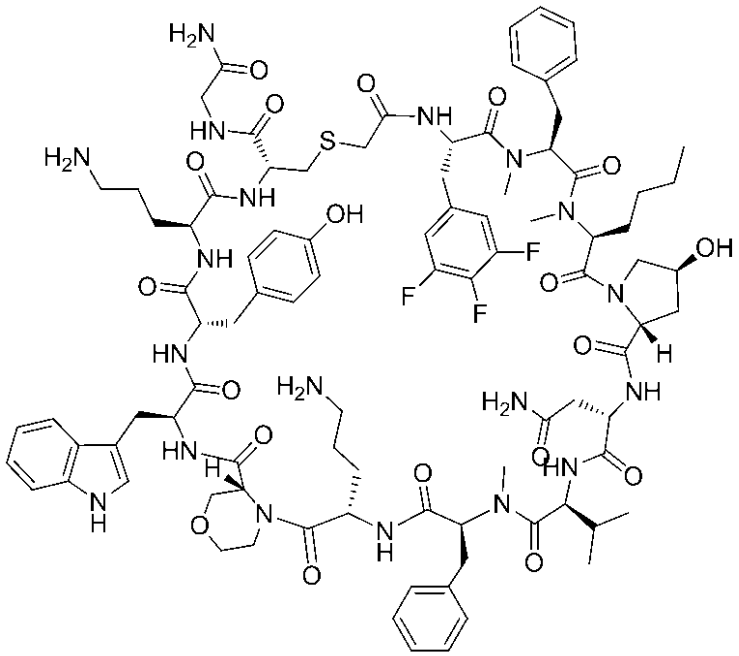
Example 3605

実施例３６０６



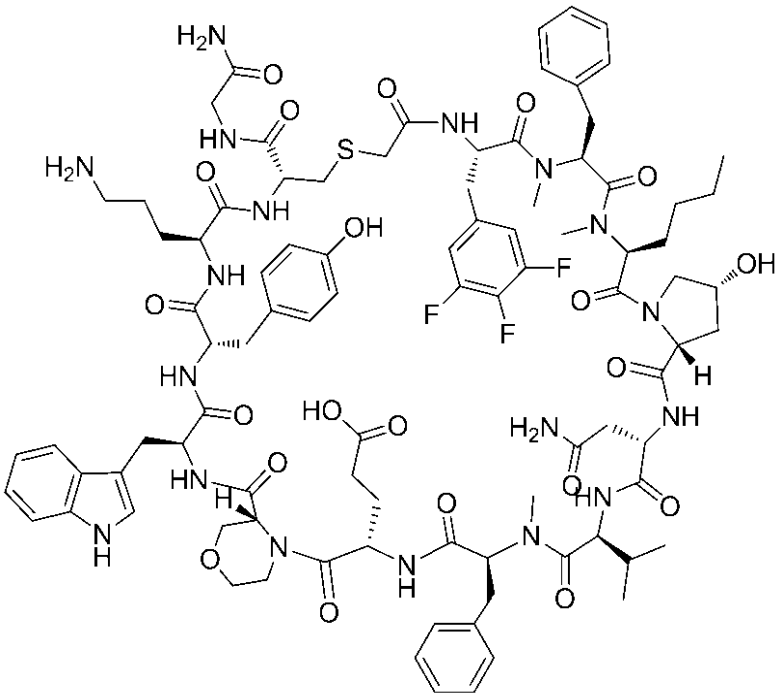
Example 3606

実施例３６０７



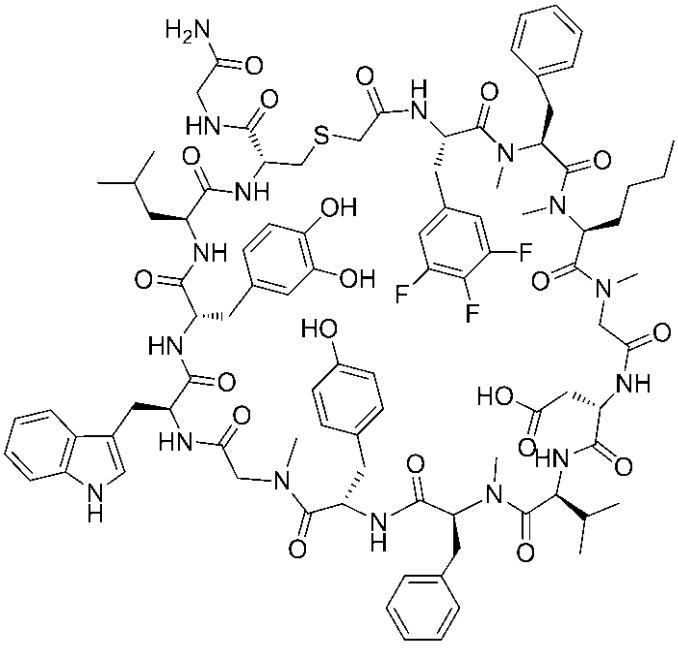
Example 3607

実施例３６０８



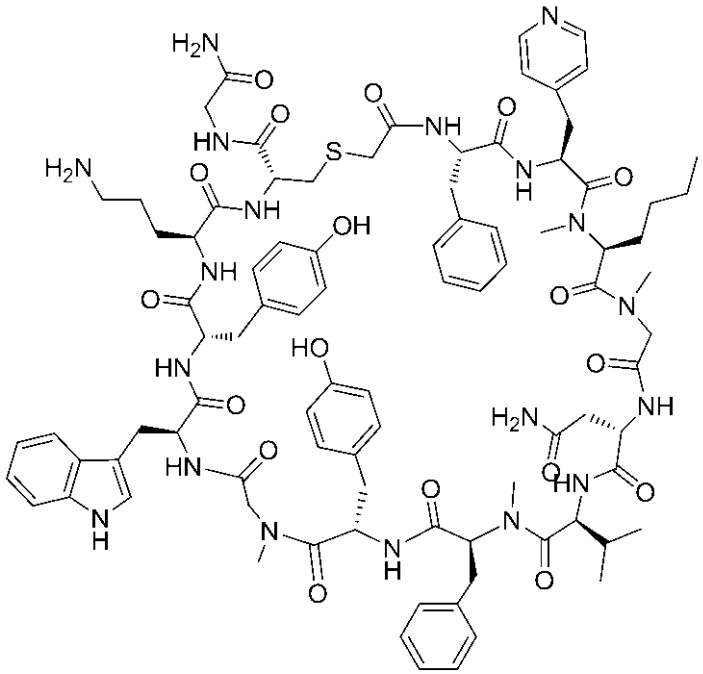
Example 3608

実施例３６０９



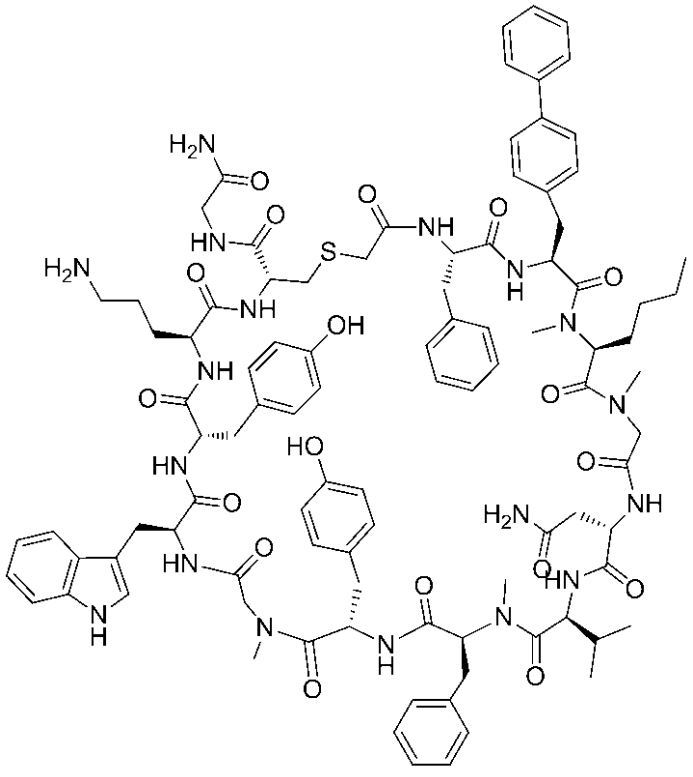
Example 3609

実施例３６１０



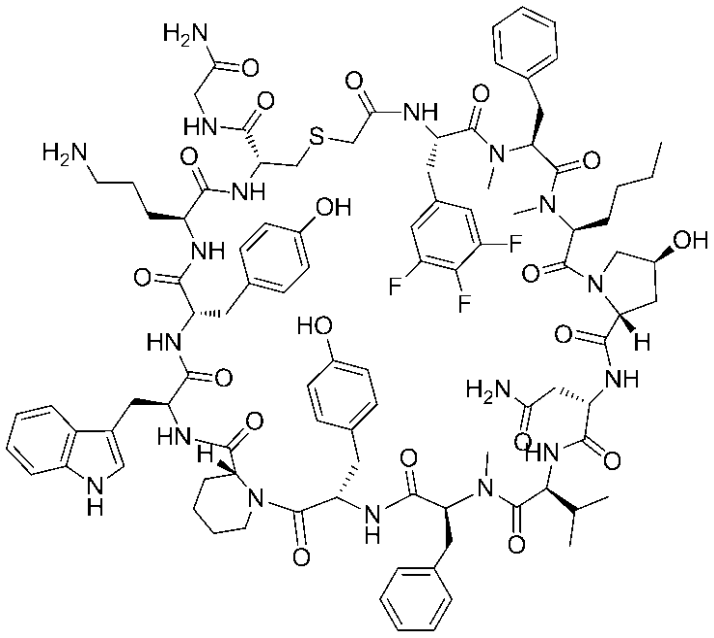
Example 3610

実施例３６１１



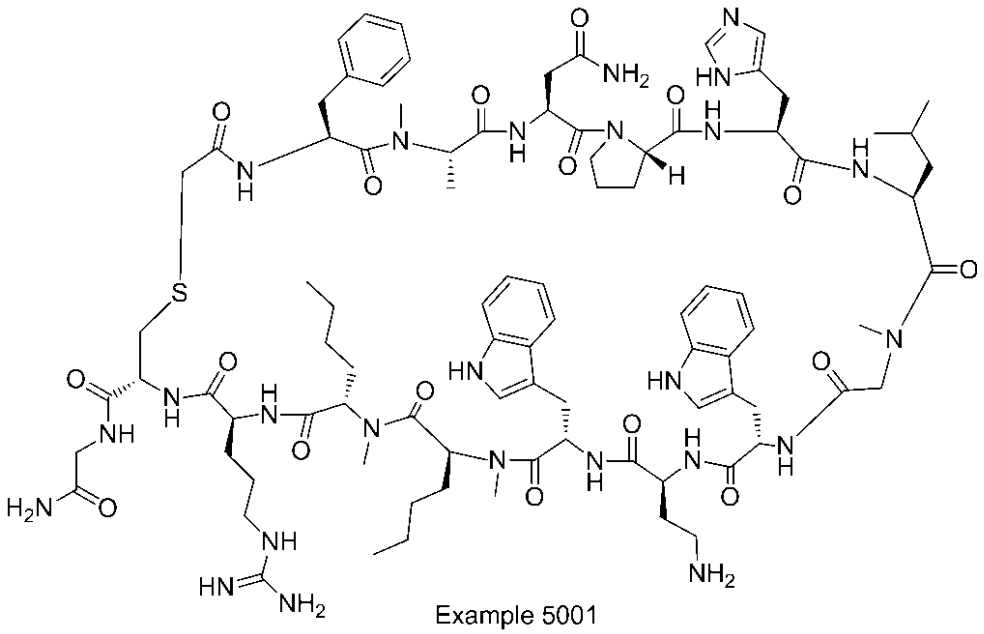
Example 3611

実施例３６１３



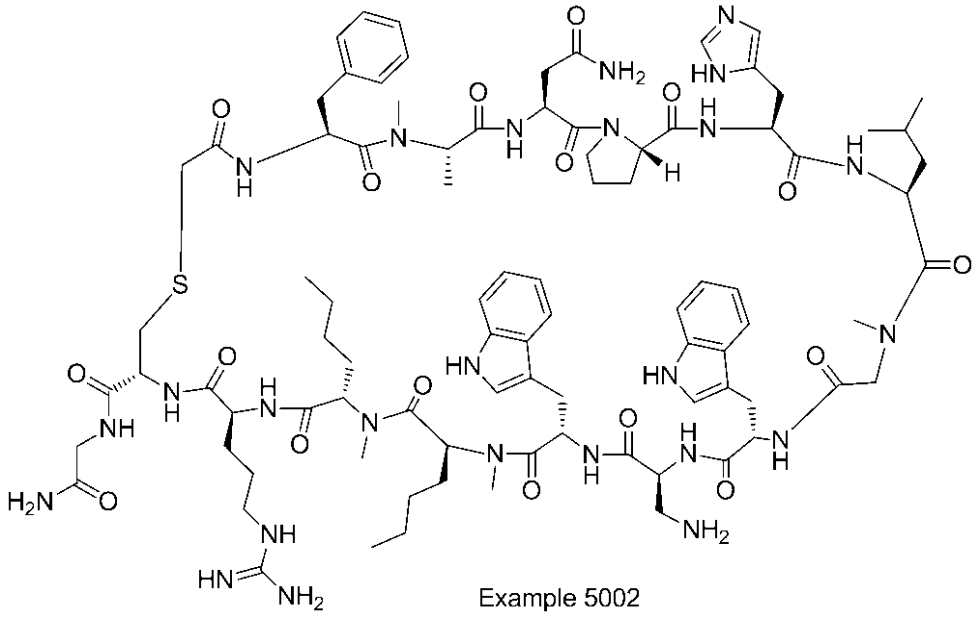
Example 3613

実施例５００１



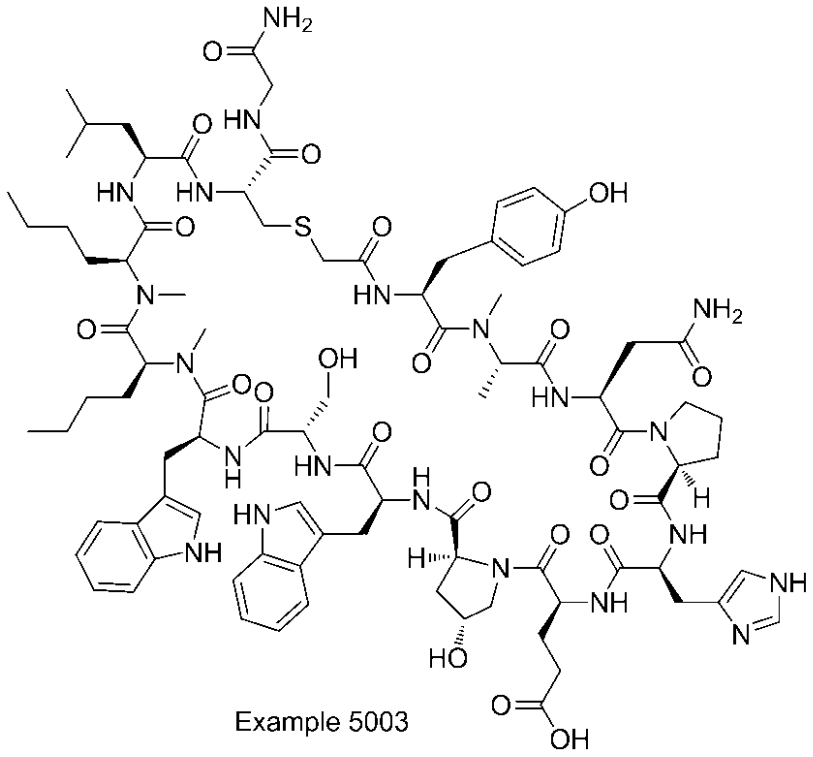
Example 5001

実施例５００２



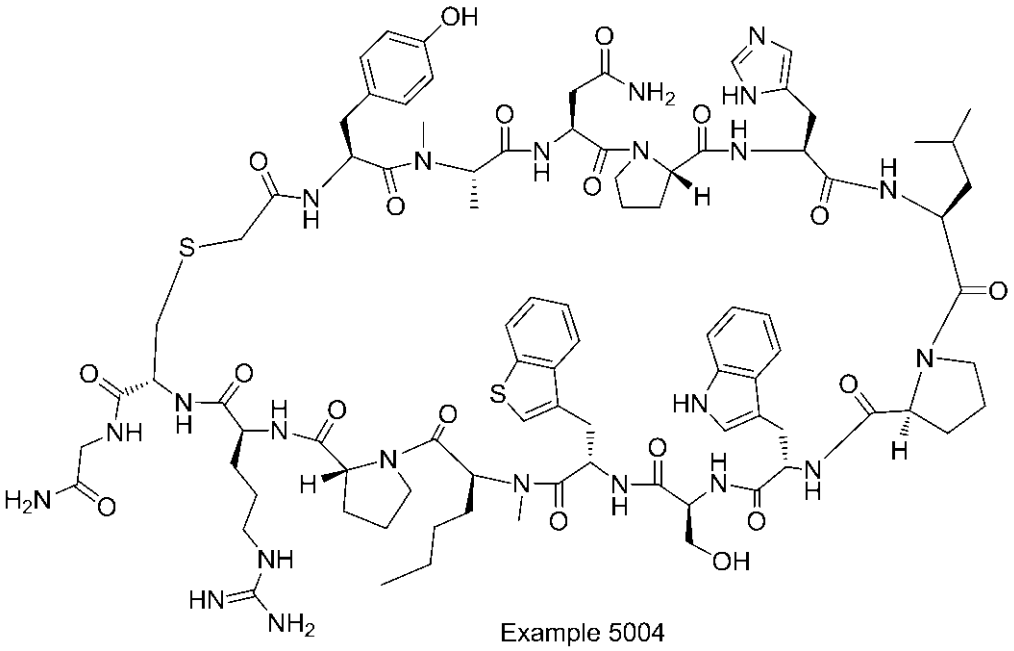
Example 5002

実施例５００３



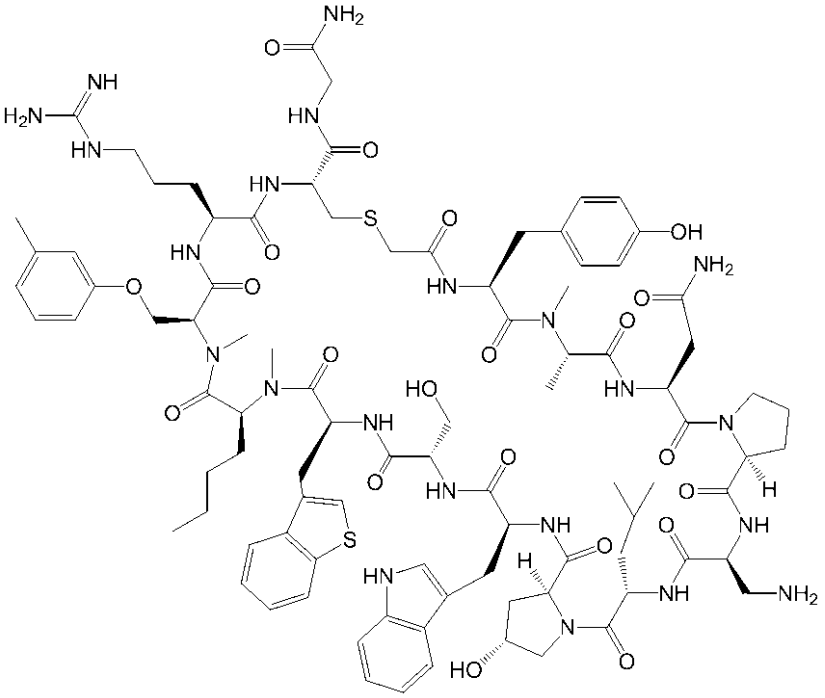
Example 5003

実施例５００４



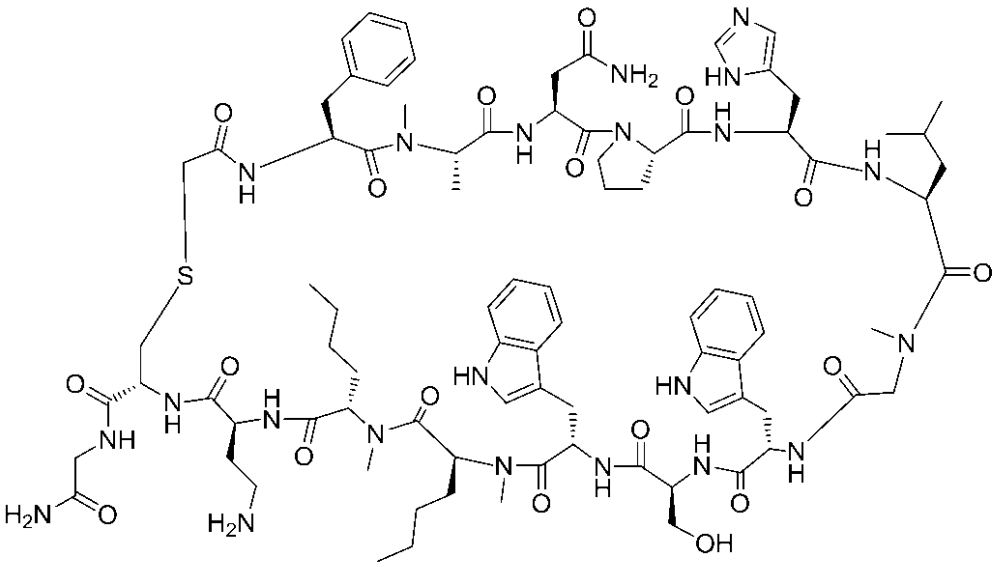
Example 5004

実施例５００５



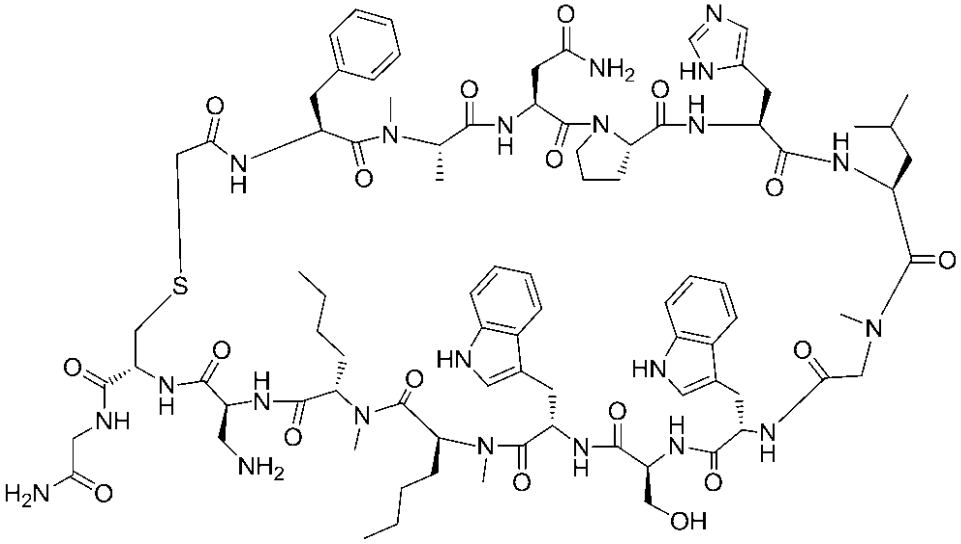
Example 5005

実施例５００６



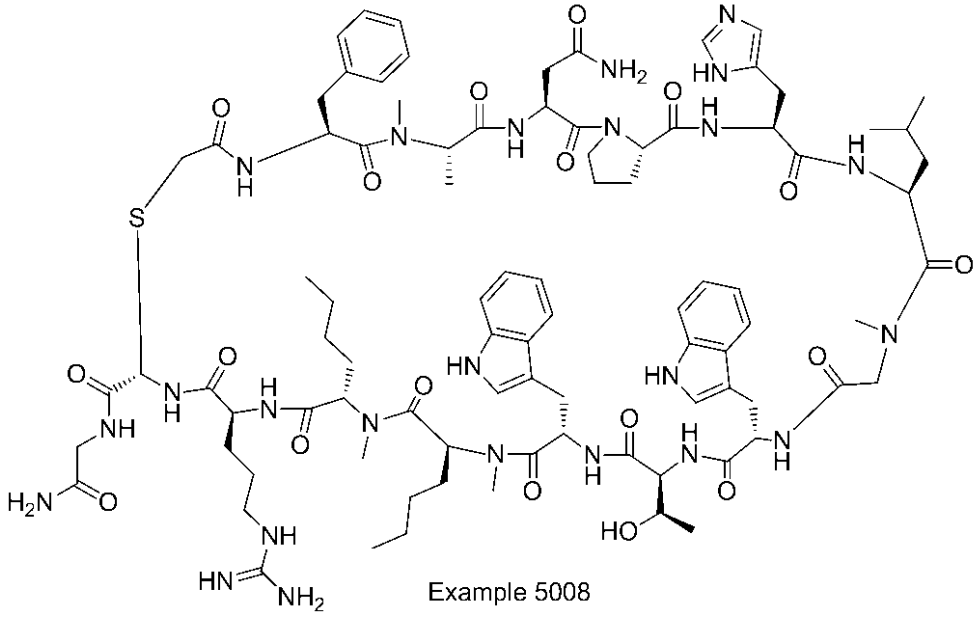
Example 5006

実施例５００７



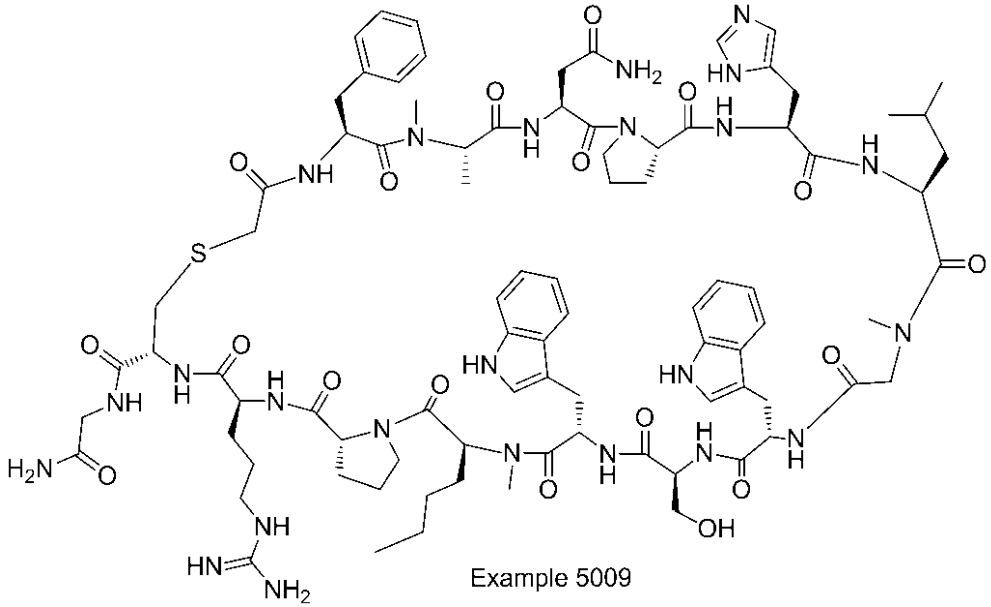
Example 5007

実施例５００８



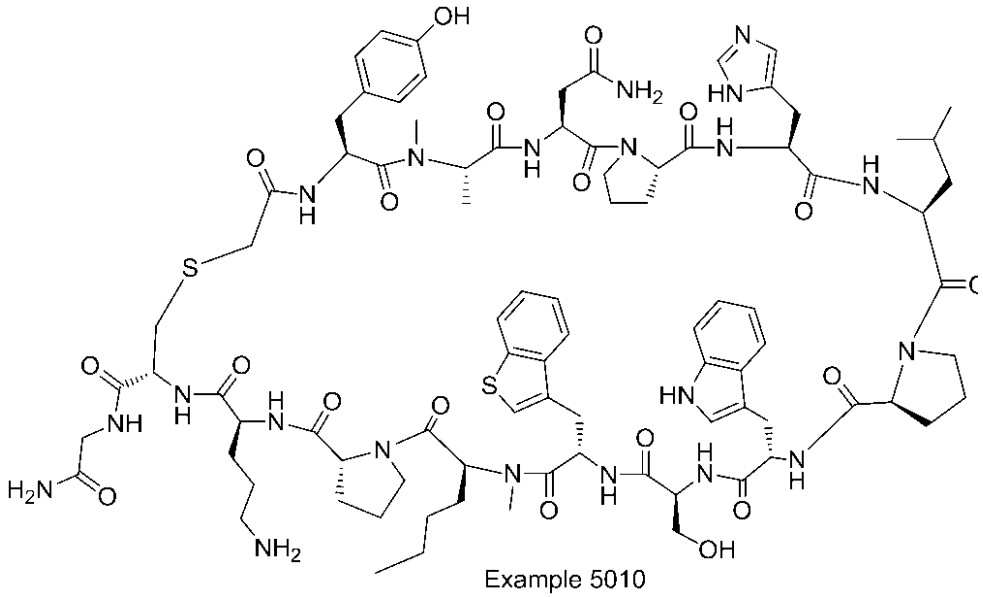
Example 5008

実施例５００９



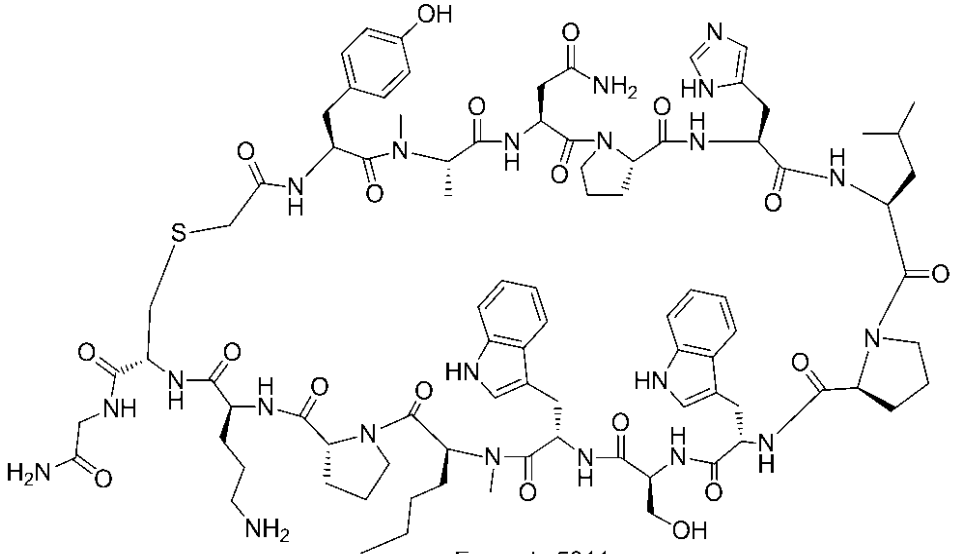
Example 5009

実施例５０１０



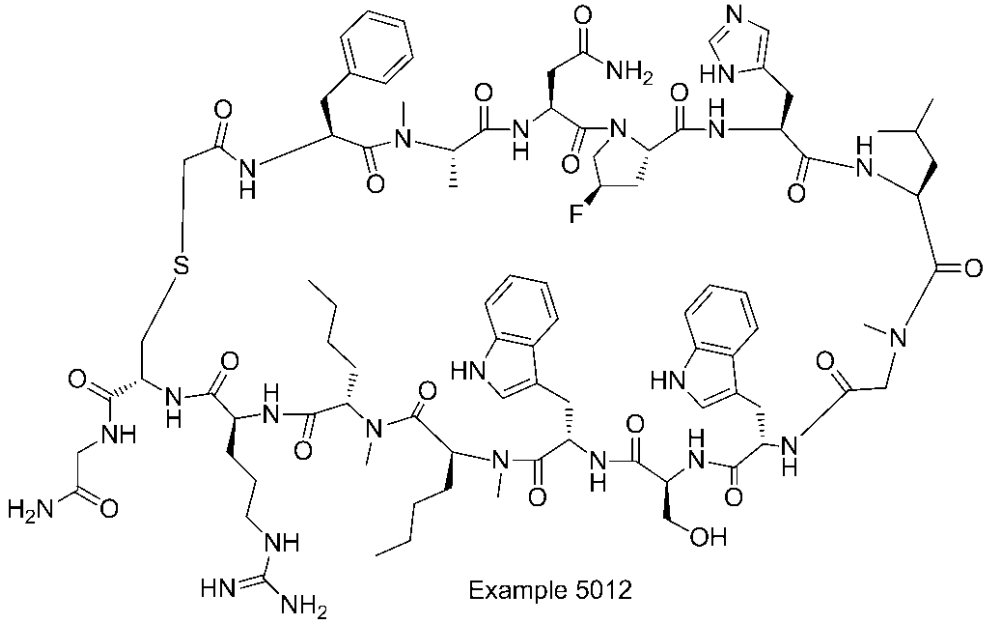
Example 5010

実施例５０１１



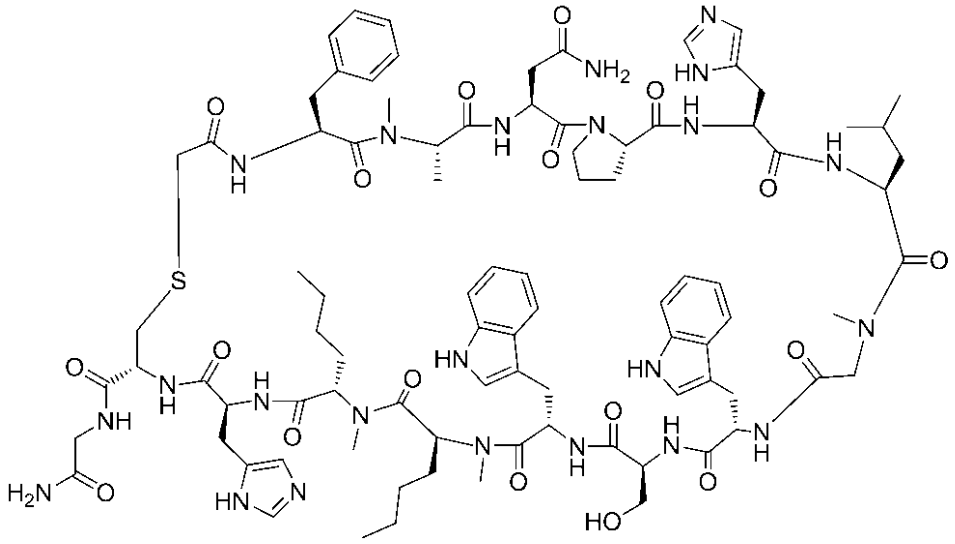
Example 5011

実施例５０１２



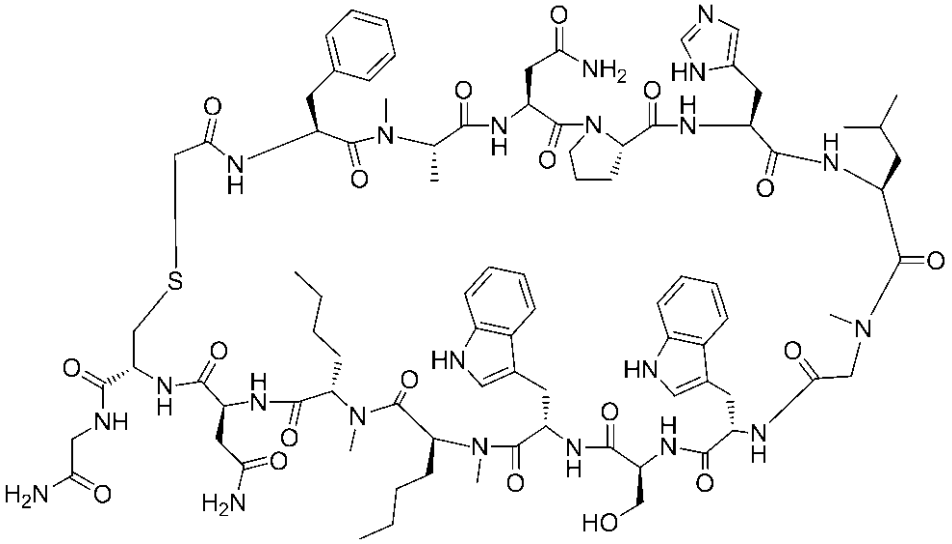
Example 5012

実施例５０１３



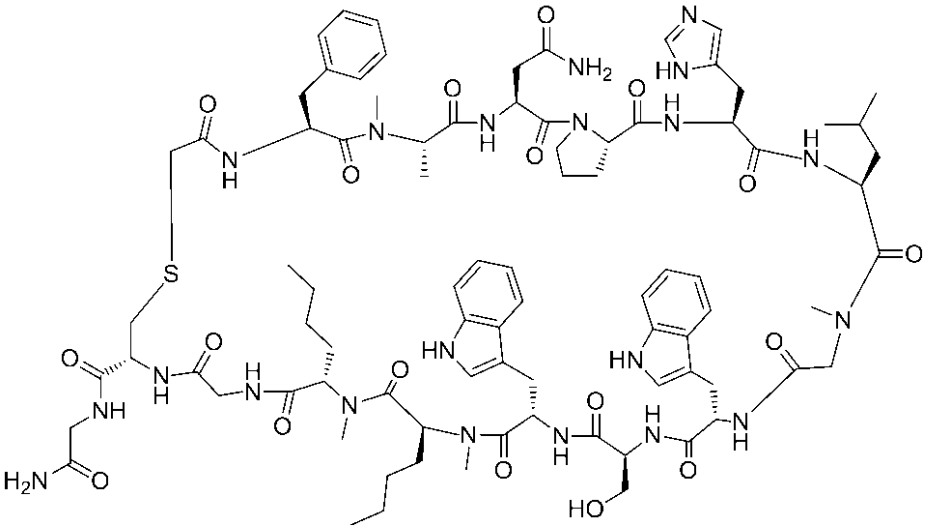
Example 5013

実施例５０１４



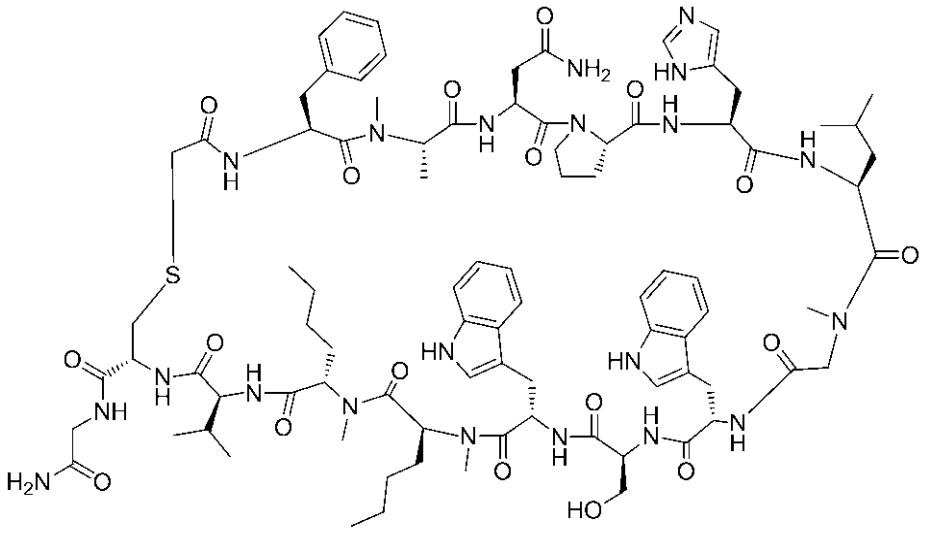
Example 5014

実施例５０１５



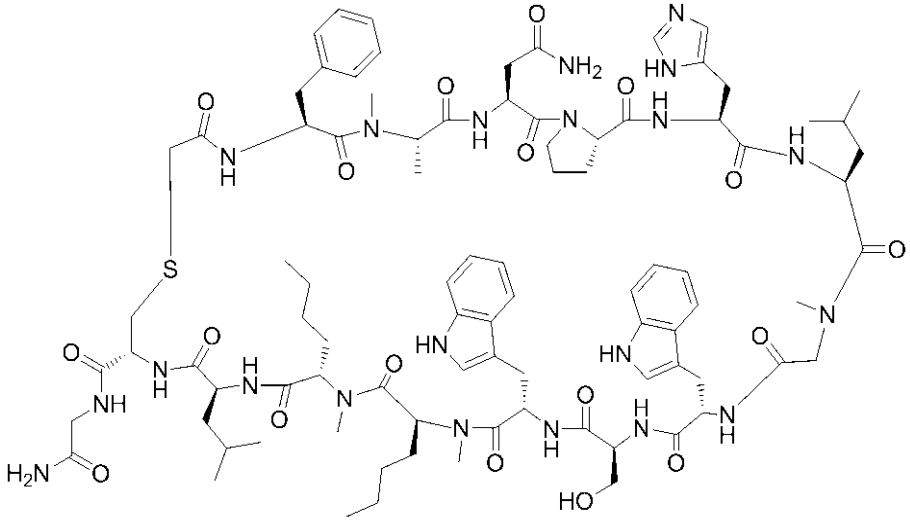
Example 5015

実施例５０１６



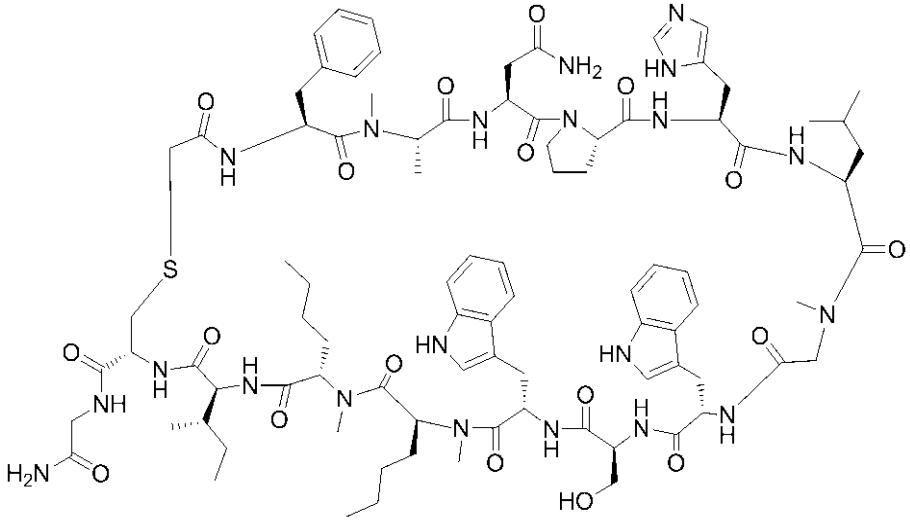
Example 5016

実施例５０１７



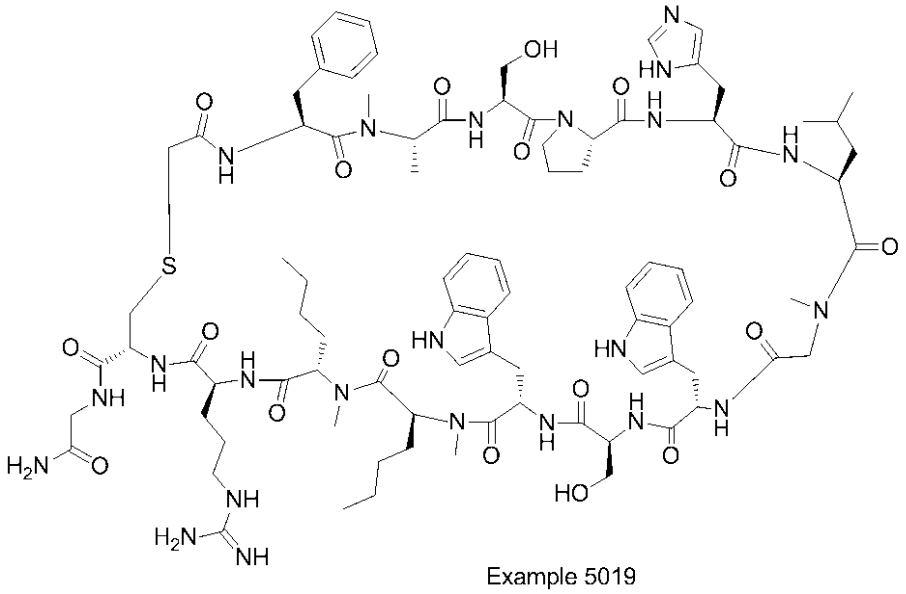
Example 5017

実施例５０１８



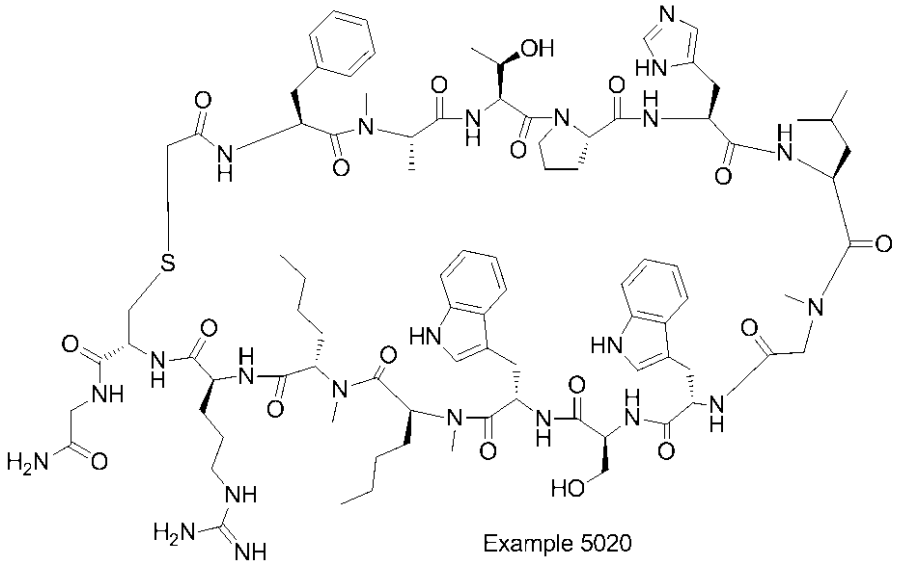
Example 5018

実施例５０１９



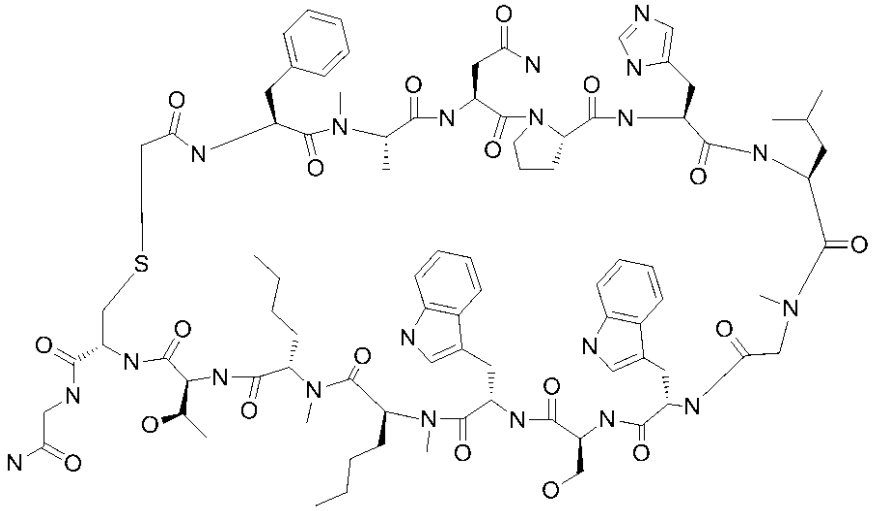
Example 5019

実施例５０２０



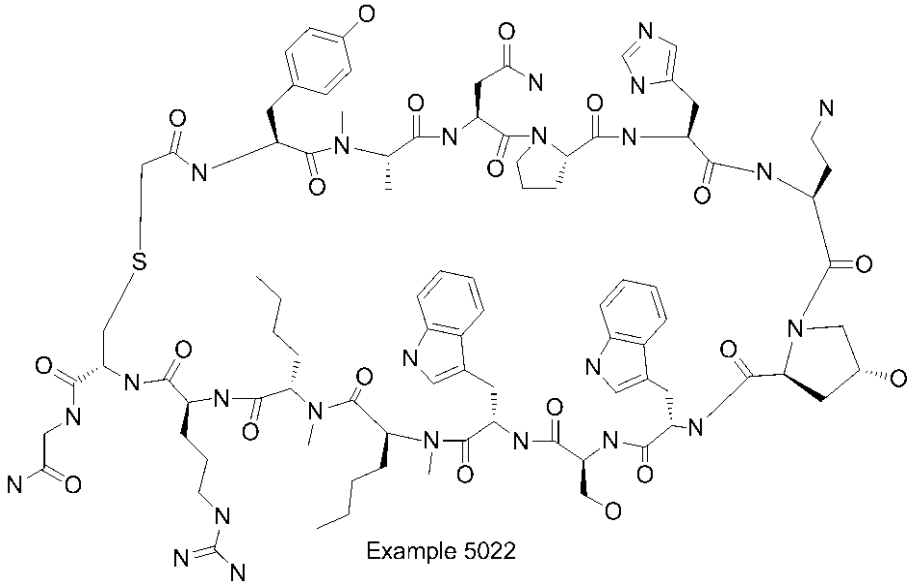
Example 5020

実施例５０２１



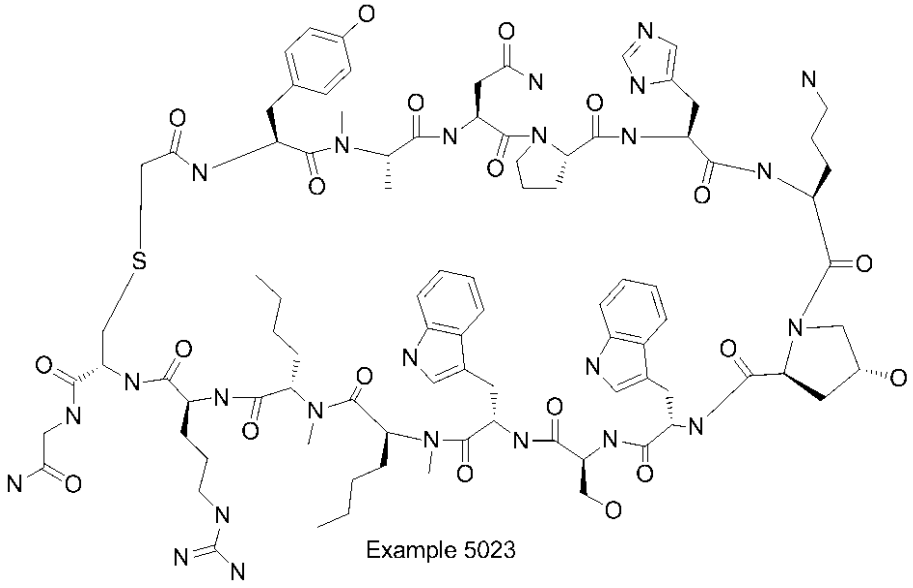
Example 5021

実施例５０２２



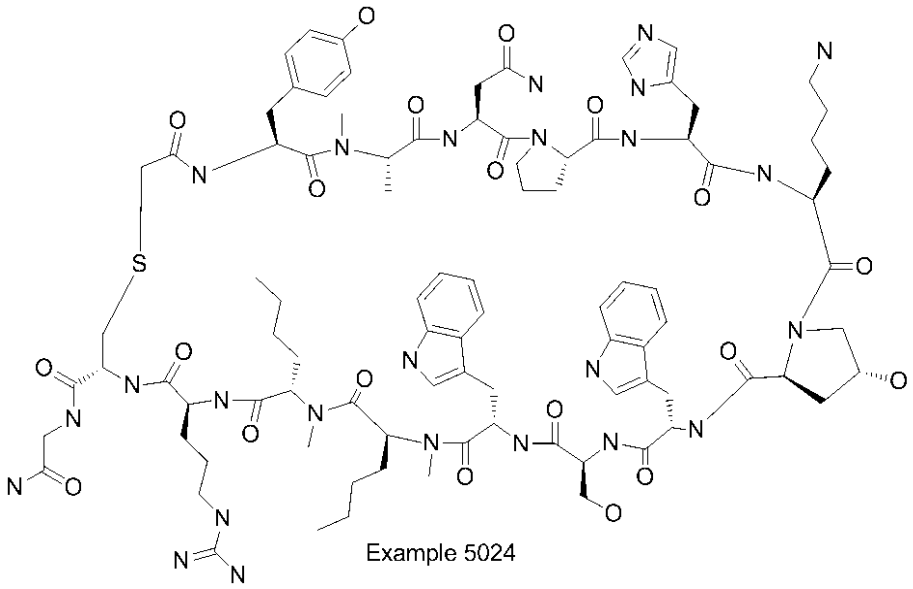
Example 5022

実施例５０２３



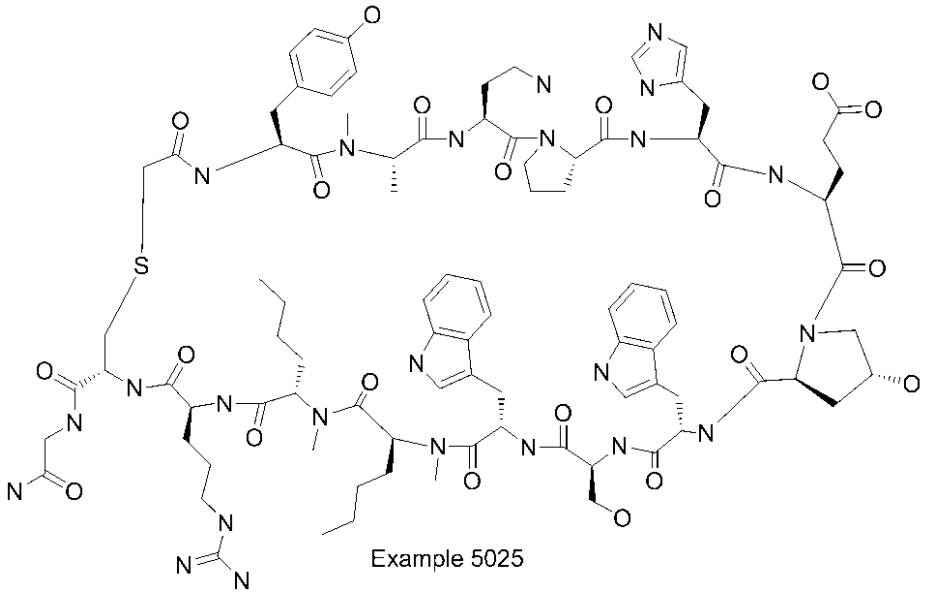
Example 5023

実施例５０２４



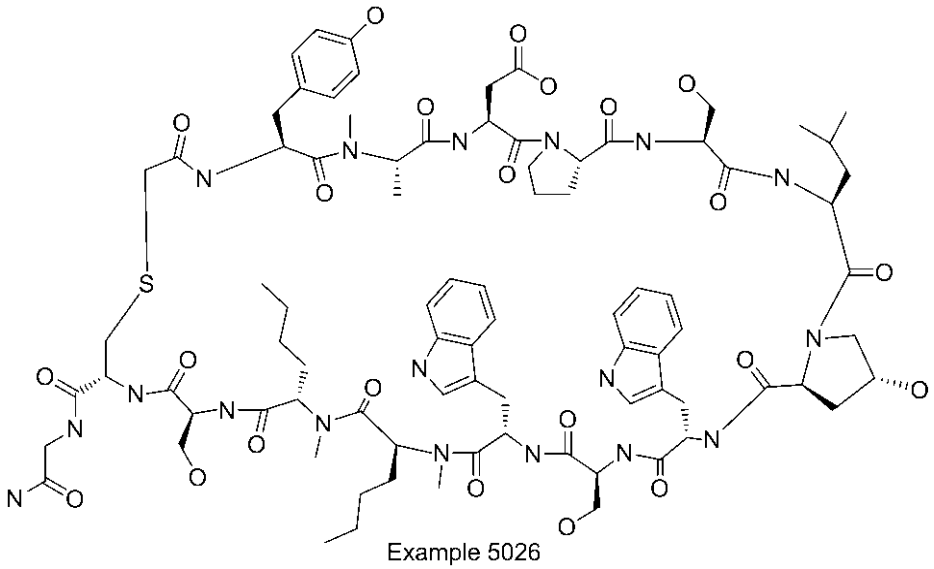
Example 5024

実施例５０２５



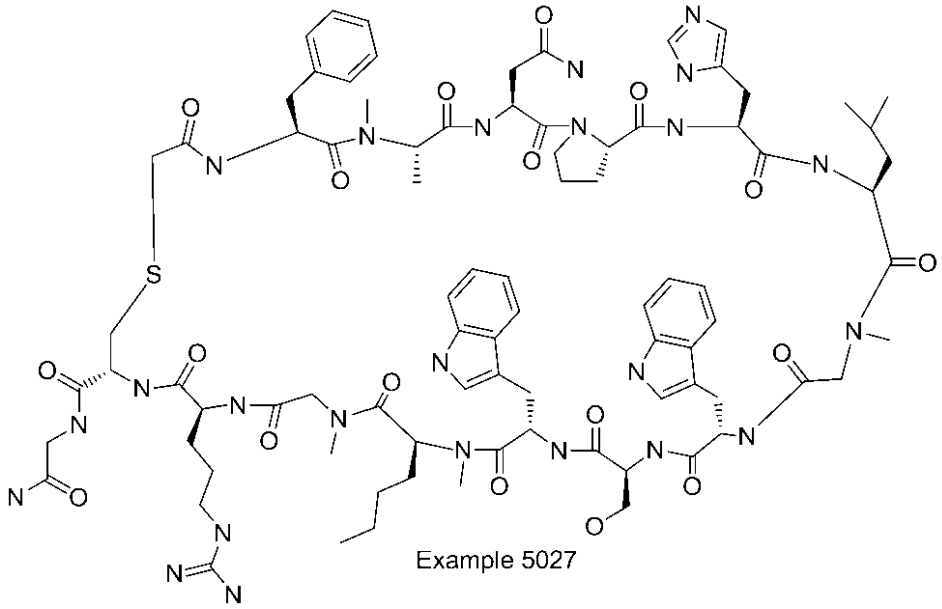
Example 5025

実施例５０２６



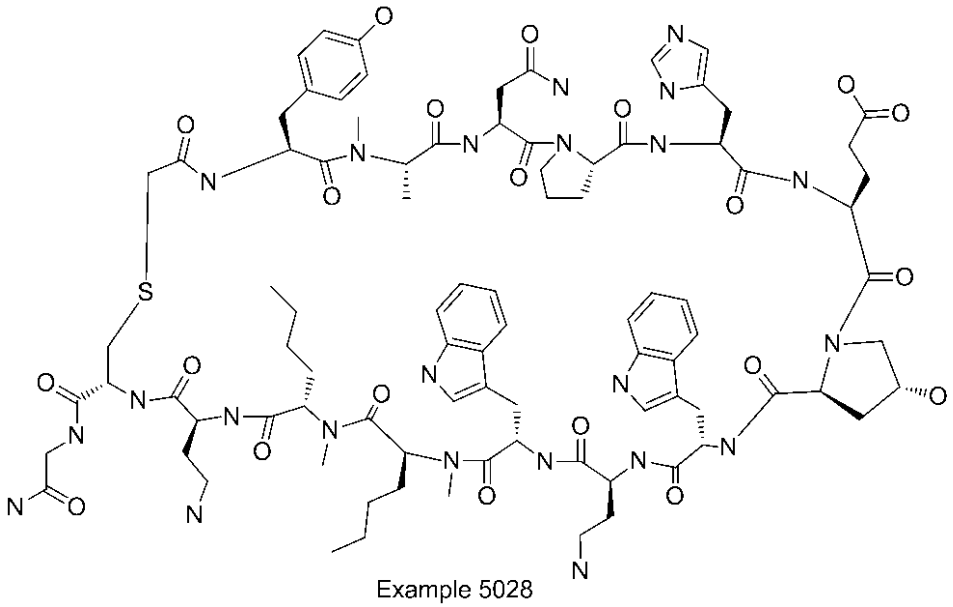
Example 5026

実施例５０２７



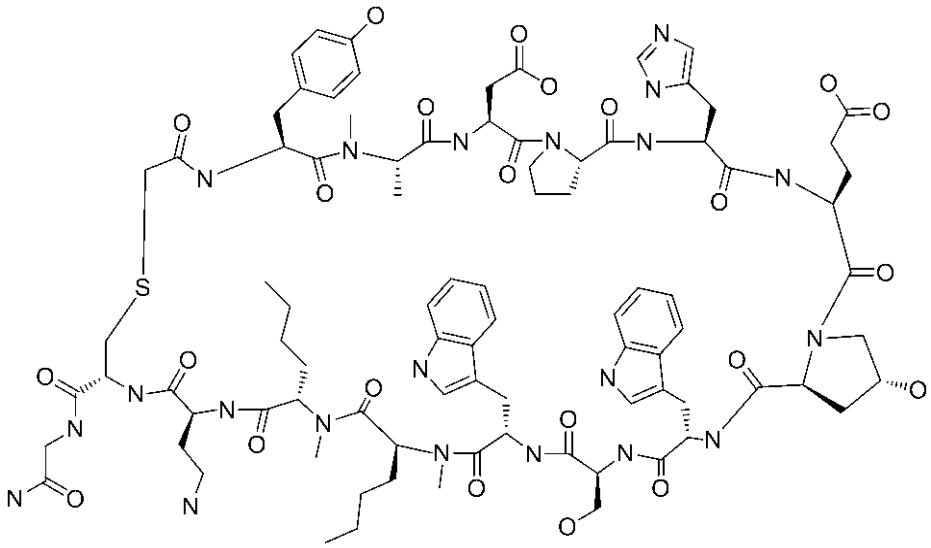
Example 5027

実施例５０２８



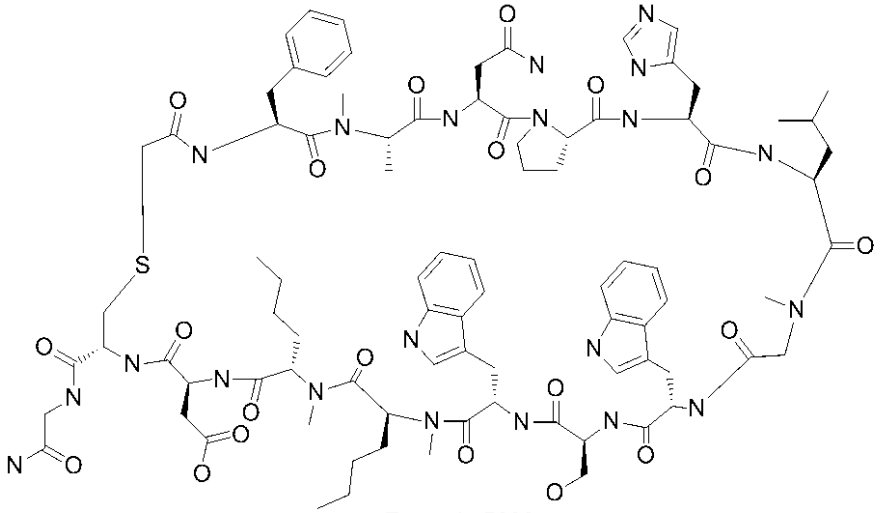
Example 5028

実施例５０２９



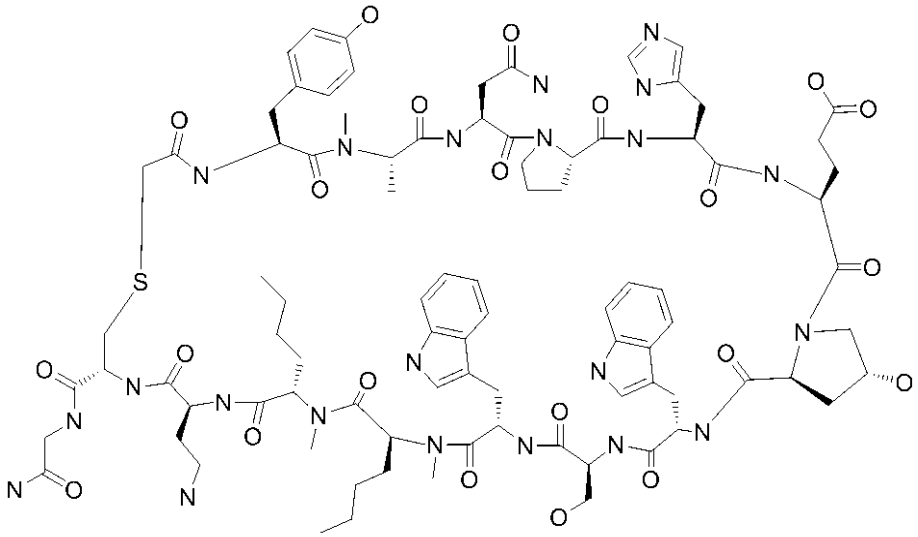
Example 5029

実施例５０３０



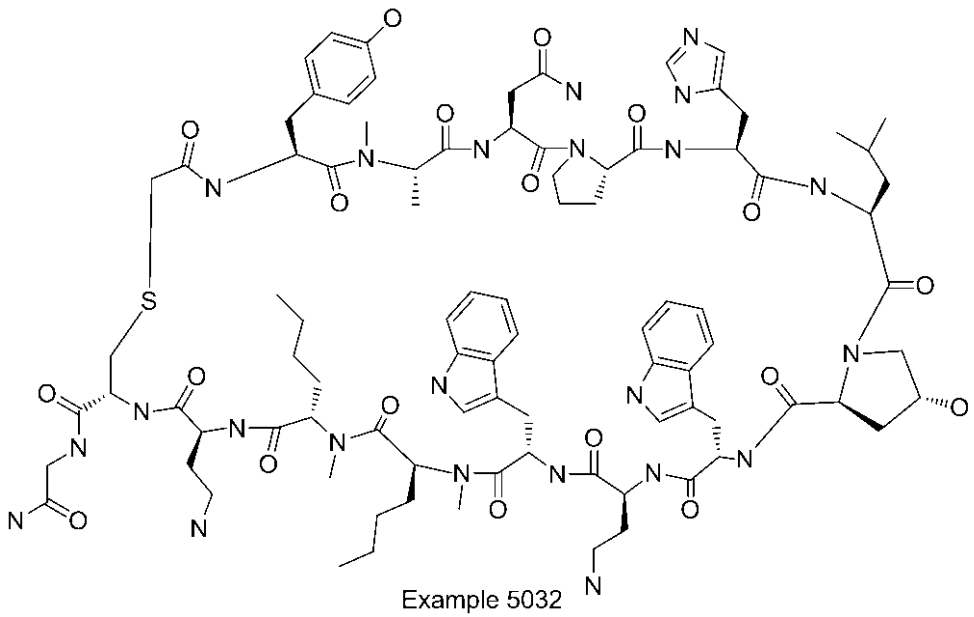
Example 5030

実施例５０３１



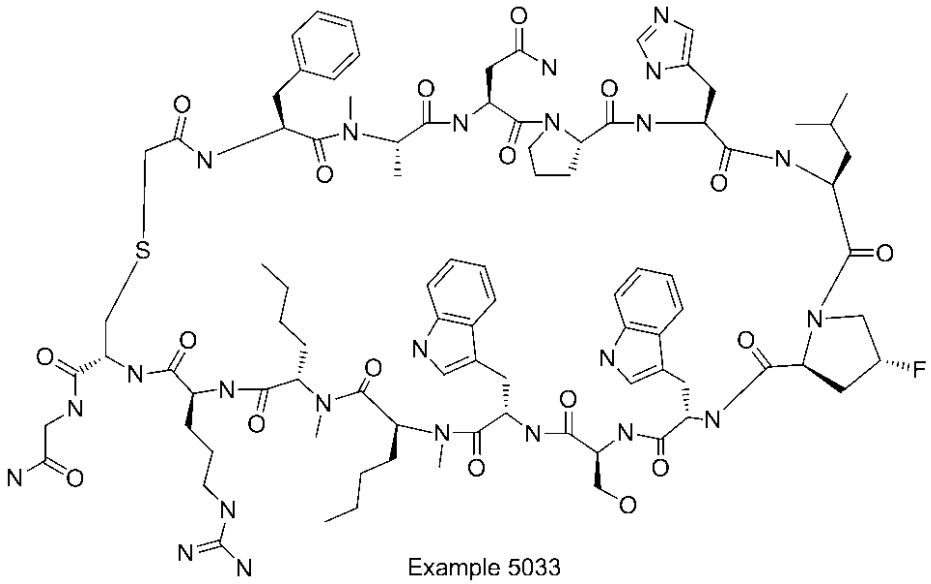
Example 5031

実施例５０３２



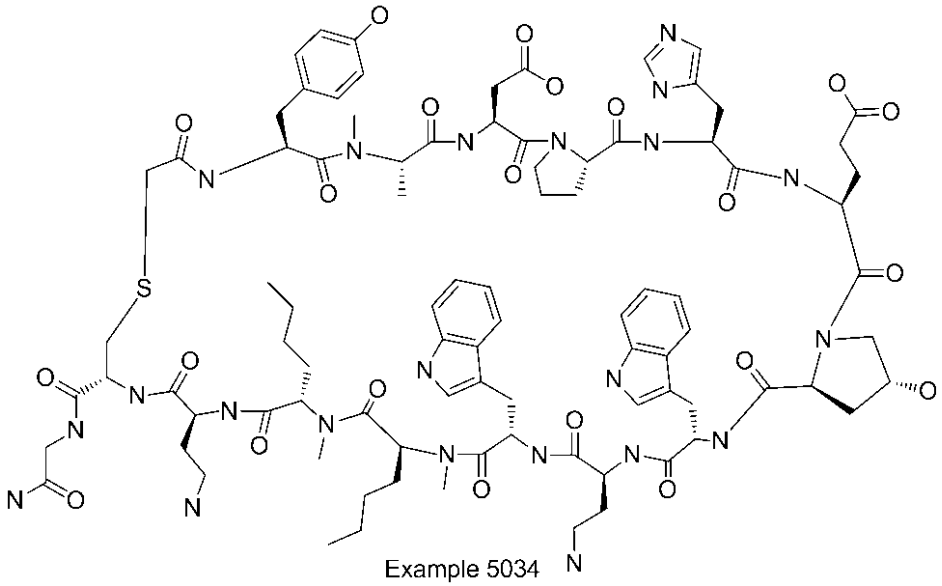
Example 5032

実施例５０３３



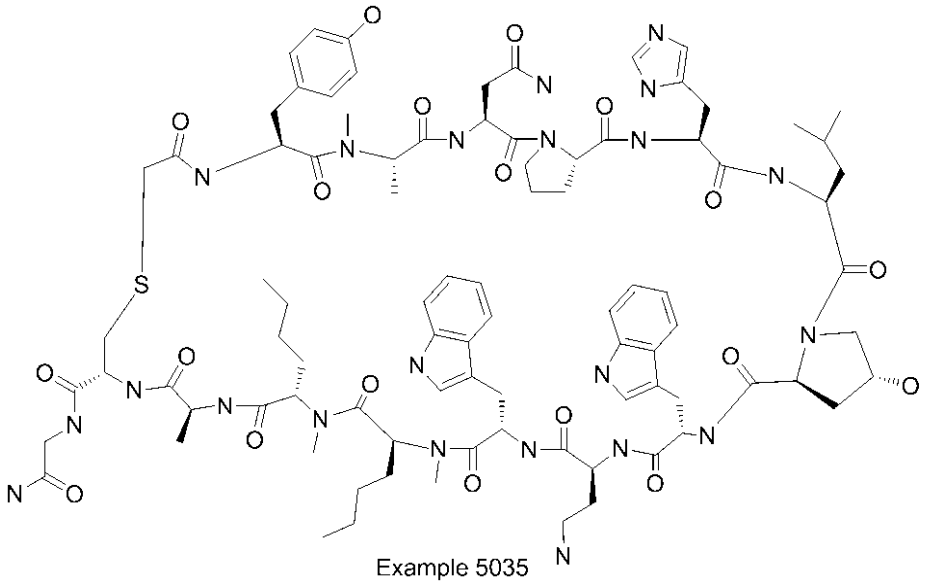
Example 5033

実施例５０３４



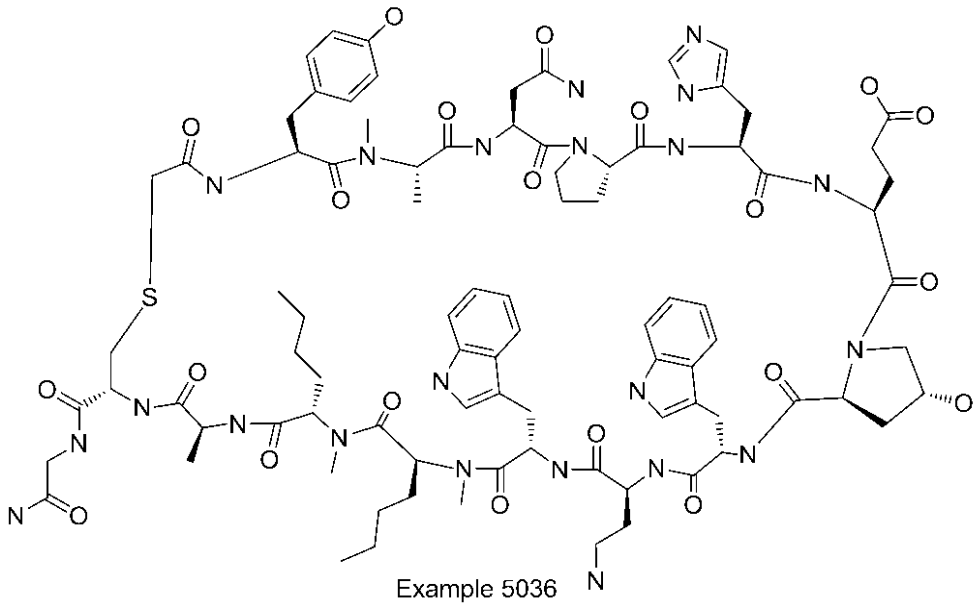
Example 5034

実施例５０３５



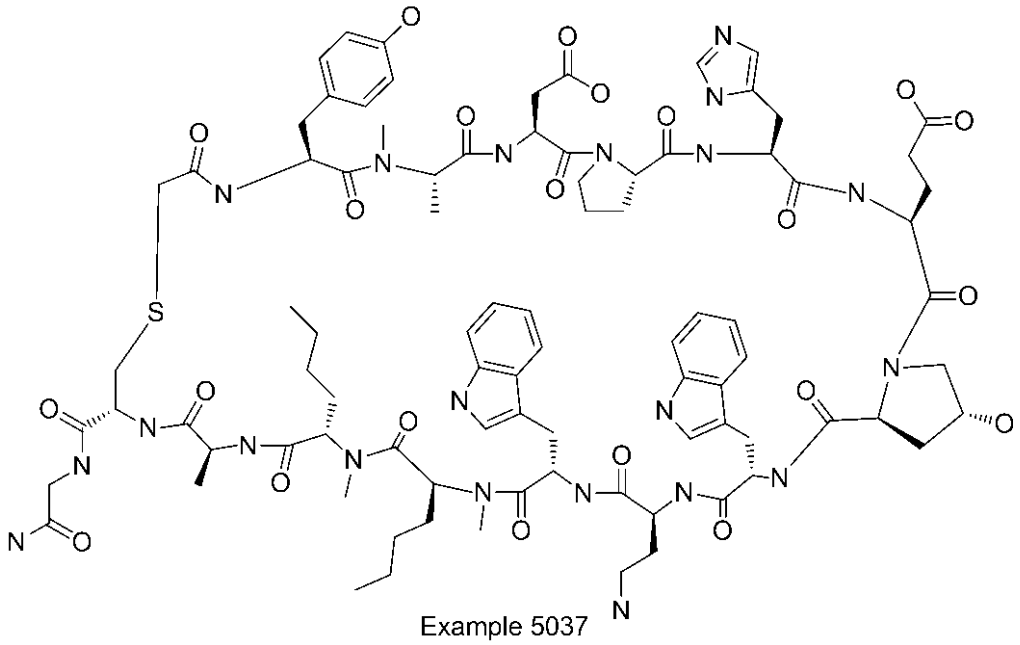
Example 5035

実施例５０３６



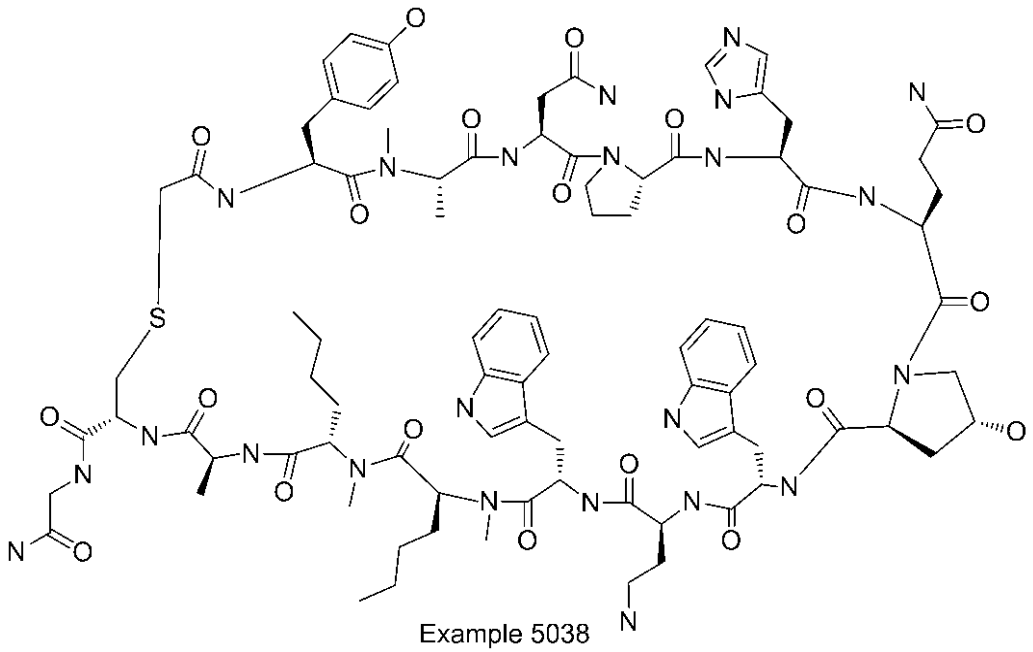
Example 5036

実施例５０３７



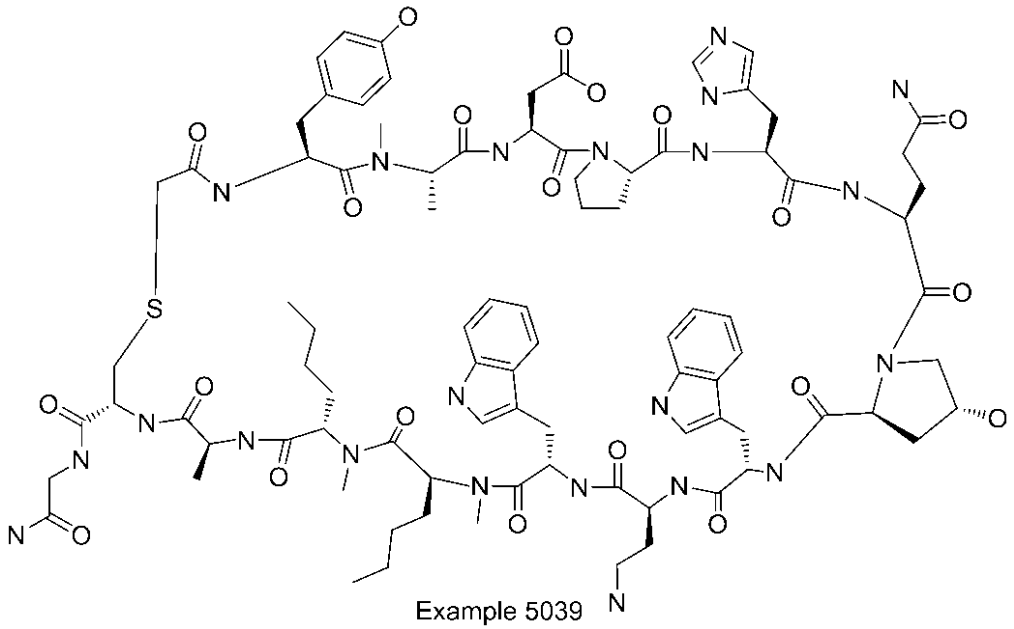
Example 5037

実施例５０３８



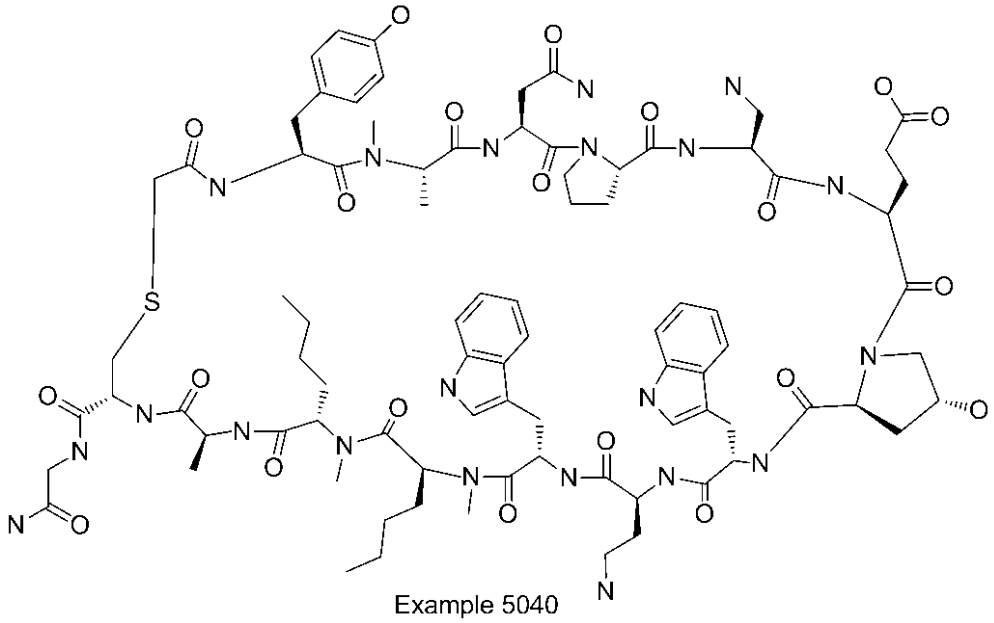
Example 5038

実施例５０３９



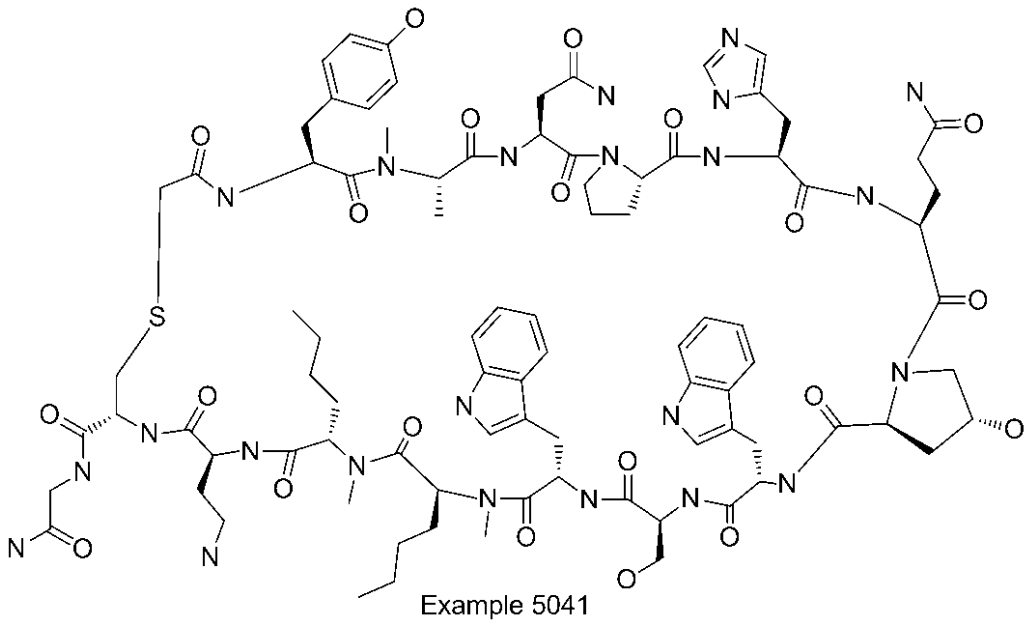
Example 5039

実施例５０４０



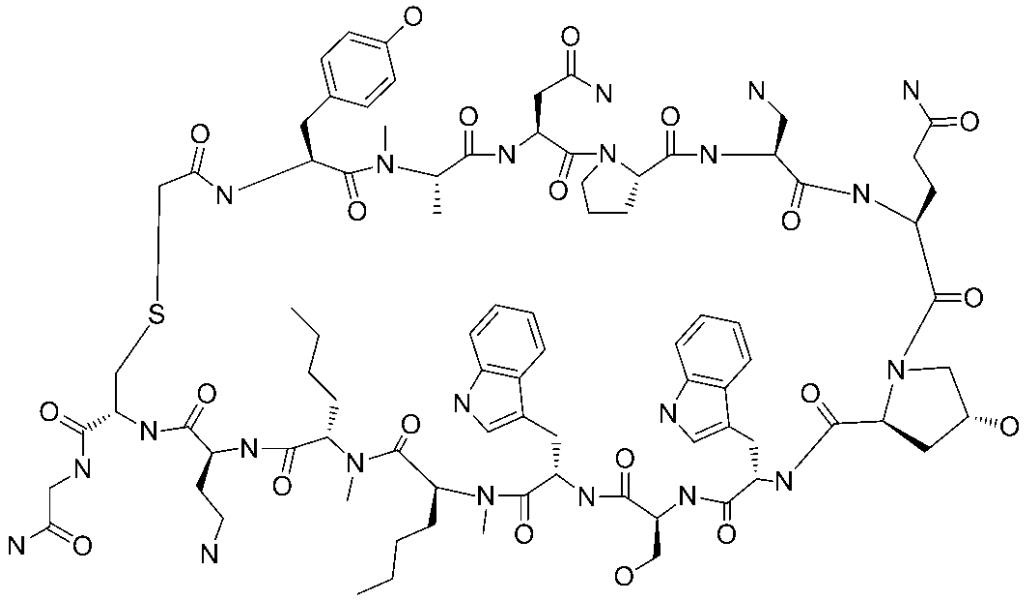
Example 5040

実施例５０４１



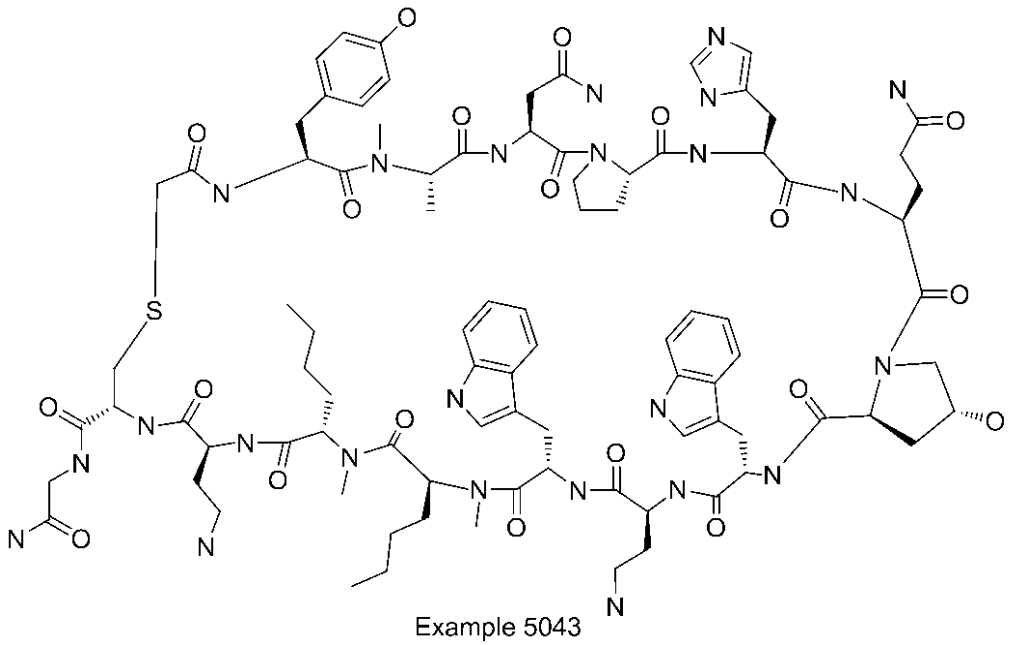
Example 5041

実施例５０４２



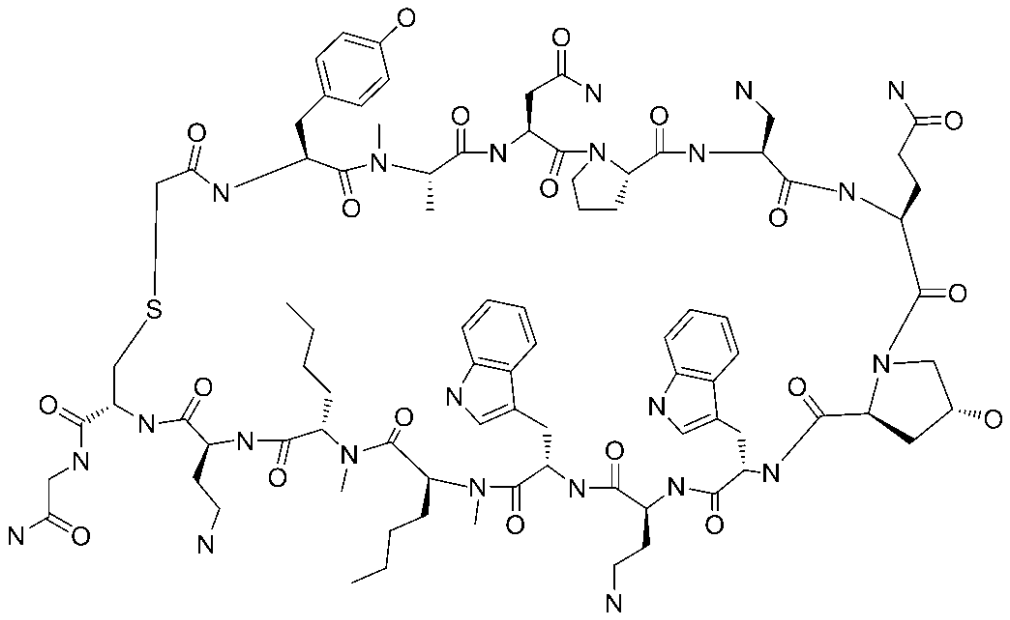
Example 5042

実施例５０４３



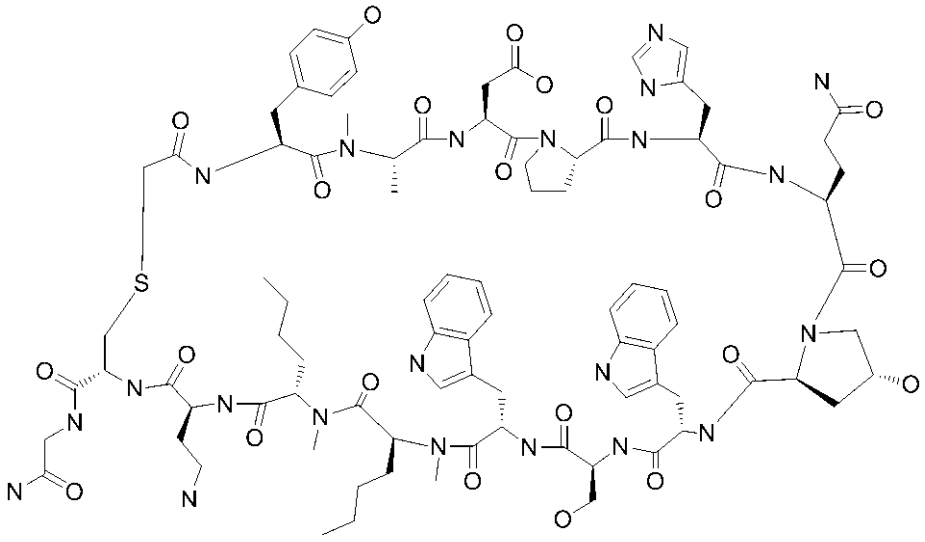
Example 5043

実施例５０４４



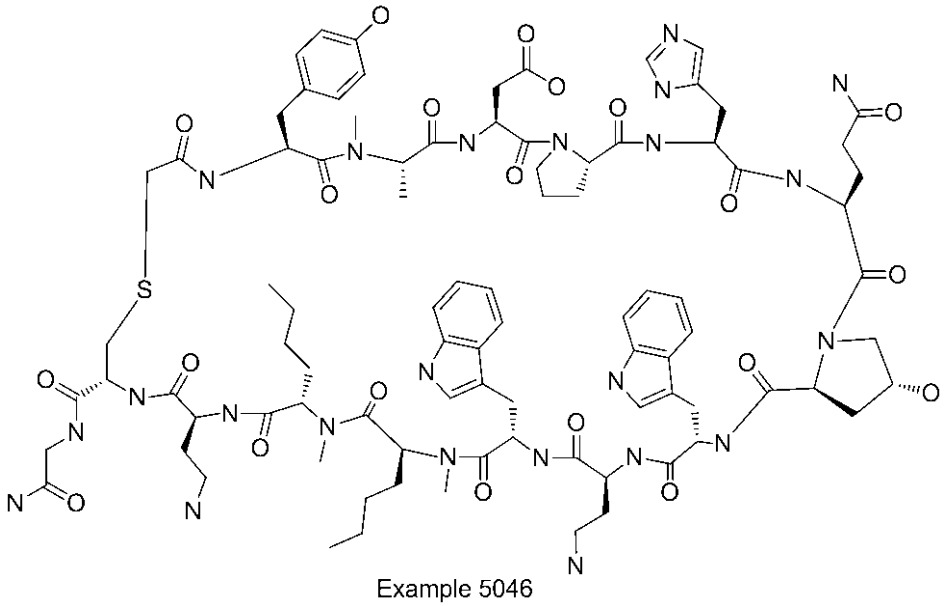
Example 5044

実施例５０４５



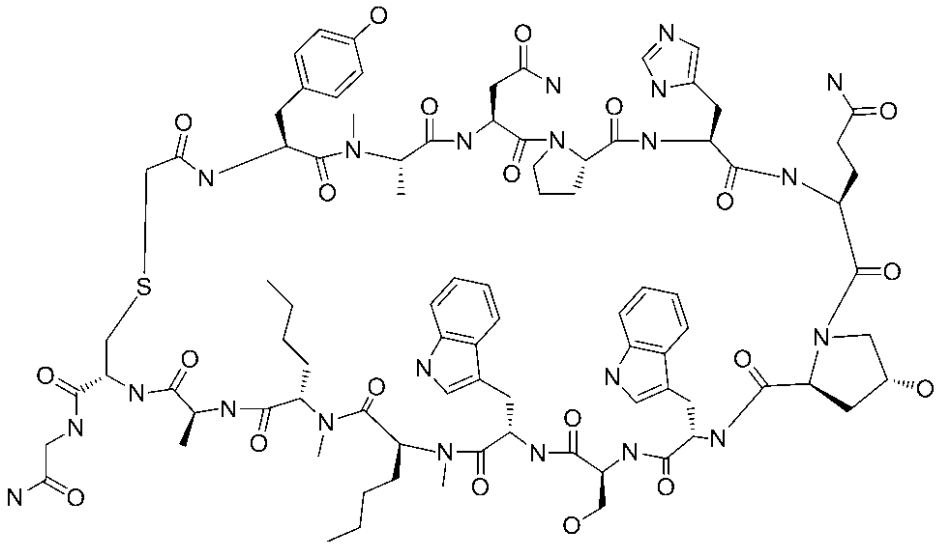
Example 5045

実施例５０４６



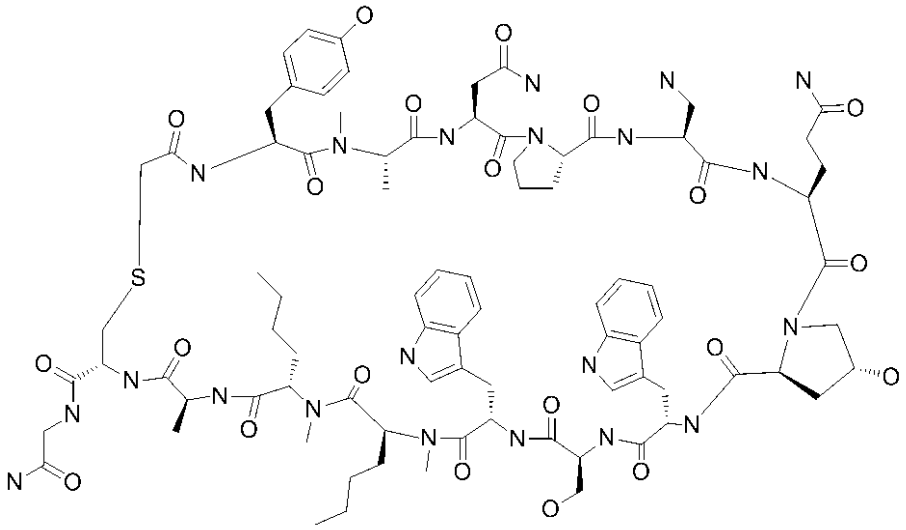
Example 5046

実施例５０４７



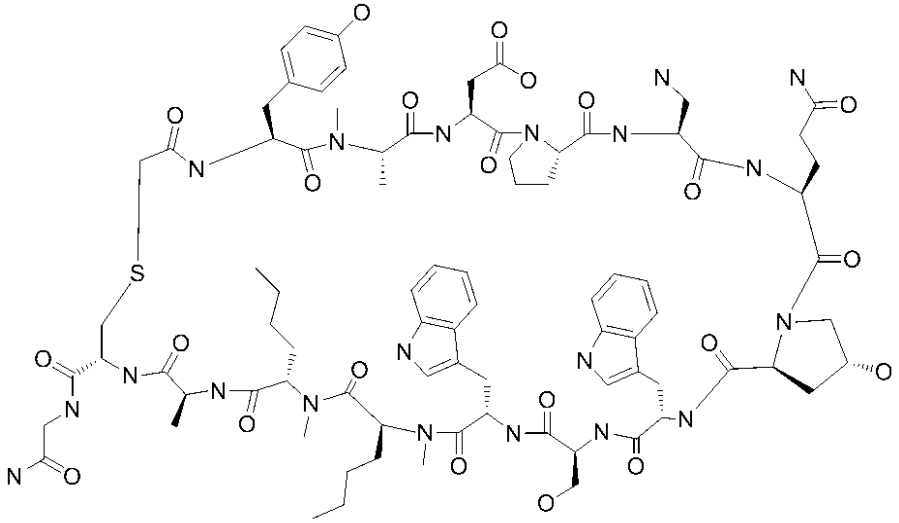
Example 5047

実施例５０４８



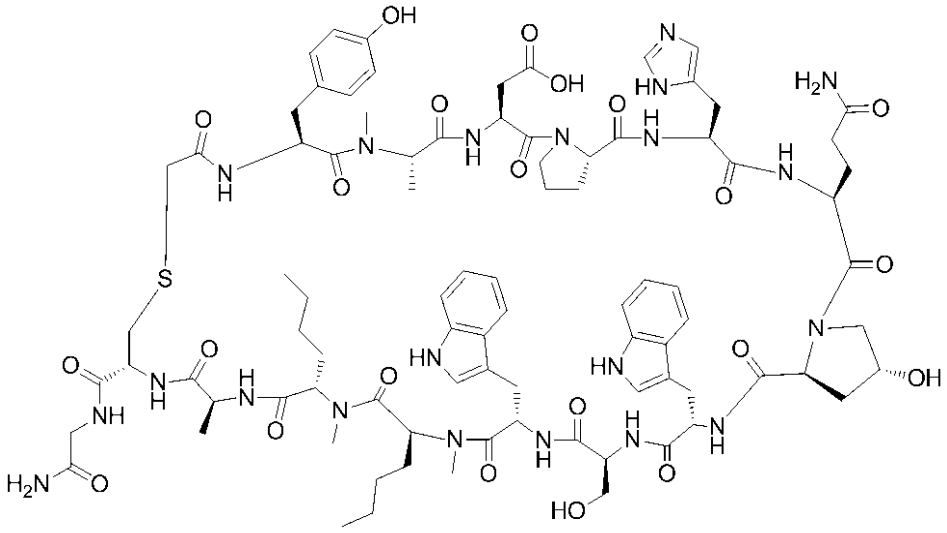
Example 5048

実施例５０４９



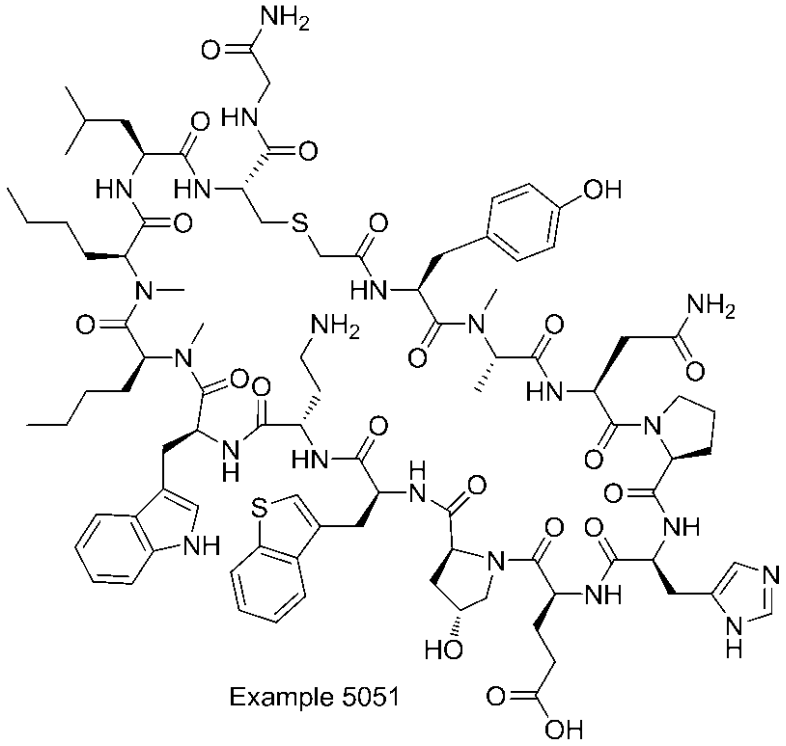
Example 5049

実施例５０５０



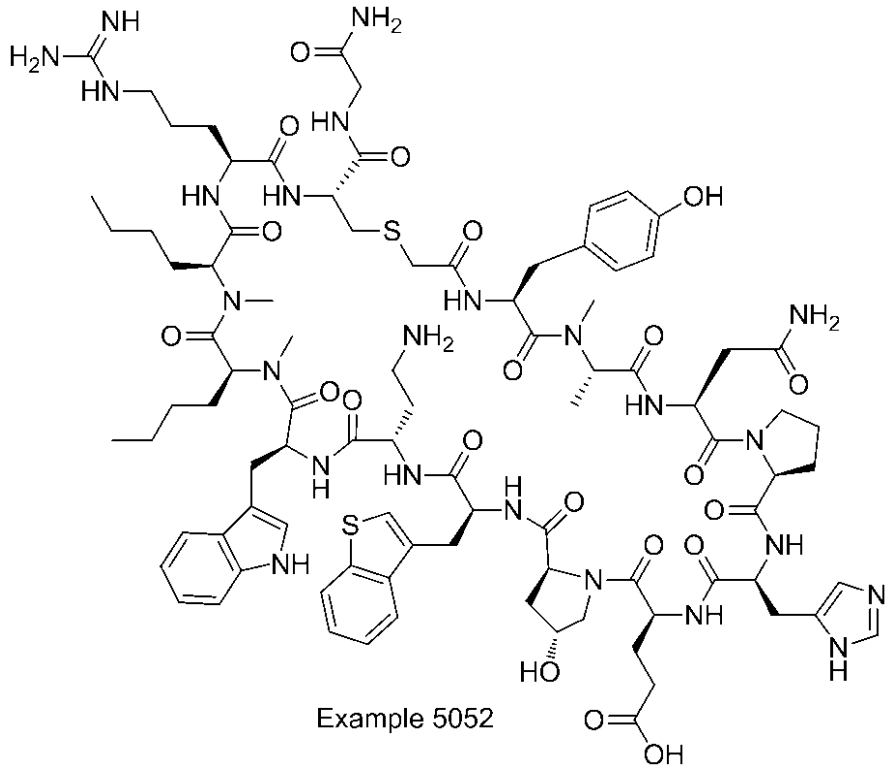
Example 5050

実施例５０５１



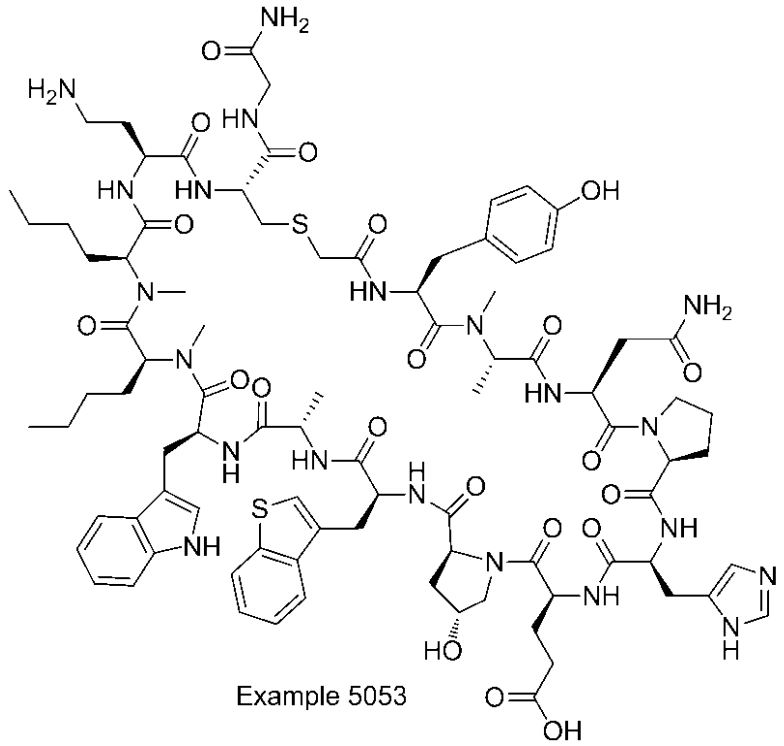
Example 5051

実施例５０５２



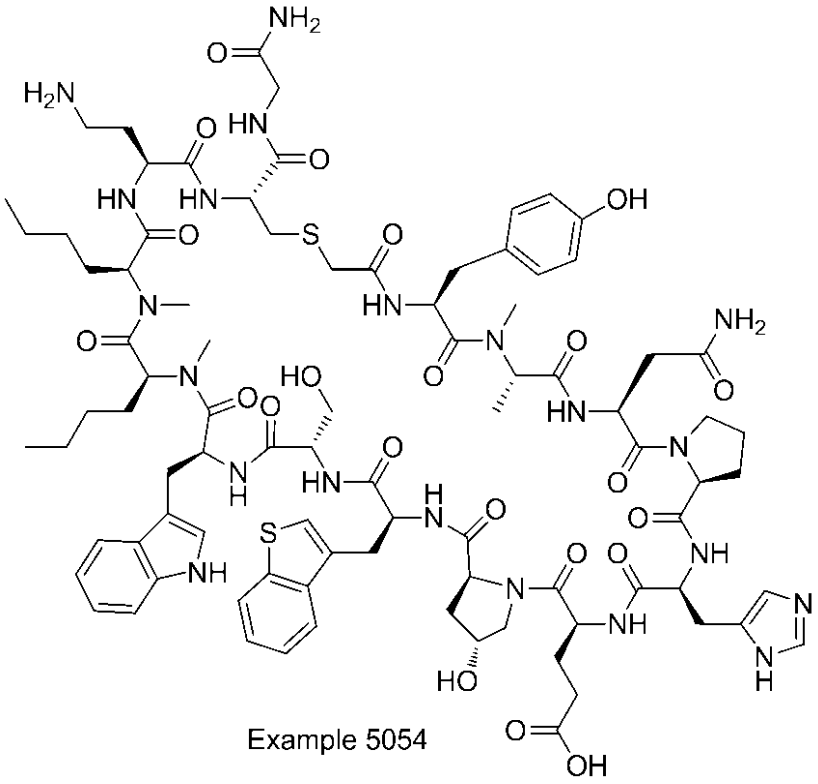
Example 5052

実施例５０５３



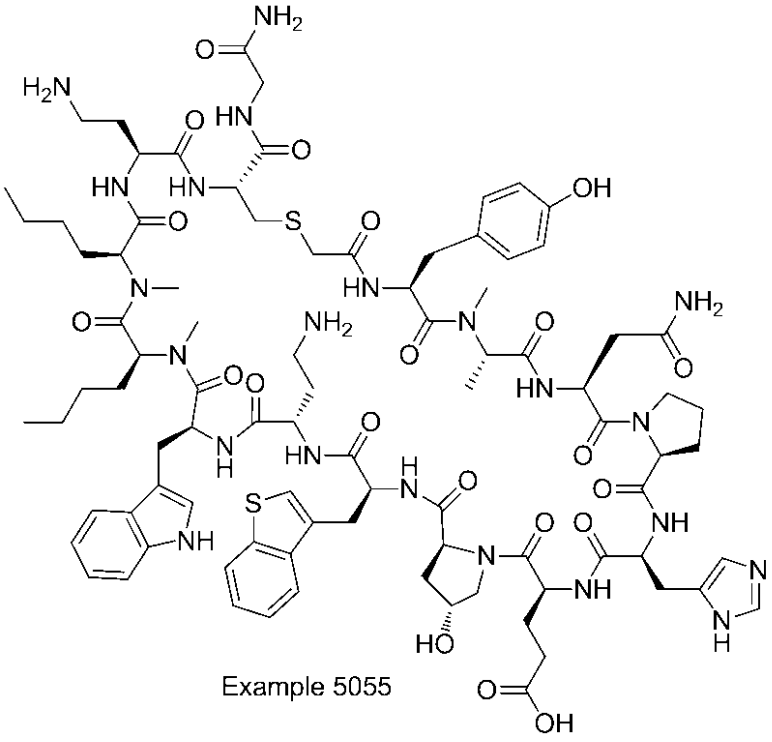
Example 5053

実施例５０５４



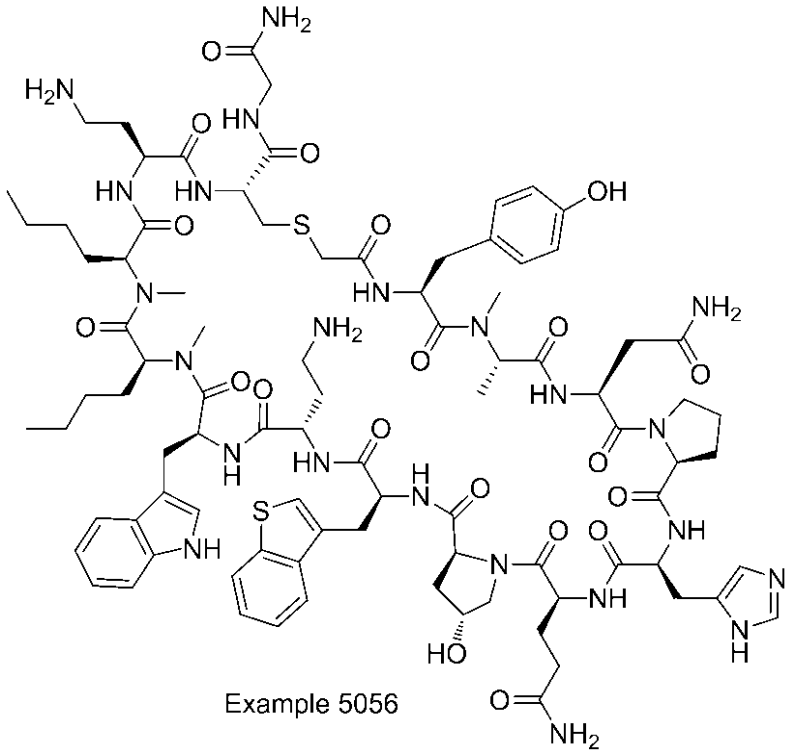
Example 5054

実施例５０５５



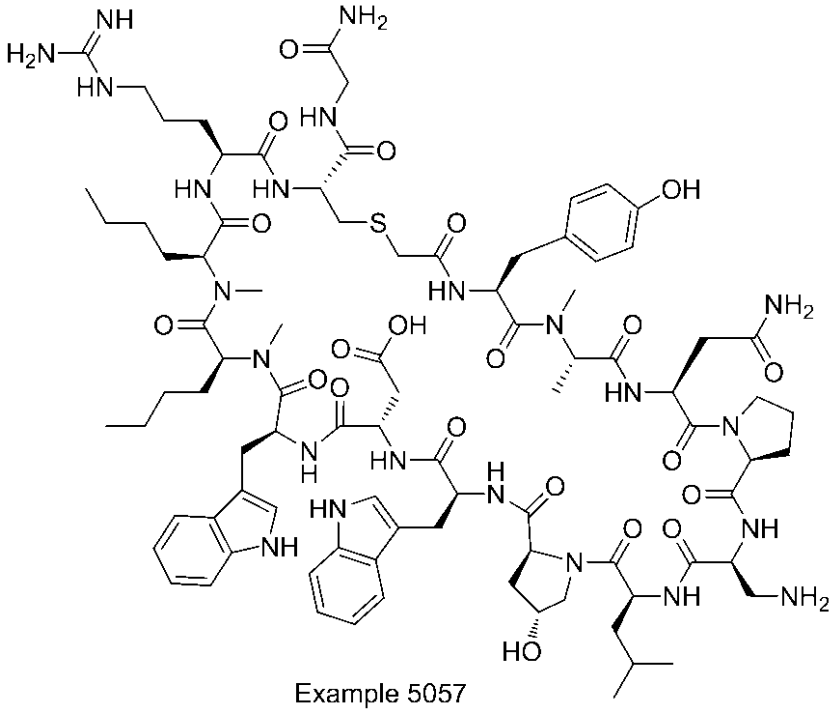
Example 5055

実施例５０５６



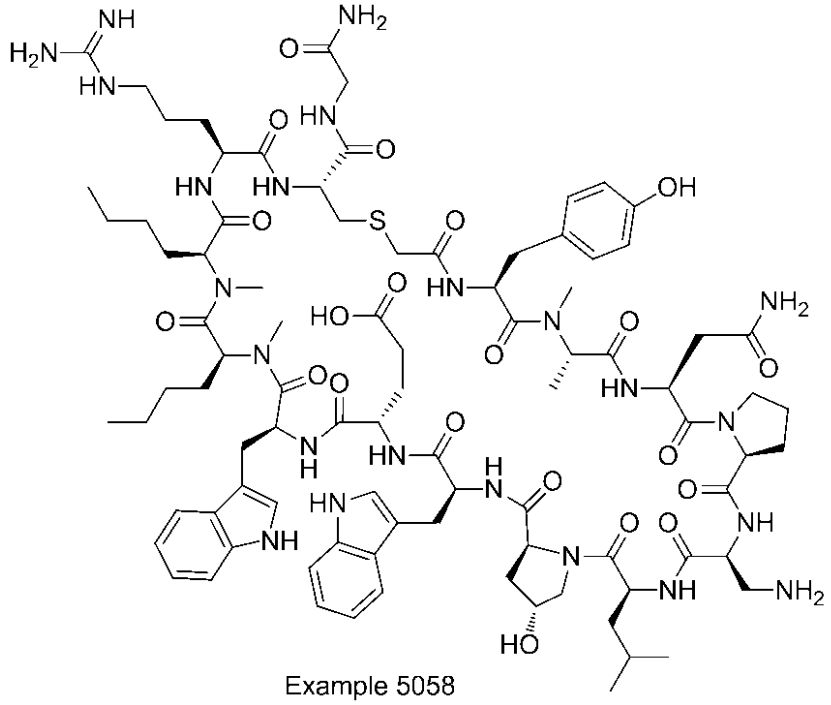
Example 5056

実施例５０５７



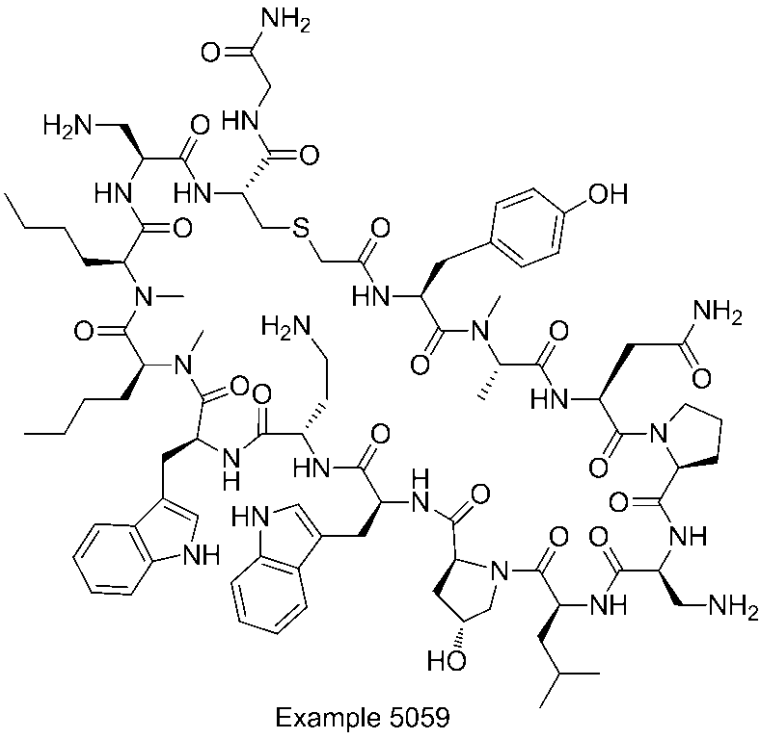
Example 5057

実施例５０５８



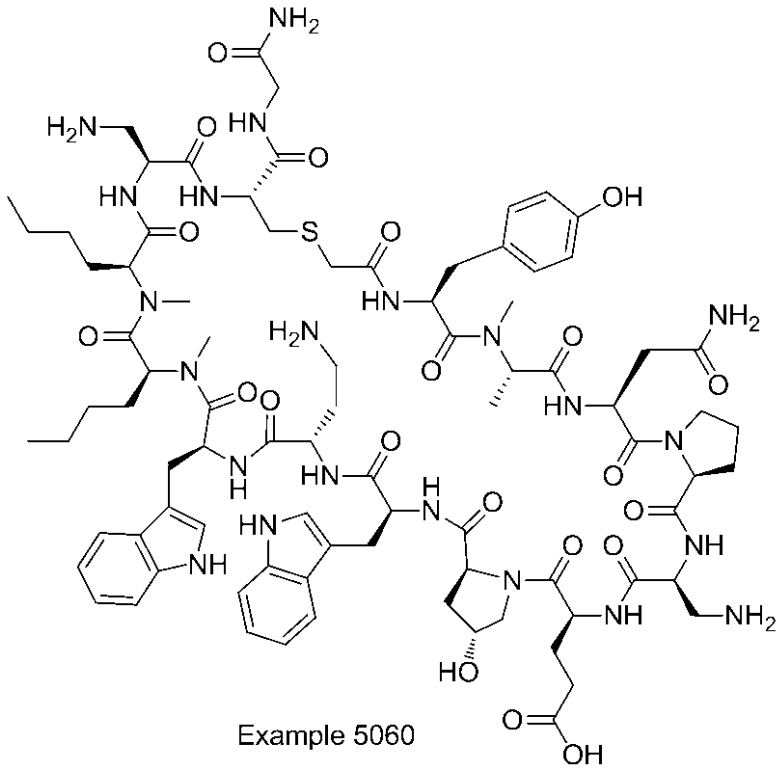
Example 5058

実施例５０５９



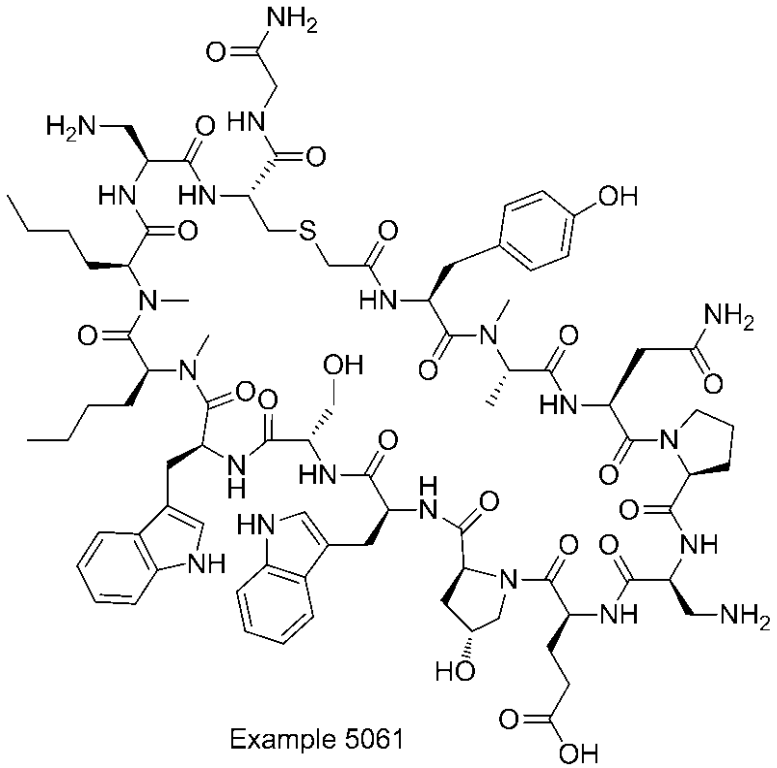
Example 5059

実施例５０６０



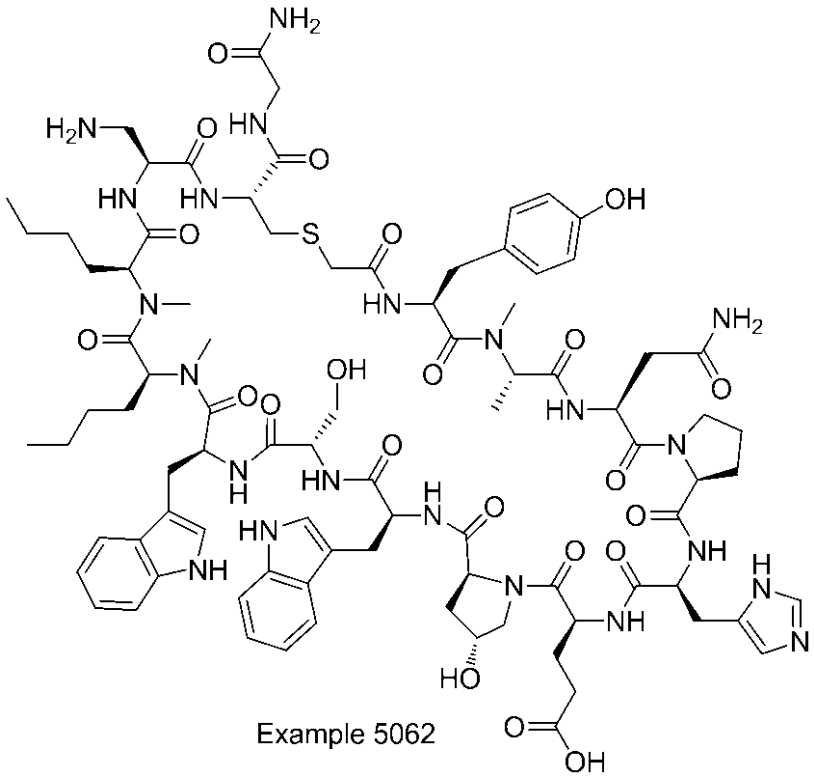
Example 5060

実施例５０６１



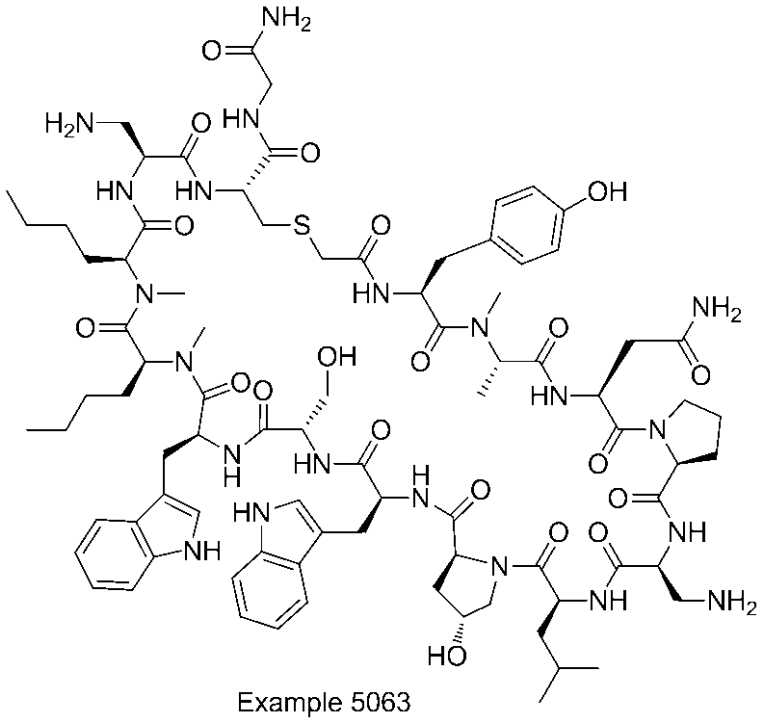
Example 5061

実施例５０６２



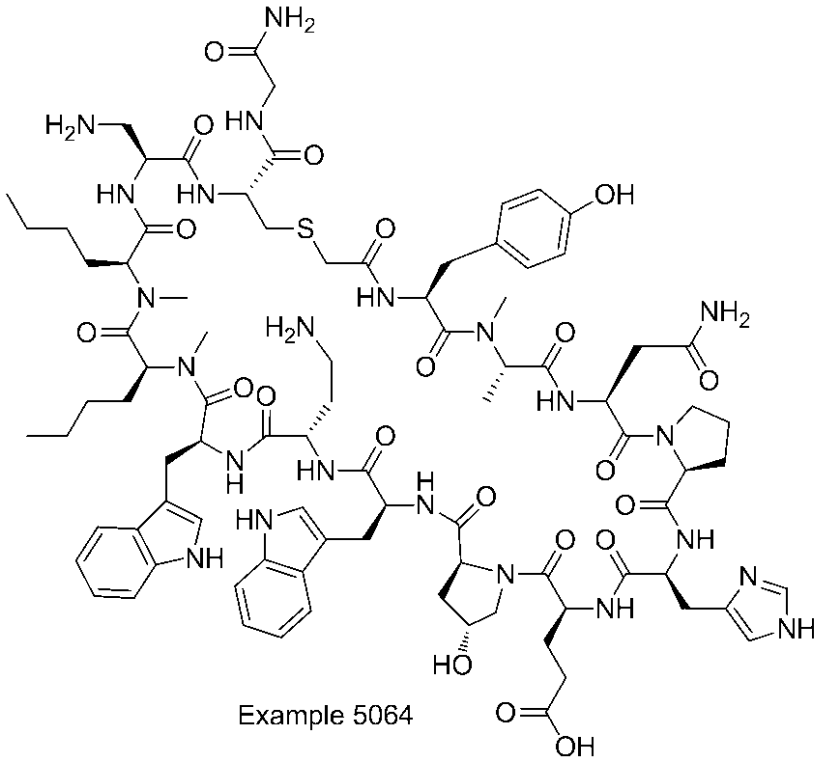
Example 5062

実施例５０６３



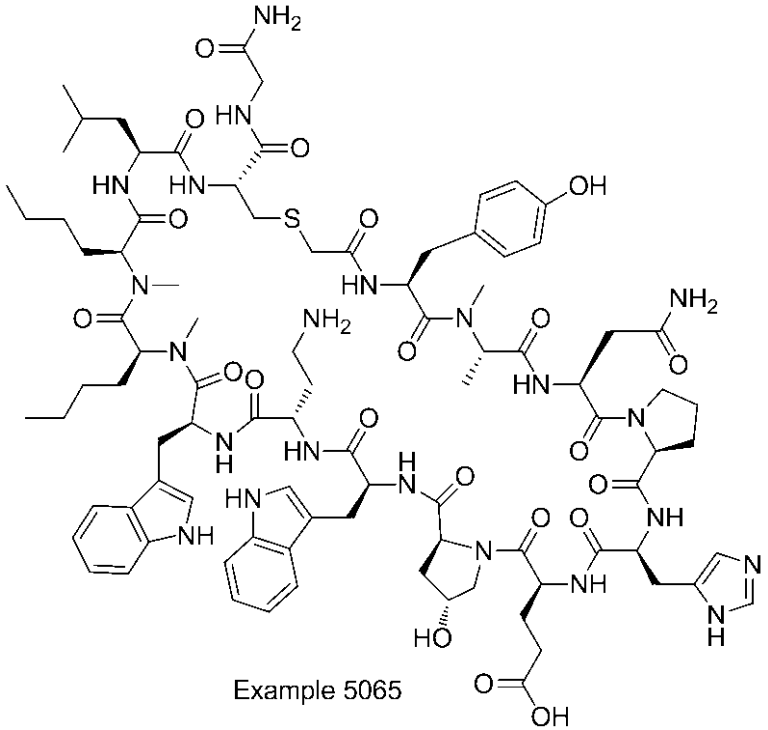
Example 5063

実施例５０６４



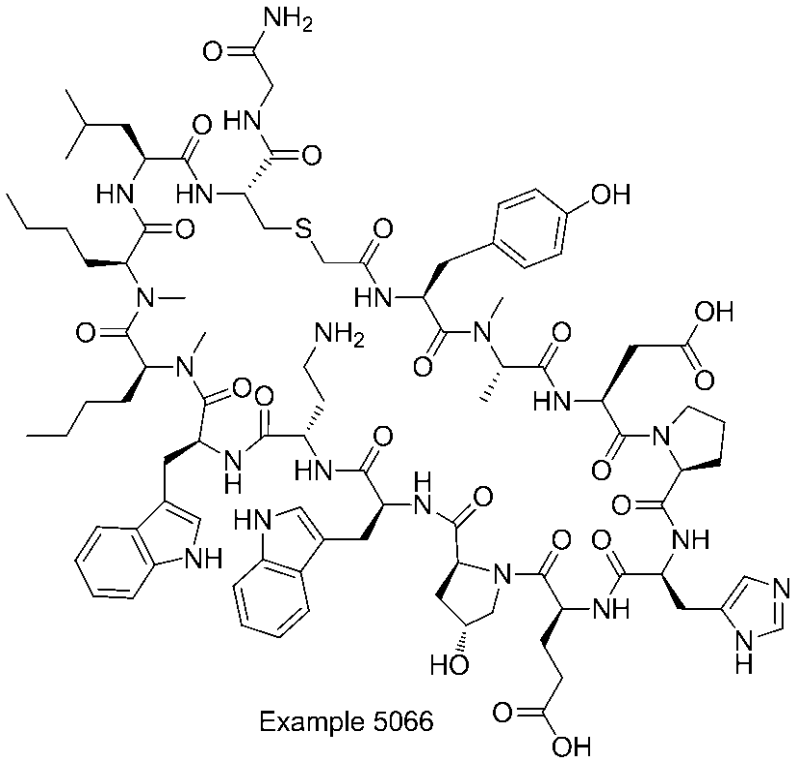
Example 5064

実施例５０６５



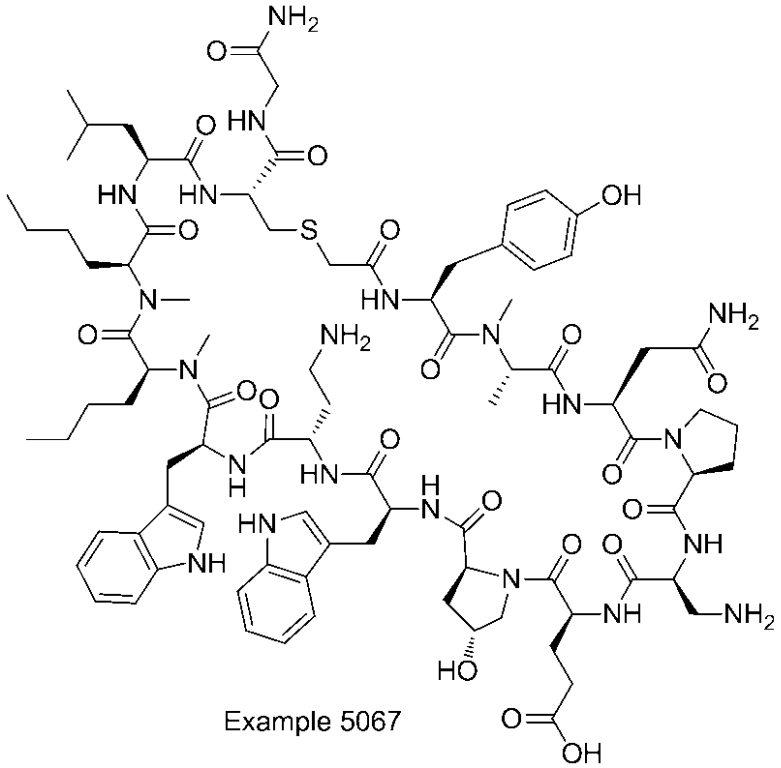
Example 5065

実施例５０６６



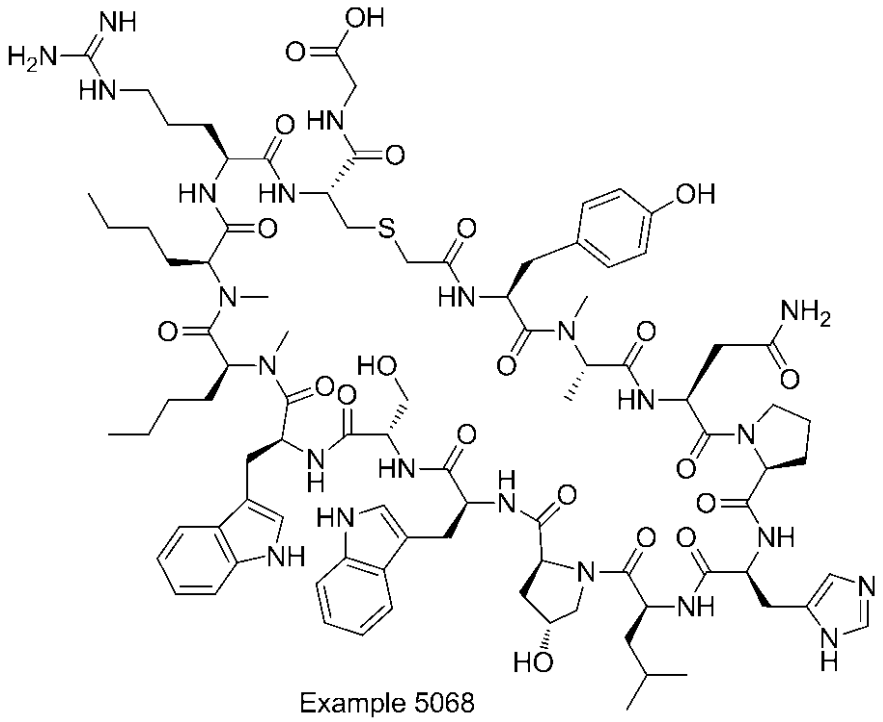
Example 5066

実施例５０６７



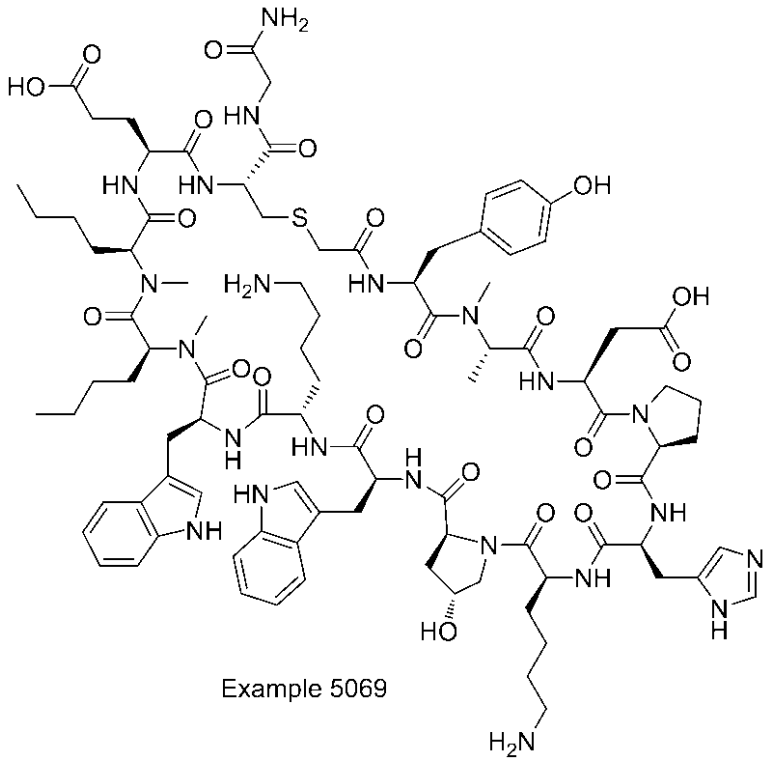
Example 5067

実施例５０６８



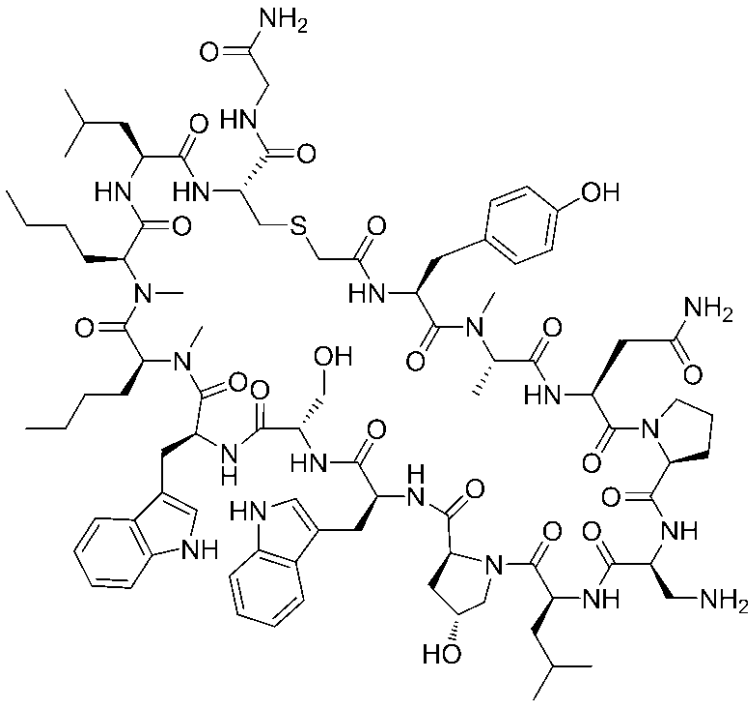
Example 5068

実施例５０６９



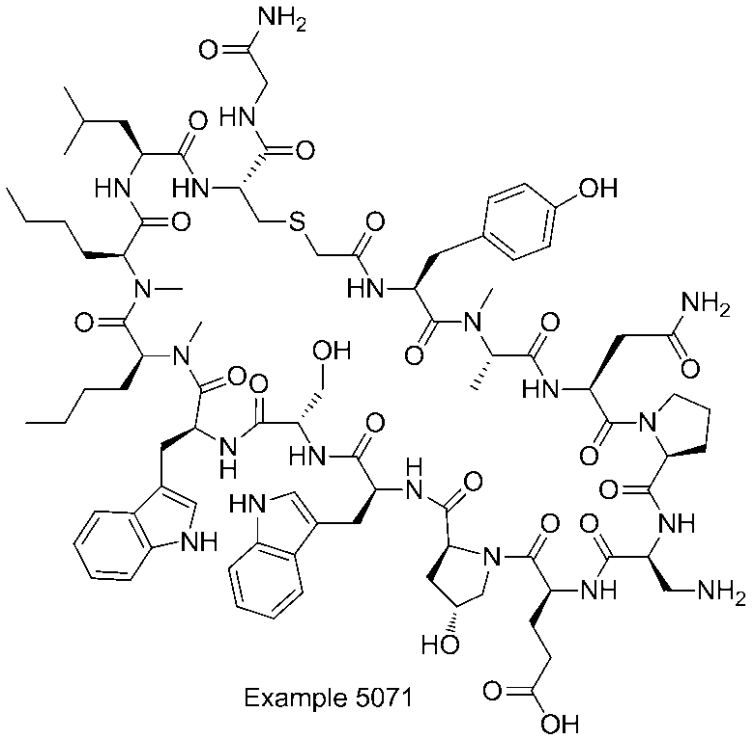
Example 5069

実施例５０７０



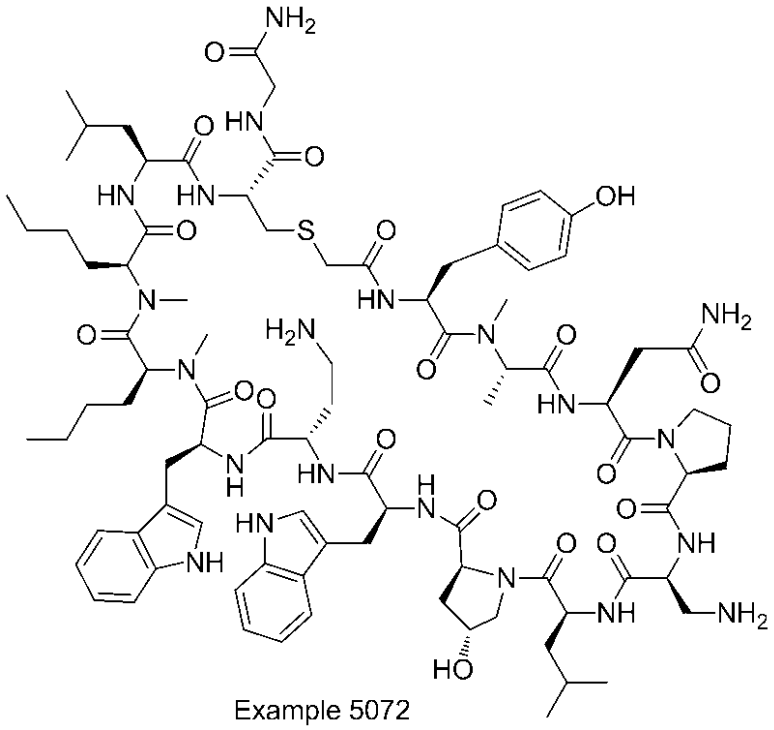
Example 5070

実施例５０７１



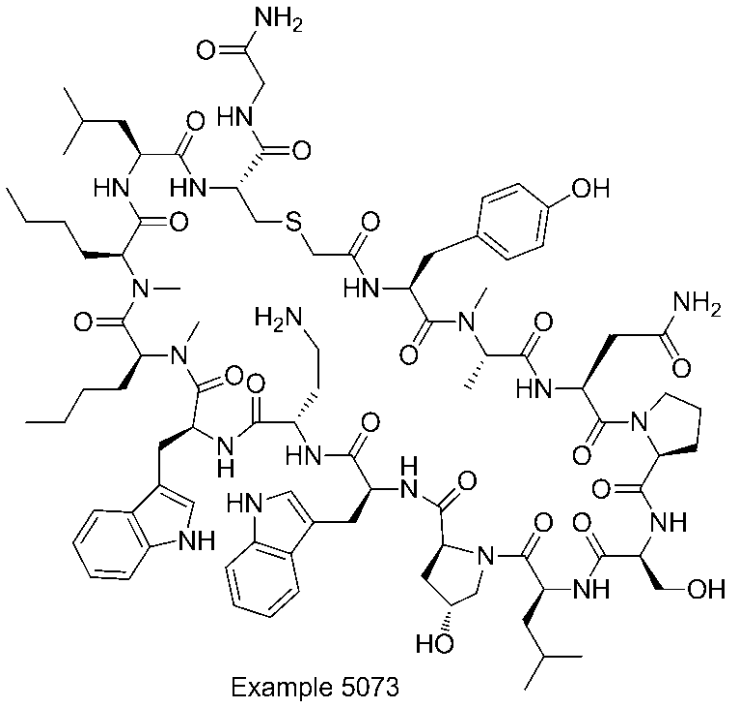
Example 5071

実施例５０７２



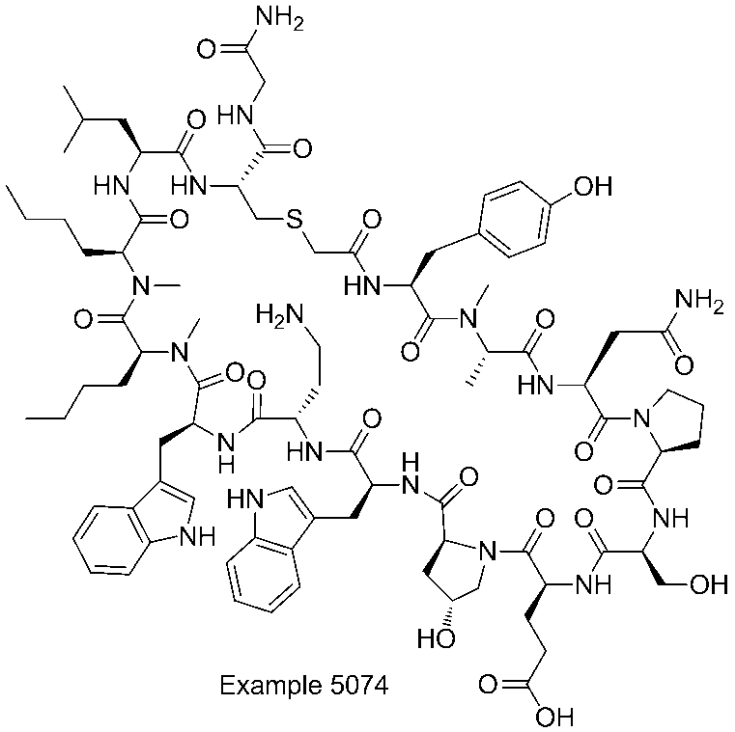
Example 5072

実施例５０７３



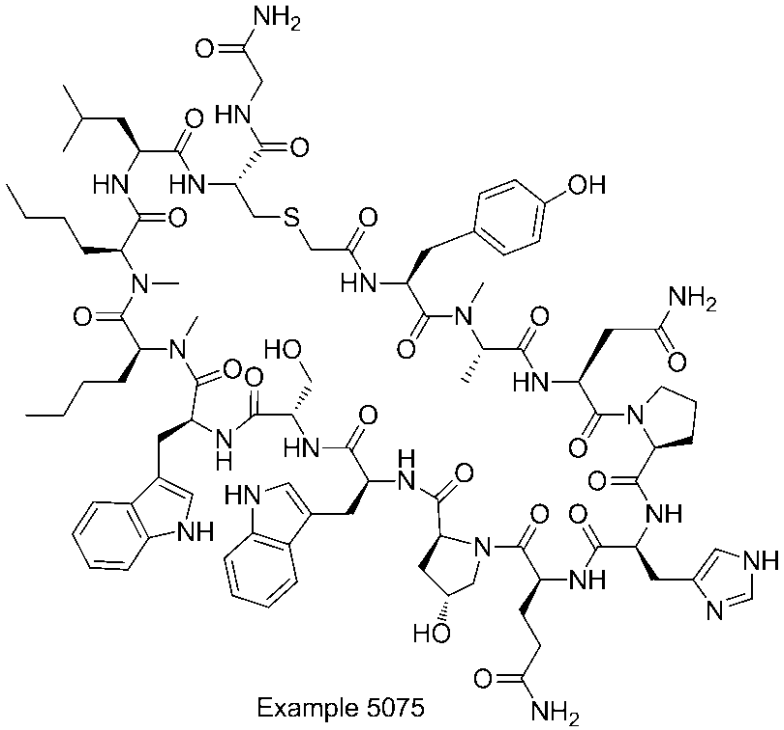
Example 5073

実施例５０７４



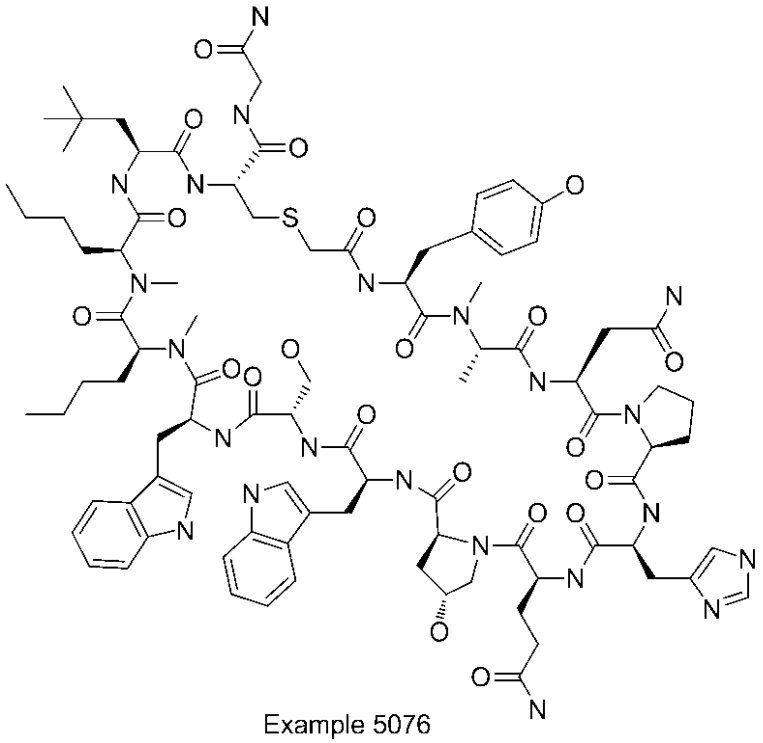
Example 5074

実施例５０７５



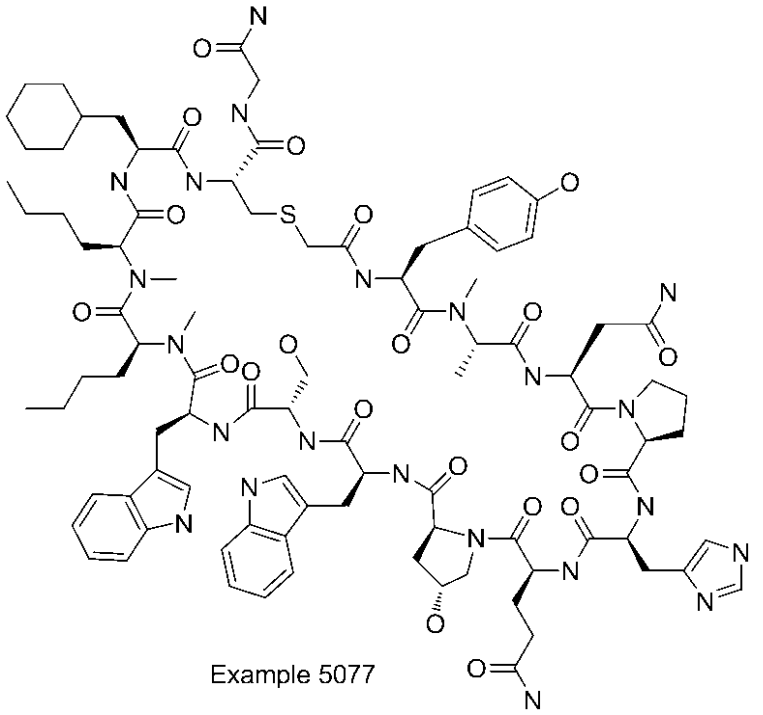
Example 5075

実施例５０７６



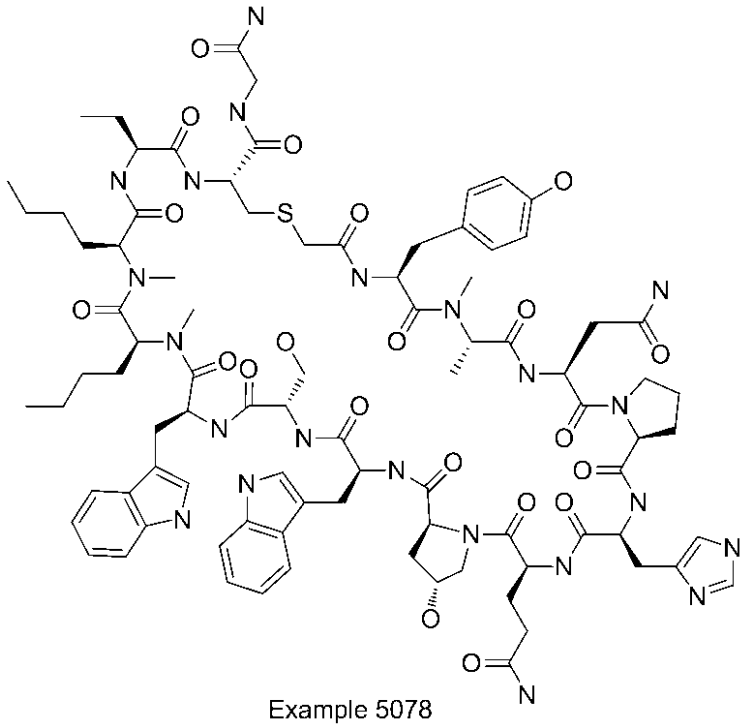
Example 5076

実施例５０７７



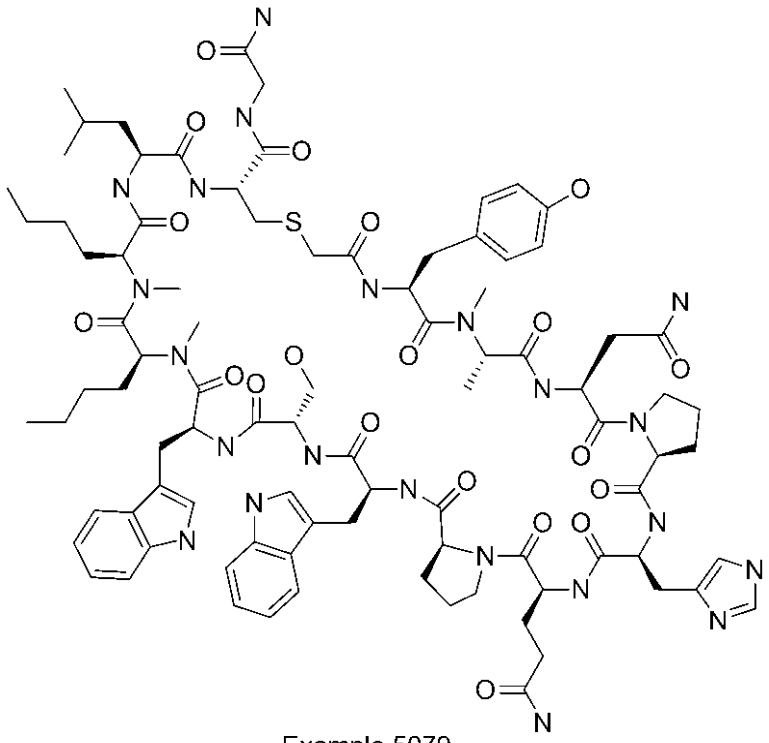
Example 5077

実施例５０７８



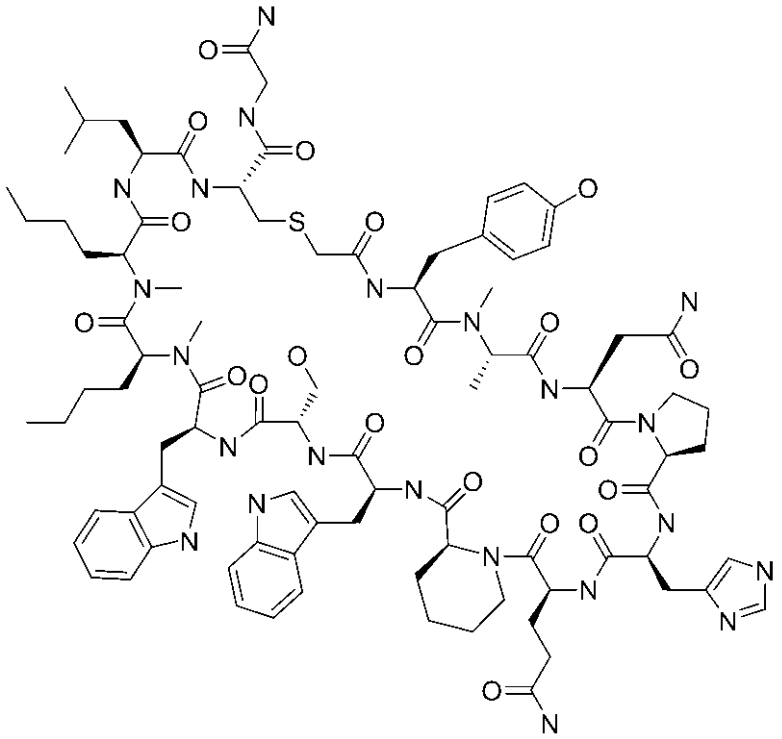
Example 5078

実施例５０７９



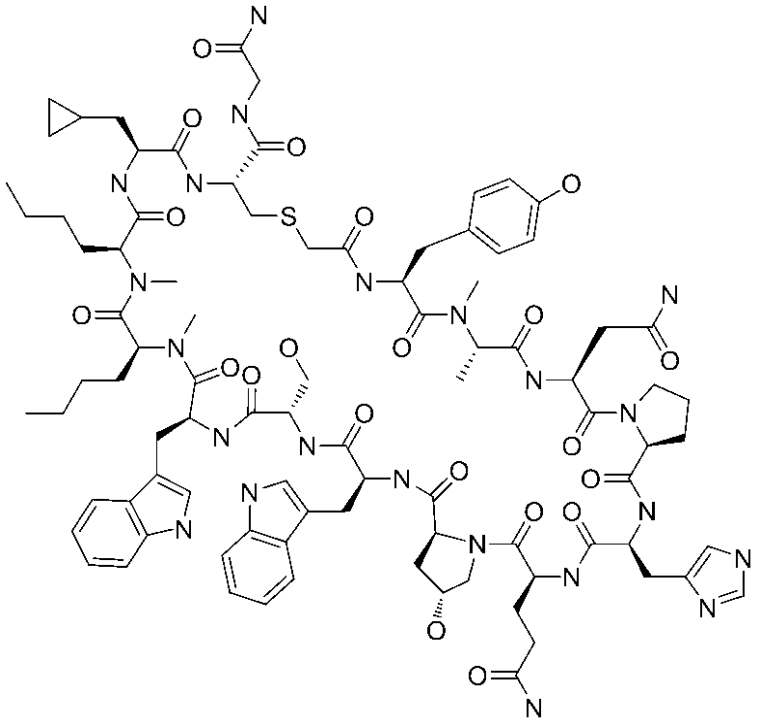
Example 5079

実施例５０８０



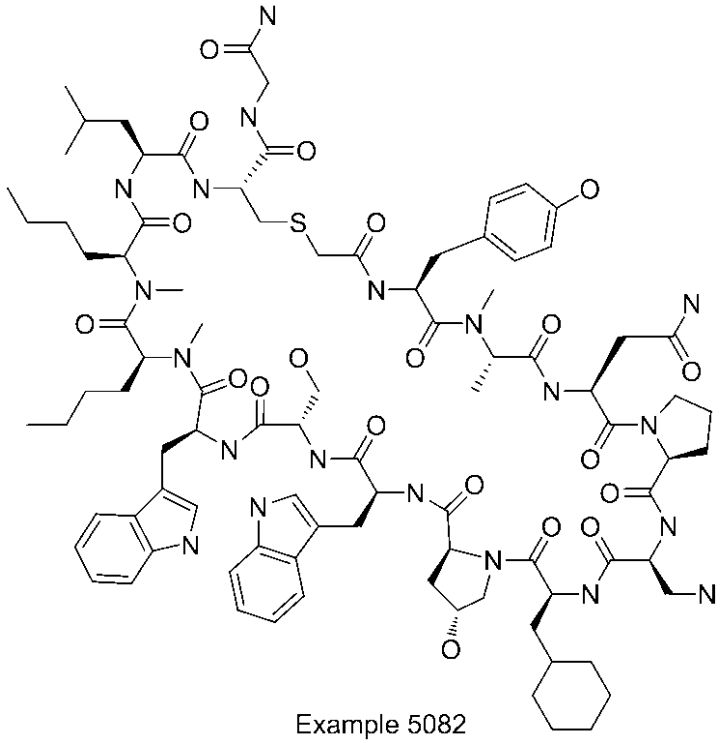
Example 5080

実施例５０８１



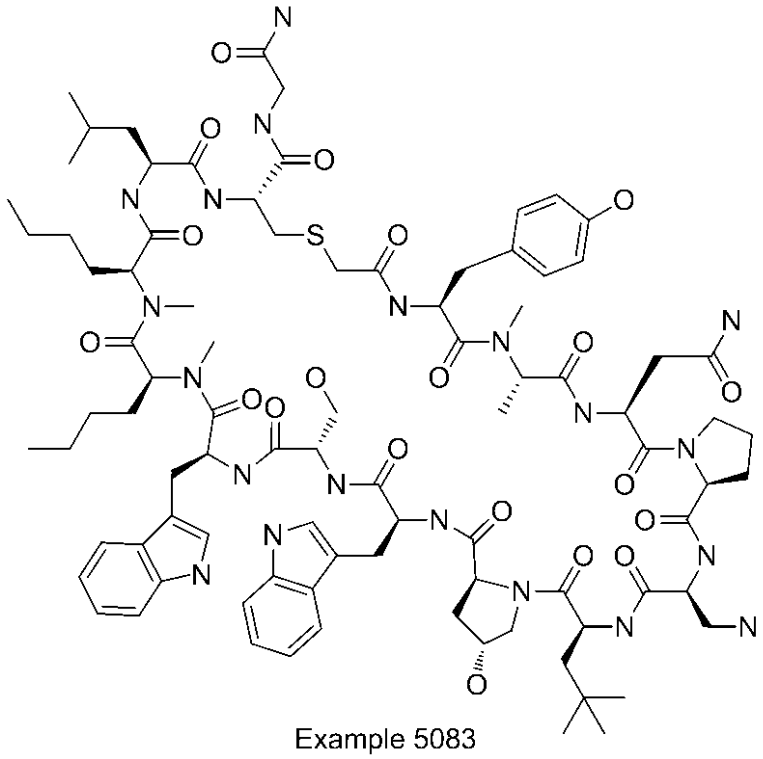
Example 5081

実施例５０８２



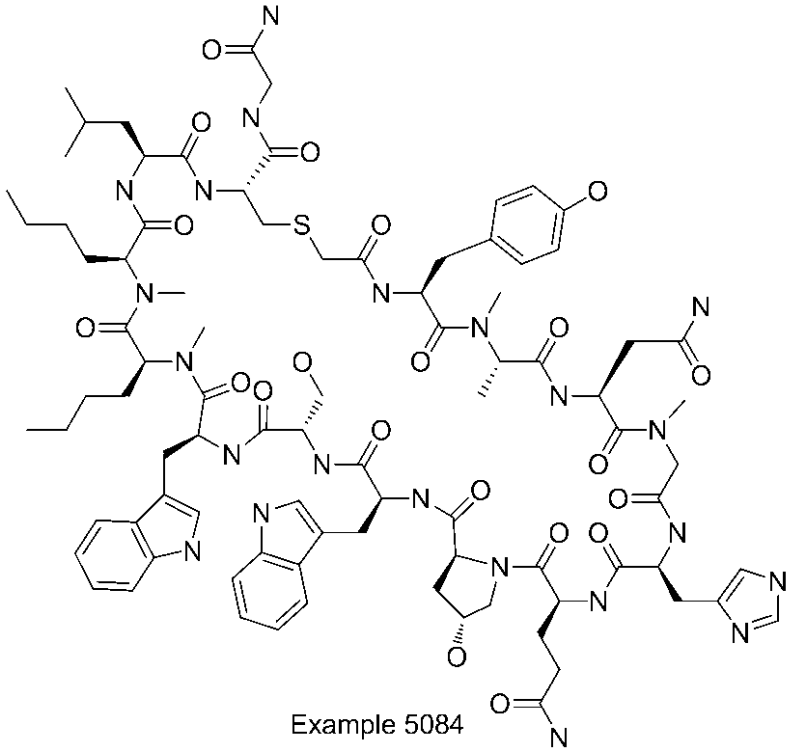
Example 5082

実施例５０８３



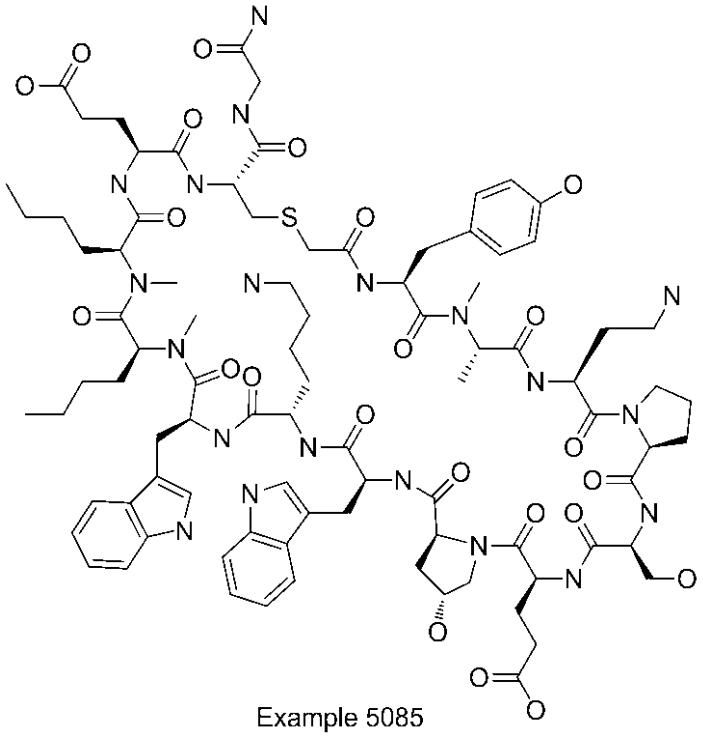
Example 5083

実施例５０８４



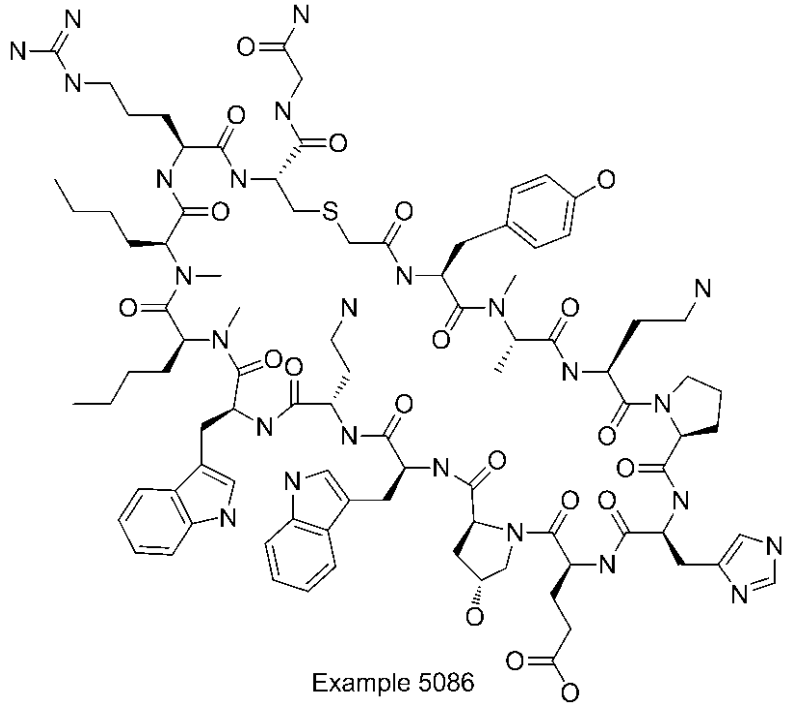
Example 5084

実施例５０８５



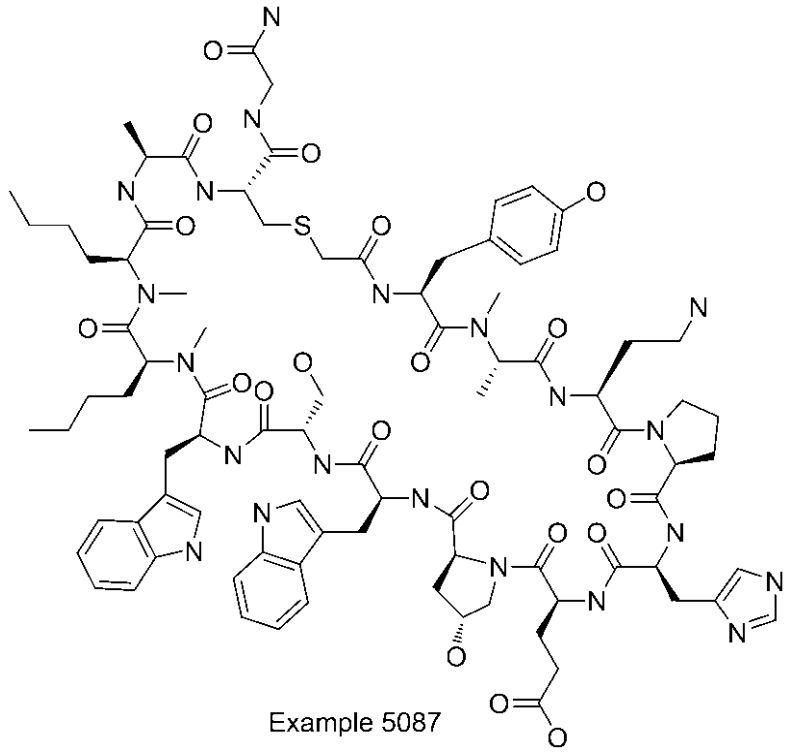
Example 5085

実施例５０８６



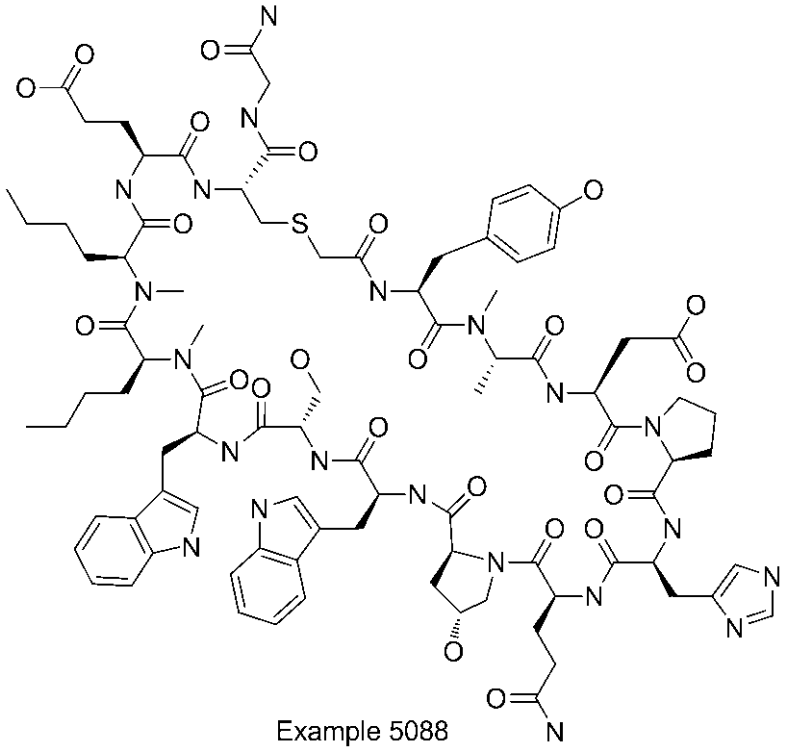
Example 5086

実施例５０８７



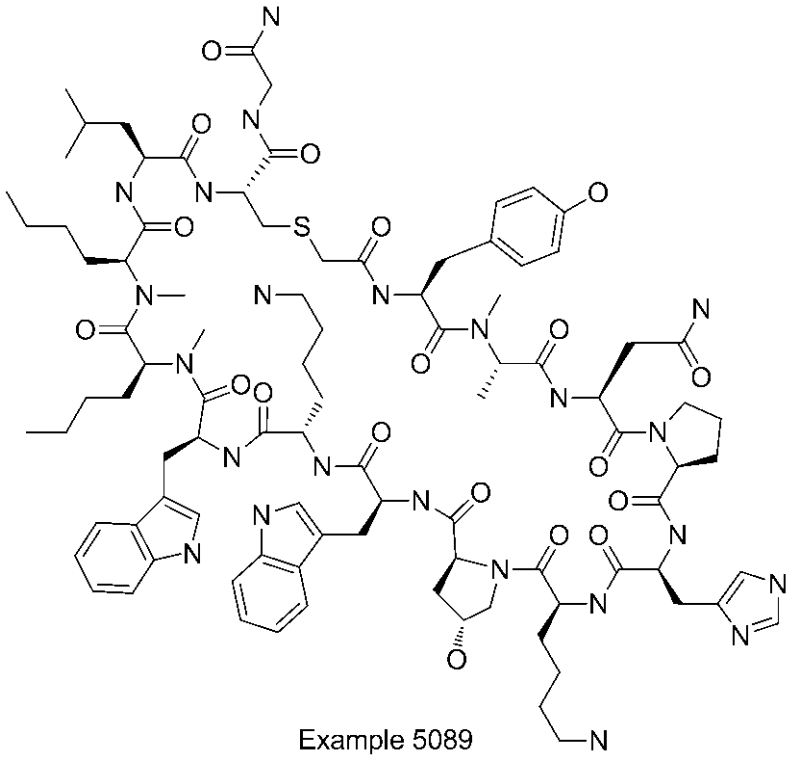
Example 5087

実施例５０８８



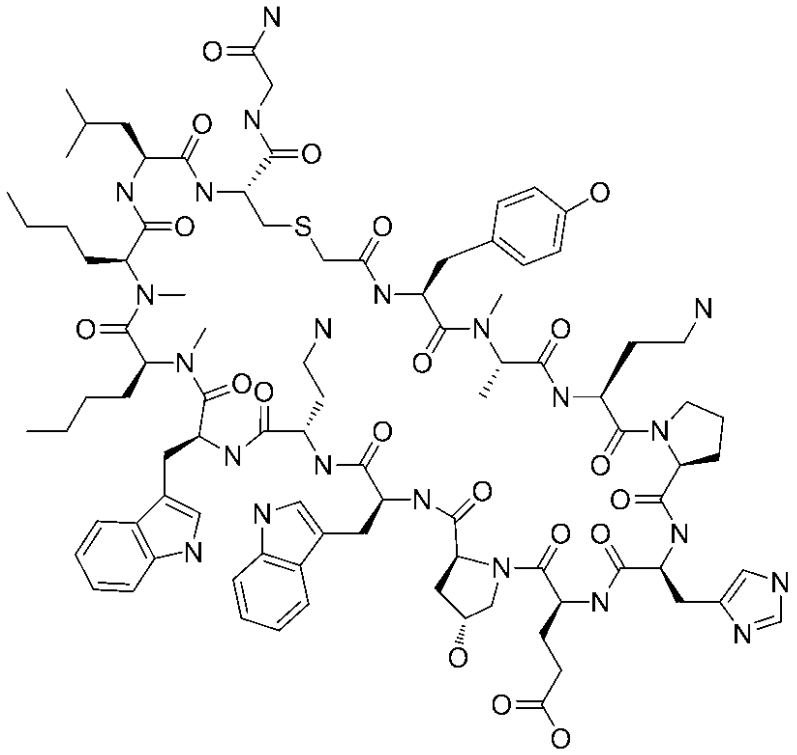
Example 5088

実施例５０８９



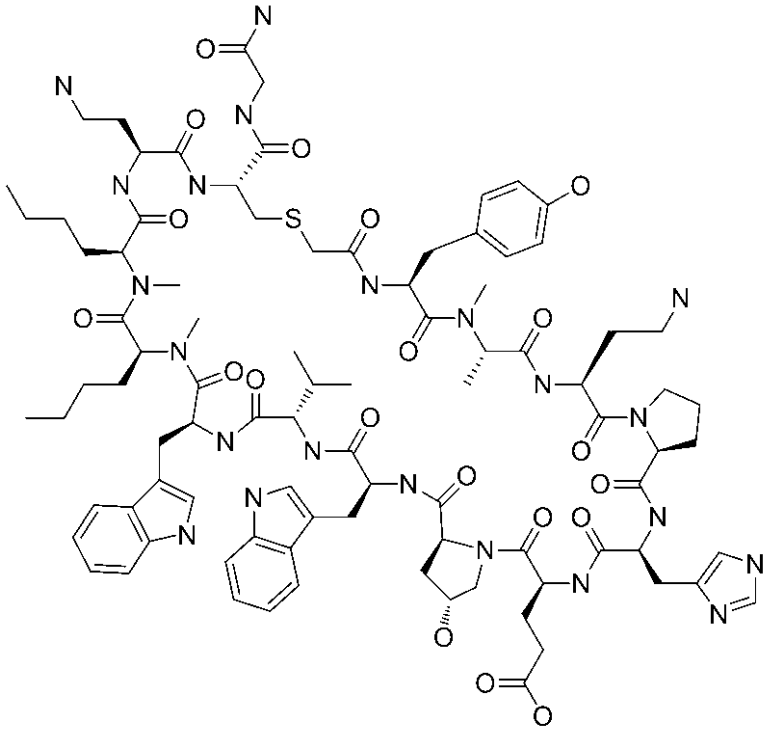
Example 5089

実施例５０９０



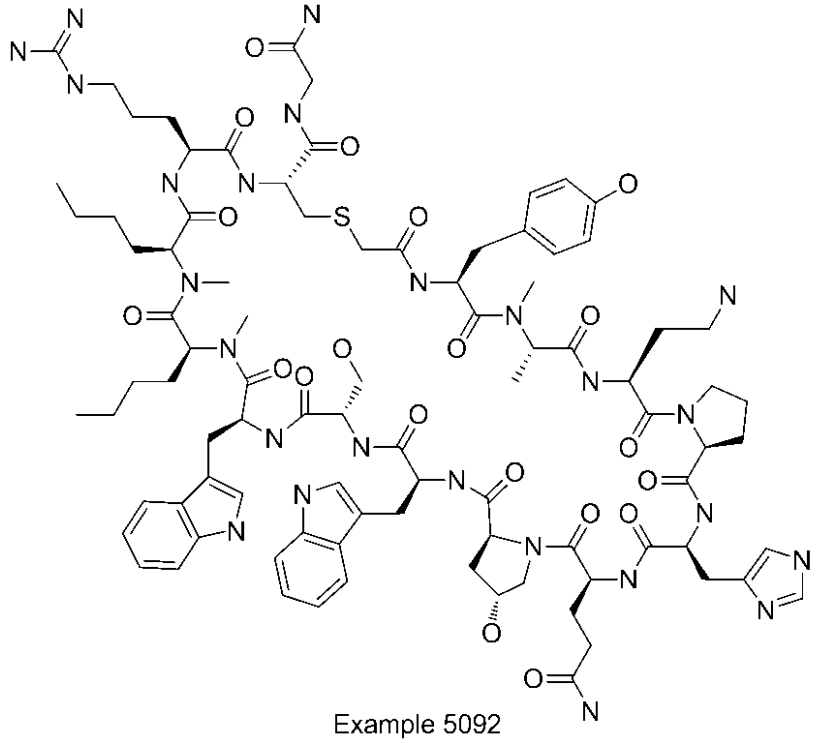
Example 5090

実施例５０９１



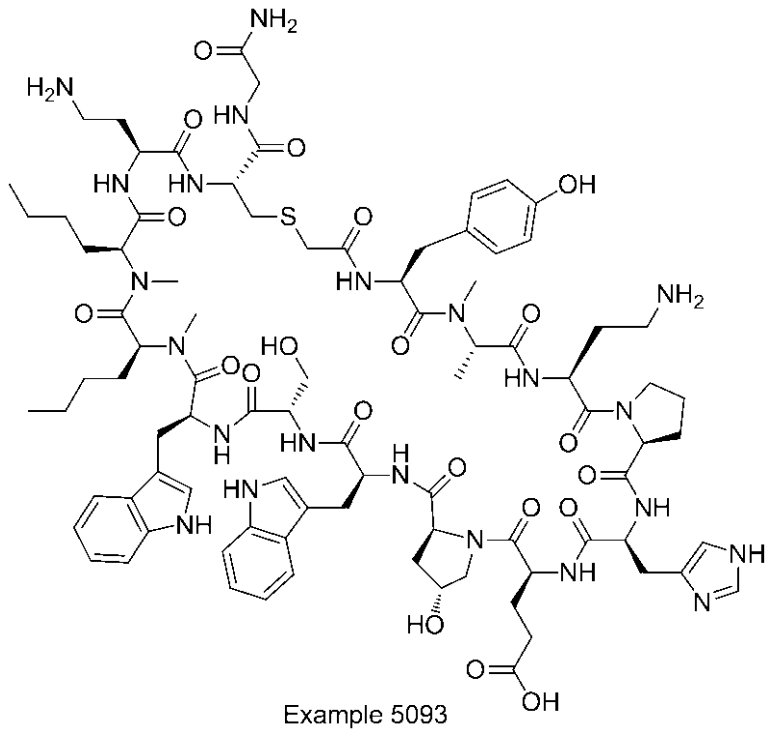
Example 5091

実施例５０９２



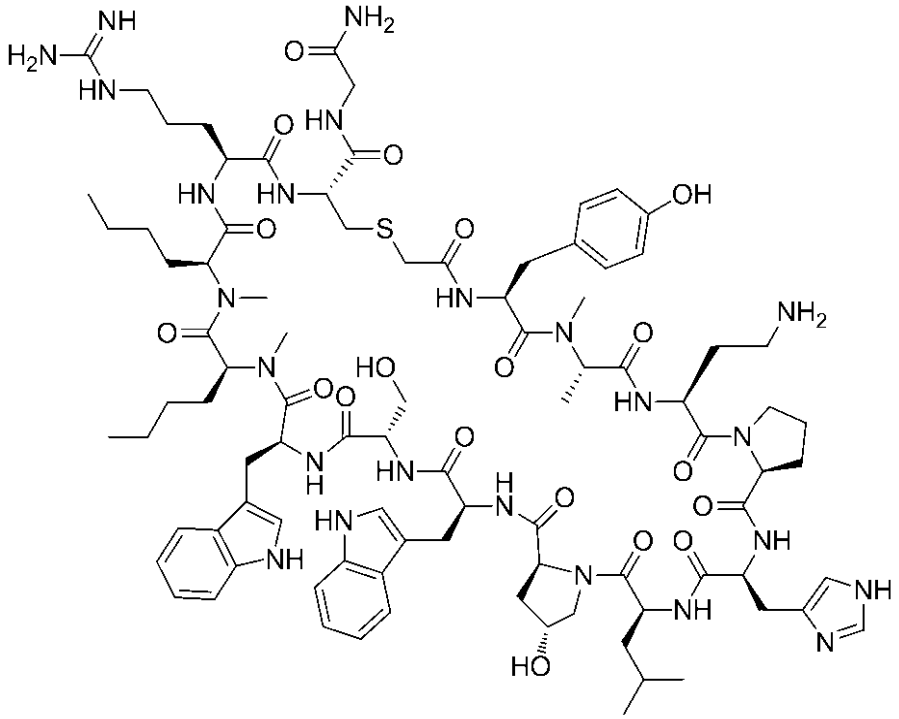
Example 5092

実施例５０９３



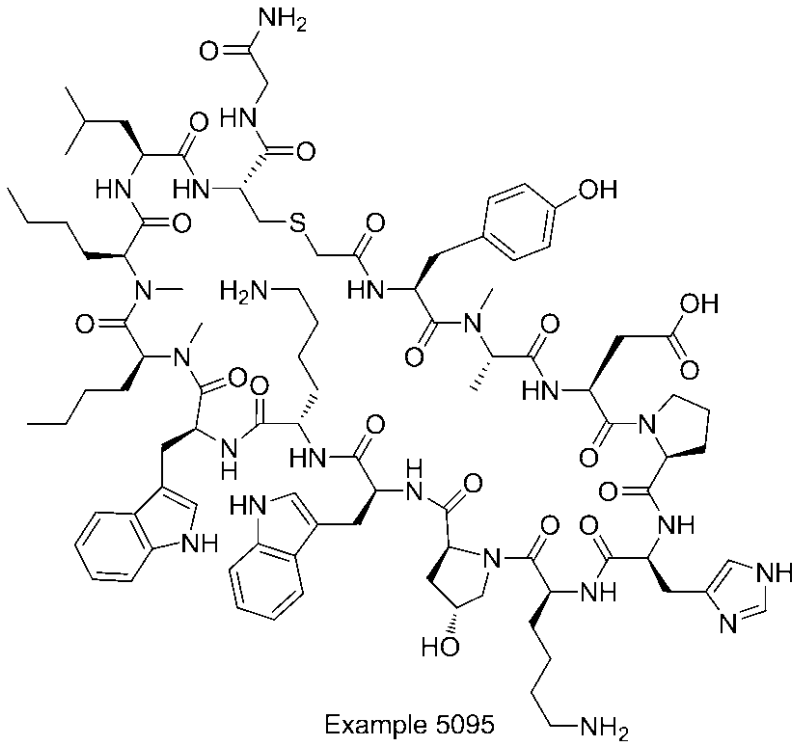
Example 5093

実施例５０９４



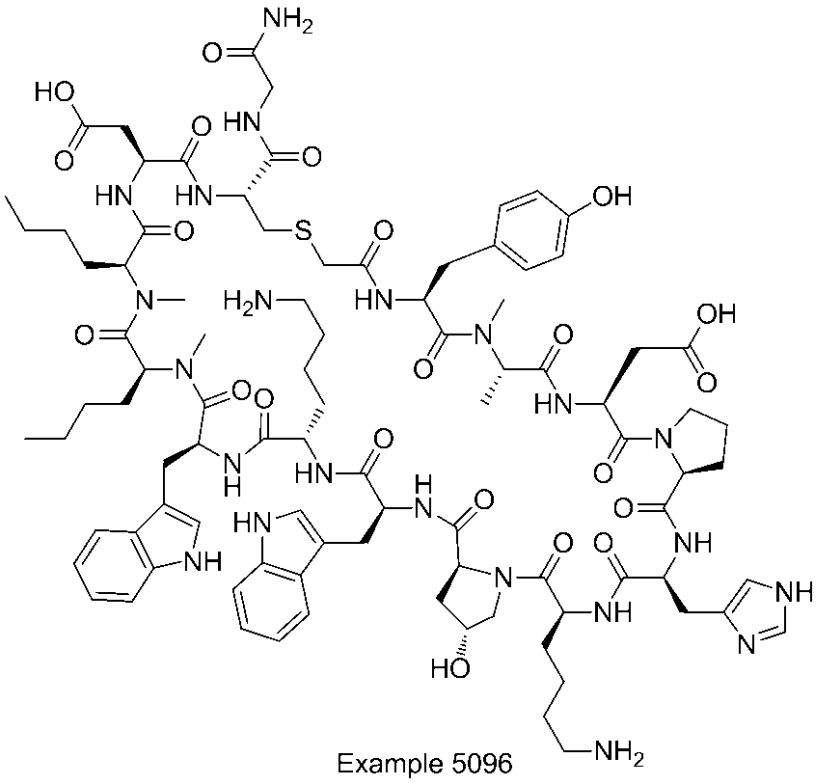
Example 5094

実施例５０９５



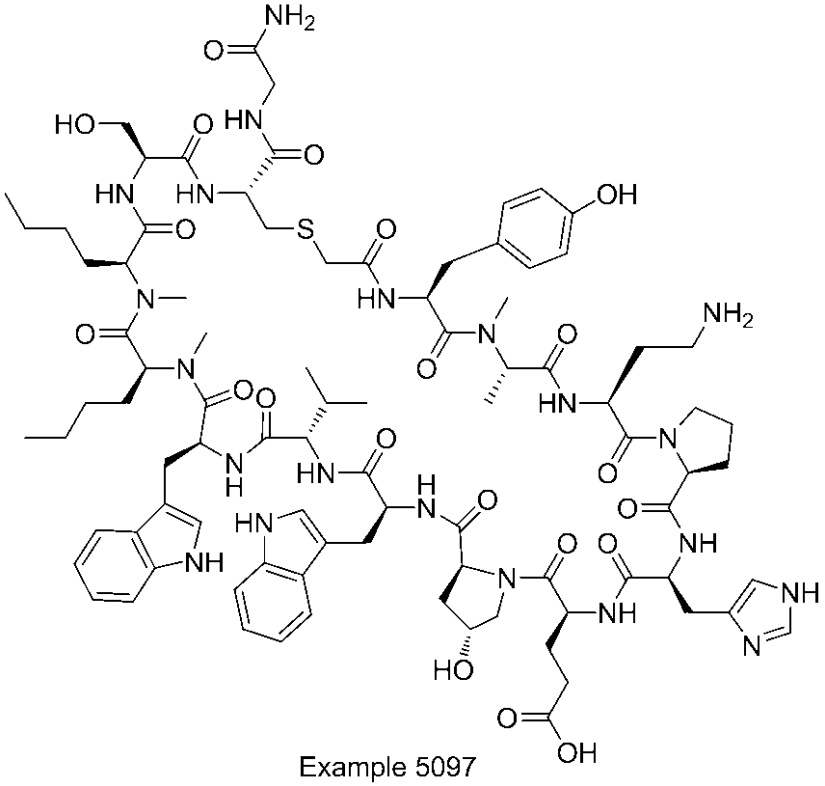
Example 5095

実施例５０９６



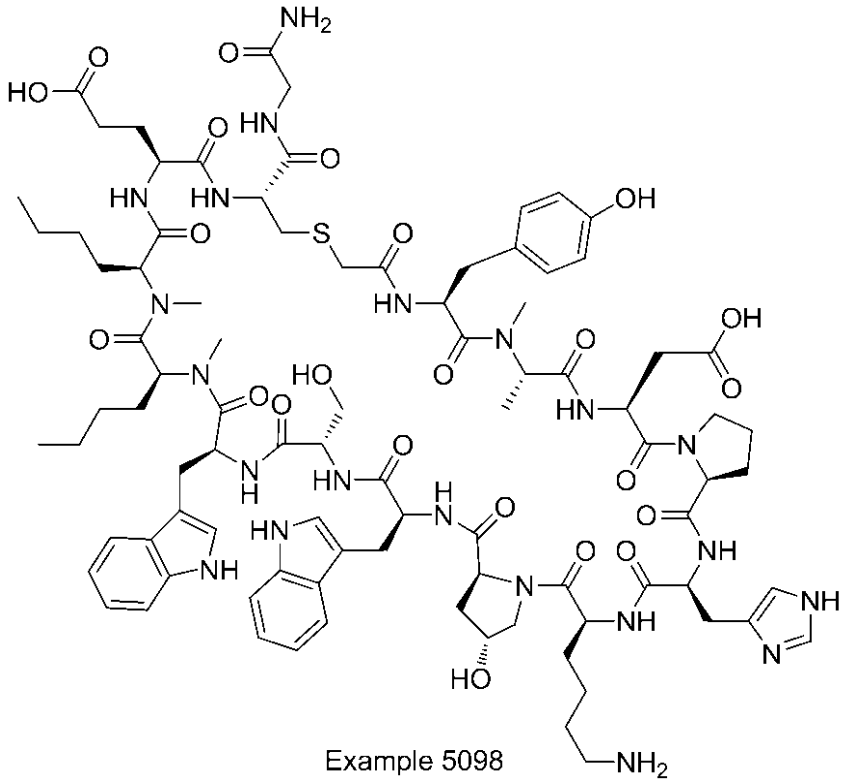
Example 5096

実施例５０９７



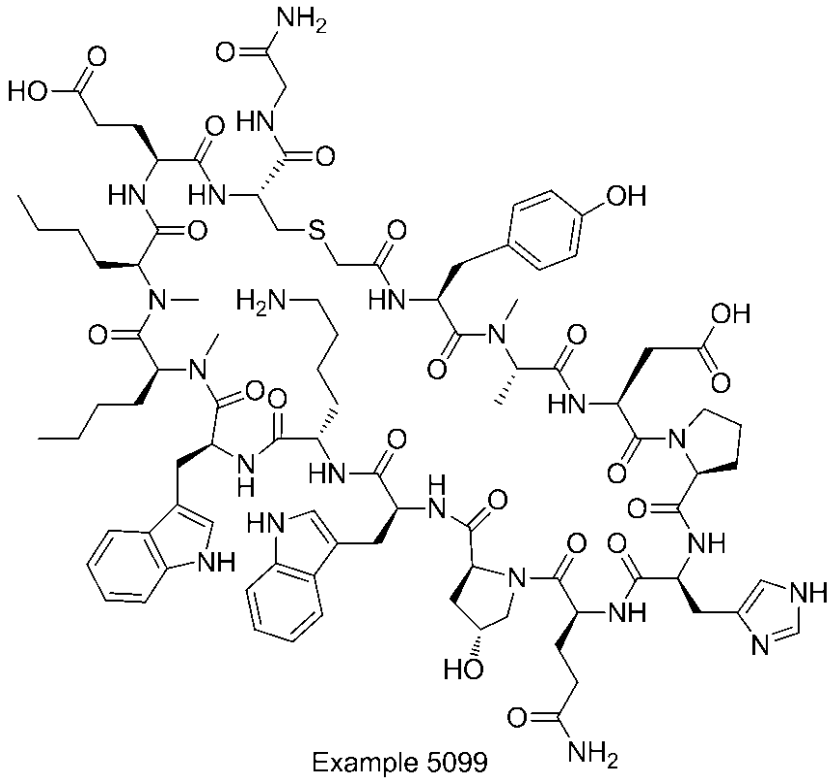
Example 5097

実施例５０９８



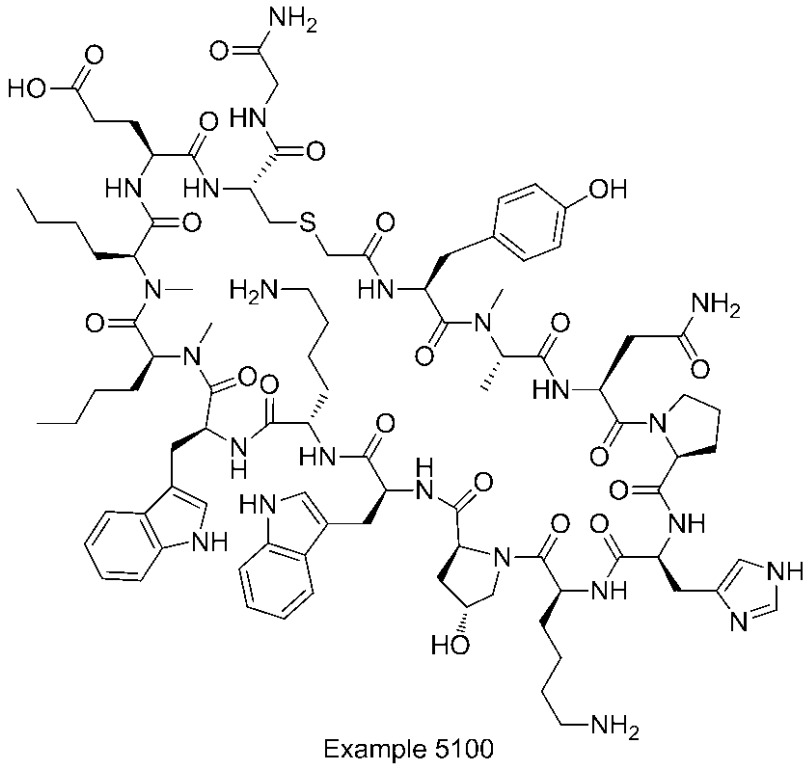
Example 5098

実施例５０９９



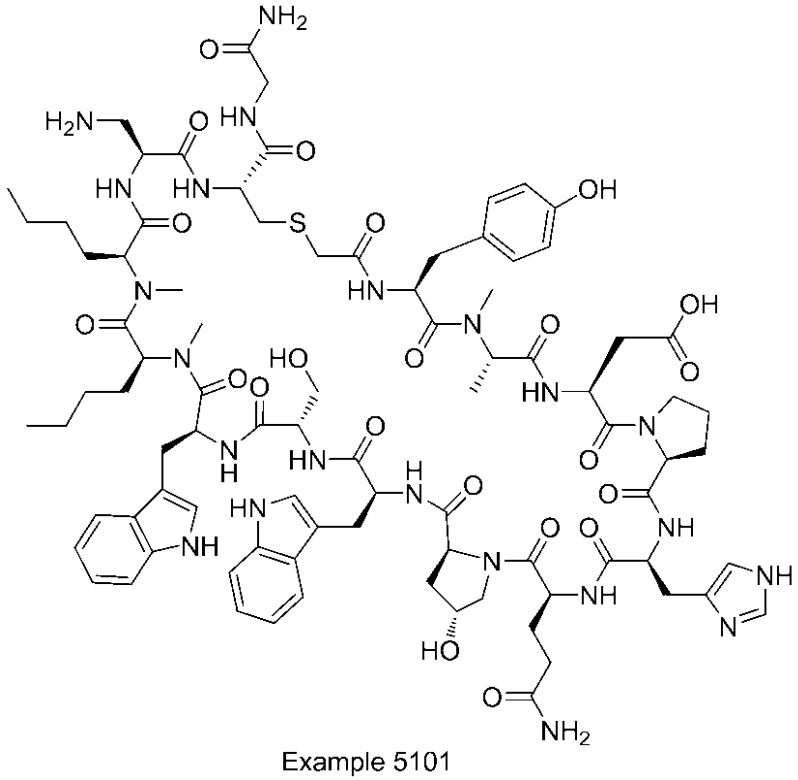
Example 5099

実施例５１００



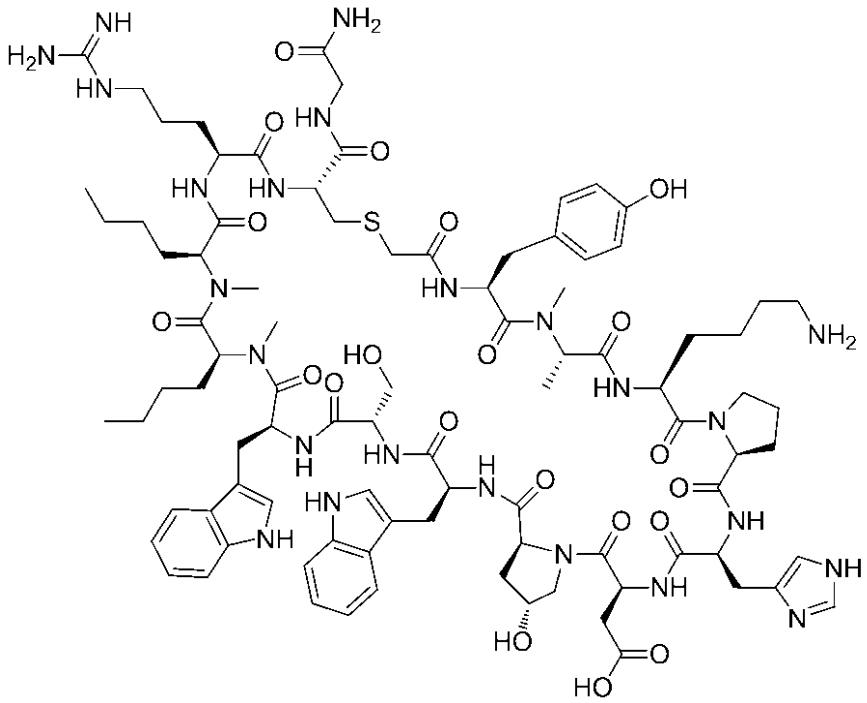
Example 5100

実施例５１０１



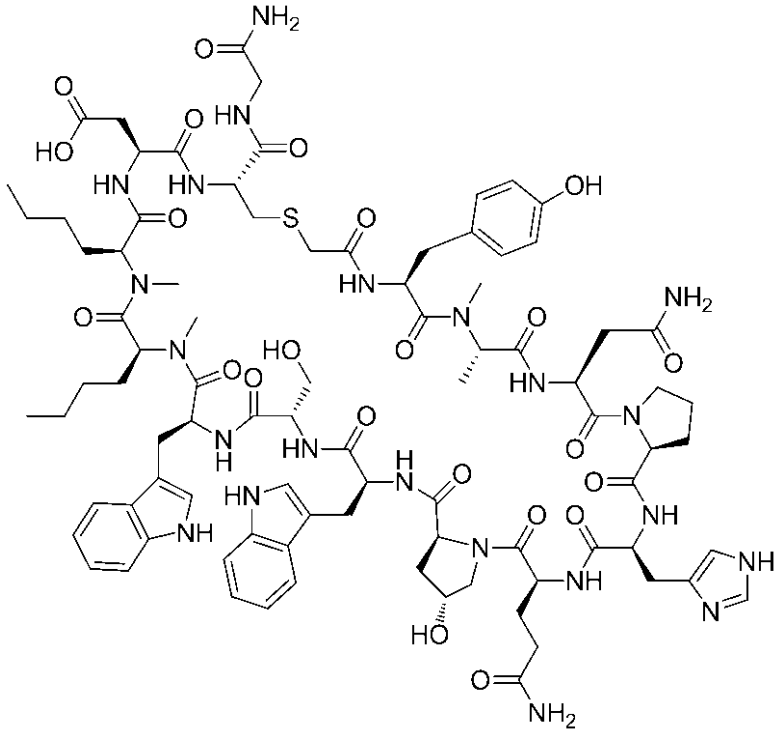
Example 5101

実施例５１０２



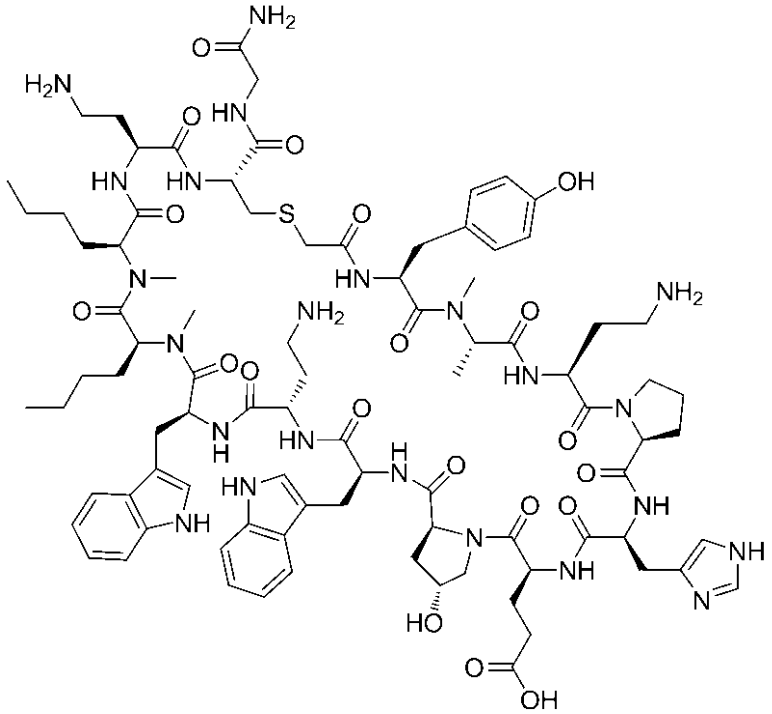
Example 5102

実施例５１０３



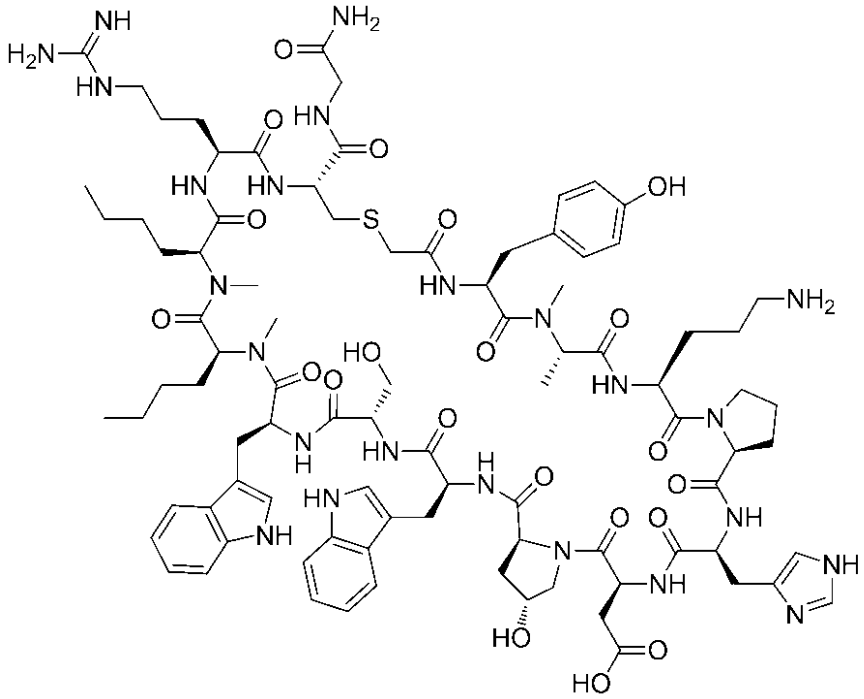
Example 5103

実施例５１０４



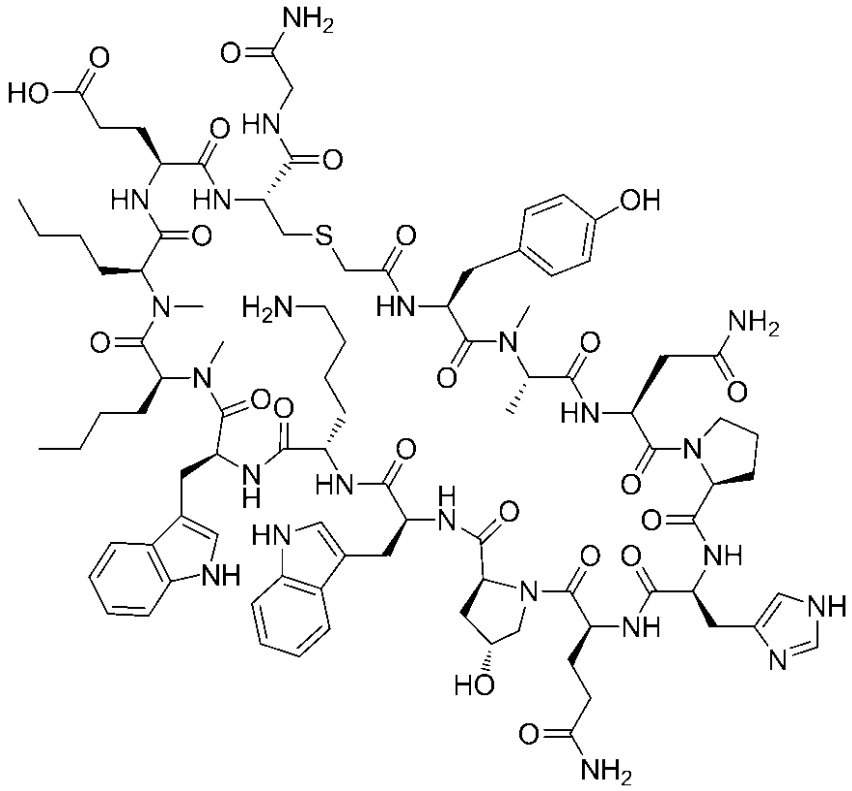
Example 5104

実施例５１０５



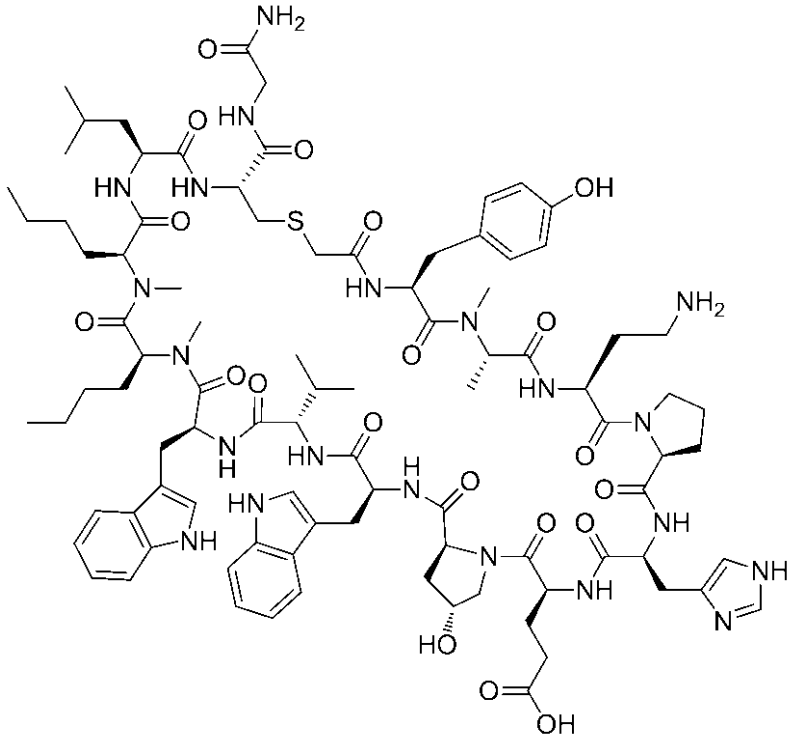
Example 5105

実施例５１０６



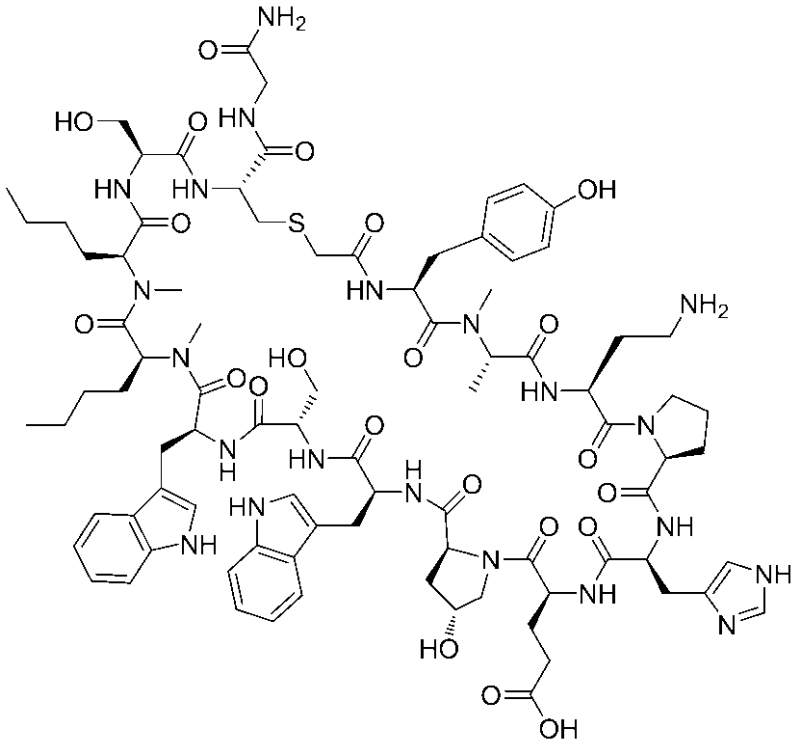
Example 5106

実施例５１０７



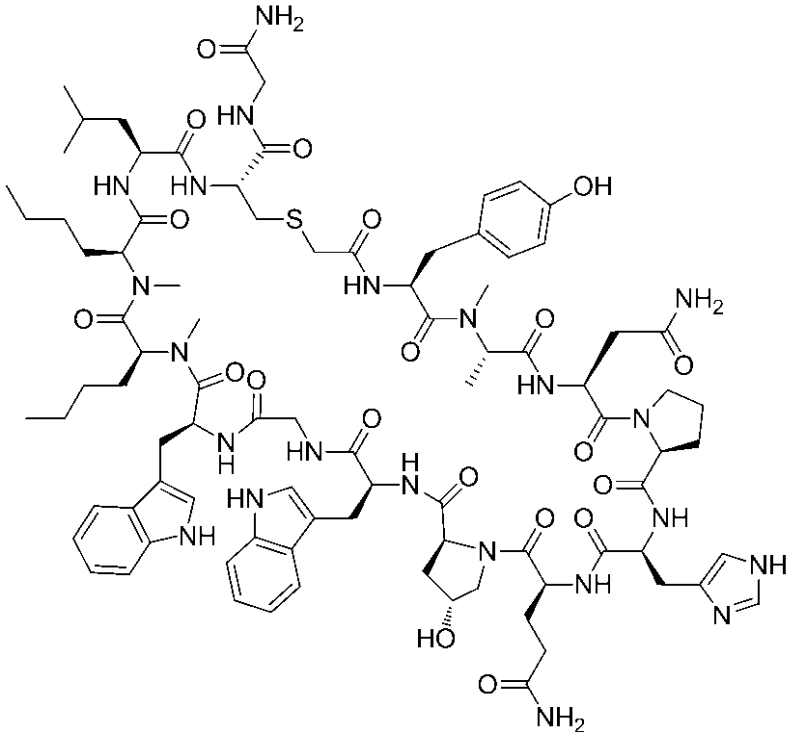
Example 5107

実施例５１０８



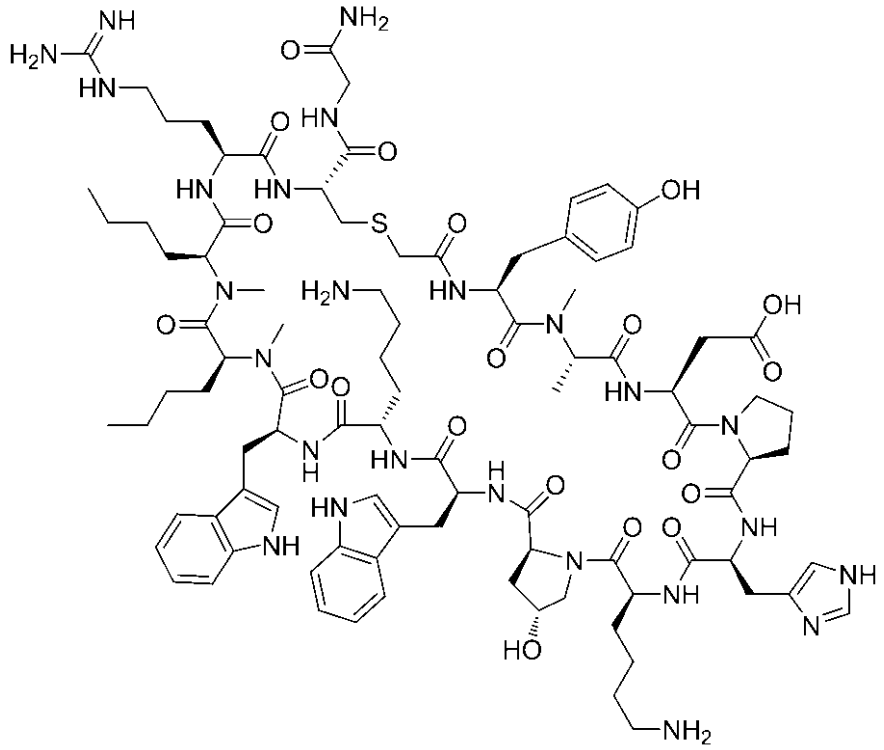
Example 5108

実施例５１０９



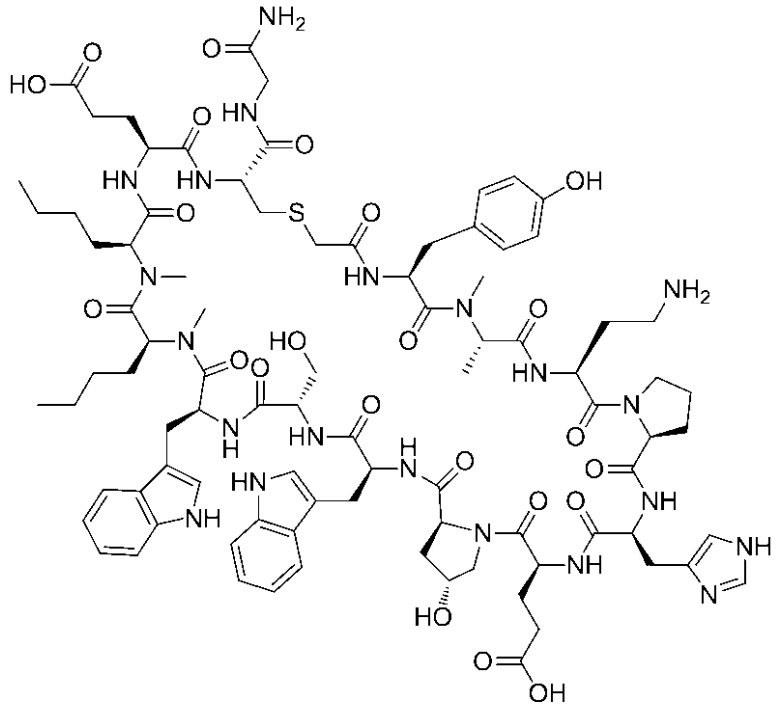
Example 5109

実施例５１１０



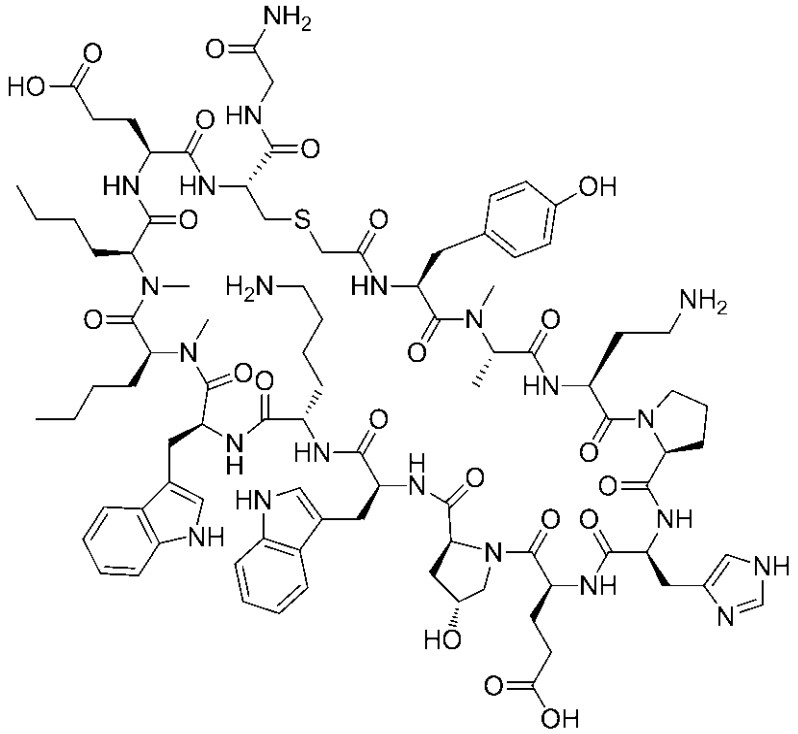
Example 5110

実施例５１１１



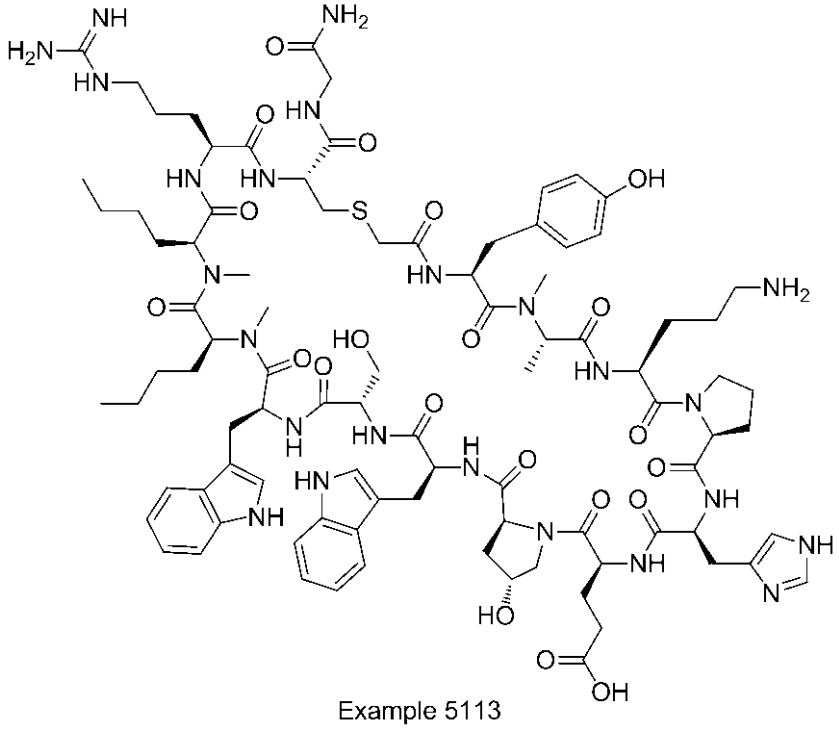
Example 5111

実施例５１１２



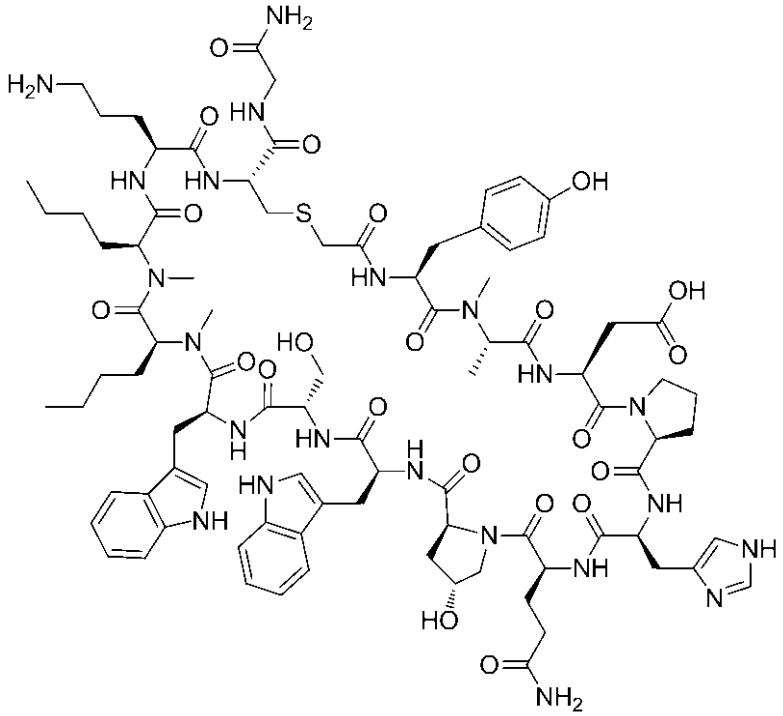
Example 5112

実施例５１１３



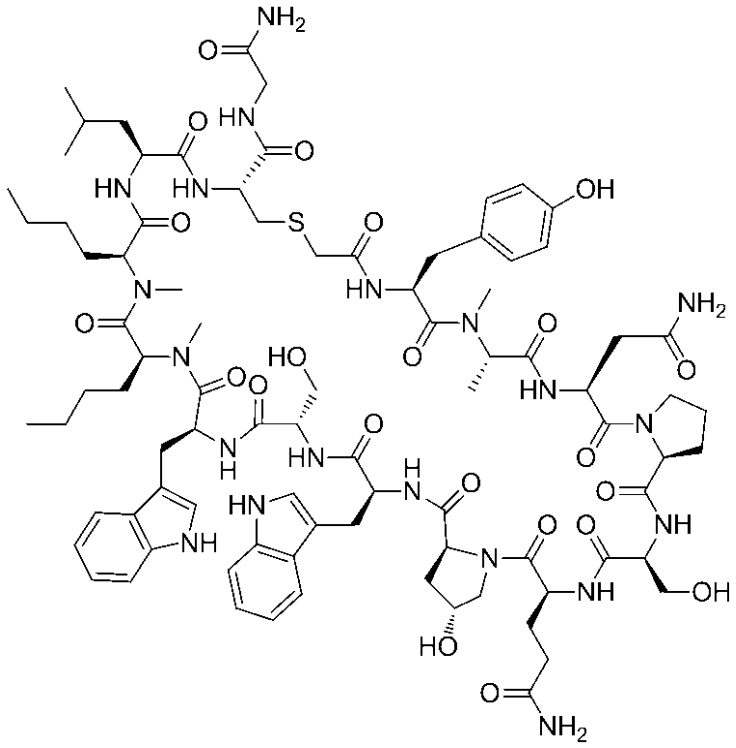
Example 5113

実施例５１１４



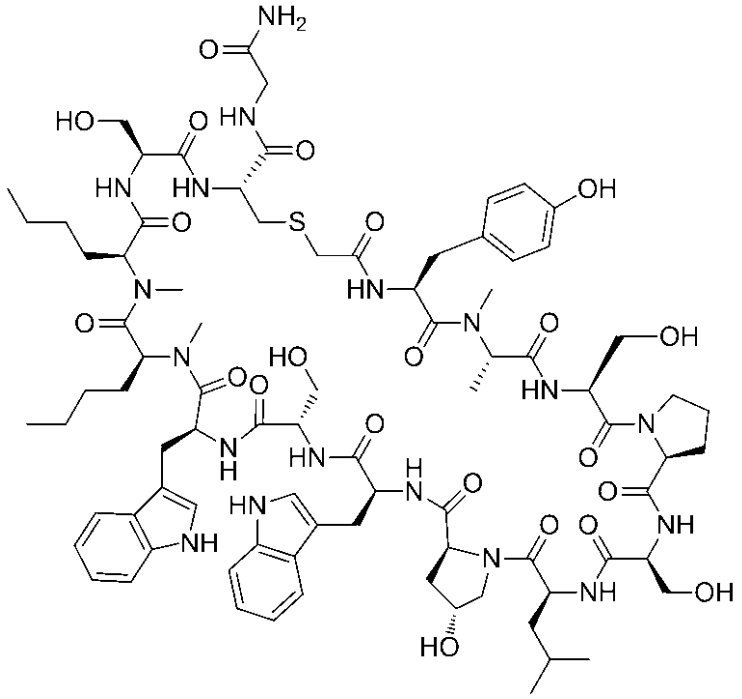
Example 5114

実施例５１１５



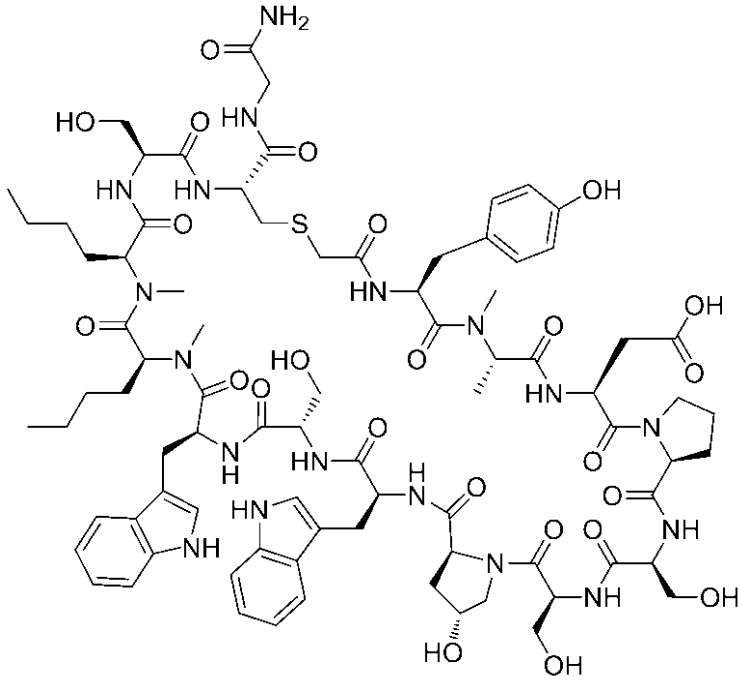
Example 5115

実施例５１１６



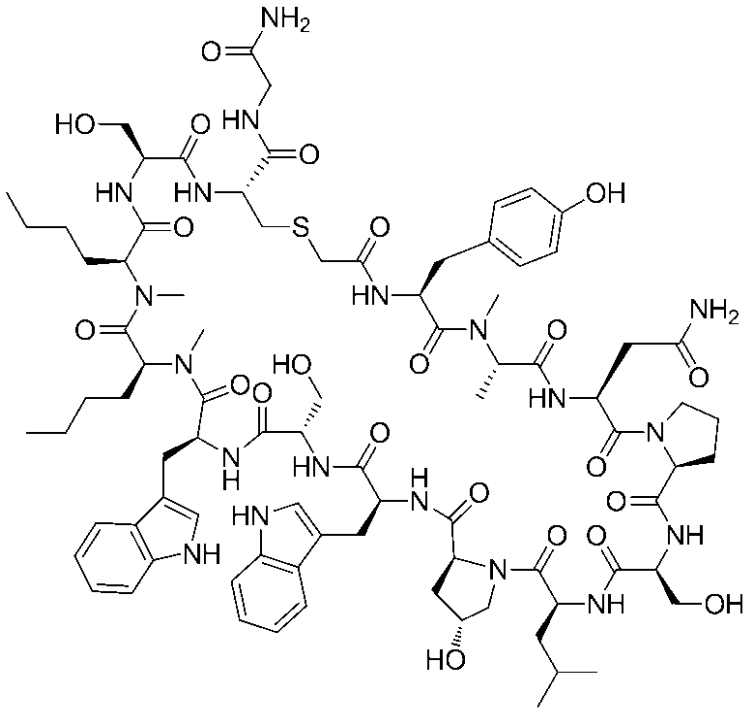
Example 5116

実施例５１１７



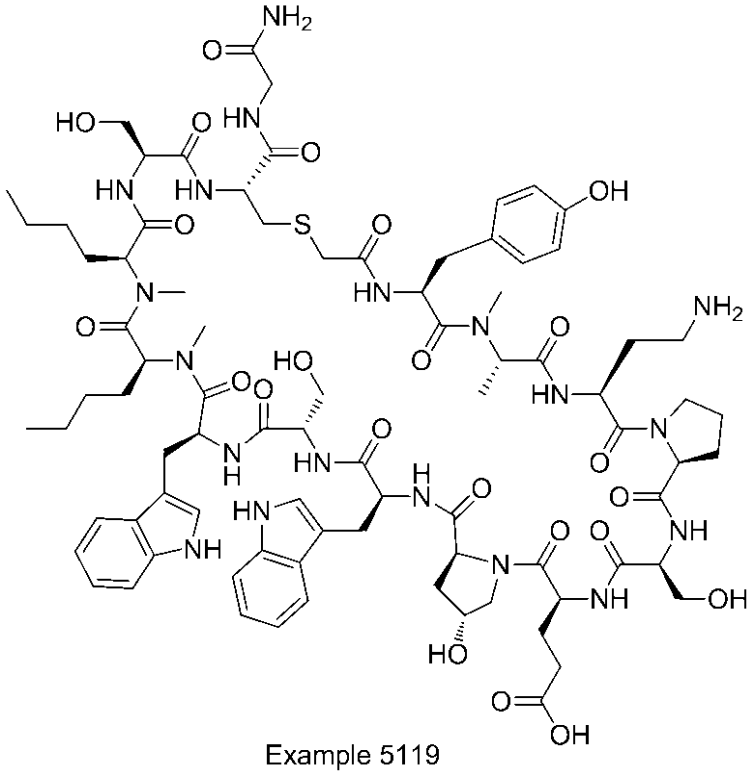
Example 5117

実施例５１１８



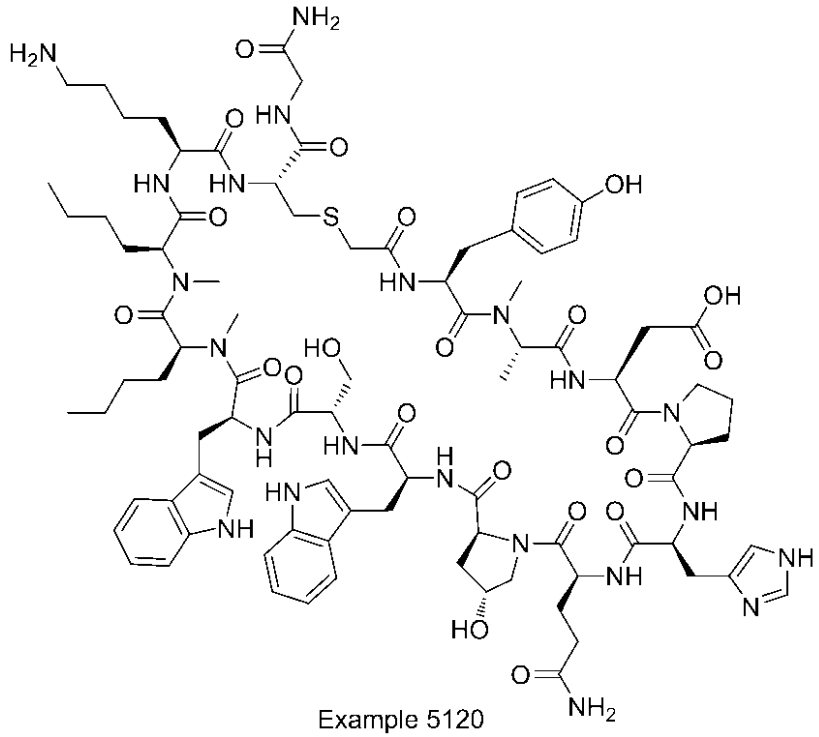
Example 5118

実施例５１１９



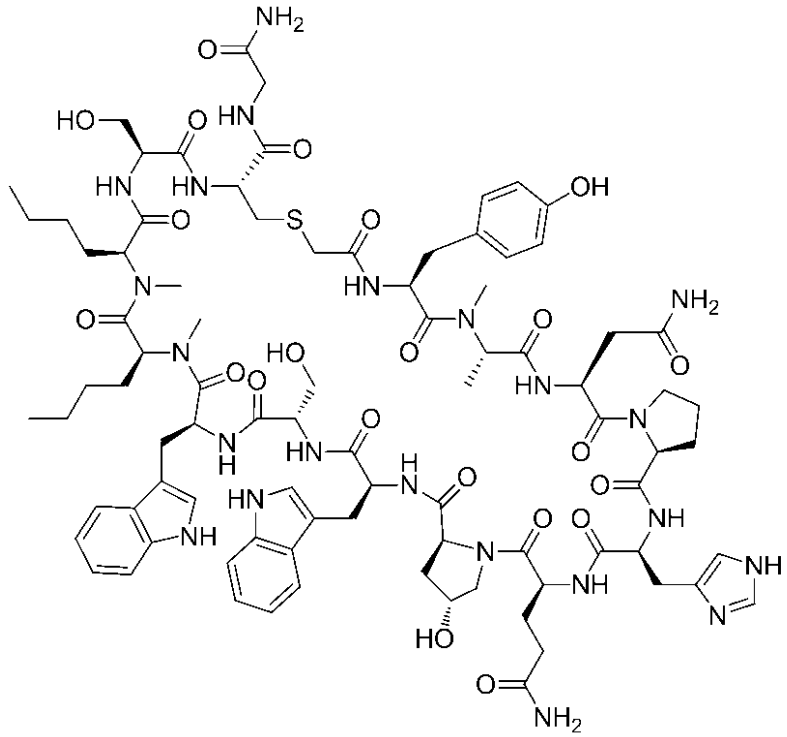
Example 5119

実施例５１２０



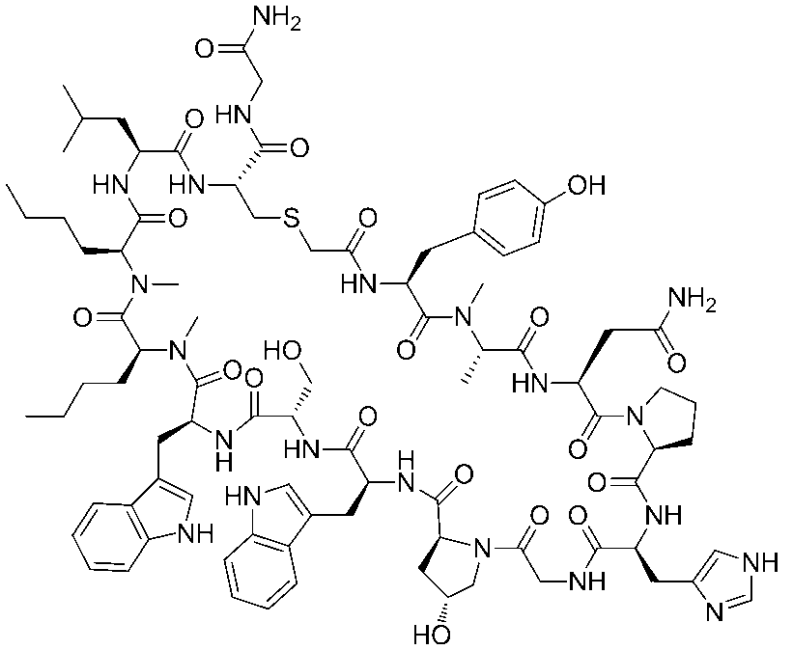
Example 5120

実施例５１２１



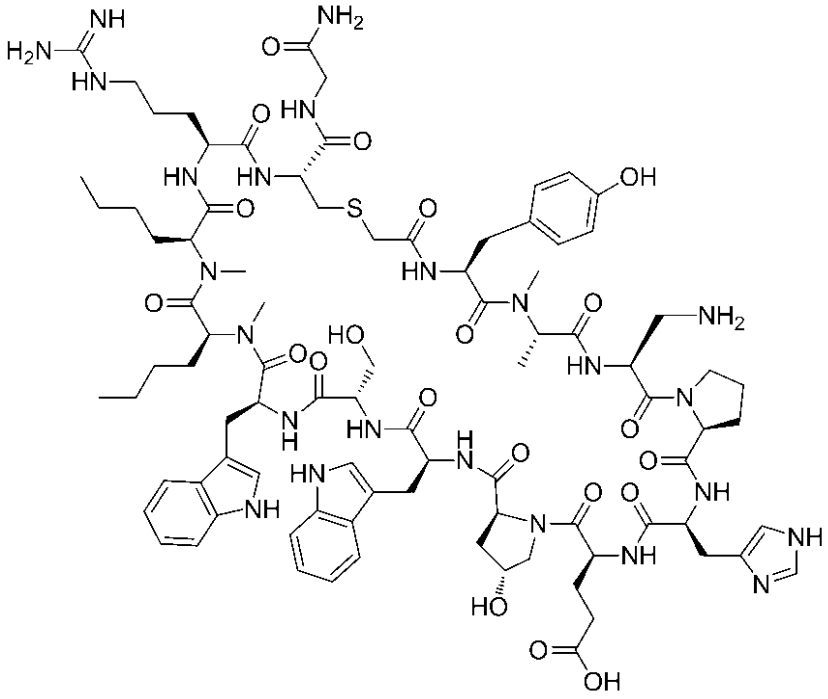
Example 5121

実施例５１２２



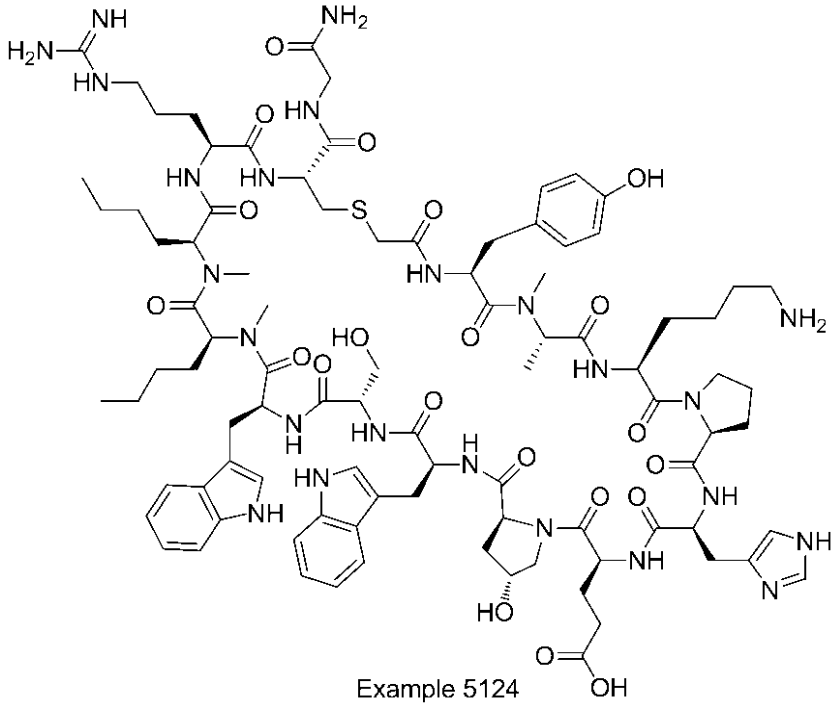
Example 5122

実施例５１２３



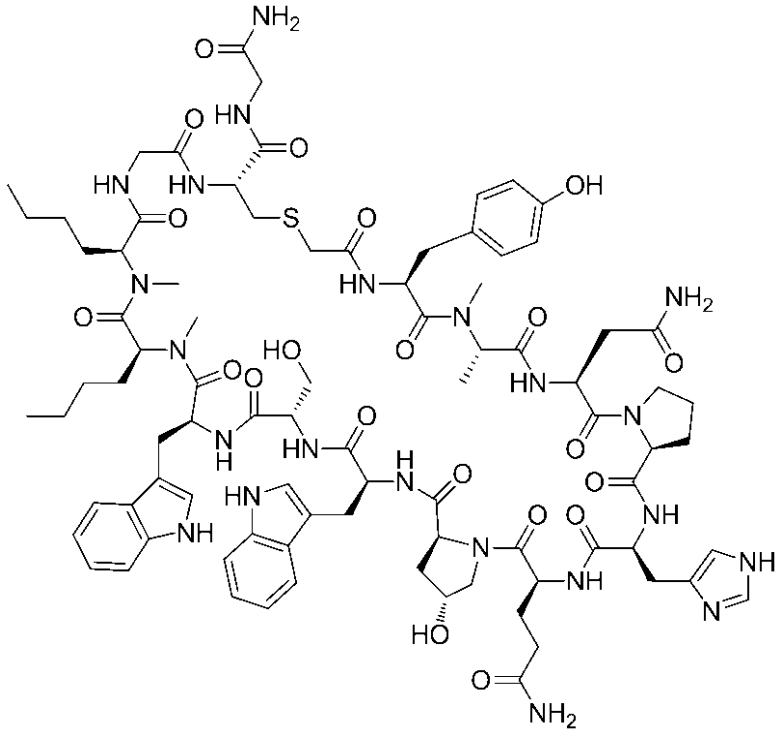
Example 5123

実施例５１２４



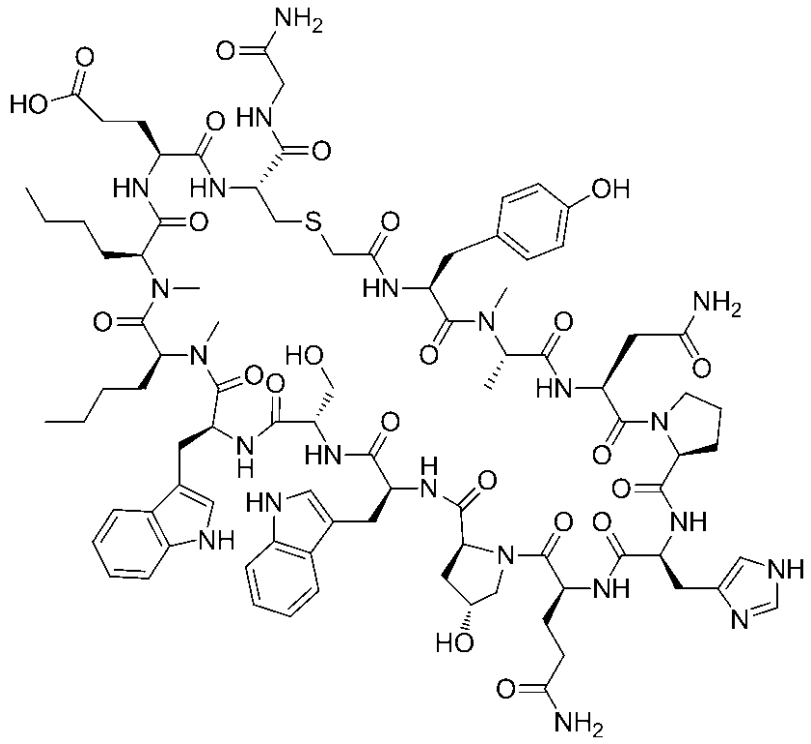
Example 5124

実施例５１２５



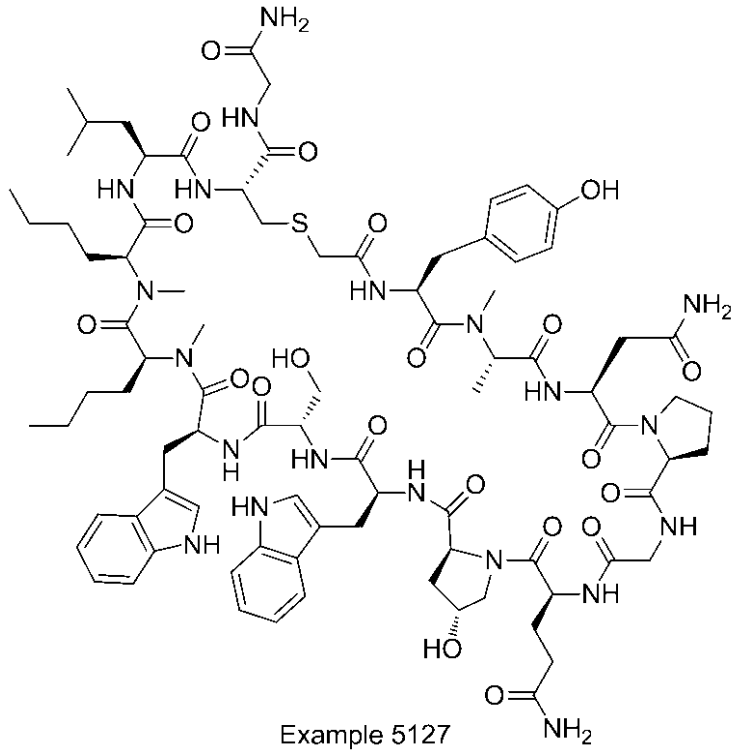
Example 5125

実施例５１２６



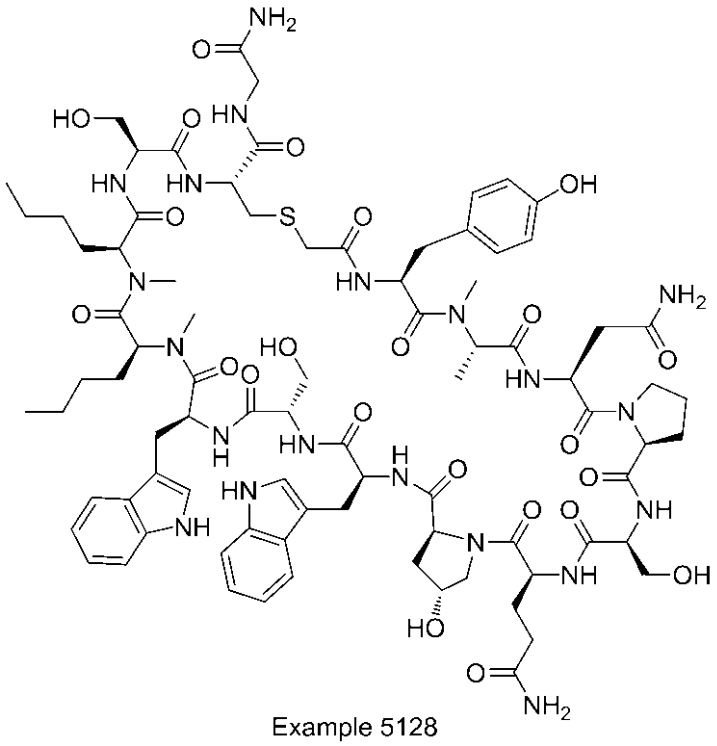
Example 5126

実施例５１２７



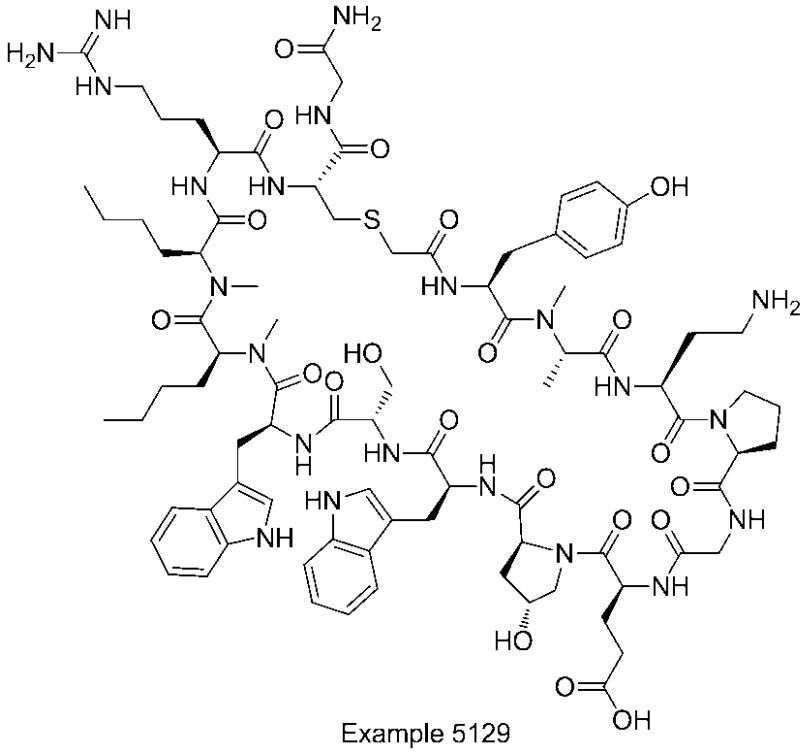
Example 5127

実施例５１２８



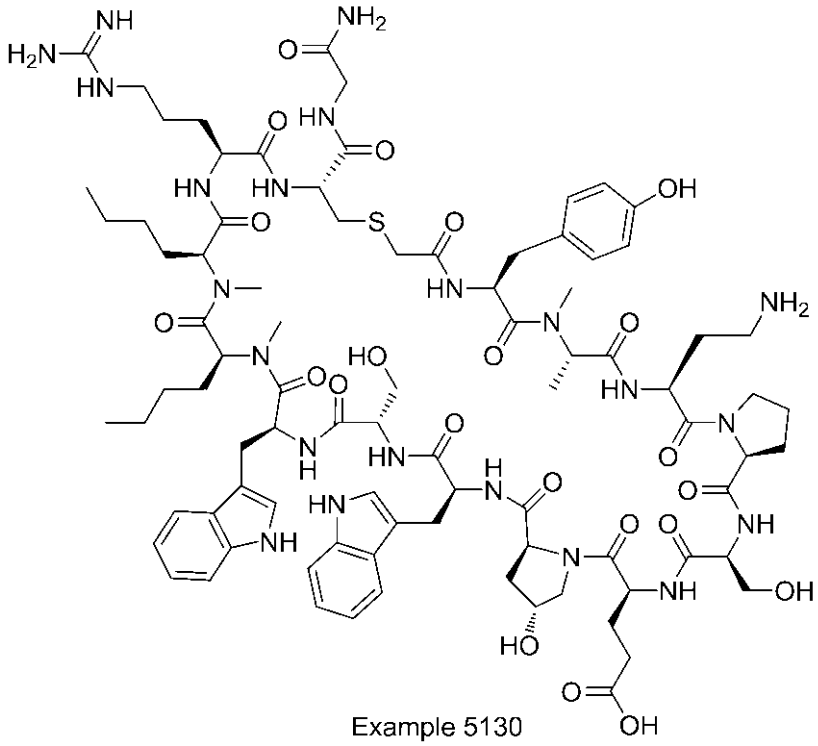
Example 5128

実施例５１２９



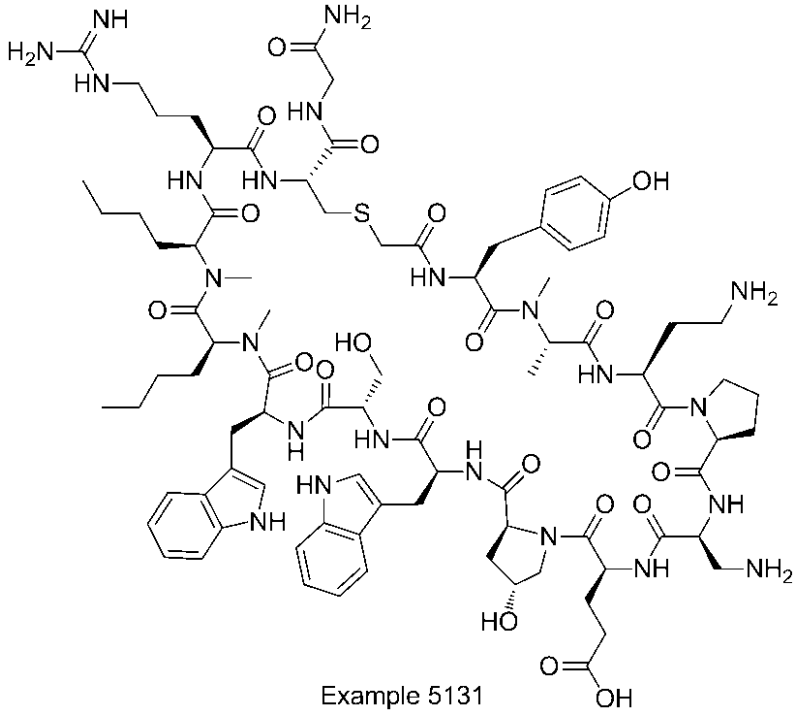
Example 5129

実施例５１３０



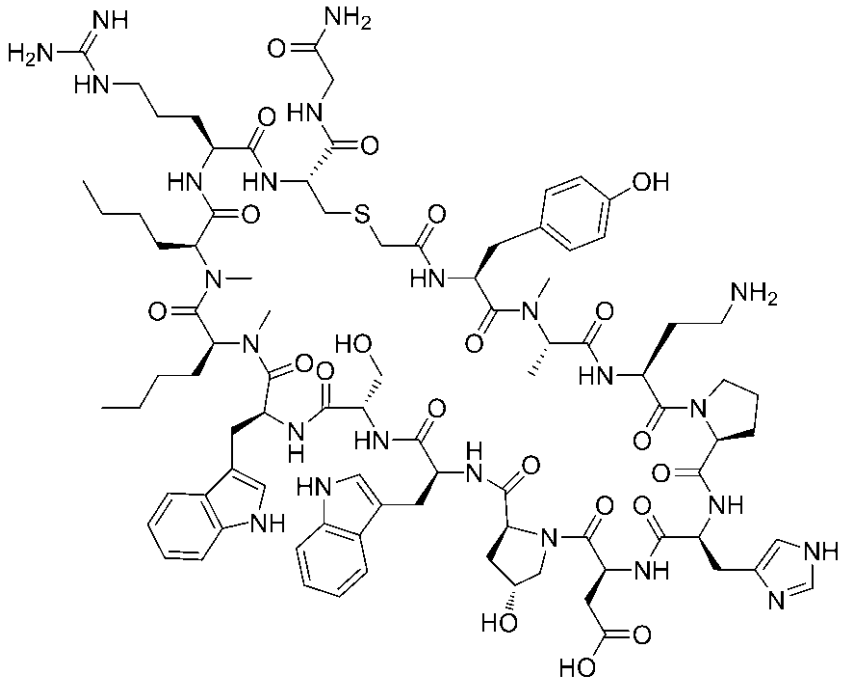
Example 5130

実施例５１３１



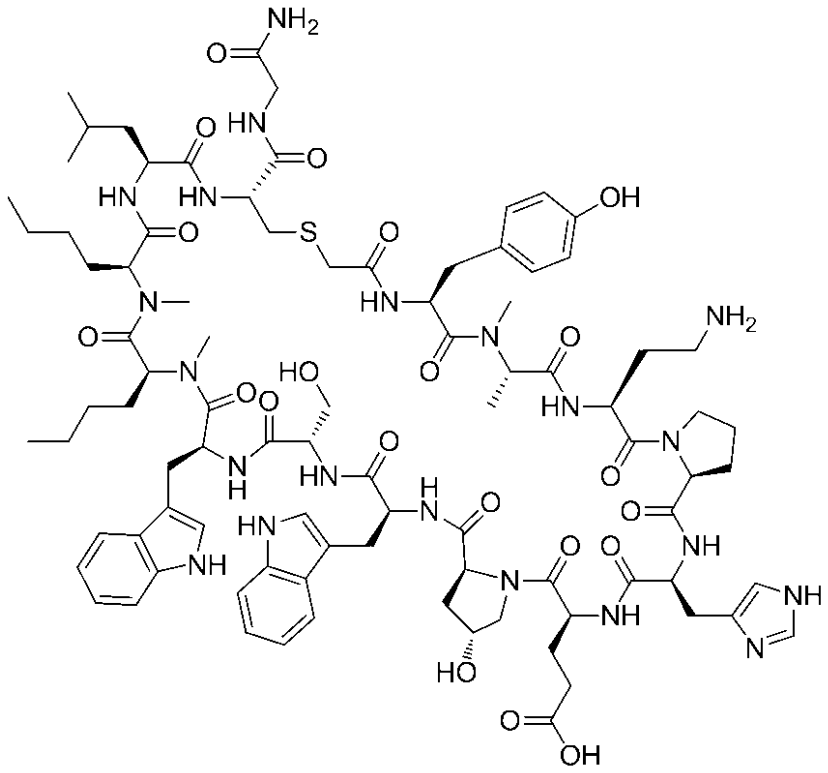
Example 5131

実施例５１３２



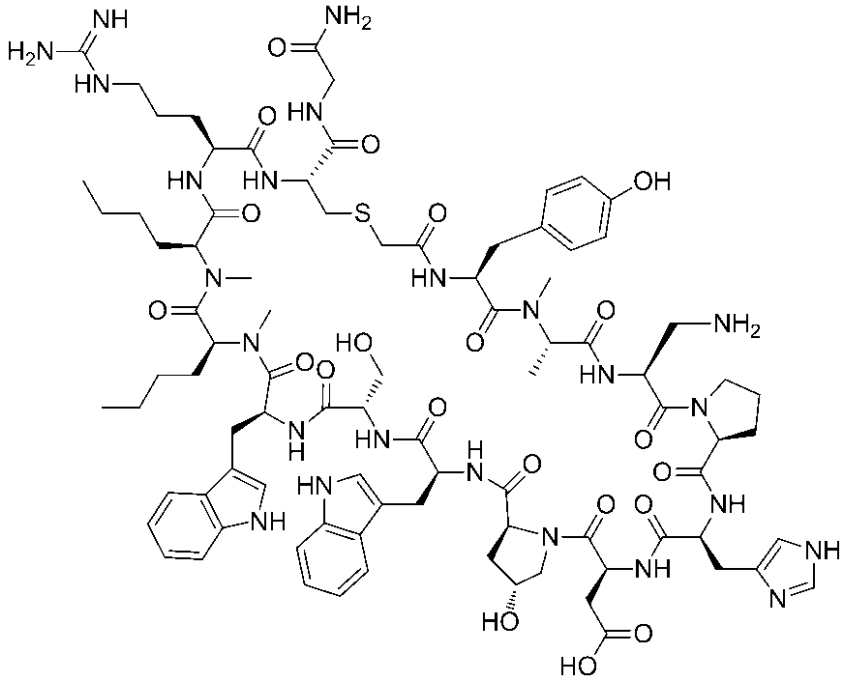
Example 5132

実施例５１３３



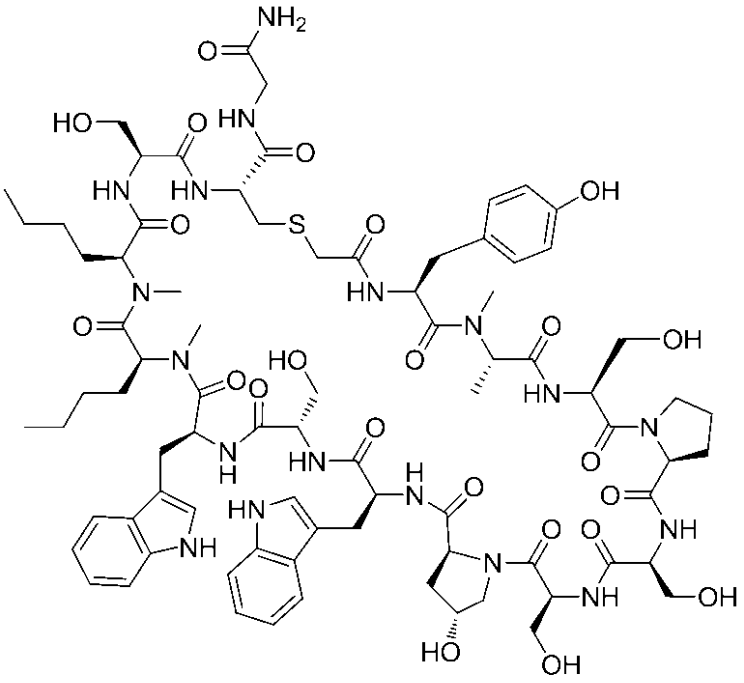
Example 5133

実施例５１３４



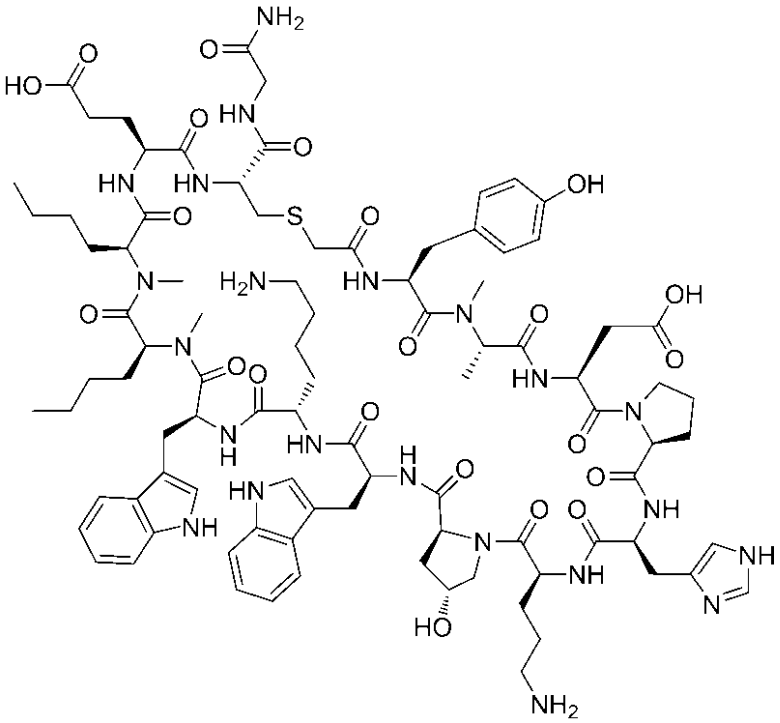
Example 5134

実施例５１３５



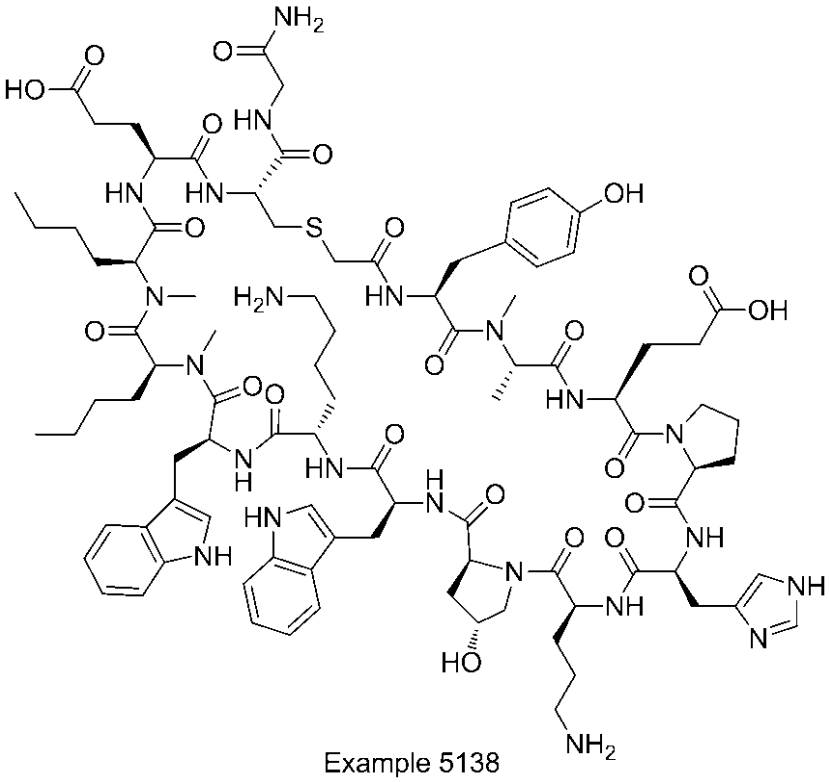
Example 5135

実施例５１３７



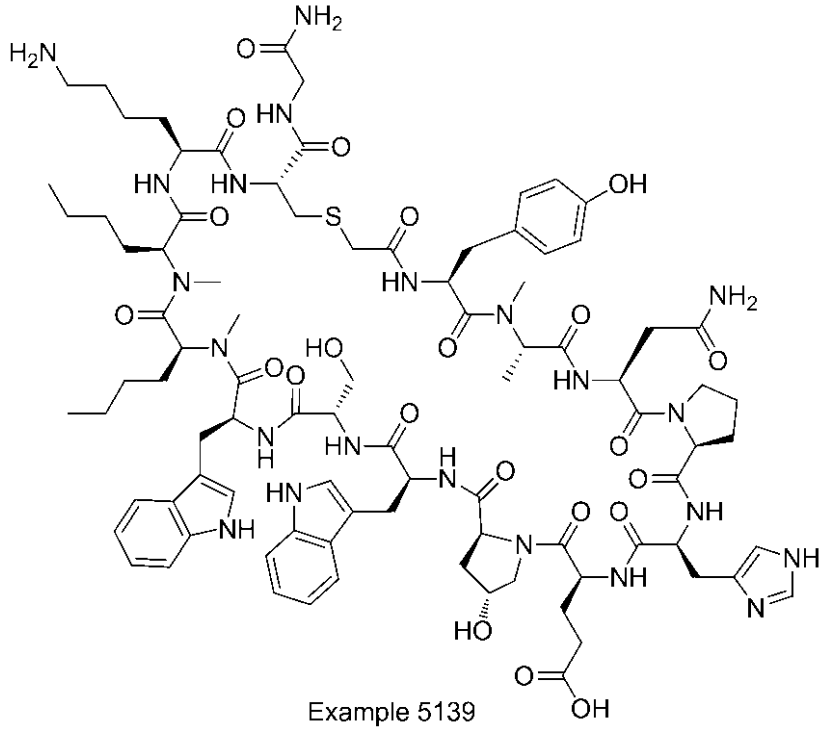
Example 5137

実施例５１３８



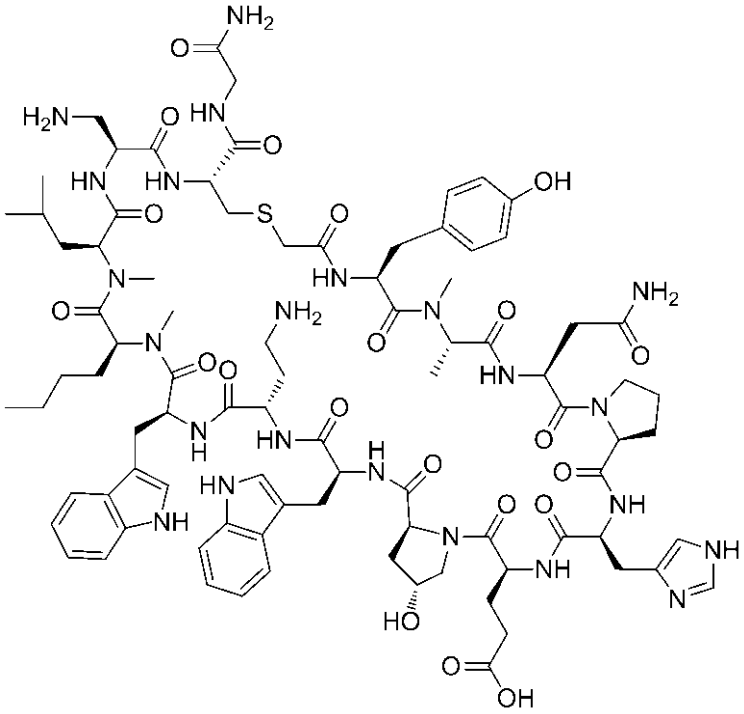
Example 5138

実施例５１３９



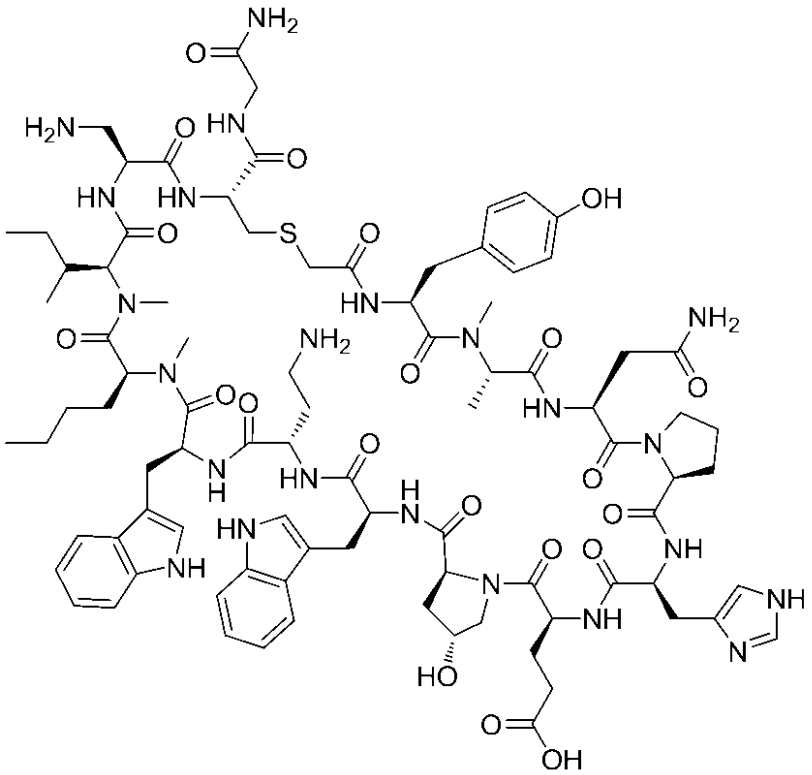
Example 5139

実施例５１４１



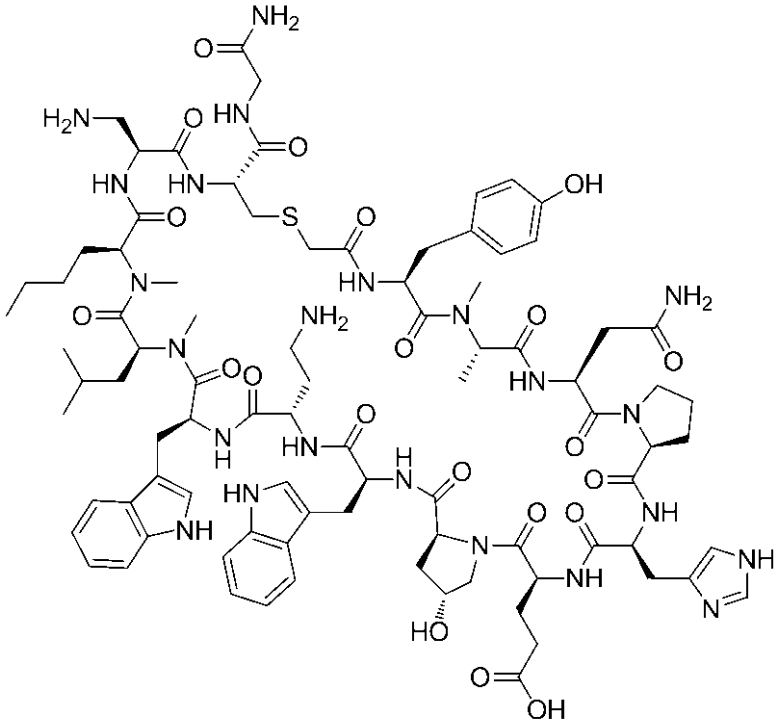
Example 5141

実施例５１４２



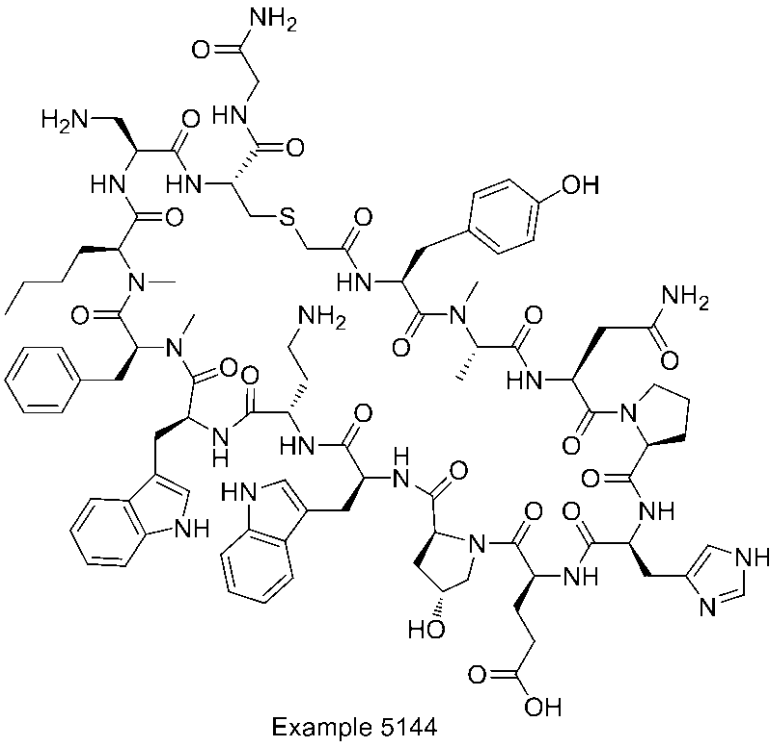
Example 5142

実施例５１４３



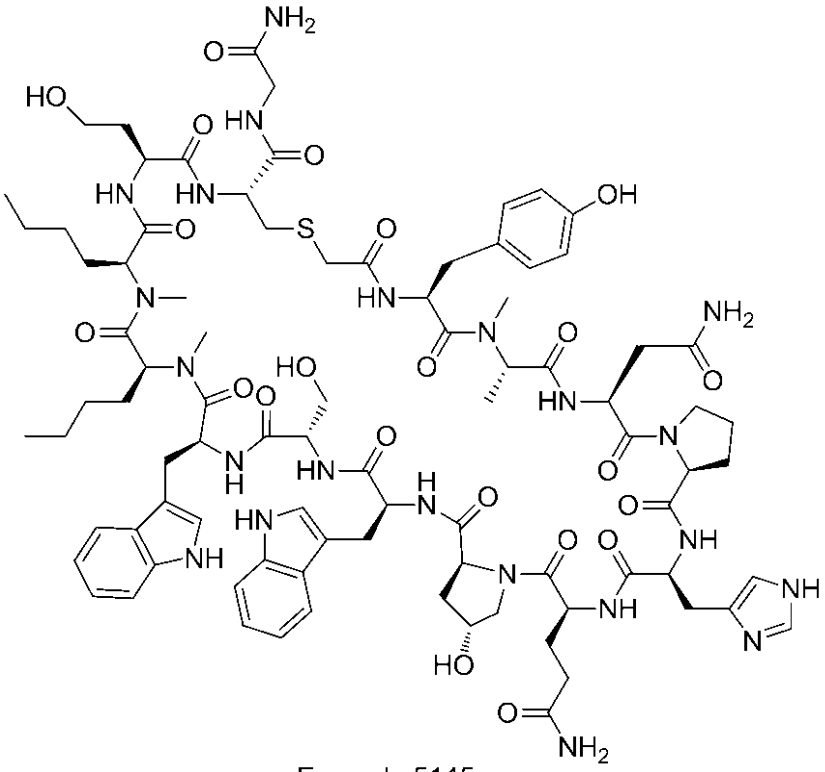
Example 5143

実施例５１４４



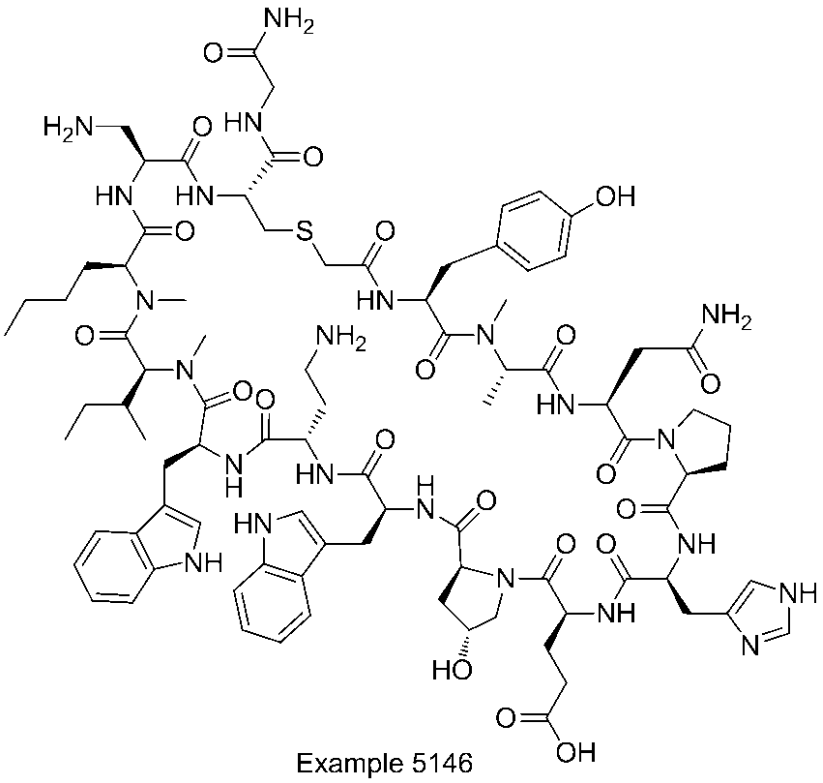
Example 5144

実施例５１４５



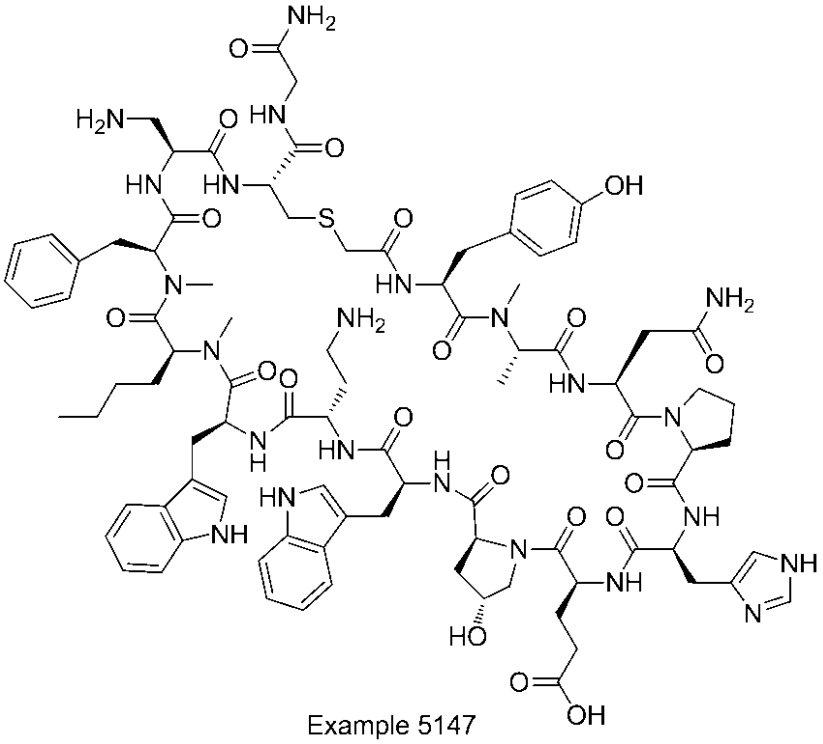
Example 5145

実施例５１４６



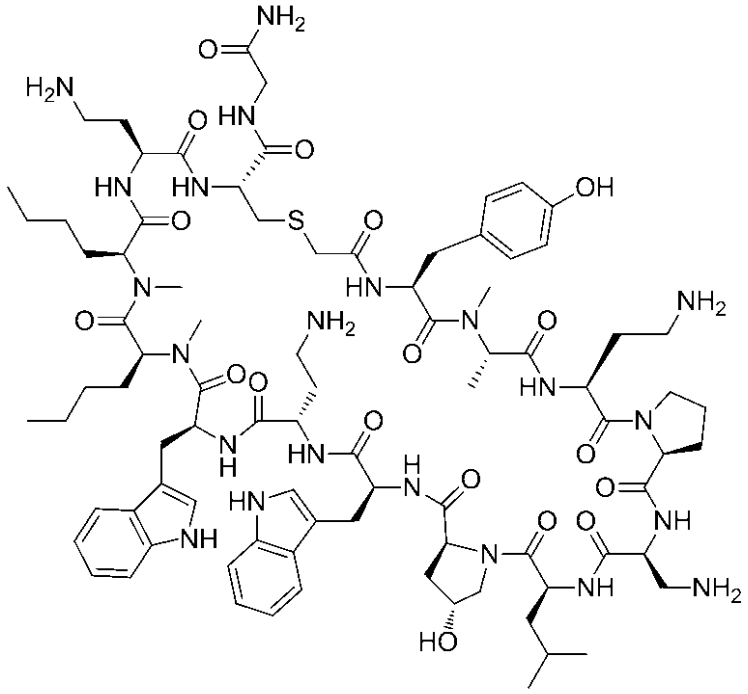
Example 5146

実施例５１４７



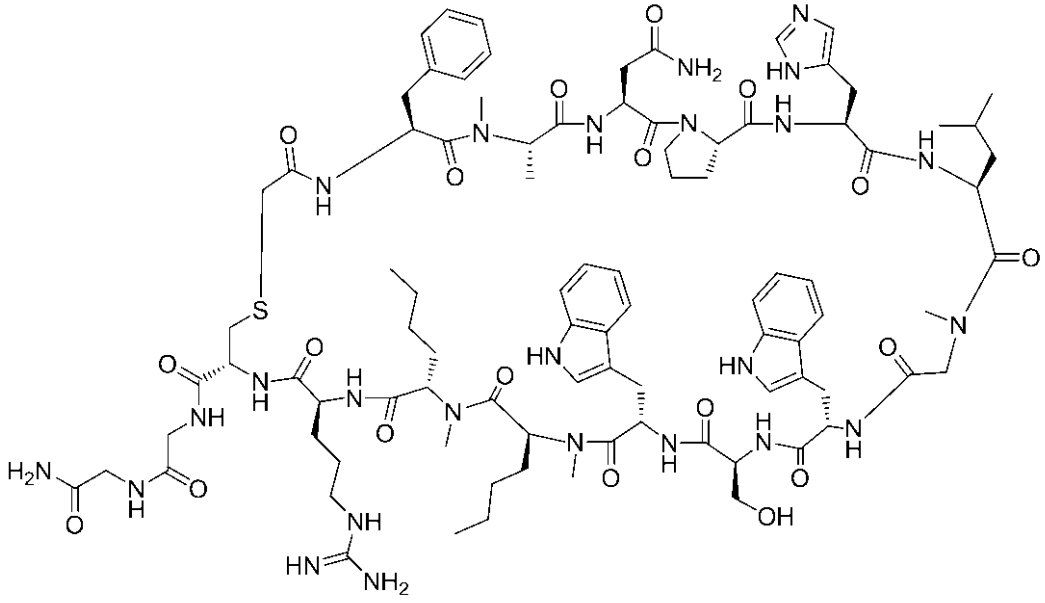
Example 5147

実施例５１４０



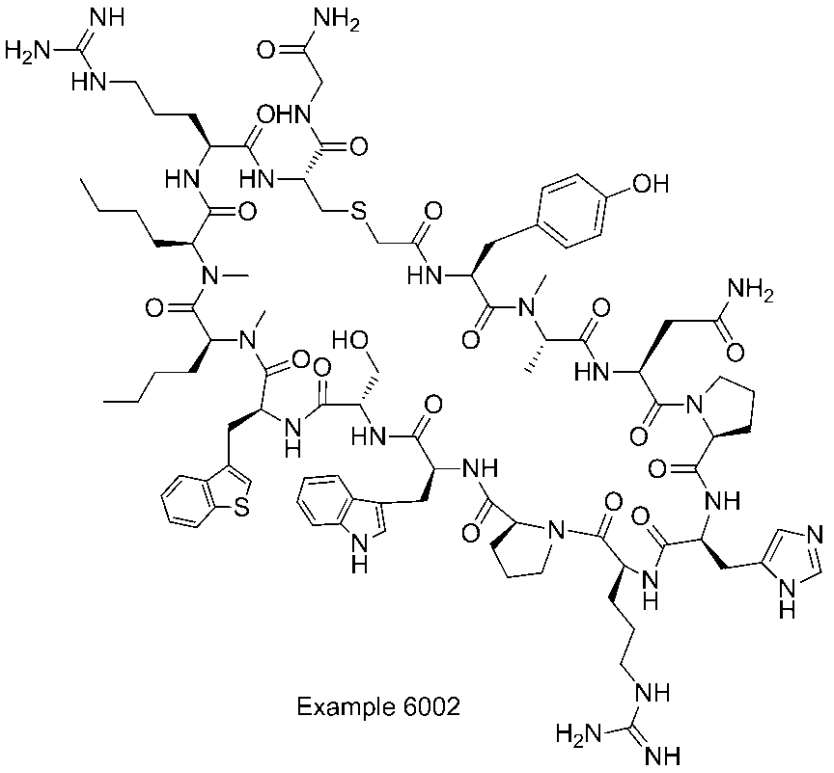
Example 5140

実施例６００１



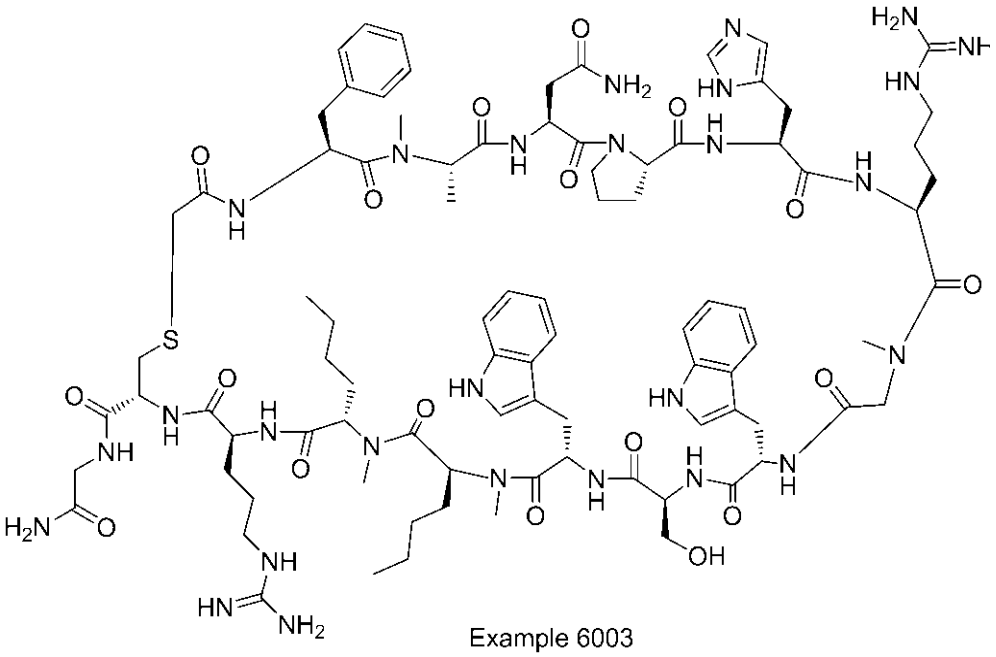
Example 6001

実施例６００２



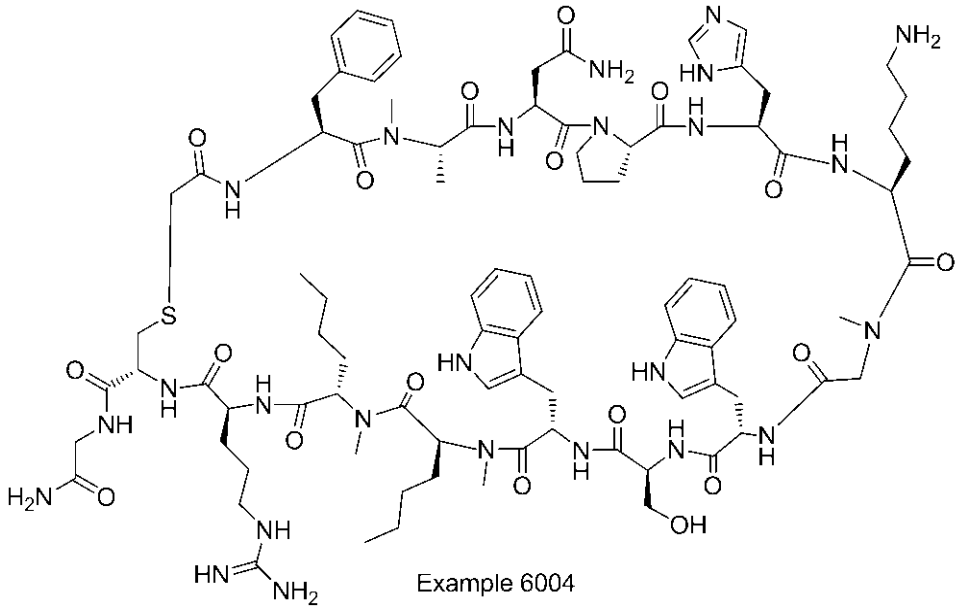
Example 6002

実施例６００３



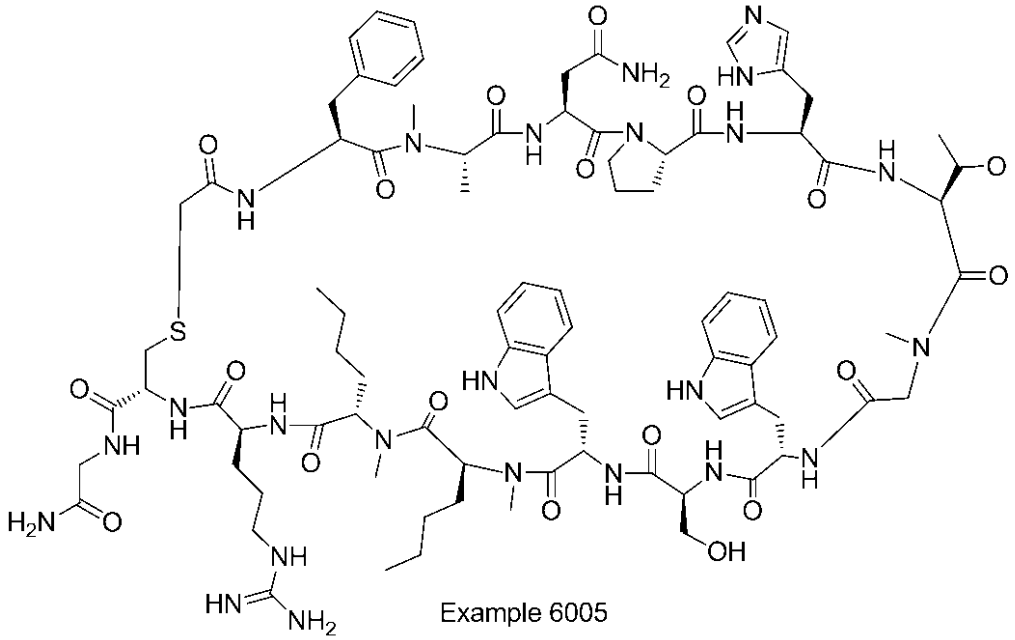
Example 6003

実施例６００４



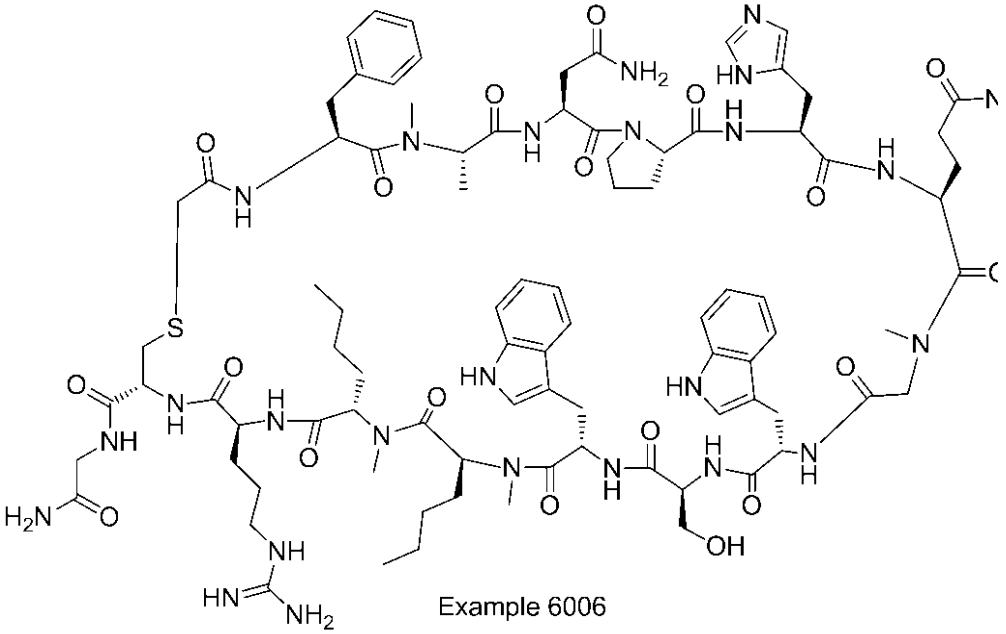
Example 6004

実施例６００５



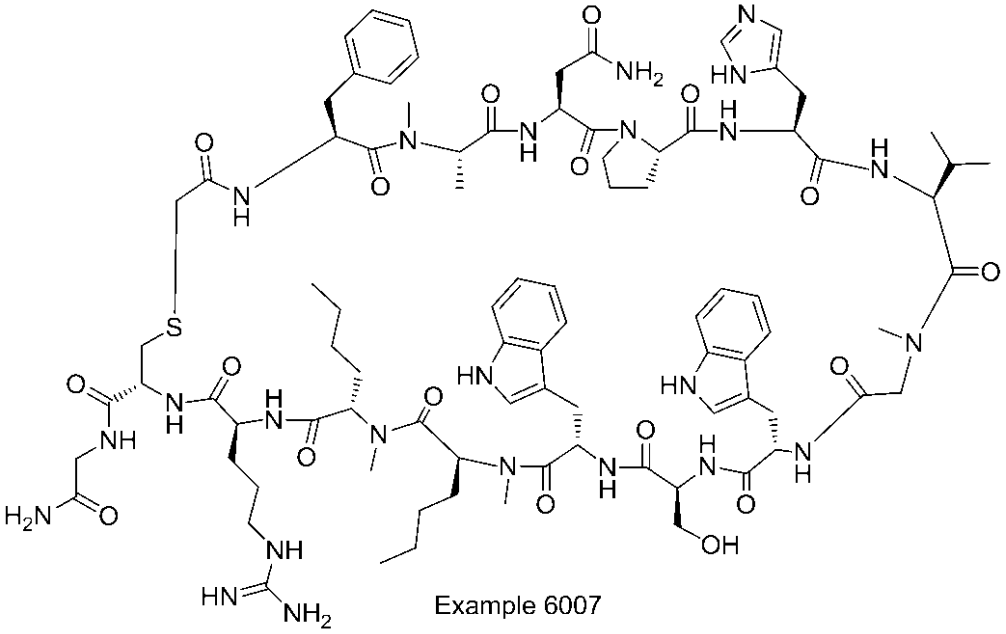
Example 6005

実施例６００６



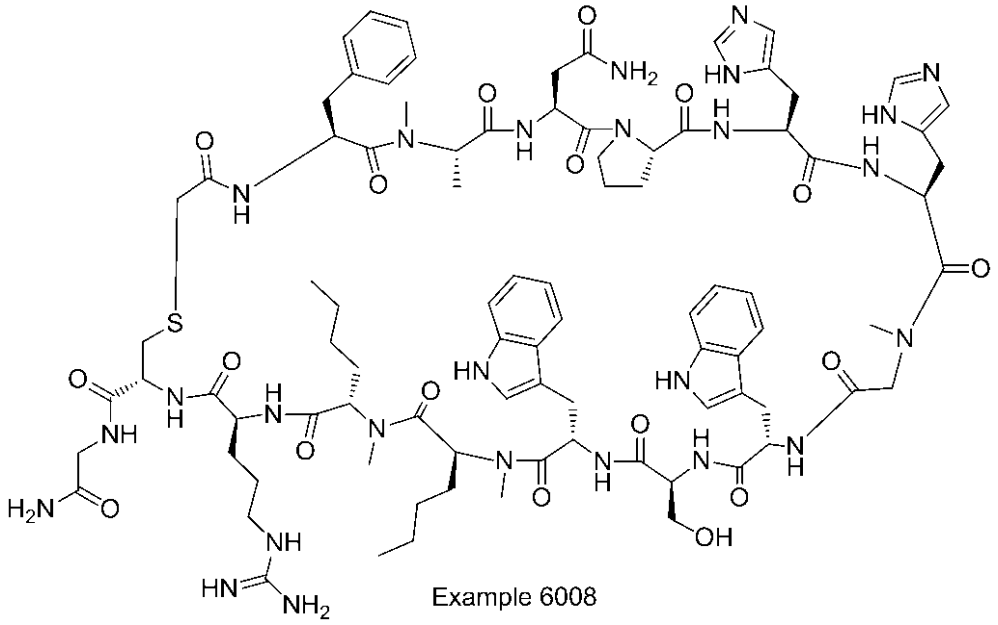
Example 6006

実施例６００７



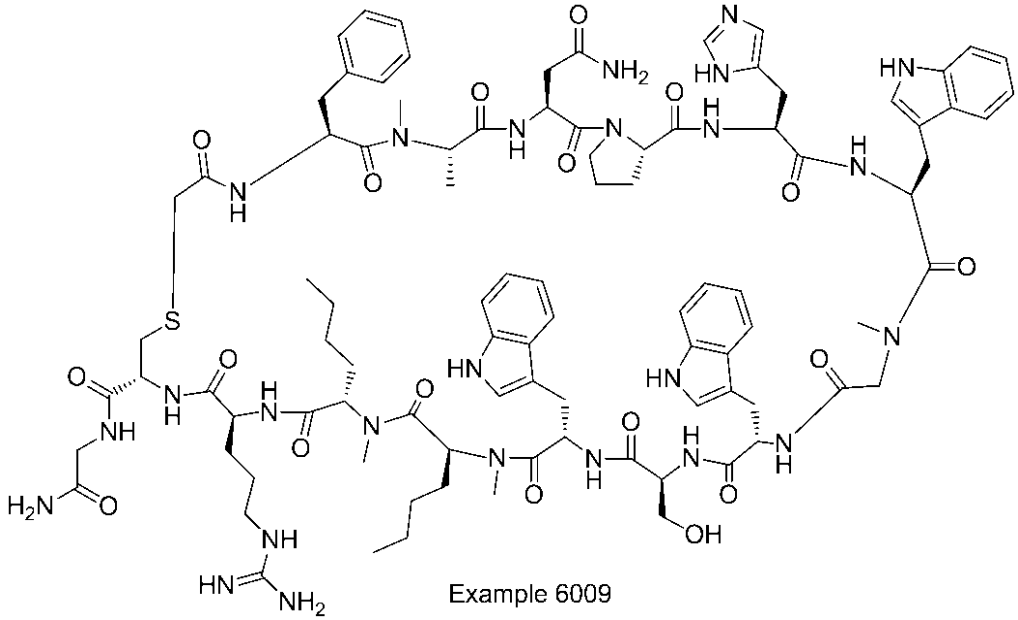
Example 6007

実施例６００８



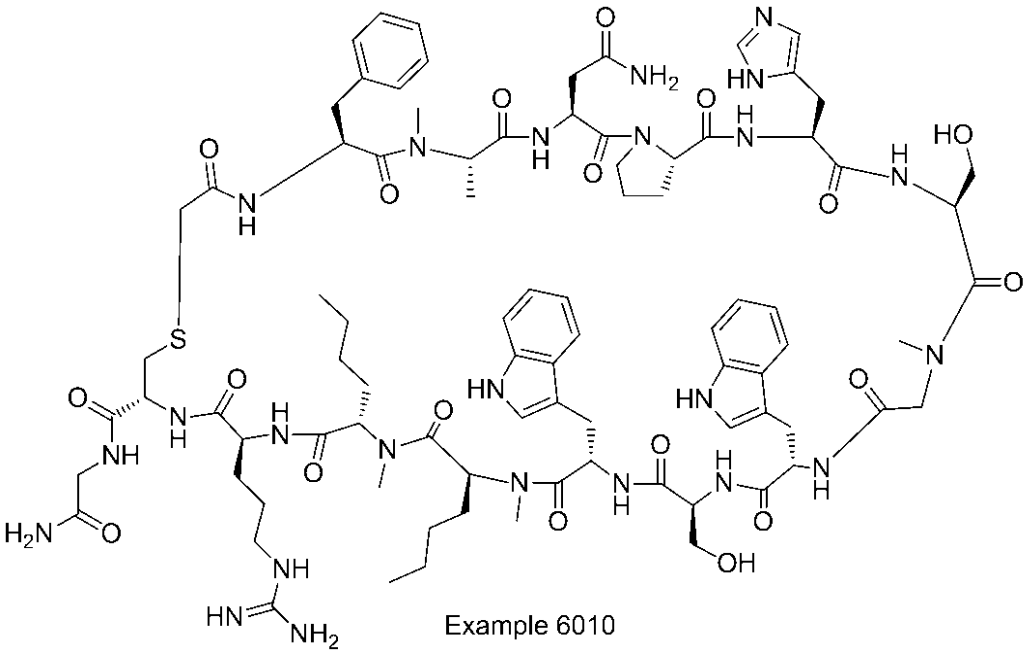
Example 6008

実施例６００９



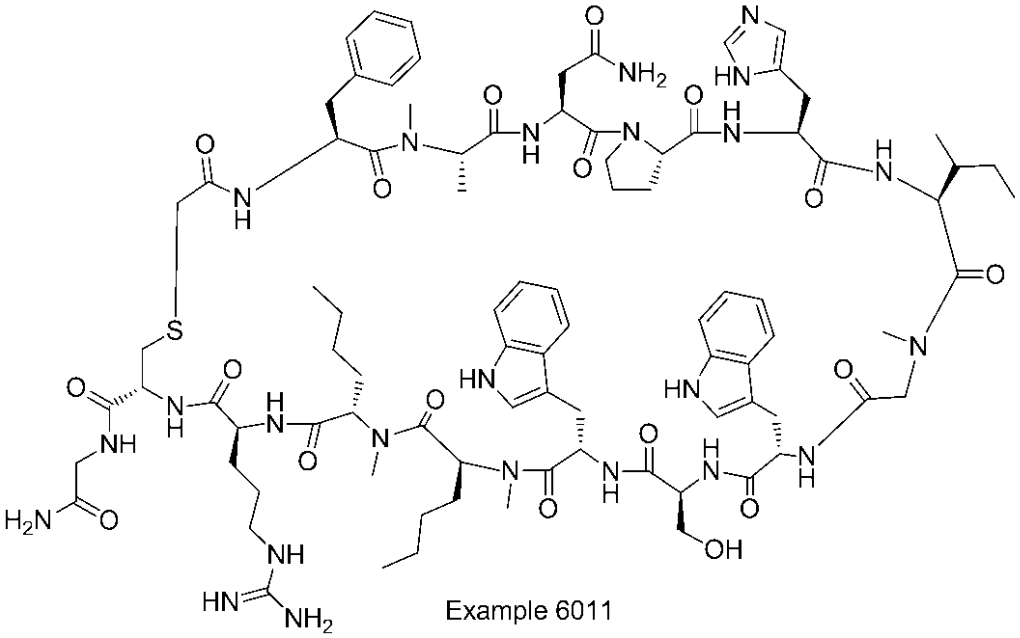
Example 6009

実施例６０１０



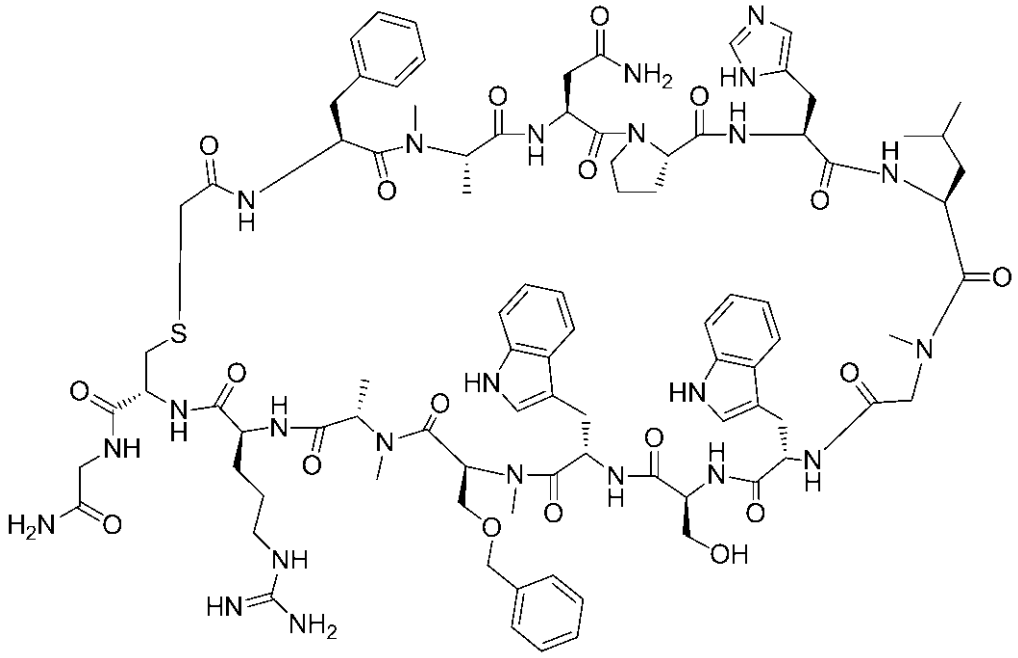
Example 6010

実施例６０１１



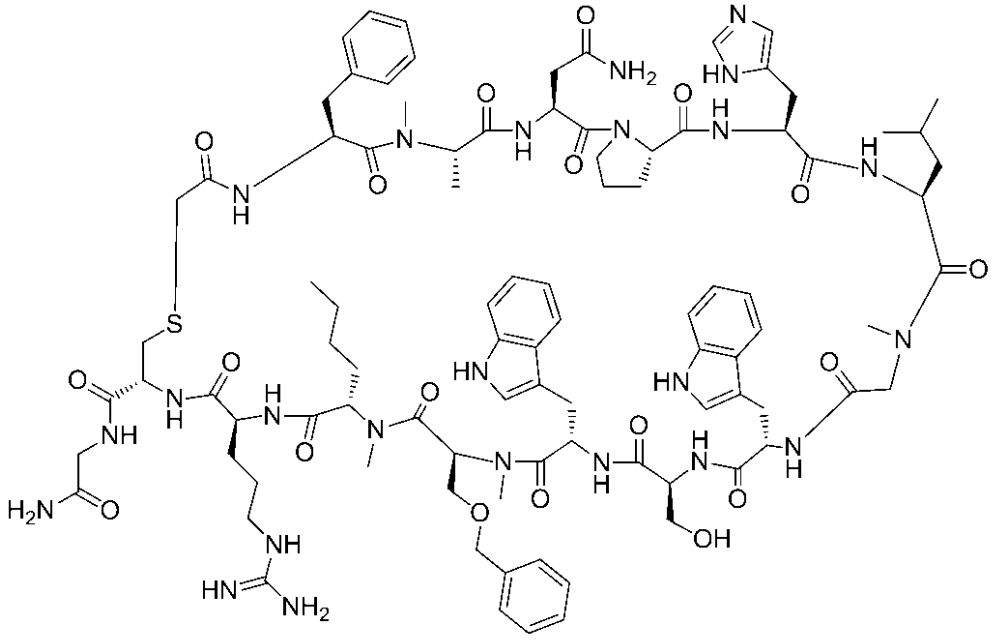
Example 6011

実施例６０１２



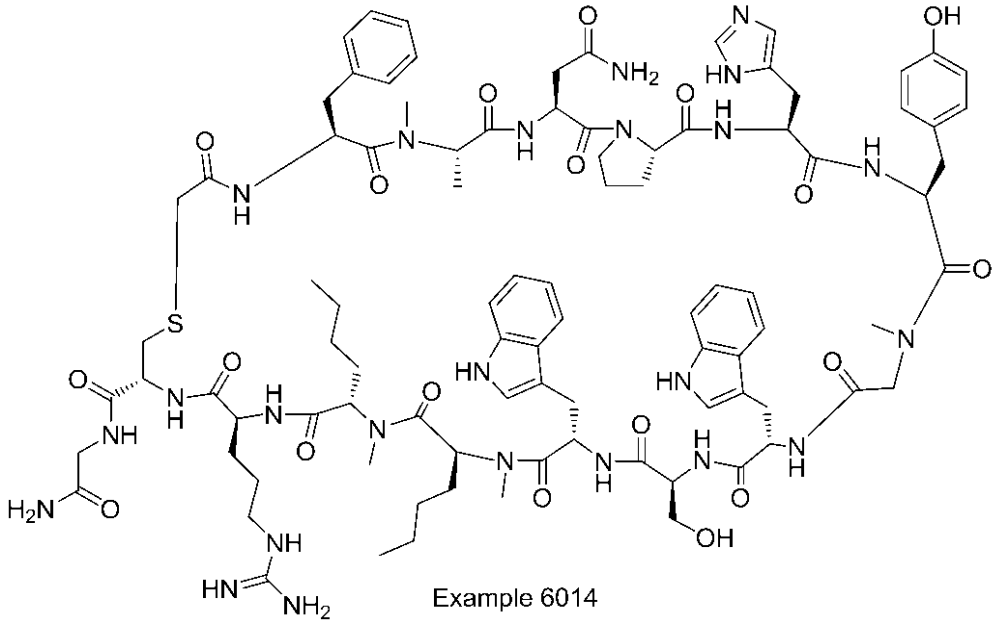
Example 6012

実施例６０１３



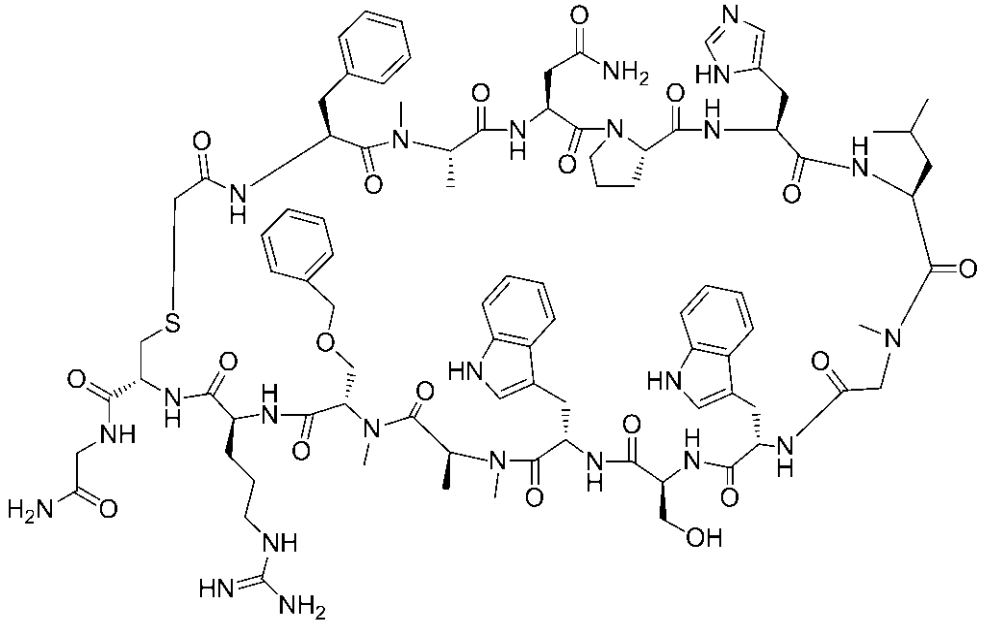
Example 6013

実施例６０１４



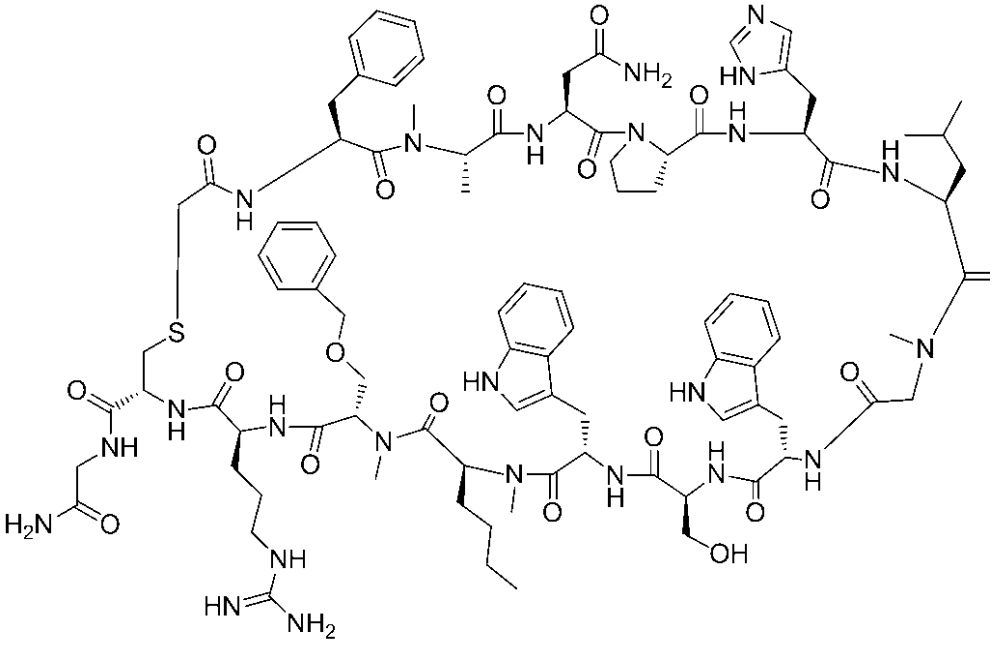
Example 6014

実施例６０１５



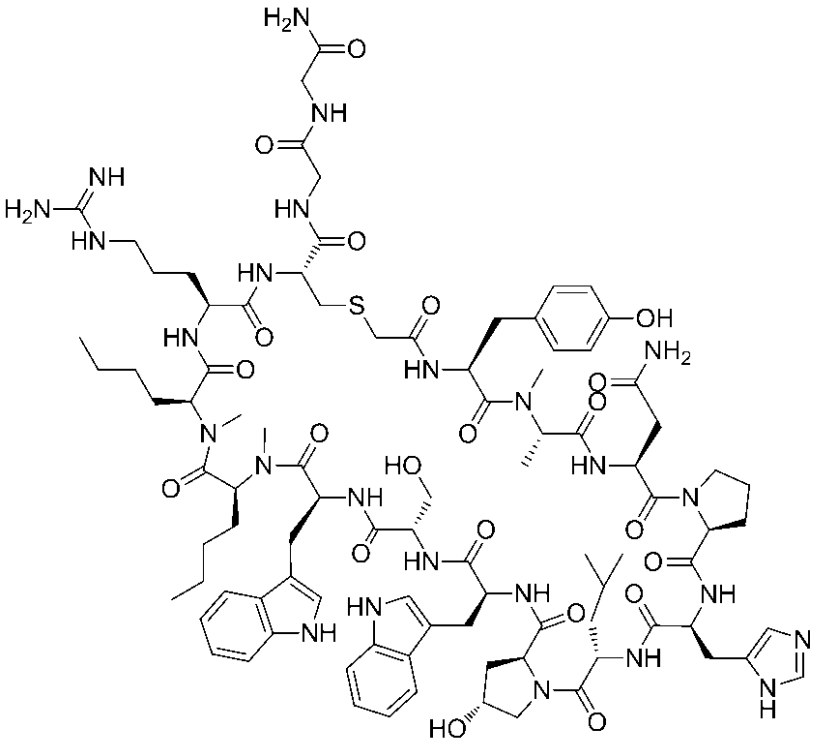
Example 6015

実施例６０１６



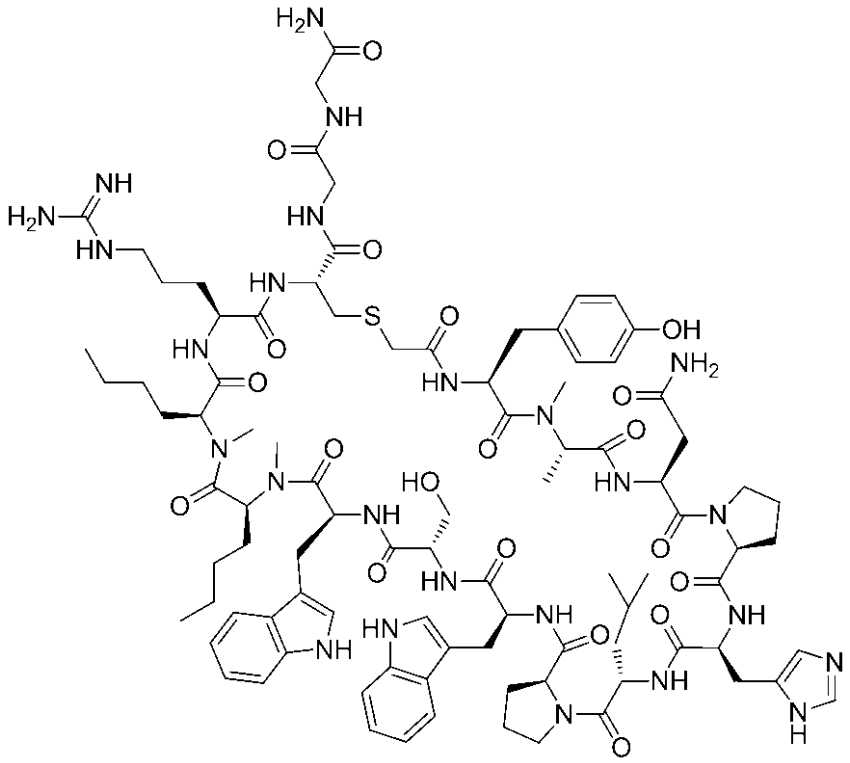
Example 6016

実施例６０１７



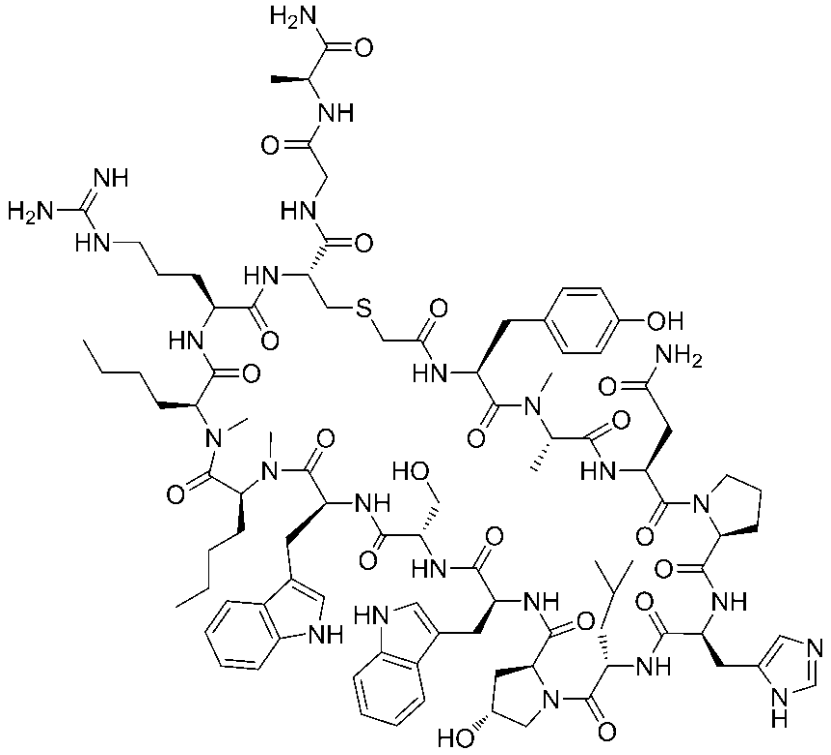
Example 6017

実施例６０１８



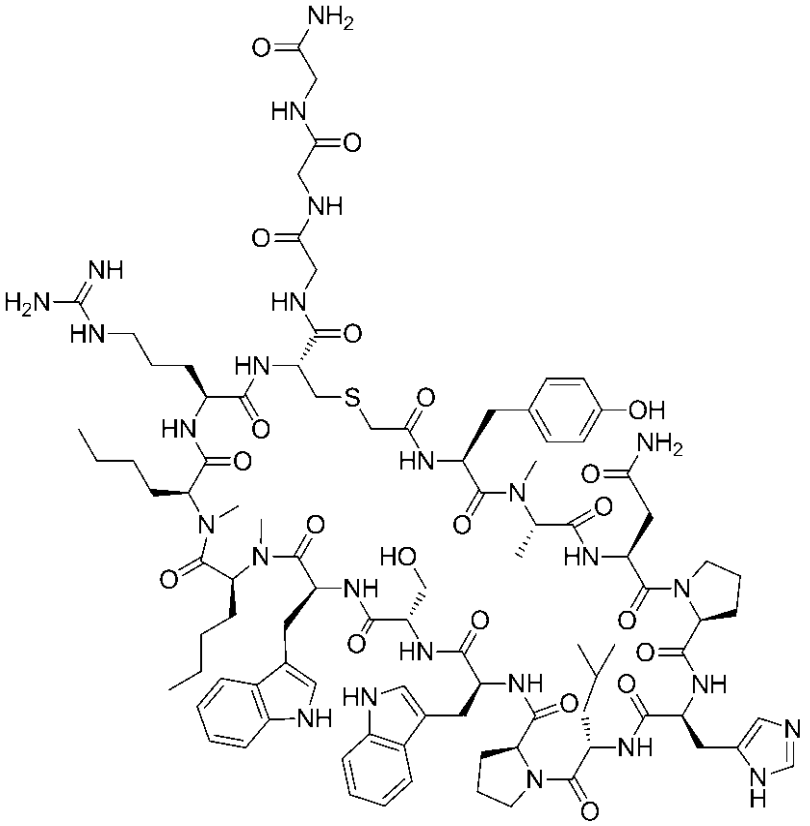
Example 6018

実施例６０１９



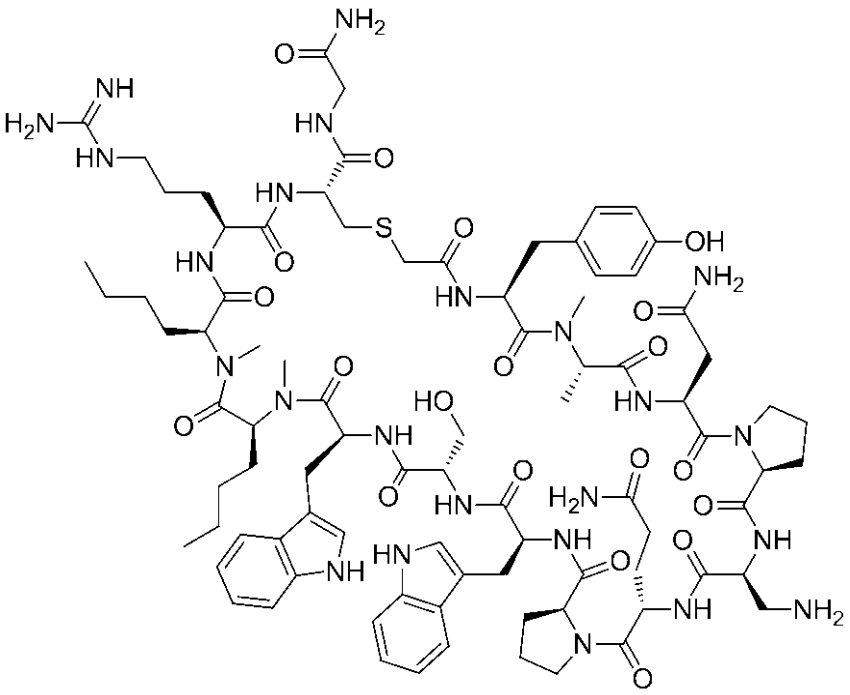
Example 6019

実施例６０２０



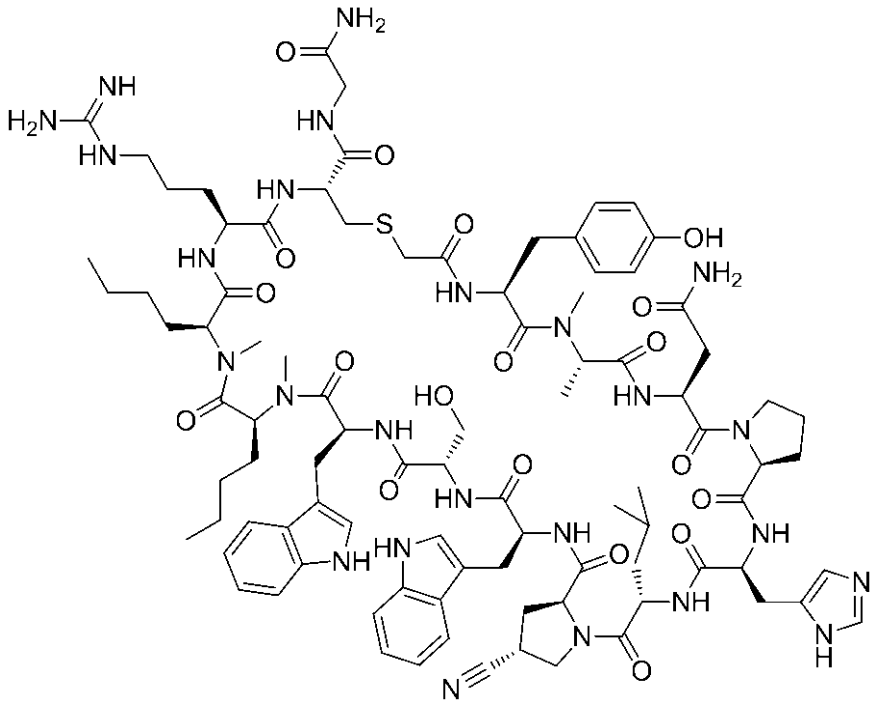
Example 6020

実施例６０２１



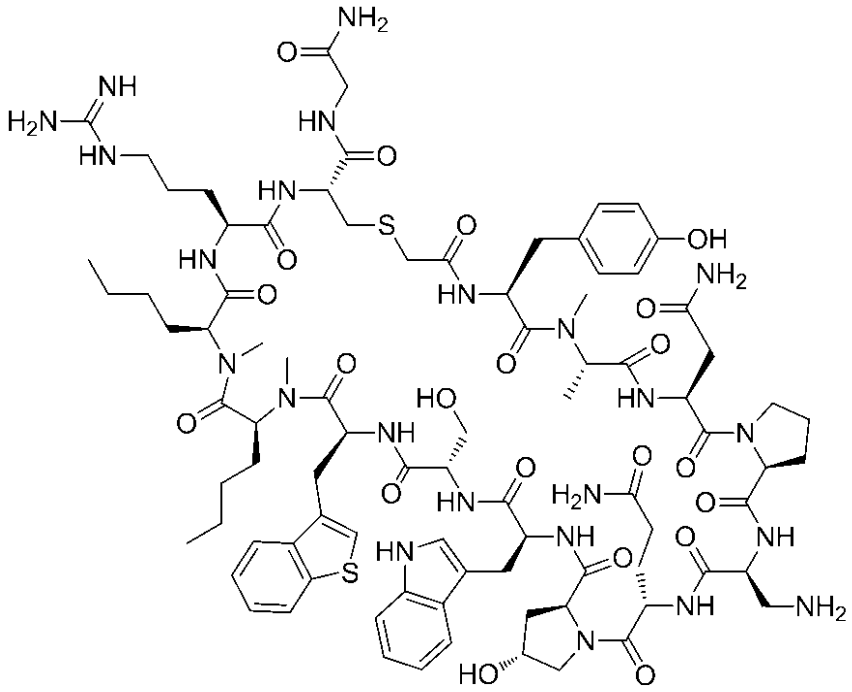
Example 6021

実施例６０２２



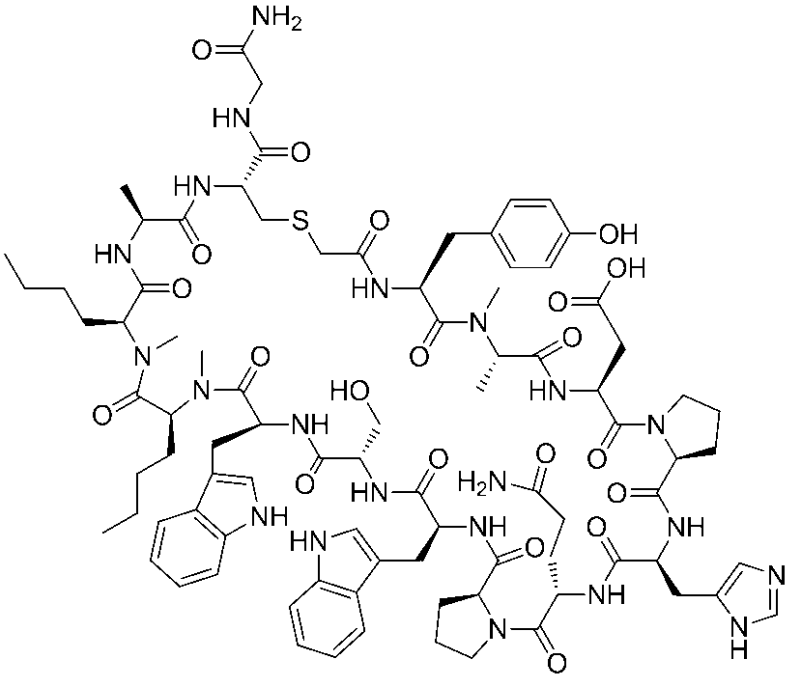
Example 6022

実施例６０２３



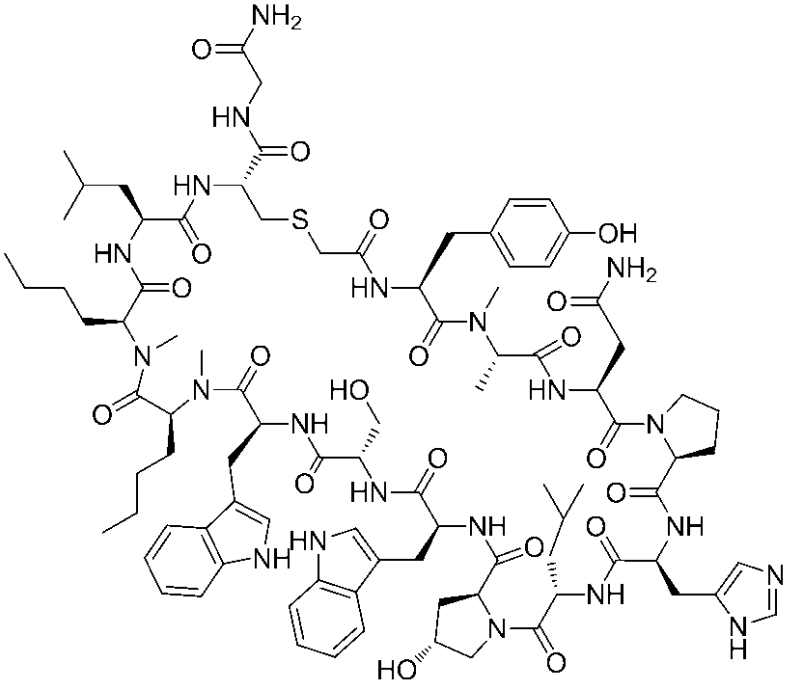
Example 6023

実施例６０２４



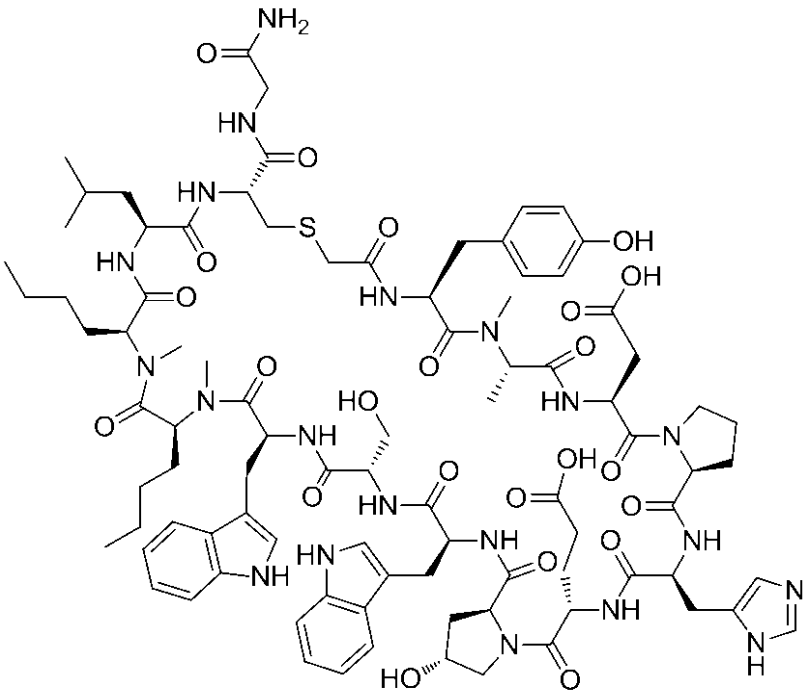
Example 6024

実施例６０２５



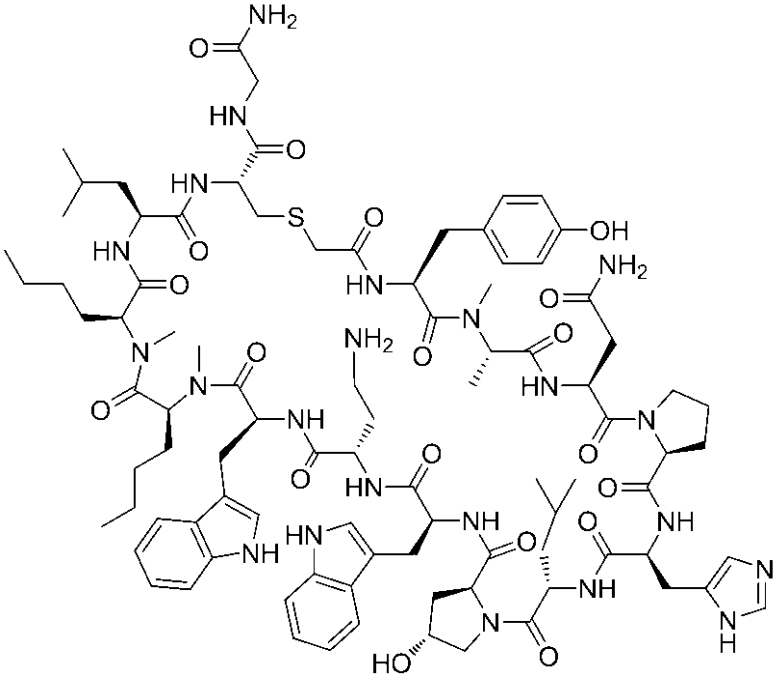
Example 6025

実施例６０２６



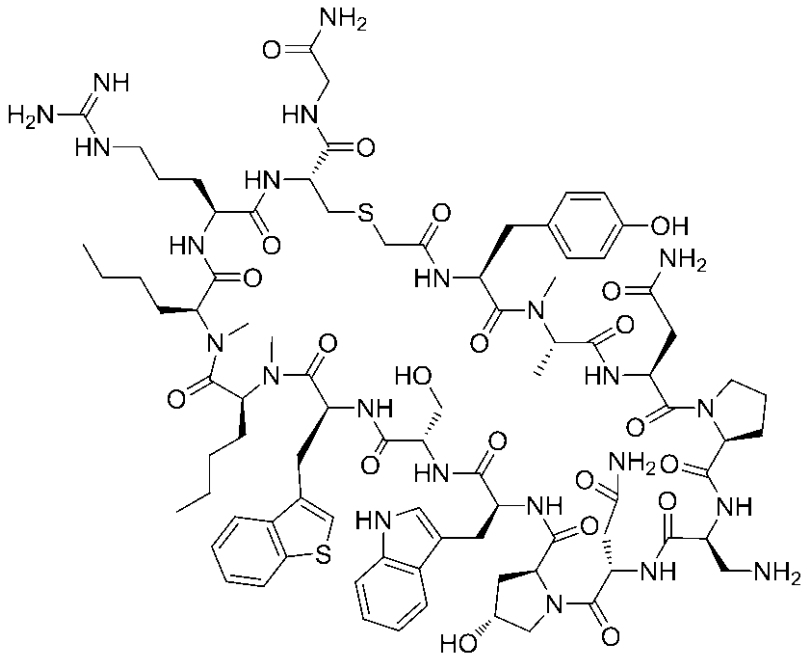
Example 6026

実施例６０２７



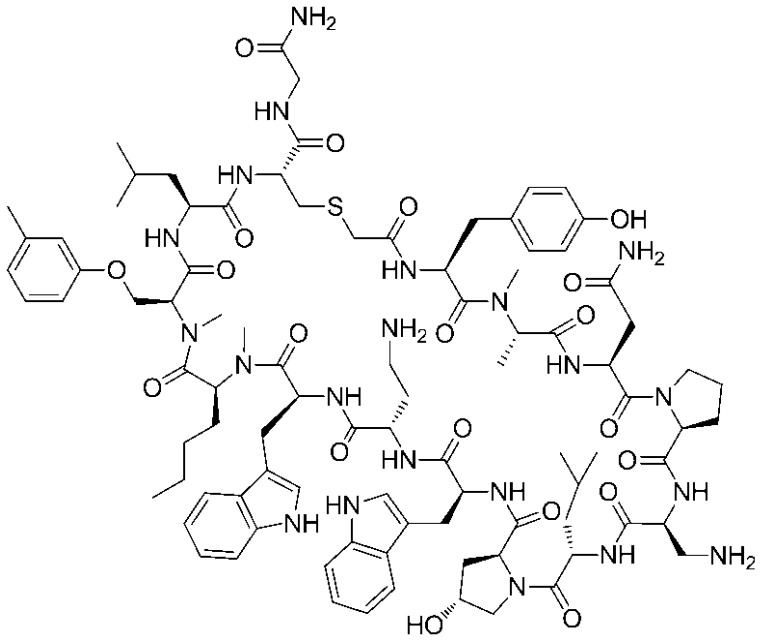
Example 6027

実施例６０２８



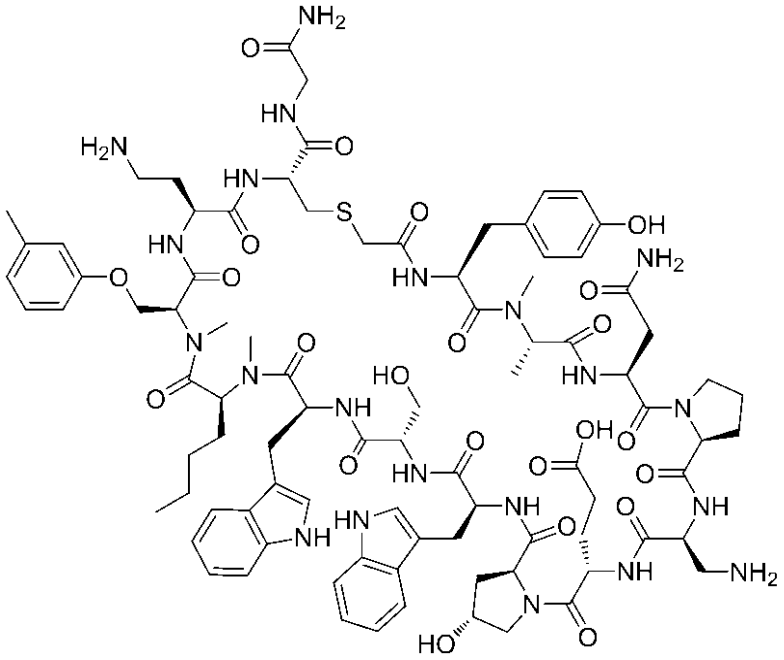
Example 6028

実施例６０２９



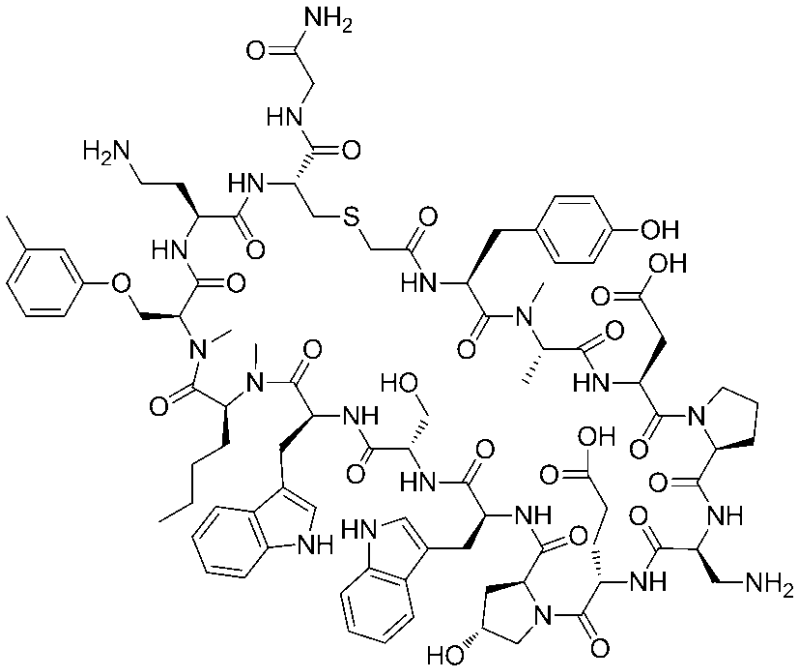
Example 6029

実施例６０３０



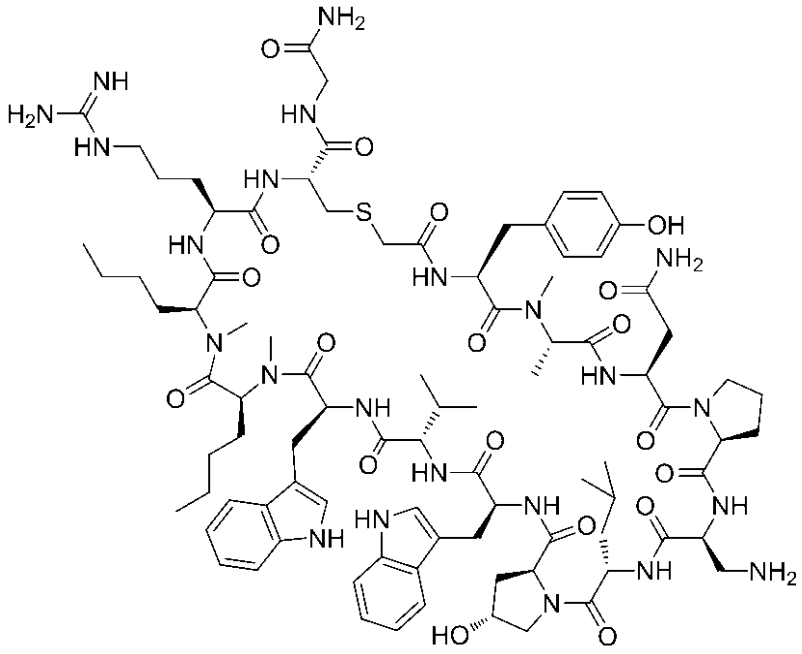
Example 6030

実施例６０３１



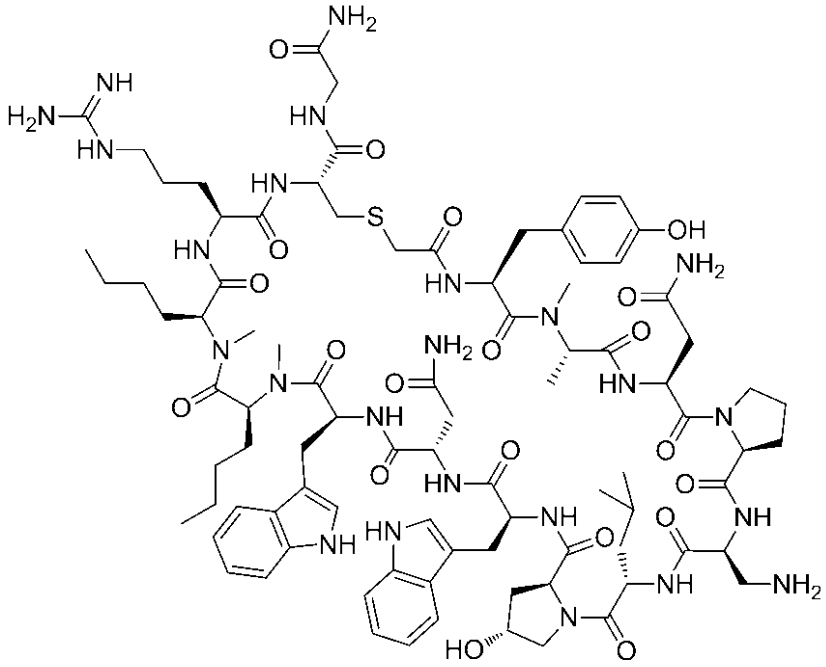
Example 6031

実施例６０３２



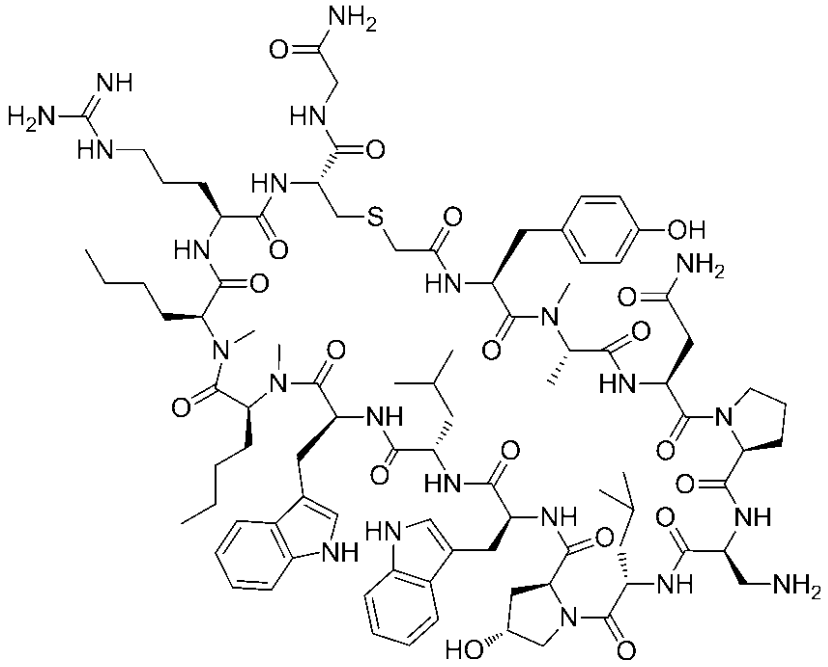
Example 6032

実施例６０３３



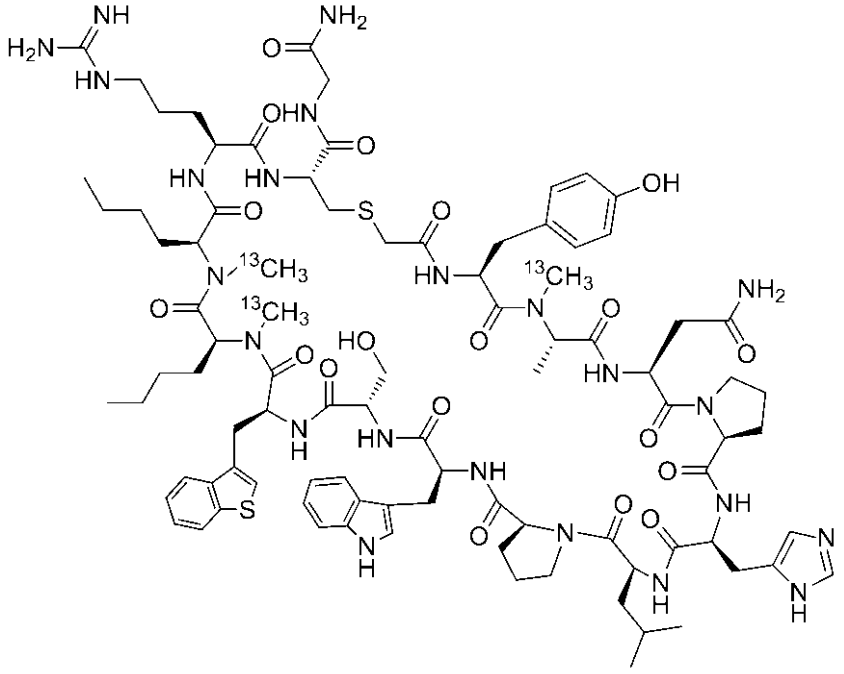
Example 6033

実施例６０３４



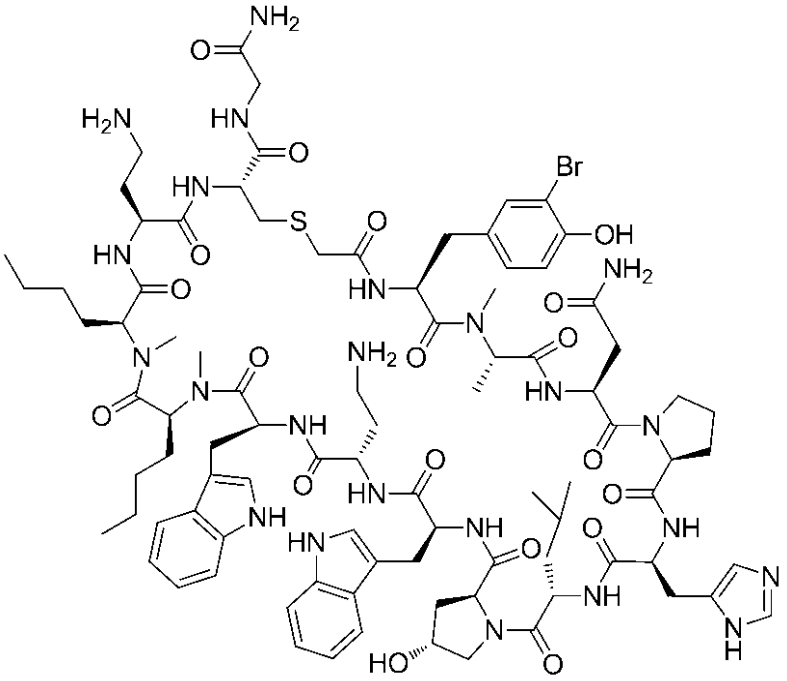
Example 6034

実施例６０３５



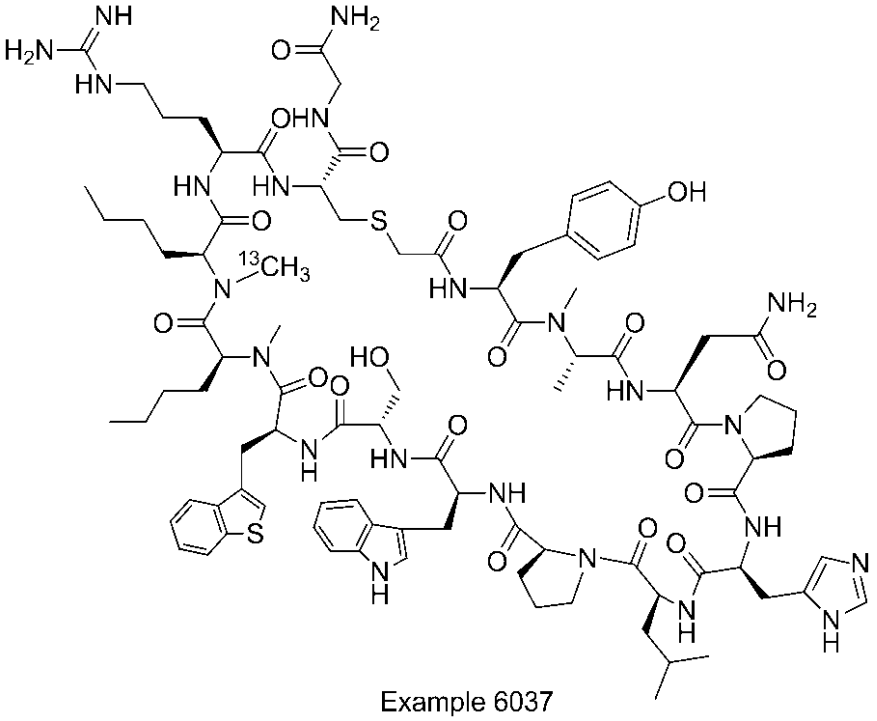
Example 6035

実施例６０３６



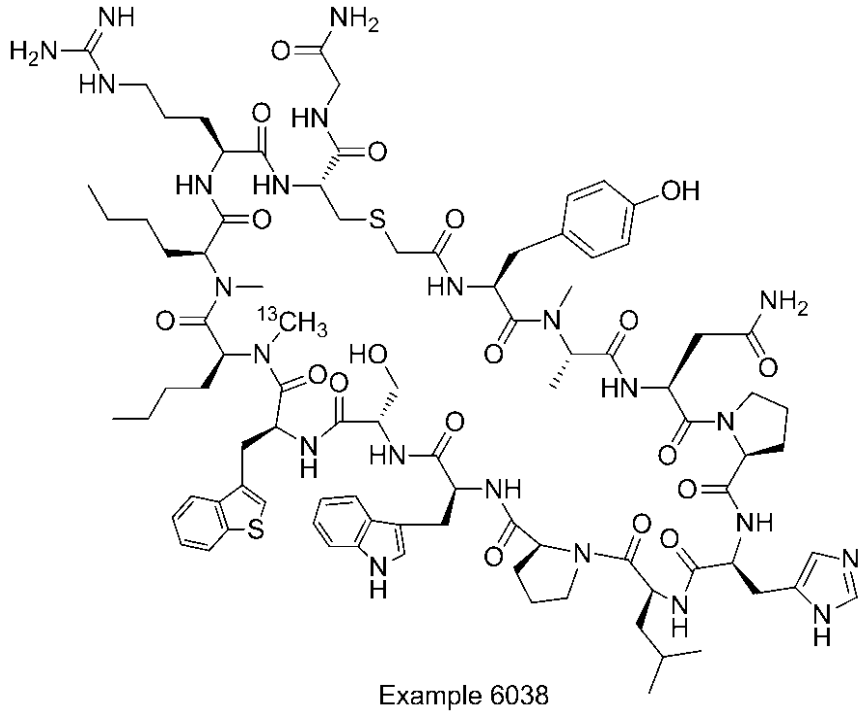
Example 6036

実施例６０３７



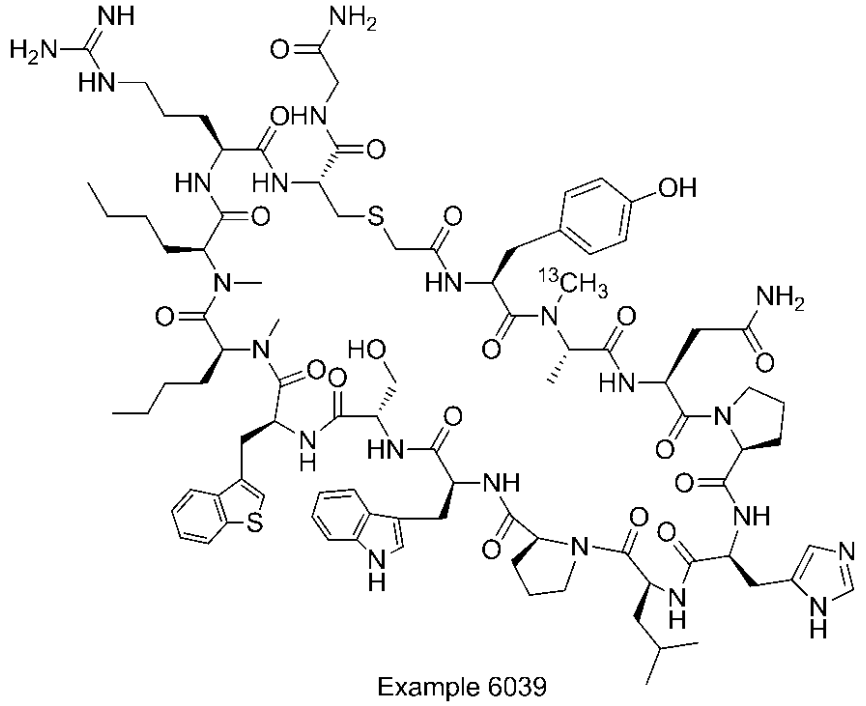
Example 6037

実施例６０３８



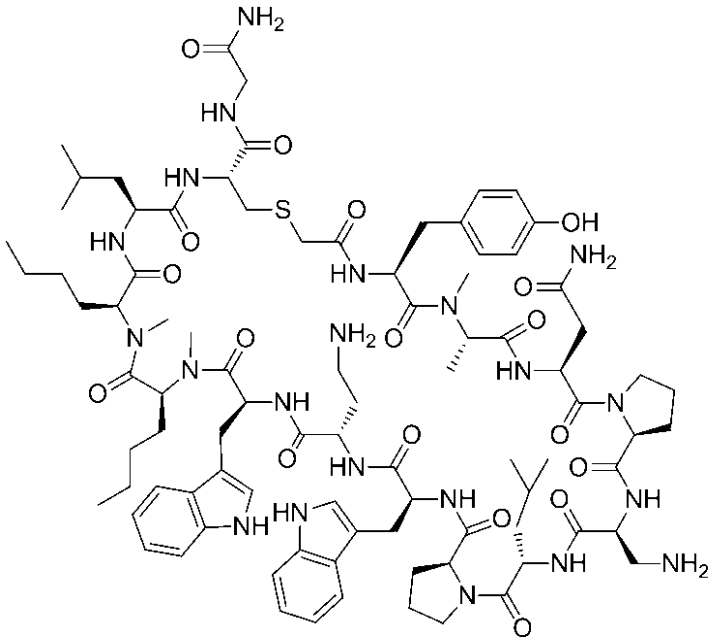
Example 6038

実施例６０３９



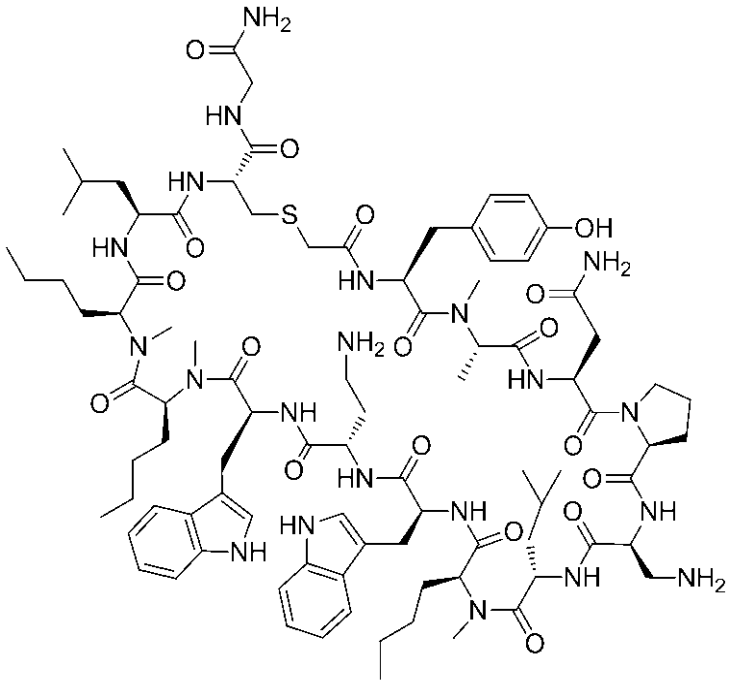
Example 6039

実施例６０４０



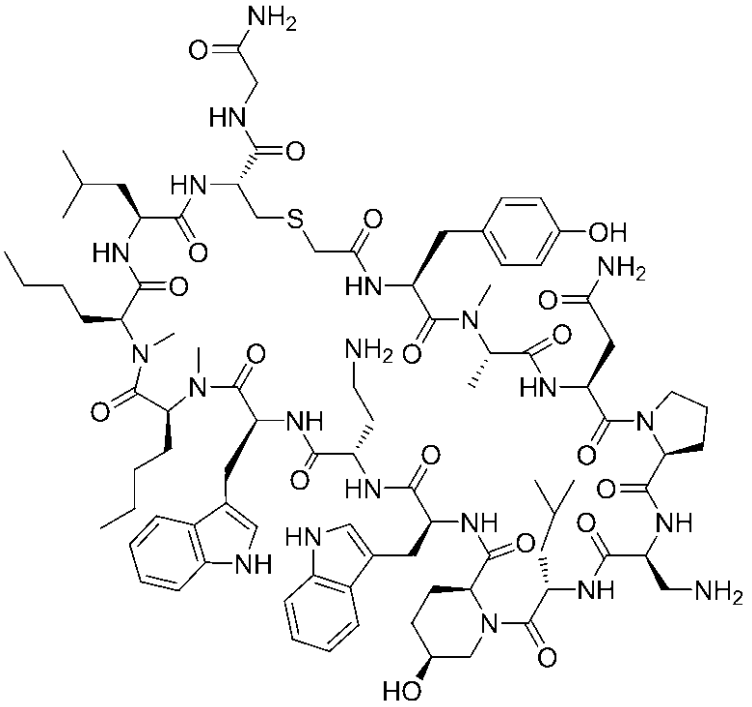
Example 6040

実施例６０４１



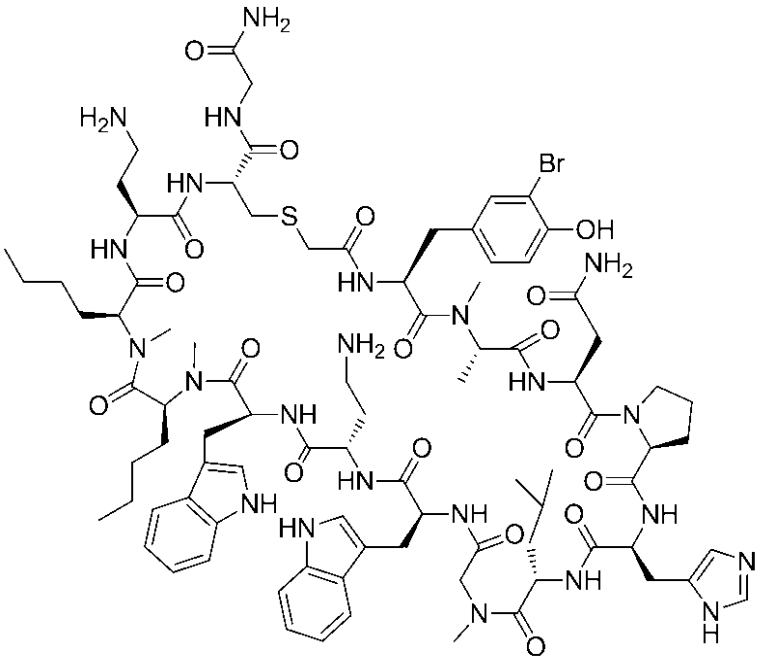
Example 6041

実施例６０４２



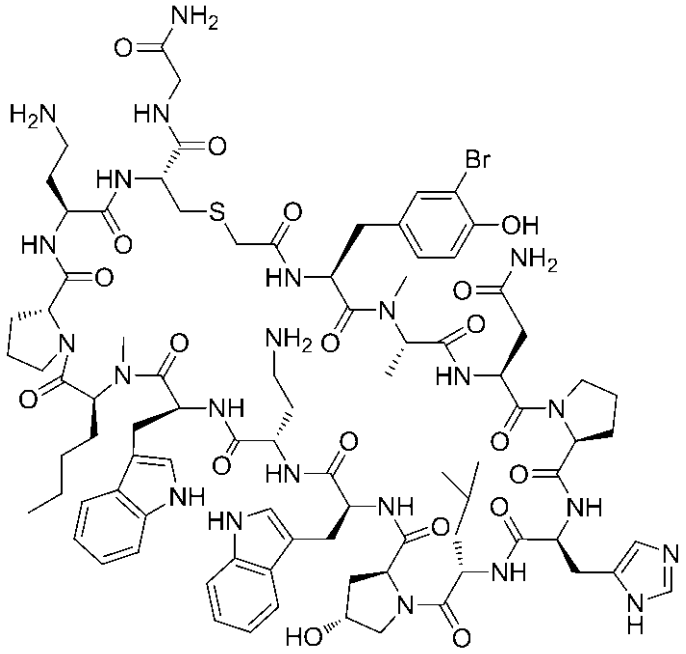
Example 6042

実施例６０４３



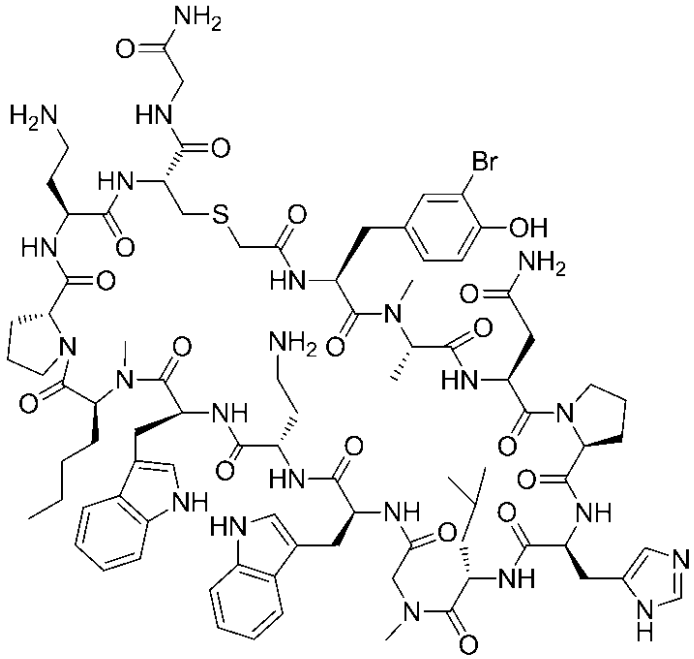
Example 6043

実施例６０４４



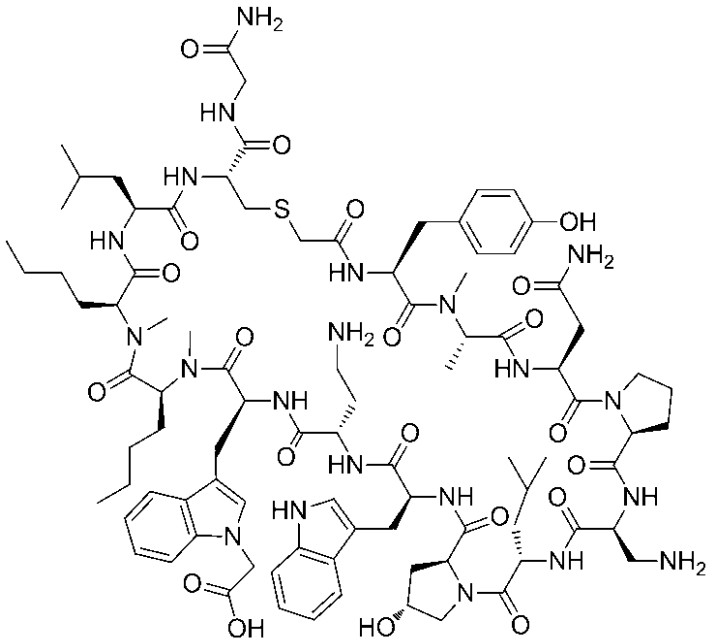
Example 6044

実施例６０４５



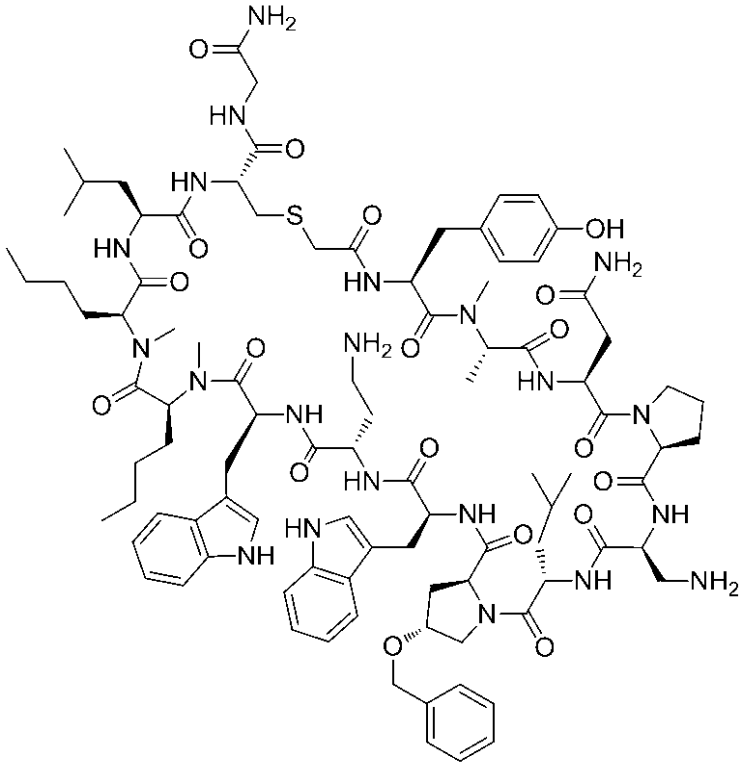
Example 6045

実施例６０４６



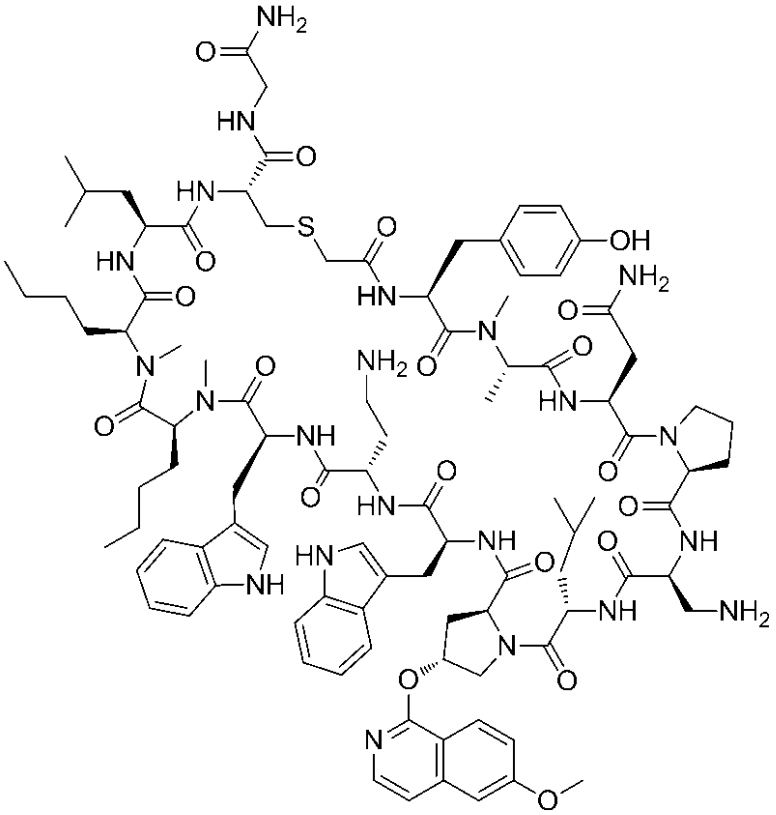
Example 6046

実施例６０４７



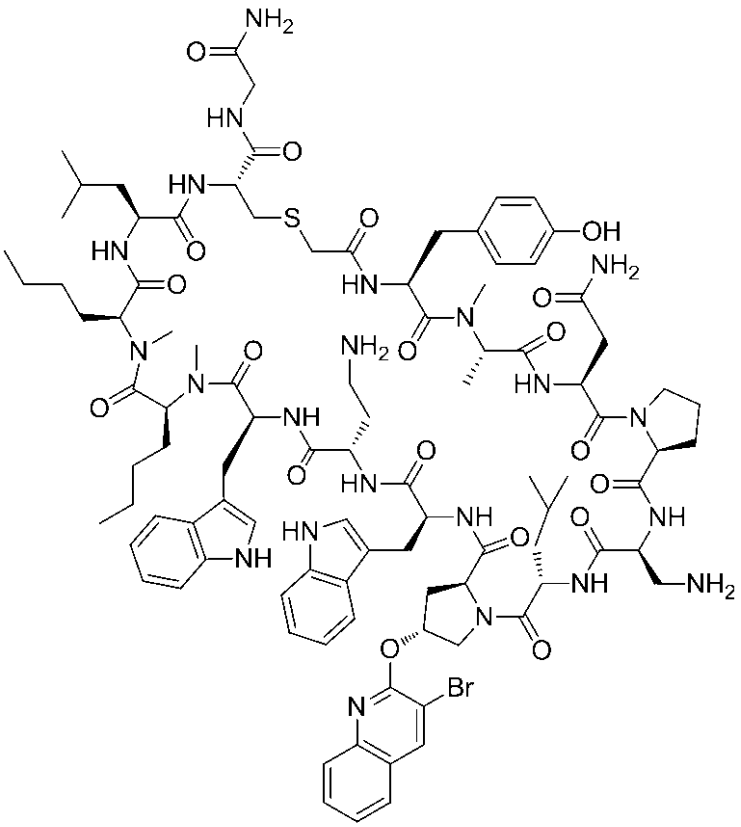
Example 6047

実施例６０４８



Example 6048

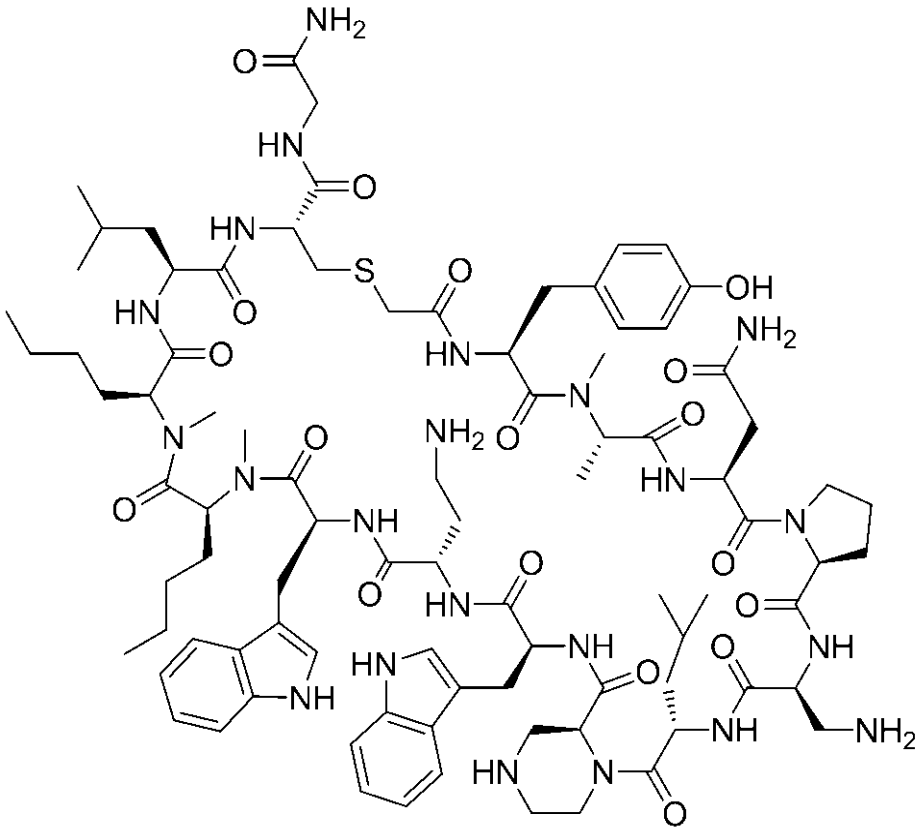
実施例６０４９



Example 6049

および

実施例６０５０

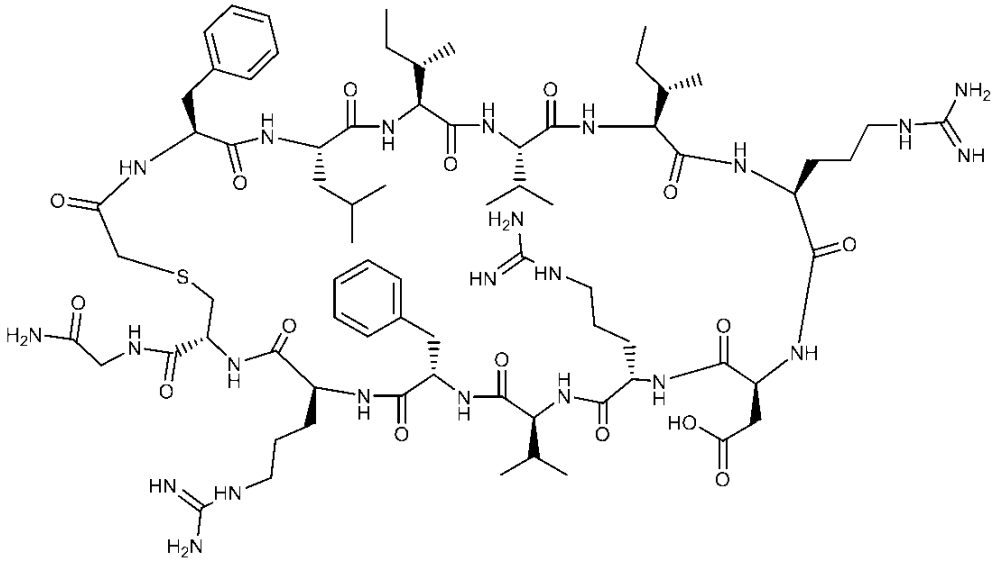


Example 6050

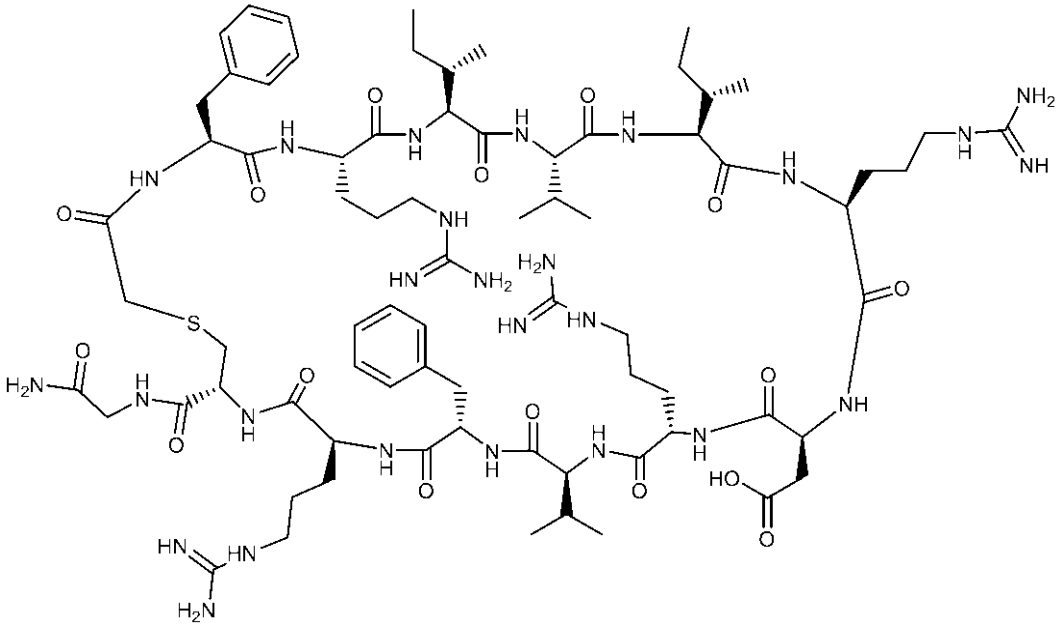
；またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

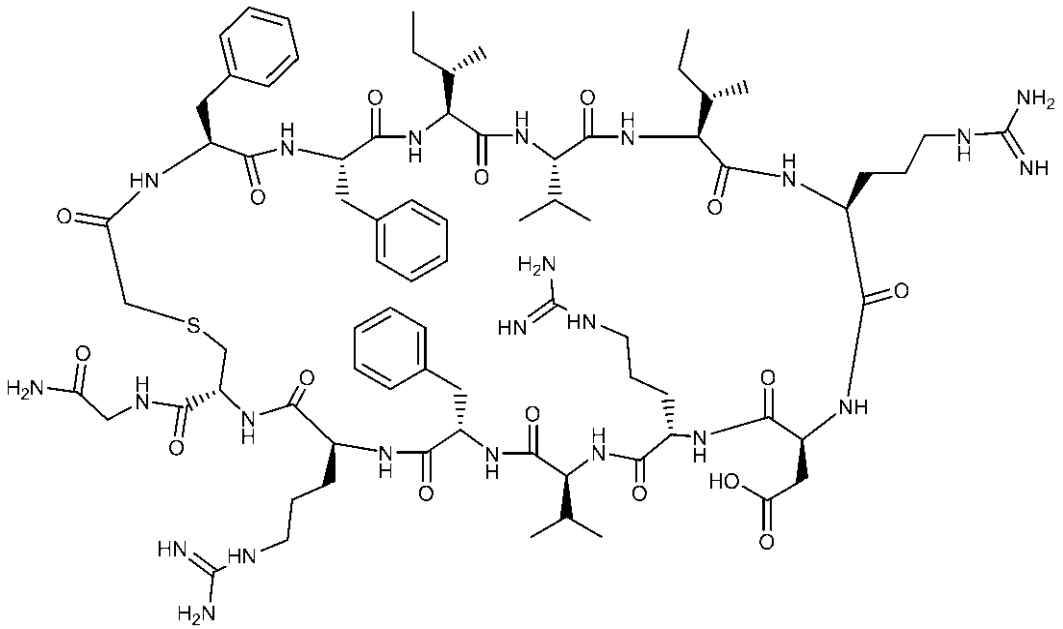
化合物９９



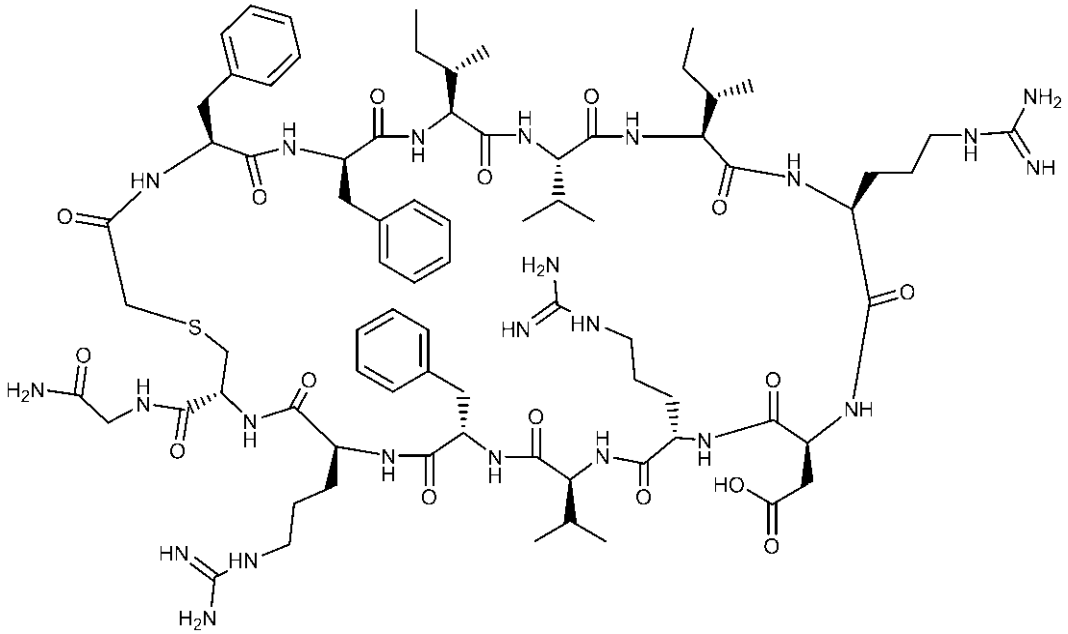
化合物１００



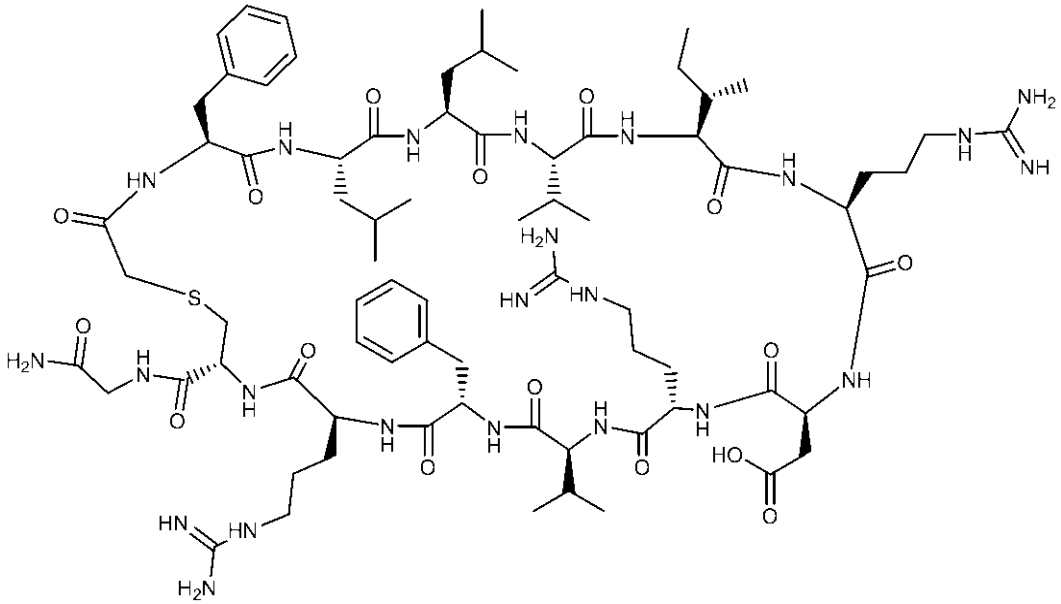
化合物１０１



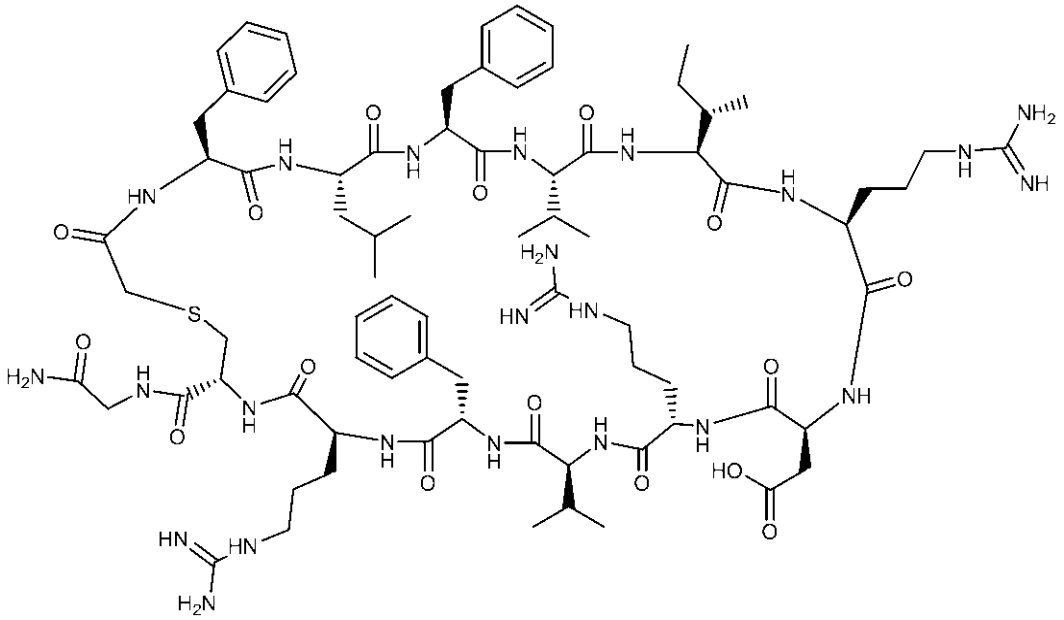
化合物１０２



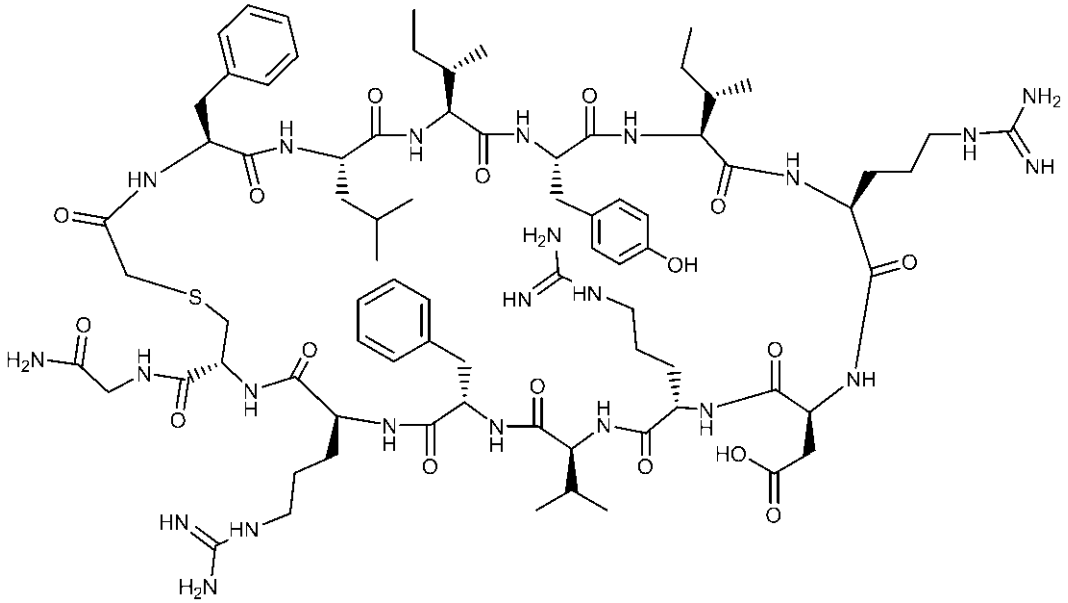
化合物１０３



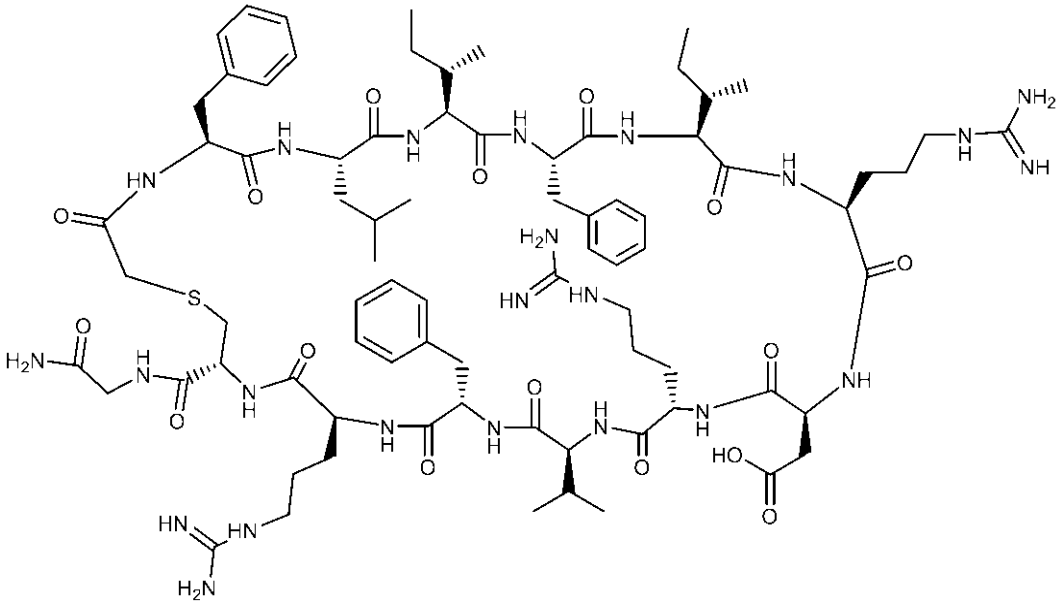
化合物１０４



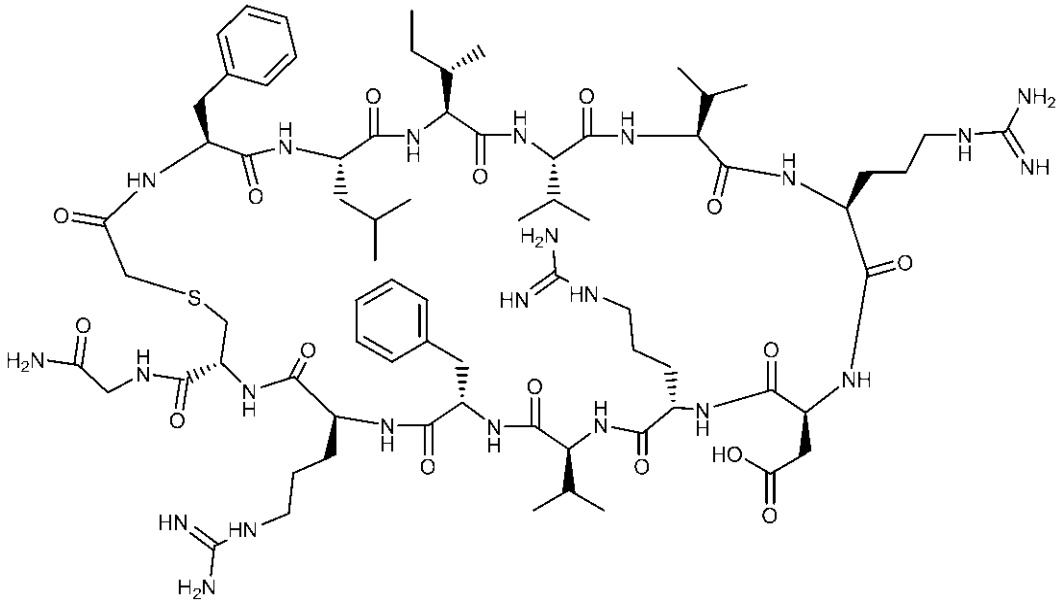
化合物１０５



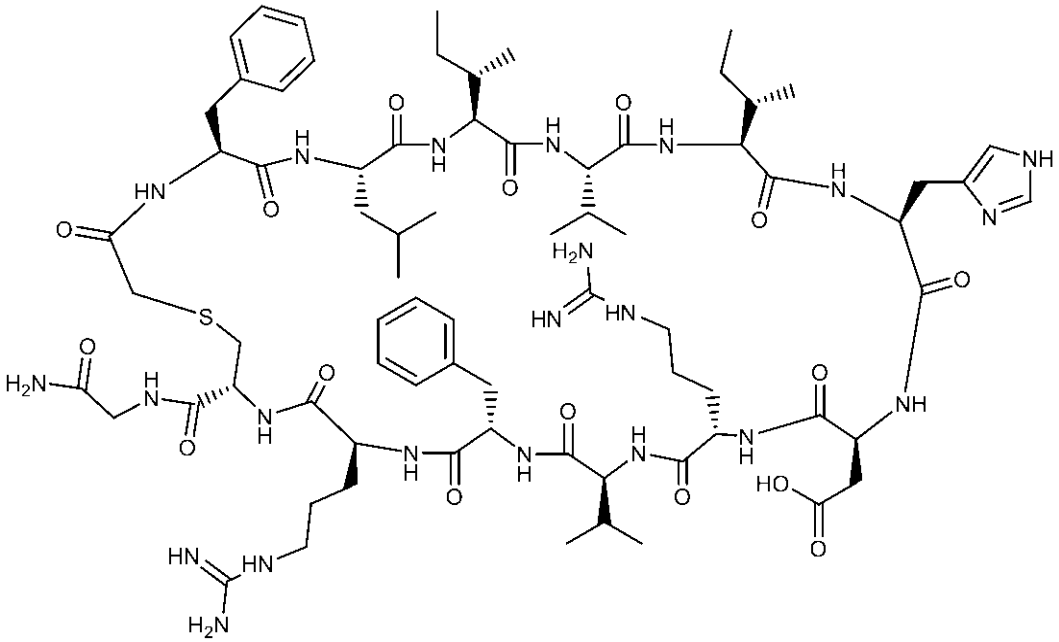
化合物１０６



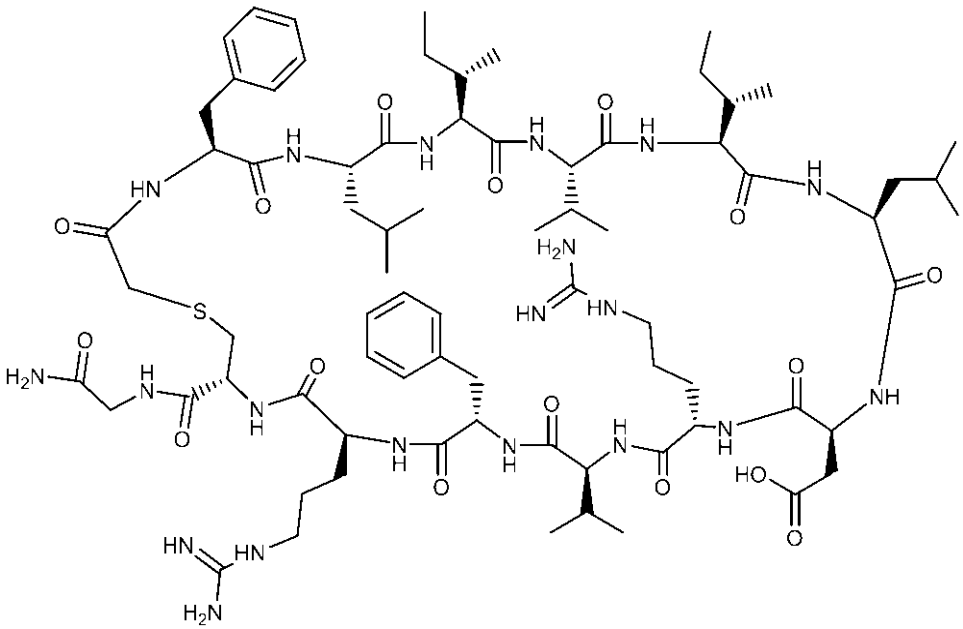
化合物１０７



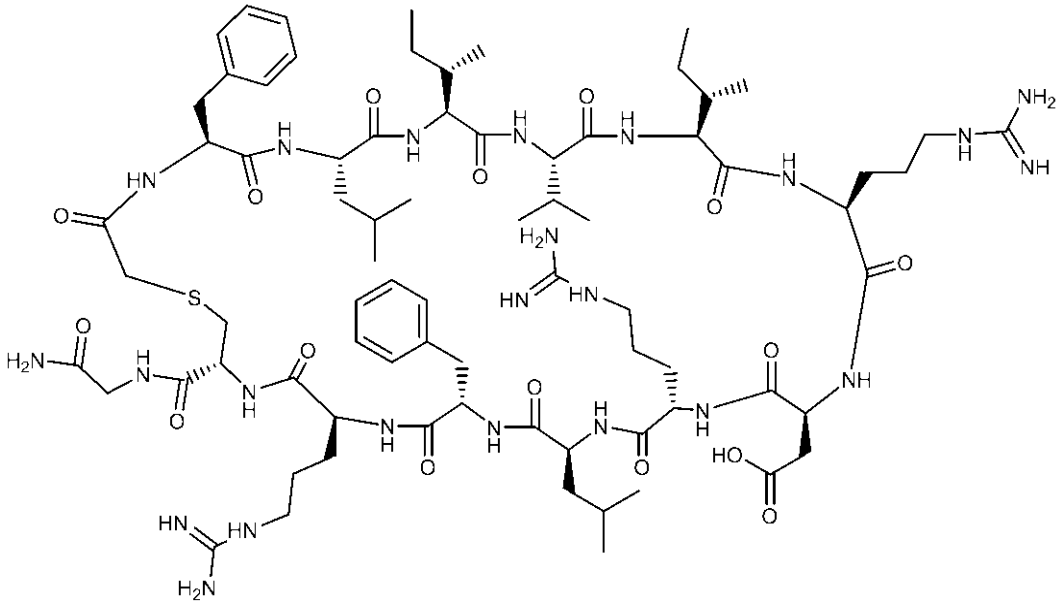
化合物１０８



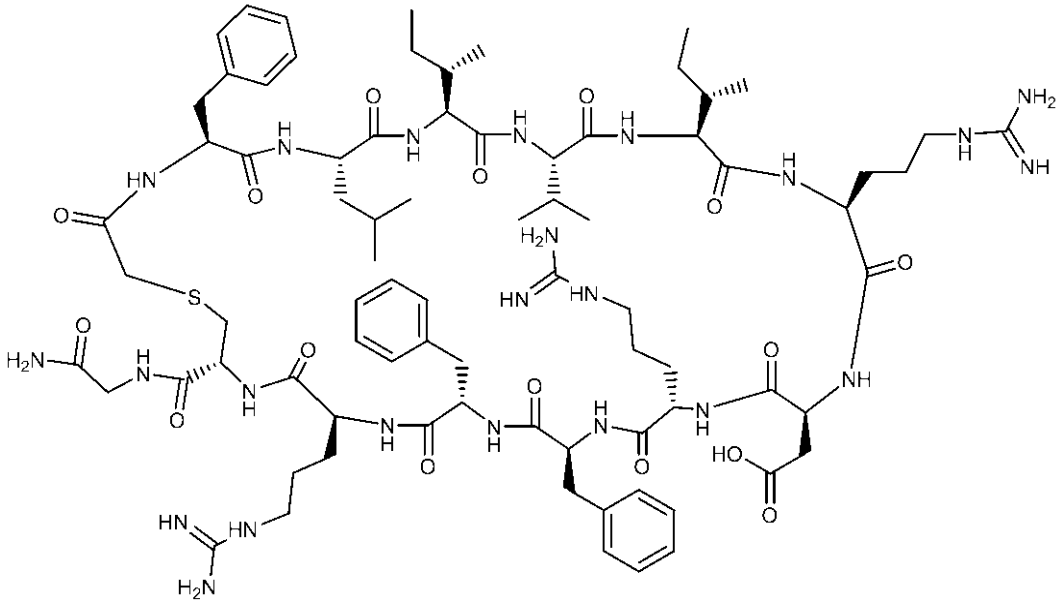
化合物１０９



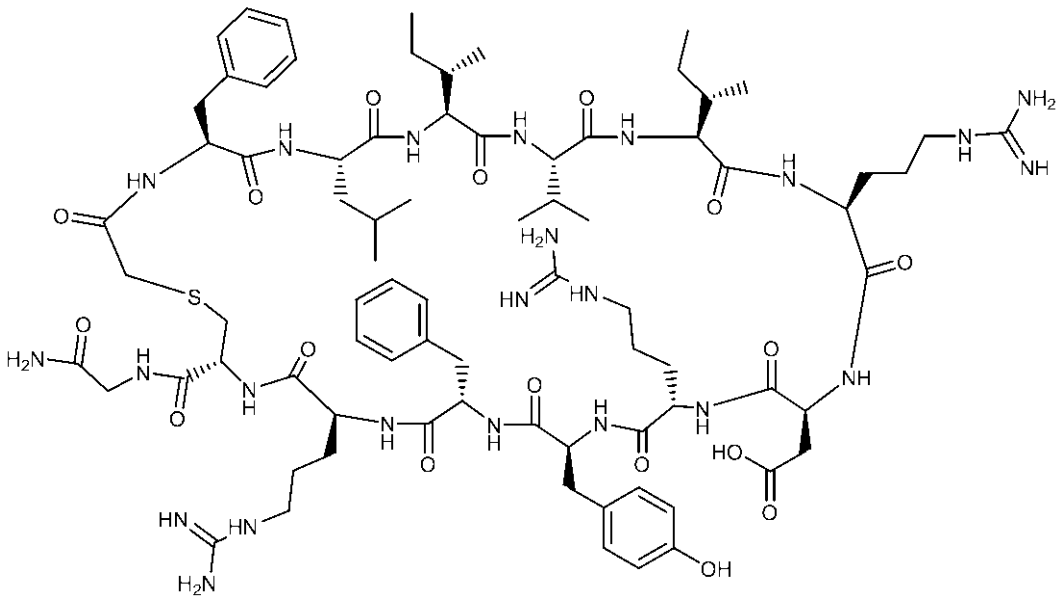
化合物１１０



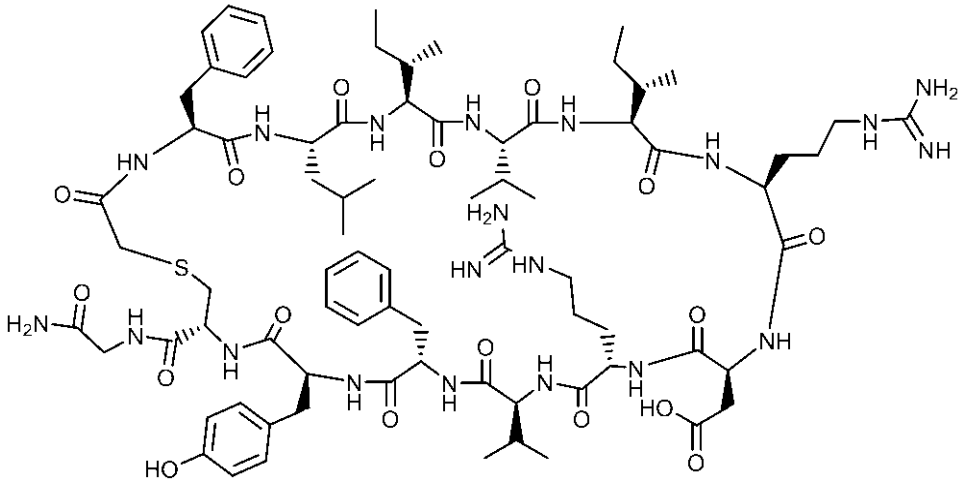
化合物１１１



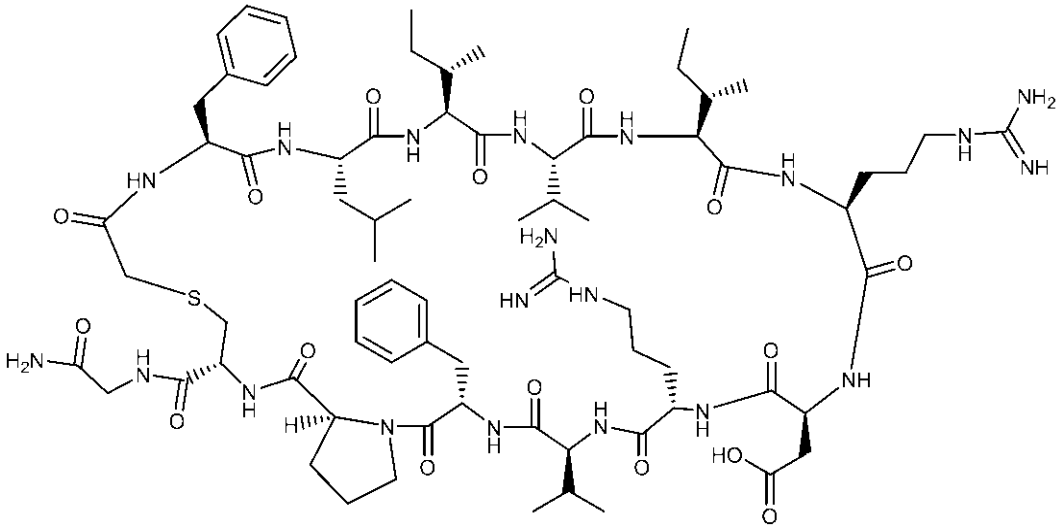
化合物１１２



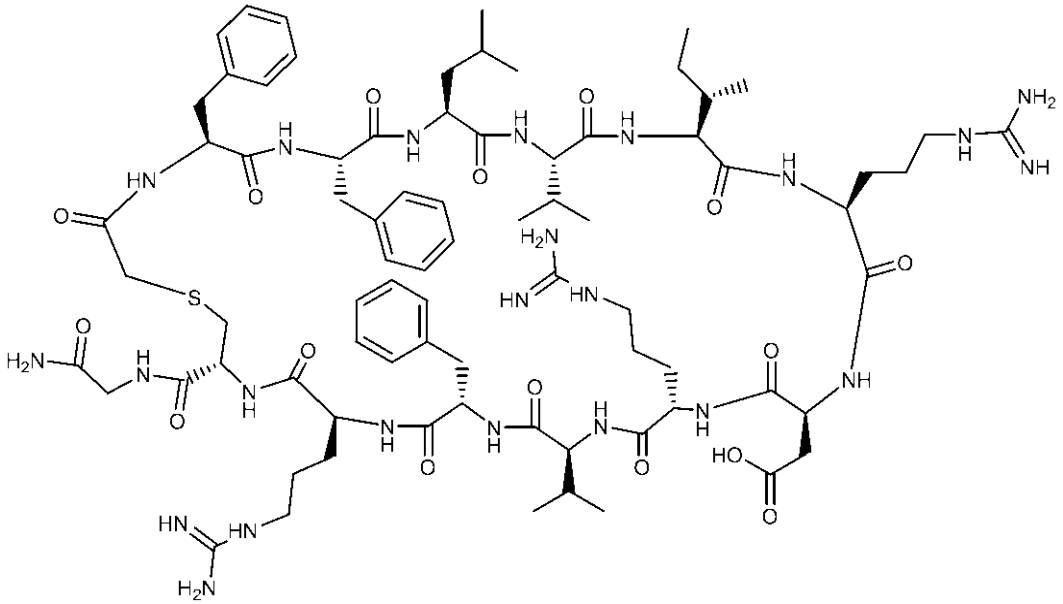
化合物１１３



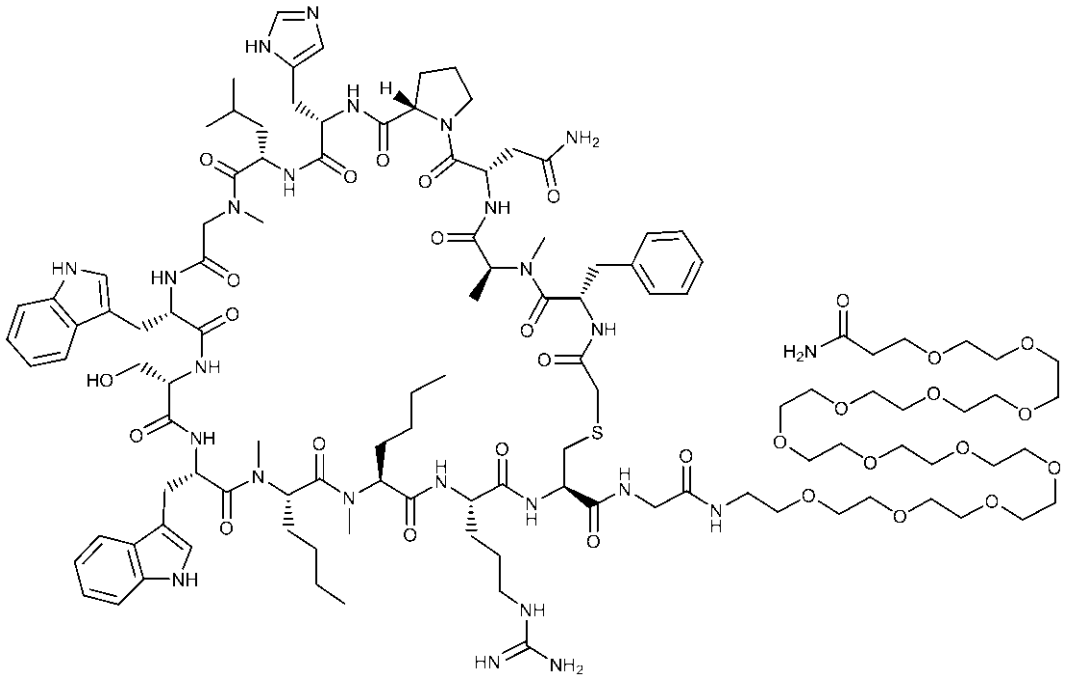
化合物１１４



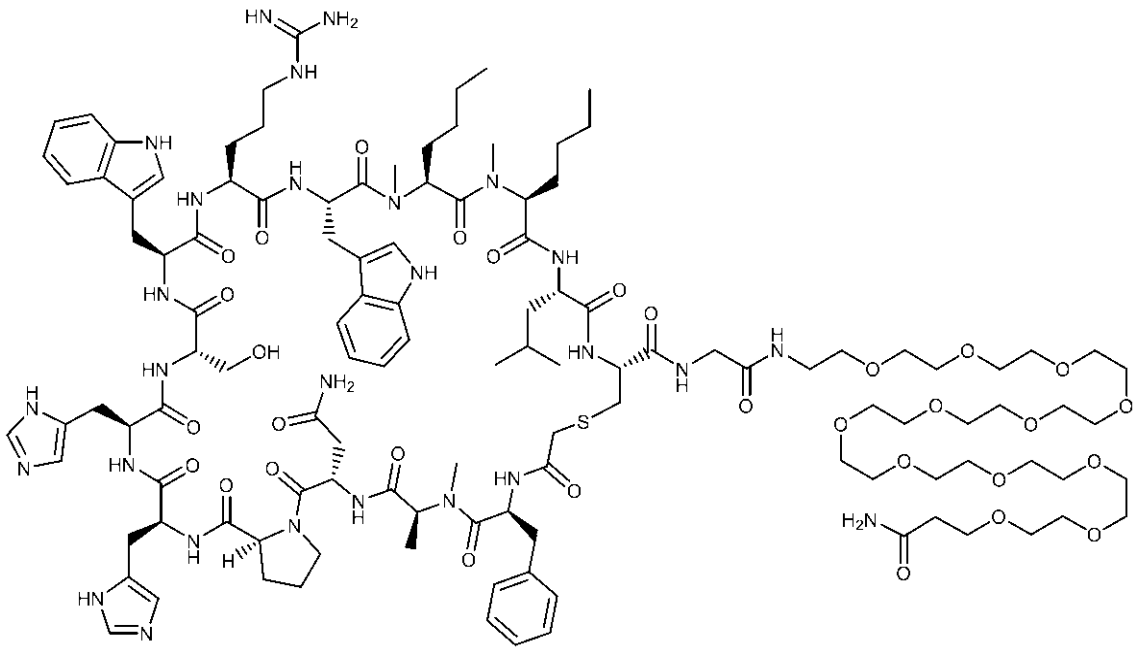
化合物１１５



化合物１１６

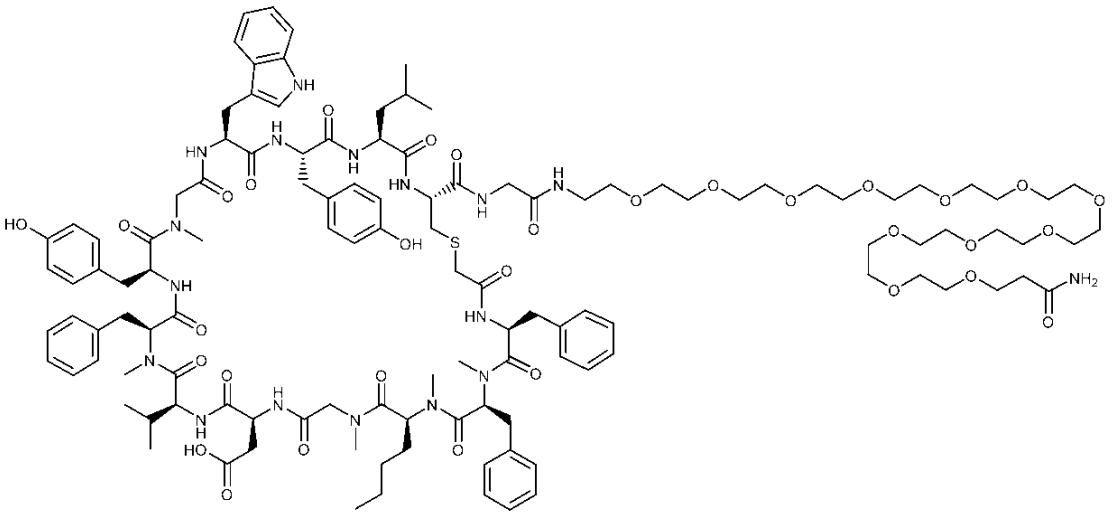


化合物１１７



および

化合物１１８

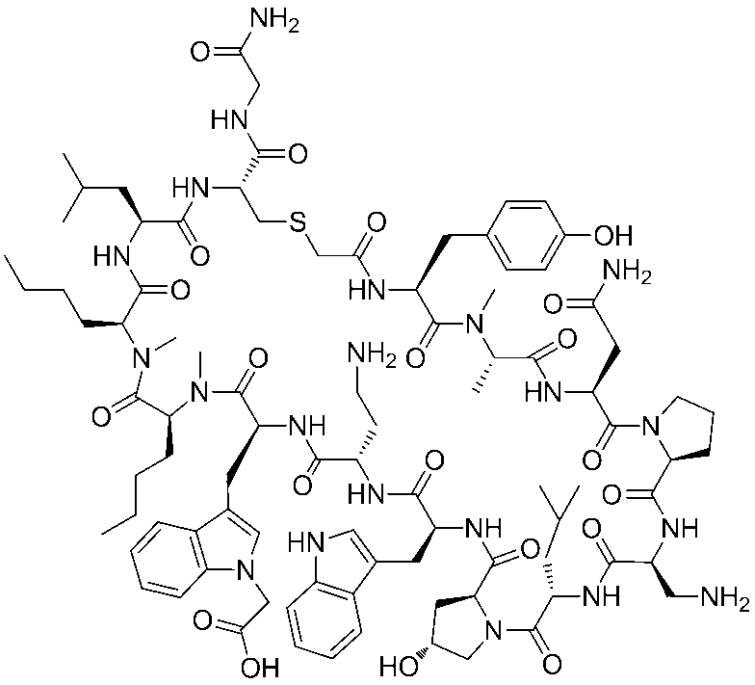


から選択される化合物；
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

下記の化合物：

実施例６０４６



Example 6046

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

請求項１～１２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１４】

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１３に記載の薬剤。

【請求項１５】

該別の薬剤が抗菌剤、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、請求項１４に記載の薬剤。

【請求項１６】

請求項１～１２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１７】

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および造血器腫瘍から選択される、請求項１６に記載の薬剤。

【請求項１８】

請求項１～１２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１９】

感染性疾患がウイルスが原因である、請求項１８に記載の薬剤。

【請求項２０】

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１９に記載の薬剤。

【請求項２１】

請求項１～１２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２２】

請求項１～１２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／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】
本出願は、２０１４年３月１０日出願の米国特許出願番号１４／２０１９７７、２０１３年１２月１９日出願の米国仮特許出願番号６１／９１８１８４および２０１３年３月１５日出願の米国仮特許出願番号６１／７９４５８９に基づく優先権を主張し、これらは引用によりその全体を本明細書に包含させる。
【０００２】
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】
【０００３】
タンパク質プログラム細胞死１(ＰＤ－１)は、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳおよび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))。
【０００４】
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５５kDa　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と構造は類似するが、ＣＤ８０　ＣＤ８６(Ｂ７－２)結合に重要なＭＹＰＰＹ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))。
【０００５】
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))。
【０００６】
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。Ｐ

Ｄ－１／ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２相互作用は、感染または腫瘍の回復中または自己耐容性の発達中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である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－リガンド抑制および“消耗”を示す。

【０００７】

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))。

【０００８】

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。

【０００９】

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。

【００１０】

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(Guignant, 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、不適切な免疫応答の抑制および疾患徴候の回復をできることが研究により示されている。

【００１１】
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経路遮断はまた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))。

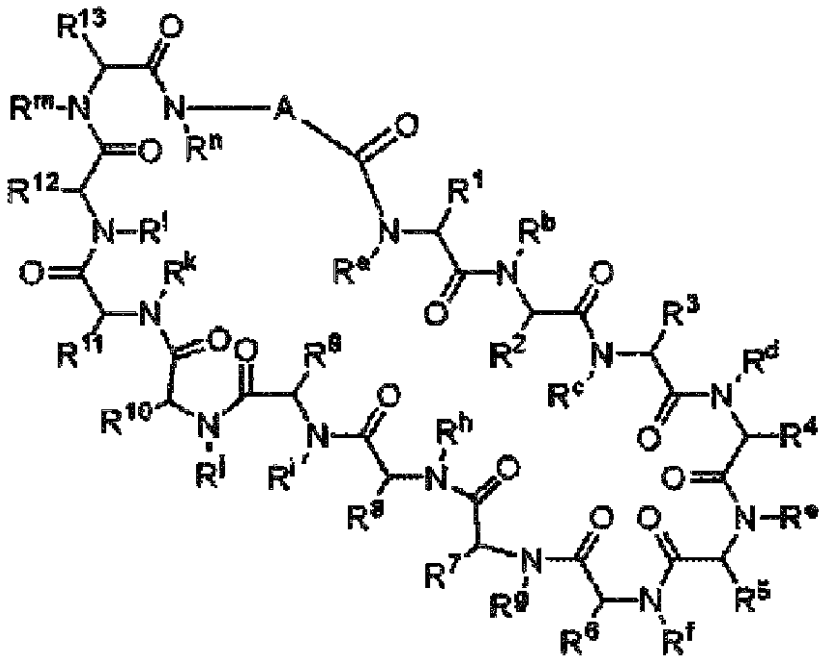
【発明の概要】

【００１２】
ここに記載する分子は、生化学的実験系および細胞実験系の両者で、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、治療的ワクチンを含む、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。

【００１３】
ここ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、バッカル製剤および徐放製剤の候補となる。

【００１４】
一つの態様において、本発明は式(Ｉ)

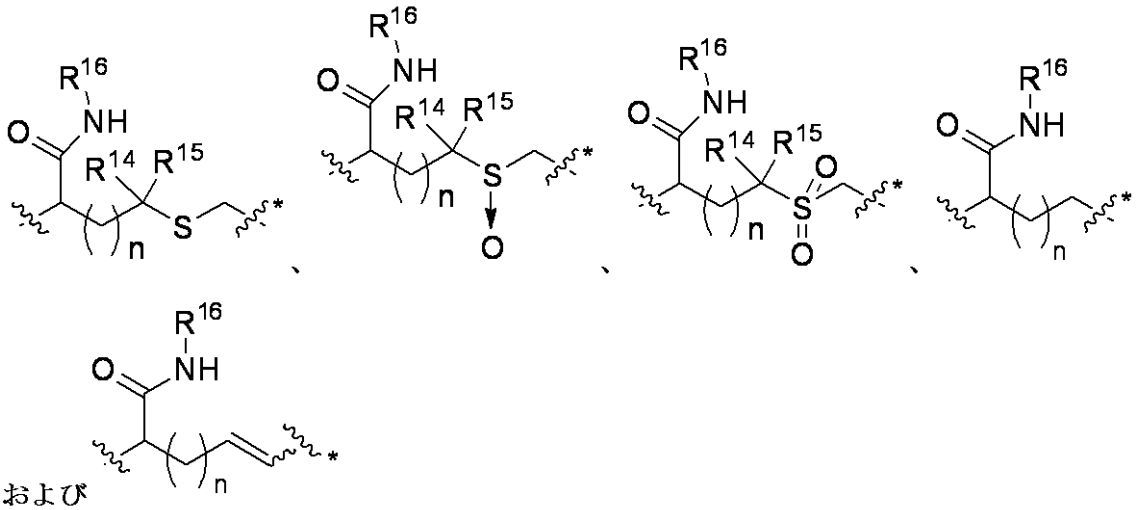
【化１】



(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】

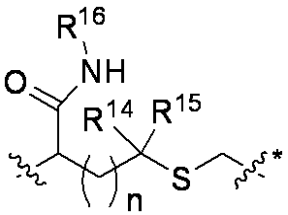
は窒素原子への結合点を示し；
ｎは０または１であり；
Ｒ^{14}およびＲ^{15}は独立して水素およびメチルから選択され；
Ｒ^{16}は水素、－ＣＨＲ^{17}Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$、－ＣＨＲ^{17}Ｃ(Ｏ)ＮＨＣＨＲ^{18}Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$および－ＣＨＲ^{17}Ｃ(Ｏ)ＮＨＣＨＲ^{18}Ｃ(Ｏ)ＮＨＣＨ$_2$Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$から選択され；ここで、Ｒ^{17}は水素および－ＣＨ$_2$ＯＨから選択され、Ｒ^{18}は水素およびメチルから選択され；
Ｒ^{c}、Ｒ^{f}、Ｒ^{h}、Ｒ^{i}、Ｒ^{m}およびＲ^{n}は水素であり；
Ｒ^{a}、Ｒ^{e}、Ｒ^{j}および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、各々対応する隣接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、書く環は、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いてよく；
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。

【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５】

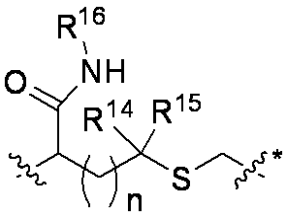


である。

【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６】



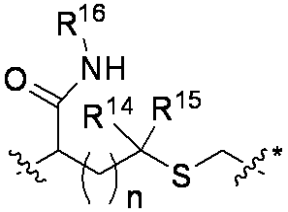
であり；
R^dはメチルであるか、またはR^dとR^4はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ヒドロキシおよびフェニルから独立して選択される１～２個の基で置換されていてよく；
R^gはメチルであるか、またはR^gとR^7はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで各環は場合によりアミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、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１～２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R^{11}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１～２個の基で置換されていてよい。

【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７】



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１～２個の基で置換されていてよく；

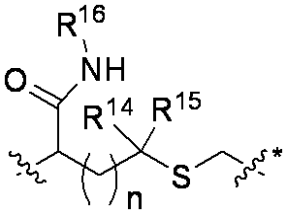
R^gとR^7はそれらが結合している原子と一体となってピロリジン環を形成し、ここで、該環は場合によりアミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、場合によりメトキシ基で置換されていてよいイソキノリニルオキシ、場合によりハロ基で置換されていてよいキノリニルオキシおよびテトラゾリルから独立して選択される１～２個の基で置換されていてよく；そしてピロリジン環およびピペリジン環は場合によりシクロヘキシル基、フェニル基またはインドール基と縮合していてよく；

R^kはメチルである。

【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８】



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１～２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１～２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；

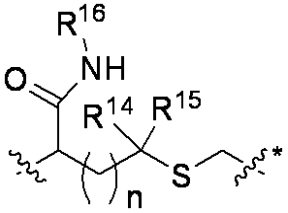
R^kはメチルであり；

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)
から選択される。

【００１９】

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】

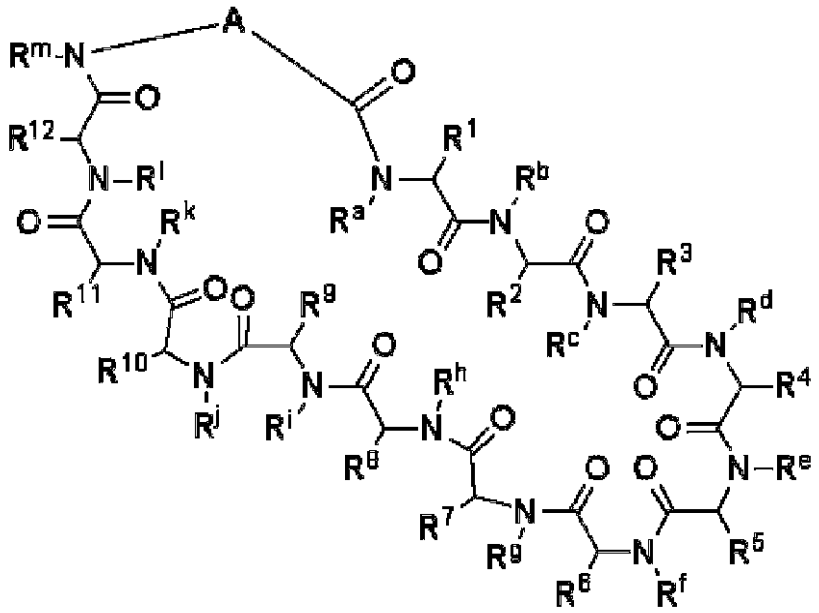


であり；
R^dとR^4はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロおよびヒドロキシから独立して選択される１～２個の基で置換されていてよく；
R^gとR^7はそれらが結合している原子と一体となってピロリジン環を形成し、ここで、該環は場合によりアミノ、場合によりハロ基で置換されていてよいベンジル、ベンジルオキシ、シアノ、シクロヘキシル、メチル、ハロ、ヒドロキシ、場合によりメトキシ基で置換されていてよいイソキノリニルオキシ、場合によりハロ基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１～２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。

【００２０】

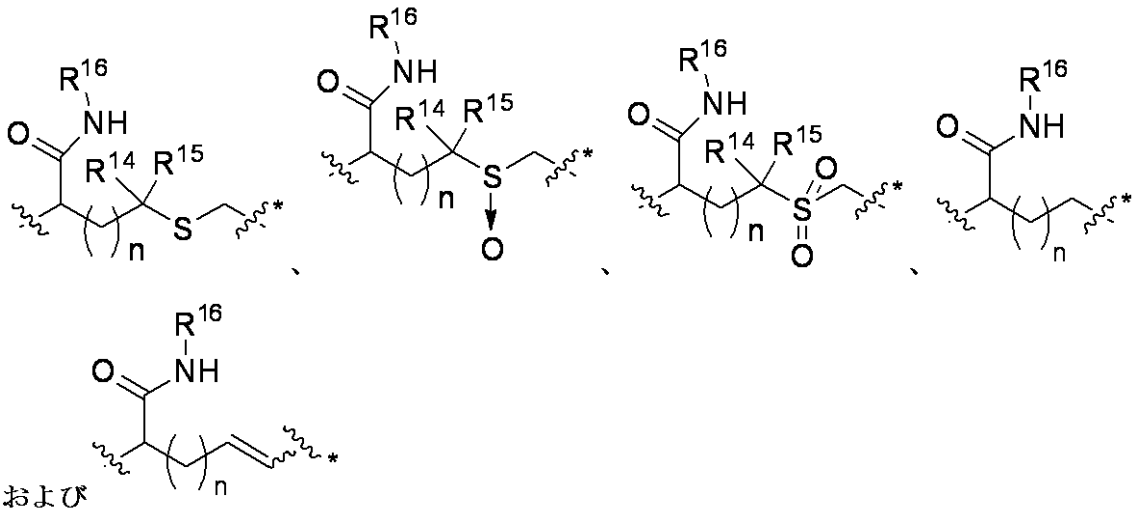
他の態様において、本発明は、式(II)

【化１０】



(II)

〔式中、
Ａは結合、
【化１１】



および

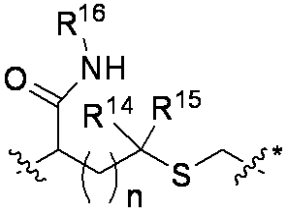
から選択され；
ここで、
【化１２】

はカルボニル基への結合点を示し、
【化１３】

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、－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$_2$Ｃ(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または下記のとおり対応する隣接R基と環を形成し；
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個の基で置換されていてよく；
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。

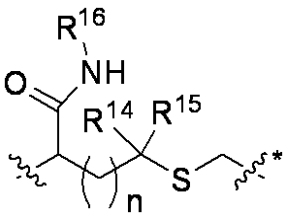
【００２１】
他の態様において、本発明は式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、Ａは
【化１４】



である。

【００２２】
他の態様において、本発明は式(II)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１５】

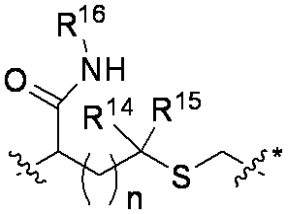


であり；
Ｒ^{d}はメチルであるか、またはＲ^{d}とＲ^{4}はそれらが結合している原子と一体となってアゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環となり；ここで、各環は場合によりアミノ、シアノ、メチル、ハロ、ハロメチルおよびヒドロキシから独立して選択される１個または２個の基で置換されていてよく；
Ｒ^{g}はメチルであり；
Ｒ^{i}はメチルであるか、またはＲ^{i}とＲ^{9}はそれらが結合している原子と一体となって、アゼチジン、ピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロチアゾールから選択される環を形成し；ここで、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いてよい。

【００２３】

他の態様において、本発明は式(II)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１６】



であり；
Ｒ^{d}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いてよく；
Ｒ^{g}はメチルであり；
Ｒ^{i}はメチルであるか、またはＲ^{i}と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いてよく；
Ｒ^{7}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Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである。

【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、該対象にここ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含む。他の態様において、本方法は、ここに記載する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含む。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。

【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、該対象にここ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含む。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。

【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感染性疾患の処置方法を提供し、該方法は、該対象にここ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含む。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。

【００２７】

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、該対象にここ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含む。

【００２８】

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、該対象にここ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含む。

【００２９】

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。

【００３０】

式(Ｉ)の化合物において、好ましいR^1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－ブロモフェニルアラニン、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。

【００３１】

式(Ｉ)の化合物において、R^2が環の一部ではないとき、好ましいR^2側鎖はアラニン、セリンおよびグリシンである。

【００３２】

式(Ｉ)の化合物において、好ましいR^3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。

【００３３】

式(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側鎖はバリン、アラニン、イソロイシンおよびグリシンである。

【００３４】

式(Ｉ)の化合物において、好ましいR^5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。

【００３５】

式(Ｉ)の化合物において、好ましいＲ^{6}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(ＣＯＣＨ$_{3}$)である。

【００３６】

式(Ｉ)の化合物において、Ｒ^{7}が環の一部ではないとき、好ましいＲ^{7}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。

【００３７】

式(Ｉ)の化合物において、好ましいＲ^{8}側鎖はトリプトファンおよび１,２－ベンズイソチアゾリニルアラニンである。

【００３８】

式(Ｉ)の化合物において好ましいＲ^{9}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。

【００３９】

式(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、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－メチルトリプトファンである。

【００４０】

式(Ｉ)の化合物において、好ましいＲ^{11}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。

【００４１】

式(Ｉ)の化合物において、Ｒ^{12}が環の一部ではないとき、好ましいＲ^{12}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。

【００４２】

式(Ｉ)の化合物において、好ましいＲ^{13}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。

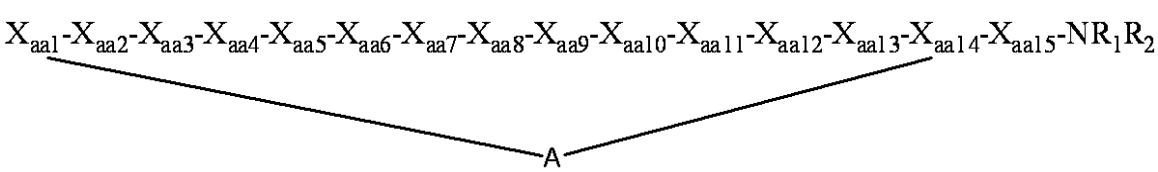
【００４３】

式(II)の化合物において、好ましいＲ^{1}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。

【００４４】

式(II)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。

【００４５】
式(II)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。
【００４６】
式(II)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。
【００４７】
式(II)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。
【００４８】
式(II)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。
【００４９】
式(II)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。
【００５０】
式(II)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。
【００５１】
式(II)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。
【００５２】
式(II)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。
【００５３】
式(II)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。
【００５４】
式(II)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異性体のものである。
【００５５】
ここに記載する主題の一つの態様は、式Ｉ(ａ)
【化１７】



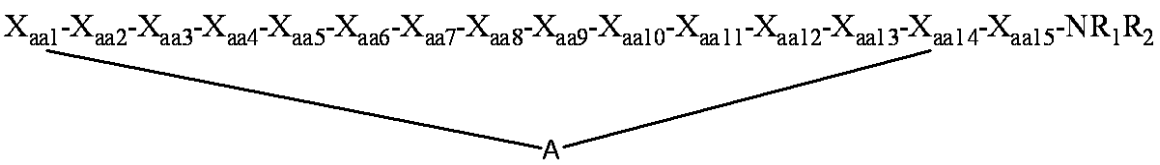
〔式中、
ＡはX_{aa1}とX_{aa14}の間の有機またはペプチド性リンカーであり、それにより大環

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。〕
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、ここ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_{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_{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

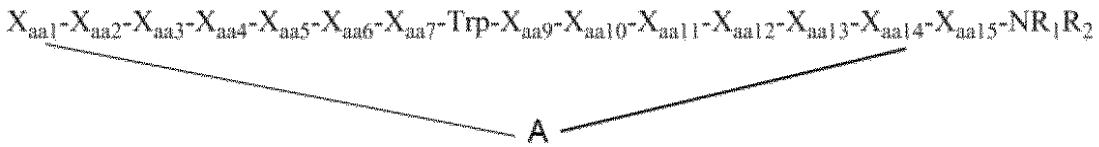
り側鎖ラクタム環状ペプチドにN末端を提供し；
そしてAが存在するならば、X_{aa15}のC末端α－カルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できるＧｌｙまたは遊離アミンを有する他のスペーサーであってよく、それによりヘッドトゥーテール環状ペプチドを提供し；そしてAが存在しないならば、X_{aa1}アミノ酸のN末端アミノ基をX_{aa15}のC末端α－カルボキシル基とのアミド結合形成を介するペプチドの環化に使用でき、それによりヘッドトゥーテール環状ペプチドを提供し；
X_{aa1}はＬ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－Ｔｒｐ、Ｌ－Ｔｙｒ、Ｌ－Ｐｈｅ(４－ＯＭｅ)、Ｌ－Ｐｈｅ(４－Ｆ)、Ｌ－Ｐｈｅ(４－Ｃｌ)、Ｌ－Ｐｈｅ(４－Ｂｒ)、Ｌ－Ｐｈｅ(４－Ｍｅ)、Ｌ－Ｐｈｅ(４－ＣＦ３)、Ｌ－Ｐｈｅ(４－ｔ－Ｂｕ)、Ｌ－Ｐｈｅ(ペンタ－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_{aa2}はＬ－Ａｌａ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、^{m}Ｇｌｙ、Ｌ－^{m}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－ＡｓｎおよびＬ－Ａｌａからなる群から選択され；
X_{aa4}はＬ－Ｐｒｏ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－α－Ｍｅ－Ｐｒｏ、Ｌ－Ｐｒｏ(４Ｒ－ＯＨ)、Ｌ－Ｐｒｏ(４Ｒ－ＯＢｚｌ)、Ｌ－Ｐｒｏ(４Ｒ－NH_2)、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－^{m}Ａｌａ、Ｌ－^{m}Ｖａｌ、Ｌ－^{m}Ｌｅｕ、Ｌ－Ｔｚａを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；
X_{aa5}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_{aa6}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_{aa7}は^{m}Ｇｌｙ、Ｇｌｙ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、Ｄ－^{m}Ａｌａ、Ｌ－Ｐｒｏ、Ｌ－Ｓｅｒ、Ｌ－^{m}Ｓｅｒ、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_{aa8}はＬ－Ｔｒｐ、Ｌ－Ｐｈｅ、Ｌ－Ｔｙｒ、Ｌ－Ｈｉｓ、Ｌ－Ｐｈｅ(ペンタ－Ｆ)、Ｌ－Ｔｚａ、Ｌ－Ｂｚｔ、Ｌ－１－Ｎａｌ、Ｌ－２－Ｎａｌ、Ｌ－２－Ｐｙａ、Ｌ－３－Ｐｙａ、Ｌ－４－Ｐｙａであり；
X_{aa9}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_{aa10}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－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；
X_{aa11}はＬ－^{m}Ｎｌｅ、Ｌ－Ｎｌｅ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－Ｐｈｅ、Ｌ－^{m}ＰｈｅおよびＬ－^{m}Ｌｅｕ、Ｌ－Ｓｅｒ、Ｄ－ＮｌｅおよびＬ－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－^{m}Ｎｌｅ、Ｌ－Ｎｌｅ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－Ｐｈｅ、Ｌ－^{m}Ｐｈｅ、Ｌ－^{m}ＬｅｕおよびＬ－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－Ａｒｇ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－Ｌｅｕ、Ｌ－Ｌｙｓ、Ｌ－Ａｓｐ、Ｌ－Ｇｌｕ、Ｌ－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－Ｃｙｓ、Ｄ－Ｃｙｓ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｇｌｙ、Ｌ－ホモ－Ｃｙｓ、Ｄ－ホモ－Ｃｙｓ、Ｌ－Ｐｅｎ、Ｄ－Ｐｅｎ、Ｌ－^{m}ＣｙｓおよびＤ－^{m}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。

【００５７】

他の態様において、ここに記載する主題の一つの態様は、式Ｉ(ｃ)

【化１９】



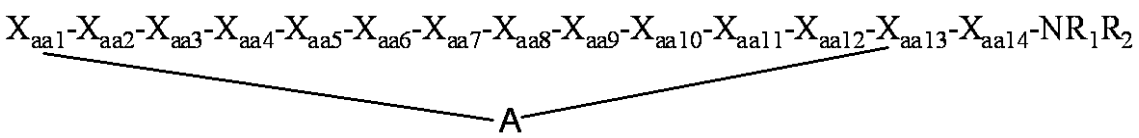
〔式中、
Ａは共有結合性チオエーテル結合を形成し、それにより大環状ペプチドを生じるために残基X_{aa14}上に存在するスルフヒドリル基と反応できるマイケルアクセプターまたはクロロアセチル基もしくはブロモアセチル基のような求電子部分であり；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく；
ここで、Ａは所望により存在してよく；そしてＡが存在するならば、X_{aa14}の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できる遊離アミンを有するＧｌｙまたは他のスペーサーであってよく、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドに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；
X_{aa1}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－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_{aa2}はＬ－Ａｌａ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、^{m}Ｇｌｙ、Ｌ－^{m}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－ＡｓｎおよびＬ－Ａｌａからなる群から選択され；
X_{aa4}はＬ－Ｐｒｏ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－α－Ｍｅ－Ｐｒｏ、Ｌ－Ｐｒｏ(４Ｒ－ＯＨ)、Ｌ－Ｐｒｏ(４Ｒ－NH_2)、Ｌ－Ｐｒｏ(４Ｓ－Ｐｈ)、Ｌ－Ａｚｔ、Ｌ－ＰｉｐおよびＬ

－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－ＨｉｓおよびＬ－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－Ｌｅｕ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－Ａｒｇ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_{aa7}は^{m}Ｇｌｙ、Ｇｌｙ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、Ｄ－^{m}Ａｌａ、Ｌ－Ｐｒｏ、Ｌ－Ｓｅｒ、Ｌ－^{m}Ｓｅｒ、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_{aa9}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_{aa10}はＬ－Ｔｒｐ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－Ｍｅｔ、Ｌ－ＬｅｕおよびＬ－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－^{m}Ｎｌｅ、Ｌ－Ｎｌｅ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、Ｌ－Ａｌａ、Ｌ－Ｐｈｅ、Ｌ－^{m}ＰｈｅおよびＬ－^{m}Ｌｅｕ、Ｌ－ＳｅｒおよびＤ－Ｎｌｅであり；
X_{aa12}はＬ－^{m}Ｎｌｅ、Ｌ－Ｎｌｅ、Ｌ－^{m}ＡｌａおよびＬ－Ａｌａ；を含む天然に存在を含む天然型または非天然型アミノ酸でありするまたは非天然型アミノ酸であり；
X_{aa13}はＬ－Ａｒｇ、Ｌ－ＡｌａおよびＬ－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－Ｃｙｓ、Ｄ－Ｃｙｓ、Ａｓｐ、ＧｌｕおよびＧｌｙ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。

【００５８】

他の態様において、ここに記載する主題の一つの態様は、式II(ａ)

【化２０】



〔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；
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；
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。〕
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、ここに記載する主題の一つの態様は、式II(ｂ)

【化２１】

$$X_{aa1}\text{-}X_{aa2}\text{-}X_{aa3}\text{-}X_{aa4}\text{-}X_{aa5}\text{-}X_{aa6}\text{-}X_{aa7}\text{-Trp-}X_{aa9}\text{-}X_{aa10}\text{-}X_{aa11}\text{-}X_{aa12}\text{-}X_{aa13}\text{-}X_{aa14}\text{-}X_{aa15}\text{-}NR_1R_2$$

A

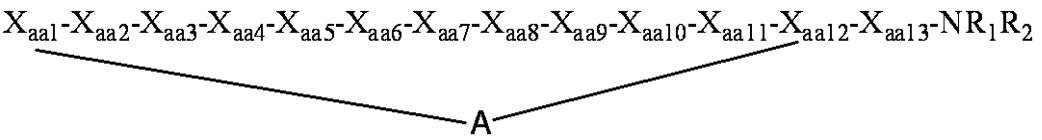
〔式中、
Ａは共有結合性チオエーテル結合を形成するために残基X_{aa13}上に存在するスルフヒドリル基と反応できるマイケルアクセプターまたはクロロアセチル基もしくはブロモアセチル基のような求電子部分であり、それにより大環状ペプチドを生じ；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく；
ここで、Ａは所望により存在してよく；そしてＡが存在するならば、X_{aa13}の側鎖上のカルボキシル基とのアミド結合形成を介してペプチドを環化するのに使用できる遊離アミノ末端を有するＧｌｙまたは他のスペーサーであってよく、それにより側鎖ラクタム環状ペプチドに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；
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テ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mＡｌａ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mＡｌａ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mＡｌａを含む天然型または非天然型アミノ酸であり；

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；
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；
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。

【００６０】

他の態様において、ここに記載する主題の一つの態様は、式III(ａ)

【化２２】



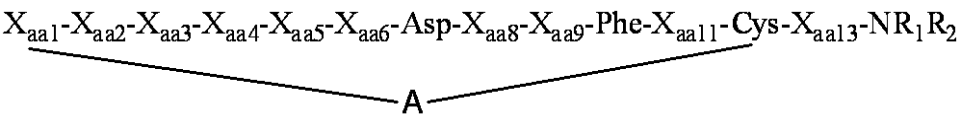
〔式中、
ＡはX_{aa1}とX_{aa12}の間の有機またはペプチド性リンカーであり、それにより大環状ペプチドを提供し；
X_{aa1}は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；
X_{aa2}は天然型または非天然型アルキルまたは芳香族または荷電アミノ酸であり；
X_{aa3}は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；
X_{aa4}は天然型または非天然型芳香族またはヘテロ芳香族またはアルキルまたはヘテロアリールアルキルアミノ酸であり；
X_{aa5}は天然型または非天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

；
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。

【００６１】

他の態様において、ここに記載する主題の一つの態様は、式III(ｂ)

【化２３】

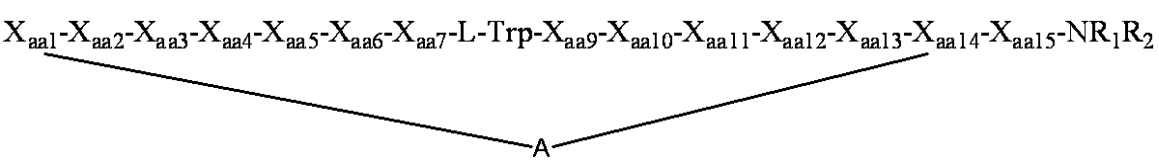


〔式中、
Ａは共有結合性チオエーテル結合を形成するためにCys^{12}のスルフヒドリル基と反応できるマイケルアクセプターまたはクロロアセチル基もしくはブロモアセチル基のような求電子部分であり、それにより大環状ペプチドを生じ；ここで、このようなチオエーテル結合は対応するジアステレオ異性スルホキシド類に酸化されていてもされていなくてもよく；
X_{aa1}はＰｈｅおよびＤ－Ｐｈｅから選択され；
X_{aa2}はＬｅｕ、ＡｒｇおよびＰｈｅから選択され；
X_{aa3}はＩｌｅ、ＬｅｕおよびＰｈｅから選択され；
X_{aa4}はＶａｌ、ＴｙｒおよびＰｈｅから選択され；
X_{aa5}はＩｌｅおよびＶａｌ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；
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；
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。

【００６２】

他の態様において、ここに記載する主題の一つの態様は、式Ｉ(ｄ)

【化２４】



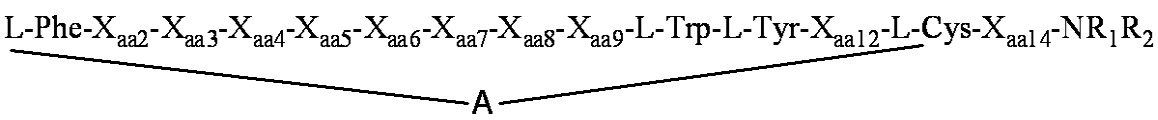
〔式中、
Ａは共有結合性チオエーテル結合を形成するために残基X_{aa14}上に存在するスルフヒ

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－CF_3)、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－^{m}Ａｌａ、^{m}Ｇｌｙ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－NH_2)、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^{m}Ｇｌｙ、Ｇｌｙ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、Ｄ－^{m}Ａｌａ、Ｌ－Ｐｒｏ、Ｌ－Ｓｅｒ、Ｌ－^{m}Ｓｅｒ、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－^{m}Ｎｌｅ、Ｌ－^{m}Ａｌａ、Ｌ－Ｐｈｅ、Ｌ－^{m}ＰｈｅおよびＬ－^{m}ＬｅｕおよびＬ－^{m}Ｓｅｒからなる群から選択され；
X_{aa12}はＬ－^{m}ＮｌｅおよびＬ－^{m}Ａｌａ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($CONH_2$)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($CONH_2$)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、ここに記載する主題の一つの態様は、式II(ｃ)

【化２５】



〔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^{13}残基上に存在するスルフヒ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－^{m}ＡｌａおよびＬ－^{m}Ｐｈｅからなる群から選択され；
X_{aa3}はＬ－^{m}ＡｌａおよびＬ－^{m}Ｎｌｅからなる群から選択され；
X_{aa4}はＧｌｙ、^{m}ＧｌｙおよびＬ－^{m}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－^{m}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、^{m}ＧｌｙおよびＬ－^{m}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}のＣ末端カルボニル炭素またはＰＥＧスペーサーが続くX_{aa14}は窒素に結合してカルボキサミド(ＣＯＮＨ$_2$)を形成する。〕
の配列を有するポリペプチドに関する。

【００６４】

他の態様において、ここに記載する主題の一つの態様は、式III(ｃ)

【化２６】

$$\underbrace{\text{L-Phe-}X_{aa2}\text{-}X_{aa3}\text{-}X_{aa4}\text{-}X_{aa5}\text{-L-Arg-L-Asp-L-Arg-}X_{aa9}\text{-Phe-L-Arg-L-Cys-Gly-NH}_2}_{A}$$

〔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Ｌ－Ｃｙｓ^{12}残基上に存在するスルフヒ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Ｇｌｙ^{13}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(ＣＯＮＨ$_2$)を形成する。〕
の配列を有するポリペプチドに関する。

【００６５】

本発明は式Ｉまた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(ａ)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(ｂ)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(ｃ)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Ｉ(ｄ)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II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II(ａ)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II(ｂ)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II(ｃ)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IIIに提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【００７５】

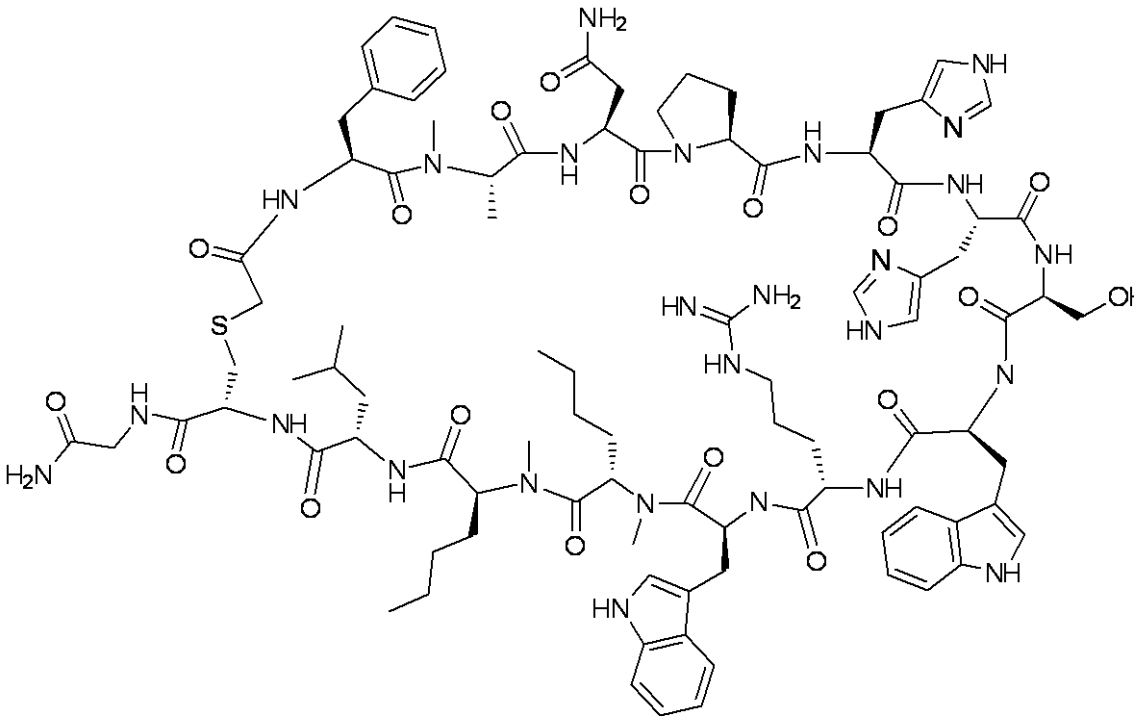
本発明は式III(ａ)に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。

【００７６】

本発明は式III(ｂ)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III(ｃ)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IV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に提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。
【００８０】
本発明は式VIに提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。
【００８１】
本発明は式VIIに提供される配列を含む、大環状ペプチドに関する。
【００８２】
本発明はまた化合物番号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、大環状ペプチドに関する。
【００８３】
本発明はまたここに記載するものから選択される配列を含む、大環状ペプチドに関する。
【００８４】
本発明はまた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関する。
【００８５】
本発明はまたここ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含む、対象における免疫応答の調節方法に関する。
【００８６】
本発明はまたここ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含む、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関する。
【００８７】
本発明はまた対象にここ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含む、腫瘍細胞増殖の免疫系による阻害を促進する方法を提供する。
【００８８】
本発明はまた対象にここ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含む、対象における感染性疾患の処置方法も提供する。
【００８９】
本発明はまたここ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、抗ウイルス治療、さらなる免疫調節治療、ワクチンまたは癌化学療法剤のような他の薬剤との組み合わせに関する。
【図面の簡単な説明】
【００９０】
【図１】大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１に結合する能力を測定するために利用した均一時間分解蛍光測定形式(ＨＴＲＦ)アッセイとして形式化したＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１生化学的結合アッセイの略図を示す。
【００９１】
【図２】大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１に結合する能力を測定するために利用したＨＴＲＦのＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１対照抗体用量応答曲線を示す。
【００９２】
【図３】本発明の代表的な大環状ペプチドのＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１　ＨＴＲＦ用量応答曲線を示す。

【００９３】
【図４】ＨＴＲＦ選択性パネル。示すとおり、データは、大環状ペプチドは、ＰＤ－１およびＣＤ８０へのＰＤ－Ｌ１の結合を妨害することからＰＤ－Ｌ１に結合するが、その結合は、該ペプチドがＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ２またはＣＤ８０／ＣＴＬＡ４相互作用を遮断しないことから選択的であること示す。
【００９４】
【図５】選抜した本発明の大環状ペプチドの細胞結合アッセイ。示すとおり、本発明の大環状ペプチドは、組み換えＰＤ－Ｌ１－ＩｇのＪｕｒｋａｔ－ＰＤ－１細胞への結合を阻止し、組み換えＰＤ－１－ＩｇのＬ２９８７(内在性ＰＤ－Ｌ１発現を有する腺癌細胞株)またはＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１(ｈＰＤ－Ｌ１を過発現するマウスＢ細胞株。抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Bristol-Myers Squibb Companyが開発した内部の抗体である)のいずれかへの結合を遮断する。
【００９５】
【図６】対照抗体の細胞結合アッセイ。示すとおり対照抗体(抗ＰＤ－１および抗ＰＤ－Ｌ１)は、組み換えＰＤ－１－Ｉｇ(フィコエリトリン、ＰＥ、標識)のＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１細胞への結合を遮断する。
【００９６】
【図７】選抜した本発明の大環状ペプチドの細胞結合アッセイ。示すとおり、大環状ペプチドは、組み換えＰＤ－１－Ｉｇ(ＰＥ標識)のＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１細胞への結合を遮断する。
【００９７】
【図８】ビオチニル化化合物番号７１／ＰＤ－Ｌ１結合アッセイ。示すとおり、化合物番号９９、２および１大環状ペプチドは、ＨＴＲＦアッセイを使用してビオチニル化化合物番号７１ペプチドのＰＤ－Ｌ１への結合を遮断できる。これらの結果は、これらのペプチドが同一結合部位に結合することを示唆する。
【００９８】
【図９】ビオチニル化化合物番号７１／ＰＤ－Ｌ１結合アッセイ－抗ＰＤ－Ｌ１抗体。示すとおり、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、ＨＴＲＦアッセイを使用してビオチニル化化合物番号７１のＰＤ－Ｌ１への結合を遮断できる。これらの結果は、これらのペプチドが抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体と同一結合部位に結合することを示唆する。
【００９９】
【図１０】抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびペプチドは、いずれも用量依存的にＣＭＶ特異的Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌を促進する。最も強い応答は、ＰＤ－Ｌ１に対する抗体(ＭＤＸ－１１０５)(抗ＰＤ－１　Ａｂ＃１、$ＥＣ_{５０}$　０.６nM；図１０Ａ)により生じ、続いて化合物番号７１($ＥＣ_{５０}$　３００nM；図１０Ｂ)、化合物番号１($ＥＣ_{５０}$　４００nM)、化合物番号２($ＥＣ_{５０}$　４００nM)および化合物番号９９($ＥＣ_{５０}$＞１０,０００nM)であった。ＭＤＸ－１１０５および化合物番号７１、化合物番号１、化合物番号２および化合物番号９９の$ＥＣ_{５０}$結果の数値は、図１０Ｃに示す。これらの結果は、本発明の大環状ペプチド阻害剤のＰＤ－Ｌ１結合が、先の永続性抗原暴露により産生される記憶Ｔ細胞集団におけるＩＦＮγ放出を増強できることを示唆する。
【０１００】
【図１１】抗ＰＤ－Ｌ１抗体および大環状ペプチドは、いずれも用量依存的にＨＩＶ特異的Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌を促進する。ウェルあたりの平均ＩＦＮγスポット形成細胞(ＳＦＣ)を２個のウェルから計算し、非刺激ウェルに存在する何らかのバックグラウンド(＜２５ＳＦＣ)を減じた。データをまたＤＭＳＯ対照処理を超える増加倍率として示す。抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびペプチドのいずれも、６種のＨＩＶ－Ｇａｇ抗原プールの少なくとも１種に応答して、ＨＩＶ特異的Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌を促進する。これらの結果は、ペプチド阻害剤とのＰＤ－Ｌ１結合は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体と同様現在慢性ウイルス感染であるＴ細胞集団からのＩＦＮγ放出を増強できる。
【発明を実施するための形態】

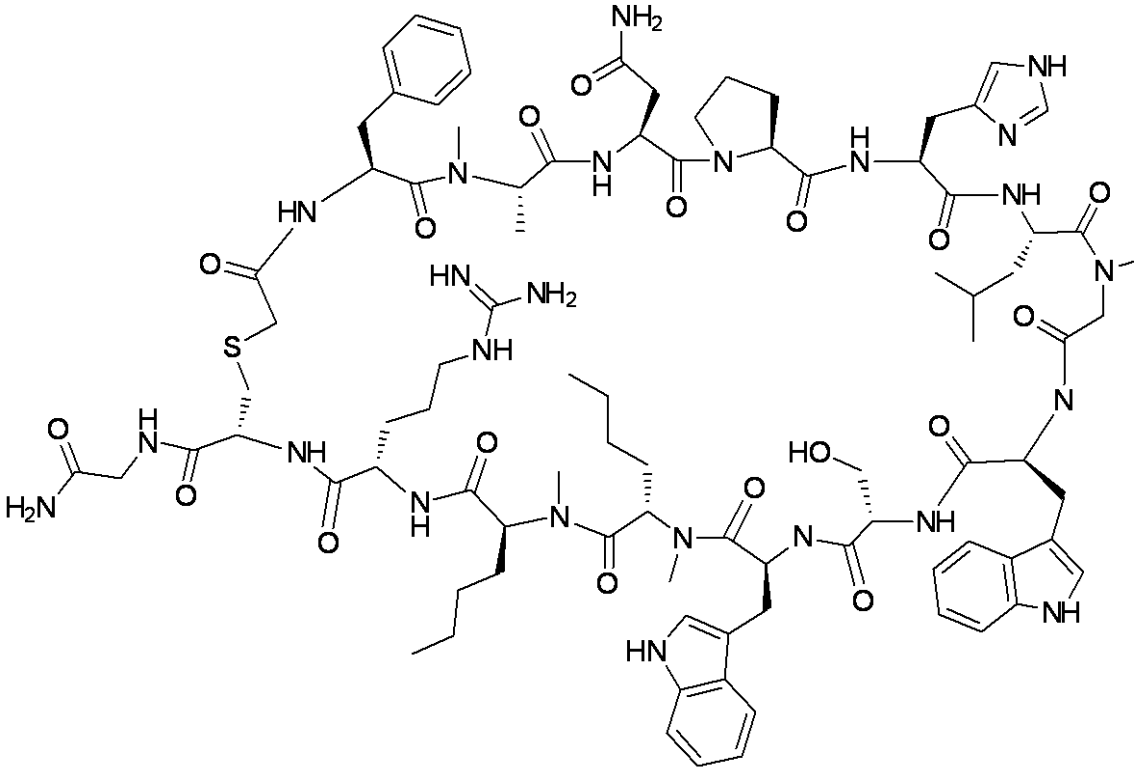
【０１０１】
本開示に従い、我々は、ＰＤ－Ｌ１と特異的に結合し、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１とのおよびＣＤ８０との相互作用を阻害できるペプチドを発見した。これらの大環状ペプチドは、インビトロ免疫調節効力を有し、癌および感染症を含む種々の疾患の処置のための治療剤候補となる。
【０１０２】
用語“特異的結合”または“特異的な結合”は、タンパク質と、化合物またはリガンドのような結合分子の間の相互作用をいう。相互作用は、結合分子により認識されるタンパク質の特定の構造(すなわち、酵素結合部位、抗原決定基またはエピトープ)の存在に依存する。例えば、化合物がタンパク質結合部位“Ａ”に特異的結合を示すならば、結合部位Ａ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。
【０１０３】
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

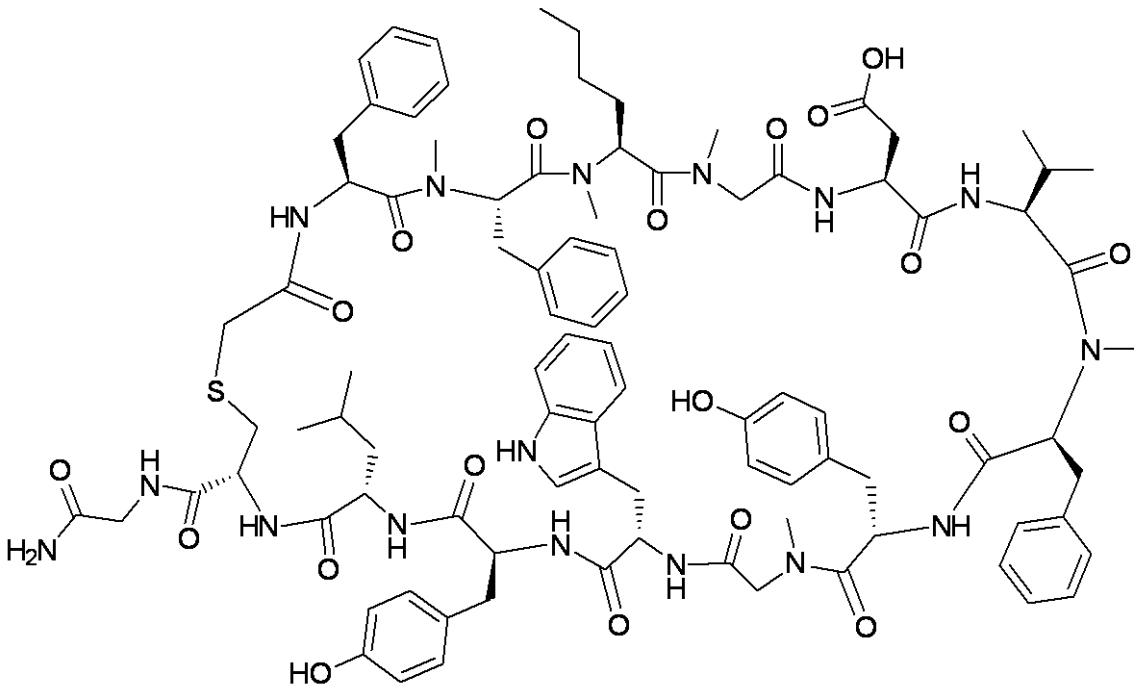
または

【化２８】



式V

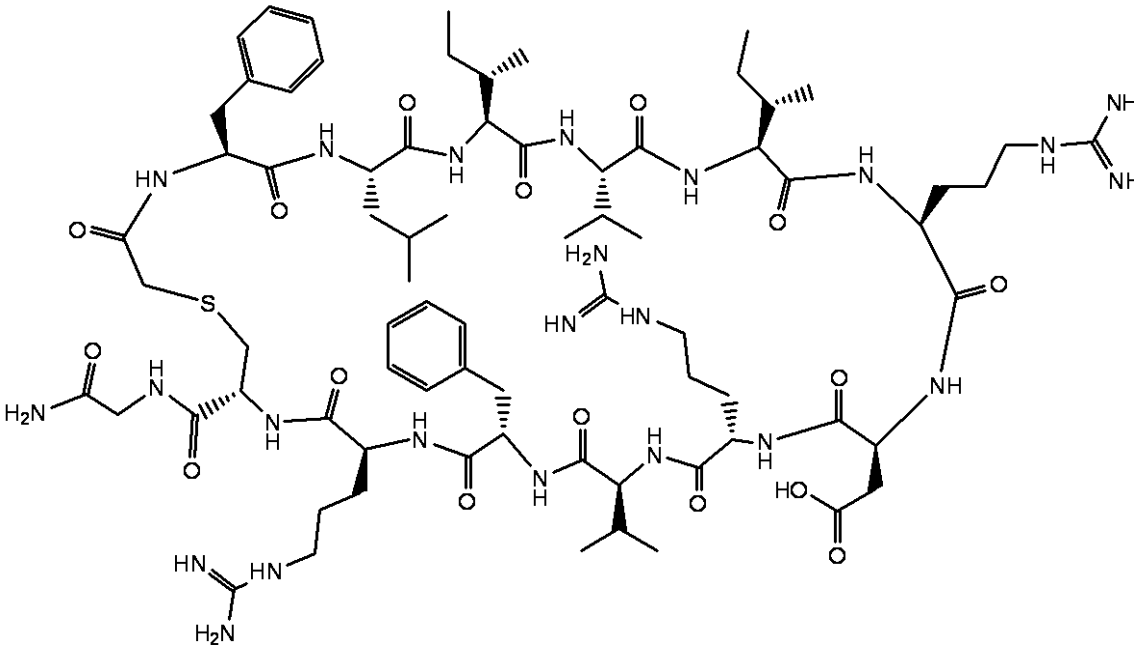
【０１０４】
または
【化２９】



式VI

または

【化３０】



式VII

【０１０５】

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ここ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。

【０１０６】

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ここ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。

【０１０７】

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ここ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。

【０１０８】

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ここ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含む、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。

【０１０９】

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ここ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。

【０１１０】

ここ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の開示したペプチドの使用である。例えば、ここに記載する大環状ペプチドを放射性同位体^{125}Ｉ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。代替的におよび同じ目的で、ここ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。

【０１１１】

本発明の大環状ペプチドはまた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造影剤として使用できる。

【０１１２】

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。

【０１１３】

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、本明細書をとおしてその用語が使用されている限り、適用される。

【０１１４】

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'はここに記載するとおりである)。

【０１１５】

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。

【０１１６】

ここで使用する用語“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。

【０１１７】

ここで使用する用語“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：

C_2－C_7アルケニル、C_1－C_3アルコキシC_1－C_3アルキル、C_1－C_6アルコ

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)；

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)；

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C場合により$_1$－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)。

【０１１８】

ここで使用する用語“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。

【０１１９】

ここで使用する用語“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。

【０１２０】

ここで使用する用語“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。

【０１２１】

ここで使用する用語“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。

【０１２２】

ここで使用する用語“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。

【０１２３】

ここで使用する用語“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。

【０１２４】

ここで使用する用語“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。

【０１２５】
ここで使用する用語“C_1－C_6アルコキシカルボニル”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アルコキシ基をいう。
【０１２６】
ここで使用する用語“C_1－C_6アルコキシカルボニル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アルコキシカルボニル基をいう。
【０１２７】
ここで使用する用語“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。
【０１２８】
ここで使用する用語“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。
【０１２９】
ここで使用する用語“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。
【０１３０】
ここで使用する用語“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。
【０１３１】
ここで使用する用語“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。
【０１３２】
ここで使用する用語“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。
【０１３３】
ここで使用する用語“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。
【０１３４】
ここで使用する用語“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。
ここで使用する用語“アミド”は、－C(O)NH_2をいう。
【０１３５】
ここで使用する用語“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。
ここで使用する用語“アミノ”は、－NH_2をいう。
【０１３６】
ここで使用する用語“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。
【０１３７】
ここで使用する用語“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。
【０１３８】
ここで使用する用語“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。
【０１３９】
ここで使用する用語“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。

【０１４０】

ここで使用する用語“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。

【０１４１】

ここで使用する用語“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。

【０１４２】

ここで使用する用語“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。

【０１４３】

ここで使用する用語“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。

【０１４４】

ここで使用する用語“カルボニル”は、－C(O)－をいう。

ここで使用する用語“カルボキシ”は、－CO_2Hをいう。

【０１４５】

ここで使用する用語“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。

ここで使用する用語“シアノ”は、－CNをいう。

【０１４６】

ここで使用する用語“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。

【０１４７】

ここで使用する用語“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。

【０１４８】

ここで使用する用語“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。

【０１４９】

ここで使用する用語“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。

【０１５０】

ここで使用する用語“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。

【０１５１】

ここで使用する用語“ハロ”および“ハロゲン”は、F、Cl、BrまたはIをいう。

【０１５２】

ここで使用する用語“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。

【０１５３】

ここで使用する用語“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。

ここで使用する用語“ヒドロキシ”は、－OHをいう。

【０１５４】

ここで使用する用語“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。

【０１５５】

ここで使用する用語“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。

【０１５６】

ここで使用する用語“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。

【０１５７】

ここで使用する用語“ニトロ”は、－NO_2をいう。

【０１５８】

ここで使用する用語“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。

【０１５９】

ここで使用する用語“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。

【０１６０】

ここで使用する用語“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。

【０１６１】

ここで使用する用語“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。

【０１６２】

ここで使用する用語“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。

【０１６３】

ここで使用する用語“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。

【０１６４】

ここで使用する用語“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。

【０１６５】

ここで使用する用語“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。

【０１６６】

ここで使用する用語“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。

【０１６７】

ここで使用する用語“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。

【０１６８】

ここで使用する用語“スルファニル”は、－Ｓ－をいう。

ここで使用する用語“スルホニル”は、－SO_2－をいう。

【０１６９】

ここで使用する用語“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。

【０１７０】

ここで使用する用語“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。

【０１７１】

用語“処置”は、(ｉ)疾患、障害および／または状態の素因があるが、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、障害または状態の発症を予防する；(ii)疾患、障害または状態を阻止する、すなわち、その発症を停止させる；および(iii)疾患、障害または状態を軽減する、すなわち、疾患、障害および／または状態および／または疾患、障害および／または状態に伴う症状の回復を起こすことを含む。

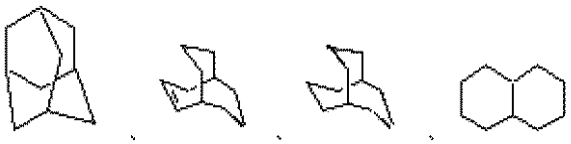
【０１７２】

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、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ような、しかしこれらに限定されない、このような鎖に一般的に結合する１個以上の官能基で、任意の利用可能な炭素原子を置換されていてよい。

【０１７３】

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“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個の芳香環と縮合してよく、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

ルオキシ、アリールオキシアルキル、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、ヘテロアリールオキシ、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、アミノが１個または２個の置換基を含む置換アミノ(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。

【０１７４】

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、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、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、ヘテロアリールオキシ、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、アミノが１個または２個の置換基を含む置換アミノ(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。

【０１７５】

単独でまたは他の基の一部としてここで使用する用語“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。

【０１７６】

単独でまたは他の基の一部としてここで使用する用語“アルコキシ”、“アリールオキシ”、“ヘテロアリールオキシ”、“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。

【０１７７】

ここで使用する用語“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り得る、炭素原子および窒素、硫黄、酸素および／

またはＳＯまたはＳＯ$_2$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よてい。このようなヘテロ環式基の例は、テトラヒドロフラニル、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“アリール”について記載したように、１個以上の官能基で置換されていてよい。

【０１７８】

単独でまたは他の基の一部としてここで使用する用語“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。

【０１７９】

ここで使用する用語“ヘテロアリール”は、窒素、硫黄、酸素および／またはＳＯまたはＳＯ$_2$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。

【０１８０】

単独でまたは他の基の一部としてここで使用する用語“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。

【０１８１】

ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１阻害剤の“阻害濃度”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を意図する。“阻害濃度”値の例は、ＩＣ$_{50}$～ＩＣ$_{90}$の範囲であり、好ましくは、ＩＣ$_{50}$、ＩＣ$_{60}$、ＩＣ$_{70}$、ＩＣ$_{80}$またはＩＣ$_{90}$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ＩＣ$_{50}$値として測定する。ＩＣ$_{50}$の他の呼称が最大半量阻害濃度であることは理解される。

【０１８２】

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、ここに記載するとおり細胞結合アッセイで測定できる。

【０１８３】

ここ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。ここで使用する用語“治療有効量”は、ここに記載する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。

【０１８４】
本発明の大環状ペプチドは、ＨＴＲＦアッセイならびに細胞結合アッセイの両者で、ＰＤ－Ｌ１に強力な結合活性を示す。さらに、大環状ペプチドはまたＣＭＶリコールおよびＨＩＶエリスポットアッセイにおいても生物学的活性を示し、癌のような過増殖性障害およびＨＩＶ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。
【０１８５】
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阻止方法にも関する。ここで示されるとおり、本発明の大環状ペプチドはＰＤ－Ｌ１と結合し、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１の相互作用を妨害し、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１との相互作用を阻止することが知られる抗ＰＤ－１モノクローナル抗体の結合と競合し、ＣＭＶ特異的Ｔ細胞ＩＦＮγ分泌を増強し、ＨＩＶ特異的Ｔ細胞ＩＦＮγ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、ＰＤ－Ｌ１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。
【０１８６】
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。
【０１８７】
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ＰＤ－Ｌ１”、“ＰＤ－Ｌ１”、“ＰＤＬ１”、“ＰＤＣＤＬ１”、“ｈＰＤ－Ｌ１”、“ｈＰＤ－ＬＩ”、“ＣＤ２７４”および“Ｂ７－Ｈ１”は相互交換可能に使用し、ＰＤ－Ｌ１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ＰＤ－Ｌ１の種ホモログおよびアナログを含む。完全ＰＤ－Ｌ１配列は、GENBANK(登録商標)Accession No. NP_054862に見ることができる。
【０１８８】
用語“プログラム死１”、“プログラム細胞死１”、“タンパク質ＰＤ－１”、“ＰＤ－１”、“ＰＤ１”、“ＰＤＣＤ１”、“ｈＰＤ－１”および“ｈＰＤ－Ｉ”は相互交換可能に使用し、ＰＤ－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ＰＤ－１の種ホモログおよびアナログを含む。完全ＰＤ－１配列はGENBANK(登録商標)Accession No. U64863に見ることができる。
【０１８９】
用語“細胞毒性Ｔリンパ球関連抗原－４”、“ＣＴＬＡ－４”、“ＣＴＬＡ４”、“ＣＴＬＡ－４抗原”および“ＣＤ１５２”(例えば、Murata, Am. J. Pathol., 155:453-460 (1999)参照)は相互交換可能に使用し、ＣＴＬＡ－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ＣＴＬＡ－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ＣＴＬＡ－４核酸配列はGENBANK(登録商標)Accession No. L15006に見ることができる。
【０１９０】
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または自己免疫または病理学的炎症の場合、正常ヒト細胞または組織に至る、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(大環状ペプチド、サイトカインおよび補体)の作用をいう。
【０１９１】
“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て役割を有する、多様なシグナル伝達分子間の生化学的相関をいう。ここで使用する用語“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。

【０１９２】
用語“大環状ペプチド誘導体”は、ここ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。
【０１９３】
ここで使用する“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IC_{50}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。
【０１９４】
用語“処置”または“治療”は、統計学的に有意な方法で、状態(例えば、疾患)、状態の症状を治療、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、状態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いう。
【０１９５】
ここで使用する“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、望ましくなくさえある、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”ことができる方法の言及は、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。
【０１９６】
ここで使用する“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。
【０１９７】
ここで使用する“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、一部どのように値を測定または決定したが、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。
【０１９８】
ここに記載する、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。
【０１９９】
競合アッセイ
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)。

【０２００】

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ＷＯ２００７／００５８７４に開示のＰＤ－Ｌ１抗体。

【０２０１】

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。

【０２０２】

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、ここ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。

【０２０３】

例えば、本発明は、ここ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。

(ａ)大環状ペプチドはヒトＰＤ－Ｌ１と２００nM以下のＩＣ$_{50}$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ＩＦＮγ分泌を増加する；

(ｄ)大環状ペプチドはＨＩＶ特異的Ｔ細胞ＩＦＮγ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；マーモット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。

【０２０４】

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％、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、化学合成中の配列の変異と、例えば、その後の改変した大環状ペプチドについて、ここ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)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である。

【０２０５】

ここで使用する２個のアミノ酸配列の間の相同性パーセントは、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、％相同性＝同一位置の数／総位置の数×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。

【０２０６】

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)ソフトウエアパッケージ(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。

【０２０７】

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、ここ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。

【０２０８】

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、ここ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。

(ａ)大環状ペプチドはヒトＰＤ－Ｌ１と２００nM以下のＩＣ$_{50}$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ＩＦＮγ分泌を増加する；

(ｄ)大環状ペプチドはＨＩＶ特異的Ｔ細胞ＩＦＮγ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；マーモット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；

(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

。
【０２０９】
ここで使用する用語“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または変更しない、アミノ酸修飾をいうことを意図する。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、ここ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られる。保存的アミノ酸置換はまたここに開示する１個以上の非天然型アミノ酸から選択し得る。
【０２１０】
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、ここに記載するポリペプチドに関する。
【０２１１】
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。
【０２１２】
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。
【０２１３】
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。
【０２１４】
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。

【０２１５】

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わす。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。

【０２１６】

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。

【０２１７】

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し、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。

【０２１８】

本発明の医薬組成物はまた治療と組み合わせて、すなわち、他剤と組み合わせて投与し得る。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。組み合わせ治療で使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。

【０２１９】

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。

【０２２０】

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関与しない塩をいう(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。

【０２２１】

本発明の医薬組成物はまた薬学的に許容される抗酸化剤を含み得る。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－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。

【０２２２】

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。

【０２２３】

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いれることも望ましい。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。

【０２２４】

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。補足の活性化合物も組成物に包含させ得る。

【０２２５】

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、分散の場合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入れることにより達成し得る。

【０２２６】

無菌注射可能溶液は、必要量の活性化合物を、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、分散は、活性化合物を、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。

【０２２７】

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、一般に治療的効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。

【０２２８】

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、単回ボーラスを投与してよく、数回分割量を経時的に投与してよく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よい。投与の容易さおよび投与量の均一さのために、投与量単位で非経腸組成物を製剤することが特に遊離である。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かれた単位をいい、各単位は、必要な医薬担体と共に、所望の治療的効果を生じるよう計算された予定量の活性化合物を含む。本発明の投与量単位形態の明細は、(ａ)活性化合物の独特な特徴および達成すべき特定の治療的効果および(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。

【０２２９】

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。

【０２３０】

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。

【０２３１】

あるいは、大環状ペプチドを徐放製剤として投与でき、この場合必要な投与頻度が少ない。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。予防適用において、長期間にわたり、比較的低投与量を比較的頻度の少ない間隔で投与する。患者が処置を死ぬまで受けることがある。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、患者に予防レジメで投与し得る。

【０２３２】

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、用いる特定の本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泄率、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。

【０２３３】

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。

【０２３４】

他の面において、本発明は、ここ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。キットはまた過増殖性疾患(例えばここに記載する癌)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み得る。

【０２３５】

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るとおり、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。ここで使用する用語“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。

【０２３６】

あるいは、本発明の大環状ペプチドは、非非経腸経路より、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。

【０２３７】

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、制御放出製剤のような、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。このような製剤の製造のための多くの方法が特許されており、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。

【０２３８】

治療的組成物を、当分野で知られる医学的デバイスで投与し得る。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；多チャンバー成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。

【０２３９】

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。

【０２４０】

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ビ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含む、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／または抗マーモット結合および治療活性を有し得る。

【０２４１】

ここで使用する用語“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、マーモット、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。

【０２４２】

本発明は、さらに、サンプルおよび対照サンプルと、ヒト、マーモット、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、マーモット、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し、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。

【０２４３】

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－Ｌ

１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。

【０２４４】

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は正常ヒト細胞では発現されないが、多様なヒト癌に豊富である(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、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., 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得る。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得る。

【０２４５】

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含む、対象における腫瘍細胞増殖の阻害方法を提供する。

【０２４６】

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。

【０２４７】

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ものを含む環境により誘発される癌および該癌の組み合わせを含む。本発明はまた転移癌、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))。

【０２４８】

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、ＭＡＲ

Ｔ１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を発言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。

【０２４９】

ヒトにおいて、黒色腫のようなある腫瘍は免疫原性であることが示されている。ＰＤ－Ｌ１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。

【０２５０】

ＰＤ－Ｌ１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))。

【０２５１】

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。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。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。腫瘍抗原はまたタンパク質テロメラーゼも含んでよく、これは染色体のテロメアの合成に必要であり、８５％を超えるヒト癌で発現され、体性組織ではわずかな限られた数である(Kim, 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、タンパク質配列を変異させるまたは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)またはＢ細胞腫瘍からのイディオタイプである体性変異ために、癌細胞で発現される“新抗原”でもあり得る。

【０２５２】

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ＨＳＰ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))。

【０２５３】

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はエクスビボで酸性でき、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はまた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はまた免

疫化の目的で腫瘍細胞と直接融合されている(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。

【０２５４】

ＰＤ－Ｌ１遮断はまた標準的癌処置とも組み合わせ得る。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の組み合わせ使用の後ろにある科学的原理は、ほとん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からである。細胞死によりＰＤ－Ｌ１遮断と相乗作用し得る他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。血管形成阻害剤もまたＰＤ－Ｌ１遮断と組み合わせ得る。血管形成阻害は、宿主抗原提示経路に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死を生じる。

【０２５５】

ＰＤ－Ｌ１遮断大環状ペプチドはまた、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を標的とさせ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個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。

【０２５６】

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。これらはとりわけＴＧＦ－ベータ(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。これらの物の各々に対する大環状ペプチドを、免疫抑制性因子の効果に打ち勝ち、宿主による腫瘍免疫応答を支持するために、抗ＰＤ－Ｌ１と組み合わせて使用し得る。

【０２５７】

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と組み合わせて使用できる。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抗体と組み合わせて使用できる(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、Ｔ細胞活性化のレベル増加のために提供され得る。

【０２５８】

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あるが、治療的利点が移植変対腫瘍応答により得られ得る。ＰＤ－Ｌ１遮断は、ドナー生着腫瘍特異的Ｔ細胞の有効性を増加させるために使用できる。

【０２５９】

抗原特異的Ｔ細胞のエクスビ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。大環状ペプチド存在下のエクスビボ活性化は、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。

【０２６０】

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含む、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(例えばここ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。

【０２６１】

上に記載した腫瘍への適用に類似して、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を含む。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、感染の間に変更された抗原を提示する、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、それゆえに、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。

【０２６２】

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－II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、フラビイルス、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。

【０２６３】

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、シュードモナス、レジオネラ、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。

【０２６４】

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・ネオフォルマンス、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。

【０２６５】

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、トキソプラズマ原虫およびブラジル鉤虫を含む。

【０２６６】

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)。

【０２６７】

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))。

【０２６８】

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Ａβ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浄化できる(Schenk et al., Nature, 400:173-177 (1999))。

【０２６９】

他の自己タンパク質はまた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、ここ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また可能性のあるワクチン接種標的として考慮し得る。

【０２７０】

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Ａβ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。

【０２７１】

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。したがって、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含む、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。

【０２７２】
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／または製剤による。
【０２７３】
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、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、患者に毒性であるまたは毒性以下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。
【０２７４】
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、典型的にキットの中身の意図される使用を示すラベルを含む。用語ラベルは、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随するあらゆる書面または記録媒体を含む。
【０２７５】
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、培養中の細胞にインビトロまたはエクスビボでまたはヒト対象に、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含む、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含む、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。
【０２７６】
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ものを含む環境により誘発される癌およびこれらの癌の複合癌を含む。本発明はまた転移癌の処置に有用である。

【０２７７】

ある態様において、ここ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、または大環状ペプチドを最初に投与し、抗ＣＴＬＡ－４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ＣＴＬＡ－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ＣＴＬＡ－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回目であってよいなど。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回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り得る。

【０２７８】

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を発言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。

【０２７９】

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 (2000); Khayat, D., ASCO Educational Book Spring: 414-428 (2000); Foon, K., ASCO Educational 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 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。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))。

【０２８０】

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、ここ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。腫瘍抗原はまたタンパク質テロメラーゼも含んでよく、これは染色体のテロメアの合成に必要であり、８５％を超えるヒト癌で発現され、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)またはＢ細胞腫瘍からのイディオタイプである体性変異ために、癌細胞で発現される“新抗原”でもあり得る。

【０２８１】

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からのタンパク質フラグメントを含み、これらのＨＳＰ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 et al., Science, 269:1585-1588 (1995); Tamura et al., Science, 278:117-120 (1997))。

【０２８２】

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 et al., Nat. Med., 4:328-332 (1998))。ＤＣはまた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はまた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遮断と効果的に組み合わせ得る。

【０２８３】

組み合わせた抗ＰＤ－Ｌ１大環状ペプチドとＣＴＬＡ－４遮断はまたさらに標準的癌処置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後ろにある科学的原理は、ほとん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からである。細胞死により組み合わせた抗ＰＤ－Ｌ１大環状ペプチドとＣＴＬＡ－４遮断と相乗作用し得る他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。血管形成阻害剤もまた組み合わせたＰＤ－Ｌ１とＣＴＬＡ－４遮断と組み合わせ得る。血管形成阻害は、宿主抗原提示経路に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死を生じる。

【０２８４】

ＰＤ－Ｌ１とＣＴＬＡ－４遮断剤の組み合わせはまた、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を標的とさせ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個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－１とＣＴＬＡ－４遮断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。

【０２８５】

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)、Lymphocide(エプラツズマブ)、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での処置は癌細胞死(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剤と同時または逐次的またはその任意の組み合わせで組み合わせた抗癌抗体を含み、これは、宿主による抗腫瘍免疫応答を増強し得る。

【０２８６】

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。これらはとりわけＴＧＦ－ベータ(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、これらの物の各々に対する抗体を、免疫抑制性因子の効果に打ち勝ち、宿主による腫瘍免疫応答を支持するために、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得る。

【０２８７】

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て使用できる。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て使用できる(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、Ｔ細胞活性化のレベル増加のために提供され得る。

【０２８８】

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あるが、治療的利点が移植変対腫瘍応答により得られ得る。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細胞の有効性を増加させるために使用できる。

【０２８９】

抗原特異的Ｔ細胞のエクスビ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のエクスビボ活性化は、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。

【０２９０】

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含む、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あってさえ、ステロイド類と関係する相当な副作用が、予防使用を防止する。

【０２９１】

さらなる態様において、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、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。ここで使用する“非吸収性ステロイド”は、肝臓での代謝後、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％未満であるように、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退社される。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の代謝物まで相当代謝される。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比が改善されている。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)参照。

【０２９２】

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、免疫刺激性治療的大環状ペプチド抗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)、Salix Pharmaceuticals, Inc.)；およびメサラミン(アサコール(登録商標)、Procter & Gamble Pharmaceuticals；ペンタサ(登録商標)、Shire US；CANASA(登録商標)、Axcan Scandipharm, Inc.；ROWASA(登録商標)、Solvay)を含む。

【０２９３】

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ここに記載する大環状ペプチドを、化合物単独で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、バッカル、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、受け入れ可能な調剤行為に基づき、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))。

【０２９４】

ここ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。ここに記載する組成物はまた経口、静脈内(ボーラスまたは点滴)、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。

【０２９５】

ここ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、医学的状態および体重；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。

【０２９６】

一般的な指標として、活性成分の１日経口投与量は、指示した効果のために使用するとき、１日あたり約０．０００１～１０００mg／kg体重、好ましくは約０．００１～１００mg／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、指示した効果のために使用するとき、一定速度点滴の間０．０００１ng～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０．００１ng～５０ng／分／Kg体重で、最も好ましくは０．００１ng～１０．０mg／分／Kg体重で投与できる。ここに記載する組成物を、単回１日投与投与してよく、または総１日投与量を１日２回、３回または４回に分けて投与してよい。ここに記載する組成物はまた、所望により日／週／月の期間にわたり薬物の徐放を可能にするデポー製剤で投与できる。

【０２９７】

ここに記載する組成物は、適切な鼻腔内媒体を使用して局所使用で鼻腔内形態で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、投与量投与は、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。

【０２９８】

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。

【０２９９】

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、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のような、しかし、これらに限定されない、経口の、非毒性の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、液体経口での経口投与のために、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、しかしこれらに限定されない、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、望むときまたは必要であるとき、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤も混合物に取り込んでよい。適切な結合剤は、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のような、しかしこれらに限定されない天然糖、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蝋を含むが、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ゴムを含むが、これらに限定されない。

【０３００】

ここに記載する組成物はまた混合ミセルまたはリポソーム送達系、例えば小単層リポソーム、大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、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンのような多様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。

【０３０１】

プロドラッグが医薬の多くの望ましい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)、ここに記載する化合物をプロドラッグ形態で送達し得る。それゆえに、ここに記載する主題は、現在請求する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。

【０３０２】

ここに記載する組成物はまた標的化可能薬物担体として可溶性ポリマーとも結合できる。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、ここ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、ポリイプ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得る。

【０３０３】

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。

【０３０４】

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、セルロース誘導体、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、雰囲気から錠剤を保護し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しても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。

【０３０５】

経口投与用液体投与形態は、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含み得る。

【０３０６】

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－またはプロピル－パラベンおよびクロロブタノールのような防腐剤を含み得る。

【０３０７】

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。

【０３０８】

ここ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２ピース硬ゼラチンカプセルに充填することにより製造できる。

【０３０９】

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すべきである。

【０３１０】

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に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。

【０３１１】

注射剤

ここ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するか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。

【０３１２】

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、共溶媒または他の添加物を含んでも含まなくてもよい薬学的に許容される緩衝液と撹拌することにより製造し得る。溶液は塩化ナトリウムで等張化し、滅菌しなければならない。

【０３１３】

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のバニリンまたは他ののみやすい風味剤を含むように、経口および／または非経腸投与用に製造できる。

【０３１４】

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、ポリマー溶液に入れるべき活性剤を添加し、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、製造し得る。

【０３１５】

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む、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。ここ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 Synthesi

s, 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－アミノ基の一時的保護のためのＦｍｏｃ(９－フルオレニルメチルメチル－オキシカルボニル)基と、アミノ酸側鎖の一時的保護のための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, Undenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego (1987))。

【０３１６】

ペプチドは、不溶性ポリマー支持体(“樹脂”とも呼ぶ)上の段階的方法で、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末端アミノ酸のアミドまたはエステル結合の形成による樹脂への結合から開始する。これは、得られたペプチドのＣ末端アミドまたはカルボン酸としての最終段階での遊離を可能にする。

【０３１７】

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、異なって保護されたα－アミノ基および側鎖官能性(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の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。α－アミノ基脱保護およびカップリングの順番を、完全ペプチド配列が集合されるまで続ける。次いで、通常副反応を制限するために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。

【０３１８】

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－メリフィールド樹脂(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－メリフィールド樹脂(ＰＡＬ樹脂)である。第一のおよび続くアミノ酸のカップリングは、ＨＯＢｔ、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－メリフィールド樹脂(Ｓｉｅｂｅｒアミド樹脂)である。第一アミノ酸の２－クロロトリチルクロライド樹脂への充填は、Ｆｍｏｃ保護アミノ酸と樹脂のジクロロメタンおよびＤＩＥＡ中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。

【０３１９】

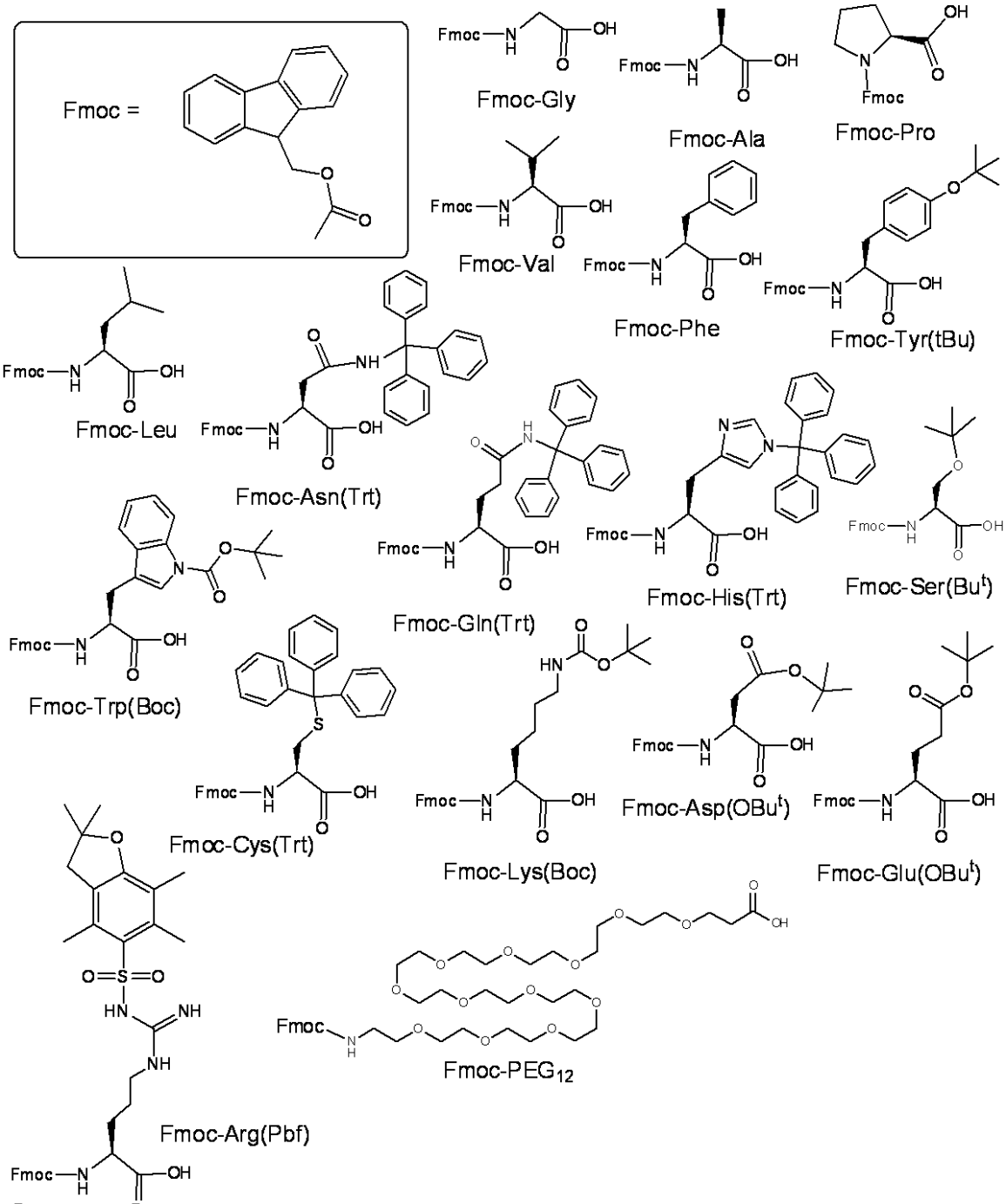
ここに記載するペプチドアナログの合成は、単または多チャネルペプチドシンセサイザー、例えばCEM Liberty Microwaveシンセサイザーまたは Protein Technologies, Inc.のＰｒｅｌｕｄｅ(６チャネル)またはＳｙｍｐｈｏｎｙ(１２チャンネル)シンセサイザーを使用して実施できる。

【０３２０】

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保護アミノ酸

【化３３】



【０３２１】

各ペプチドのためのペプチジル－樹脂前駆体を、任意の標準法を使用して、開裂および脱保護し得る(例えば、King, D.S. et al., Int. J. Peptide Protein Res., 36:255-266 (1990)参照)。記載する方法は、水およびスカベンジャーとしてのＴＩＳ存在下のＴＦＡの使用である。典型的に、ペプチジル－樹脂をＴＦＡ／水／ＴＩＳ(９４：３：３、ｖ：ｖ：ｖ；１mL／１００mgのペプチジル樹脂)中、２～６時間、室温で撹拌する。消費した樹脂を濾取し、ＴＦＡ溶液を濃縮または減圧下乾燥する。得られた粗製ペプチドは沈殿し、Et_2Oで洗浄するかまたは直接分取ＨＰＬＣでの精製のためにＤＭＳＯまたは５０％酢酸水溶液に再溶解する。

【０３２２】

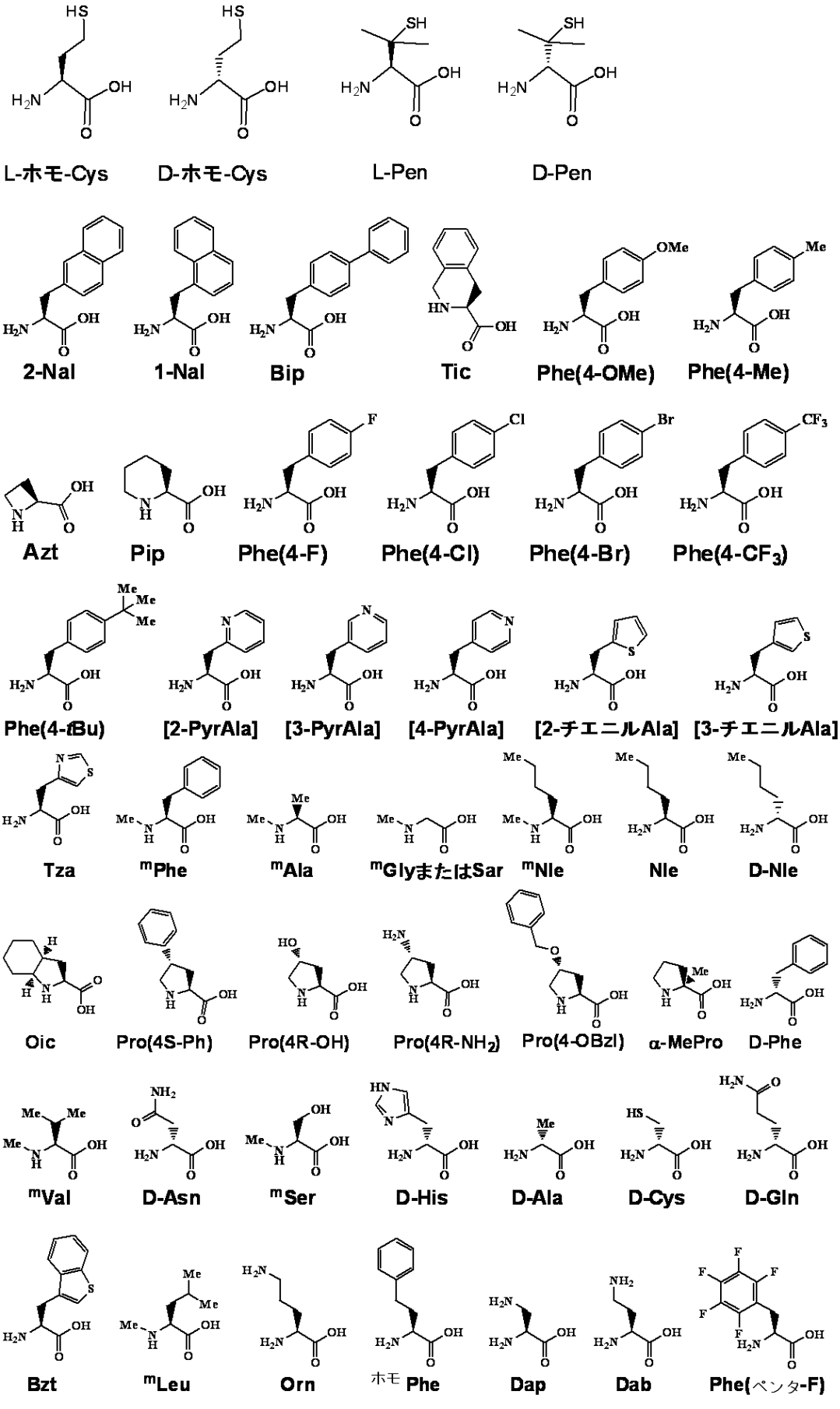
所望の純度のペプチドを、例えば、Watersモデル4000またはShimadzuモデルLC-8A液体クロマトグラフでの分取ＨＰＬＣを使用して精製する。粗製ペプチドの溶液をYMC S5 ODS(２０×１００mm)カラムに充填し、いずれも０.１％ＴＦＡで緩衝化したＭｅＣＮの水溶

液の直線勾配で、１４～２０mL／分の流速を使用し、２２０nmでのＵＶ吸光度により流出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。

【０３２３】

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】


L-ホモ-Cys
D-ホモ-Cys
L-Pen
D-Pen
2-Nal
1-Nal
Bip
Tic
Phe(4-OMe)
Phe(4-Me)
Azt
Pip
Phe(4-F)
Phe(4-Cl)
Phe(4-Br)
Phe(4-CF3)
Phe(4-tBu)
[2-PyrAla]
[3-PyrAla]
[4-PyrAla]
[2-チエニルAla]
[3-チエニルAla]
Tza
mPhe
mAla
mGlyまたはSar
mNle
Nle
D-Nle
Oic
Pro(4S-Ph)
Pro(4R-OH)
Pro(4R-NH2)
Pro(4-OBzl)
α-MePro
D-Phe
mVal
D-Asn
mSer
D-His
D-Ala
D-Cys
D-Gln
Bzt
mLeu
Orn
ホモPhe
Dap
Dab
Phe(ペンタ-F)

【０３２４】

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
Et_2O＝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
Et_2NH＝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
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－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
ＤＩＥＡ＝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・H_2O＝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／マススペクトロメトリー
ＭＳまたはMass Spec＝マススペクトロメトリー
ＮＭＲ＝核磁気共鳴
ＳｃまたはＳＣ＝皮下
ＩＰまたはｉｐ＝腹腔内
【実施例】
【０３２５】
実施例１　－　固相ペプチド合成およびペプチドの環化
　本実施例に記載されている方法を、全体としてまたは記載しているときは一部を使用して、表１、２、３、４および５に示す大環状ペプチドを合成した。

【表１】

表１　－　式Ｉペプチドシリーズ±

化合物番号	ペプチド配列																MS	
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		予測	実測
1	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1852.19	926.7 (M+2)
2	ClAc	F	mAla	N	P	H	H	S	W	R	W	mNle	mNle	L	C	G	NH_2	1918.25	959.9 (M+2)
3	ClAc	F	mAla	N	P	H	R	S	W	R	W	mNle	mNle	L	C	G	NH_2	1937.3	970.0 (M+2)
4	ClAc	F	mAla	N	P	L	R	S	W	R	W	mNle	mNle	L	C	G	NH_2	1894.27	948.3 (M+2)
5	ClAc	A	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1776.09	888.7 (M+2)
6	ClAc	F	A	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1838.16	920.3 (M+2)
7	ClAc	F	Sar	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1838.16	920.2 (M+2)
8	ClAc	F	mAla	A	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1809.17	906.5 (M+2)
9	ClAc	F	mAla	N	A	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1826.15	914.3 (M+2)
10	ClAc	F	mAla	N	P	A	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1786.13	894.4 (M+2)
11	ClAc	F	mAla	N	P	H	A	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1810.11	905.8 (M+2)
12	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	G	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1838.16	919.8 (M+2)
13	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	mAla	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1866.22	1866.9
14	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	D-mAla	W	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1866.22	933.9 (M+2)
15	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	A	S	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1737.06	869.6 (M+2)
16	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	A	W	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1836.19	918.8 (M+2)
17	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	A	mNle	mNle	R	C	G	NH_2	1737.06	869.3 (M+2)
18	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	Nle	mNle	R	C	G	NH_2	1838.16	919.8 (M+2)
19	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mAla	mNle	R	C	G	NH_2	1810.11	906.3 (M+2)
20	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	Nle	R	C	G	NH_2	1838.16	919.8 (M+2)
21	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mAla	R	C	G	NH_2	1810.11	905.8 (M+2)
22	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	A	C	G	NH_2	1767.08	884.5 (M+2)
23	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	mNle	mNle	R	DCys	G	NH_2	1852.19	926.8 (M+2)

【表２】

化合物番号	ペプチド配列															MS	
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		予測	実測
24	ClAc	F	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	NH_2		1795.14	898.2 (M+2)
25	ClAc	Trp	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1891.23	946.4 (M+2)
26	ClAc	2-Nal	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1902.25	951.7 (M+2)
27	ClAc	1-Nal	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1902.25	1903.7
28	ClAc	Bip	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1928.29	964.9 (M+2)
29	ClAc	Tic	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1864.20	933.2 (M+2)
30	ClAc	Tyr	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1868.19	934.8 (M+2)
31	ClAc	Phe(4-OMe)	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1882.22	942.0 (M+2)
32	ClAc	Phe(4-F)	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1870.18	936.6 (M+2)
33	ClAc	Phe(4-Cl)	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1886.64	943.6 (M+2)
34	ClAc	Phe(4-Br)	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1931.09	966.3 (M+2)
35	ClAc	Phe(4-CF_3)	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1920.19	960.9 (M+2)
36	ClAc	Phe(4-Me)	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1866.22	933.9 (M+2)
37	ClAc	Phe(4-tBu)	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1908.30	954.6 (M+2)
38	ClAc	3-PyrAla	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1853.18	928.0 (M+2)
39	ClAc	4-PyrAla	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1853.18	927.6 (M+2)
40	ClAc	3-チエニルAla	ᵐAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1858.22	929.9 (M+2)
41	ClAc	F	ᵐVal	N	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1880.2	941.2 (M+2)
42	ClAc	F	ᵐAla	D-Asn	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1852.16	926.9 (M+2)
43	ClAc	F	ᵐAla	Gly	P	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1795.1	898.6 (M+2)
44	ClAc	F	ᵐAla	N	Pip	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1866.22	934.7 (M+2)
45	ClAc	F	ᵐAla	N	Oic	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1906.28	953.6 (M+2)
46	ClAc	F	ᵐAla	N	Pro(4-Ph)	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1928.29	965.0 (M+2)
47	ClAc	F	ᵐAla	N	Pro(4-OH)	H	L	Sar	W	S	W	ᵐNle	ᵐNle	R	C	G	NH_2	1868.19	935.0 (M+2)

【表３】

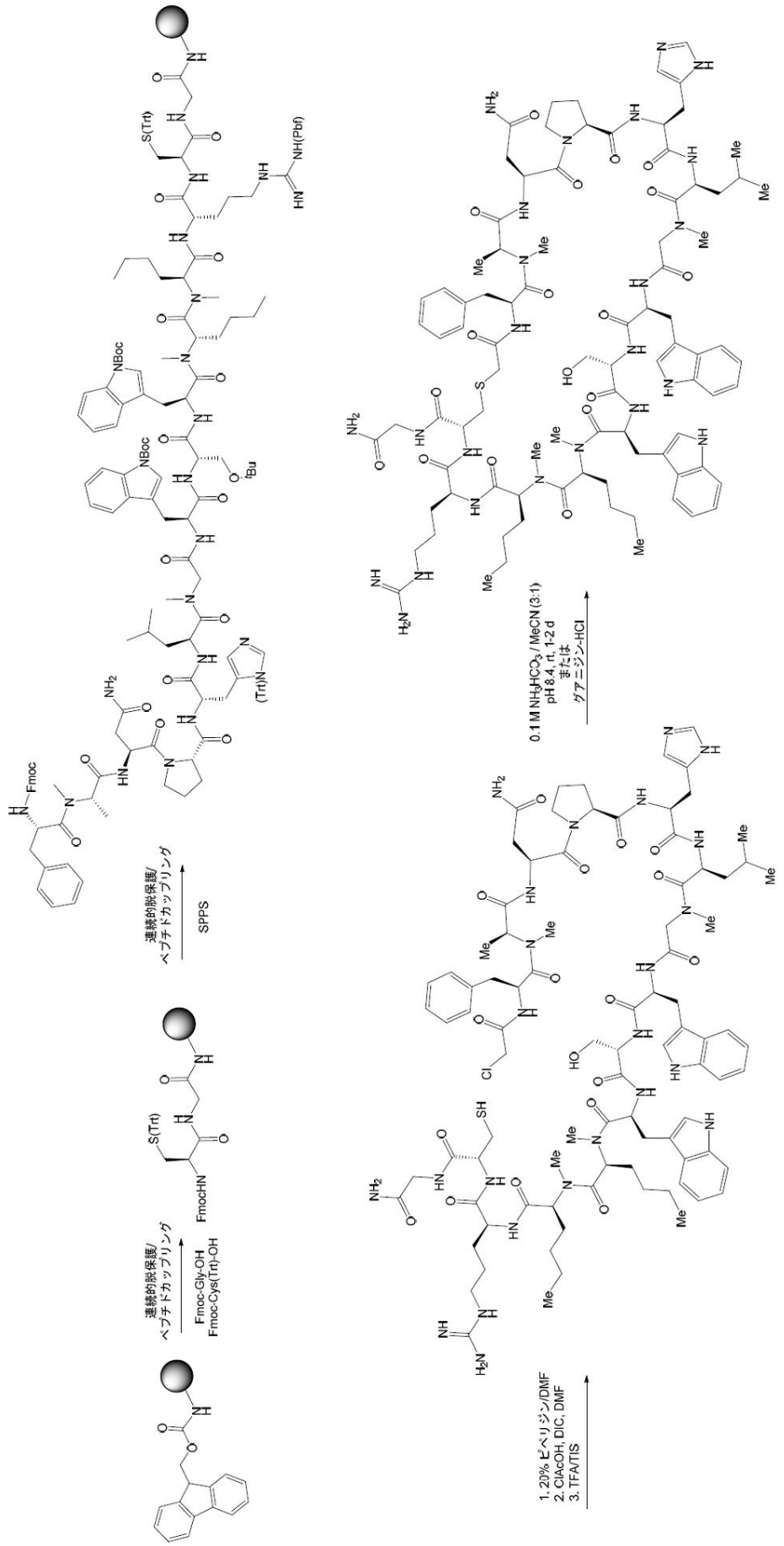
化合物番号	ペプチド配列															MS	
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		予測	実測
48	ClAc	F	nAla	N	Pro(4-NH_2)	H	L	Sar	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1867.21	934.4 (M+2)
49	ClAc	F	nAla	N	α-Me-Pro	H	L	Sar	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1866.22	934.0 (M+2)
50	ClAc	F	nAla	N	Azt	H	L	Sar	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1838.16	919.9 (M+2)
51	ClAc	F	nAla	N	P	H	Asp	Sar	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1854.1	928.0 (M+2)
52	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Dab	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1881.23	941.5 (M+2)
53	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	His	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1918.25	959.8 (M+2)
54	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Arg	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1937.30	969.7 (M+2)
55	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Pro	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1878.23	940.2 (M+2)
56	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	nSer	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1882.19	941.9 (M+2)
57	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Ser	W	S	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1868.17	934.8 (M+2)
58	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	DAsn	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1879.22	940.5 (M+2)
59	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	DGln	W	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1894.2	947.6 (M+2)
60	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	Ala	W	nNle	nNle	Ala	C	G	NH_2	1751.08	876.3 (M+2)
61	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	Met	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1797.18	899.6 (M+2)
62	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	Ile	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1779.11	890.3 (M+2)
63	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	Leu	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1779.14	890.7 (M+2)
64	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	Bzt	nNle	nNle	R	C	G	NH_2	1869.21	935.7 (M+2)
65	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	nLeu	nNle	R	C	G	NH_2	1852.19	926.9 (M+2)
66	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	nSer	nNle	R	C	G	NH_2	1826.11	914.3 (M+2)
67	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	nPhe	nNle	R	C	G	NH_2	1886.21	943.9 (M+2)
68	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	Ser	nNle	R	C	G	NH_2	1812.08	906.8 (M+2)
69	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	Phe	nNle	R	C	G	NH_2	1872.18	936.6 (M+2)
70	ClAc	F	nAla	N	P	H	L	Sar	W	S	W	DNle	nNle	R	C	G	NH_2	1838.1	920.1 (M+2)

± 化合物番号１～７０は、A位置として挙げる部分と下流システインが環化した大環状ペプチドである。

【０３２６】

スキーム１ － チオエーテル環化ペプチドに使用した一般的合成方法(実施例２～８８)

【化３５】


連続的脱保護/
ペプチドカップリング
SPPS
連続的脱保護/
ペプチドカップリング
Fmoc-Gly-OH
Fmoc-Cys(Trt)-OH
1. 20% Eベリジン/DMF
2. ClAcOH, DIC, DMF
3. TFA/TIS
0.1 M NH4HCO3 / MeCN (3:1)
pH8.4, rt, 1-2 d
または
グアニジン-HCl

【０３２７】

固相ペプチド合成および大環状化のための一般的プロトコル。Ｓｙｍｐｈｏｎｙペプチドシンセサイザー(Protein Technology Inc. Tucson, AZ)、Ｐｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー(Protein Technology Inc. Tucson, AZ)またはＬｉｂｅｒｔｙ(CEM Matthews, NC)、Ｓｉｅｂｅｒアミド樹脂(０.７１mmol／ｇ、０.１００mmol、１４１mg)をＤＭＦ(７mL×４分)で膨潤させ、３０秒毎にN_2の穏やかな気流で混合した。溶媒を排出し、第一アミノ酸とのカップリングに次の方法を使用した。Ｆｍｏｃ基を、２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液(５mLおよび２.５分／洗浄)で樹脂を２回洗浄し、３０秒毎にN_2の穏やかな気流で混合した。樹脂をＤＭＦで３回洗浄した(５～８mLおよび１.５分／洗浄)。２－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸(ＤＭＦ中０.２M溶液、０.５mmol)を添加し、その後アクティベーター(すなわち、ＨＡＴＵ(Chem-Impex Int'l、ＤＭＦ中０.４M溶液、１.２５mL、０.５mmol))および塩基(すなわち、Ｎ－メチルモルホリン(Aldrich、ＤＭＦ中０.８M、１.２５mL、１mmol))とカップリングさせた。反応混合物を窒素の穏やかな気流により１時間撹拌した。試薬を反応容器から排出し、樹脂を３回ＤＭＦ(５mL×１.５分)で洗浄した。Ｌｉｂｅｒｔｙ　ＣＥＭのための典型的試薬は次のとおりであったことを記す。カップリングアクティベーターとしてのＨＣＴＵ(ＤＭＦ中０.４５M)、塩基としてのＤＩＥＡ(ＮＭＰ中２M)および脱保護溶液として５％ピペラジンのＤＭＦ溶液と０.１M　ＨＯＢｔ。

【０３２８】

得られた樹脂支持Ｆｍｏｃ保護ジペプチドを逐次的に脱保護し、反復性形式で第三のアミノ酸などと課プリングして、所望の所望の樹脂支持生成物を得た。

【０３２９】

ＬＣＭＳ分析をペプチドの一定量で実施し、これは樹脂(分析量をＴＦＡ／ＴＩＳ(９６：４)溶液(０.２mL)で室温で処理した)から開裂させた。所望の直線状配列確認後、Ｆｍｏｃ基を、２０％ピペリジンのＤＭＦ溶液(５mLおよび２.５分／洗浄)で樹脂を２回洗浄し、スラリーをボルテックス処理することによりＮ末端から離した。樹脂をＤＭＦ(２×５mL)で洗浄した。ペプチド－樹脂に連続的に２－クロロ酢酸(０.６mmol、５７mg)、ＤＭＦ(５.２６mL)およびＤＩＣ(０.６mmol、９３μL)を添加した。新スラリーを１～２日間ボルテックス処理し、その時点でペプチド－樹脂をＤＭＦ(１×５mL×１分)およびＤＣＭ(３×ＤＣＭ×１分)で洗浄した。

【０３３０】

ペプチドを脱保護し、ＴＦＡ／ＴＩＳ(９６：４)溶液(１０mL)で１時間の処理により樹脂から開裂した。樹脂を濾過により除去し、開裂カクテル(２×１mL)で洗浄し、合わせた濾駅をEt_2O(１０～１５mL)に添加し、ペプチドを溶液から析出させるために、溶液を０℃に冷却した。スラリーを遠心して、固体をペレット化し、上清廃棄した。新鮮Et_2O(２５mL)を添加し、この工程を３回固体の洗浄まで繰り返した。湿固体に０.１M　NH_4HCO_3／アセトニトリル溶液(１／１～３／１(ｖ／ｖ)、ｐＨ＝８.６)または６M　グアニジンＨＣｌの１００mM　NaH_2PO_4溶液(ｐＨ＝８.４)を添加した。溶液を１～２日間撹拌し、ＬＣＭＳでモニターした。反応溶液を分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物を得た。

【０３３１】

一般的分析的プロトコルおよび合成方法[±]

[±]次の分析プロトコルおよび合成方法を実施例１～４０００に使用した。

分析データ：

マススペクトロメトリー：“ＥＳＩ－ＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＭＳ(－)”は、陰イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(－)”は、陰イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す。検出した質量を、“ｍ／ｚ”単位指定に従い示す。１０００より大きい正確な質量の化合物は、二重荷電ま

たは三重荷電イオンとしてしばしば検出された。
【０３３２】
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：
カラム：ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×５０㎜、１．７μm粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；温度：５０℃；勾配：２％Ｂ～９８％Ｂを２分かけて、次いで９８％Ｂに０．５分維持；流速：０．８mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０３３３】
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：
カラム：ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×５０㎜、１．７μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．０５％ＴＦＡ；温度：５０℃；勾配：０～１００％Ｂを３分かけて、次いで１００％Ｂに０．７５分維持；流速：１．１１mL／分。
【０３３４】
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：
カラム：ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×５０㎜、１．７μm粒子；移動相Ａ：水と０．２％ギ酸および０．０１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．２％ギ酸および０．０１％ＴＦＡ；温度：５０℃；勾配：２％Ｂ～８０％Ｂを２分で、８０％Ｂ～９８％Ｂを０．１分かけて、次いで９８％Ｂに０．５分維持；流速：０．８mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０３３５】
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×５０㎜、１．７μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；温度：５０℃；勾配：０～１００％Ｂを３分かけて、次いで１００％Ｂに０．７５分維持；流速：１．１１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０３３６】
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×５０㎜、１．７μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；温度：５０℃；勾配：０～１００％Ｂを３分かけて、次いで１００％Ｂに０．７５分維持；流速：１．１１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０３３７】
分析的ＬＣＭＳ条件Ｆ：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２．１×５０㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；温度：３５℃；勾配：０～１００％Ｂを４分かけて、次いで１００％Ｂに１分維持；流速：４mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０３３８】
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：
Ｆｉｎｎｉｇａｎ　ＬＴＱＭａｓｓスペクトロメーター；カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　Ｃ４、１×５０㎜；移動相Ａ：１％ギ酸の水溶液；移動相Ｂ：０．１％ギ酸のアセトニトリル溶液；温度：３０℃；勾配：１％Ｂ、１分維持；１～９５％Ｂを３分かけて、次いで９５％Ｂに３分維持；流速：０．１５mL／分。
【０３３９】
分析的ＨＰＬＣ条件Ａ：
カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μm　１５０×４．６㎜　移動相Ａ：水と０．１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．１％ＴＦＡ；温度：６０℃；勾配：３５％Ｂ～８０％Ｂを２５分かけて；流速：１mL／分；検出：２１７nmのＵＶ。

【０３４０】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｂ：
カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μｍ　１５０×４.６㎜　移動相Ａ：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％ＴＦＡ；温度：６０℃；勾配：２５％Ｂ～７５％Ｂを２５分かけて；流速：１mL／分；検出：２１７nmのＵＶ。
【０３４１】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｃ：
カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μｍ　１５０×４.６㎜　移動相Ａ：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％ＴＦＡ；温度：６０℃；勾配：２０％Ｂ～７０％Ｂを２５分かけて；流速：１mL／分；検出：２１７nmのＵＶ。
【０３４２】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｄ：
カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μｍ　１５０×４.６㎜　移動相Ａ：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％ＴＦＡ；温度：６０℃；勾配：１５％Ｂ～６５％Ｂを２５分かけて；流速：１mL／分；検出：２１７nmのＵＶ。
【０３４３】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：
カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μｍ　１５０×４.６㎜　移動相Ａ：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％ＴＦＡ；温度：６０℃；勾配：２５％Ｂ～６０％Ｂを２０分かけて；流速：１.２５mL／分；検出：２１７nmのＵＶ。
【０３４４】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：
カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μｍ　１５０×４.６㎜　移動相Ａ：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％ＴＦＡ；温度：６０℃；勾配：２５％Ｂ～６５％Ｂを２０分かけて；流速：１.２５mL／分；検出：２１７nmのＵＶ。
【０３４５】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：
カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８　３.５μｍ、３.０ｘ１５０㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％トリフルオロ酢酸；温度：５０℃；勾配：１０～１００％Ｂを１２分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０３４６】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｈ：
カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｈｅｎｙｌ　３.５ｘ１５０μｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％トリフルオロ酢酸；温度：５０℃；勾配：１０～１００％Ｂを１２分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０３４７】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｉ：
カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　１５０×４.６ｍｍ；移動相Ａ：水と０.１％トリフルオロ酢酸、移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％トリフルオロ酢酸、勾配５～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速１mL／分、検出：２２０nmのＵＶ。
【０３４８】
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：
カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　１５０×４.６ｍｍ；移動相Ａ：水と０.１％トリフルオロ酢酸、移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％トリフルオロ酢酸、勾配１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速１mL／分、検出：２２０nmのＵＶ。
【０３４９】

一般的方法：
Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：
全ての操作をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットに接続した１０mLまたは４５mLポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部から添加でき、同様にチューブの下部から洗い出す。残りの反応材をチューブの下部から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、３０秒毎に生じる。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；ＤＩＣ＝Ｎ,Ｎ'－ジイソプロピルカルボジイミド；ＨＯＡｔ＝１－ヒドロキシ７－アザベンゾトリアゾール；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０.７１mmol／ｇ荷重である。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。
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
【０３５０】
“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ”の方法は０.１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は、約１４０mgの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤から開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。Ｆｍｏｃ－Ｎ－メチルアミノ酸のカップリングおよび二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基のペプチドのＮ末端へのカップリングは下の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”または“クロロ酢酸カップリング方法”により詳述する。
【０３５１】
樹脂膨潤方法：
４０mLポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加した。樹脂を、次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(５.０mL)およびＤＣＭ(５.０mL)を添加し、混合物を反応容器の底からのN_2バブリングにより１０分周期的撹拌し、その後溶媒を排出した。
単カップリング方法：
【０３５２】
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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、

ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸およびＨＯＡｔ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、５．０mL、１０当量)の溶液、次いでＤＩＣ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、５．０mL、１０当量)を添加した。混合物を６０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５．０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３５３】

二級アミンカップリング方法：

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、５．０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸およびＨＯＡｔ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、５．０mL、５当量)の溶液、次いでＤＩＣ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、５．０mL、５当量)を添加した。混合物を３００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５．０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３５４】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

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、５．０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に３．０mLのＤＩＰＥＡ(４．０mmol、０．６９９mL、４０当量)およびクロロアセチルクロライド(２．０mmol、０．１６０mL、２０当量)のＤＭＦ溶液を添加した。混合物を１２～１８時間周期的撹拌し、次いで溶液を排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液を排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＣＭ(４．０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液を排出した。

【０３５５】

Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：

全ての操作をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法を底フリットに接続した１０mLまたは４５mLポリプロピレンチューブで行った。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部から添加でき、同様にチューブの下部から洗い出す。残りの反応材をチューブの下部から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、３０秒毎に生じる。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。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；ＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０.７１mmol／ｇ荷重。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。

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

【０３５６】

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ”の方法は０.１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は、約１４０mgの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤から開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。アミノ酸の二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基のペプチドのＮ末端へのカップリングは下の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”または“クロロ酢酸カップリング方法”により詳述する。

【０３５７】

樹脂膨潤方法：

４０mLポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加した。樹脂を次のとおり３回洗浄(膨潤)した反応容器にＤＭＦ(５.０mL)およびＤＣＭ(５.０mL)を添加し、混合物を反応容器の底からのN_2バブリングにより１０分周期的撹拌し、その後溶媒をフリットから排出した。

単カップリング方法：

【０３５８】

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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)、次いでＨＣＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、２.５mL、２０当量)を添加した。混合物を３０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３５９】
二重カップリング方法：
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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)、次いでＨＣＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、２.５mL、２０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を容器上部からのＤＭＦ(４.０mL)で３回連続的に洗浄し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)、次いでＨＣＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、２.５mL、２０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３６０】
二級アミンカップリング方法：
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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、１０当量)、次いでＨＣＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、１０当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、１.５mL、１２当量)を添加した。混合物を１２時間周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３６１】
クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ：
先の工程からの樹脂を含む反応容器にピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に３.０mLのＤＩＰＥＡ(４.０mmol、０.６９９mL、４０当量)およびクロロアセチルクロライド(２.０mmol、０.１６０mL、２０当量)のＤＭＦ溶液を添加した。混合物を１２～１８時間周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(２.０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。

【０３６２】
クロロ酢酸カップリング方法Ｂ：
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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し

、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にＤＭＦ(２.０mL)、クロロ酢酸(１.２mmol、１１３mg、１２当量)およびN,N'－ジイソプロピルカルボジイミド(１.２mmol、０.１８７mL、１２当量)を添加した。混合物を１２～１８時間周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(２.０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。

【０３６３】

Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：

全ての操作をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットに接続した１０mLまたは４５mLポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部から添加でき、同様にチューブの下部から洗い出す。残りの反応材をチューブの下部から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、３０秒毎に生じる。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後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－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ホスフェート；ＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０.７１mmol／ｇ荷重。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。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

【０３６４】

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ”の方法は０.１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は、約１４０mgの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤から開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。アミノ酸の二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二級アミンカップリング方法”を使用した。樹脂の最後の洗浄は、下記“最終洗浄方法”を使用した。

【０３６５】

樹脂膨潤方法：

４０mLポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加した。樹脂を次のとおり３回洗浄(膨潤)した反応容器にＤＭＦ(５.０mL)およびＤＣＭ(５.０mL)を添加し、混合物を反応容器の底からのN_2バブリングにより１０分周期的撹拌し、その後溶媒をフリットから排出した。

【０３６６】

単カップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、２.５mL、２０当量)を添加した。混合物を６０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３６７】

二級アミンカップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、１.５mL、１２当量)を添加した。混合物を３００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、１.５mL、１２当量)を添加した。混合物を３００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３６８】

カスタムアミノ酸カップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液

をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、０．５～２．５mL、１～５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、０．５～２．５mL、１～５当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、０．５～１．５mL、４～１２当量)を添加した。混合物を６０分～６００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５．０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３６９】

最終洗浄方法：

樹脂を次のとおり連続的に２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＣＭ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３７０】

クロロ酢酸カップリング方法：

記載手動工程。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)を添加した。混合物を室温で５分振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にＤＭＦ(２．０mL)、クロロ酢酸(１．２mmol、１１３mg、１２当量)およびＮ,Ｎ'－ジイソプロピルカルボジイミド(１．２mmol、０．１８７mL、１２当量)を添加した。混合物を室温で１２～１８時間振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(４．０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。

【０３７１】

Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：

全ての操作をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットに接続した１０mLまたは４５mLポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部から添加でき、同様にチューブの下部から洗い出す。残りの反応材をチューブの下部から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、３０秒毎に生じる。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後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－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ホスフェート；ＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０．７１mmol／ｇ荷重。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。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

【０３７２】

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ”の方法は０.１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は、約１４０mgの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤から開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。アミノ酸の二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二級アミンカップリング方法”を使用した。樹脂の最後の洗浄は、下記“最終洗浄方法”を使用した。

【０３７３】

樹脂膨潤方法：

４０mLポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加した。樹脂を次のとおり３回洗浄(膨潤)した反応容器にＤＭＦ(５.０mL)およびＤＣＭ(５.０mL)を添加し、混合物を反応容器の底からN_2バブリングにより１０分周期的撹拌し、その後溶媒をフリットから排出した。

【０３７４】

単カップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、２.５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、２.５当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、０.７５mL、５当量)を添加した。混合物を３０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３７５】

二級アミンカップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、２.５当量)

、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、２．５当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、０．７５mL、５当量)を添加した。混合物を３０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、２．５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、２．５当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、０．７５mL、５当量)を添加した。混合物を３０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５．０mL)の溶液を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５．０mL)の溶液を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３７６】

最終洗浄方法：

樹脂を次のとおり連続的に２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＣＭ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３７７】

クロロ酢酸カップリング方法：

記載手動工程。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)を添加した。混合物を室温で５分振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にＤＭＦ(２．０mL)、クロロ酢酸(１．２mmol、１１３mg、１２当量)およびＮ,Ｎ'－ジイソプロピルカルボジイミド(１．２mmol、０．１８７mL、１２当量)を添加した。混合物を室温で１２～１８時間振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(４．０mL)を容器の上部に添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。

【０３７８】

ＣＥＭ方法Ａ：

全ての操作をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザー(CEM Corporation)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、ＣＥＭ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙマイクロ波ユニットに底フリットで接続した３０mLまたは１２５mLポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部および底から添加でき、同様にチューブの下部から洗い出す。樹脂を上部から移す間以外、全ての溶液をチューブの底から除去する。“周期的バブリング”は、フリットの底からのN_2ガスの短いバブリングを意味する。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後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－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ホスフェート；ＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０．７１ｍｍｏｌ／ｇ荷重。Ｒｉｎｋのような他の一般的樹脂、クロロトリチルまたは他の酸感受性リンカーを合成に用いることができ、特に断らない限り具体的実施例でＳｅｉｂｅｒアミド樹脂を使用する。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。
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－Ｏｒｎ(Ｂｏｃ)－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

【０３７９】

“ＣＥＭ方法Ａ”の方法は０．１００ｍｍｏｌ規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は、約１４０ｍｇの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００ｍｍｏｌ規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤から開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。アミノ酸の二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基のペプチドのＮ末端へのカップリングは上の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”または“クロロ酢酸カップリング方法”に詳述する。

【０３８０】

樹脂膨潤方法：

５０ｍＬポリプロピレン円錐チューブに、メリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ)を添加した。次いでＤＭＦ(７ｍＬ)、その後ＤＣＭ(７ｍＬ)をチューブに添加した。樹脂を反応容器から容器の上部に移した。本方法をさらに２回繰り返す。ＤＭＦ(７ｍＬ)、その後ＤＣＭ(７ｍＬ)を添加した。樹脂を反応容器の底部からN_2バブリングにより１５分膨潤させ、溶媒をフリットから排出した。

【０３８１】

標準的カップリング方法：

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、５．０ｍＬ)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７ｍＬ)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７ｍＬ)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７ｍＬ)を上部から洗い出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ，２．５ｍＬ、５当量)、ＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．５Ｍ、１．０ｍＬ、５当量)およびＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２Ｍ、０．５ｍＬ、１０当量)を添加した。混合物を５０℃でカップリングするＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨ以外の全アミノ酸について、５分、７５℃でN_2バブリングにより混合し、反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとお

り連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を２分、６５℃で周期的にバブリングし、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３８２】

ダブルカップルカップリング方法：

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、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M,２.５mL、５当量)、ＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.５M、１.０mL、５当量)およびＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２M、０.５mL、１０当量)を添加した。混合物を５０℃でカップリングするＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨ以外の全アミノ酸について、５分、７５℃でN_2バブリングにより混合し、反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M,２.５mL、５当量)、ＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.５M、１.０mL、５当量)およびＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２M、０.５mL、１０当量)を添加した。混合物を５０℃でカップリングするＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨ以外の全アミノ酸について、５分、７５℃でN_2バブリングにより混合し、反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を２分、６５℃で周期的にバブリングし、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３８３】

二級アミンカップリング方法：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に５％ピペラジンおよび０.１M　ＨＯＢｔのＤＭＦ(７mL)溶液を添加した。混合物を３分、７５℃で周期的撹拌し、次いで溶液を排出した。この方法をさらに１回繰り返した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M,２.５mL、５当量)、ＨＣＴＵ(ＤＭＦ中０.５M、１.０mL、５当量)およびＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２M、０.５mL、１０当量)を添加した。混合物を全アミノ酸について５分、７５℃(Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨについては５０℃)でN_2バブリングにより混合し、その後６時間加熱しなかった。排出後、樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を２分、６５℃で周期的にバブリングし、次いで溶液を排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３８４】

カスタムアミノ酸カップリング方法：
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、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器にＨＡＴＵ(２.５当量～１０当量)を含むアミノ酸溶液(１.２５mL～５mL、２.５当量～１０当量)および最後にＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２Ｍ、０.５mL～１mL、２０当量)を添加した。混合物を５分～２時間、２５℃～７５℃、N_2バブリングで混合し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を２分、６５℃で周期的にバブリングし、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出し、その後ＤＭＦ(７mL)を下部から洗い出し、最後にＤＭＦ(７mL)を上部から洗い出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３８５】
Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：
全ての操作をＳｙｍｐｈｏｎｙペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットを備えたＳｙｍｐｈｏｎｙポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＳｙｍｐｈｏｎｙペプチドシンセサイザーに接続した。全ての溶媒、ＤＭＦ、ＤＣＭ、アミノ酸および反応材をチューブの底から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、１５秒毎に生じる。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後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－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ホスフェート；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－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０.７１mmol／ｇ荷重。Ｒｉｎｋまたは官能化クロロトリチル樹脂のような他の一般的酸感受性樹脂も合成に使用できる。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。
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

【０３８６】
“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ”の方法は０.０５０mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は約７０mg

の上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．０５０ｍｍｏｌ規模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、“膨潤方法”として下に記載する樹脂膨潤方法で開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“標準的カップリング方法”を使用した。アミノ酸の二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二重カップリング”を使用し、カスタムアミノ酸を、下記アミノ酸“ブランクカップリング”の手動ブランク付加によりカップリングする。

【０３８７】

膨潤方法：

Ｓｙｍｐｈｏｎｙポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(７０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ)を添加した。樹脂を次のとおり３回洗浄(膨潤)した反応容器にＤＭＦ(２．５ｍＬ)を添加し、混合合物を反応容器の底からのN_2バブリングにより１０分周期的撹拌し、その後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)を添加した。混合物を２．５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５ｍＬ)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５ｍＬ、１０当量)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を容器の下部から添加したで洗浄し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５ｍＬ、１０当量)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２．５ｍＬ)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、溶媒をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３８８】

標準的カップリング方法：

樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２．５ｍＬ)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を２．５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５ｍＬ)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５ｍＬ、１０当量)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(６．２５ｍＬ)を容器の下部から添加して洗浄し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５ｍＬ、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５ｍＬ、１０当量)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５ｍＬ)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３８９】

二級アミンカップリング方法：

樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２．５ｍＬ)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を２．５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した

。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を３００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(６．２５mL)を容器の下部から添加して洗浄し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を３００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３９０】

カスタムアミノ酸カップリング方法：

樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２．５mL)を添加し、混合物を反応容器下部からN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を２．５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。合成をＳｙｍｐｈｏｎｙソフトウェアで停止させ、反応容器に手動でカスタムアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)を添加し、次いで自動化を再開し、ＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を３００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を、次のとおり、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出して６回洗浄した。反応容器にＡｃ２Ｏ／ＤＩＰＥＡ／ＤＭＦ(ｖ／ｖ／ｖ　１：１：３　２．５mL)を添加し、混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３９１】

Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：

全ての操作をＳｙｍｐｈｏｎｙペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットを備えたＳｙｍｐｈｏｎｙポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＳｙｍｐｈｏｎｙペプチドシンセサイザーに接続した。全ての溶媒、ＤＭＦ、ＤＣＭ、アミノ酸および反応材をチューブの底から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、１５秒毎に生じる。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後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－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ホスフェート；ＮＭＭ＝ｎ－メチルモルホリン；ＤＩＥＡまたはＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０．７１mmol／ｇ荷重。Ｒｉｎｋまたは官能化クロロトリチル樹脂のような他の一般的酸感受性樹脂も合成に使用できる。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示

す。
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

【０３９２】

“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ”の方法は０.０５０mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は約７０mgの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.０５０mmol規模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、“膨潤方法”として下に記載する樹脂膨潤方法で開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“標準的カップリング方法”を使用した。アミノ酸の二級アミンＮ末端へのカップリングは“二級アミンカップリング方法Ｂ”を使用し、カスタムアミノ酸を下記アミノ酸“カスタムアミノ酸カップリング方法”の手動ブランク付加によりカップリングし、クロロアセチル無水物を下記“最終キャッピング方法”の配列を使用して最終位置に付加する。

【０３９３】

膨潤方法：

Ｓｙｍｐｈｏｎｙポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(７０mg、０.０５０mmol)を添加した。樹脂を次のとおり３回洗浄(膨潤)した反応容器にＤＭＦ(２.５mL)を添加し、混合合物を反応容器の底からのN_2バブリングにより１０分周期的撹拌し、その後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)を添加した。混合物を２.５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、１.２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を容器の下部から添加したで洗浄し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、１.２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２.５mL)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、溶媒をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３９４】

標準的カップリング方法：

樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２.５mL)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を２.５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ

(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、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　２．５mL)を添加し、混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３９５】

二級アミンカップリング方法：

樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２．５mL)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を２．５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(６．２５mL)を容器の下部から添加して洗浄し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、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　２．５mL)を添加し、混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３９６】

カスタムアミノ酸カップリング方法：

樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２．５mL)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を２．５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。システムをカスタムアミノ酸の反応容器への手動添加のためのシステムにより停止させ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)、次いで自動化を再開して、反応容器にＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０．２Ｍ、１．２５mL、５当量)および最後にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、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　２．５mL)を添加し、混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０３９７】

最終キャッピング方法：

樹脂を次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(２．５mL)を添加し、混合物を反応容器下部からのN_2バブリングにより３０秒周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を２．５分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加し、その後クロロ酢酸無水物(ＤＭＦ中０．４Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(６．２５mL)を容器の下部から添加して洗浄し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にＮＭＭ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加し、その後クロロ酢酸無水物(ＤＭＦ中０．４Ｍ、１．２５mL、１０当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回洗浄した。ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、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　２．５mL)を添加し、混合物を１０分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＣＭ(２．５mL)を容器の下部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を、窒素流で１０分乾燥した。

【０３９８】

包括的脱保護方法Ａ：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行った。“包括的脱保護方法Ａ”の方法は０．１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”はトリフルオロ酢酸：水：トリイソプロピルシラン：ジチオスレイトール(９２．５：２．５：２．５：２．５ｖ：ｖ：ｖ：ｗ)を使用して調製した。樹脂を反応容器から除き、フリットを備えた２５mLシリンジに移した。シリンジに“脱保護溶液”(５．０mL)を添加した。混合物をシェーカーで８５分混合した。溶液を濾過し、濃縮し、ジエチルエーテル(３０mL)で希釈した。沈殿した固体を３分遠心分離した。上清溶液を傾捨し、固体をジエチルエーテル(２５mL)に再懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体をジエチルエーテル(２５mL)に懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体を高減圧下に乾燥した。粗製ペプチドを白色～灰白色固体として得た。

【０３９９】

包括的脱保護方法Ｂ：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行った。“包括的脱保護方法Ｂ”の方法は０．０４mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．０４mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”はトリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン(９６：４；ｖ：ｖ)を使用して調製した。樹脂を反応容器から除き、フリットを備えた１０mLシリンジに移した。シリンジに“脱保護溶液”(２．０～３．０mL)を添加した。混合物をシェーカーで１時間または１．５時間混合した。溶液を濾過し、脱保護溶液(０．５mL)で洗浄し、濃縮し、ジエチルエーテル(３０mL)で希釈した。沈殿した固体を３分遠心分離した。上清溶液を傾捨し、固体をジエチルエーテル(２５mL)に再懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体をジエチルエーテル(２５mL)に懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体を高減圧下に乾燥した。粗製ペプチドを白色～灰白色固体として得た。

【０４００】

包括的脱保護方法Ｃ：

全ての操作を、断らない限り、手動で行った。“包括的脱保護方法Ｃ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”はトリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：ジチオスレイトール(９５：２.５：２.５ｖ：ｖ：ｗ)を使用して調製した。樹脂を反応容器から除き、Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに移した。Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに“脱保護溶液”(４.０mL)を添加した。混合物をシェーカーで６０分混合した。溶液を濾過し、ジエチルエーテル(３０mL)で希釈した。沈殿した固体を３分遠心分離した。上清溶液を傾捨し、固体をジエチルエーテル(２５mL)に再懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体をジエチルエーテル(２５mL)に懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体を高減圧下に乾燥した。粗製ペプチドを白色～灰白色固体として得た。

【０４０１】

包括的脱保護方法Ｄ：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行った。“包括的脱保護方法Ｂ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”はトリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：ジチオスレイトール(９４：３：３ｖ：ｖ：ｗ)を使用して調製した。樹脂を反応容器から除き、フリットを備えた２５mLシリンジに移した。シリンジに“脱保護溶液”(５.０mL)を添加した。混合物をシェーカーで５分混合した。溶液を濾過し、ジエチルエーテル(３０mL)で希釈した。沈殿した固体を３分遠心分離した。上清溶液を傾捨し、固体をジエチルエーテル(２５mL)に再懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体をジエチルエーテル(２５mL)に懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体を高減圧下に乾燥した。粗製ペプチドを白色～灰白色固体として得た。

【０４０２】

包括的脱保護方法Ｅ：

全ての操作を、断らない限り、手動で行った。“包括的脱保護方法Ｅ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＦｍｏｃ　Ｇｌｙ－ＣｌＴｒｔリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”はトリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：ジチオスレイトール(９５：２.５：２.５ｖ：ｖ：ｗ)を使用して調製した。樹脂を反応容器から除き、Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに移した。Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに“脱保護溶液”(２.０mL)を添加した。混合物をシェーカーで３分混合した。溶液を濾過し、遠沈管に回収した。Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに“脱保護溶液”(２.０mL)を添加した。混合物をシェーカーで３分混合した。溶液を濾過し、遠沈管に回収した。Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに“脱保護溶液”(２.０mL)を添加した。混合物をシェーカーで３分混合した。溶液を濾過し、遠沈管に回収した。遠沈管中の溶液を６０分静置した。回収した溶液をジエチルエーテル(３０mL)で希釈し、沈殿が形成した。沈殿した固体を３分遠心分離した。上清溶液を傾捨し、固体をジエチルエーテル(２５mL)に再懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体をジエチルエーテル(２５mL)に懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体を高減圧下に乾燥した。粗製ペプチドを白色～灰白色固体として得た。

【０４０３】

包括的脱保護方法Ｆ：

全ての操作を、断らない限り、手動で行った。“包括的脱保護方法Ｆ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＲｉｎｋリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”はトリフルオロ酢酸：トリイソプロピ

ルシラン：ジチオスレイトール(９５：２.５：２.５ｖ：ｖ：ｗ)を使用して調製した。樹脂を反応容器から除き、６ｍｌ　Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに移した。Ｂｉｏ－Ｒａｄに“脱保護溶液”(４.０mL)を添加した。混合物ををシェーカーで９０分混合した。溶液を濾過し、ジエチルエーテル(３０mL)で希釈した。沈殿した固体を３分遠心分離した。上清溶液を傾捨し、固体をジエチルエーテル(２５mL)に再懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体をジエチルエーテル(２５mL)に懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。上清を傾捨し、残った固体を高減圧下に乾燥した。粗製ペプチドを白色～灰白色固体として得た。

【０４０４】

環化方法Ａ

全ての操作を、特に断らない限り手動で行った“環化方法Ａ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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：水性８Ｍグアニジン／５０mＭ　ＴＲＩＳ(１：３)(ｐＨ８.６)(７mL：１８mLまたは類似の比)の溶液に溶解し、溶液を、必要であればＮａＯＨ水溶液(１.０Ｍ)を使用してｐＨ＝８.５～９.０に調節した。溶液をシェーカーを使用して１２～１８時間混合した。反応溶液を濃縮し、残渣をアセトニトリル：水に溶解した。この溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。

【０４０５】

環化方法Ｃ：

全ての操作を、断らない限り、手動で行った。“環化方法Ｃ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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：０.１Ｍ重炭酸アンモニウム水性緩衝液(１１mL：２４mLまたは類似の比)の溶液に溶解し、溶液をＮａＯＨ水溶液(１.０Ｍ)を使用して、注意深くｐＨ＝８.５～９.０に調節した。溶液をシェーカーを使用して１２～１８時間混合した。反応溶液を濃縮し、残渣をアセトニトリル：水に溶解した。この溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。

【０４０６】

環化方法Ｄ：

全ての操作を、断らない限り、手動で行った。“環化方法Ｄ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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：０.１Ｍ重炭酸アンモニウム水性緩衝液(１１mL：２４mL)の溶液に溶解し、溶液をＮａＯＨ水溶液(１.０Ｍ)を使用して、注意深くｐＨ＝８.５～９.０に調節した。溶液を１２～１８時間撹拌して混合した。反応溶液を濃縮し、残渣をアセトニトリル：水に溶解した。この溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。

【０４０７】

環化方法Ｅ：

全ての操作を、断らない限り、手動で行った。“環化方法Ｅ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模を超えて拡大できる。粗製ペプチド固体を６ＭグアニジンＨＣｌ

水性緩衝液(１５mL)に溶解し、溶液を１２～１８時間撹拌して混合した。反応溶液を濃縮し、１５mLのＤＭＳＯを残渣に添加してスラリーを得て、これを濾過した。この濾過した溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。

【０４０８】

手動カップリング方法Ａ：

先の工程からの樹脂を含むＢｉｏ－Ｒａｄ反応容器にピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、５.０mL)を添加した。混合物を５分周期的振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒振盪し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(１.２～１０当量)(典型的にＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(１.２１０当量)(典型的にＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)および最後にＤＩＰＥＡ(２.４～２０当量)(典型的にＤＭＦ中０.８Ｍ、１.２５mL、１０当量)を添加した。混合物を６０分～１８時間振盪し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒振盪し、溶液をフリットから排出した。

【０４０９】

Ｎ－メチル化樹脂上方法Ａ。(Turner, R.A. et al., Org. Lett., 15(19):5012-5015 (2013))：

全ての操作を、断らない限り、手動で行った。“Ｎ－メチル化樹脂上方法Ａ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模を超えて拡大できる。

【０４１０】

樹脂を２５mLフリットシリンジに移した。樹脂にピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、５.０mL)を添加した。混合物を３分振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回洗浄した。反応容器にピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、４.０mL)を添加した。混合物を３分振盪し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回およびＤＣＭ(４.０mL)で３回連続的に洗浄した。樹脂をＤＭＦ(２.０mL)に懸濁し、トリフルオロ酢酸エチル(０.１１９ml、１.００mmol)、１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(０.１８１ml、１.２０mmol)を添加した。混合物をシェーカーに６０分乗せた。溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回およびＤＣＭ(４.０mL)で３回連続的に洗浄した。

【０４１１】

樹脂を乾燥ＴＨＦ(２.０mL)で３回洗浄して、残存している水を除去した。オーブン乾燥４.０mLバイアルに乾燥４Åモレキュラー・シーブ(２０mg)上ＴＨＦ(１.０mL)およびトリフェニルホスフィン(１３１mg、０.５００mmol)を添加した。溶液を樹脂に移し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(０.０９７mL、０.５mmol)をゆっくり添加した。樹脂を１５分撹拌した。溶液をフリットから排出し、樹脂を乾燥ＴＨＦ(２.０mL)で３回洗浄して、残存している水を除去した。オーブン乾燥４.０mLバイアルに乾燥４Åモレキュラー・シーブ(２０mg)上ＴＨＦ(１.０mL)、トリフェニルホスフィン(１３１mg、０.５００mmol)を添加した。溶液を樹脂に移し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(０.０９７mL、０.５mmol)をゆっくり添加した。樹脂を１５分撹拌した。溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回およびＤＣＭ(４.０mL)で３回連続的に洗浄した。樹脂をエタノール(１.０mL)およびＴＨＦ(１.０mL)に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム(３７.８mg、１.０００mmol)を添加した。混合物を３０分撹拌し、排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回およびＤＣＭ(４.０mL)で３回連続的に洗浄した。

【０４１２】

マイクロ開裂Ａ：

樹脂の少量＜１０mgサンプルに２滴のＴＩＳおよび１mLのトリフルオロ酢酸を添加し、

ｒｔで振盪する。１時間後、少量を取り、０．５mLアセトニトリルで希釈し、濾過し、ＬＣ－ＭＳで分析する。

【０４１３】

ここに記載する具体的ペプチドのための合成プロトコルは、以下に示す実施例に記載されている。

【０４１４】

実施例２～７１は、式Ｉ(ａ)～Ｉ(ｄ)の大環状ペプチドのための合成スキームを提供する。

【０４１５】

実施例７２～８８は、式II(ａ)～II(ｃ)の大環状ペプチドのための合成スキームを提供する。

【０４１６】

実施例１００～１１６は、式III(ａ)～III(ｃ)の大環状ペプチドのための合成スキームを提供する。

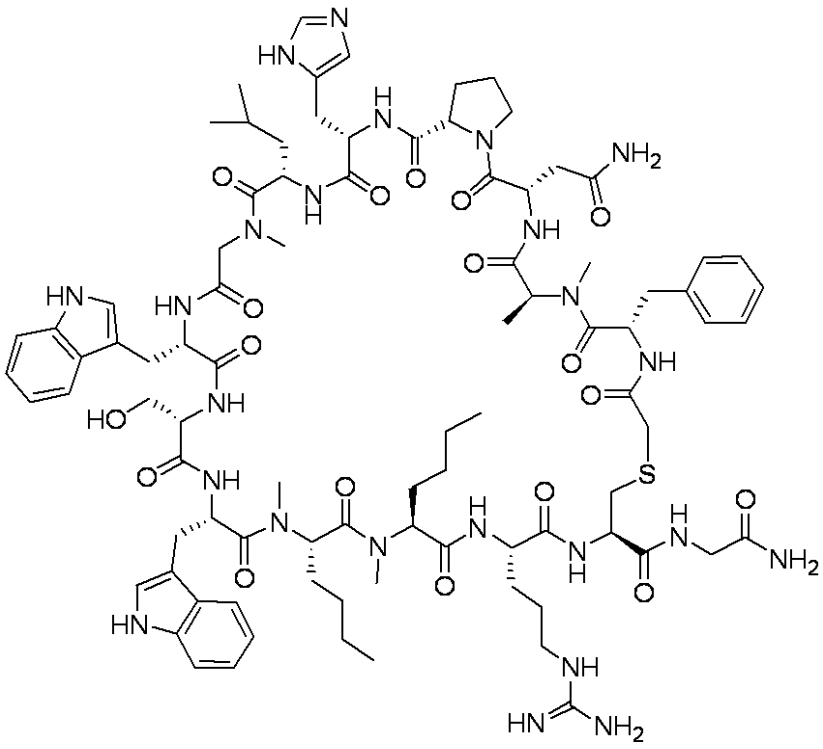
【０４１７】

実施例１１６～１１９は、式ＩおよびIIのＣ末端ペグ化大環状ペプチドの合成スキームを提供する。

【０４１８】

実施例２　－　化合物番号１の製造

【化３６】



分子量: 1852.17

４０mLポリプロピレン固相反応容器にＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０．１００mmol)を添加し、反応容器をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｒｇ(Ｐｂｆ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓｅｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｓｎ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；
“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”に従った；
“包括的脱保護方法Ａ”に従った；
“環化方法Ａ”に従った。

【０４１９】

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２０～７０％Ｂを５０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１６㎎であり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９７％であった。

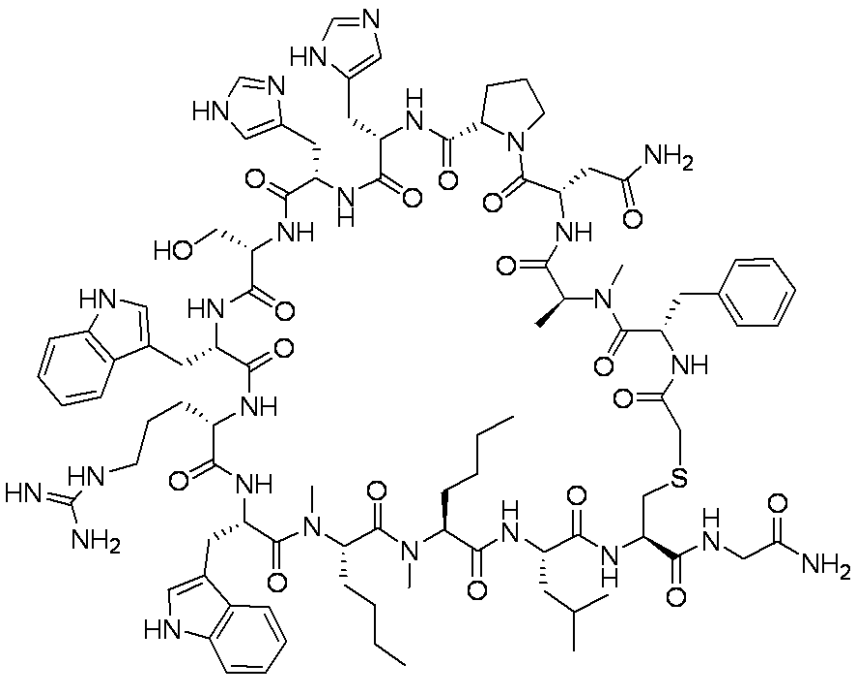
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．３０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ａ：保持時間＝１１．１６分。

【０４２０】

実施例３　－　化合物番号２の製造

【化３７】



分子量: 1918.23

実施例３を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２０～７５％Ｂを５５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１８mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９３％であった。

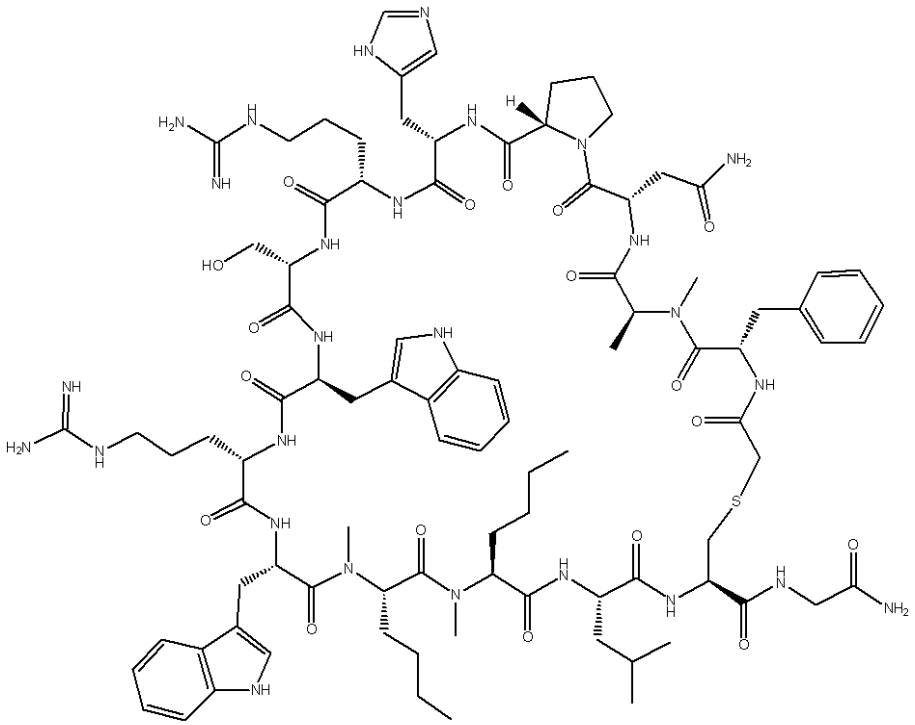
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.１９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５９.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｂ：保持時間＝１４.４９分

【０４２１】

実施例４　－　化合物番号３の製造

【化３８】



分子量:1937.31

実施例４を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ、２０×２５０㎜、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：１０～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は８.１mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

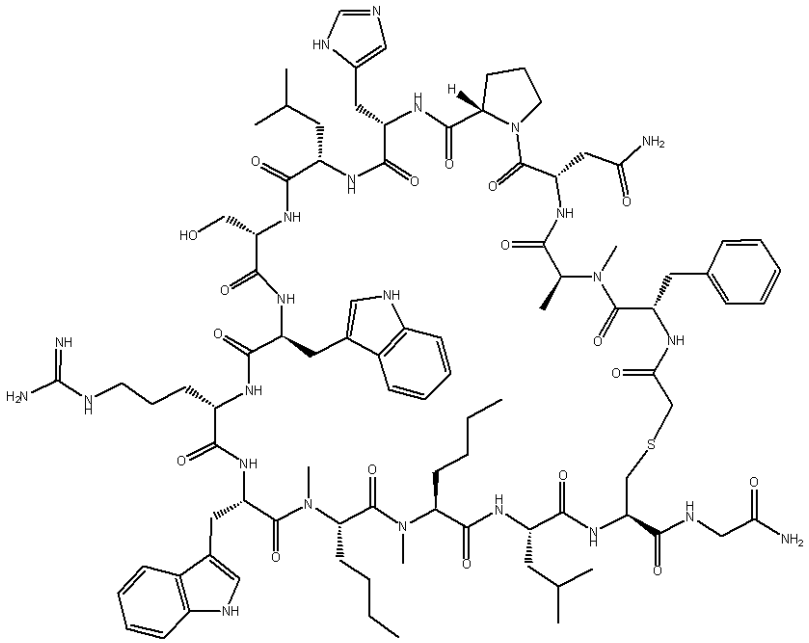
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７０.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｂ：保持時間＝１９.９１分

【０４２２】

実施例５　－　化合物番号４の製造

【化３９】



実施例5

実施例５を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ、２０×２５０㎜、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：１０～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は２.１mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

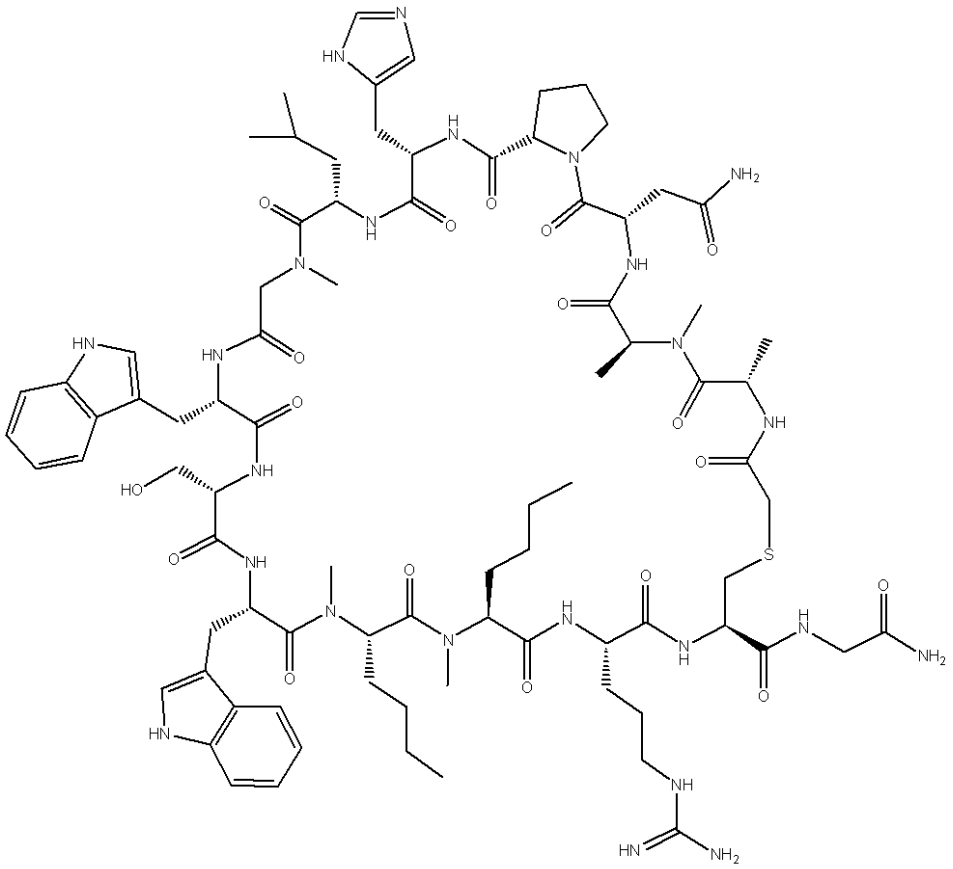
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｃ：保持時間＝１９.０３分

【０４２３】

実施例６　－　化合物番号５の製造

【化４０】



分子量: 1776.10

４０mLポリプロピレン固相反応容器にＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加し、反応容器をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”に従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”は、Ｆｍｏｃ－Ｎ－メチルアミノ酸のカップリングおよび二級アミンＮ末端のカップリングに従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”に従った；

“包括的脱保護方法Ｃ”に従った；

“環化方法Ｃ”に従った。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６.８mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９８％であった。

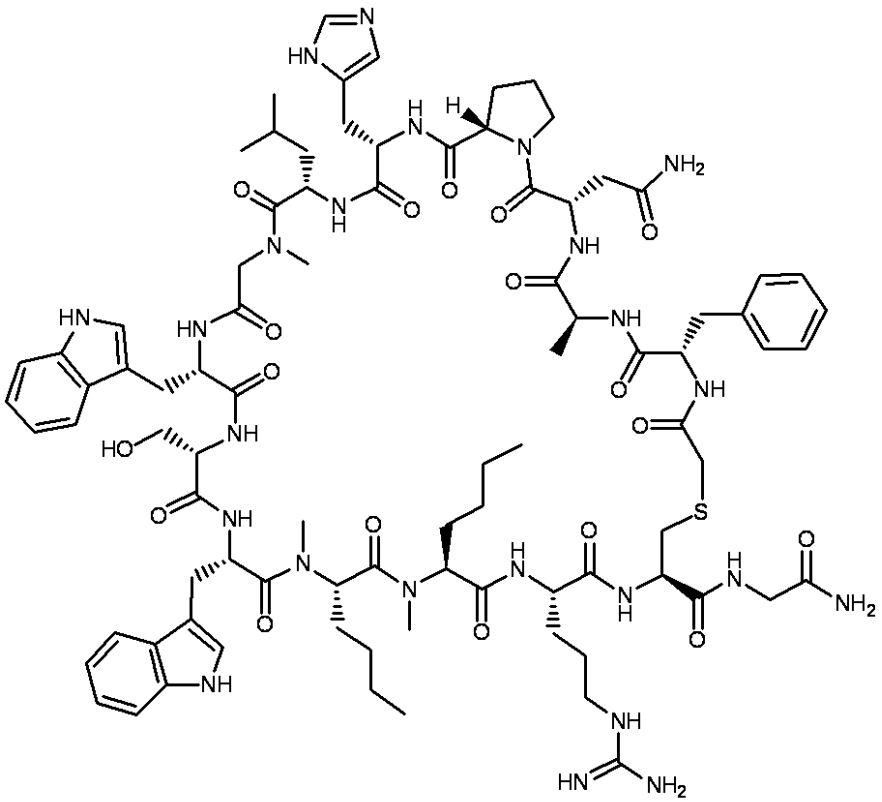
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.４１２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８８.７５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８８.５０(Ｍ＋２Ｈ)

【０４２４】

実施例７　－　化合物番号６の製造

【化４１】



分子量: 1838.14

実施例７を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：１０～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は２４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

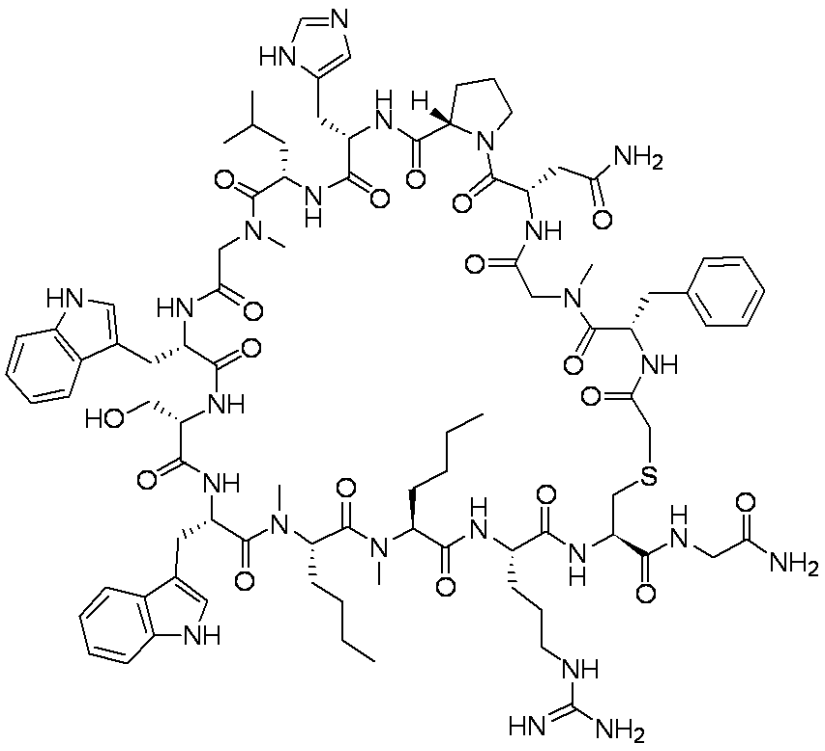
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｃ：保持時間＝１５.６６分

【０４２５】

実施例８　－　化合物番号７の製造

【化４２】



分子量: 1838.14

実施例８を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ、２０×２５０㎜、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：１０～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１１.５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９７％であった。

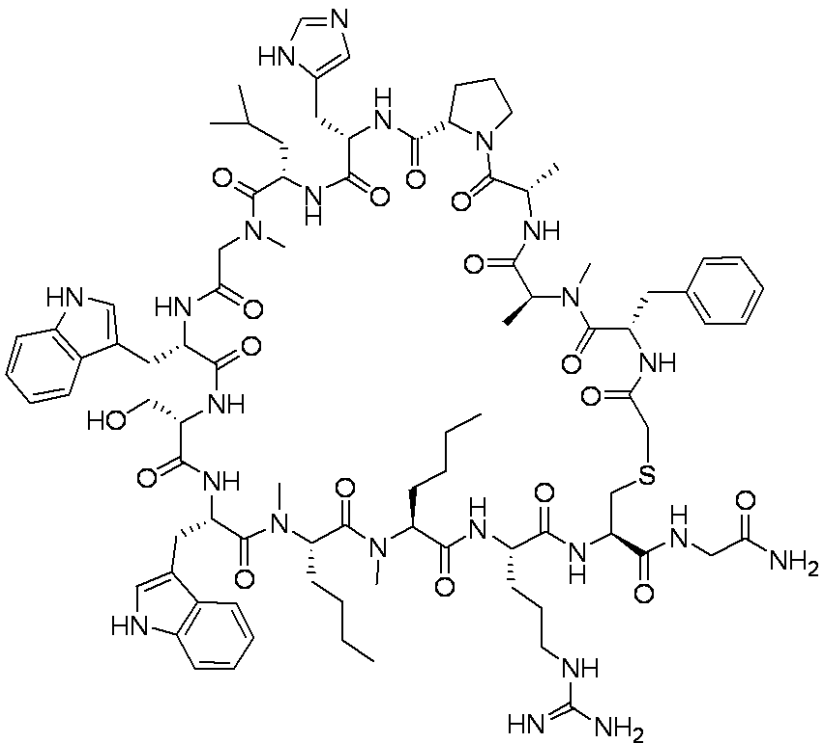
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｃ：保持時間＝１６.３９分

【０４２６】

実施例９　－　化合物番号８の製造

【化４３】



分子量: 1809.14

実施例９を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ、２０×２５０㎜、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：１０～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１２mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９２％であった。

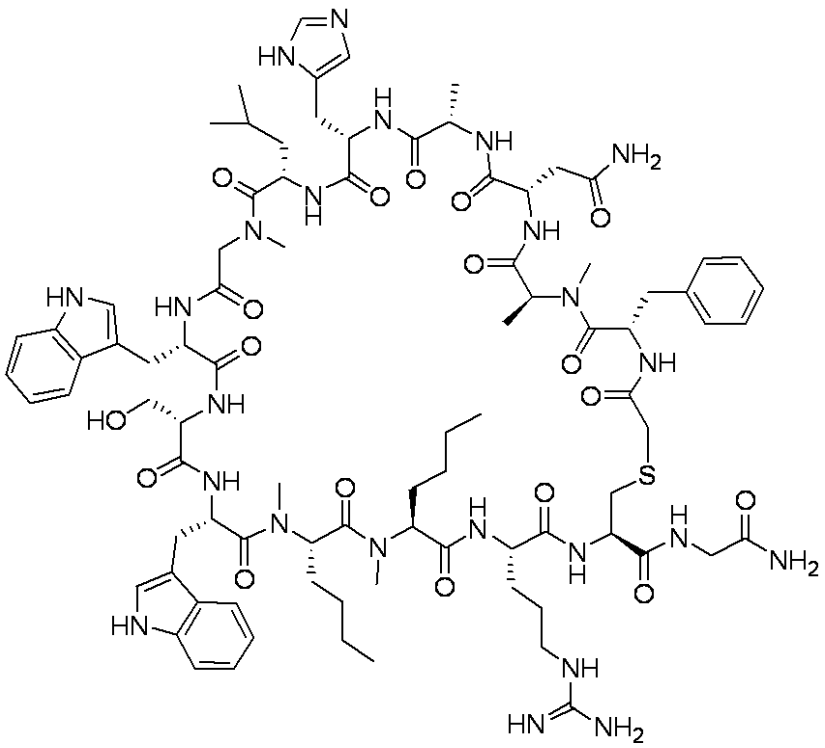
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｃ：保持時間＝１７.１８分

【０４２７】

実施例１０　－　化合物番号９の製造

【化４４】



分子量: 1826.13

実施例１０を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：１０～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１６mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９３％であった。

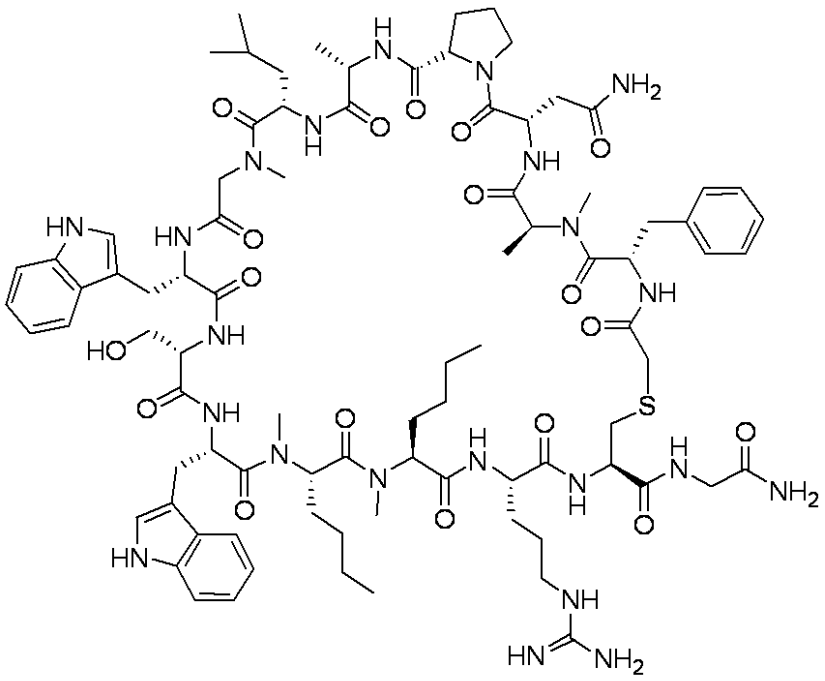
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｃ：保持時間＝１６.９８分

【０４２８】

実施例１１　－　化合物番号１０の製造

【化４５】



分子量: 1786.11

実施例１１を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ、２０×２５０㎜、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：１０～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は３.９mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

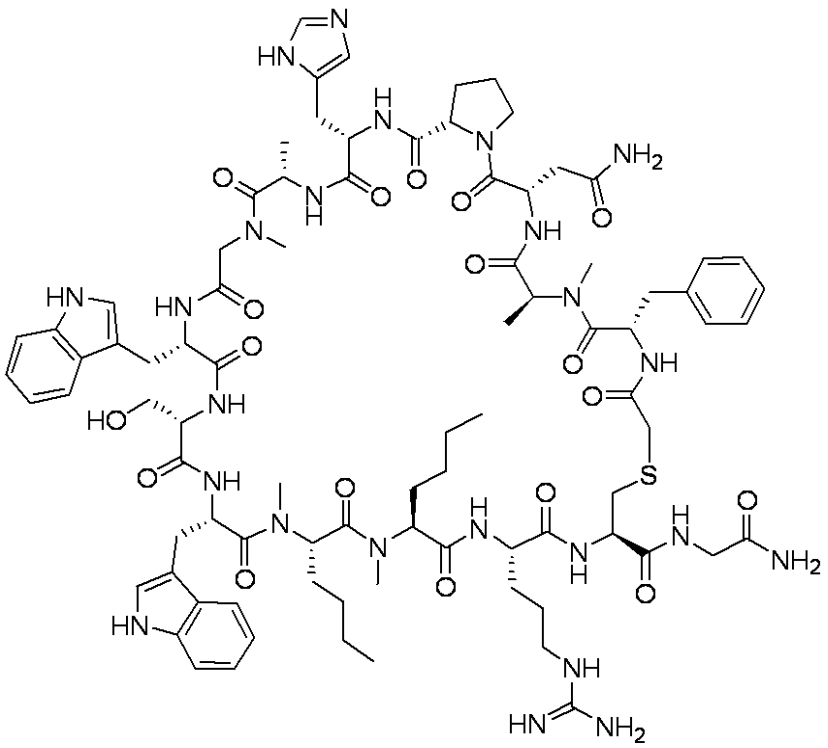
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｄ：保持時間＝２３.００分

【０４２９】

実施例１２　－　化合物番号１１の製造

【化４６】



分子量: 1810.09

実施例１２を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～７５％Ｂ　ｏｖｅｒ　４５分；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は３.６mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

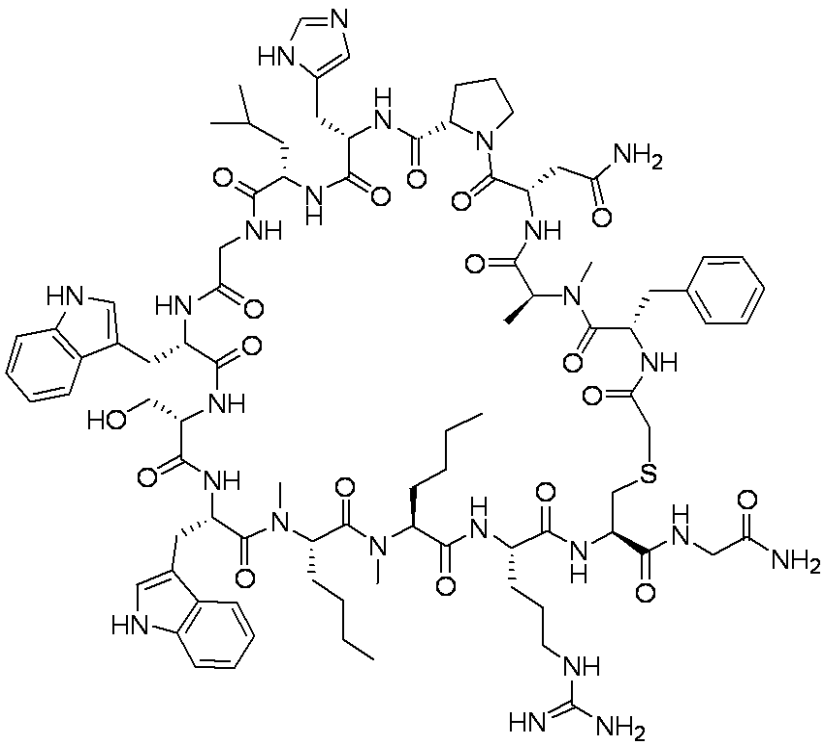
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１４.６８分

【０４３０】

実施例１３　－　化合物番号１２の製造

【化４７】



分子量: 1838.14

実施例１３を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～７０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は３．０mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９２％であった。

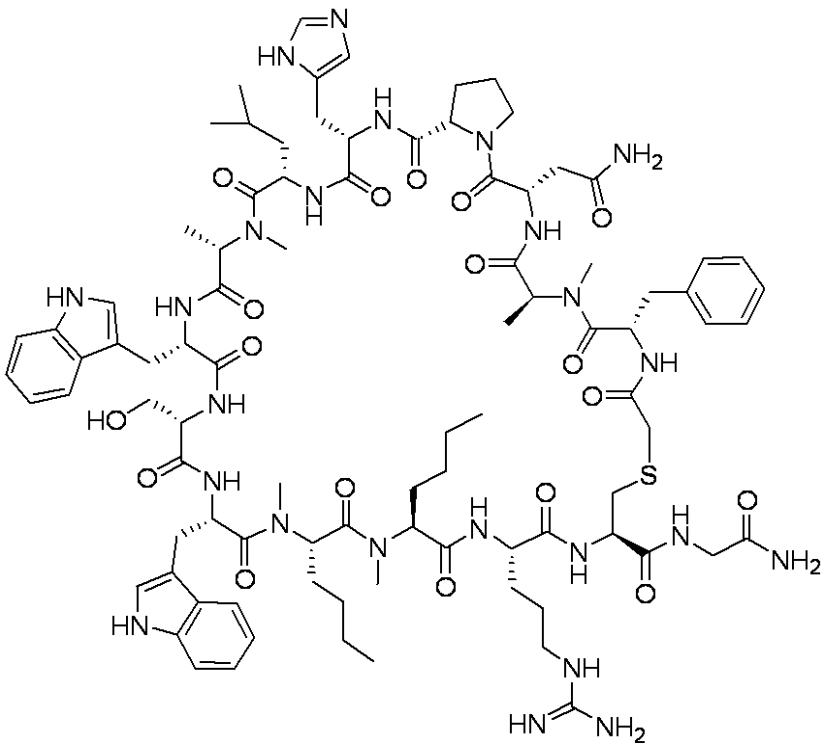
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝４．０６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１３．７１分

【０４３１】

実施例１４　－　化合物番号１３の製造

【化４８】



分子量: 1866.19

実施例１４を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０.１mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９５％であった。

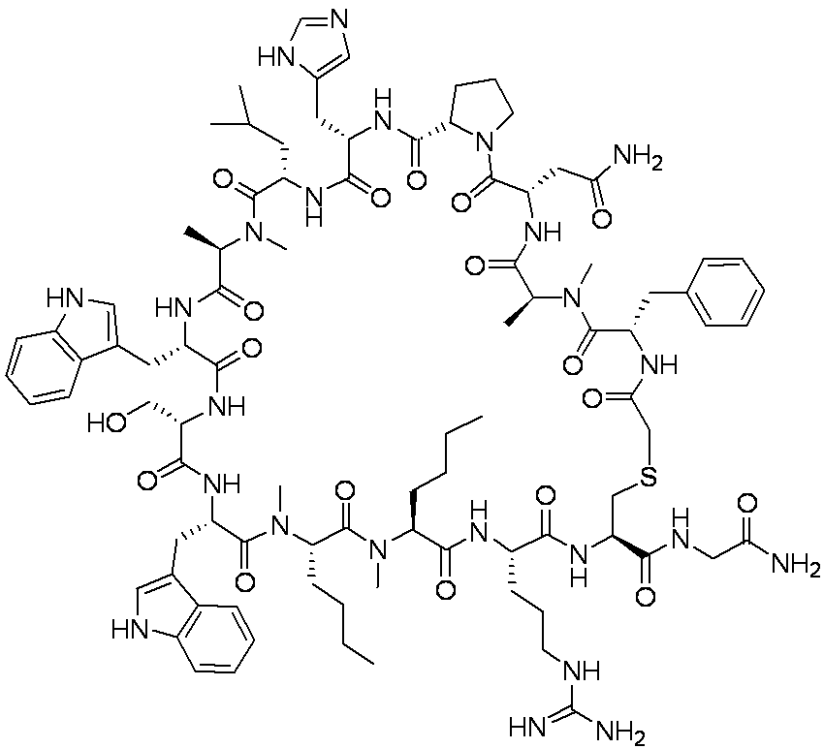
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.６８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.７０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.９５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４３２】

実施例１５　－　化合物番号１４の製造

【化４９】



分子量: 1866.19

実施例１５を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.３mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.５６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３３.９５(Ｍ＋２Ｈ)

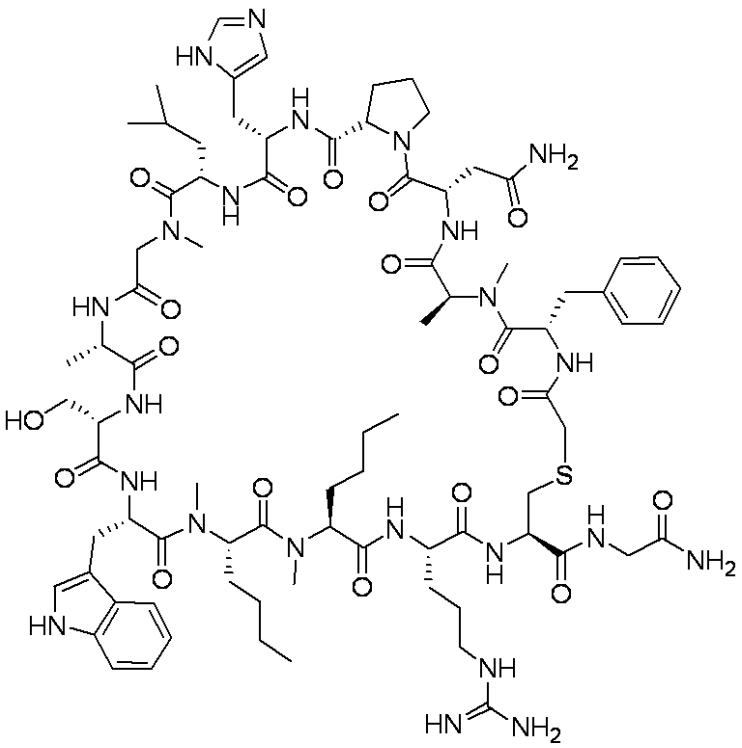
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６３０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３４.００(Ｍ＋２Ｈ)

【０４３３】

¥

実施例１６ － 化合物番号１５の製造

【化５０】



分子量: 1737.04

実施例１６を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：Ｎ－メチルアミノ酸へのカップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～６０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は７．０mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９３％であった。

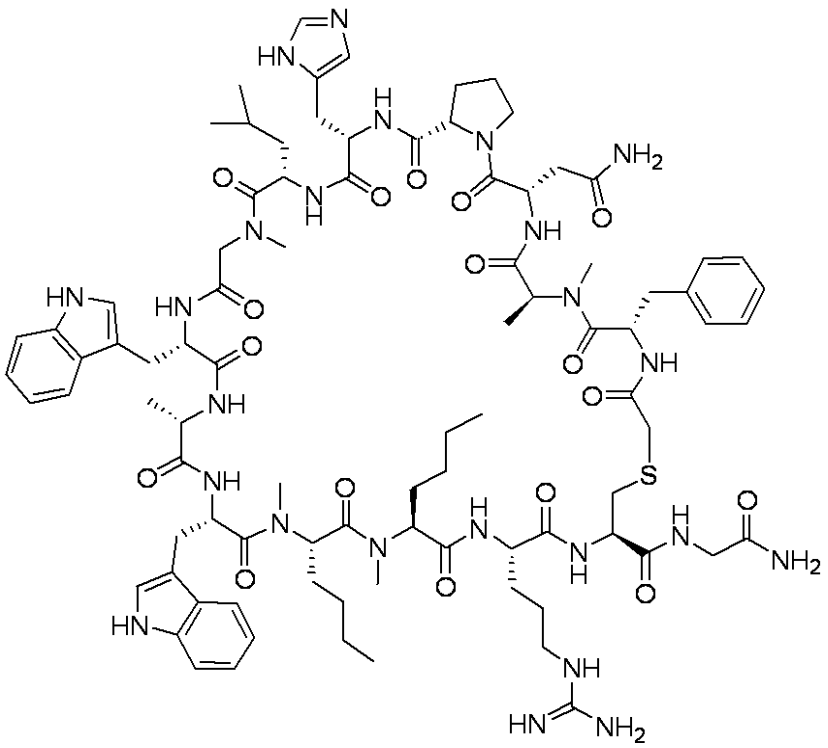
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．１５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６９．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１０．４９分

【０４３４】

実施例１７　－　化合物番号１６の製造

【化５１】



分子量: 1836.17

実施例１７を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：Ｎ－メチルアミノ酸へのカップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～６０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は８．４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

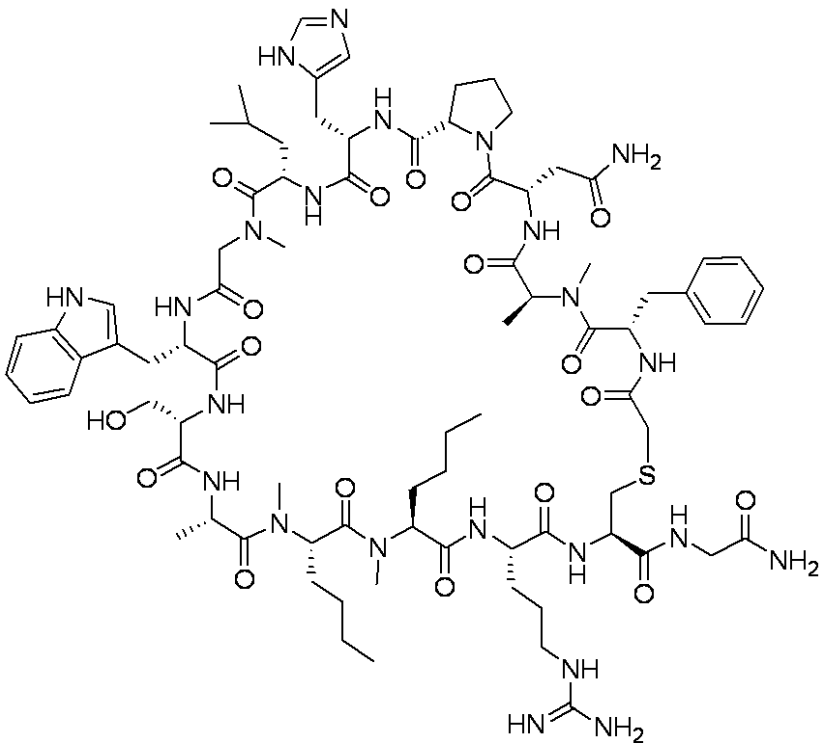
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝３．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１４．６９分

【０４３５】

実施例１８　－　化合物番号１７の製造

【化５２】



分子量: 1737.04

実施例１８を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：Ｎ－メチルアミノ酸へのカップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～６５％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１０．５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９３％であった。

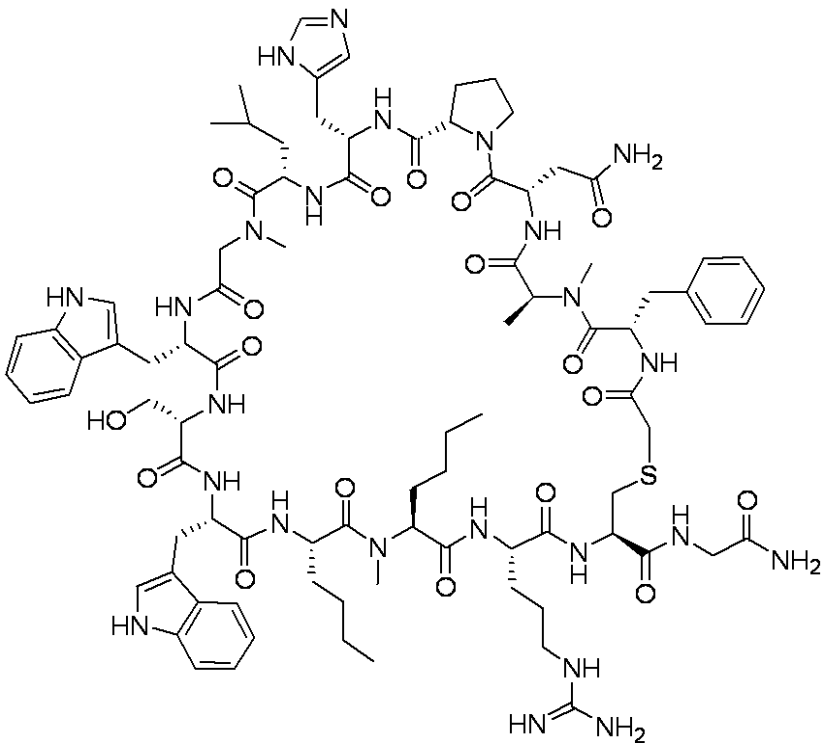
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝３．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６９．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１１．７５分

【０４３６】

実施例１９　－　化合物番号１８の製造

【化５３】



分子量: 1838.14

４０mLポリプロピレン固相反応容器にＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加し、反応容器をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに置いた。その後、次の方法を連続的に実施した。

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”に従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二重カップリング方法”を一級アミンＮ末端へのカップリングに従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”を二級アミンＮ末端へのカップリングに従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”に従った；

“包括的脱保護方法Ｂ”に従った；

“環化方法Ｃ”に従った。

粗製の物質を次の条件を用いて分取ＨＰＬＣにより精製したカラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０mm、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～７５％Ｂを４５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

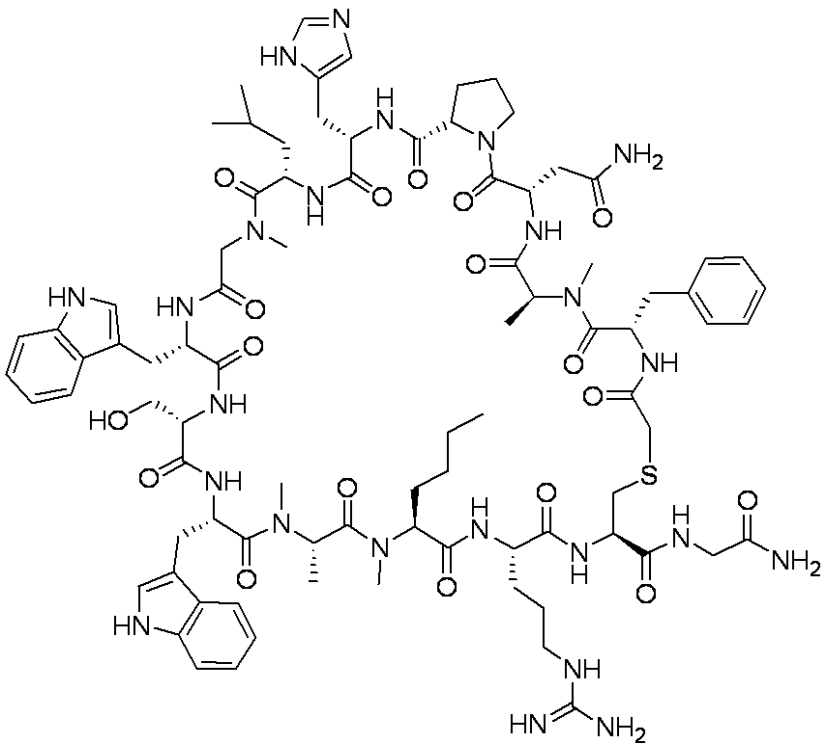
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝３.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１５.２９分

【０４３７】

実施例２０　－　化合物番号１９の製造

【化５４】



分子量: 1810.09

実施例２０を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.６mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９７％であった。

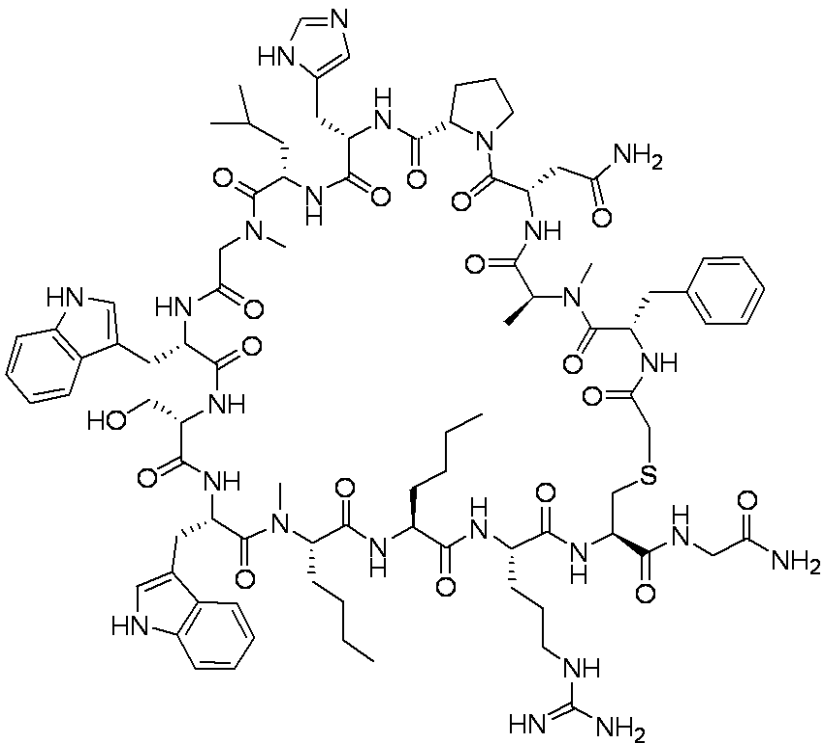
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.４３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.３０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.７０(Ｍ＋２Ｈ)

【０４３８】

実施例２１　－　化合物番号２０の製造

【化５５】



分子量: 1838.14

実施例２１を、次の一般的方法からなる実施例１９の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、一級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二重カップリング方法”；二級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”；“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を用いて分取ＨＰＬＣにより精製したカラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～６５％Ｂを４５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は２１．３mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９１％であった。

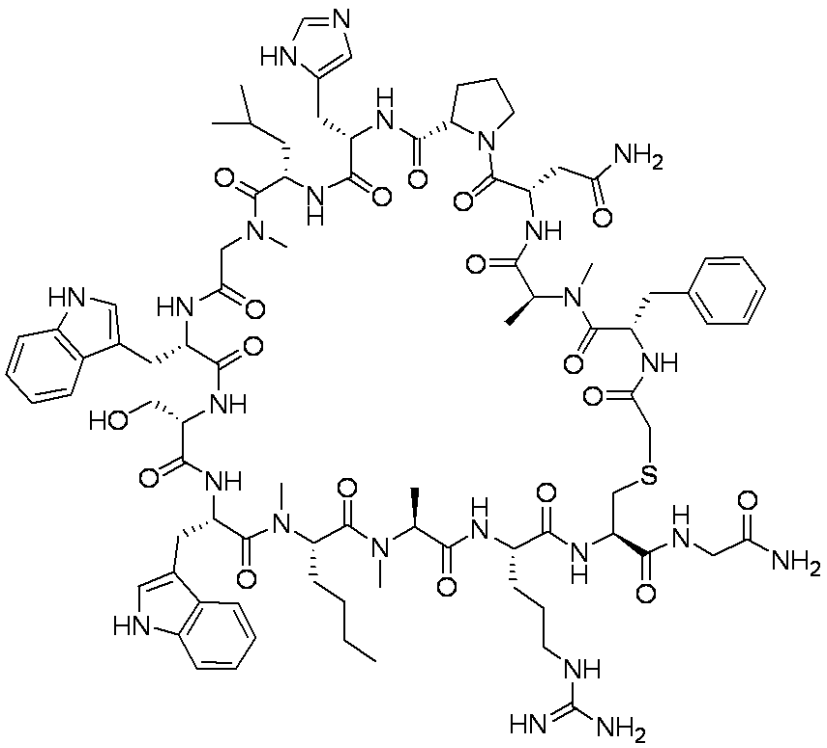
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝３．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１６．８２分

【０４３９】

実施例２２　－　化合物番号２１の製造

【化５６】



分子量: 1810.09

実施例２２を、次の一般的方法からなる実施例１９の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、一級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二重カップリング方法”；二級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”；“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を用いて分取ＨＰＬＣにより精製したカラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～５０％Ｂを４５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は７．５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

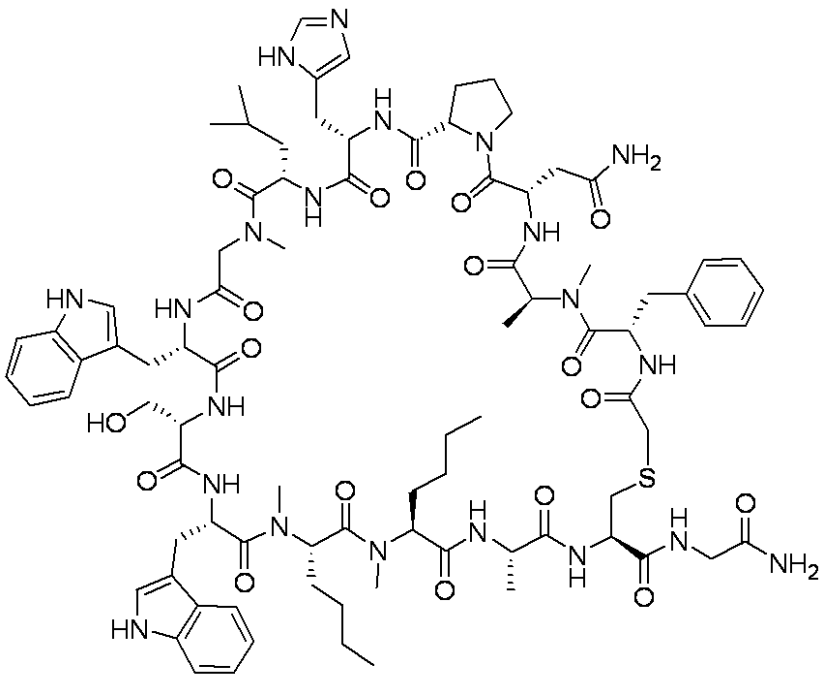
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝３．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１３．２３分

【０４４０】

実施例２３　－　化合物番号２２の製造

【化５７】



分子量: 1767.06

実施例２３を、次の一般的方法からなる実施例１９の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、一級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二重カップリング方法”；二級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”；“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を用いて分取ＨＰＬＣにより精製したカラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２５～７０％Ｂを４５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は２５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

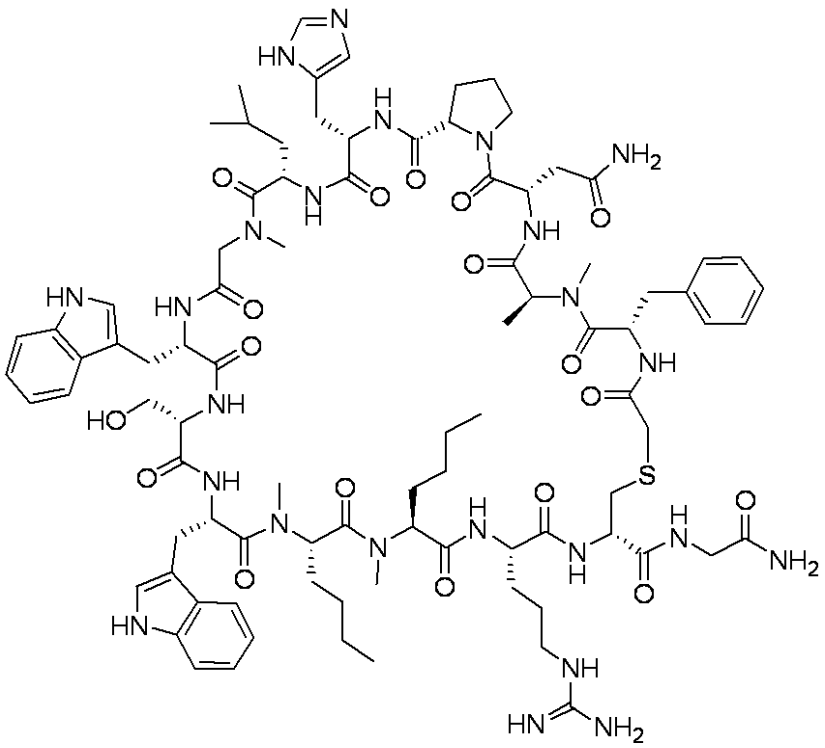
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝３．９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８４．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１３．２３分

【０４４１】

実施例２４　－　化合物番号２３の製造

【化５８】



分子量: 1852.17

実施例２４を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.８mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９８％であった。

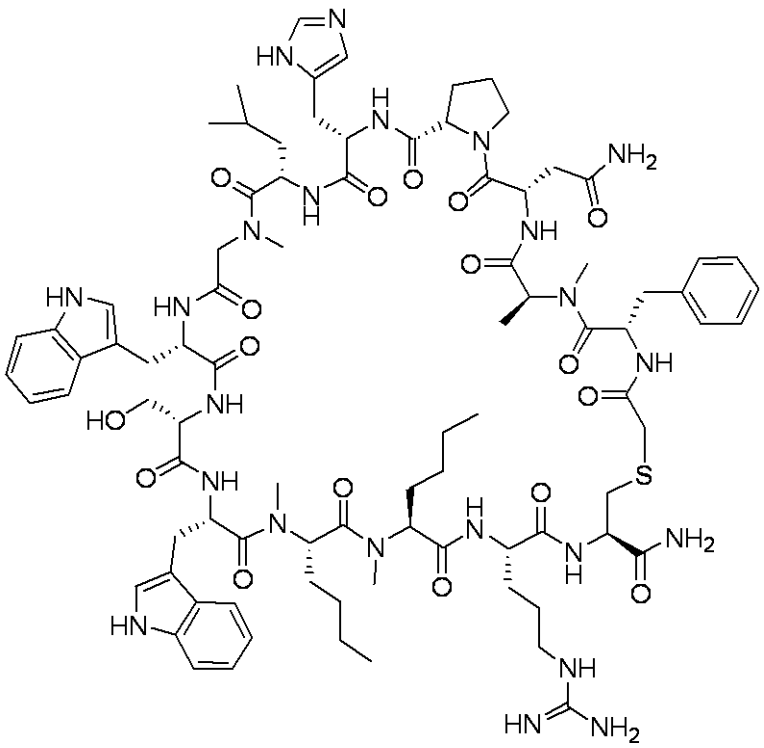
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.５０５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.７０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.８０(Ｍ＋２Ｈ)

【０４４２】

実施例２５　－　化合物番号２４の製造

【化５９】



分子量: 1795.12

実施例２５を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂを５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.９mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は１００％であった。

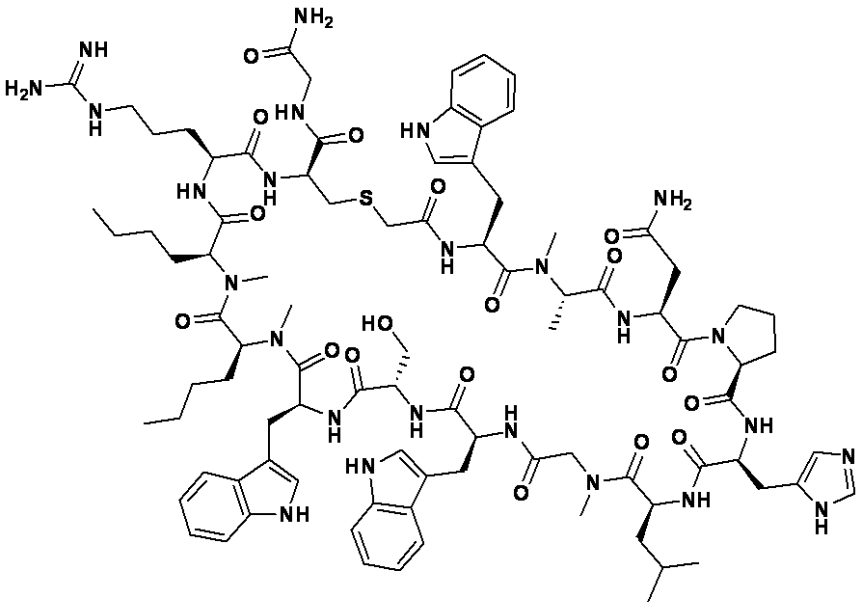
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.６７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.２０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.４５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４４３】

実施例２６　－　化合物番号２５の製造

【化６０】



分子量: 1891.20

実施例２６を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

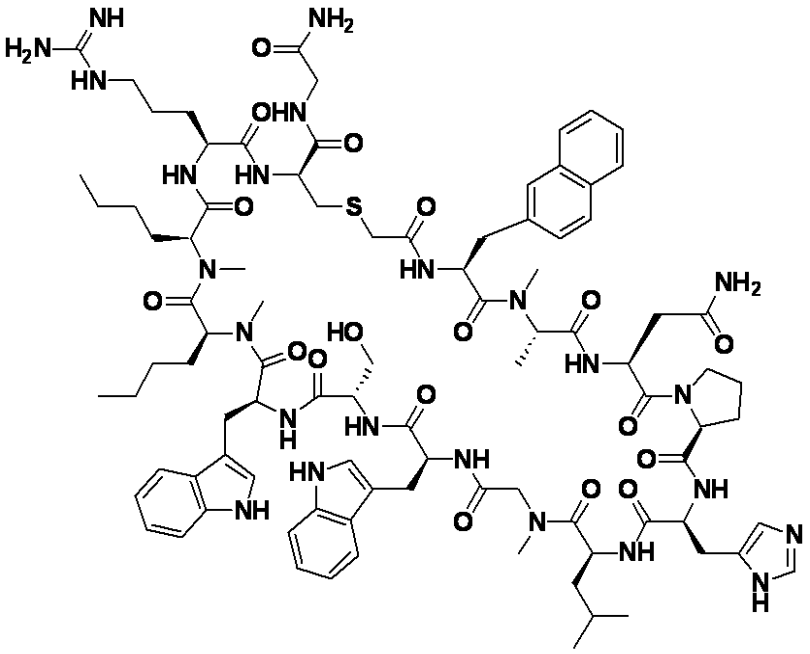
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０４４４】

実施例２７　－　化合物番号２６の製造

【化６１】



分子量: 1902.23

実施例２７を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－２－Ｎａｌ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

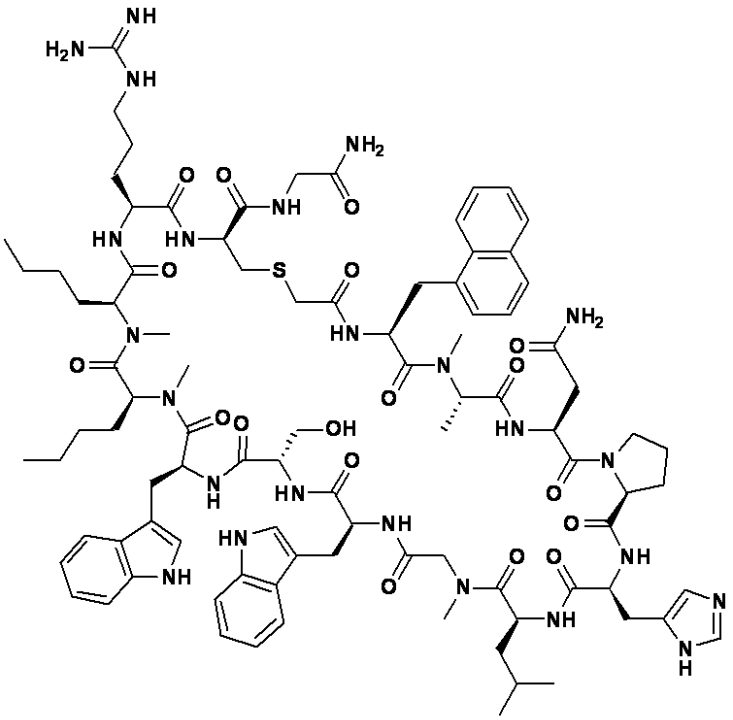
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０４４５】

実施例２８　－　化合物番号２７の製造

【化６２】



分子量: 1902.23

実施例２８を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－１－Ｎａｌ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.８％であった。

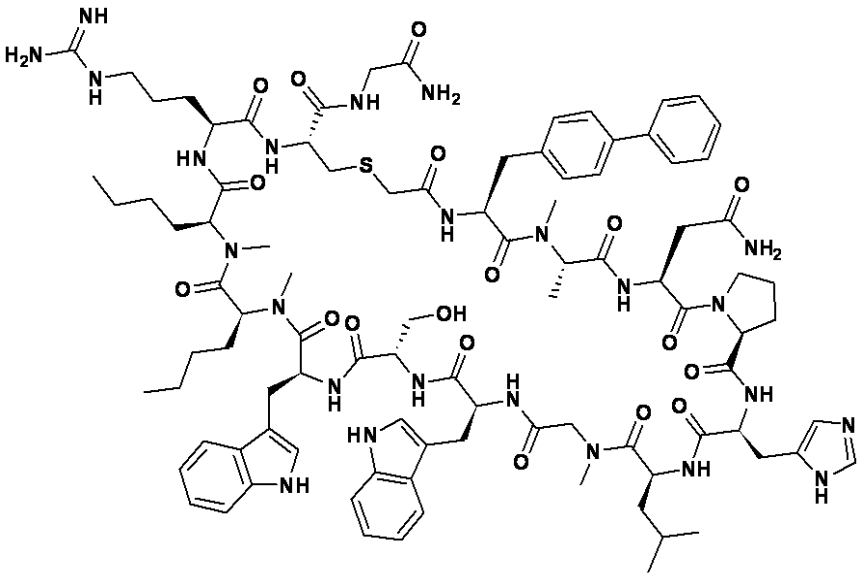
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１９０３.７(Ｍ＋Ｈ)、９５２.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.９分

【０４４６】

実施例２９　－　化合物番号２８の製造

【化６３】



分子量: 1928.26

実施例２９を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－Ｂｉｐ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

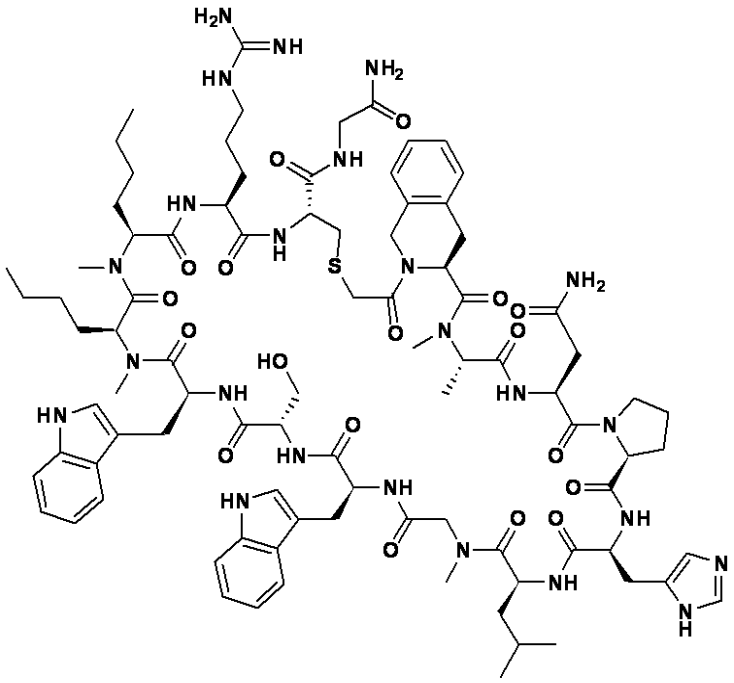
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６４．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６４．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０４４７】

実施例３０ － 化合物番号２９の製造

【化６４】



分子量: 1864.18

実施例３０を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－１－Ｔｉｑ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

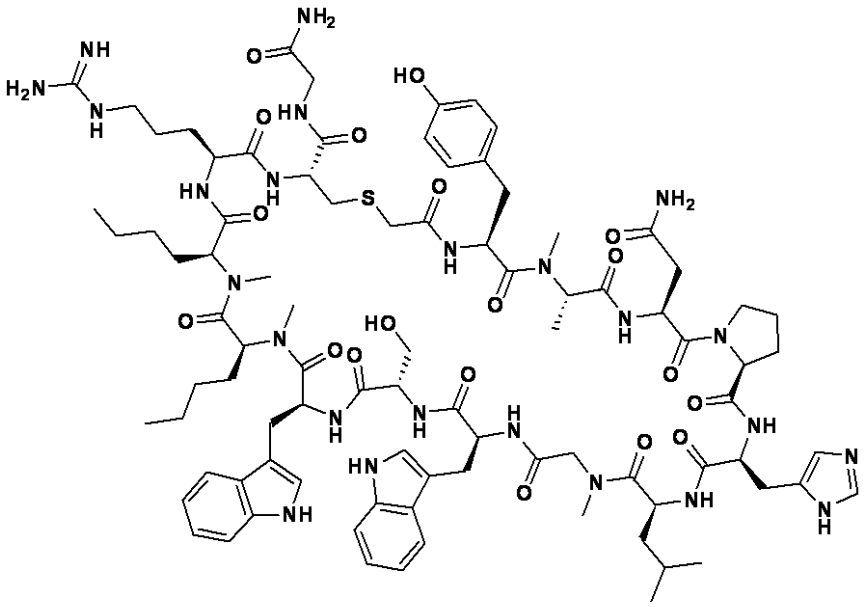
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.８５分

【０４４８】

実施例３１　－　化合物番号３０の製造

【化６５】



分子量: 1868.17

実施例３１を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

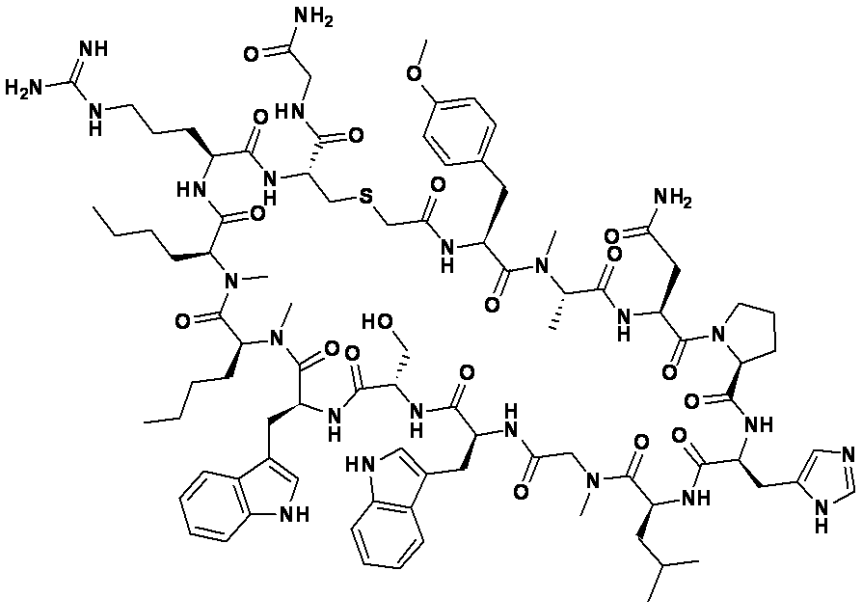
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０４４９】

実施例３２　－　化合物番号３１の製造

【化６６】



分子量: 1882.19

実施例３２を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－メトキシ－Ｐｈｅ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.６％であった。

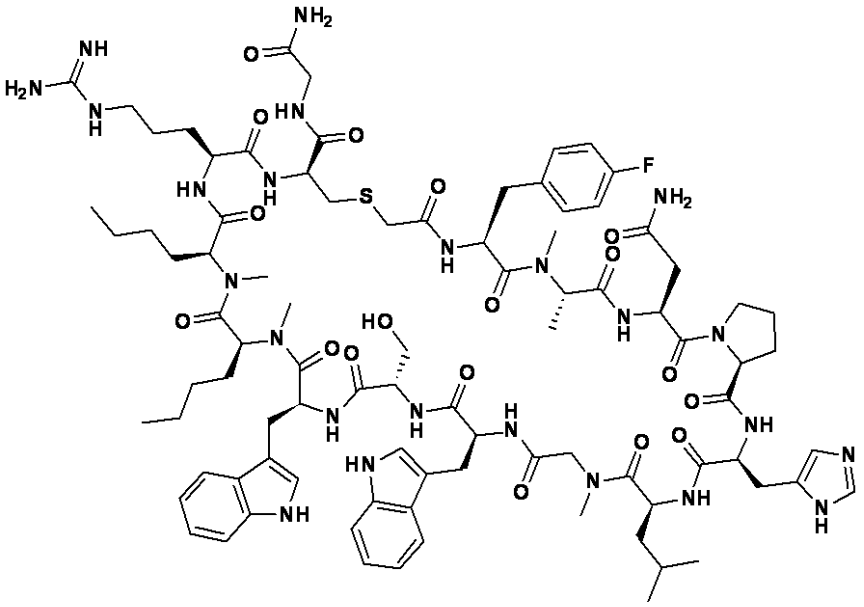
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.２７分

【０４５０】

実施例３３　－　化合物番号３２の製造

【化６７】



分子量: 1870.16

実施例３３を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－フルオロ－Ｐｈｅ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０.８５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.８％であった。

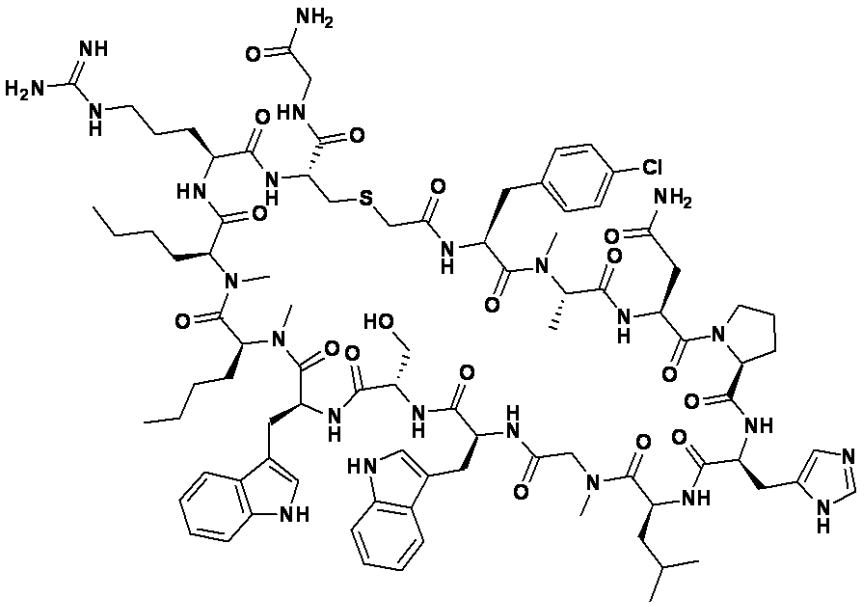
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.５８分

【０４５１】

実施例３４　－　化合物番号３３の製造

【化６８】



分子量: 1886.61

実施例３４を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－クロロ－Ｐｈｅ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

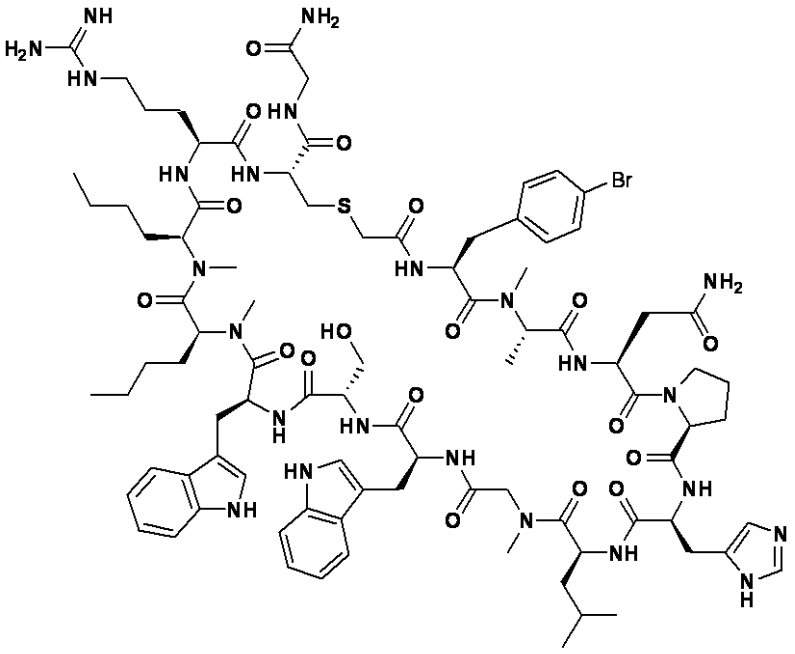
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．６(Ｍ＋２Ｈ)

【０４５２】

実施例３５　－　化合物番号３４の製造

【化６９】



分子量: 1931.06

実施例３５を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－ブロモ－Ｐｈｅ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９．７％であった。

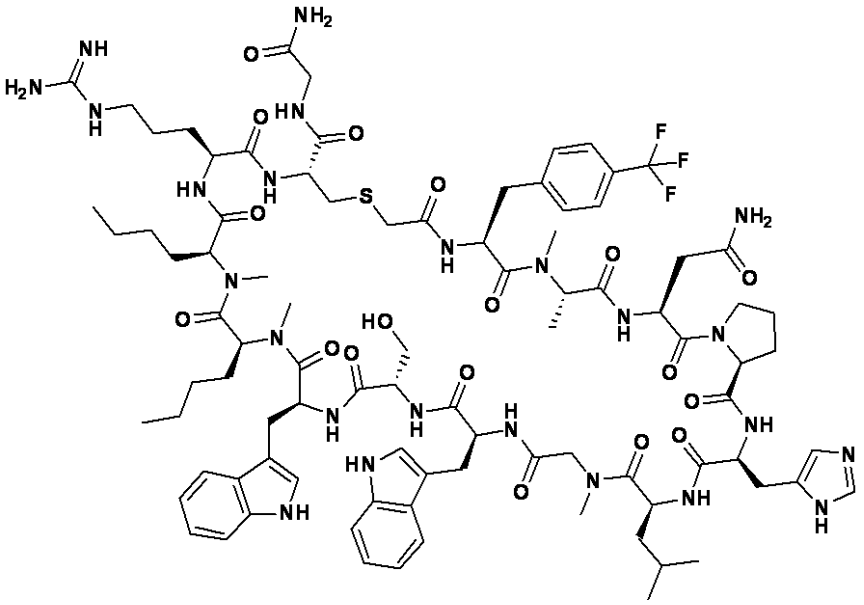
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３．９９分

【０４５３】

実施例３６　－　化合物番号３５の製造

【化７０】



分子量: 1920.17

実施例３６を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－トリフルオロメチル－Ｐｈｅ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

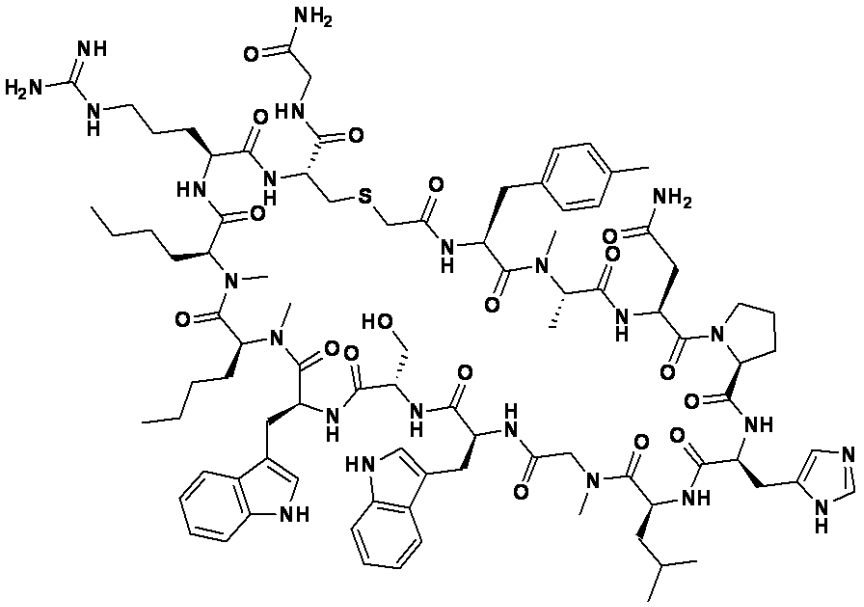
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８２４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.９０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０４５４】

実施例３７　－　化合物番号３６の製造

【化７１】



分子量: 1866.19

実施例３７を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－メチル－Ｐｈｅ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

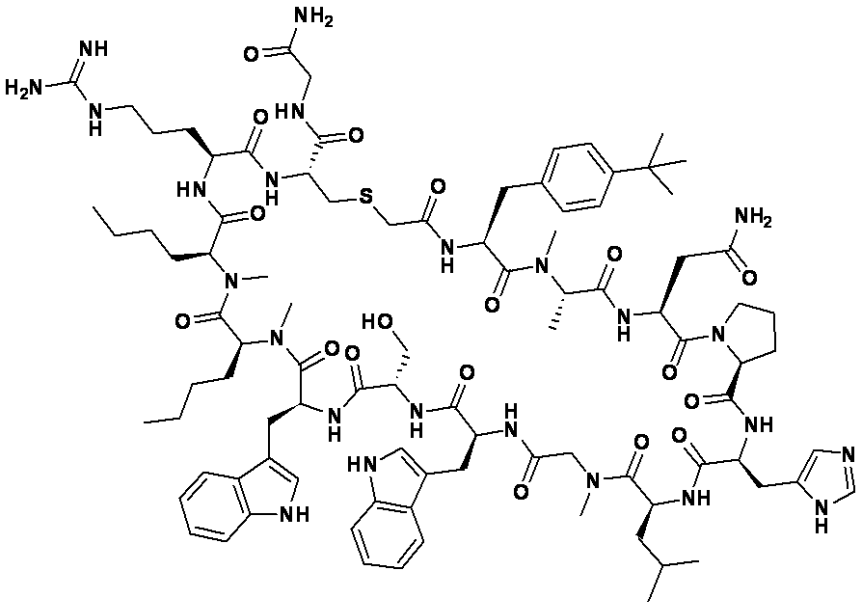
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０４５５】

実施例３８　－　化合物番号３７の製造

【化７２】



分子量: 1908.27

実施例３８を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－ｔ－ブチル－Ｐｈｅ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

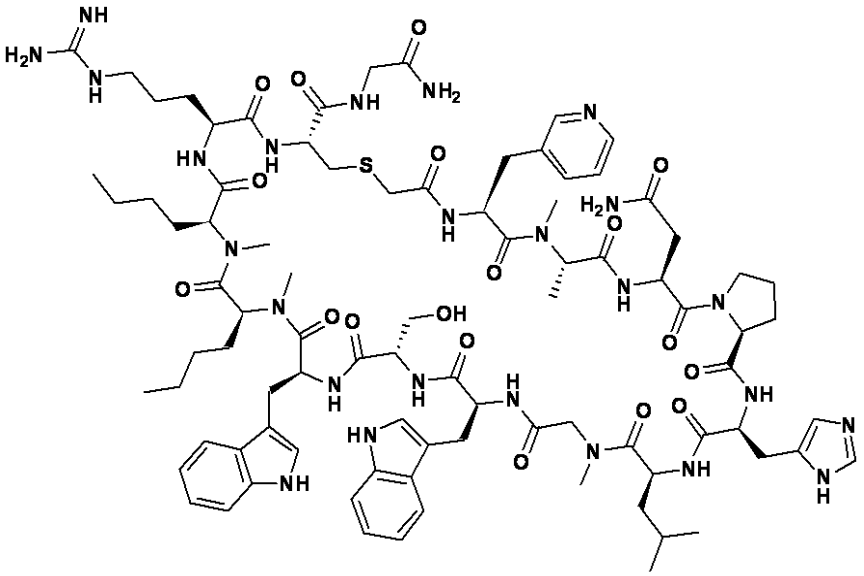
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝２.００３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０４５６】

実施例３９　－　化合物番号３８の製造

【化７３】



分子量: 1853.16

実施例３９を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－３－Ｐｙｒ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質をさらに次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

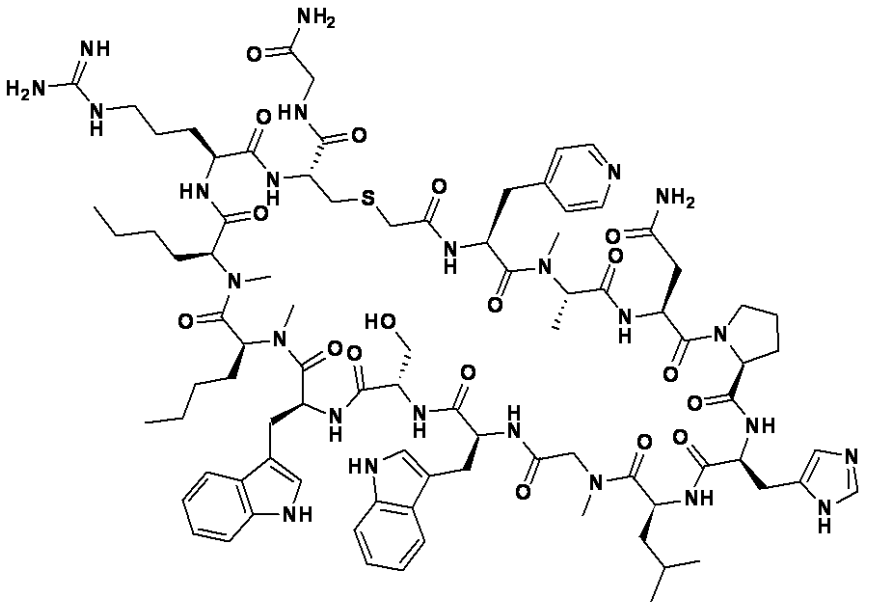
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.１３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０４５７】

実施例４０　－　化合物番号３９の製造

【化７４】



分子量: 1853.16

実施例４０を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－４－Ｐｙｒ－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質をさらに次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

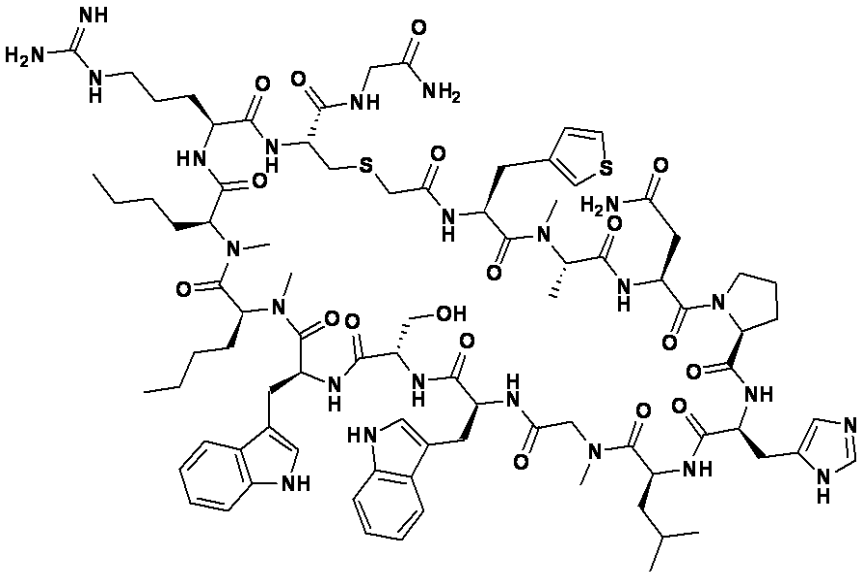
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.５５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.１２１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.６５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４５８】

実施例４１　－　化合物番号４０の製造

【化７５】



分子量: 1858.20

実施例４１を、中間体樹脂Ｉから出発して、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－３－チエニルアラニン－ＯＨ第一アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

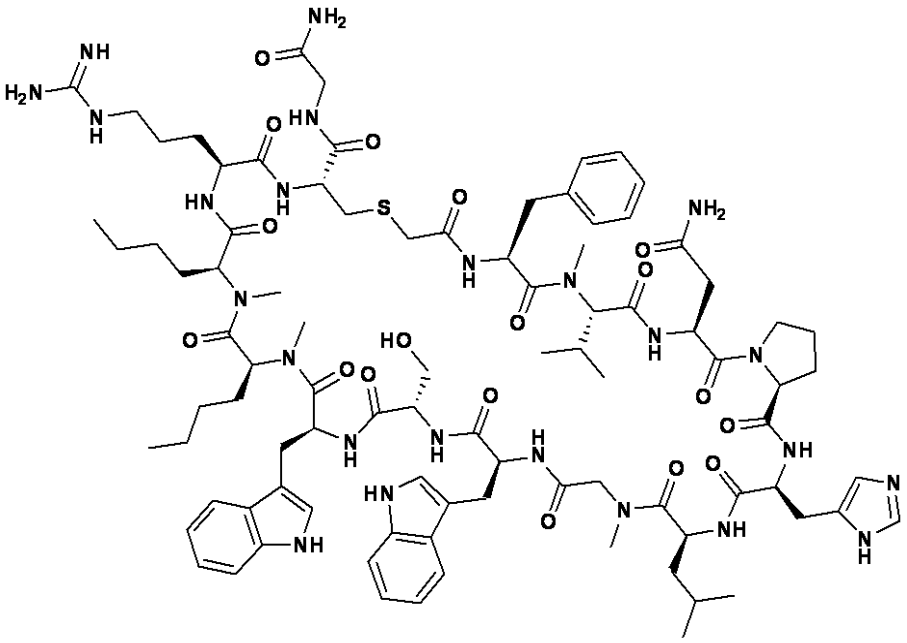
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８５８．８(Ｍ＋１)、９２９．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０４５９】

実施例４２　－　化合物番号４１の製造

【化７６】



分子量: 1880.22

実施例４２を、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.５㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

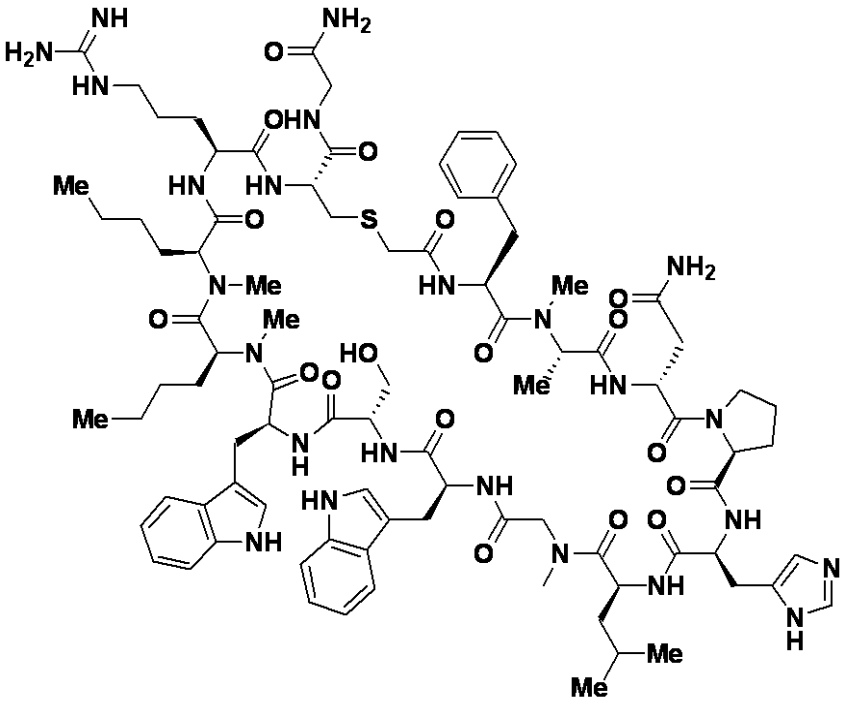
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.４５分

【０４６０】

実施例４３　－　化合物番号４２の製造

【化７７】



分子量: 1852.17

実施例４３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

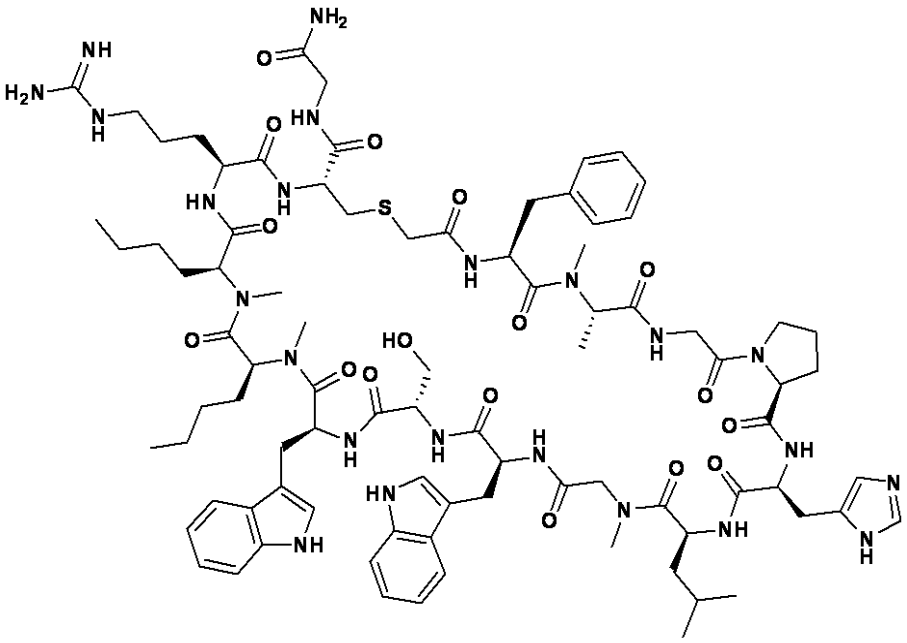
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６１】

実施例４４　－　化合物番号４３の製造

【化７８】



分子量: 1795.12

実施例４４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.８㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.２％であった。

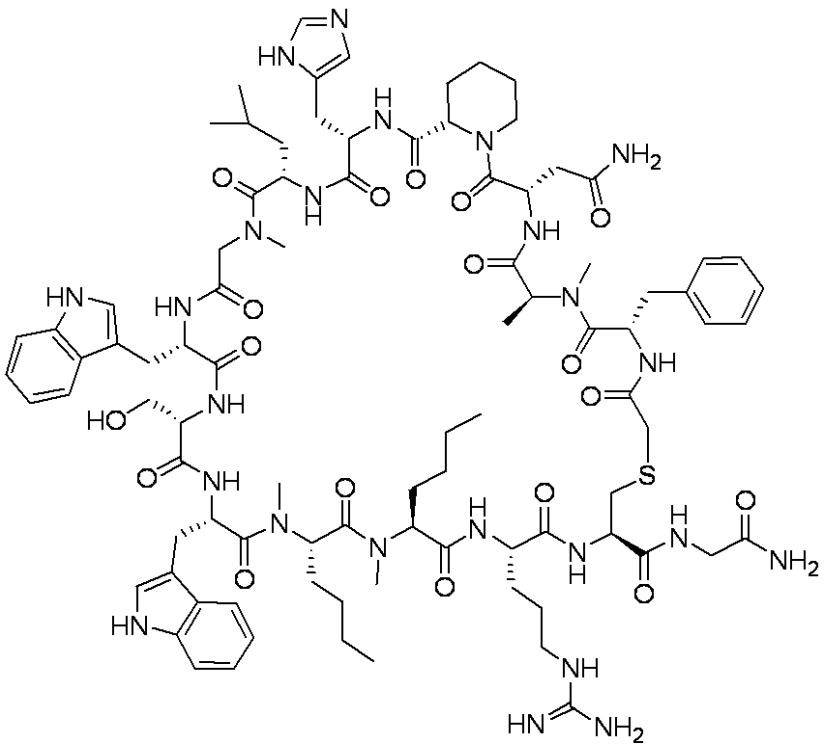
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１２.９１分

【０４６２】

実施例４５　－　化合物番号４４の製造

【化７９】



分子量: 1866.19

実施例４５を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.９mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９８％であった。

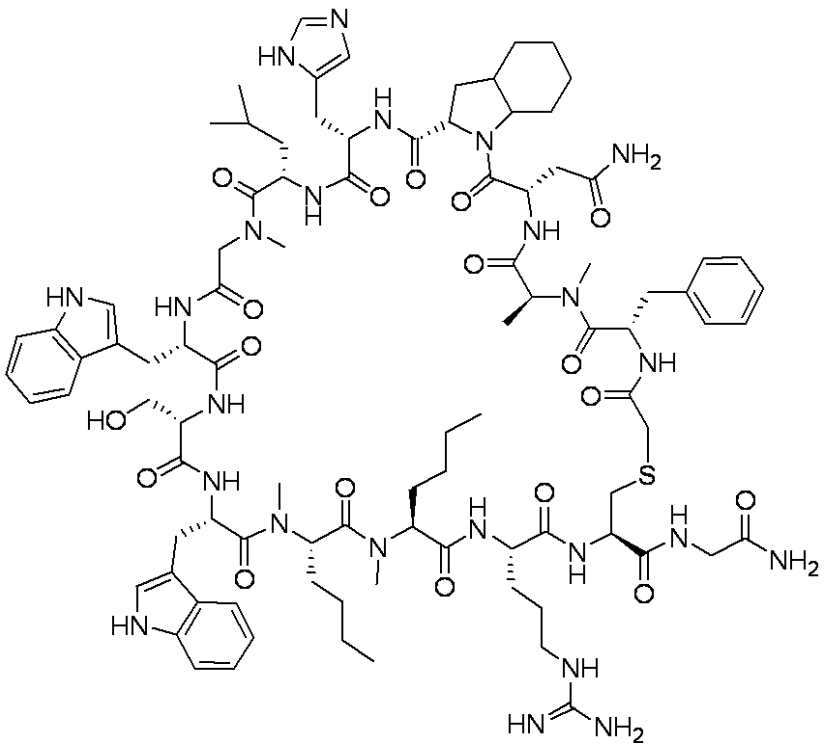
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.５４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.６５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.９５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６３】

実施例４６　－　化合物番号４５の製造

【化８０】



分子量: 1906.26

実施例４６を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.５mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９５％であった。

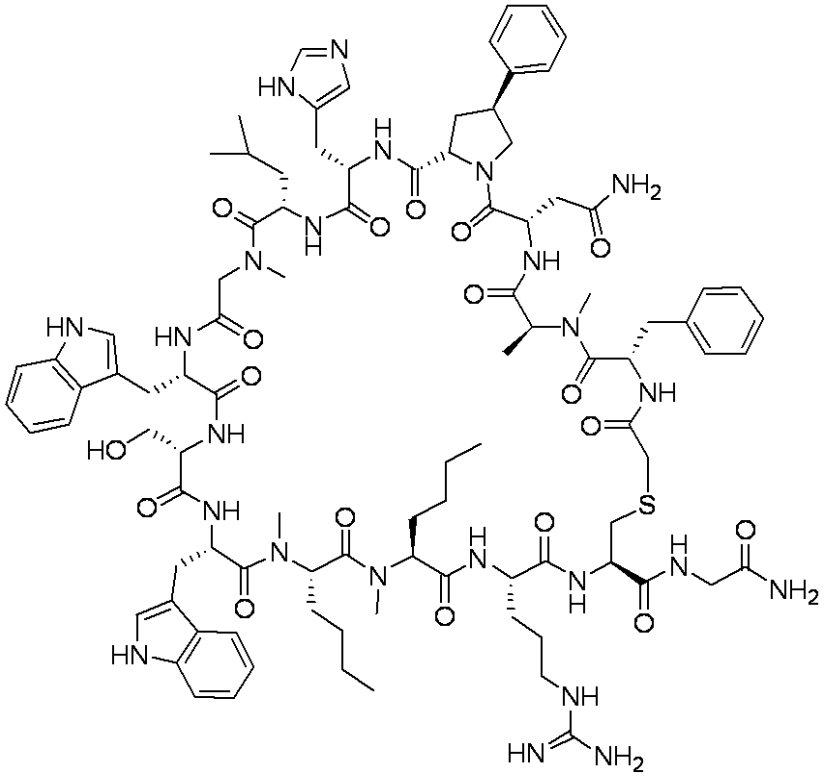
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.７１０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４.２０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４.２０(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６４】

実施例４７　－　化合物番号４６の製造

【化８１】



分子量: 1928.26

実施例４７を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.４mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９６％であった。

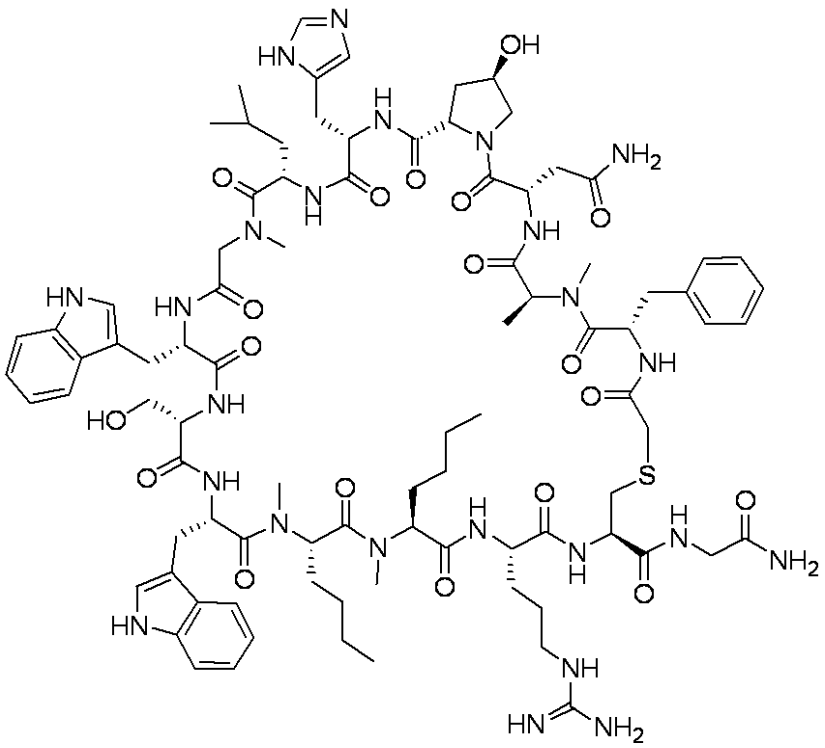
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.８５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.９５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.７５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６５】

実施例４８　－　化合物番号４７の製造

【化８２】



分子量: 1868.17

実施例４８を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.５mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９８％であった。

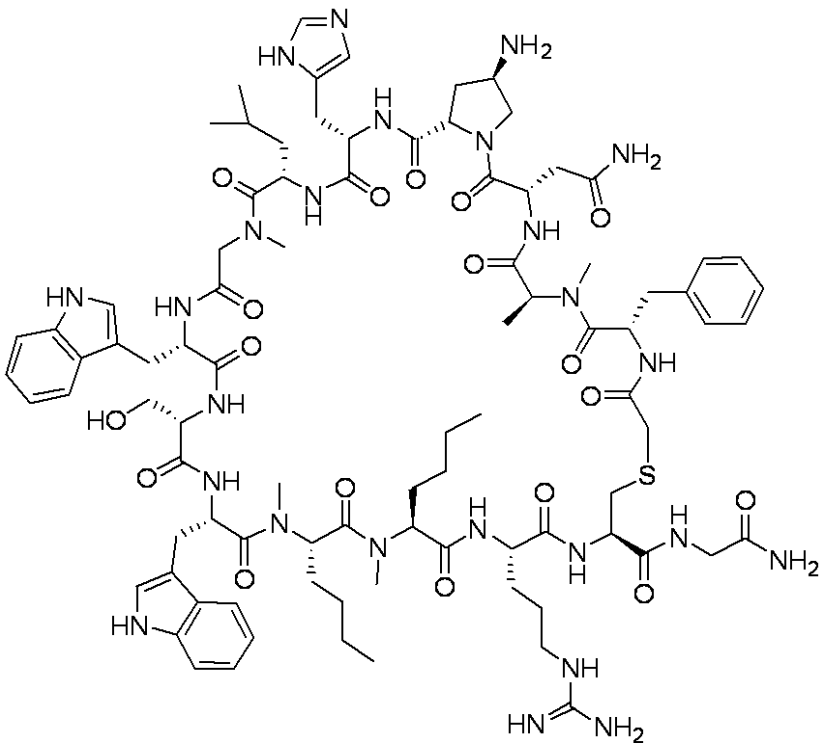
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.４８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.９５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.００(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６６】

実施例４９　－　化合物番号４８の製造

【化８３】



分子量: 1867.18

実施例４９を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.７mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９９％であった。

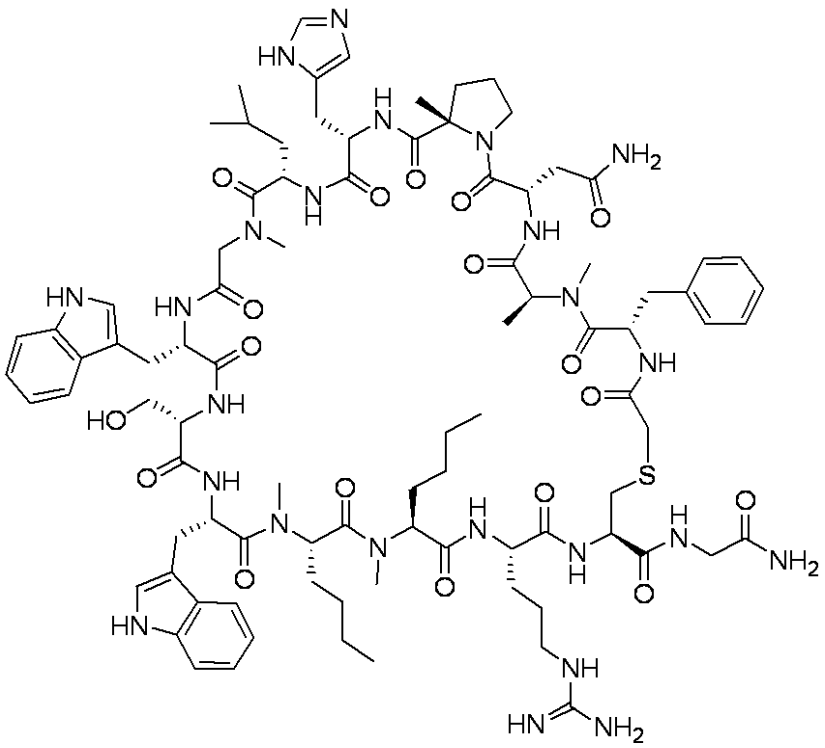
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.２９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.４５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.５５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６７】

実施例５０　－　化合物番号４９の製造

【化８４】



分子量: 1866.19

実施例５０を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂを５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６.７mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９９％であった。

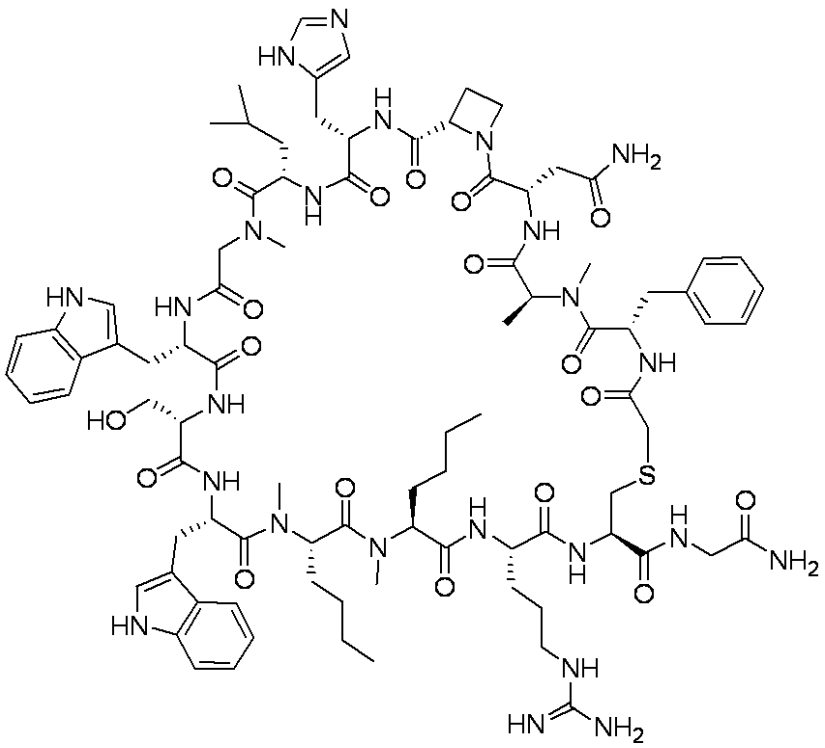
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.６２３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.９５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.９５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６８】

実施例５１　－　化合物番号５０の製造

【化８５】



分子量: 1838.14

実施例５１を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.８mgであり、“分析的ＬＣＭＳ条件ＢおよびＤ”によりＬＣＭＳ分析で推定される純度は９７％であった。

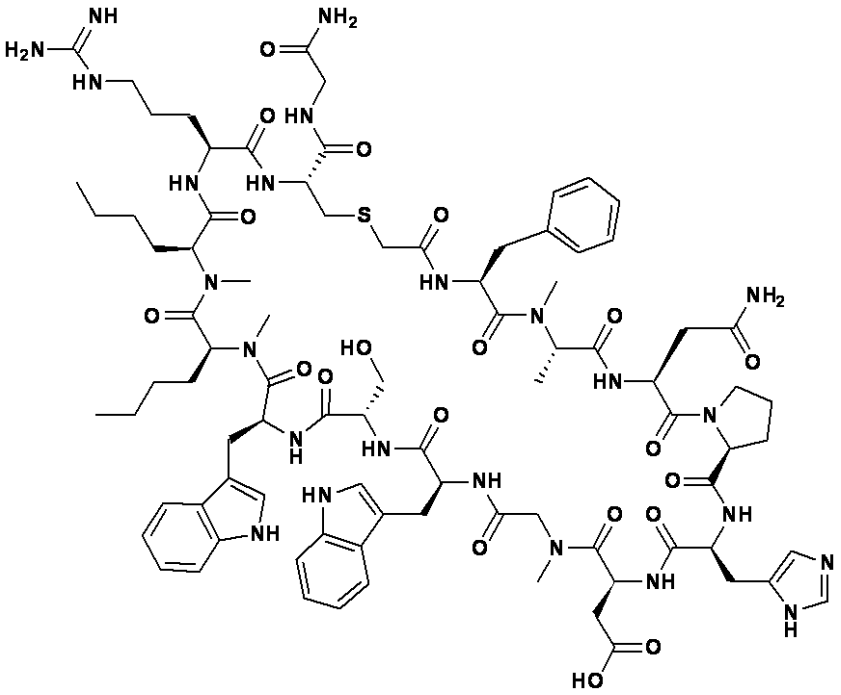
分析的ＬＣＭＳ条件Ｂ：保持時間＝１.４７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.００(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.９５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４６９】

実施例５２　－　化合物番号５１の製造

【化８６】



分子量: 1854.10

実施例５２を、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７.５％であった。

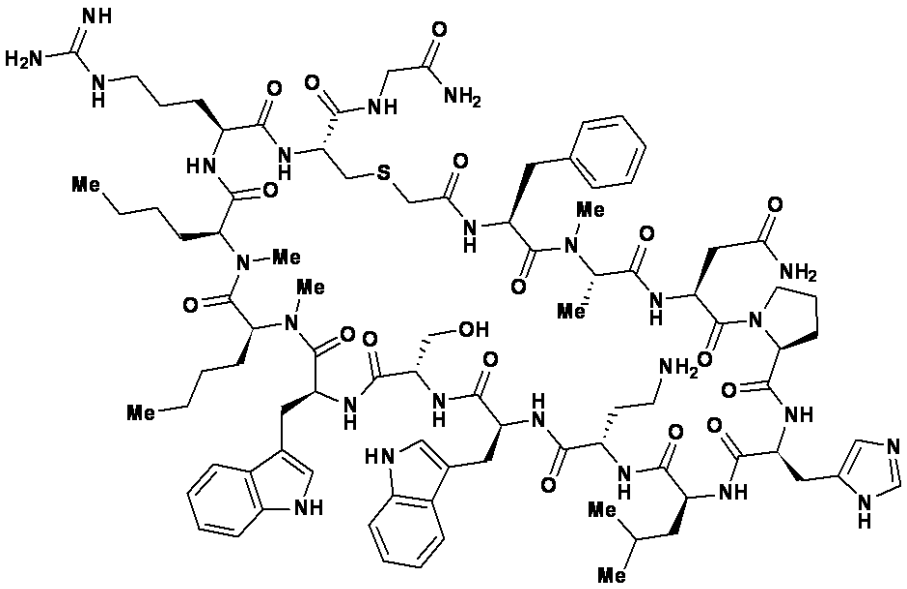
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.３８分

【０４７０】

実施例５３　－　化合物番号５２の製造

【化８７】



分子量: 1881.21

実施例５３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

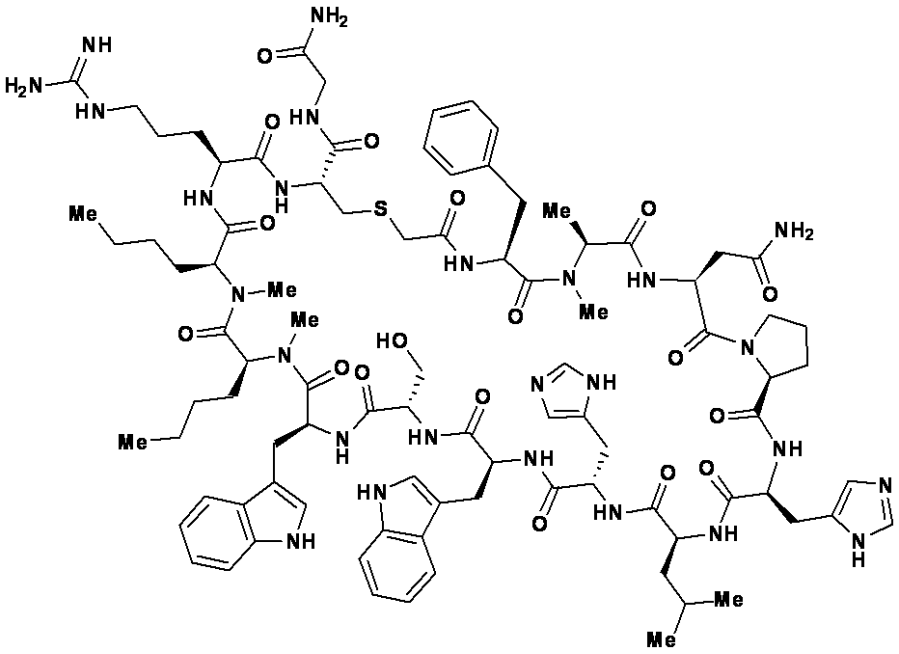
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．３５(Ｍ＋２Ｈ)、１８８１．８５(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．５０(Ｍ＋２Ｈ)

【０４７１】

実施例５４　－　化合物番号５３の製造

【化８８】



分子量: 1918.23

実施例５４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

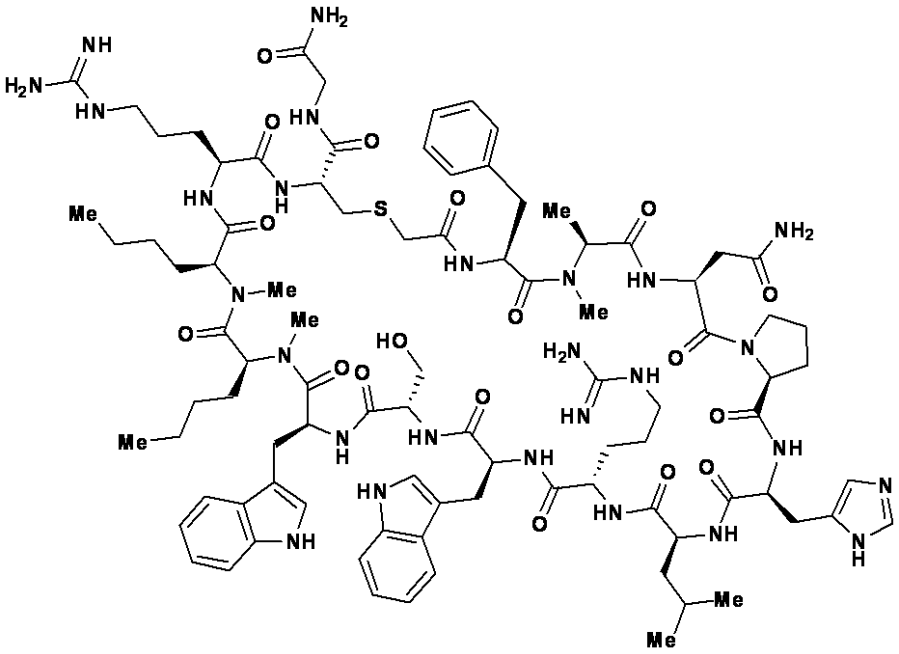
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５９．８５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６０７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５９．８５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４７２】

実施例５５　－　化合物番号５４の製造

【化８９】



分子量: 1937.28

実施例５５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

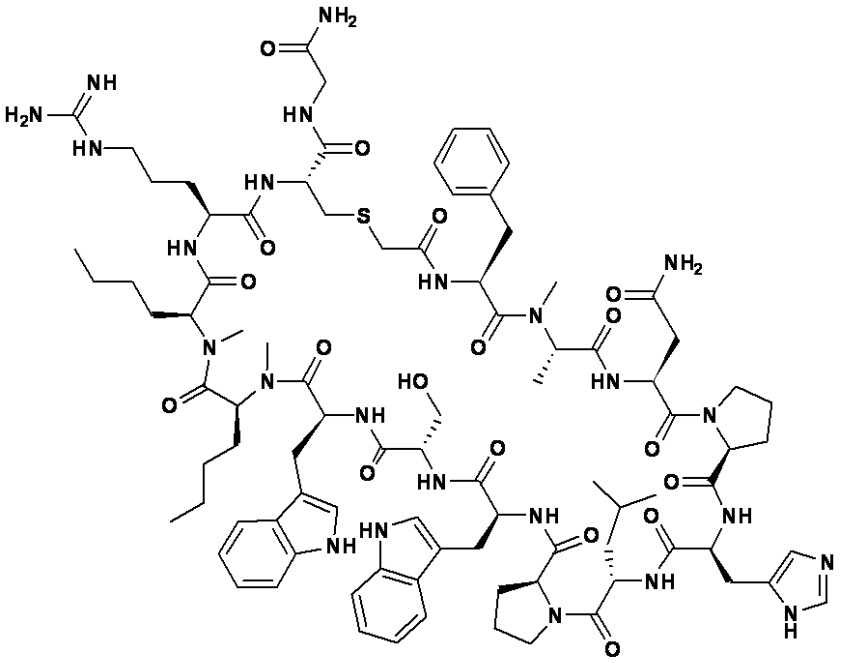
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６９．４５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６９．７５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４７３】

実施例５６　－　化合物番号５５の製造

【化９０】



正確な質量: 1876.96

実施例５６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

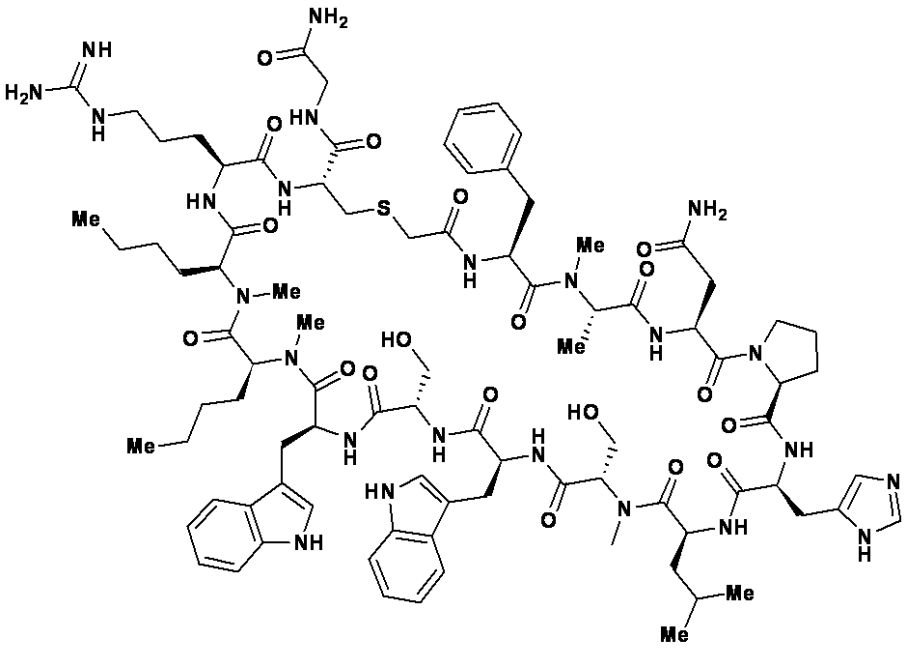
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０４７４】

実施例５７　－　化合物番号５６の製造

【化９１】



分子量: 1882.19

実施例５７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

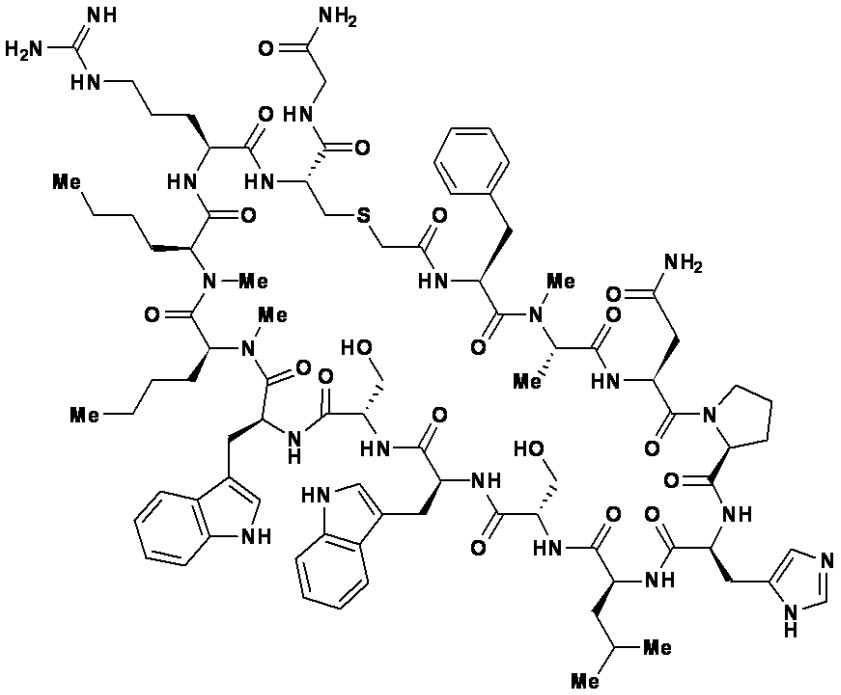
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７１４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８８２．８５(Ｍ＋１)、９４１．９０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．９０(Ｍ＋２)

【０４７５】

実施例５８　－　化合物番号５７の製造

【化９２】



分子量: 1868.17

実施例５８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．６８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７．４％であった。

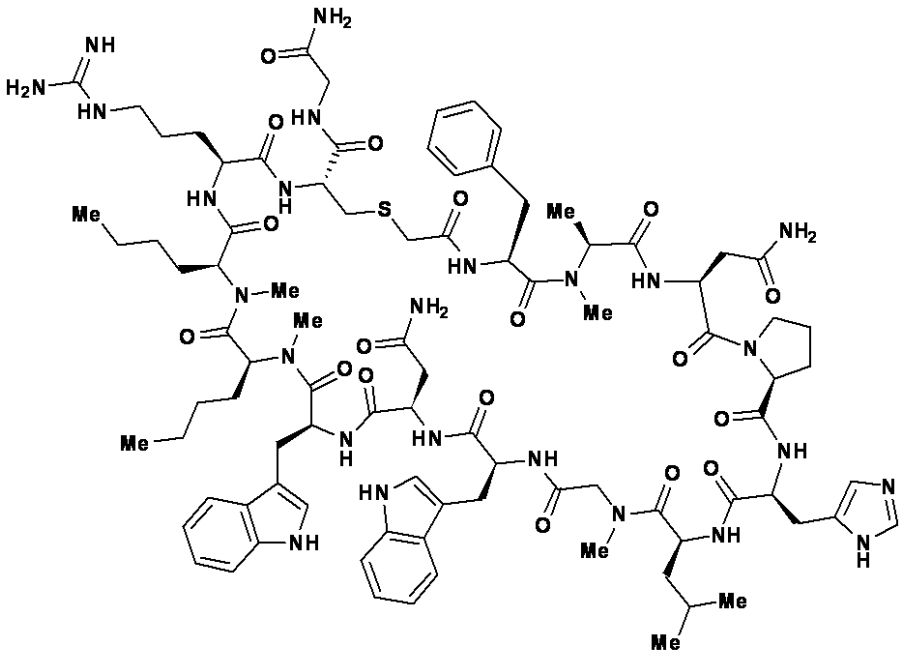
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７１４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８６８．８５(Ｍ＋１)、９３４．８５(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５２６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．６５(Ｍ＋２)

【０４７６】

実施例５９　－　化合物番号５８の製造

【化９３】



分子量: 1879.19

実施例５９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

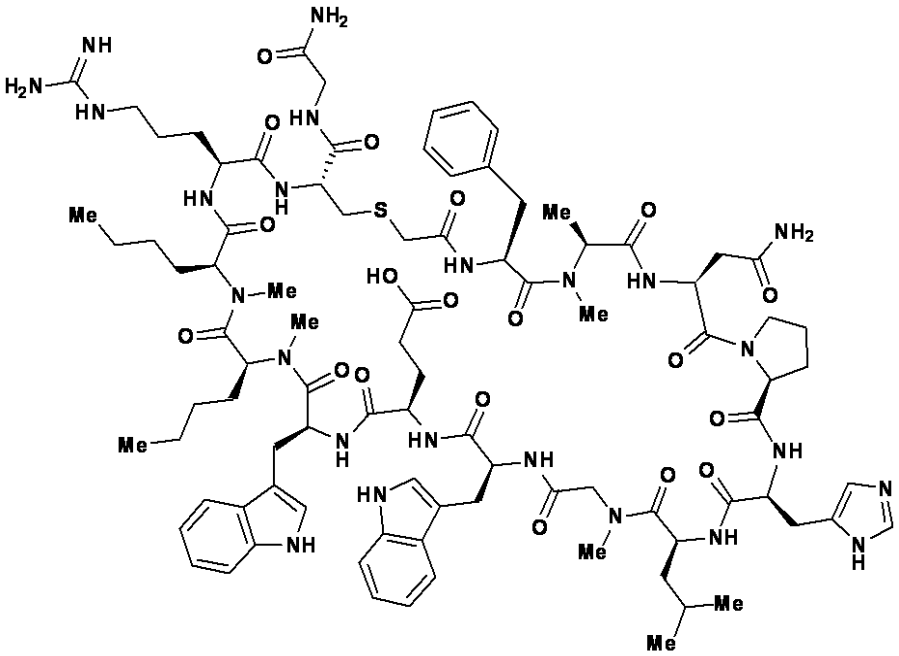
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．４５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８７９．９０(Ｍ＋１)、９４０．５５(Ｍ＋２)

【０４７７】

実施例６０　－　化合物番号５９の製造

【化９４】



分子量: 1894.20

実施例６０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４．４％であった。

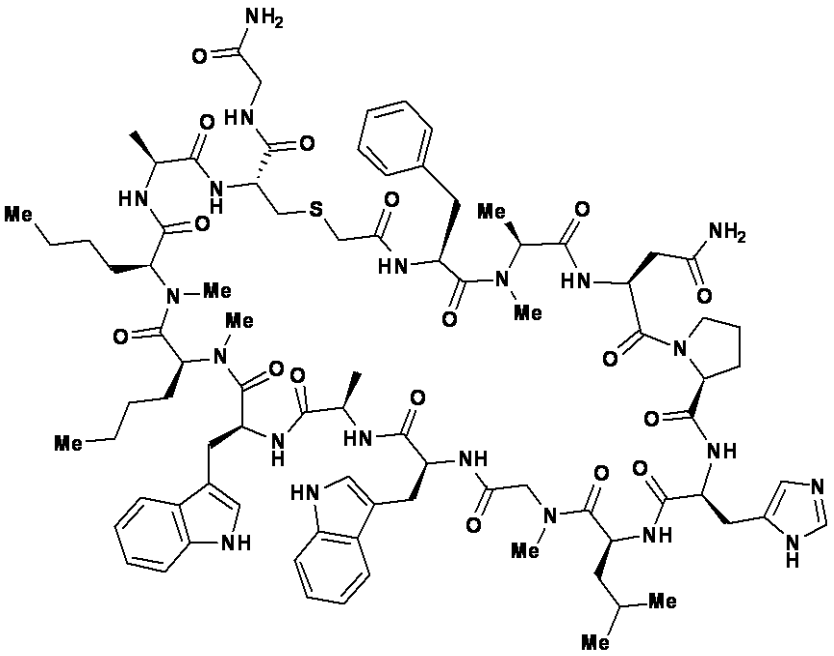
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７．６０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．２５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７．６５(Ｍ＋２)

【０４７８】

実施例６１　－　化合物番号６０の製造

【化９５】



分子量: 1751.06

実施例６１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２．５％であった。

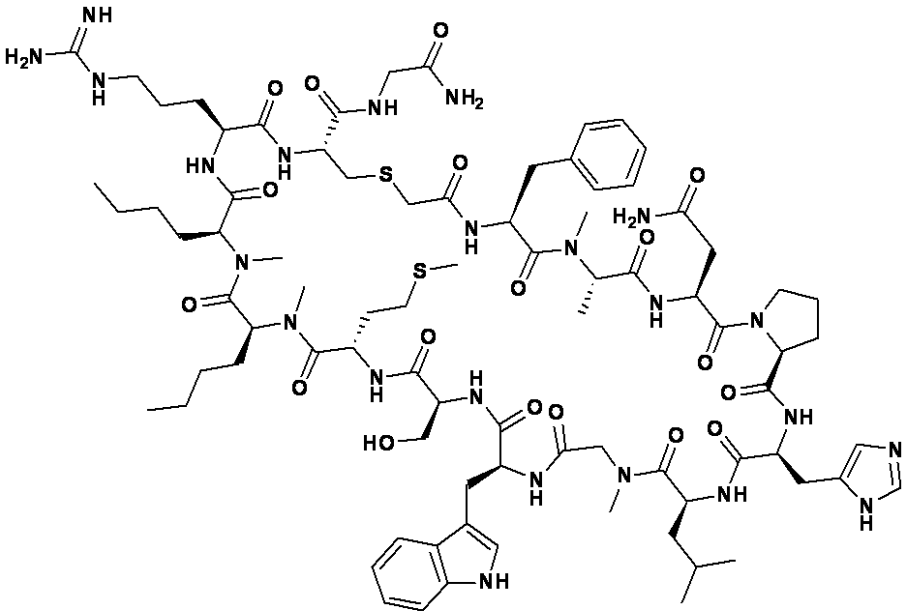
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８００分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７５１．８５(Ｍ＋１)、８７６．３５(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６２０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７６．３５(Ｍ＋２)

【０４７９】

実施例６２　－　化合物番号６１の製造

【化９６】



分子量: 1797.15

実施例６２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

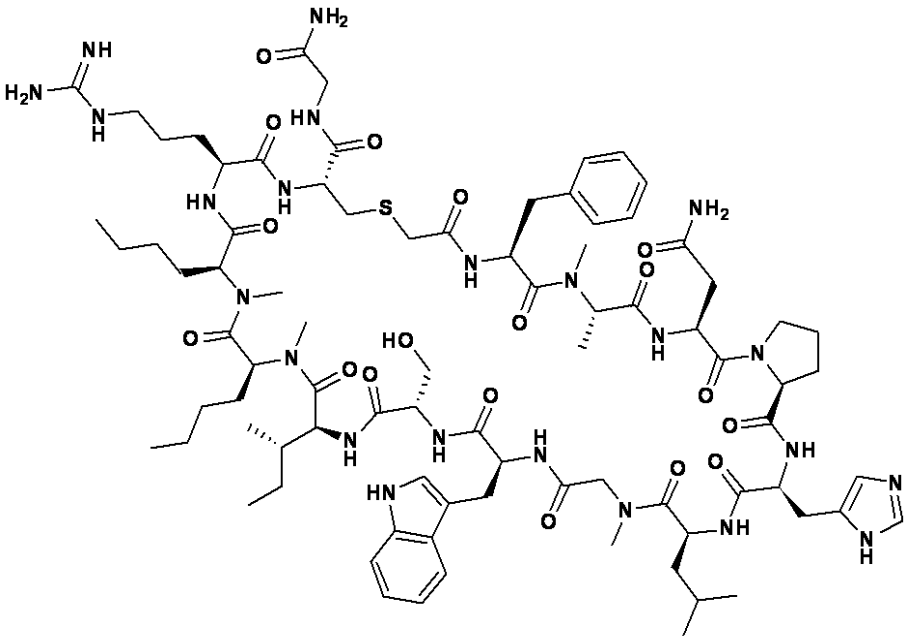
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６１６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．４０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．３５(Ｍ＋２Ｈ)

【０４８０】

実施例６３　－　化合物番号６２の製造

【化９７】



分子量: 1779.12

実施例６３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

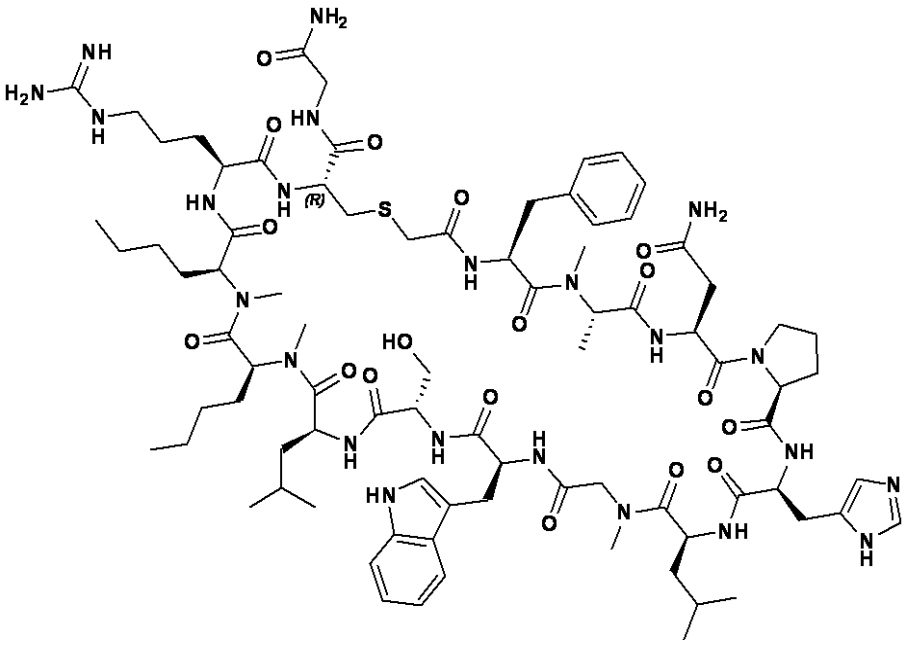
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ １７７９.９０(Ｍ＋１)、８９０.３０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ８８９.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０４８１】

実施例６４ － 化合物番号６３の製造

【化９８】



分子量: 1779.12

実施例６４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

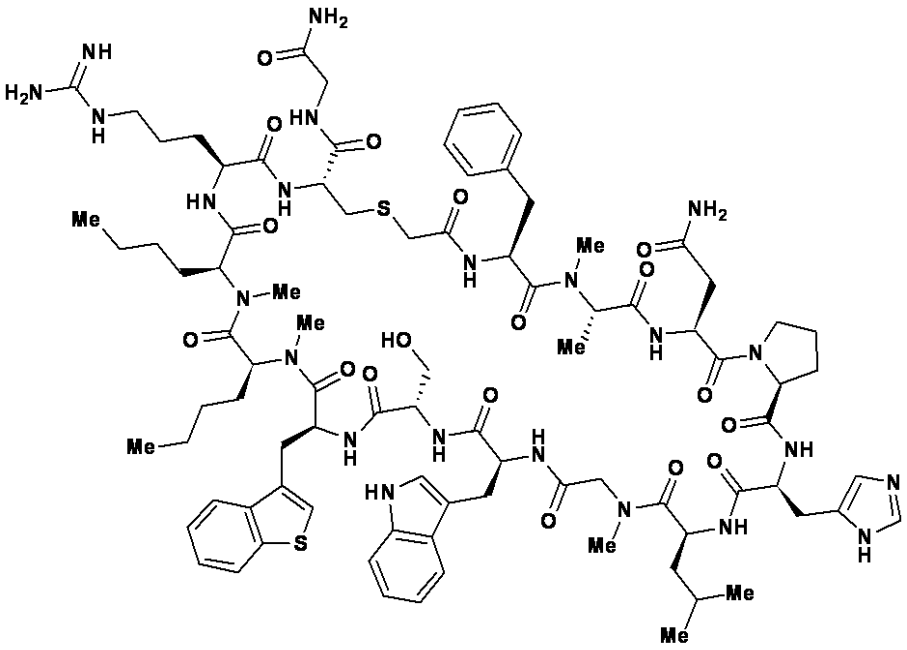
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０４８２】

実施例６５　－　化合物番号６４の製造

【化９９】



分子量: 1869.22

実施例６５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６．４％であった。

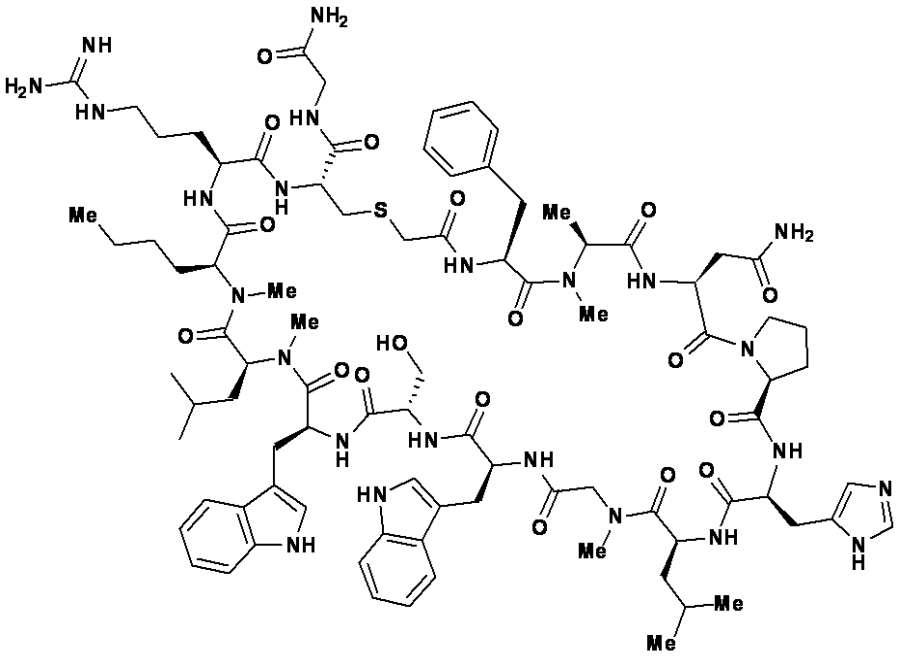
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．７０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．６０(Ｍ＋２)

【０４８３】

実施例６６　－　化合物番号６５の製造

【化１００】



分子量: 1852.17

実施例６６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

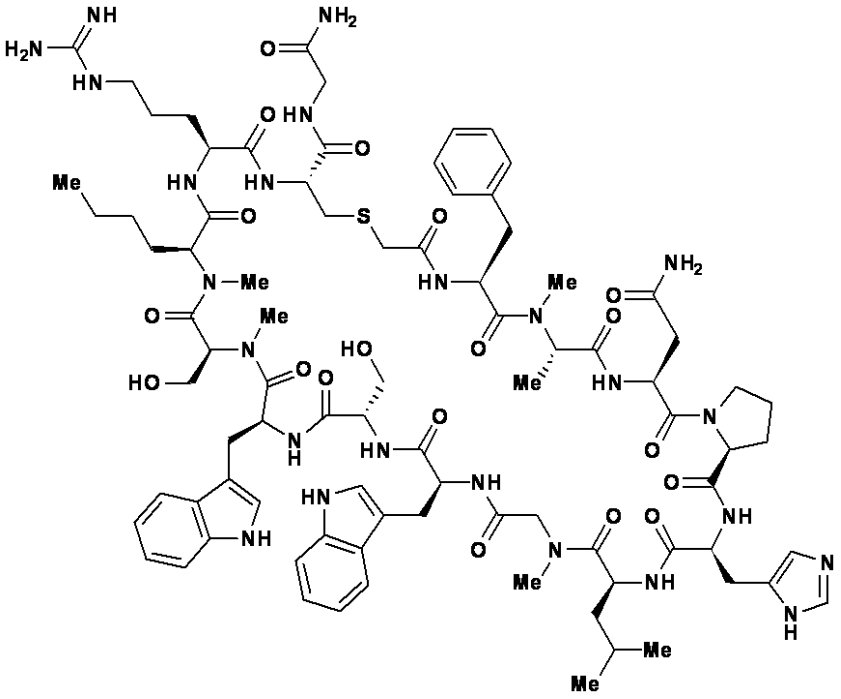
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．４４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６０５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６．９５(Ｍ＋２)

【０４８４】

実施例６７　－　化合物番号６６の製造

【化１０１】



分子量: 1826.09

実施例６７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．４１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７．３％であった。

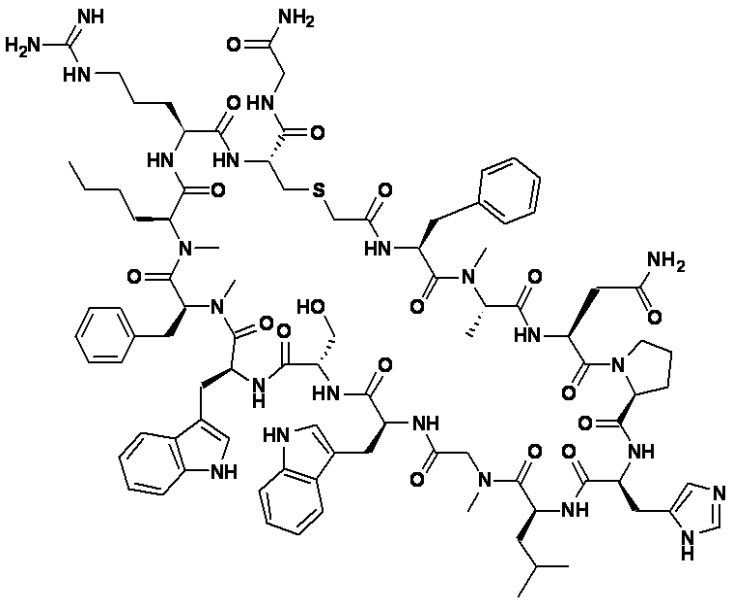
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４．３５(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．２２８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４．３０(Ｍ＋２)

【０４８５】

実施例６８　－　化合物番号６７の製造

【化１０２】



分子量: 1886.18

実施例６８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

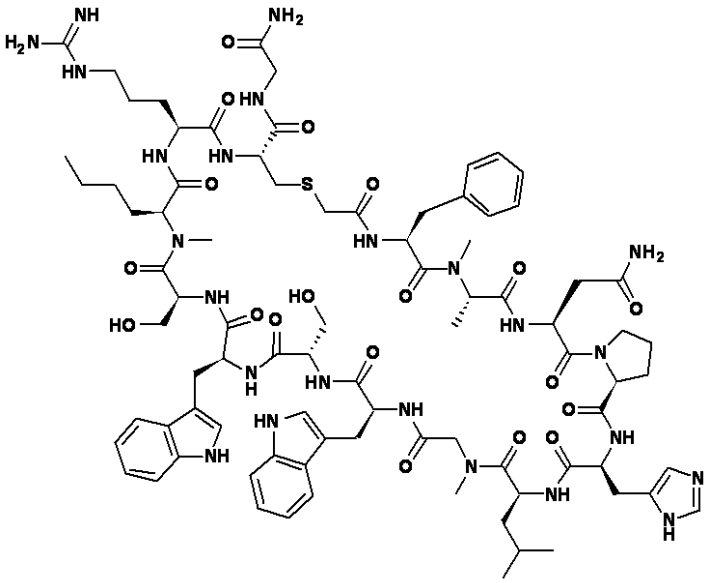
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ １８８６.８０(Ｍ＋１)、９４３.９０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４３.９０(Ｍ＋２)

【０４８６】

実施例６９ － 化合物番号６８の製造

【化１０３】



分子量: 1812.06

実施例６９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

本物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～５０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

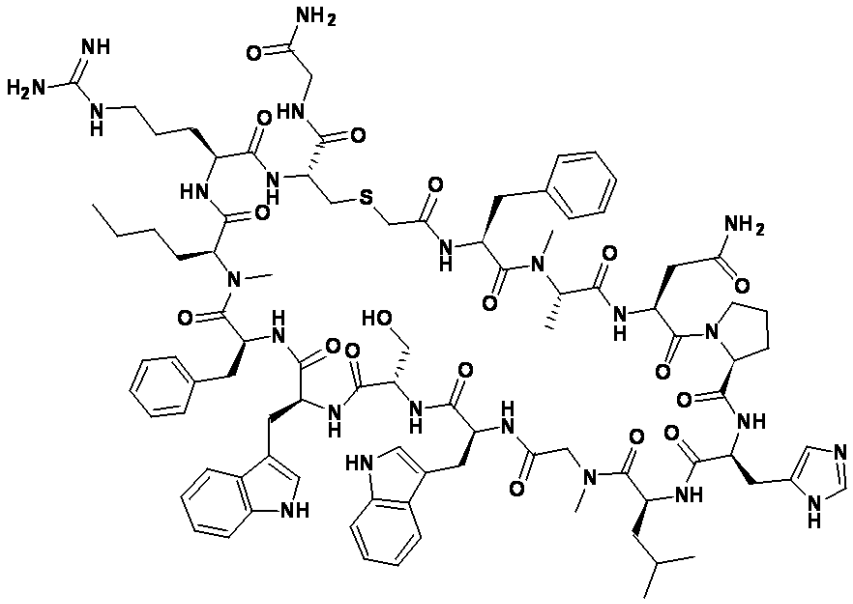
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４０２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１２.８０(Ｍ＋１)、９０６.８０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２１６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.８０(Ｍ＋２)

【０４８７】

実施例７０　－　化合物番号６９の製造

【化１０４】



分子量: 1872.16

実施例７０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

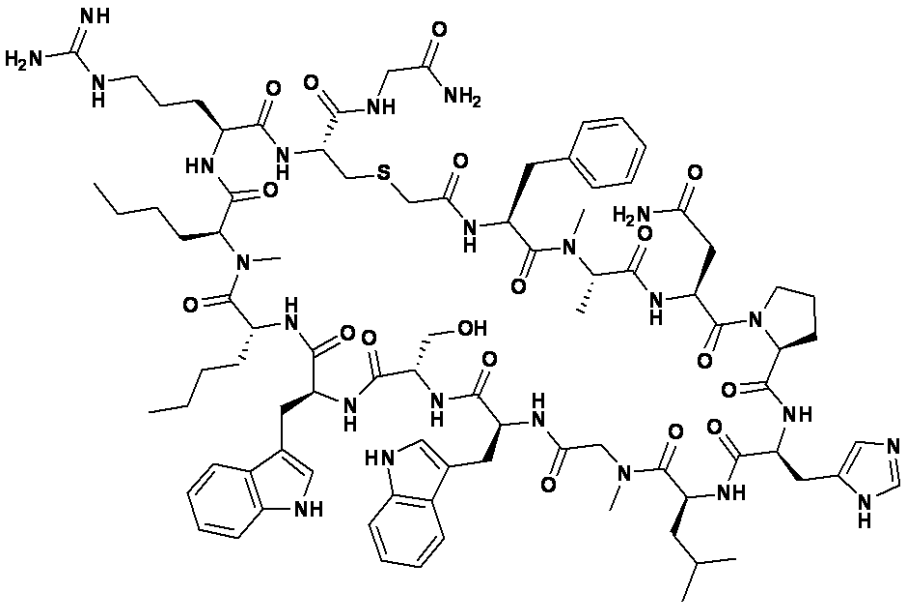
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８７２.８５(Ｍ＋１)、９３６.９０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６.６５(Ｍ＋２)

【０４８８】

実施例７１　－　化合物番号７０の製造

【化１０５】



分子量: 1838.14

実施例７１を、実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに３分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７.９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.０１分

【０４８９】

【表４】

表２　－　式IIペプチドシリーズ±

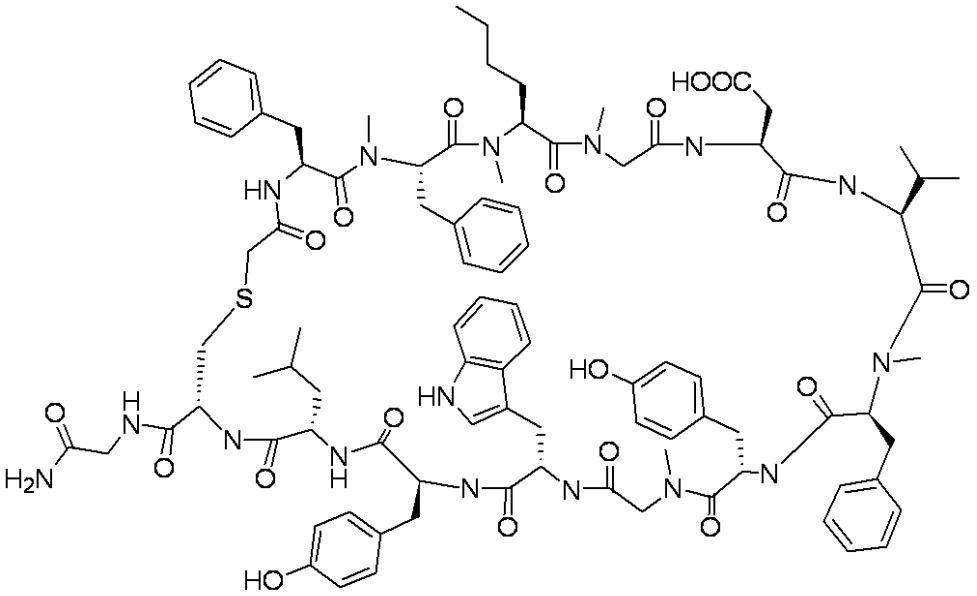
化合物番号	ペプチド配列															MS	
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		予測	実測
71	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1796.11	898.8 (M+2)
72	ClAc	A	mPhe	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1720.02	1720.4
73	ClAc	F	mAla	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1720.02	1721.1
74	ClAc	F	Phe	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1782.09	1782.8
75	ClAc	F	mPhe	mAla	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1754.03	1754.7
76	ClAc	F	mPhe	Nle	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1782.09	892.1 (M+2)
77	ClAc	F	mPhe	mNle	mAla	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1810.14	1811.1
78	ClAc	F	mPhe	mNle	Gly	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1782.09	1782.8
79	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	A	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1752.11	1753.8
80	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	A	mPhe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1768.06	1769.0
81	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	mAla	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1720.02	861.0 (M+2)
82	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	Phe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1782.09	891.7 (M+2)
83	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	mPhe	A	Sar	W	Y	L	C	G	NH_2	1704.02	852.8 (M+2)
84	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	mAla	W	Y	L	C	G	NH_2	1810.14	960.3 (M+2)
85	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	Gly	W	Y	L	C	G	NH_2	1782.09	891.9 (M+2)
86	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	A	L	C	G	NH_2	1704.02	852.3 (M+2)
87	ClAc	F	mPhe	mNle	Sar	D	V	mPhe	Y	Sar	W	Y	A	C	G	NH_2	1754.03	877.1 (M+2)

± 化合物番号７１～８７は、A位置として挙げる部分と下流システインが環化した大環状ペプチドである。

【０４９０】

実施例７２　－　化合物番号７１の製造

【化１０６】



分子量: 1796.09

４０mLポリプロピレン固相反応容器にＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加し、反応容器をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに置いた。その後、次の方法を連続的に実施した。

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを１０当量で１０時間使用して従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｓｐ(ＯｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨを用いて従った；

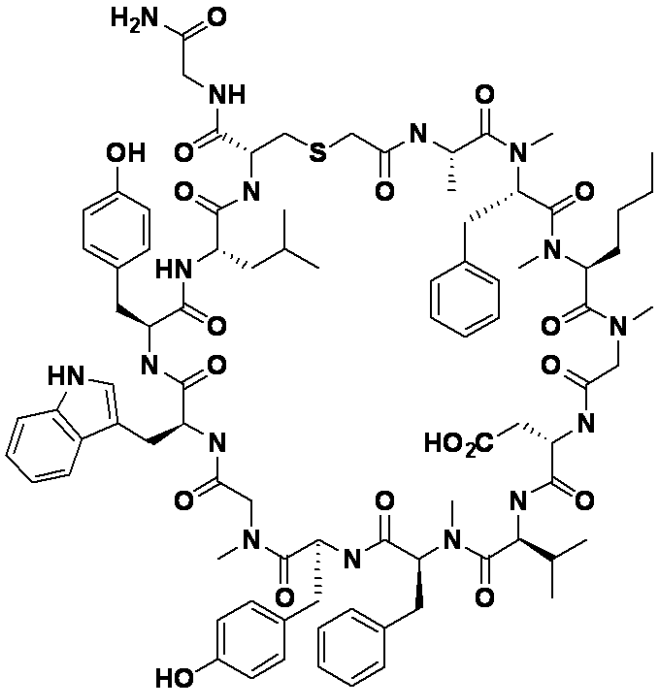
“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”に従った；

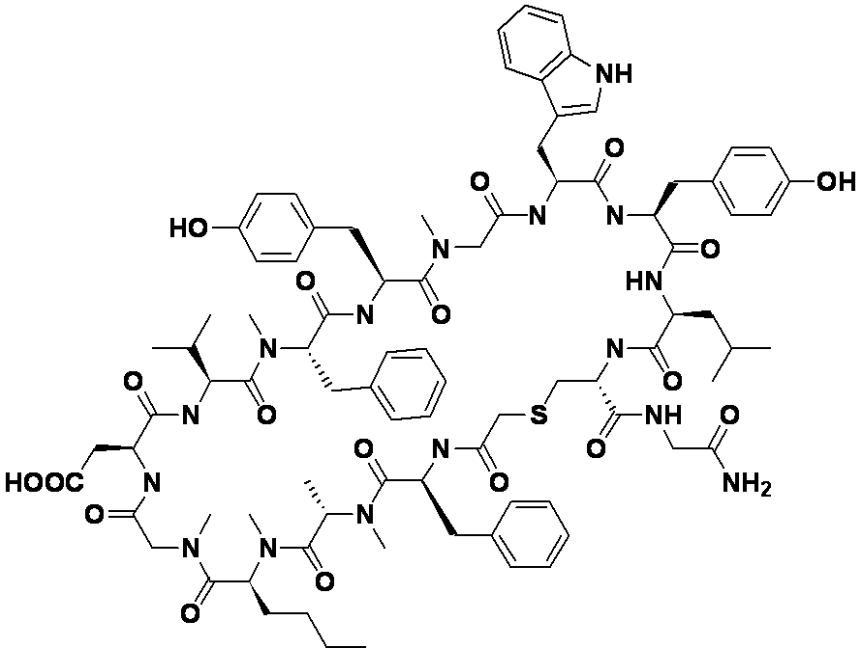
“包括的脱保護方法Ｂ”に従った；
“環化方法Ｃ”に従った。
【０４９１】
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０ｘ２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：Ａ中２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥させた。生成物の収量は２８．６mgであり、分かけてＡ中３５％～９５％Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度は９８％であった。分析条件Ａ：保持時間＝１．４５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．３(Ｍ＋２Ｈ)　ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８９８．４３１３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８９８．４２９４
【０４９２】
実施例７３　－　化合物番号７２の製造
【化１０７】



分子量: 1720.00

実施例７３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｅ”。
粗製の物質を次の条件に従い、分取ＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００mm；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００．０％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６０．９６(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１４．６９６分
【０４９３】

実施例７４　－　化合物番号７３の製造
【化１０８】

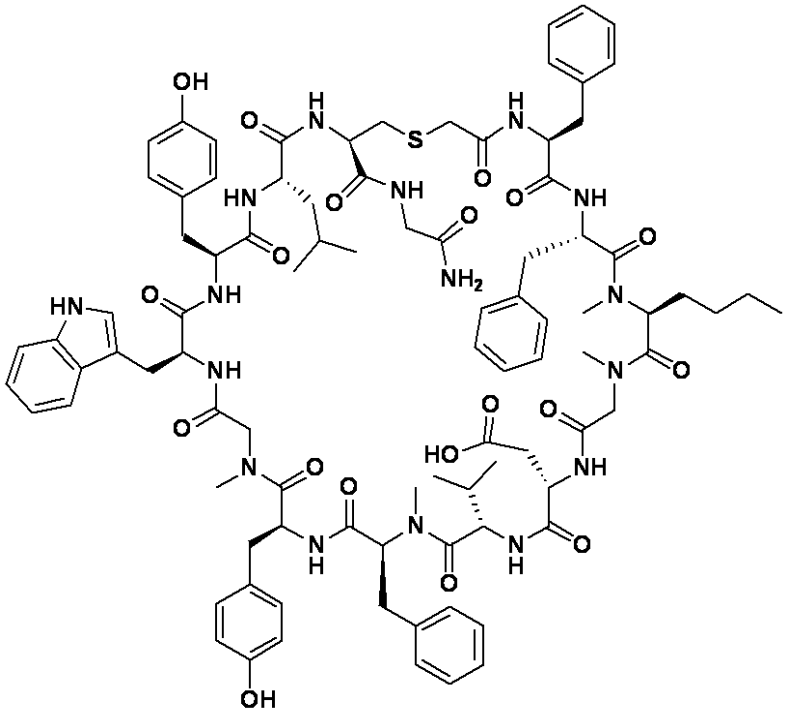


分子量: 1720.00

実施例７４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｅ”。ｐ２１５

粗製の物質を次の条件に従い、分取ＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６１.１(Ｍ＋２)
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１４.８２分
【０４９４】
実施例７５　－　化合物番号７４の製造

【化１０９】



分子量: 1782.07

実施例７５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

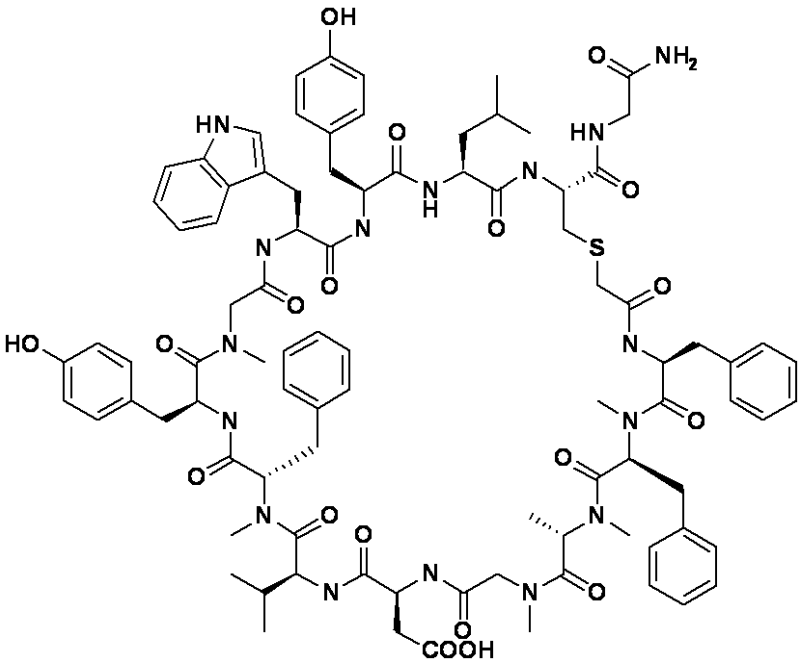
ｐ２１６

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７８３．２(Ｍ＋１)。

【０４９５】

実施例７６　－　化合物番号７の製造

【化１１０】



分子量: 1754.01

実施例７６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件に従い、分取ＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.６％であった。

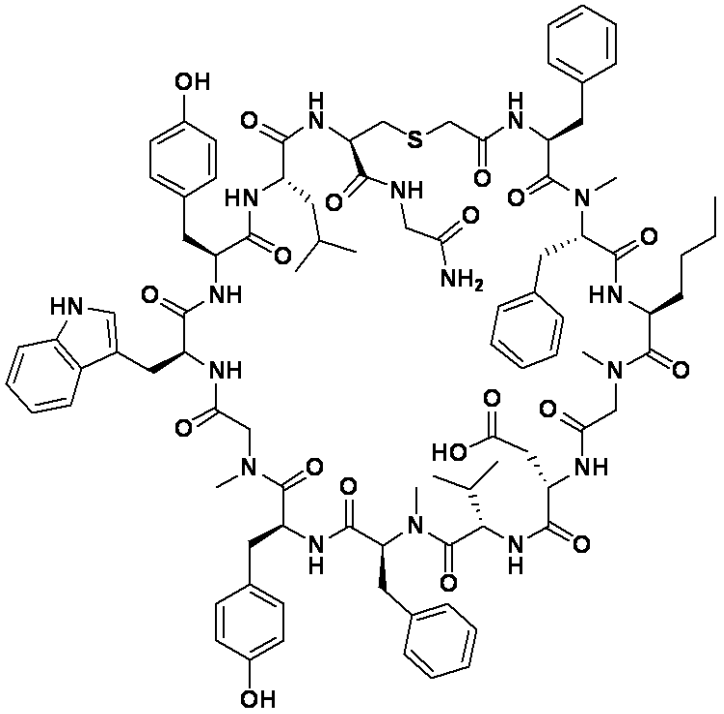
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７５４.７(Ｍ＋Ｈ)、８７８.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１４.４４分

【０４９６】

実施例７７　－　化合物番号７６の製造

【化１１１】



分子量: 1782.07

実施例７７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

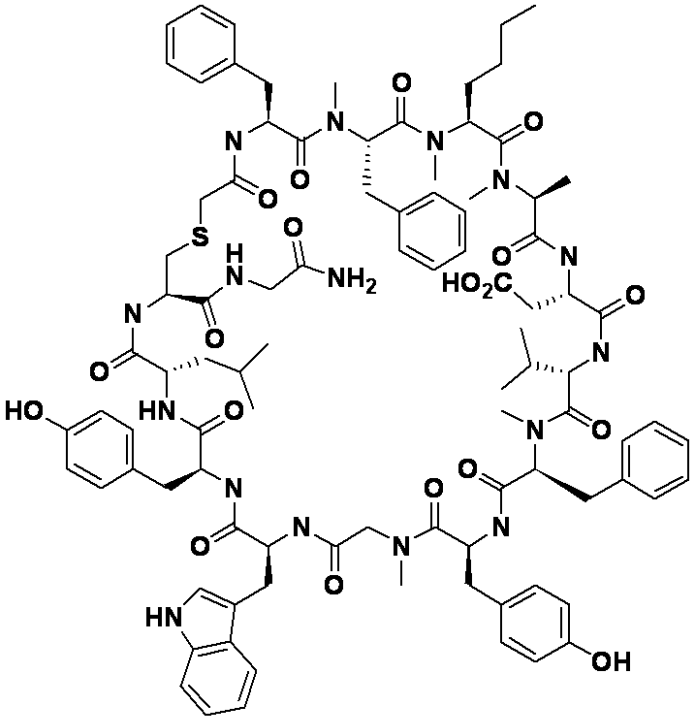
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６１０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７８２．７５(Ｍ＋１)、８９１．６０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２．１０(Ｍ＋２)

【０４９７】

実施例７８　－　化合物番号７７の製造

【化１１２】



分子量: 1810.12

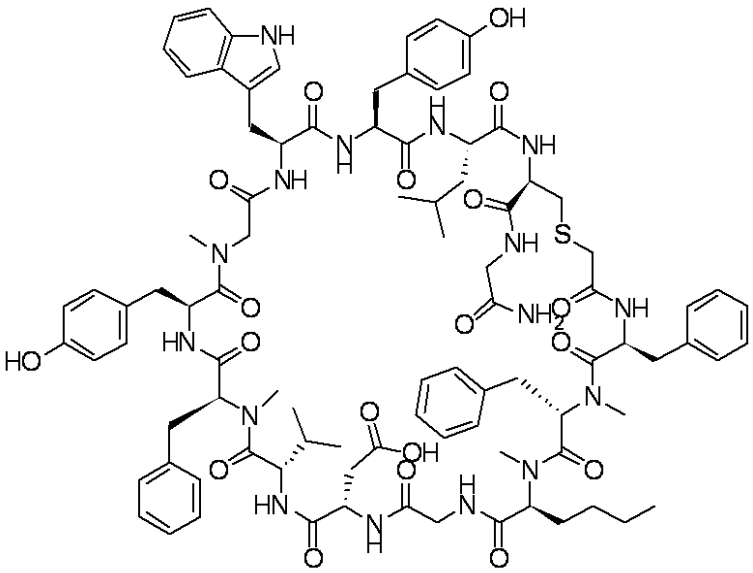
実施例７８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｅ”。Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ａｌａ－ＯＨを１１番目のカップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件に従い、分取ＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７.７％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１１.１(Ｍ＋Ｈ)、９０６.０(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１６.３８分

【０４９８】

実施例７９　－　化合物番号７８の製造

【化１１３】



分子量 1782.07

実施例７９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

本物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂで０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

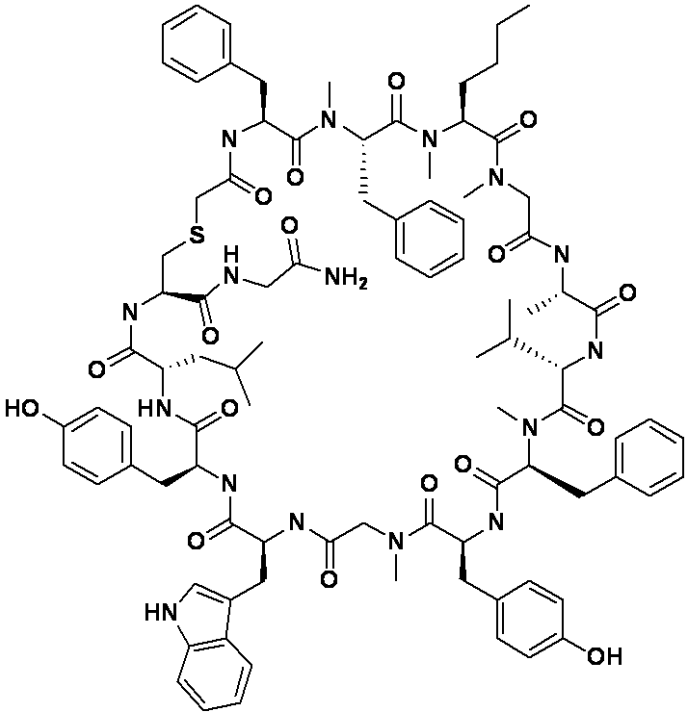
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７８２．８０(Ｍ＋１)、８９１．８５(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１．６０(Ｍ＋２)

【０４９９】

実施例８０　－　化合物番号７９の製造

【化１１４】



分子量: 1752.08

実施例８０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件に従い、分取ＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.７％であった。

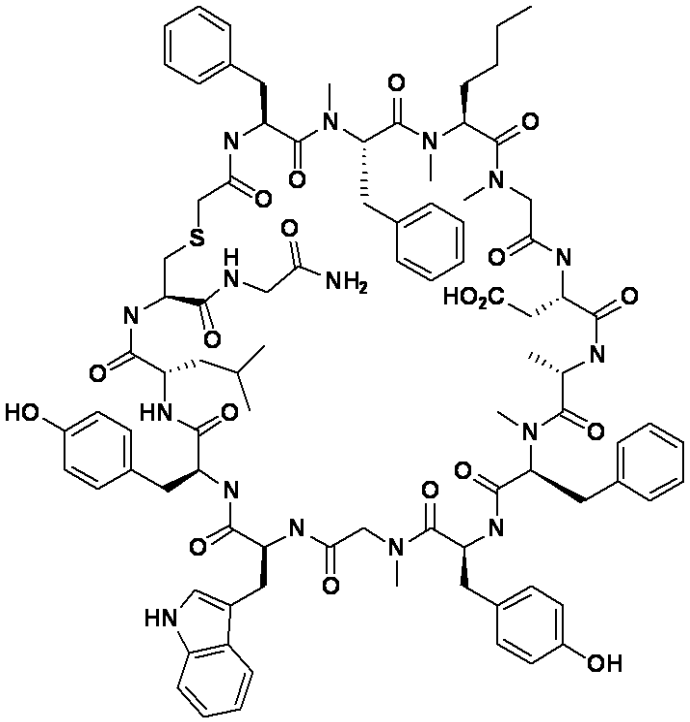
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７５３.８(Ｍ＋Ｈ)、８７７.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１６.１９分

【０５００】

実施例８１　－　化合物番号８０の製造

【化１１５】



分子量: 1768.04

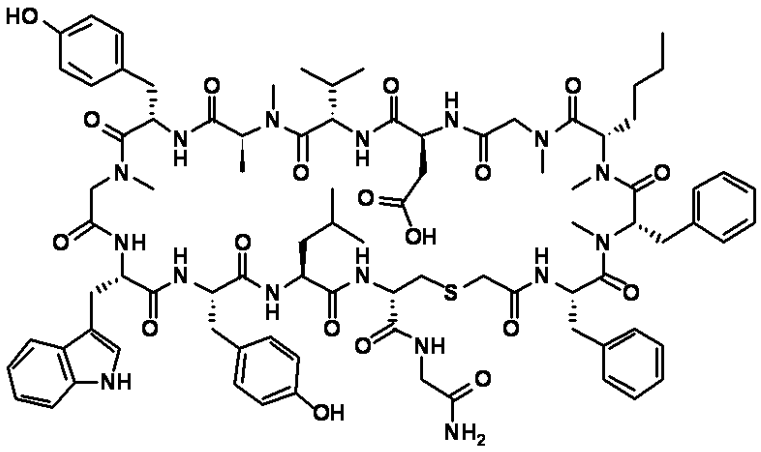
実施例８１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件に従い、分取ＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７６９.０(Ｍ＋Ｈ)、８８４.８(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１４.８９分

【０５０１】

実施例８２　－　化合物番号８１の製造

【化１１６】



分子量: 1720.00

実施例８２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件を用いて分取ＨＰＬＣにより精製した。３０×１００　Ｃ１８カラムに、２０分にわたるモディファイヤーとしての０．１％ＴＦＡを含む１０～１００％アセトニトリルの水溶液の勾配で４×２mL注入。生成物の収量は４．０mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９０％であった。

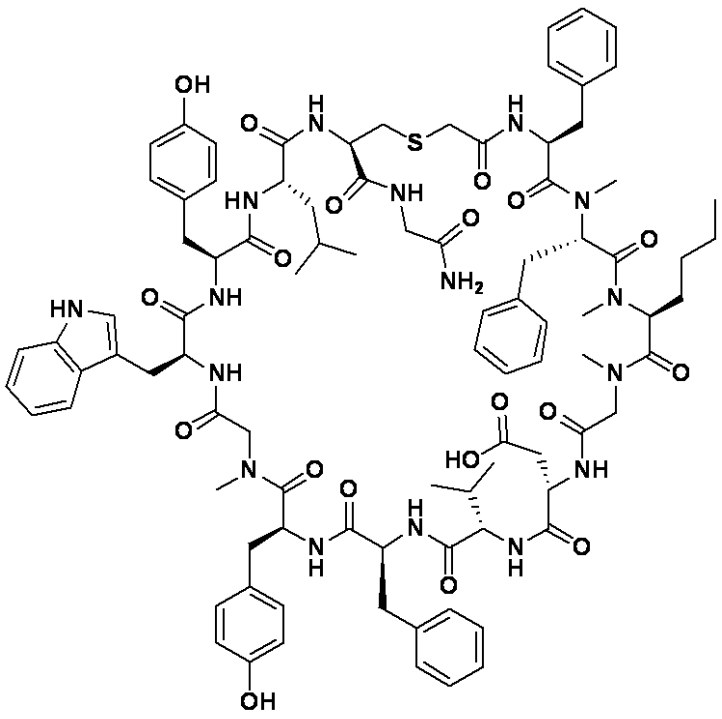
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６１．０(Ｍ＋２)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１４．２４９分

【０５０２】

実施例８３　－　化合物番号８２の製造

【化１１７】



分子量: 1782.07

実施例８３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手

順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

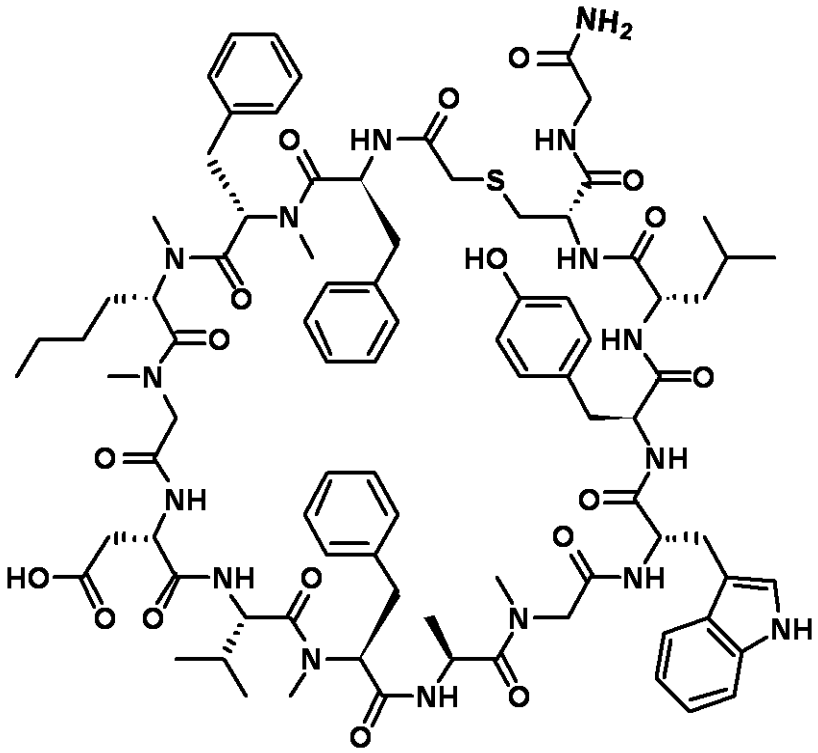
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７８２．７５(Ｍ＋１)、８９１．６５(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１．７０(Ｍ＋２)

【０５０３】

実施例８４　－　化合物番号８３の製造

【化１１８】



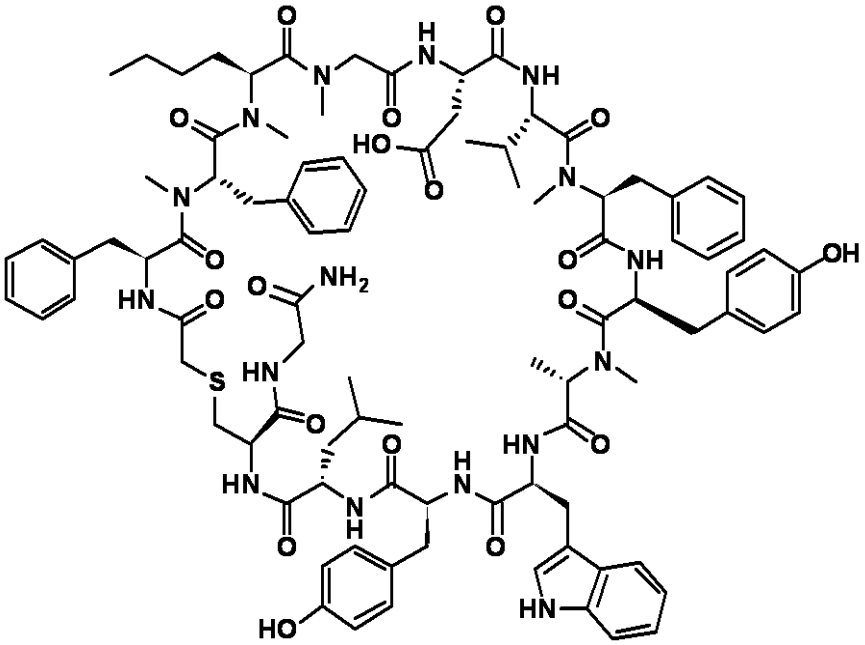
分子量: 1704.00

実施例８４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。３０×１００　Ｃ１８カラムに、２０分にわたるモディファイヤーとしての０．１％ＴＦＡを含む１０～１００％アセトニトリルの水溶液の勾配で４×２ｍL注入。生成物の収量は１．０４ｍｇであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９１％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８５２．８(

Ｍ＋２Ｈ）
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１６．０１２分
【０５０４】
実施例８５　－　化合物番号８４の製造
【化１１９】

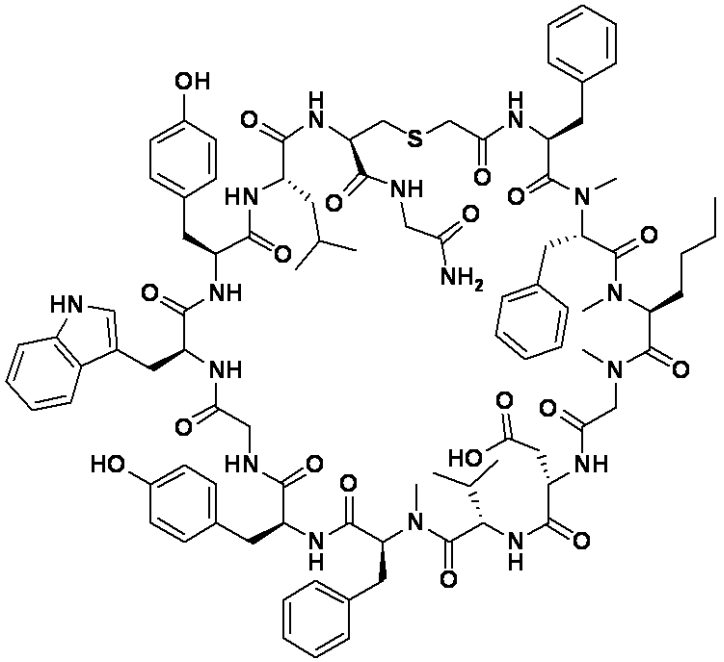


分子量: 1810.12

実施例８５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。３０×１００　Ｃ１８カラムに、２０分にわたるモディファイヤーとしての０．１％ＴＦＡを含む１０～１００％アセトニトリルの水溶液の勾配で４×２mL注入。生成物の収量は１．０１mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６．３(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１６．４８４分
【０５０５】
実施例８６　－　化合物番号８５の製造

【化１２０】



分子量: 1782.07

実施例８６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

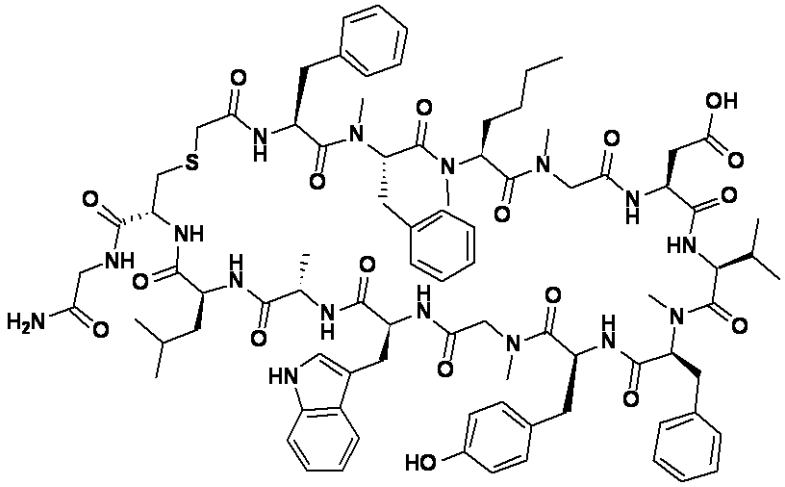
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７８２．７０(Ｍ＋１)、８９１．８０(Ｍ＋２)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１．９５(Ｍ＋２)

【０５０６】

実施例８７　－　化合物番号８６の製造

【化１２１】



分子量: 1704.00

実施例８７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。３０×１００　Ｃ１８カラムに、２０分にわたるモディファイヤーとしての０．１％ＴＦＡを含む１０～１００％アセトニトリルの水溶液の勾配で４×２mL注入。生成物の収量は１．５３mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９７％であった。

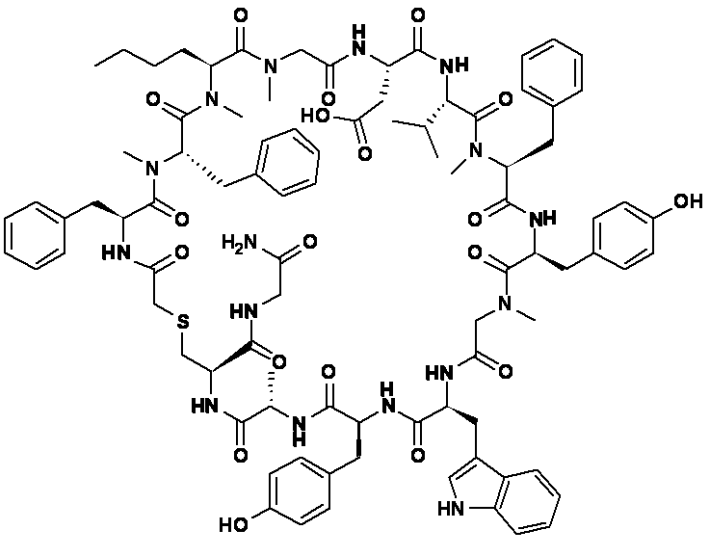
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８５２．３(Ｍ＋２)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１６．０４４分

【０５０７】

実施例８８　－　化合物番号８７の製造

【化１２２】



分子量: 1754.01

実施例８８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｅ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。３０×１００　Ｃ１８カラムに、２０分にわたるモディファイヤーとしての０.１％ＴＦＡを含む１０～１００％アセトニトリルの水溶液の勾配で４×２mL注入。生成物の収量は１mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９２％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７７.１(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１５.５１１分
【０５０８】

表３　－　化合物番号１および７１ペプチドのためのスルホキシドおよびラクタムリンカー±*

化合物番号	ペプチド配列																	MS		備考
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		予測	実測	
88	ClAc	F	mAla	N	P	H	L	mGly	W	S	W	mNle	mNle	R	C(SO)	G	NH_2	1868.19	935.4 (M+2)	化合物番号１のスルホキシド (ジアステレオ混合物)
89	ClAc	F	mPhe	mNle	mGly	D	V	mPhe	Y	mGly	W	Y	L	C(SO)	G	NH_2		1812.11	907.4 (M+2)	スルホキシド of 化合物番号７１ (異性体Ａ)
90	ClAc	F	mPhe	mNle	mGly	D	V	mPhe	Y	mGly	W	Y	L	C(SO)	G	NH_2		1812.11	907.4 (M+2)	化合物番号７１のスルホキシド (異性体Ｂ)
ラクタム(指定残基間)																				
91		F	mAla	N	P	H	L	mGly	W	S	W	mNle	mNle	R	D	G	NH_2	1806.08	904.3 (M+2)	Phe^{1}-Asp^{14} ラクタム
92		F	mAla	N	P	H	L	mGly	W	S	W	mNle	mNle	R	E	G	NH_2	1820.12	911.1 (M+2)	Phe^{1}-Glu^{14} ラクタム
93	G	F	mAla	N	P	H	L	mGly	W	S	W	mNle	mNle	R	D	G	NH_2	1863.13	932.8 (M+2)	Gly^{0}-Asp^{14} ラクタム

【表６】

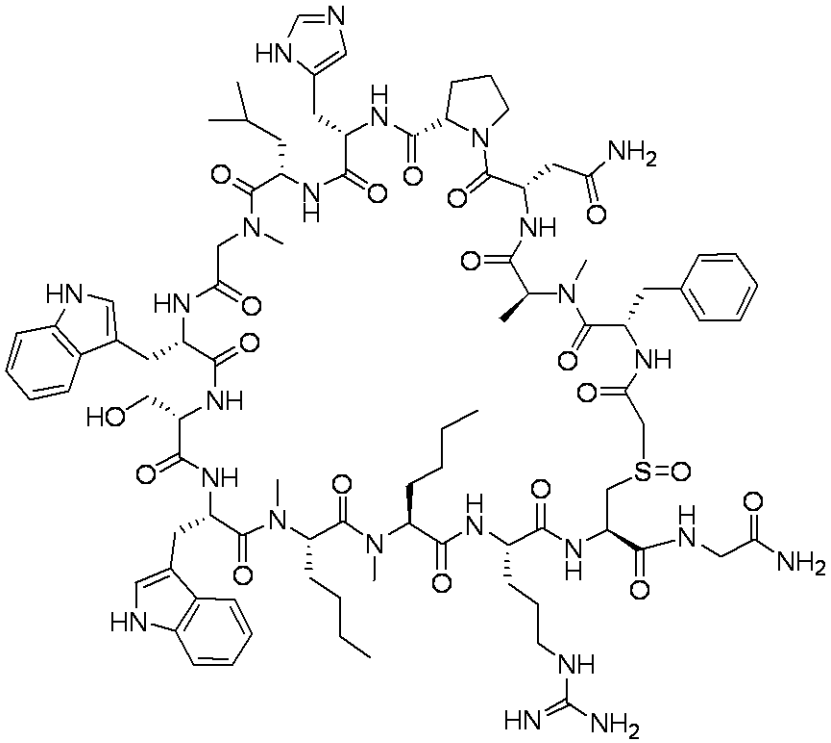
化合物番号	ペプチド配列															MS		備考
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		予測	実測	
94	G	F	mAla	N	P	H	L	mGly	W	S	W	mNle	mNle	R	E	G	NH_2	1877.15	939.5 (M+2)	Gly^{0}–Glu^{14}ラクタム
95	G	F	mPhe	mNle	mGly	D	V	mPhe	Y	mGly	W	Y	L	D	G	NH_2		1807.05	904.7 (M+2)	Gly^{0}–Asp^{13}ラクタム
96	G	F	mPhe	mNle	mGly	D	V	mPhe	Y	mGly	W	Y	L	E	G	NH_2		1821.08	911.6 (M+2)	Gly^{0}–Glu^{13}ラクタム
97		F	mPhe	mNle	mGly	D	V	mPhe	Y	mGly	W	Y	L	D	G	NH_2		1750.00	876.2 (M+2)	Phe^{1}–Asp^{13}ラクタム
98		F	mPhe	mNle	mGly	D	V	mPhe	Y	mGly	W	Y	L	G		NH_2		1635.90	819.0 (M+2)	Phe^{1}–Gly^{13}ラクタム（ヘッドトゥーテール）

± 化合物番号８８～９０は、A位置として挙げる部分と下流システィンが環化した大環状ペプチドである。

＊ 化合物番号９１～９８は備考欄に記したアミノ酸と環化した大環状ラクタムペプチドである。

【０５０９】

実施例８９　－　化合物番号８８の製造
化合物番号１のスルホキシドジアステレオマー混合物
【化１２３】



分子量: 1868.17

実施例８９[化合物番号８８]を、次の方法による実施例２の大環状ペプチドの酸化により製造した。実施例２の大環状ペプチド(１．６mg)の１mLの５０mM　NH_4HCO_4／アセトニトリル(１：１)溶液に、アセトニトリル中１mg／mL溶液のｍ－クロロ過安息香酸(０．９当量)を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。

粗製の生成物を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：Ａ中２０～７５％Ｂを５５分かけて：流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は０．９１mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１．１６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．４(Ｍ＋２Ｈ)

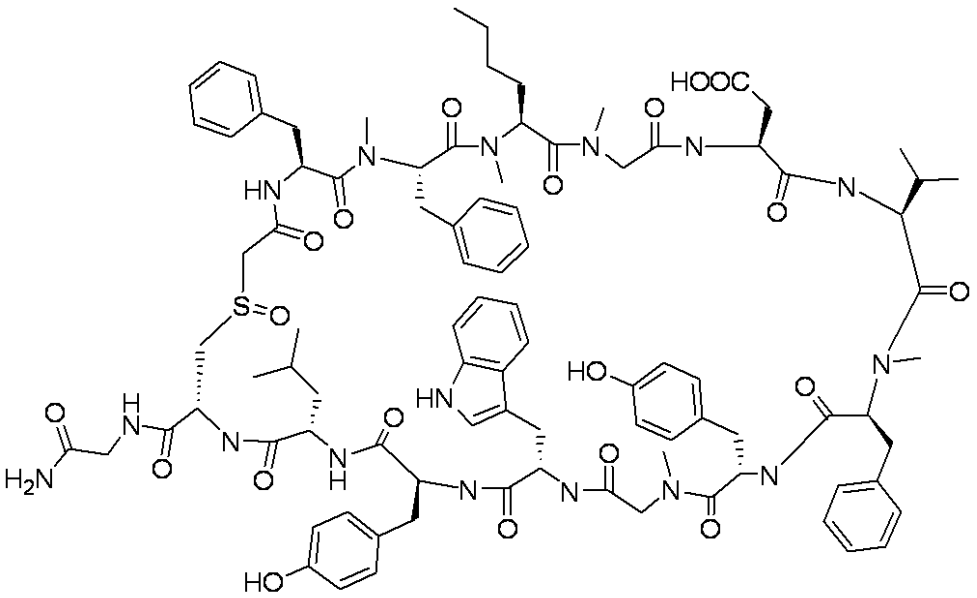
分析的ＨＰＬＣ条件Ａ：一部分解したジアステレオマーで保持時間＝９．１９分および９．４１分

【０５１０】

実施例９０：化合物番号８９および９０の製造

[化合物番号７１のスルホキシド]

【化１２４】



分子量: 1812.09

実施例９０の化合物(化合物番号８９および９０)の合成を、次の方法を使用する実施例７１の大環状ペプチドの酸化により実施した。実施例７１のペプチド(１．４mg)の１mLの５０mM　NH_4HCO_4／アセトニトリル(１：１)溶液に、アセトニトリル中１mg／mL溶液のｍ－クロロ過安息香酸(ｍ－ＣＰＢＡ)(０．９当量)を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。

粗製の生成物を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのＡｃＣＮ溶液；勾配：２０～７５％Ｂを５５分かけて：流速：１５mL／分。２個の異性体生成物、異性体Ａ(化合物番号８９)および異性体Ｂ(化合物番号９０)が分離された。それらを含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。

速く溶出する異性体Ａ(化合物番号８９)の収量は０．４９mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：保持時間＝１２．７２分

遅く溶出する異性体Ｂ(化合物番号９０)の収量は０．４９mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

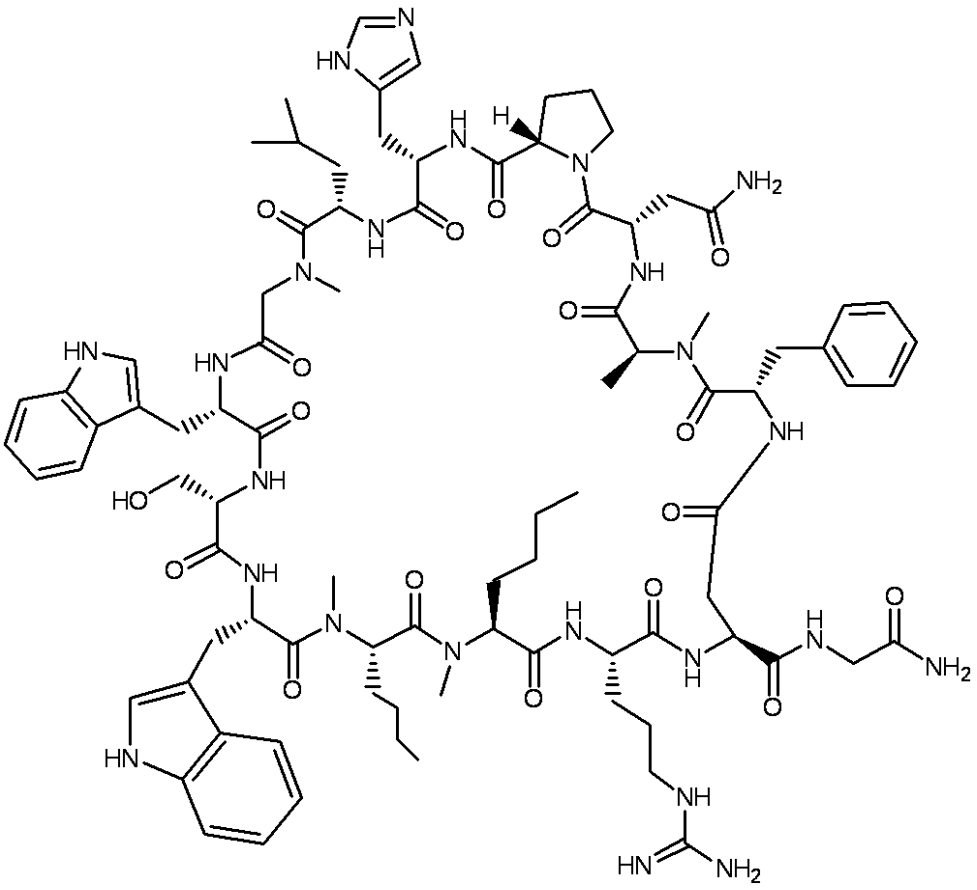
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：保持時間＝１３．６１分

【０５１１】

実施例９２　－　化合物番号９１の製造

【化１２５】



分子量: 1806.08

実施例９２を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”。Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ(Ｏ－２－ＰｈｉＰｒ)－ＯＨをAsp^{14}残基のオルトゴナル保護として使用した。最後のＦｍｏｃ除去後、ペプチジル樹脂を、ＤＣＭ／ＴＩＳ／ＴＦＡ(９６：３：１；ｖ：ｖ：ｖ)(４mL)で５分、４回処理することにより固体支持体から開裂した。この工程はまたAsp^{14}残基から２－フェニルイソプロピルエステルを除去した。保護ペプチド(７０.４mg)を、１当量のＴ３Ｐ(５０％ＥｔＯＡｃ)および２当量のＤＩＥＡを(１：１)アセトニトリル／ＤＣＭ(２０mL)中で使用して環化した。反応を１８時間進行させた。溶媒を減圧下除去し、得られた固体を(５０：４６：４)ＴＦＡ／ＤＣＭ／ＴＩＳ(４mL)で１.５時間、ｒｔで処理した。反応混合物を減圧下濃縮した。エーテル(２０mL)の添加および０℃で１５分の冷却により固体が生じ、これをエーテルで洗浄し、乾燥して、２７mgの粗製生成物を得た。粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０mm、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２０～６０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１.７mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９３％であった。

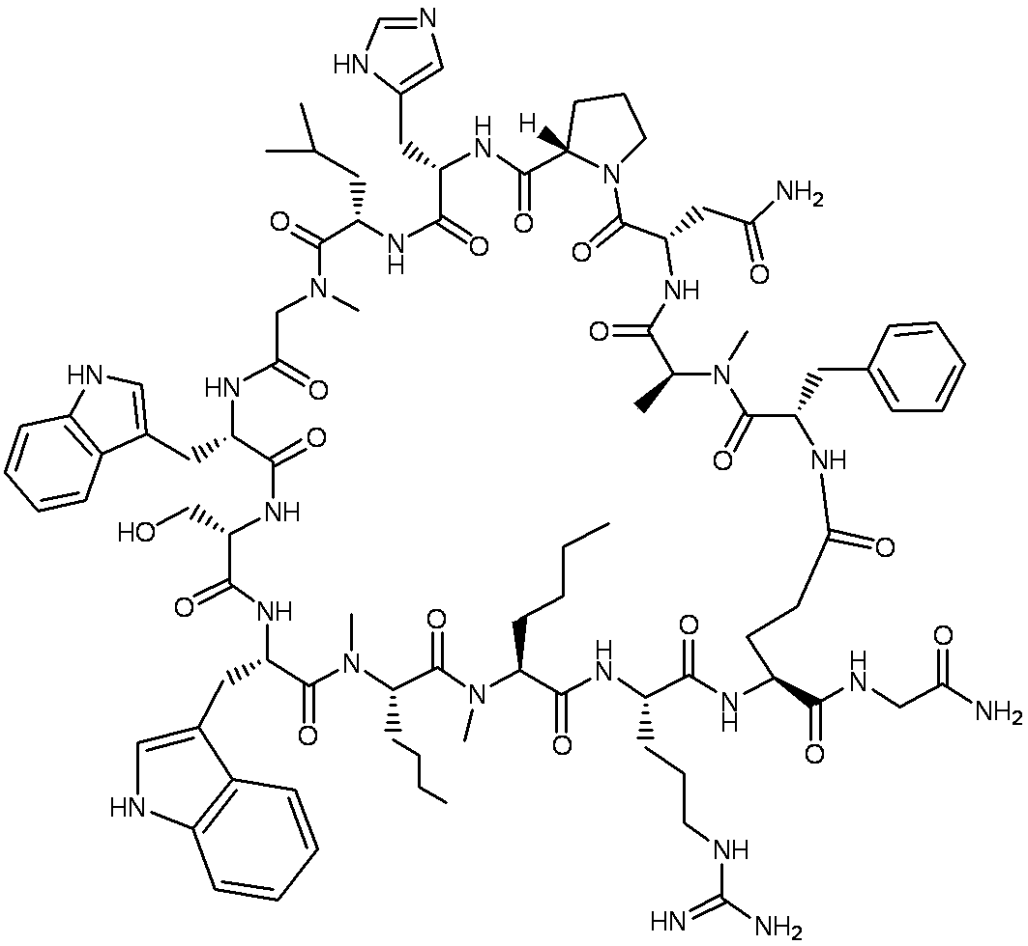
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１０.１１分

【０５１２】

実施例９３　－　化合物番号９２の製造

【化１２６】



分子量: 1820.10

実施例９３を、１４位にＦｍｏｃ－Ｇｌｕ(Ｏ－２－ＰｈｉＰｒ)－ＯＨを使用した以外、実施例９２の一般的方法からなる方法で製造した。固体支持体からの保護ペプチド遊離後、得られた保護ペプチドのＴ３Ｐ仲介環化およびＴＦＡ仲介側鎖脱保護により、粗製の生成物(２８㎎)を得て、これを次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２５～７５％Ｂを７５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は６.３㎎であり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９７.５％であった。

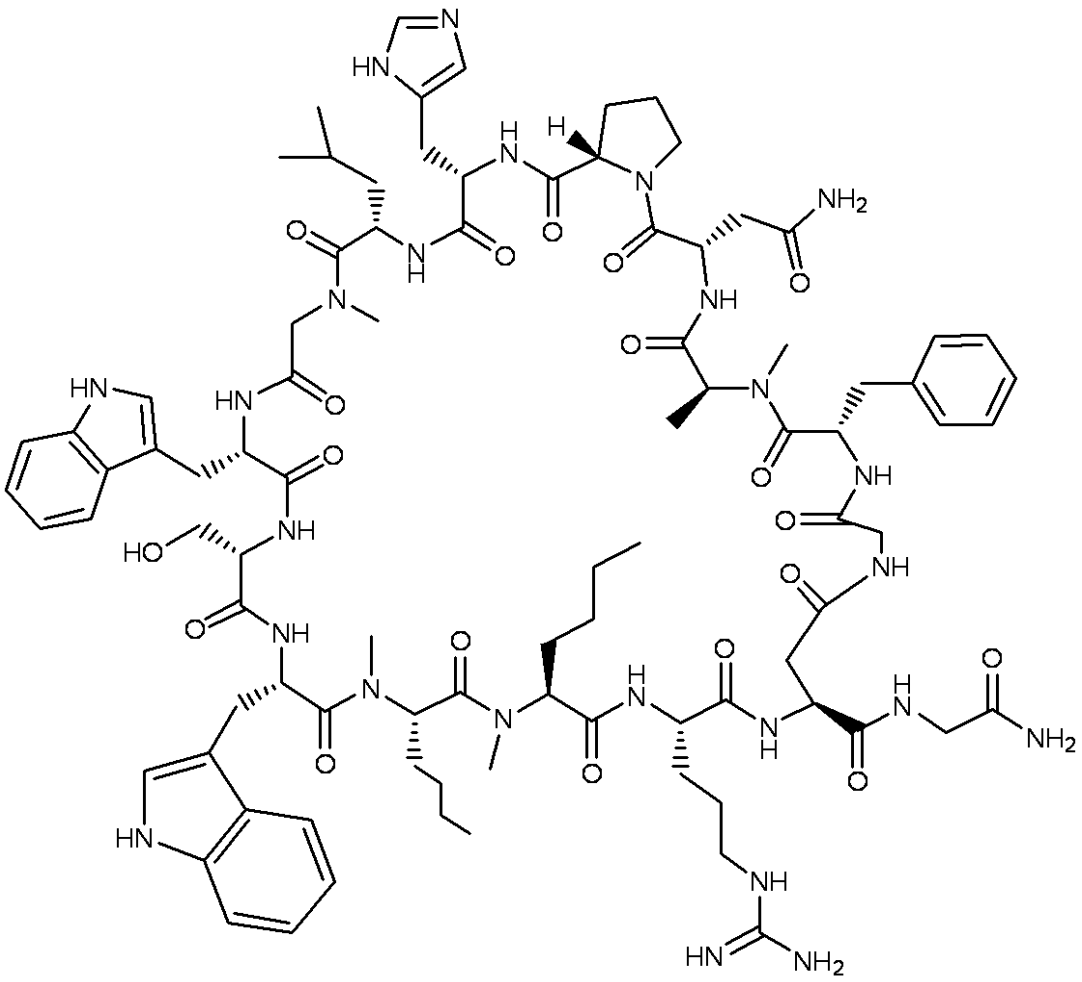
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝３.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.０８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｈ：保持時間＝１２.０４分

【０５１３】

実施例９４　－　化合物番号９３の製造

【化１２７】



分子量: 1863.13

実施例９４を、さらなるＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨをＮ末端にカップリングさせた以外、実施例９２の製造について記載した一般的方法に従い製造した。固体支持体から遊離後、得られた保護ペプチドのＴ３Ｐ仲介環化およびＴＦＡ仲介側鎖脱保護により、粗製の生成物(２５mg)を得て、これを次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０mm、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２０～６０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１.０mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

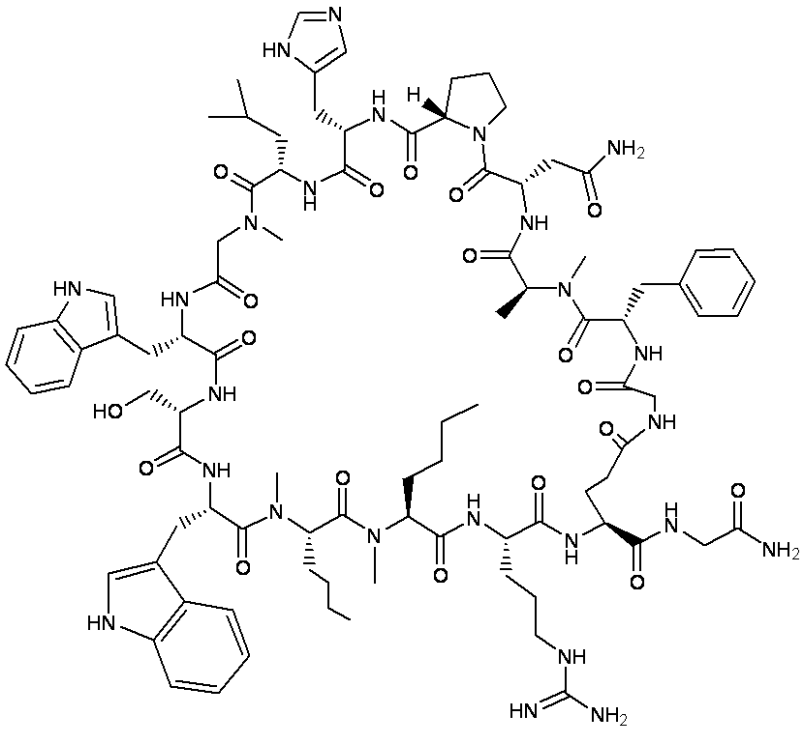
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.００分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１１.０７分

【０５１４】

実施例９５　－　化合物番号９４の製造

【化１２８】



分子量: 1877.15

実施例９５を、さらなるＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨをＮ末端にカップリングさせた以外、実施例９３の製造について記載した一般的方法に従い製造した。固体支持体から遊離後、得られた保護ペプチドのＴ３Ｐ仲介環化およびＴＦＡ仲介側鎖脱保護により、粗製の生成物(２５mg)を得て、これを次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０mm、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２０～６０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は３.８mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

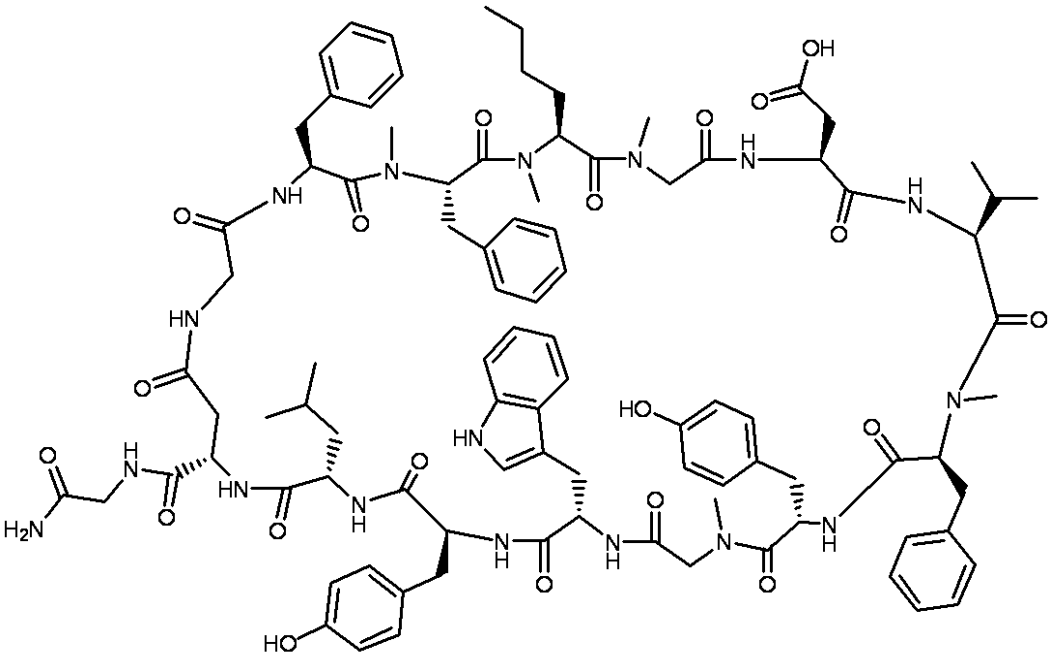
分析的ＬＣＭＳ条件Ｇ：保持時間＝４.２７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１３.７６分

【０５１５】

実施例９６　－　化合物番号９５の製造

【化１２９】



分子量: 1807.05

実施例９６を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”。Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ(Ｏ－２－ＰｈｉＰｒ)－ＯＨをAsp^{13}残基のオルトゴナル保護として使用した。最後のＦｍｏｃ除去後、ペプチジル樹脂を、ＤＣＭ／ＴＩＳ／ＴＦＡ(９６：３：１；ｖ：ｖ：ｖ)(５mL)で１分、５回処理することにより固体支持体から開裂した。この工程はまたAsp^{13}残基から２－フェニルイソプロピルエステルを除去した。濾液を１．５mLピリジンを含むフラスコに集めた。濾液を水(３×５mL)で抽出した。有機層を乾燥して油状物を得て、これをＭｅＣＮ／水(１：２)から凍結乾燥して、固体生成物(１００mg)を得た。生成物の一部(３４mg、０．０１７mmol)を、(１：９)ＤＭＦ／ＤＣＭ(１７mL)中１当量のＨＡＴＵおよび２当量のＤＩＥＡを使用して環化した。反応を１８時間進行させた。溶媒を減圧下除去し、得られた固体を(９５：５)ＴＦＡ／ＴＩＳ(６mL)で５分、ｒｔで処理した。エーテル(２０mL)の添加により固体が生じ、これをエーテルで洗浄し、乾燥した。粗製の生成物を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３０～９５％Ｂを５０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１．９mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

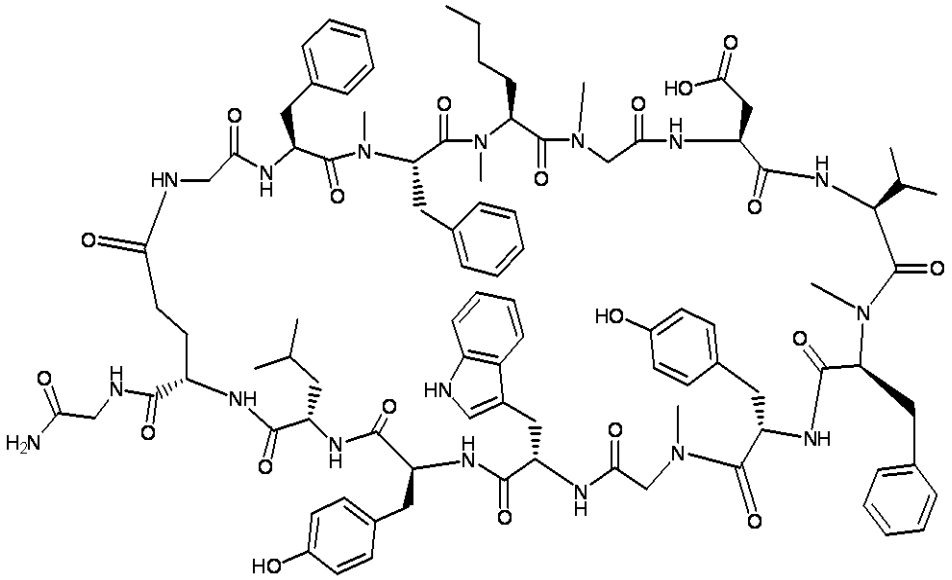
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：保持時間＝１３．５４分

【０５１６】

実施例９７　－　化合物番号９６の製造

【化１３０】



分子量: 1821.08

実施例９７を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”。Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ(Ｏ－２－ＰｈｉＰｒ)－ＯＨを$Glu^{1\ 3}$残基のオルトゴナル保護として使用した。最後のＦｍｏｃ除去後、ペプチジル樹脂を、ＤＣＭ／ＴＩＳ／ＴＦＡ(９６：３：１；ｖ：ｖ：ｖ)(５mL)で１分、５回処理することにより固体支持体から開裂した。この工程はまた$Glu^{1\ 3}$残基から２－フェニルイソプロピルエステルを除去した。濾液を１.５mLピリジンを含むフラスコに集め、水(３×５mL)で抽出した。有機層を蒸発して油状物を得て、これをＭｅＣＮ／水(１：２)から凍結乾燥して、固体生成物(３６mg)。ペプチドをペプチドをＴＦＡ／ＴＩＳ／水(９６：２：２：)を５分使用して脱保護し、エーテルで沈殿させ、エーテルで洗浄し、乾燥した。保護ペプチド(３２mg、０.０１５mmol)をＤＭＦ(３０mL)中１当量のＨＡＴＵおよび２当量のＤＩＥＡを使用して環化した。反応を１８時間進行させた。溶媒を減圧下除去し、残渣を水で沈殿させ、洗浄し、乾燥した。得られた固体(４８：４８：４)ＴＦＡ／ＤＣＭ／ＴＩＳ(３mL)で５分、室温で処理した。エーテル(２０mL)の添加により固体が生じ、これをエーテルで洗浄し、乾燥して、固体生成物を得た。粗製の生成物を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０mm、５μm粒子、６０℃に加熱；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２０～６０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は０.４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

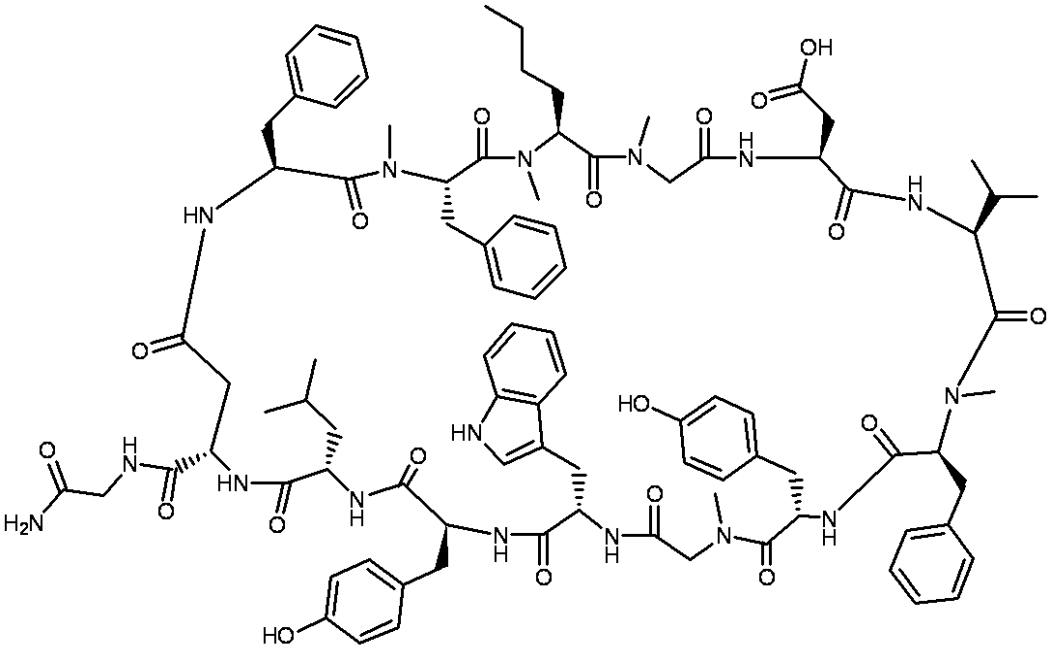
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｉ：保持時間＝１２.５０分

【０５１７】

実施例９８　－　化合物番号９７の製造

【化１３１】



分子量: 1750.00

実施例９８を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”。Ｆｍｏｃ－Ａｓｐ(Ｏ－２－ＰｈｉＰｒ)－ＯＨをのオルトゴナル保護として使用したＡｓｐ^{13}残基。最後のＦｍｏｃ除去後、ペプチジル樹脂を、ＤＣＭ／ＴＩＳ／ＴＦＡ(９６：３：１；ｖ：ｖ：ｖ)(５mL)で１分、５回処理することにより固体支持体から開裂した。この工程はまたＡｓｐ^{13}残基から２－フェニルイソプロピルエステルを除去した。濾液を１.５mLピリジンを含むフラスコに集めた。濾液を水(３×５mL)で抽出した。有機層を乾燥して油状物を得て、これをＭｅＮ／水(１：２)から凍結乾燥して、固体生成物(９７mg)を得た。生成物の一部(３５mg、０.０１７mmol)を、(１：９)ＤＭＦ／アセトニトリル(１７mL)中で１当量のＨＡＴＵおよび２当量のＤＩＥＡを使用して環化した。１８時間反応を進行させた。溶媒を減圧下除去し、残渣をアセトニトリル(１mL)に再溶解し、水(２mL)で沈殿させた。回収したペプチドをＤＣＭに再溶解し、水(２×５mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、乾燥して、９７mgの保護ペプチドを得た。これを(９５：５)ＴＦＡ／ＴＩＳ(６mL)で５分、ｒｔで処理した。エーテル(２０mL)の添加により固体が生じ、これをエーテルで洗浄し、乾燥した。粗製の生成物を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３０～９５％Ｂを５０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は１.０mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は８２％であった。

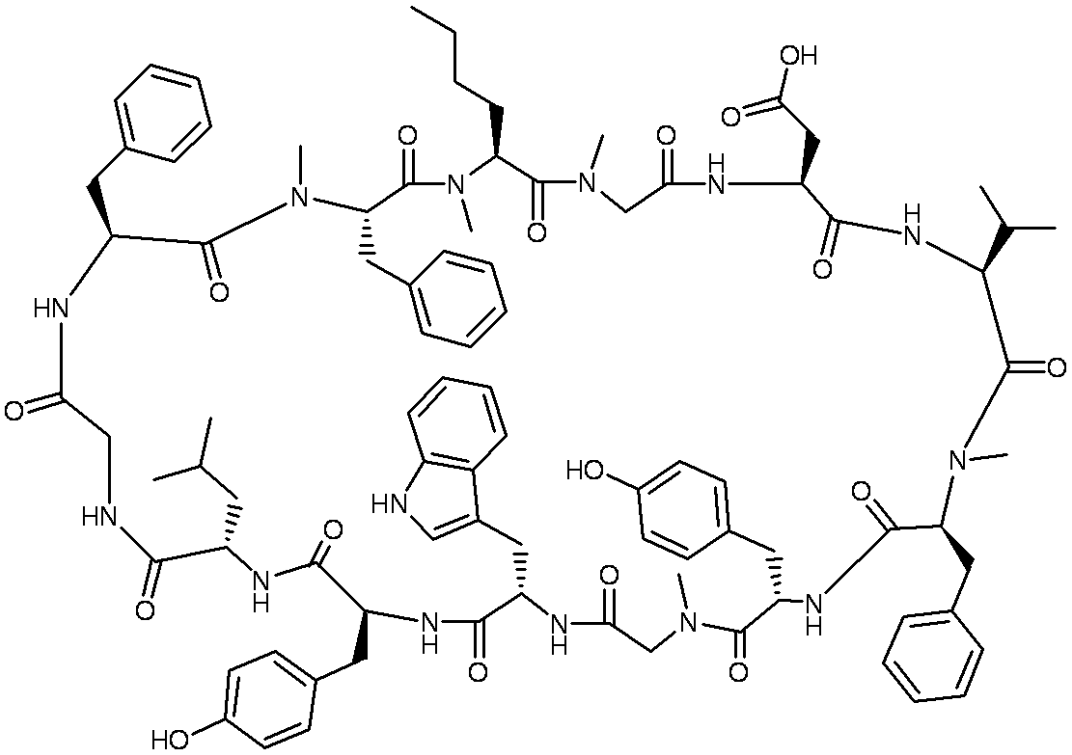
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７６.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：保持時間＝１４.０１分

【０５１８】

実施例９９　－　化合物番号９８の製造

【化１３２】



分子量: 1635.90

実施例９９を、次の一般的方法からなる実施例６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”。合成をＨ－Ｇｌｙ－２－Ｃｌ－トリチル樹脂(Novabiochem、０.６mmole／ｇ)から開始した。最後のＦｍｏｃ除去後、ペプチジル樹脂を、ＤＣＭ／ＴＩＳ／ＴＦＡ(９６：３：１；ｖ：ｖ：ｖ)(５mL)で１分、５回処理することにより固体支持体から開裂した。濾液を１.５mLピリジンを含むフラスコに集めた。濾液を水(３×５mL)で抽出した。有機層を蒸発して油状物を得て、これをＭｅＣＮ／水(１：２)から凍結乾燥して、固体生成物(２２１mg)。生成物の一部(１０mg、０.００５mmol)を、(１：９)ＤＭＦ／ＤＣＭ(１７mL)中１当量のＨＡＴＵおよび２当量のＤＩＥＡを使用して環化した。１８時間反応を進行させた。溶媒を減圧下除去し、残渣をアセトニトリル(１mL)に再溶解し、水(２mL)で沈殿させた。回収したペプチドをＤＣＭに再溶解し、水(２×５mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、乾燥して、１７mgの保護ペプチド。これを(９５：５)ＴＦＡ／ＴＩＳ(６mL)で５分、室温で処理した。エーテル(２０mL)を添加し、０℃で１０分冷却し、固体を得て、これをエーテルで洗浄し、乾燥した。粗製の生成物を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｃ１８　Ｌｕｎａ、２０×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３０～９５％Ｂを５０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥で乾燥した。生成物の収量は０.８１mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８１９.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：保持時間＝１６.１５分

【０５１９】

【表７】

表４－式ＩＩＩペプチドシリーズ

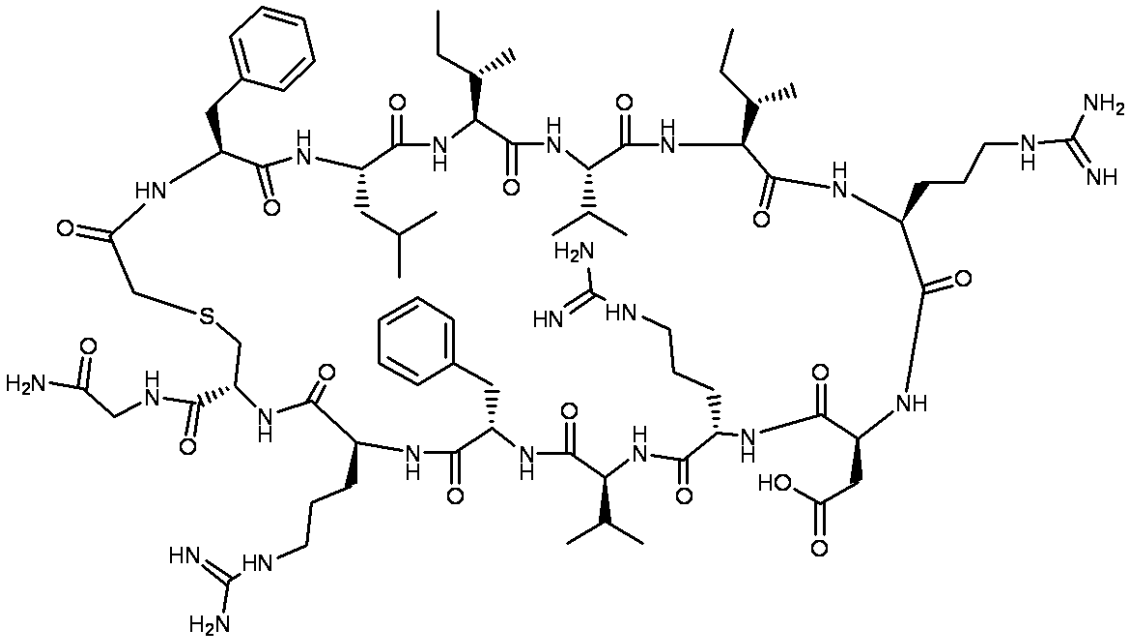
化合物番号	ペプチド配列													MS	
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	予測	実測
99	ClAc	F	L	I	V	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1632.99	817.6 (M+2)
100	ClAc	F	R	I	V	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1676.02	839.1 (M+2)
101	ClAc	F	F	I	V	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1667.01	834.8 (M+2)
102	ClAc	F	D-Phe	I	V	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1667.01	834.7 (M+2)
103	ClAc	F	L	L	V	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1632.99	817.7 (M+2)
104	ClAc	F	L	F	V	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1667.01	834.6 (M+2)
105	ClAc	F	L	I	Y	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1697.03	849.6 (M+2)
106	ClAc	F	L	I	F	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1681.04	841.7 (M+2)
107	ClAc	F	L	I	V	V	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1618.97	810.6 (M+2)
108	ClAc	F	L	I	V	I	H	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1613.95	808.1 (M+2)
109	ClAc	F	L	I	V	I	L	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1589.96	796.3 (M+2)
110	ClAc	F	L	I	V	I	R	D	R	L	F	R	C	G	NH_2	1647.02	824.7 (M+2)
111	ClAc	F	L	I	V	I	R	D	R	F	F	R	C	G	NH_2	1681.04	841.5 (M+2)
112	ClAc	F	L	I	V	I	R	D	R	Y	F	R	C	G	NH_2	1697.03	849.7 (M+2)
113	ClAc	F	L	I	V	I	R	D	R	V	F	Y	C	G	NH_2	1639.98	821.1 (M-2)
114	ClAc	F	L	I	V	I	R	D	R	V	F	P	C	G	NH_2	1573.92	788.0 (M+2)
115	ClAc	F	F	L	V	I	R	D	R	V	F	R	C	G	NH_2	1667.01	834.5 (M+2)

「化合物番号９９～１１５は、Ａ位置として空白な部分と下流システィンが環化した大環状ペプチドである。

【０５２０】

実施例１００　－　化合物番号９９の製造

【化１３３】



分子量: 1632.97

実施例１００を、次の一般的方法からなる実施例１９の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、一級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二重カップリング方法”；二級アミンＮ末端へのカップリングのための“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”；“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は６.４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

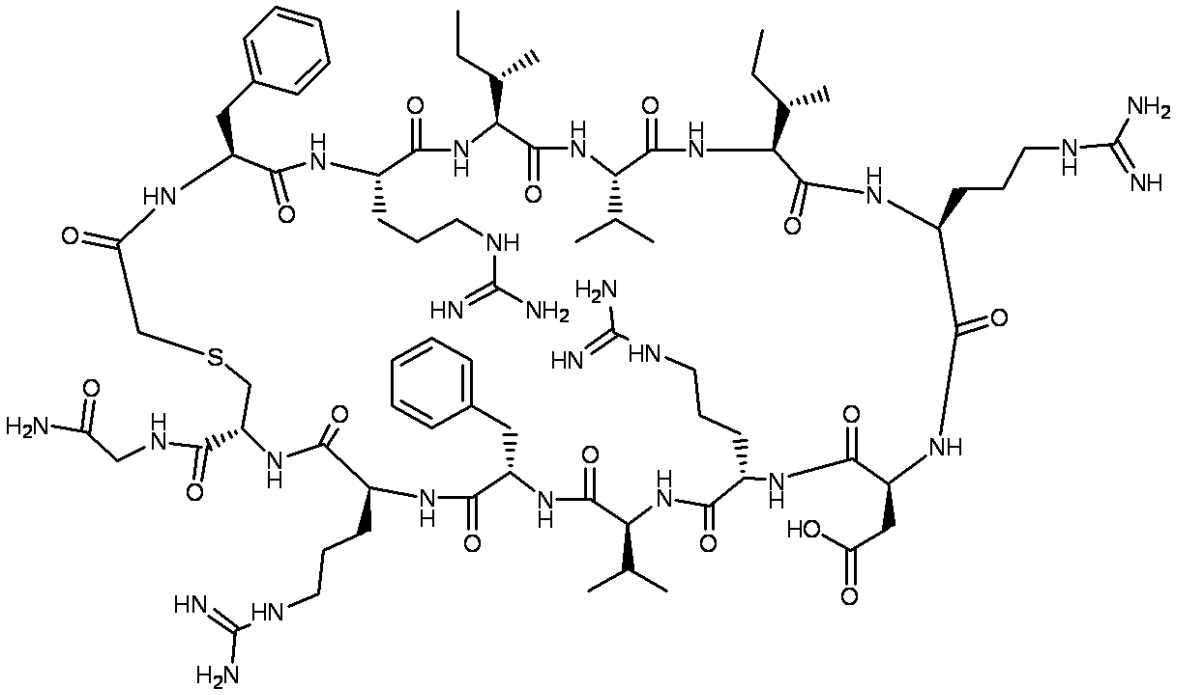
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８１７.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝９.２１分

【０５２１】

実施例１０１　－　化合物番号１００の製造

【化１３４】



分子量: 1676.00

実施例１０１を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：１５～５５％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は６.０mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

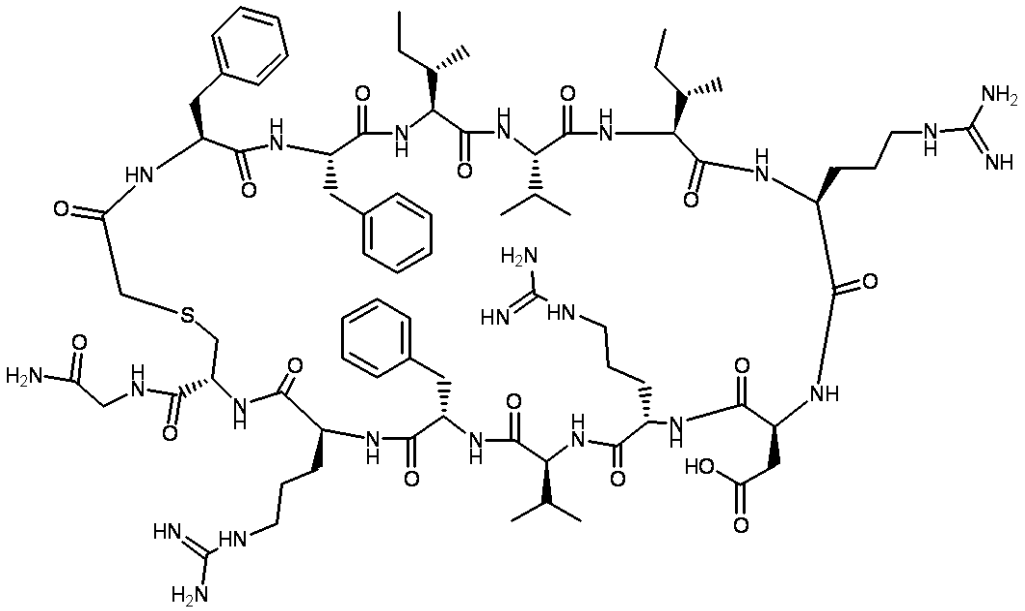
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８３９.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｅ：保持時間＝１０.２２分

【０５２２】

実施例１０２　－　化合物番号１０１の製造

【化１３５】



分子量: 1666.99

実施例１０２を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は６.０mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

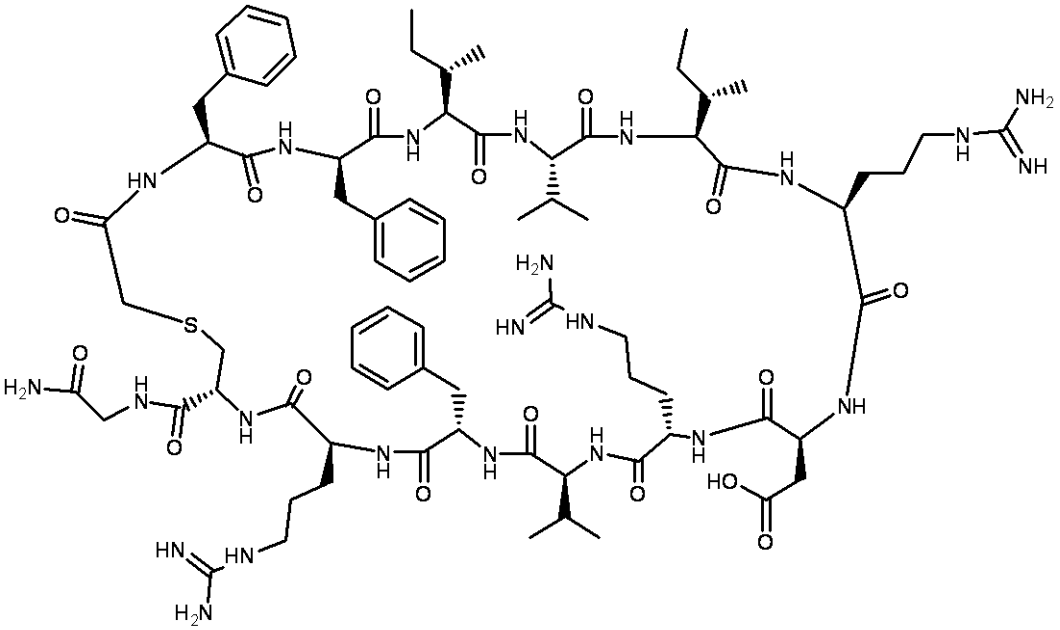
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８３４.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝９.５７分

【０５２３】

実施例１０３　－　化合物番号１０２の製造

【化１３６】



分子量: 1666.99

実施例１０３を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は４.７mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

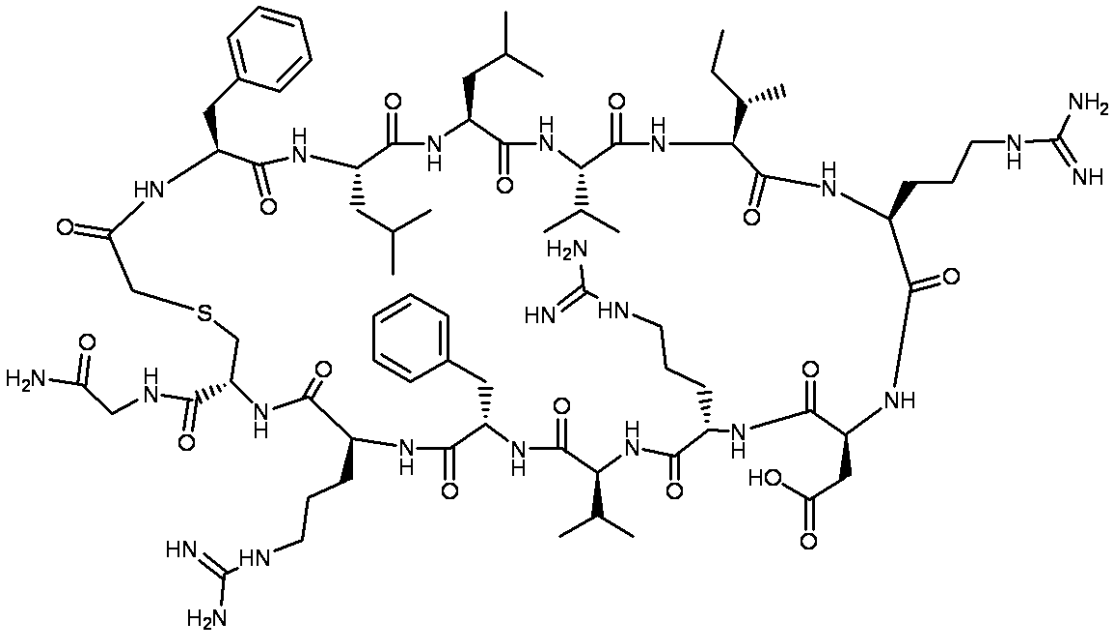
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.０５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８３４.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１２.０３分

【０５２４】

実施例１０４　－　化合物番号１０３の製造

【化１３７】



分子量: 1632.97

実施例１０４を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は４.９mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％であった。

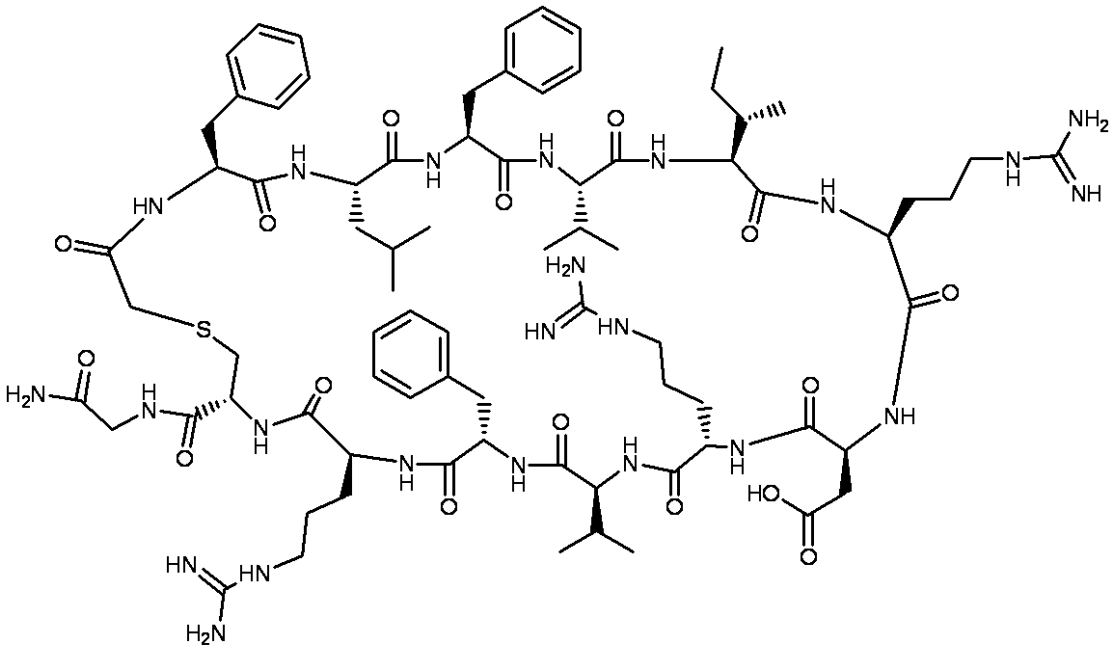
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８１７.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝９.６１分

【０５２５】

実施例１０５　－　化合物番号１０４の製造

【化１３８】



分子量: 1666.99

実施例１０５を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は８.４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９１％であった。

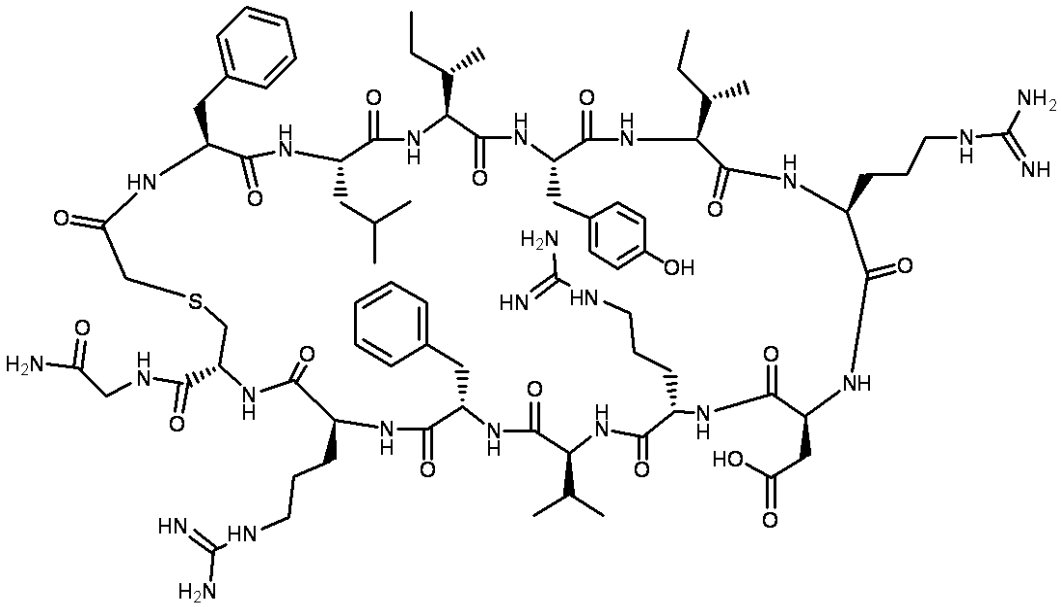
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８３４.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１０.２０分

【０５２６】

実施例１０６　－　化合物番号１０５の製造

【化１３９】



分子量: 1697.01

実施例１０６を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は７.５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

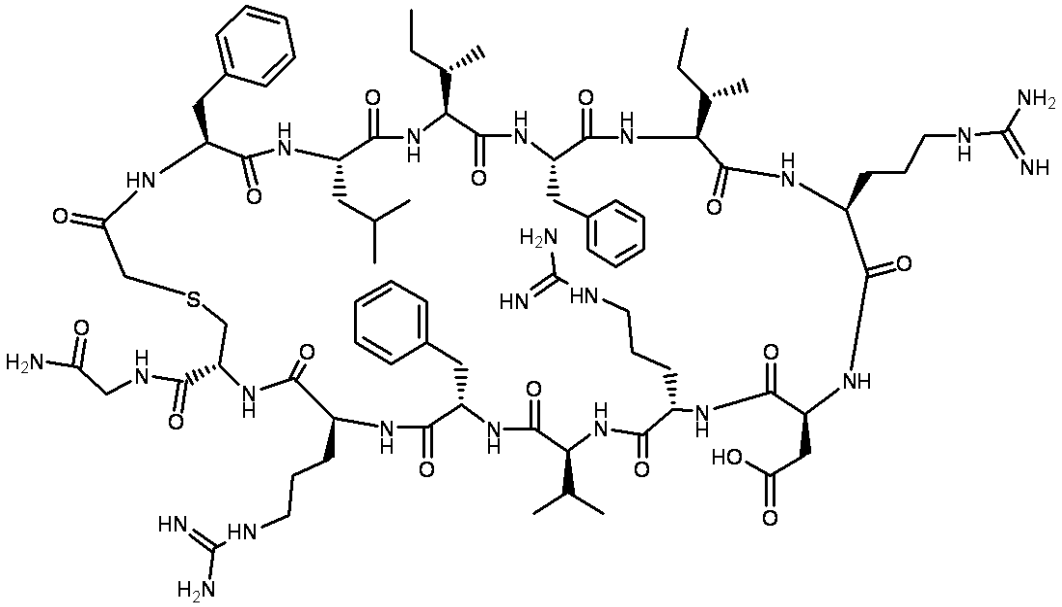
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８４９.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝９.４３分

【０５２７】

実施例１０７　－　化合物番号１０６の製造

【化１４０】



分子量: 1681.02

実施例１０７を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は６.８mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％であった。

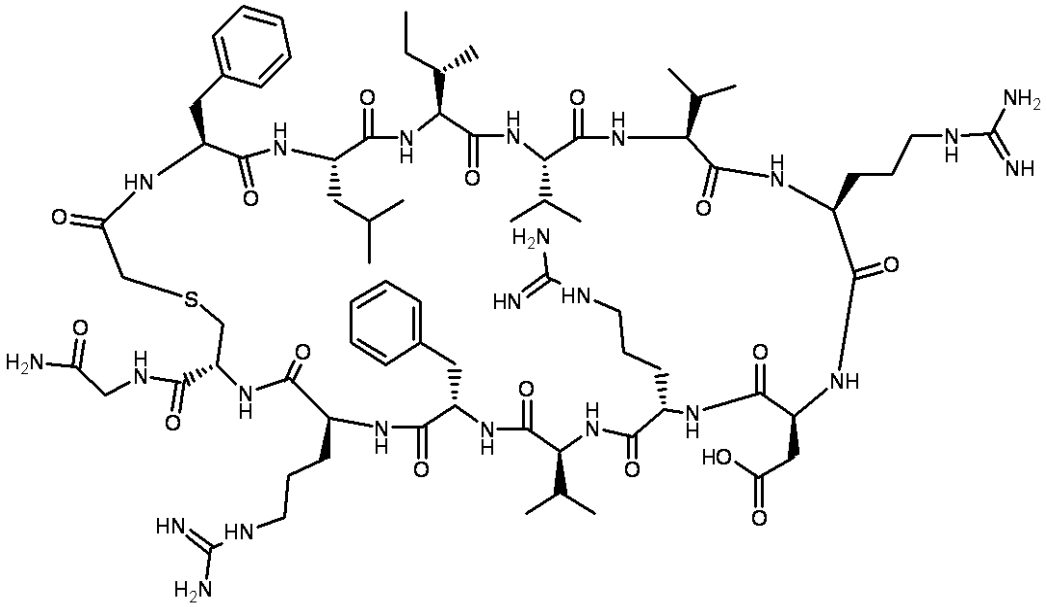
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.００分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８４１.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１０.８０分

【０５２８】

実施例１０８　－　化合物番号１０７の製造

【化１４１】



分子量: 1618.95

実施例１０８を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は８.８mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

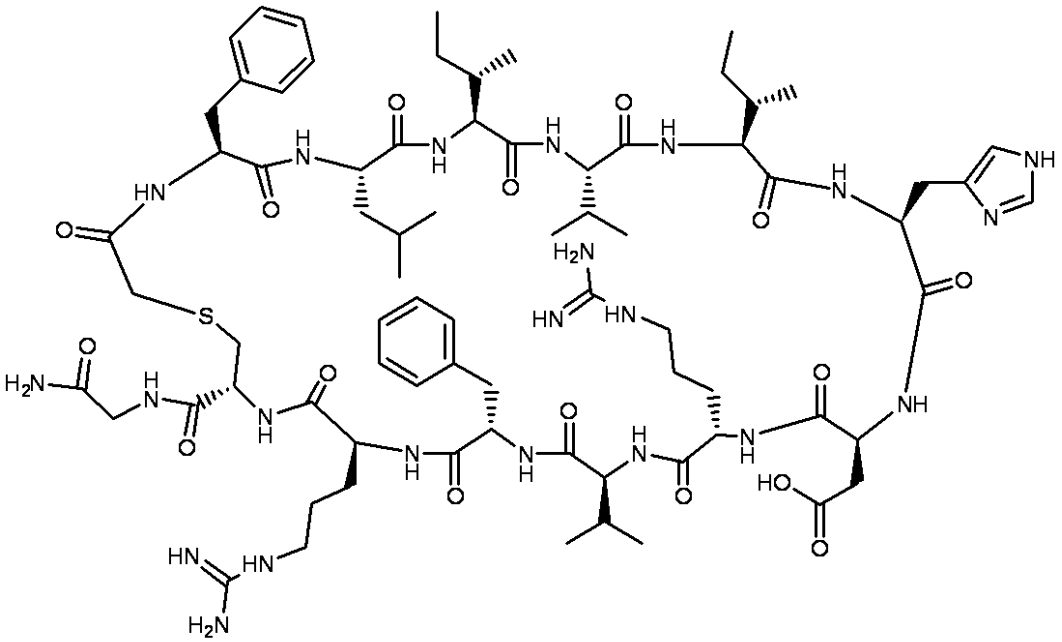
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８１０.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝８.７０分

【０５２９】

実施例１０９　－　化合物番号１０８の製造

【化１４２】



分子量: 1613.93

実施例１０９を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は６.３mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

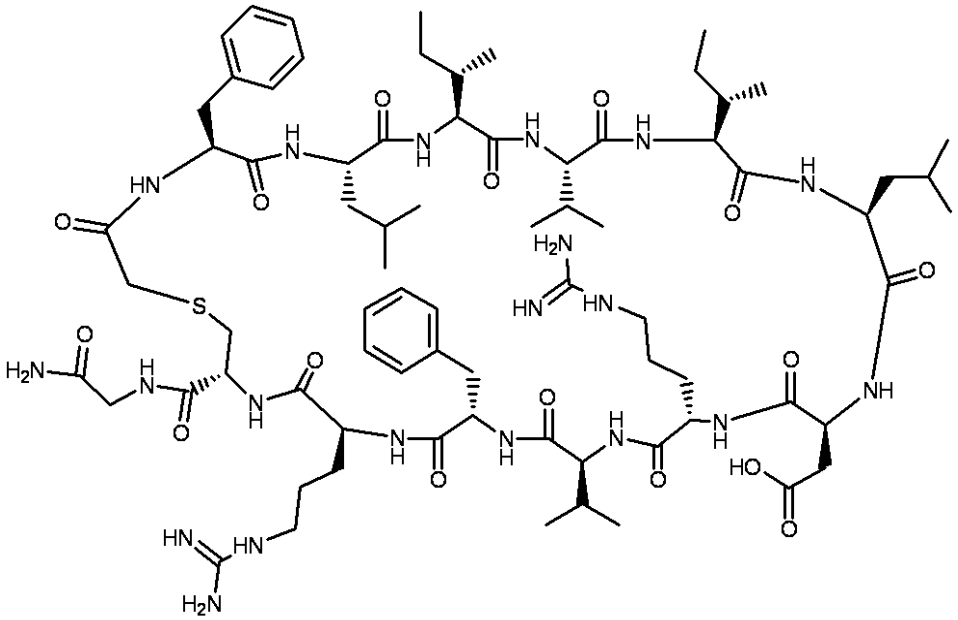
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８０８.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝８.６５分

【０５３０】

実施例１１０　－　化合物番号１０９の製造

【化１４３】



分子量: 1589.94

実施例１１０を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：３０～８０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は６.３mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

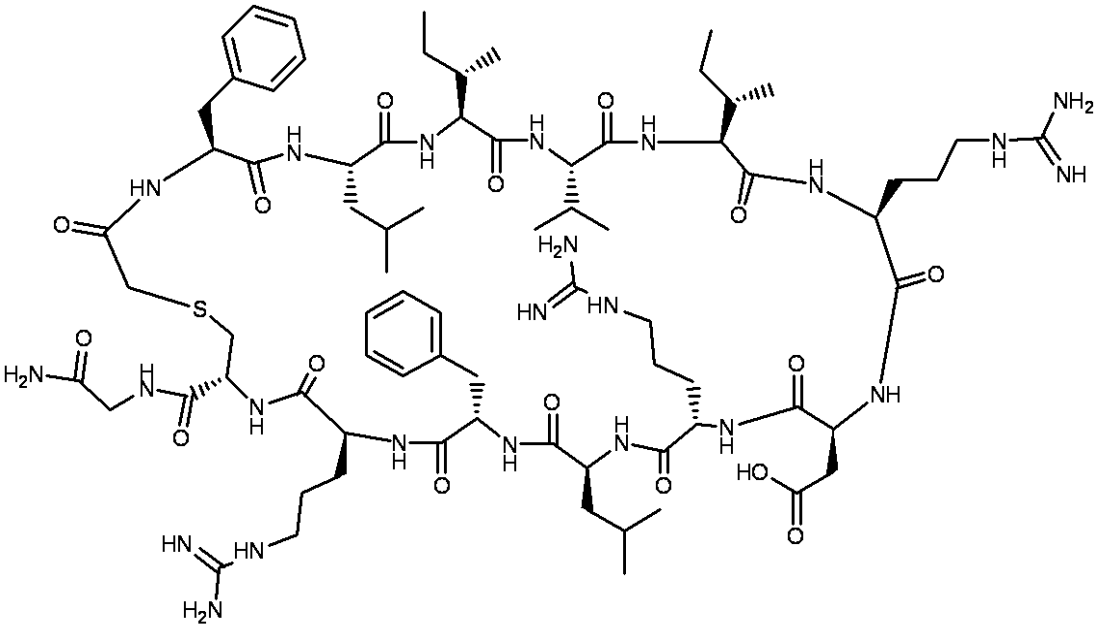
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.１８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　７９６.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝９.００分

【０５３１】

実施例１１１　－　化合物番号１１０の製造

【化１４４】



分子量: 1647.00

実施例１１１を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は３.４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

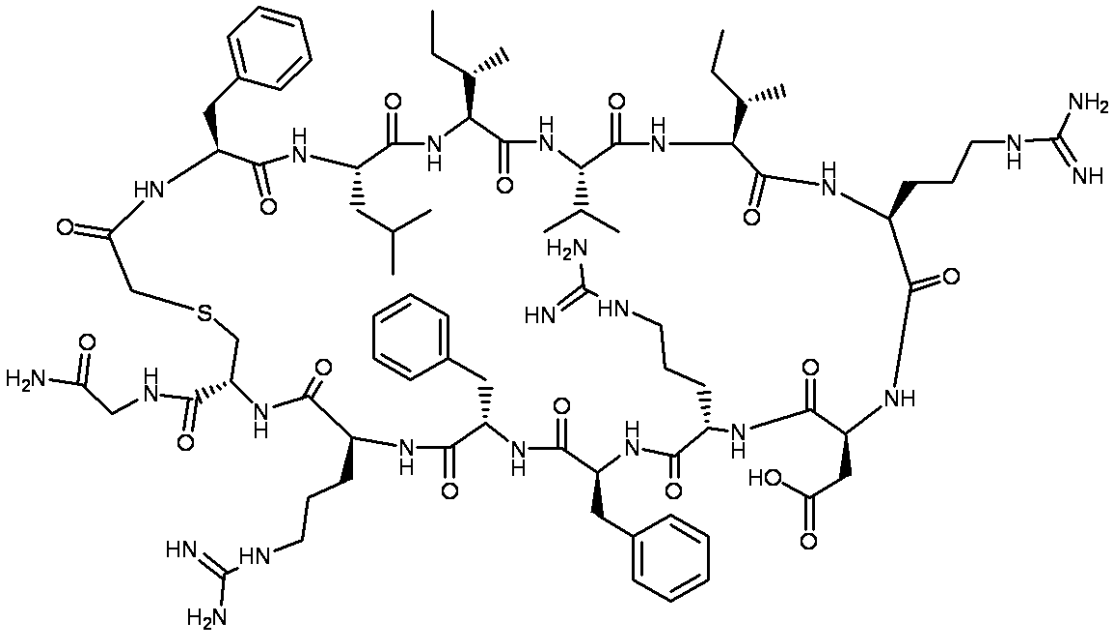
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８２４.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝９.９８分

【０５３２】

実施例１１２　－　化合物番号１１１の製造

【化１４５】



分子量: 1681.02

実施例１１２を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は１３mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

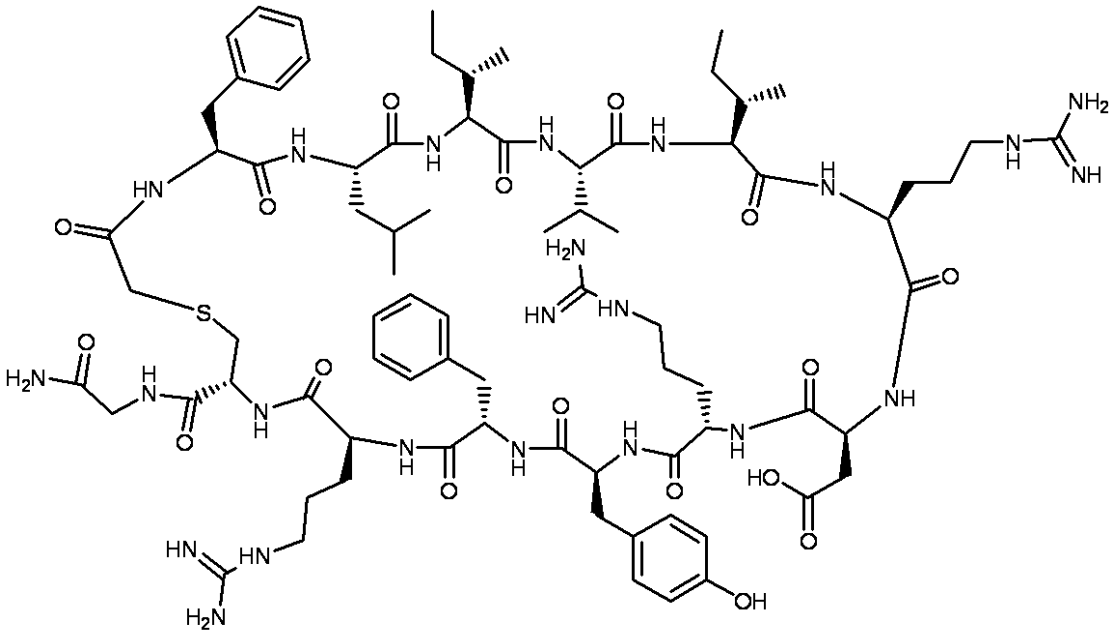
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８４１.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１０.４９分

【０５３３】

実施例１１３　－　化合物番号１１２の製造

【化１４６】



分子量: 1697.01

実施例１１３を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は５.４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

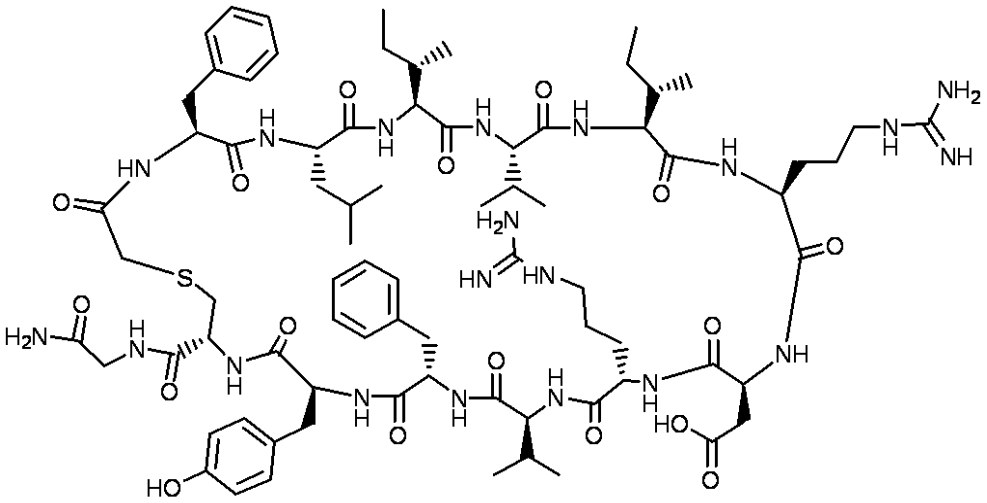
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８４９.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝９.７２分

【０５３４】

実施例１１４　－　化合物番号１１３の製造

【化１４７】



分子量: 1639.96

実施例１１４を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成

手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は２.２mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９４％であった。

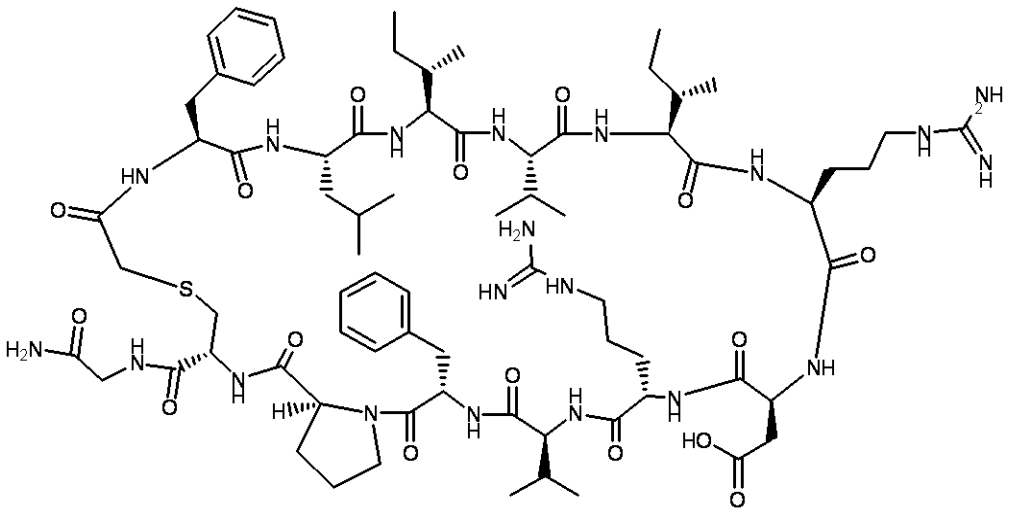
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.０２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８２１.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１１.３０分

【０５３５】

実施例１１５　－　化合物番号１１４の製造

【化１４８】



分子量: 1573.90

実施例１１５を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は１２.５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

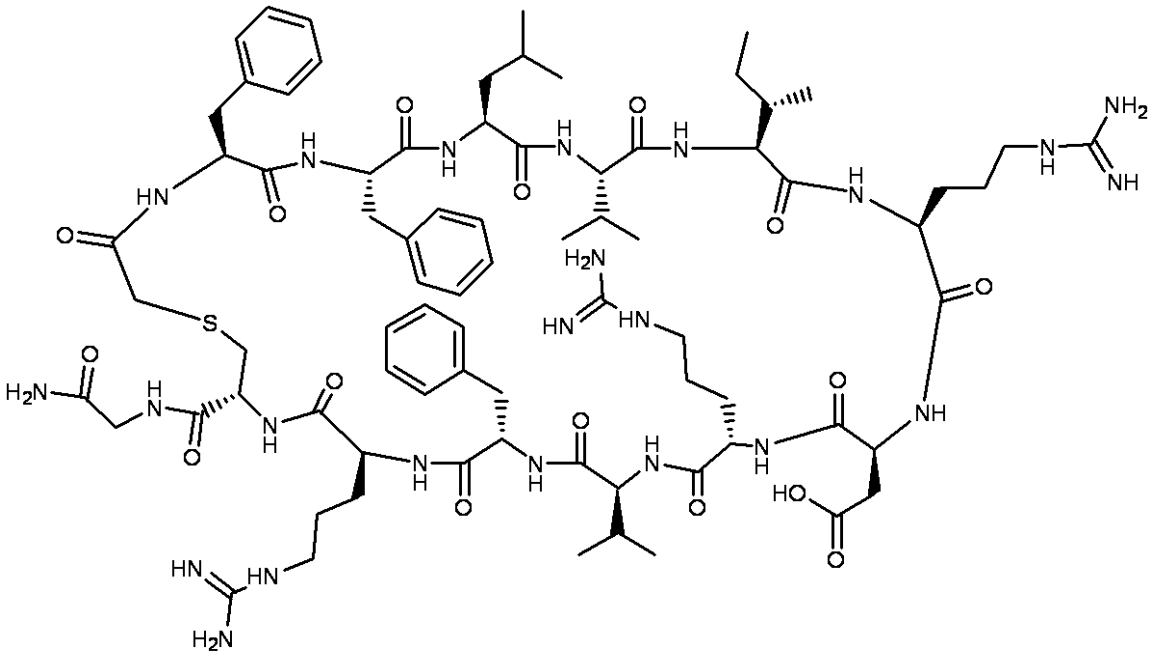
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.０６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　７８８.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１１.８８分

【０５３６】

実施例１１６　－　化合物番号１１５の製造

【化１４９】



分子量: 1666.99

実施例１１６を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～６０％Ｂを４０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は８.４mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８３４.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｆ：保持時間＝１０.０１分

【０５３７】

【表８】

表５ － 式Ｉおよび１１のＣ末端ペプチド

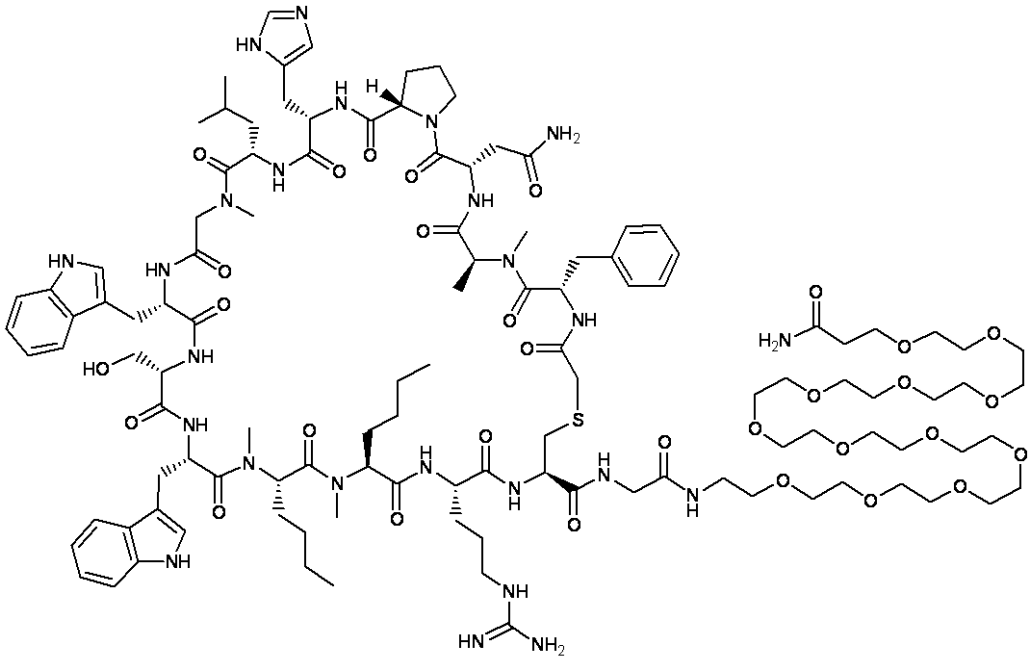
化合物番号	ペプチド配列															MS	
	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		予測	実測
116	ClAc	F	^{n}Ala	N	P	H	L	Sar	W	S	W	^{n}Nle	^{n}Nle	R	C	G	PEG_{12}-NH_2	2451.90	1226.6 (M+2)
117	ClAc	F	^{n}Ala	N	P	H	H	S	W	R	W	^{n}Nle	^{n}Nle	L	C	G	PEG_{12}-NH_2	2517.96	1260.1 (M+2)
118	ClAc	F	^{n}Phe	^{n}Nle	Sar	D	V	^{n}Phe	Y	Sar	W	Y	L	C	G	PEG_{12}-NH_2		2395.82	1198.7 (M+2)

、化合物番号１１６～１１８は、Ａ位置として挙げる部分より下流シクテインが環化した大環状ペプチドである。

【０５３８】

実施例１１７ － 化合物番号１１６の製造

【化１５０】



分子量: 2451.88

実施例１１７を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｅ”および“環化方法Ｃ”。出発樹脂はＦｍｏｃ－ＰＥＧ$_{12}$－Ｓｉｅｂｅｒアミド樹脂(０.０５mmol)であり、これは次の方法に従いＯ－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－２－アミノエチル)－Ｏ'－(２－カルボキシエチル)－ウンデカエチレングリコールをＳｉｅｂｅｒアミド樹脂に手動カップリングして製造した。Ｓｅｉｂｅｒアミド樹脂(０.６０mmol、０.８４６ｇ、０.７１mmole／ｇ)をＤＣＭ(８mL)で５分およびＤＭＦ(８mL)で５分洗浄した。樹脂を５％ピペラジンのＤＭＦ溶液(８mL)で５分処理し、メタノール(８mL)で１回およびＤＭＦ(８mL)で６回洗浄した。Ｏ－(Ｎ－Ｆｍｏｃ－２－アミノエチル)－Ｏ'－(２－カルボキシエチル)－ウンデカエチレングリコール(０.７１５ｇ、０.８５１mmol)のＤＭＦ(４mL)に、０.４５Ｍ　ＨＣＴＵのＤＭＦ溶液(１.８ml、０.８１０mmol)および２Ｍ　ＤＩＥＡのＮＭＰ溶液(０.８５ml、１.７０mmol)を添加した。得られた溶液を撹拌し、樹脂に添加した。１８時間反応を進行させた。樹脂をＤＭＦ(８mL)で３回およびＤＣＭ洗浄(８mL)で３回洗浄した。乾燥樹脂上のＦｍｏｃ決定により、０.２６mmol／ｇの置換を得た。これを、必要な規模に応じて、０.０５mmolまたは０.１mmol当量の出発樹脂の量の決定に使用した。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～８０％Ｂを６０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は６.２mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８％であった。

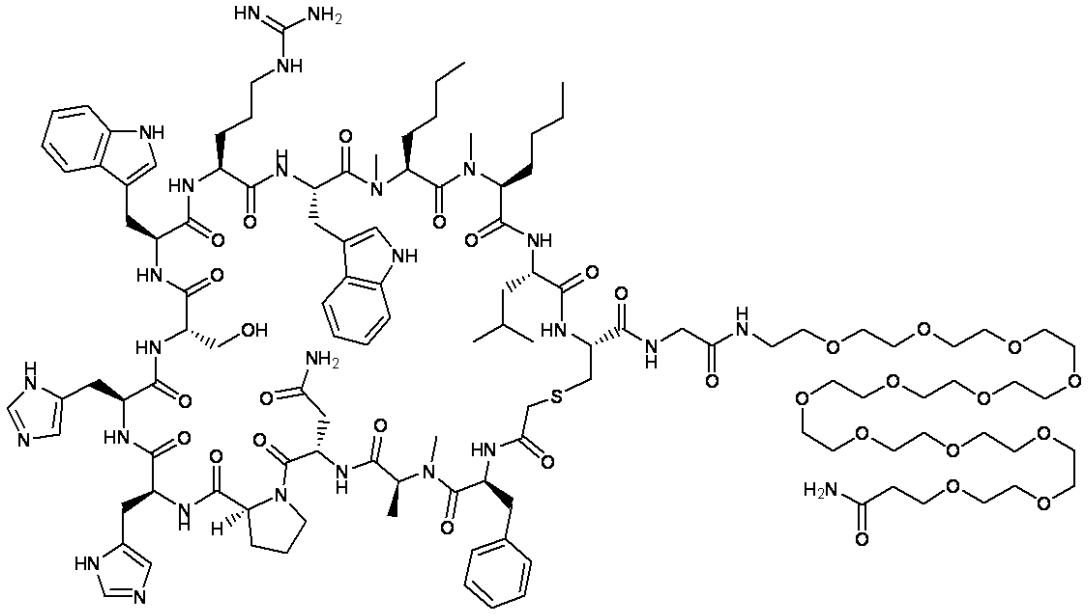
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１２２６.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｂ：保持時間＝１６.０８分

【０５３９】

実施例１１８　－　化合物番号１１７の製造

【化１５１】



分子量: 2517.94

実施例１１８を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｅ”および“環化方法Ｃ”。出発樹脂は実施例１１７に記載のとおり製造したＦｍｏｃ－ＰＥＧ$_{12}$－Ｓｉｅｂｅｒアミド樹脂(０.０５mmol)であった。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２５～５０％Ｂを５０分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は３.２mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９１.４％であった。

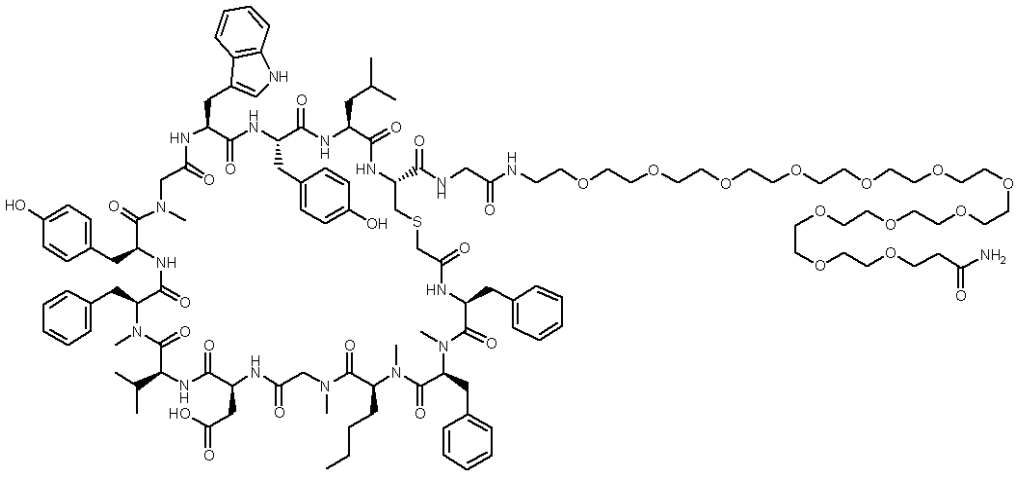
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１２６０.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｂ：保持時間＝１４.７５分

【０５４０】

実施例１１９　－　化合物番号１１８の製造

【化１５２】



分子量: 2395.80

実施例１１９を、次の一般的方法からなる実施例２の製造について記載した一般的合成

手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：単カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：二重カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｃ”。出発樹脂は実施例１１７に記載のとおり製造したＦｍｏｃ－ＰＥＧ$_{12}$－Ｓｉｅｂｅｒアミド樹脂(０.０５ｍｍｏｌ)であった。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＯＤＳ－ＡＱ、２０×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのＭｅＣＮ溶液；勾配：２０～９０％Ｂを６０分かけて；流速：１５ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥により乾燥した。生成物の収量は５.３ｍｇであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１１９８.７(Ｍ＋２Ｈ)

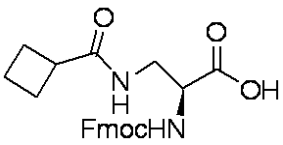
分析的ＨＰＬＣ条件Ｋ：保持時間＝１４.２２分

【０５４１】

カスタムアミノ酸

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(シクロブタンカルボキサミド)プロパン酸

【化１５３】



シクロブタンカルボニルクロライド(７２.７ｍｇ、０.６１３ｍｍｏｌ)およびＮａＯＨ(０.７３５ｍＬ、０.７３５ｍｍｏｌ)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－アミノプロパン酸(２００ｍｇ、０.６１３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１.５ｍＬ)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０.８ｍＬ)溶液に０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０ｍＬ×１)で抽出した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０ｍＬ／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(１５６ｍｇ、６１％)。

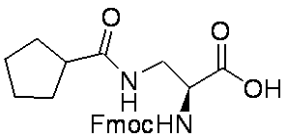
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４０９.１(Ｍ＋Ｈ)

^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.80 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.67 (br s, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 7H)

【０５４２】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(シクロペンタンカルボキサミド)プロパン酸

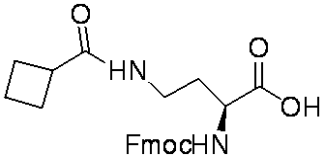
【化１５４】



シクロペンタンカルボニルクロライド(８１ｍｇ、０.６１３ｍｍｏｌ)およびＮａＯＨ(０.７３５ｍＬ、０.７３５ｍｍｏｌ)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－アミノプロパン酸(２００ｍｇ、０.６１３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１.５ｍＬ)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０.８ｍＬ)溶液に０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０ｍＬ×１)で抽出した。粗製物をフラッシュクロマ

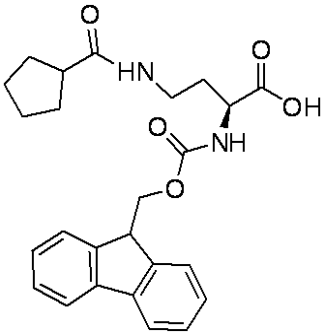
トグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０mL／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(１４２mg、５４％)。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４２３．１(Ｍ＋Ｈ)
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.80 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.69 - 3.47 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 1.88 - 1.53 (m, 9H)
【０５４３】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－ベンズアミドプロパン酸
【化１５５】

塩化ベンゾイル(８６mg、０．６１３mmol)およびＮａＯＨ(０．７３５mL、０．７３５mmol)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－アミノプロパン酸(２００mg、０．６１３mmol)のＴＨＦ(１．５mL)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０．８mL)溶液に０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０mL×１)で抽出した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０mL／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(１４９mg、５２％)。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４３１．０(Ｍ＋Ｈ)
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.84 - 7.75 (m, 4H), 7.64 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.33 (dd, J=7.0, 3.3 Hz, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H)
【０５４４】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－(シクロブタンカルボキサミド)ブタン酸
【化１５６】

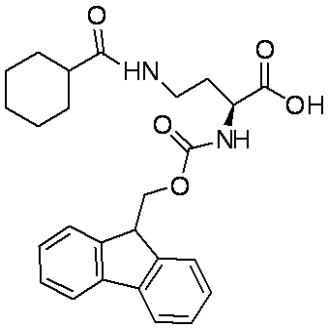


シクロブタンカルボニルクロライド(６９．７mg、０．５８８mmol)およびＮａＯＨ(０．７０５mL、０．７０５mmol)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－アミノブタン酸(２００mg、０．５８８mmol)のＴＨＦ(１．５mL)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０．７mL)溶液に、０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０mL×１)で抽出した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０mL／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(９２．６mg、３７％)。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４２３．１(

M＋H)
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.80 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.20 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.31 - 2.04 (m, 6H), 1.97 (d, J=9.9 Hz, 1H), 1.84 (d, J=7.3 Hz, 2H)
【０５４５】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－(シクロペンタンカルボキサミド)ブタン酸
【化１５７】



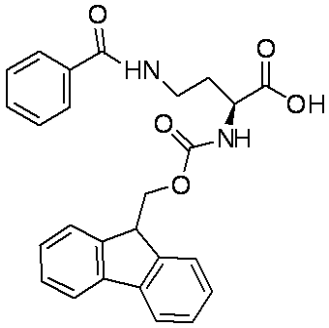
シクロペンタンカルボニルクロライド(７８mg、０.５８８mmol)およびＮａＯＨ(０.７０５mL、０.７０５mmol)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－アミノブタン酸(２００mg、０.５８８mmol)のＴＨＦ(１.５mL)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０.７mL)溶液に、０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１ＮＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０mL×１)で抽出した。粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０mL／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(８４.１mg、３３％)。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ４３７.１(M＋H)
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.91 - 1.62 (m, 8H), 1.64 - 1.50 (m, 2H)
【０５４６】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－(シクロヘキサンカルボキサミド)ブタン酸
【化１５８】



シクロヘキサンカルボニルクロライド(８６mg、０.５８８mmol)およびＮａＯＨ(０.７０５mL、０.７０５mmol)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－アミノブタン酸(２００mg、０.５８８mmol)のＴＨＦ(１.５mL)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０.７mL)溶液に、０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔ

で１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０mL×１)で抽出した。粗製の物質をフラッシュクロマトグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０mL／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(２０１mg、７０％)。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．０１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４５１．２(Ｍ＋Ｈ)
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4): δ 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 3.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 5H), 1.68 (d, J=10.3 Hz, 1H), 1.49 - 1.17 (m, 6H)

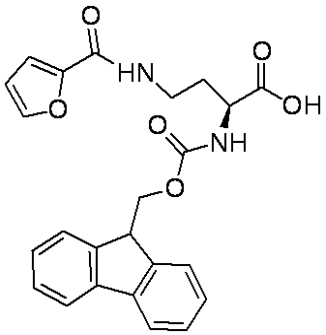
【０５４７】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－ベンズアミドブタン酸
【化１５９】



塩化ベンゾイル(８３mg、０．５８８mmol)およびＮａＯＨ(０．７０５mL、０．７０５mmol)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－アミノブタン酸(２００mg、０．５８８mmol)のＴＨＦ(１．５mL)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０．７mL)溶液に、０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０mL×１)で抽出した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０mL／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(１６０mg、５７％)。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４４５．１(Ｍ＋Ｈ)
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.82 (t, J=8.6 Hz, 4H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 4.39 (dd, J=7.0, 2.0 Hz, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.20 (d, J=5.1 Hz, 1H), 1.99 (d, J=8.1 Hz, 1H)

【０５４８】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－(フラン－２－カルボキサミド)ブタン酸

【化１６０】



フラン－２－カルボニルクロライド(７７mg、０．５８８mmol)およびＮａＯＨ(０．７０５mL、０．７０５mmol)を、撹拌中の(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－４－アミノブタン酸(２００mg、０．５８８mmol)のＴＨＦ(１．５mL)およびＮａＯＨ(１Ｎ、０．７mL)溶液に、０℃で同時に滴下した。反応混合物をｒｔで１時間撹拌し、その時点でＬＣ－ＭＳは所望の生成物ピークを示した。反応溶液を１ＮＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ(６０mL×１)で抽出した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィー(ＩＳＣＯ、シリカゲル、１２ｇカラム；流速３０mL／分、１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥して、表題化合物を得た(１０７mg、４１％)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４３５．０(Ｍ＋Ｈ)

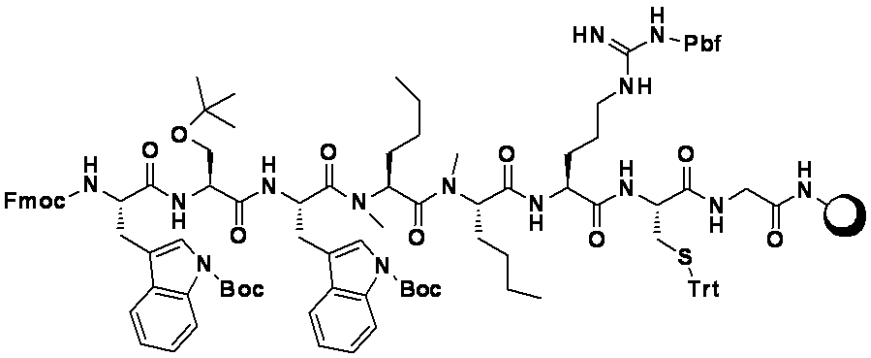
^{1}H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.80 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.09 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=3.4, 1.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.51 (dd, J=13.8, 7.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.94 (d, J=7.3 Hz, 1H)

【０５４９】

実施例１００１～３０００のための中間体樹脂

中間体樹脂Ａの製造

【化１６１】



１２５mL反応容器にＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４１０mg、１mmol)を入れ、容器をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

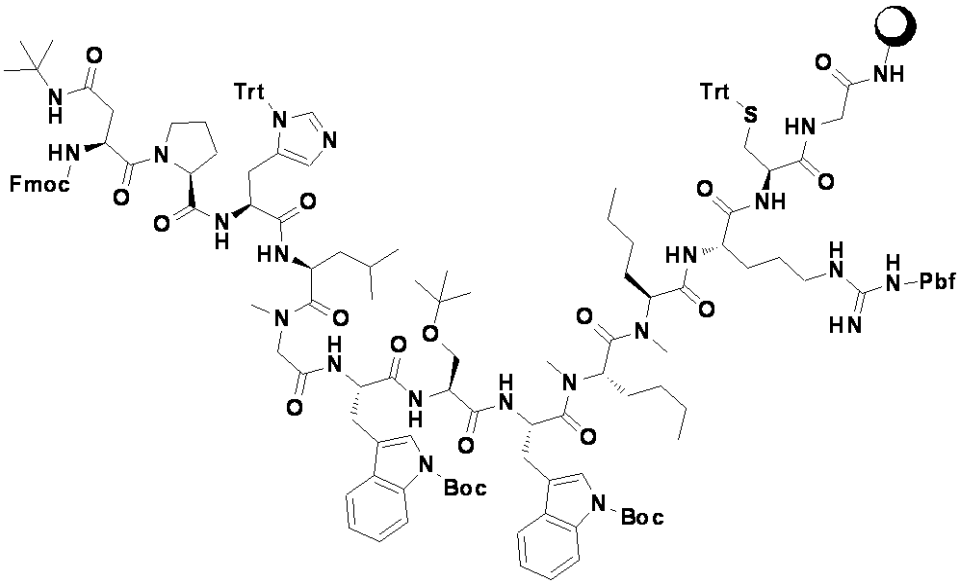
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｒｇ(ＰＢＦ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏ

Ｈを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨを２．５当量で３０分使用して用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓｅｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨを用いて従った。
【０５５０】
得られた樹脂を１００mLポリプロピレンチューブに移し、ＤＣＭ(４０mL×３)で洗浄した。最後に、樹脂を減圧下に乾燥させ、そのまま合成用中間体として使用した。
マイクロ開裂Ａに従った。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８９分、ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１２７１．２(Ｍ＋Ｈ)
【０５５１】
中間体樹脂Ｂの製造
【化１６２】



１２５mL反応容器にＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４１０mg、１mmol)を入れ、容器をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。
“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｒｇ(ＰＢＦ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓｅｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｓｎ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った。

【０５５２】

得られた樹脂をフリットを備えた１００mLポリプロピレンチューブに移し、ＤＣＭ(４０mL×３)で洗浄した。最後に、樹脂を減圧下に乾燥させ、そのまま合成用中間体として使用した。

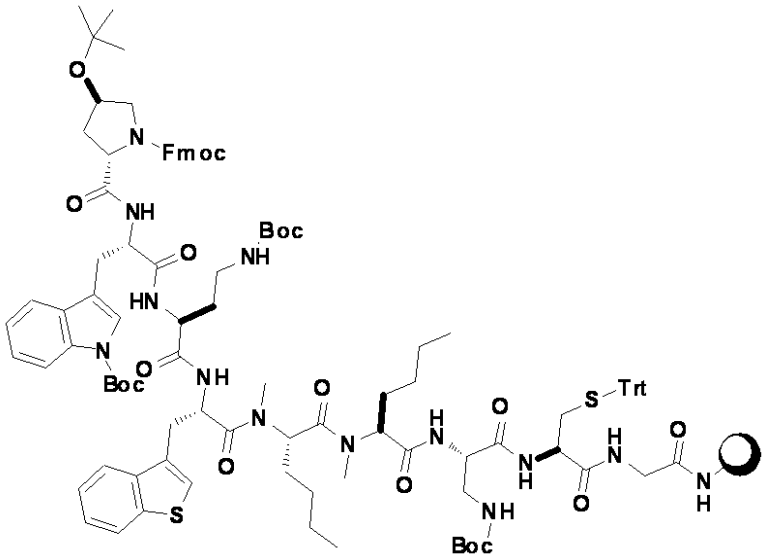
マイクロ開裂Ａに従った。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.０分、ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.６　(Ｍ＋２Ｈ＋１ＣＯ$_2$)。

【０５５３】

中間体樹脂Ｃの製造

【化１６３】



１２５mL反応容器に、Ｒｉｎｋアミド樹脂(１６４０mg、１mmol)を添加し、容器をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｄａｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｂｚｔ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｄａｂ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｙｐ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

得られた樹脂をフリットを備えた１００mLポリプロピレンチューブに移し、ＤＣＭ(４０mL×３)で洗浄した。最後に、樹脂を減圧下に乾燥させ、そのまま合成用中間体として使用した。

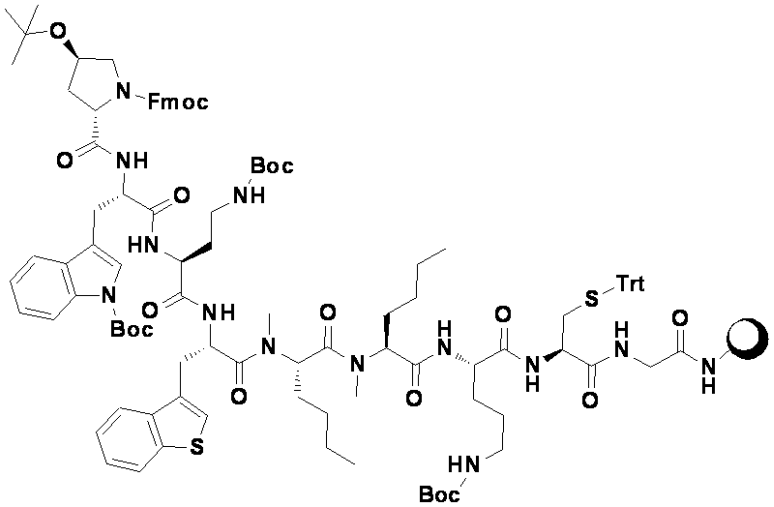
マイクロ開裂Ａに従った。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８１分、ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　６７２．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０５５４】

中間体樹脂Ｄの製造

【化１６４】



１２５mL反応容器に、Ｒｉｎｋ樹脂(１６４０mg、１mmol)を添加し、容器をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｏｒｎ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｂｚｔ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｄａｂ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｙｐ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った。

得られた樹脂をフリットを備えた１００mLポリプロピレンチューブに移し、ＤＣＭ(４０mL×３)で洗浄した。最後に、樹脂を減圧下に乾燥させ、そのまま合成用中間体として使用した。

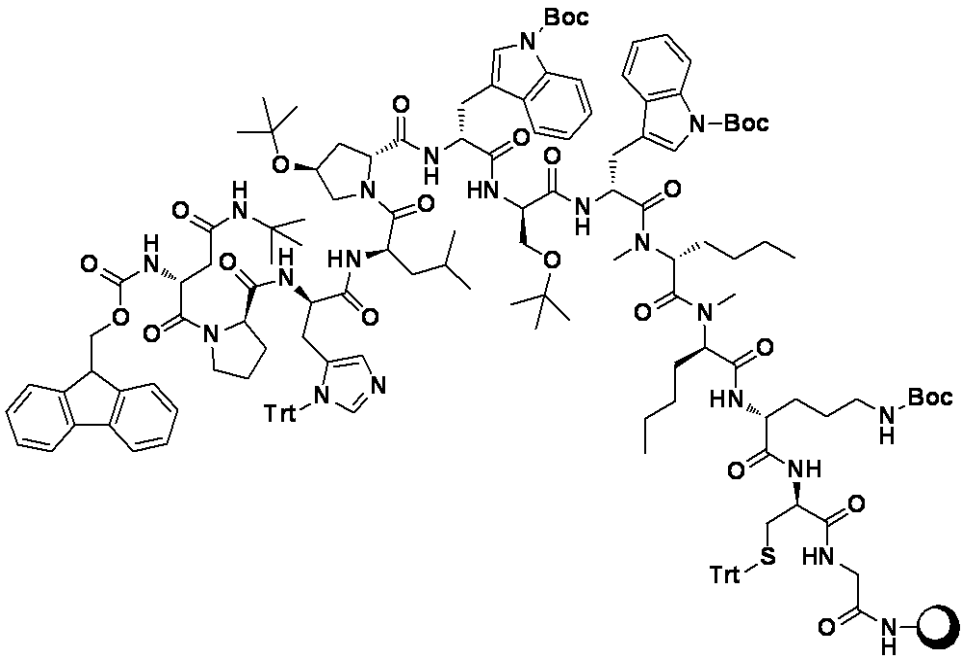
マイクロ開裂Ａに従った。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．７７分、ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　７０８．２(Ｍ＋２Ｈ＋１ＣＯ$_2$)。

【０５５５】

中間体樹脂Ｅの製造

【化１６５】



４５mLポリプロピレン固相反応容器に、Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０．１００mmol)を添加し、反応容器をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”に従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｏｒｎ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－ＮＭｅＮｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－ＭｅＮｌｅＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓｅｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

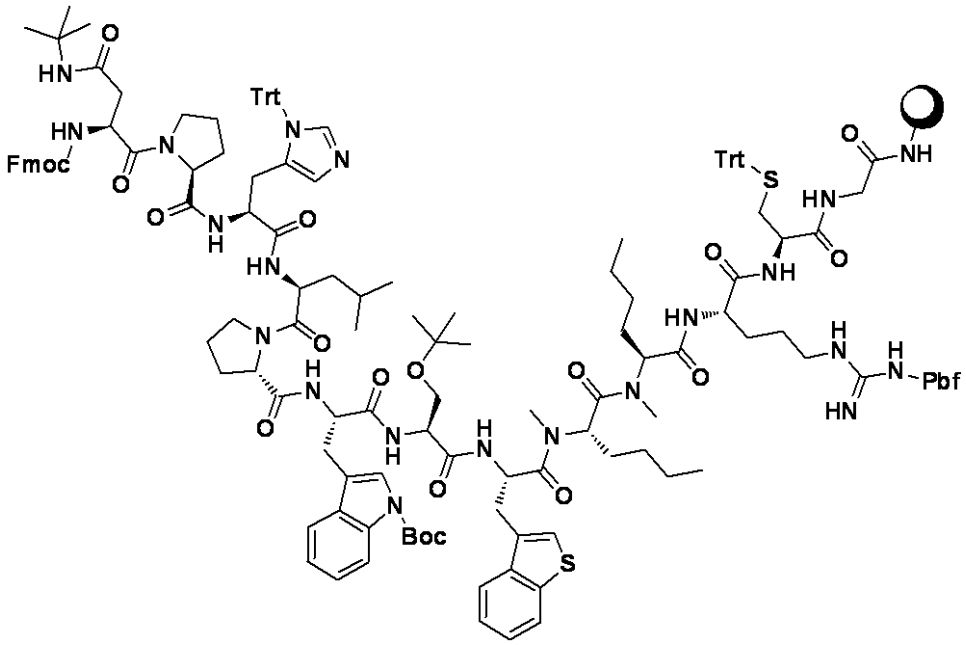
“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｙｐ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｓｎ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；
“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”に従った。
【０５５６】
得られた樹脂を、フリットを備えた６mL Ｂｉｏ－Ｒａｄチューブに移し、ＤＣＭ(４mL×３)で洗浄した。最後に、樹脂を減圧下に乾燥させ、そのまま合成用中間体として使用した。粗製の物質を分析せずに合成用中間体として使用した。
【０５５７】
中間体樹脂Ｆの製造
【化１６６】



１２５mL反応容器に、Ｒｉｎｋ樹脂(１６４０mg、１mmol)を入れ、容器をＣＥＭ Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。
“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｒｇ(ＰＢＦ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｂｚｔ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓｅｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｐｒｏ－ＯＨを用いて従った；“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｓｎ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った。

【０５５８】

得られた樹脂をフリットを備えた１００mLポリプロピレンチューブに移し、ＤＣＭ(４０mL×３)で洗浄した。最後に、樹脂を減圧下に乾燥させ、そのまま合成用中間体として使用した。

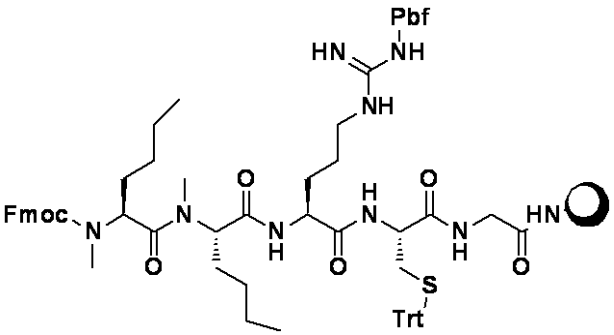
マイクロ開裂Ａに従った。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８３分、ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４５．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０５５９】

中間体樹脂Ｇの製造

【化１６７】



４５mLポリプロピレン固相反応容器に、Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０．１００mmol)を添加し、反応容器をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”に従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｏｒｎ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”にＦｍｏｃ－ＮＭｅＮｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”にＦｍｏｃ－ＭｅＮｌｅＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”に従った。

【０５６０】

得られた樹脂を、フリットを備えたＢｉｏ－Ｒａｄチューブに移し、ＤＣＭ(４mL×３)で洗浄した。

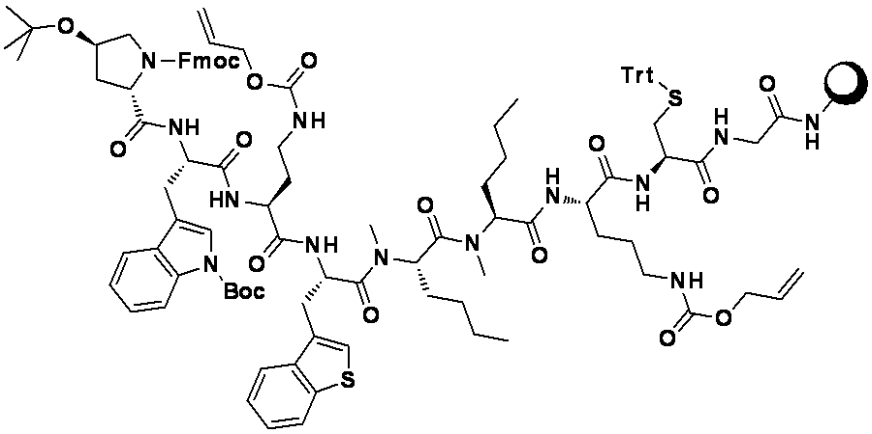
マイクロ開裂Ａを実施した。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．９１分、ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８１０．５(Ｍ＋Ｈ)

【０５６１】

中間体樹脂Ｈの製造

【化１６８】



１２５mL反応容器に、Ｒｉｎｋ樹脂(１６４０mg、１mmol)を添加し、容器をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザーに装着した。その後、次の方法を連続的に実施した。

“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｏｒｎ(Ａｌｌｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｂｚｔ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｄａｂ(Ａｌｌｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

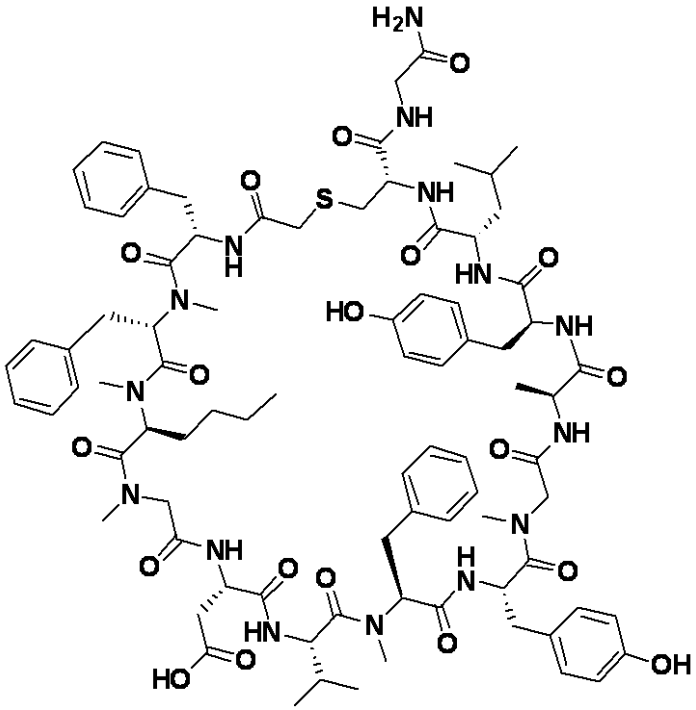
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｈｙｐ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った。

得られた樹脂をフリットを備えた１００mLポリプロピレンチューブに移し、ＤＣＭ(４０mL×３)で洗浄した。最後に、樹脂を減圧下に乾燥させ、そのまま合成用中間体として使用した。

【０５６２】

実施例１００１の製造

【化１６９】



分子量: 1680.96

実施例１００１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

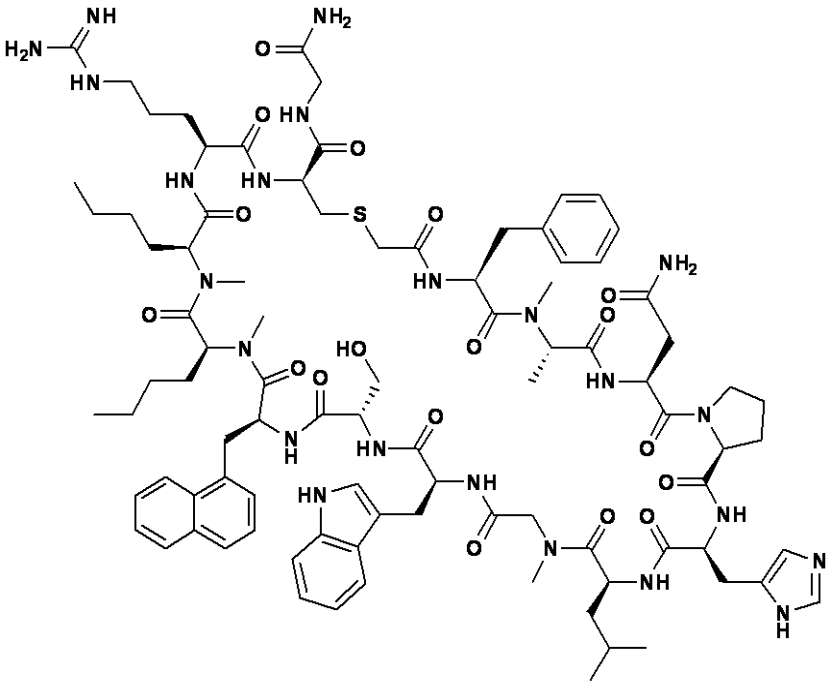
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ８４１.２０ (Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ８４１.２０ (Ｍ＋２Ｈ)

【０５６３】

実施例１００２の製造

【化１７０】



分子量: 1863.19

実施例１００２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８９％であった。

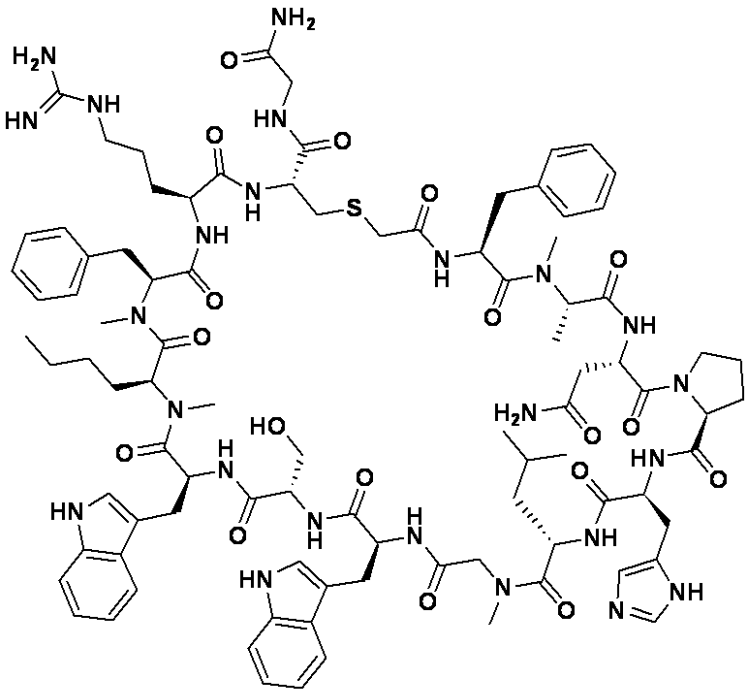
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３２.５０ (Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３２.６０ (Ｍ＋２Ｈ)

【０５６４】

実施例１００３の製造

【化１７１】



分子量: 1886.18

実施例１００３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

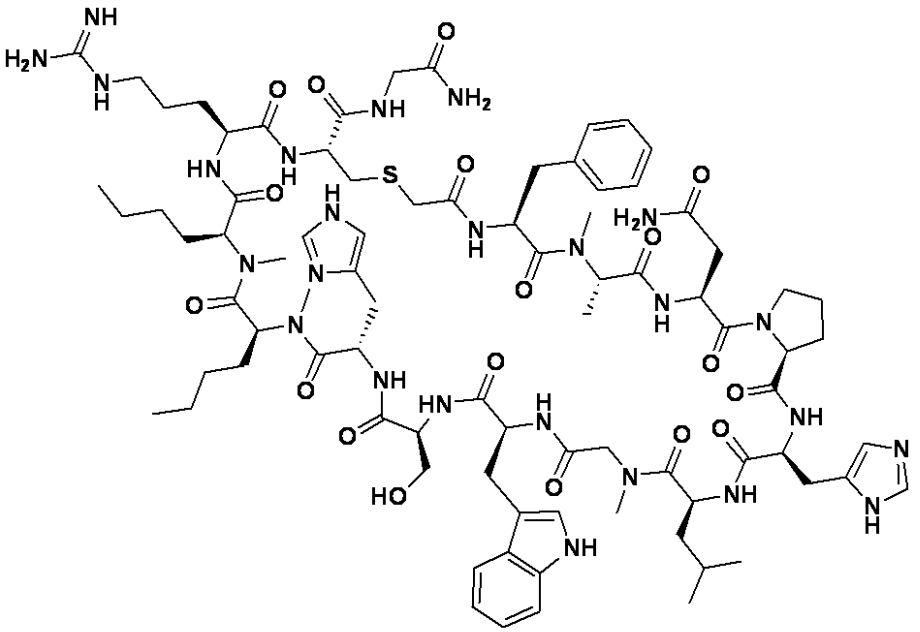
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４３．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４４．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５６５】

実施例１００４の製造

【化１７２】



分子量: 1803.10

実施例１００４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

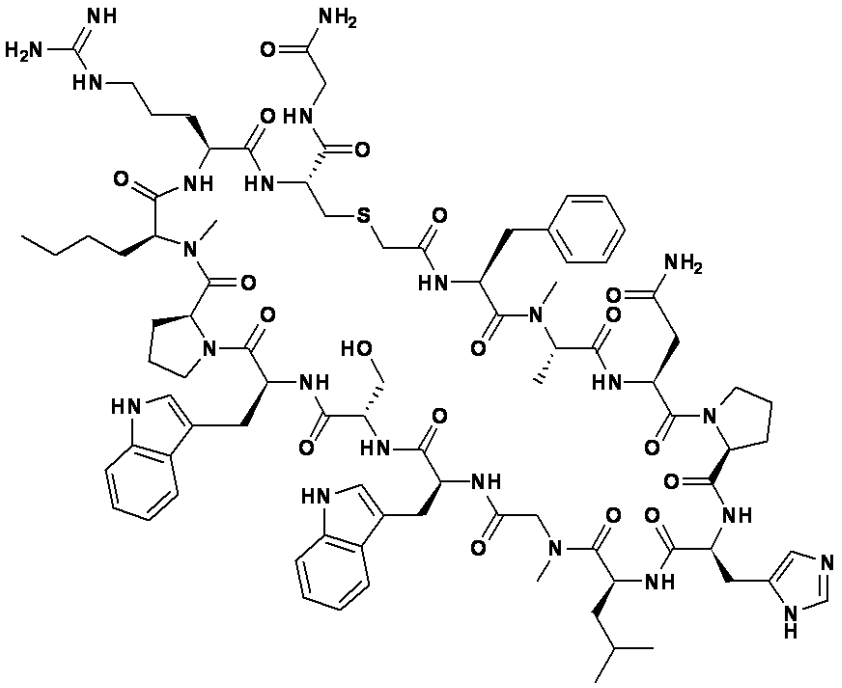
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０２．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．２０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０２．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５６６】

実施例１００５の製造

【化１７３】



分子量: 1822.10

実施例１００５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

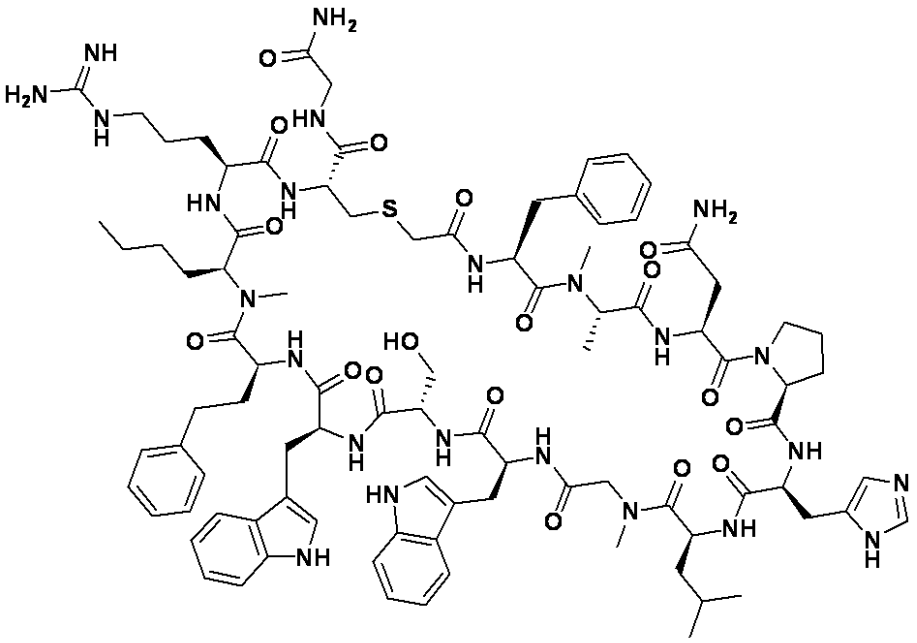
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１．８５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１．６(Ｍ＋２Ｈ)

【０５６７】

実施例１００６の製造

【化１７４】



分子量: 1886.18

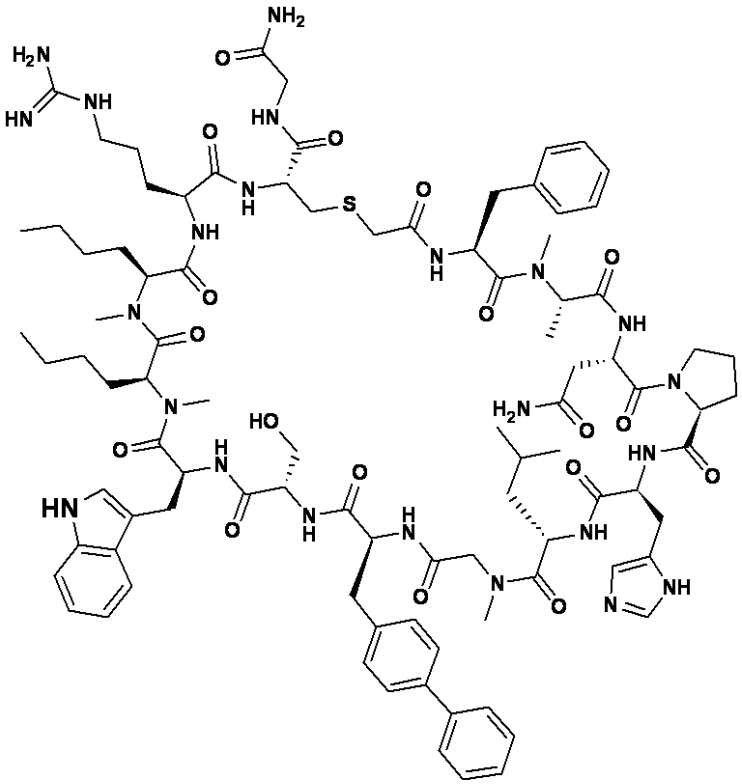
実施例１００６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４３．９０ (Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４４．２５ (Ｍ＋２Ｈ)

【０５６８】

実施例１００７の製造

【化１７５】



分子量: 1889.23

実施例１００７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

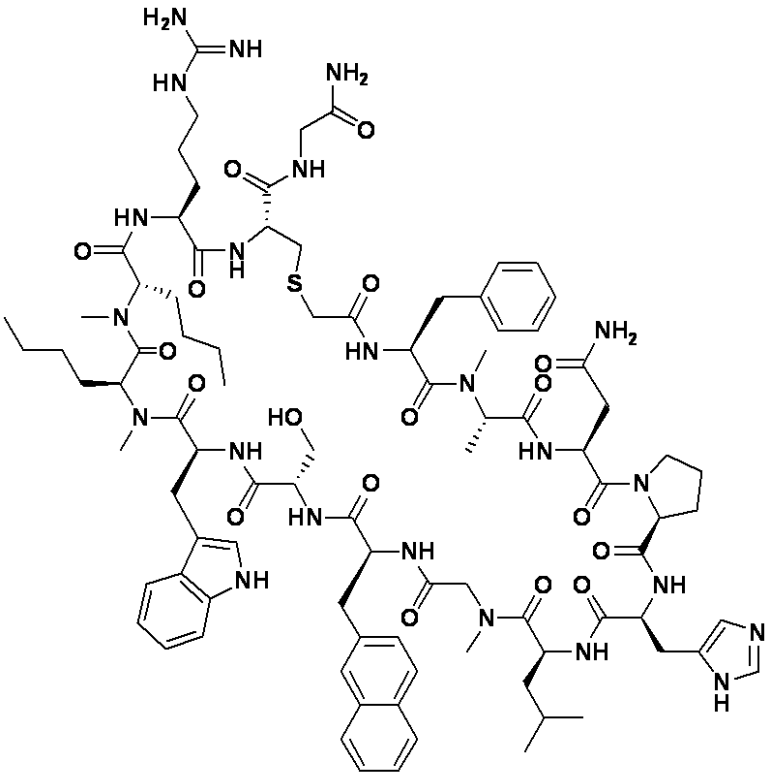
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６．１０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４５．１５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５６９】

実施例１００９の製造

【化１７６】



分子量: 1863.19

実施例１００９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

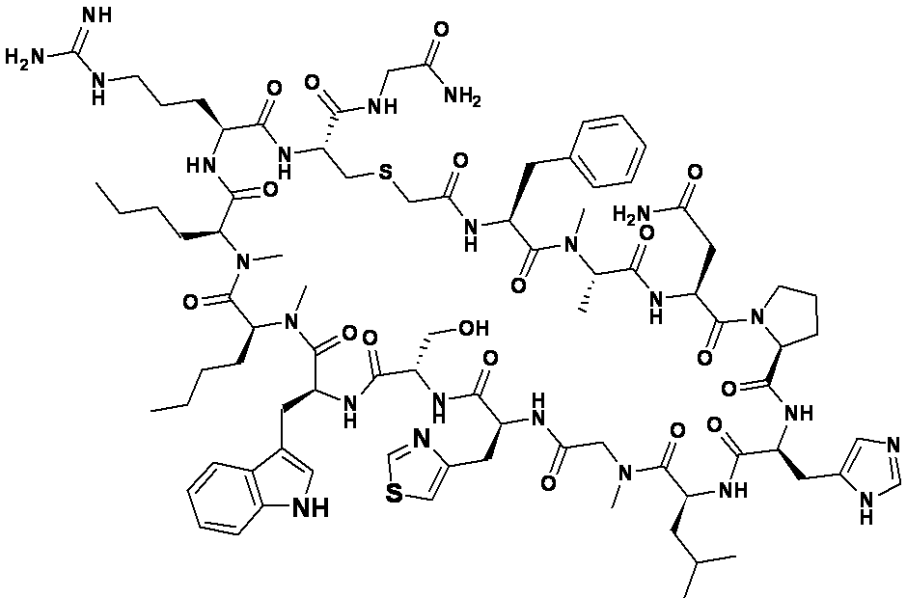
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２．４０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２．２０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７０】

実施例１０１０の製造

【化１７７】



分子量: 1820.15

実施例１０１０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

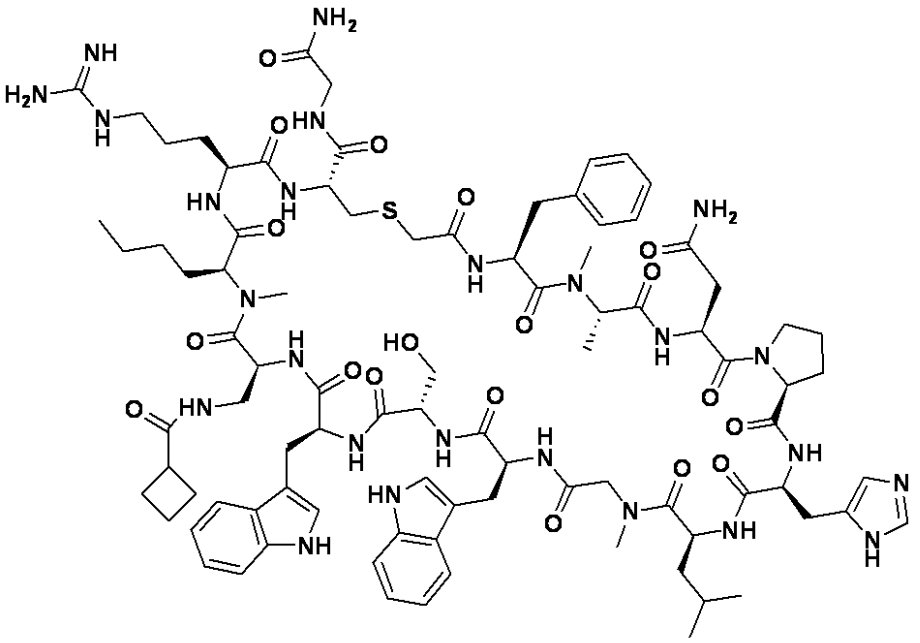
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１．２５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．６０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７１】

実施例１０１１の製造

【化１７８】



分子量: 1893.18

実施例１０１１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－(シクロブタンカルボキサミド)プロパン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

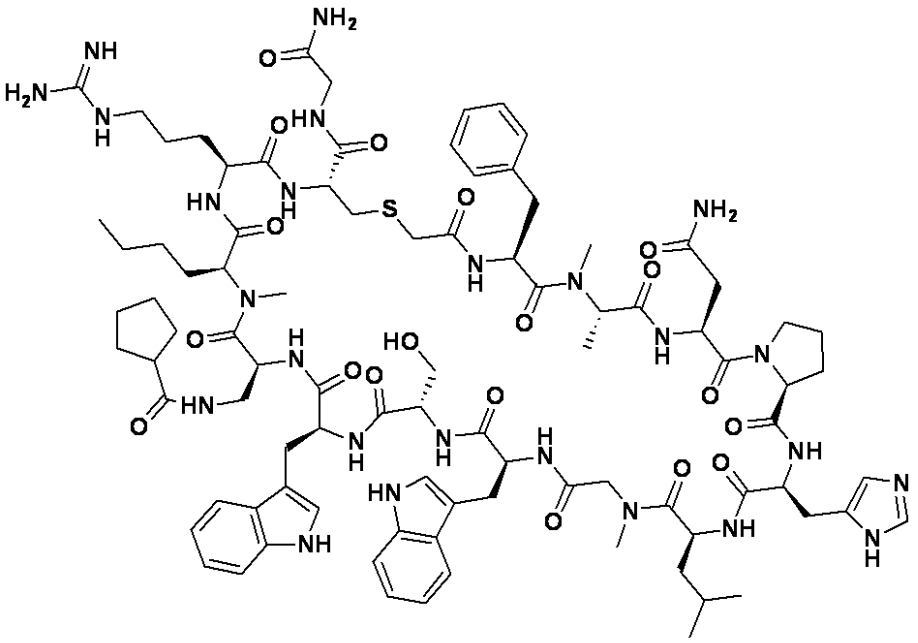
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４７.６５ (Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４７.３５ (Ｍ＋２Ｈ)

【０５７２】

実施例１０１２の製造

【化１７９】



分子量: 1907.20

実施例１０１２を、以外、の製造について記載した一般的方法に従い製造した実施例１１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－(シクロペンタンカルボキサミド)プロパン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

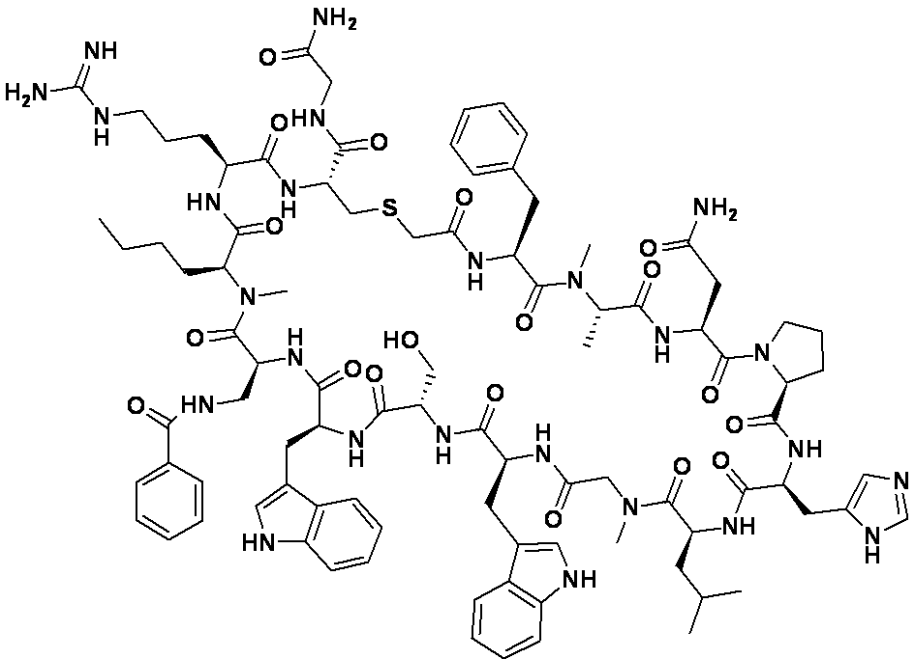
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４.３０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４.２０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７３】

実施例１０１３の製造

【化１８０】



分子量: 1915.18

実施例１０１３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－ベンズアミドプロパン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：３５～８０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

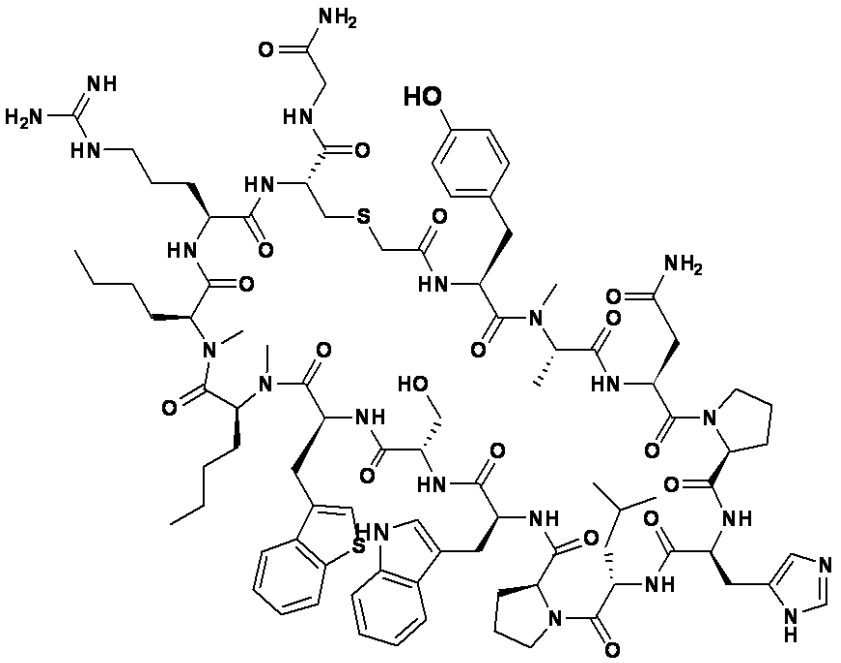
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５８.７５ (Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５８.３５ (Ｍ＋２Ｈ)

【０５７４】

実施例１０１４の製造

【化１８１】



分子量: 1911.25

実施例１０１４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～５０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

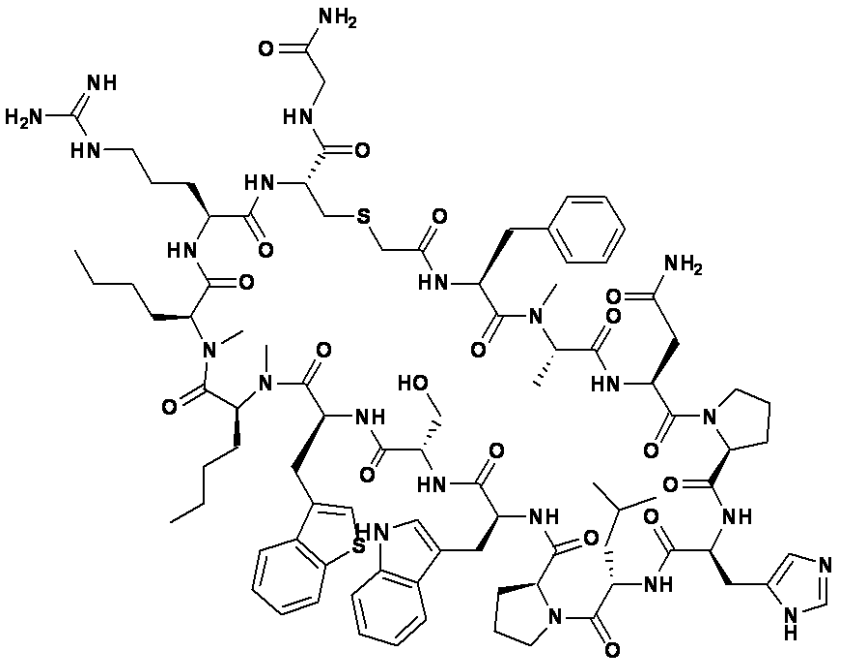
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６.３０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６.３０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７５】

実施例１０１５の製造

【化１８２】



分子量: 1895.26

実施例１０１５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで７０％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

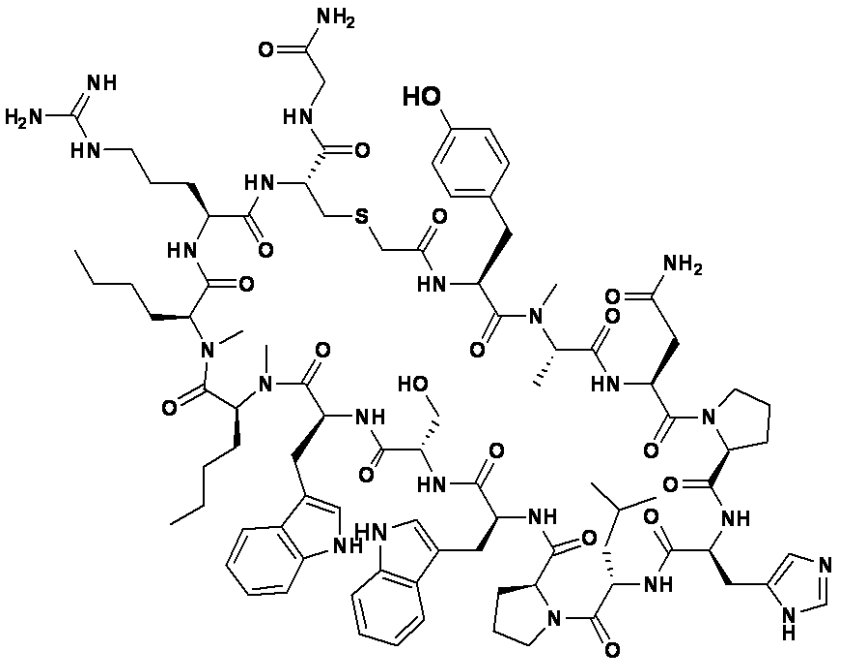
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.４５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.４０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７６】

実施例１０１６の製造

【化１８３】



分子量: 1894.20

実施例１０１６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

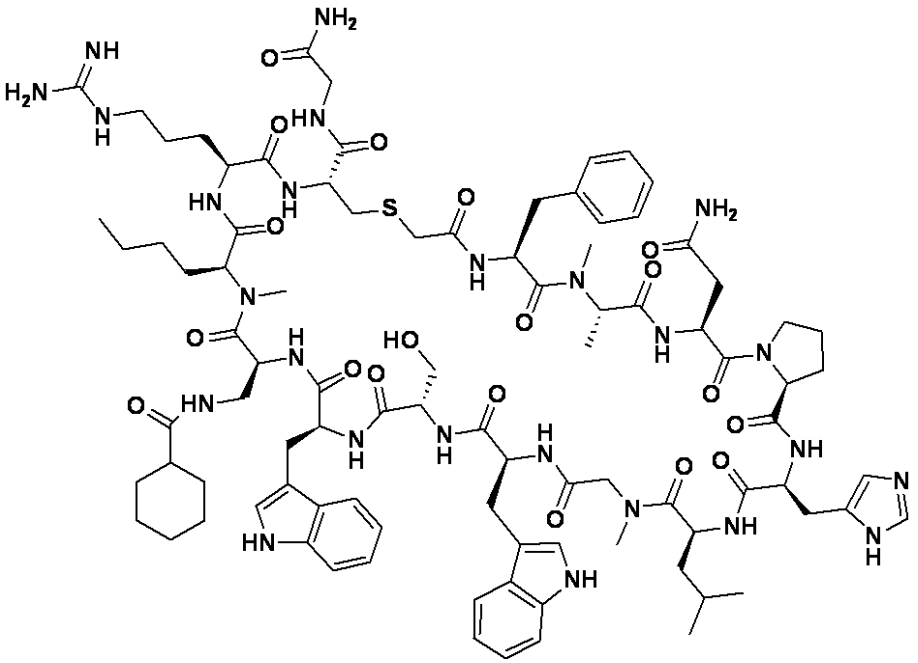
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４８.２０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４８.１５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７７】

実施例１０１７の製造

【化１８４】



分子量: 1921.23

実施例１０１７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－(シクロヘキサンカルボキサミド)プロパン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

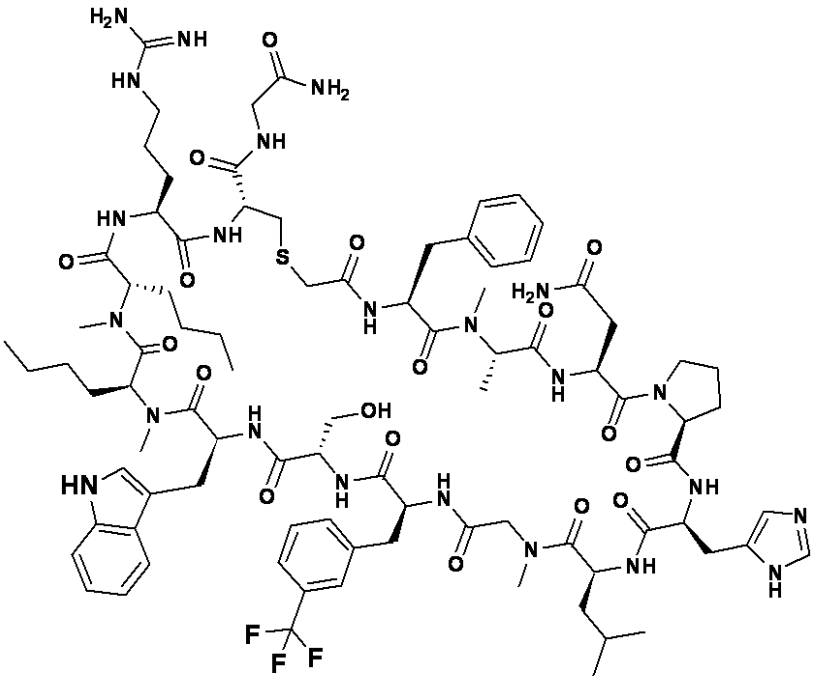
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６１.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６１.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７８】

実施例１０１８の製造

【化１８５】



分子量: 1881.13

実施例１０１８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

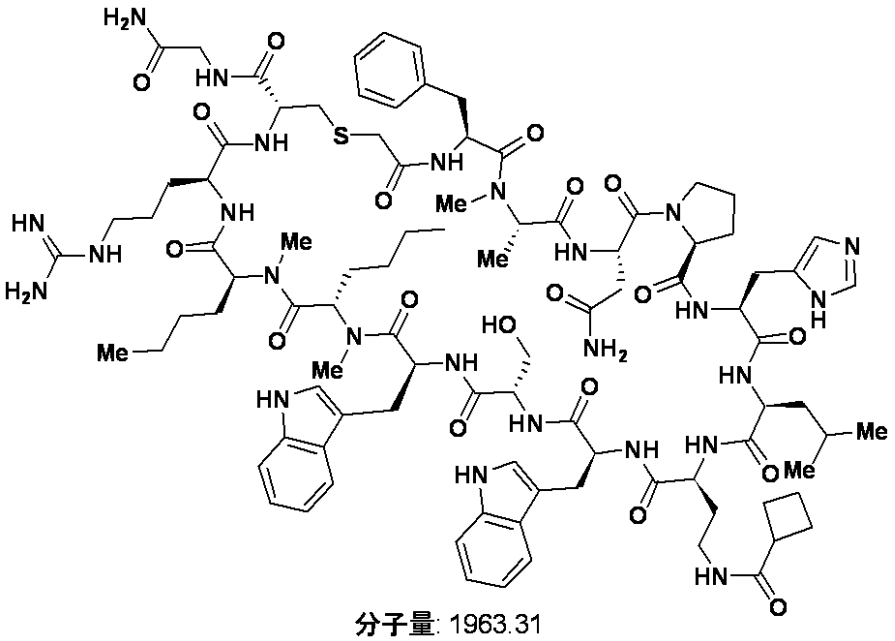
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５７９】

実施例１０１９の製造

【化１８６】



分子量: 1963.31

実施例１０１９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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)－４－(シクロブタンカルボキサミド)ブタン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

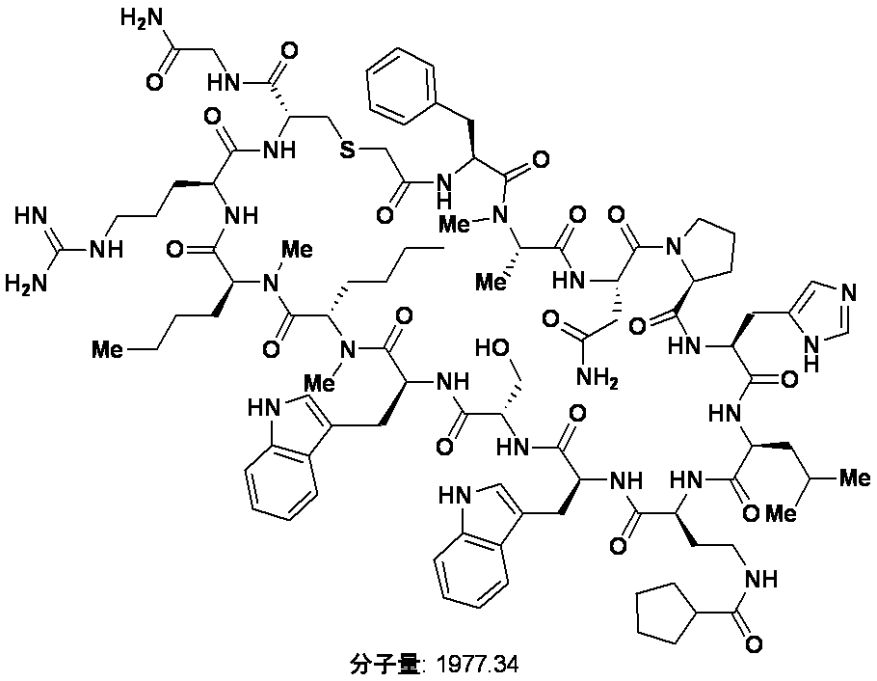
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８２．５０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８２．２５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８０】

実施例１０２０の製造

【化１８７】



実施例１０２０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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)－４－(シクロペンタンカルボキサミド)ブタン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は3mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８９％であった。

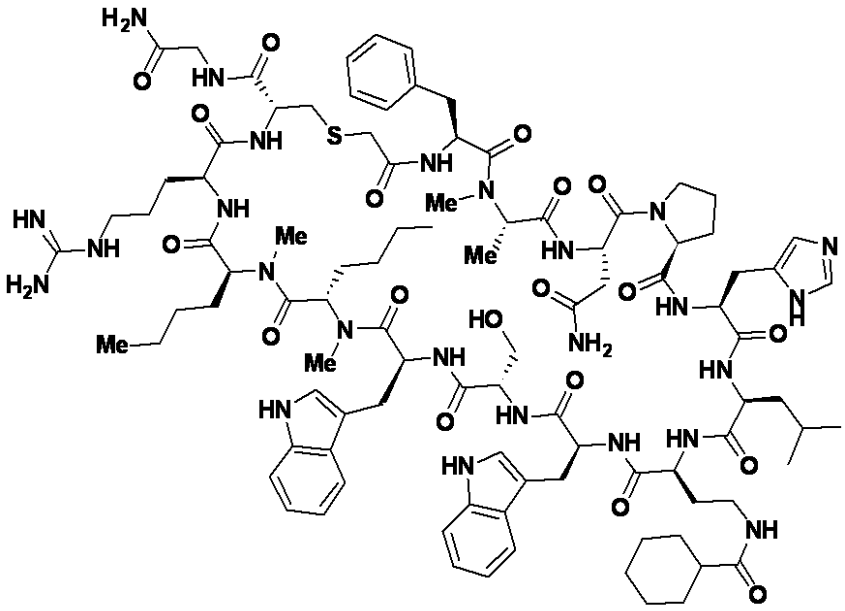
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８９．３０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８９．４５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８１】

実施例１０２１の製造

【化１８８】



分子量 1991.36

実施例１０２１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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)－４－(シクロヘキサンカルボキサミド)ブタン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

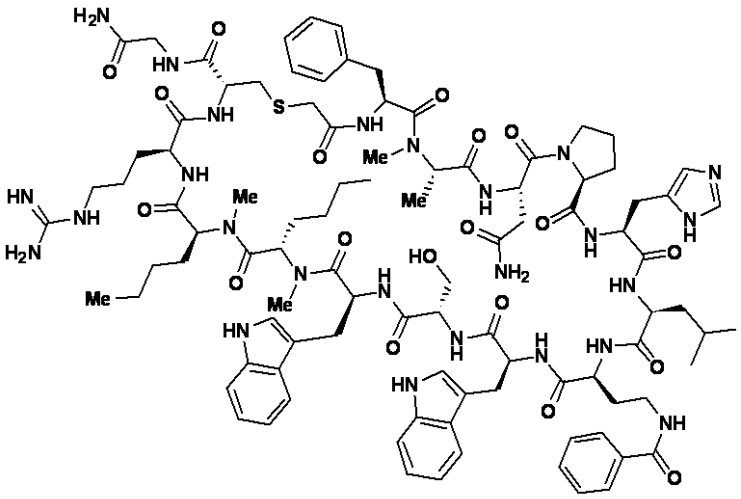
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９６．７５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９６．７５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８２】

実施例１０２２の製造

【化１８９】



分子量: 1985.32

実施例１０２２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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)－４－ベンズアミドブタン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

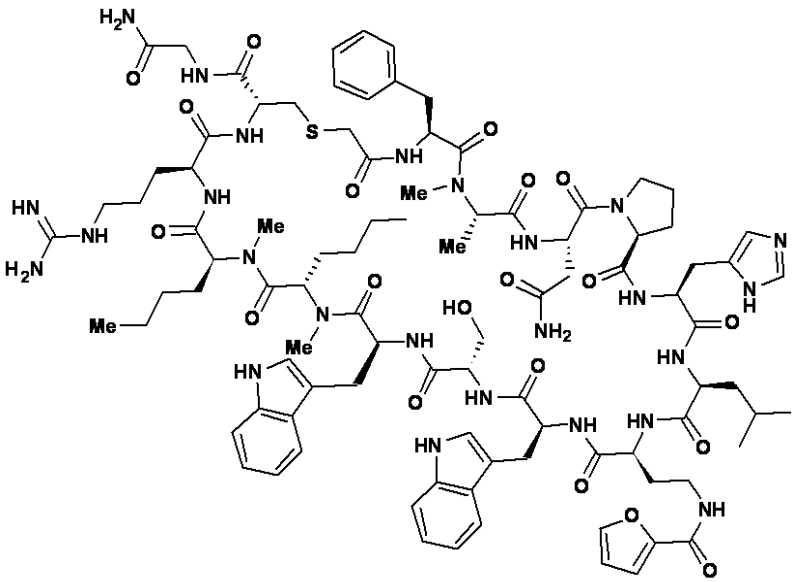
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９３．３５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９３．４５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８３】

実施例１０２３の製造

【化１９０】



分子量: 1975.28

実施例１０２３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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)－４－(フラン－２－カルボキサミド)ブタン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

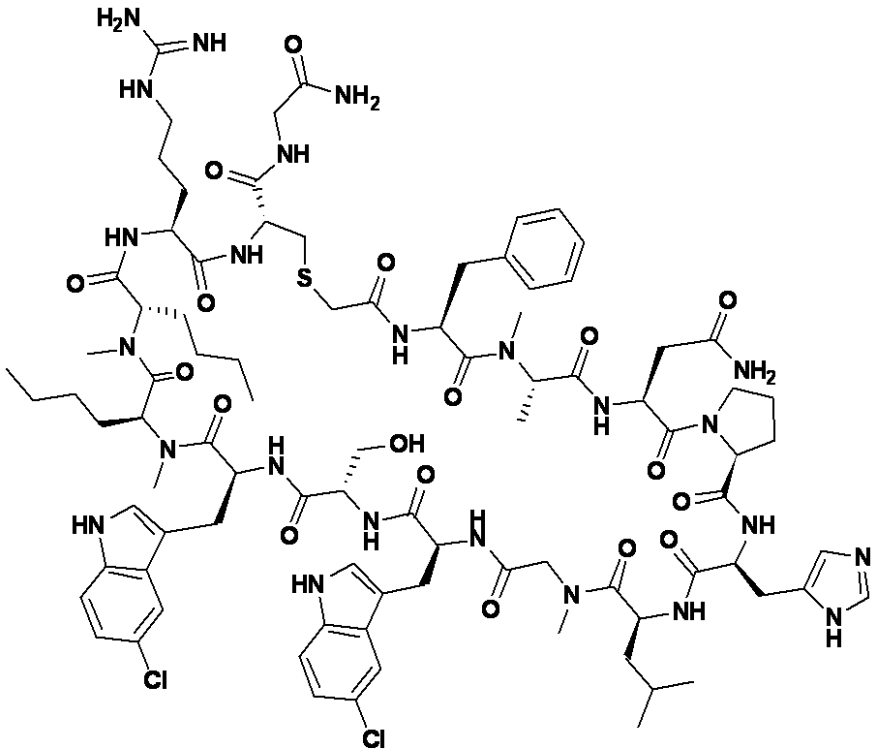
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８８．７５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８８．７５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８４】

実施例１０２４の製造

【化１９１】



分子量 1921.06

実施例１０２４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

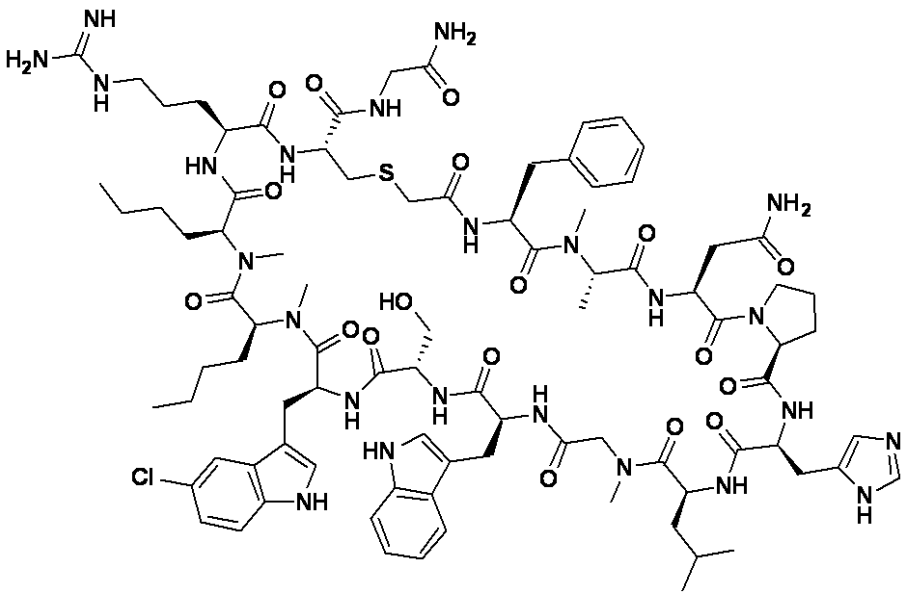
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６１．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６１．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８５】

実施例１０２５の製造

【化１９２】



分子量: 1886.61

実施例１０２５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

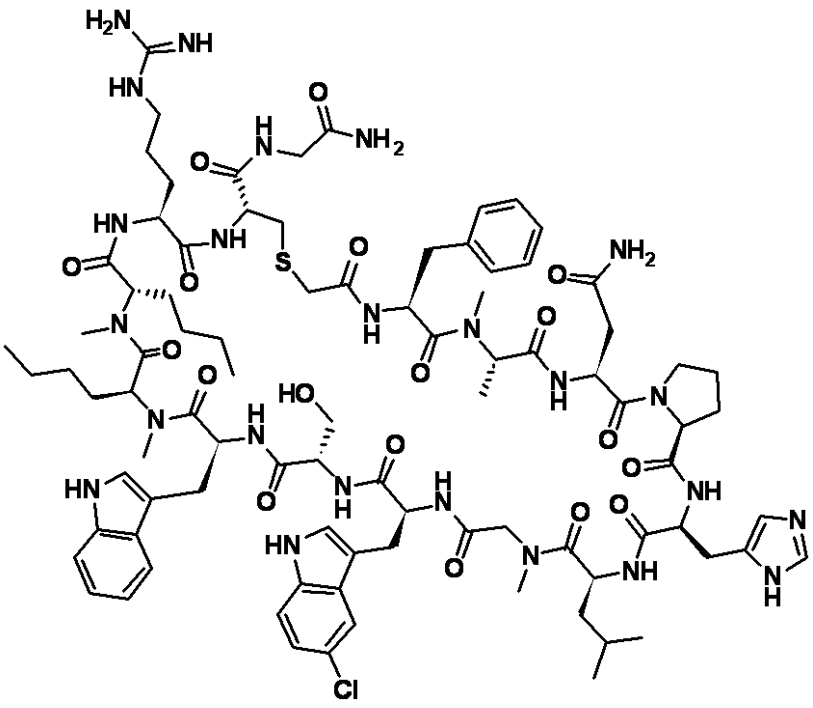
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４４.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４４.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８６】

実施例１０２６の製造

【化１９３】



分子量: 1886.61

実施例１０２６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

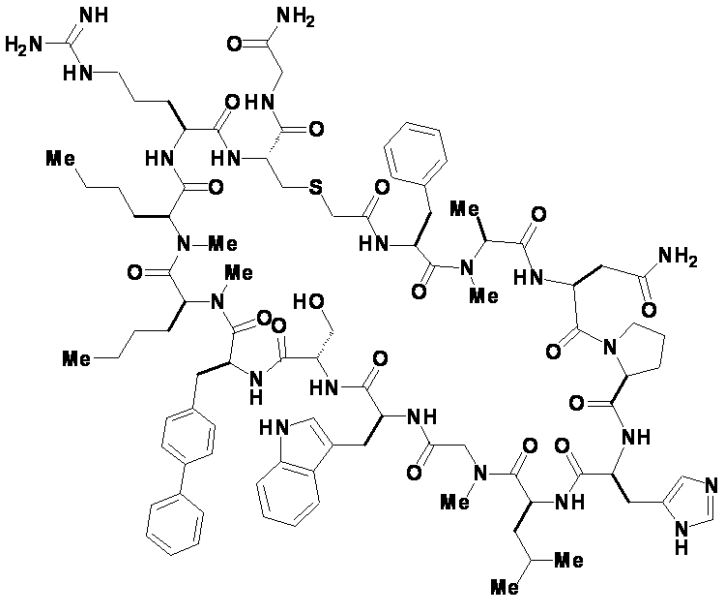
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８７】

実施例１０２８の製造

【化１９４】



分子量: 1889.23

実施例１０２８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

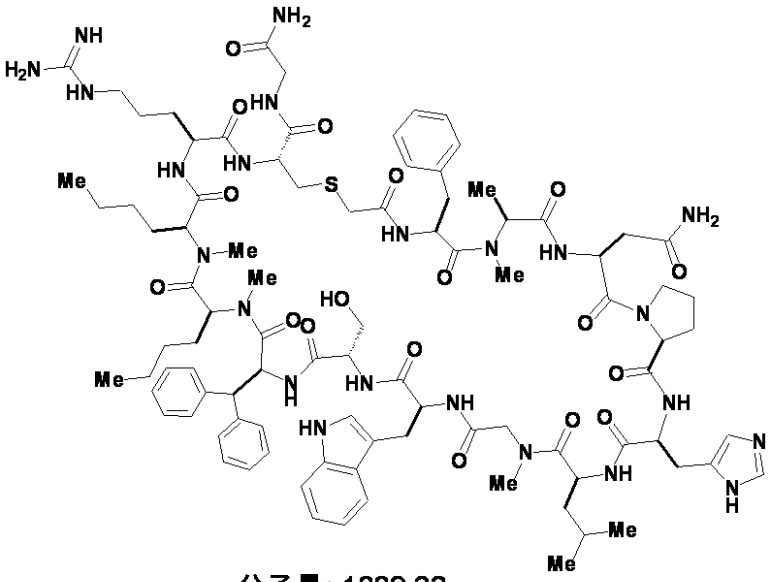
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４５.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４５.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８８】

実施例１０２９の製造

【化１９５】



分子量: 1889.23

実施例１０２９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

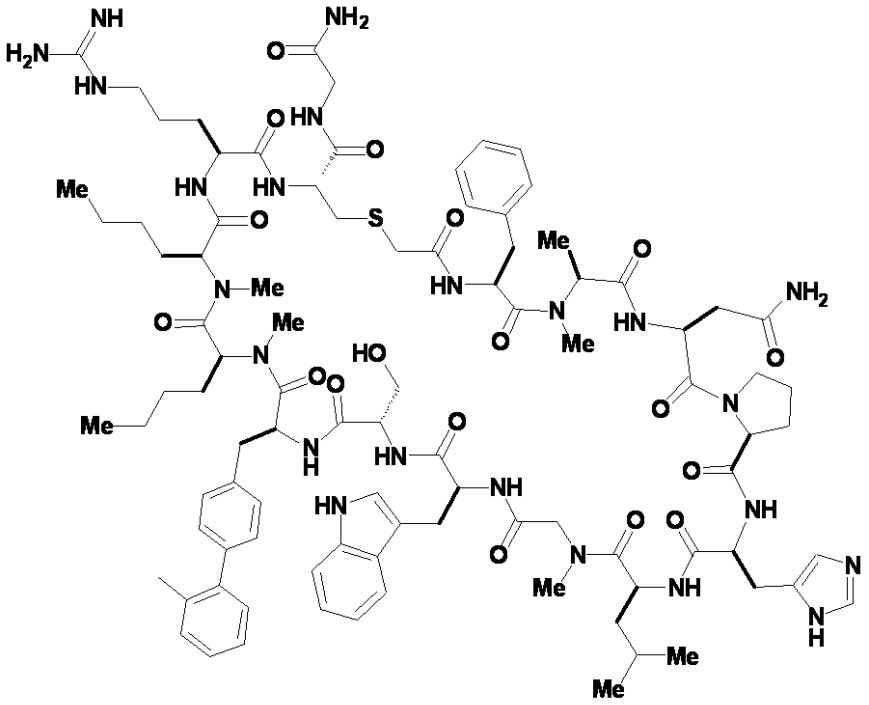
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５８９】

実施例１０３０の製造

【化１９６】



分子量: 1903.25

実施例１０３０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

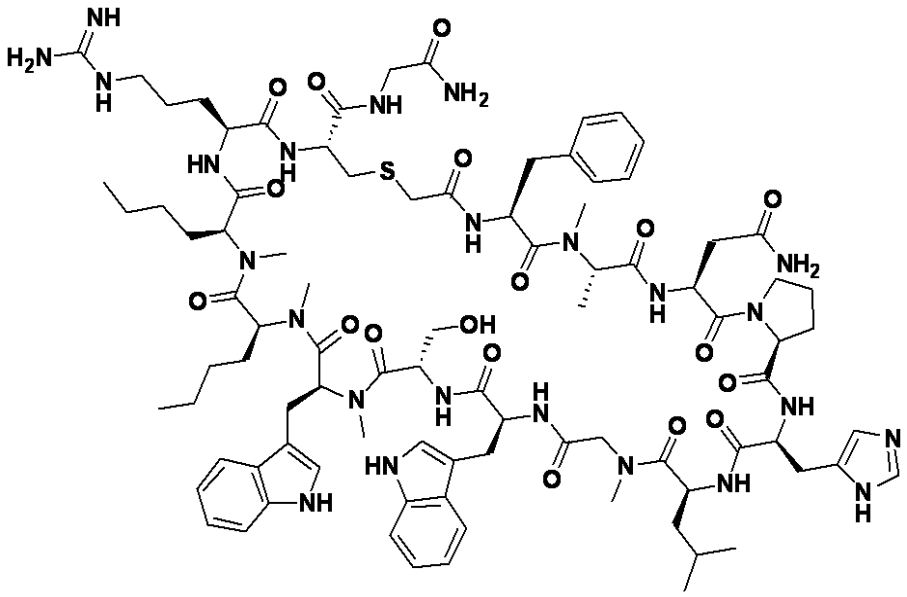
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５３.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５２.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９０】

実施例１０３１の製造

【化１９７】



分子量: 1866.19

実施例１０３１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～５０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

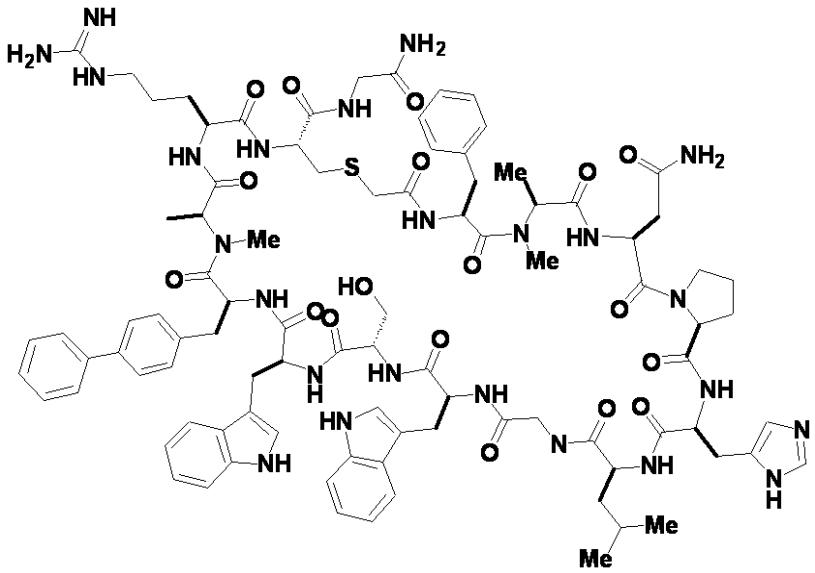
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９１】

実施例１０３２の製造

【化１９８】



分子量: 1906.17

実施例１０３２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

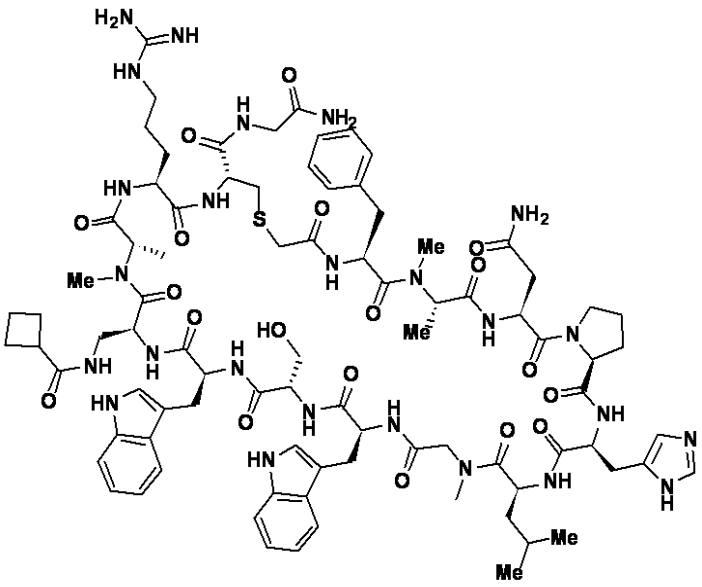
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５３．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５４．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９２】

実施例１０３３の製造

【化１９９】



分子量: 1851.10

実施例１０３３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－(シクロブタンカルボキサミド)プロパン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳにより精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを２５分かけて、次いで５０％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

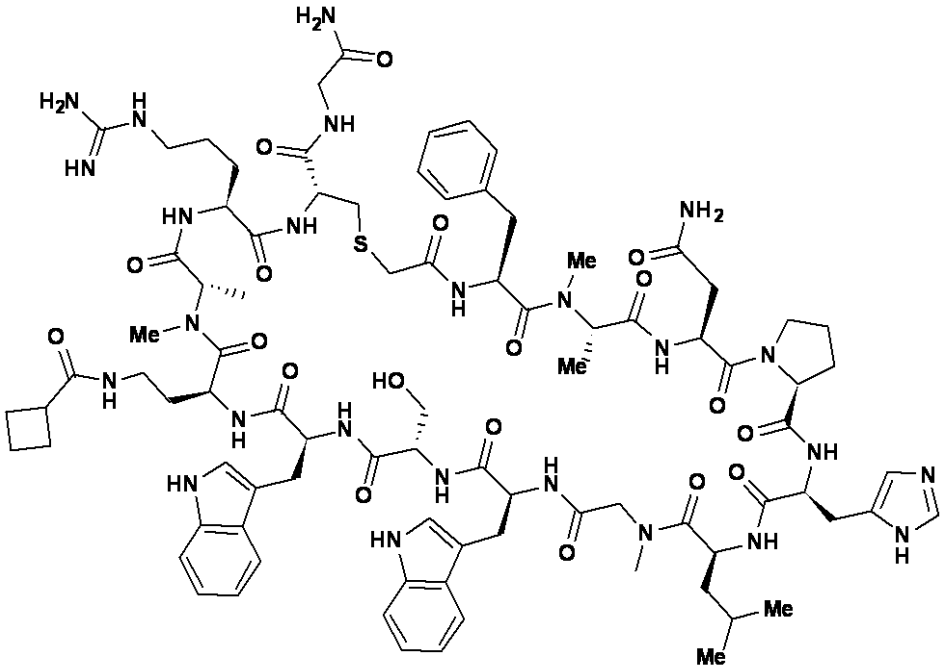
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９３】

実施例１０３４の製造

【化２００】



分子量: 1865.12

実施例１０３４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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)－４－(シクロブタンカルボキサミド)ブタン酸を“カスタムアミノ酸カップリング方法”で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

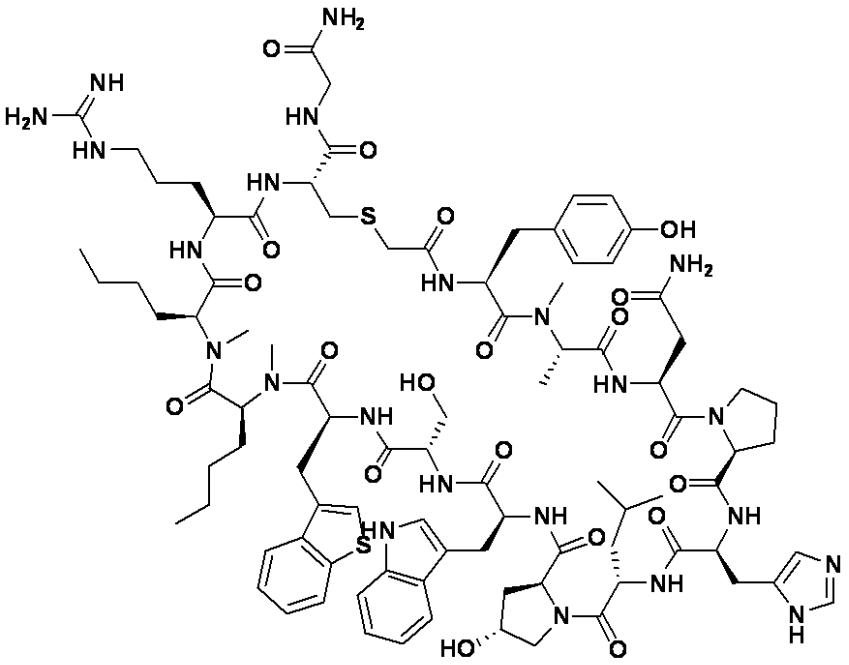
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９４】

実施例１０３５の製造

【化２０１】



分子量: 1927.25

実施例１０３５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

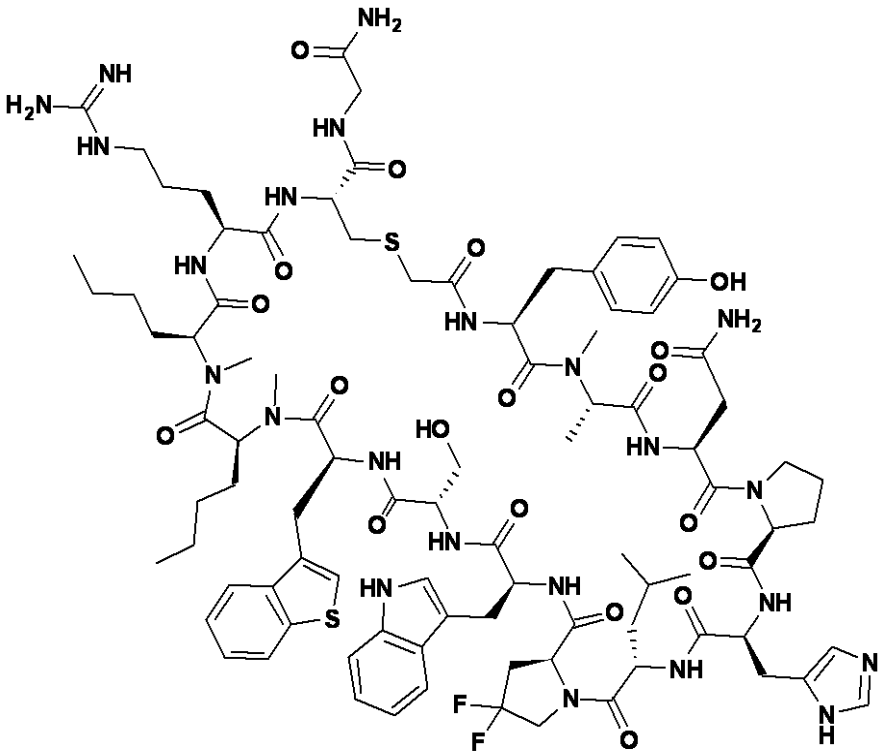
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．６(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９５】

実施例１０３６の製造

【化２０２】



分子量: 1947.24

実施例１０３６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

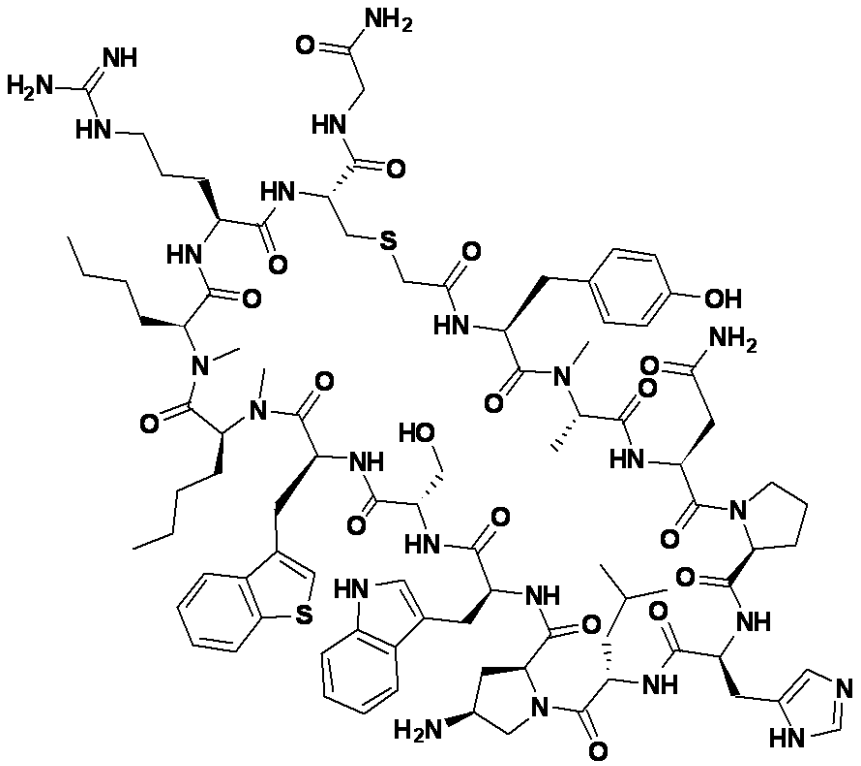
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９６】

実施例１０３７の製造

【化２０３】



分子量: 1926.27

実施例１０３７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

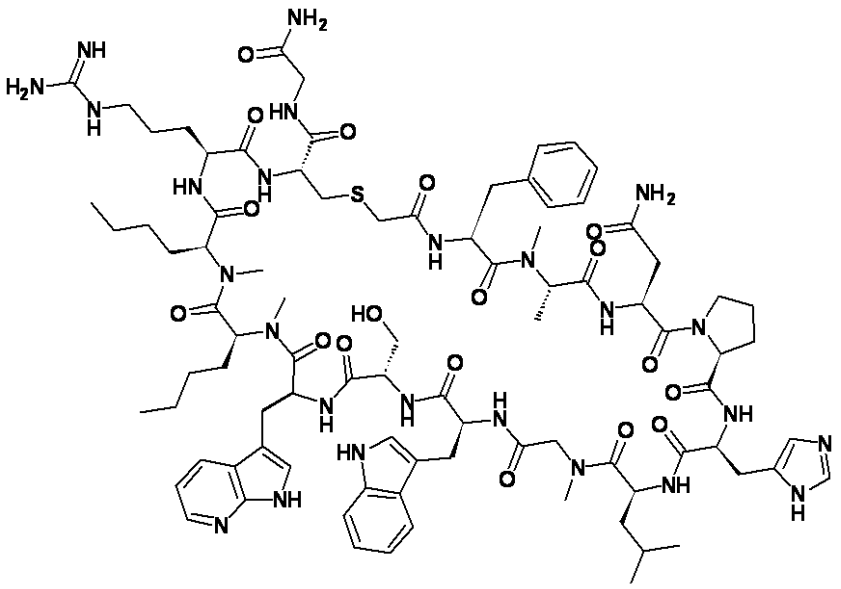
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９７】

実施例１０３８の製造

【化２０４】



分子量: 1853.16

実施例１０３８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

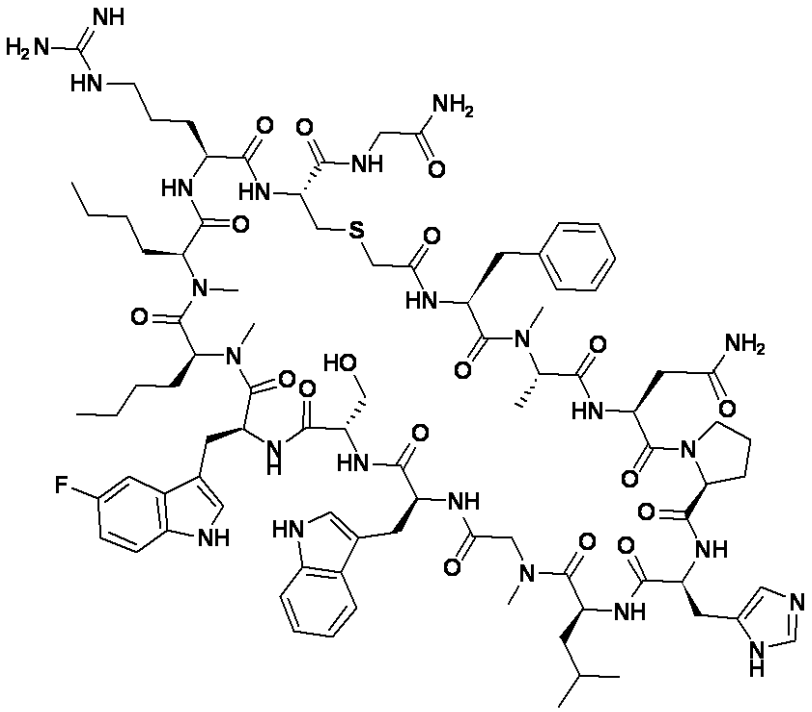
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９８】

実施例１０３９の製造

【化２０５】



分子量: 1870.16

実施例１０３９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

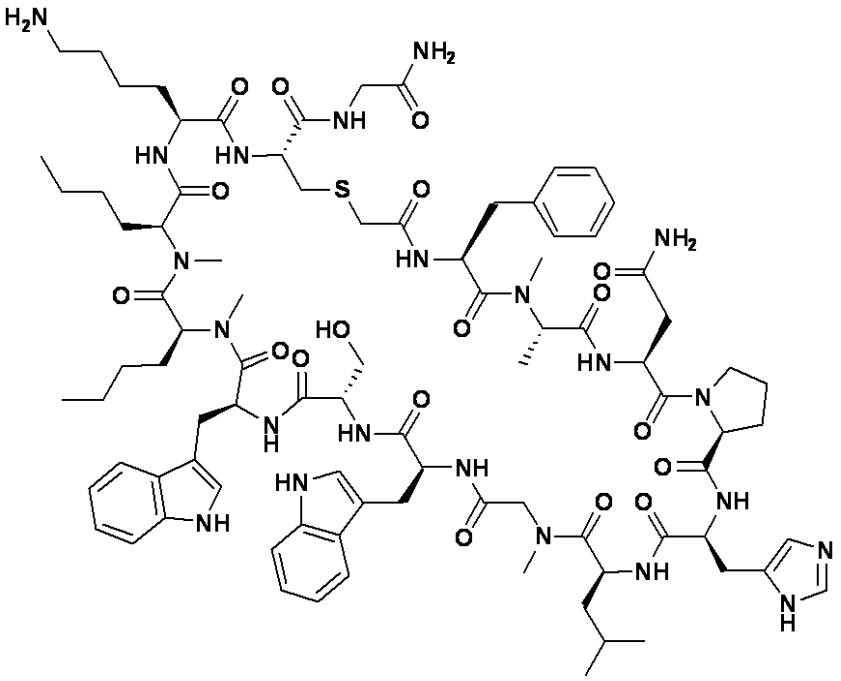
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３６．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０５９９】

実施例１０４０の製造

【化２０６】



分子量: 1824.15

実施例１０４０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

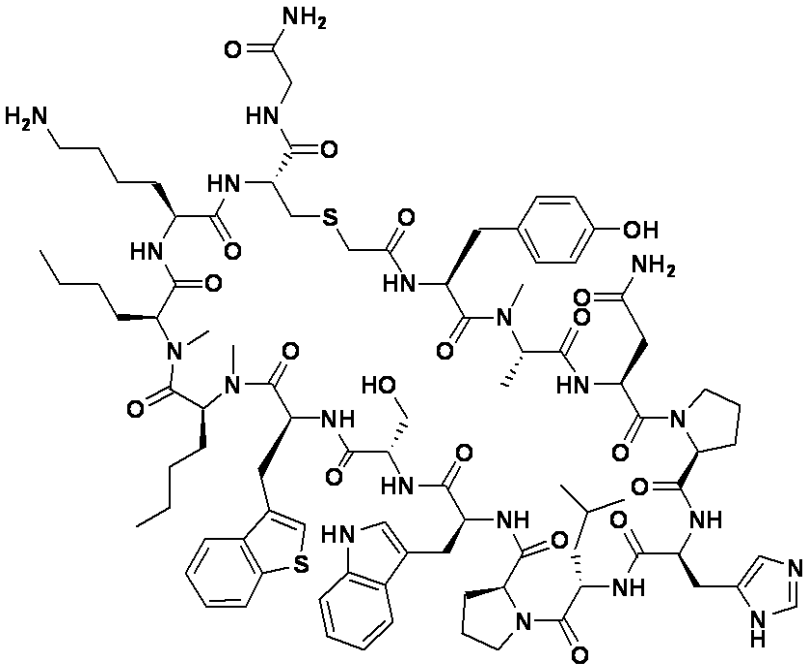
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６００】

実施例１０４１の製造

【化２０７】



分子量: 1883.24

実施例１０４１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

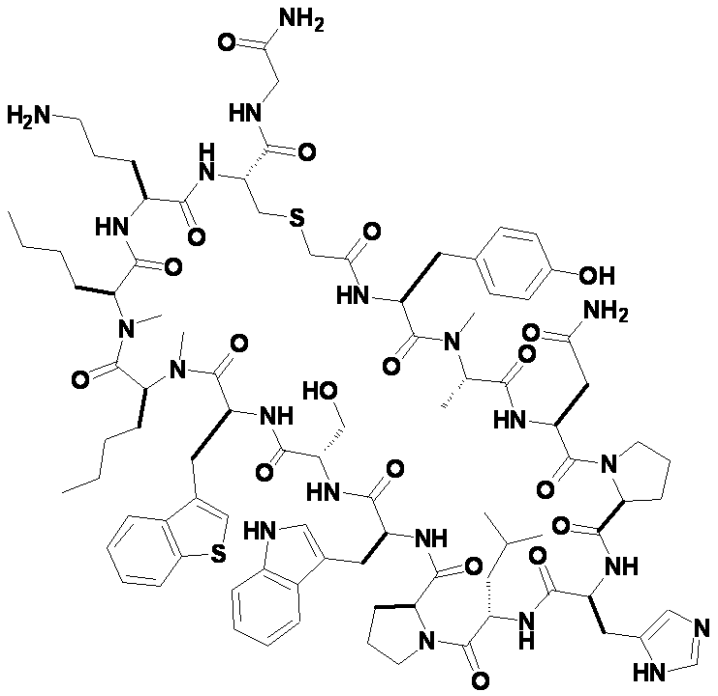
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０６０１】

実施例１０４２の製造

【化２０８】



分子量: 1869.21

実施例１０４２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

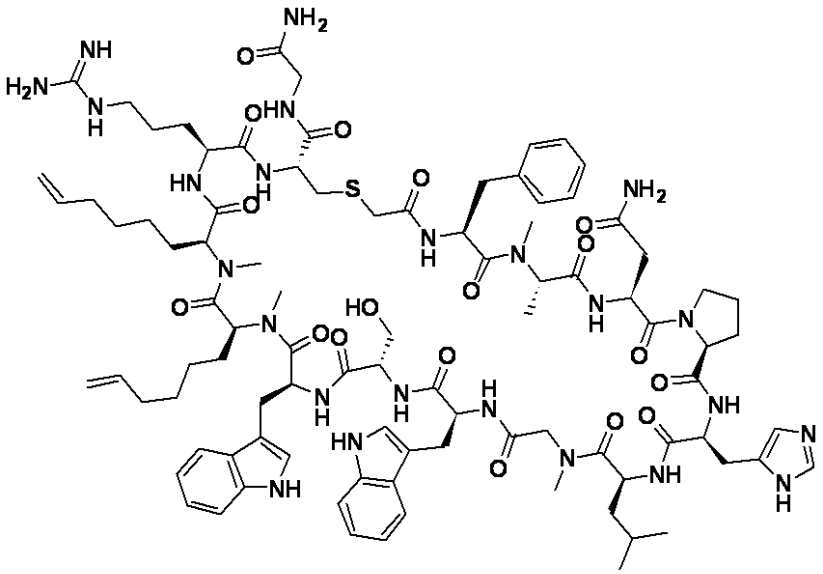
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３５．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３５．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６０２】

実施例１０４３の製造

【化２０９】



分子量: 1904.24

実施例１０４３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ａｘｉａ　Ｃ１８、３０×２５０；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％ＴＦＡ；勾配：１０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

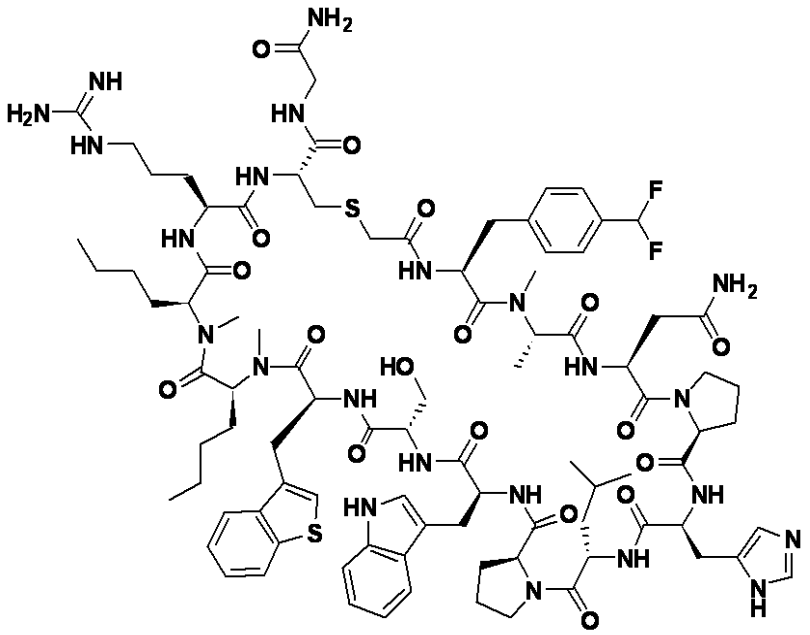
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５３.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｉ：保持時間＝１４.９８分

【０６０３】

実施例１０４４の製造

【化２１０】



分子量: 1945.26

実施例１０４４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

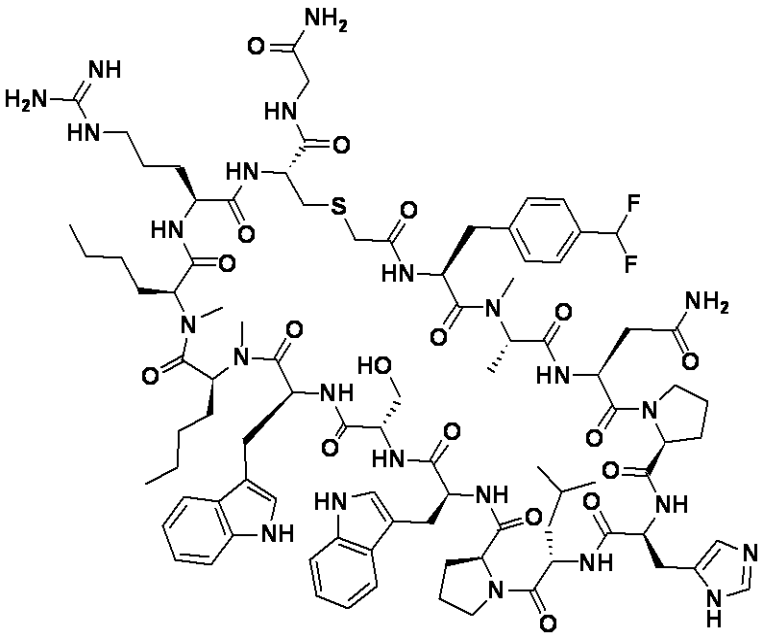
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９７３.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９７３.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６０４】

実施例１０４５の製造

【化２１１】



分子量: 1928.21

実施例１０４５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

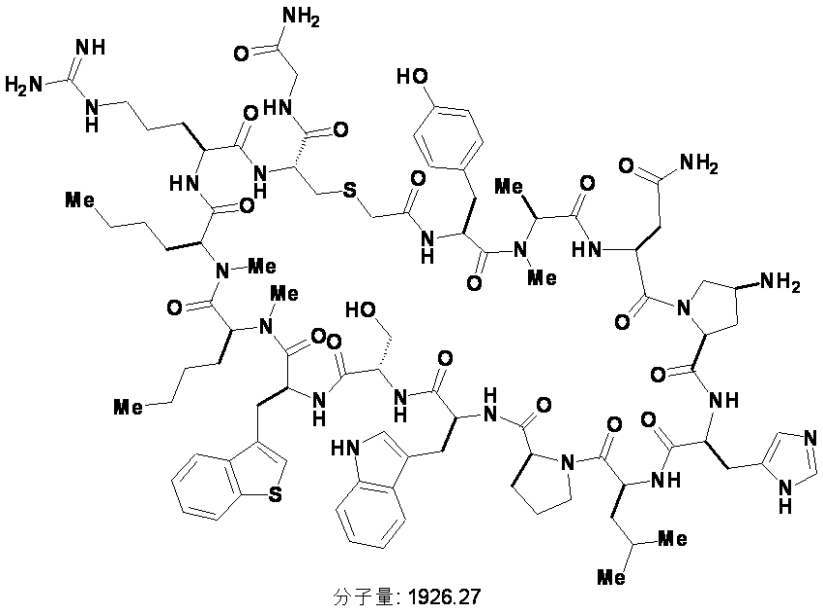
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６０５】

実施例１０４６の製造

【化２１２】



実施例１０４６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

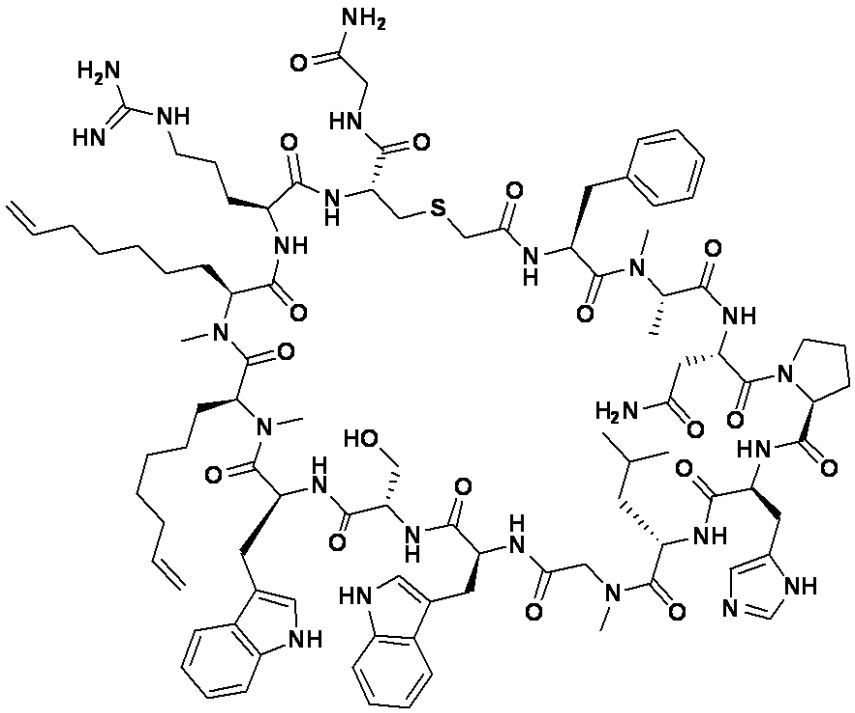
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６０６】

実施例１０４７の製造

【化２１３】



分子量: 1932.30

実施例１０４７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ａｘｉａ　Ｃ１８、３０×２５０；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００％であった。

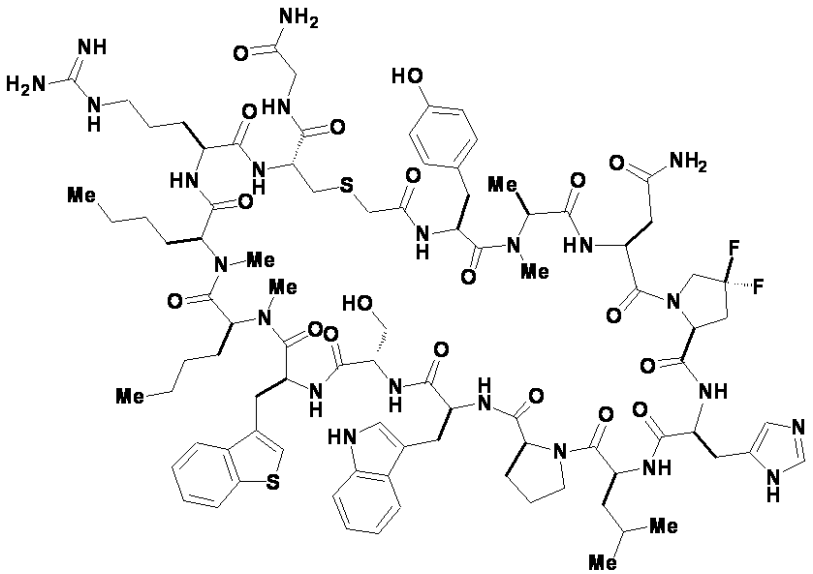
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６７.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｉ：保持時間＝１５.５８分

【０６０７】

実施例１０４８の製造

【化２１４】



実施例１０４８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

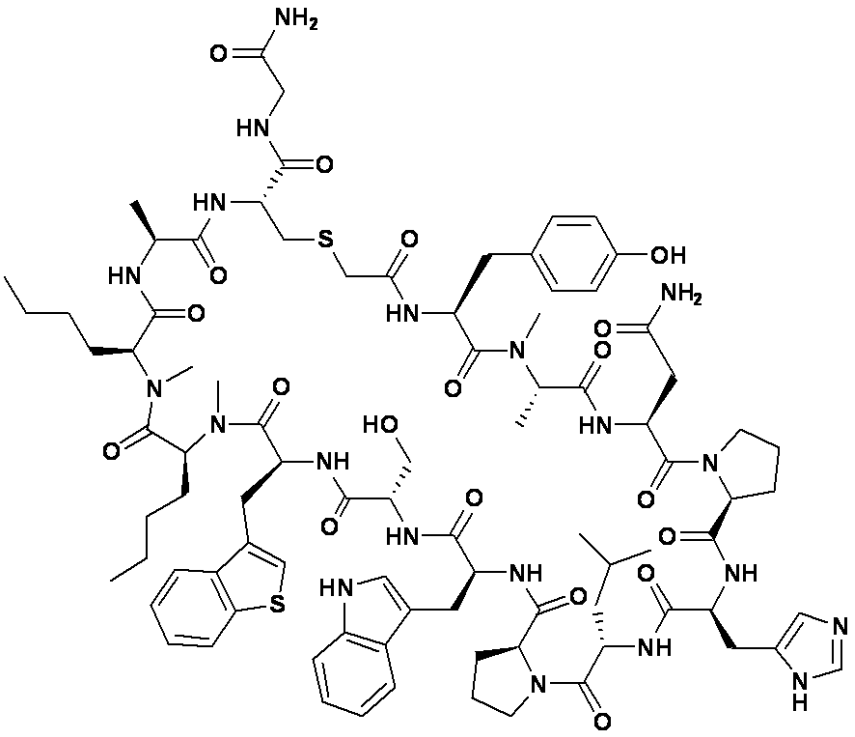
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６０８】

実施例１０４９の製造

【化２１５】



分子量: 1826.15

実施例１０４９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

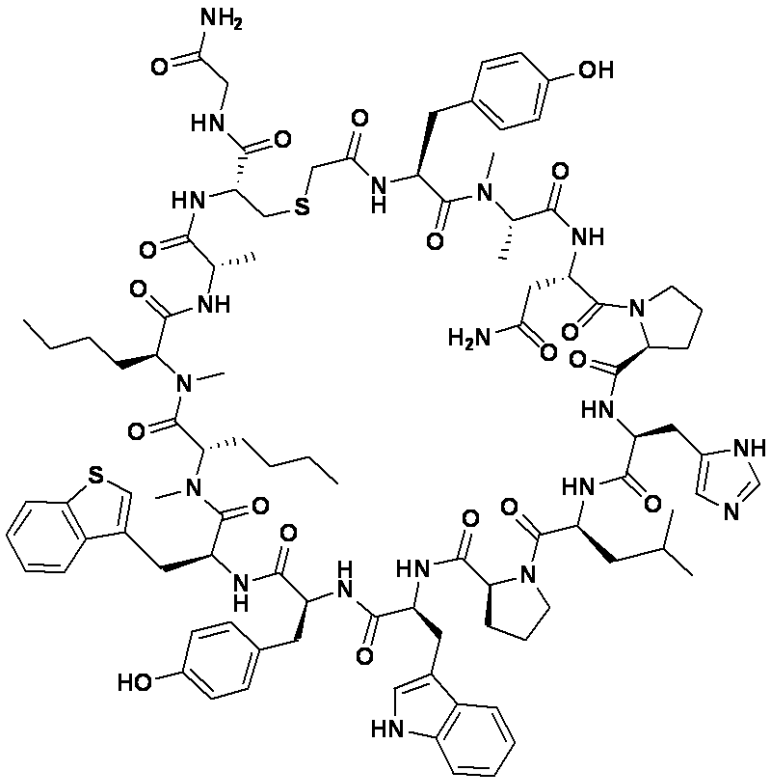
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６０９】

実施例１０５０の製造

【化２１６】



分子量: 1902.24

実施例１０５０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

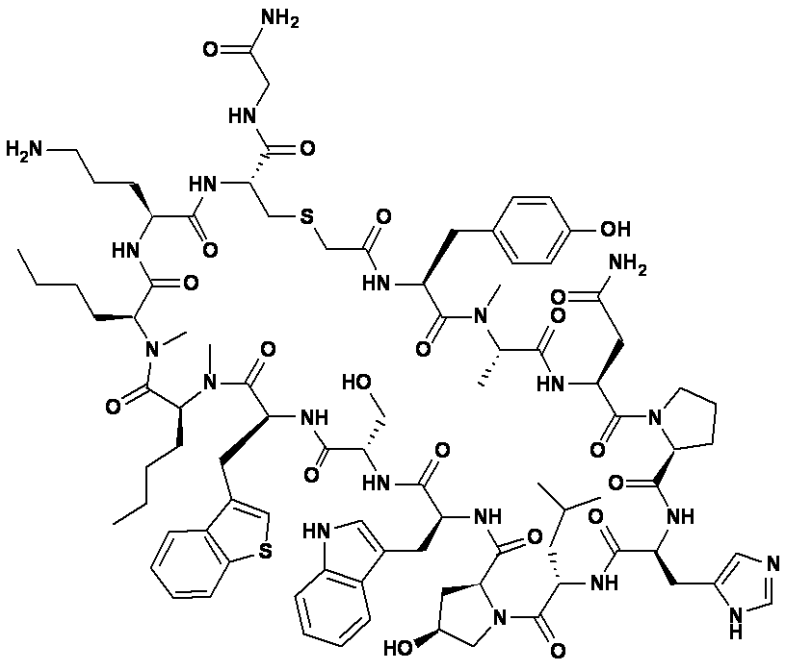
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０６１０】

実施例１０５１の製造

【化２１７】



分子量: 1885.21

実施例１０５１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．５㎎　であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

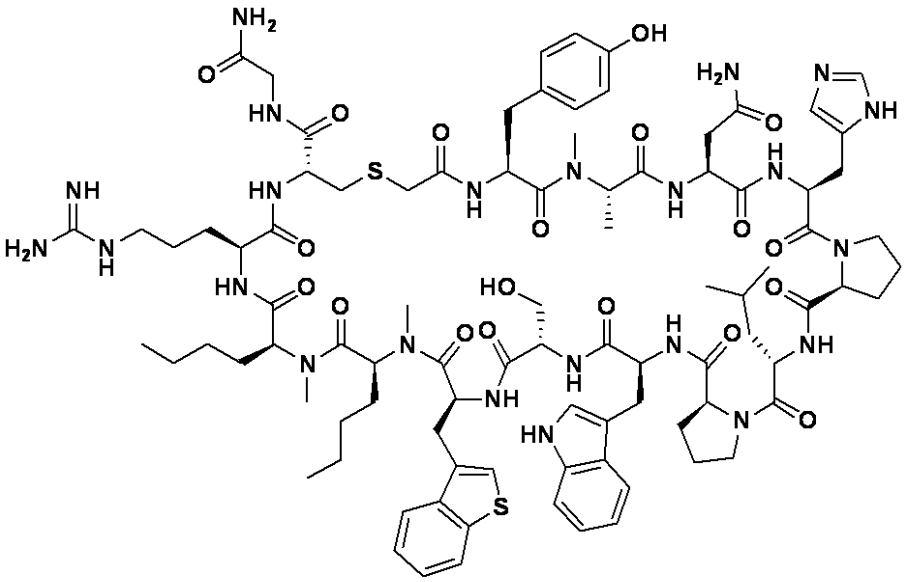
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０６１１】

実施例１０５２の製造

【化２１８】



分子量: 1911.25

実施例１０５２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる２分取ＨＰＬＣ注入により精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　３０×１００；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：０～１００％Ｂを２０分、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物を最少量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１．１ｍｇであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８分、ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．９(Ｍ＋Ｈ)

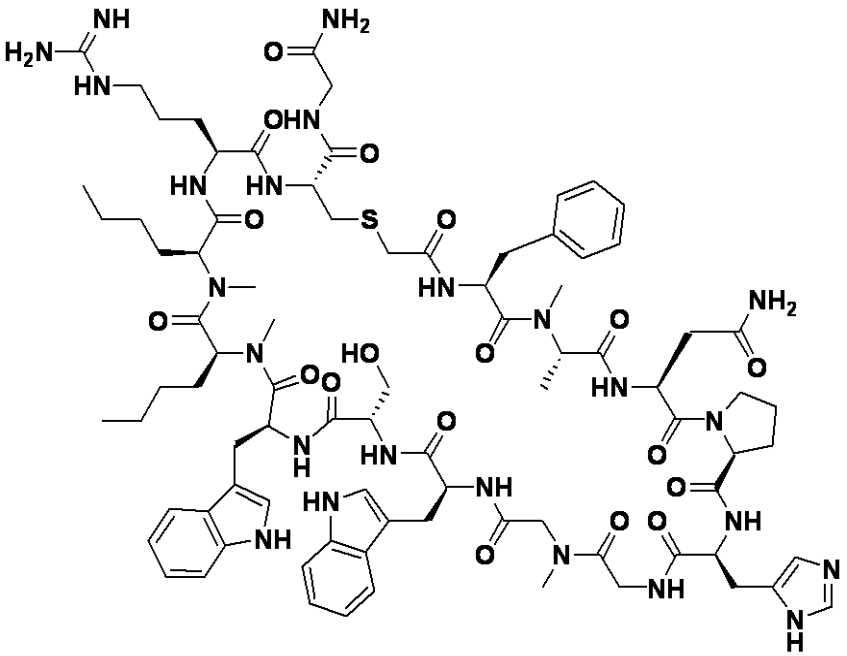
分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：保持時間＝７．８分

分析的ＨＰＬＣ条件Ｈ：保持時間＝９．３５分

【０６１２】

実施例１０５３の製造

【化２１９】



分子量: 1796.06

実施例１０５３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる２分取ＨＰＬＣ注入により精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　３０×１００；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：０～１００％Ｂを２０分、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物を最少量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は０．５mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

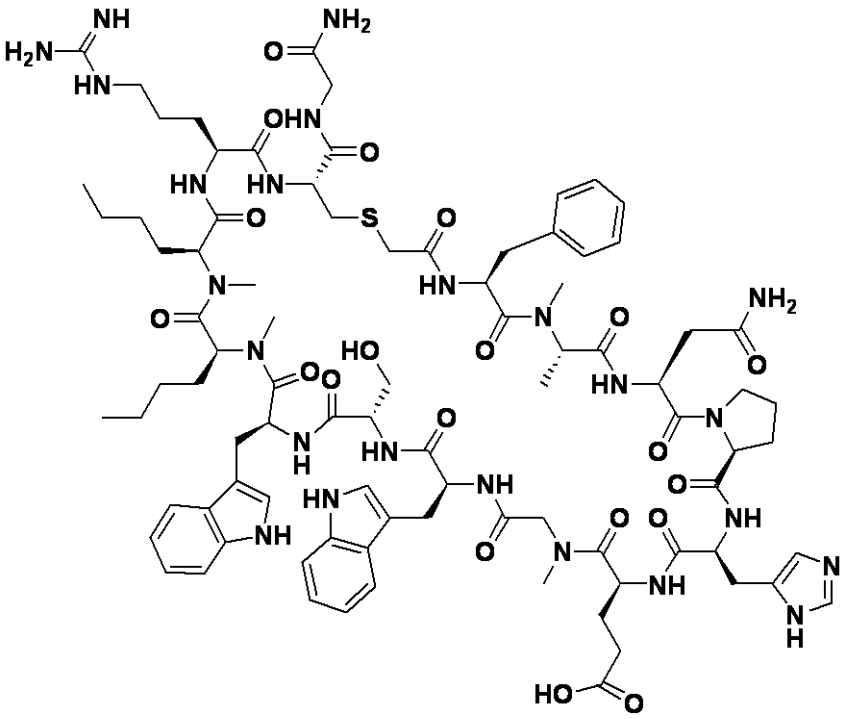
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１２．７４分

【０６１３】

実施例１０５４の製造

【化２２０】



分子量: 1868.12

実施例１０５４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる２分取ＨＰＬＣ注入により精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　３０×１００；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：０～１００％Ｂを２０分、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物を最少量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は４．７mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００％であった。

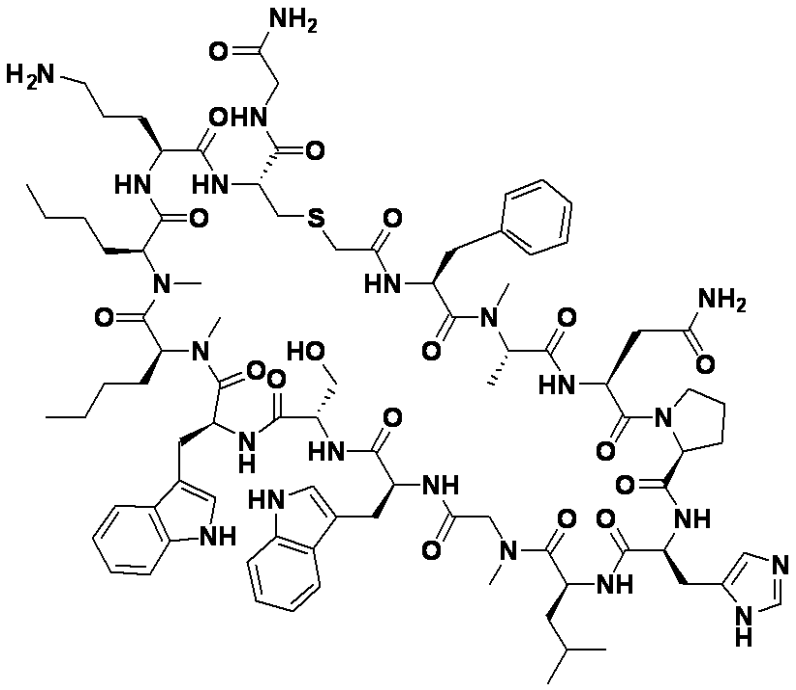
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３．４８分

【０６１４】

実施例１０５５の製造

【化２２１】



分子量: 1810.13

実施例１０５５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる２分取ＨＰＬＣ注入により精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　３０×１００；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：０～１００％Ｂを２０分、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物を最少量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１．６mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００％であった。

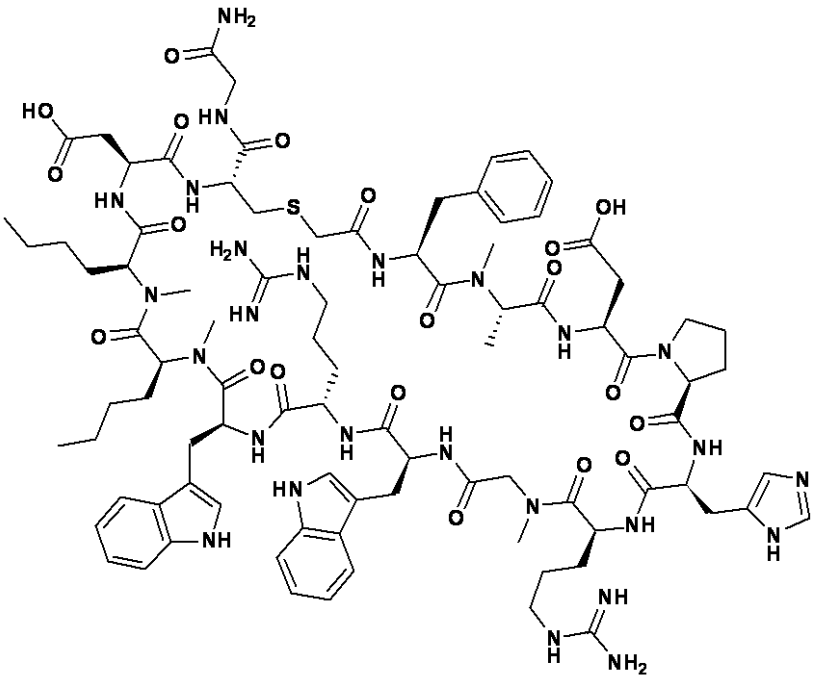
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３．５４分

【０６１５】

実施例１０５６の製造

【化２２２】



分子量: 1924.19

実施例１０５６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる２分取ＨＰＬＣ注入により精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　３０×１００；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：０～１００％Ｂを２０分、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物を最少量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は３．６mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９．２％であった。

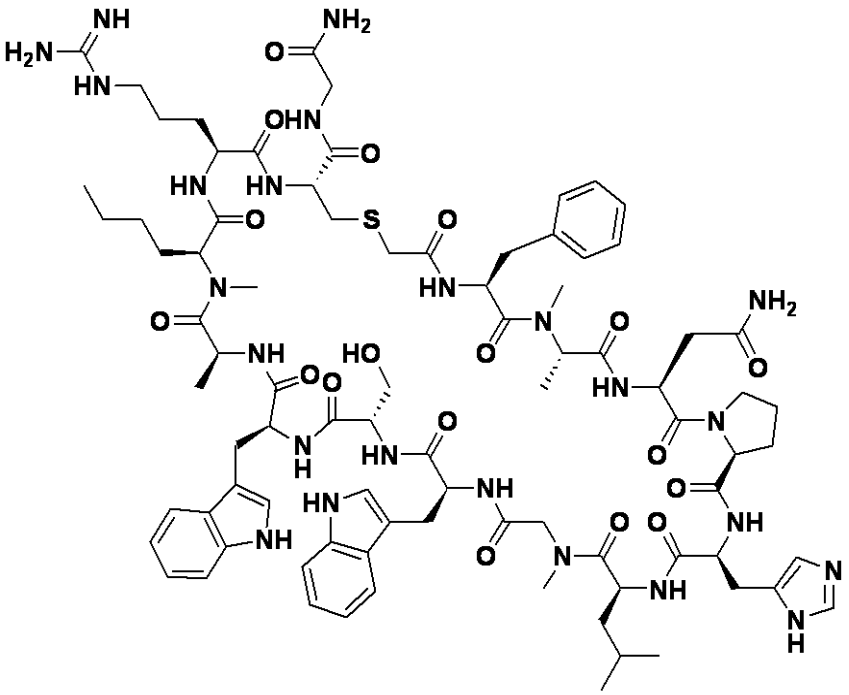
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１２．３３分

【０６１６】

実施例１０５７の製造

【化２２３】



分子量: 1796.06

実施例１０５７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる２分取ＨＰＬＣ注入により精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　３０×１００；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：０～１００％Ｂを２０分、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物を最少量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は８．７mgであり、ＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９．５％であった。

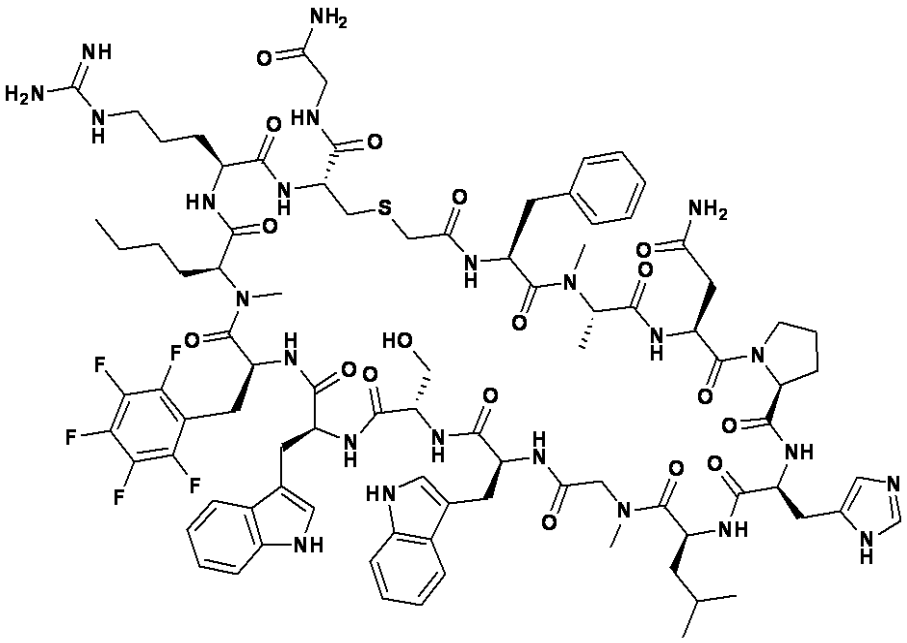
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１１．７６分

【０６１７】

実施例１０５８の製造

【化２２４】



分子量: 1962.11

実施例１０５８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．７ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

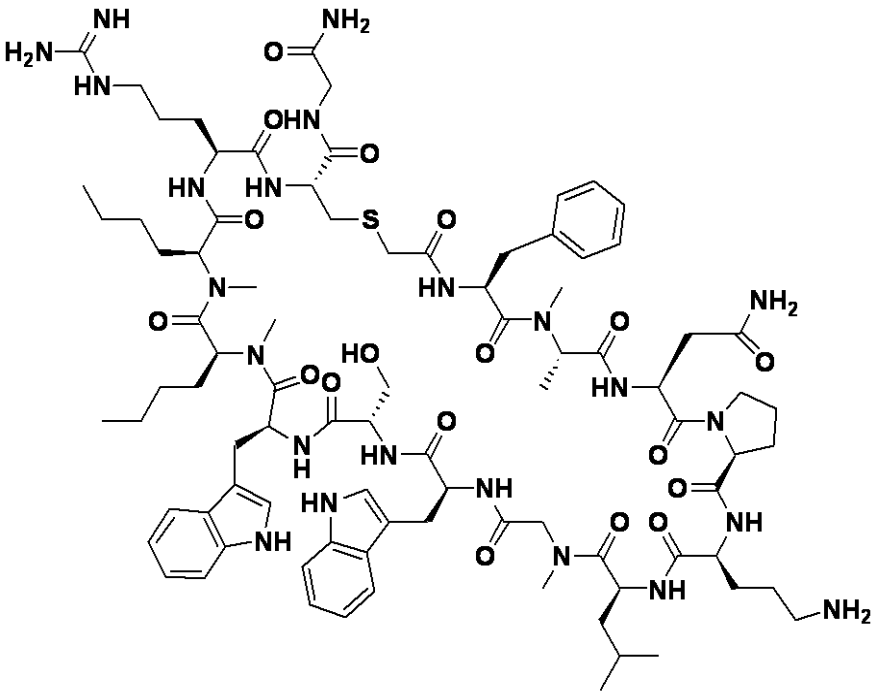
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９８１．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９８１．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０６１８】

実施例１０５９の製造

【化２２５】



分子量: 1829.17

実施例１０５９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

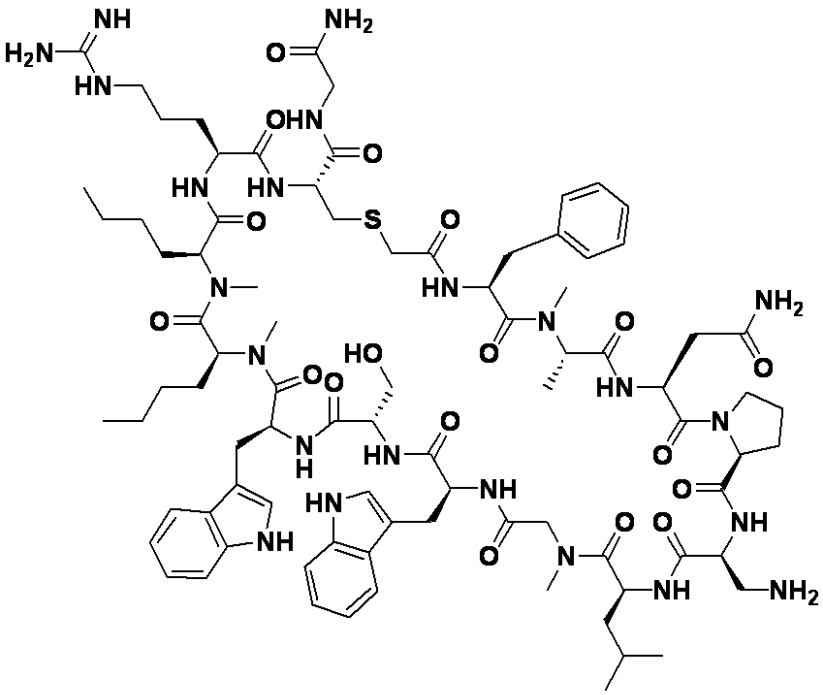
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６１９】

実施例１０６０の製造

【化２２６】



分子量: 1801.12

実施例１０６０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

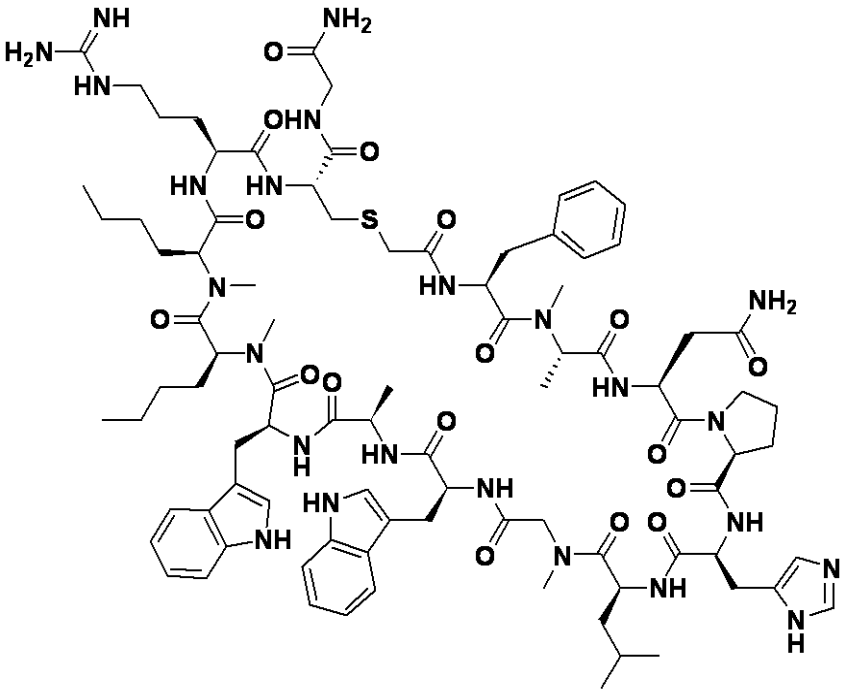
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０１．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０１．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６２０】

実施例１０６１の製造

【化２２７】



分子量: 1836.17

実施例１０６１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

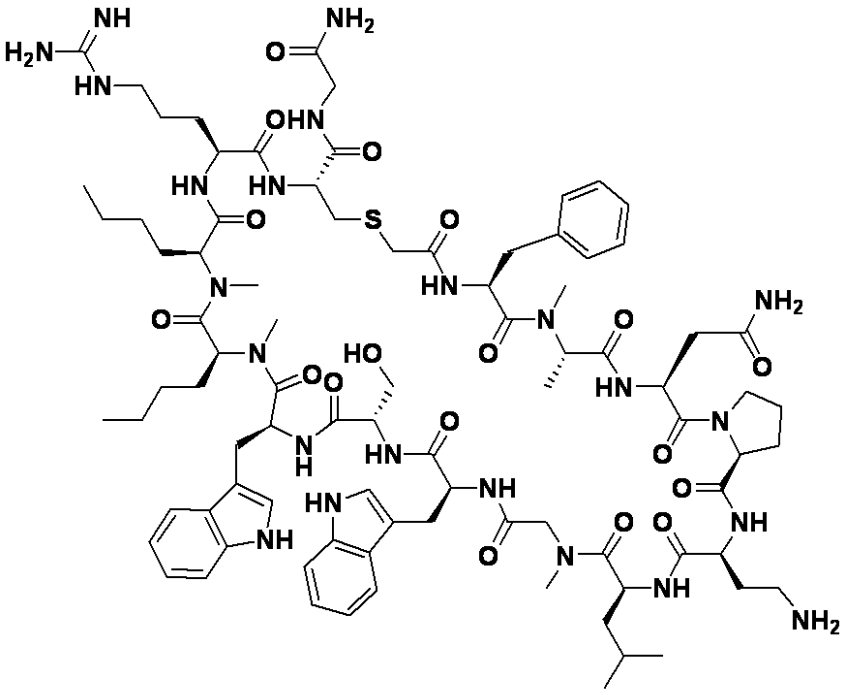
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１９．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１９．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０６２１】

実施例１０６２の製造

【化２２８】



分子量: 1815.15

実施例１０６２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

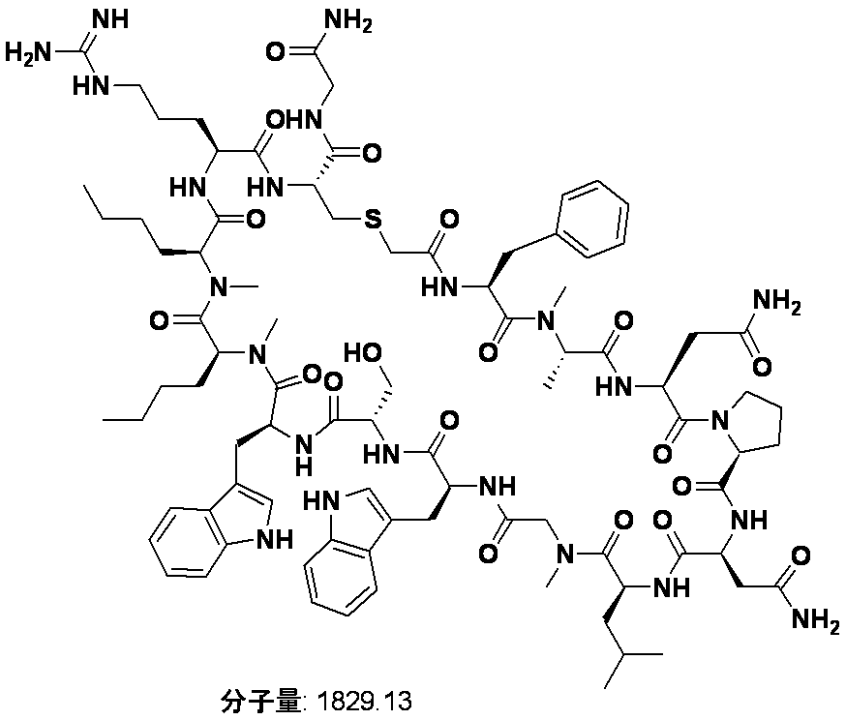
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６２２】

実施例１０６３の製造

【化２２９】



分子量: 1829.13

実施例１０６３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

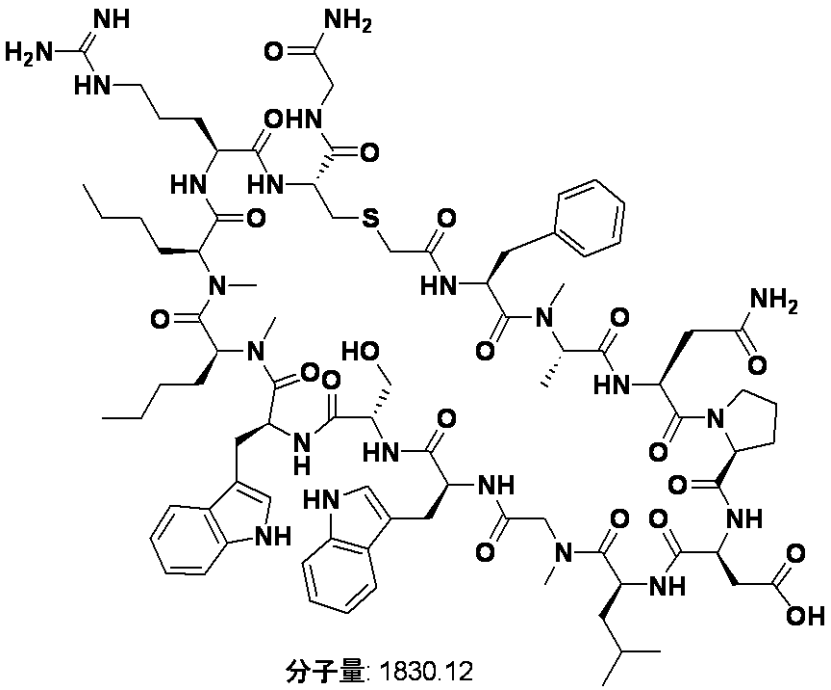
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６２３】

実施例１０６４の製造

【化２３０】



実施例１０６４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

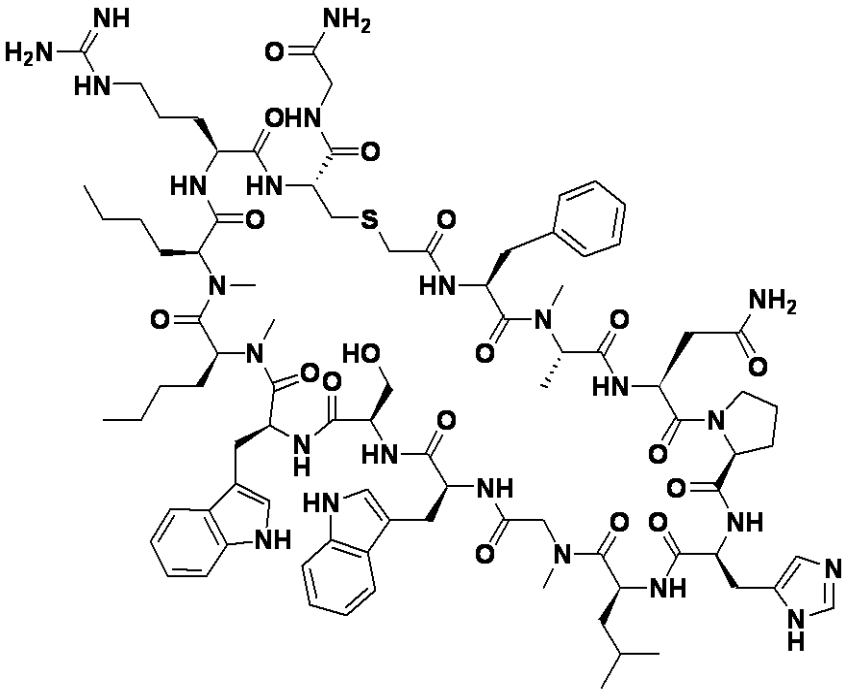
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６２４】

実施例１０６５の製造

【化２３１】



分子量: 1852.17

実施例１０６５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

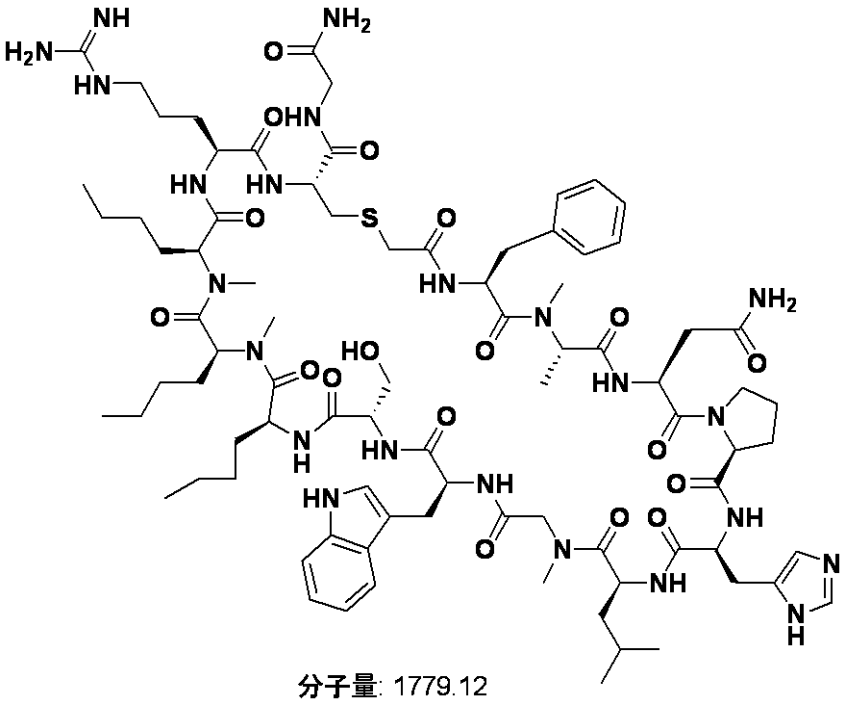
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６２５】

実施例１０６６の製造

【化２３２】



実施例１０６６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～１００％Ｂを３０分かけて；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.９mgであり、ＬＣ分析により推定される純度は１００％であった。

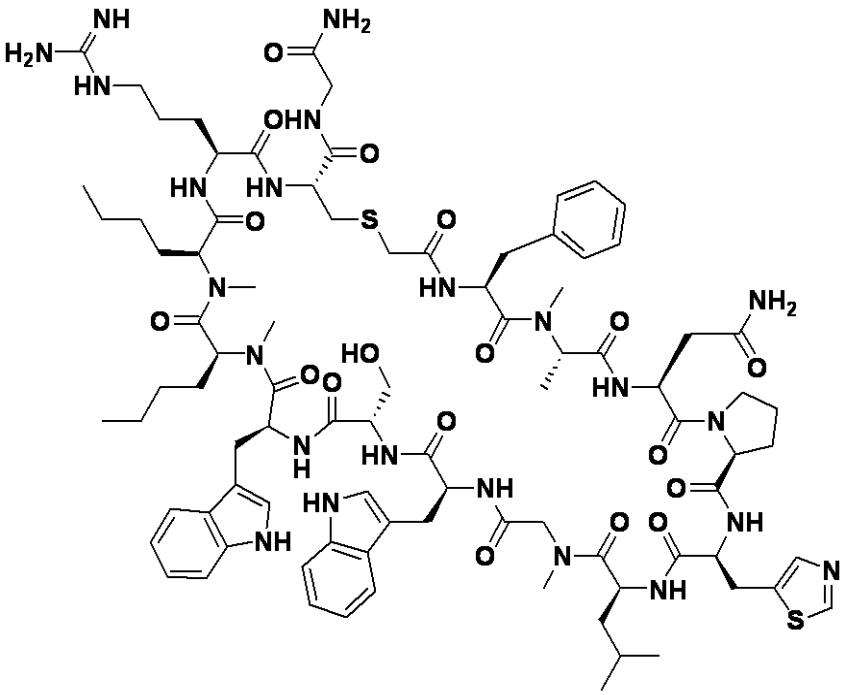
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.４分

【０６２６】

実施例１０６７の製造

【化２３３】



分子量: 1869.22

実施例１０６７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～１００％Ｂを３０分かけて；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.６mgであり、ＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

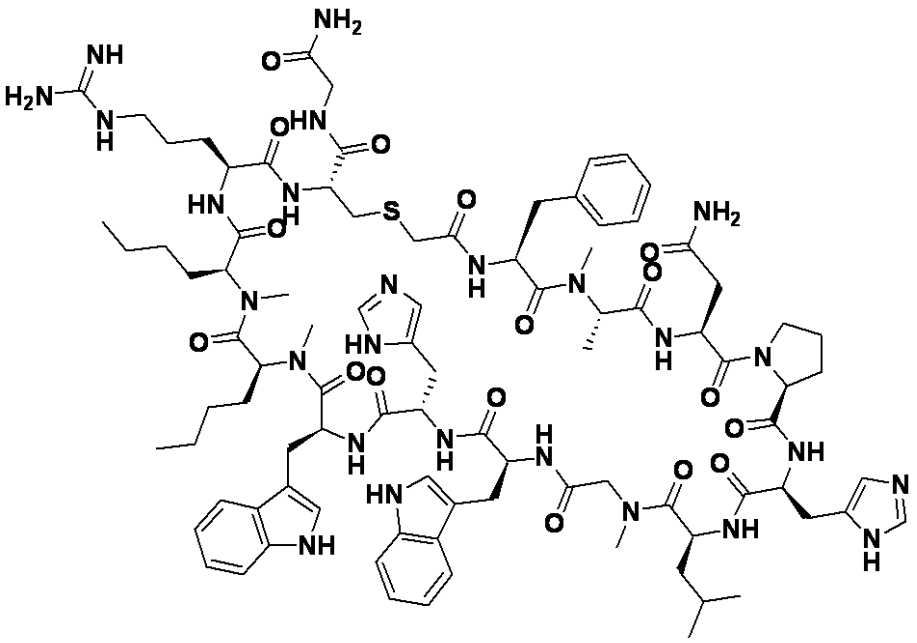
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１４.９２分

【０６２７】

実施例１０６８の製造

【化２３４】



分子量: 1902.23

実施例１０６８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる分取ＬＣで精製した。カラム；ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分、２回２ml注入。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.３mgであり、ＬＣにより分析条件Ｊを使用して推定される純度は１００％であった。

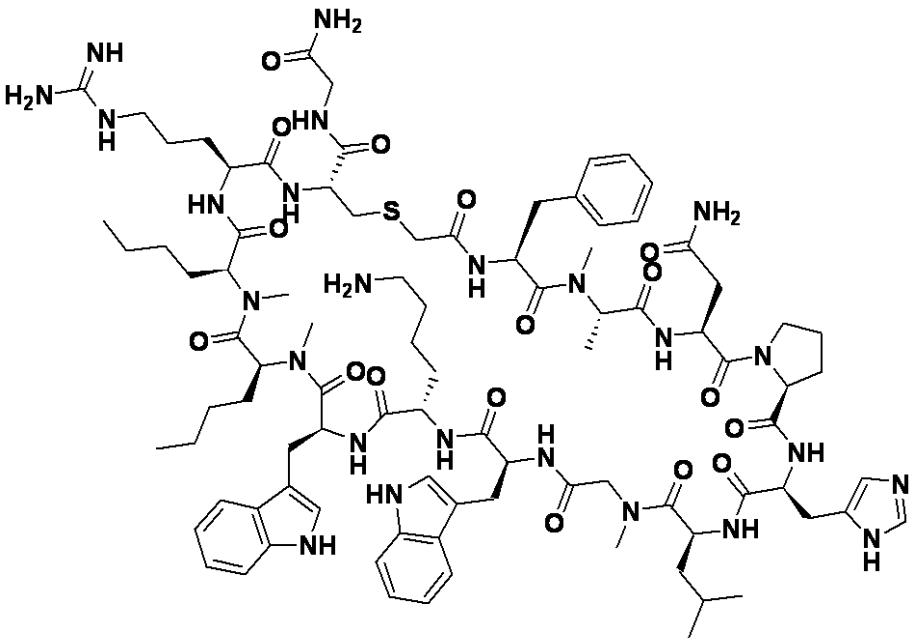
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１２.９９分

【０６２８】

実施例１０６９の製造

【化２３５】



分子量: 1893.26

実施例１０６９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる分取ＬＣで精製した。カラム；ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１０００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分、２回２ml注入。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.７mgであり、３種のＬＣ分析法を使用して推定される純度は９５.５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.１３分

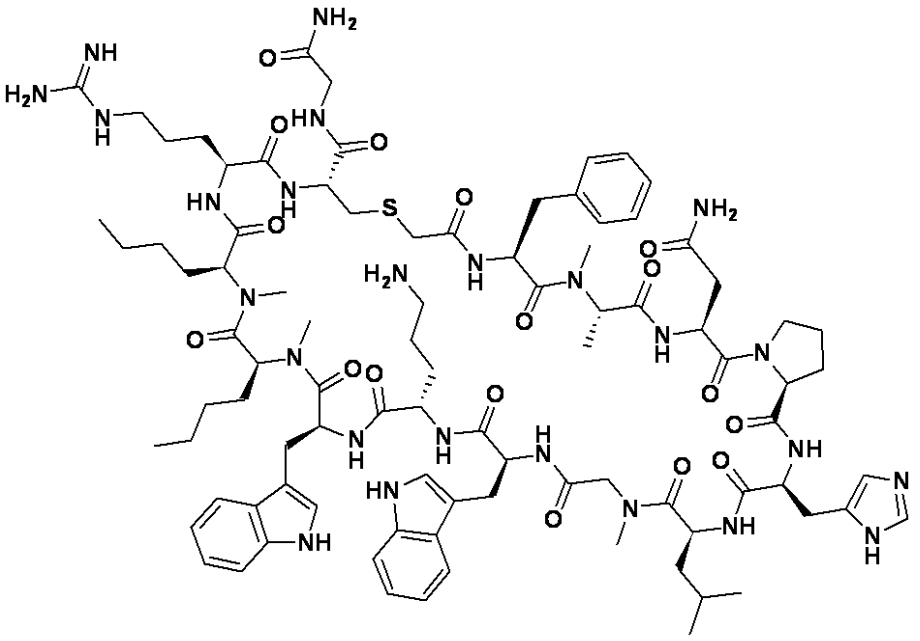
分析的ＨＰＬＣ条件Ｇ：保持時間＝９.１４分

分析的ＨＰＬＣ条件Ｈ：保持時間＝１０.７６分

【０６２９】

実施例１０７０の製造

【化２３６】



分子量: 1879.24

実施例１０７０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる分取ＬＣで精製した。カラム；ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分、２回２ml注入。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６mgであり、ＬＣにより推定される純度は１００％であった。

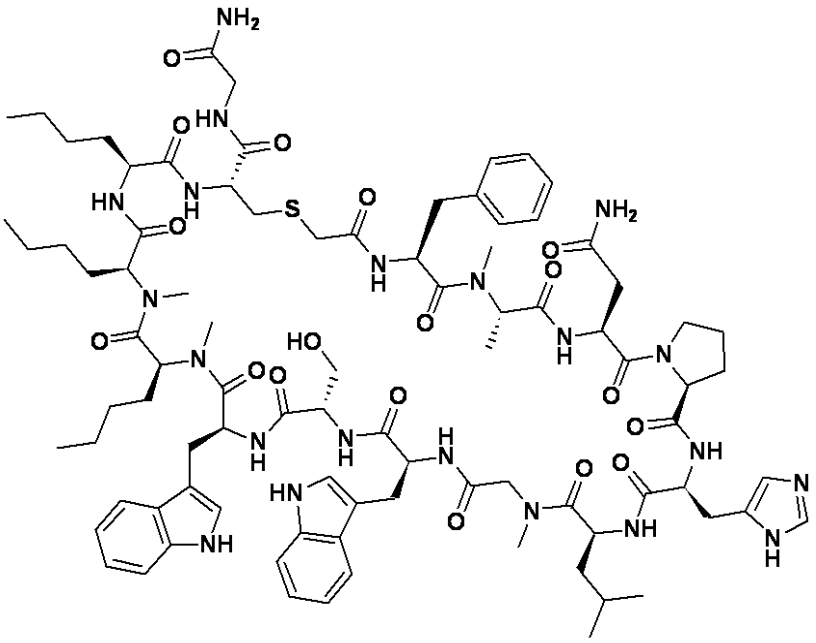
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.０分

【０６３０】

実施例１０７１の製造

【化２３７】



分子量: 1809.14

実施例１０７１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を使用して分取ＬＣで精製した。：カラムＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜、５μｍ粒子；０～１００％アセトニトリルの水溶液とモディファイヤーとしての０．１％ＴＦＡ、３０分かけて。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．５mgであり、ＬＣにより推定される純度は１００％であった。

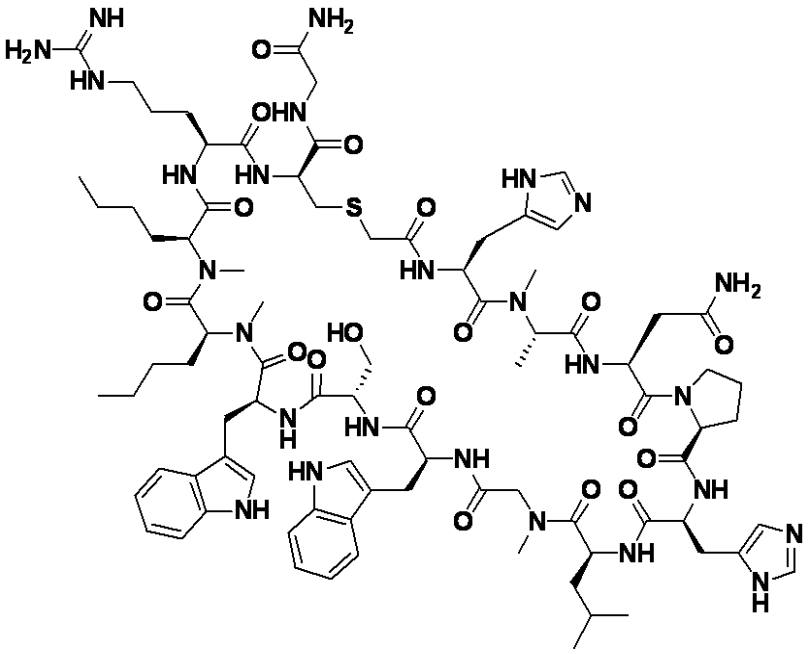
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１４．８３分

【０６３１】

実施例１０７２の製造

【化２３８】



分子量: 1842.13

実施例１０７２を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。

粗製の物質を、次の条件を用いる分取ＬＣで精製した。カラムＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜、５μｍ粒子；０～１００％アセトニトリルの水溶液とモディファイヤーとしての０.１％ＴＦＡ、３０分かけて。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.３㎎であり、ＬＣにより推定される純度は１００％であった。

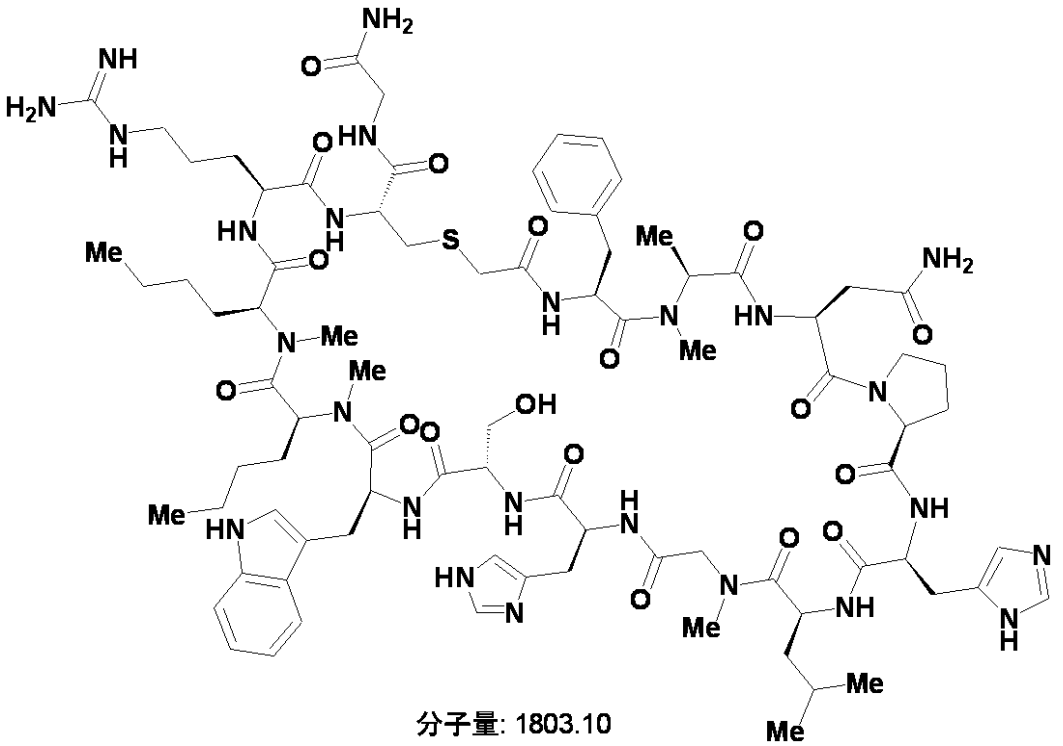
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１１.３６分

【０６３２】

実施例１０７３の製造

【化２３９】



実施例１０７３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる分取ＬＣで精製した。カラムＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜、５μｍ粒子；０～１００％アセトニトリルの水溶液とモディファイヤーとしての０．１％ＴＦＡ、３０分かけて。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３mgであり、ＬＣにより推定される純度は１００％であった。

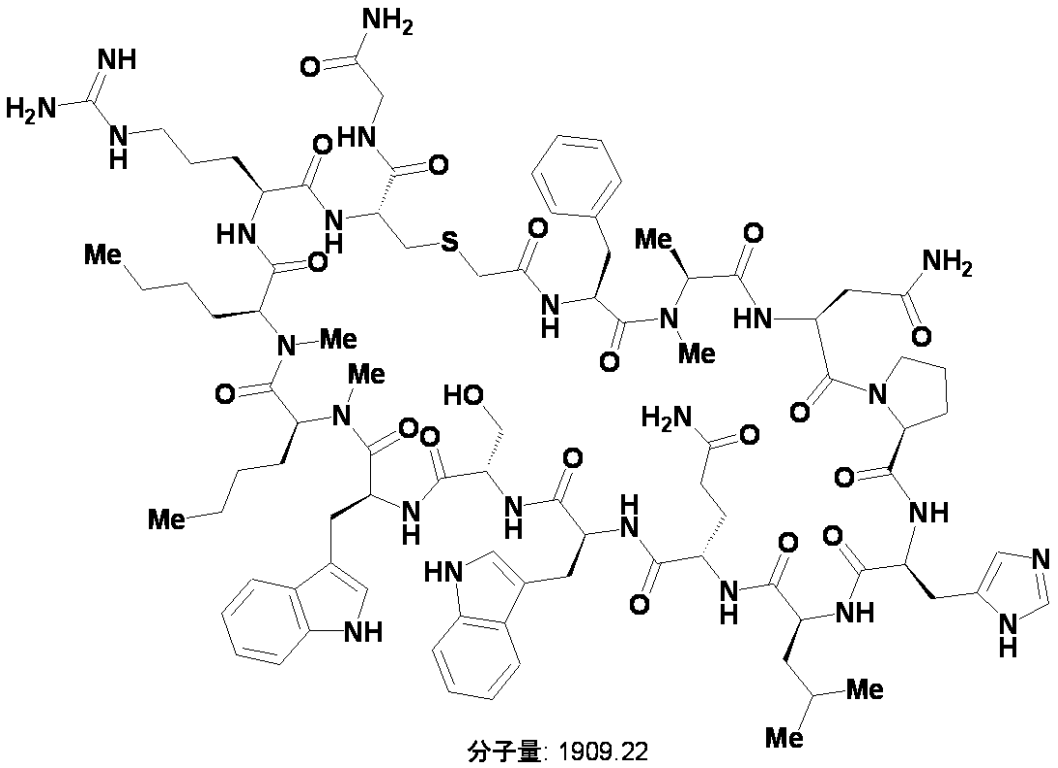
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１１．１５分

【０６３３】

実施例１０７４の製造

【化２４０】



実施例１０７４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる分取ＬＣで精製した。カラムＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜、５μｍ粒子；０～１００％アセトニトリルの水溶液とモディファイヤーとしての０．１％ＴＦＡ、３０分かけて。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．８mgであり、ＬＣにより推定される純度は１００％であった。

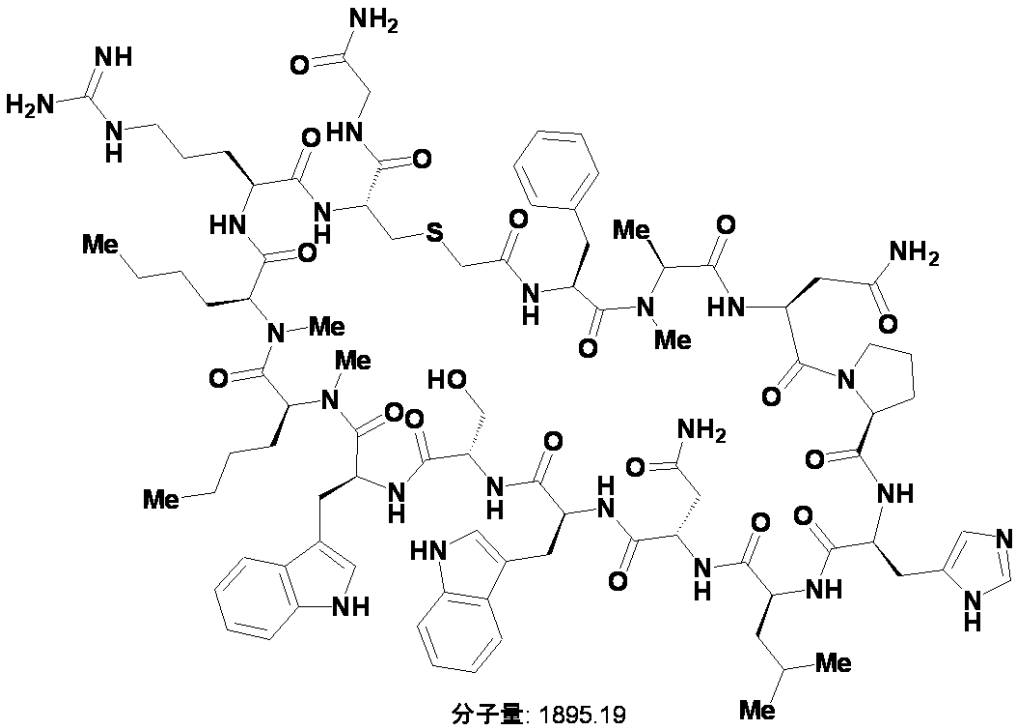
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３．３４分

【０６３４】

実施例１０７５の製造

【化２４１】



実施例１０７５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を、次の条件を用いる分取ＬＣで精製した。カラムＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　Ｃ１８、３０×１００㎜、５μｍ粒子；０～１００％アセトニトリルの水溶液とモディファイヤーとしての０.１％ＴＦＡ、３０分かけて。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.８mgであり、ＬＣにより推定される純度は１００％であった。

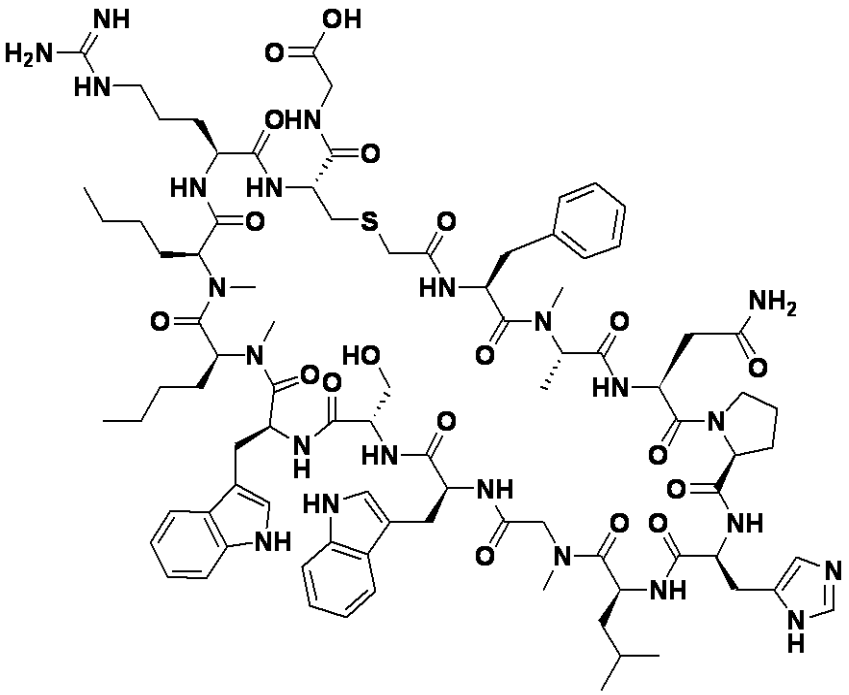
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝０.８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＨＰＬＣ条件Ｊ：保持時間＝１３.３４分

【０６３５】

実施例１０７６の製造

【化２４２】



分子量: 1853.15

実施例１０７６を、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｏ－ｃｌトリチル樹脂上、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

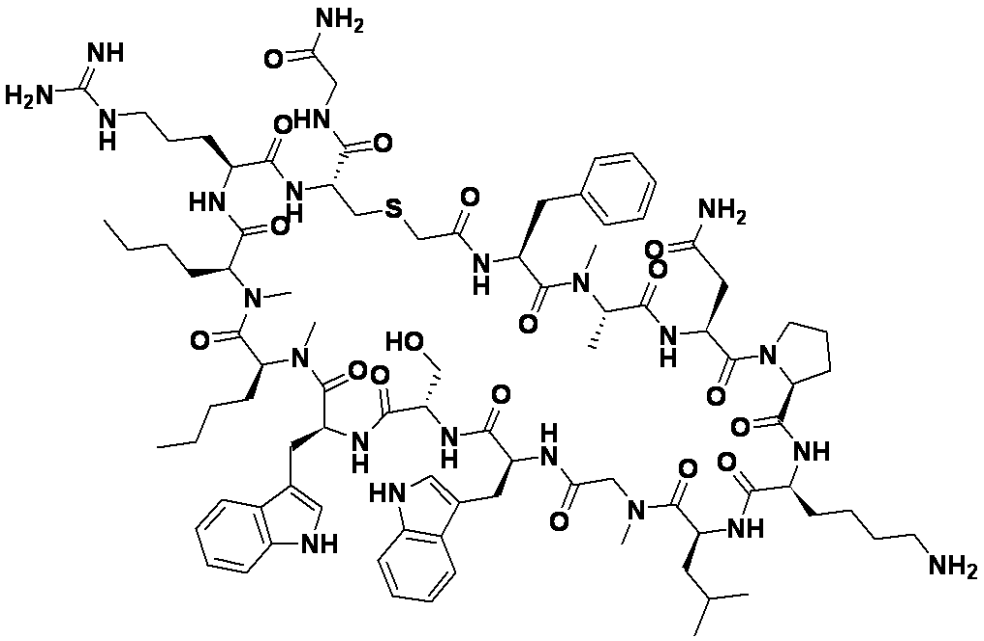
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２７．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２７．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６３６】

実施例１０７７の製造

【化２４３】



分子量: 1843.20

実施例１０７７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

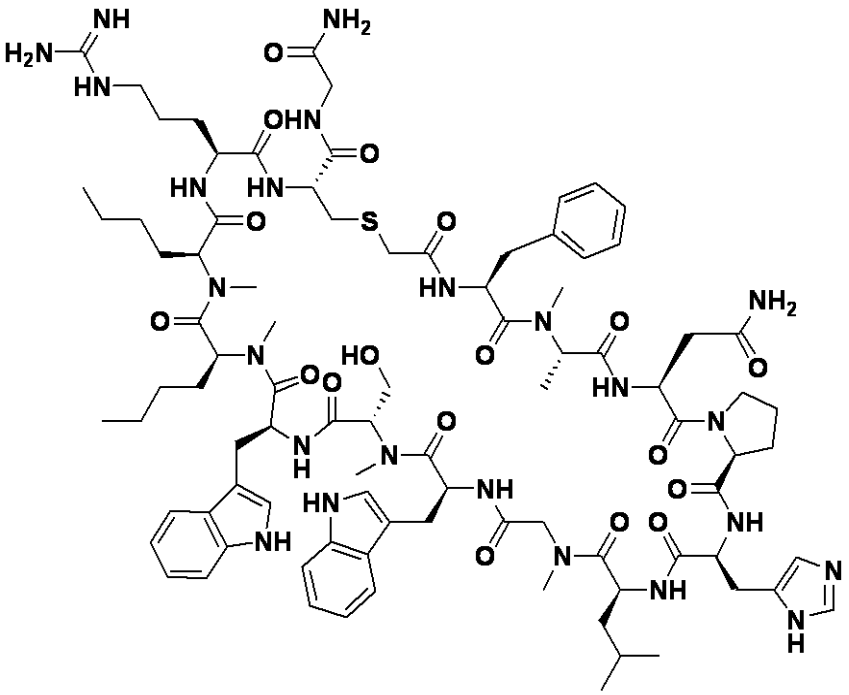
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６３７】

実施例１０７８の製造

【化２４４】



分子量: 1866.19

実施例１０７８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８９％であった。

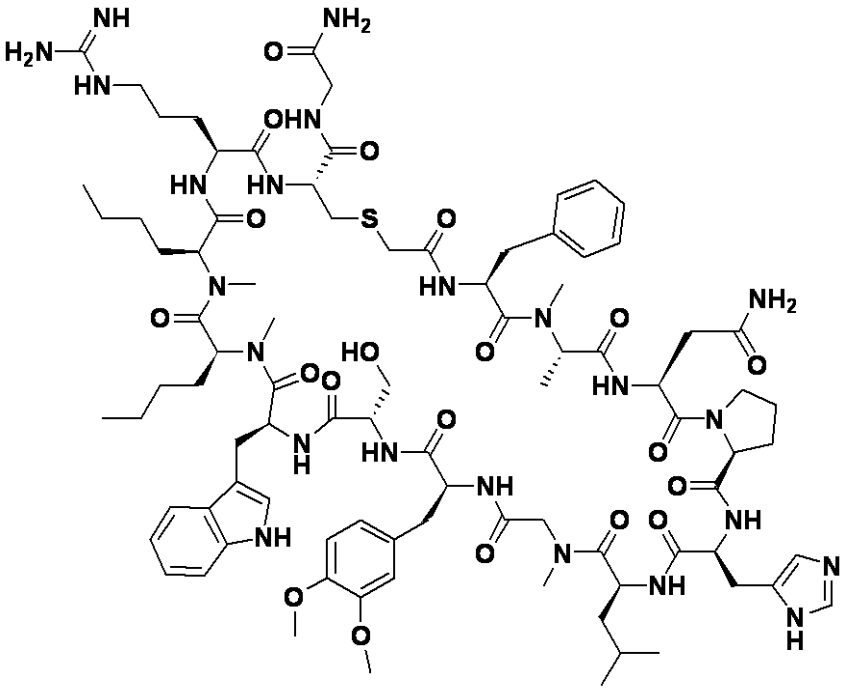
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０６３８】

実施例１０８０の製造

【化２４５】



分子量: 1873.18

実施例１０８０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－(３,４－ジメトキシフェニル)プロパン酸を８番目のアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

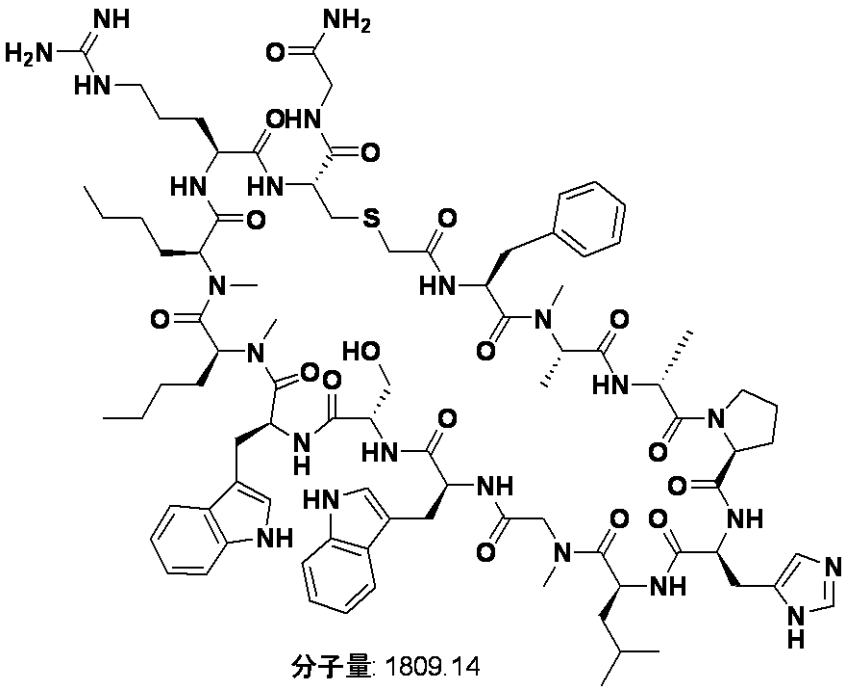
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０６３９】

実施例１０８１の製造

【化２４６】



実施例１０８１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

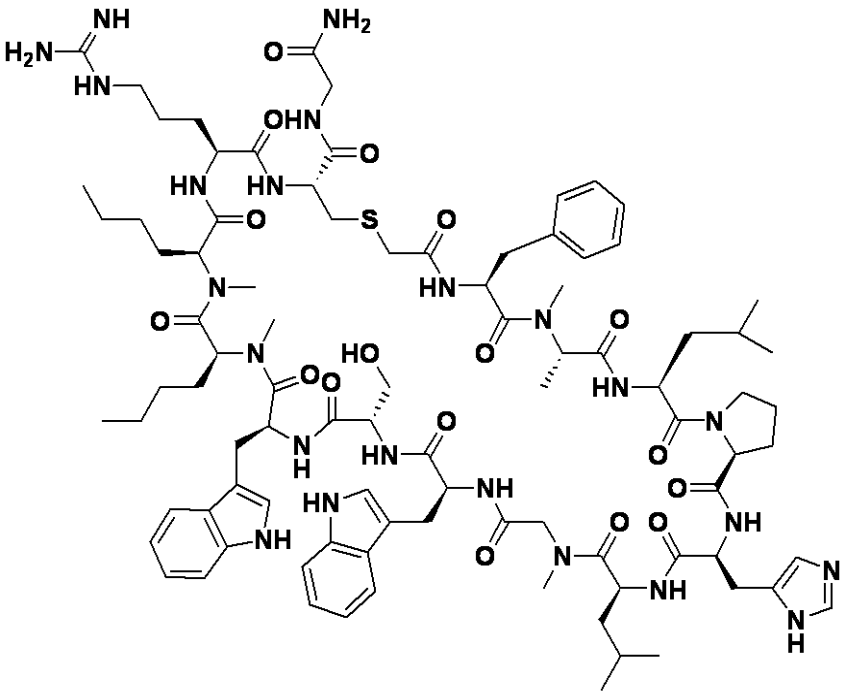
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０５．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０５．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４０】

実施例１０８２の製造

【化２４７】



分子量: 1851.22

実施例１０８２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

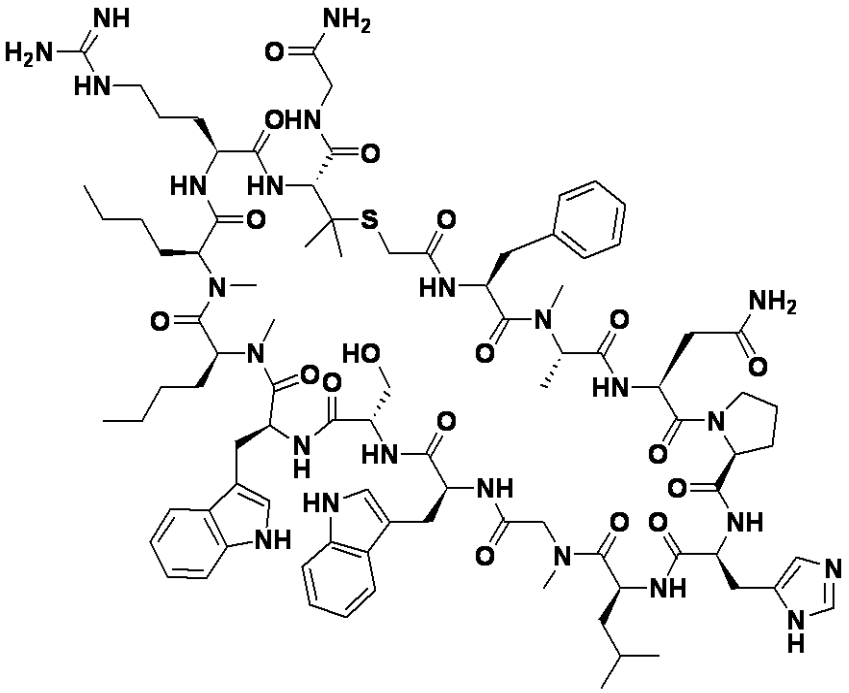
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４１】

実施例１０８３の製造

【化２４８】



分子量: 1880.22

実施例１０８３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。(Ｒ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－メチル－３－(トリチルチオ)ブタン酸を二番目のアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.９１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

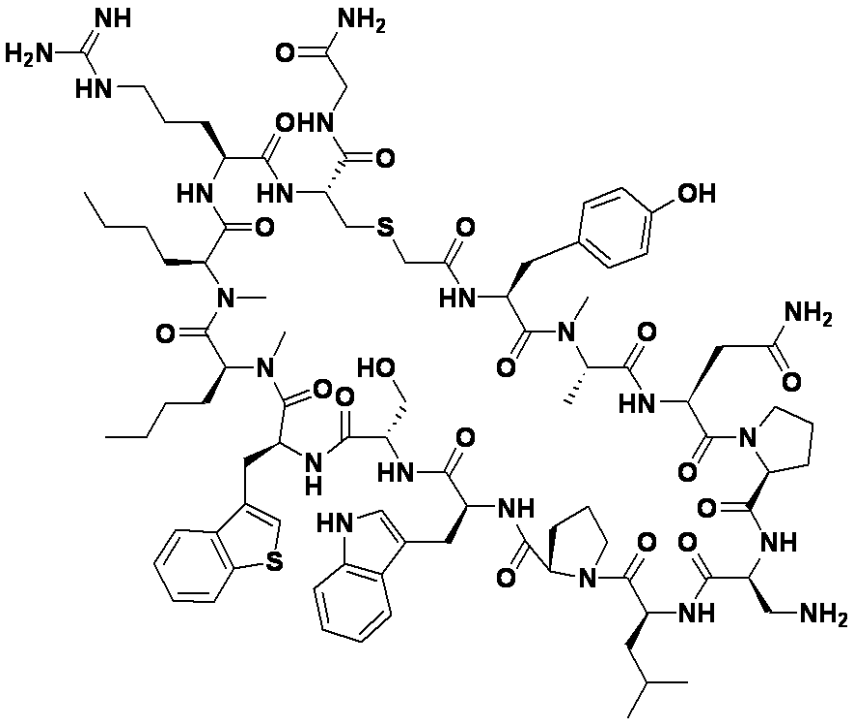
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４２】

実施例１０８４の製造

【化２４９】



分子量: 1860.21

実施例１０８４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

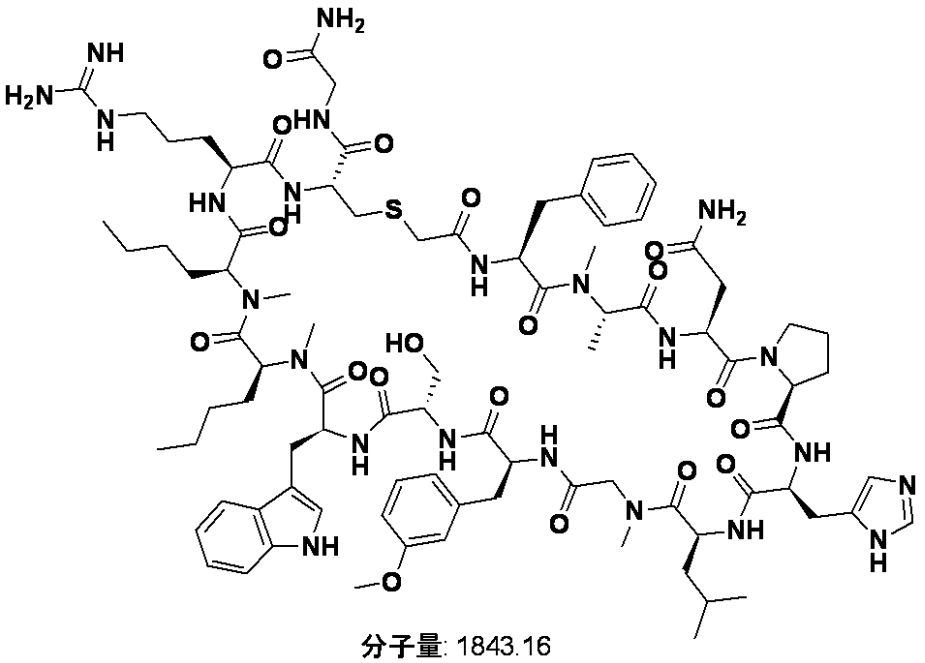
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３０.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３０.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４３】

実施例１０８５の製造

【化２５０】



分子量: 1843.16

実施例１０８５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－メトキシフェニル)プロパン酸を８番目のアミノ酸カップリング工程において使用する。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

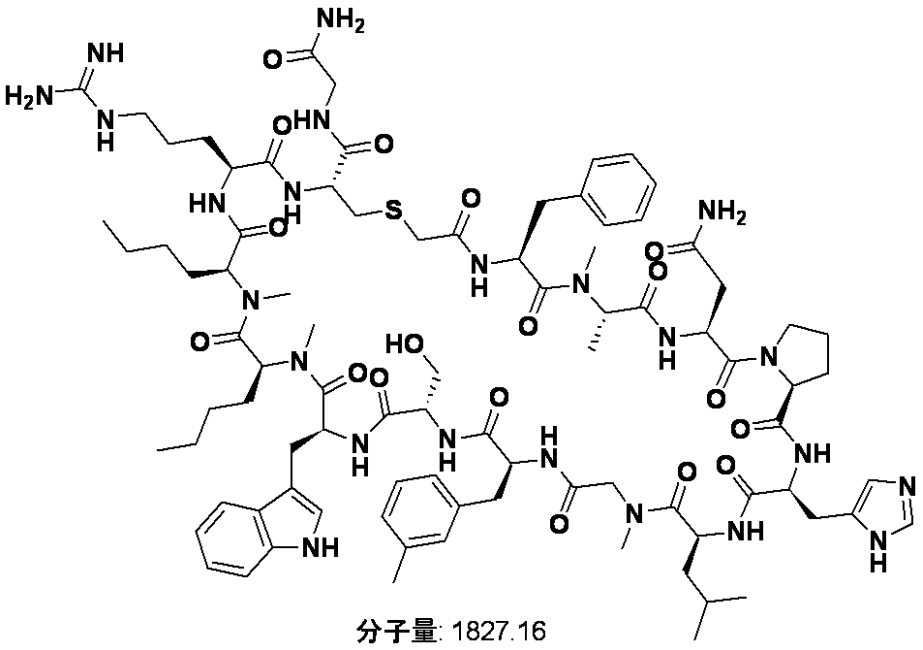
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４４】

実施例１０８６の製造

【化２５１】



実施例１０８６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－メチルフェニル)プロパン酸を８番目のアミノ酸カップリング工程において使用する。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

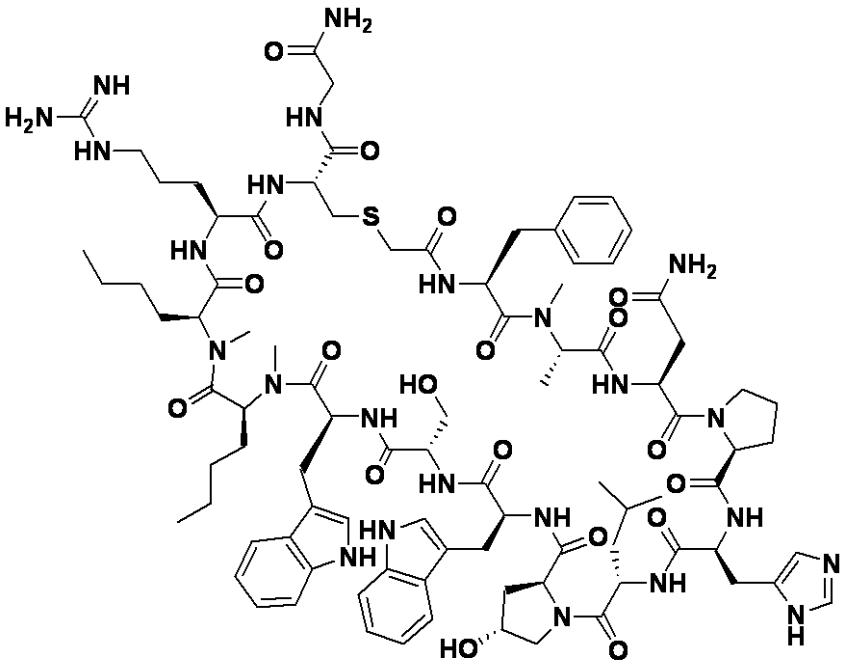
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４５】

実施例１０８７の製造

【化２５２】



分子量: 1894.20

実施例１０８７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

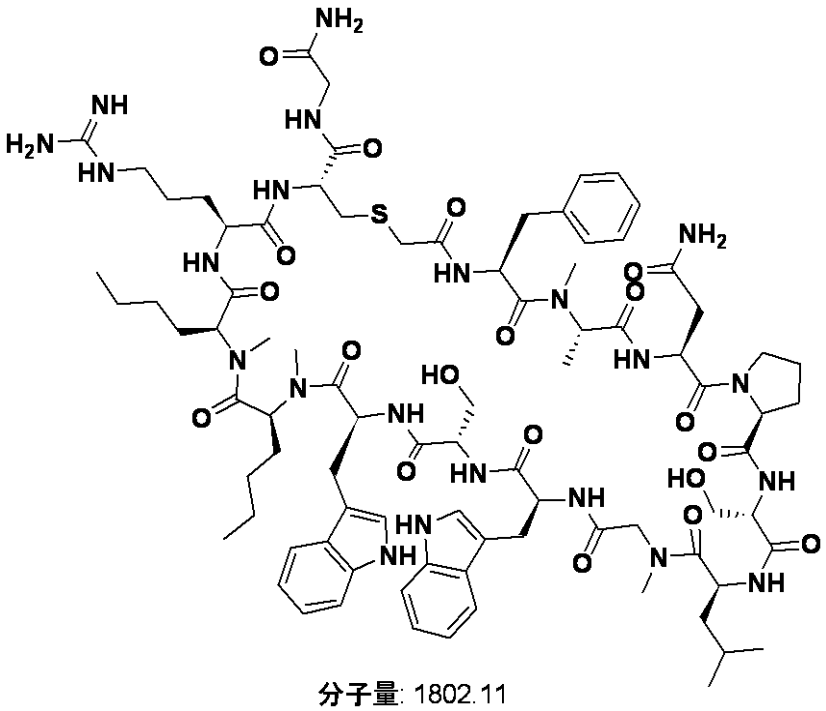
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４６】

実施例１０８８の製造

【化２５３】



分子量: 1802.11

実施例１０８８を、中間体樹脂Ａから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

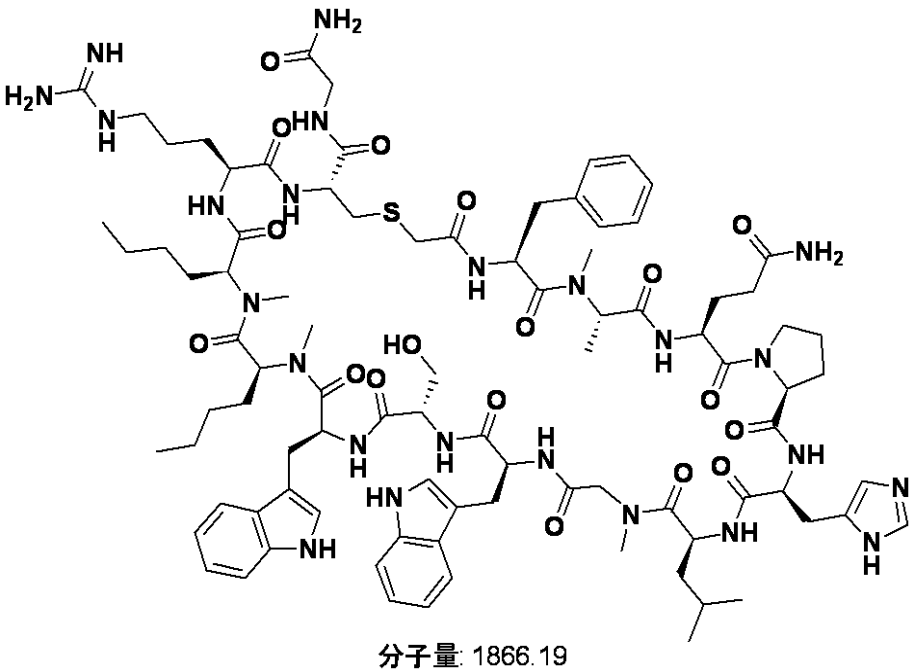
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４７】

実施例１０８９の製造

【化２５４】



分子量: 1866.19

実施例１０８９を、中間体樹脂Ａから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

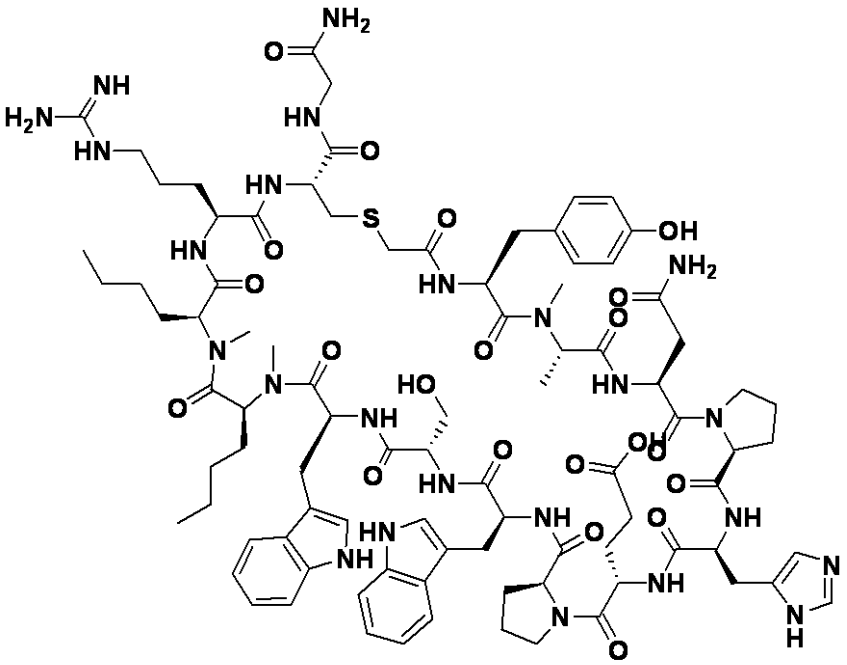
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４８】

実施例１０９０の製造

【化２５５】



分子量: 1910.16

実施例１０９０を、中間体樹脂Ａから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

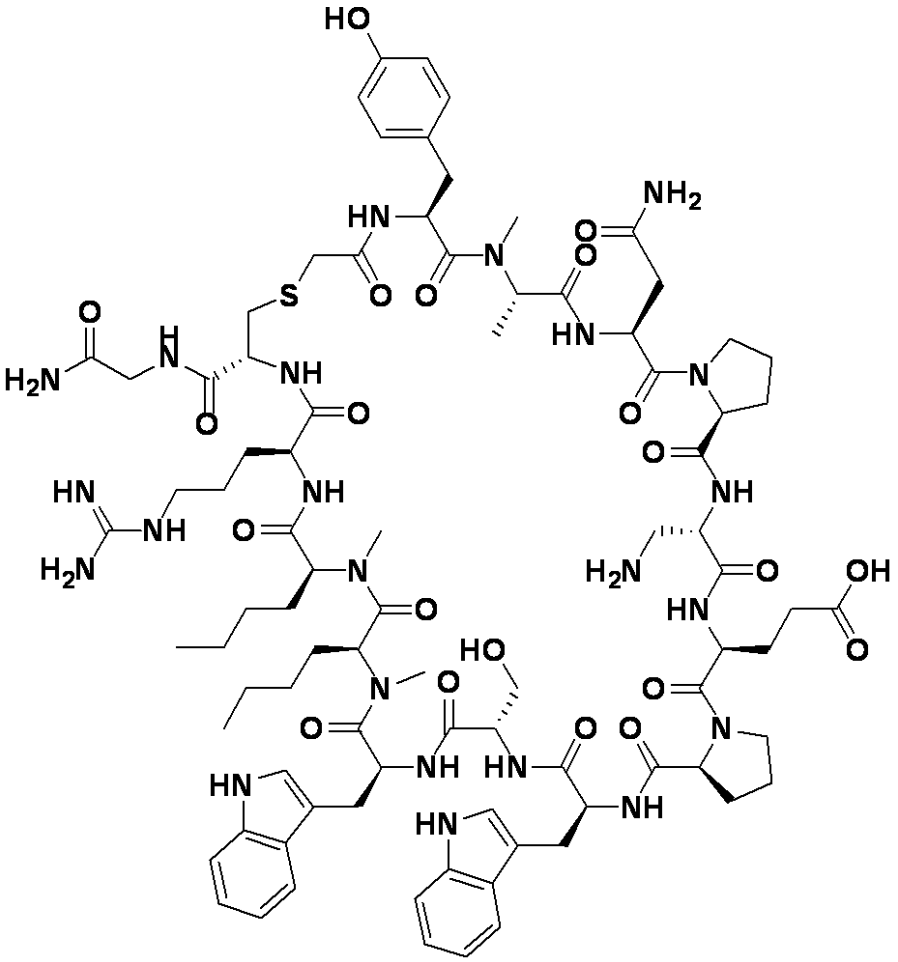
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６４９】

実施例１０９１の製造

【化２５６】



分子量: 1859.14

実施例１０９１を、中間体樹脂Ａから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂに１０分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

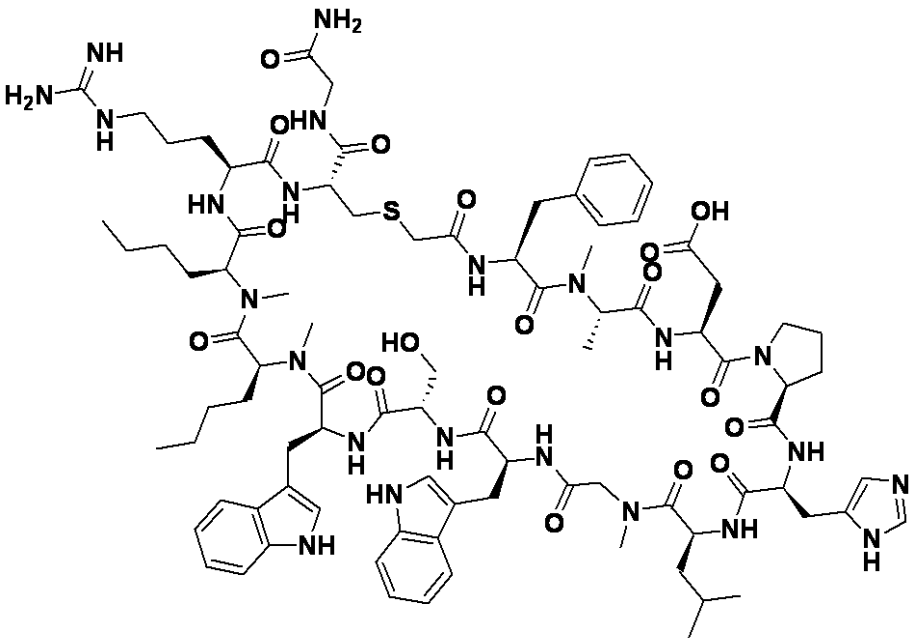
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５０】

実施例１０９２の製造

【化２５７】



分子量: 1853.15

実施例１０９２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

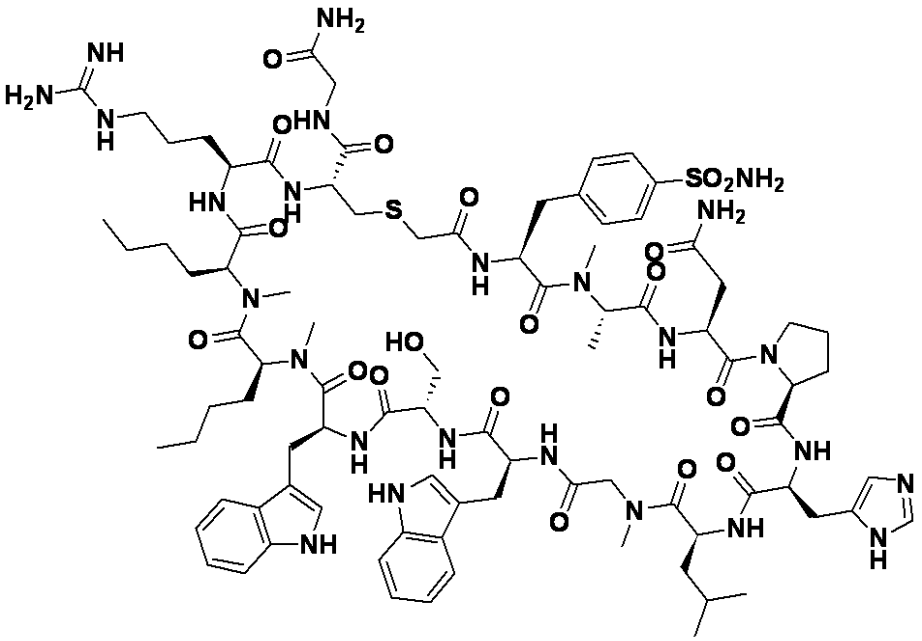
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５１】

実施例１０９３の製造

【化２５８】



分子量: 1931.25

実施例１０９３を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－スルファモイルフェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

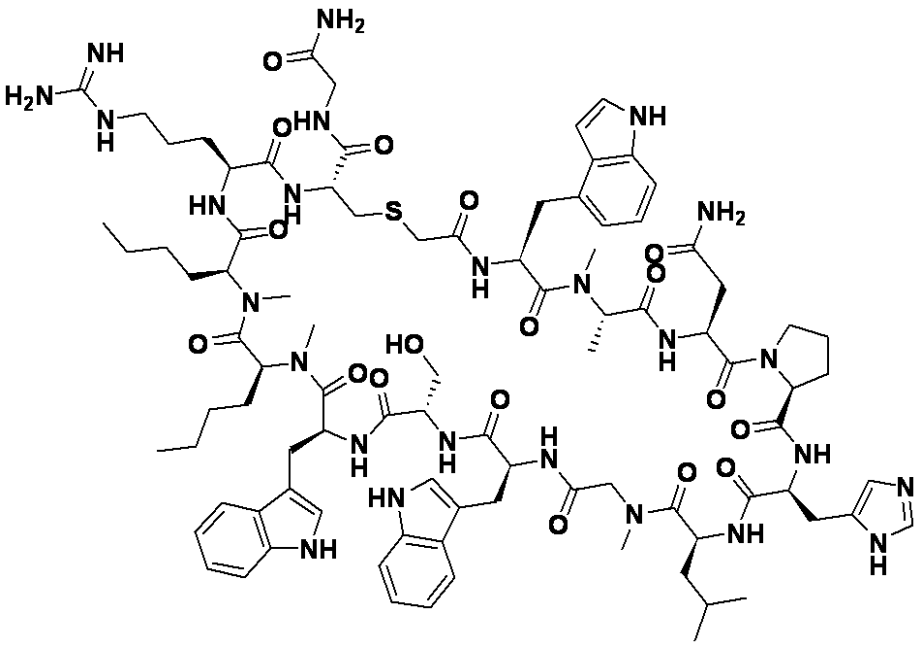
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５２】

実施例１０９４の製造

【化２５９】



分子量: 1891.20

実施例１０９４を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(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－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－４－イル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．８㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

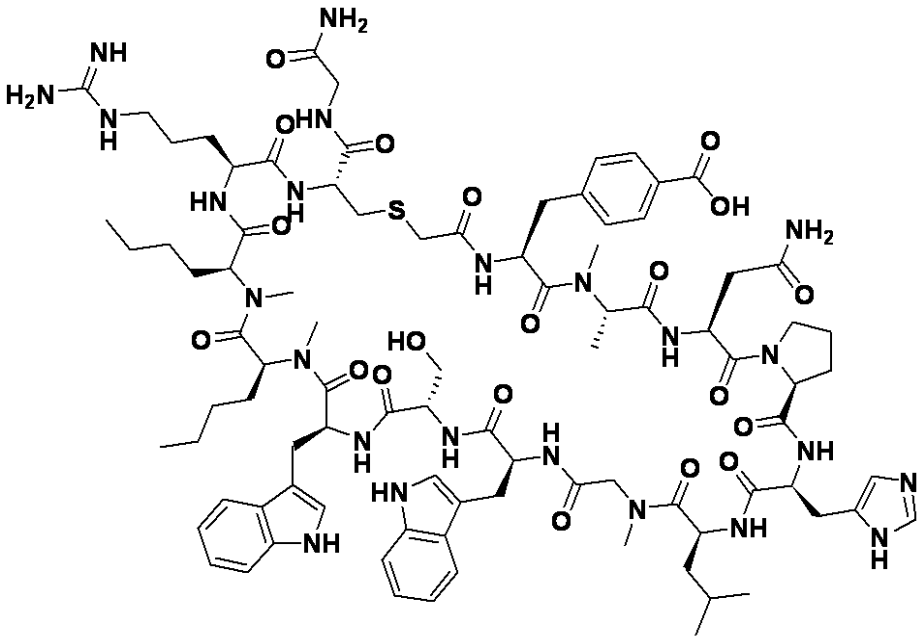
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６．６(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５３】

実施例１０９５の製造

【化２６０】



分子量: 1896.18

実施例１０９５を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)フェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

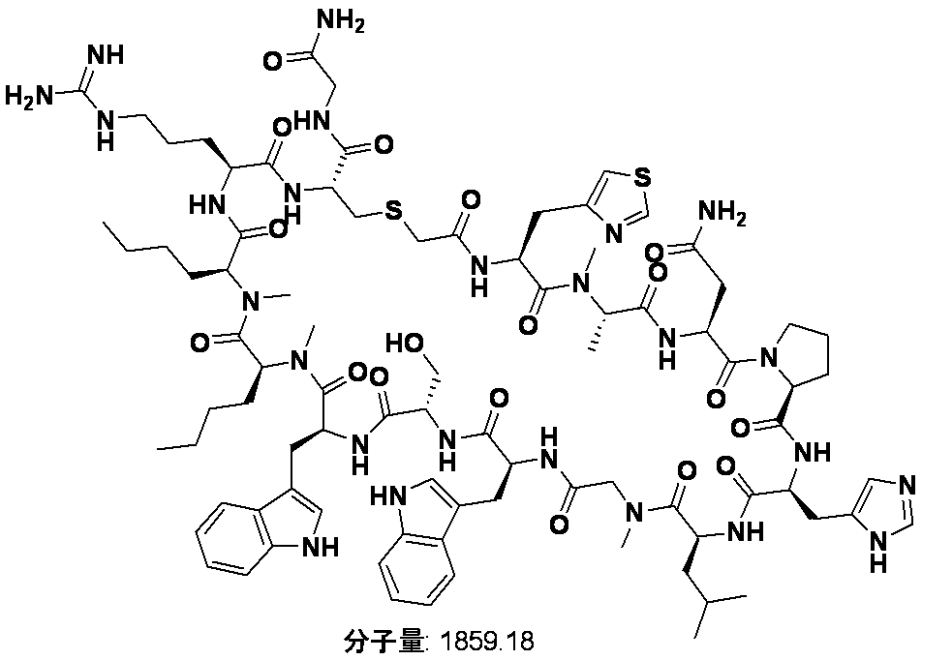
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５４】

実施例１０９６の製造

【化２６１】



実施例１０９６を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(チアゾール－４－イル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

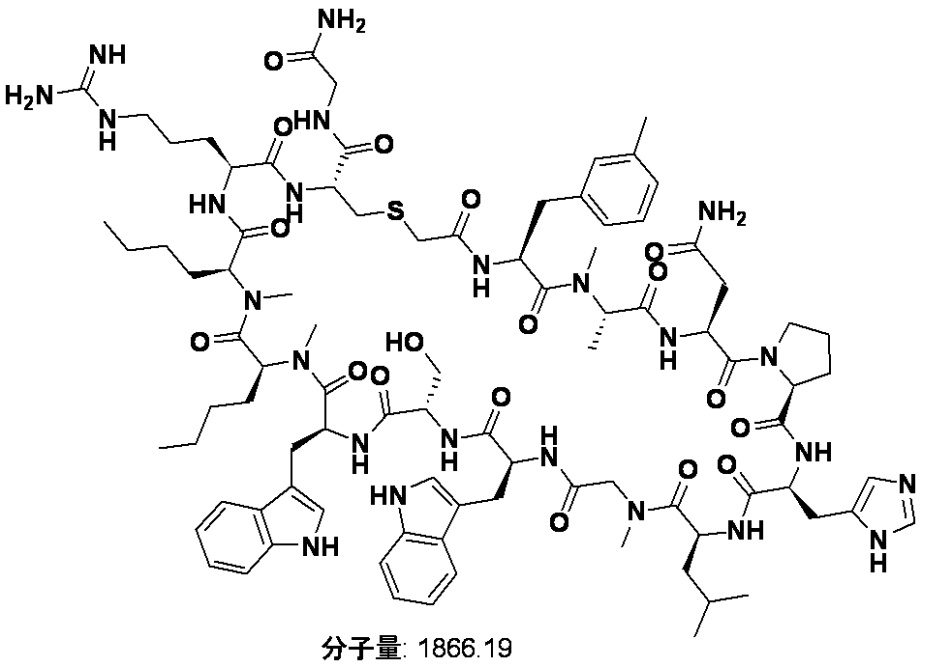
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５５】

実施例１０９７の製造

【化２６２】



分子量: 1866.19

実施例１０９７を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(ｍ－トリル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

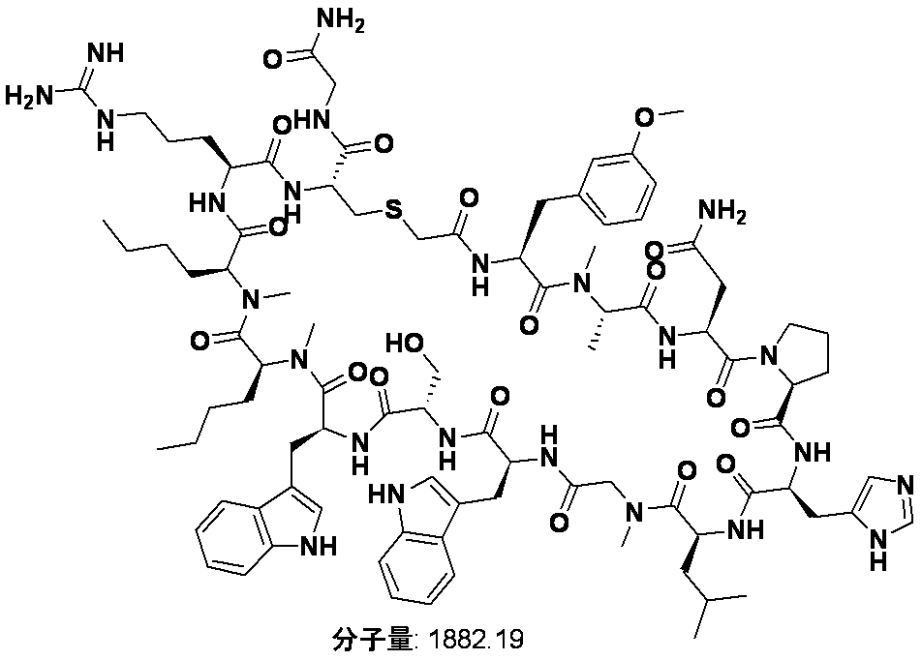
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．１(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５６】

実施例１０９８の製造

【化２６３】



分子量: 1882.19

実施例１０９８を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(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－メトキシフェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

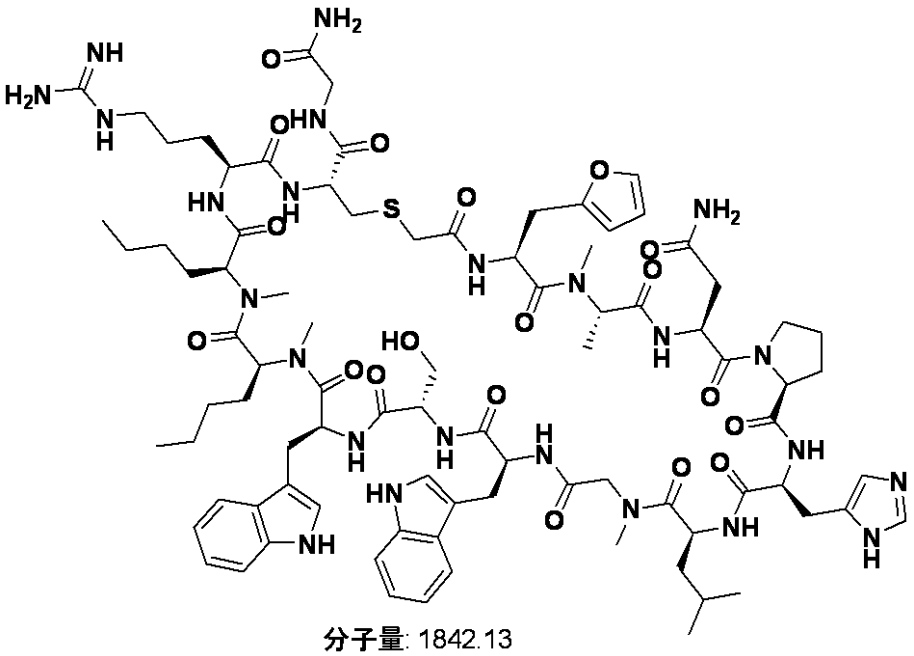
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．１(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５７】

実施例１０９９の製造

【化２６４】



分子量: 1842.13

実施例１０９９を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(フラン－２－イル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

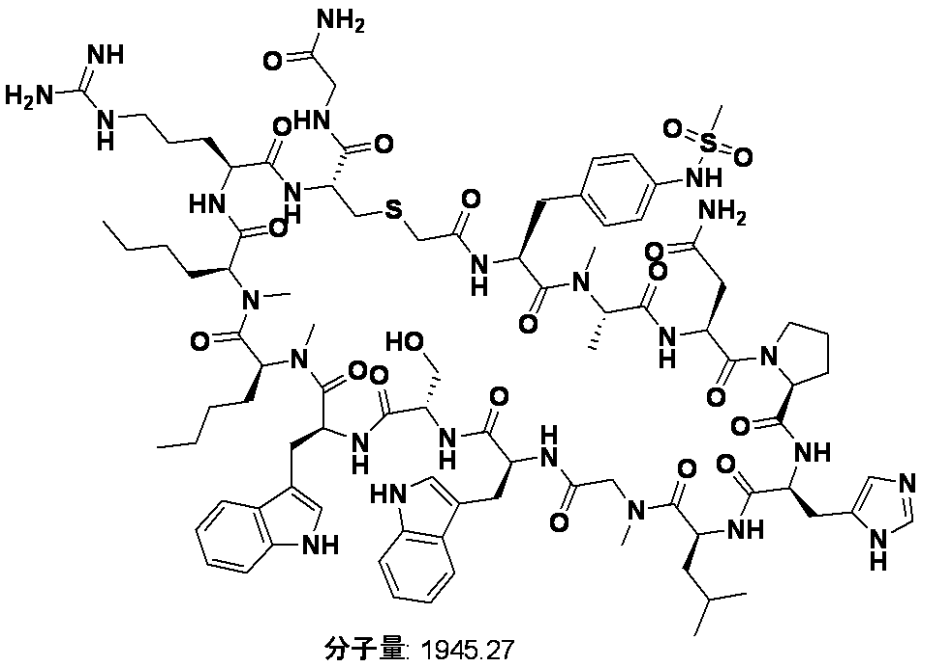
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５８】

実施例１１００の製造

【化２６５】



分子量: 1945.27

実施例１１００を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－(メチルスルホンアミド)フェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

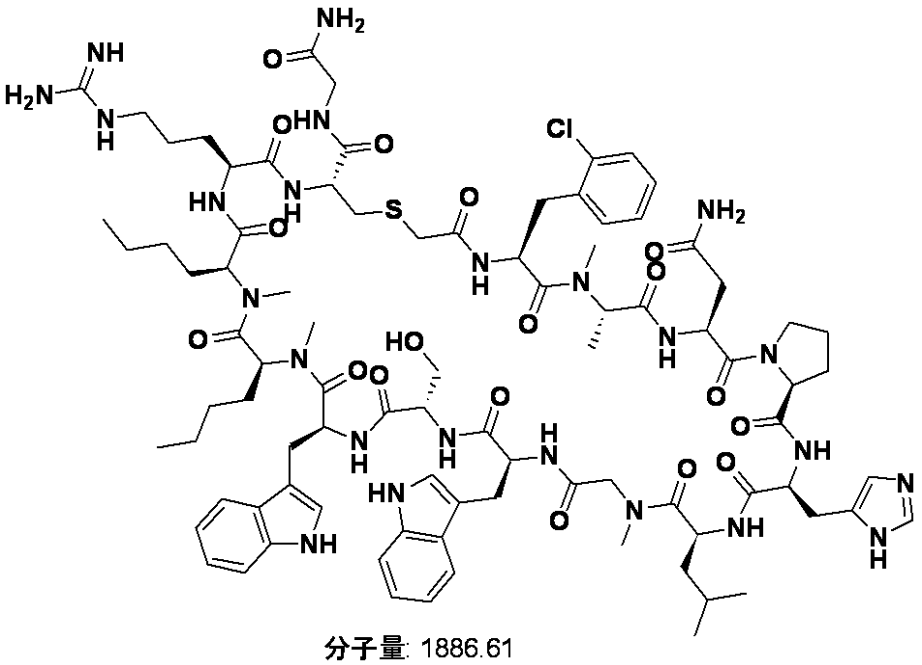
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０６５９】

実施例１１０１の製造

【化２６６】



分子量: 1886.61

実施例１１０１を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－クロロフェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

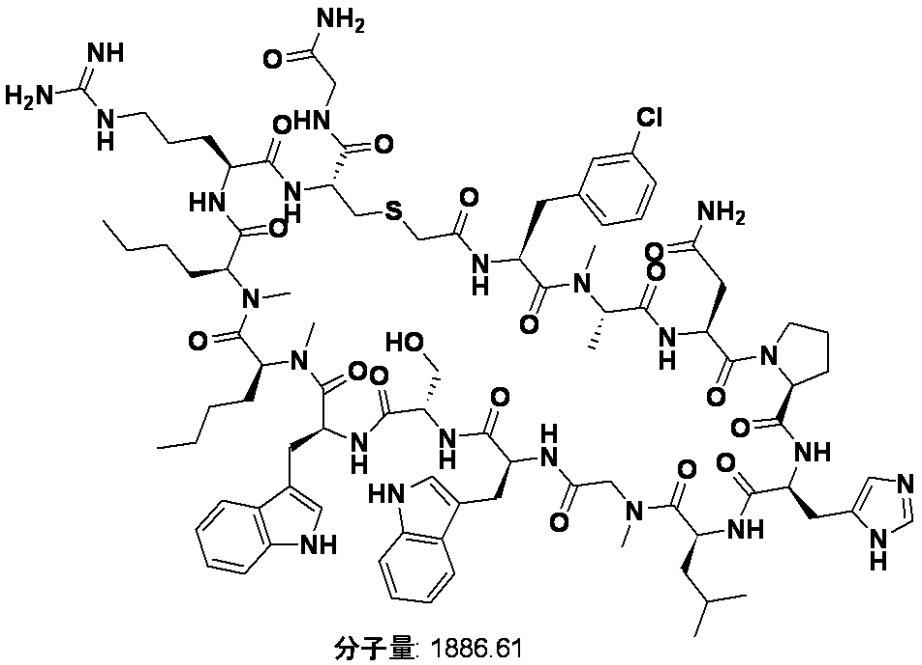
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４５.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４４.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６０】

実施例１１０２の製造

【化２６７】



分子量: 1886.61

実施例１１０２を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(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－クロロフェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

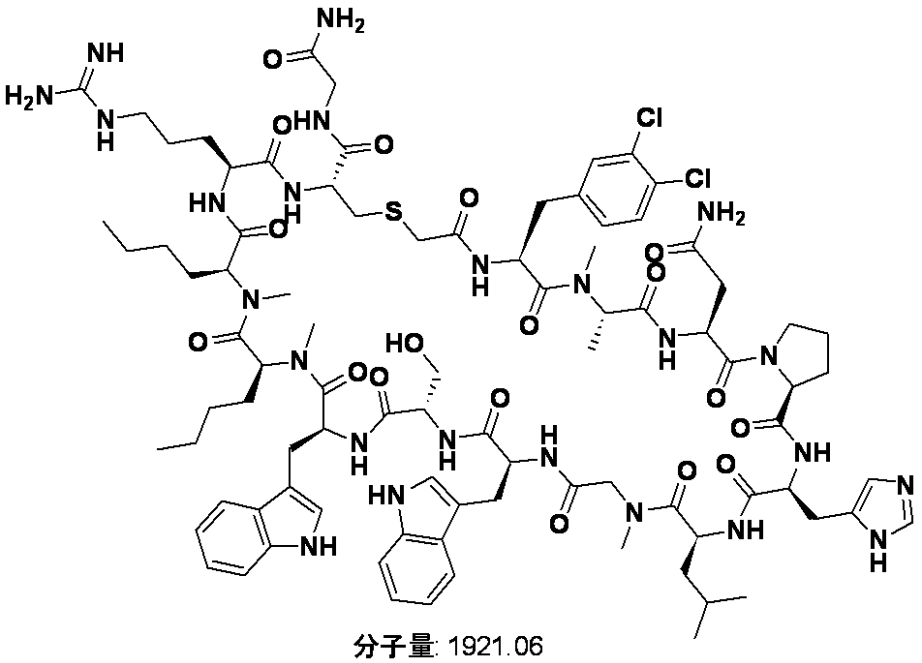
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４４.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４４.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６１】

実施例１１０３の製造

【化２６８】



分子量: 1921.06

実施例１１０３を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(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－ジクロロフェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.５㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

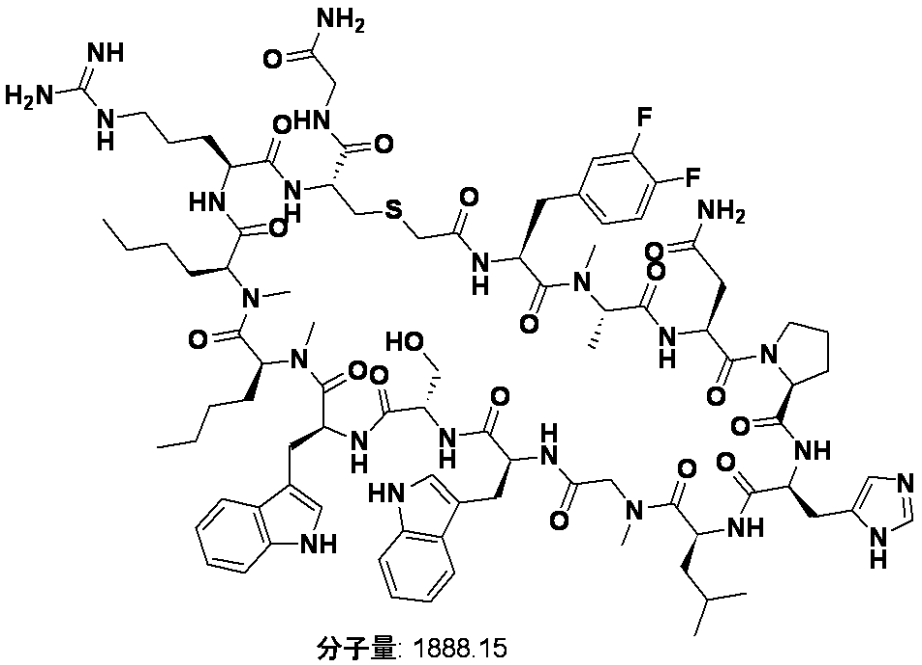
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６１.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６１.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６２】

実施例１１０４の製造

【化２６９】



分子量: 1888.15

実施例１１０４を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(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－ジフルオロフェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

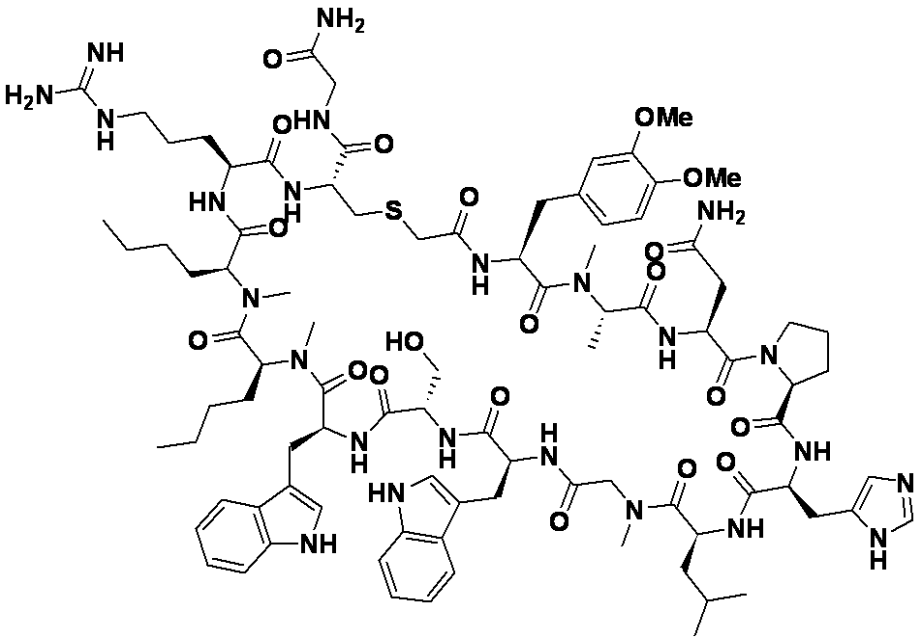
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４５.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４５.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６３】

実施例１１０５の製造

【化２７０】



分子量: 1912.22

実施例１１０５を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(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－ジメトキシフェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

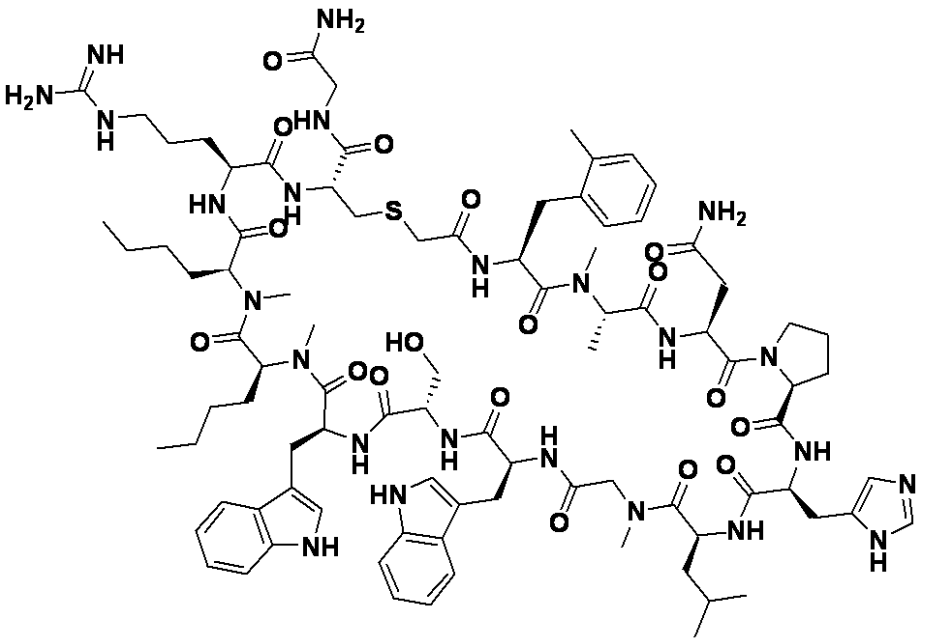
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５６.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６４】

実施例１１０６の製造

【化２７１】



分子量: 1866.19

実施例１１０６を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(ｏ－トリル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

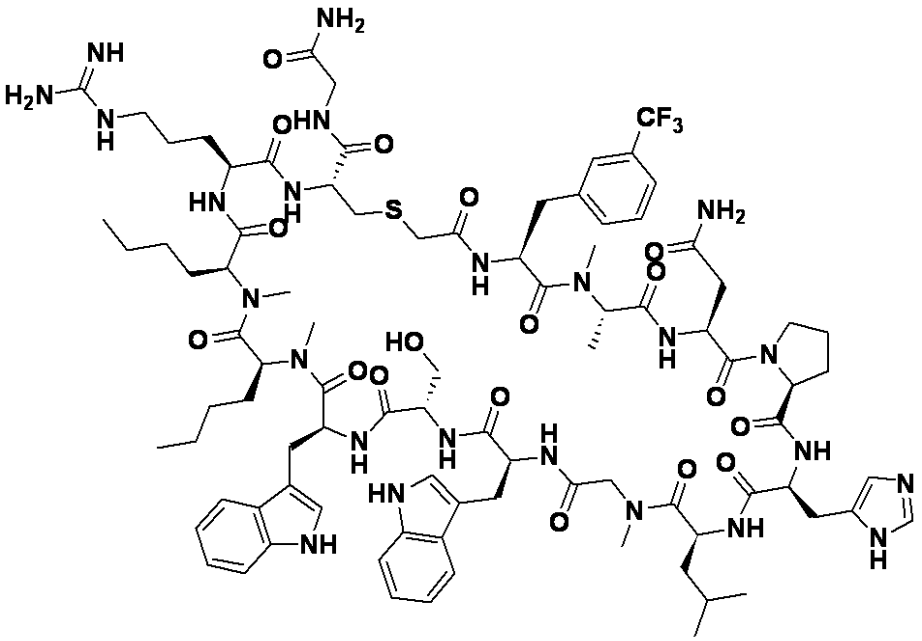
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３４.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６５】

実施例１１０７の製造

【化２７２】



分子量: 1920.17

実施例１１０７を、“手動カップリング方法Ａ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”を使用して、中間体樹脂Ｂから出発して製造した。(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－(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸をアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．７㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

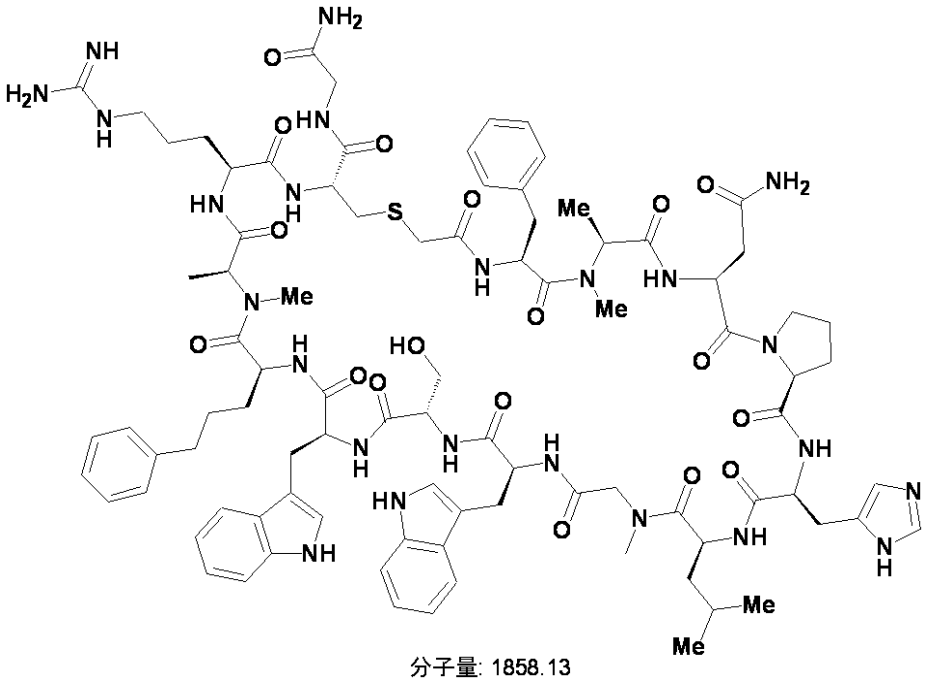
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６１．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６１．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６６】

実施例１１０８の製造

【化２７３】



分子量: 1858.13

実施例１１０８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ａｌａ－ＯＨを第四のアミノ酸カップリング工程において使用し、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－５－フェニルペンタン酸を第五のアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

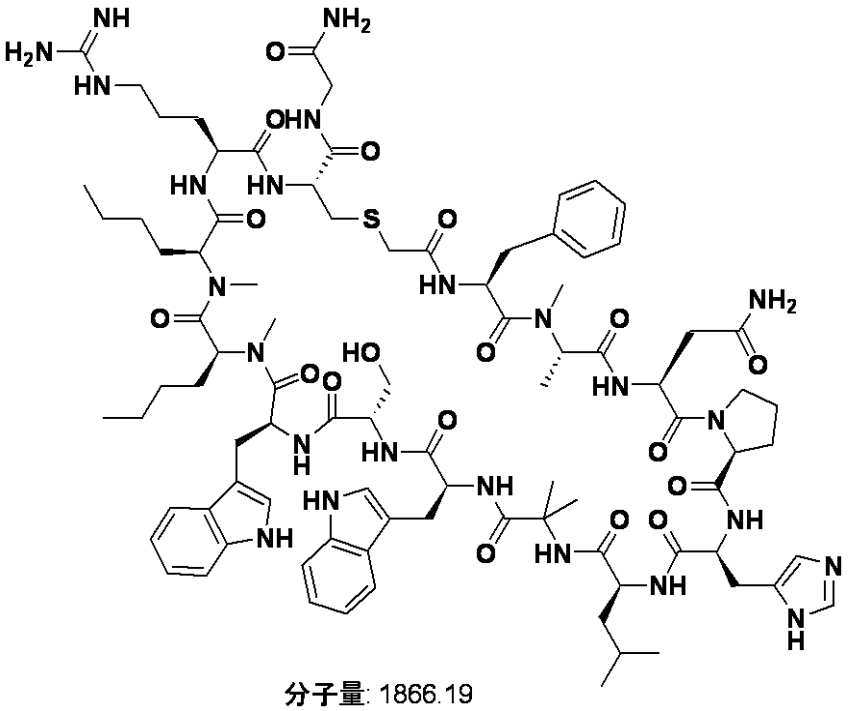
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６７】

実施例１１１０の製造

【化２７４】



分子量: 1866.19

実施例１１１０を、次のものからなる中間体樹脂Ａから出発して製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－２－メチルプロパン酸を、中間体樹脂Ａへの最初のカップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

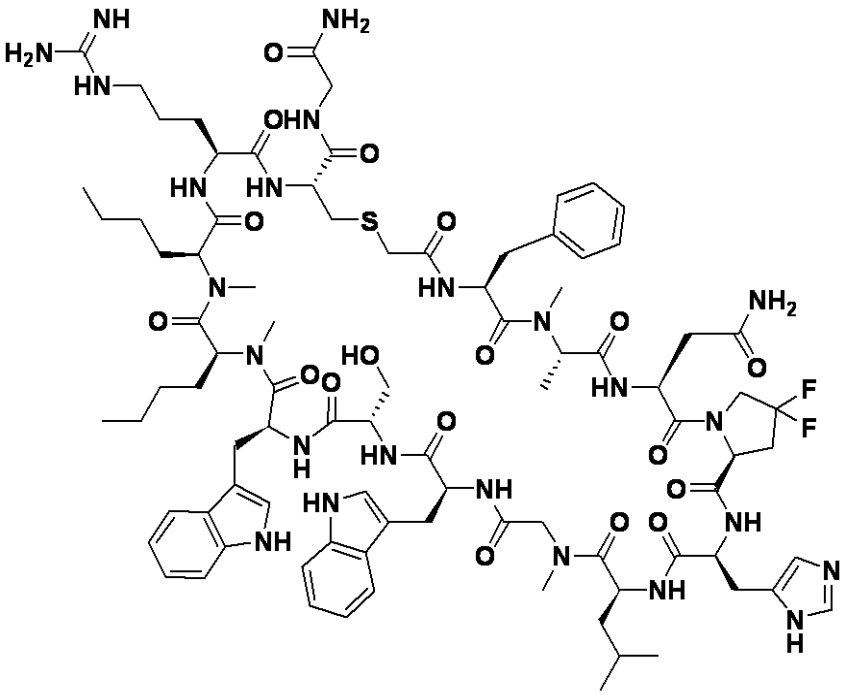
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６８】

実施例１１１２の製造

【化２７５】



分子量: 1888.15

実施例１１１２を、次のものからなる中間体樹脂Ａから出発して製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。(Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４,４－ジフルオロピロリジン－２－カルボン酸を、第四のカップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

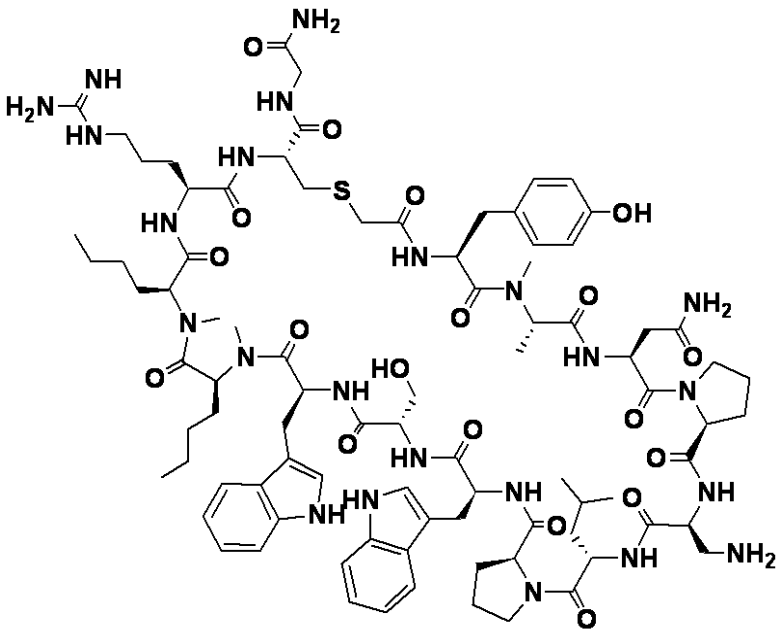
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６６９】

実施例１１１３の製造

【化２７６】



分子量: 1843.16

実施例１１１３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

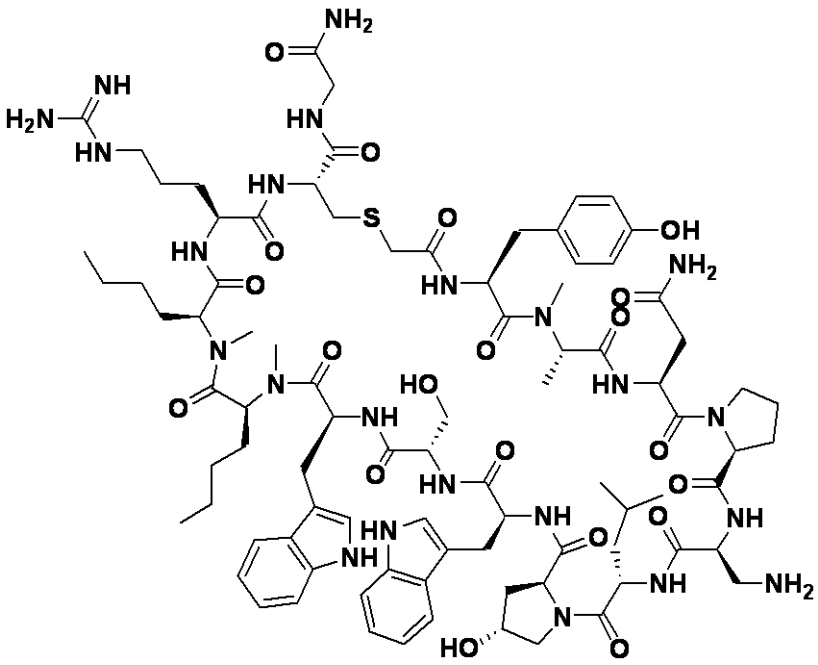
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２２.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２２.４(Ｍ＋２Ｈ)。

【０６７０】

実施例１１１４の製造

【化２７７】



分子量: 1859.16

実施例１１１４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

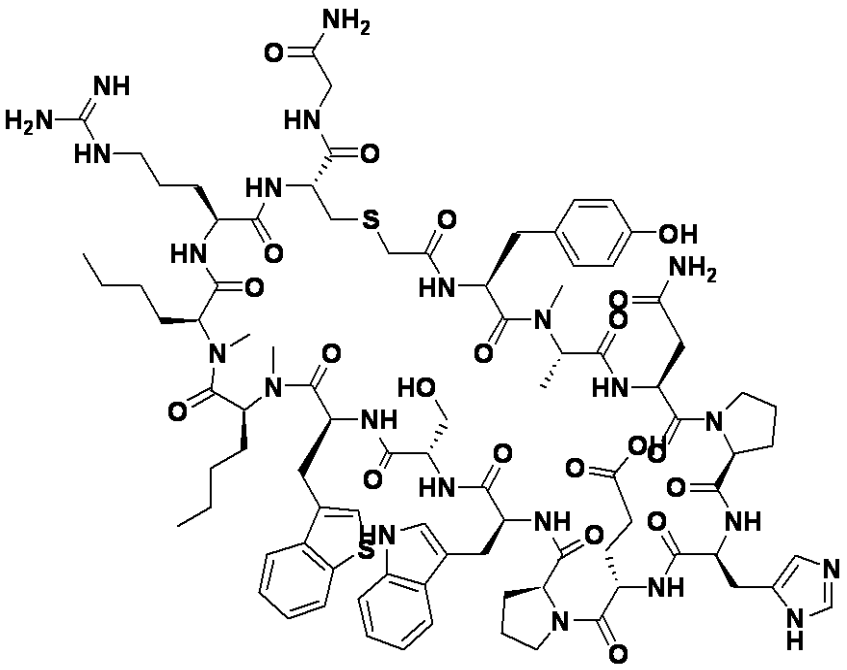
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７１】

実施例１１１５の製造

【化２７８】



分子量: 1927.21

実施例１１１５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

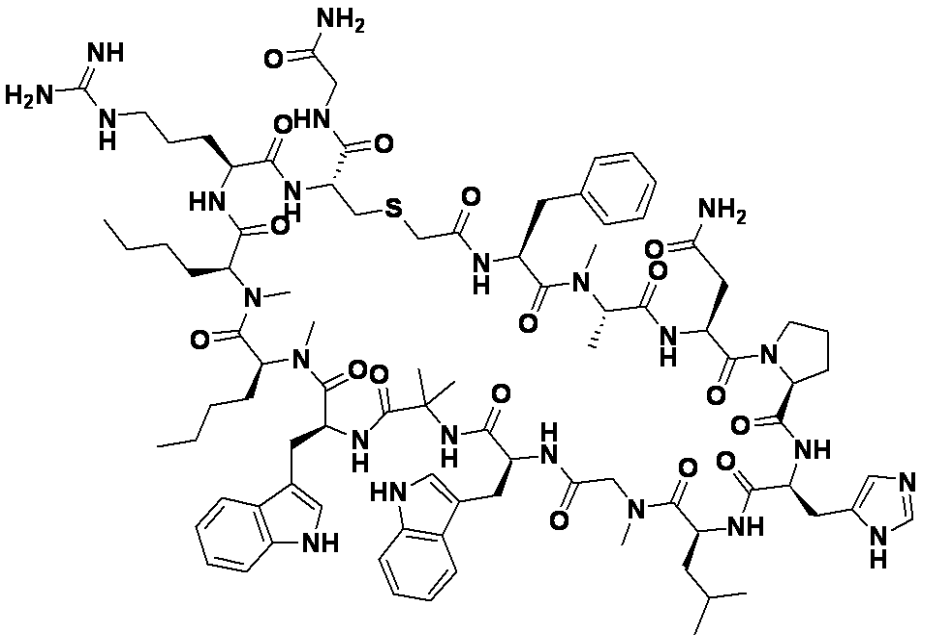
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６４.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６４.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７２】

実施例１１１６の製造

【化２７９】



分子量: 1850.19

実施例１１１６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

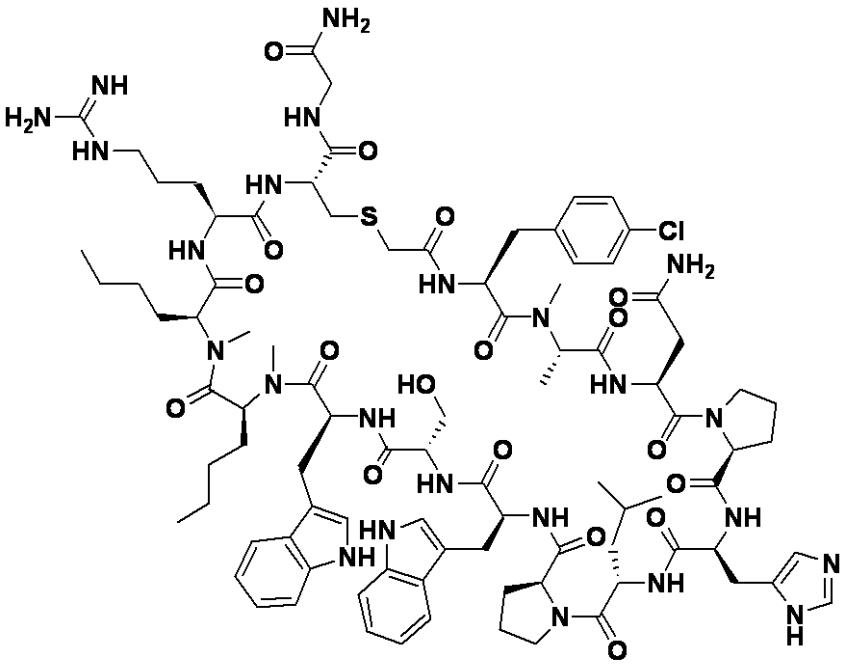
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７３】

実施例１１１７の製造

【化２８０】



分子量: 1912.65

実施例１１１７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

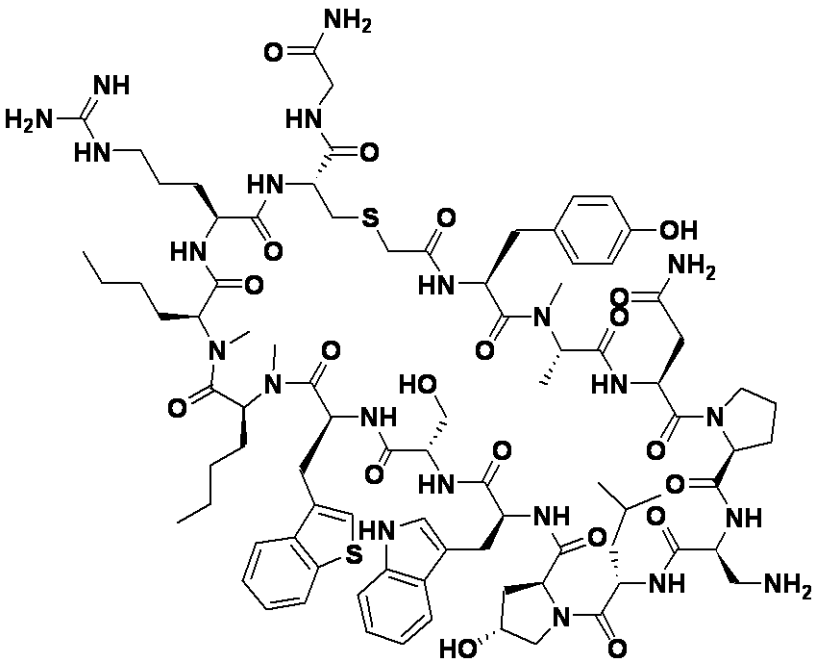
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５７.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５６.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７４】

実施例１１１８の製造

【化２８１】



分子量: 1876.21

実施例１１１８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．０(Ｍ＋２Ｈ)

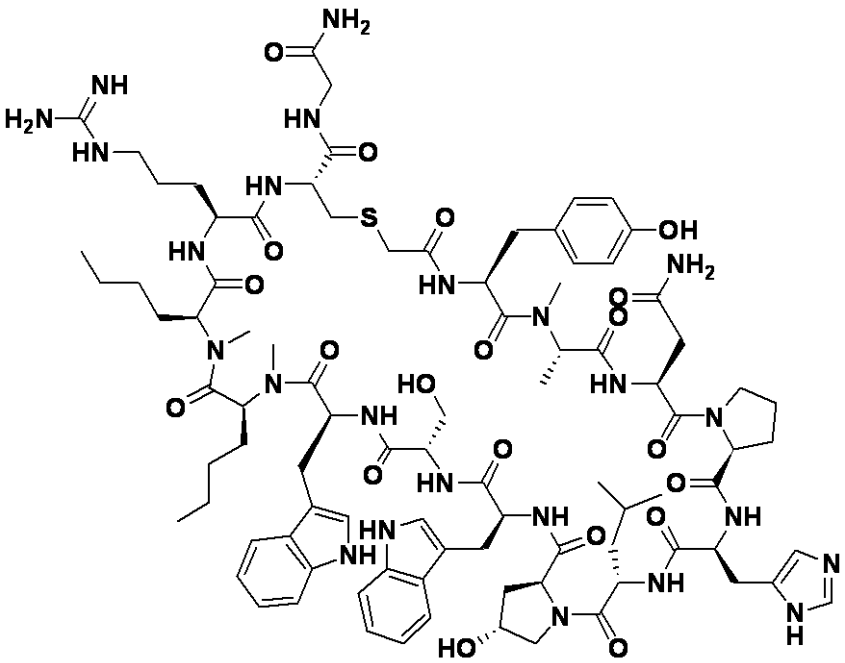
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８．７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３８．４５５３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３８．４５２９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７５】

実施例１１１９の製造

【化２８２】



分子量: 1910.20

実施例１１１９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

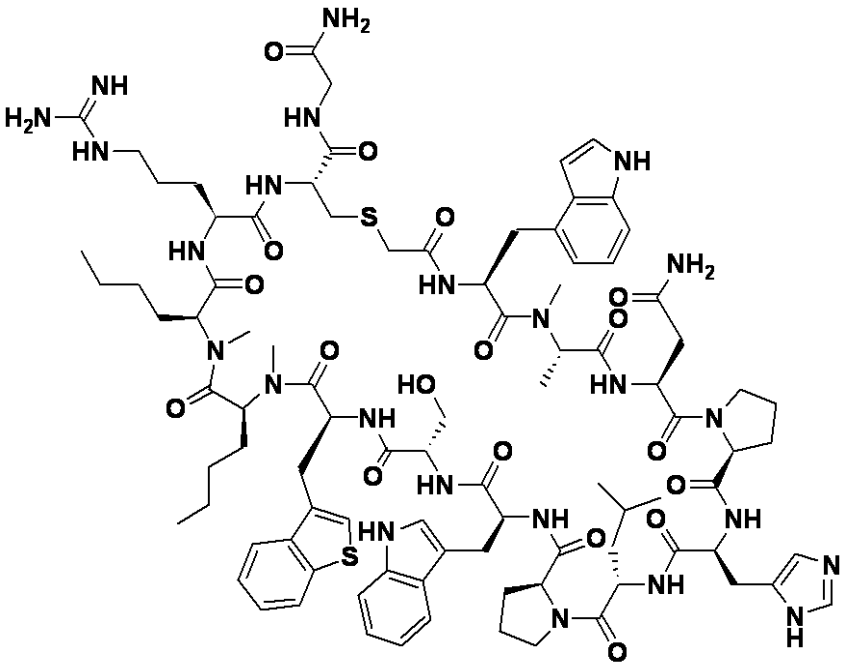
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７６】

実施例１１２０の製造

【化２８３】



分子量: 1934.29

実施例１１２０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

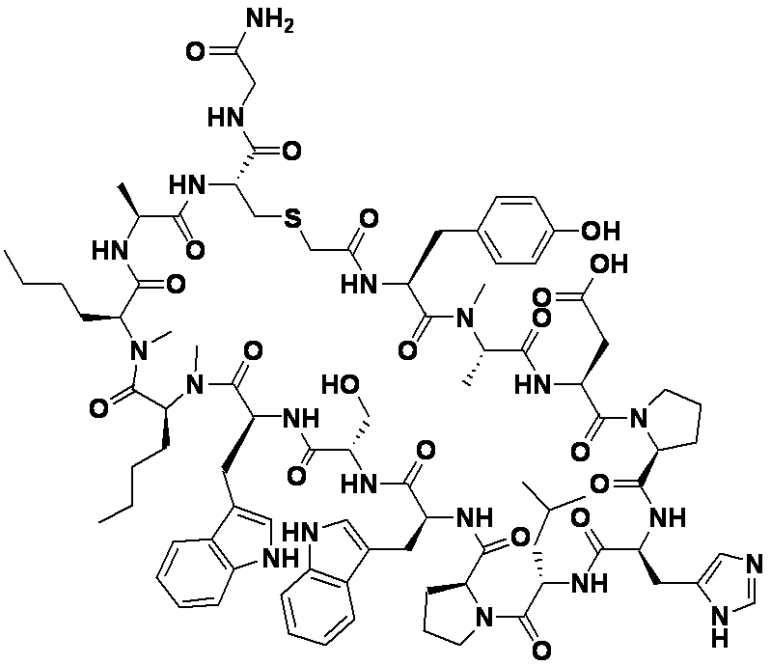
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６７.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６８.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７７】

実施例１１２１の製造

【化２８４】



分子量: 1810.08

実施例１１２１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

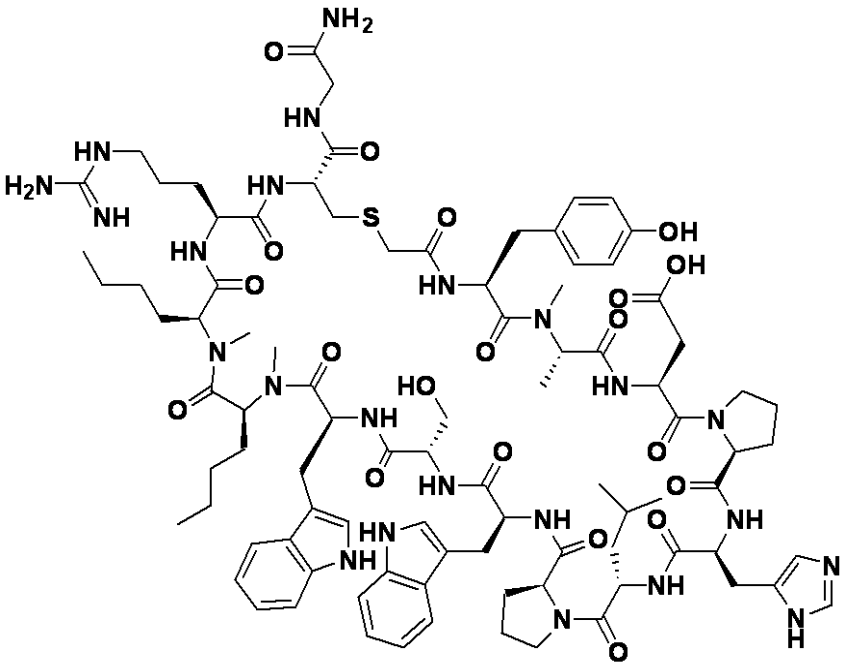
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７８】

実施例１１２２の製造

【化２８５】



分子量: 1895.19

実施例１１２２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

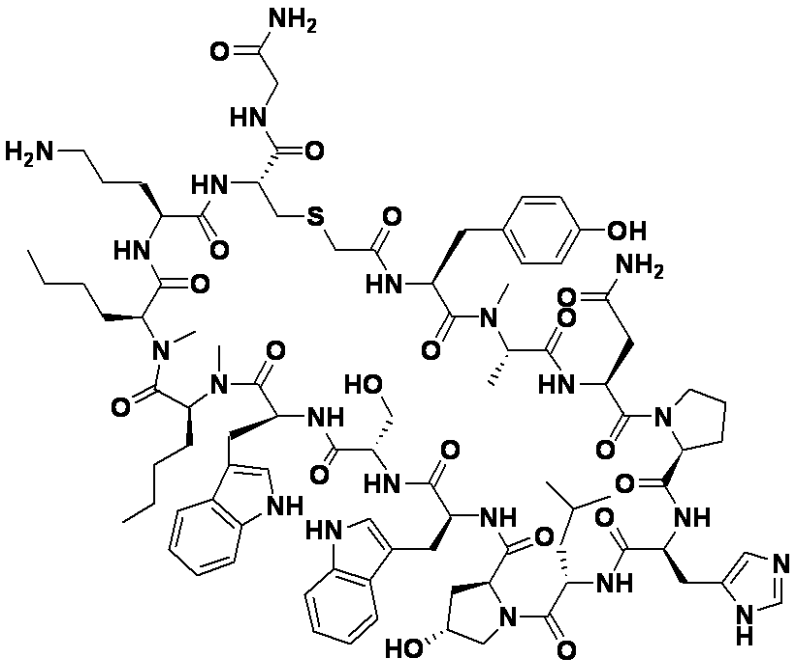
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６７９】

実施例１１２３の製造

【化２８６】



分子量: 1868.16

実施例１１２３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

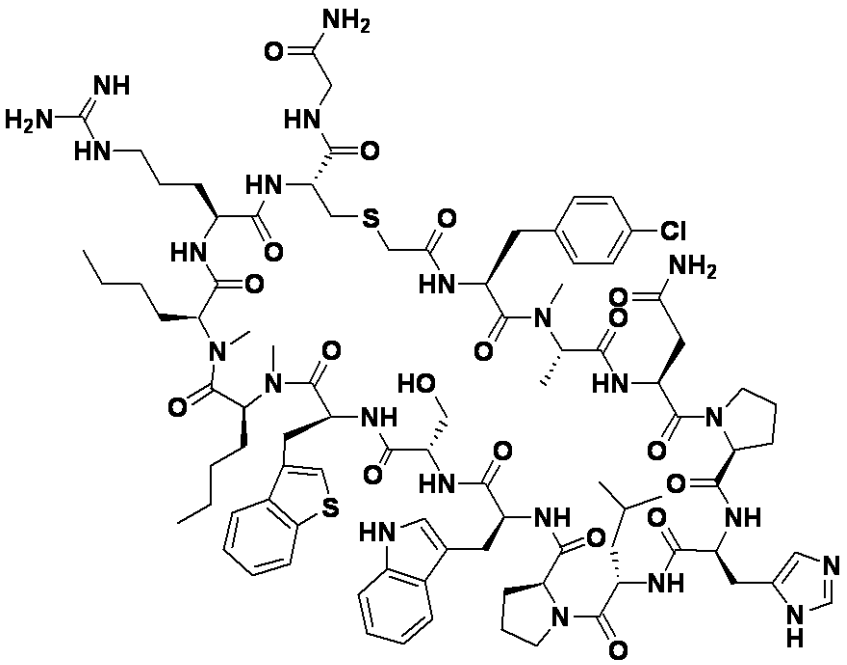
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３５.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３５.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８０】

実施例１１２４の製造

【化２８７】



分子量: 1929.70

実施例１１２４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：２５～７５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

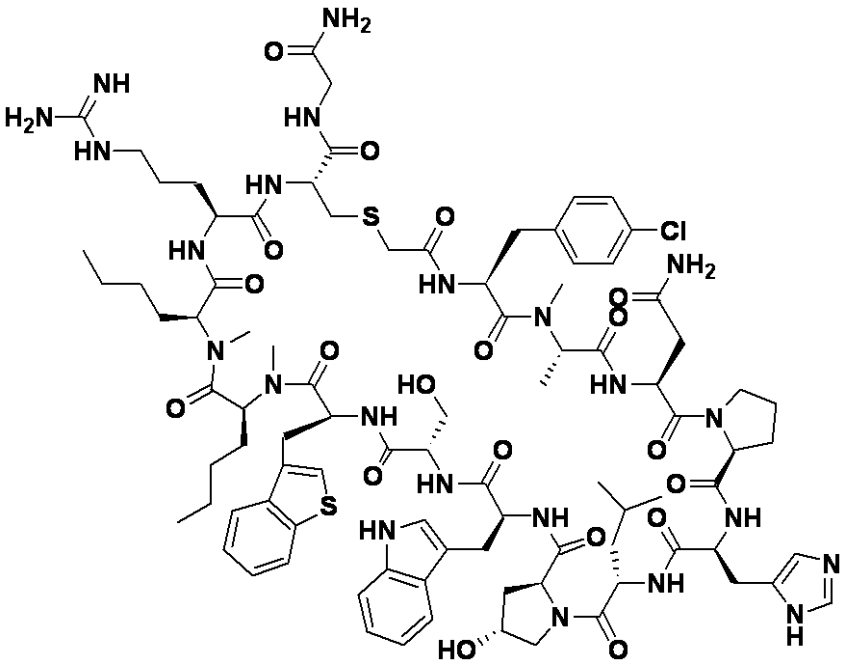
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝２．０３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８１】

実施例１１２５の製造

【化２８８】



分子量: 1945.70

実施例１１２５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

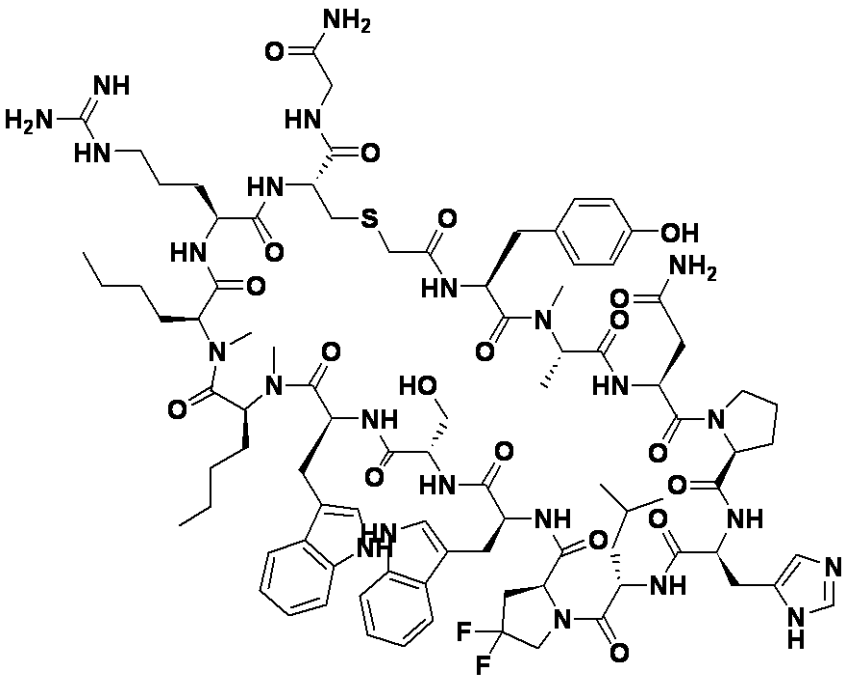
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８２】

実施例１１２６の製造

【化２８９】



分子量: 1930.19

実施例１１２６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

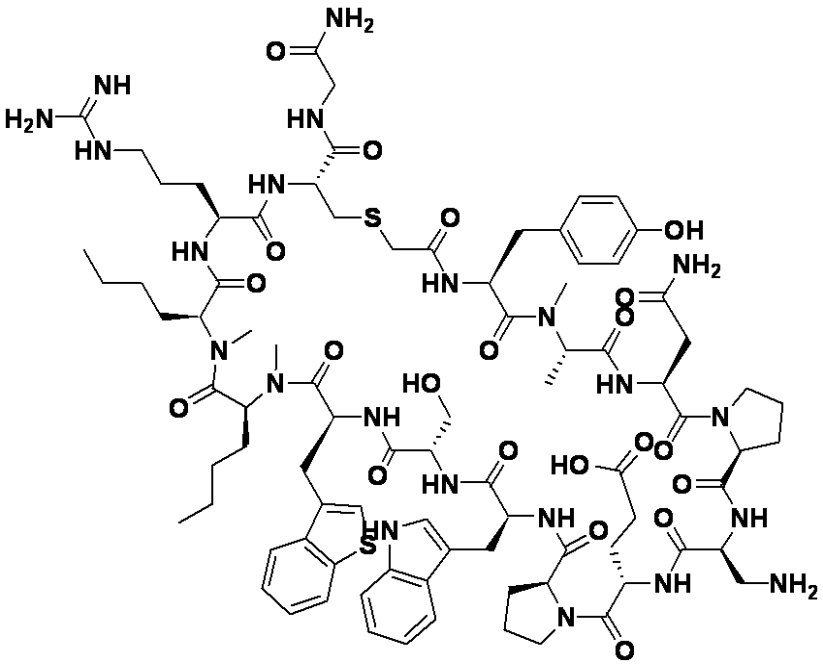
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６５.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６６.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８３】

実施例１１２７の製造

【化２９０】



分子量: 1876.16

実施例１１２７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

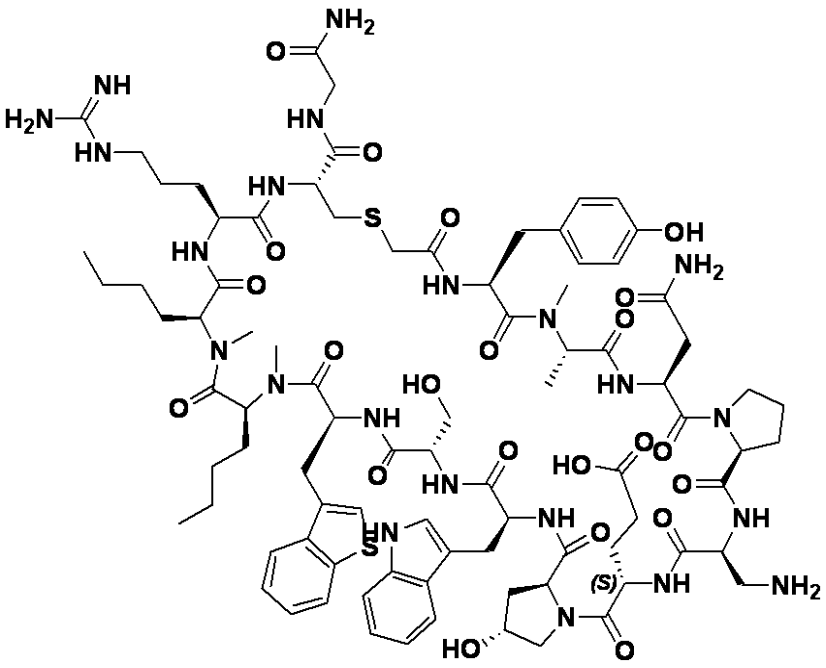
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３９.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３８.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８４】

実施例１１２８の製造

【化２９１】



分子量: 1892.16

実施例１１２８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

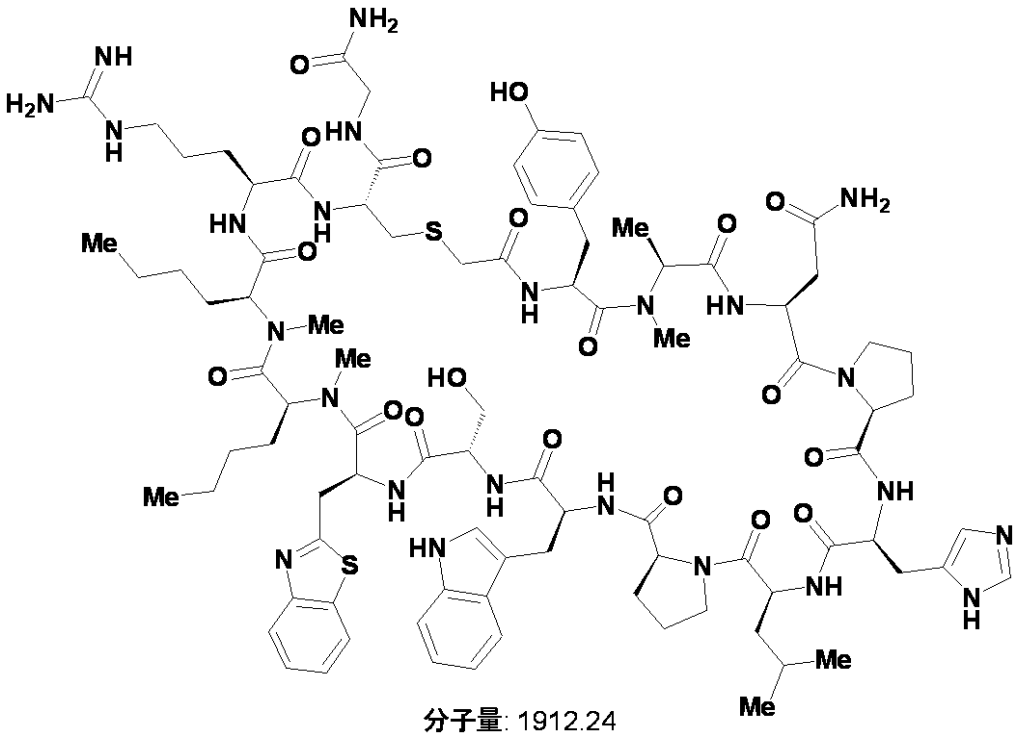
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７．１(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８５】

実施例１１２９の製造

【化２９２】



分子量: 1912.24

実施例１１２９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

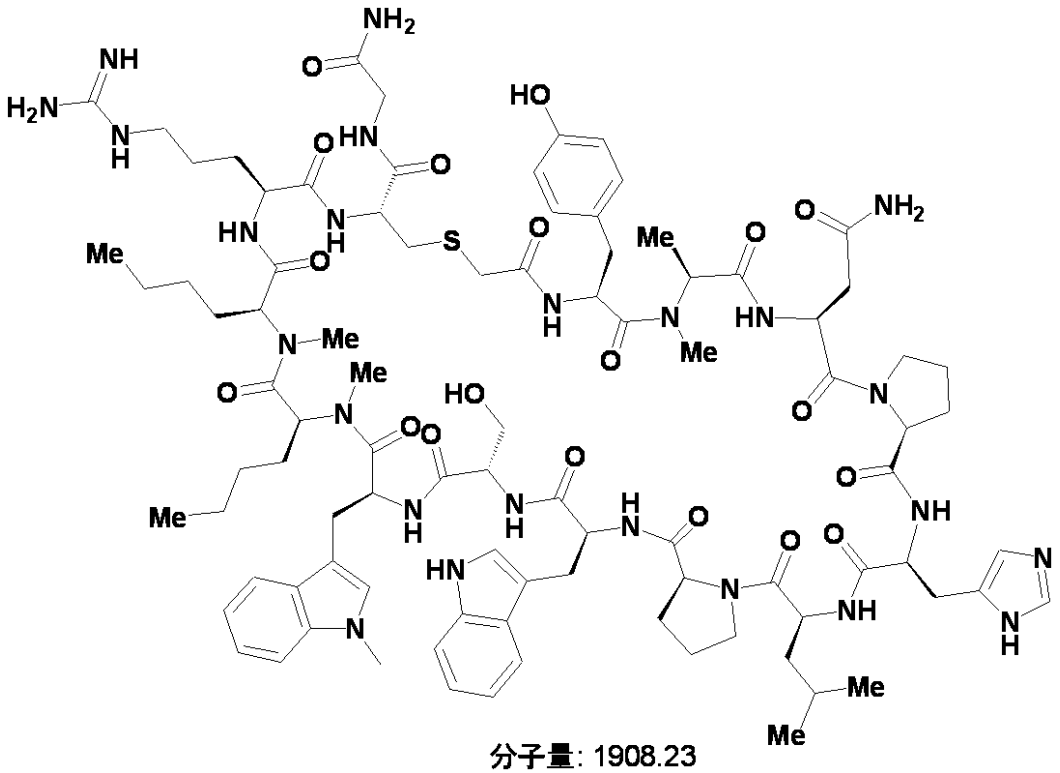
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８６】

実施例１１３０の製造

【化２９３】



分子量: 1908.23

実施例１１３０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－(Ｄ／Ｌ)－Ｔｒｐ(Ｍｅ)－ＯＨをアミノ酸カップリング工程における第六アミノ酸として使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

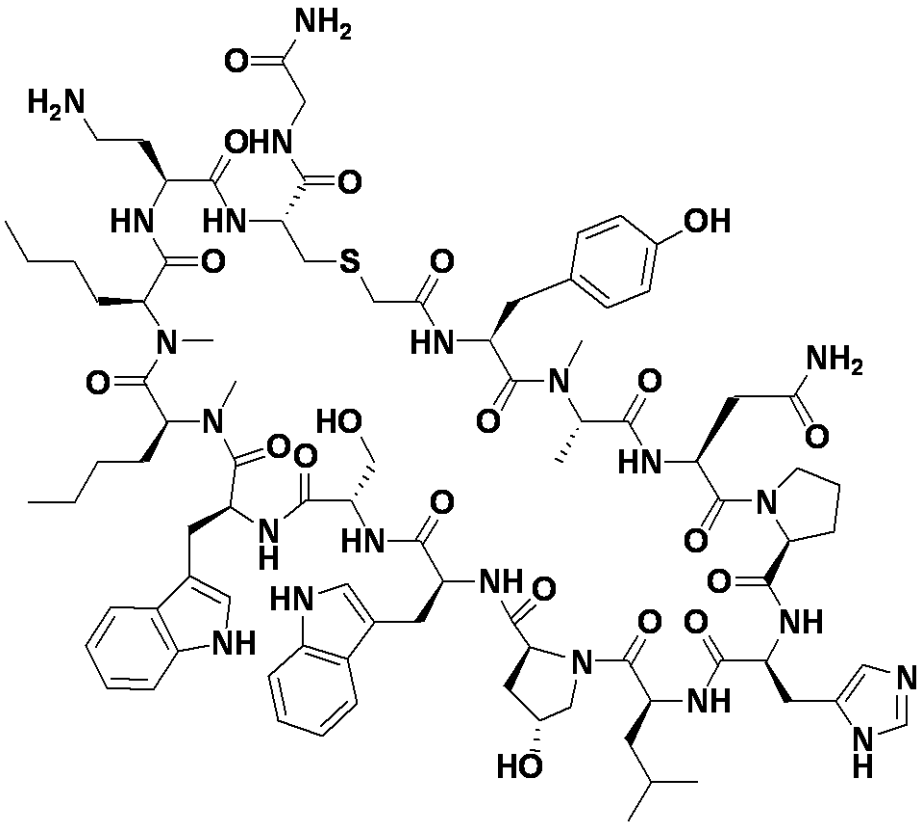
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８７】

実施例１１３１の製造

【化２９４】



分子量: 1854.14

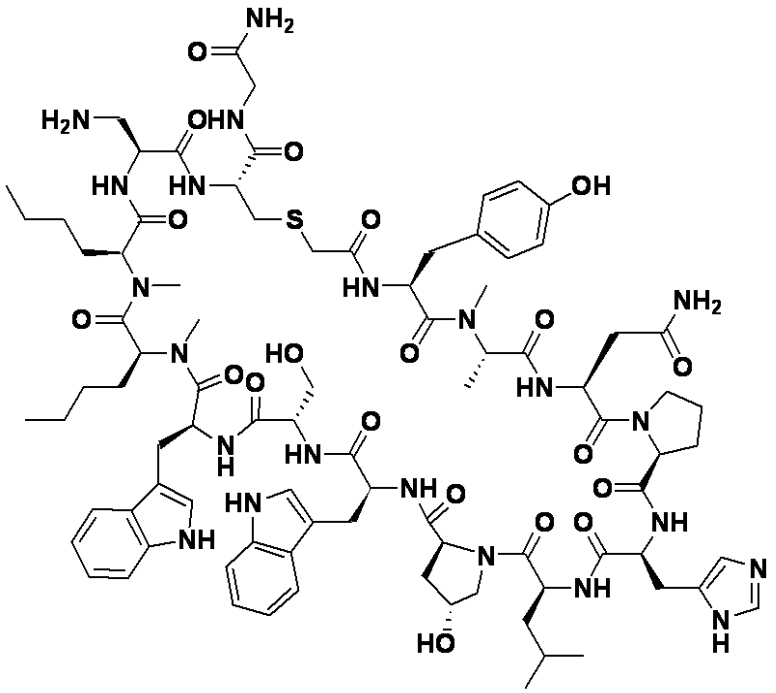
実施例１１３１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.２(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８８】

実施例１１３２の製造

【化２９５】



分子量: 1840.11

実施例１１３２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

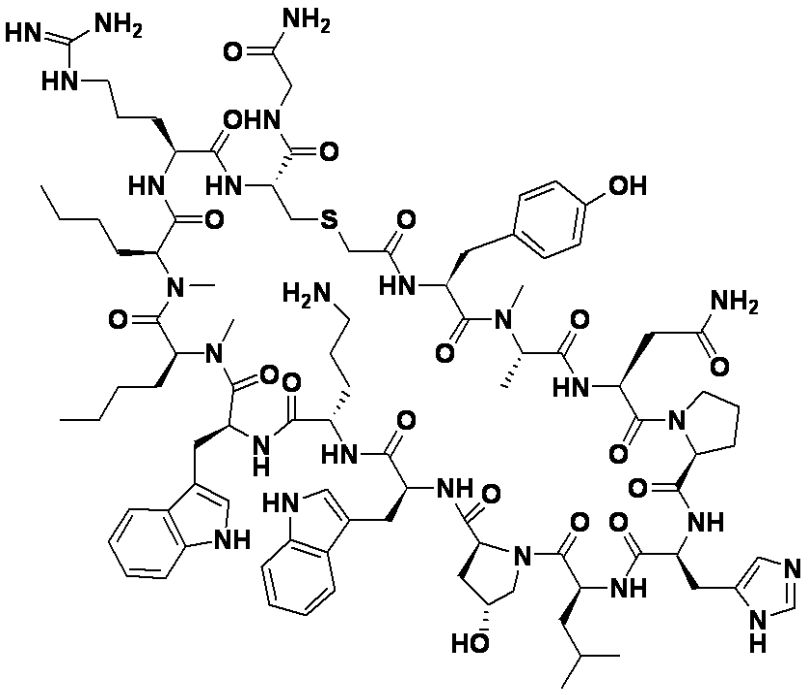
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６８９】

実施例１１３３の製造

【化２９６】



分子量: 1937.27

実施例１１３３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

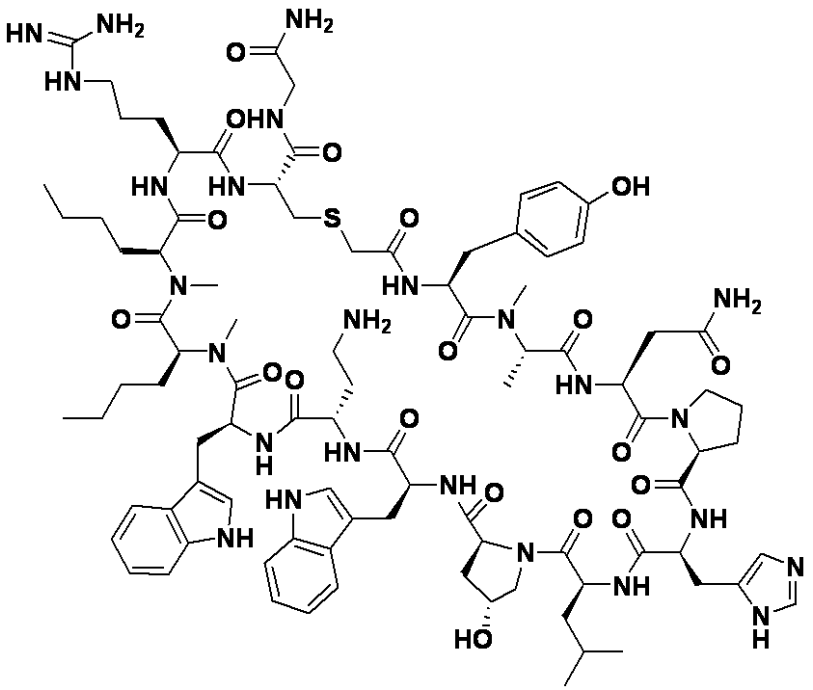
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６９.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６９.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９０】

実施例１１３４の製造

【化２９７】



分子量: 1923.25

実施例１１３４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～５５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

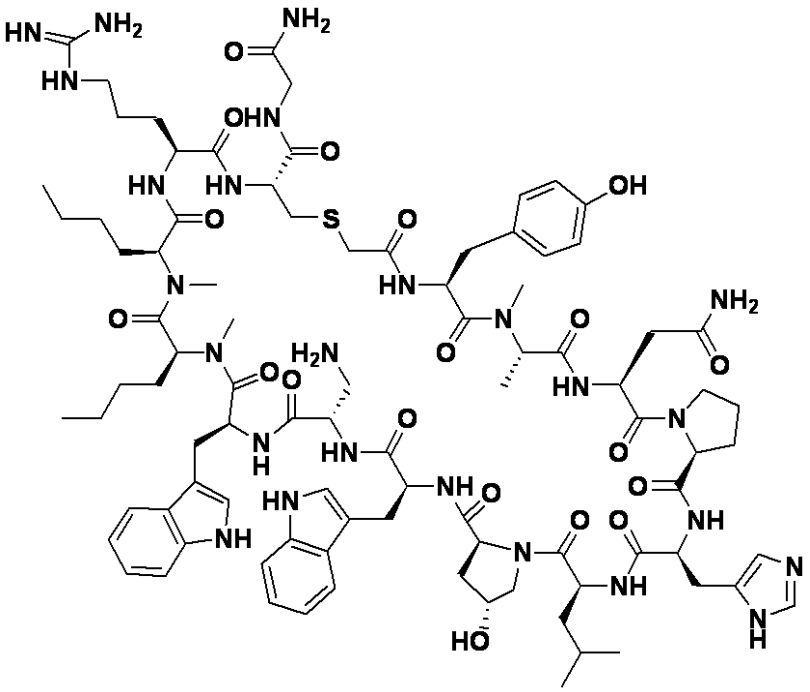
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９１】

実施例１１３５の製造

【化２９８】



分子量: 1909.22

実施例１１３５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

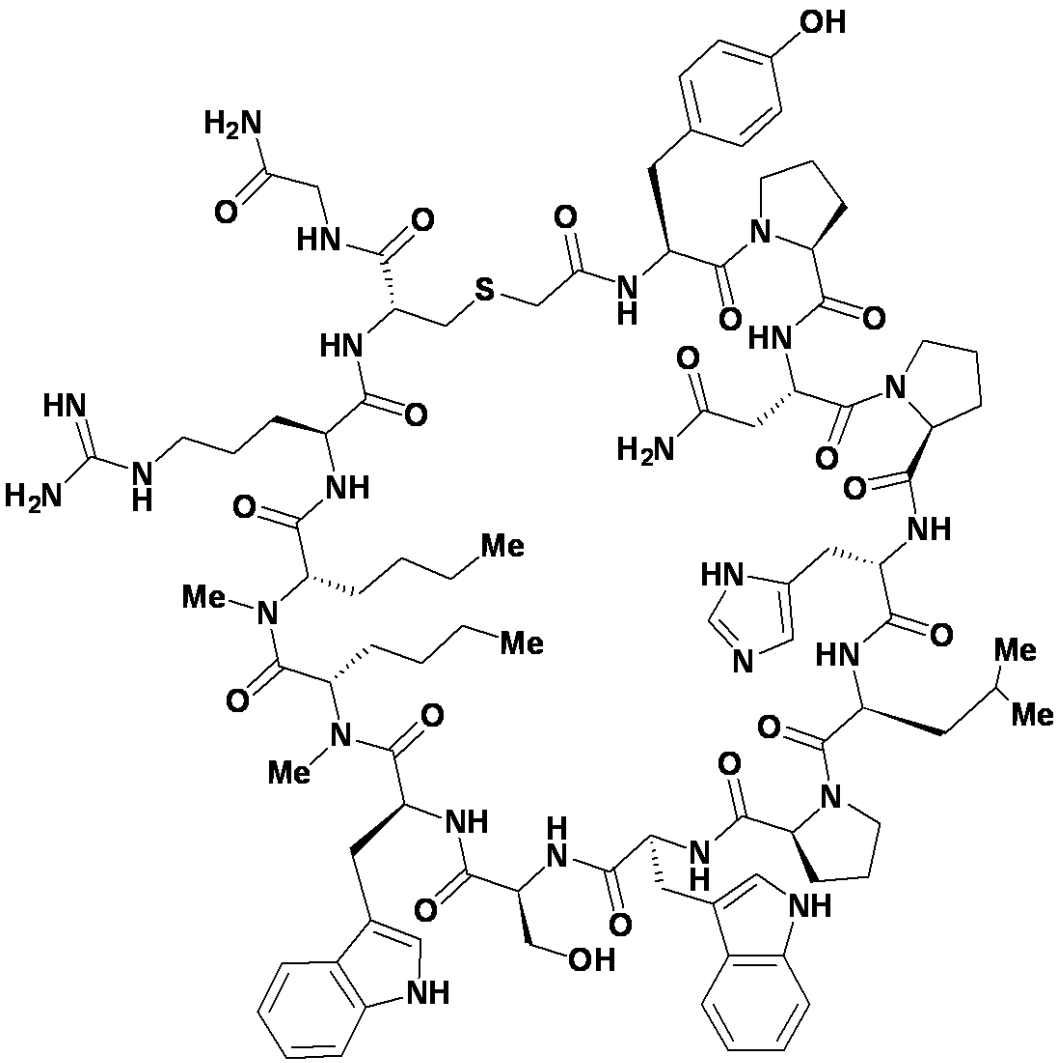
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９２】

実施例１１３６の製造

【化２９９】



分子量: 1906.22

実施例１１３６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

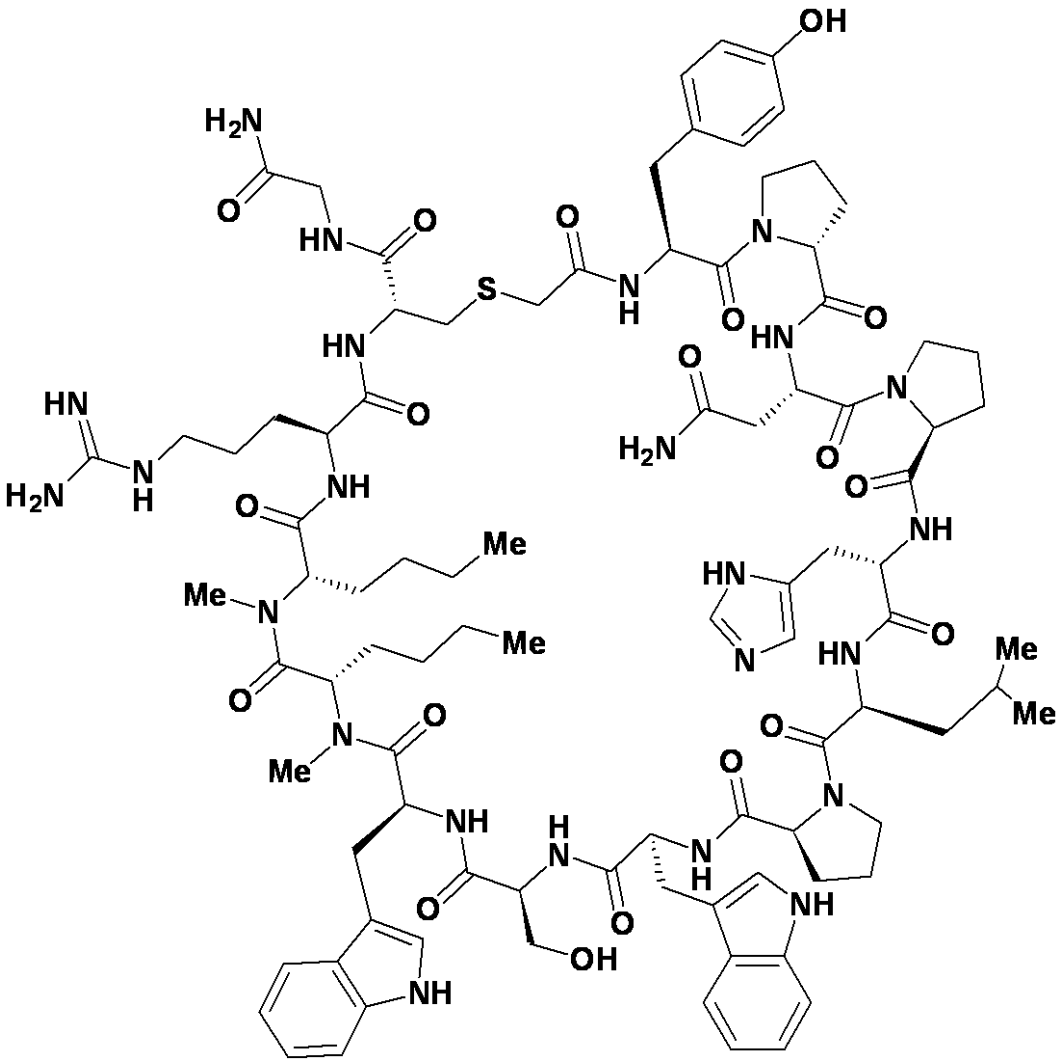
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９３】

実施例１１３７の製造

【化３００】



分子量: 1906.22

実施例１１３７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

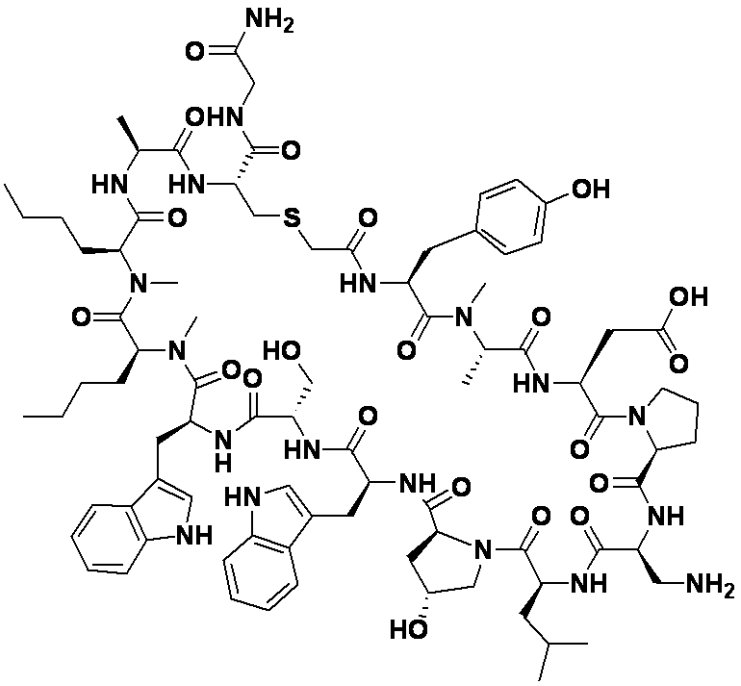
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９４】

実施例１１３８の製造

【化３０１】



分子量: 1775.03

実施例１１３８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

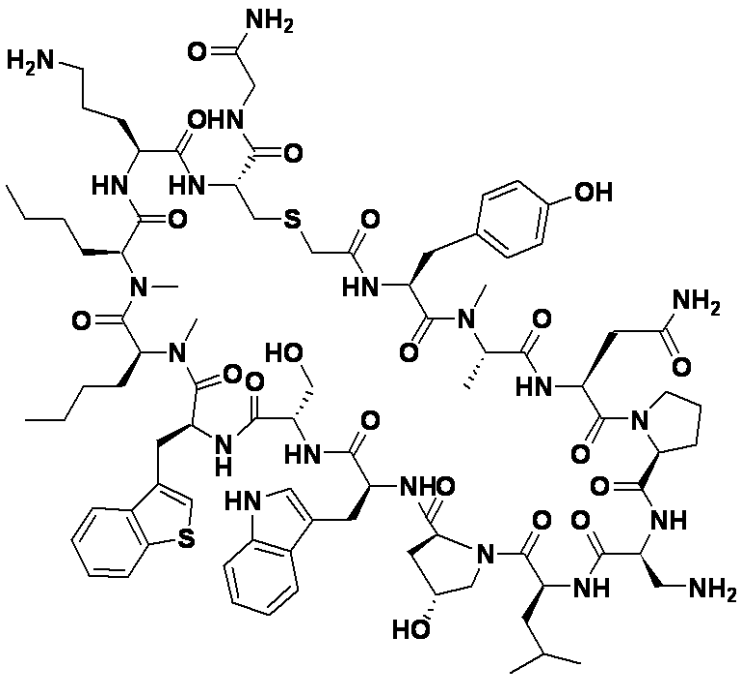
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ８８８.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ８８８.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９５】

実施例１１３９の製造

【化３０２】



分子量: 1834.17

実施例１１３９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

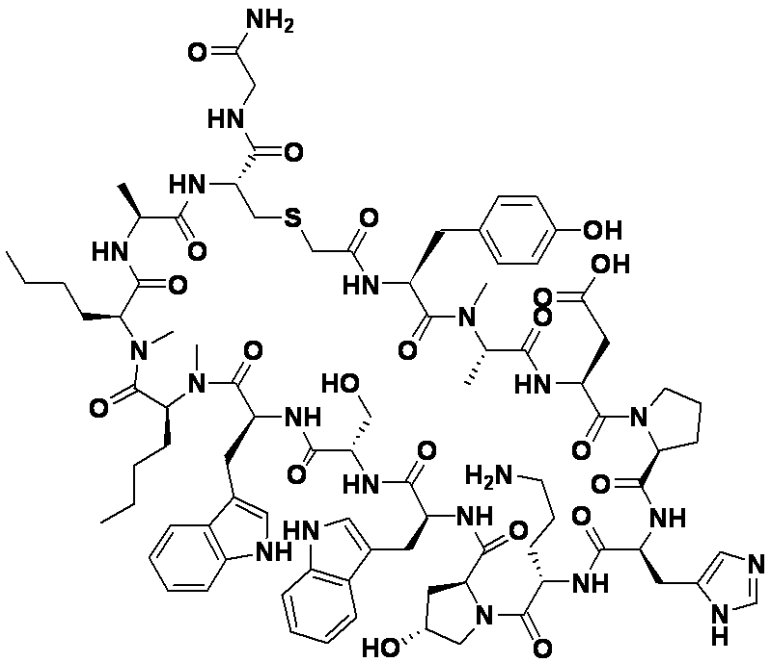
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１７．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１７．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９６】

実施例１１４０の製造

【化３０３】



分子量: 1827.07

実施例１１４０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３０.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

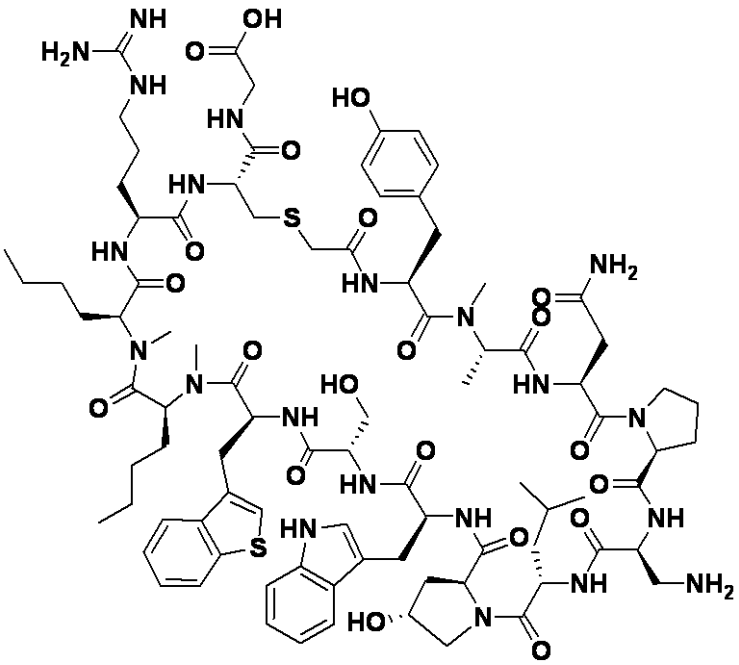
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１４.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９７】

実施例１１４１の製造

【化３０４】



分子量: 1877.19

実施例１１４１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

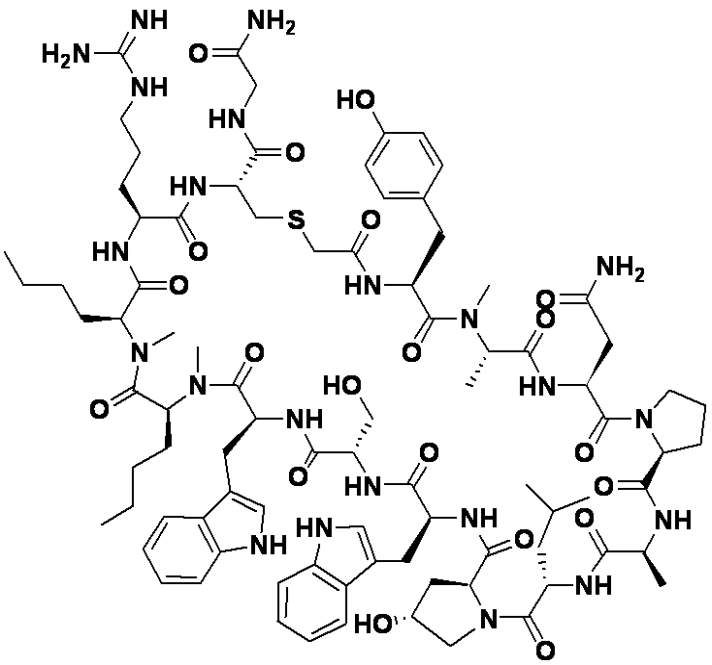
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３９.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４０.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９８】

実施例１１４２の製造

【化３０５】



分子量: 1844.14

実施例１１４２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに７分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

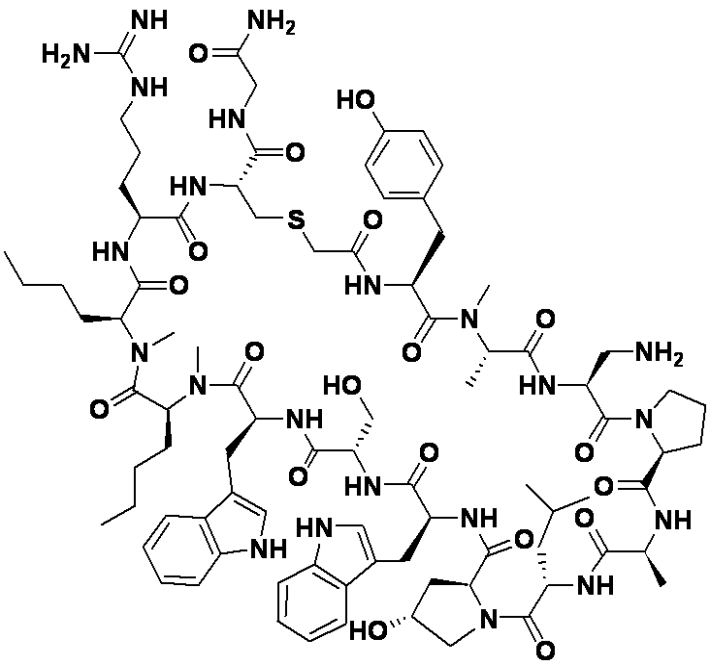
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２３.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０６９９】

実施例１１４３の製造

【化３０６】



分子量: 1816.13

実施例１１４３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

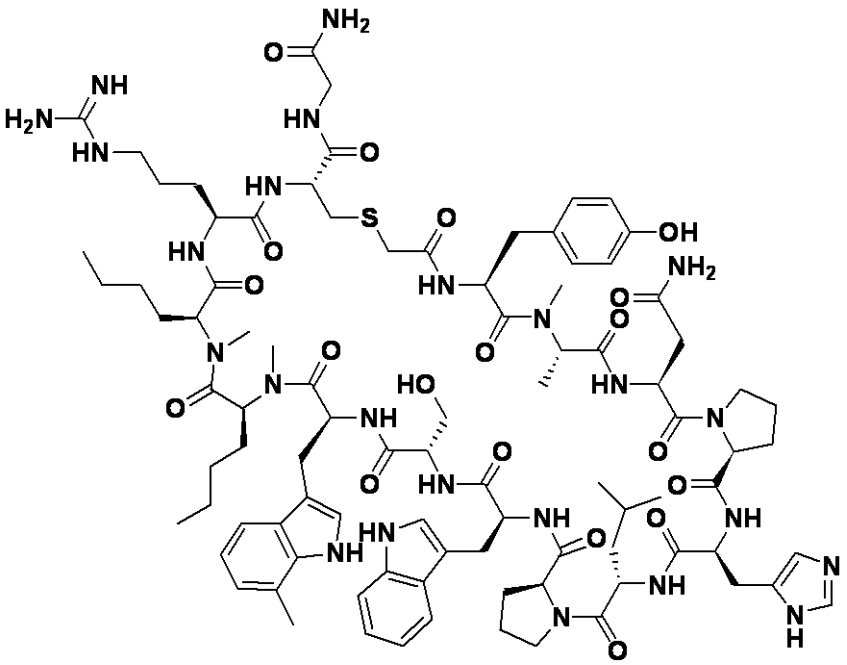
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０９．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０７００】

実施例１１４４の製造

【化３０７】



分子量: 1908.23

実施例１１４４を、中間体樹脂Ｇから出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法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－(７－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を、中間体樹脂Ｇへの最初のカップリングで使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

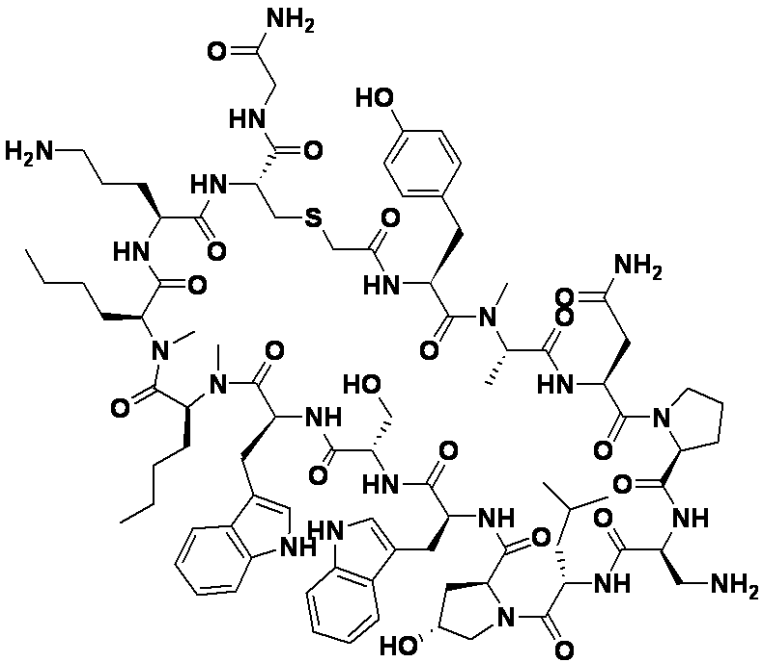
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０１】

実施例１１４５の製造

【化３０８】



分子量: 1817.12

実施例１１４５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

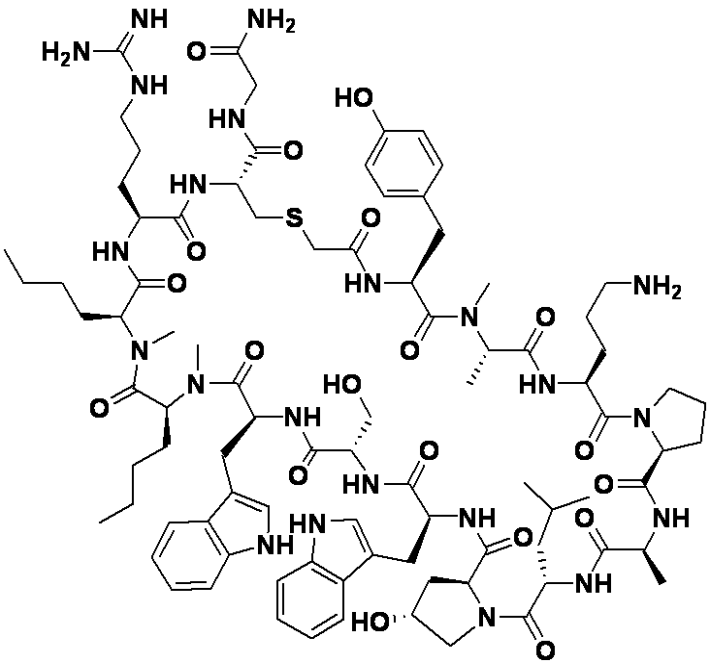
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０９．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０９．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０２】

実施例１１４６の製造

【化３０９】



分子量: 1844.19

実施例１１４６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　ｓｈｉｅｌｄ　ｒｐ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５５％Ｂを２５分で、次いで５５％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

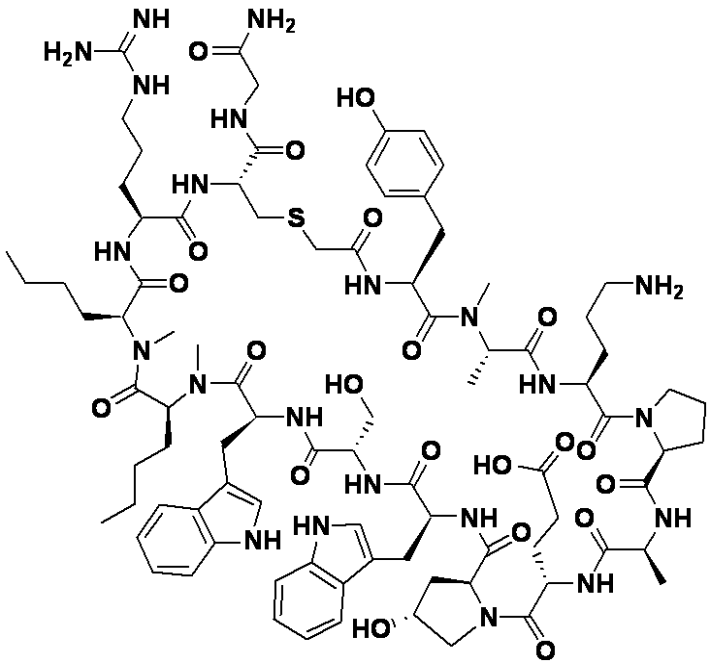
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０３】

実施例１１４７の製造

【化３１０】



分子量: 1860.14

実施例１１４７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

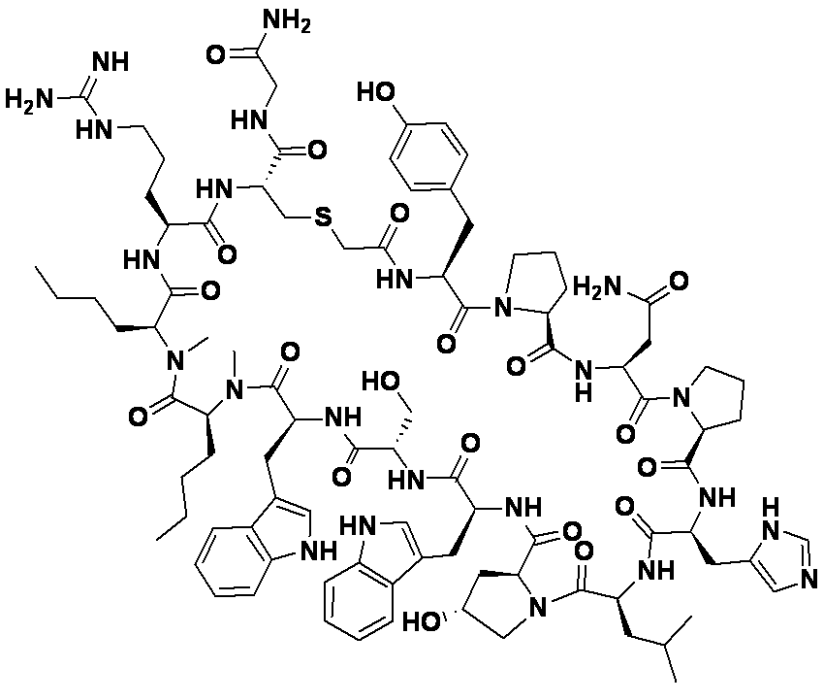
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０４】

実施例１１４８の製造

【化３１１】



分子量: 1922.21

実施例１１４８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～７０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

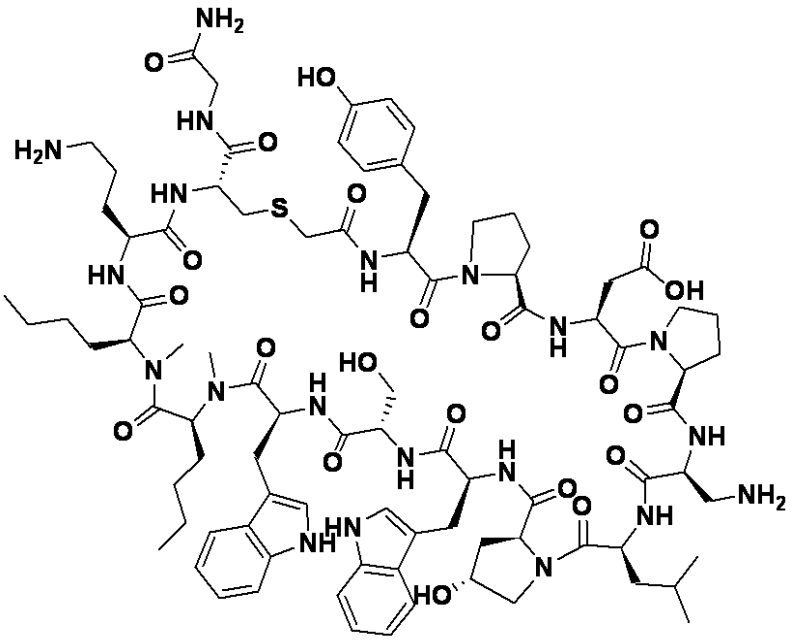
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６２.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６１.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０５】

実施例１１４９の製造

【化３１２】



分子量: 1830.11

実施例１１４９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５５．２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

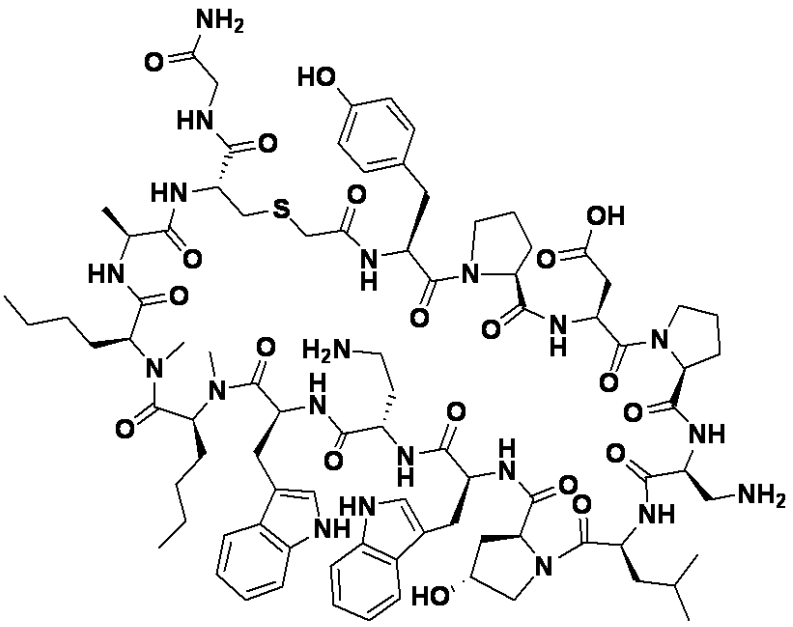
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．０(Ｍ＋２Ｈ)。

【０７０６】

実施例１１５０の製造

【化３１３】



分子量: 1800.09

実施例１１５０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４７．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

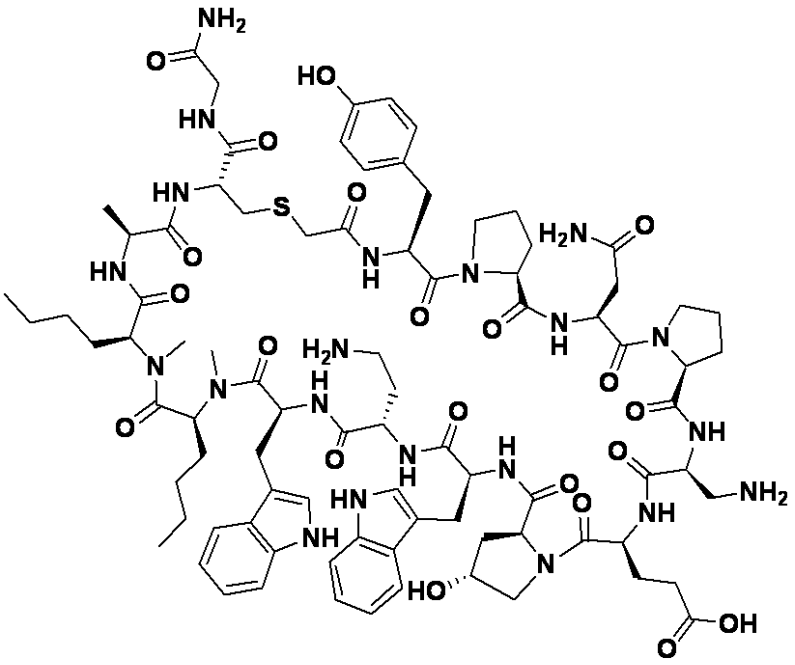
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０１．０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０７】

実施例１１５１の製造

【化３１４】



分子量: 1815.06

実施例１１５１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５３．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

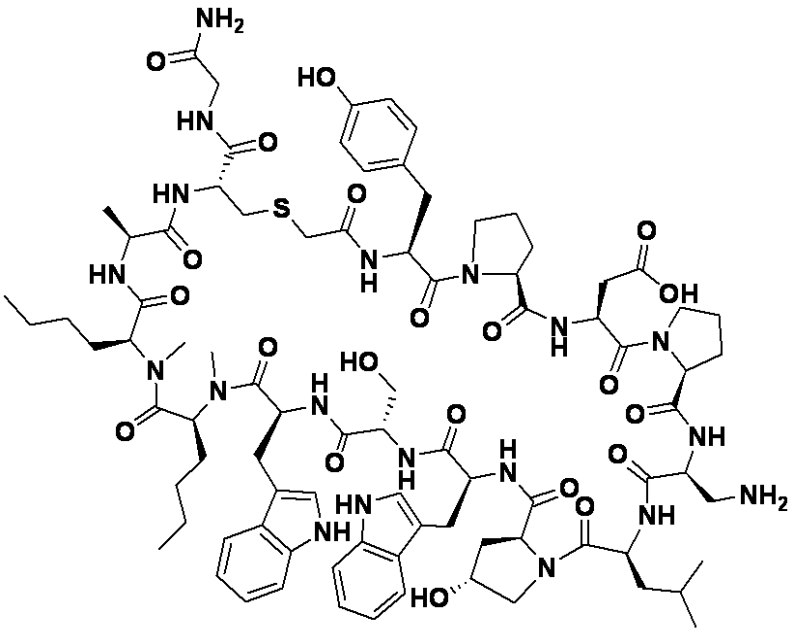
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０８】

実施例１１５２の製造

【化３１５】



分子量: 1787.04

実施例１１５２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２８.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

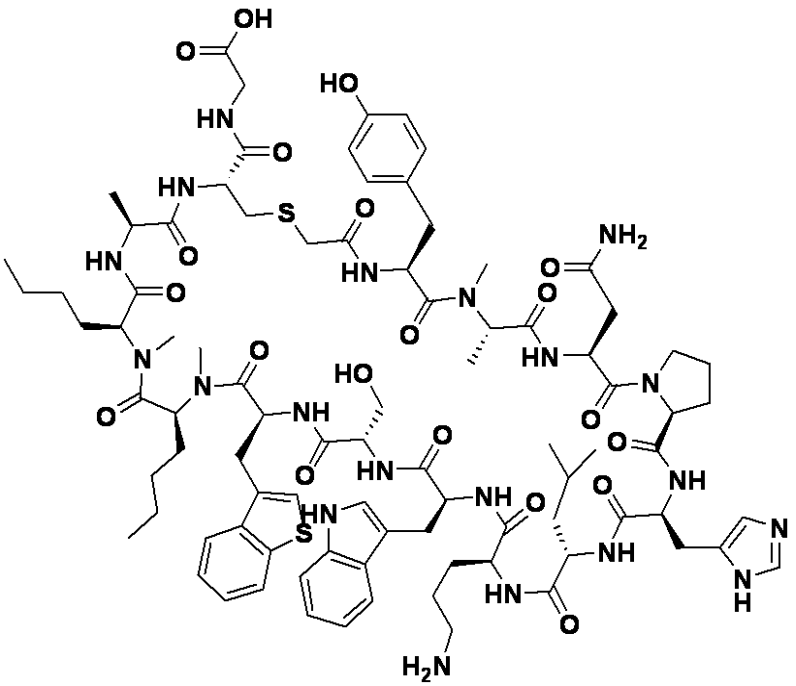
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７０９】

実施例１１５３の製造

【化３１６】



分子量: 1844.16

実施例１１５３を、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｏ－クロロトリチル樹脂から出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｅ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

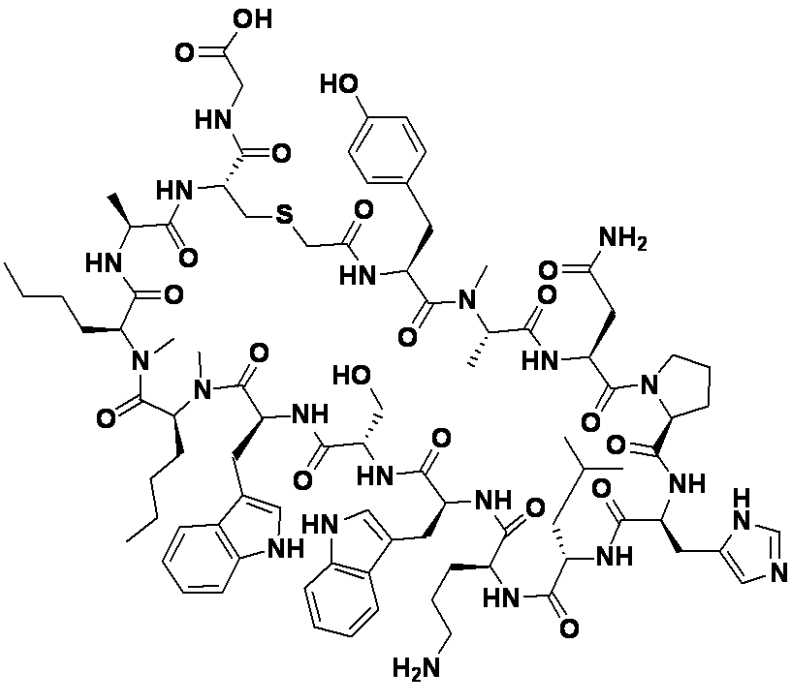
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１０】

実施例１１５４の製造

【化３１７】



分子量: 1827.11

実施例１１５４を、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｏ－クロロトリチル樹脂から出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｅ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.２(Ｍ＋２Ｈ)

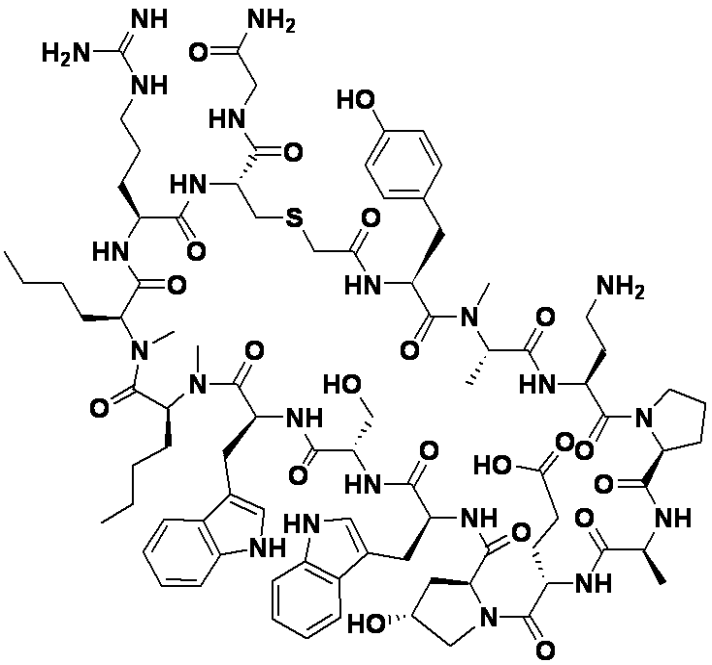
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１３.９５６０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１３.９５２９(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１１】

実施例１１５５の製造

【化３１８】



分子量: 1846.12

実施例１１５５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

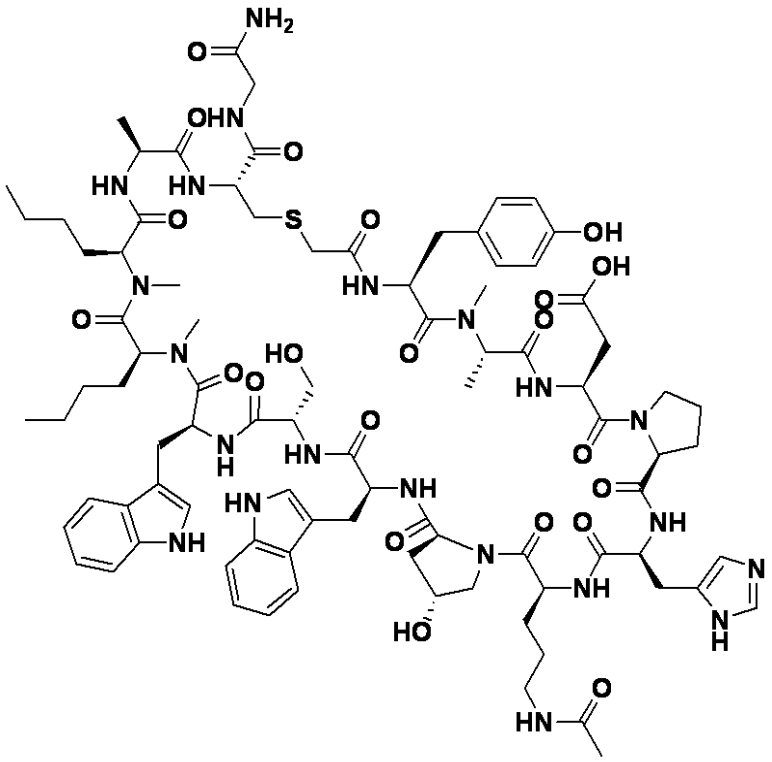
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２３.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２３.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１２】

実施例１１５６の製造

【化３１９】



分子量: 1869.11

実施例１１５６を、実施例１１４０(２９mg、０.０１６mmolをＤＭＦ(２mL)およびＤＩＥＡ(６.９３μl、０.０４０mmol)中のＨＡＴＵ(７.２４mg、０.０１９mmol)の予め製造した溶液で処理することにより製造した。ＲＴで一夜撹拌した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

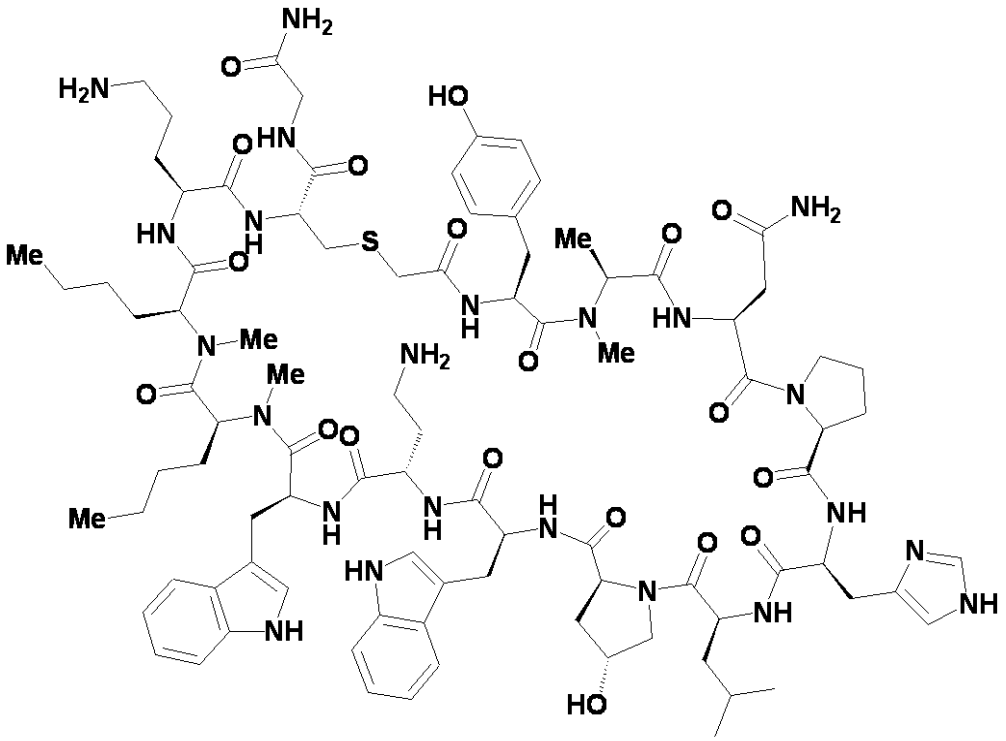
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１３】

実施例１１５７の製造

【化３２０】



分子量: 1881.21

実施例１１５７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

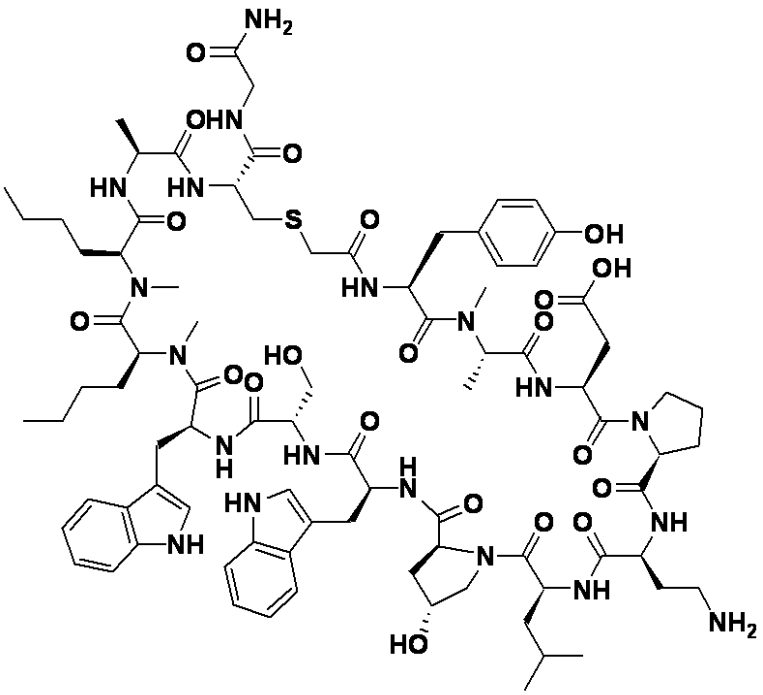
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１４】

実施例１１５８の製造

【化３２１】



分子量: 1789.06

実施例１１５８を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

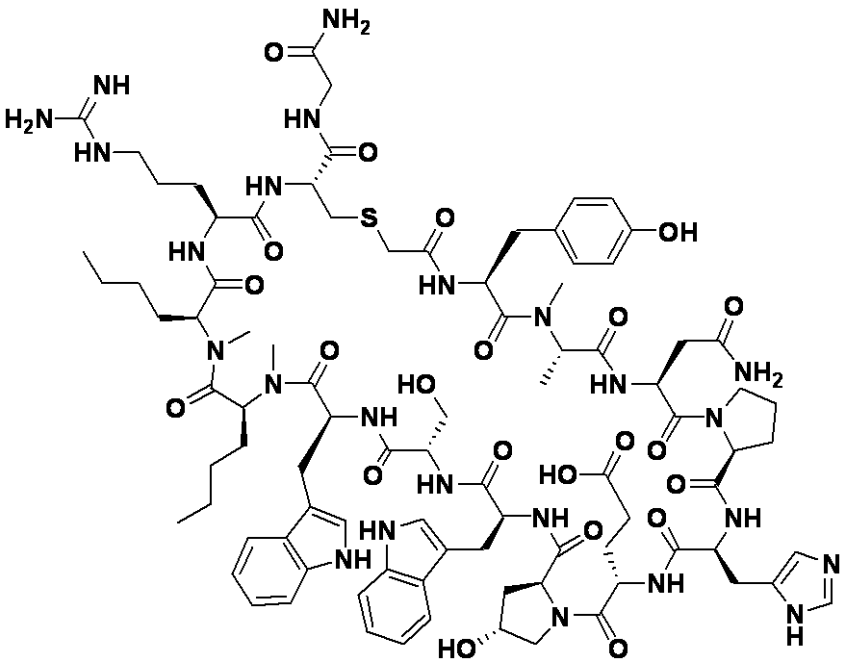
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１５】

実施例１１５９の製造

【化３２２】



分子量: 1926.16

実施例１１５９を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～５５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

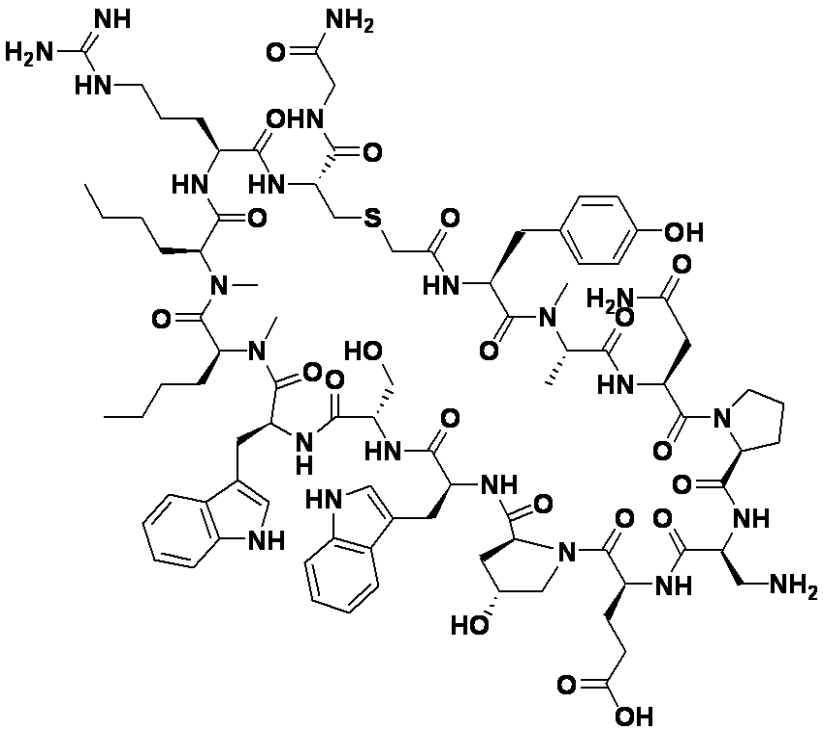
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１６】

実施例１１６０の製造

【化３２３】



分子量: 1875.11

実施例１１６０を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

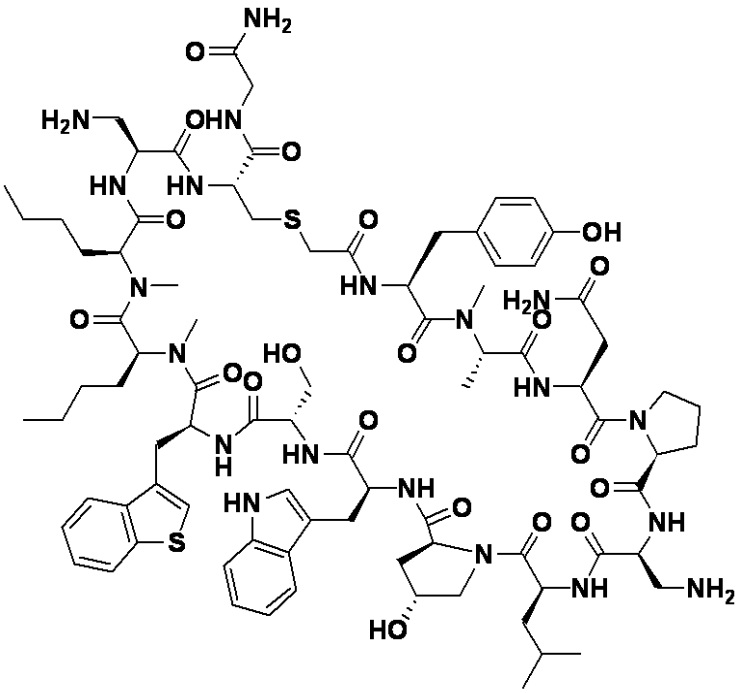
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３８．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３８．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１７】

実施例１１６１の製造

【化３２４】



分子量: 1806.11

実施例１１６１を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

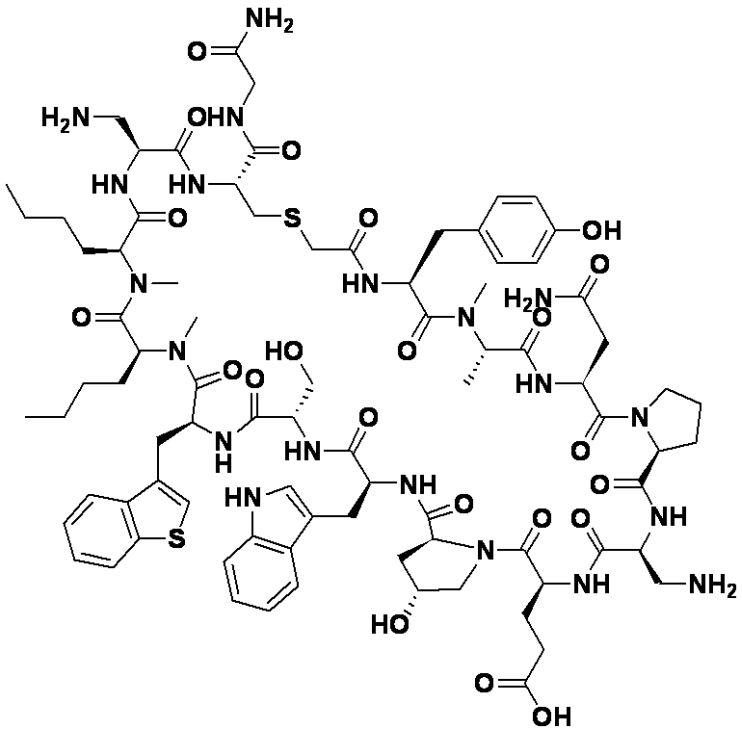
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０３．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１８】

実施例１１６２の製造

【化３２５】



分子量: 1822.07

実施例１１６２を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.3mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

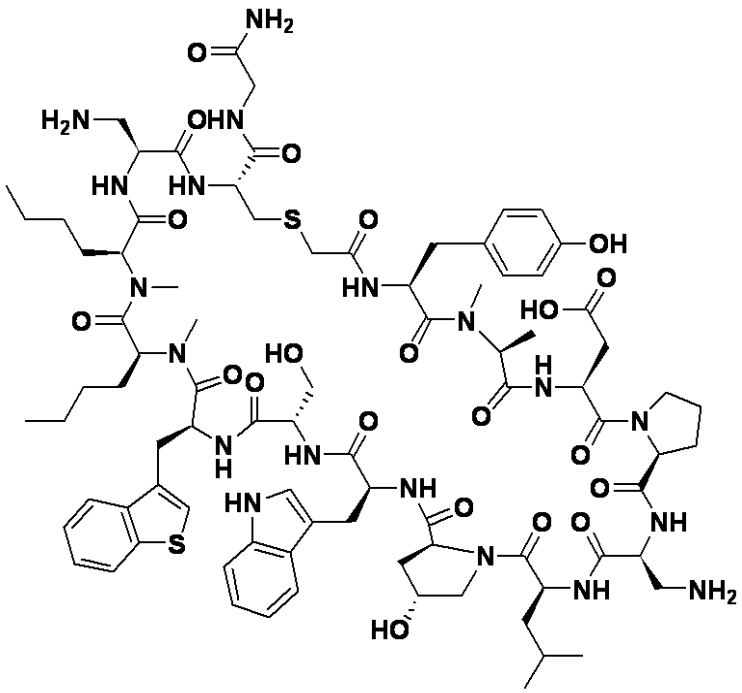
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２.3(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.7(Ｍ＋２Ｈ)

【０７１９】

実施例１１６３の製造

【化３２６】



分子量: 1807.10

実施例１１６３を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

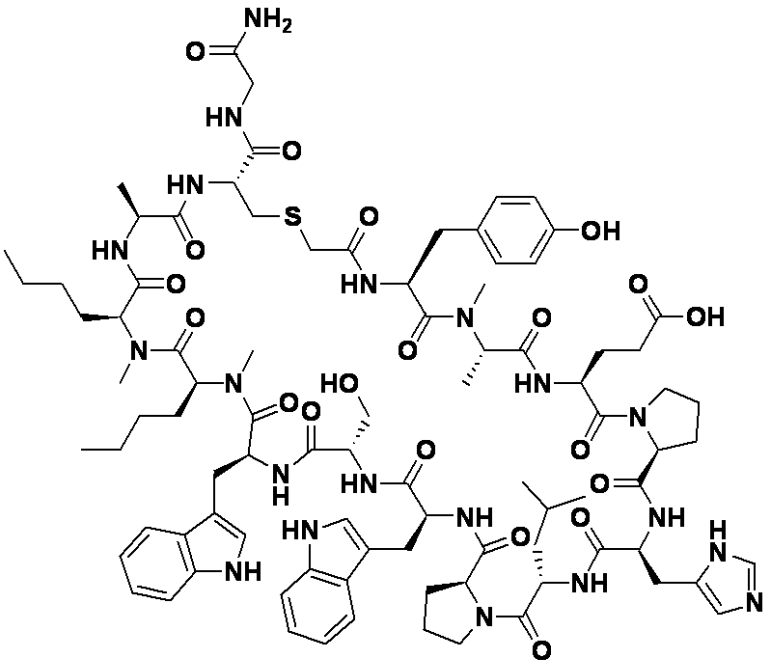
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２０】

実施例１１６４の製造

【化３２７】



分子量: 1824.11

実施例１１６４を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

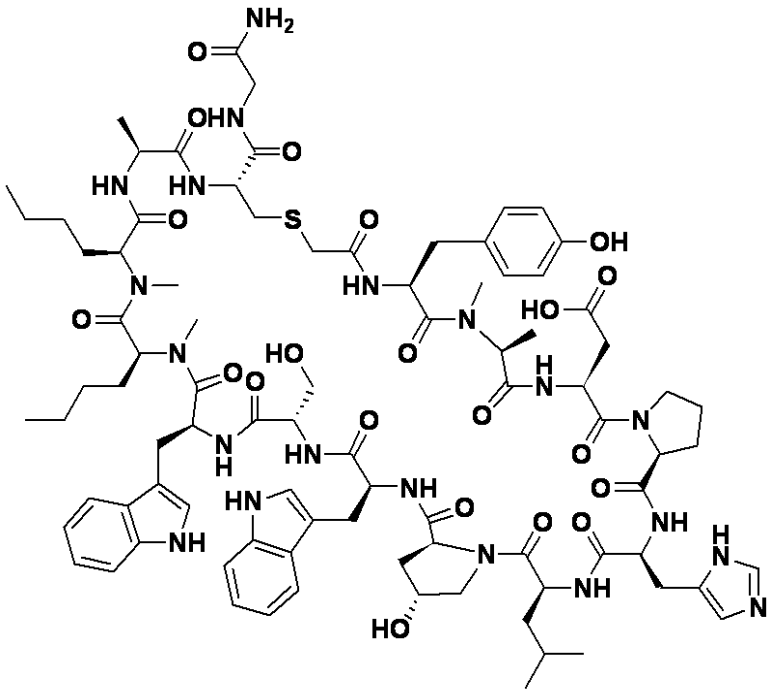
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２１】

実施例１１６５の製造

【化３２８】



分子量: 1826.08

実施例１１６５を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

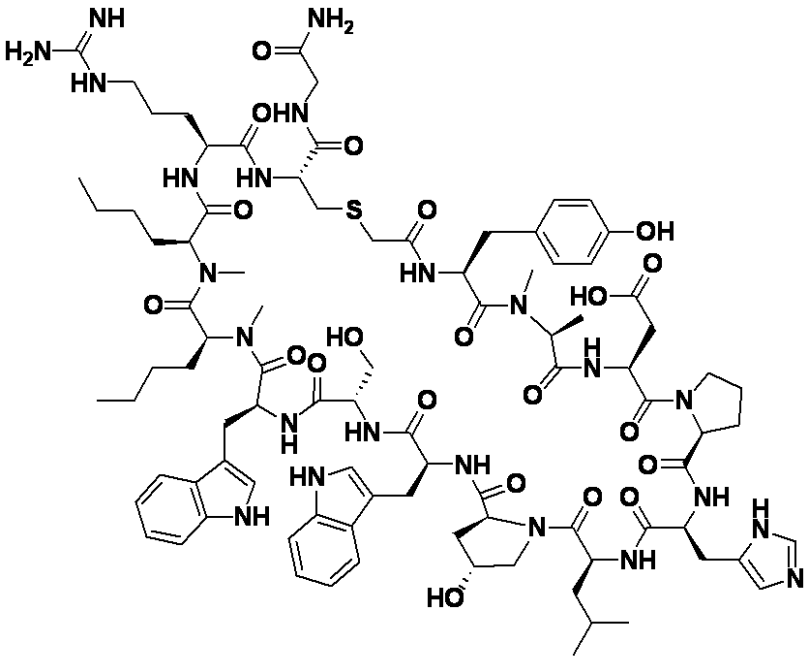
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１３.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１３.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２２】

実施例１１６６の製造

【化３２９】



分子量: 1911.19

実施例１１６６を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

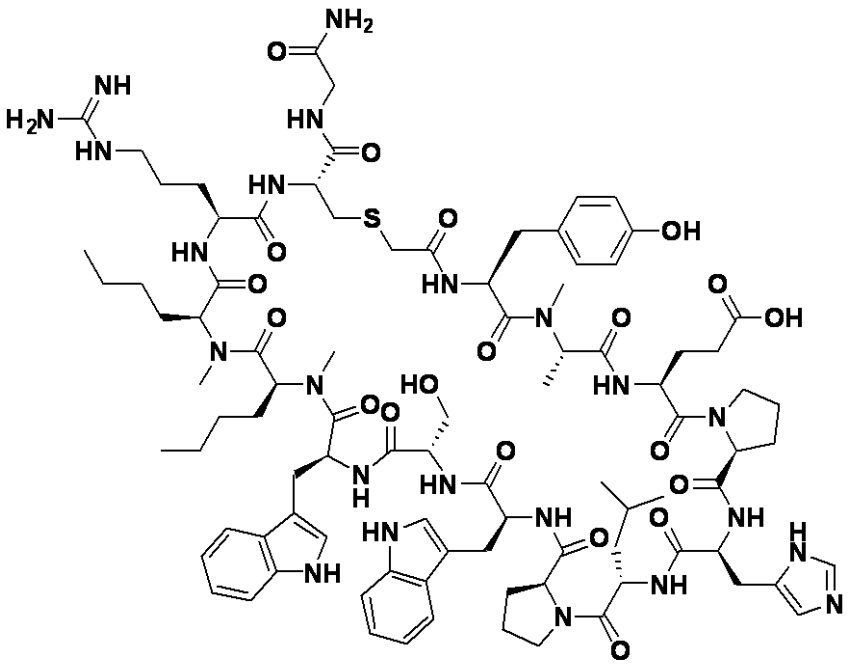
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２３】

実施例１１６７の製造

【化３３０】



分子量: 1909.22

実施例１１６７を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

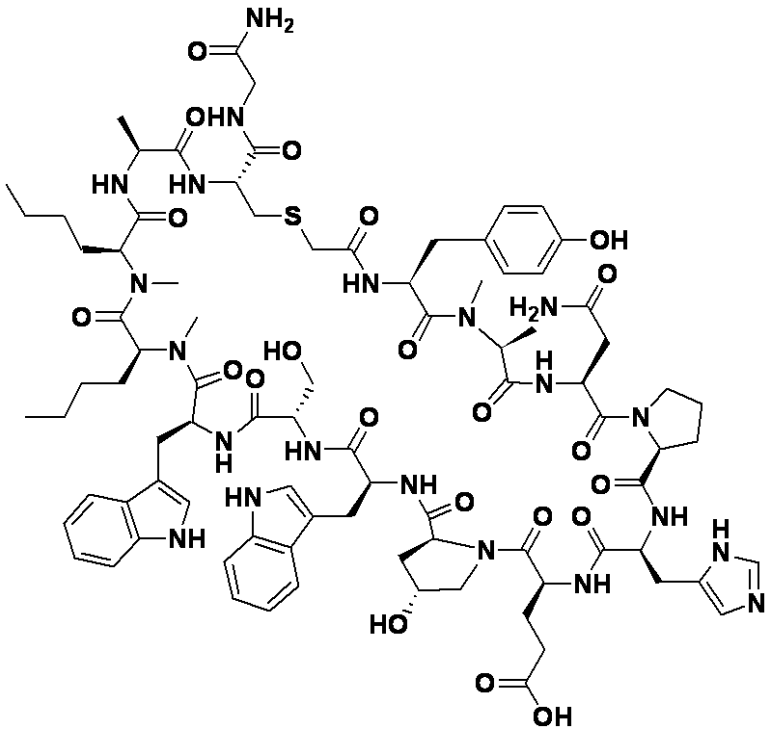
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２４】

実施例１１６８の製造

【化３３１】



分子量: 1841.05

実施例１１６８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

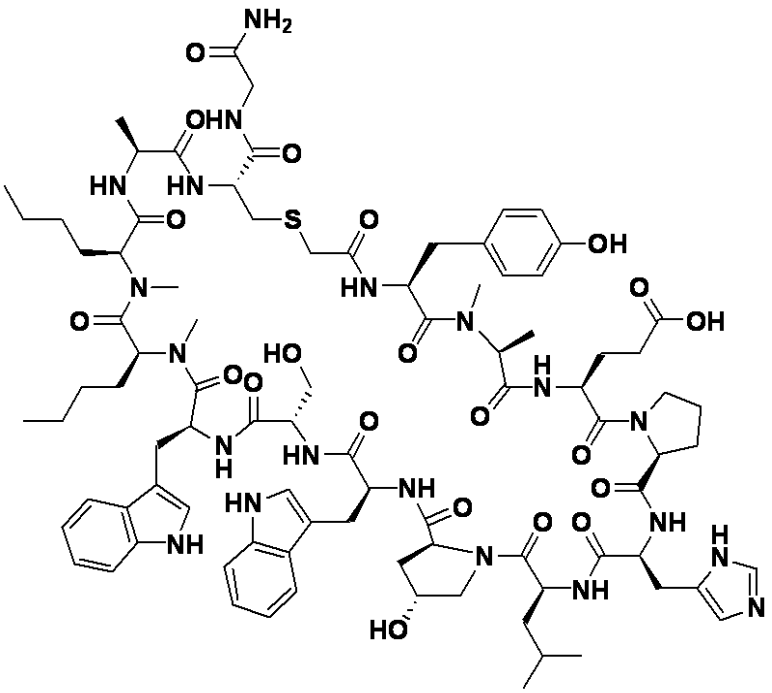
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２５】

実施例１１６９の製造

【化３３２】



分子量: 1840.11

実施例１１６９を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

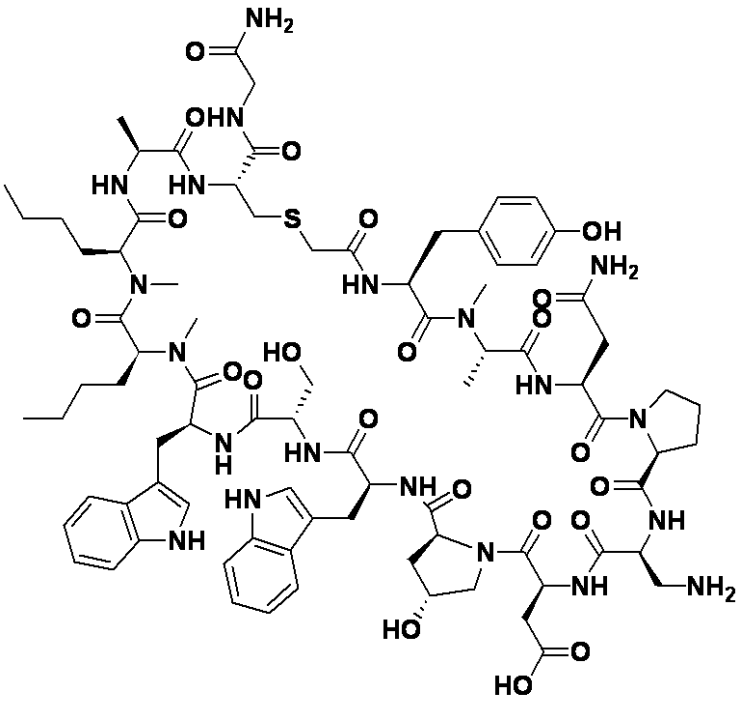
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２１.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２１.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２６】

実施例１１７０の製造

【化３３３】



分子量: 1775.98

実施例１１７０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

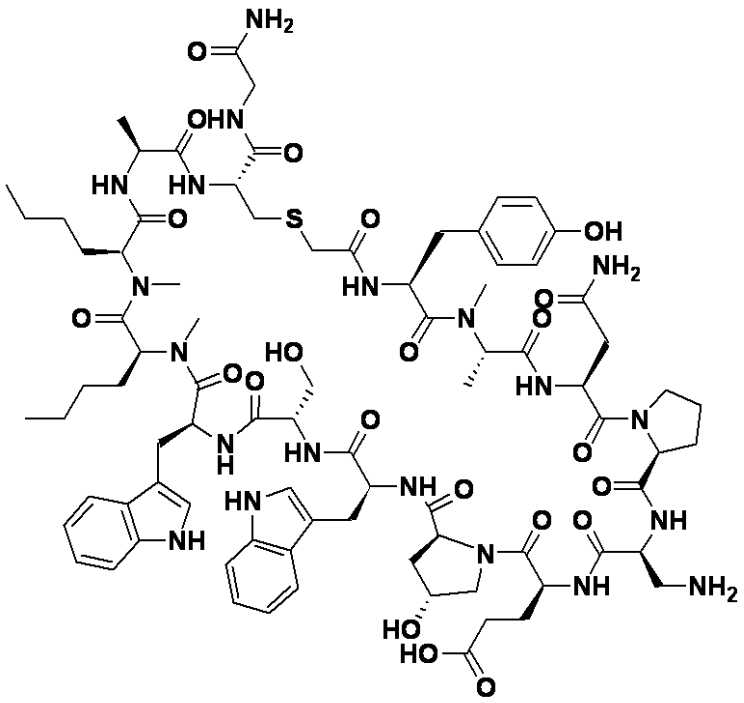
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８９.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８８.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２７】

実施例１１７１の製造

【化３３４】



正確な質量: 1788.83

実施例１１７１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

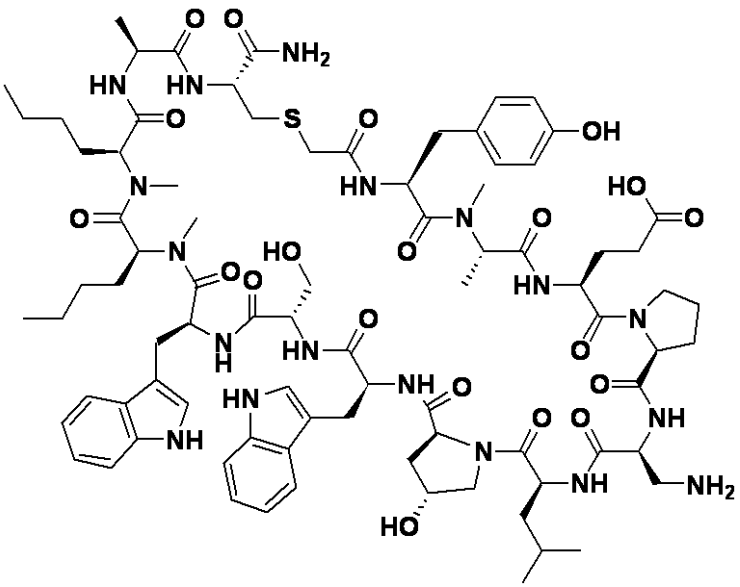
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２８】

実施例１１７２の製造

【化３３５】



分子量: 1732.01

実施例１１７２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

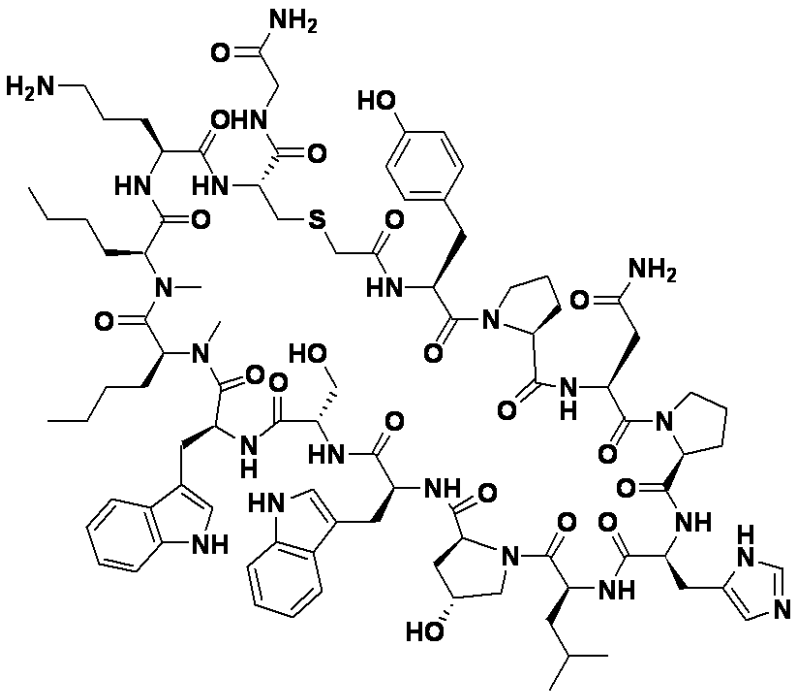
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６７.０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６７.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７２９】

実施例１１７３の製造

【化３３６】



分子量: 1880.17

実施例１１７３を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４０.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

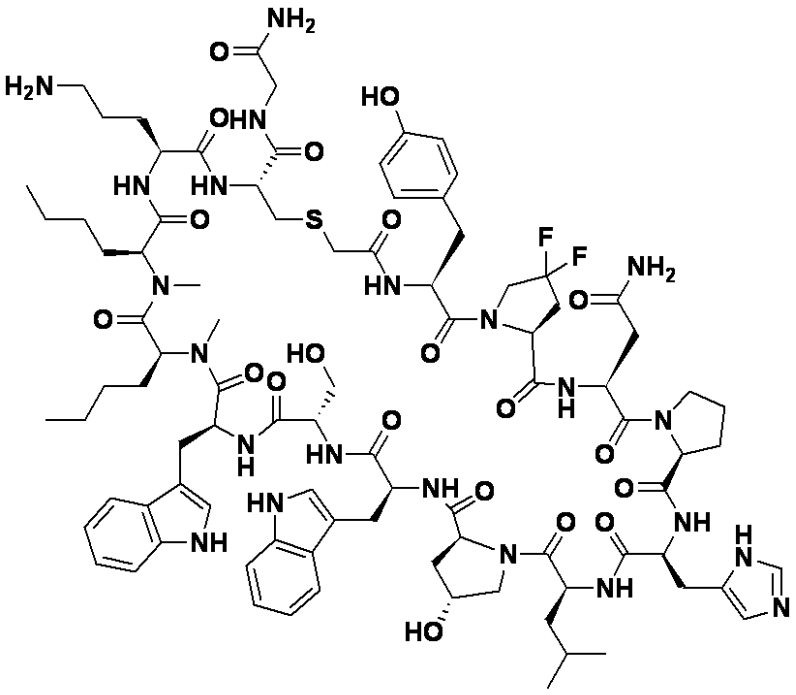
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４０.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４１.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３０】

実施例１１７４の製造

【化３３７】



分子量: 1916.16

実施例１１７４を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

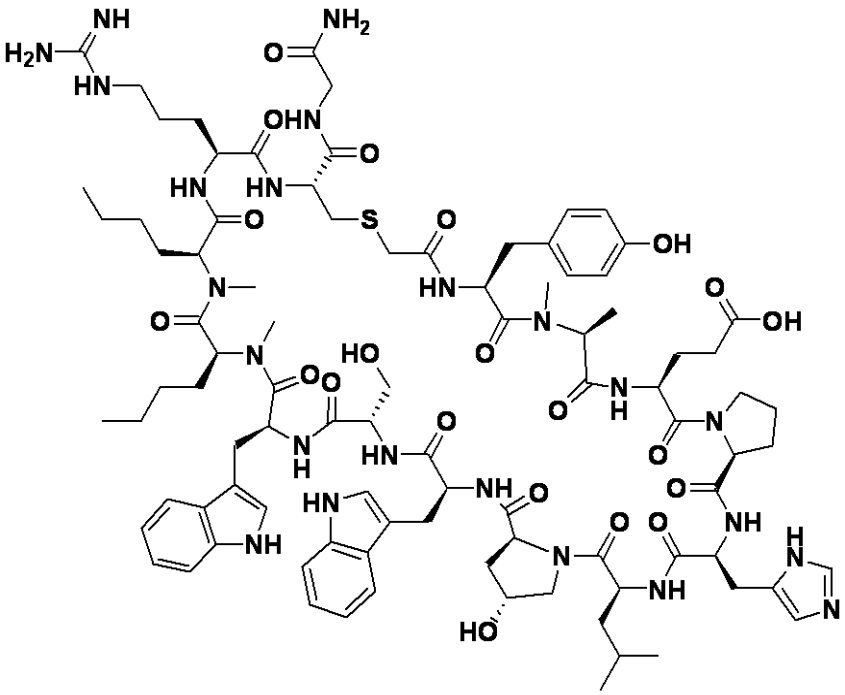
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５８.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５９.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３１】

実施例１１７５の製造

【化３３８】



分子量: 1925.22

実施例１１７５を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

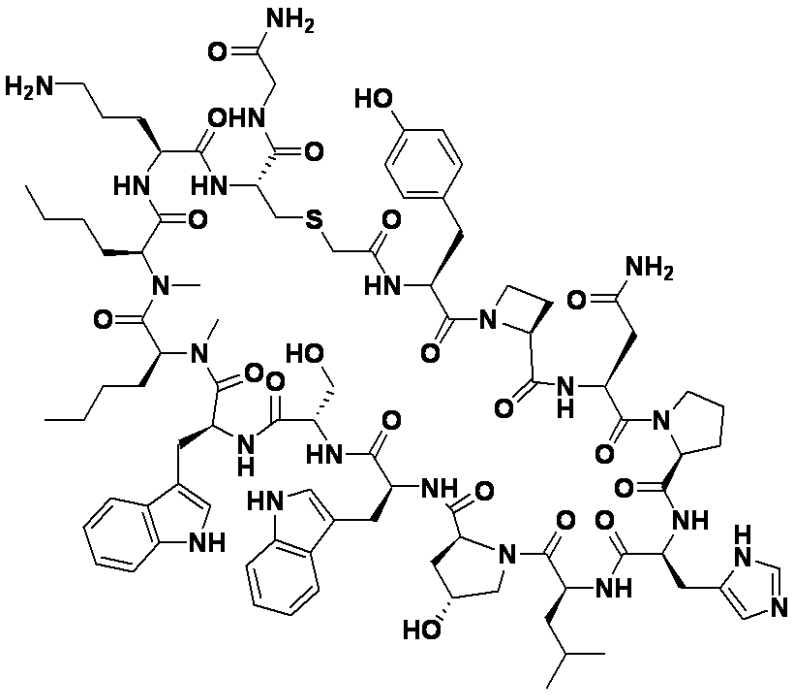
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６３.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６３.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３２】

実施例１１７６の製造

【化３３９】



分子量: 1866.15

実施例１１７６を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３４.１(Ｍ＋２Ｈ)

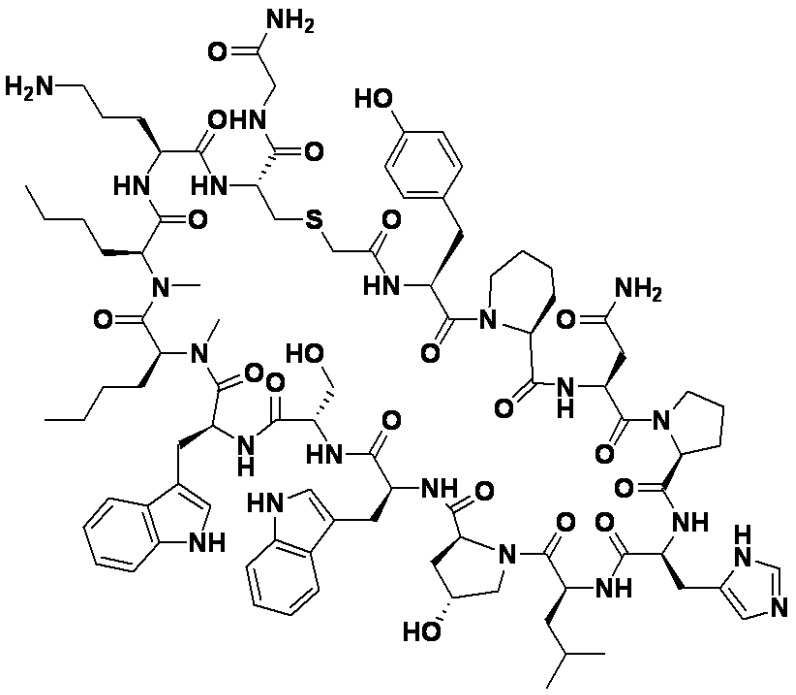
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３３.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９３３.４６１４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３３.４５９６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３３】

実施例１１７７の製造

【化３４０】



分子量: 1894.20

実施例１１７７を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

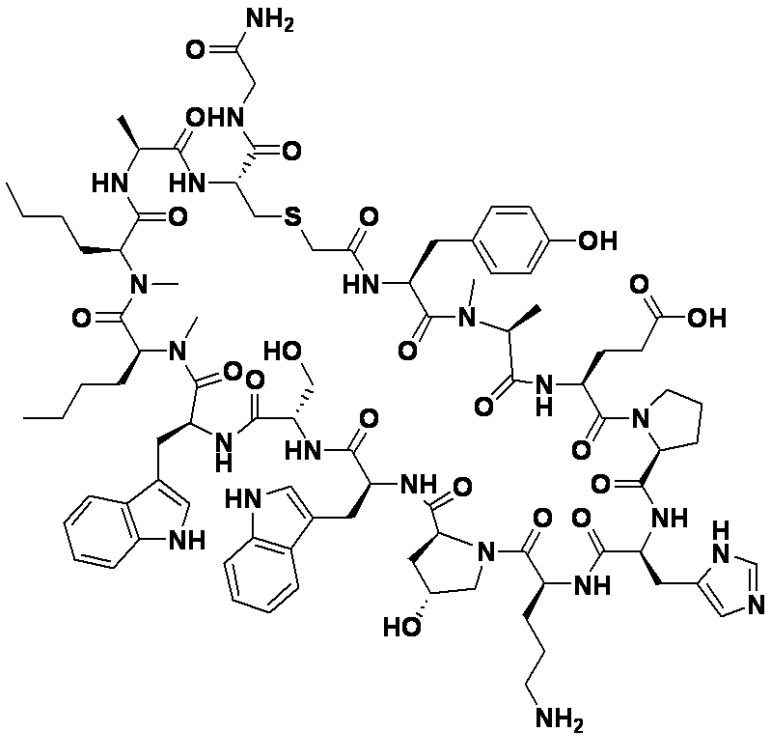
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４８.０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４７.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３４】

実施例１１７８の製造

【化３４１】



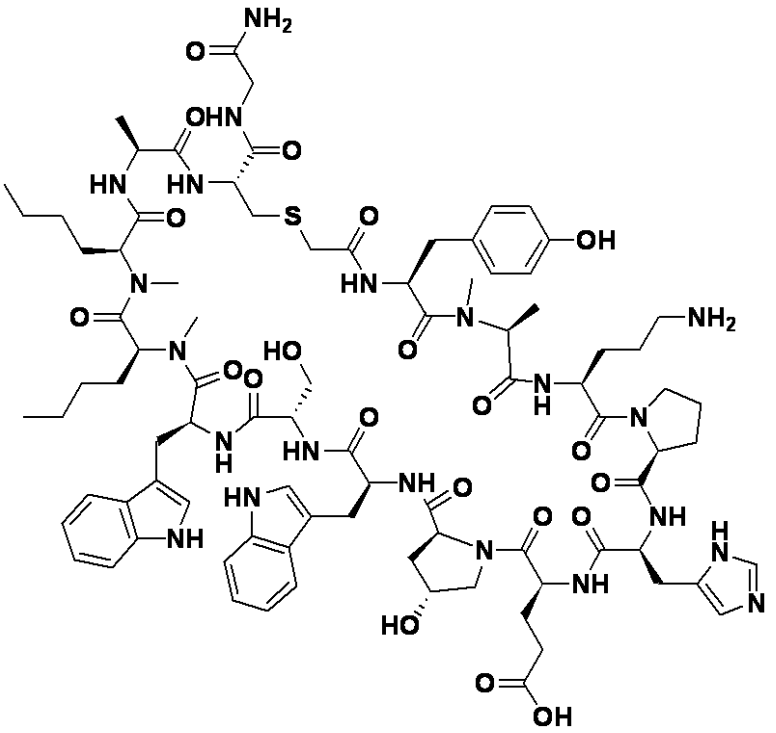
分子量: 1841.10

実施例１１７８を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２１.１(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２１.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３５】
実施例１１７９の製造

【化３４２】



分子量: 1841.10

実施例１１７９を、Ｒｉｎｋ樹脂を使用して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｄ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６１％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

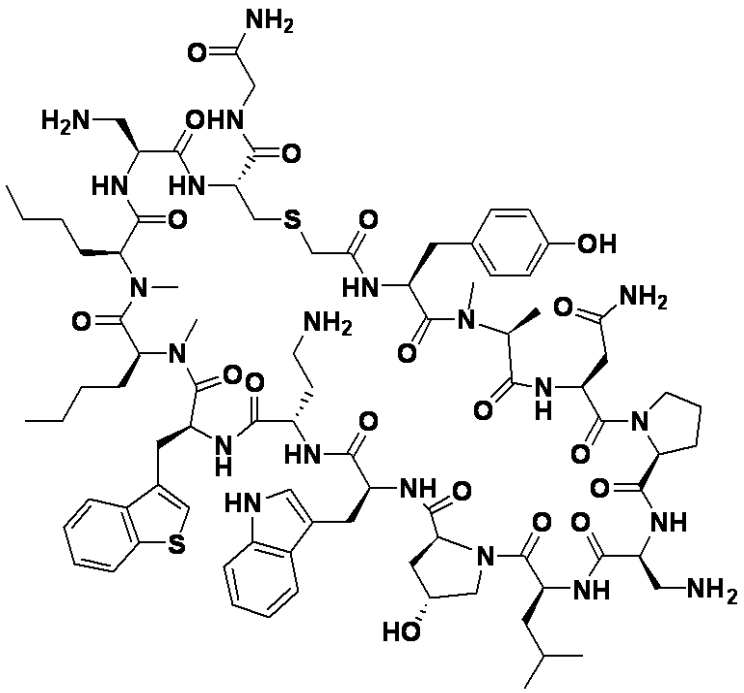
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２１.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２１.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３６】

実施例１１８０の製造

【化３４３】



分子量: 1819.16

実施例１１８０を、中間体樹脂Ｃから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

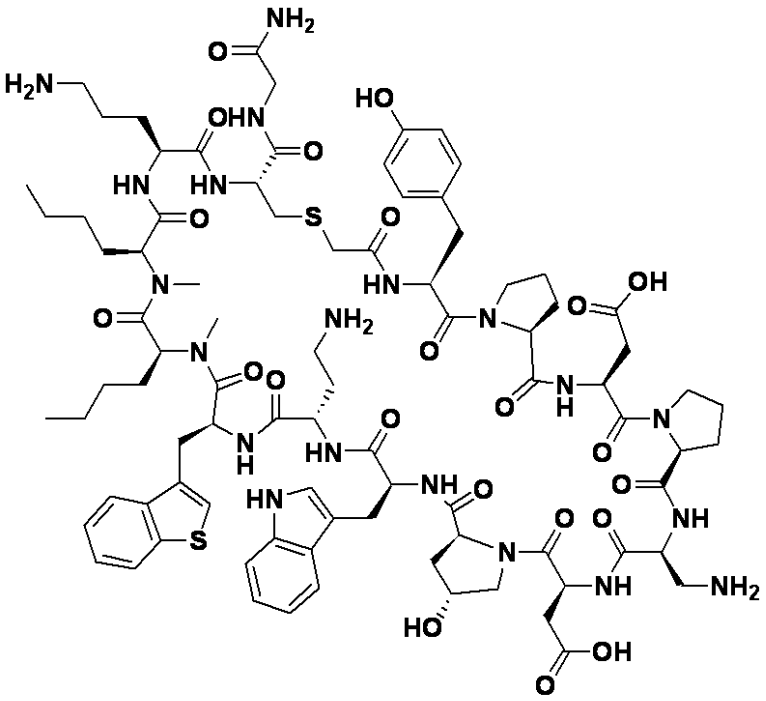
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３７】

実施例１１８１の製造

【化３４４】



分子量: 1862.13

実施例１１８１を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３０.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１.９(Ｍ＋２Ｈ)

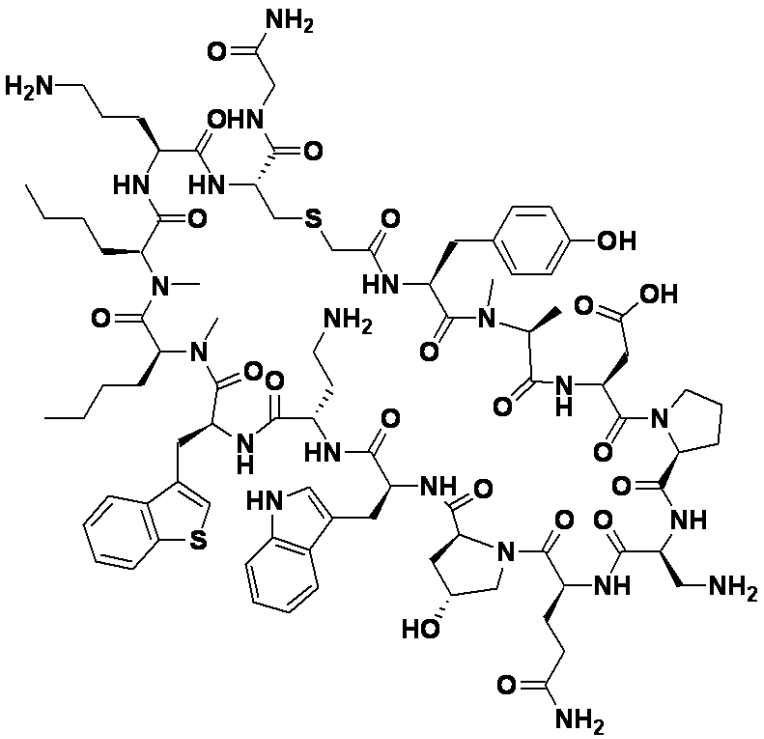
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.０(Ｍ＋２Ｈ)。

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３１.４２３６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３１.４２１２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３８】

実施例１１８２の製造

【化３４５】



分子量: 1863.17

実施例１１８２を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.１(Ｍ＋２Ｈ)

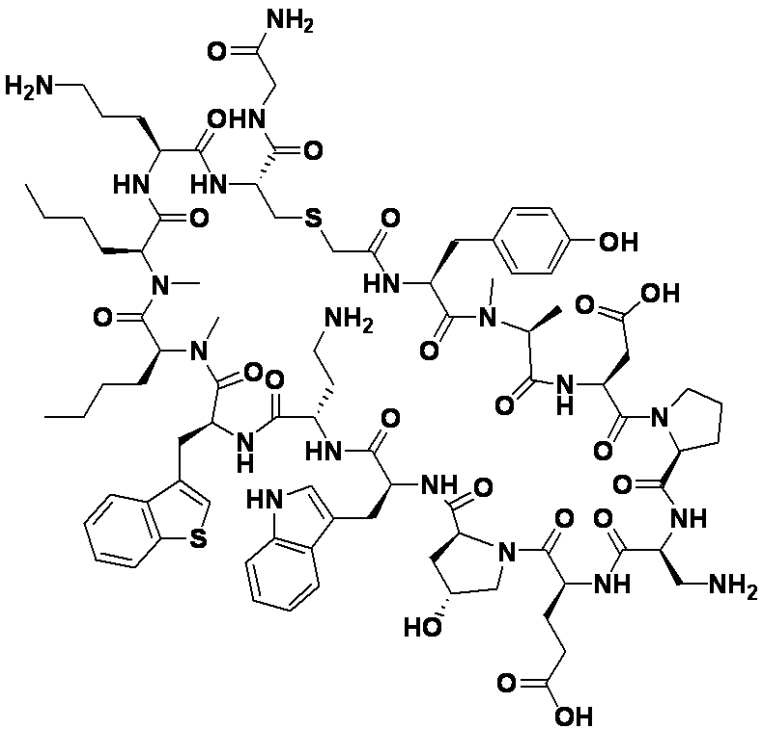
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.５(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３１.９３９５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３１.９３６９(Ｍ＋２Ｈ)

【０７３９】

実施例１１８３の製造

【化３４６】



分子量: 1864.15

実施例１１８３を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３２.６(Ｍ＋２Ｈ)

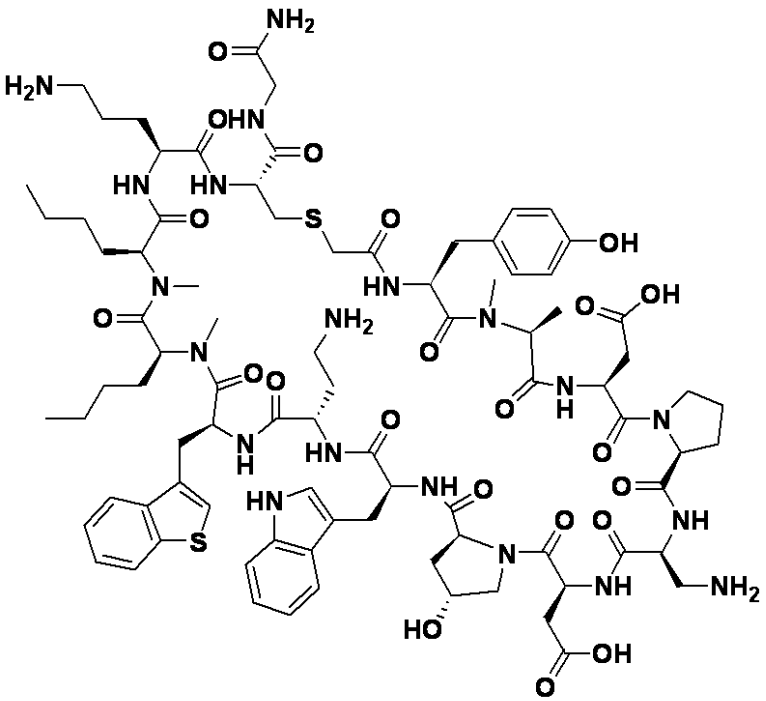
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３２.７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９３２.４３１５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３２.４２８４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４０】

実施例１１８４の製造

【化３４７】



分子量: 1850.12

実施例１１８４を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.３(Ｍ＋２Ｈ)

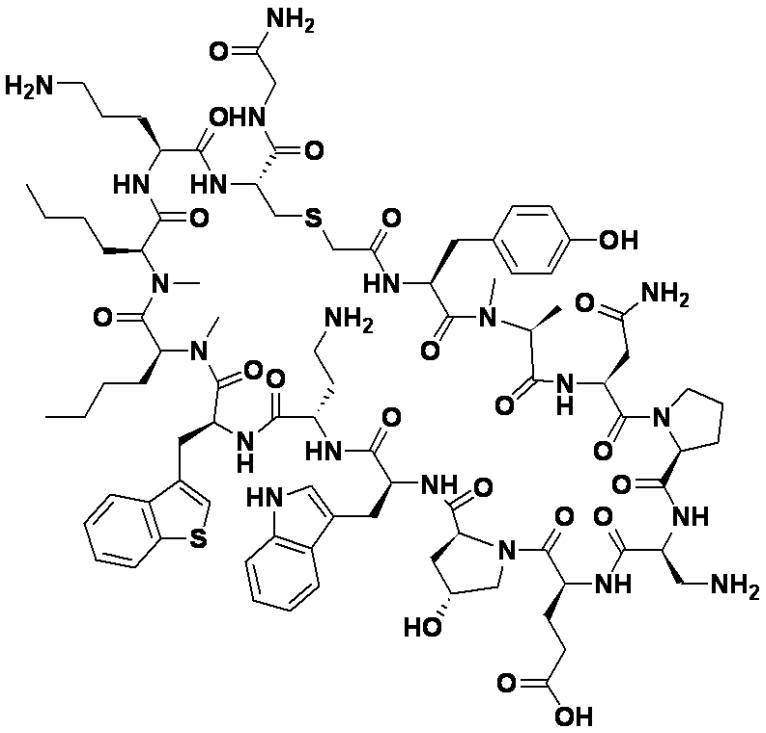
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２５.４２３６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２５.４２０８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４１】

実施例１１８５の製造

【化３４８】



分子量: 1863.17

実施例１１８５を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.６(Ｍ＋２Ｈ)

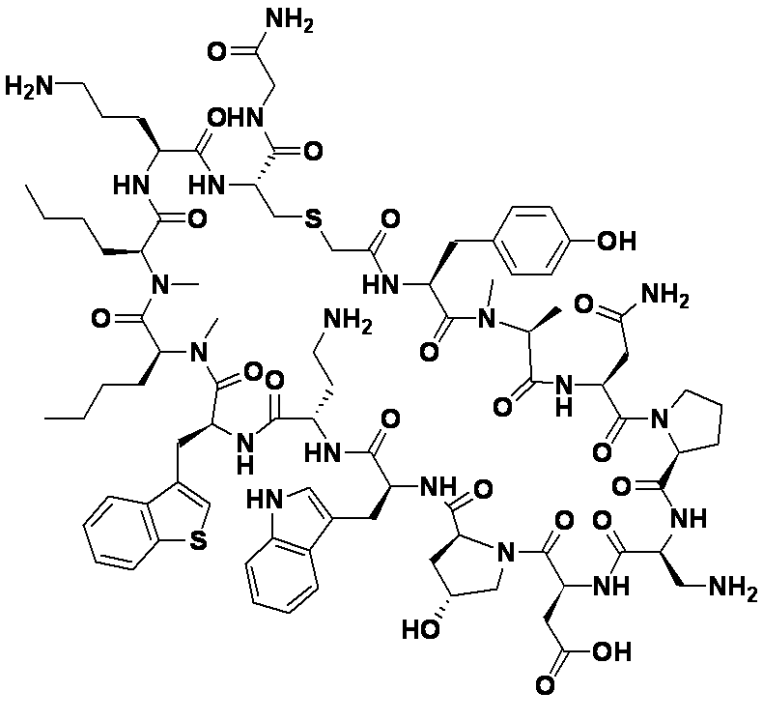
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３１.９３９５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３１.９３７１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４２】

実施例１１８６の製造

【化３４９】



分子量: 1849.14

実施例１１８６を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２５.０(Ｍ＋２Ｈ)。

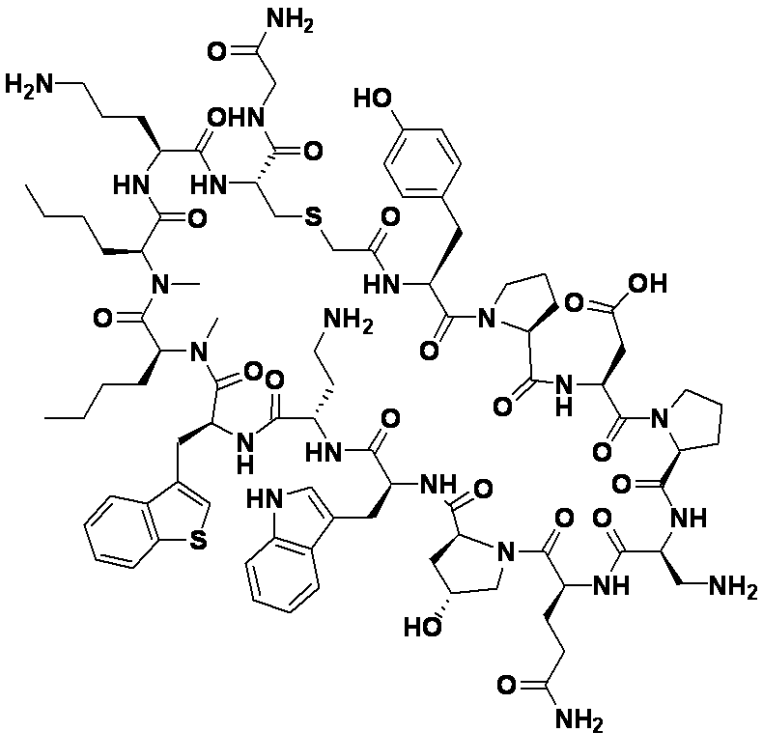
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２５.３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９２４.９３１６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２４.９２８６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４３】

実施例１１８７の製造

【化３５０】



分子量: 1875.18

実施例１１８７を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９.０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

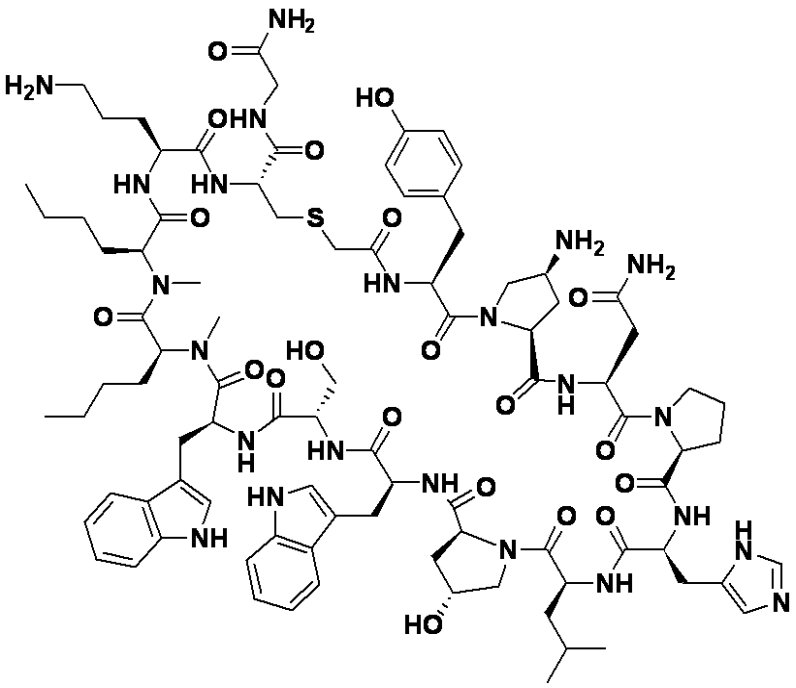
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.２７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３７.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９３８.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４４】

実施例１１８８の製造

【化３５１】



分子量: 1895.19

実施例１１８８を、中間体樹脂Ｅから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。(２Ｓ,４Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン－２－カルボン酸を、中間体樹脂Ｅへの最初のアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２７.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.２１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.１(Ｍ＋２Ｈ)

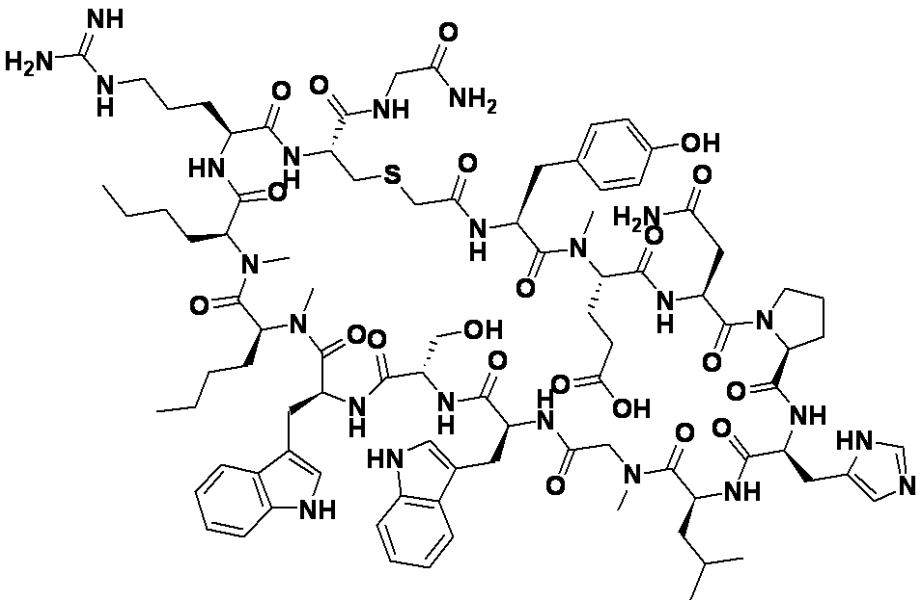
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.１８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４７.９７４７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４７.９７０６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４５】

実施例１１８９の製造

【化３５２】



分子量: 1926.20

実施例１１８９を、中間体樹脂Ｂから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｇｌｕ(ｔＢｕ)－ＯＨを、中間体樹脂Ｂへの最初のアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６３.７(Ｍ＋２Ｈ)

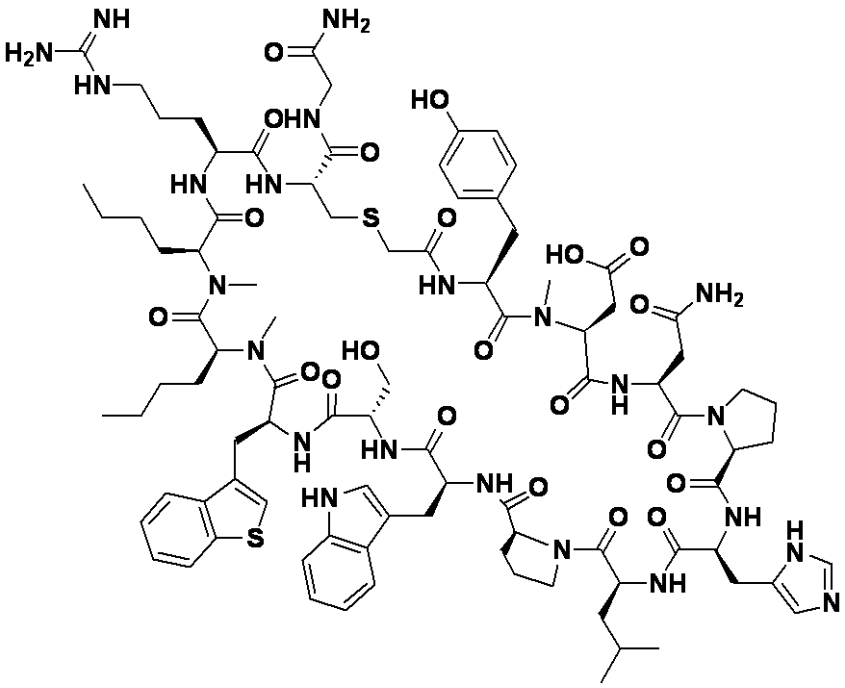
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６３.６(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９６３.４７７６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６３.４７４９(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４６】

実施例１１９０の製造

【化３５３】



分子量: 1955.26

実施例１１９０を、中間体樹脂Ｆから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ａｓｐ(ｔＢｕ)－ＯＨを、中間体樹脂Ｆへの最初のアミノ酸カップリング工程において使用した

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７８.５(Ｍ＋２Ｈ)

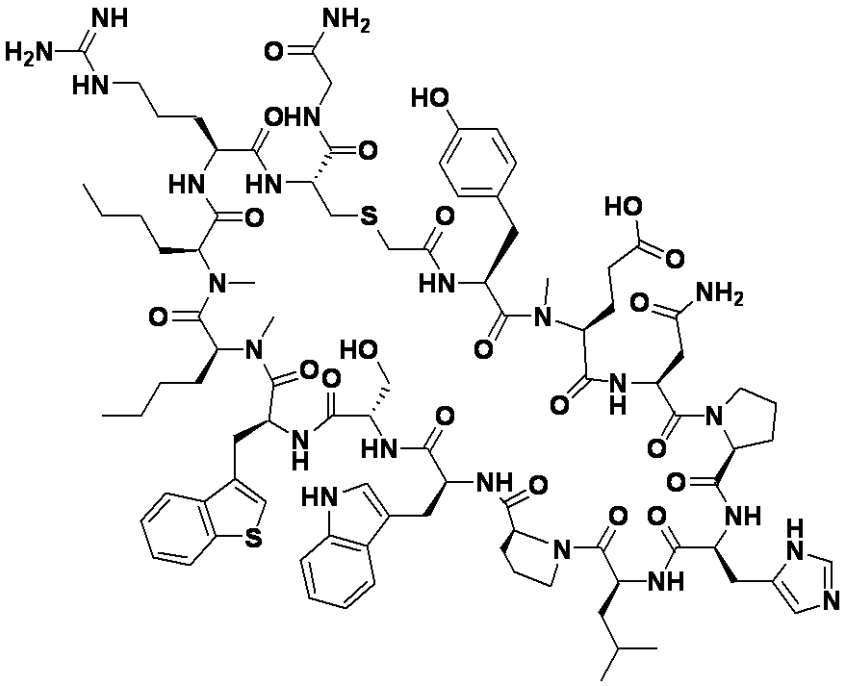
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７８.８(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７７.９５８２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９７７.９５６１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４７】

実施例１１９１の製造

【化３５４】



分子量: 1969.29

実施例１１９１を、中間体樹脂Ｆから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｇｌｕ(ｔＢｕ)－ＯＨを、中間体樹脂Ｆへの最初のアミノ酸カップリング工程において使用した

ｐ４７４

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９８５.３(Ｍ＋２Ｈ)

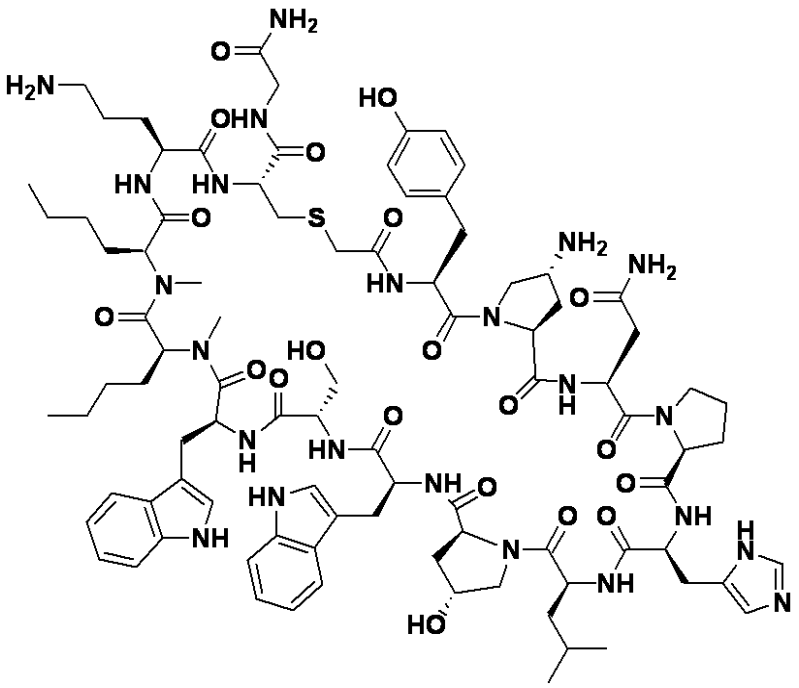
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９８５.１(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９８４.９６６０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９８４.９６３１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４８】

実施例１１９２の製造

【化３５５】



分子量: 1895.19

実施例１１９２を、中間体樹脂Ｅから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン－２－カルボン酸を、中間体樹脂Ｅへの最初のアミノ酸カップリング工程において使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.１４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.０(Ｍ＋２Ｈ)。

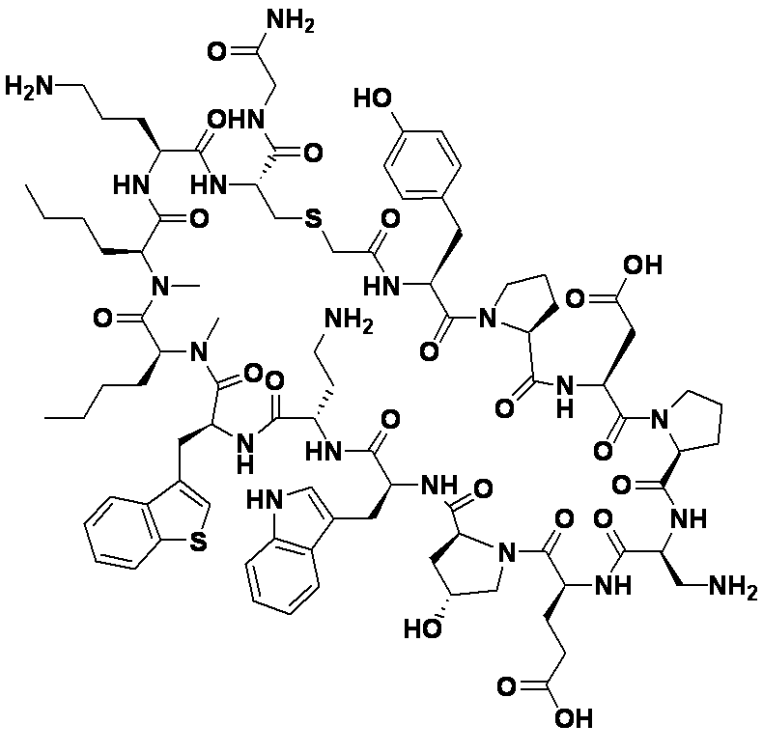
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.１９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.１(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４７.９７４７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４７.９７１０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７４９】

実施例１１９３の製造

【化３５６】



分子量: 1876.16

実施例１１９３を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８.９(Ｍ＋２Ｈ)

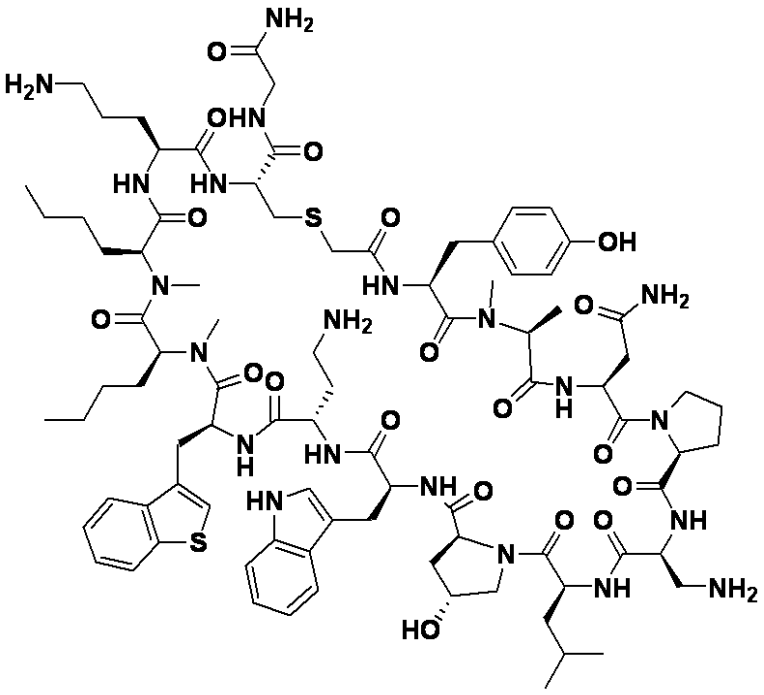
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８.８(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３８.４３１５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３８.４２８３(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５０】

実施例１１９４の製造

【化３５７】



分子量: 1847.21

実施例１１９４を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２４.４(Ｍ＋２Ｈ)

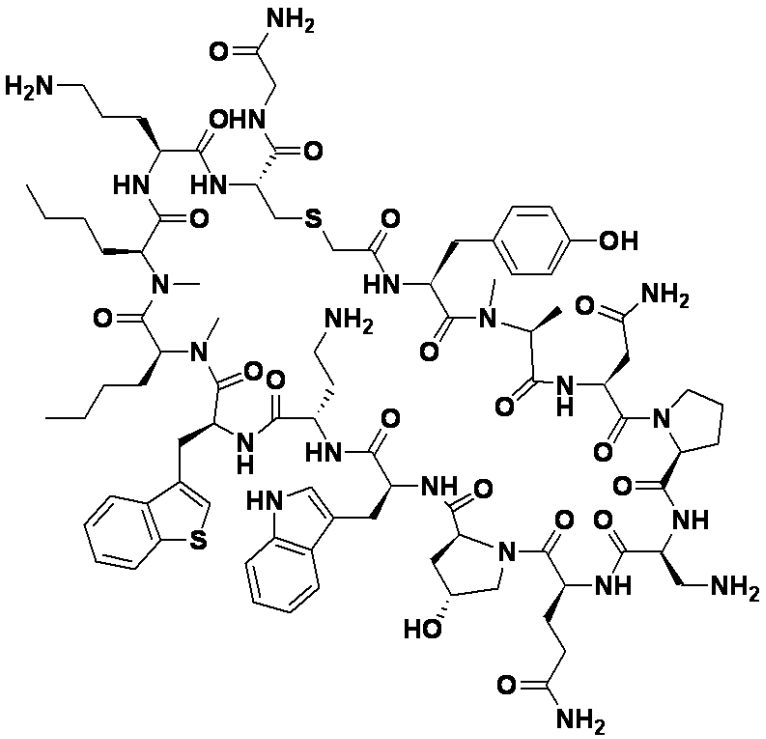
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２４.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２３.９６０２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２３.９５６７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５１】

実施例１１９５の製造

【化３５８】



分子量: 1862.18

実施例１１９５を、中間体樹脂Ｄから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.０(Ｍ＋２Ｈ)。

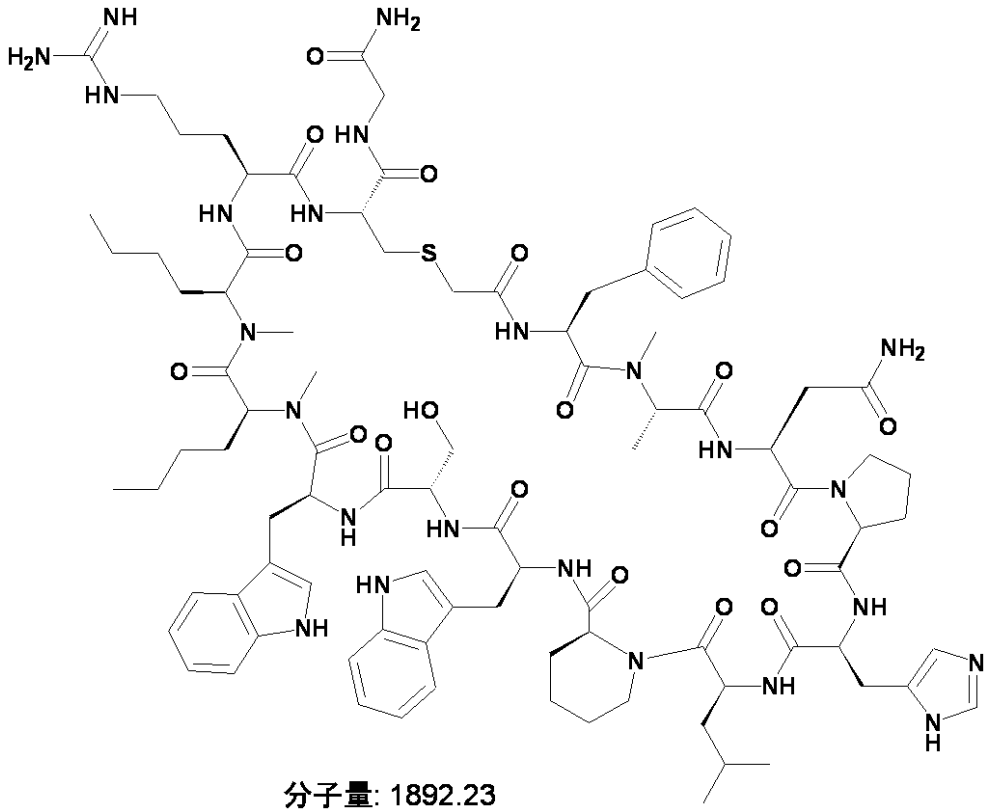
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３１.４４７５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３１.４４４３(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５２】

実施例１１９６の製造

【化３５９】



分子量: 1892.23

実施例１１９６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：２２～７２％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

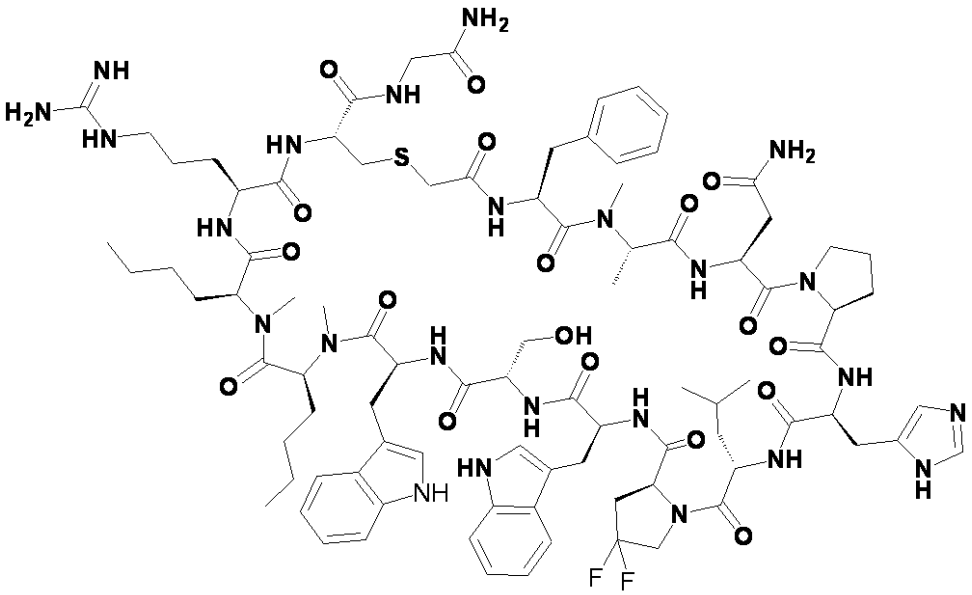
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７.０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５３】

実施例１１９７の製造

【化３６０】



分子量: 1914.19

実施例１１９７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ｃ：最終洗浄方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：２２～７２％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．１ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

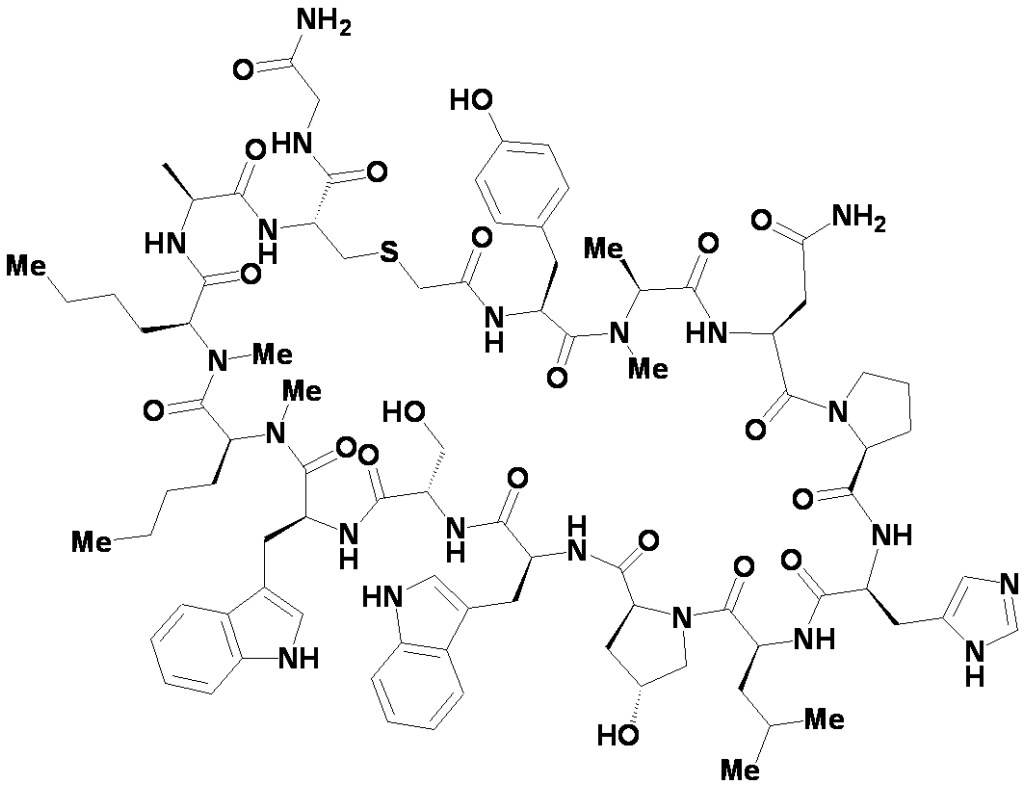
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５７．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５８．１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５４】

実施例１１９８の製造

【化３６１】



分子量: 1825.10

実施例１１９８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

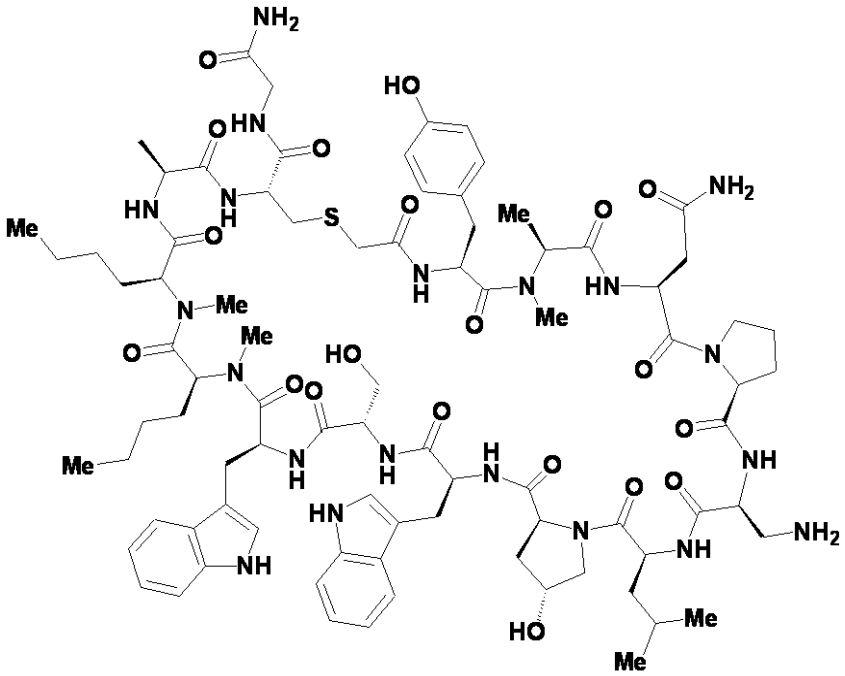
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５５】

実施例１１９９の製造

【化３６２】



分子量: 1774.05

実施例１１９９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

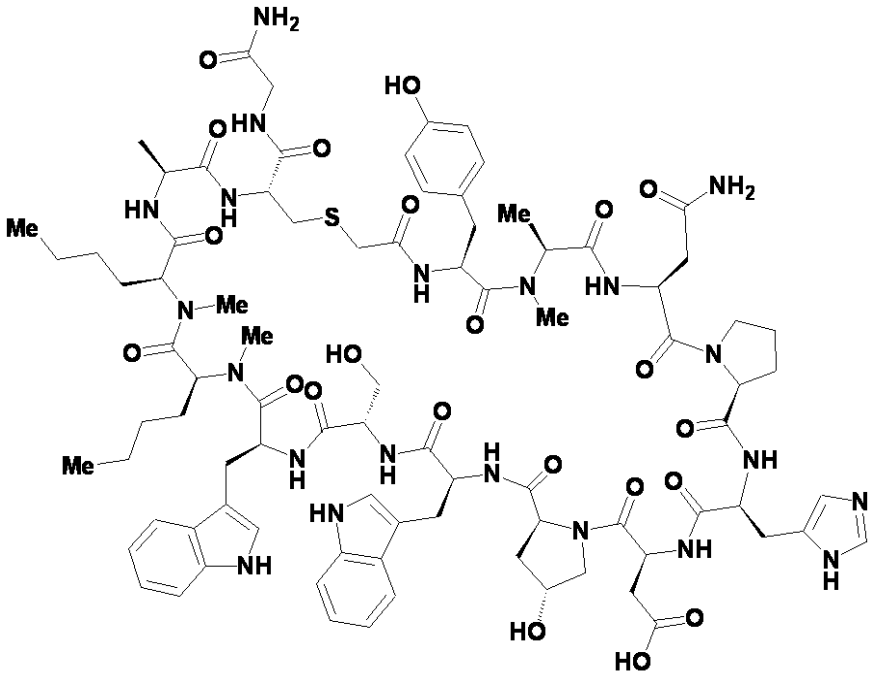
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８７.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８７.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５６】

実施例１２００の製造

【化３６３】



分子量: 1827.03

実施例１２００を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

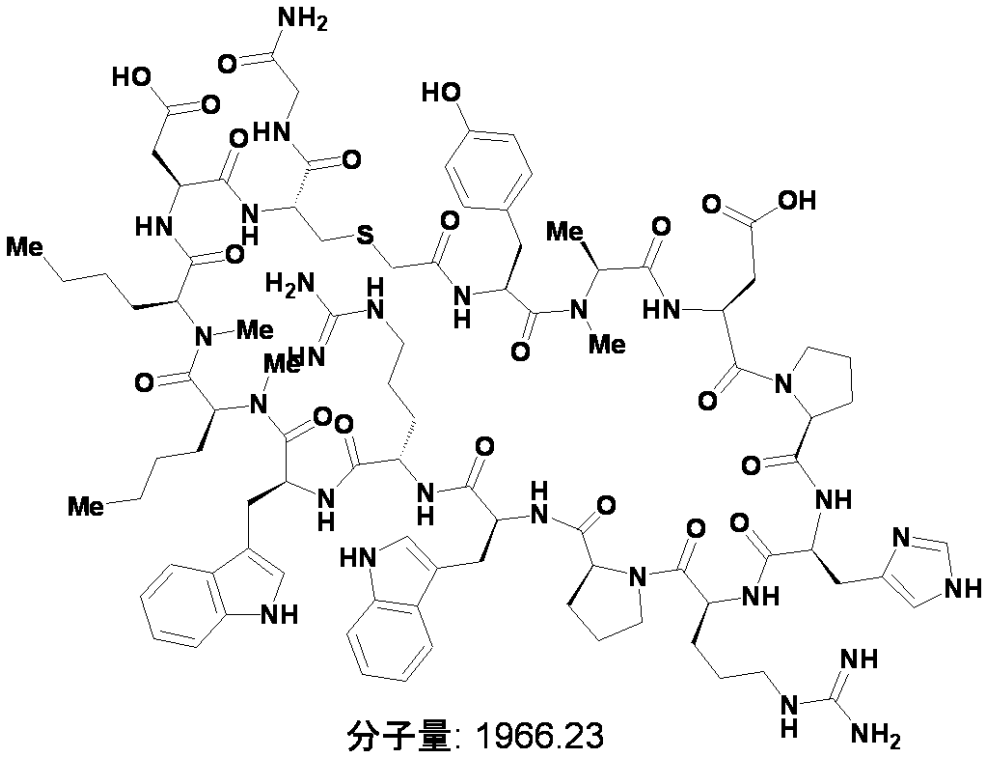
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１４．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１４．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５７】

実施例１２０１の製造

【化３６４】



実施例１２０１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

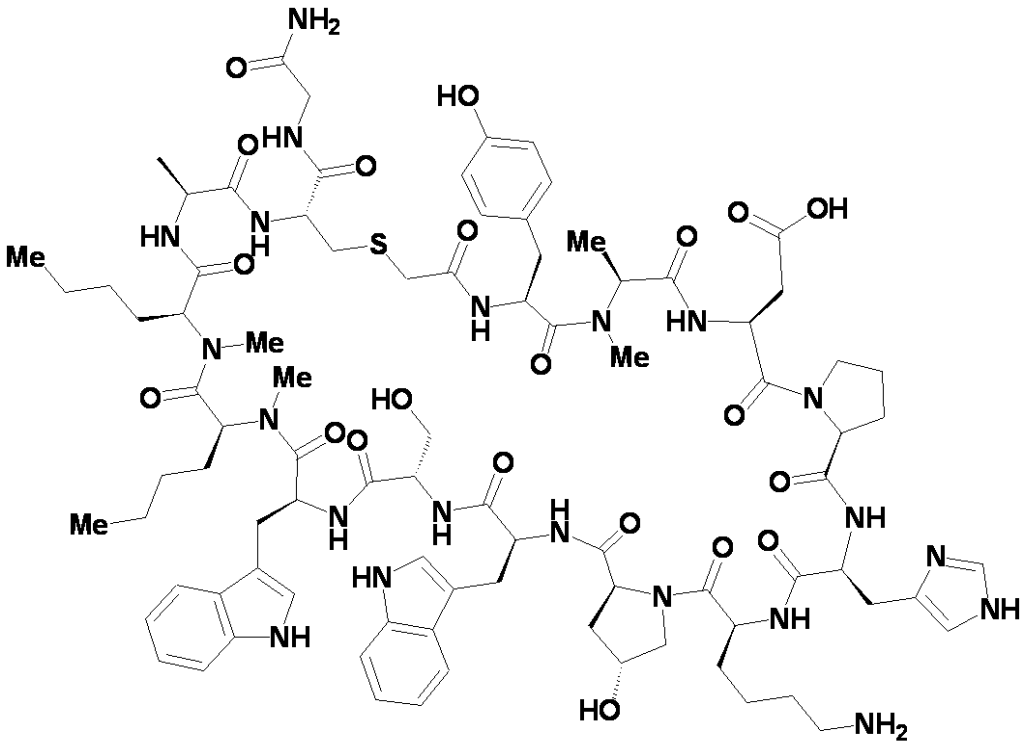
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９８４.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９８３.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５８】

実施例１２０２の製造

【化３６５】



分子量: 1841.10

実施例１２０２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

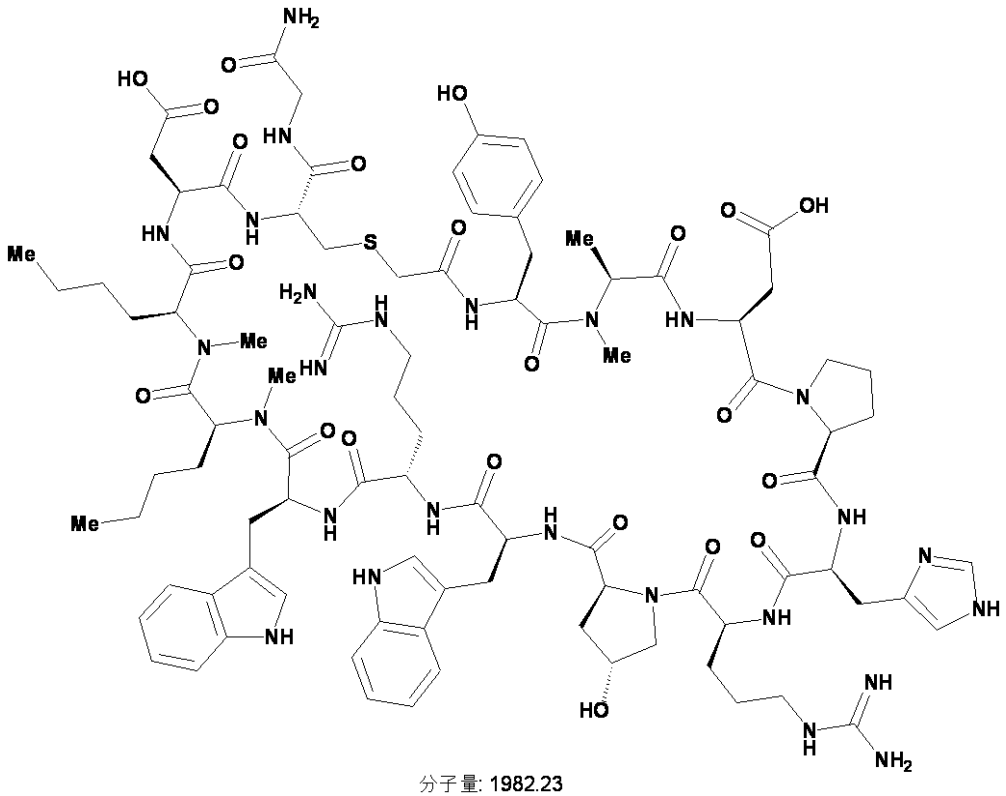
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７５９】

実施例１２０３の製造

【化３６６】



分子量: 1982.23

実施例１２０３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

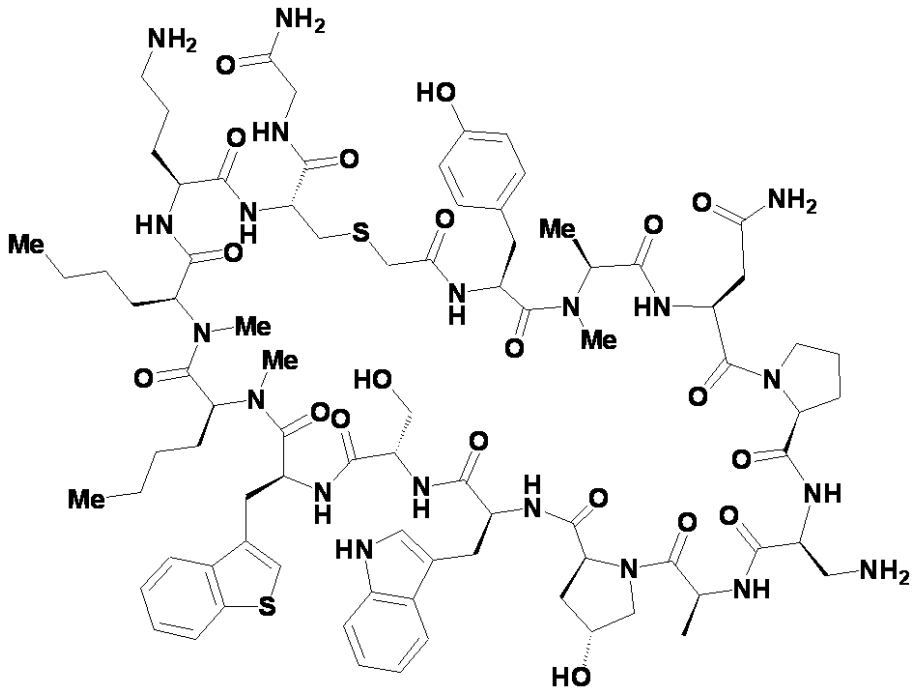
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９２．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９１．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６０】

実施例１２０４の製造

【化３６７】



分子量: 1792.09

実施例１２０４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：二級アミンカップリング方法Ｂ”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ｂ”、“包括的脱保護方法Ｃ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５－７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

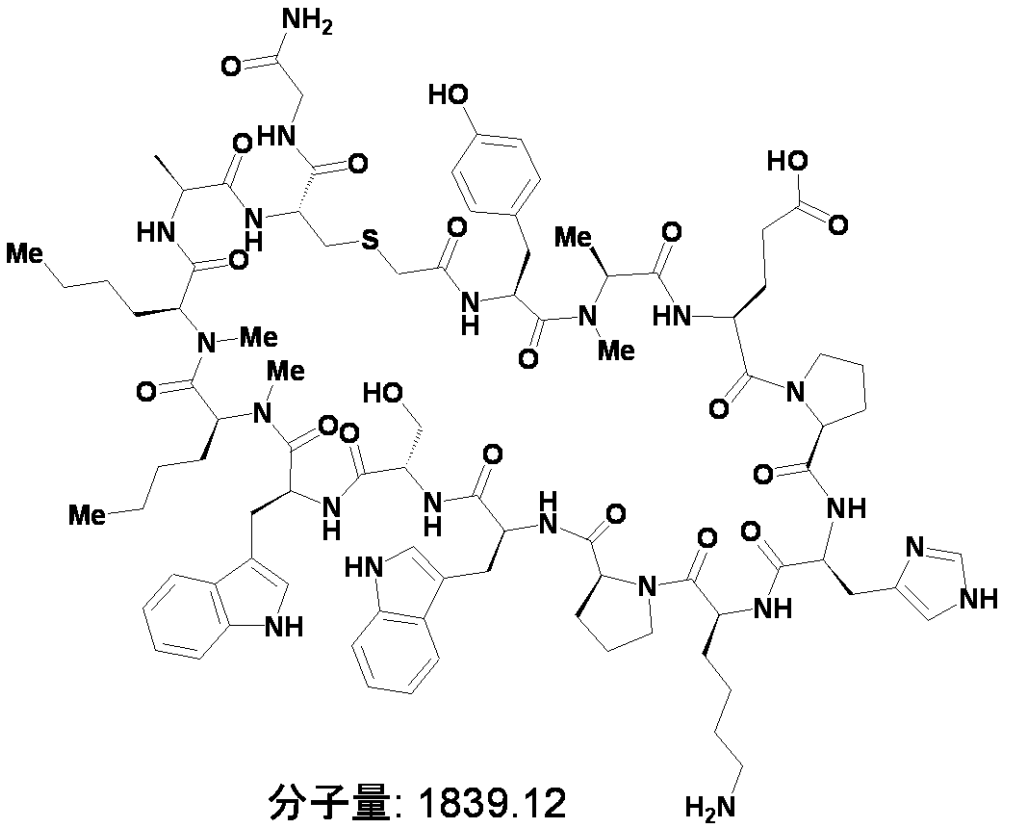
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７.０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６１】

実施例１２０５の製造

【化３６８】



実施例１２０５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

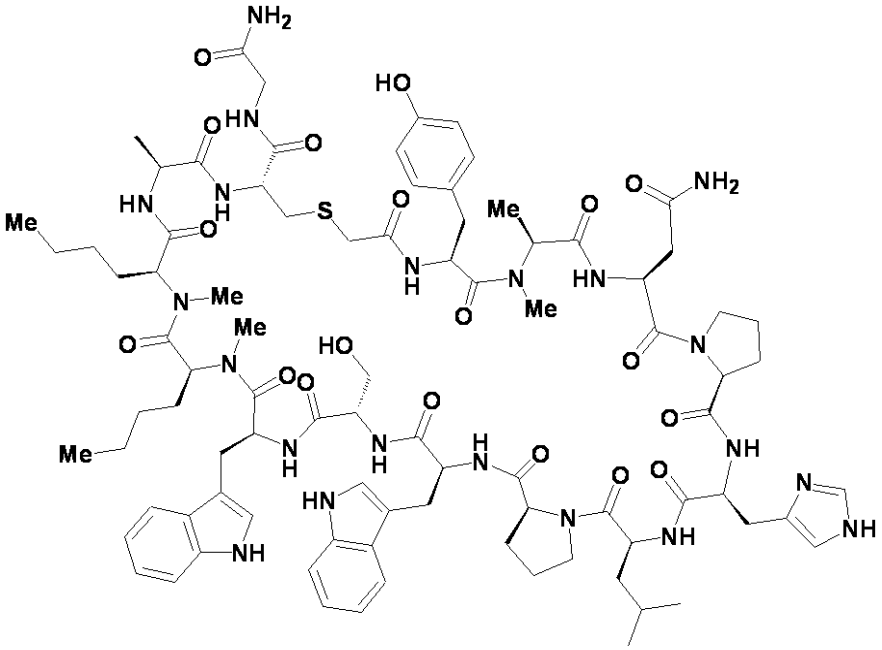
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６２】

実施例１２０６の製造

【化３６９】



分子量: 1809.10

実施例１２０６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

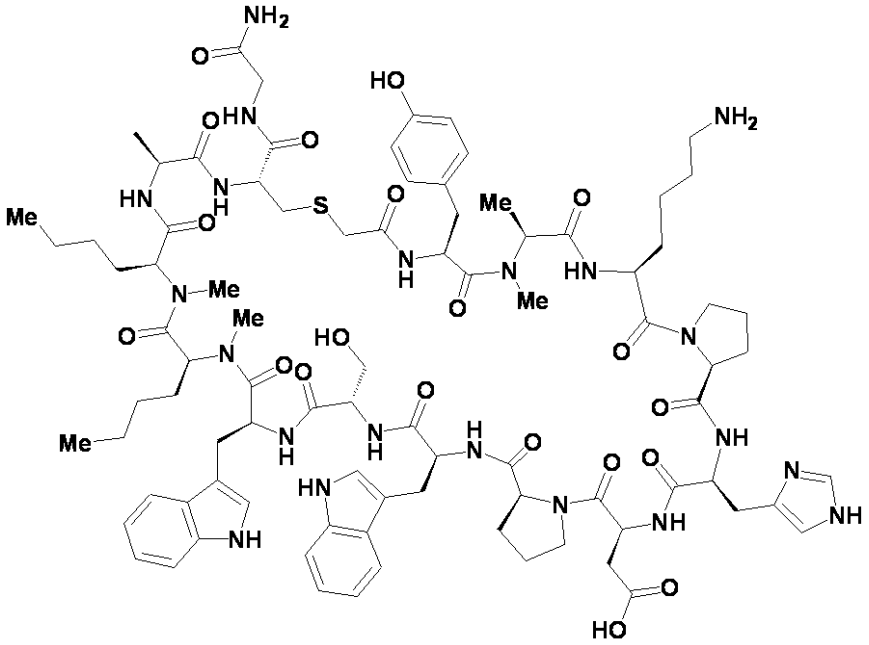
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０５．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０５．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６３】

実施例１２０７の製造

【化３７０】



分子量: 1825.10

実施例１２０７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

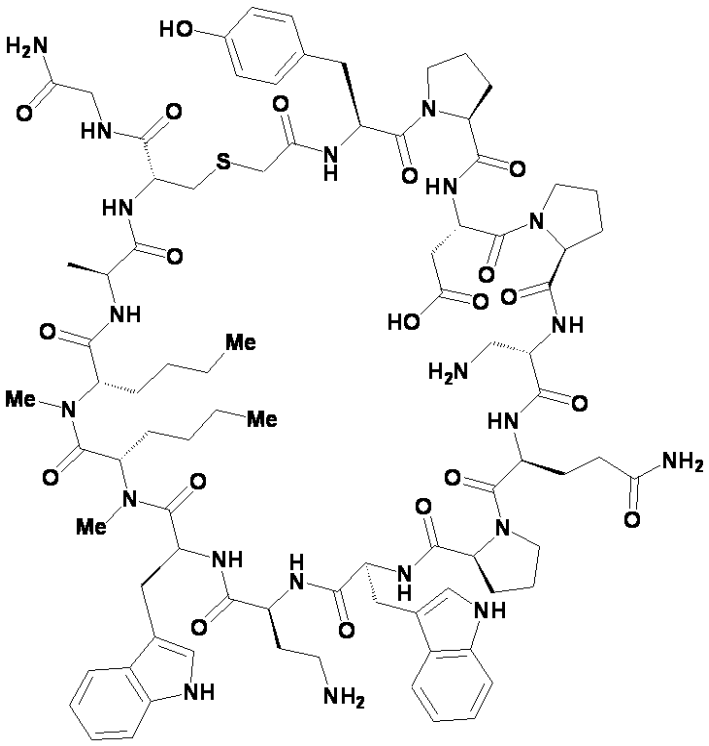
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１３.０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１３.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６４】

実施例１２０８の製造

【化３７１】



分子量: 1799.06

実施例１２０８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

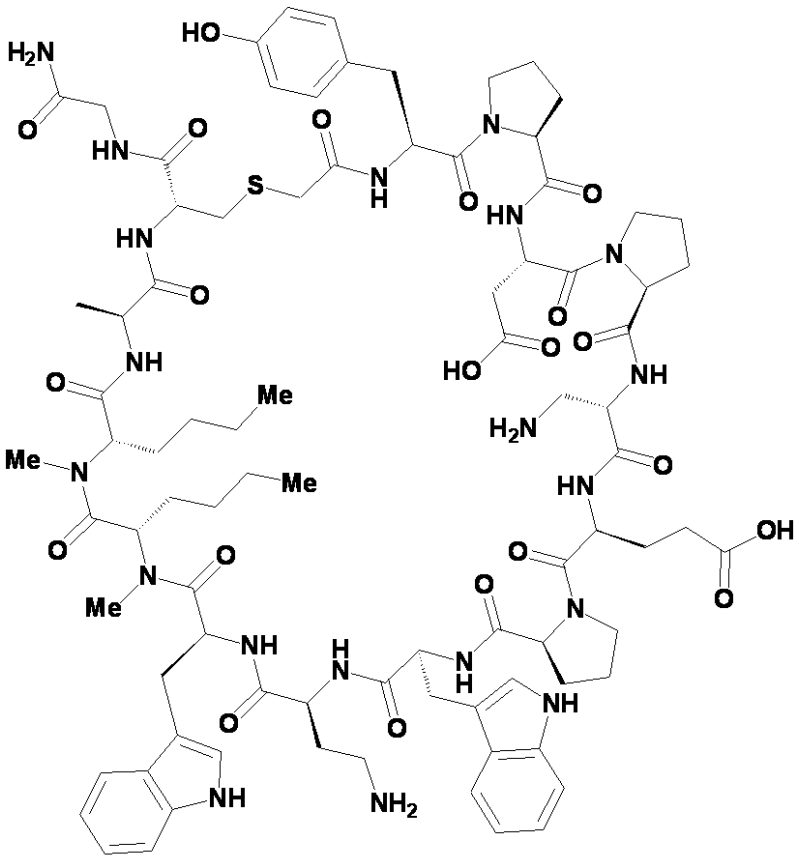
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６５】

実施例１２０９の製造

【化３７２】



分子量: 1800.04

実施例１２０９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

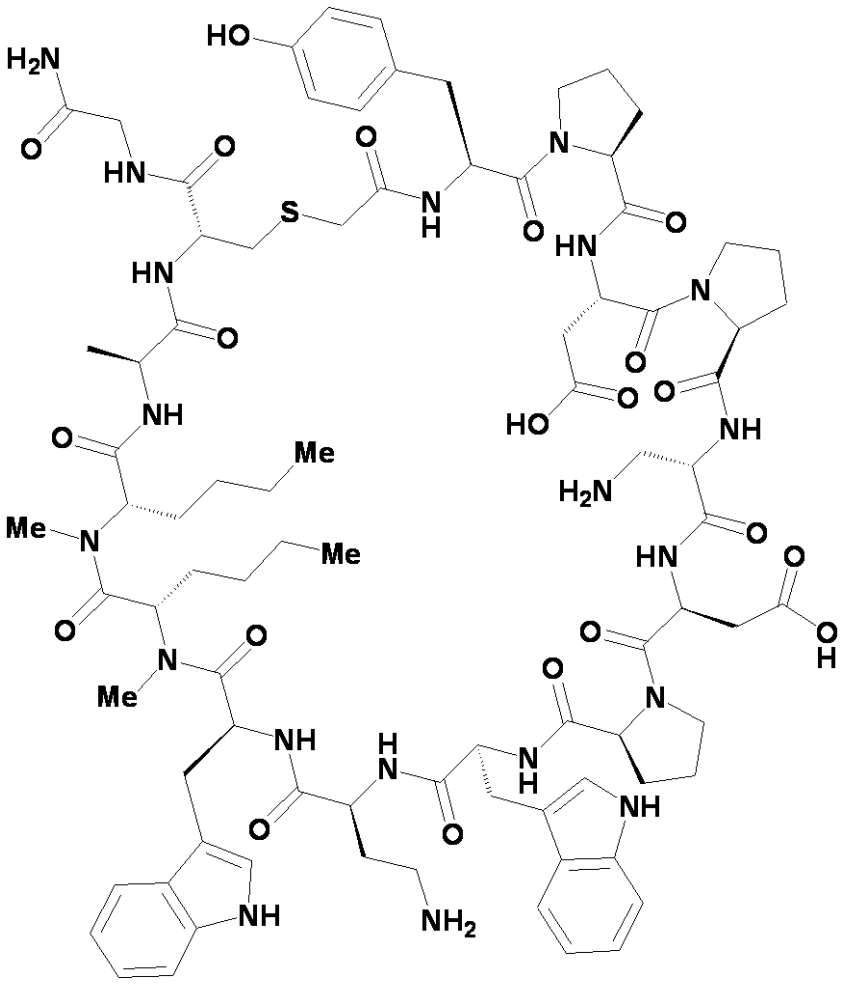
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９００.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９００.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６６】

実施例１２１０の製造

【化３７３】



分子量: 1786.02

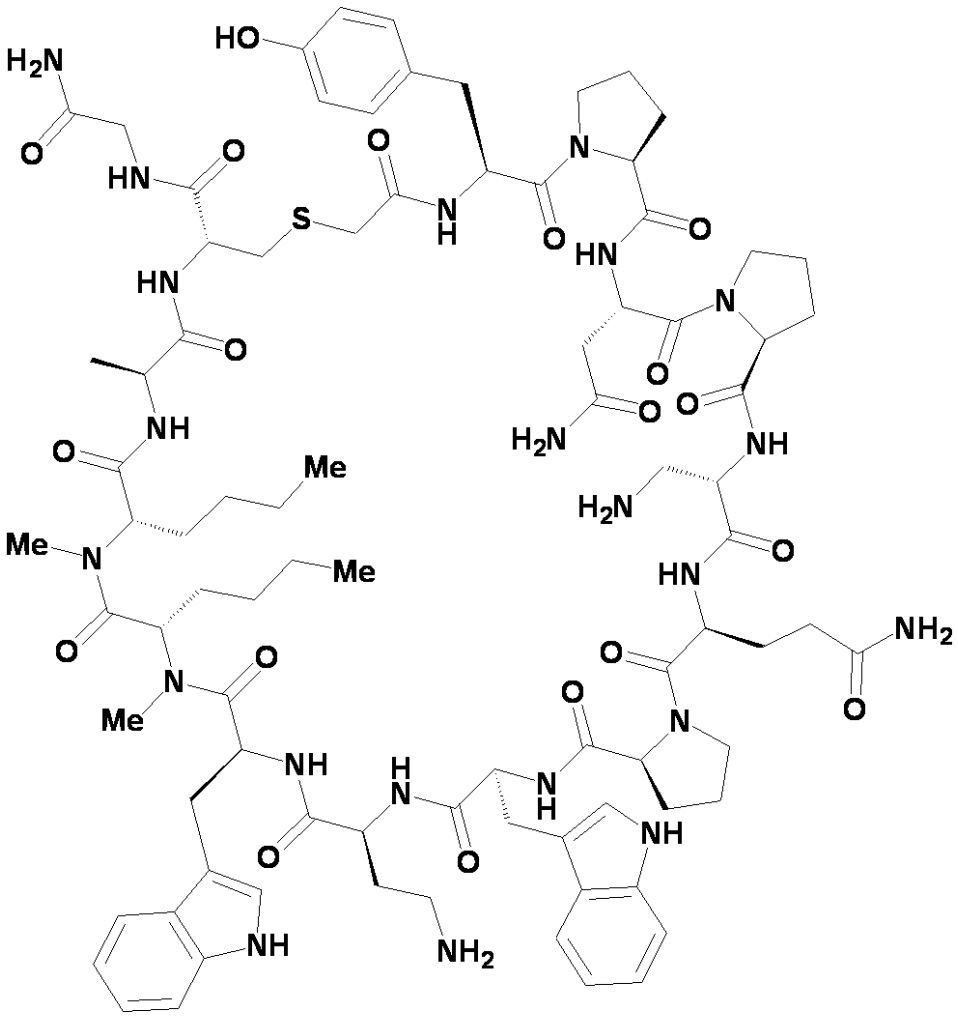
実施例１２１０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６７】
実施例１２１１の製造
【化３７４】



分子量: 1798.07

実施例１２１１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

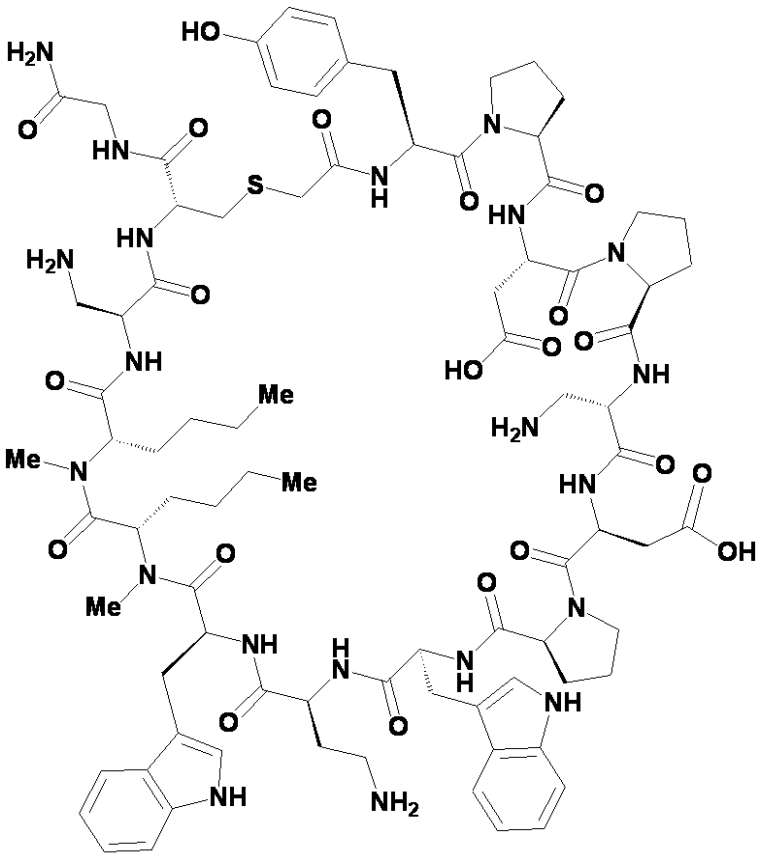
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６８】

実施例１２１２の製造

【化３７５】



分子量: 1801.03

実施例１２１２を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

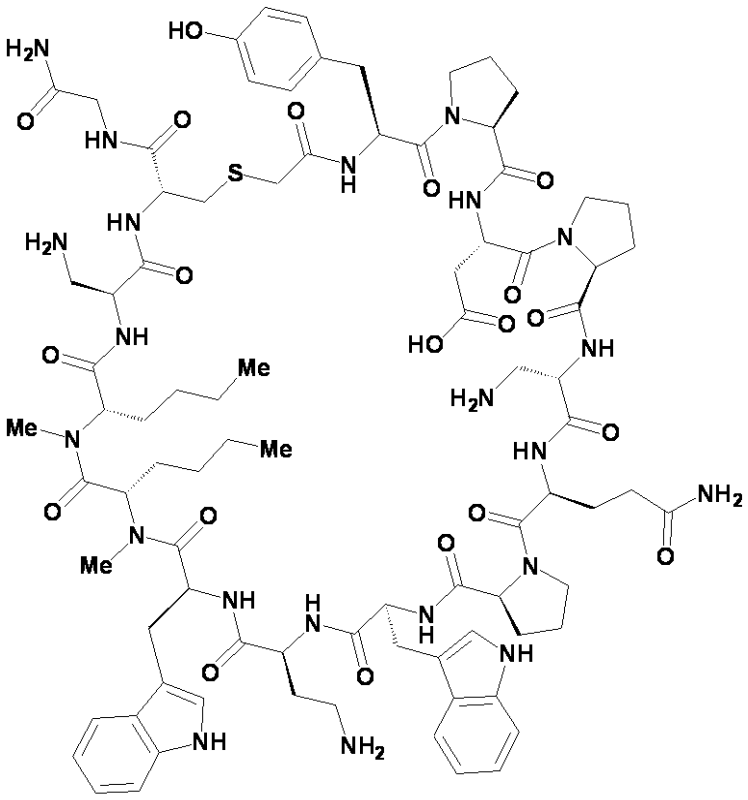
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０１.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０１.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７６９】

実施例１２１３の製造

【化３７６】



分子量: 1814.07

実施例１２１３を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

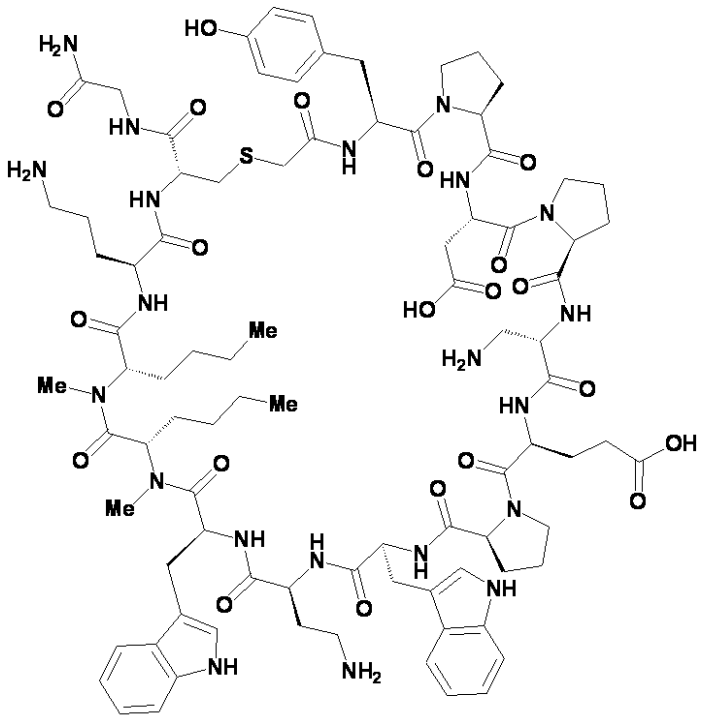
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７０】

実施例１２１４の製造

【化３７７】



分子量: 1843.11

実施例１２１４を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

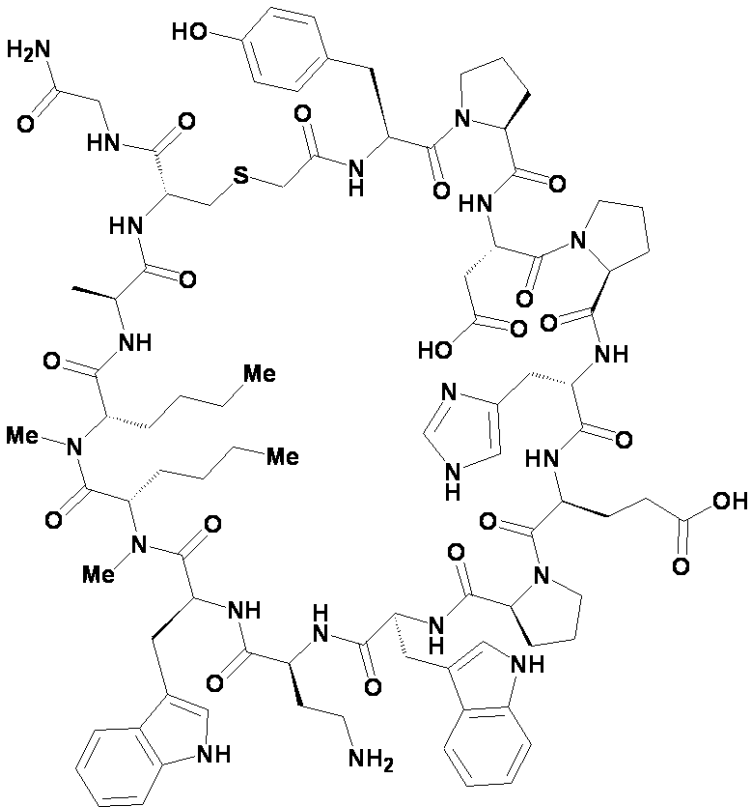
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７１】

実施例１２１５の製造

【化３７８】



分子量: 1851.09

実施例１２１５を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心性蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

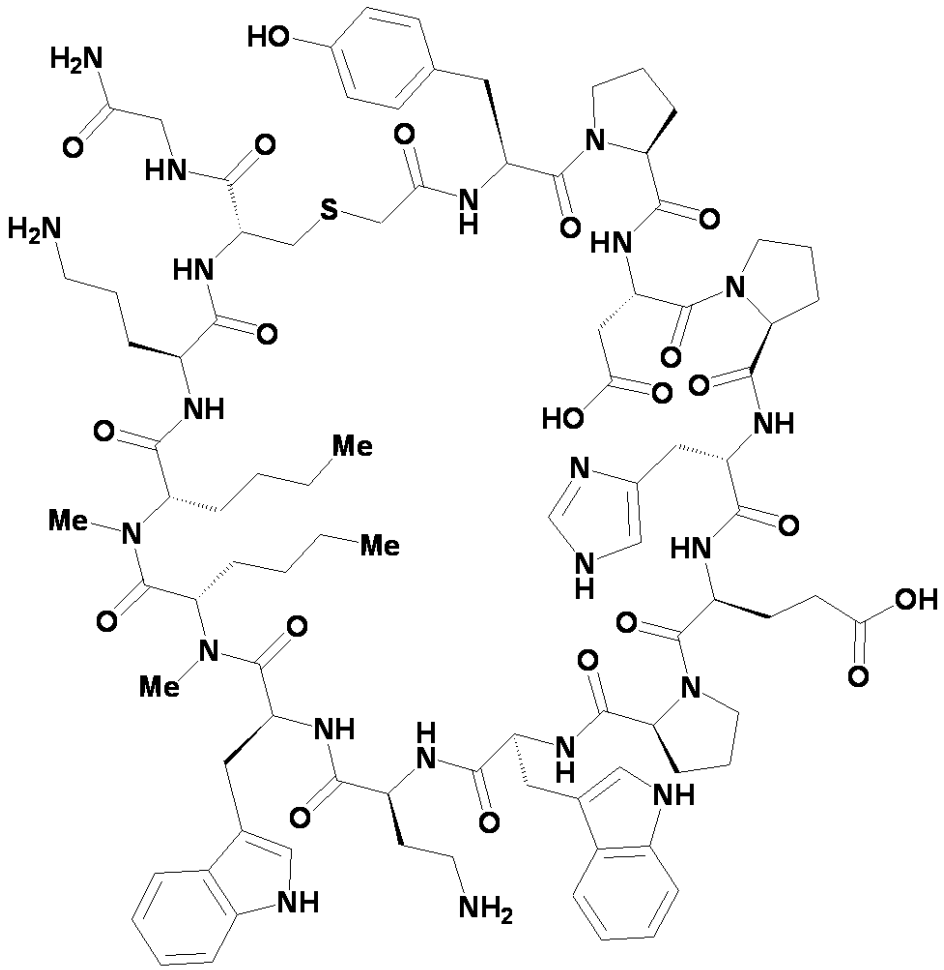
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７２】

実施例１２１６の製造

【化３７９】



分子量: 1894.16

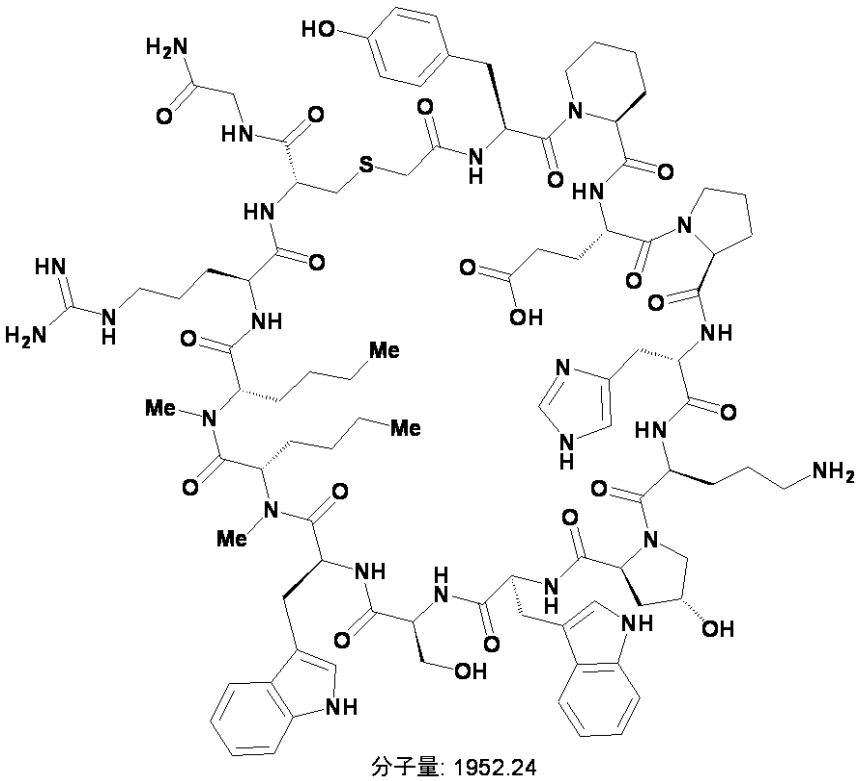
実施例１２１６を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７３】
実施例１２１７の製造
【化３８０】



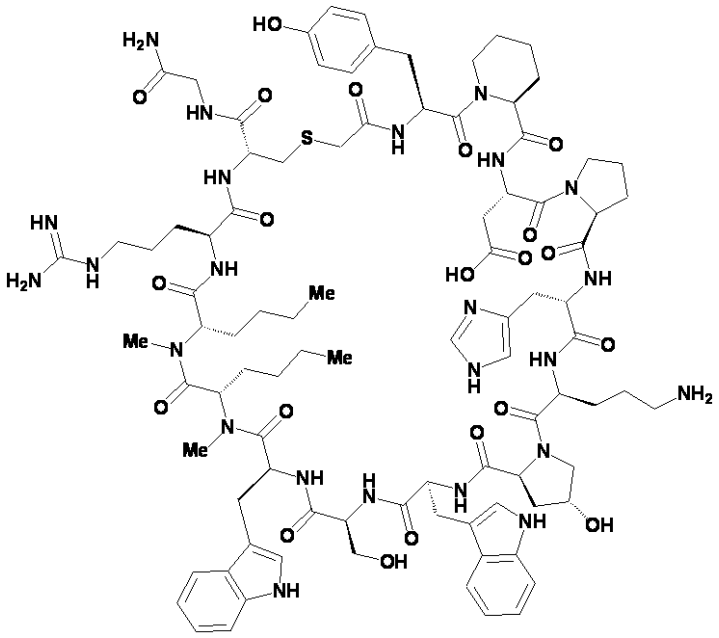
実施例１２１７を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜ 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９７７．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９７６．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７４】
実施例１２１８の製造

【化３８１】



分子量: 1938.21

実施例１２１８を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～５５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

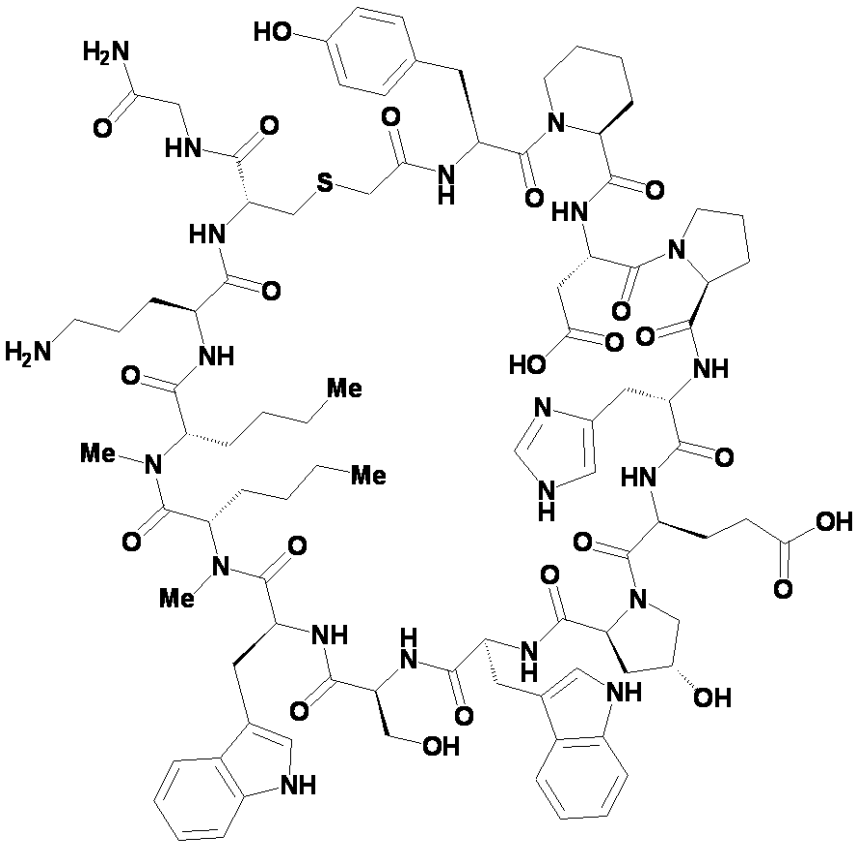
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６９.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６９.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７５】

実施例１２１９の製造

【化３８２】



分子量: 1911.14

実施例１２１９を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

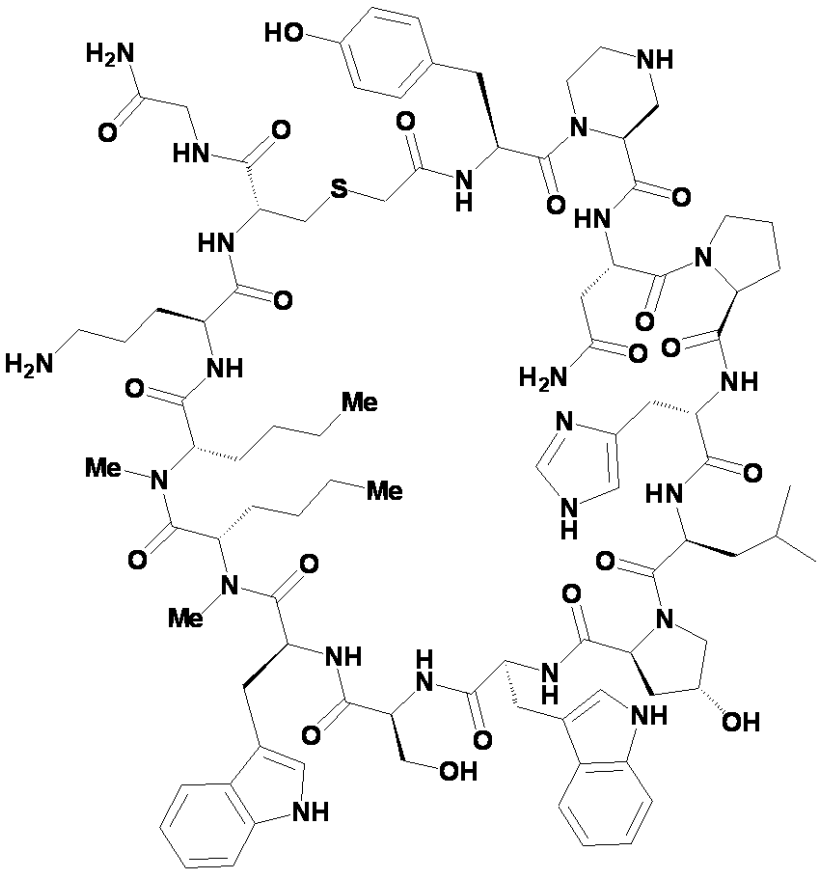
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５６.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９５６.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７６】

実施例１２２０の製造

【化３８３】



実施例１２２０を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：５～５０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

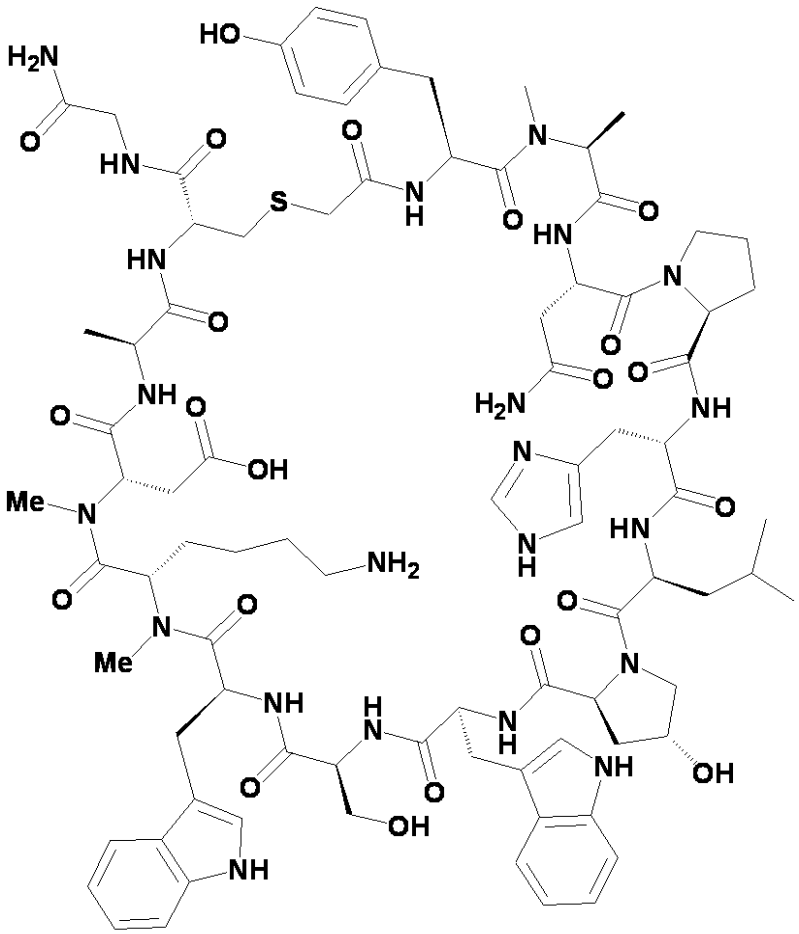
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４８.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.２１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９４８.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７７】

実施例１２２１の製造

【化３８４】



分子量: 1842.04

実施例１２２１を、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：０～５０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：０～４５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

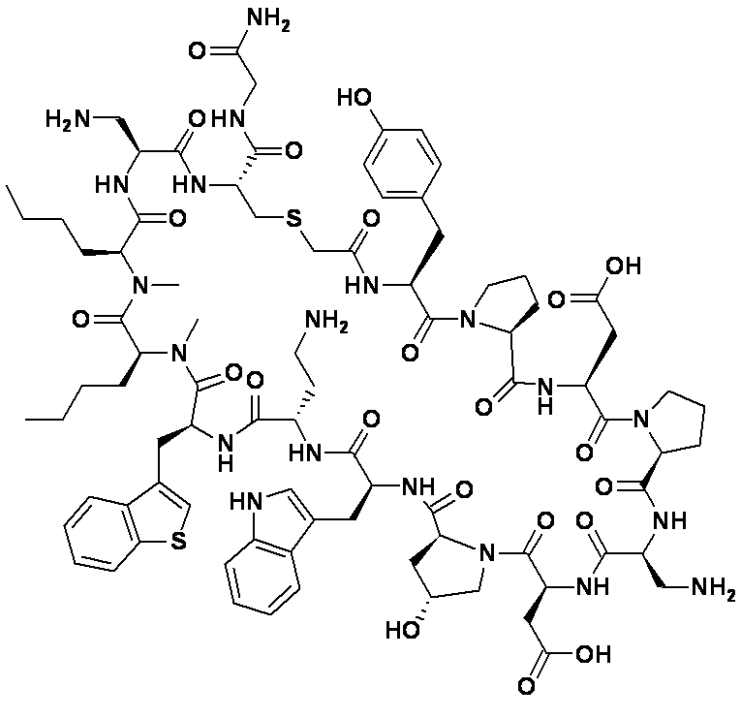
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝０.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝０.９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７８】

実施例１２２２の製造

【化３８５】



分子量: 1834.08

実施例１２２２を、中間体樹脂Ｃから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１７．７(Ｍ＋２Ｈ)

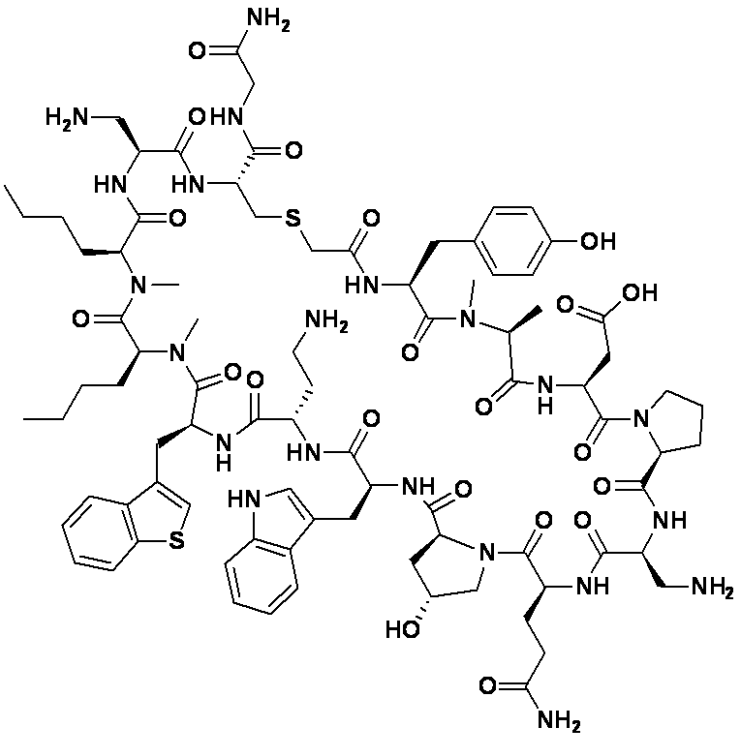
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１８．０(Ｍ＋２Ｈ)。

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９１７．４０８０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１７．４０４２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７７９】

実施例１２２３の製造

【化３８６】



分子量: 1835.11

実施例１２２３を、中間体樹脂Ｃから出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１８.６(Ｍ＋２Ｈ)

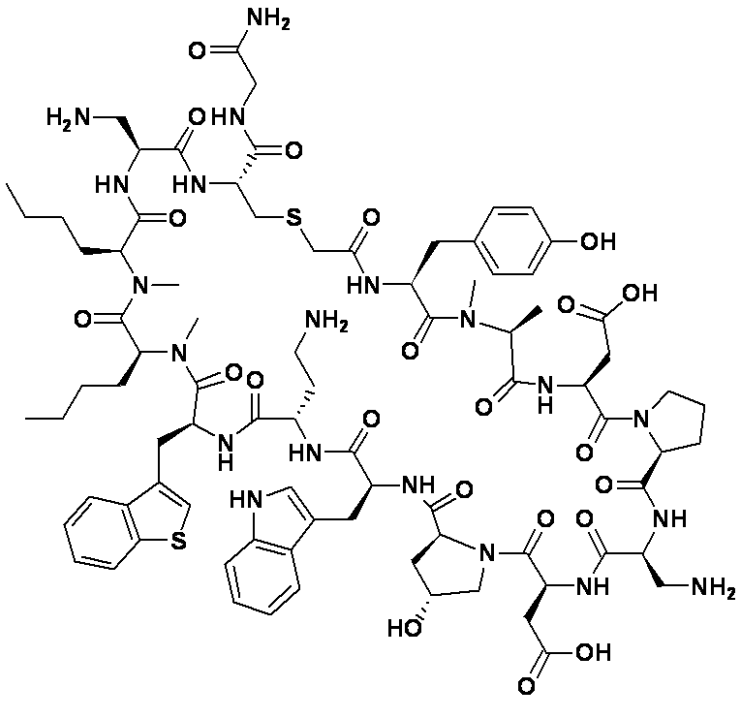
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１８.７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９１７.９２３８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１７.９２０７(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８０】

実施例１２２４の製造

【化３８７】



分子量: 1822.07

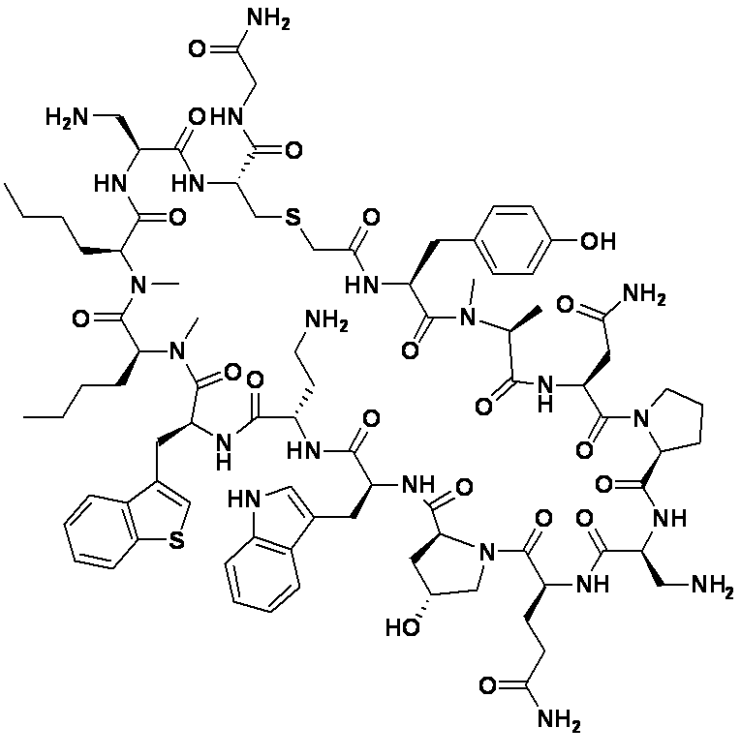
実施例１２２４を、中間体樹脂Ｃから出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.８(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.５(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１１.４０８０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１１.４０５２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８１】

実施例１２２５の製造

【化３８８】



分子量: 1834.13

実施例１２２５を、中間体樹脂Ｃから出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７.７(Ｍ＋２Ｈ)

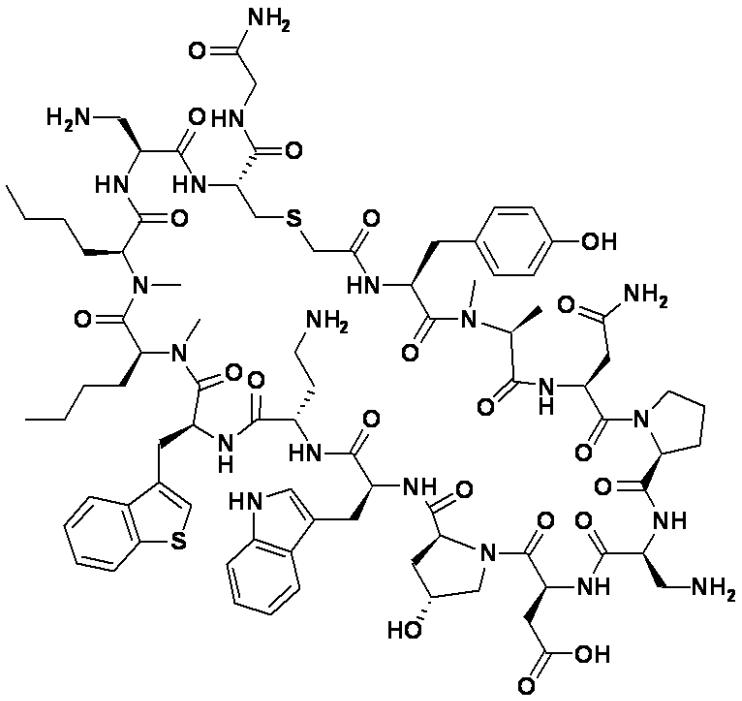
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１７.４３１８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１７.４２９０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８２】

実施例１２２６の製造

【化３８９】



分子量: 1821.09

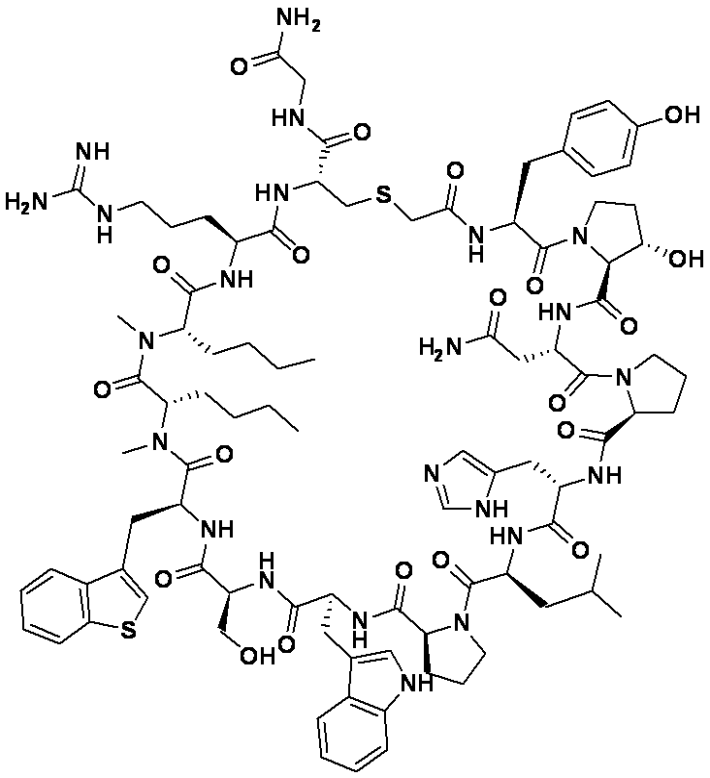
実施例１２２６を、中間体樹脂Ｃから出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.２(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.３(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１０.９１６０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１０.９１２８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８３】

実施例１２２７の製造

【化３９０】



分子量: 1939.26

実施例１２２７を、中間体樹脂Ｆから出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９７０.１(Ｍ＋２Ｈ)

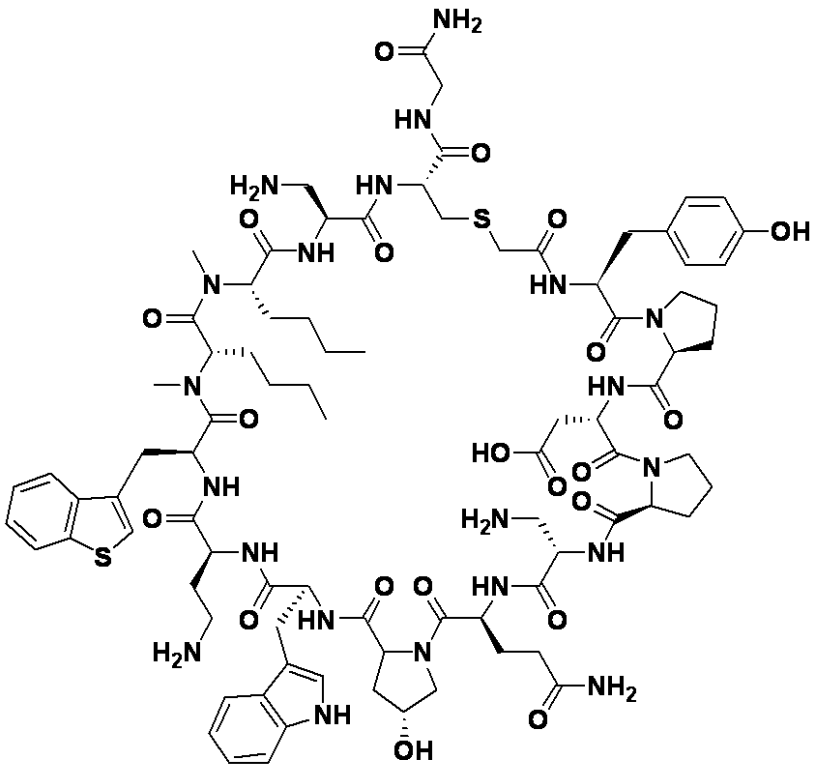
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９７０.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９６９.９６０７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６９.９５９２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８４】

実施例１２２８の製造

【化３９１】



分子量: 1847.12

実施例１２２８を、中間体樹脂Ｃから、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２４.５(Ｍ＋２Ｈ)

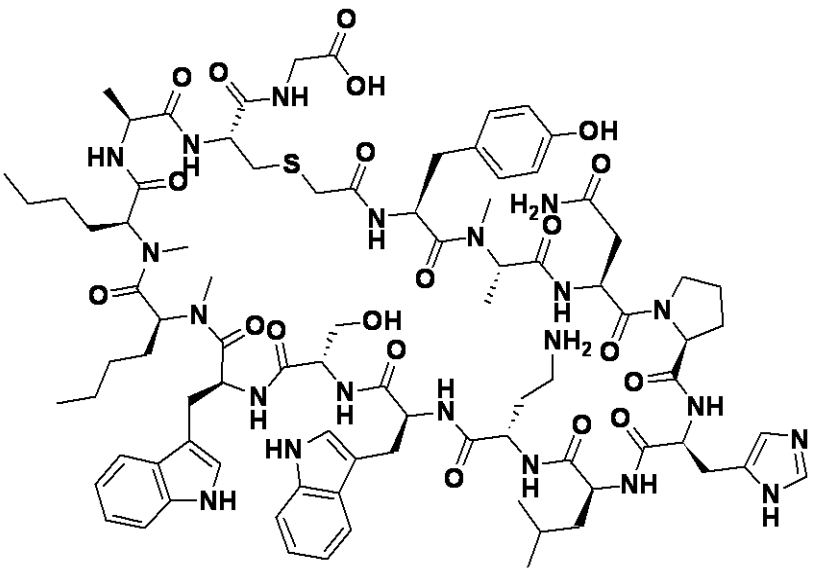
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２４.６(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋) ｍ／ｚ：計算値：９２３.９２３８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２３.９２４２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８５】

実施例１２２９の製造

【化３９２】



分子量: 1813.09

実施例１２２９を、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－クロルトリチル樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｅ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

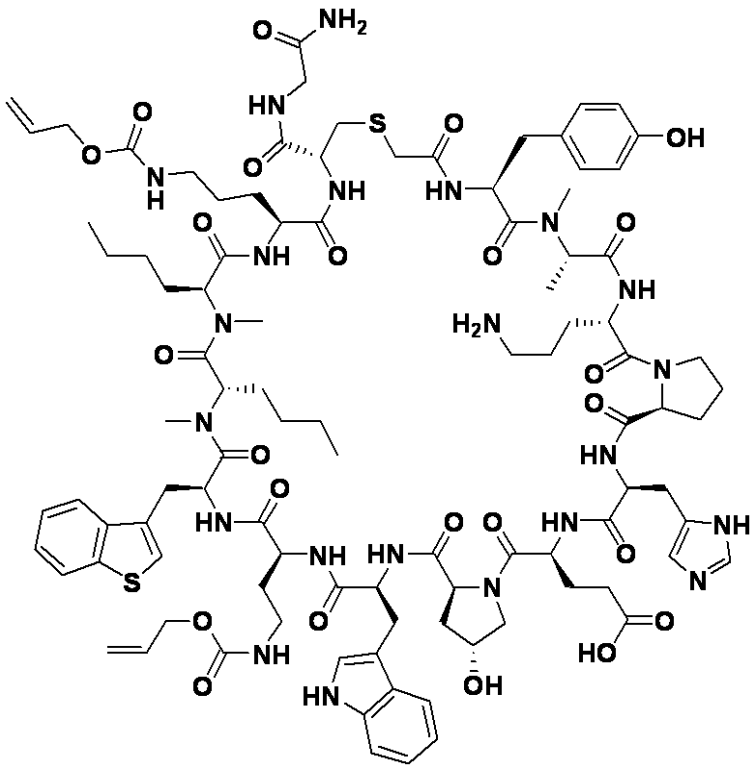
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０７．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９０７．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８６】

実施例１２３０の製造

【化３９３】



分子量: 2082.40

実施例１２３０を、中間体樹脂Ｈから出発して、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

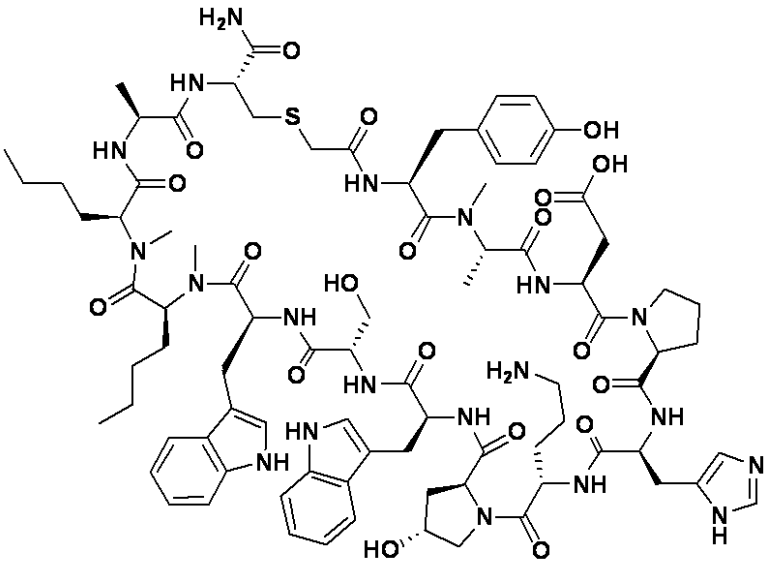
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０４１.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８７】

実施例１２３１の製造

【化３９４】



分子量: 1770.02

実施例１２３１を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

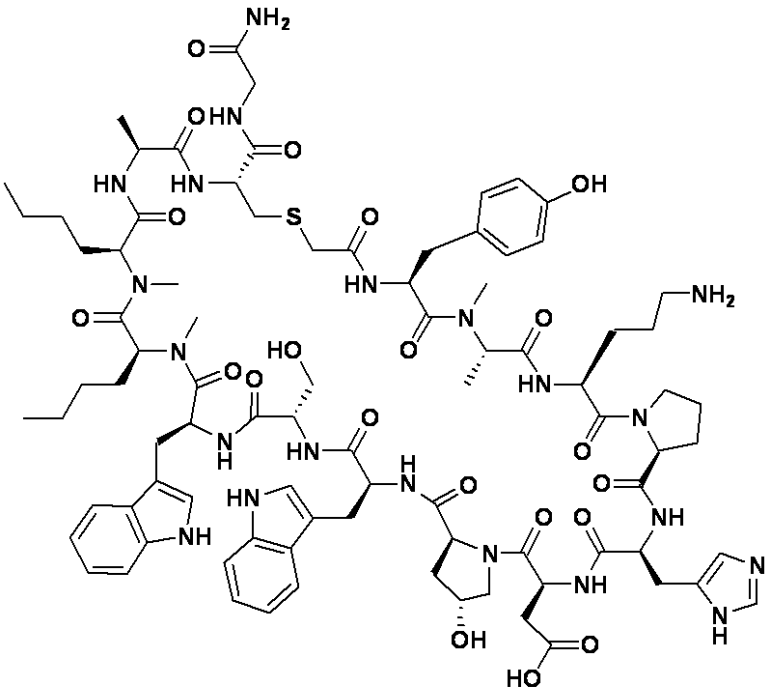
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８６.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８６.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８８】

実施例１２３２の製造

【化３９５】



分子量: 1827.07

実施例１２３２を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

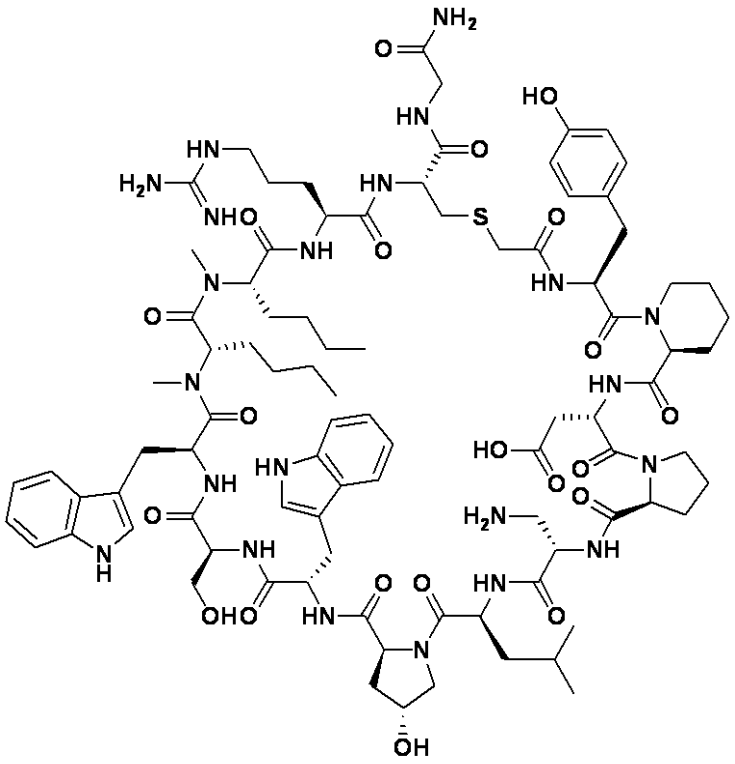
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４．６(Ｍ＋２Ｈ)

【０７８９】

実施例１２３３の製造

【化３９６】



分子量: 1886.18

実施例１２３３を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

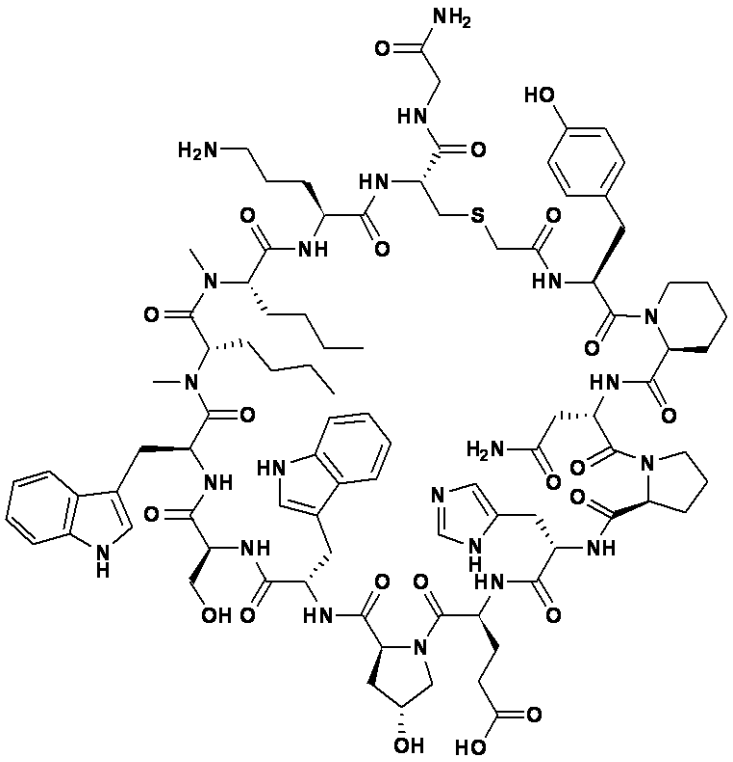
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７９０】

実施例１２３４の製造

【化３９７】



分子量: 1910.16

実施例１２３４を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～１００％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

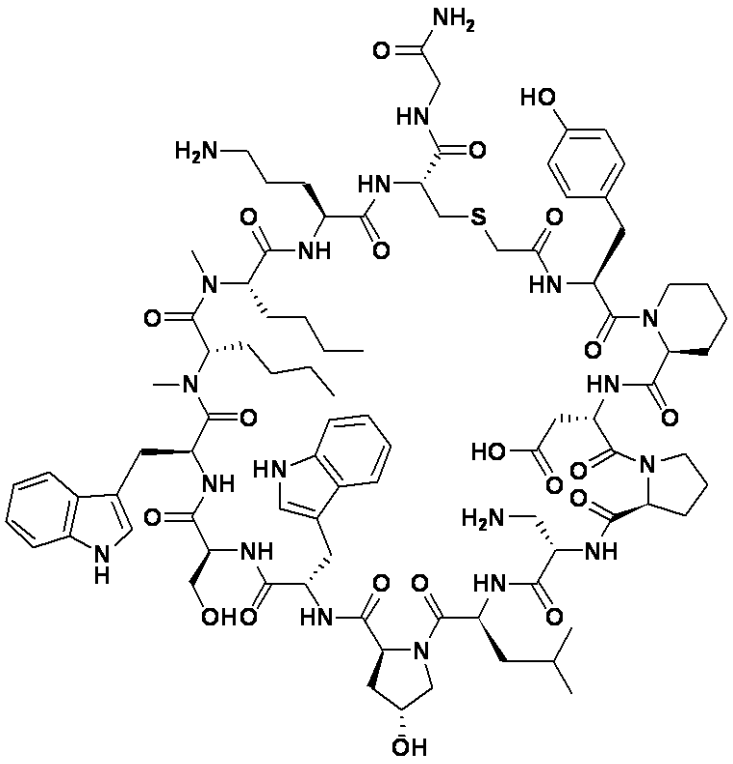
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．０(Ｍ＋２Ｈ)。

【０７９１】

実施例１２３５の製造

【化３９８】



分子量: 1844.14

実施例１２３５を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

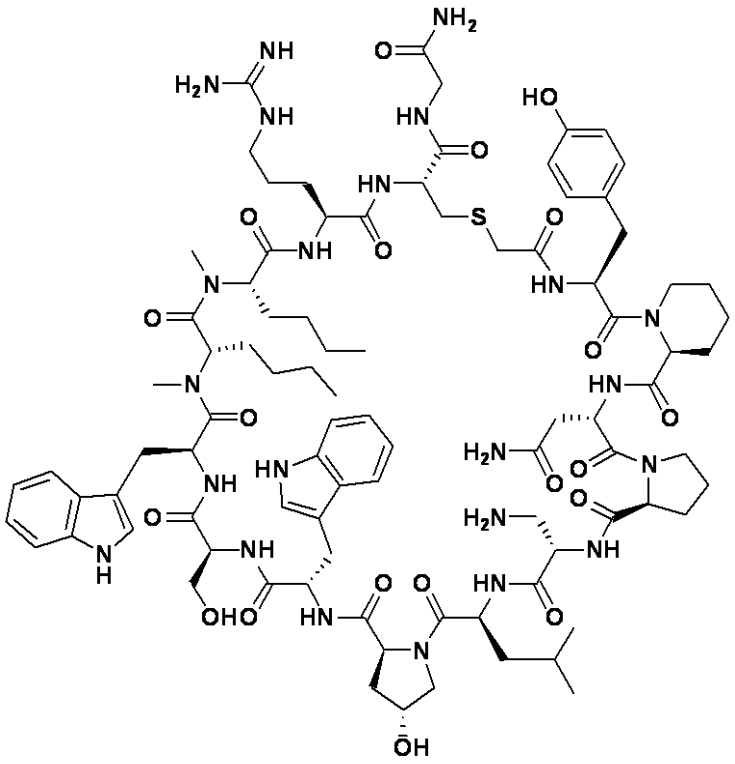
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３．０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０７９２】

実施例１２３６の製造

【化３９９】



分子量: 1885.19

実施例１２３６を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８２％であった。

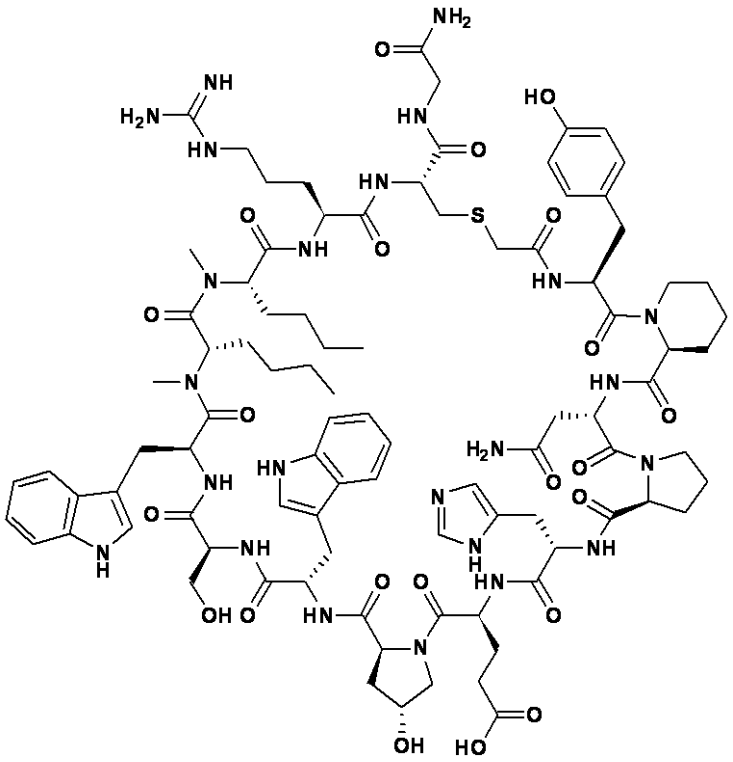
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７９３】

実施例１２３７の製造

【化４００】



分子量: 1952.20

実施例１２３７を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

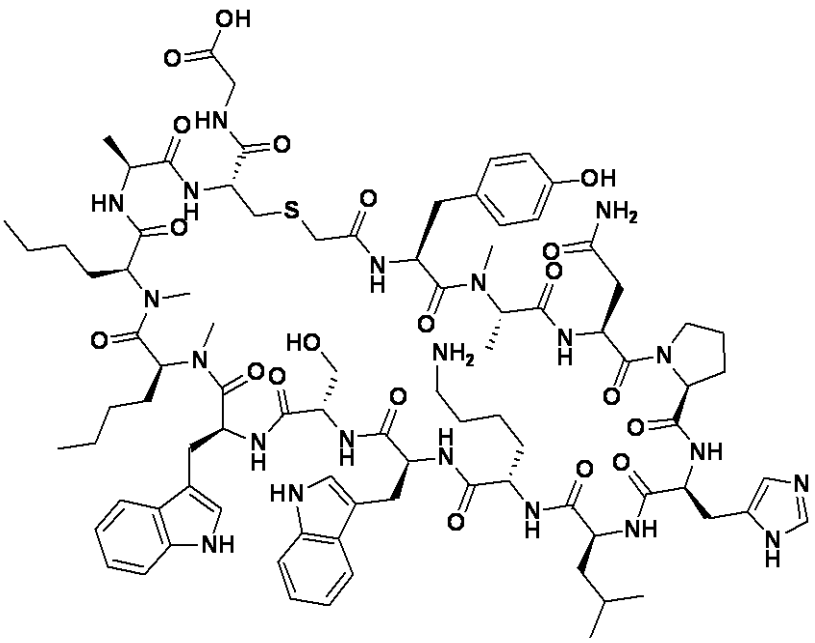
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７７．０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７７．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０７９４】

実施例１２３８の製造

【化４０１】



分子量: 1841.14

実施例１２３８を、Ｇｌｙ－クロルトリチル樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｅ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.４(Ｍ＋２Ｈ)

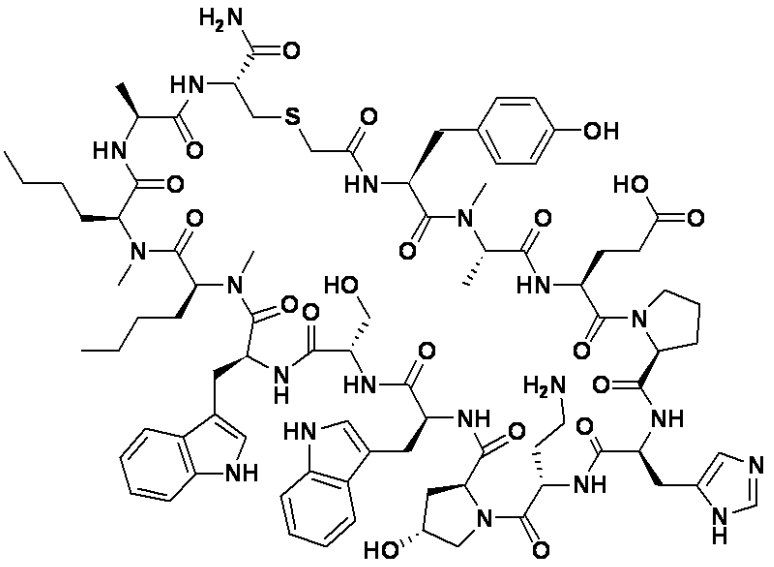
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２０.９６３８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２０.９６２８(Ｍ＋２Ｈ)

【０７９５】

実施例１２３９の製造

【化４０２】



分子量: 1770.02

実施例１２３９を、Ｒｉｎｋ樹脂上で、次の一般的方法からなる実施例１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：樹脂膨潤方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：標準的カップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：二級アミンカップリング方法”、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ｂ：最終キャッピング方法”、“包括的脱保護方法Ｆ”および“環化方法Ｄ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分で、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８５.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８５.８(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８８５.４２７０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８８５.４２６９(Ｍ＋２Ｈ)

【０７９６】

分析データ：

マススペクトロメトリー：“ＥＳＩ－ＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＭＳ(－)は、陰イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(－)”は、陰イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す。検出した質量を、“ｍ／ｚ”単位指定に従い示す。１０００より大きい正確な質量の化合物は、二重荷電または三重荷電イオンとしてしばしば検出された。

【０７９７】

ＬＣＭＳ条件Ａ：
カラム：ＢＥＨ　Ｃ１８、２.１×５０㎜、１.７μm粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；温度：５０℃；勾配：２％Ｂ～９８％Ｂを２分で、次いで９８％Ｂに０.５分維持；流速：０.８mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０７９８】
ＬＣＭＳ条件Ｃ：
カラム：ＢＥＨ　Ｃ１８、２.１×５０㎜、１.７μm粒子；移動相Ａ：水と０.２％ギ酸および０.０１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.２％ギ酸および０.０１％ＴＦＡ；温度：５０℃；勾配：２％Ｂ～８０％Ｂを２分で、８０％Ｂ～９８％Ｂを０.１分で、次いで９８％Ｂに０.５分維持；流速：０.８mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０７９９】
ＬＣＭＳ条件Ｄ：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２.１×５０㎜、１.７μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；温度：５０℃；勾配：０～１００％Ｂを３分で、次いで０.７１００％Ｂに５分維持；流速：１.１１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０８００】
ＬＣＭＳ条件Ｅ：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２.１×５０㎜、１.７μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；温度：５０℃；勾配：０～１００％Ｂを３分で、次いで１００％Ｂに０.７５分維持；流速：１.１１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０８０１】
ＬＣＭＳ条件Ｆ：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２.１×５０㎜；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；温度：３５℃；勾配：０～１００％Ｂを４分で、次いで１００％Ｂに１分維持；流速：４mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０８０２】
ＨＰＬＣ条件Ｂ：
カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μm　１５０ｘ４.６㎜　移動相Ａ：水と０.１％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.１％ＴＦＡ；温度：４０℃；勾配：１０％Ｂ～１００％Ｂを１０～４０分で；流速：１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【０８０３】
一般的方法：
Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：
　全ての操作をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットを備えた１０mLまたは４５mLポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部から添加でき、これはチューブの底の側面から等しく洗い落とす。残りの反応材をチューブの下部から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのＮ２ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、３０秒毎に生じる。アミノ酸溶液は、一般に製造後３週間を超えて使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後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－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ホスフェート；ＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０.７１mmol／ｇ荷重である。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。

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

【０８０４】

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ”の方法は０.１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は、約１４０mgの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤から開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基のペプチドのＮ末端へのカップリングは下の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”または“クロロ酢酸カップリング方法”により詳述する。

【０８０５】

樹脂膨潤方法：

４０mLポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加した。樹脂を、次のとおり３回洗浄した。反応容器にＤＭＦ(５.０mL)およびＤＣＭ(５.０mL)を添加し、混合物を反応容器の底からのＮ２バブリングにより１０分周期的撹拌し、その後溶媒を排出した。

【０８０６】

単カップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を６０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に、アミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、５.０mL、１０当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、２.５mL、２０当量)を添加した。混合物を６０分間周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出

した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０８０７】

二級アミンカップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、２.５mL、５当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、１.５mL、１２当量)を添加した。混合物を３００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０８０８】

カスタムアミノ酸カップリング方法：

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、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、０.５～２.５mL、１～５当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、０.５～２.５mL、１～５当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、０.５～１.５mL、４～１２当量)を添加した。混合物を６０分～６００分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０８０９】

クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ：

先の工程からの樹脂を含む反応容器に、工程ピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。Ｔｏｔｈｅ反応容器ピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、５.０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に３.０mLのＤＩＰＥＡ(４.０mmol、０.６９９mL、４０当量)およびクロロアセチルクロライド(２.０mmol、０.１６０mL、２０当量)のＤＭＦ溶液を添加した。混合物を１２～１８時間周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。

【０８１０】
クロロ酢酸カップリング方法Ａ：
先の工程からの樹脂を含む反応容器に、工程ピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、５．０mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり５回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にＤＭＦ(２．０mL)、クロロ酢酸(１．２mmol、１１３mg、１２当量)およびＮ,Ｎ'－ジイソプロピルカルボジイミド(１．２mmol、０．１８７mL、１２当量)。混合物を１２～１８時間周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(４．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(２．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。
【０８１１】
ＣＥＭ方法Ａ：
全ての操作をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザー(CEM Corporation, Matthews, NC)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、ＣＥＭ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙマイクロ波ユニットに底フリットで接続した３０mLまたは１２５mLポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭの上部および底から添加でき、これはチューブの底の側面から等しく洗い落とす。樹脂を上部から移す間以外、全ての溶液をチューブの底から除去する。“周期的バブリング”は、フリットの底からのN_2ガスの短いバブリングを意味する。アミノ酸溶液は、一般に製造後３週間を超えて使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後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－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ホスフェート；ＤＩＰＥＡ＝ジイソプロピルエチルアミン；Ｓｉｅｂｅｒ＝Ｆｍｏｃ－アミノ－キサンテン－３－イルオキシ、ここで、“３－イルオキシ”はポリスチレン樹脂への結合性の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)を備えたメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０．７１mmol／ｇ荷重であった。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。
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
【０８１２】
“ＣＥＭ方法Ａ”の方法は０．１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は、約１４０mgの上記Ｓｉｅｂｅｒ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤か

ら開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“二級アミンカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基のペプチドのＮ末端へのカップリングは上の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”または“クロロ酢酸カップリング方法”に詳述する。

【０８１３】

樹脂膨潤方法：

５０mLポリプロピレン円錐チューブに、メリフィールド：Ｓｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加した。次いでＤＭＦ(７mL)、その後ＤＣＭ(７mL)をチューブに添加した。樹脂を反応容器から容器の上部に移した。本方法をさらに２回繰り返す。ＤＭＦ(７mL)、その後ＤＣＭ(７mL)を添加した。樹脂反応容器の底部からN_2バブリングにより１５分膨潤させ、溶媒をフリットから排出した。

【０８１４】

標準的カップリング方法：

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、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M,２.５mL、５当量)、ＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.５M、１.０mL、５当量)およびＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２M、０.５mL、１０当量)を添加した。混合物を５０℃でカップリングするＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯHおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯH以外の全アミノ酸について、５分、７５℃でN_2バブリングにより混合し、反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を、２分、６５℃で周期的にバブリングし、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０８１５】

ダブルカップルカップリング方法：

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、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M,２.５mL、５当量)、ＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.５M、１.０mL、５当量)およびＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２M、０.５mL、１０当量)を添加した。混合物を５０℃でカップリングするＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯHおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯH以外の全アミノ酸について、５分、７５℃でN_2バブリングにより混合し、反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M,２.５mL、５当量)、ＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.５M、１.０mL、５当量)およびＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２M、０.５mL、１０当量)を添加した。混合物を５０℃でカップリングするＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯHおよびＦｍｏｃ－Ｈｉｓ(Ｔｒｔ)－ＯH以外の全アミノ酸について、５分、７５℃でN_2バブリングにより混合し、反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。反応容器に酢酸無

水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を、２分、６５℃で周期的にバブリングし、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０８１６】

カスタムアミノ酸カップリング方法：

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、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)の溶液を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。反応容器にＨＡＴＵ(２.５当量～１０当量)を含むアミノ酸溶液(１.２５mL～５mL、２.５当量～１０当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＮＭＰ中２M、０.５mL～１mL、１０～２０当量)を添加した。混合物を、N_2バブリングにより５分～２時間、２５℃～７５℃で撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。反応容器に酢酸無水物：ＤＩＥＡ：ＤＭＦ(１０：１：８９ｖ／ｖ／ｖ、５.０mL)の溶液を添加した。混合物を、２分、６５℃で周期的にバブリングし、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。ＤＭＦ(７mL)洗液を上部から、続いてＤＭＦ(７mL)洗液を下部から、最後にＤＭＦ(７mL)洗液を上部から添加した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【０８１７】

Ｎ－メチル化樹脂上方法Ａ(Turner, R.A. et al., Org. Lett., 15(19):5012-5015 (2013)):

全ての操作を、断らない限り手動で行った。“Ｎ－メチル化樹脂上方法Ａ”の方法は０.１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０.１００mmol規模を超えて拡大できる。

【０８１８】

樹脂を２５mLフリットシリンジに移した。樹脂にピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、５.０mL)を添加した。混合物を３分振盪し、溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回洗浄した。反応容器にピペリジン：ＤＭＦ(２０：８０ｖ／ｖ、４.０mL)を添加した。混合物を３分振盪し、溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回およびＤＣＭ(４.０mL)で３回連続的に洗浄した。樹脂をＤＭＦ(２.０mL)に懸濁し、トリフルオロ酢酸エチル(０.１１９ml、１.００mmol)、１,８－ジアザビシクロ[５.４.０]ウンデク－７－エン(０.１８１ml、１.２０mmol)を添加した。混合物をシェーカー上に６０分乗せた。溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４.０mL)で３回およびＤＣＭ(４.０mL)で３回連続的に洗浄した。

【０８１９】

樹脂を乾燥ＴＨＦ(２.０mL)で３回洗浄して、残存している水を除去した。オーブン乾燥４.０mLバイアルにオーブン乾燥４.０mLバイアルに乾燥４Åモレキュラー・シーブ(２０mg)上ＴＨＦ(１.０mL)およびトリフェニルホスフィン(１３１mg、０.５００mmol)を添加した。溶液を樹脂に移し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(０.０９７mL、０.５mmol)をゆっくり添加した。樹脂を１５分撹拌した。溶液をフリットから排出し、樹脂を乾燥ＴＨＦ(２.０mL)で３回洗浄して、残存している水を除去した。オーブン乾燥４.０mLバイアルに４Åモレキュラー・シーブ(２０mg)上ＴＨＦ(１.０mL)、トリフェニルホスフィン(１３１mg、０.５００mmol)を添加した。溶液を樹脂に移し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(０.０９７mL、０.５mmol)をゆっくり添加した。樹脂を１５分撹拌し

た。溶液をフリットから排出した。樹脂をＤＭＦ(４．０mL)で３回およびＤＣＭ(４．０mL)で３回連続的に洗浄した。樹脂をエタノール(１．０mL)に懸濁し、ＴＨＦ(１．０mL)および水素化ホウ素ナトリウム(３７．８mg、１．０００mmol)を添加した。混合物を３０分撹拌し、排出した。樹脂をＤＭＦ(４．０mL)で３回およびＤＣＭ(４．０mL)で３回連続的に洗浄した。

【０８２０】

包括的脱保護方法Ｂ：

全ての操作を、断らない限り手動で行った。“包括的脱保護方法Ｂ”の方法は０．１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”はトリフルオロ酢酸：トリイソプロピルシラン：：ジチオスレイトール(９４：３：３ｖ：ｖ：ｗ)を使用して調製した。樹脂を反応容器から除き、２５mLフリットシリンジに移し、そこに“脱保護溶液”(５．０mL)を添加した。混合物を５分撹拌した。溶液を濾過し、濾液をジエチルエーテル(３０mL)に滴下した。沈殿した固体を３分遠心分離した。上清溶液を傾捨し、固体をジエチルエーテル(２５mL)に再懸濁した。懸濁液を３分遠心分離した。本方法をさらに１回繰り返し、残存固体を高減圧下に乾燥して、白色～灰白色固体を得た。

【０８２１】

環化方法Ｃ：

全ての操作を、断らない限り手動で行った。“環化方法Ｃ”の方法は０．１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＳｉｅｂｅｒリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模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：０．１Ｍ重炭酸アンモニウム水性緩衝液(１１mL：２４mLまたは類似の比)に溶解し、溶液を、ＮａＯＨ水溶液(１．０Ｍ)を使用して、注意深くｐＨ＝８．５～９．０に調節した。溶液を１２～１８時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をアセトニトリル：水に溶解した。この溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。

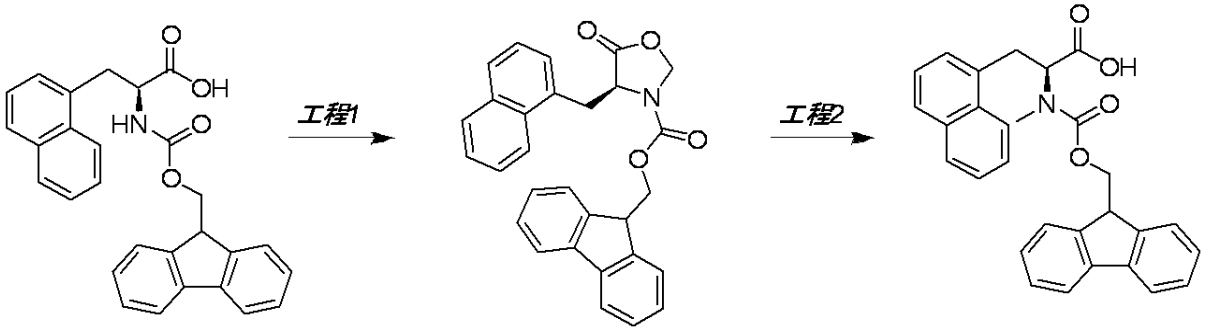
【０８２２】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－３－(ナフタレン－１－イル)プロパン酸の製造

(Freidinger, R.M. et al., J. Org. Chem., 48(1):77-81 (1983))

スキーム：

【化４０３】



工程１：

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(ナフタレン－１－イル)プロパン酸(１．００ｇ、２．２８６mmol)のトルエン(５０ml)懸濁液に、パラホルムアルデヒド(０．５００ｇ、１６．６５mmol)およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物(０．４３５ｇ、２．２８６mmol)を添加した。反応混合物を、Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップを使用して水を共沸的に除去しながら１６時間加熱還流した。反応物を室温に冷却し、２０mLのＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を２×５０mLの飽和$NaHCO_3$水溶液

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、無色油状物を得た。３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するカラムシリカゲルクロマトグラフィーでの精製により、所望の生成物を無色油状物として得た。(Ｓ)－(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル４－(ナフタレン－１－イルメチル)－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート；０．７５０ｇ(７３％)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J=7.5 Hz, 3H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.21 (m, 8H), 5.18 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.40(br. s., 4H), 3.31 (br. s., 4H)

【０８２３】

工程２：

(Ｓ)－(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル４－(ナフタレン－１－イルメチル)－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート(０．７５０ｇ、１．６６９mmol)のＤＣＭ(８．０ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(８．０mL、１０４mmol)、続いてトリエチルシラン(０．７９９ml、５．０１mmol)を添加した。反応混合物を室温で２４時間撹拌した。反応混合物を回転蒸発により乾燥した。粗製油状物を１５．０mLのＤＣＭに溶解し、回転蒸発により２回蒸発した。粗製生成物を灰白色ガム状物として得て、溶離剤としてジクロロメタンおよびメタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物である(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－３－(ナフタレン－１－イル)プロパン酸を無色ガム状物として得た(０．６９２ｇ、４６％)。

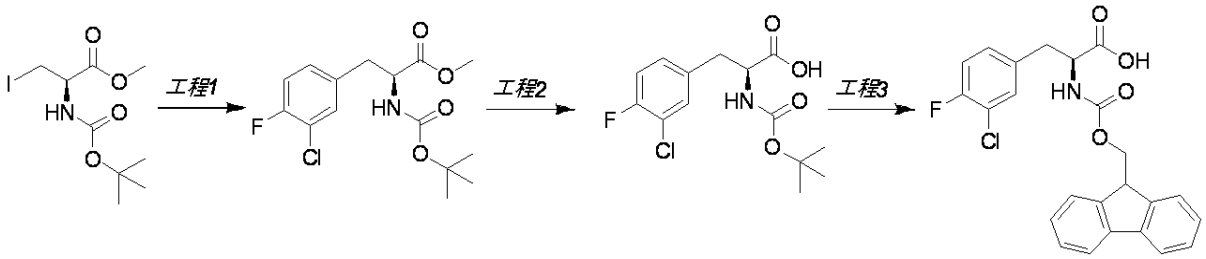
【０８２４】

(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－クロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸

(Ross, A.J. et al., J. Org. Chem., 75:245-248 (2010))

スキーム：

【化４０４】



工程１：

N_2を通気したテフロンキャップを備えたオーブン乾燥した８mLバイアルに、亜鉛末(２９８mg、４．５６mmol)、ＤＭＦ(１．５mL)およびヨウ素(５７．８mg、０．２２８mmol)を添加した。この混合物に(Ｒ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－ヨードプロパノエート(５００mg、１．５１９mmol)、そして直ぐにヨウ素(５７．８mg、０．２２８mmol)を添加した。$Pd_2(dba)_3$(６９．６mg、０．０７６mmol)、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２'６－ジメトキシビフェニル(６２．４mg、０．１５２mmol)および４－ブロモ－２－クロロ－１－フルオロベンゼン(４７７mg、２．２７９mmol)を添加し、反応混合物を５０℃で３時間撹拌した。粗製混合物を３０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、ＤＭＦを４回の水性洗浄により除去した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、濃縮し、粗製生成物を１００％ヘキサン～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物である(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)プロパノエート(０．１７４ｇ、３５％)を淡黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.27 (s, 1H), 7.17 (dd, J=6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 1H), 5.03 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.98 (dd, J=13.9, 5.9 Hz, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 10H)

【０８２５】

工程２：
(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)プロパノエート(１７４mg、０.５２４mmol)のＴＨＦ(１９６７μl)／H_2O(６５６μl)溶液にＬｉＯＨ(３７.７mg、１.５７３mmol)を添加し、反応物を２時間撹拌した。ＴＨＦを回転蒸発により除去し、溶液をＥｔＯＡｃ(１０mL)で希釈し、水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ３に酸性化した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機フラクションを合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、粗製生成物である(Ｓ)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸を黄色ガム状物として得た(０.１８３mg、９９％)。

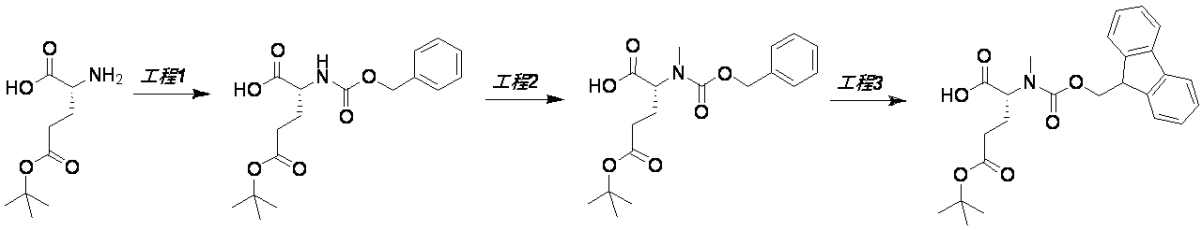
【０８２６】

工程３：
(Ｓ)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３－クロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸(１８３.０mg、０.５７６mmol)を、ジオキサン中４Ｍ塩酸(１４４０μl、５.７６mmol)溶液に、室温で２時間懸濁した。溶媒蒸発後、粗製生成物を氷浴を使用して０℃に冷却し、ＭｅＣＮ(２８８μl)および２.０Ｍ　Na_2CO_3水溶液(２８８μl、０.５７６mmol)に溶解した。(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(１９４mg、０.５７６mmol)を溶液に添加し、反応混合物を３０分撹拌した。混合物を５.０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、水層を数滴の１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で中和した。有機溶媒を蒸発し、粗製生成物を飽和NH_4Cl水溶液およびＥｔＯＡｃに分配した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機フラクションを合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、黄色結晶固体を得た。１００％ヘキサン～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を白色結晶固体として得た。溶離剤として１００％ＤＣＭ～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用して、シリカゲルでの２回目の精製を行った。所望の生成物、(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－クロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸を白色固体として得た(０.１１１ｇ、４４％)。^1H NMR (400MHz, メタノール-d_4) δ 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.60(t, J=6.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.23 (m, 5H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.11 (m, 4H), 3.19 (dd, J=14.3, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.9, 9.7 Hz, 1H)

【０８２７】

(Ｒ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－５－オキソペンタン酸
(Ley, S.V. et al., Tetrahedron, 48(6):1145-1174 (1992))
スキーム：

【化４０５】



工程１：
(Ｒ)－２－アミノ－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－５－オキソペンタン酸(１.００ｇ、４.９２mmol)をＴＨＦ(１８.４５ml)／水(６.１５ml)に懸濁し、氷浴を使用して０℃に冷却した。冷却したスラリーにクロロギ酸ベンジル(０.７７３mL、５.４１mmol)をゆっくり添加し、反応混合物を２.５時間撹拌した。スラリーを５０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ３に酸性化した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで３回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製生成物を透明油状物として得て、溶離剤として１００％ヘキサン～１００％酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーに付した。生成物である(Ｒ)－２－(((ベンジルオキシ)カルボ

ニル)アミノ)－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－５－オキソペンタン酸を、無色油状物として得た(１．４１ｇ、７１％)。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.53 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.41 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.30(m, 2H), 2.21 (dd, J=13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

【０８２８】

工程２：

(Ｒ)－２－(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－５－オキソペンタン酸(１．４１ｇ、４．１８mmol)およびＭｅＩ(２．０９１mL、３３．４mmol)のＴＨＦ(１２．６６ml)溶液に、０℃でＮａＨ(０．５０１ｇ、１２．５４mmol)をゆっくり添加し、懸濁液を室温まで温めながら２４時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、１０mLのＥｔＯＡｃを５mLの水と共に添加して、過剰のＮａＨを消費させた。粗製生成物を飽和$NaHCO_3$水溶液およびEt_2Oに分配した。二層を分離し、有機層を飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、両者の水性抽出物を合わせた。水溶液を６Ｎ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ３にした。水層をＥｔＯＡｃで抽出し、有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、(Ｒ)－２－(((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－５－オキソペンタン酸を黄色油状物として得た(１．４ｇ(７８％))。ＬＣＭＳは所望の生成物のｍ／ｚ、$(M+Na)^+$　３７４を示した。

【０８２９】

工程３：

(Ｒ)－２－(((ベンジルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－５－オキソペンタン酸(１．４０ｇ、３．９８mmol)のＭｅＯＨ(１８．７９ml)溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ(０．４２４ｇ、０．３９８mmol)を添加し、反応混合物を水素雰囲気下に置いた。反応物を室温で１８時間撹拌した。触媒をセライト(登録商標)での濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮して、白色固体を得た。粗製の物質をアセトニトリル(９．４０ml)、水(９．４０ml)およびＴＥＡ(１．１１１mL、７．９７mmol)に溶解した。溶液を氷浴を使用して０℃に冷却し、ＦＭＯＣ－ＯＳＵ(１．３４４ｇ、３．９８mmol)を添加した。反応混合物を室温に温めながら１８時間撹拌した。粗製生成物を２００mL　ＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液および塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、透明油状物を得て、これを１００％ヘキサン～１００％ＥｔＯＡｃを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。(Ｒ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－５－オキソペンタン酸を無色油状物として得た(０．４８１ｇ、２８％)。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.21 (m, 4H), 5.95 (br. s., 3H), 4.76 (dd, J=10.7, 4.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.10(m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.43 - 1.82 (m, 4H), 1.51 - 1.36 (m, 9H)

【０８３０】

工程１：

Ｌ－フェニルアラニンベンジルエステル塩酸塩(２ｇ、６．８５mmol)、Ｚ－Ｐｈｅ－ＯＨ(２．２５７ｇ、７．５４mmol)、ＤＩＰＥＡ(２．９９mL、１７．１４mmol)およびＤＣＭ(１００mL)の溶液を、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール(１．１２０ｇ、８．２３mmol)およびＥＤＣ(１．５７７ｇ、８．２３mmol)で処理し、ｒｔで１５時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(２×１００mL)、１Ｍ　ＨＣｌ(２×５０mL)および塩水(５０mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、(Ｓ)－ベンジル２－((Ｓ)－２－(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－３－フェニルプロパンアミド)－３－フェニルプロパノエート(３．２ｇ、５．９６mmol、８７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.11 (m, 21H), 4.96 (d, J=2.0 Hz, 4H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.34 - 2.96 (m, 3H), 2.85 (br. s., 4H)

【０８３１】

工程２(Schroeder, G.M. et al., Tetrahedron Lett., 51:1404-1406 (2010))：

耐圧バイアルに(Ｓ)－ベンジル２－((Ｓ)－２－(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－３－フェニルプロパンアミド)－３－フェニルプロパノエート(１．０ｇ、１．８６４mmol)およびジフェニル－２－ピリジルホスフィン(３．１７ｇ、７．４５mmol)のＴＨＦ(９．３２mL)溶液をＮ$_2$下に仕込んだ。溶液をＮ$_2$で通気し、ＤＩＡＤ(１．４４９mL、７．４５mmol)を滴下した。反応物を５分撹拌した。ジフェニルホスホリルアジド(１．６０６mL、７．４５mmol)を３０分かけて敵かした。添加が完了し、もはや窒素が産生されなくなったら、封管を閉じ、反応物を５５℃で４時間撹拌する。

反応物をｒｔに冷却し、酢酸エチル(２００ml)に注ぎ、冷１Ｎ　ＨＣｌ(１００mL)、飽和ＮａＨＣＯ$_3$(１００mL)および塩水(１００mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、橙色油状物を得た。溶離剤として１００％ヘキサン～６０％酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーでの精製により、低純度の６６０mgの(Ｓ)－ベンジル２－(５－((Ｓ)－１－(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－２－フェニルエチル)－１Ｈ－テトラゾール－１－イル)－３－フェニルプロパノエートを得た。分取ＨＰＬＣによる２回目の精製を次の条件を使用して行った。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　１００Ａ　２５０ｘ２１．２mm　Ａｘｉａ包装(１０～１００mg)　＃５２０５５１－２。移動相Ａ：０．１　ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：５０～８０％Ｂを２０分で、次いで１０分９５％Ｂまで勾配；流速：１５mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。(Ｓ)－ベンジル２－(５－((Ｓ)－１－(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－２－フェニルエチル)－１Ｈ－テトラゾール－１－イル)－３－フェニルプロパノエートを、６０．０mg収量で、ＬＣ／ＭＳ分析により７０％純度で、ベージュ色吸湿性固体として得た。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　５６２．５(Ｍ＋Ｈ)

【０８３２】

工程３：

(Ｓ)－ベンジル２－(５－((Ｓ)－１－(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)－２－フェニルエチル)－１Ｈ－テトラゾール－１－イル)－３－フェニルプロパノエート(６０mg、０．１０７mmol)のＭｅＯＨ(５３４μl)溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ(２２．７４mg、０．０２１mmol)上で、ラテックスバルーンからの水素を使用して２時間水素化した。

触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮して、白色ガム状固体を得た。生成物をＭｅＣＮ(２mL)および水(２mL)およびＥｔ$_3$Ｎ(１００μL)に溶解し、ＦＭＯＣ－ＯＳＵ(３６．０mg、０．１０７mmol)で処理した。混合物をｒｔで１５時間撹拌した。

反応混合物をＥｔＯＡｃ(５０mL)で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌ(２×２０mL)および塩水(２０mL)で洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、減圧下濃縮して、(Ｓ)－２－(５－((Ｓ)－１－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－２－フェニルエチル)－１Ｈ－テトラゾール－１－イル)－３－フェニルプロパン酸(４２mg、０．０７５mmol、７０．３％収率)を黄色固体として得た。生成物はＬＣ／ＭＳ分析によると６４％純粋である。分析条件Ａ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　５６０．５(Ｍ＋Ｈ)

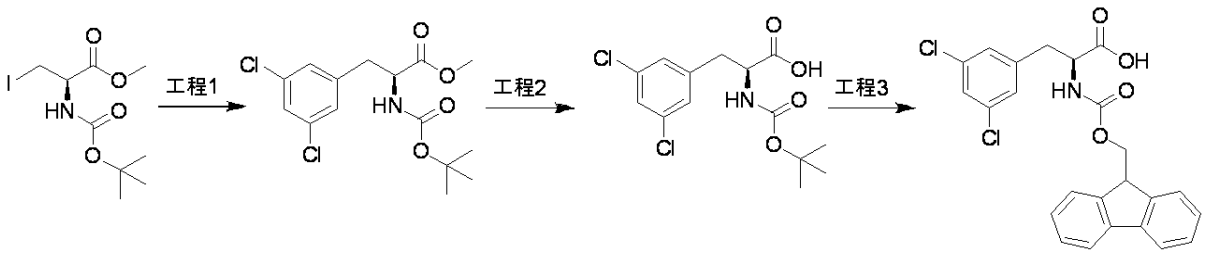
【０８３３】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(３，５－ジクロロフェニル)プロパン酸

(Ross, A.J. et al., J. Org. Chem., 75:245-248 (2010))

スキーム：

【化４０６】



工程１：

Ｎ$_2$を通気したテフロンキャップを備えたオーブン乾燥した８mLバイアルに、亜鉛末(２９８mg、４．５６mmol)、ＤＭＦ(１．５mL)およびヨウ素(５７．８mg、０．２２８mmol)を添加した。この混合物に(Ｒ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－ヨードプロパノエート(５００mg、１．５１９mmol)、そして直ぐにヨウ素(５７．８mg、０．２２８mmol)を添加した。Ｐｄ２(ｄｂａ)$_3$(６９．６mg、０．０７６mmol)、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２',６'－ジメトキシビフェニル(６２．４mg、０．１５２mmol)、１,３－ジクロロ－５－ヨードベンゼン(６２２mg、２．２７９mmol)を添加し、反応混合物をｒｔで１６時間撹拌した。粗製混合物をＥｔＯＡｃ(３０mL)で希釈し、ＤＭＦを４回の水性洗浄で除去した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、濃縮し、粗製物を１００％ヘキサン～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物である(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロフェニル)プロパノエートを淡黄色油状物として得て、０．１６０ｇ収量で、ＬＣＭＳ分析によると７７％純度であった。分析ＬＣＭＳ条件Ｆ：保持時間＝２．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　３４８．１(Ｍ＋Ｈ)

【０８３４】

工程２：

(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロフェニル)プロパノエート(１６０mg、０．４５９mmol)のＴＨＦ(２mL)／Ｈ$_2$Ｏ(０．６６７mL)溶液に、ＬｉＯＨ(３３．０mg、１．３７８mmol)を添加し、反応物を２時間撹拌した。ＴＨＦを蒸発し、溶液をＥｔＯＡｃ(１０mL)で希釈し、水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ３に酸性化した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機フラクションを合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、粗製生成物を黄色ガム状物として得た。固体を直接工程３で使用した。

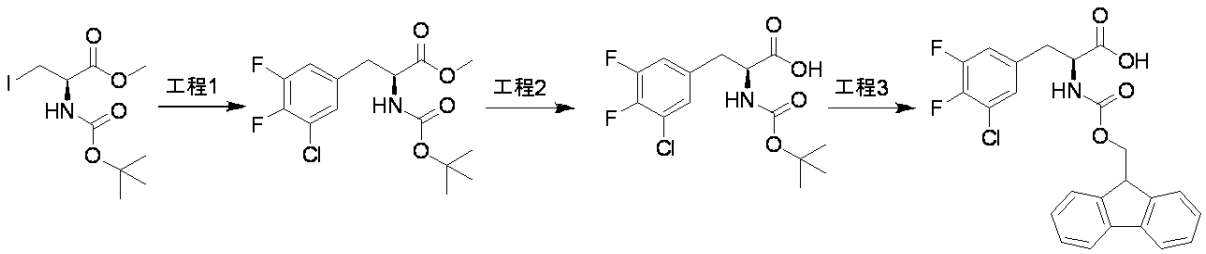
【０８３５】

工程３：

先の工程からの固体にジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ(１．１４９mL、４．５９mmol)を添加し、溶液を２時間撹拌した。溶媒蒸発後、粗製生成物を０℃に冷却し、５％Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液／ＡｃＣＮ(２：１)(３０mL)に溶解した。(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(１７０mg、０．５０５mmol)を添加し、反応混合物を１６時間撹拌した。混合物を１５．０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、水層を数滴の１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で中和した。有機溶媒を蒸発し、粗製生成物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液およびＥｔＯＡｃに分配した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥したおよび濃縮した。粗製生成物を次の条件を使用する分取ＬＣＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０ｘ２５０、５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：３５～１００％Ｂを５０分で、次いで１００％Ｂに１０分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロフェニル)プロパン酸の収量は５０mgであり；純度は分析ＬＣＭＳ条件Ａで８７％であり：ｒｔ＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４７８．０(Ｍ＋Ｎａ)$^+$であった。

【０８３６】

(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－クロロ－４,５－ジフルオロフェニル)プロパン酸
(Ross, A.J. et al., J. Org. Chem., 75:245-248 (2010))
スキーム：
【化４０７】



工程１：
Ｎ$_2$を通気したテフロンキャップを備えたオーブン乾燥した８mLバイアルに、亜鉛末(２９８mg、４.５６mmol)、ＤＭＦ(１.５mL)およびヨウ素(５７.８mg、０.２２８mmol)を添加した。この混合物に(Ｒ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－ヨードプロパノエート(５００mg、１.５１９mmol)、そして直ぐにヨウ素(５７.８mg、０.２２８mmol)。Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$(６９.６mg、０.０７６mmol)、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２',６'－ジメトキシビフェニル(６２.４mg、０.１５２mmol)、５－ブロモ－１－クロロ－２,３－ジフルオロベンゼン(５１８mg、２.２７９mmol)を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。粗製混合物を３０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、ＤＭＦを４回の水性洗浄で除去した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、濃縮し、粗製物を１００％ヘキサン～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物、(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３－クロロ－４,５－ジフルオロフェニル)プロパノエート、０.１６５ｇを淡黄色油状物として得て、これを直接次工程で使用した。
【０８３７】
工程２：
(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３－クロロ－４,５－ジフルオロフェニル)プロパノエート(１６５mg、０.４７２mmol)のＴＨＦ(２ml)／Ｈ$_2$Ｏ(０.６６７ml)溶液に、ＬｉＯＨ(３３.９mg、１.４１５mmol)を添加し、反応物を２時間撹拌した。ＴＨＦを除去し、溶液をＥｔＯＡｃ(１０mL)に希釈した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ３に酸性化した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機フラクションを合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、粗製生成物を黄色ガム状物として得て、これを直接工程３で使用した。
【０８３８】
工程３：
固体に　ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ(１.１７９mL、４.７２mmol)を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。溶媒蒸発後、粗製生成物を０℃に冷却し、５％Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液／ＡＣＮ(２：１)(３０mL)に溶解した。(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(１７５mg、０.５１９mmol)を溶液に添加し、反応混合物を１６時間撹拌した。混合物を１５.０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、水層を数滴の１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で中和した。有機溶媒を蒸発し、粗製生成物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液およびＥｔＯＡｃに分配した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥したおよび濃縮した。得られた生成物を次の条件を使用する分取ＬＣＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０ｘ２５０、５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：３５～１００％Ｂを５０分で、次いで１００％Ｂに１０分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥して、６２mgの(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－クロロ－４,

５－ジフルオロフェニル)プロパン酸を得た。

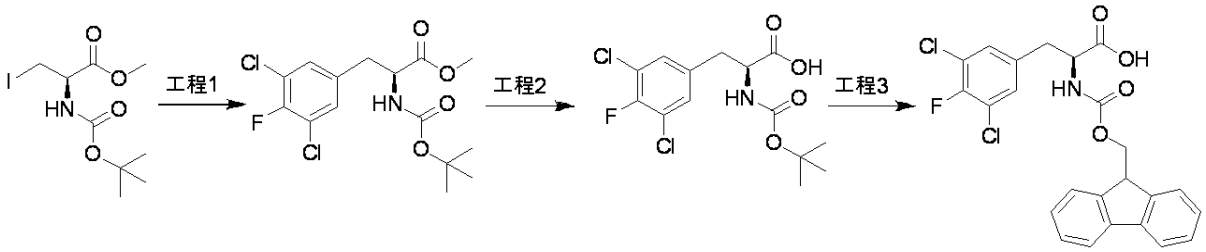
【０８３９】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸

(Ross, A.J. et al., J. Org. Chem., 75:245-248 (2010))

スキーム：

【化４０８】



工程１：

N_2を通気したテフロンキャップを備えたオーブン乾燥した８mLバイアルに、亜鉛末(２９８mg、４.５６mmol)、ＤＭＦ(１.５mL)およびヨウ素(５７.８mg、０.２２８mmol)を添加した。この混合物に(Ｒ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－ヨードプロパノエート(５００mg、１.５１９mmol)、そして直ぐにヨウ素(５７.８mg、０.２２８mmol)を添加した。$Pd_2(dba)_3$(６９.６mg、０.０７６mmol)、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２',６'－ジメトキシビフェニル(６２.４mg、０.１５２mmol)、５－ブロモ－１,３－ジクロロ－２－フルオロベンゼン(５５６mg、２.２７９mmol)および反応混合物をｒｔで１６時間撹拌した。粗製混合物を３０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、ＤＭＦを４回の水性洗浄を使用して除去した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、濃縮し、粗製生成物を１００％ヘキサン～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物、(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロ－４－フルオロフェニル)プロパノエート、０.１０２ｇを淡黄色油状物として得て、これを直接次工程で使用した。

【０８４０】

工程２：

(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロ－４－フルオロフェニル)プロパノエート(１０２mg、０.２７９mmol)のＴＨＦ(２ml)／H_2O(０.６６７ml)溶液にＬｉＯＨ(２０.０１mg、０.８３６mmol)を添加し、反応物を２時間撹拌した。ＴＨＦを除去し、溶液をＥｔＯＡｃ(１０mL)に希釈した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ３に酸性化した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、粗製生成物を黄色ガム状物として得て、工程３で直接使用した。

【０８４１】

工程３：

工程２からの生成物に、ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ(０.６９６mL、２.７９mmol)を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。溶媒蒸発後、粗製生成物を０℃に冷却し、５％Na_2CO_3水溶液／ＭｅＣＮ(２：１)(３０mL)に溶解した。(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(１０３mg、０.３０６mmol)を溶液に添加し、反応混合物を１６時間撹拌した。混合物を１５.０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、水層を数滴の１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で中和した。有機溶媒を蒸発し、粗製生成物を飽和NH_4Cl水溶液およびＥｔＯＡｃに分配した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、次の条件を使用する分取ＬＣＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ

；勾配：３５～１００％Ｂを５０分かけて、次いで１００％Ｂに１０分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥して、３６mgの(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸を得た。

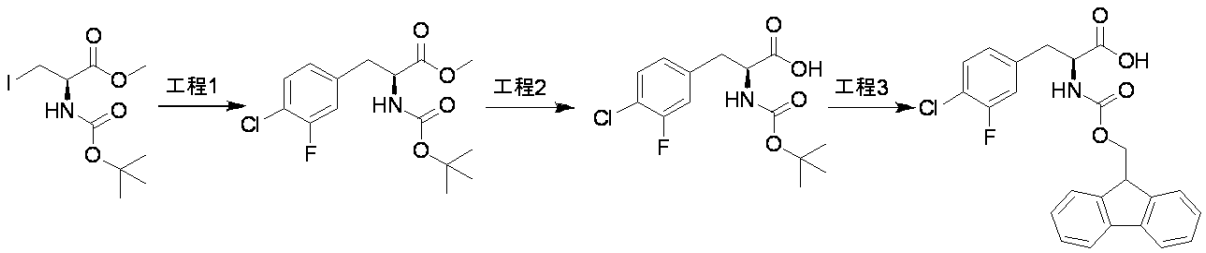
【０８４２】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－クロロ－３－フルオロフェニル)プロパン酸

(Ross, A.J. et al., J. Org. Chem., 75:245-248 (2010))

スキーム：

【化４０９】



工程１：

N_2を通気したテフロンキャップを備えたオーブン乾燥した８mLバイアルに、亜鉛末(２９８mg、４.５６mmol)、ＤＭＦ(１.５mL)およびヨウ素(５７.８mg、０.２２８mmol)を添加した。この混合物に(Ｒ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－ヨードプロパノエート(５００mg、１.５１９mmol)、そして直ぐにヨウ素(５７.８mg、０.２２８mmol)を添加した。$Pd_2(dba)_3$(６９.６mg、０.０７６mmol)、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２',６'－ジメトキシビフェニル(６２.４mg、０.１５２mmol)、１－クロロ－２－フルオロ－４－ヨードベンゼン(５８４mg、２.２７９mmol)を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。粗製混合物を３０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、ＤＭＦを４回の水性洗浄を使用して除去した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製生成物を１００％ヘキサン～３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物、(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(４－クロロ－３－フルオロフェニル)プロパノエート、０.２２０ｇを淡黄色油状物として得た；ＬＣＭＳ分析によると純度９３％。分析ＬＣＭＳ条件Ｆ：ｒｔ＝２.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　３３２.２(Ｍ＋Ｈ)

【０８４３】

工程２：

(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(４－クロロ－３－フルオロフェニル)プロパノエート(２２０mg、０.６６３mmol)のＴＨＦ(２mL)／水(０.６６７mL)溶液に、ＬｉＯＨ(４７.６mg、１.９８９mmol)を添加し、反応物を２時間撹拌した。ＴＨＦを除去し、溶液をＥｔＯＡｃ(１０mL)に希釈した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を使用してｐＨ３に酸性化した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過および濃縮後、粗製生成物を黄色ガム状物として得て、直接工程３で使用した。

【０８４４】

工程３：

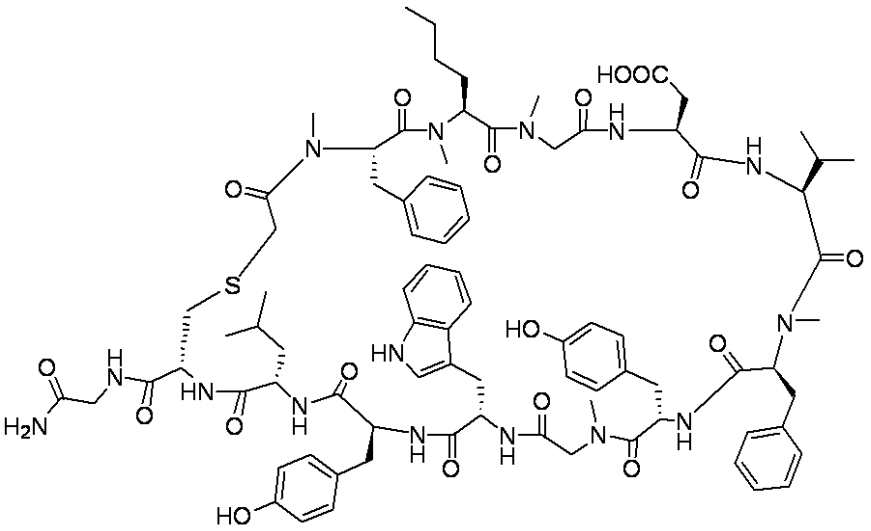
工程２からの固体に、ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ(１.６５８mL、６.６３mmol)を添加し、混合物を２時間撹拌した。溶媒蒸発後、粗製生成物を０℃に冷却し、５％Na_2CO_3水溶液／ＡｃＣＮ(２：１)(３０mL)に溶解した。(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(２,５－ジオキソピロリジン－１－イル)カーボネート(２４６mg、０.７２９mmol)を溶液に添加し、反応混合物を１６時間撹拌した。混合物を１５.０mLのＥｔＯＡｃで希釈し、水層を数滴の１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で中和した。有機溶媒を蒸発し、粗製生成物を飽和NH_4Cl水溶液およびＥｔＯＡｃに分配した。粗製生成物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機抽

出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、次の条件を使用する分取ＬＣＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０、５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：３５～１００％Ｂを５０分かけて、次いで１００％Ｂに１０分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥して、３０mgの(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－クロロ－３－フルオロフェニル)プロパン酸を得た。分析ＬＣＭＳ条件Ａ：ｒｔ＝１.６５分、８５％純度；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４６２.０(Ｍ＋Ｎａ)

【０８４５】

実施例３０５２の製造

【化４１０】



実施例3052

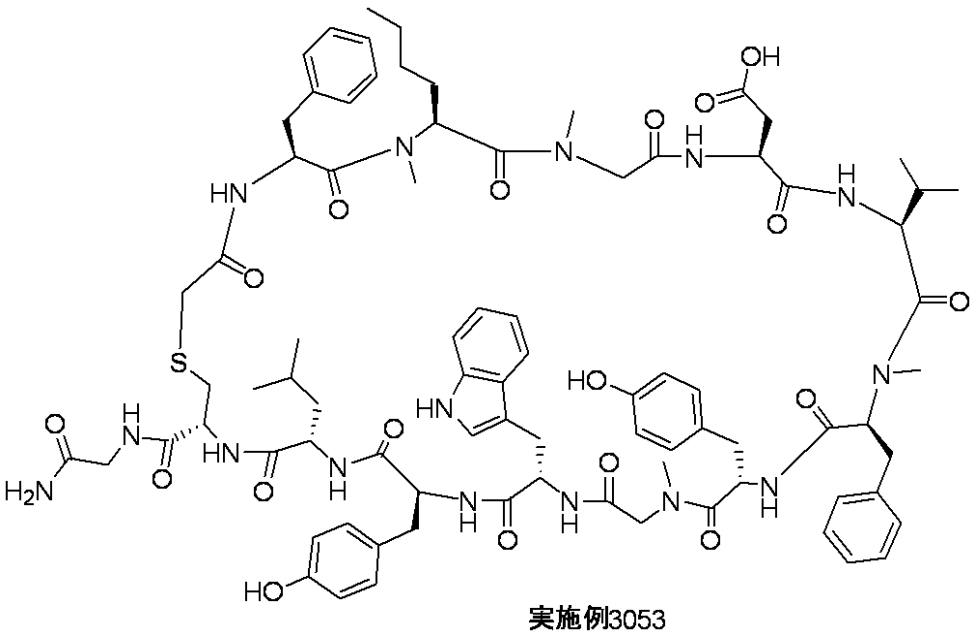
実施例３０５２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０、５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：Ａ中２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５mgであり、３０分にわたる３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用したＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度は９９％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８２５.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０８４６】

実施例３０５３の製造

【化４１１】



実施例3053

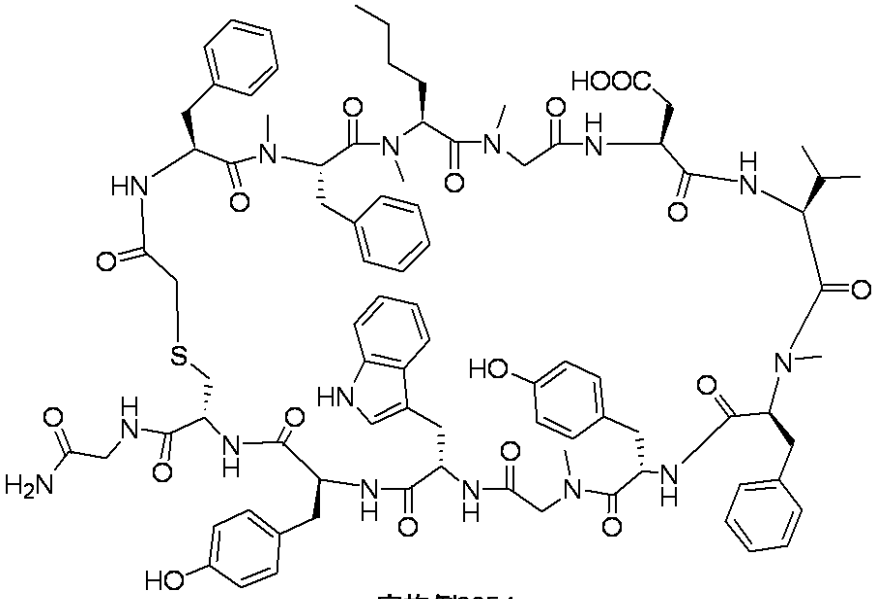
実施例３０５３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：Ａ中２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１５mgであり、３０分にわたる３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用したＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度はであった９２％。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８１８.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０８４７】

実施例３０５４の製造

【化４１２】



実施例3054

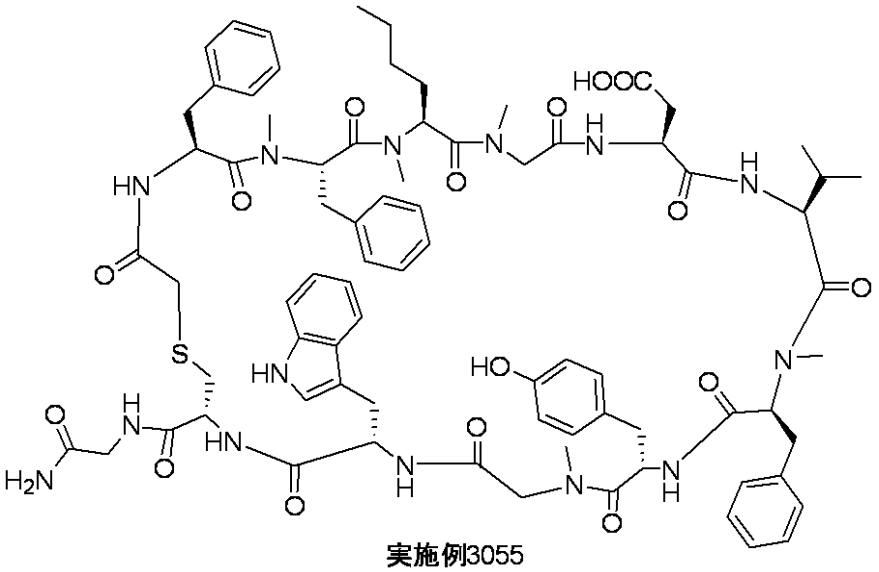
実施例３０５４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：Ａ中２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２１mgであり、３０分にわたる３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用したＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度はであった９９％。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８４２.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０８４８】

実施例３０５５の製造

【化４１３】



実施例3055

実施例３０５５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的

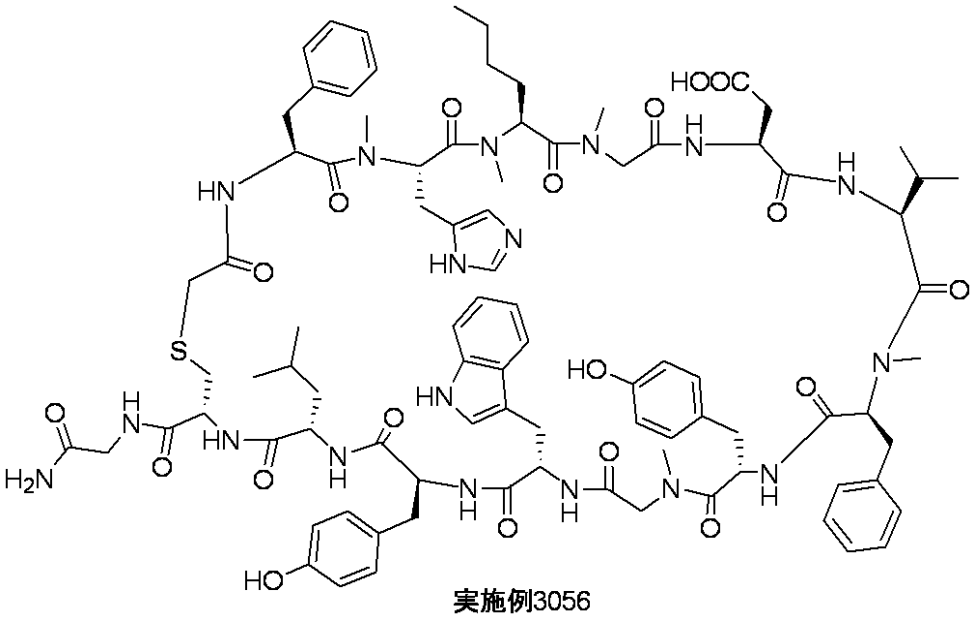
合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：Ａ中２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１９mgであり、９２％３０分にわたる３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用したＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度はであった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　７６０.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０８４９】

実施例３０５６の製造

【化４１４】



実施例3056

実施例３０５６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

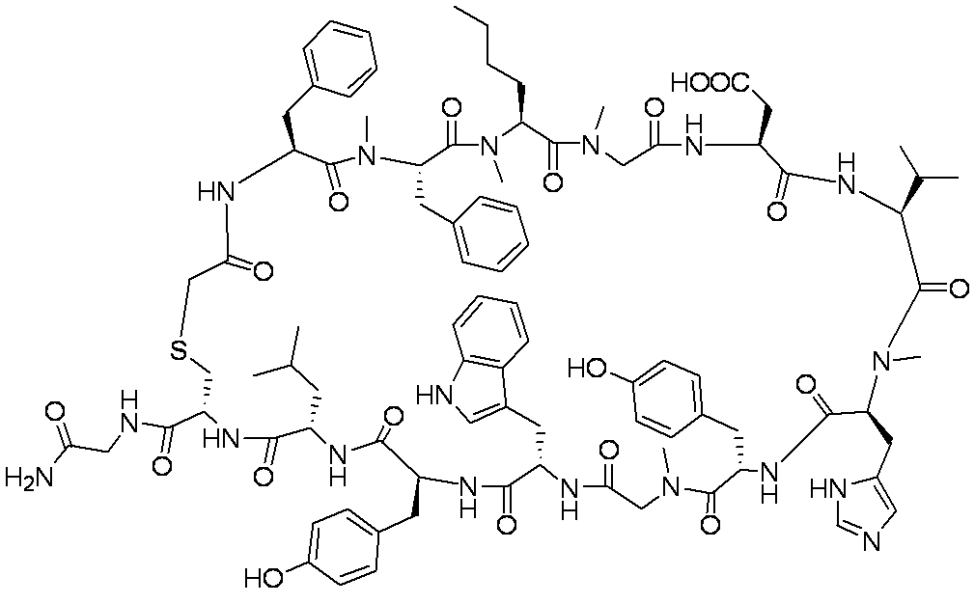
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。２個の異性体(異性体３０５６－Ａおよび異性体３０５６－Ｂ)を得た。生成物異性体３０５６－Ａおよび異性体３０５６－Ｂの収量はそれぞれ３.６mgおよび５.７mgであり、３０分にわたり、６０℃でＡ中２０％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析条件Ｂ”で推定される純度はそれぞれ８３％および９６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：異性体３０５６－Ａ、保持時間＝１.２１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.２(Ｍ＋２Ｈ)；異性体３０５６－Ｂ、１.３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０８５０】

実施例３０５７の製造

【化４１５】



実施例3057

実施例３０５７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

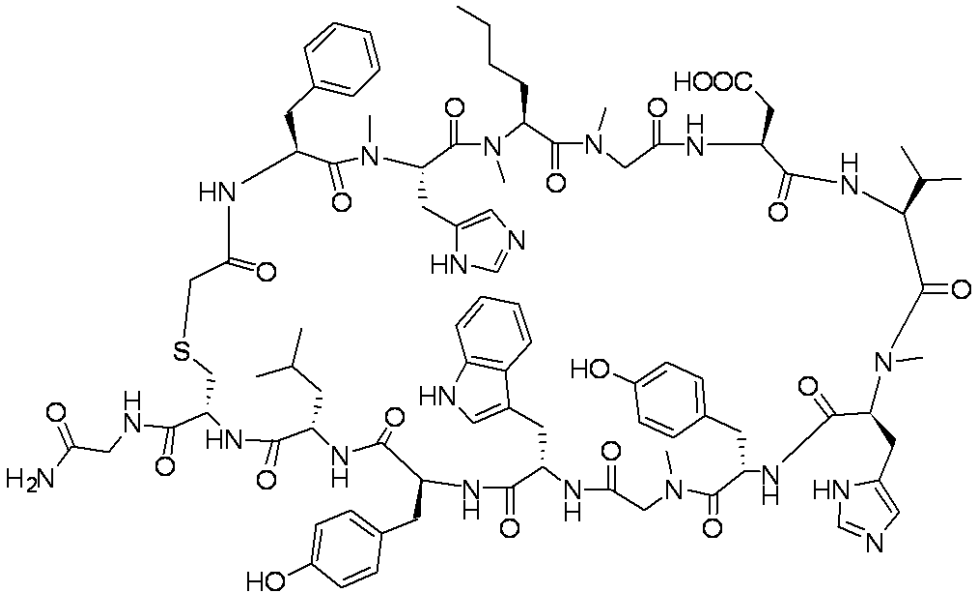
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０、５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：Ａ中２０～８５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０.３mgであり、６０℃で３０分にわたるＡ中２０％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”で推定される純度は９１％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.２３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０８５１】

実施例３０５８の製造

【化４１６】



実施例3058

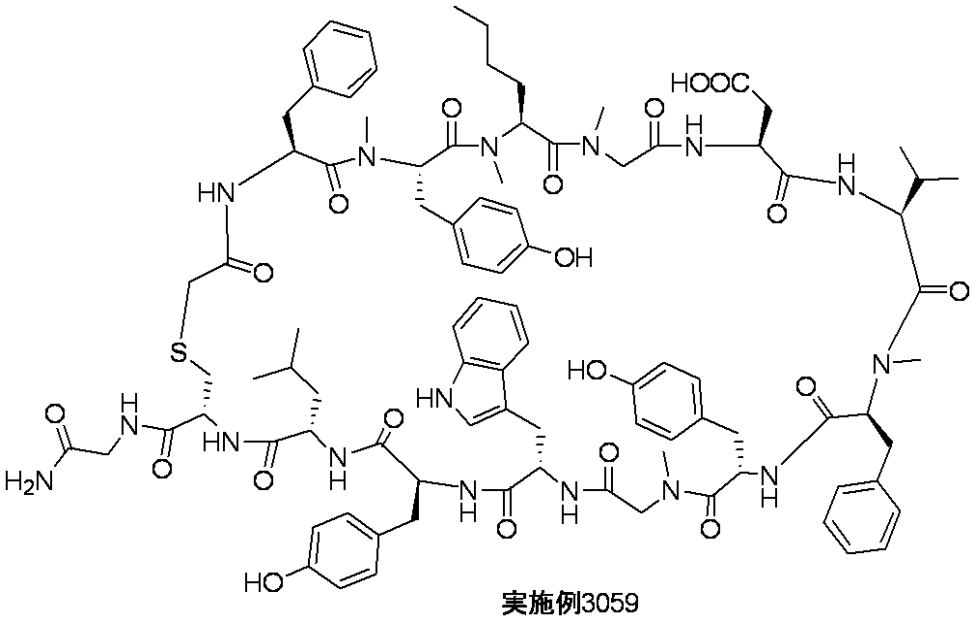
実施例３０５８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０、５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：Ａ中２０～８５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。２個の異性体(異性体３０５８－Ａおよび異性体３０５８－Ｂ)を得た。生成物異性体３０５８－Ａおよび異性体３０５８－Ｂの収量はそれぞれ４.３mgおよび７.６mgであり、６０℃で３０分にわたるＡ中２０％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”で推定される純度はそれぞれ９３％および９２％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：異性体３０５８－Ａ、保持時間＝０.９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８９.１(Ｍ＋２Ｈ)；異性体３０５８－Ｂ、１.１０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)ｍ／ｚ　８８９.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０８５２】

実施例３０５９の製造

【化４１７】



実施例3059

実施例３０５９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：Ａ中３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥して、９.２mgの生成物を９６％純度で得た。

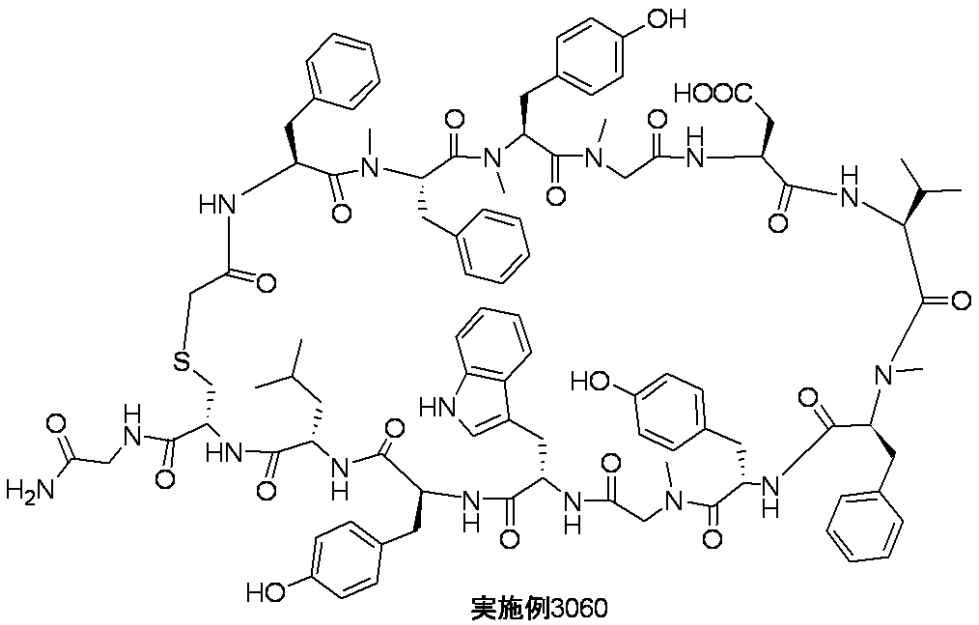
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１１.８０(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.８０(Ｍ＋２Ｈ)、１８１１.８０(Ｍ＋Ｈ)

【０８５３】

実施例３０６０の製造

【化４１８】



実施例3060

実施例３０６０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：Ａ中２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。２個の異性体(異性体３０６０－Ａおよび異性体３０６０－Ｂ)を得た。生成物異性体３０６０－Ａおよび異性体３０６０－Ｂの収量はそれぞれ５.５mgおよび１.７mgであり、“分析条件ＤおよびＥ”により推定される純度はそれぞれ９５％および８６％であった。

分析条件Ｄ：異性体３０６０－Ａ：保持時間＝１.４５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.６５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｄ：異性体３０６０－Ｂ：保持時間＝１.５７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.６０(Ｍ＋２Ｈ)。

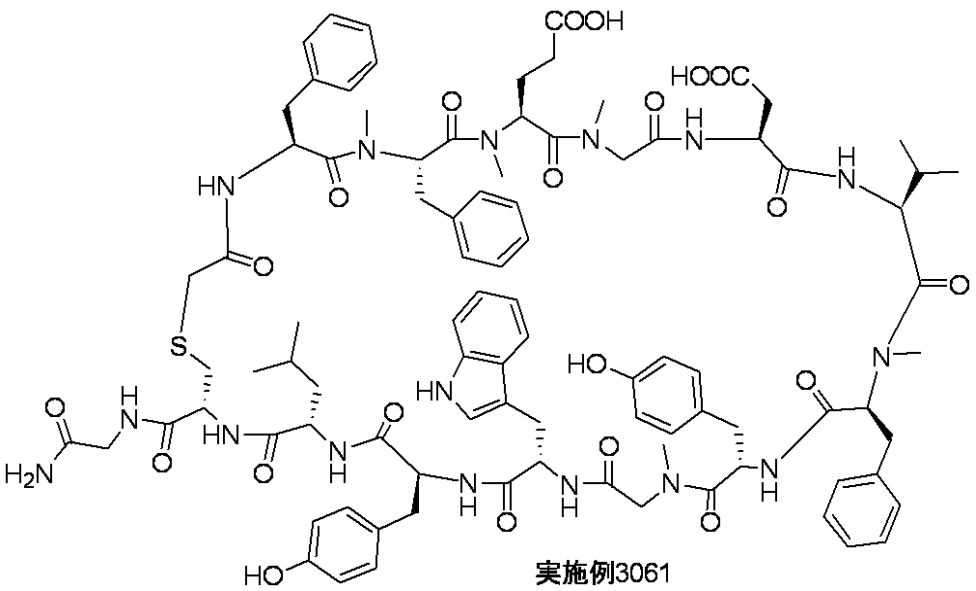
分析条件Ｅ：異性体３０６０－Ａ：保持時間＝１.５４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.４５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｅ：異性体３０６０－Ｂ：保持時間＝１.６６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.７０(Ｍ＋２Ｈ)

【０８５４】

実施例３０６１の製造

【化４１９】



実施例3061

実施例３０６１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥して、３．２mgを９８％純度で得た。

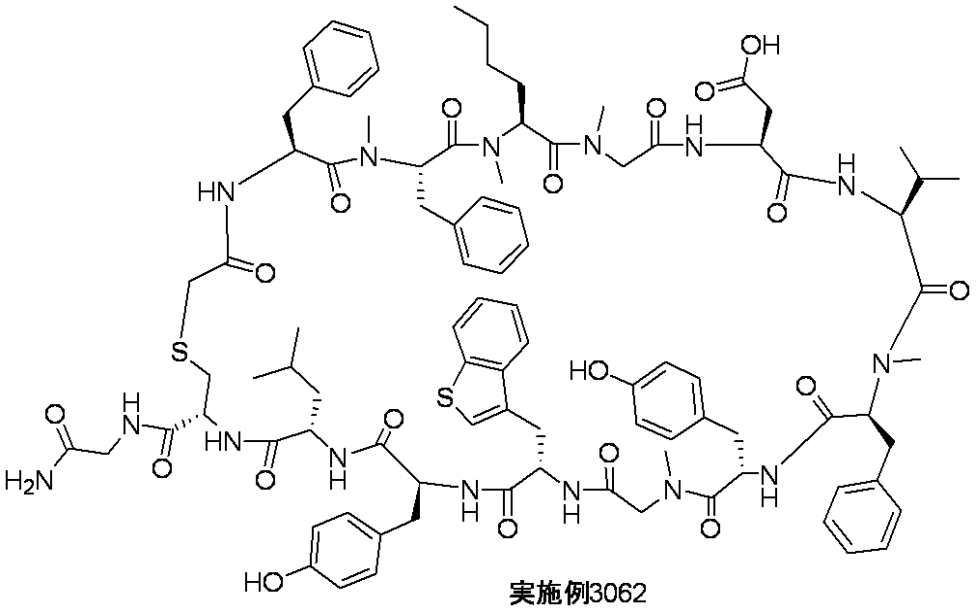
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１１．８０(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６．８０(Ｍ＋２Ｈ)、１８１１．８０(Ｍ＋Ｈ)

【０８５５】

実施例３０６２の製造

【化４２０】



実施例3062

実施例３０６２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥して、５.７mgを９５％純度で得た。

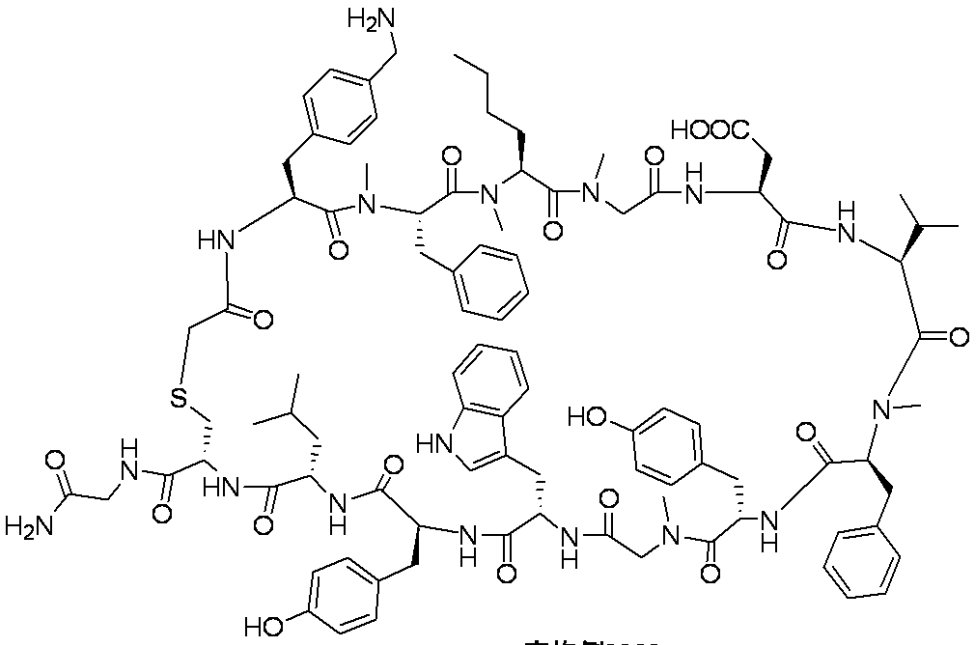
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１３.７０(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１３.６５(Ｍ＋Ｈ)

【０８５６】

実施例３０６３の製造

【化４２１】



実施例3063

実施例３０６３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

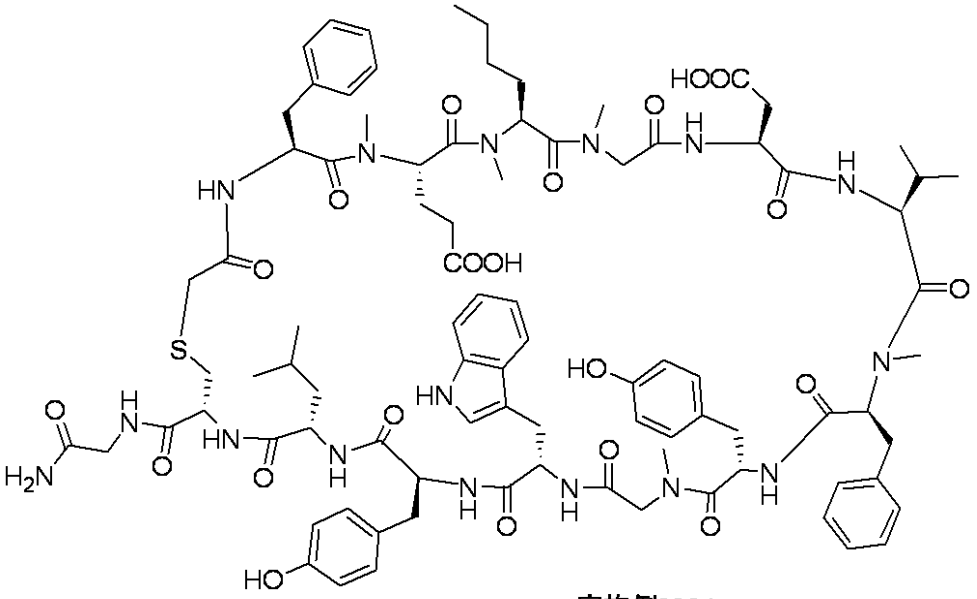
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８２５.９０(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８２５.８５(Ｍ＋Ｈ)

【０８５７】

実施例３０６４の製造

【化４２２】



実施例3064

実施例３０６４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.３１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

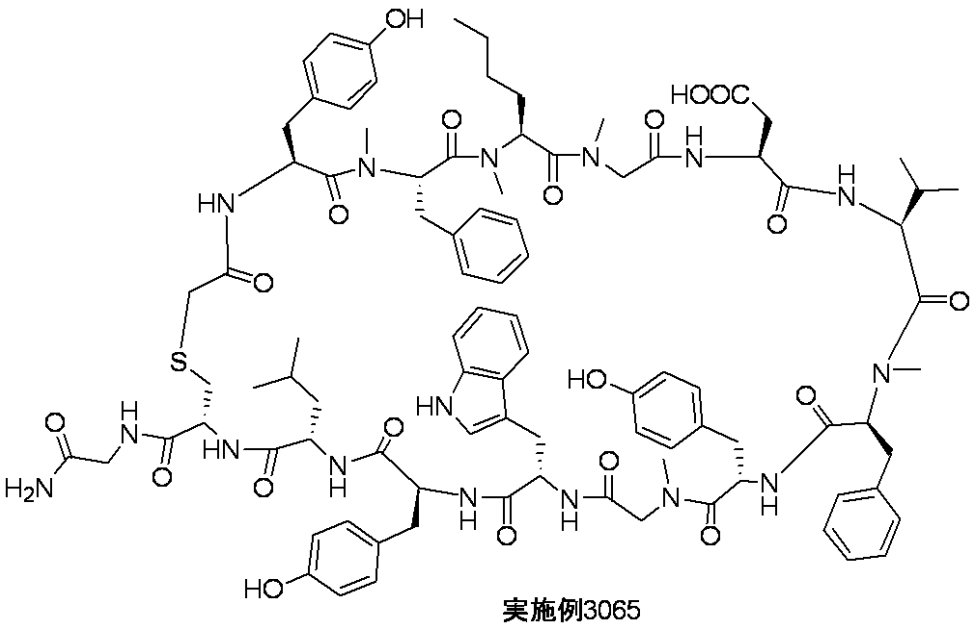
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７７７.９５(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７７８.８０(Ｍ＋Ｈ)

【０８５８】

実施例３０６５の製造

【化４２３】



実施例3065

実施例３０６５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

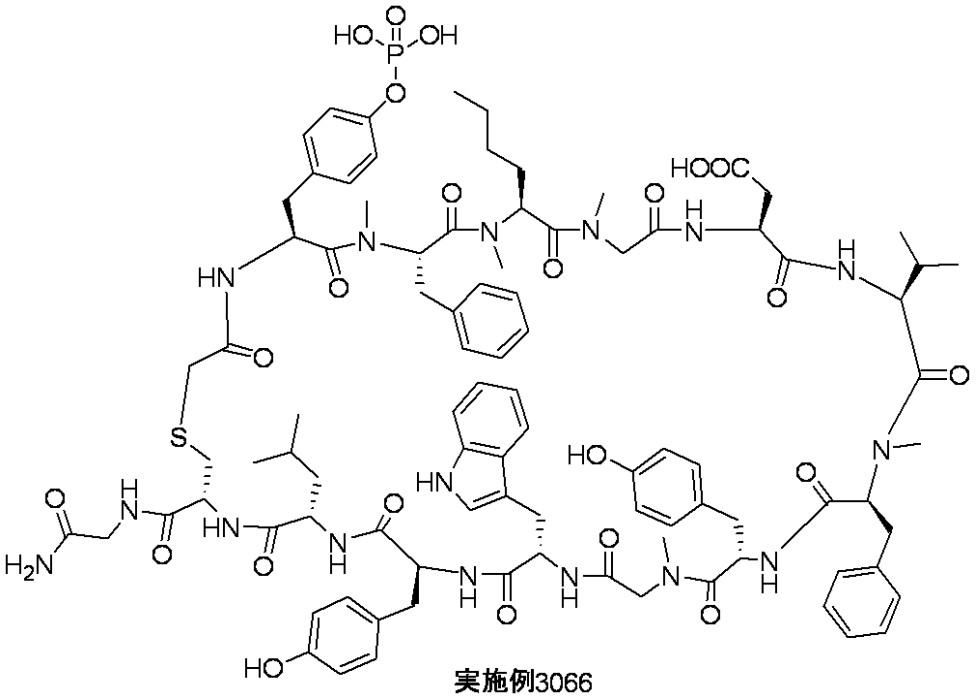
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：.３０～８０％Ｂを５０分かけて、次いで８０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.１mgであり、３０分にわたる３５％～７５％緩衝液Ｂの勾配を使用したＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度は、９６％純度であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０８５９】

実施例３０６６の製造

【化４２４】



実施例3066

実施例３０６６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

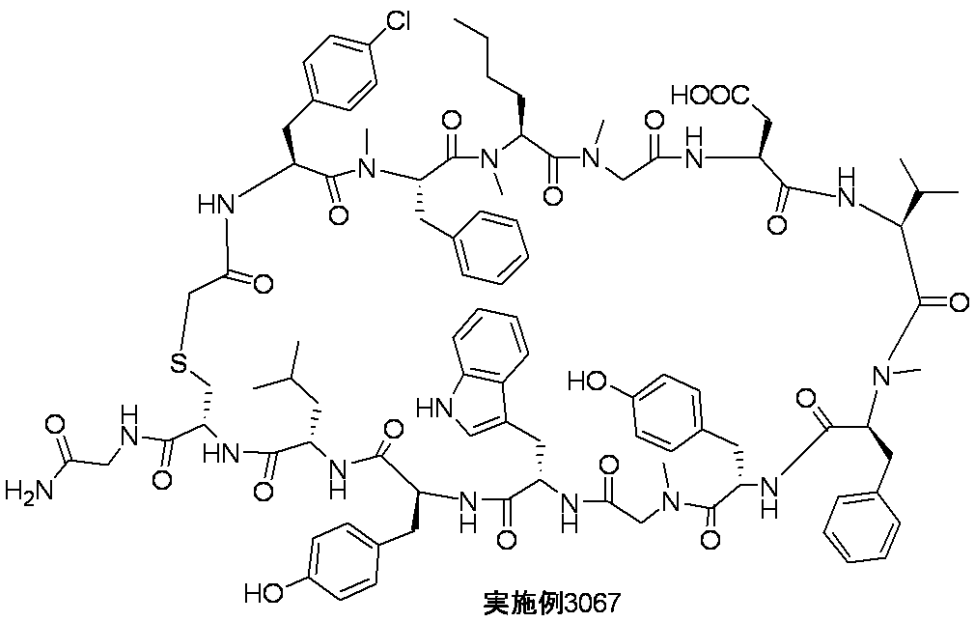
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：.３０～７０％Ｂを５０分かけて、次いで７０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.５mgであり、３０分にわたる３５％～７５％緩衝液Ｂの勾配を使用したＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度は９１％であった

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６０】

実施例３０６７の製造

【化４２５】



実施例3067

実施例３０６７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

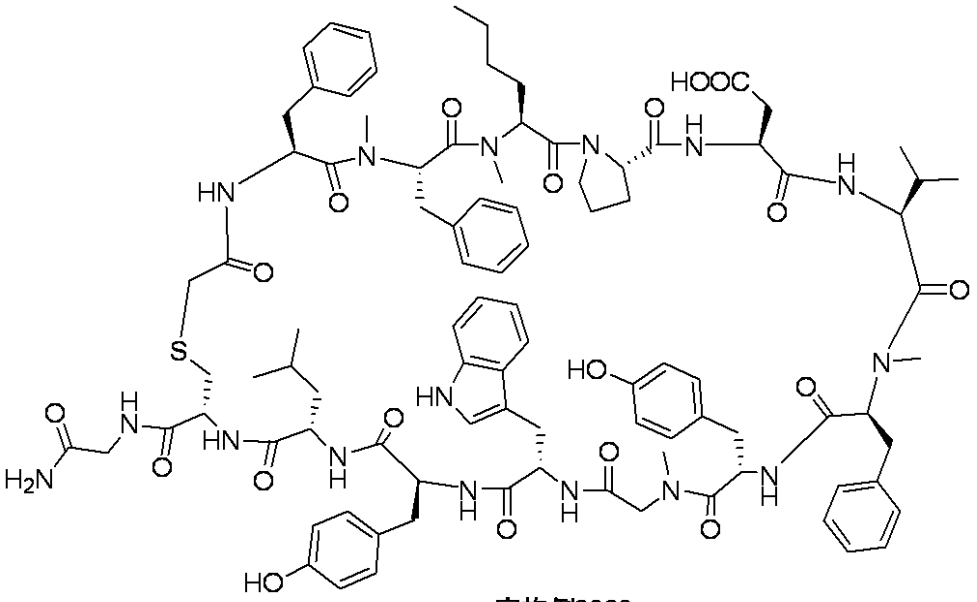
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３０～７０％Ｂを５０分かけて、次いで７０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１．８mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”のＨＰＬＣにより推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６１】

実施例３０６８の製造

【化４２６】



実施例3068

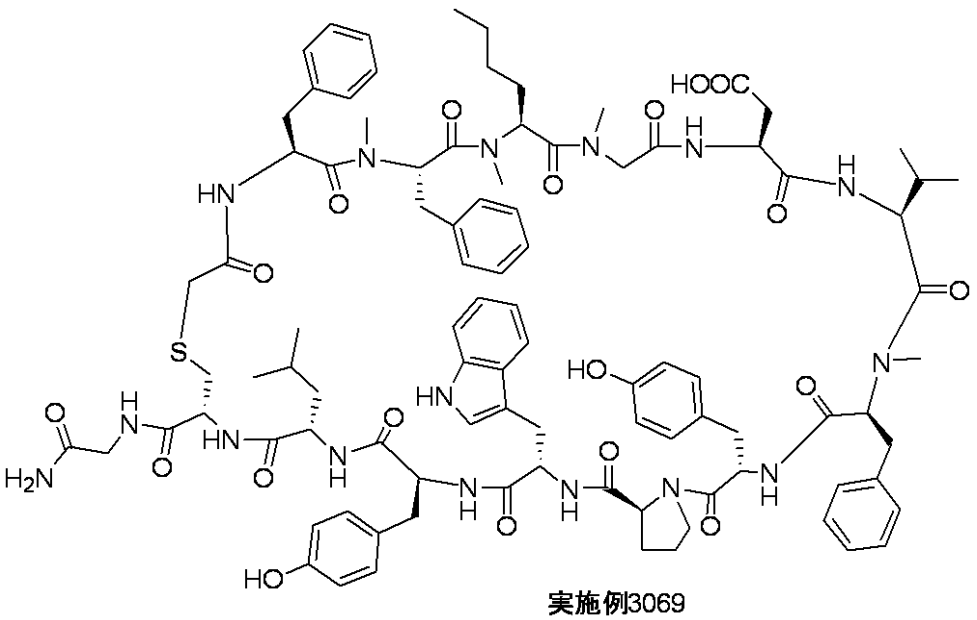
実施例３０６８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３０～９０％Ｂを５０分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１．８mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”により推定される純度は９９％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６２】

実施例３０６９の製造

【化４２７】



実施例3069

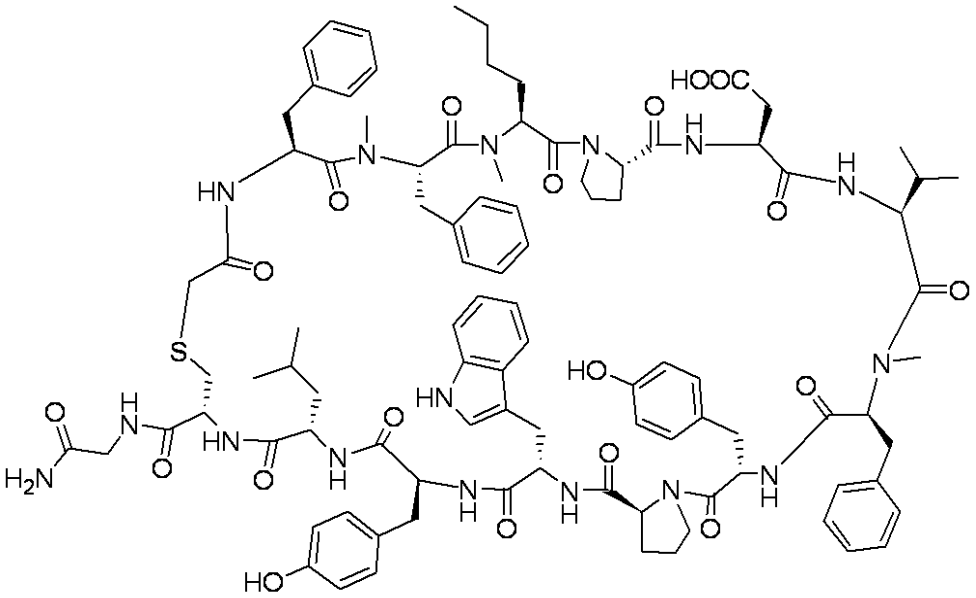
実施例３０６９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３０～９０％Ｂを５０分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８．１mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”により推定される純度は９８％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６３】

実施例３０７０の製造

【化４２８】



実施例3070

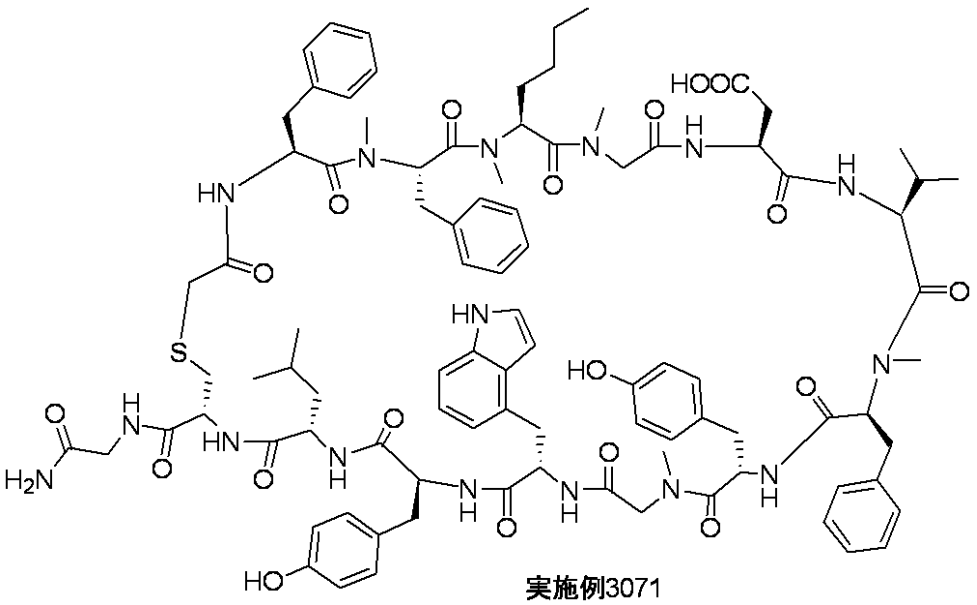
実施例３０７０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３０～９０％Ｂを５０分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７．９mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”により推定される純度は９８％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６４】

実施例３０７１の製造

【化４２９】



実施例3071

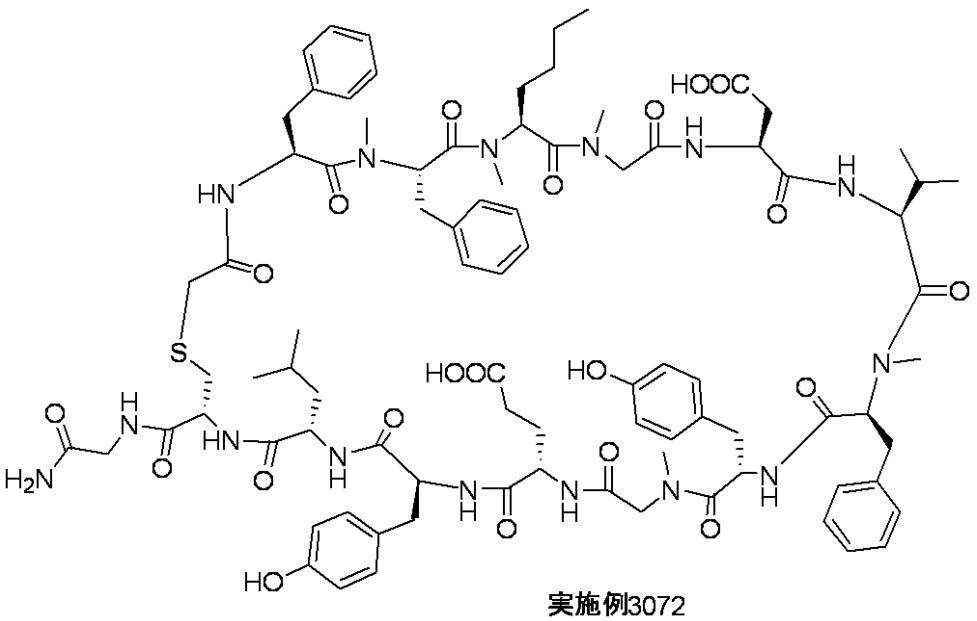
実施例３０７１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３０～９０％Ｂを５０分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６．３mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”により推定される純度は９９％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６５】

実施例３０７２の製造

【化４３０】



実施例3072

実施例３０７２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的

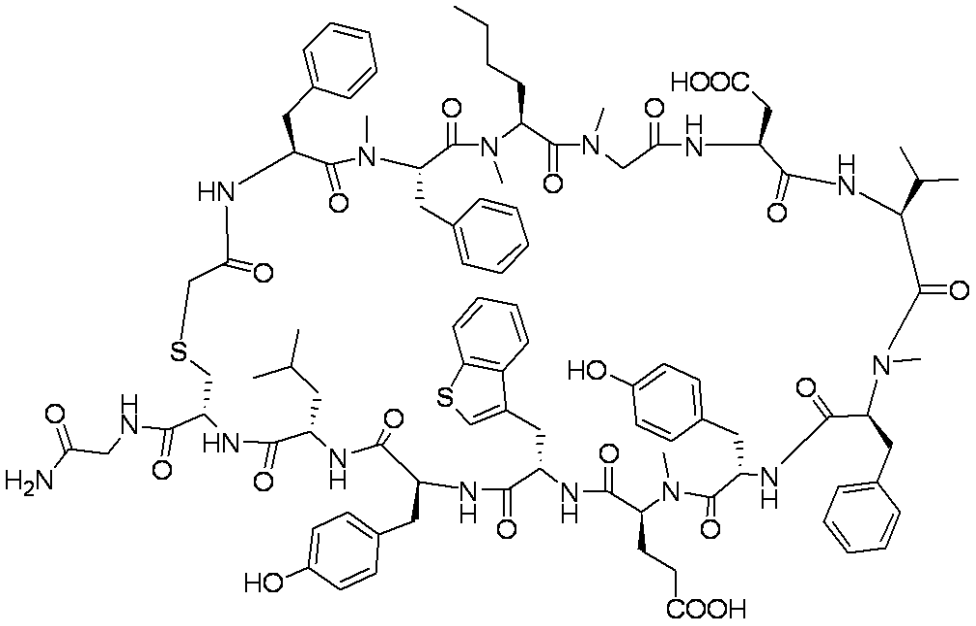
合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３０～９０％Ｂを５０分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６．５mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”により推定される純度は９９％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７０．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６６】

実施例３０７３の製造

【化４３１】



実施例3073

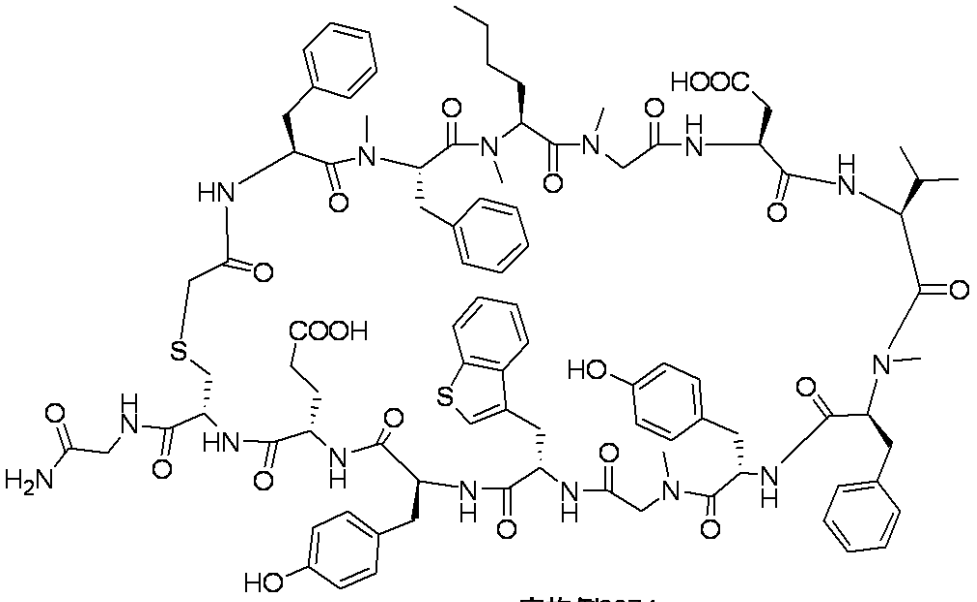
実施例３０７３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５．９mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”により推定される純度は９８％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６７】

実施例３０７４の製造

【化４３２】



実施例3074

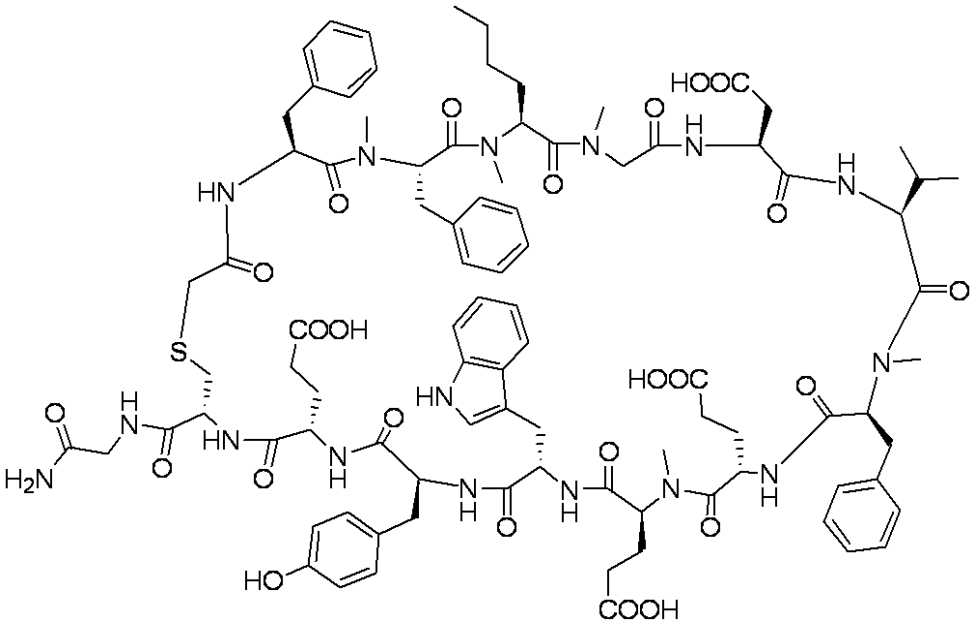
実施例３０７４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：.３０～９０％Ｂを５０分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.８mgであり、３０分にわたり３０％～９０％緩衝液Ｂの勾配を使用する“分析ＨＰＬＣ条件Ｂ”により推定される純度は９９％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６８】

実施例３０７５の製造

【化４３３】



実施例3075

実施例３０７５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

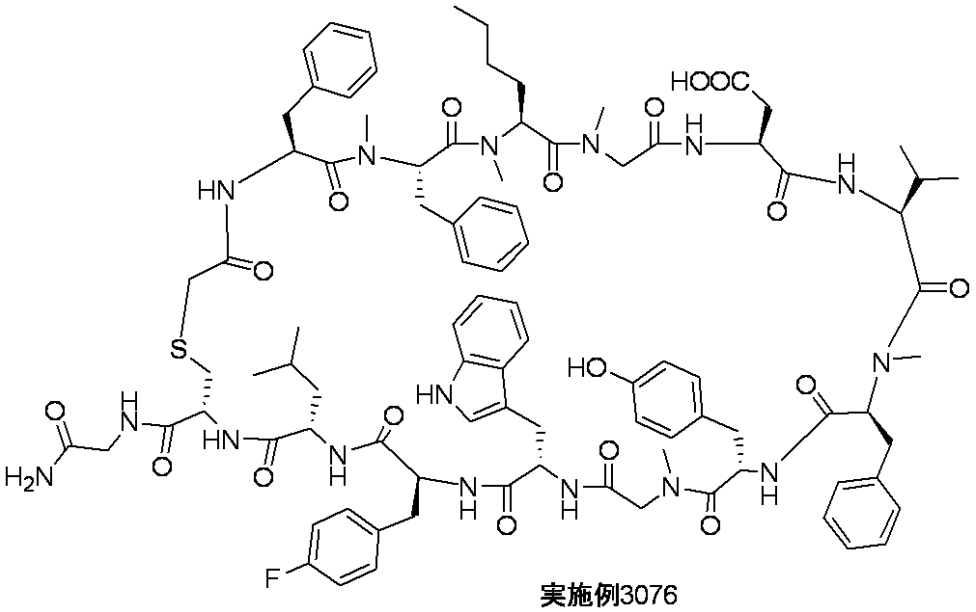
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：３０～９０％Ｂを６０分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.５mgであり、３０分にわたり３０％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定されるその純度は、９７％純度であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０８６９】

実施例３０７６の製造

【化４３４】



実施例3076

実施例３０７６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

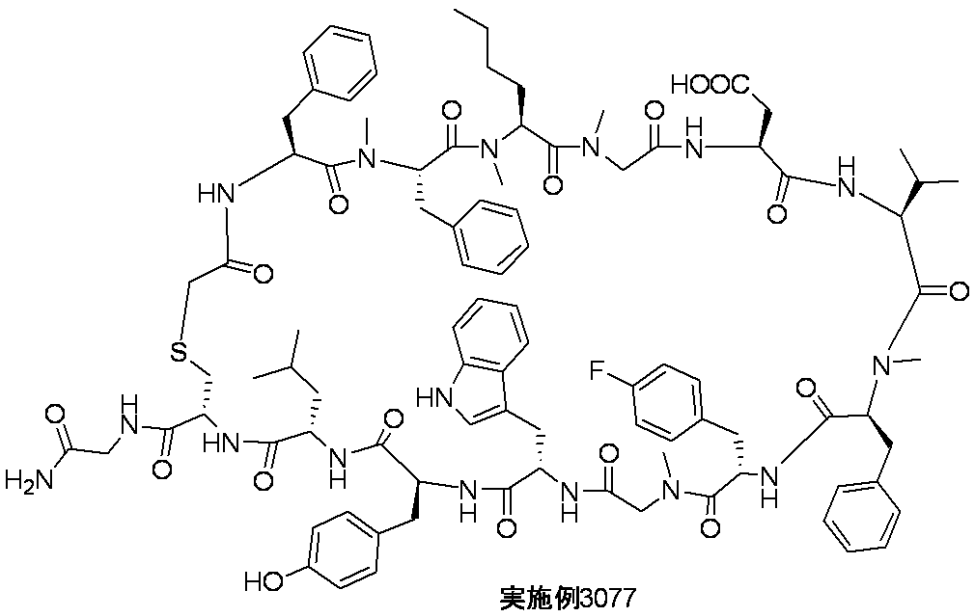
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３５～９５％Ｂを６０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１．９mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定されるその純度は、９９％純度であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７０】

実施例３０７７の製造

【化４３５】



実施例3077

実施例３０７７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

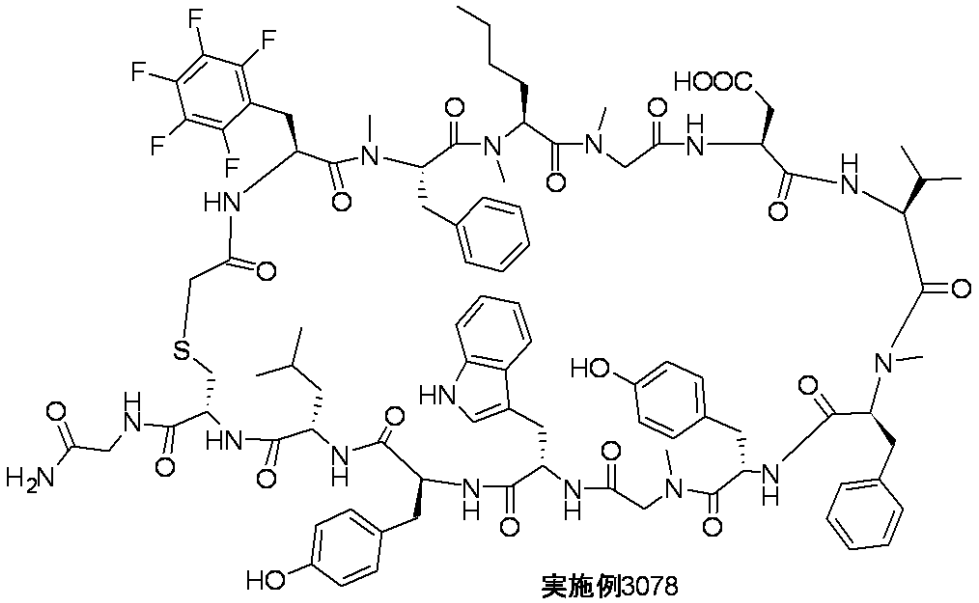
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．３５～９５％Ｂを６０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１２．3mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定されるその純度は、９９％純度であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００．3(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７１】

実施例３０７８の製造

【化４３６】



実施例3078

５０mLポリプロピレンチューブにＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０．１００mmol)を添加し、チューブをＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザーに乗せた。その後、次の方法を連続的に実施した。

“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｒｐ(Ｂｏｃ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”に、１０当量を２時間、７５℃を使用してＦｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ａｓｐ(ＯｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”にＦｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”に、５当量を１０分を使用してＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”に、５当量を１０分を使用して、Ｆｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；
“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”に、５当量を１０分を使用して、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ(ペンタ－Ｆ)－ＯＨを用いて従った；
“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”に従った；
“包括的脱保護方法Ｂ”に従った；
“環化方法Ｃ”に従った。

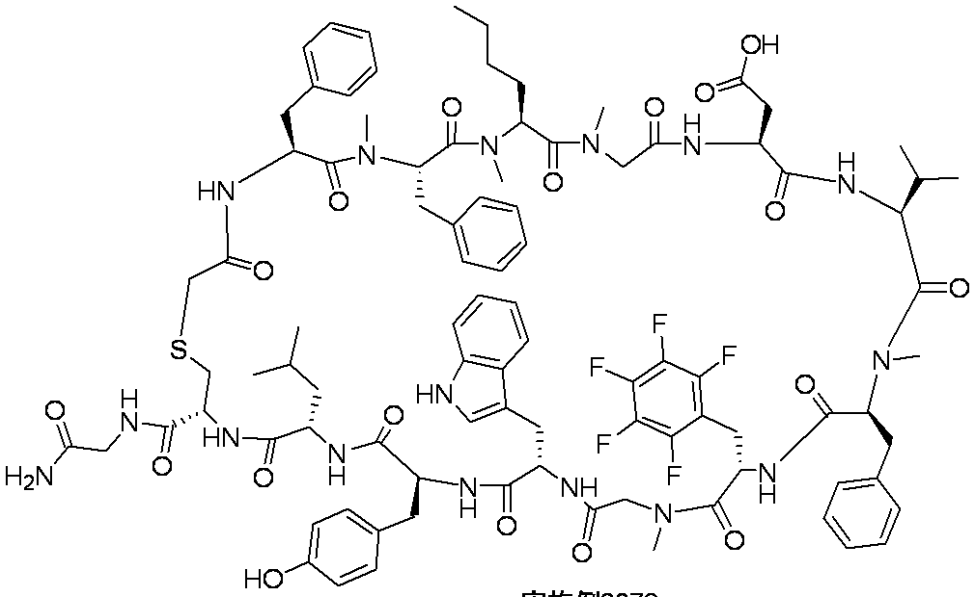
【０８７２】

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.０５％ＴＦＡ；勾配：３０－　７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.４(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７３】

実施例３０７９の製造

【化４３７】



実施例3079

実施例３０７９を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ

Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：３５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

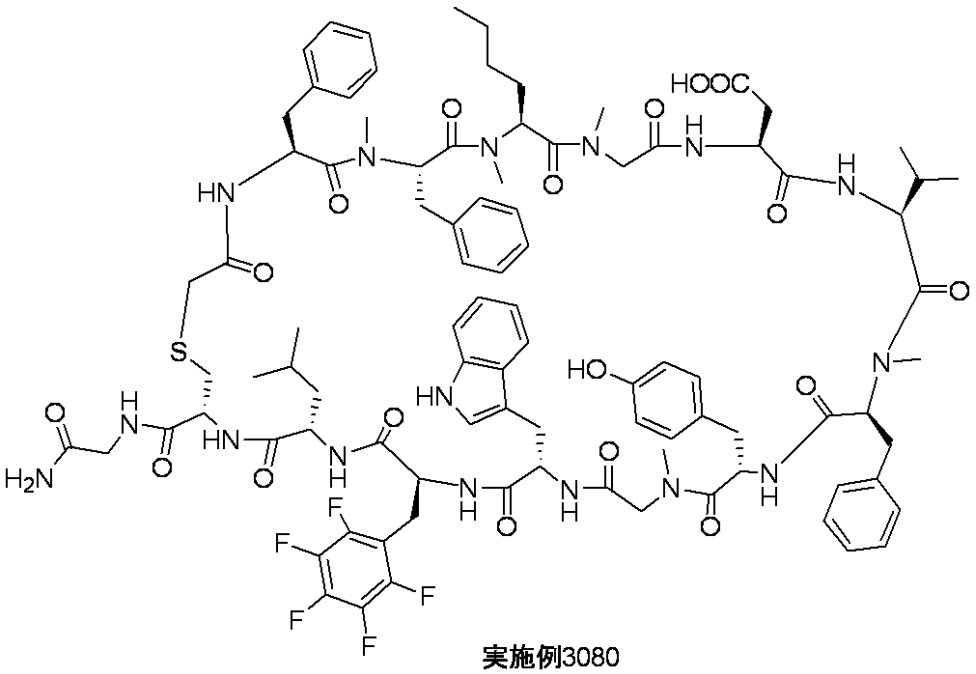
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２．０９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７４】

実施例３０８０の製造

【化４３８】



実施例3080

実施例３０８０を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８．７１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

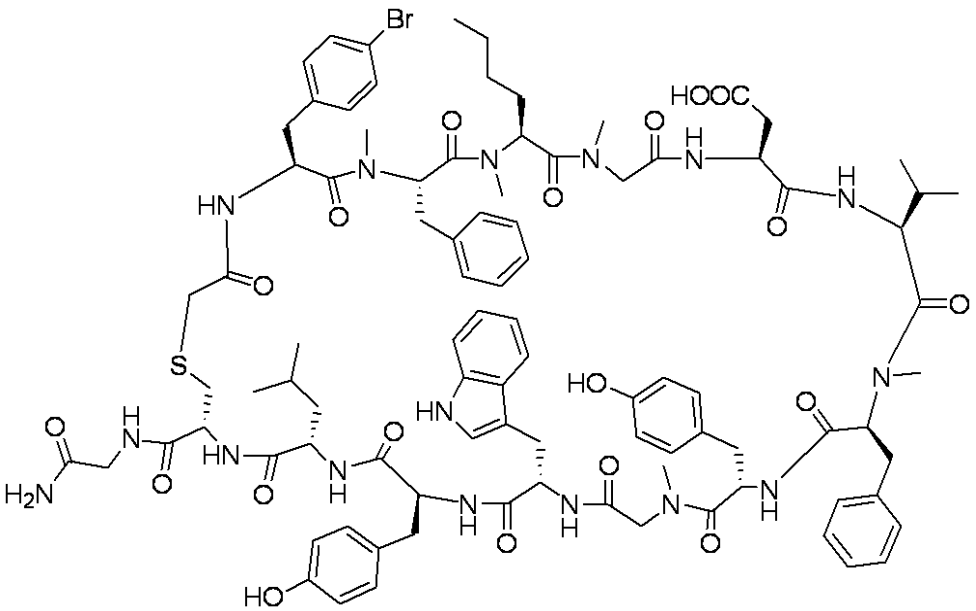
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２．１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６．０(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７５】

実施例３０８１の製造

【化４３９】



実施例3081

実施例３０８１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

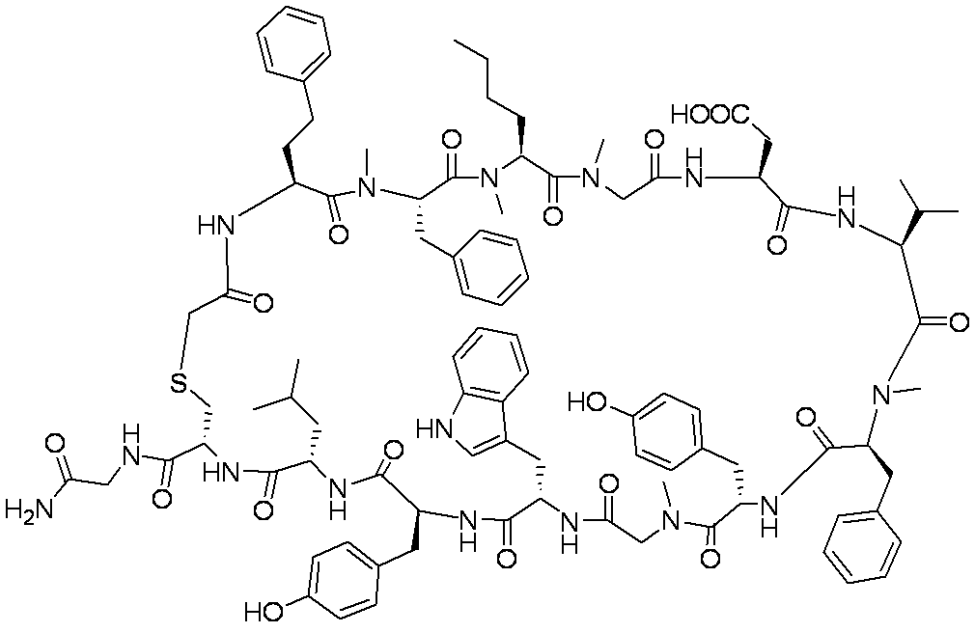
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７６】

実施例３０８２の製造

【化４４０】



実施例3082

実施例３０８２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

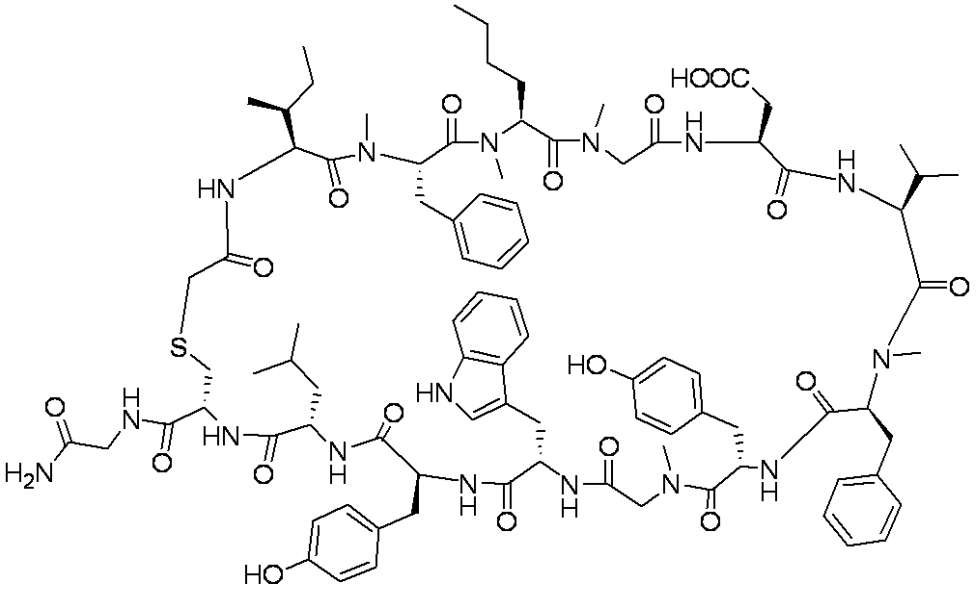
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７７】

実施例３０８３の製造

【化４４１】



実施例3083

実施例３０８３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

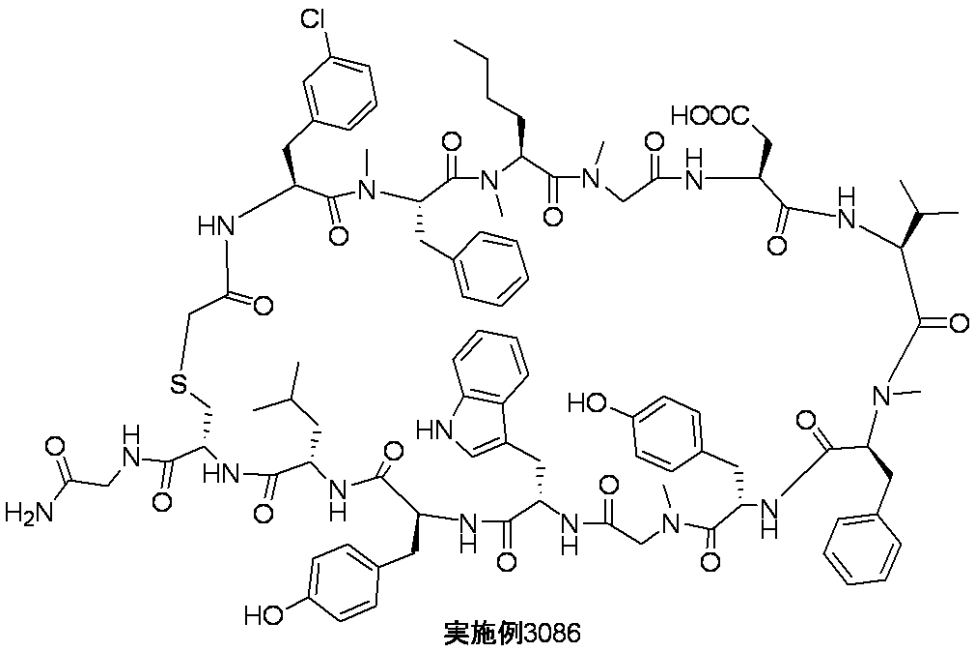
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８２.０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８１.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７８】

実施例３０８６の製造

【化４４２】



実施例3086

実施例３０８６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

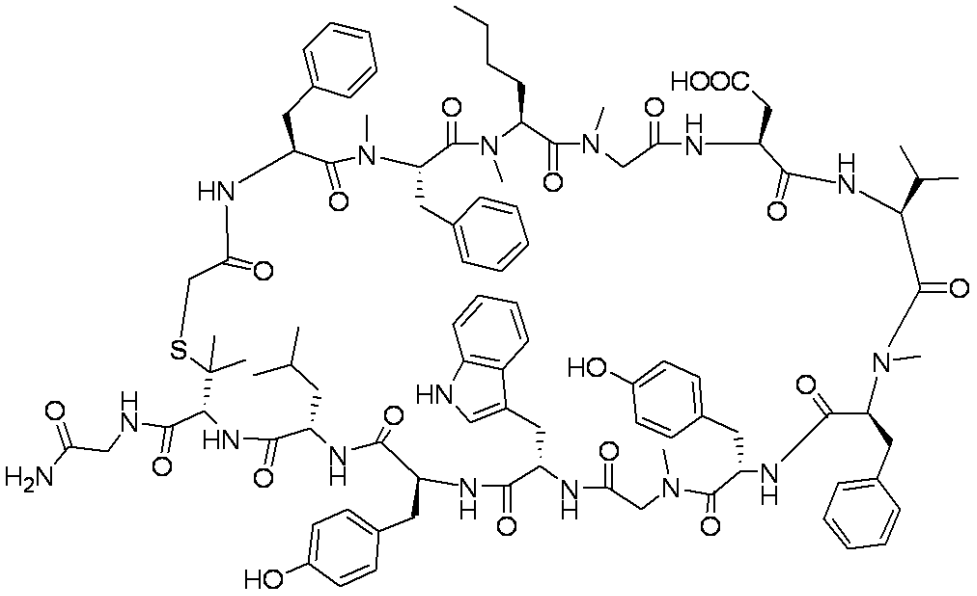
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０８７９】

実施例３０８７の製造

【化４４３】



実施例3087

実施例３０８７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

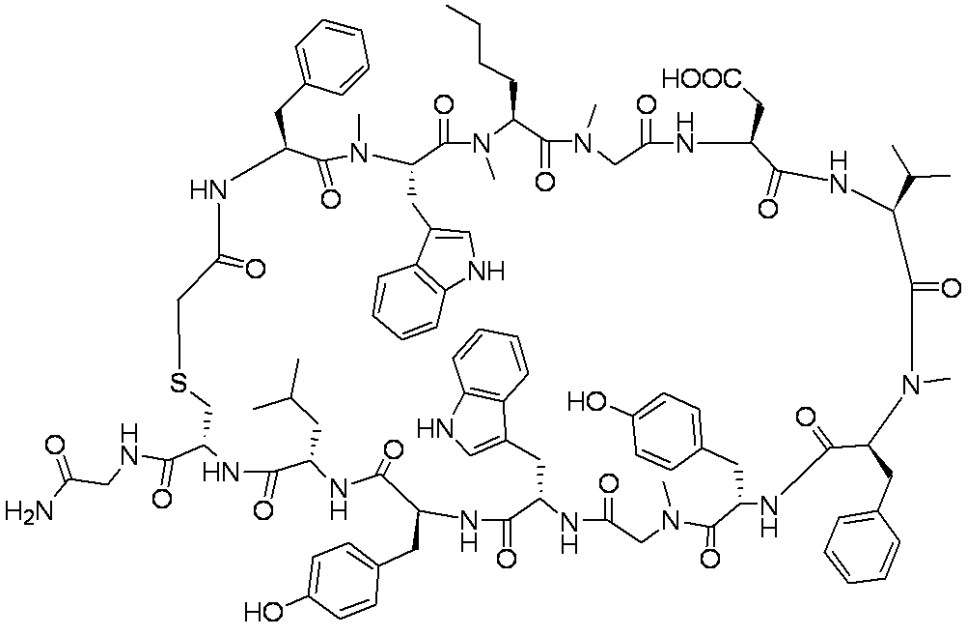
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ　２５０×２０㎜　カラム；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：３０～９０％Ｂを５５分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。ペプチドはまったく綺麗ではなく、次の条件でさらに分取ＨＰＬＣを実施した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ　２５０×２０㎜　カラム；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：４０～８０％Ｂを５０分かけて、次いで８０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.５mgであり、３０分にわたり３５％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定される純度は９７％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８０】

実施例３０８８の製造

【化４４４】



実施例3088

実施例３０８８を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ　２５０×２０㎜　カラム；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：３０～９０％Ｂを５５分かけて、次いで９０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。ペプチドはまったく綺麗ではなく、次の条件でさらに分取ＨＰＬＣを実施した。カラム：ＹＭＣ　ＡＱ－ＯＤＳ　２５０×２０㎜　カラム；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：４０～８０％Ｂを５０分かけて、次いで８０％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。２個の異性体(異性体３０８８－Ａおよび異性体３０８８－Ｂ)を得た。生成物異性体３０８８－Ａおよび異性体３０８８－Ｂの収量はそれぞれ１.１mgおよび０.８１mgであり、３０分にわたる３５％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度は、異性体３０８８－Ａおよび異性体３０８８－Ｂでそれぞれ９９％および９３％純度であった。ＬＣ／ＭＳで、ＬＣＭＳ“分析条件Ａ”を使用して生成物を確認した。

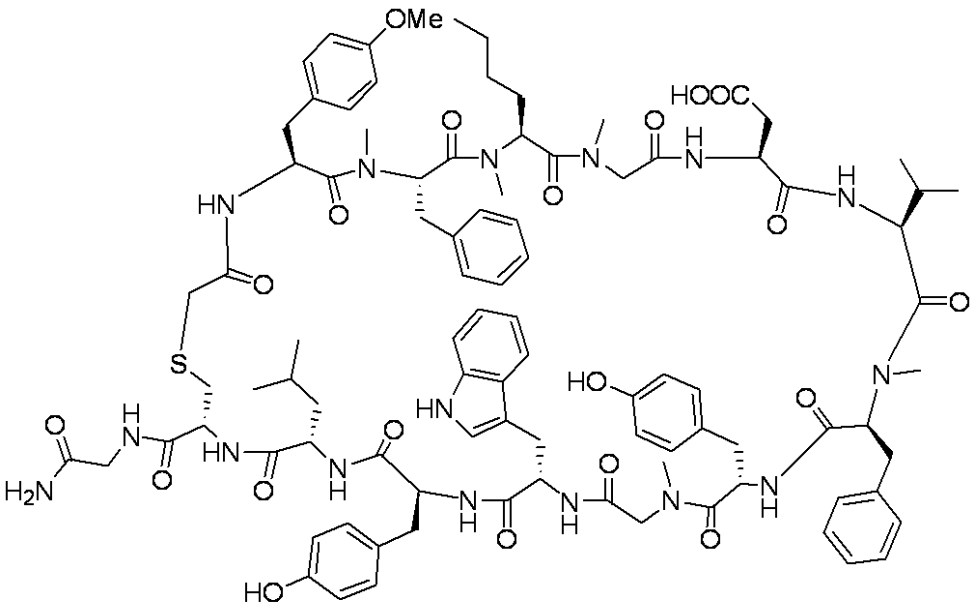
異性体３０８８－Ａ：分析ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)ｍ／ｚ　９１８.７(Ｍ＋２Ｈ)

異性体３０８８－Ｂ：分析ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)ｍ／ｚ　９１８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８１】

実施例３０８９の製造

【化４４５】



実施例3089

実施例３０８９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

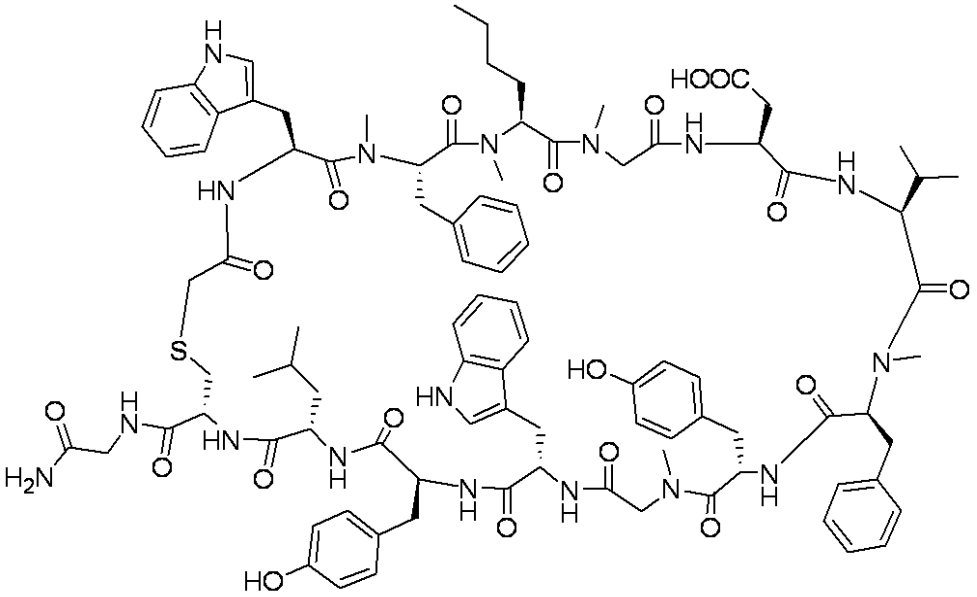
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８２】

実施例３０９０の製造

【化４４６】



実施例3090

実施例３０９０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.１１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

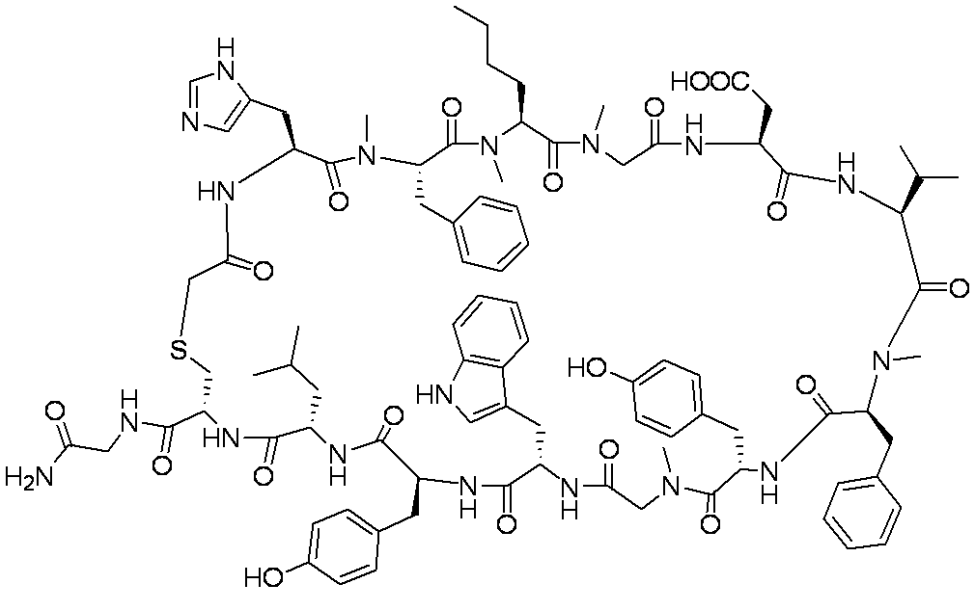
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８３】

実施例３０９１の製造

【化４４７】



実施例3091

実施例３０９１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

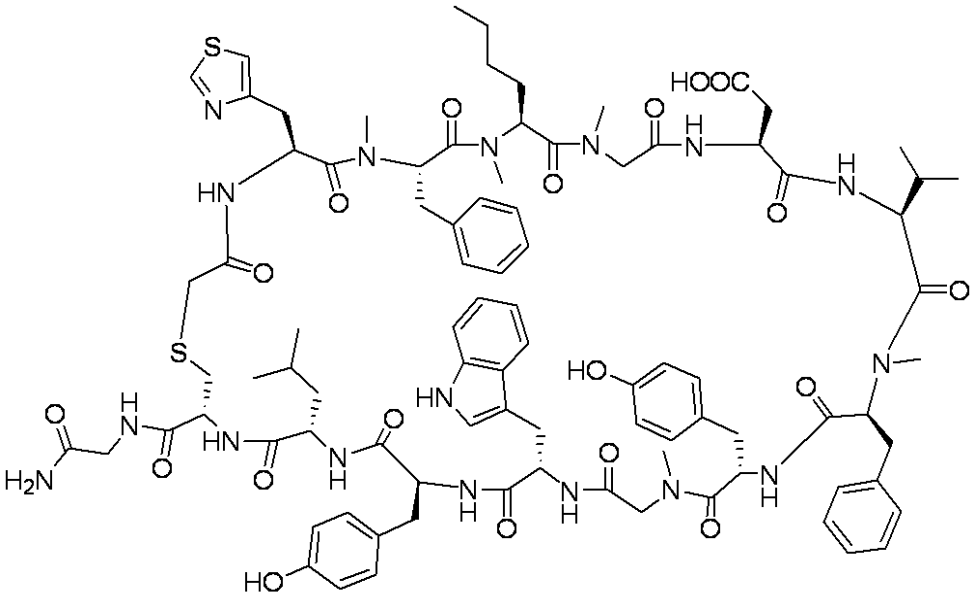
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８４】

実施例３０９２の製造

【化４４８】



実施例3092

実施例３０９２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

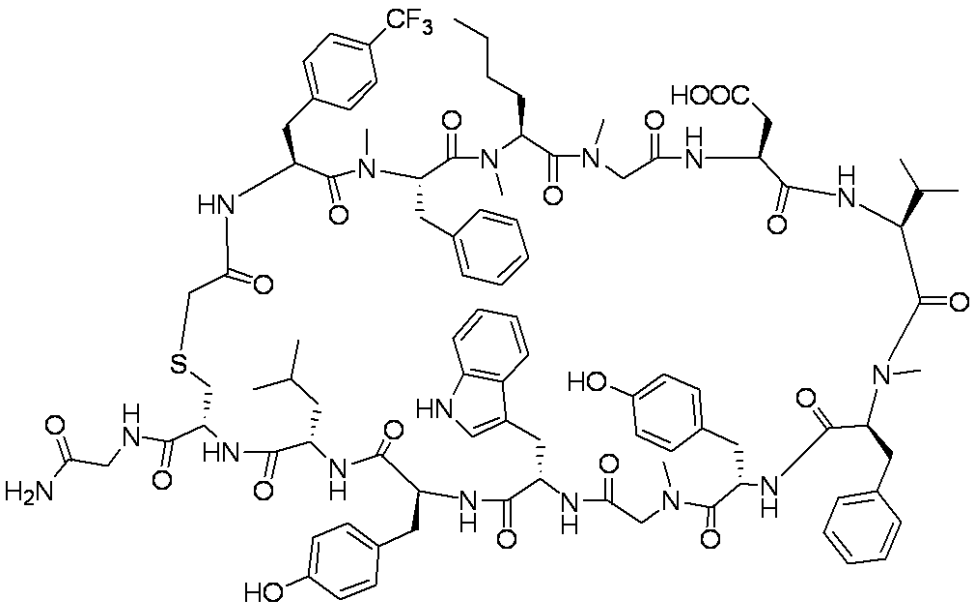
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．６(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８５】

実施例３０９３の製造

【化４４９】



実施例3093

実施例３０９３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで６０％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

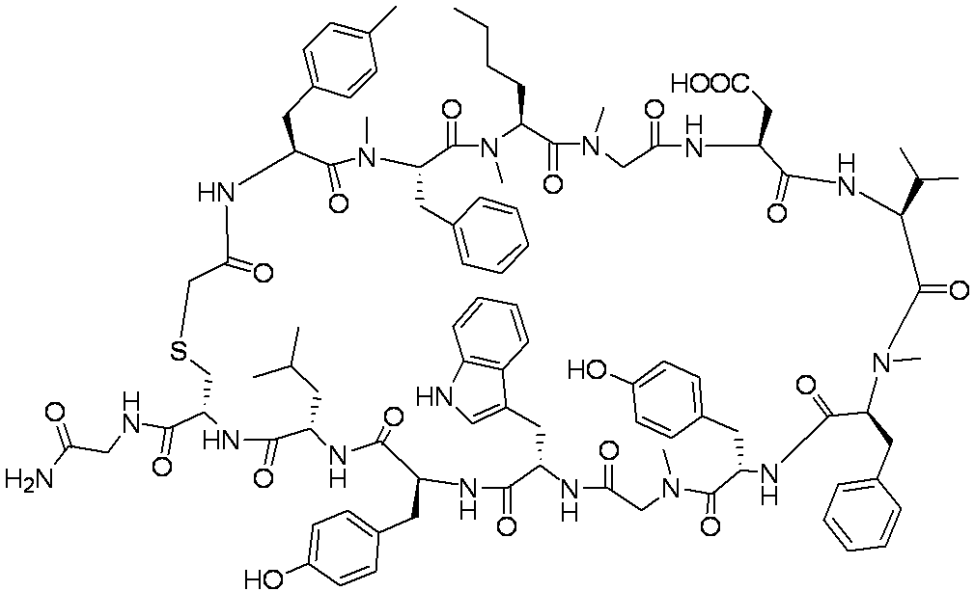
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８６】

実施例３０９４の製造

【化４５０】



実施例3094

実施例３０９４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

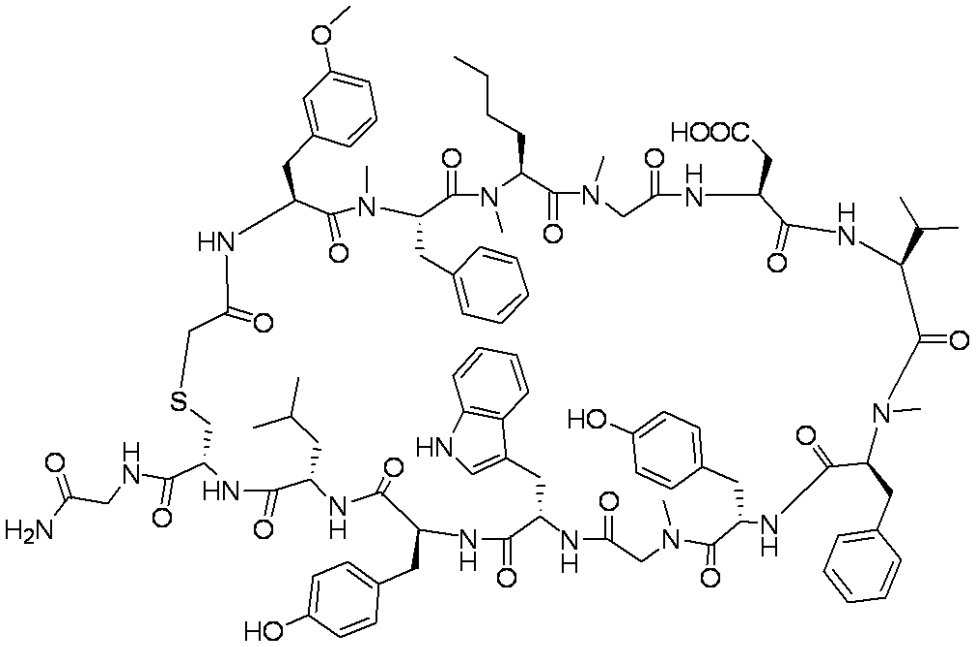
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８７】

実施例３０９５の製造

【化４５１】



実施例3095

実施例３０９５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

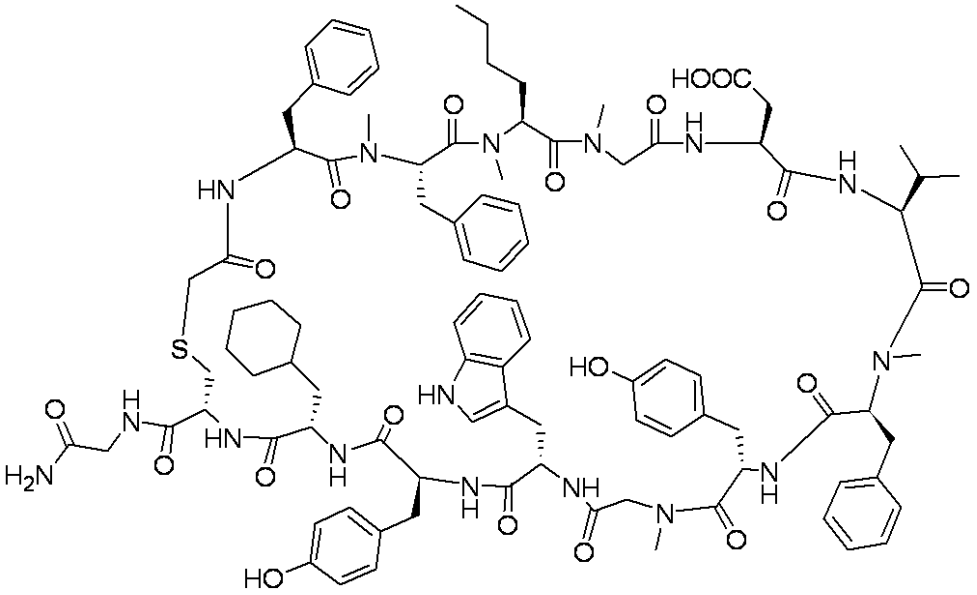
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８８】

実施例３０９６の製造

【化４５２】



実施例3096

実施例３０９６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

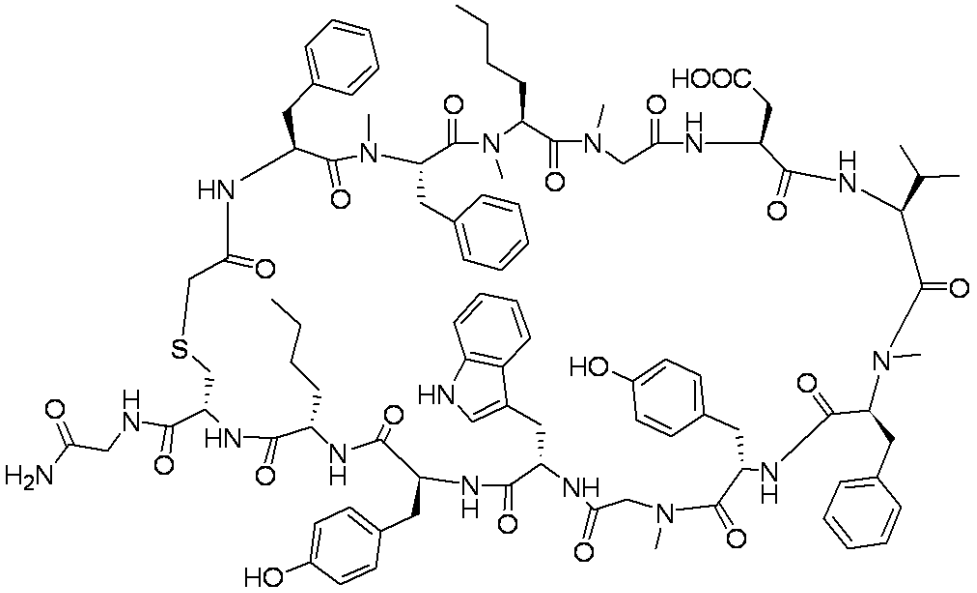
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０８８９】

実施例３０９７の製造

【化４５３】



実施例3097

実施例３０９７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

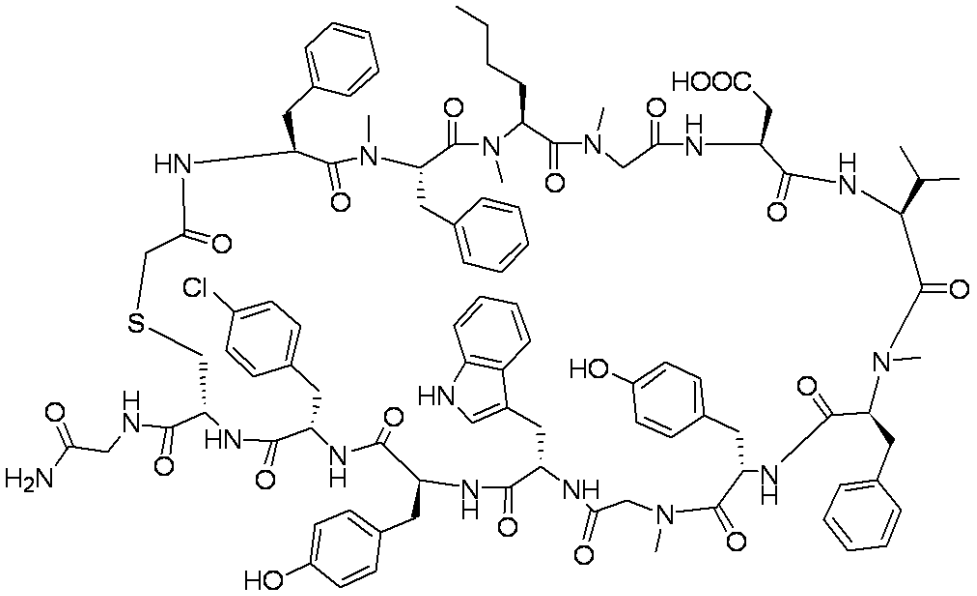
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９０】

実施例３０９８の製造

【化４５４】



実施例3098

実施例３０９８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

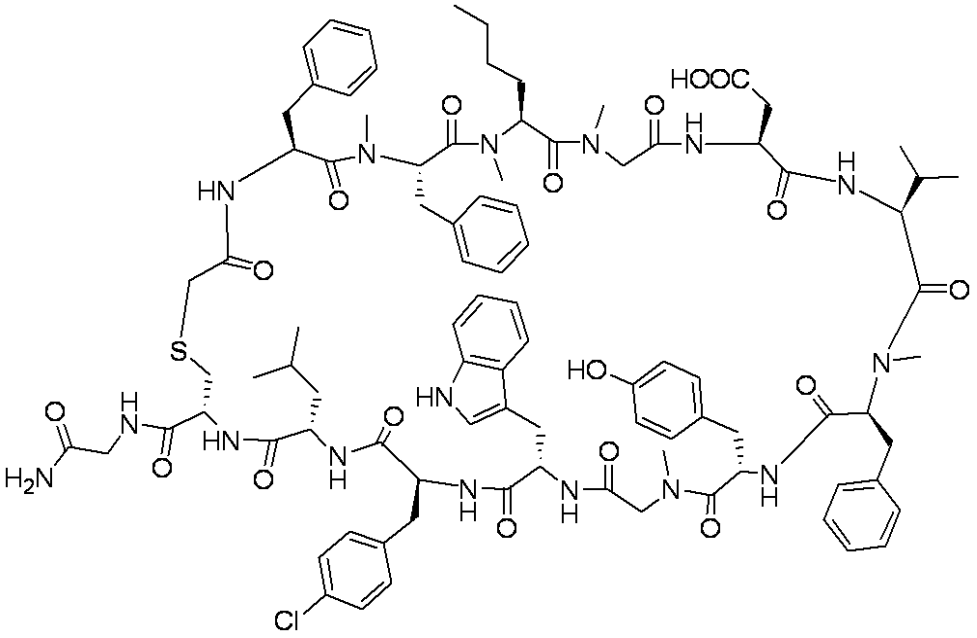
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.０(Ｍ＋２Ｈ)。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９１】

実施例３０９９の製造

【化４５５】



実施例3099

実施例３０９９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

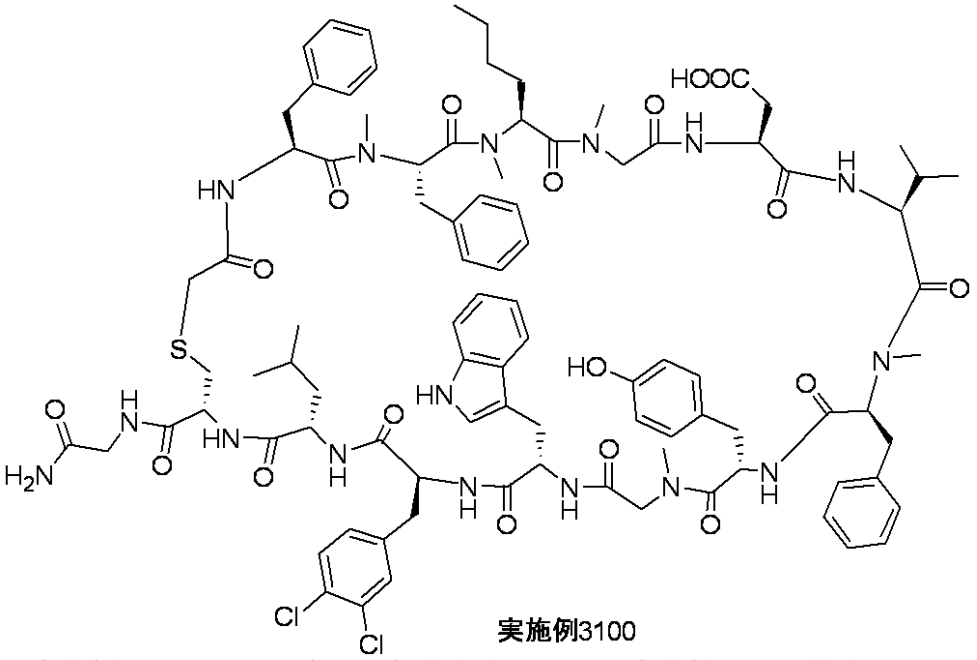
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８.０(Ｍ＋２Ｈ)。

【０８９２】

実施例３１００の製造

【化４５６】



実施例3100

実施例３１００を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

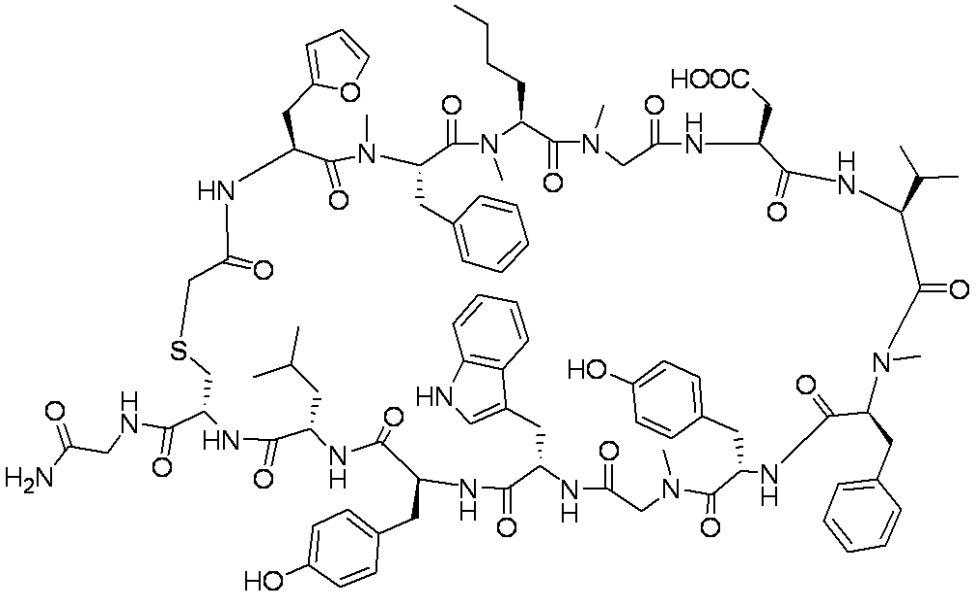
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９３】

実施例３１０１の製造

【化４５７】



実施例3101

実施例３１０１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

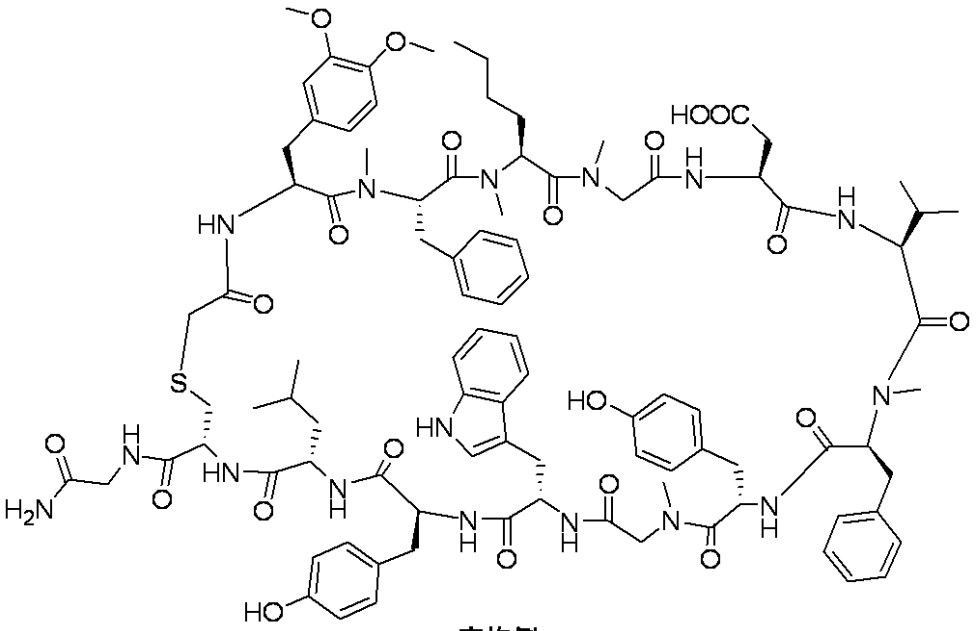
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９４】

実施例３１０２の製造

【化４５８】



実施例3102

実施例３１０２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

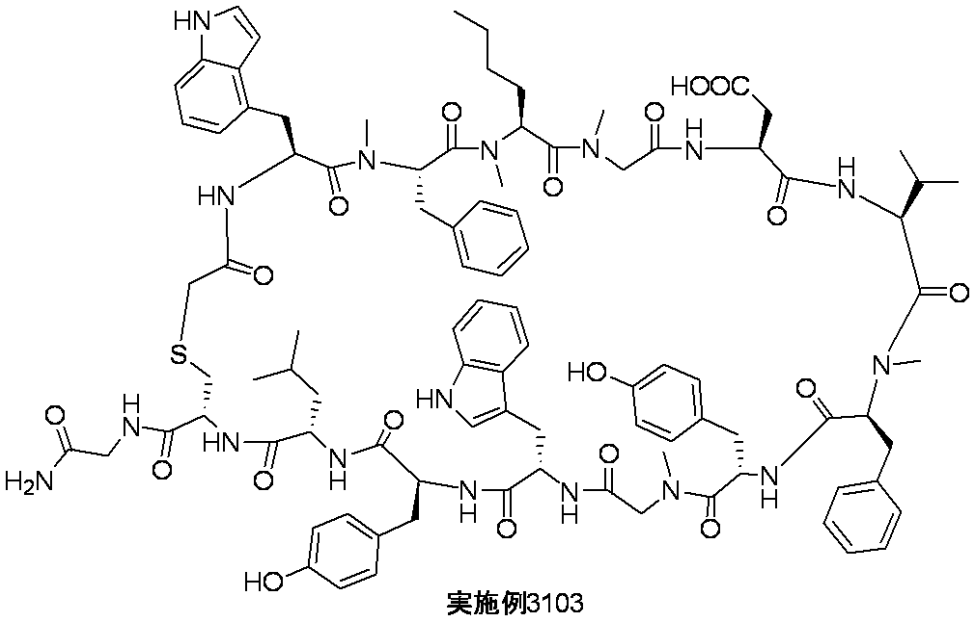
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９５】

実施例３１０３の製造

【化４５９】



実施例3103

実施例３１０３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

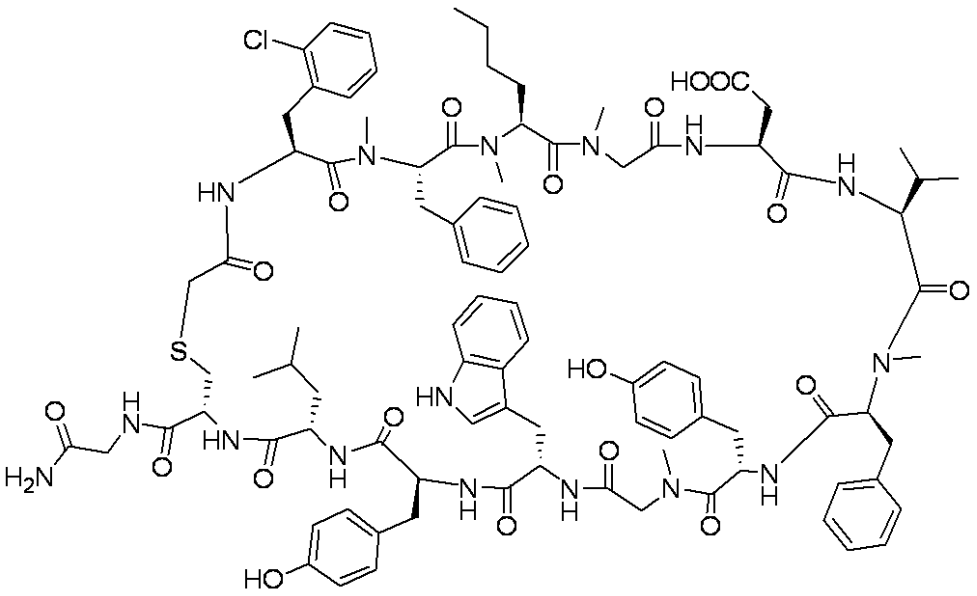
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９６】

実施例３１０４の製造

【化４６０】



実施例3104

実施例３１０４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

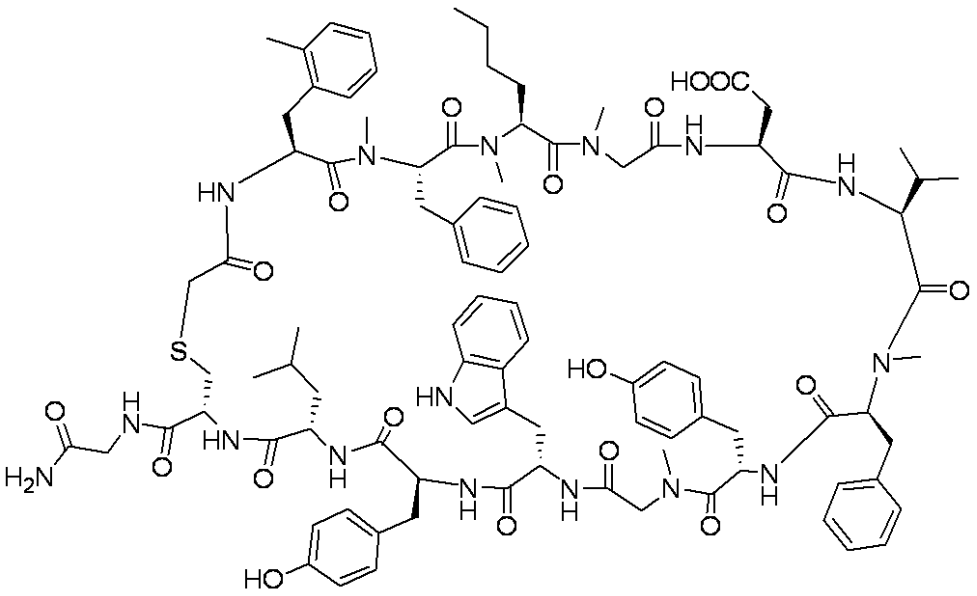
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９７】

実施例３１０５の製造

【化４６１】



実施例3105

実施例３１０５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

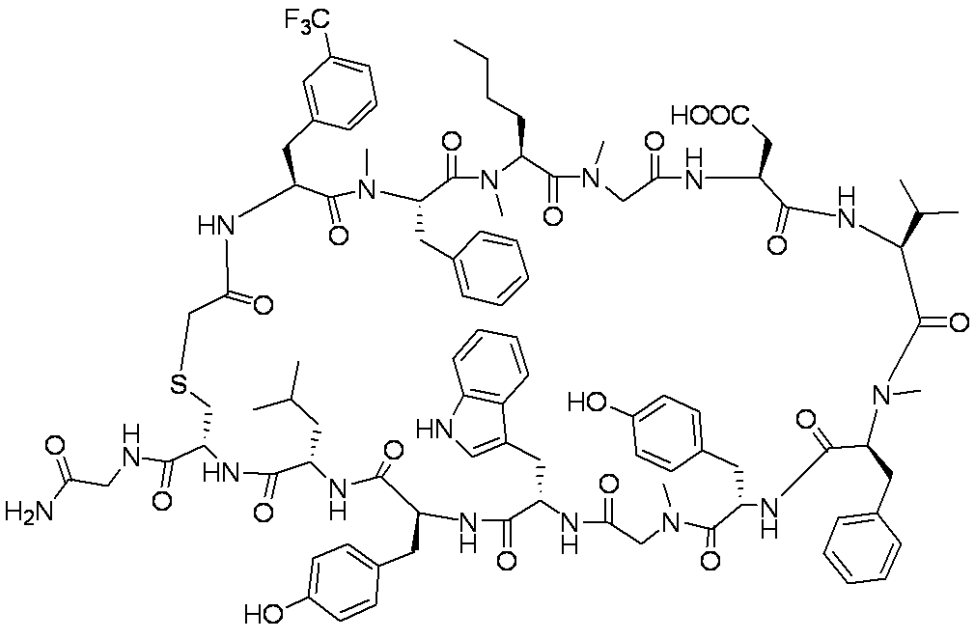
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９８】

実施例３１０６の製造

【化４６２】



実施例3106

実施例３１０６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５．４㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

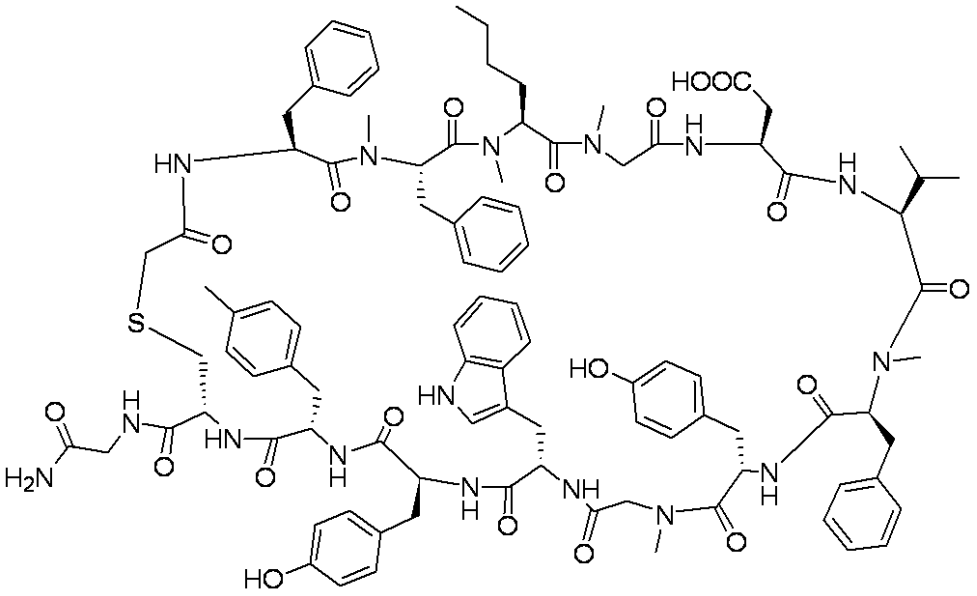
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０８９９】

実施例３１０７の製造

【化４６３】



実施例3107

実施例３１０７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

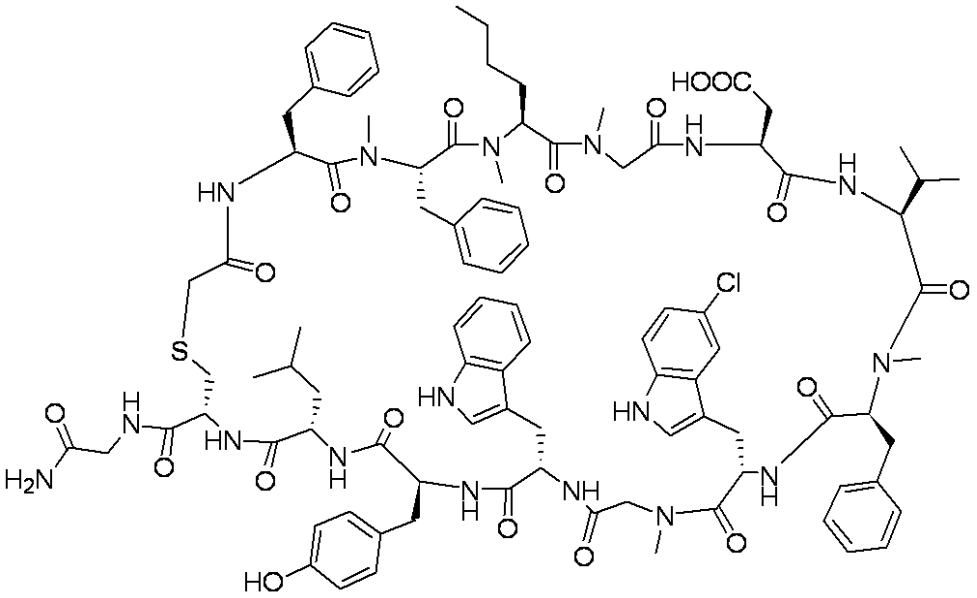
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９００】

実施例３１０９の製造

【化４６４】



実施例3109

実施例３１０９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

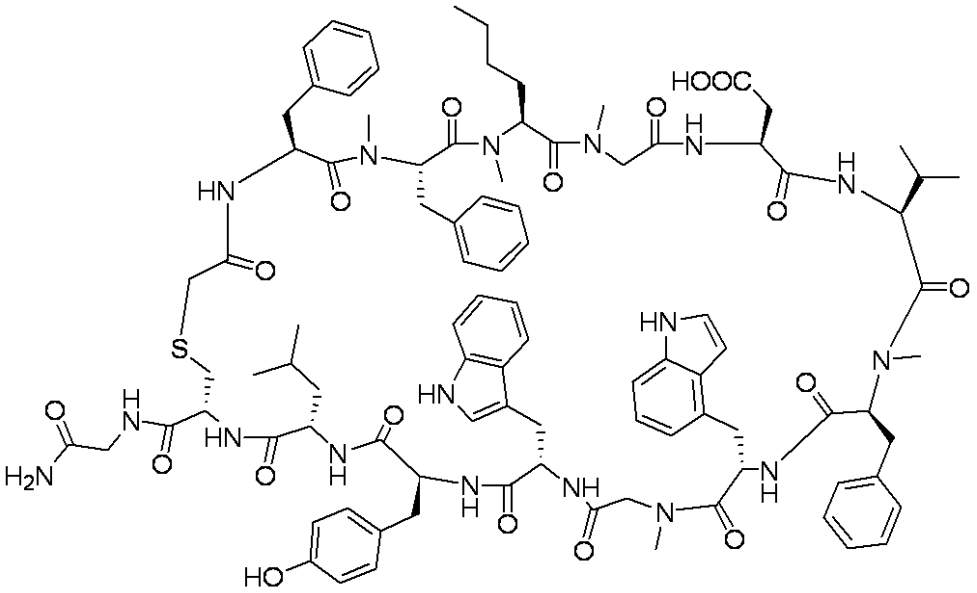
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０１】

実施例３１１０の製造

【化４６５】



実施例3110

実施例３１１０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３５～８０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

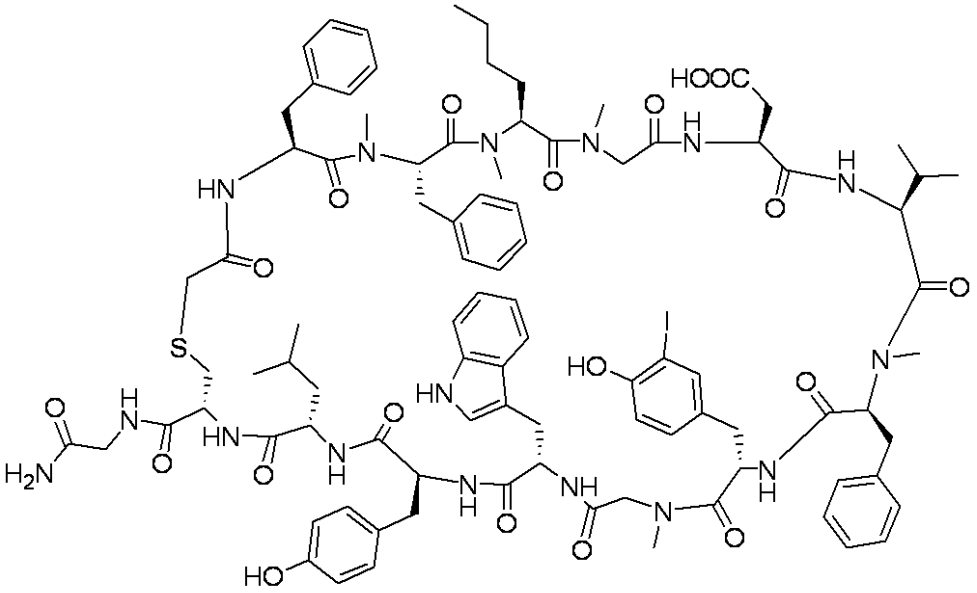
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０２】

実施例３１１１の製造

【化４６６】



実施例3111

実施例３１１１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８８％であった。

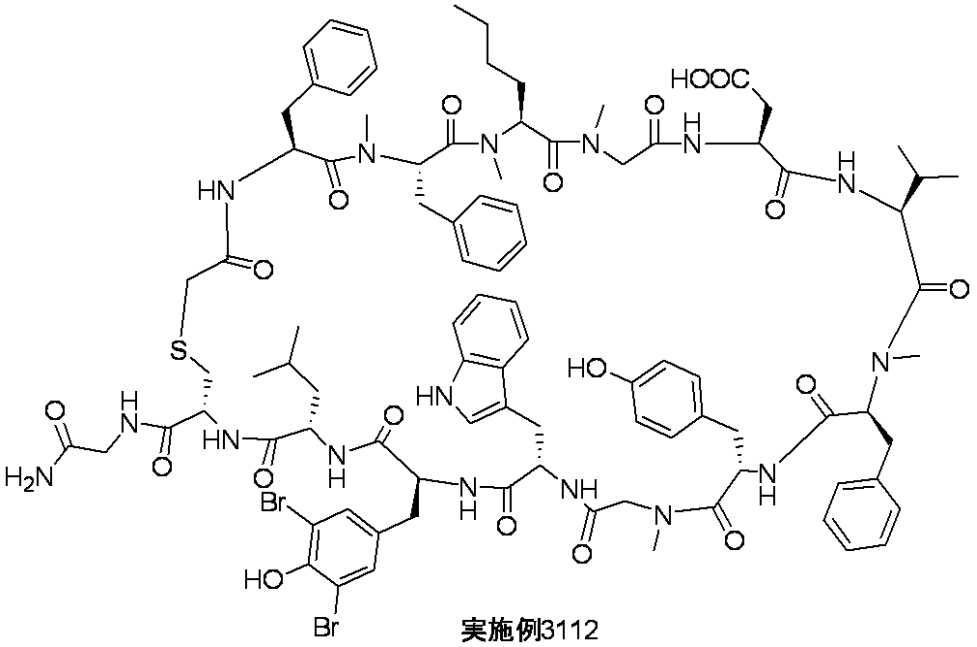
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０３】

実施例３１１２の製造

【化４６７】



実施例3112

実施例３１１２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３５～８０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

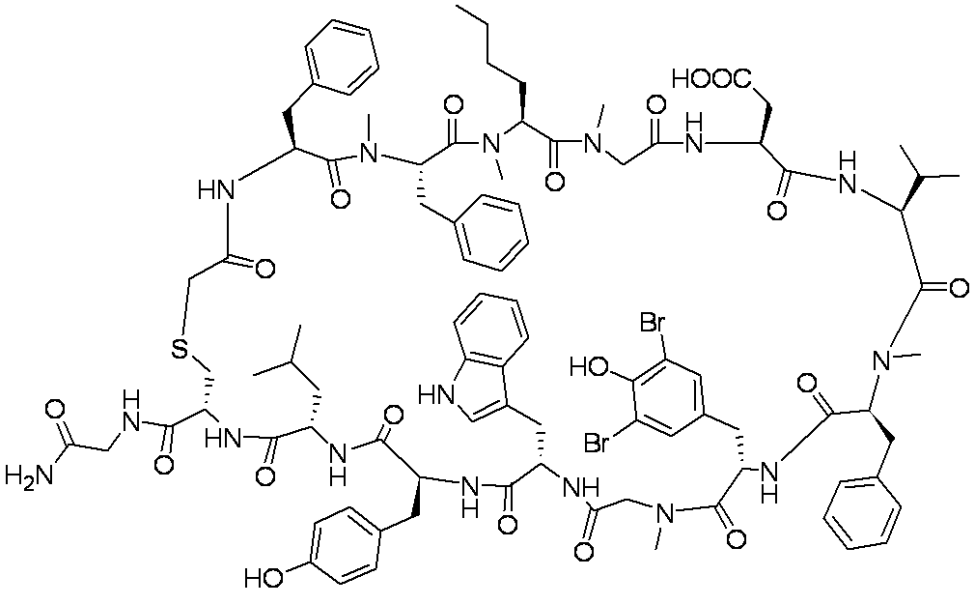
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７７.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７８.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０４】

実施例３１１３の製造

【化４６８】



実施例3113

実施例３１１３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

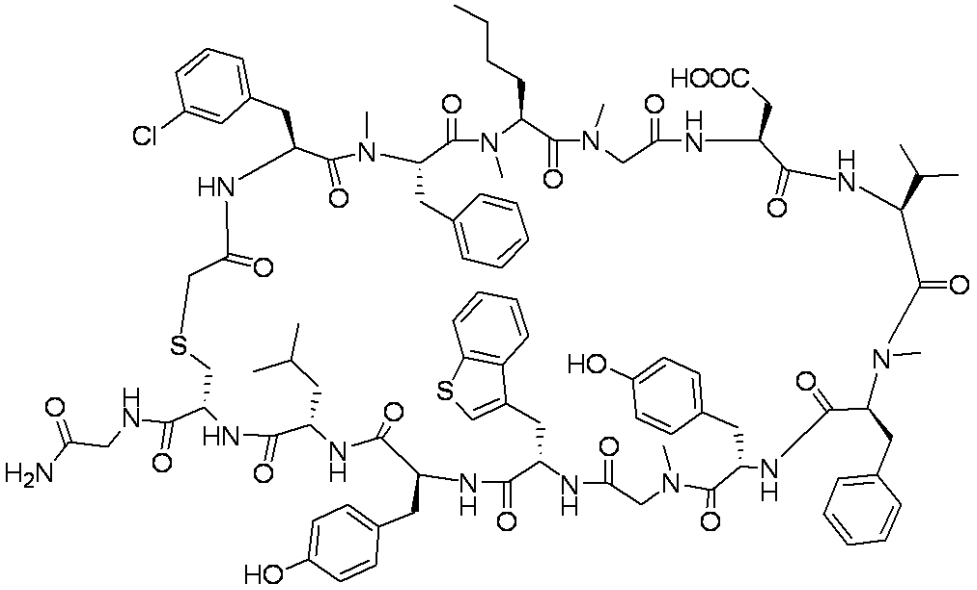
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７７.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７７.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０５】

実施例３１１４の製造

【化４６９】



実施例3114

実施例３１１４を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

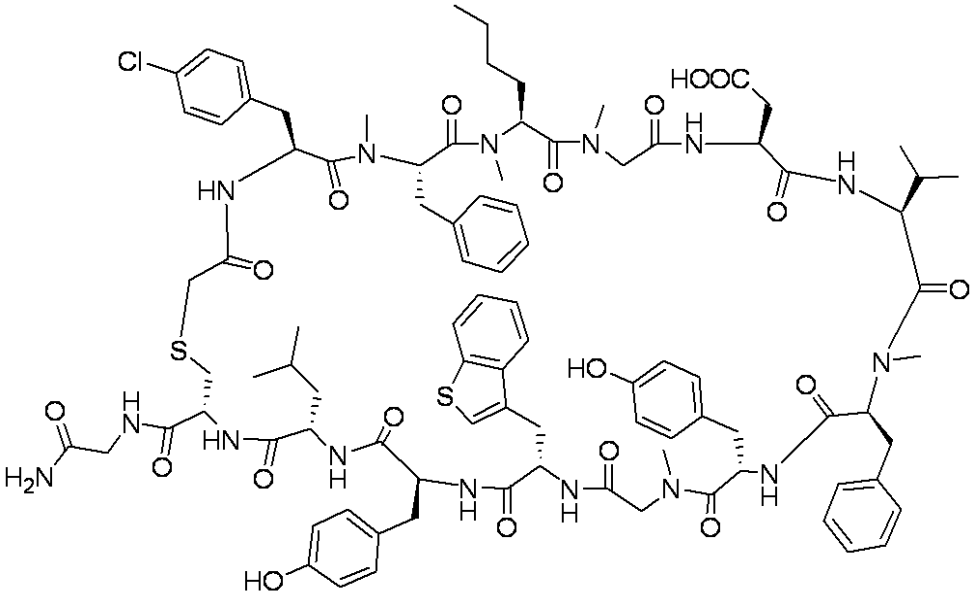
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０６】

実施例３１１５の製造

【化４７０】



実施例3115

実施例３１１５を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

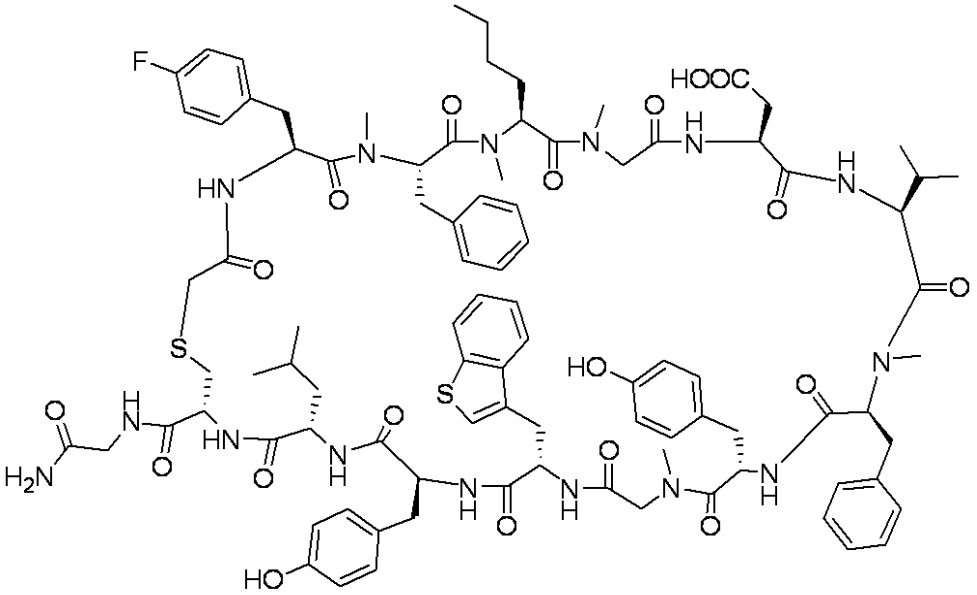
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２４．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２．０２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２４．６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０７】

実施例３１１６の製造

【化４７１】



実施例3116

実施例３１１６を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

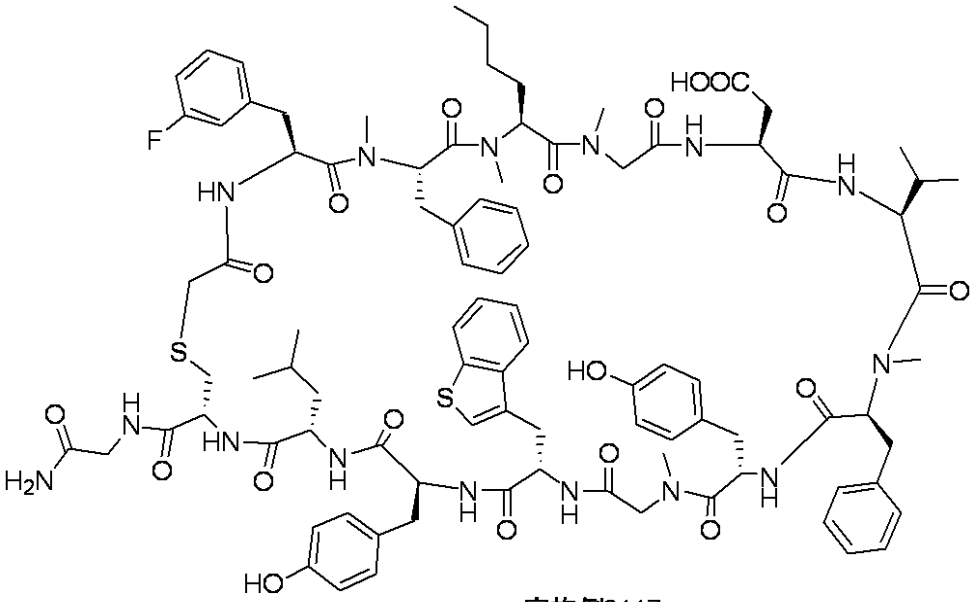
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０８】

実施例３１１７の製造

【化４７２】



実施例3117

実施例３１１７を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

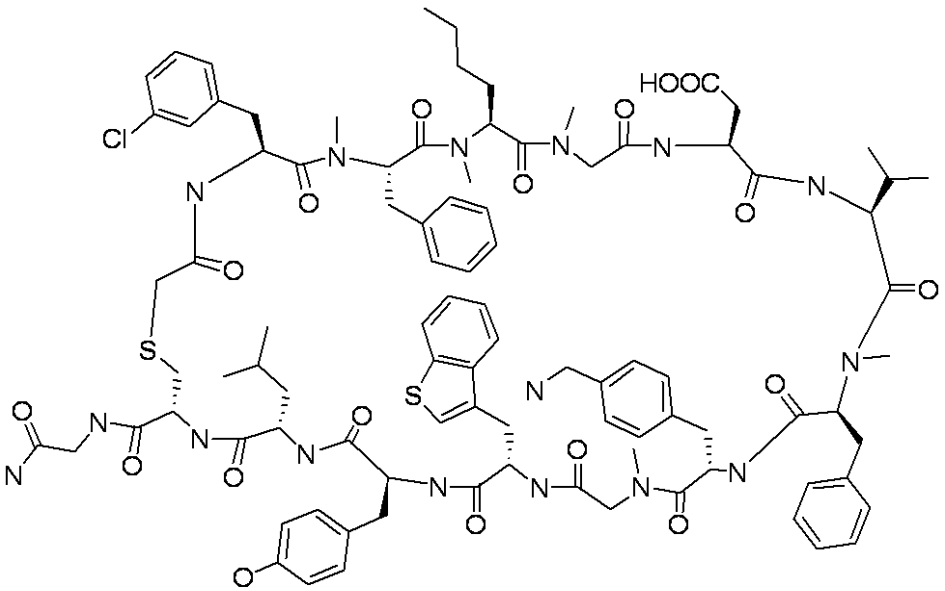
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９０９】

実施例３１１８の製造

【化４７３】



実施例3118

実施例３１１８を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

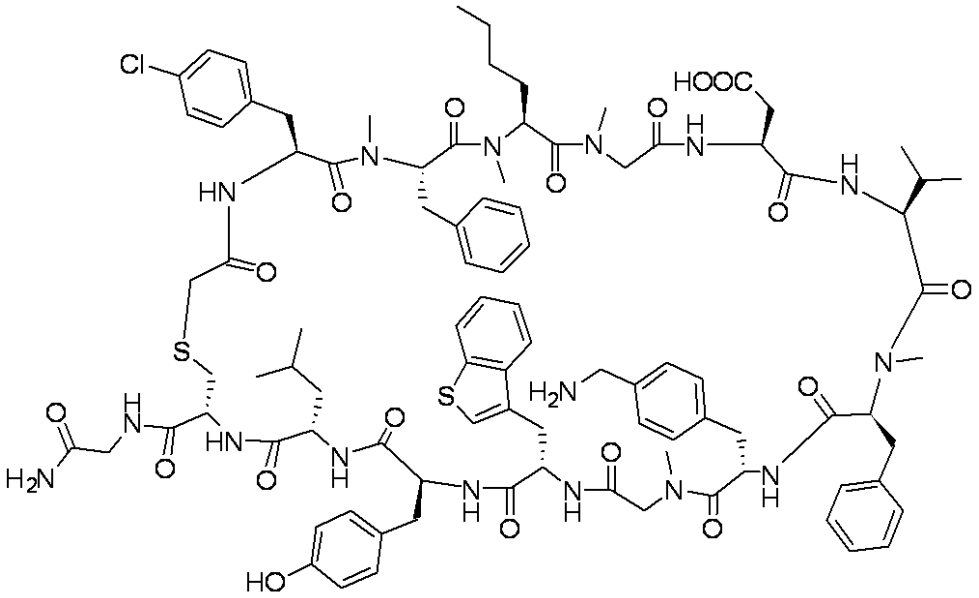
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１０】

実施例３１１９の製造

【化４７４】



実施例3119

実施例３１１９を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

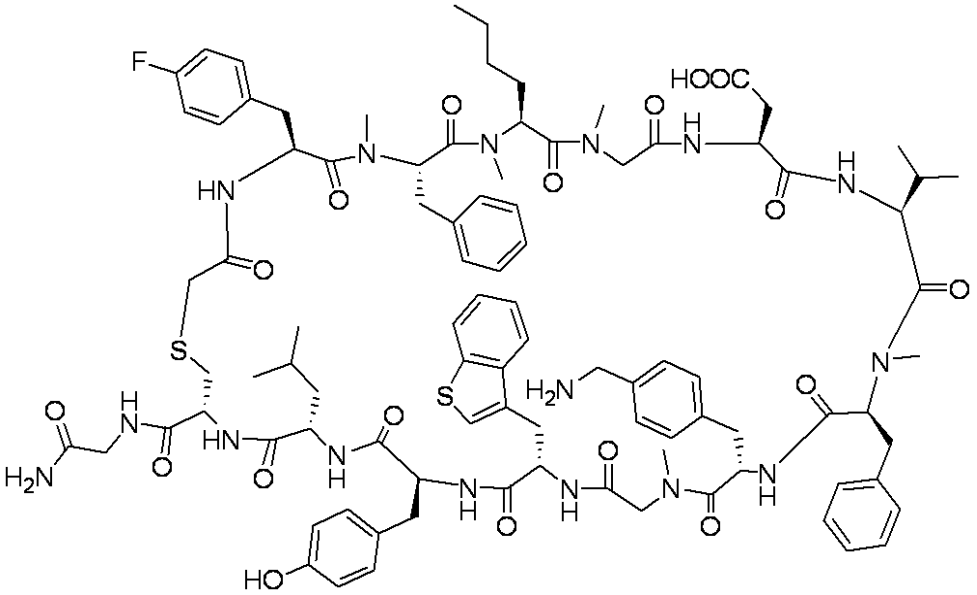
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１１】

実施例３１２０の製造

【化４７５】



実施例3120

実施例３１２０を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

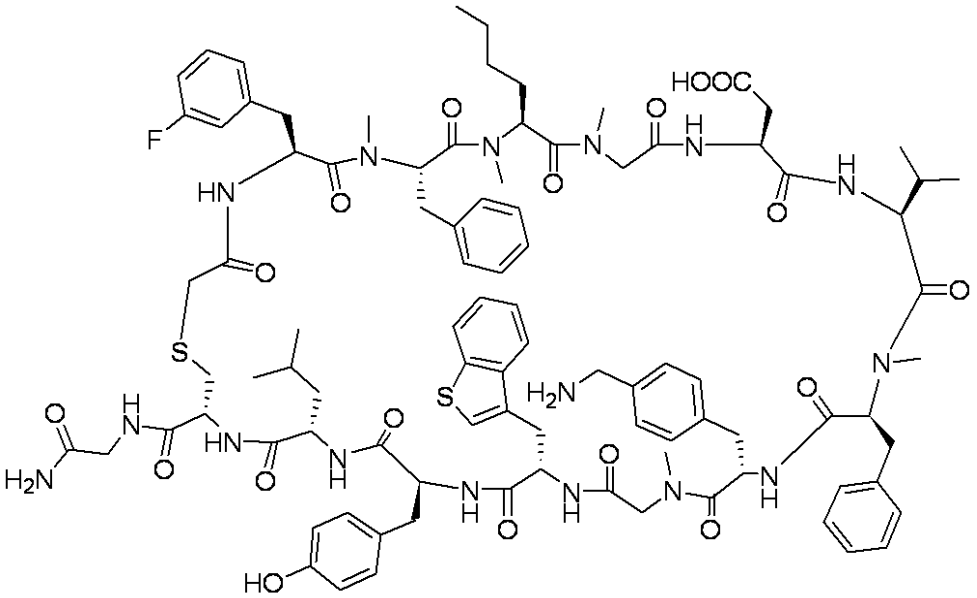
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１２】

実施例３１２１の製造

【化４７６】



実施例3121

実施例３１２１を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

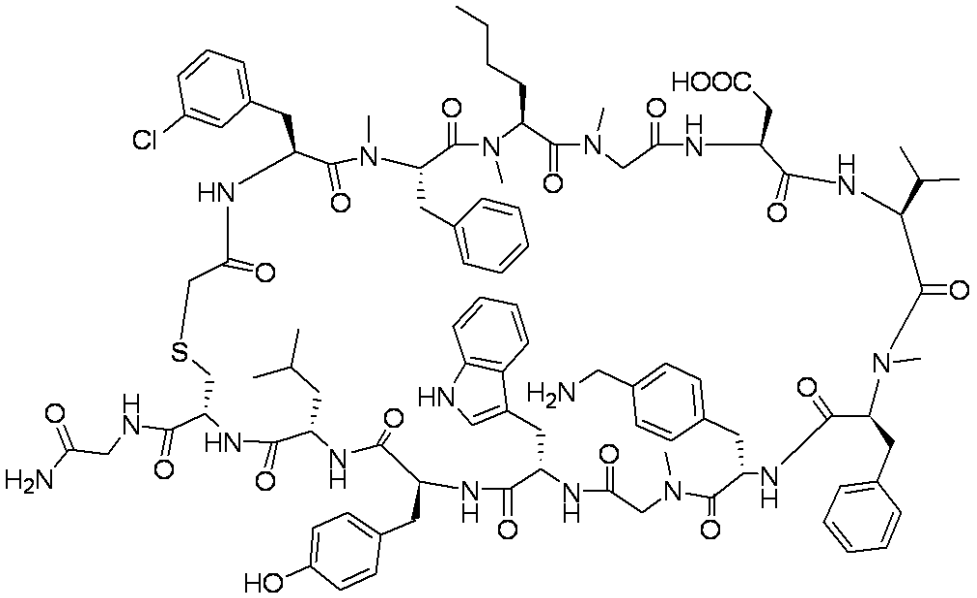
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１３】

実施例３１２２の製造

【化４７７】



実施例3122

実施例３１２２を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

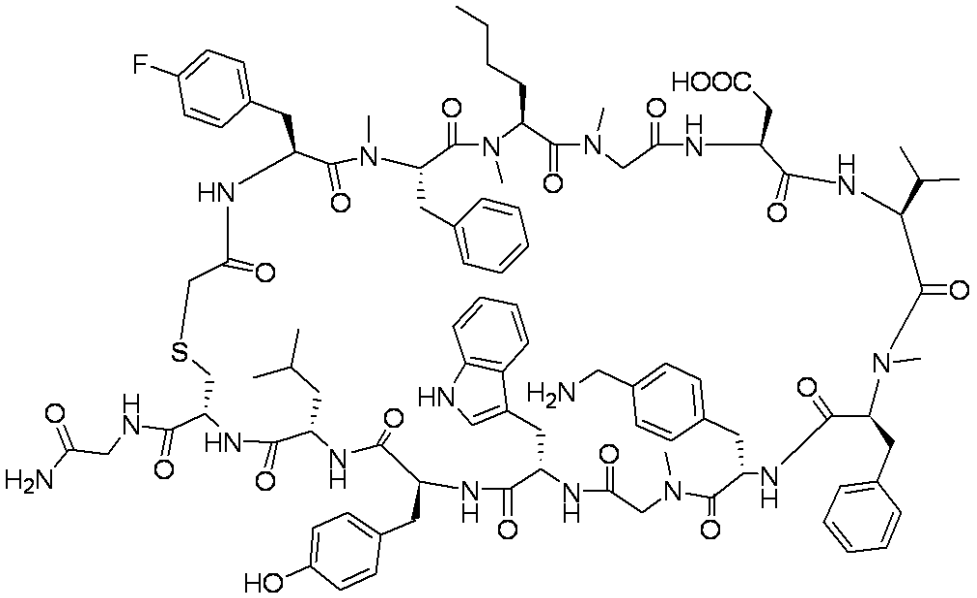
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１４】

実施例３１２３の製造

【化４７８】



実施例3123

実施例３１２３を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

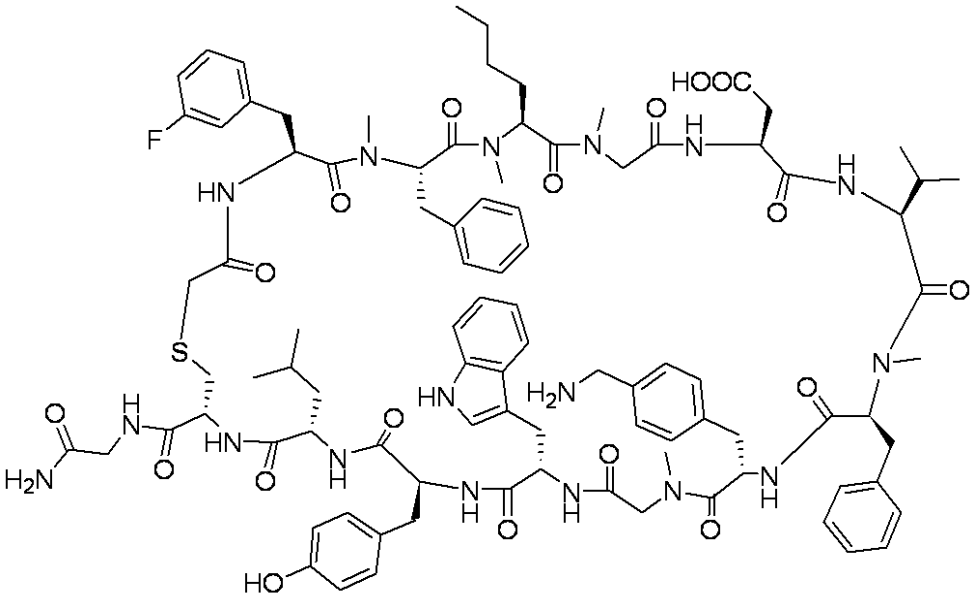
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１５】

実施例３１２４の製造

【化４７９】



実施例3124

実施例３１２４を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

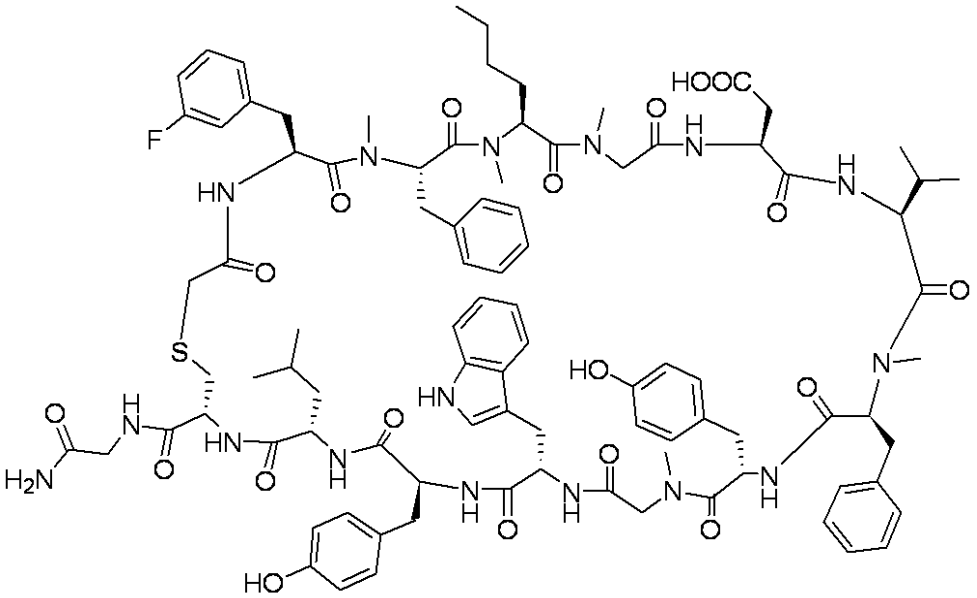
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１６】

実施例３１２５の製造

【化４８０】



実施例3125

実施例３１２５を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

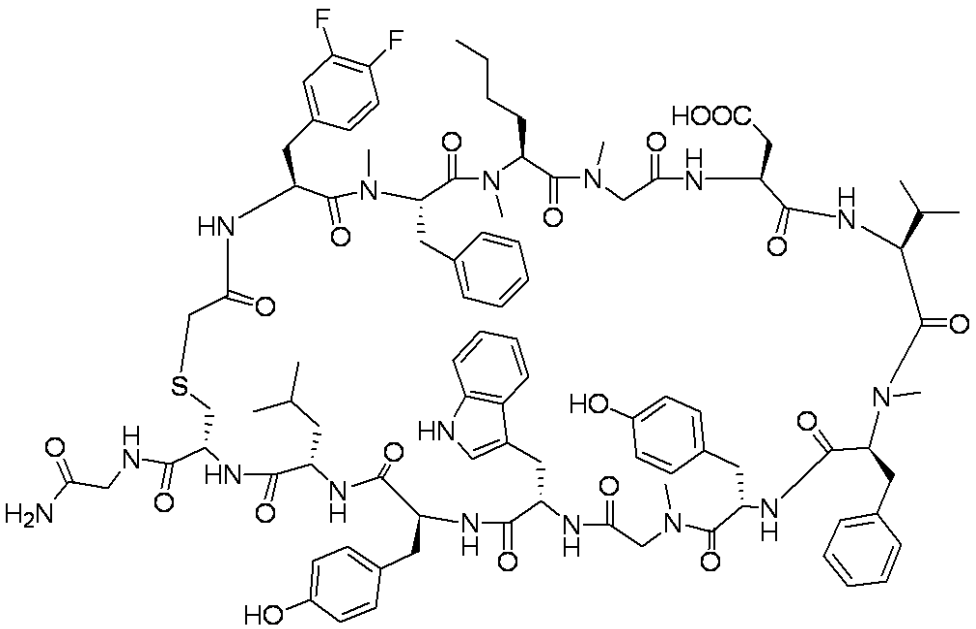
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１７】

実施例３１３０の製造

【化４８１】



実施例3130

実施例３１３０を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

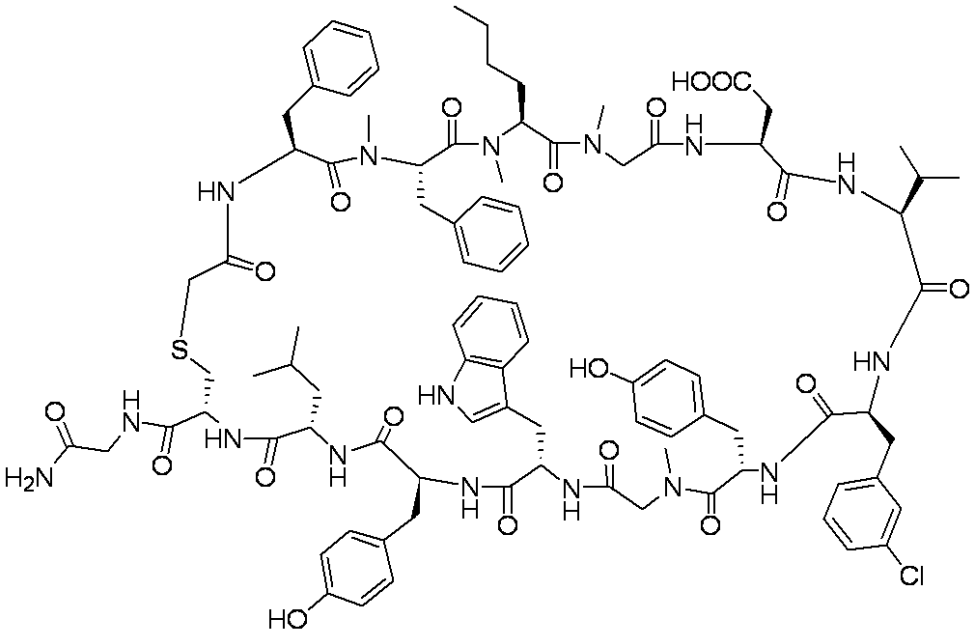
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１８】

実施例３１３１の製造

【化４８２】



実施例3131

実施例３１３１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４．３㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

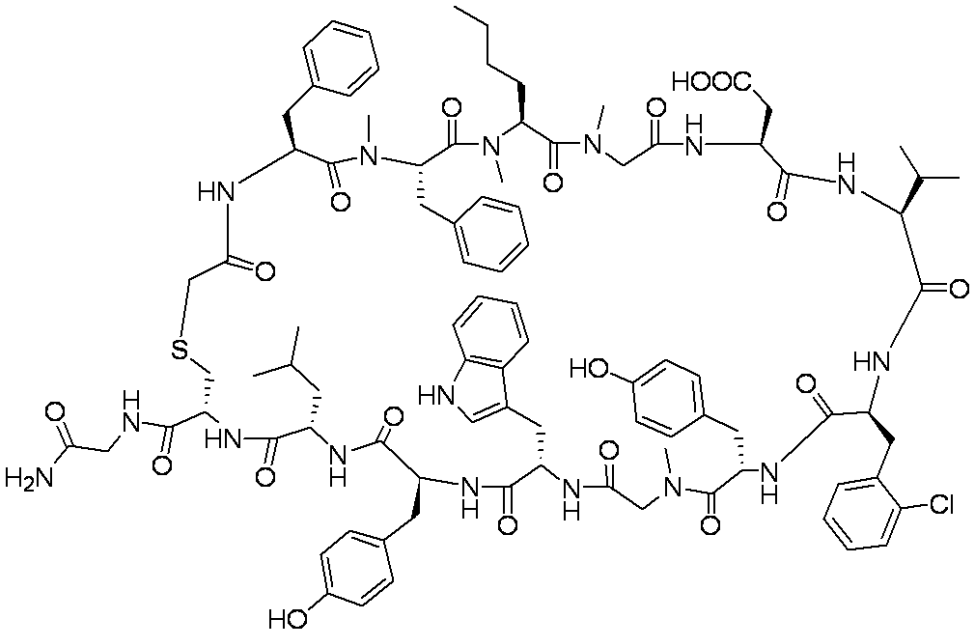
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０９．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９１９】

実施例３１３２の製造

【化４８３】



実施例3132

実施例３１３２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで６５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は3.5mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

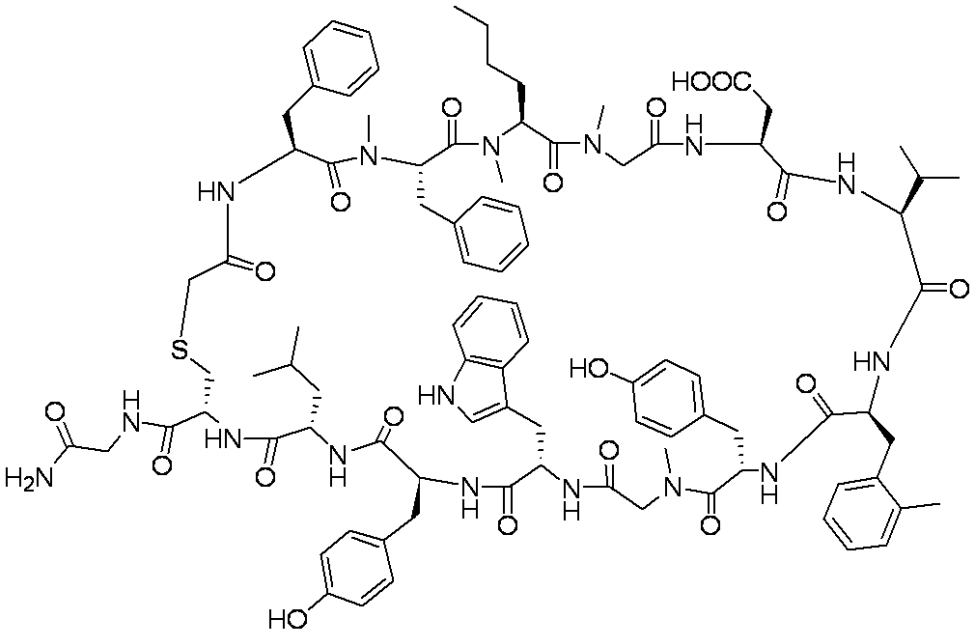
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０９.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０９.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２０】

実施例３１３３の製造

【化４８４】



実施例3133

実施例３１３３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は０．７㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

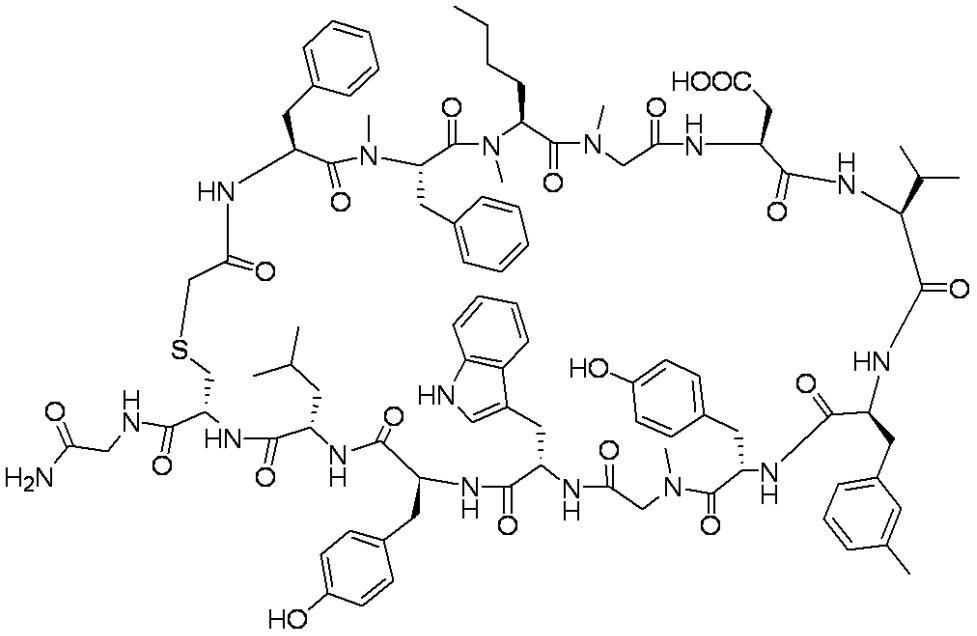
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２１】

実施例３１３４の製造

【化４８５】



実施例3134

実施例３１３４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は０.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

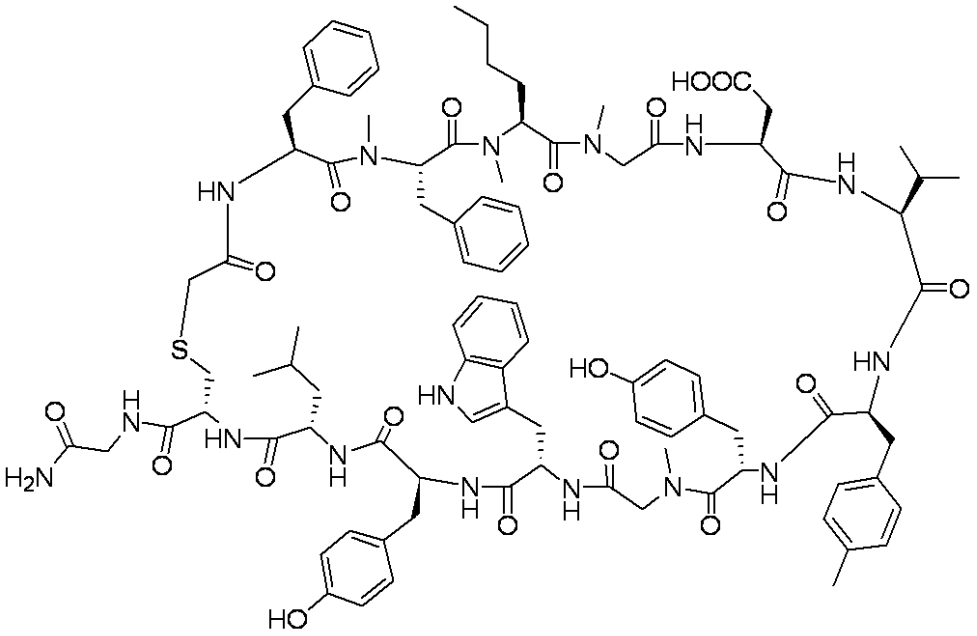
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２２】

実施例３１３５の製造

【化４８６】



実施例3135

実施例３１３５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで５５％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は０.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

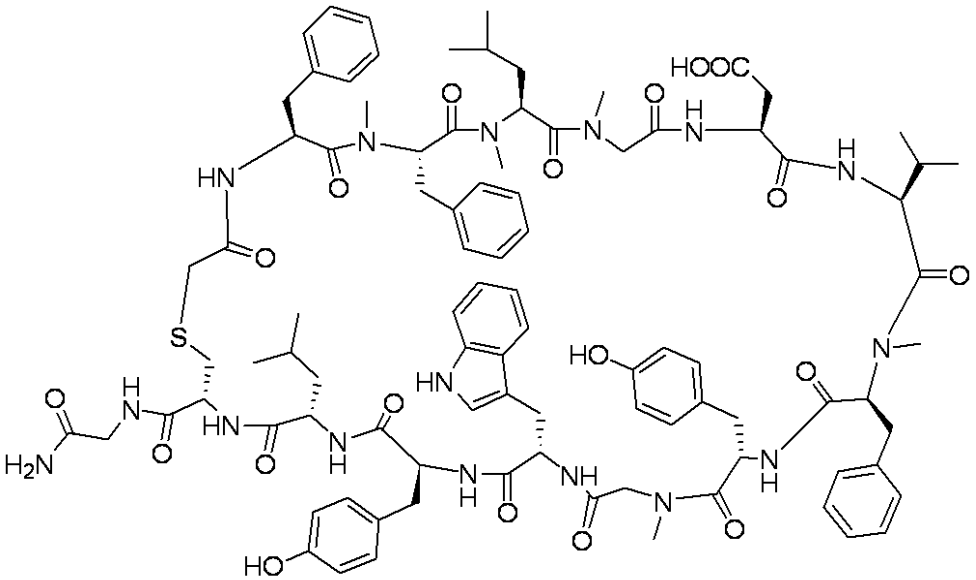
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２３】

実施例３１３６の製造

【化４８７】



実施例3136

実施例３１３６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

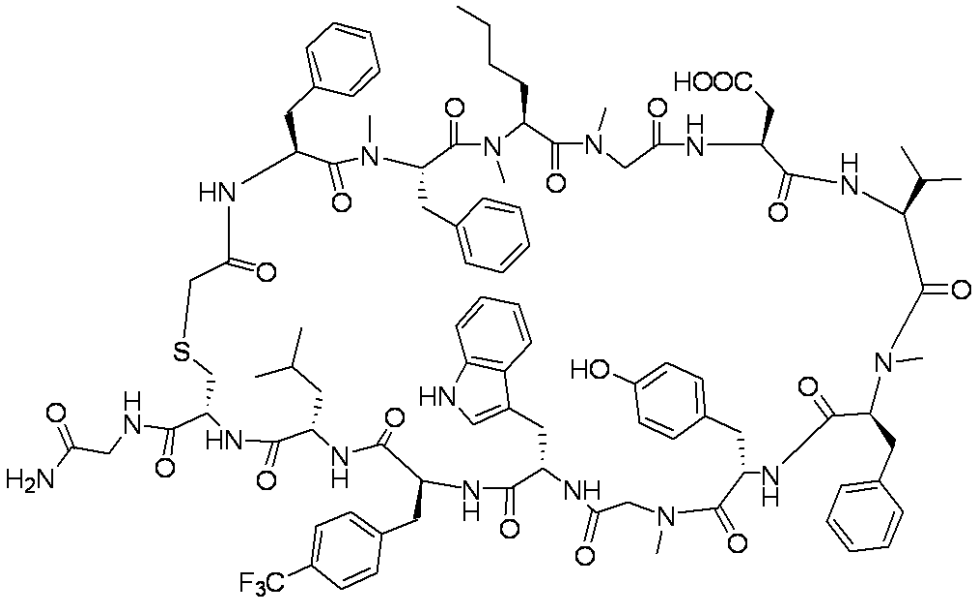
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２４】

実施例３１３８の製造

【化４８８】



実施例3138

実施例３１３８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

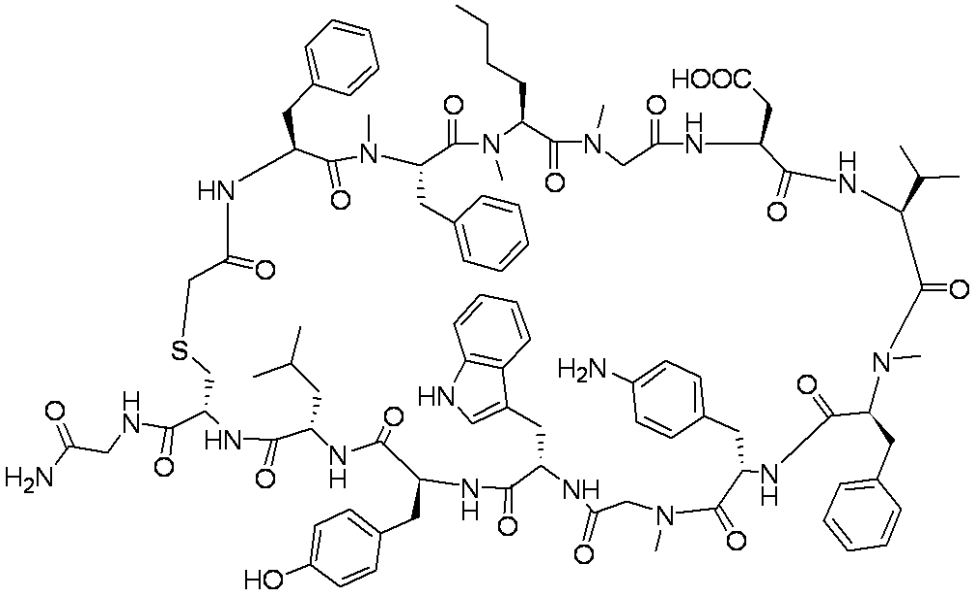
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２４.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２５】

実施例３１３９の製造

【化４８９】



実施例3139

実施例３１３９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１４.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

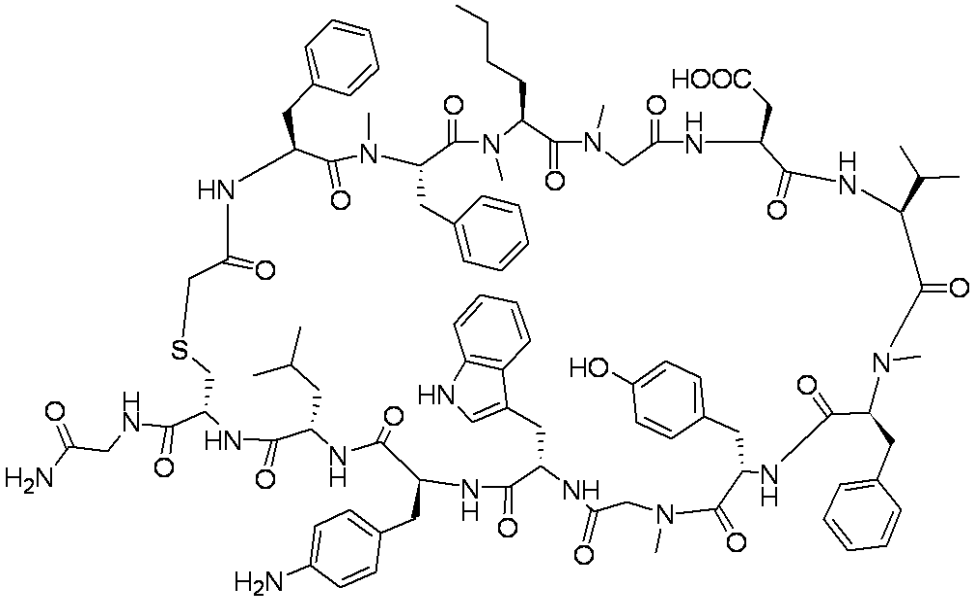
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２６】

実施例３１４０の製造

【化４９０】



実施例3140

実施例３１４０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

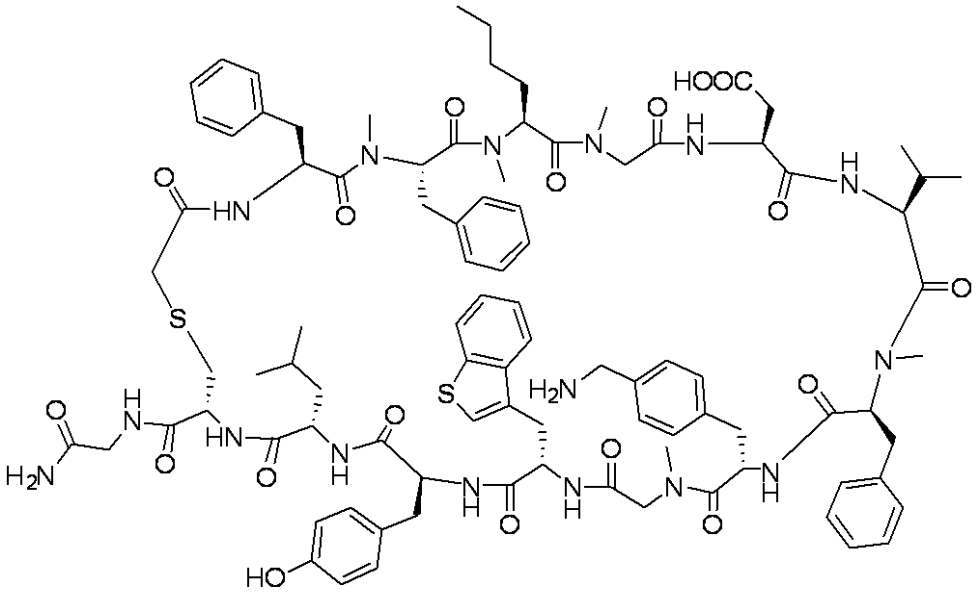
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２７】

実施例３１４１の製造

【化４９１】



実施例3141

実施例３１４１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

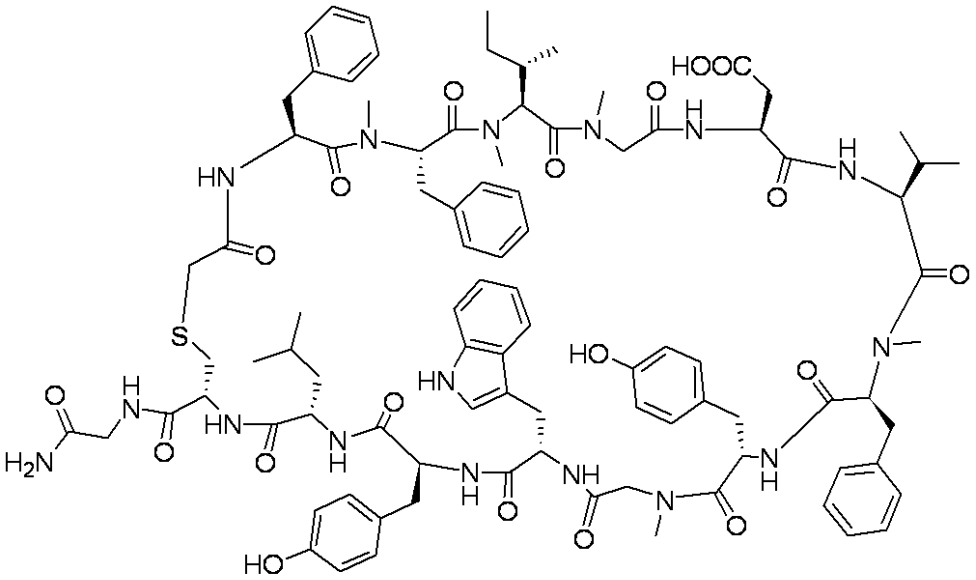
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２８】

実施例３１４２の製造

【化４９２】



実施例3142

実施例３１４２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８７％であった。

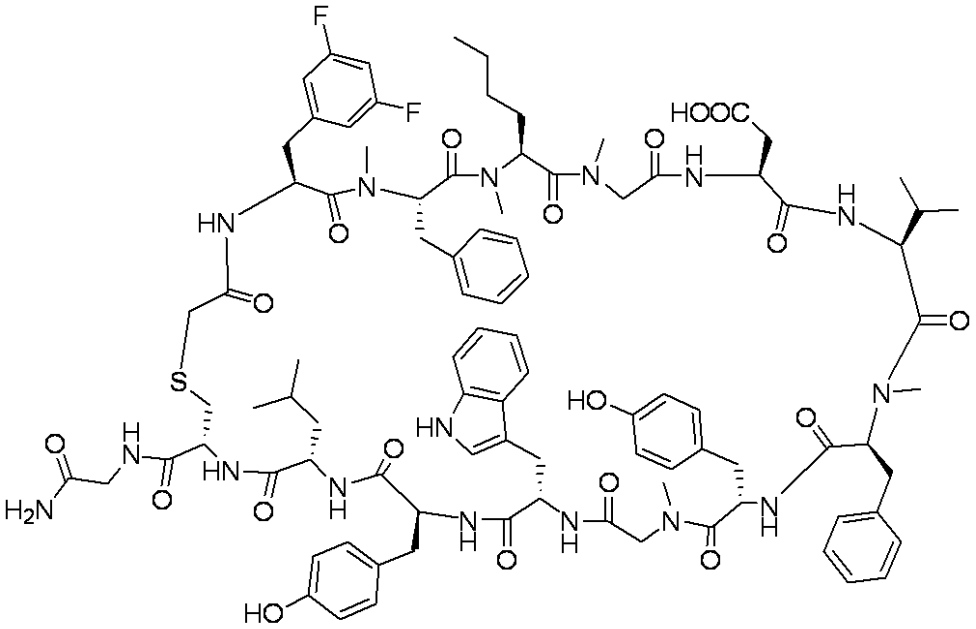
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０９２９】

実施例３１４３の製造

【化４９３】



実施例3143

実施例３１４３を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

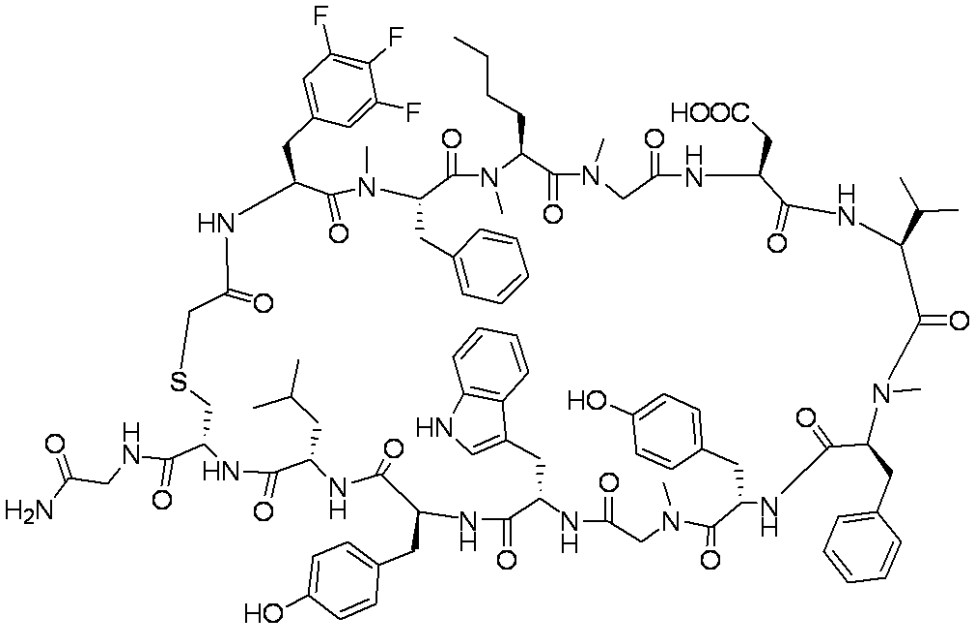
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５．３mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定される純度は９６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３０】

実施例３１４４の製造

【化４９４】



実施例3144

実施例３１４４を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

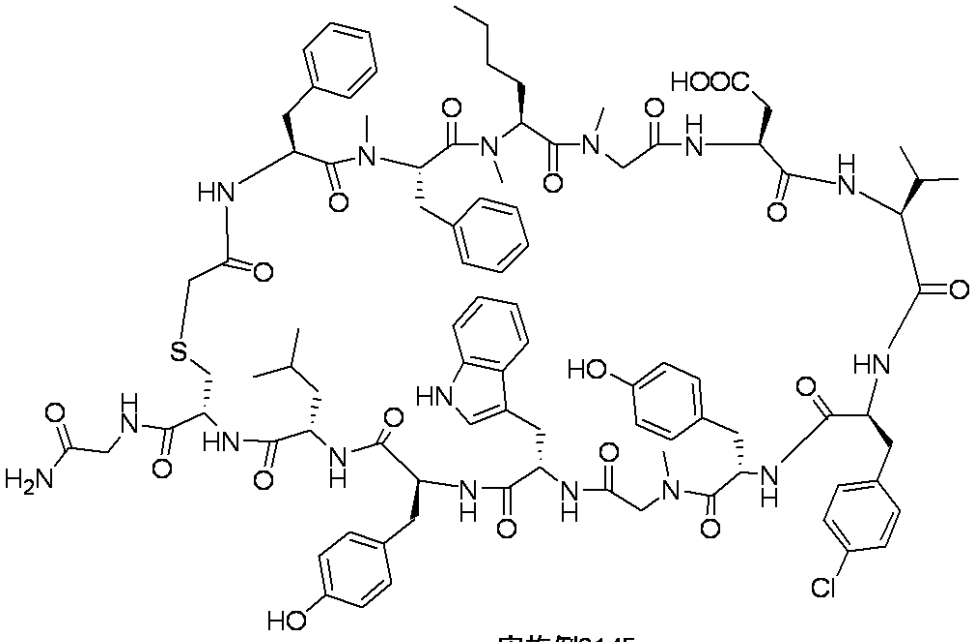
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：．２５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５．１mgであり、３０分にわたり３５％～９５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定される純度は９５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３１】

実施例３１４５の製造

【化４９５】



実施例3145

実施例３１４５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１８.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

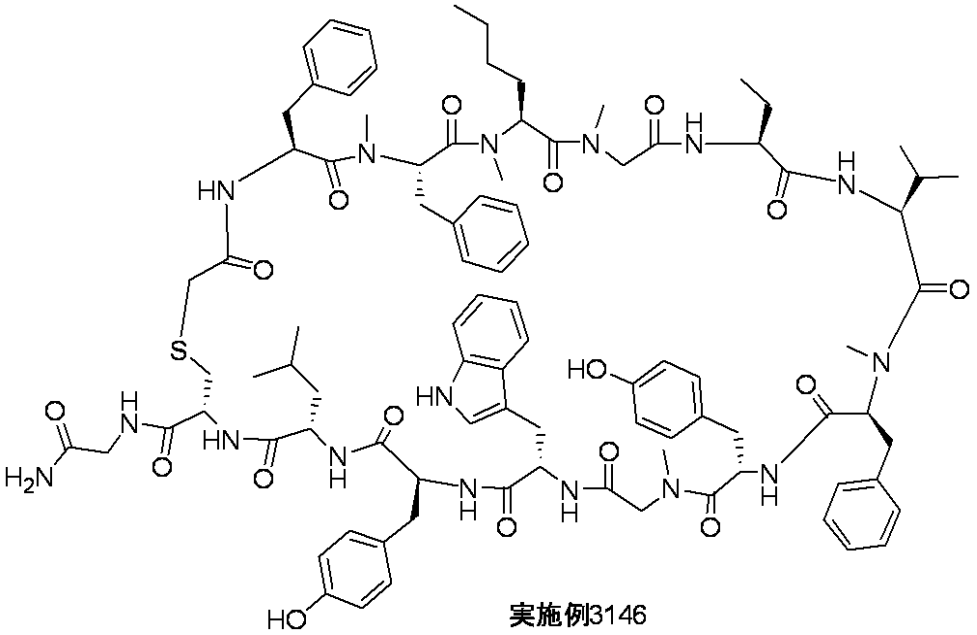
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０９.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３２】

実施例３１４６の製造

【化４９６】



実施例3146

実施例３１４６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

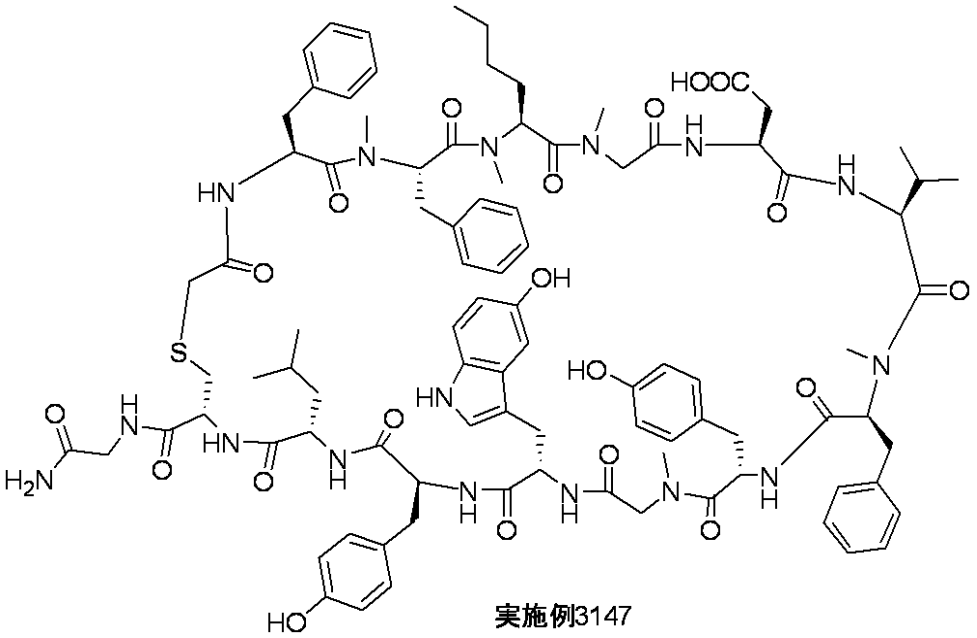
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８３.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８３.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３３】

実施例３１４７の製造

【化４９７】



実施例3147

実施例３１４７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

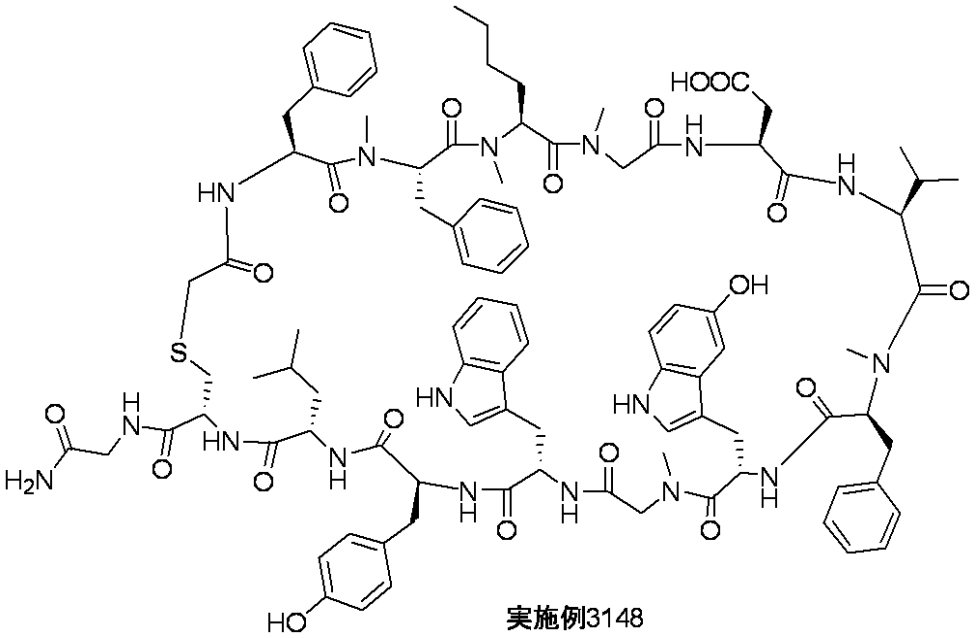
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３４】

実施例３１４８の製造

【化４９８】



実施例3148

実施例３１４８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

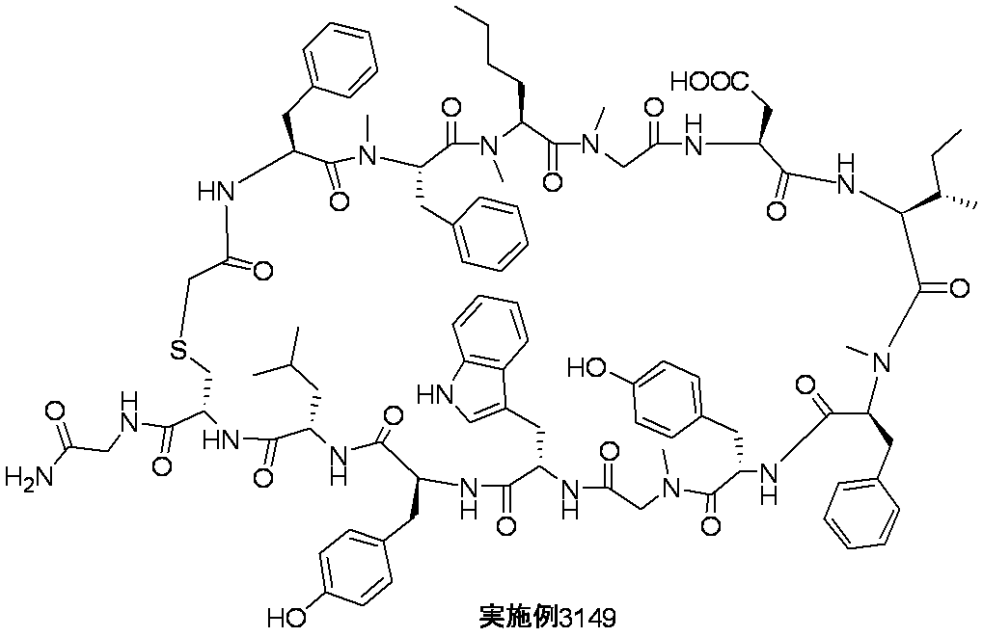
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３５】

実施例３１４９の製造

【化４９９】



実施例3149

実施例３１４９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

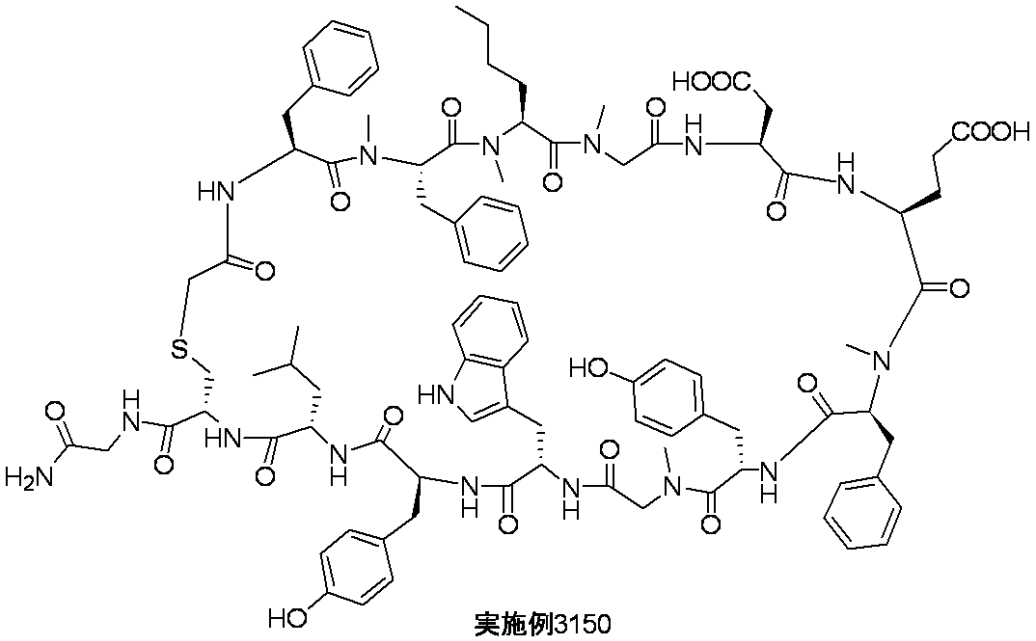
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３６】

実施例３１５０の製造

【化５００】



実施例3150

実施例３１５０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１２.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

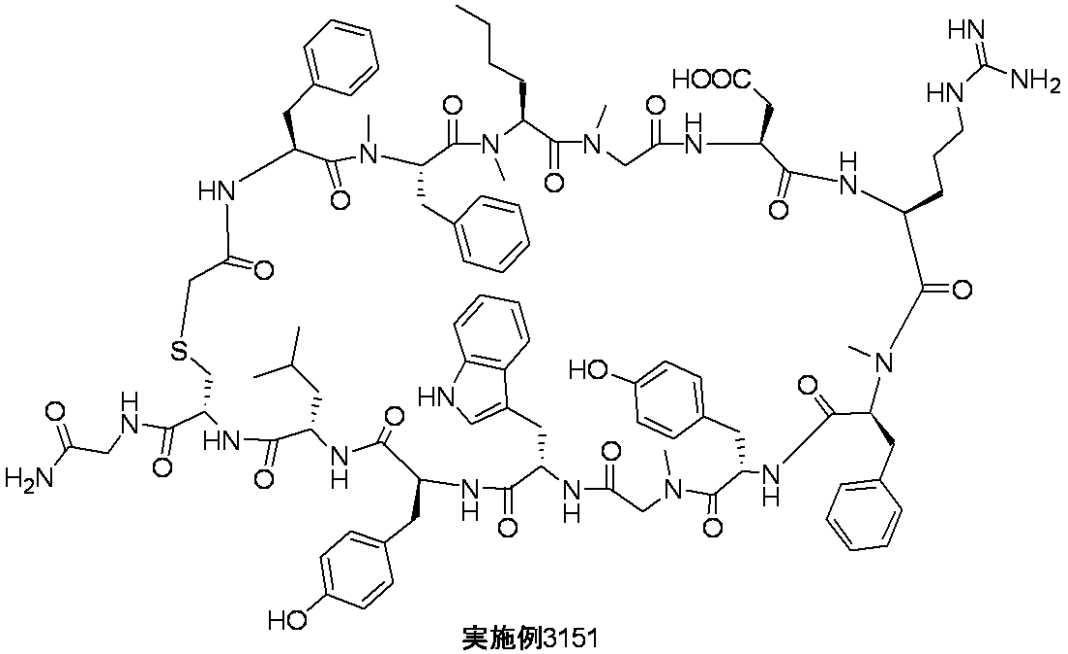
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３７】

実施例３１５１の製造

【化５０１】



実施例3151

実施例３１５１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５－６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ フェニル、１９×１５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：５～５５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに１０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

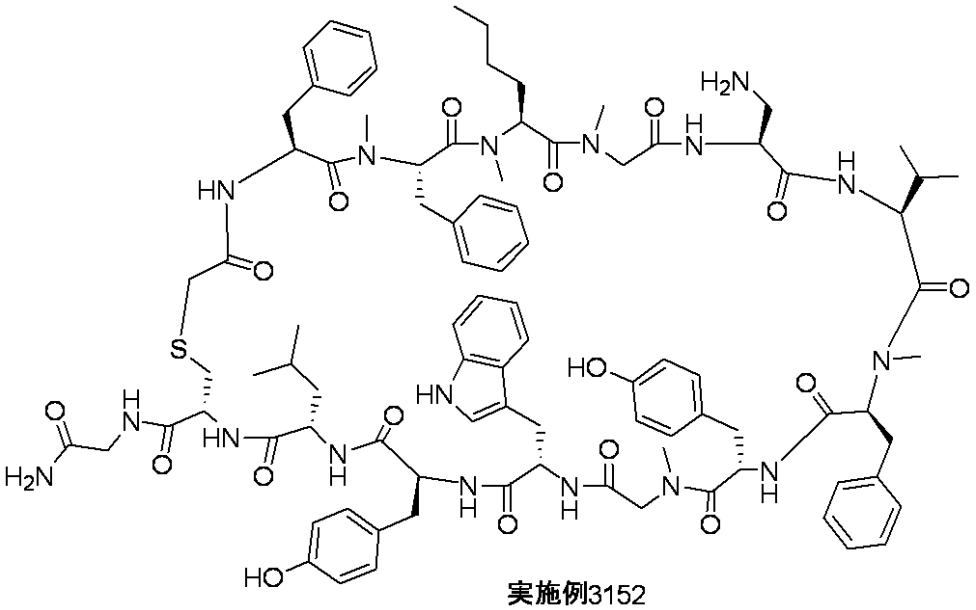
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３８】

実施例３１５２の製造

【化５０２】



実施例3152

実施例３１５２を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％純度であった。

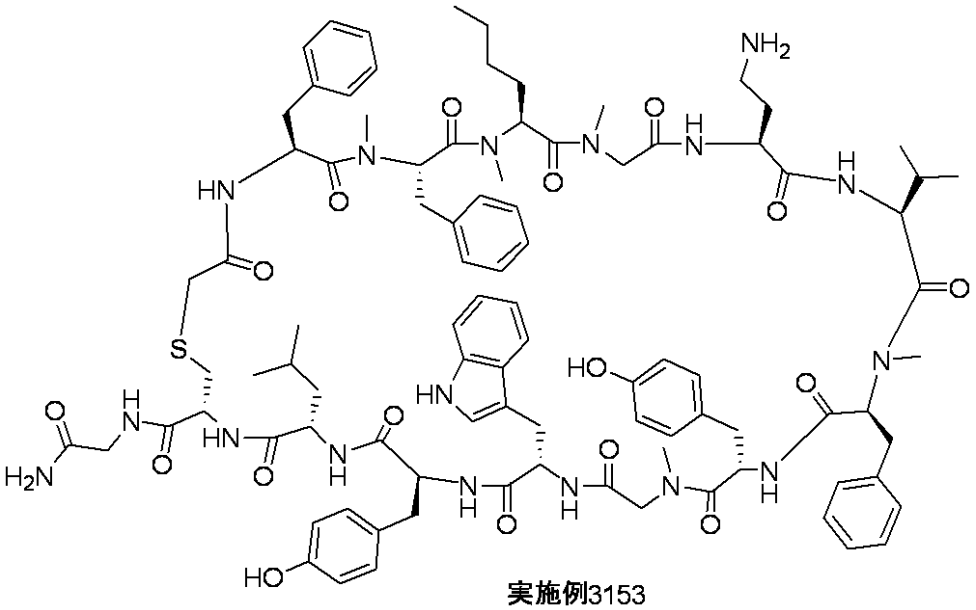
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８４.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８４.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９３９】

実施例３１５３の製造

【化５０３】



実施例3153

実施例３１５３を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２．３㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％純度であった。

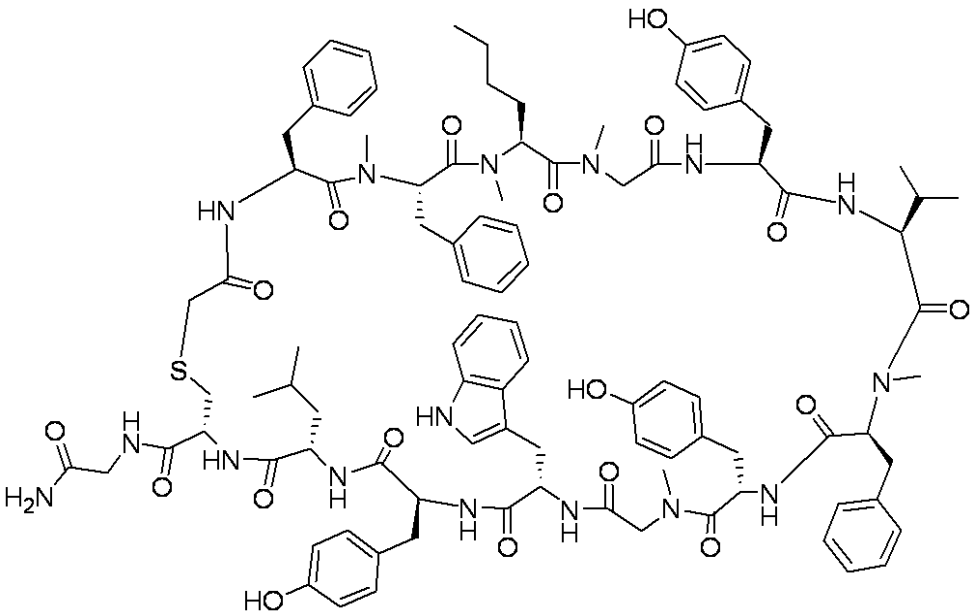
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４０】

実施例３１５４の製造

【化５０４】



実施例3154

実施例３１５４を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％純度であった。

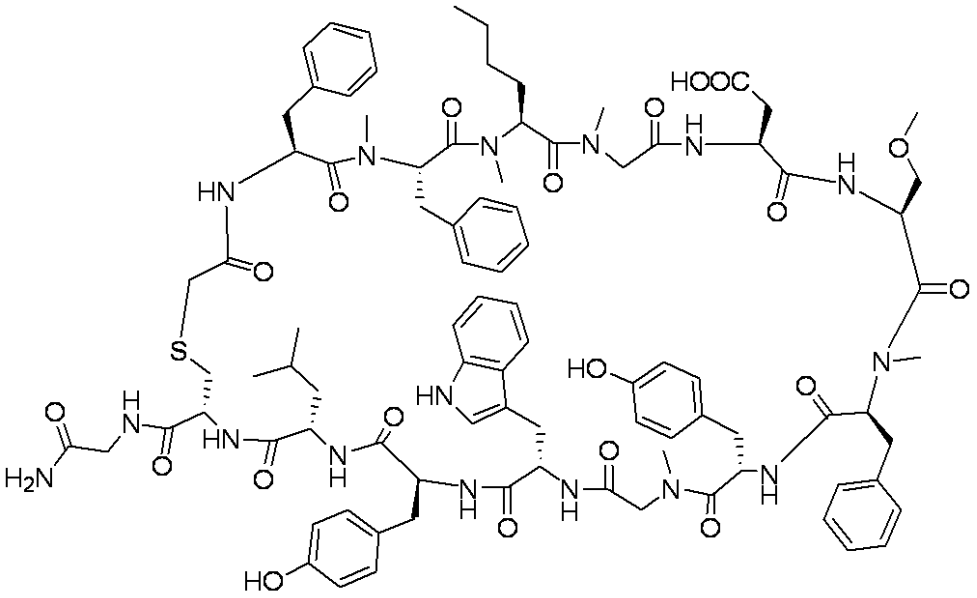
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３．１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４１】

実施例３１５５の製造

【化５０５】



実施例3155

実施例３１５５を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１５．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％純度であった。

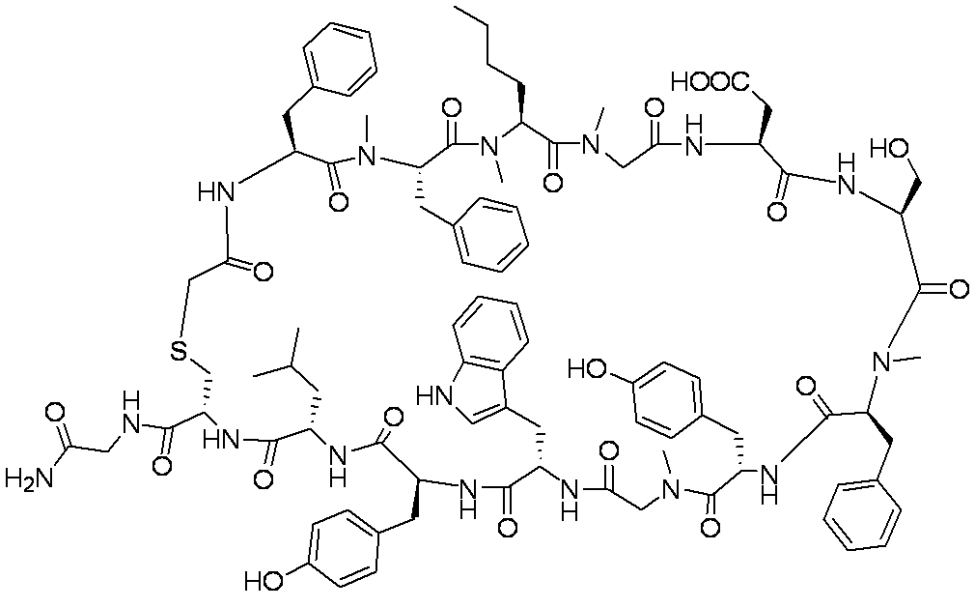
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４２】

実施例３１５６の製造

【化５０６】



実施例3156

実施例３１５６を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成配列に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％純度であった。

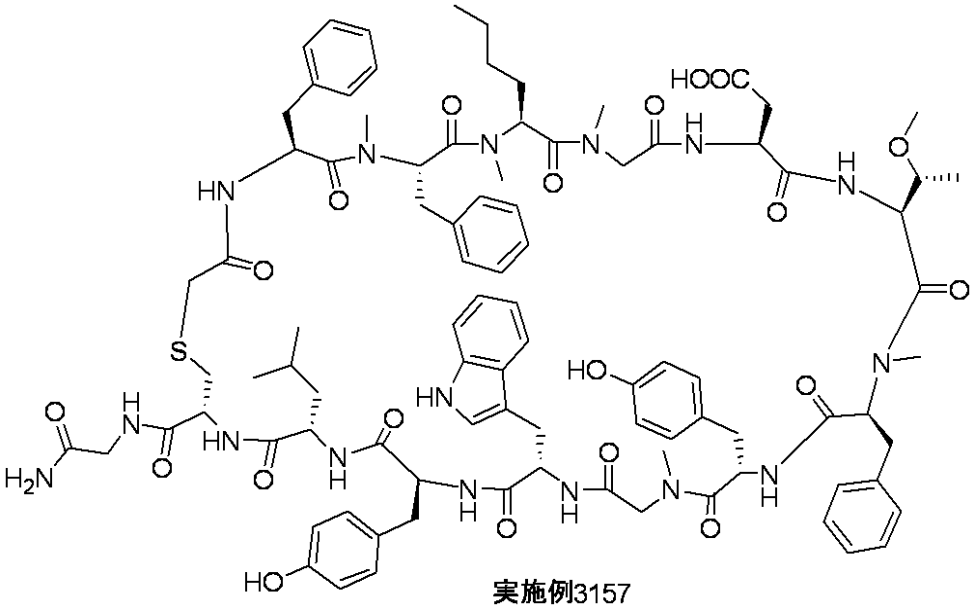
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４３】

実施例３１５７の製造

【化５０７】



実施例3157

実施例３１５７を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％純度であった。

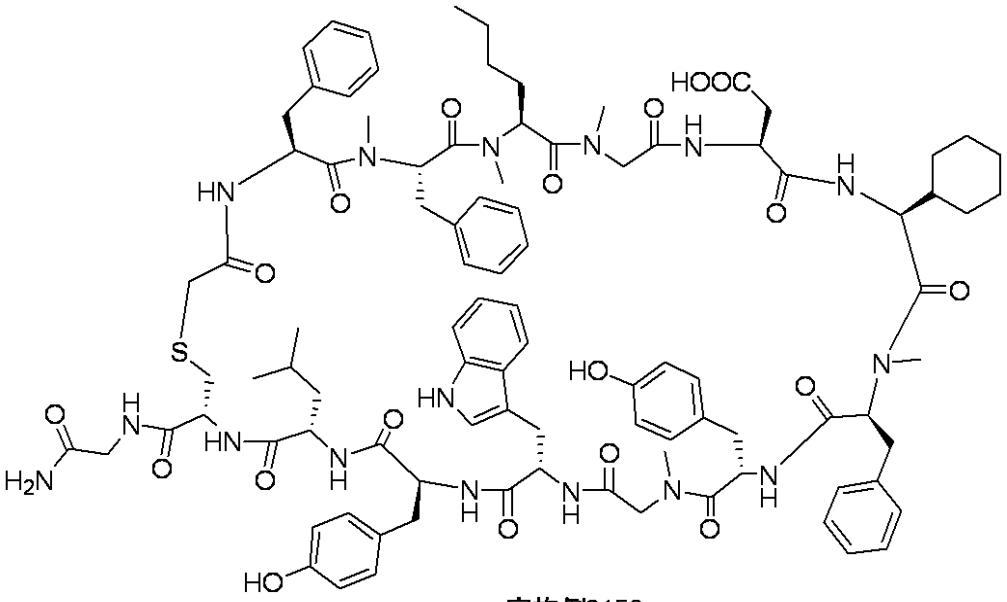
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４４】

実施例３１５８の製造

【化５０８】



実施例3158

実施例３１５８を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％純度であった。

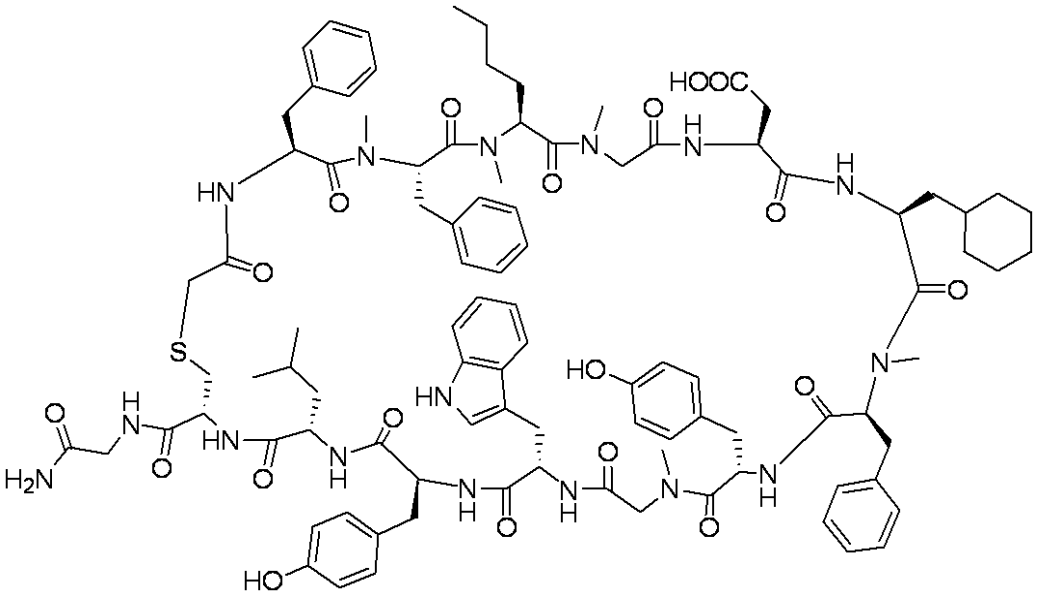
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４５】

実施例３１５９の製造

【化５０９】



実施例3159

実施例３１５９を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１３.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％純度であった。

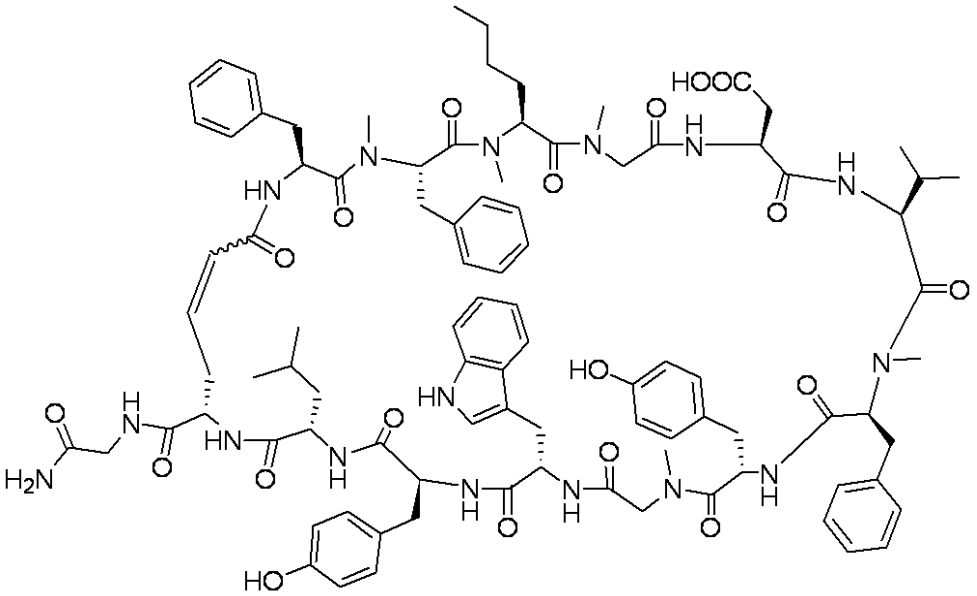
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４６】

実施例３１６０の製造

【化５１０】



実施例3160

実施例３１６０を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”および“カスタムアミノ酸カップリング方法”。

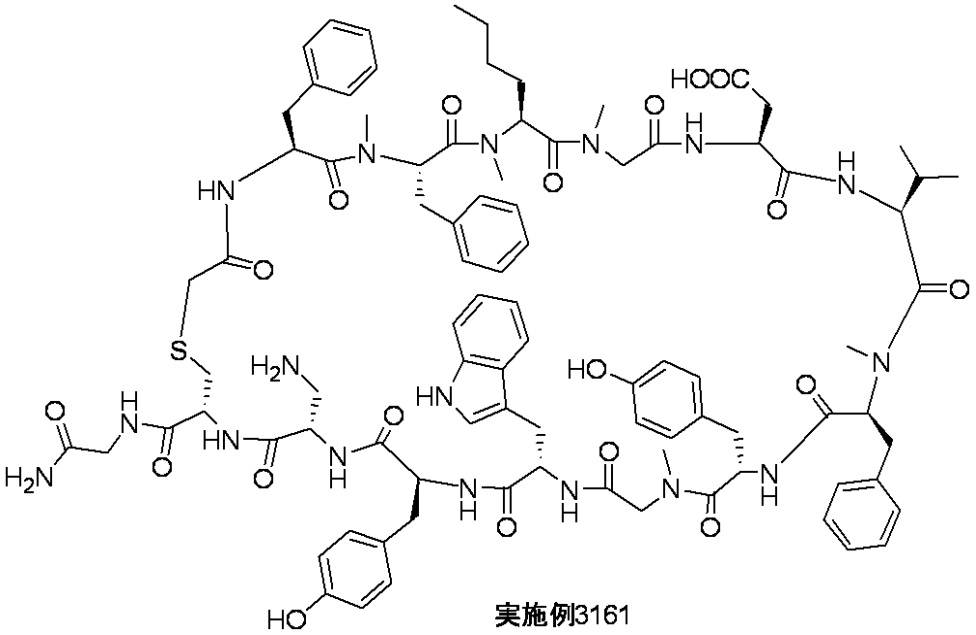
上記ペプチジル－樹脂(０.０３３mmol)をN_2でパージし、マイクロ波リアクター用１５mL円錐形バイアル(撹拌子を備える)に入れた。次いで５mLの１,２－ジクロロエタンに溶解した０.０３３mmolのHoveydaGrubbs第二世代触媒を添加した。混合物をマイクロ波で１２０℃で１時間加熱した。反応完了後、樹脂を濾過し、フィルターを備えたシリンジ中、ＤＭＦ(２×５mL)、次いでＤＣＭ(３×５mL)で洗浄した。包括的脱保護および環化の方法を、実施例３０７８“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”で実施したとおり繰り返した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：３５～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は０.７７mgであり、３０分にわたり３５％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度は８６％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８８.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４７】

実施例３１６１の製造

【化５１１】



実施例3161

実施例３１６１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

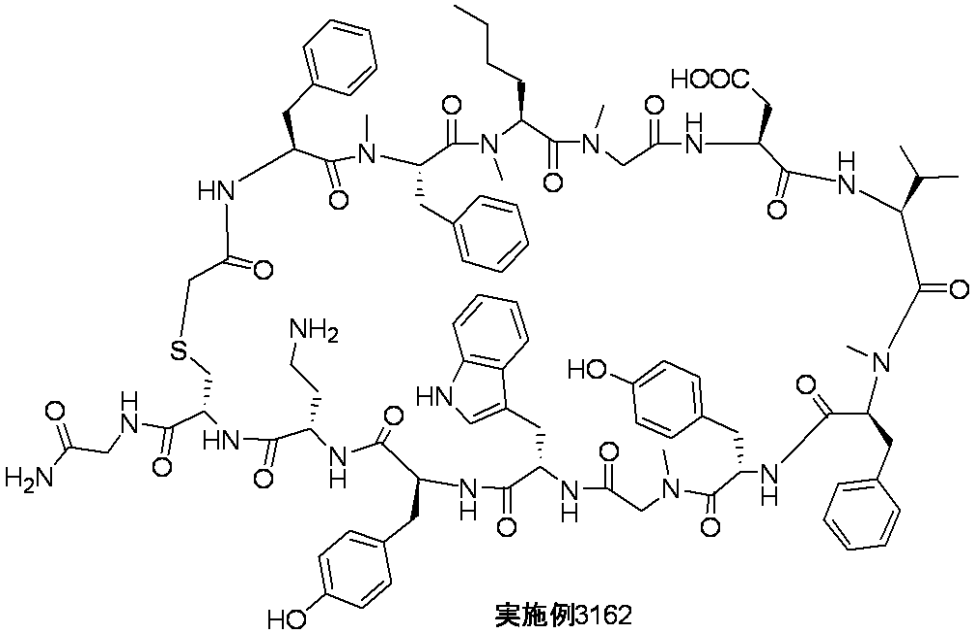
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８５.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８５.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４８】

実施例３１６２の製造

【化５１２】



実施例3162

実施例３１６２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

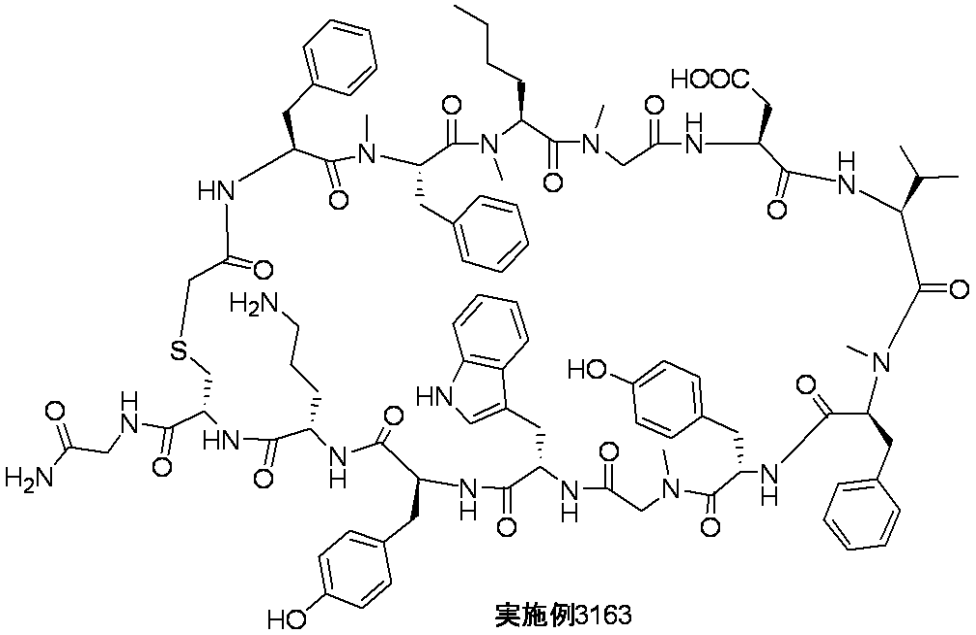
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９４９】

実施例３１６３の製造

【化５１３】



実施例3163

実施例３１６３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

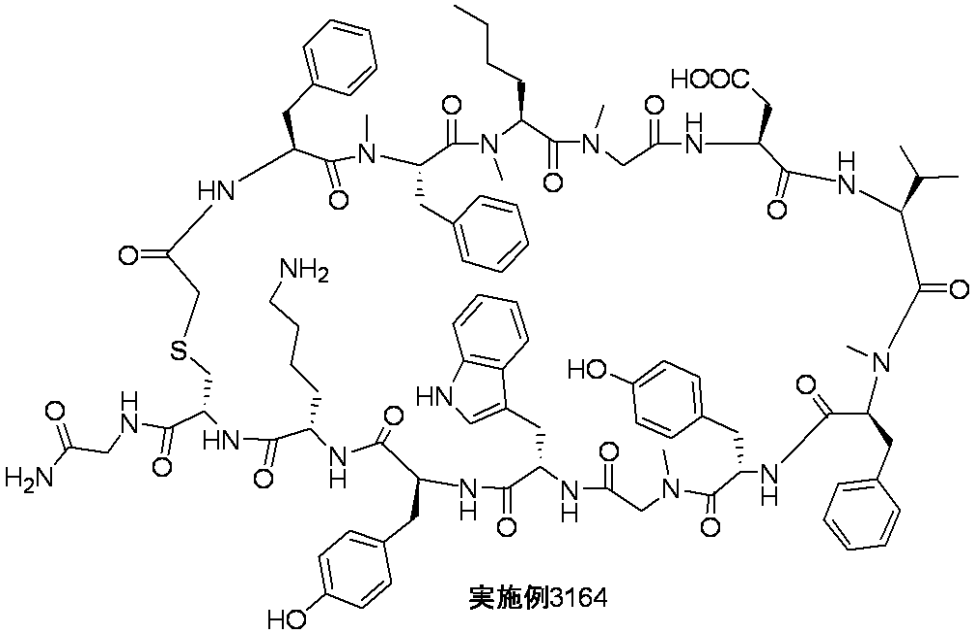
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５０】

実施例３１６４の製造

【化５１４】



実施例3164

実施例３１６４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

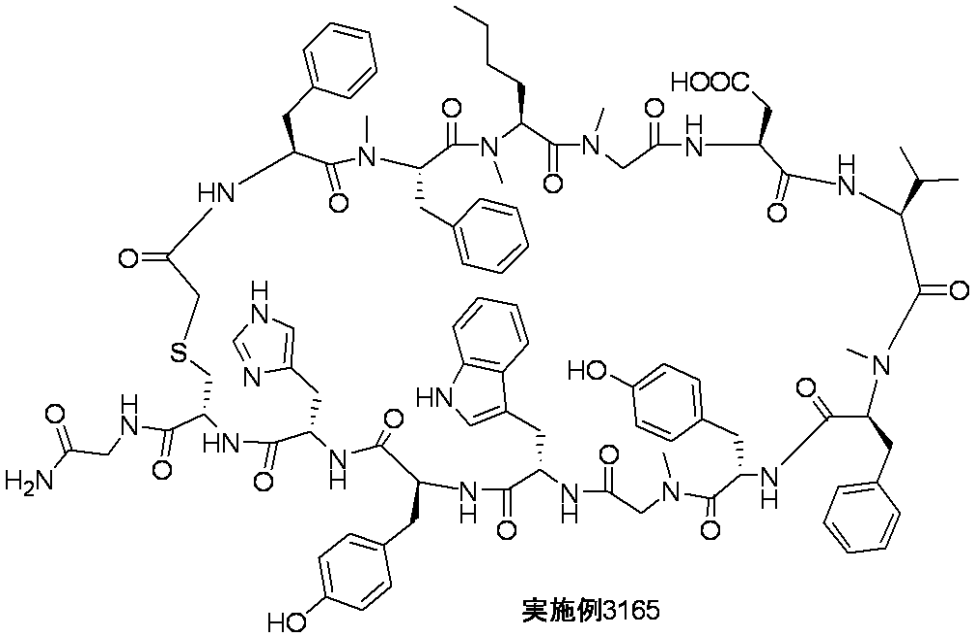
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５１】

実施例３１６５の製造

【化５１５】



実施例3165

実施例３１６５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

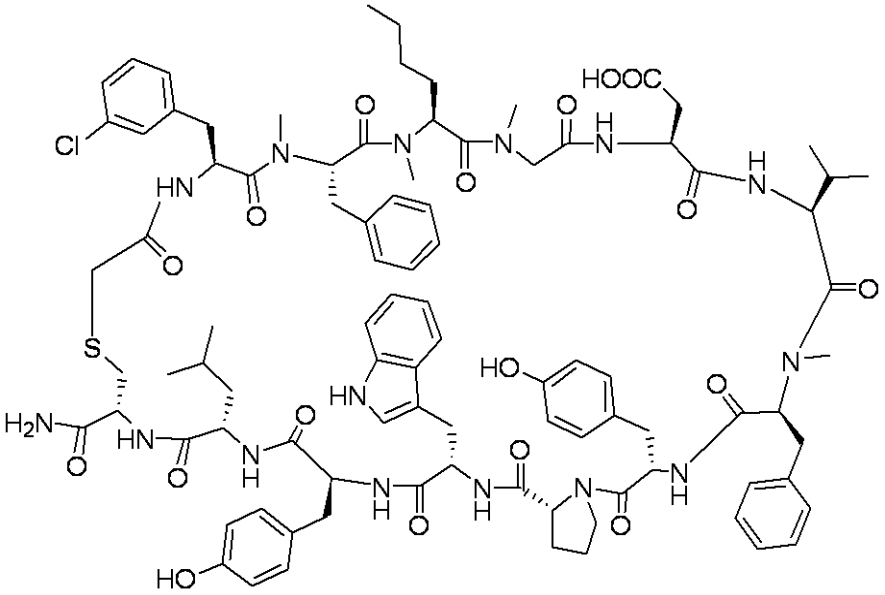
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５２】

実施例３１６６の製造

【化５１６】



実施例3166

実施例３１６６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１８.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

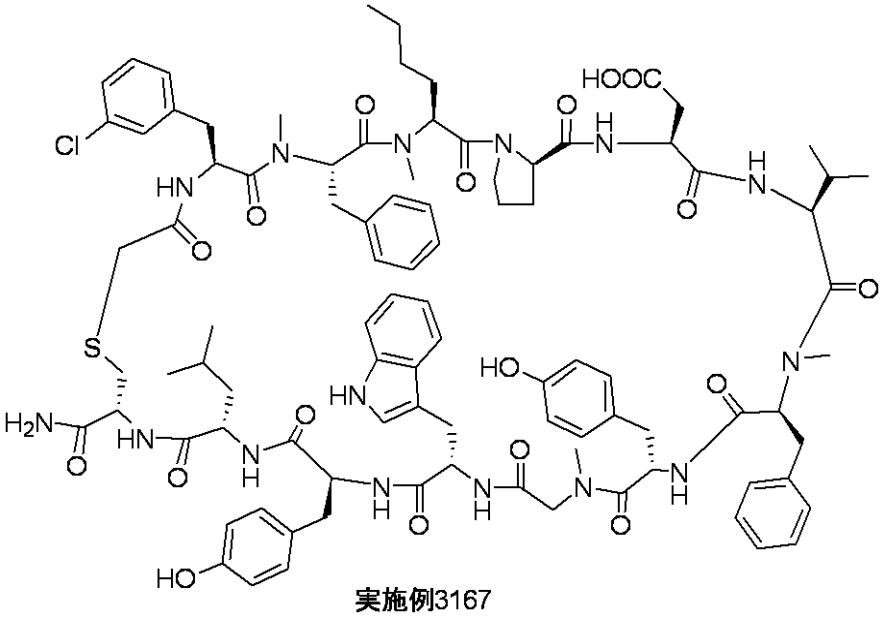
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５３】

実施例３１６７の製造

【化５１７】



実施例3167

実施例３１６７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０.２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

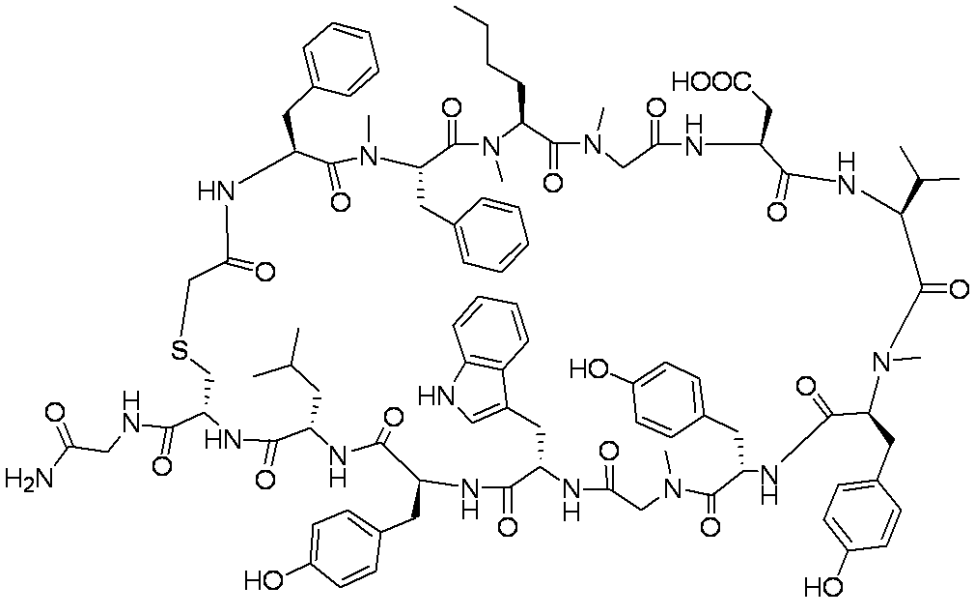
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.１４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５４】

実施例３１６８の製造

【化５１８】



実施例3168

実施例３１６８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１７.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

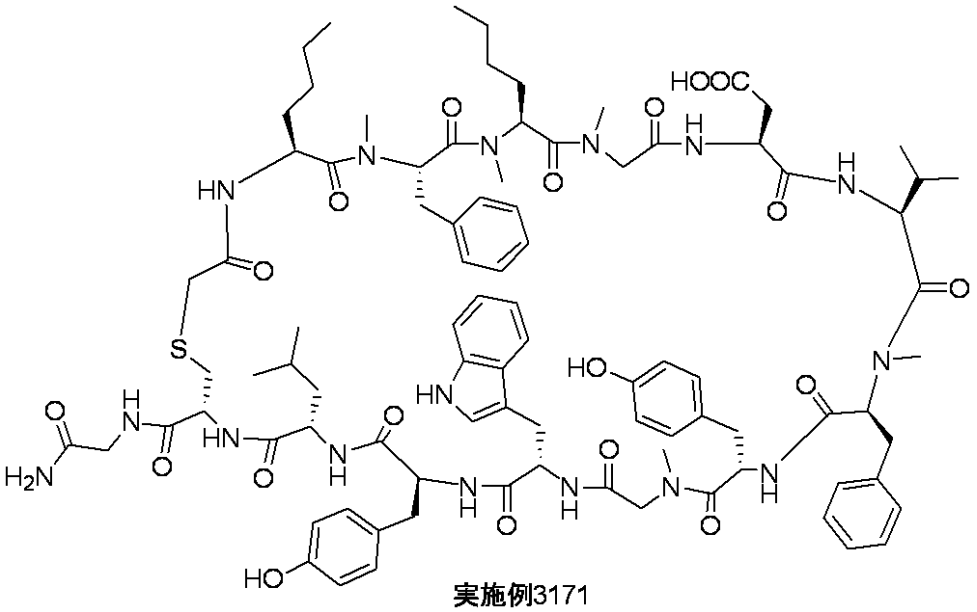
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５５】

実施例３１７１の製造

【化５１９】



実施例3171

実施例３１７１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

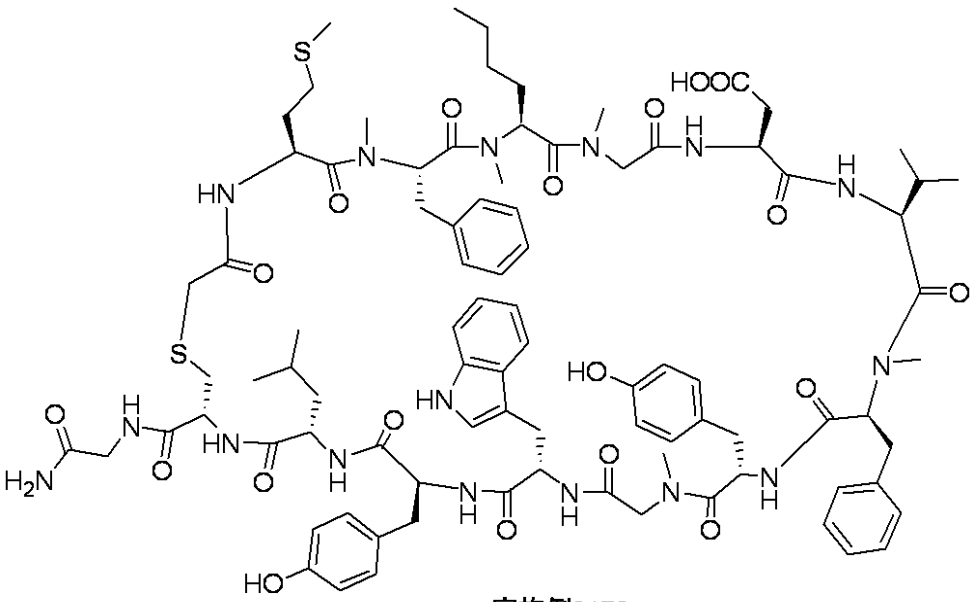
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８１.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８１.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５６】

実施例３１７２の製造

【化５２０】



実施例3172

実施例３１７２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

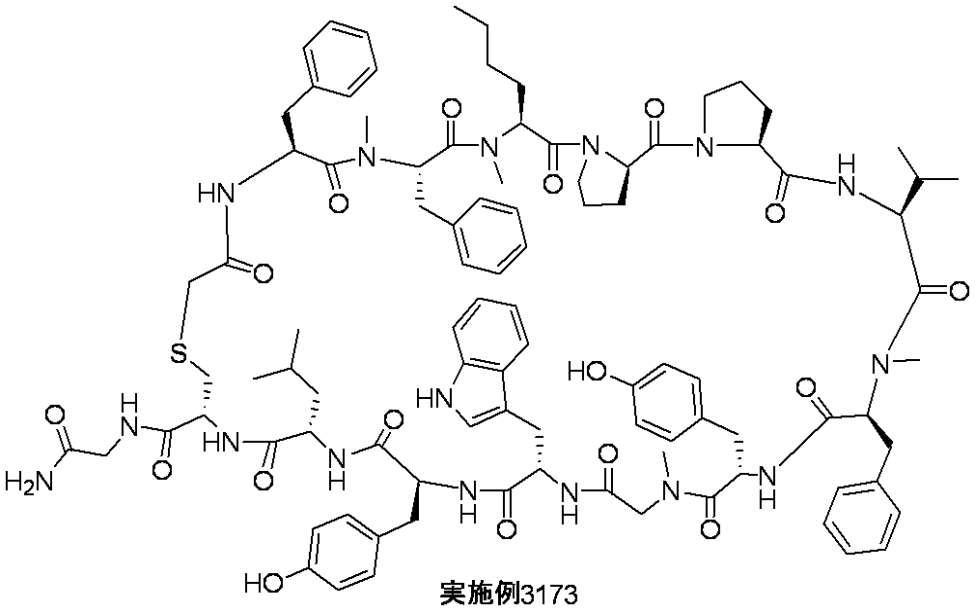
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５７】

実施例３１７３の製造

【化５２１】



実施例3173

実施例３１７３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３５～８０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

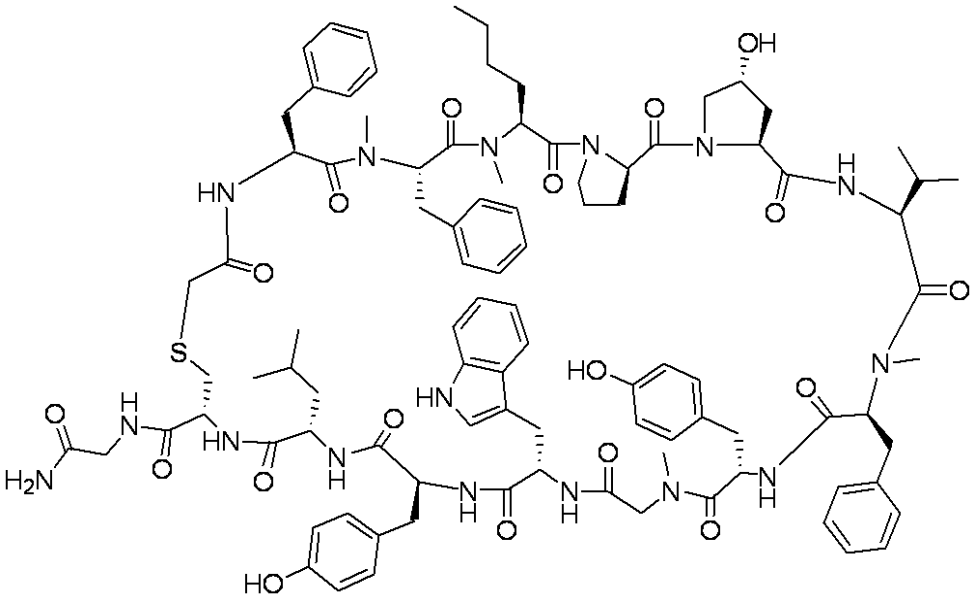
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝２.２６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.２５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０３.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５８】

実施例３１７４の製造

【化５２２】



実施例3174

実施例３１７４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

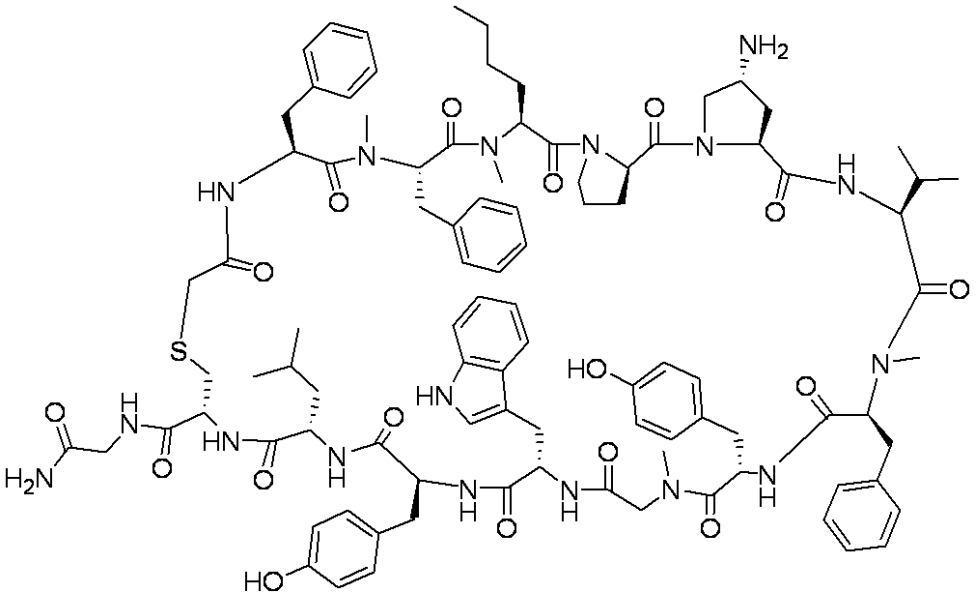
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９５９】

実施例３１７５の製造

【化５２３】



実施例3175

実施例３１７５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９．８ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

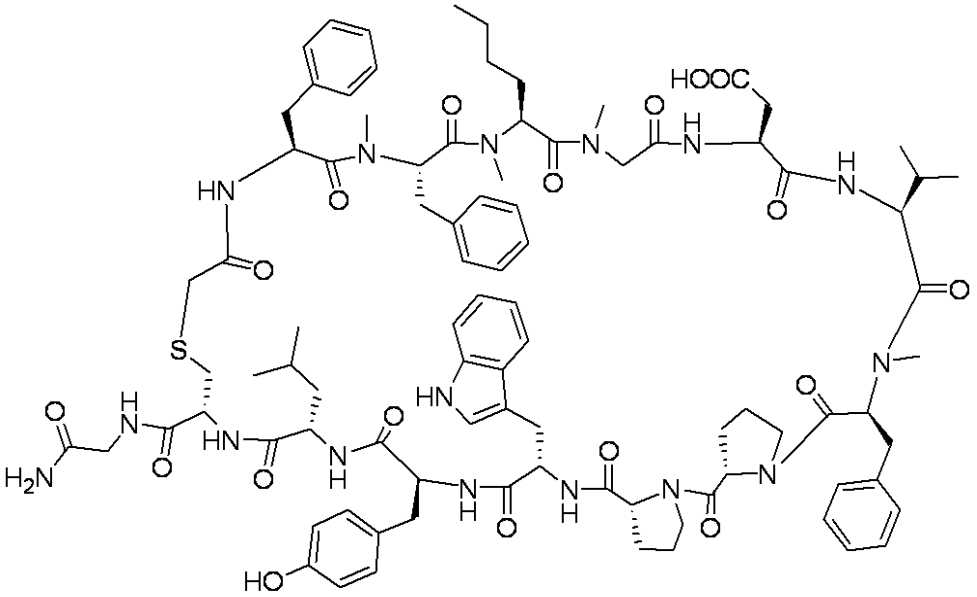
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６０】

実施例３１７６の製造

【化５２４】



実施例3176

実施例３１７６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

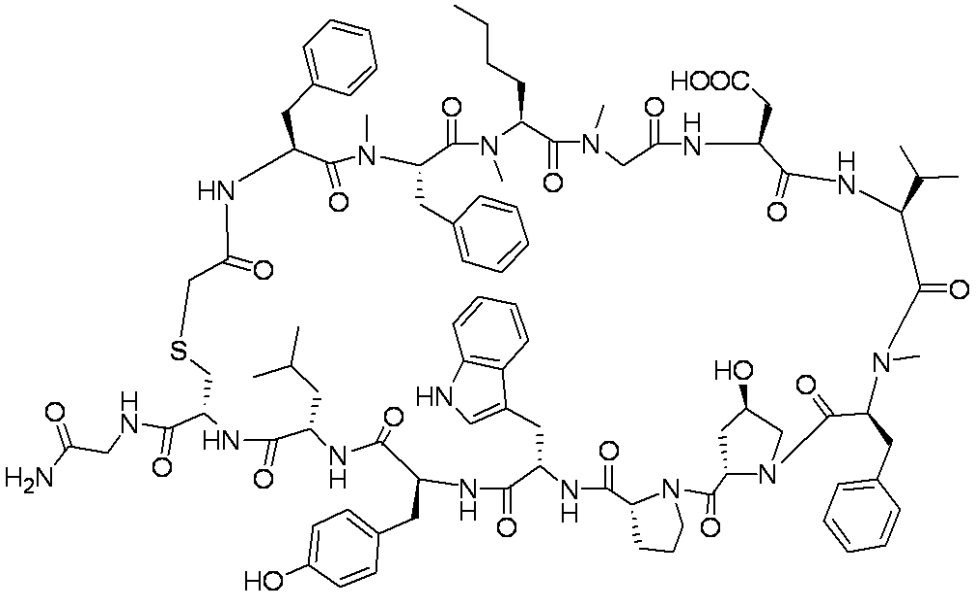
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７９.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６１】

実施例３１７７の製造

【化５２５】



実施例3177

実施例３１７７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

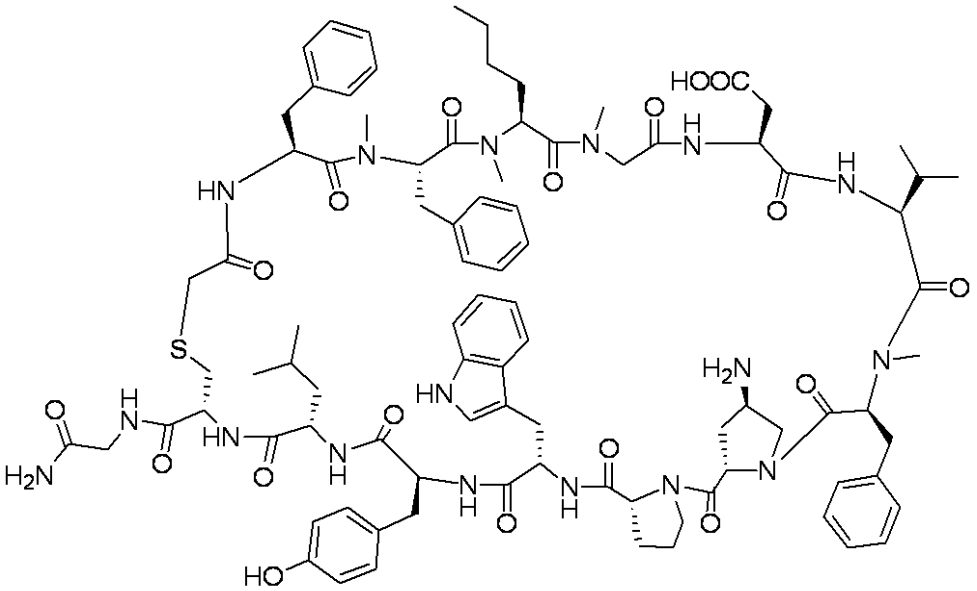
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８７.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８６.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６２】

実施例３１７８の製造

【化５２６】



実施例3178

実施例３１７８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

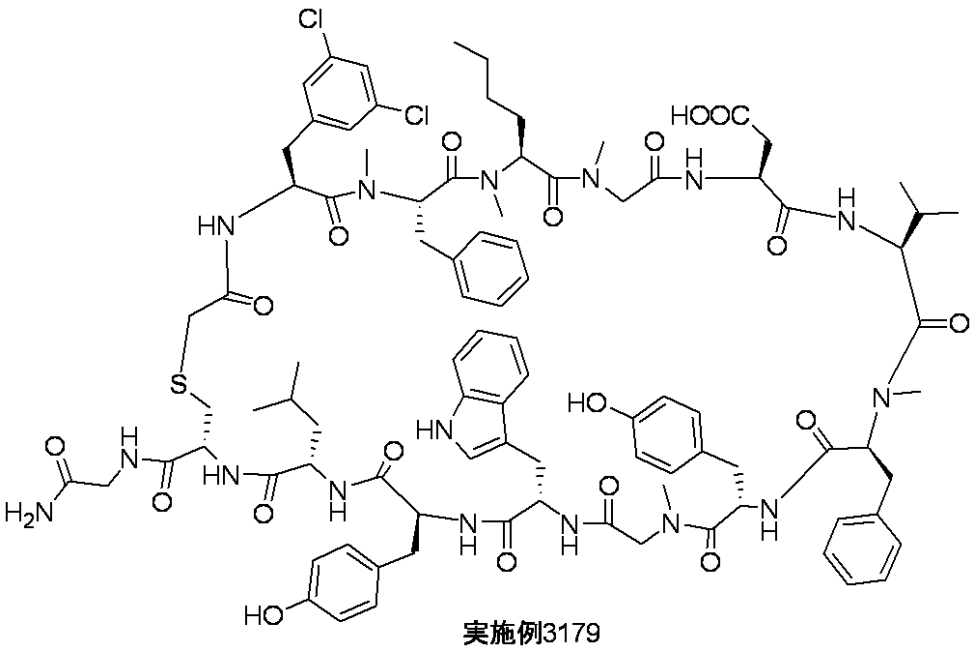
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８７.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６３】

実施例３１７９の製造

【化５２７】



実施例3179

実施例３１７９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロフェニル)プロパン酸を使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

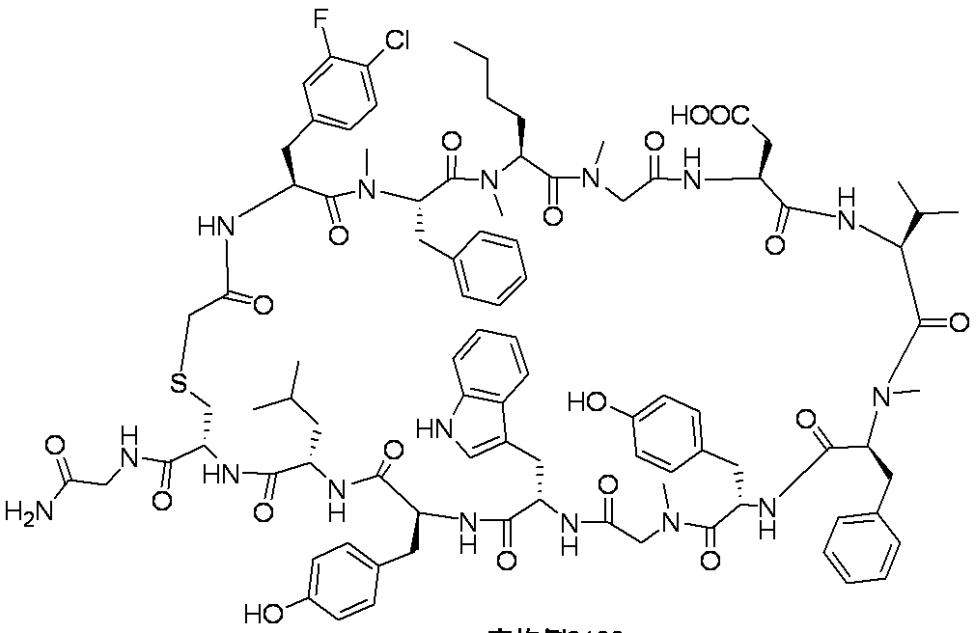
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６４】

実施例３１８０の製造

【化５２８】



実施例3180

実施例３１８０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－クロロ－３－フルオロフェニル)プロパン酸を使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

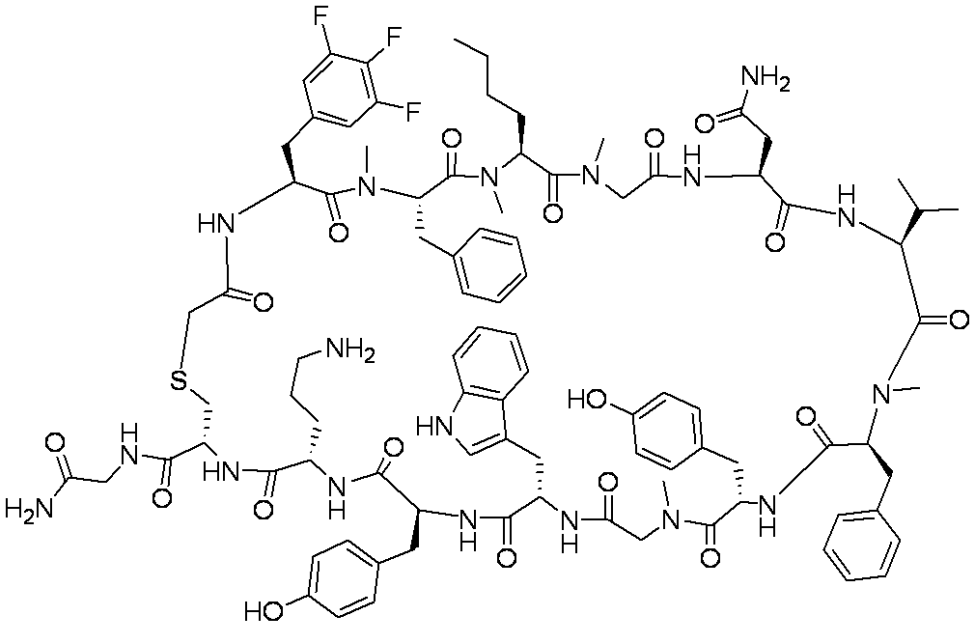
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２４.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６５】

実施例３１８１の製造

【化５２９】



実施例3181

実施例３１８１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

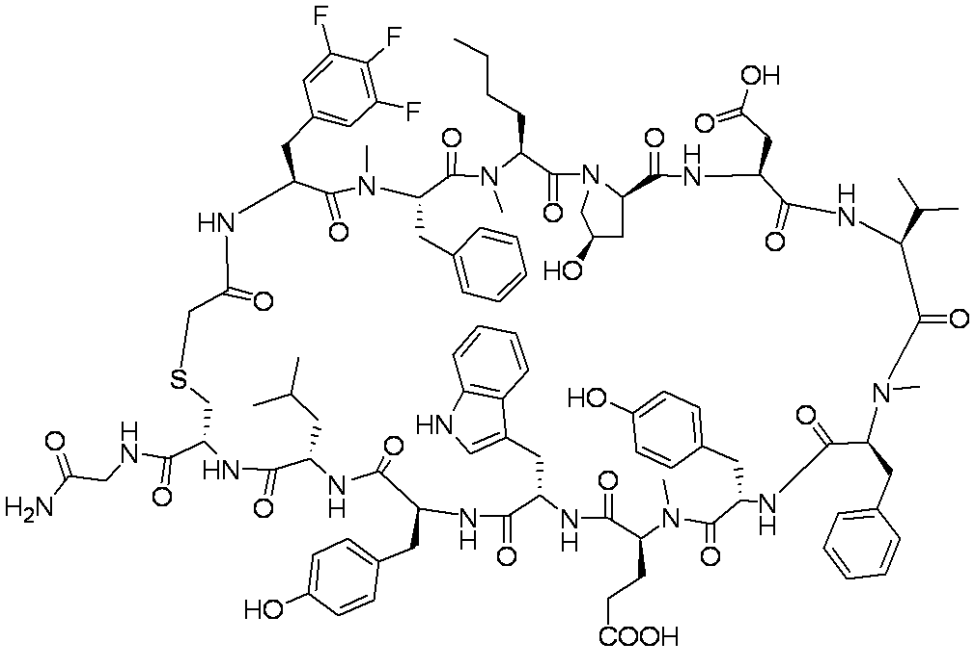
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２５.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９２５.７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６６】

実施例３１８２の製造

【化５３０】



実施例3182

実施例３１８２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６．９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８２．９(Ｍ＋２Ｈ)

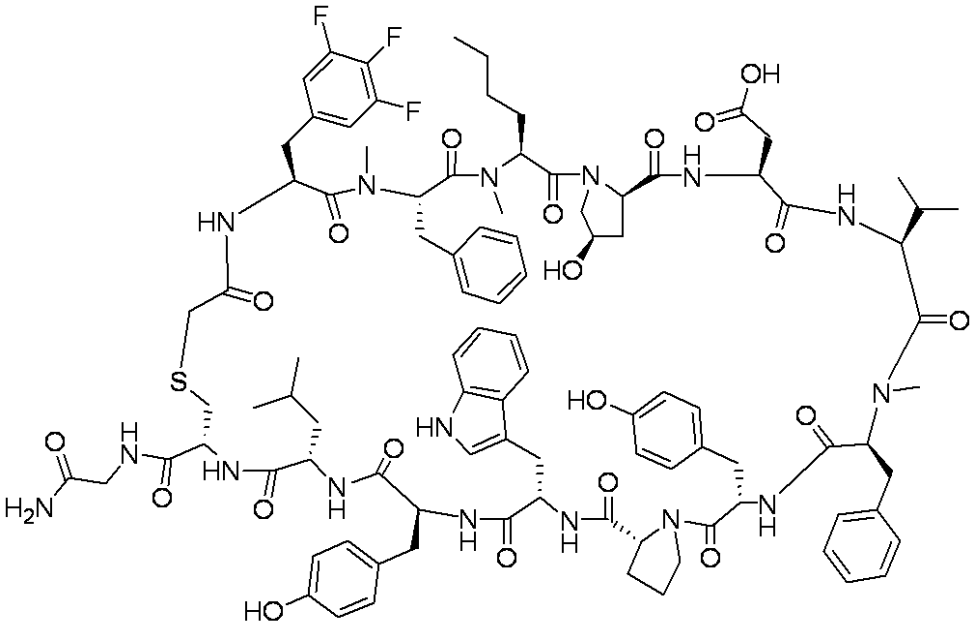
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８２．８(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８２．４３３０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９８２．４３０７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６７】

実施例３１８３の製造

【化５３１】



実施例3183

実施例３１８３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

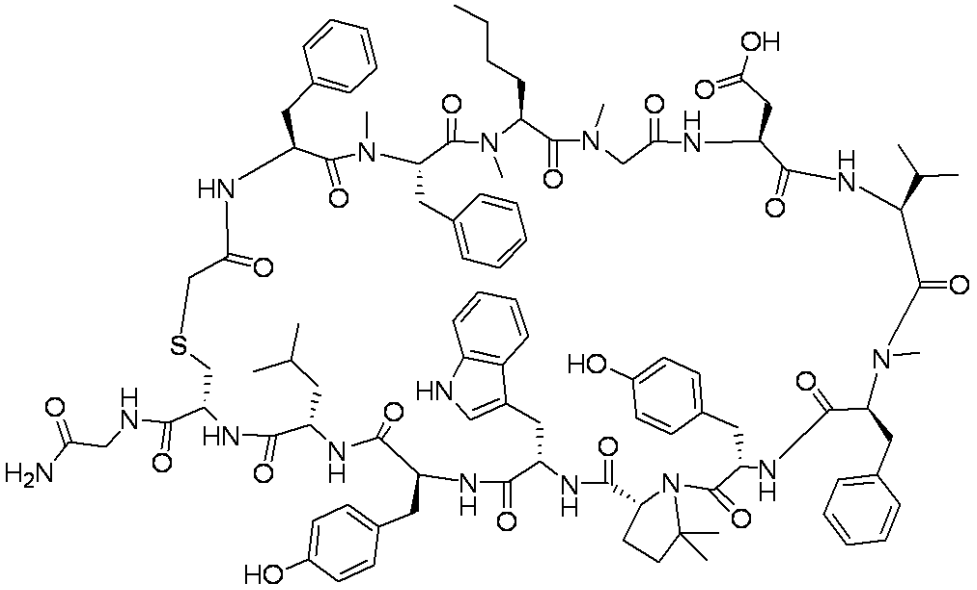
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６８】

実施例３１８４の製造

【化５３２】



実施例3184

実施例３１８４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２１.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

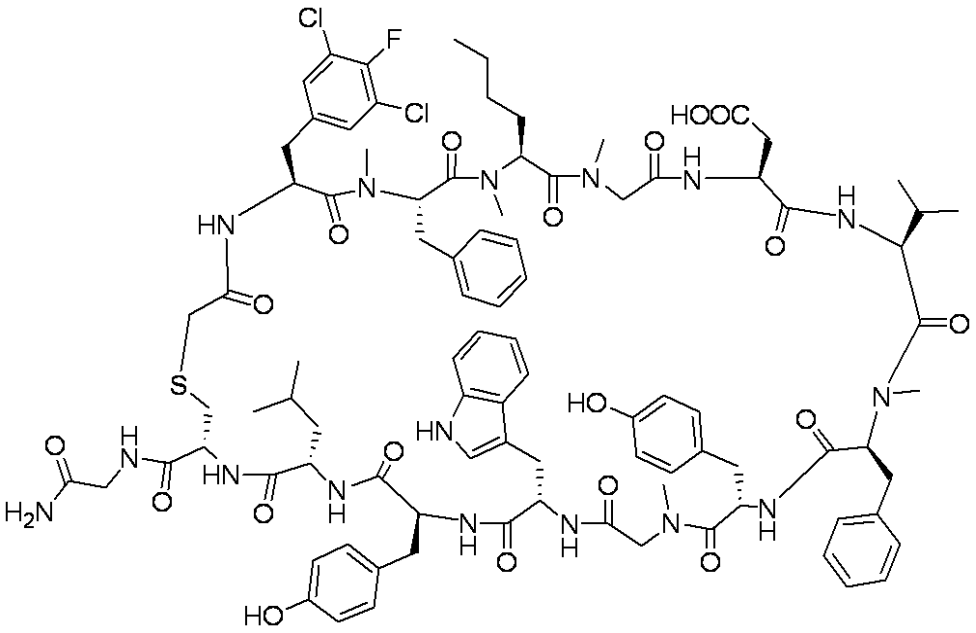
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６.０(Ｍ＋２Ｈ)

【０９６９】

実施例３１８５の製造

【化５３３】



実施例3185

実施例３１８５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(３,５－ジクロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸を使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに６分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

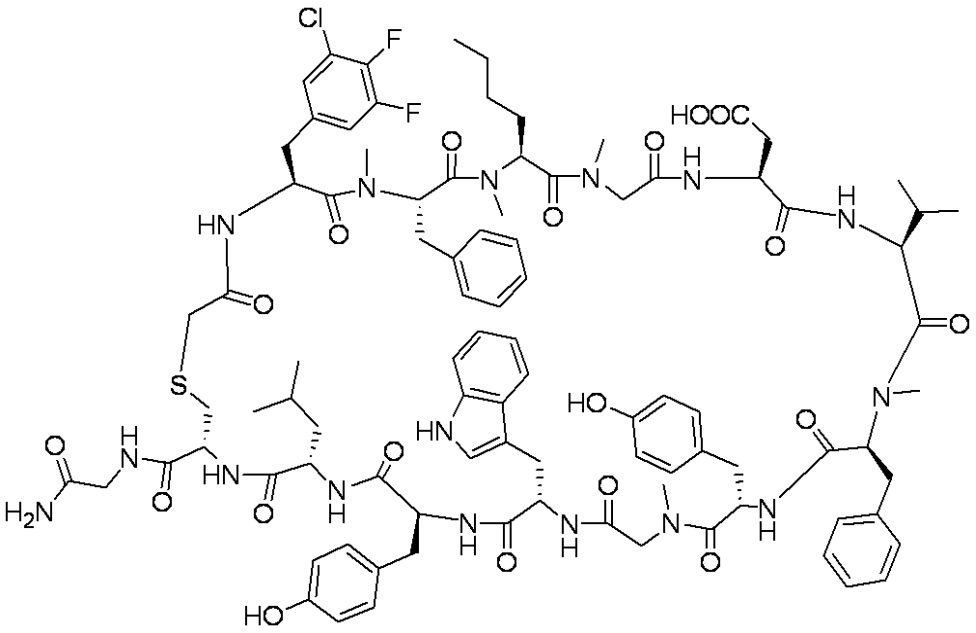
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７０】

実施例３１８６の製造

【化５３４】



実施例3186

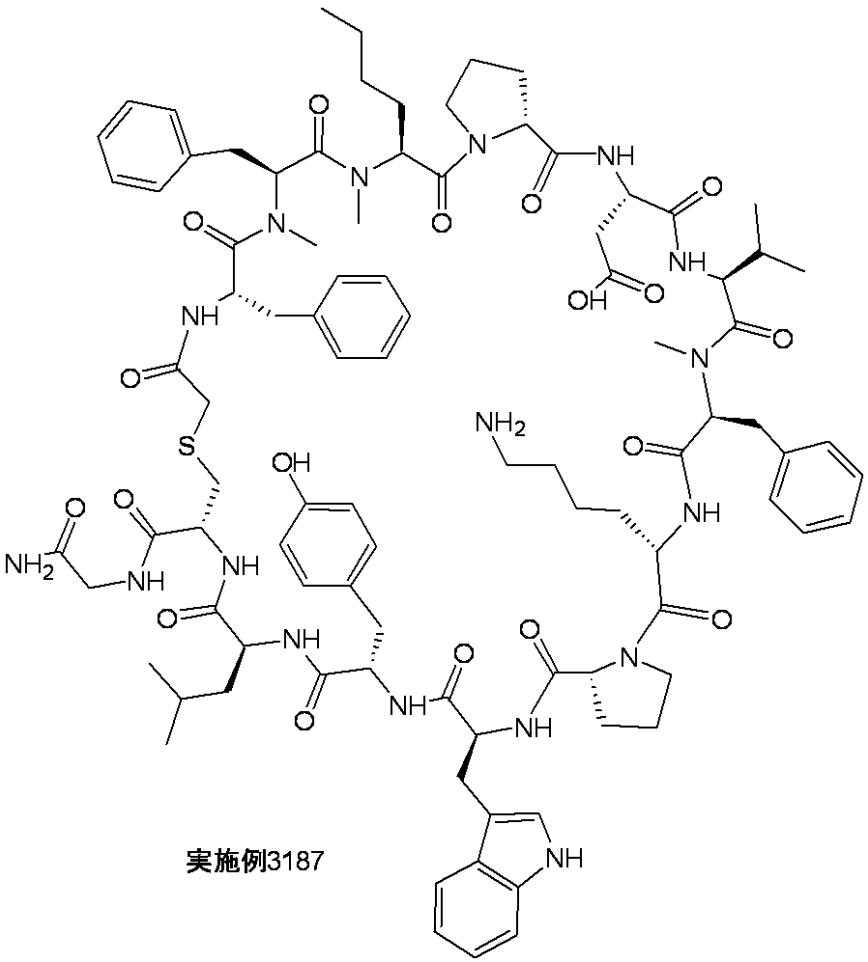
実施例３１８６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(３－クロロ－４,５－ジフルオロフェニル)プロパン酸を使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０.０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０.０５％ＴＦＡ；勾配：.３５～８５％Ｂを５０分かけて、次いで８５％Ｂで５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.３mgであり、２０分にわたる３０％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”により推定される純度は９９％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３.９(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７１】

実施例３１８７の製造

【化５３５】



実施例3187

実施例３１８７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

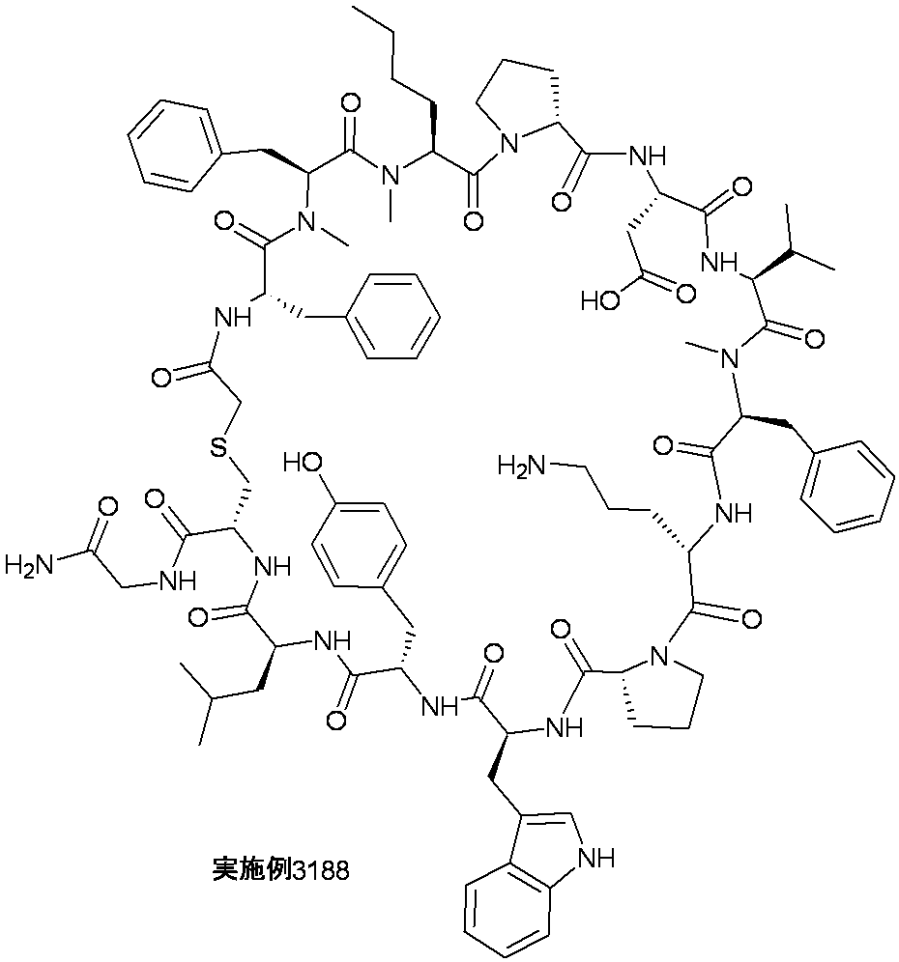
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.５(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７２】

実施例３１８８の製造

【化５３６】



実施例3188

実施例３１８８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は7mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

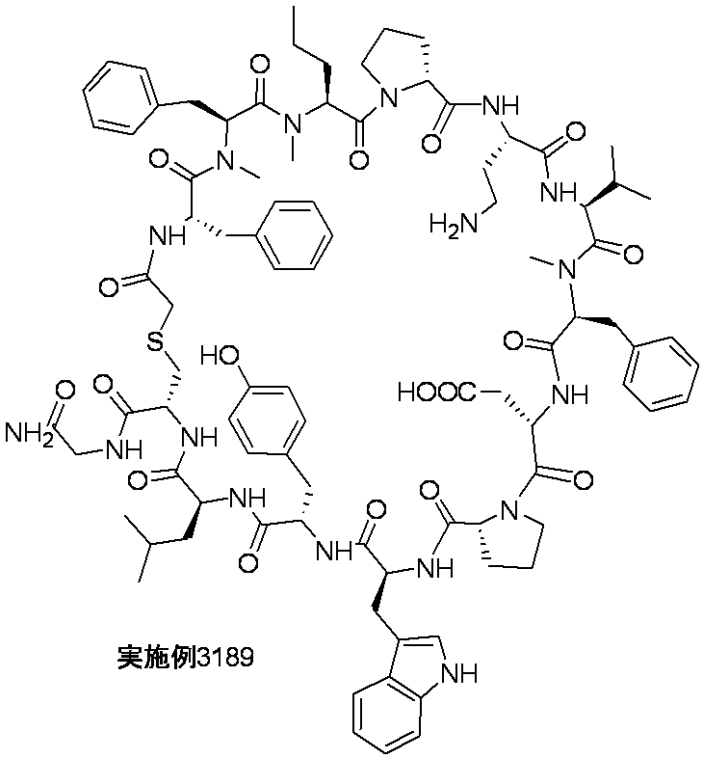
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７３】

実施例３１８９の製造

【化５３７】



実施例3189

実施例３１８９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

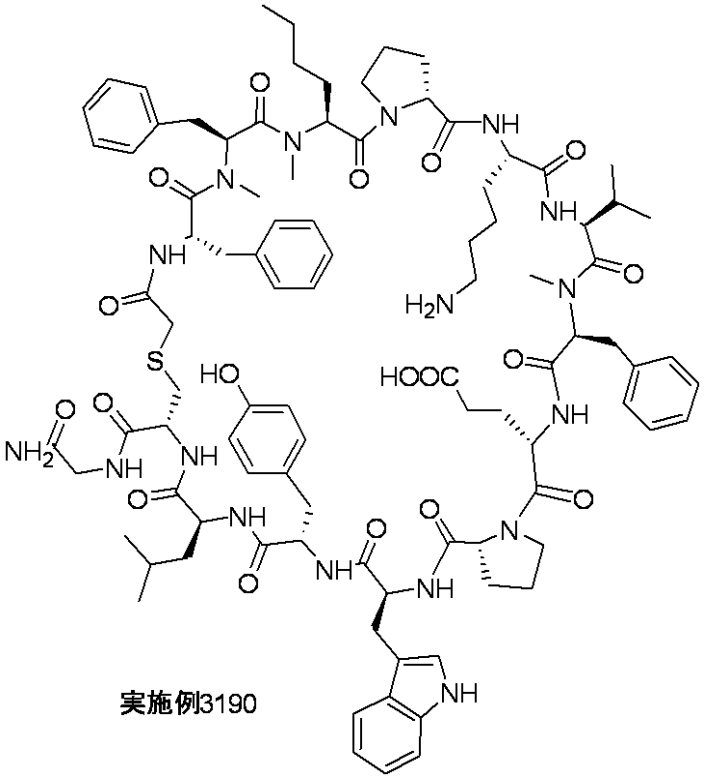
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７４】

実施例３１９０の製造

【化５３８】



実施例３１９０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

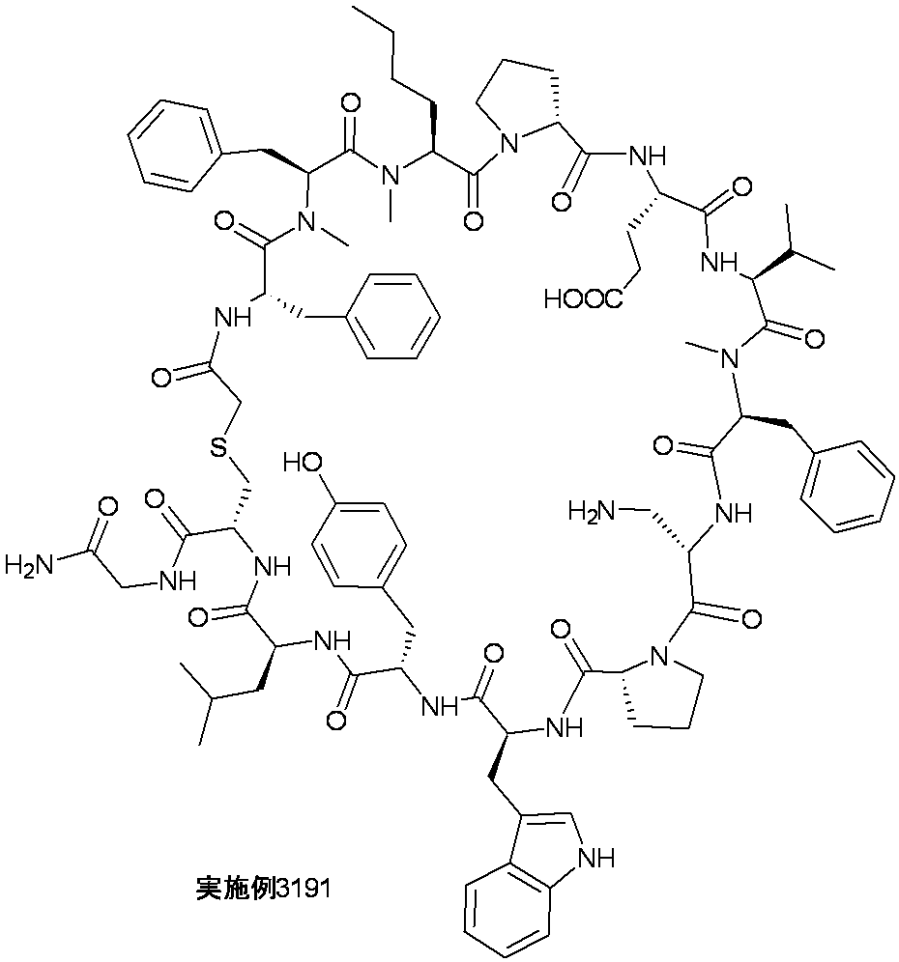
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７５】

実施例３１９１の製造

【化５３９】



実施例3191

実施例３１９１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

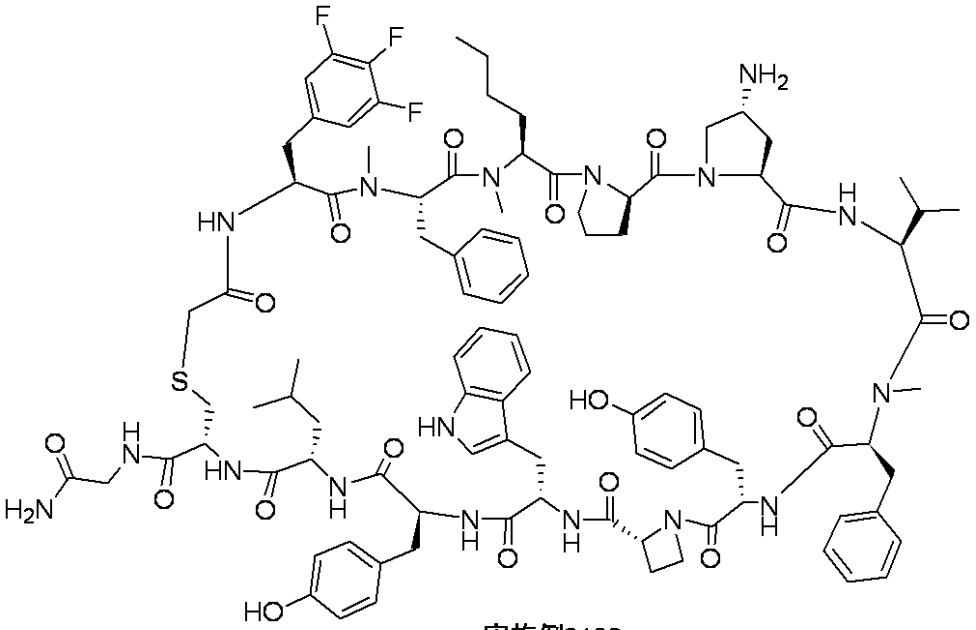
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９３.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７６】

実施例３１９２の製造

【化５４０】



実施例3192

実施例３１９２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜酢酸アンモニウム；勾配：２０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

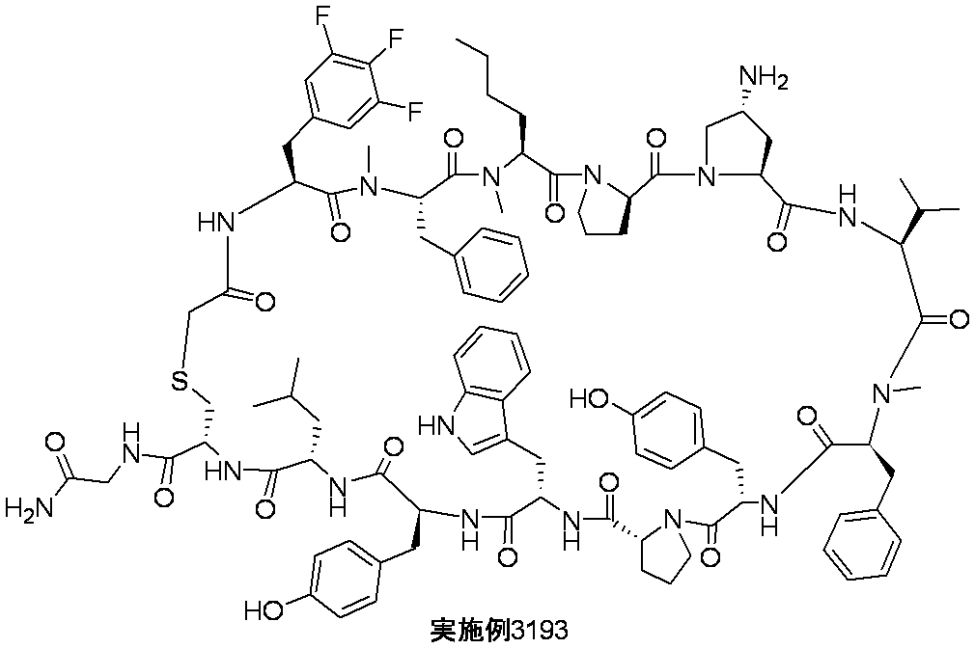
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７７】

実施例３１９３の製造

【化５４１】



実施例3193

実施例３１９３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１％であった。

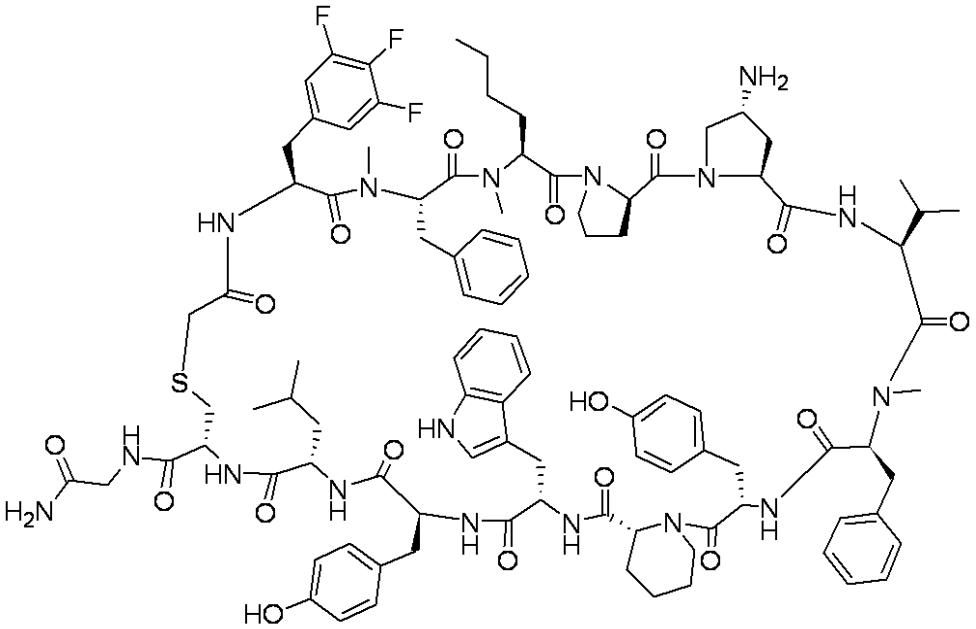
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７８】

実施例３１９４の製造

【化５４２】



実施例3194

実施例３１９４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

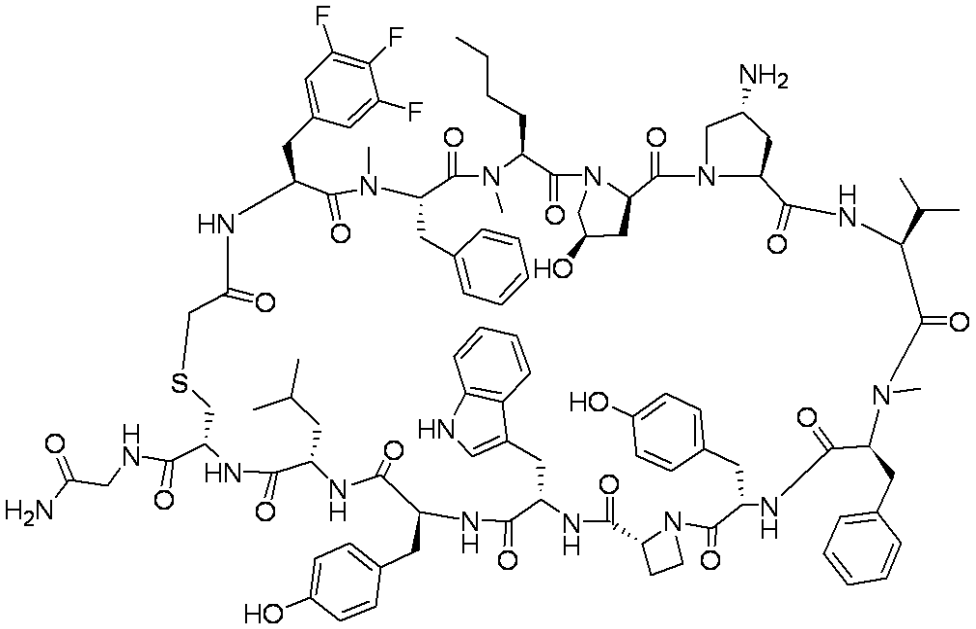
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９７９】

実施例３１９５の製造

【化５４３】



実施例3195

実施例３１９５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

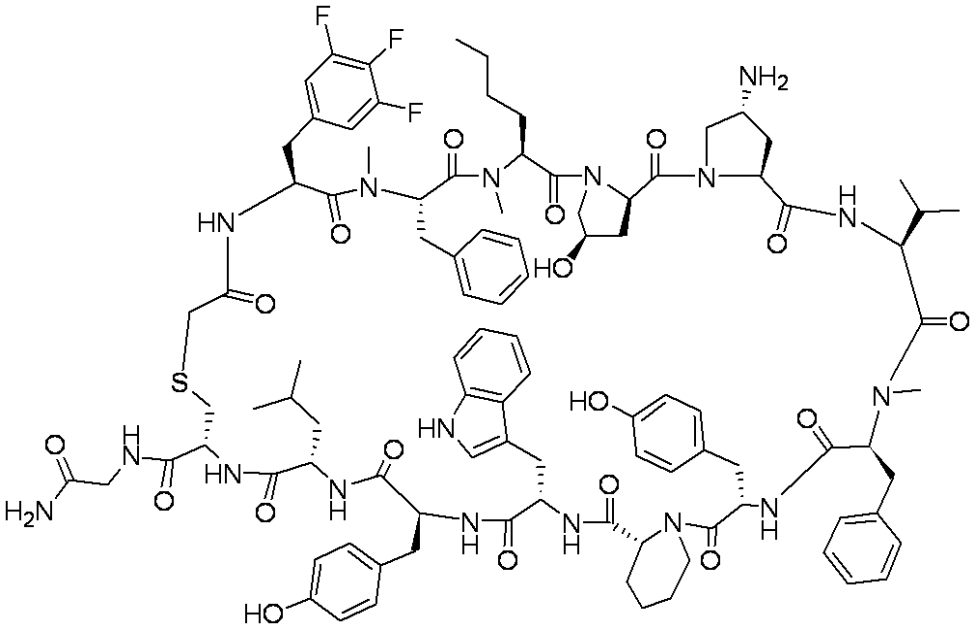
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．２(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８０】

実施例３１９６の製造

【化５４４】



実施例3196

実施例３１９６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

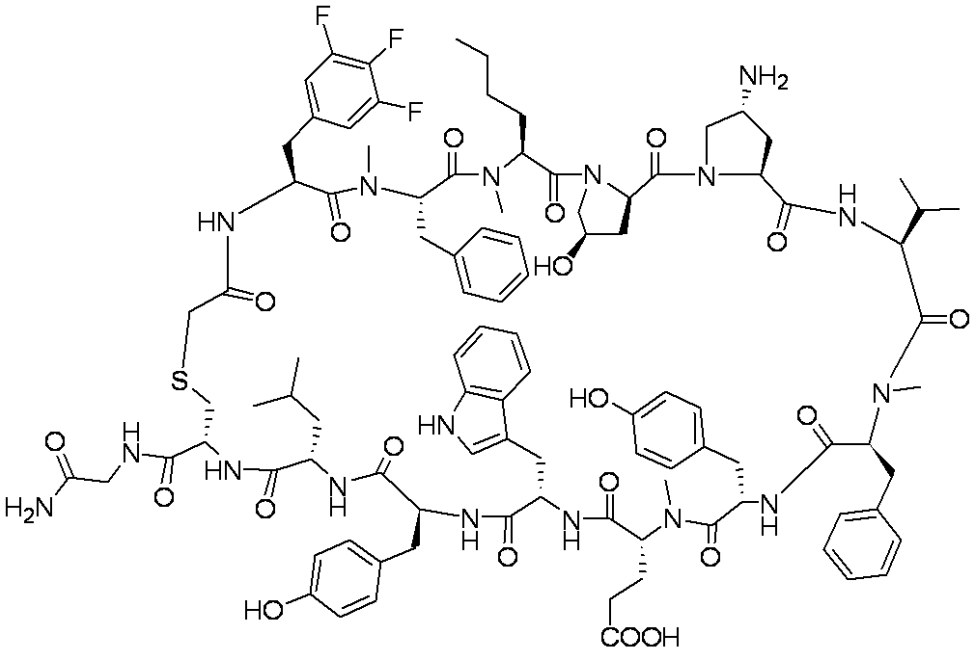
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６５．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６５．３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８１】

実施例３１９７の製造

【化５４５】



実施例3197

実施例３１９７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

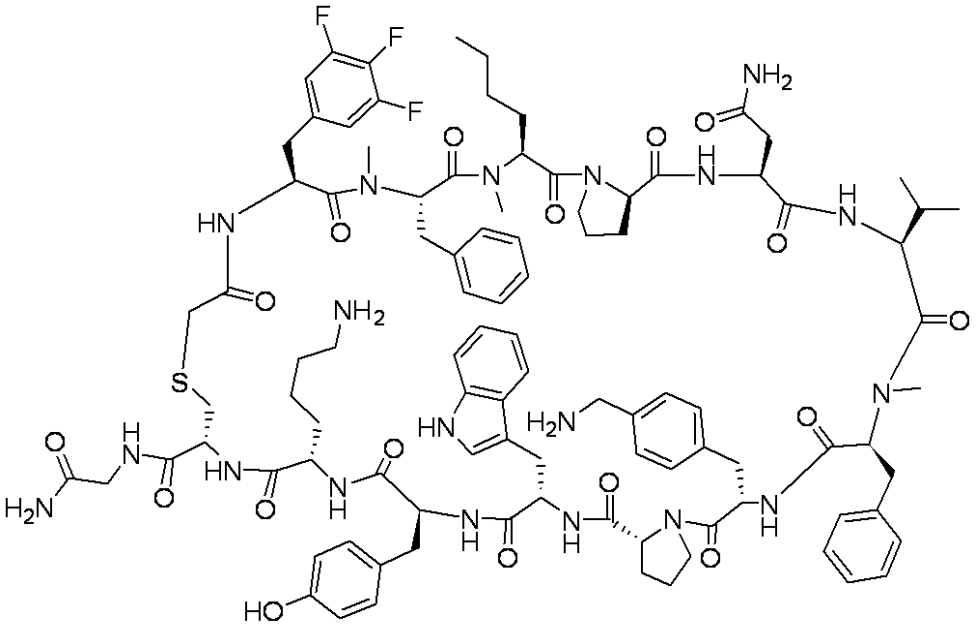
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８１．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８１．４(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８２】

実施例３１９８の製造

【化５４６】



実施例3198

実施例３１９８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

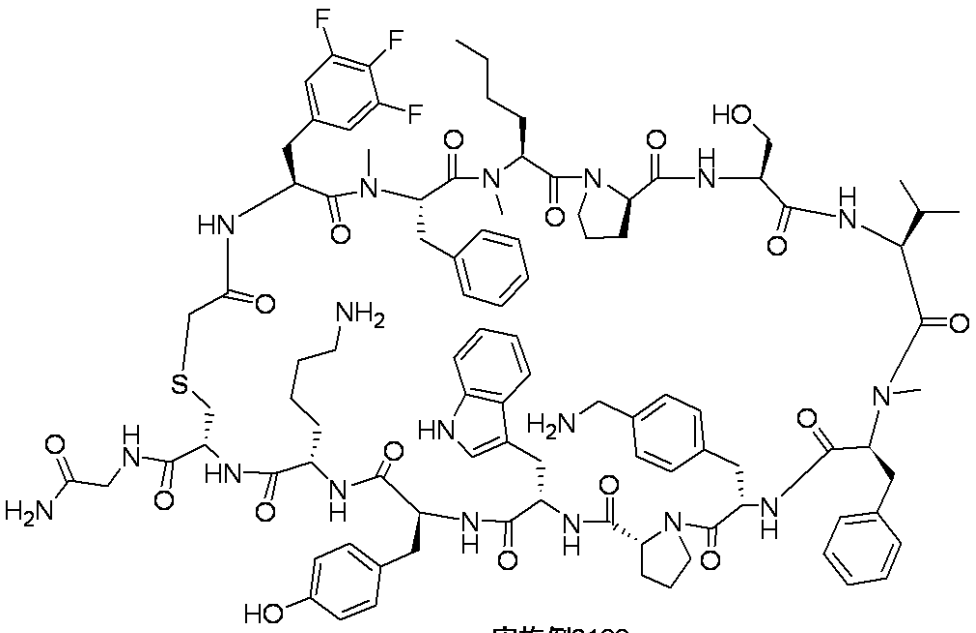
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６５．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９６５．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８３】

実施例３１９９の製造

【化５４７】



実施例3199

実施例３１９９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：２５～７５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

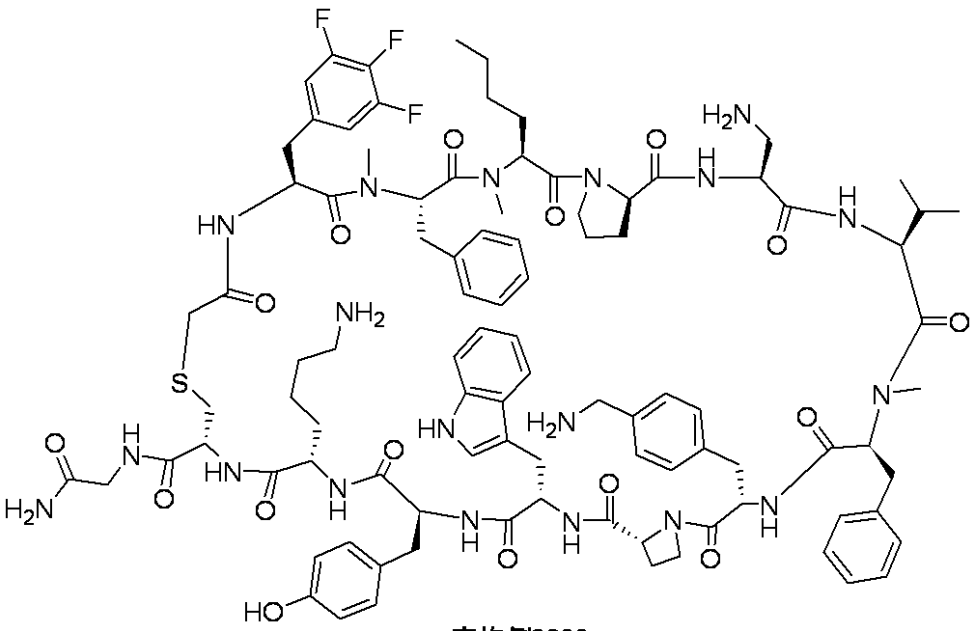
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８４】

実施例３２００の製造

【化５４８】



実施例3200

実施例３２００を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

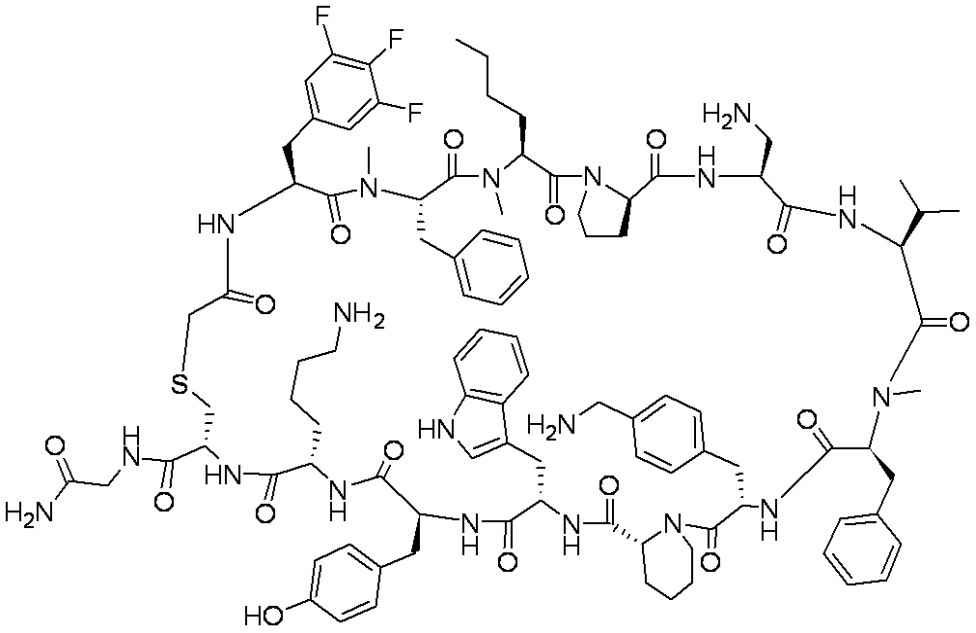
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８５】

実施例３２０１の製造

【化５４９】



実施例3201

実施例３２０１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

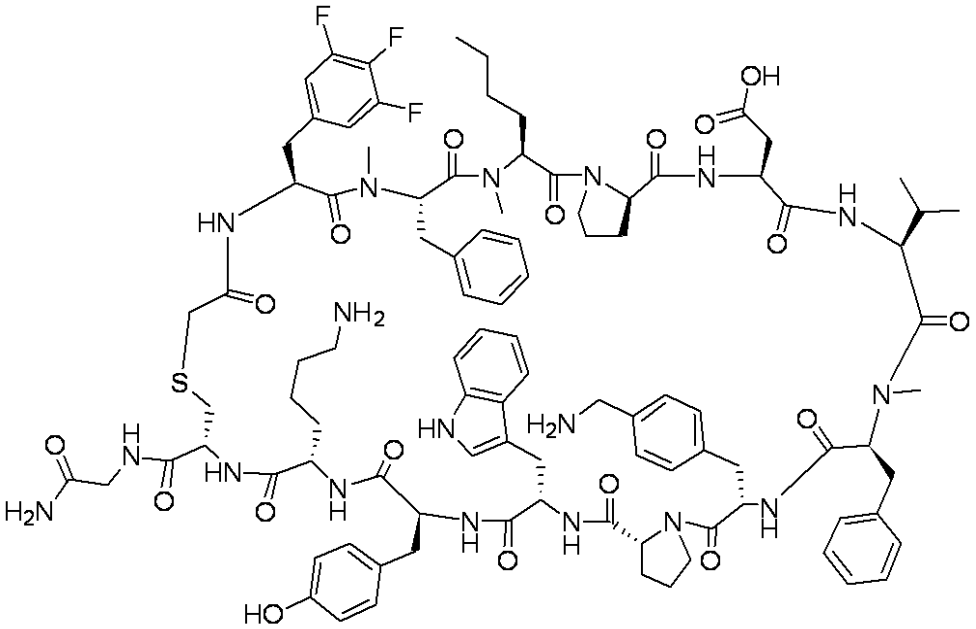
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．５(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８６】

実施例３２０２の製造

【化５５０】



実施例3202

実施例３２０２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

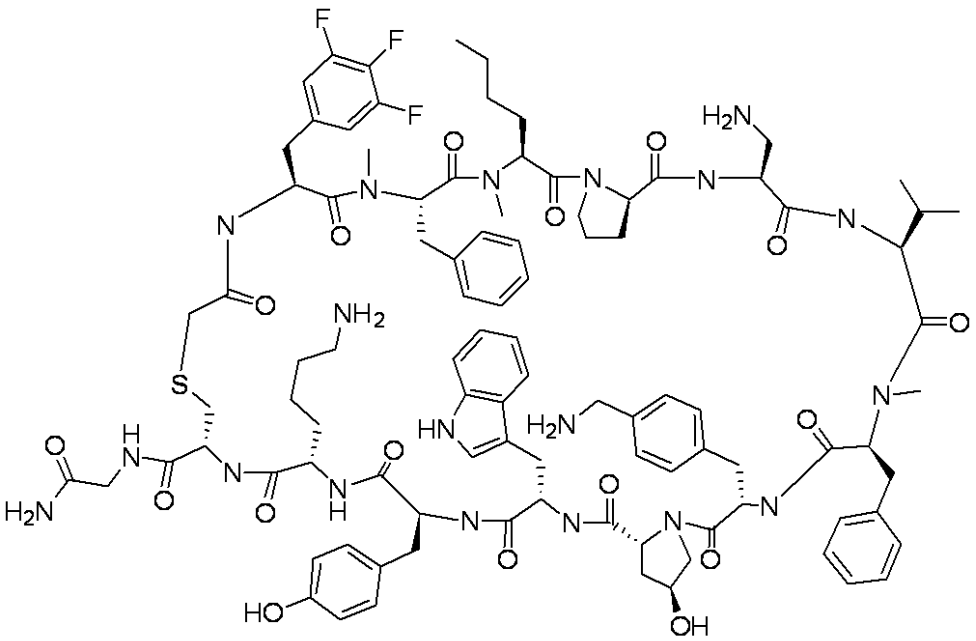
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８７】

実施例３２０３の製造

【化５５１】



実施例3203

実施例３２０３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

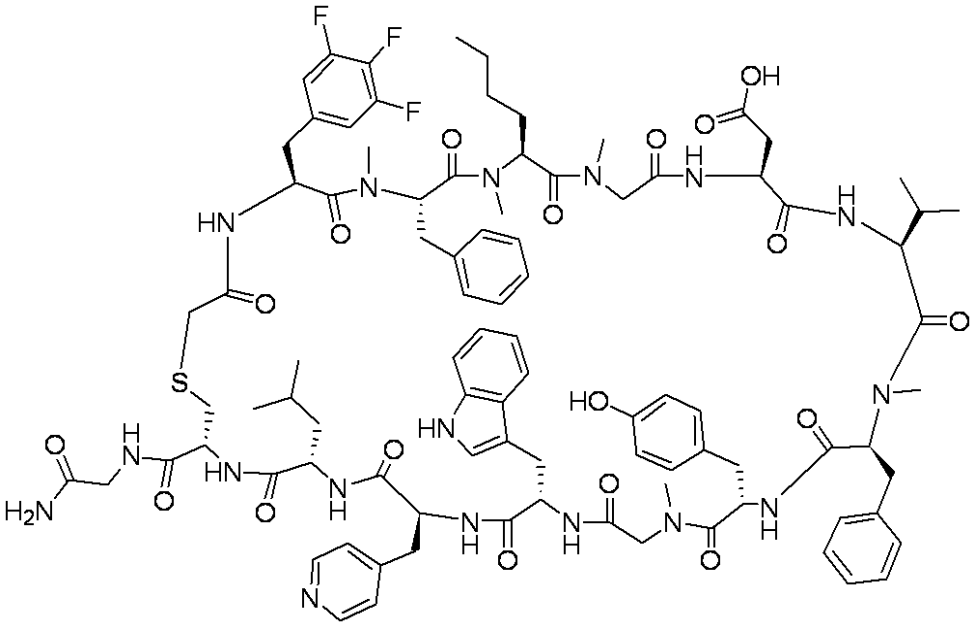
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５９.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５９.３(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８８】

実施例３２０４の製造

【化５５２】



実施例3204

実施例３２０４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

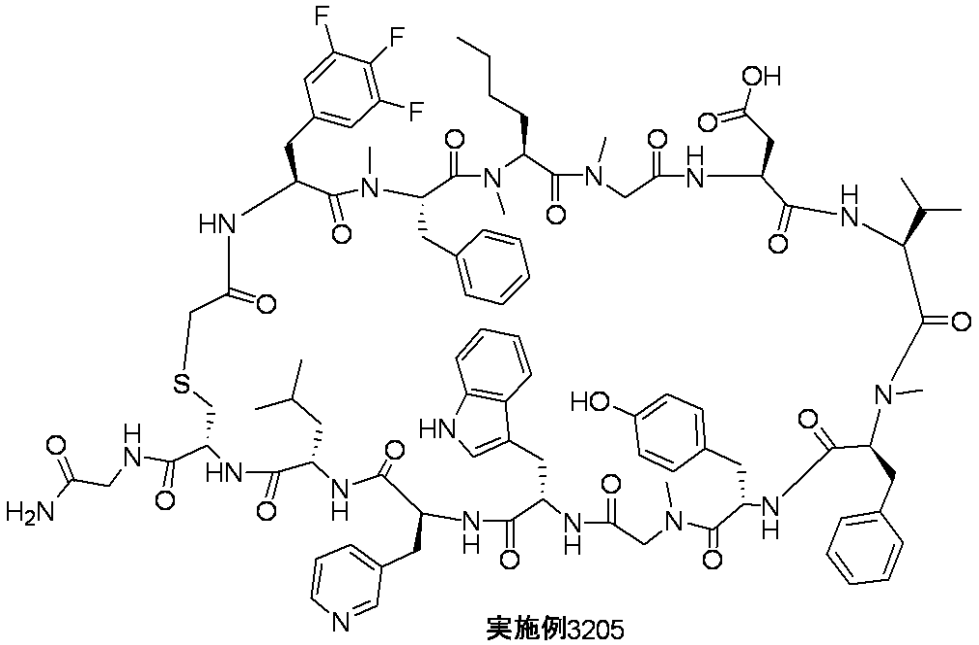
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１８.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ９１８.１(Ｍ＋２Ｈ)

【０９８９】

実施例３２０５の製造

【化５５３】



実施例3205

実施例３２０５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は０.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.４(Ｍ＋２Ｈ)

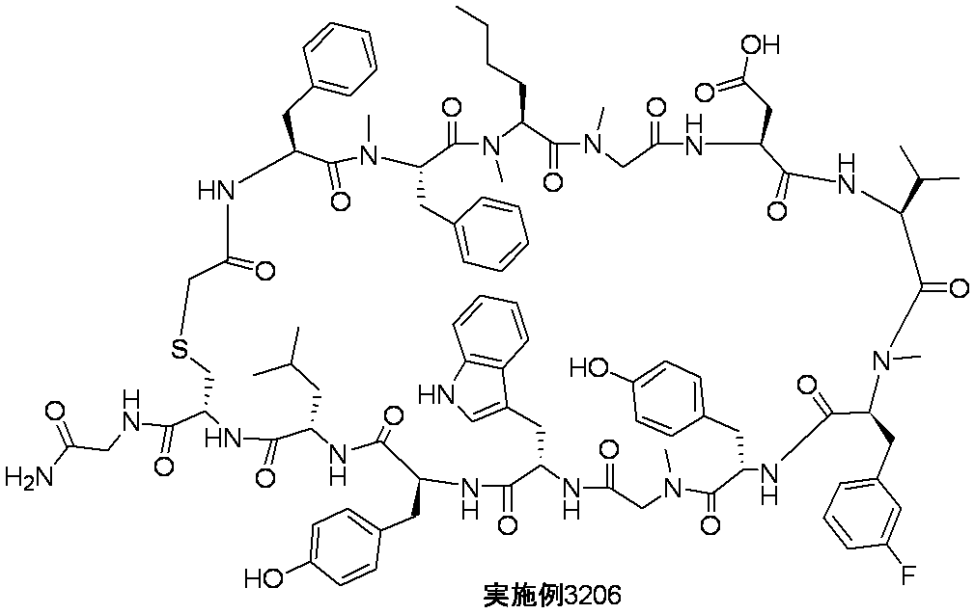
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.５(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１７.９１７３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１７.９１４７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９９０】

実施例３２０６の製造

【化５５４】



実施例3206

実施例３２０６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。Ｆｍｏｃ－Ｎ－Ｍｅ－Ｐｈｅ(３－Ｆ)－ＯＨの第８のカップリング方法を“Ｎ－メチル化樹脂上方法Ａ”方法を使用した。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：２０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.６(Ｍ＋２Ｈ)

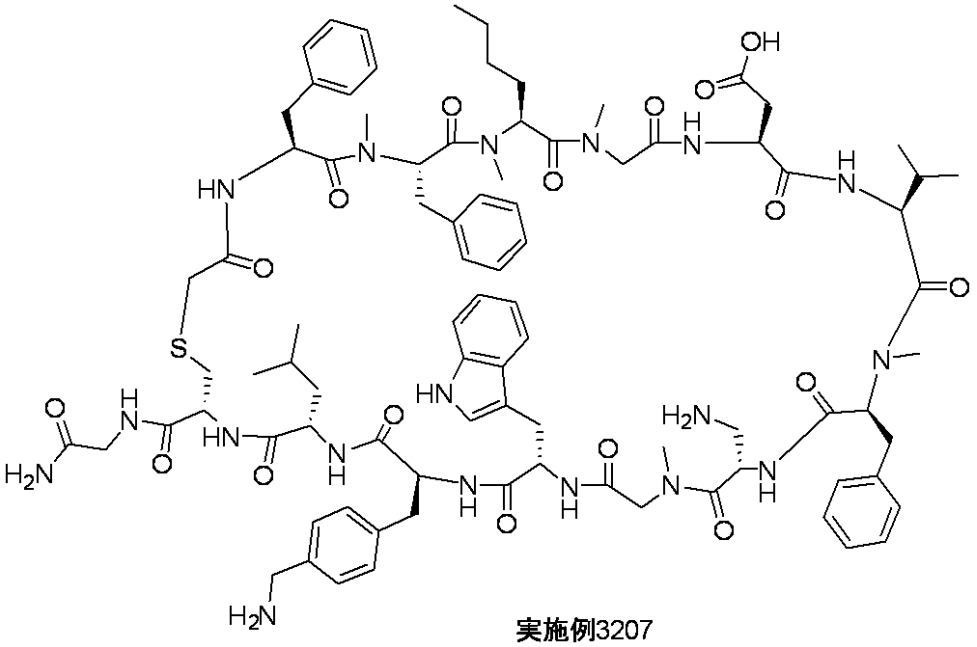
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８.０(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９０７.４２６６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９０７.４２３７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９９１】

実施例３２０７の製造

【化５５５】



実施例3207

実施例３２０７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～６５％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１６.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６７.１(Ｍ＋２Ｈ)

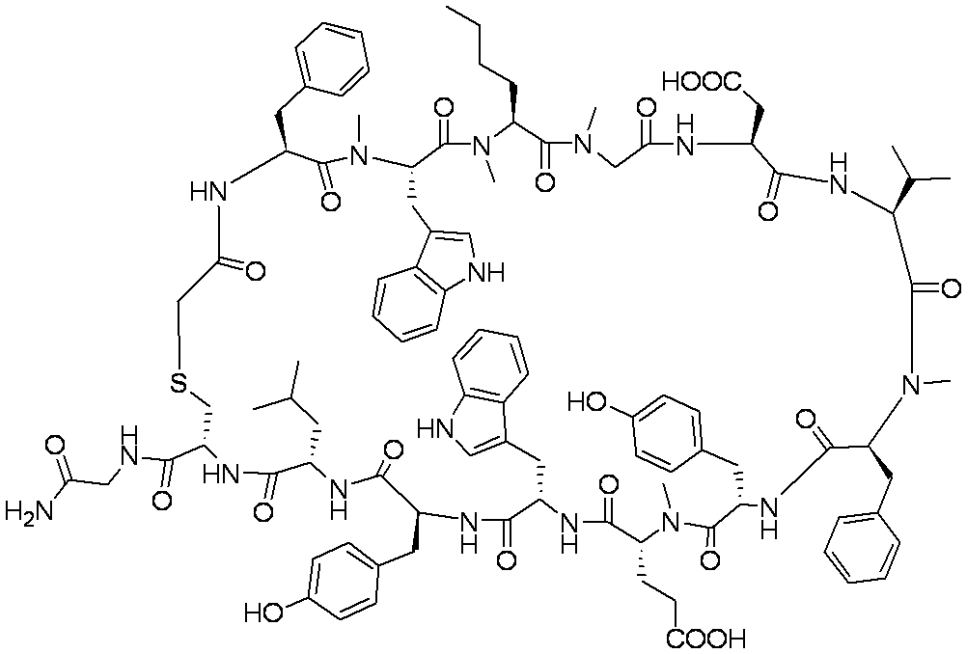
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６７.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８６６.４３９４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８６６.４３６７(Ｍ＋２Ｈ)

【０９９２】

実施例３２０８の製造

【化５５６】



実施例3208

実施例３２０８を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：４０～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。２個の異性体(異性体３２０８－Ａおよび異性体３２０８－Ｂ)を得た。生成物異性体３２０８－Ａおよび異性体３２０８－Ｂの収量はそれぞれ１．６８mgおよび１．４７mgであり、２５分にわたる３５％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定される純度は、それぞれ９７％および９９％であった。

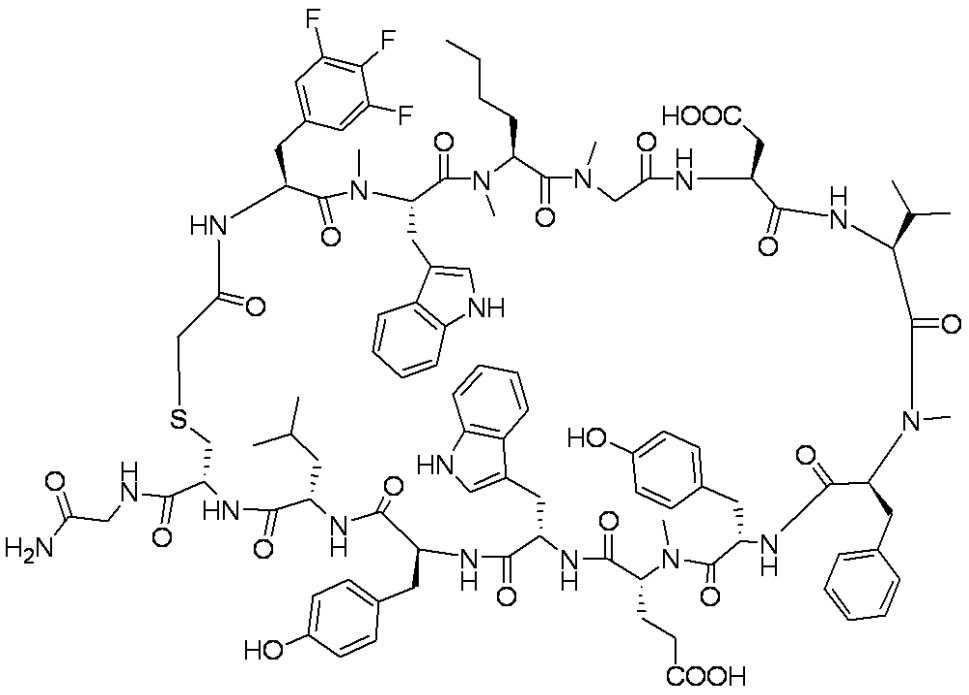
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：異性体３２０８－Ａについて保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．７(Ｍ＋２Ｈ)および異性体３２０８－Ｂについて保持時間＝１．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．３(Ｍ＋２Ｈ)

異性体３２０８－ＡについてＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５３．９４７３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５３．９４５６(Ｍ＋２Ｈ)

【０９９３】

実施例３２０９の製造

【化５５７】



実施例3209

実施例３２０９を、次の一般的方法からなる実施例３０７８の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“カスタムアミノ酸カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　２０×２５０　５μ粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；勾配：４０～９５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂに５分維持；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。２個の異性体(異性体３２０９－Ａおよび異性体３２０９－Ｂ)を得た。生成物異性体３２０９－Ａおよび異性体３２０９－Ｂの収量はそれぞれ２．３５mgおよび３．２mgであり、２５分にわたる３５％～８５％緩衝液Ｂの勾配を使用するＨＰＬＣ“分析条件Ｂ”で推定される純度はそれぞれ９６％および９９％であった。

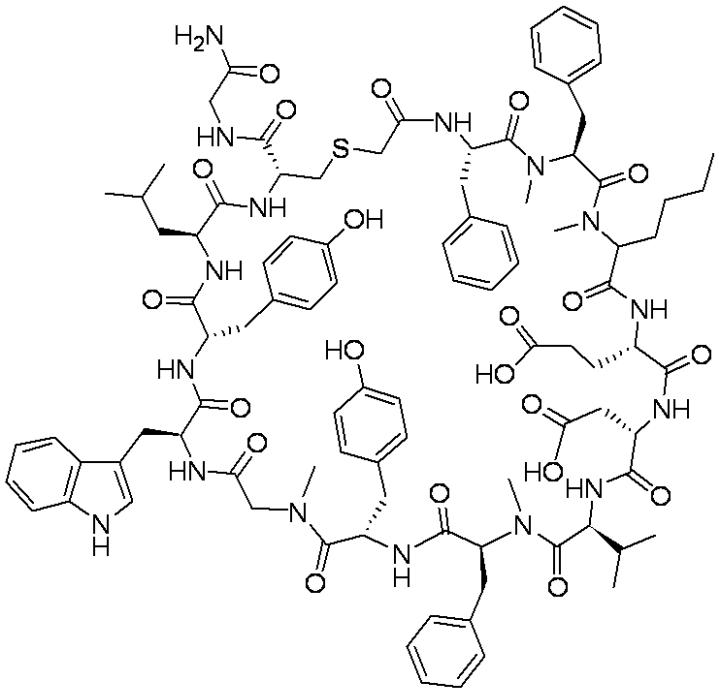
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：異性体３２０９－Ａについて保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８１．７(Ｍ＋２Ｈ)および異性体３２０９－Ｂについて保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８１．４(Ｍ＋２Ｈ)

異性体３２０９－ＡについてＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８０．９３３２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９８０．９３１８(Ｍ＋２Ｈ)

【０９９４】

実施例３５００の製造

【化５５８】



実施例3500

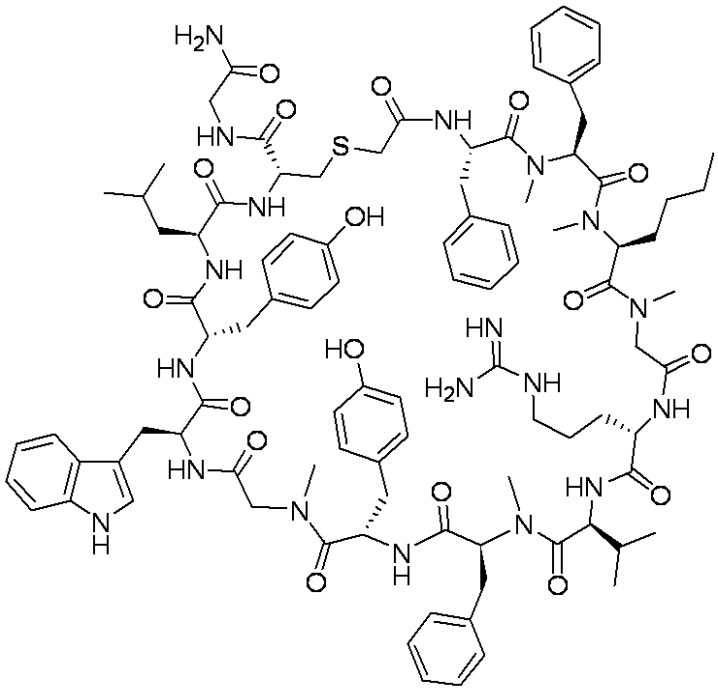
実施例３５００を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～５５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は２３.２mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８５５.５(Ｍ＋Ｈ)

【０９９５】

実施例３５０１の製造

【化５５９】



実施例3501

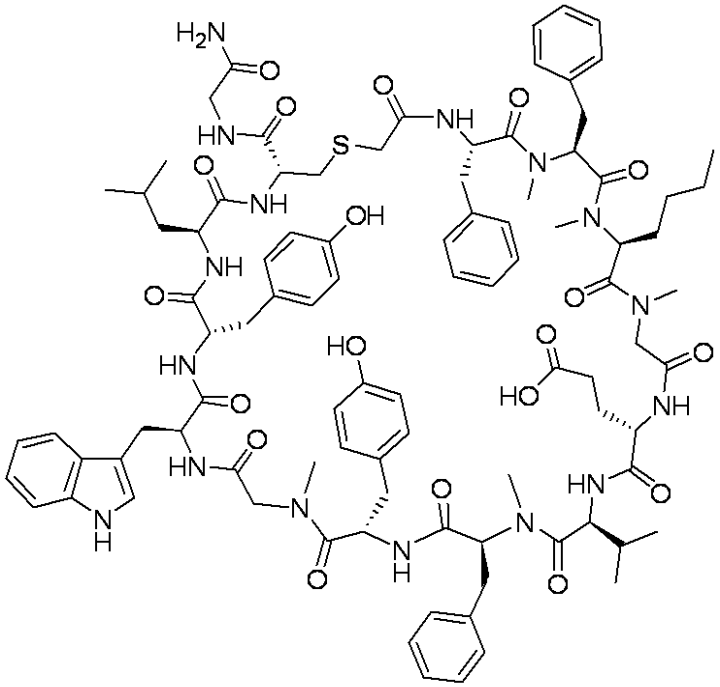
実施例３５０１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～５５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は２２.３mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９７.６％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３８.７(Ｍ＋Ｈ)

【０９９６】

実施例３５０２の製造

【化５６０】



実施例3502

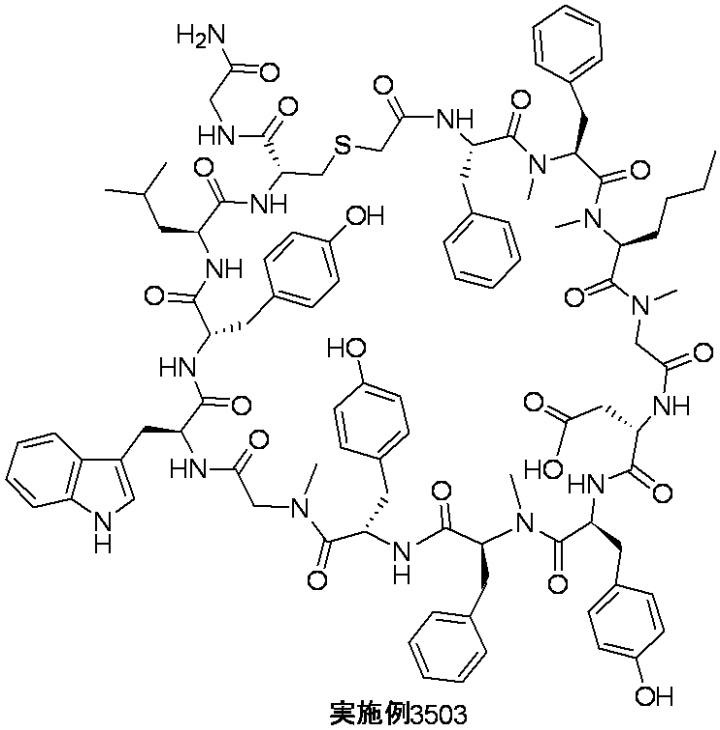
実施例３５０２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～５５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は３３.４mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６.６％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１１.７(Ｍ＋Ｈ)

【０９９７】

実施例３５０３の製造

【化５６１】



実施例3503

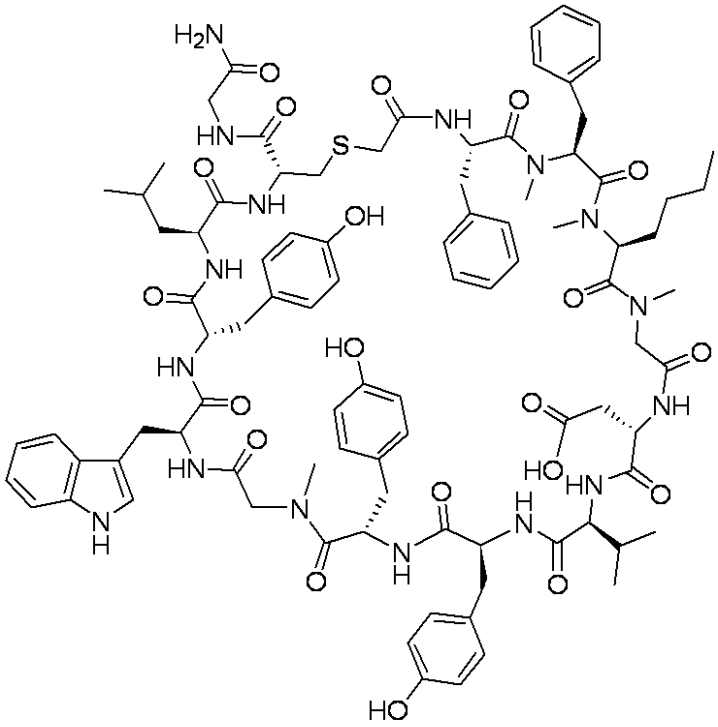
実施例３５０３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～５５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１９.４mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６.６％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８６１.９(Ｍ＋Ｈ)

【０９９８】

実施例３５０４の製造

【化５６２】



実施例3504

実施例３５０４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

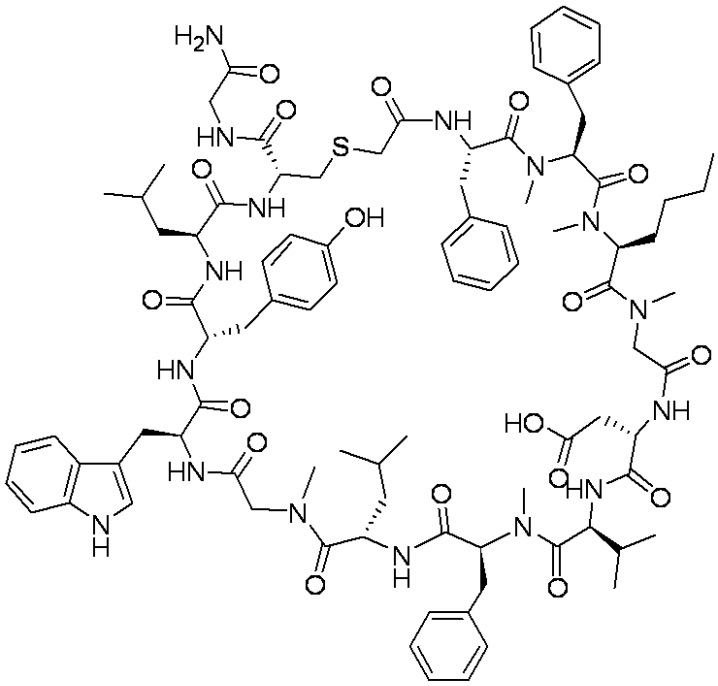
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～５５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１３.６mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８.９％であった。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　５μ　Ｃ１８　３００Ａ　１５０×４.６mm　(５７５２８９－１７)；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３０～９５％Ｂを３０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７９８.６(Ｍ＋Ｈ)

【０９９９】

実施例３５０５の製造

【化５６３】



実施例3505

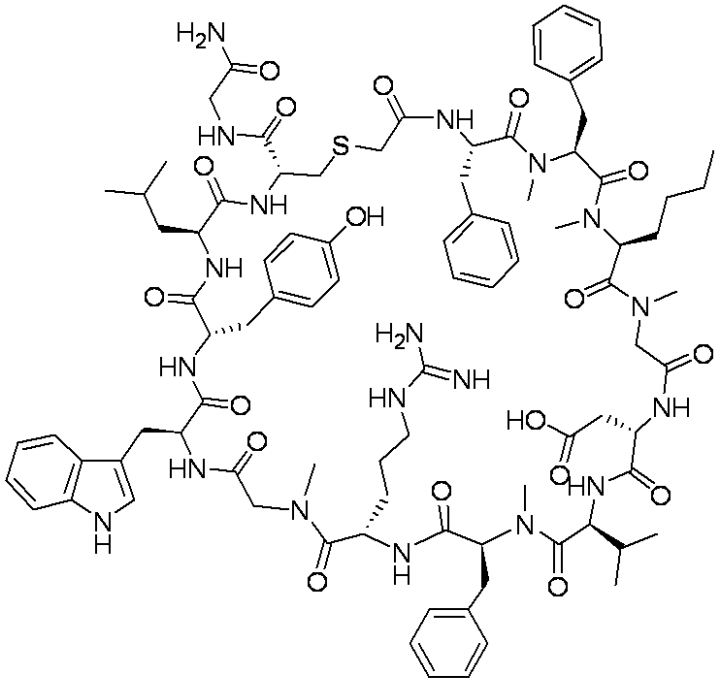
実施例３５０５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～５５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１８.４mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９７.２％であった
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７４８.０(Ｍ＋Ｈ)

【１０００】

実施例３５０６の製造

【化５６４】



実施例3506

実施例３５０６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

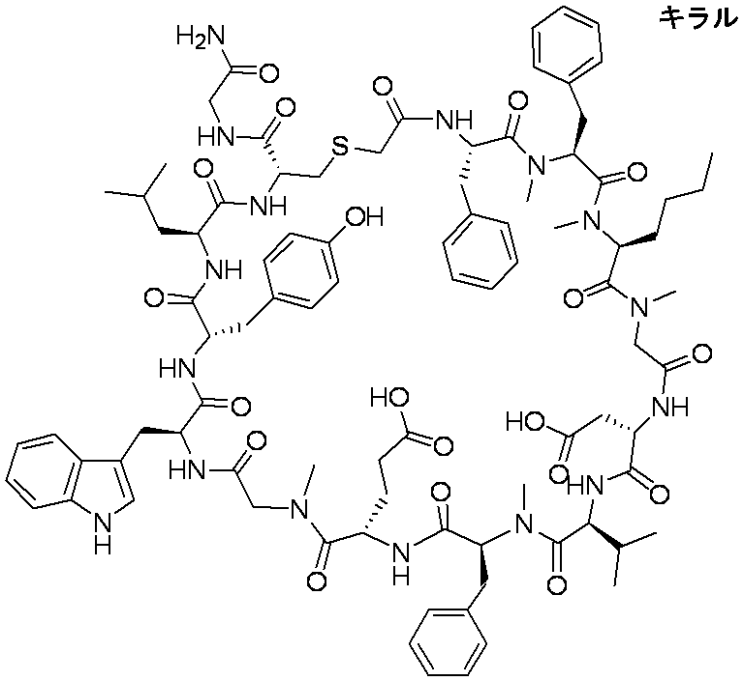
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は３.４mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９.６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７９０.９(Ｍ＋Ｈ)

【１００１】

実施例３５０７の製造

【化５６５】



実施例3507

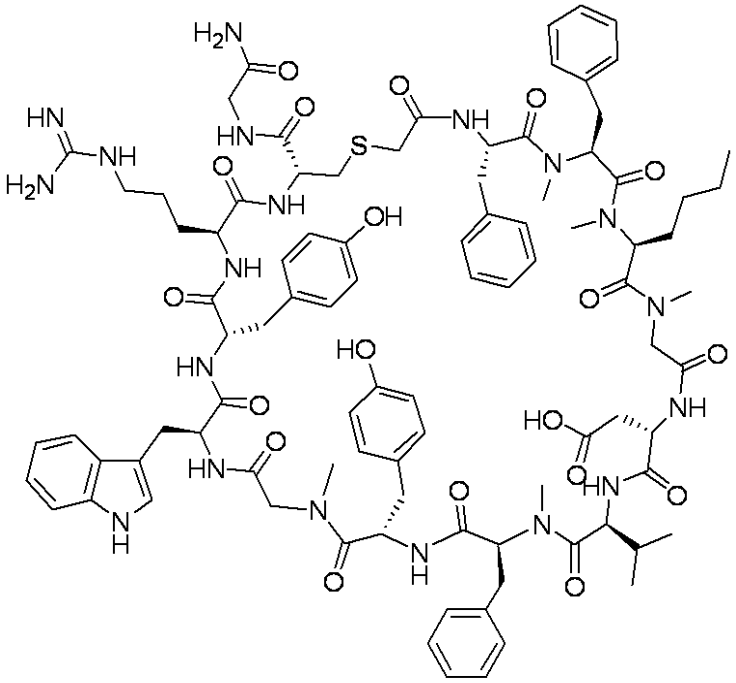
実施例３５０７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４５分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１４.３mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００％であった。分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７６４.０(Ｍ＋Ｈ)

【１００２】

実施例３５０８の製造

【化５６６】



実施例3508

実施例３５０８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

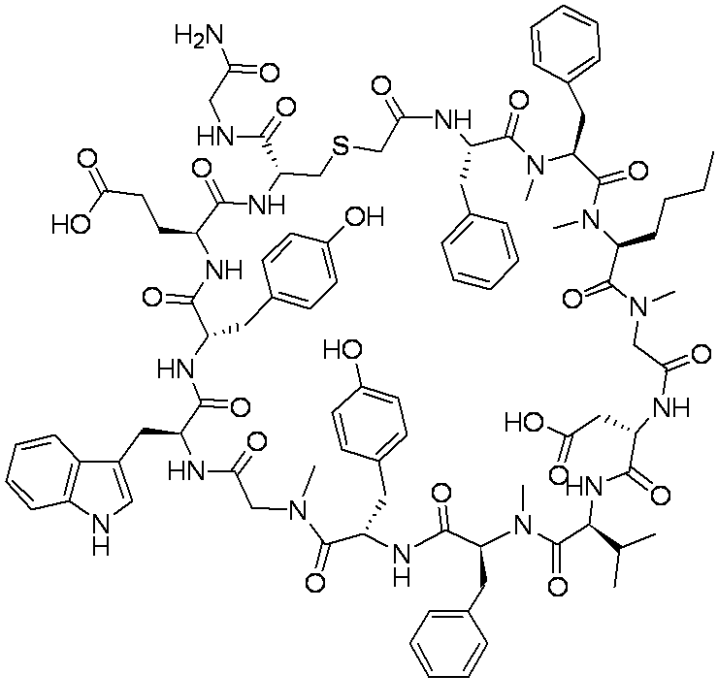
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は８.７mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９３％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４１.１(Ｍ＋Ｈ)

【１００３】

実施例３５０９の製造

【化５６７】



実施例3509

実施例３５０９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

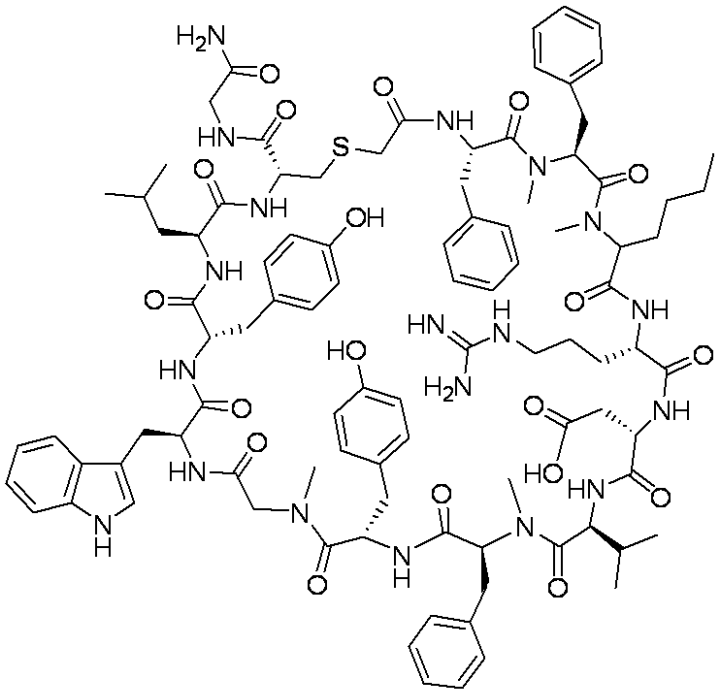
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４５分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は９.５mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９８.６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１３.８(Ｍ＋Ｈ)

【１００４】

実施例３５１０の製造

【化５６８】



実施例3510

実施例３５１０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

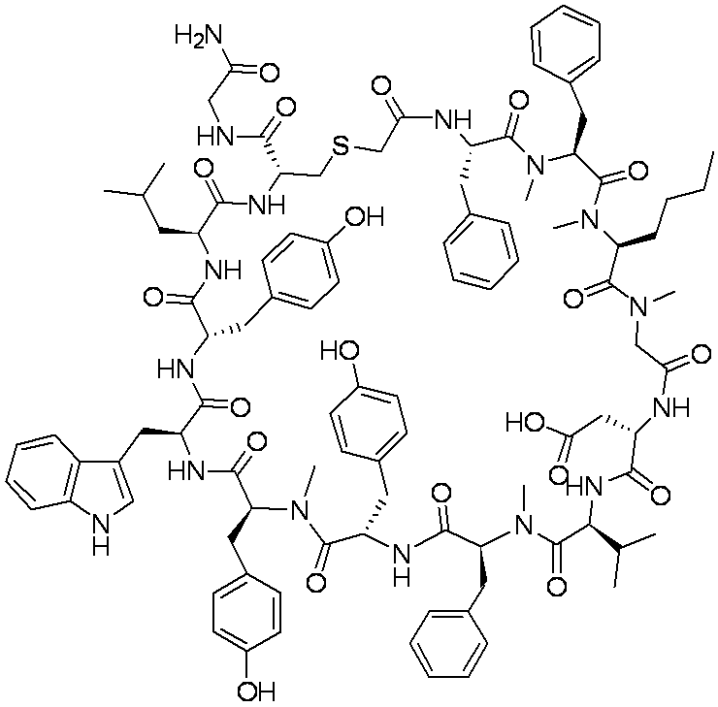
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は７.１mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９.６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.２９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１００５】

実施例３５１１の製造

【化５６９】



実施例3511

実施例３５１１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

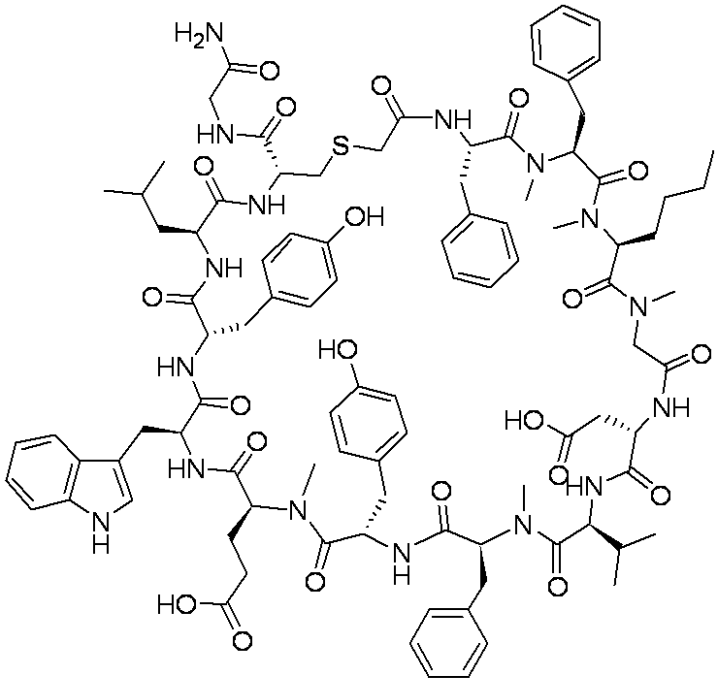
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は５.０mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は８３％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１００６】

実施例３５１２の製造

【化５７０】



実施例3512

実施例３５１２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４５分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は２９.７mgであり、３０分にわたる３５～８０％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９.２％であった。

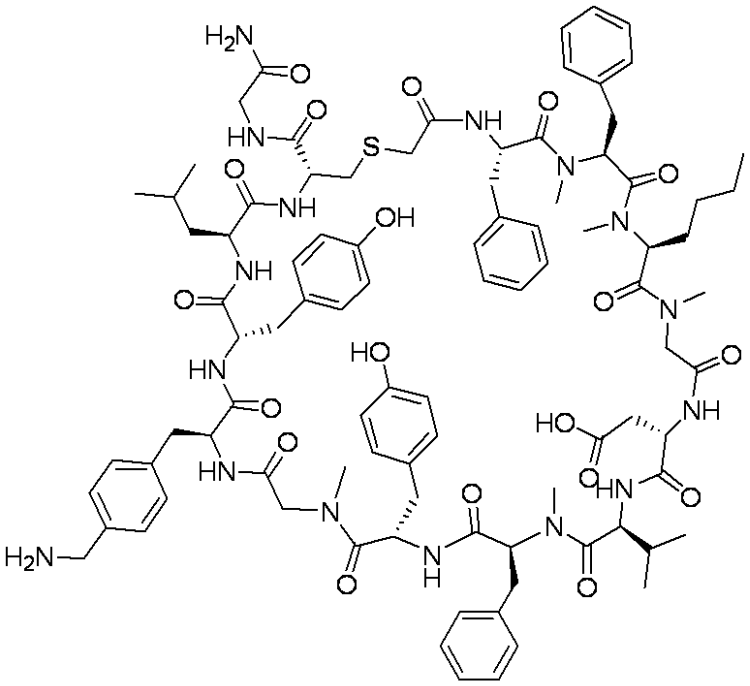
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８６９.９(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１００７】

実施例３５１３の製造

【化５７１】



実施例3513

実施例３５１３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

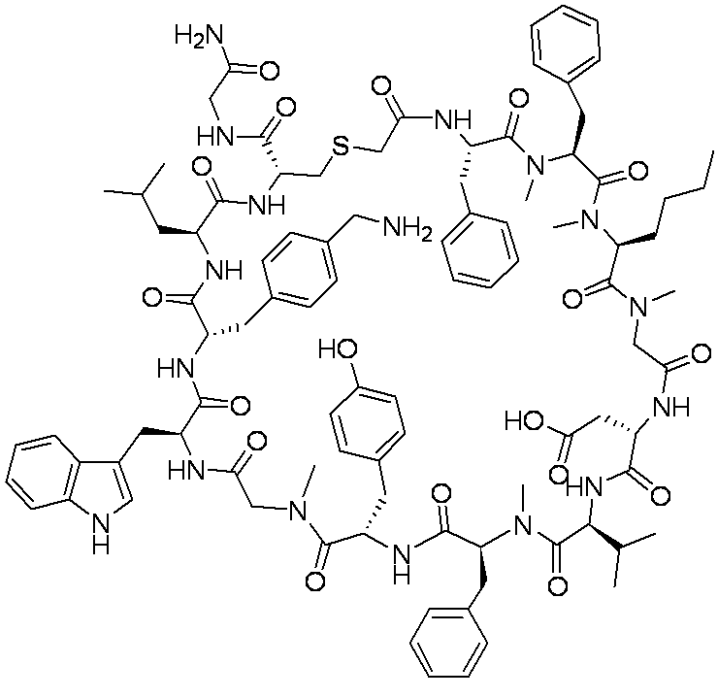
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は７.１mgであり、３０分にわたる３５～８０％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は８７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.２７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９４.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１００８】

実施例３５１４の製造

【化５７２】



実施例3514

実施例３５１４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

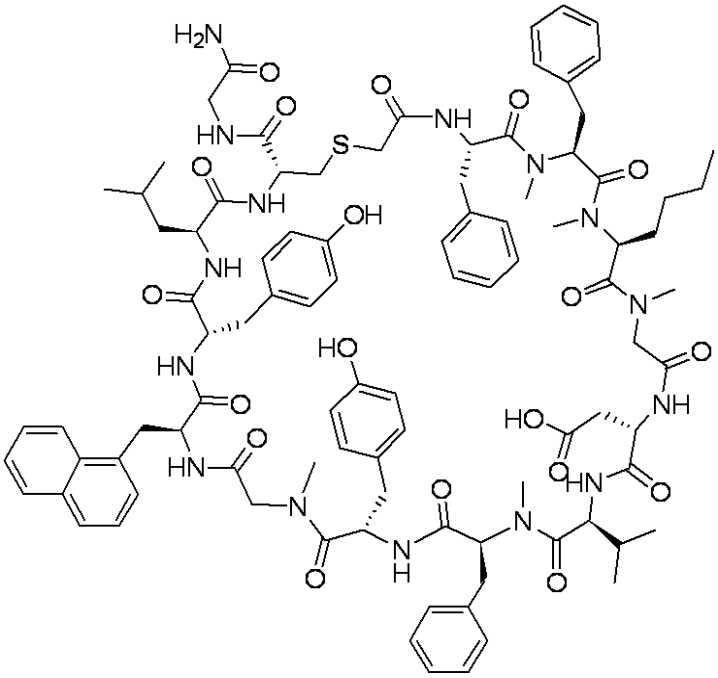
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は５.０mgであり、３０分にわたる３５～８０％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９０％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１００９】

実施例３５１５の製造

【化５７３】



実施例3515

実施例３５１５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

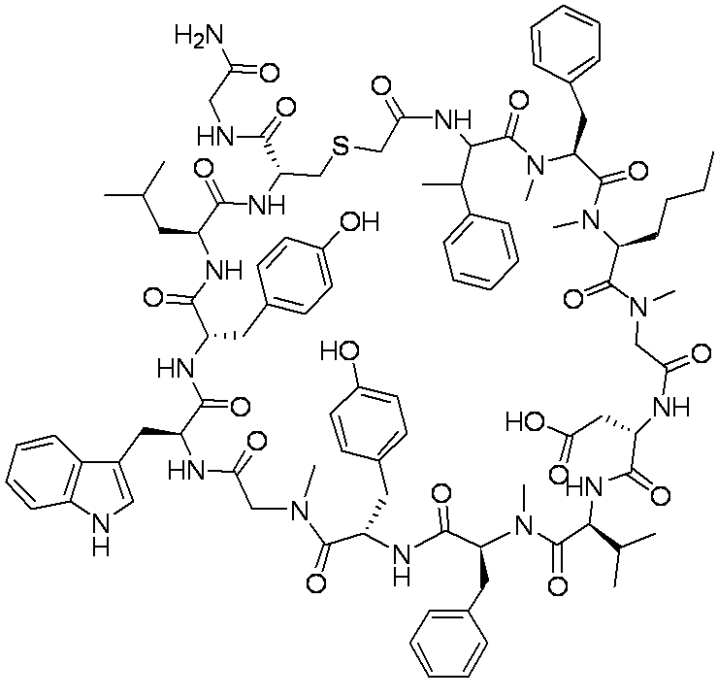
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は５.６mgであり、３０分にわたる３５～８０％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０１０】

実施例３５１６の製造

【化５７４】



実施例3516

実施例３５１６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

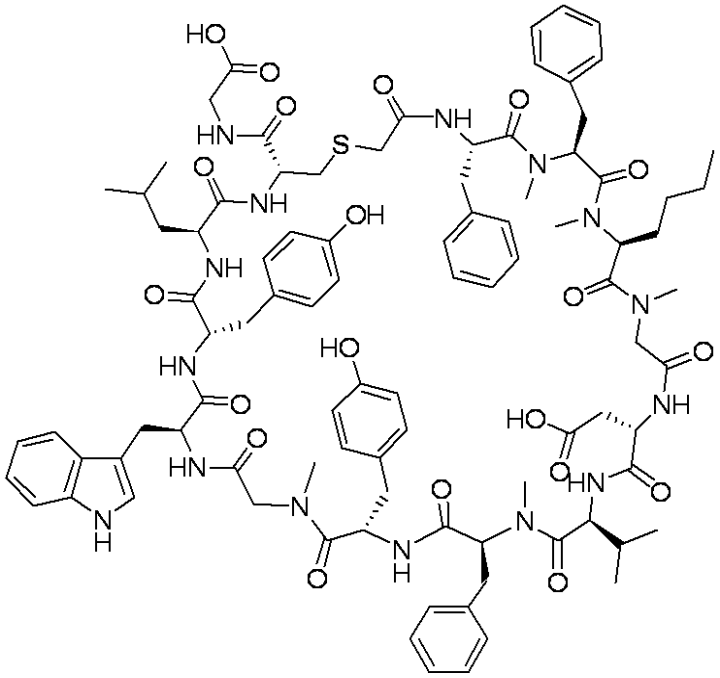
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１.８mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は８９％であった。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.０２５％酢酸アンモニウムの５％メタノール／水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル／水(４：１)；勾配：３０～９５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nM、オーブン：６０℃。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１２.１(Ｍ＋Ｈ)

【１０１１】

実施例３５１７の製造

【化５７５】



実施例3517

実施例３５１７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。予め充填されたＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－トリチル樹脂をＳｅｉｂｅｒ樹脂の代わりに使用した。

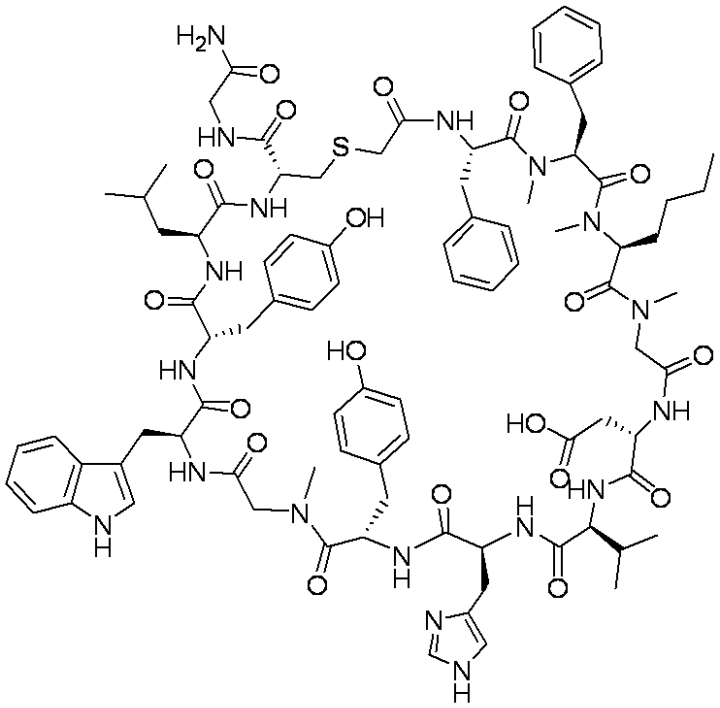
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は５.６mgであり、３０分にわたる３０～８０％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９５％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０１２】

実施例３５１８の製造

【化５７６】



実施例3518

実施例３５１８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

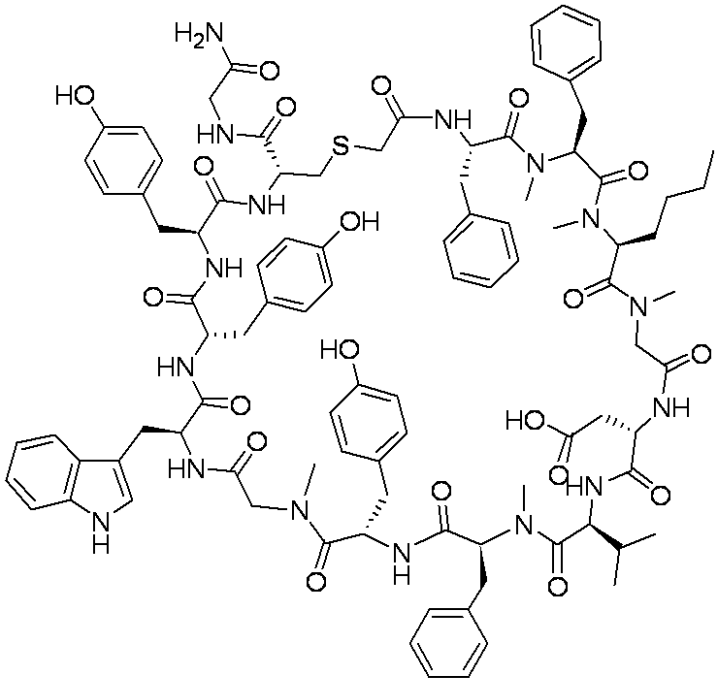
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は２.８mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は８２％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７７２.７(Ｍ＋Ｈ)

【１０１３】

実施例３５１９の製造

【化５７７】



実施例3519

実施例３５１９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

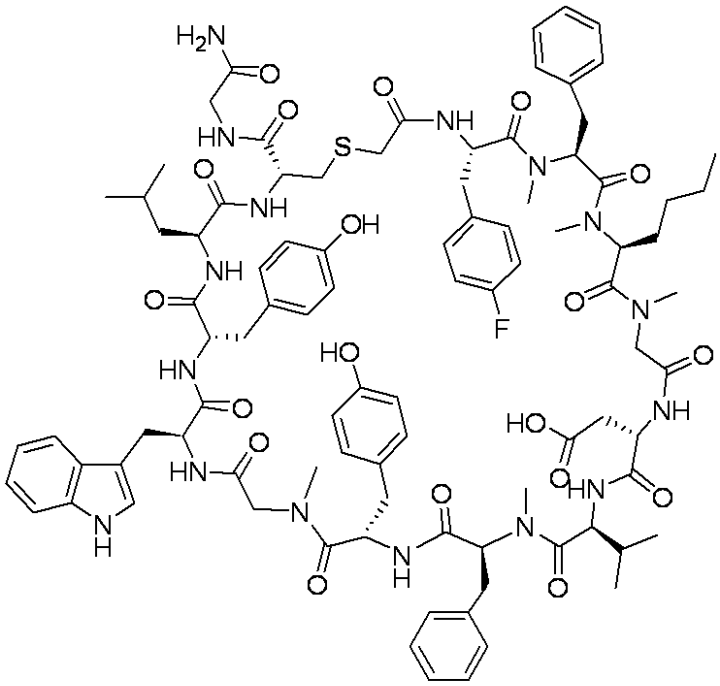
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１５.７mgであり、３０分にわたる３５～９５％の一般的“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４７.４(Ｍ＋Ｈ)

【１０１４】

実施例３５２０の製造

【化５７８】



実施例3520

実施例３５２０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

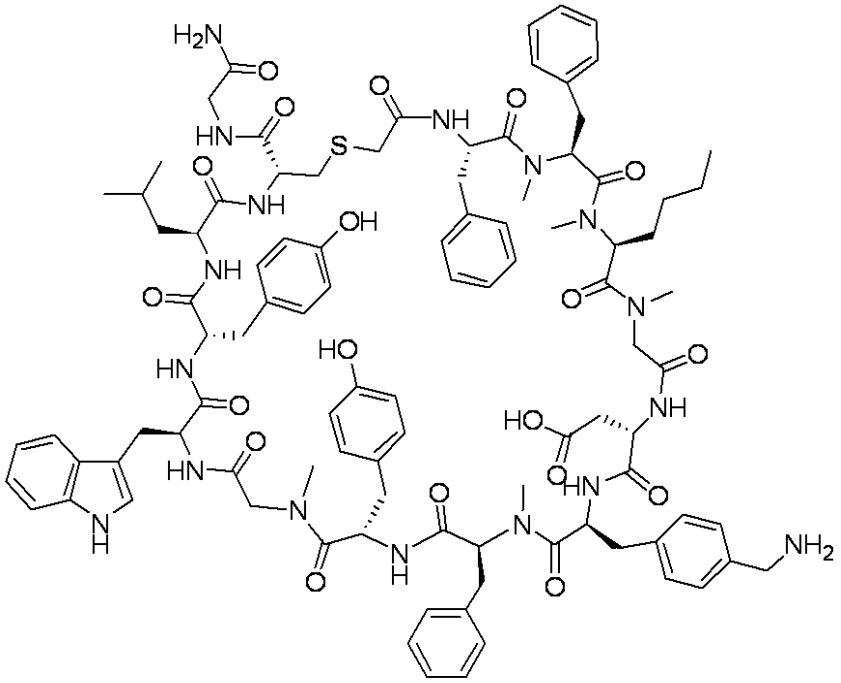
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０１５】

実施例３５２２の製造

【化５７９】



実施例3522

実施例３５２２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

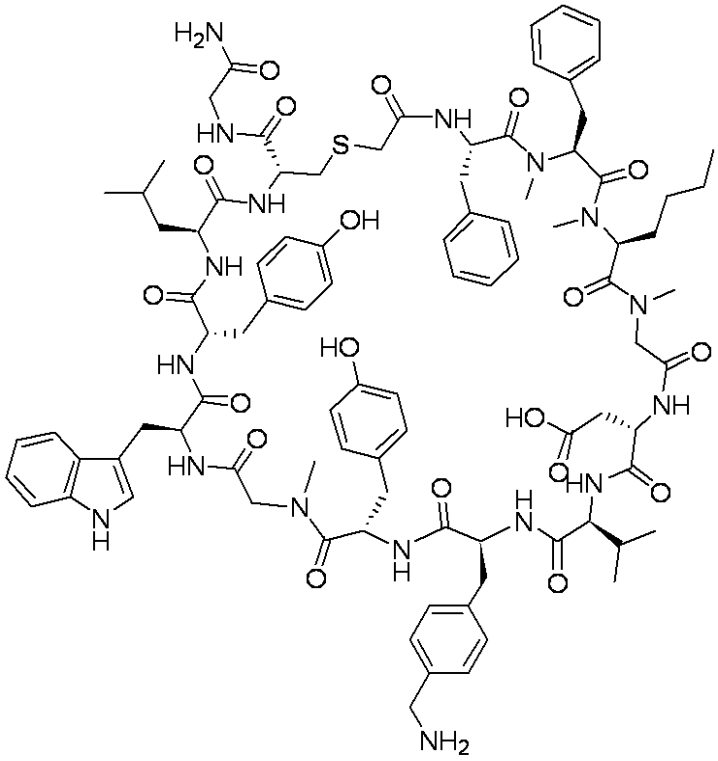
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１３.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３.５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０１６】

実施例３５２３の製造

【化５８０】



実施例3523

実施例３５２３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

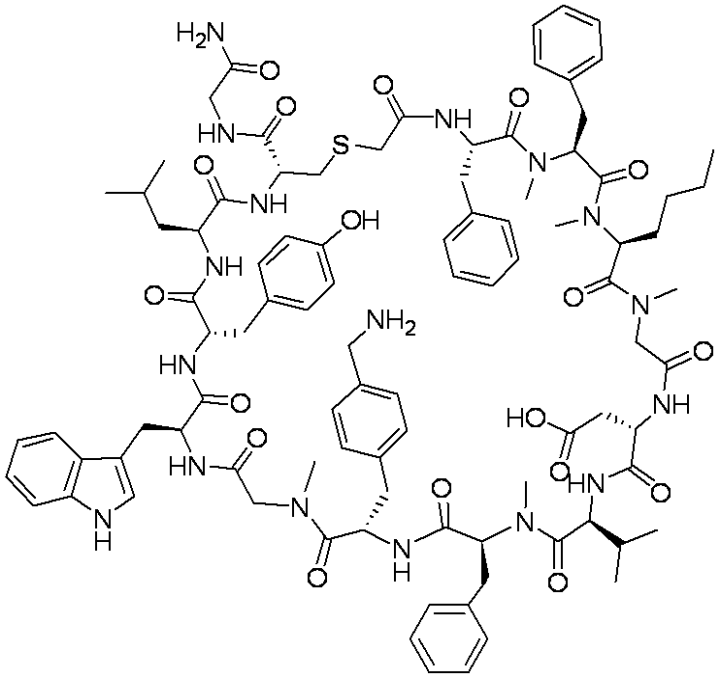
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１４.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１０１７】

実施例３５２４の製造

【化５８１】



実施例3524

実施例３５２４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

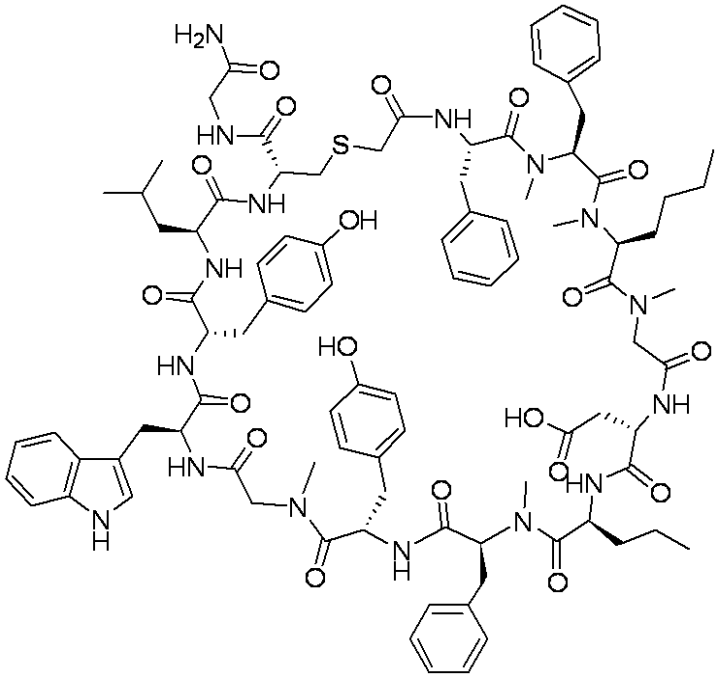
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１２.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１０１８】

実施例３５２５の製造

【化５８２】



実施例3525

実施例３５２５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

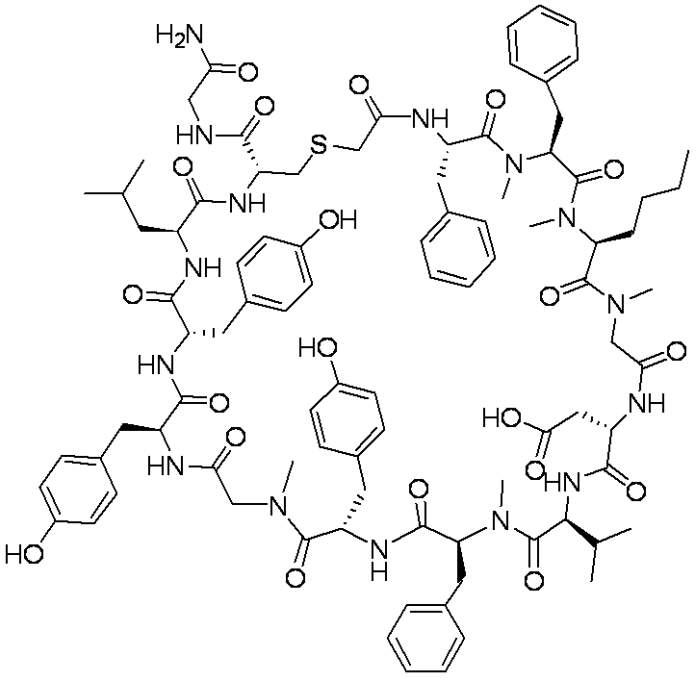
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６.４％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１０１９】

実施例３５２６の製造

【化５８３】



実施例3526

実施例３５２６を次に記載する一般的合成手順に従い製造した。

５０mLポリプロピレンチューブにＳｉｅｂｅｒ樹脂(１４０mg、０.１００mmol)を添加し、チューブをＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙマイクロ波ペプチドシンセサイザー上に置いた。その後、次の方法を連続的に実施した。

“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｃｙｓ(Ｔｒｔ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｔｙｒ(ｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”を、１０当量を２時間、７５℃を使用してＦｍｏｃ－Ｖａｌ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ａｓｐ(ＯｔＢｕ)－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”をＦｍｏｃ－Ｓａｒ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”を、５当量を１０分を使用してＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”を、５当量を１０分を使用してＦｍｏｃ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；

“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”を、５当量を１０分を使用してＦｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨを用いて従った；

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”に従い、“包

括的脱保護方法Ｂ”に従い、そして“環化方法Ｃ”に従った。

【１０２０】

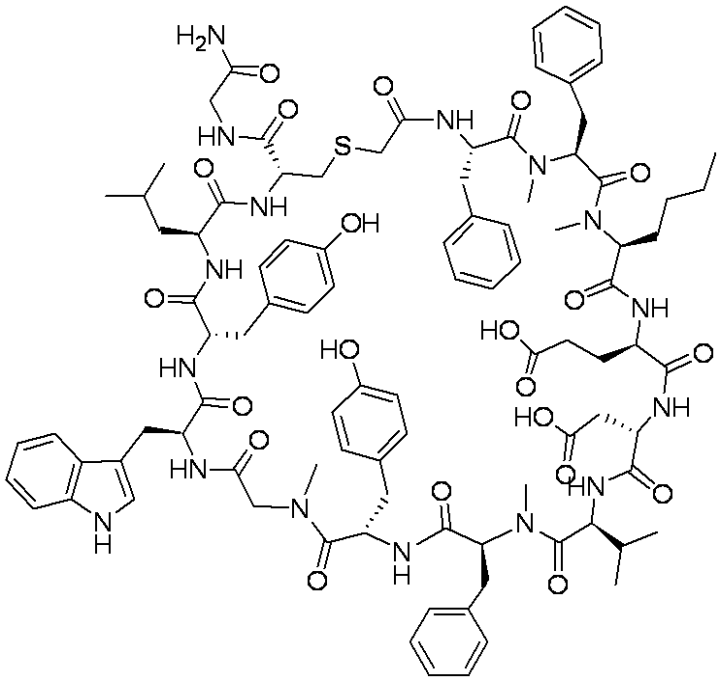
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７.８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８７.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２１】

実施例３５２７の製造

【化５８４】



実施例3527

実施例３５２７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.０％であった。

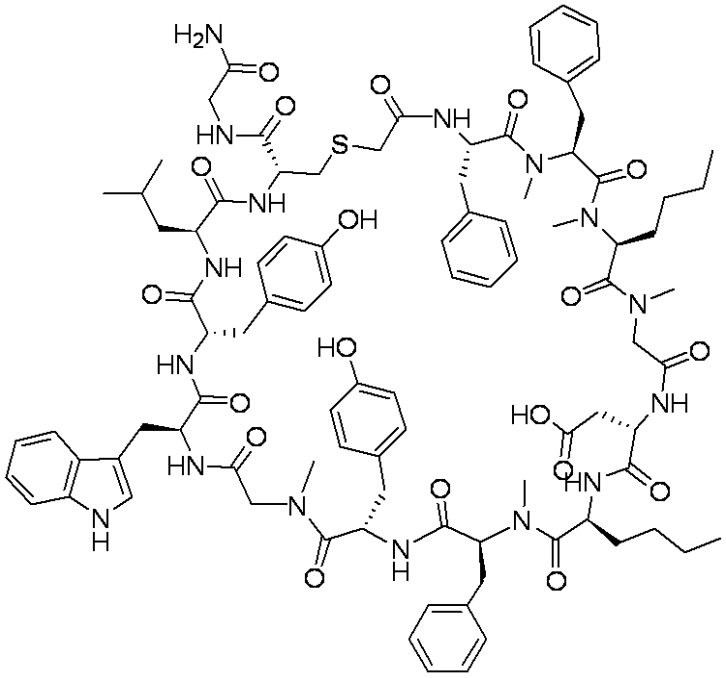
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２２】

実施例３５２８の製造

【化５８５】



実施例3528

実施例３５２８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

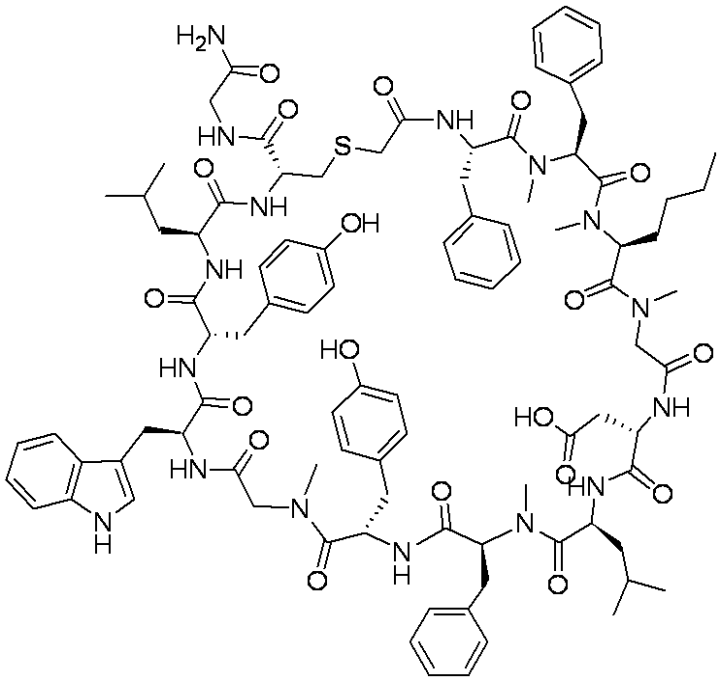
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２３】

実施例３５２９の製造

【化５８６】



実施例3529

実施例３５２９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

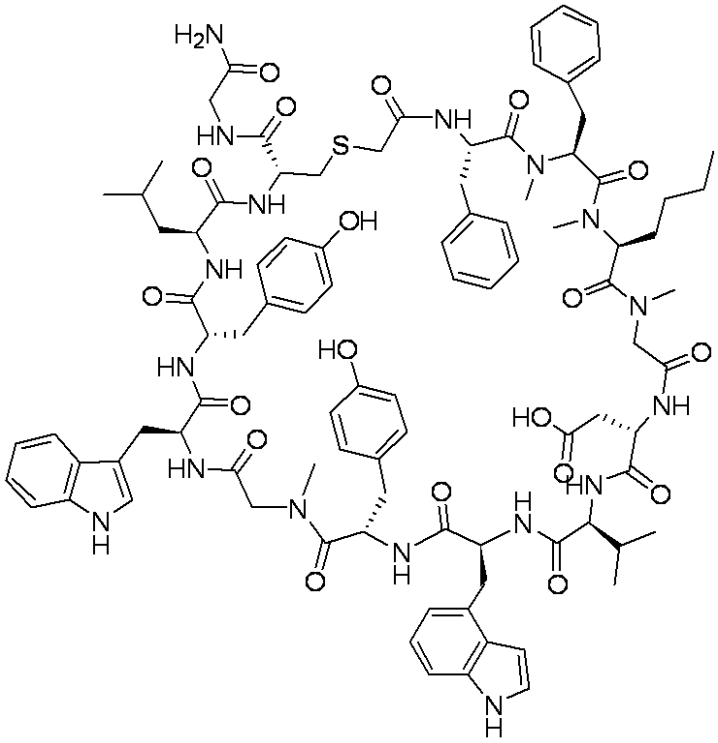
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２４】

実施例３５３１の製造

【化５８７】



実施例3531

実施例３５３１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.７％であった。

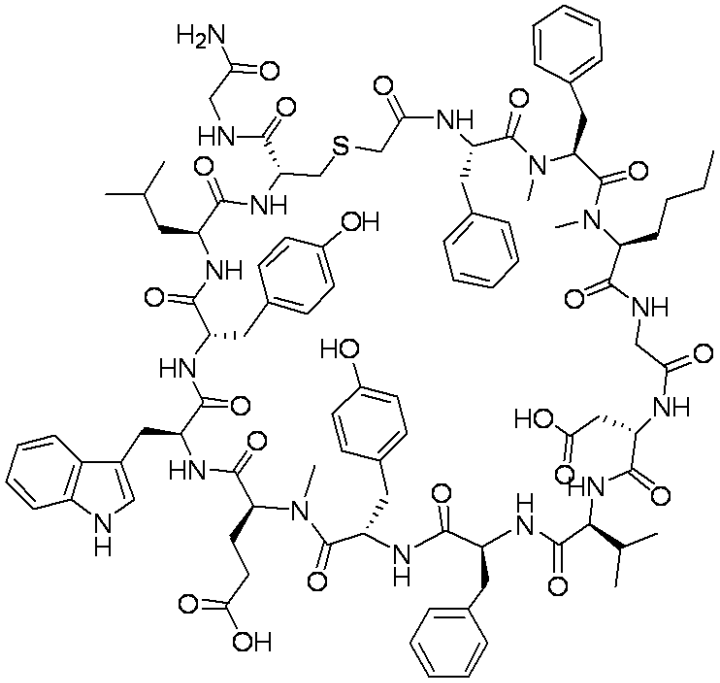
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２５】

実施例３５３２の製造

【化５８８】



実施例3532

実施例３５３２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.７％であった。

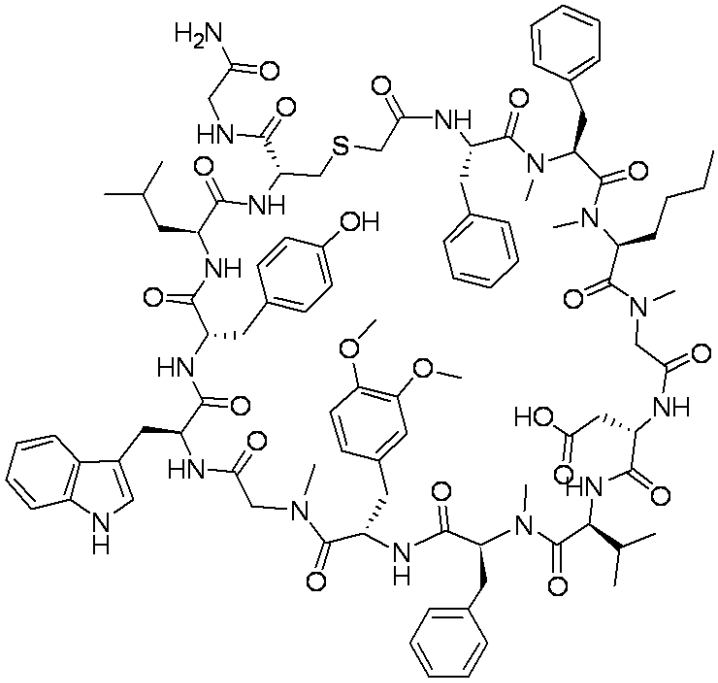
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２６】

実施例３５３３の製造

【化５８９】



実施例3533

実施例３５３３を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.４１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

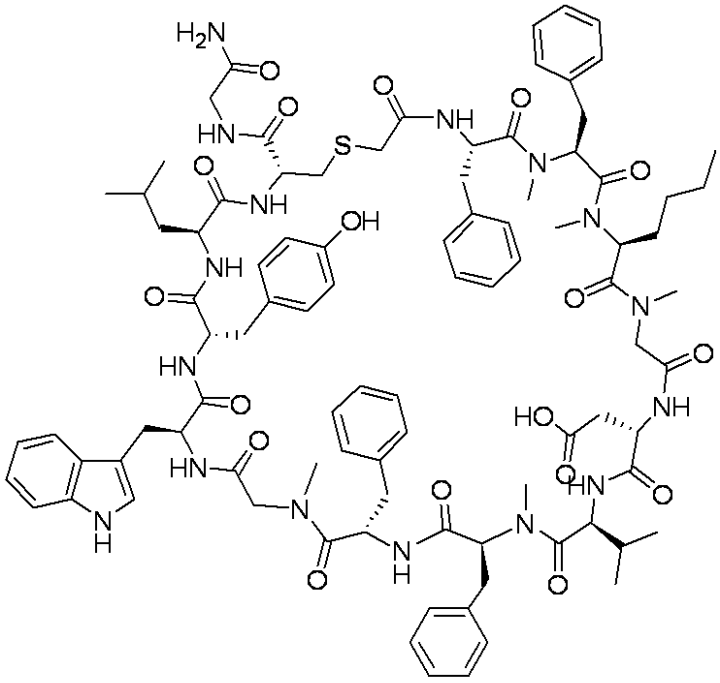
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２７】

実施例３５３４の製造

【化５９０】



実施例3534

実施例３５３４を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.７２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

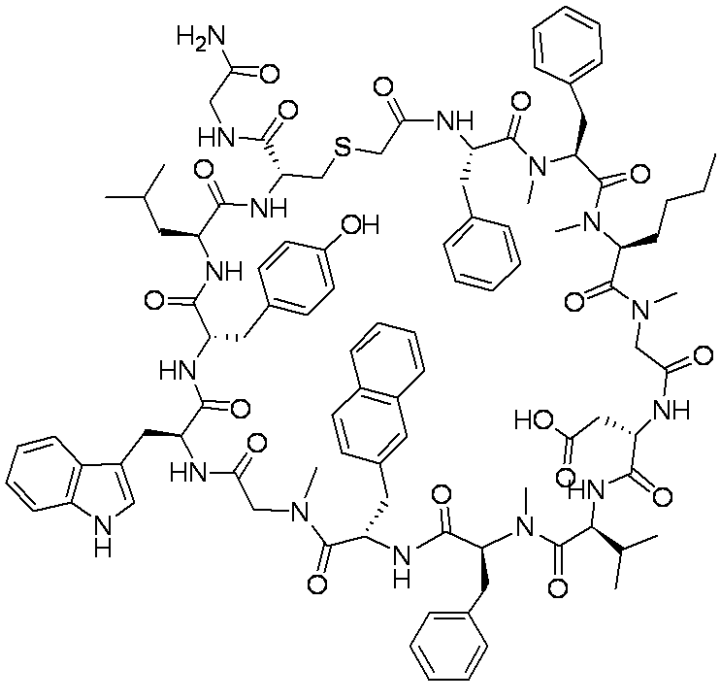
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２８】

実施例３５３５の製造

【化５９１】



実施例3535

実施例３５３５を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

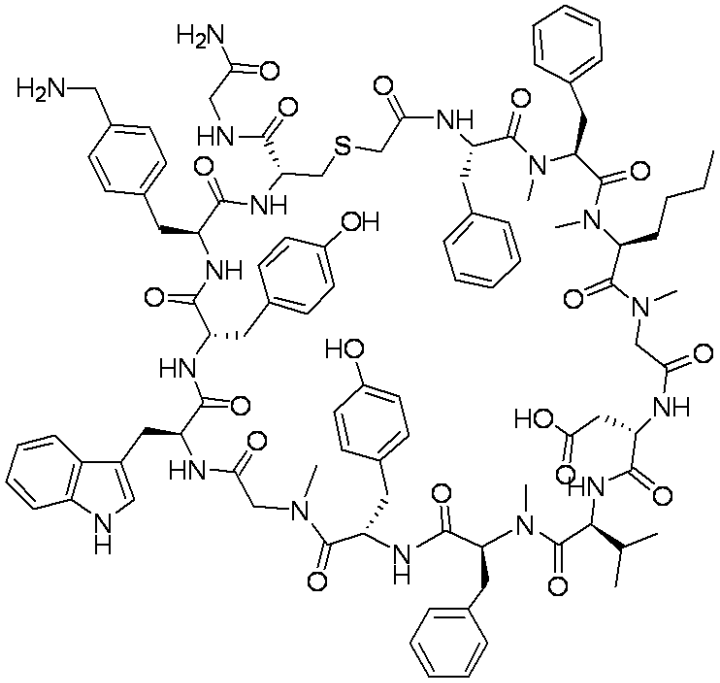
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.８１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.３％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.１(Ｍ＋２Ｈ)

【１０２９】

実施例３５３６の製造

【化５９２】



実施例3536

実施例３５３６を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.６１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４.２％であった。

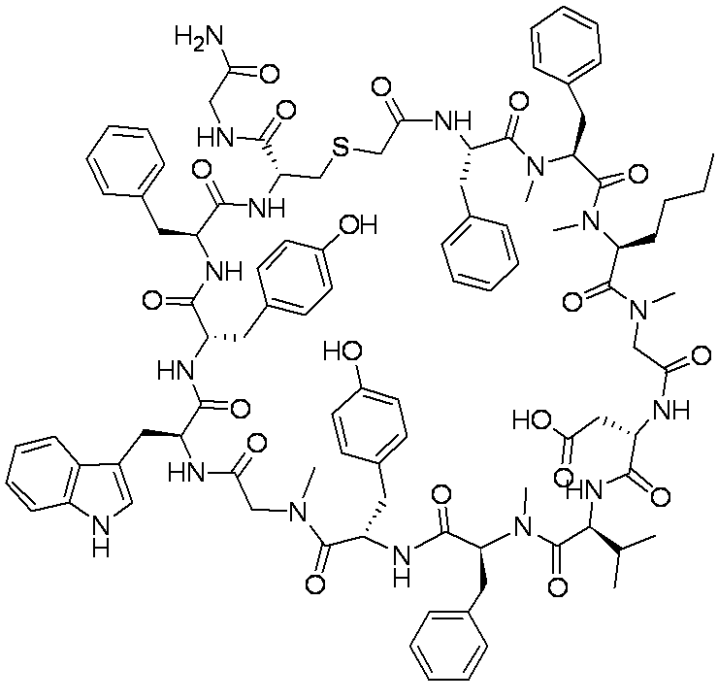
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３０】

実施例３５３７の製造

【化５９３】



実施例3537

実施例３５３７を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.８１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１.１％であった。

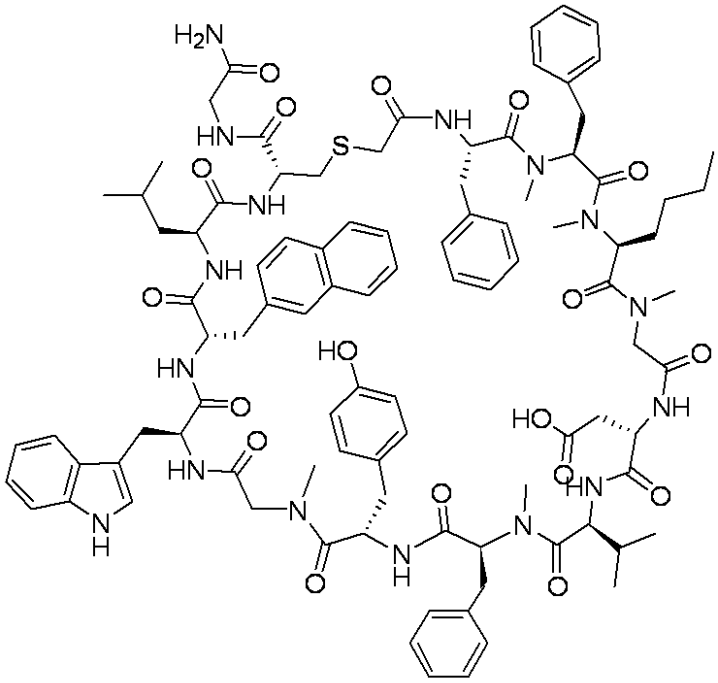
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３１】

実施例３５３８の製造

【化５９４】



実施例3538

実施例３５３８を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は０.９１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.８％であった。

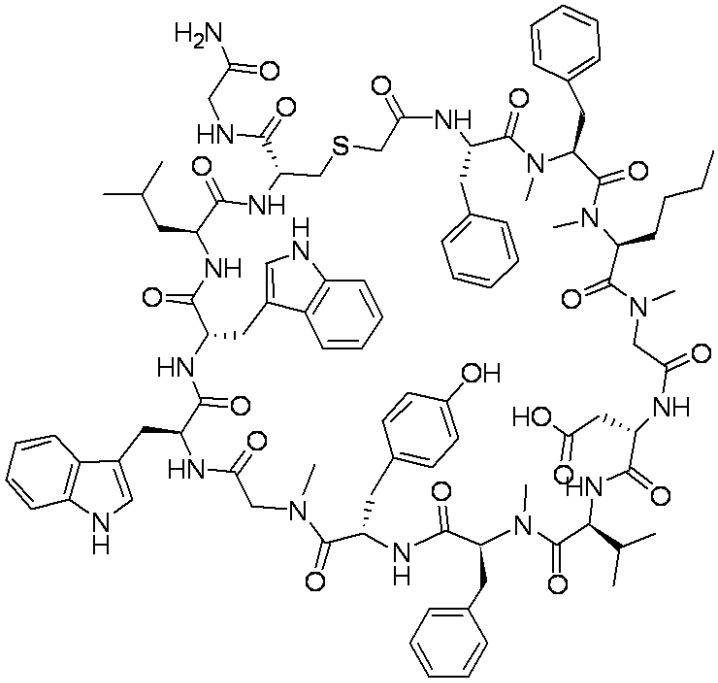
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３２】

実施例３５３９の製造

【化５９５】



実施例3539

実施例３５３９を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.５２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１.２％であった。

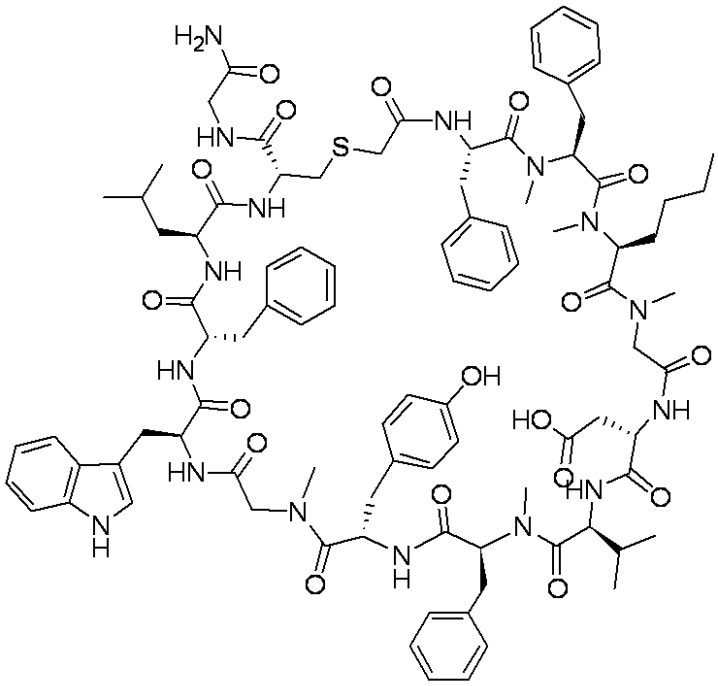
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３３】

実施例３５４０の製造

【化５９６】



実施例3540

実施例３５４０を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.５２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３.２％であった。

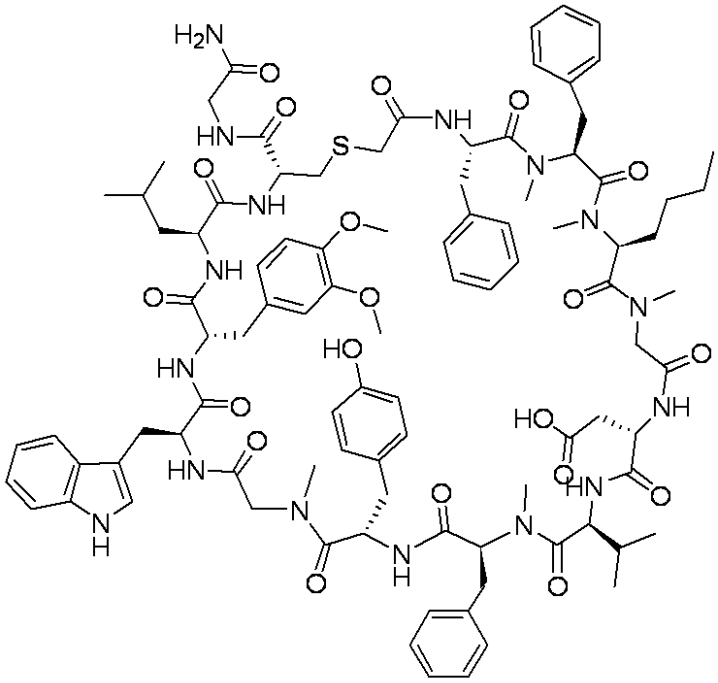
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３４】

実施例３５４１の製造

【化５９７】



実施例3541

実施例３５４１を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０.４１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１.７％であった。

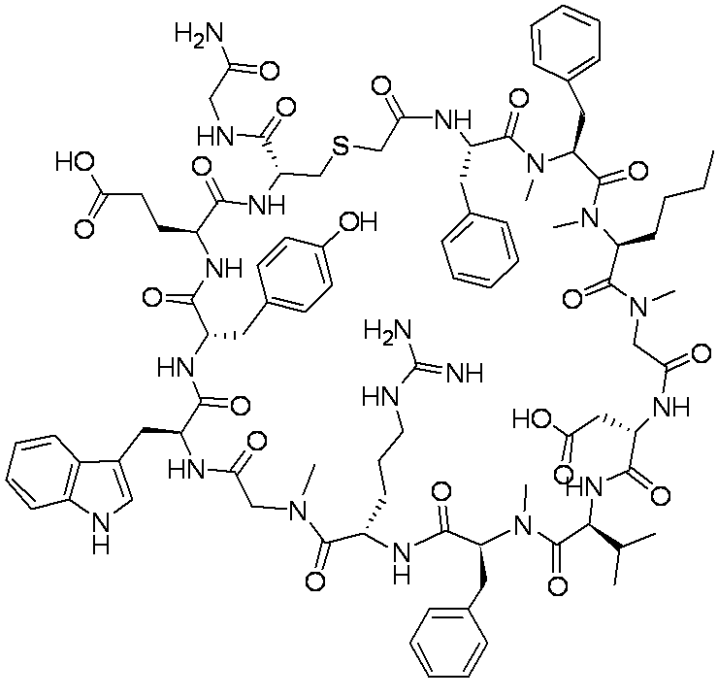
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３５】

実施例３５４２の製造

【化５９８】



実施例3542

実施例３５４２を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３.２％であった。

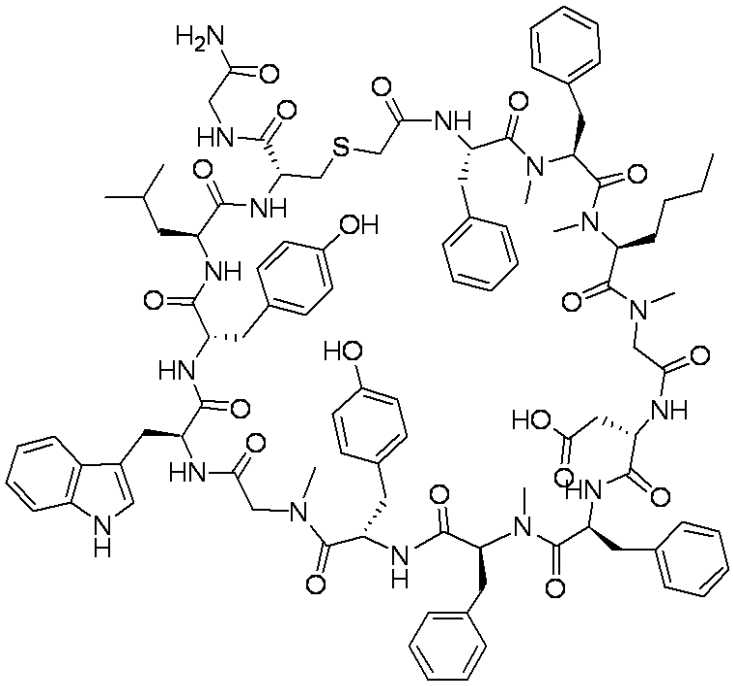
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０３.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０３.１(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３６】

実施例３５４３の製造

【化５９９】



実施例3543

実施例３５４３を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.７１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

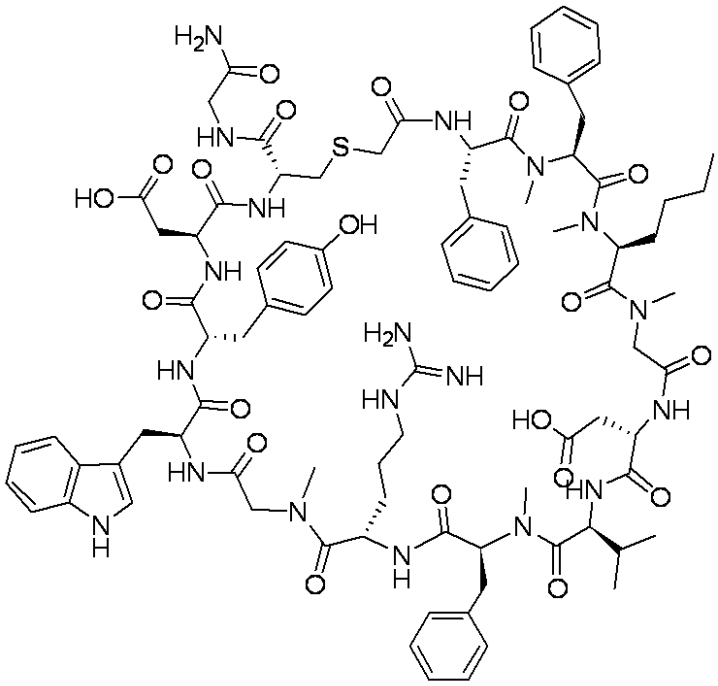
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３７】

実施例３５４４の製造

【化６００】



実施例3544

実施例３５４４を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.９％であった。

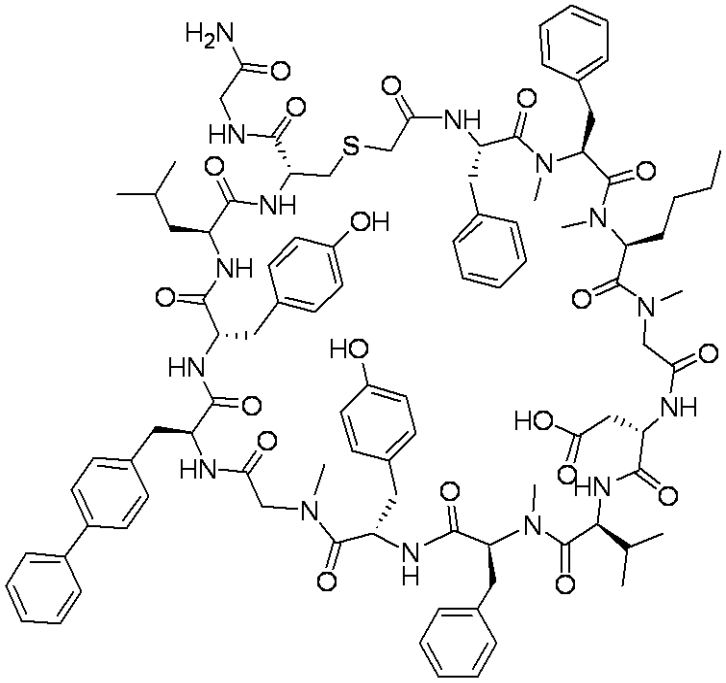
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３８】

実施例３５４５の製造

【化６０１】



実施例3545

実施例３５４５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６.５％であった。

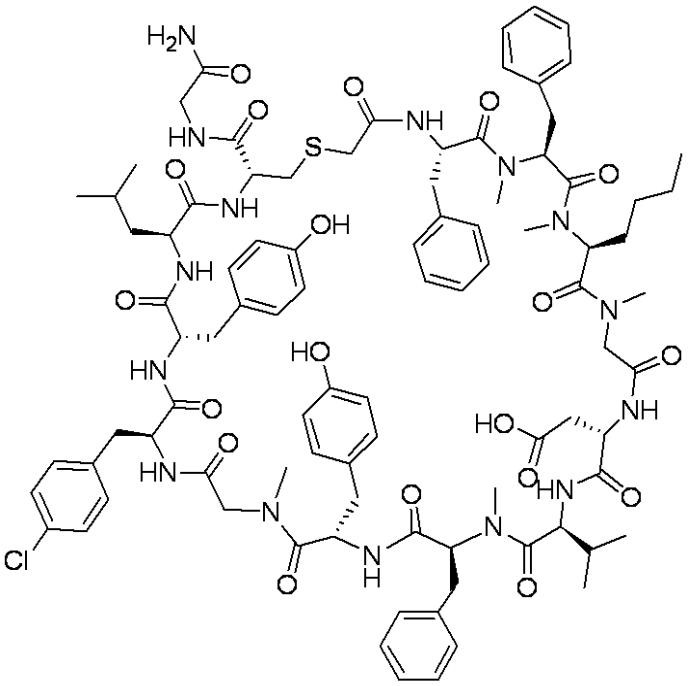
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１０３９】

実施例３５４６の製造

【化６０２】



実施例3546

実施例３５４６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１２.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.４％であった。

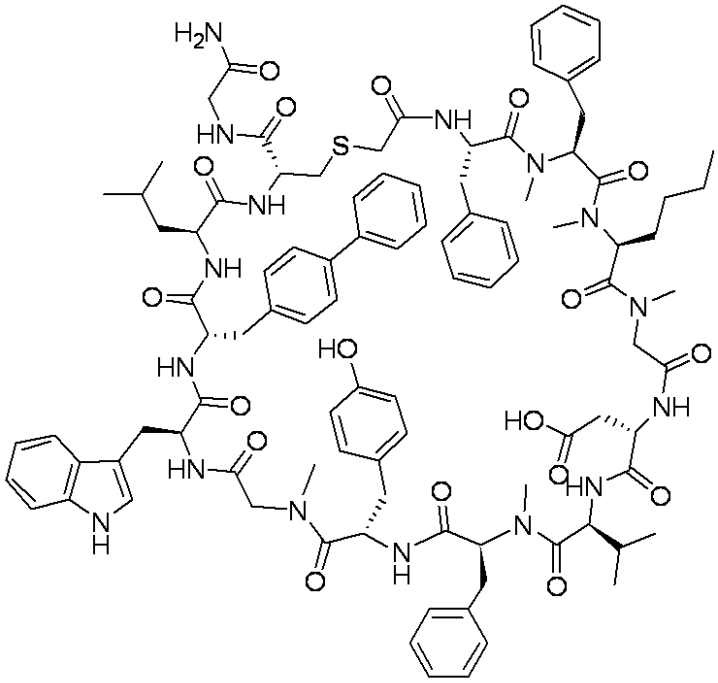
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４０】

実施例３５４７の製造

【化６０３】



実施例3547

実施例３５４７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１２.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.５％であった。

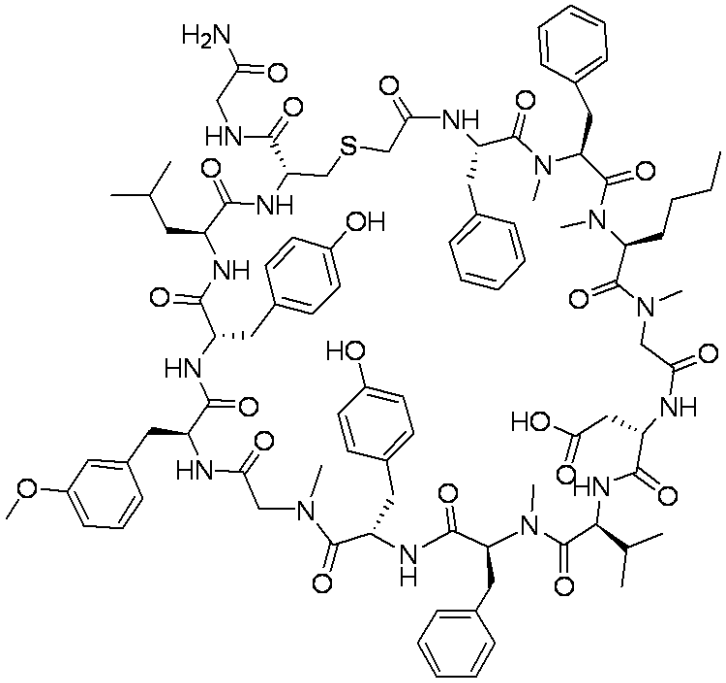
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.１２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４１】

実施例３５４８の製造

【化６０４】



実施例3548

実施例３５４８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.１％であった。

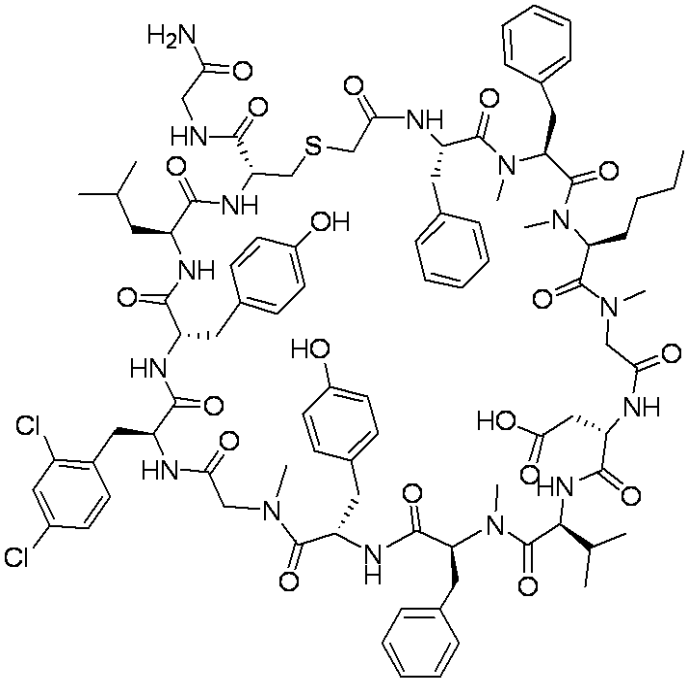
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ８９４.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋) ｍ／ｚ ８９４.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４２】

実施例３５４９の製造

【化６０５】



実施例3549

実施例３５４９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は８.４１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.２％であった。

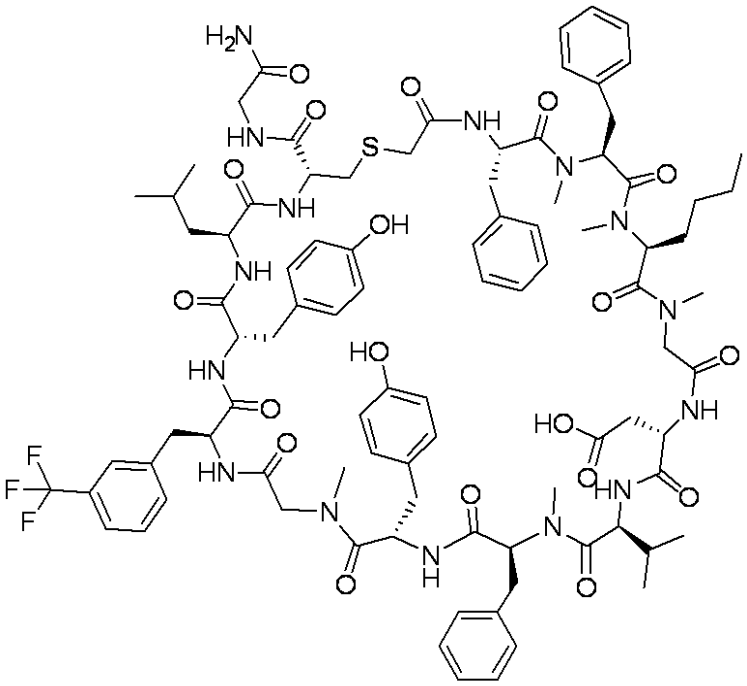
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.６(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４３】

実施例３５５０の製造

【化６０６】



実施例3550

実施例３５５０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１３.７２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７.６％であった。

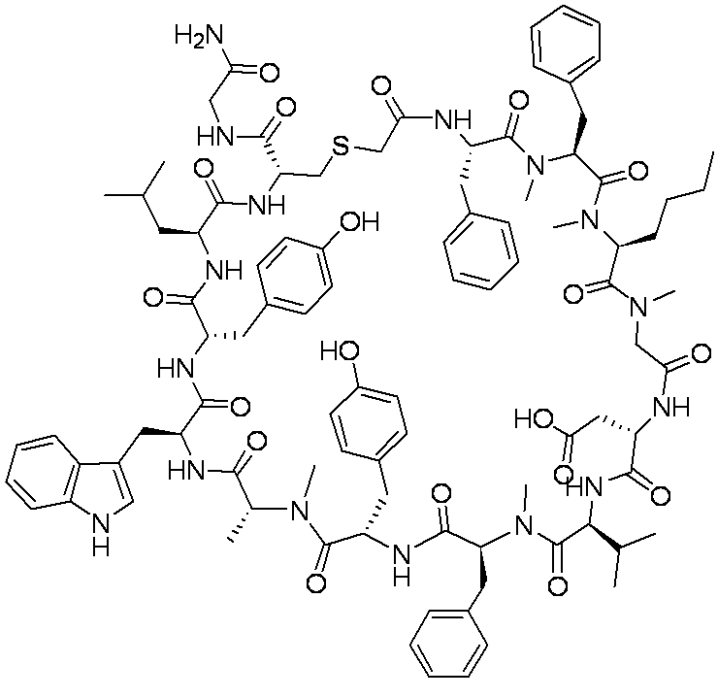
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４４】

実施例３５５１の製造

【化６０７】



実施例3551

実施例３５５１を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.８２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３.７％であった。

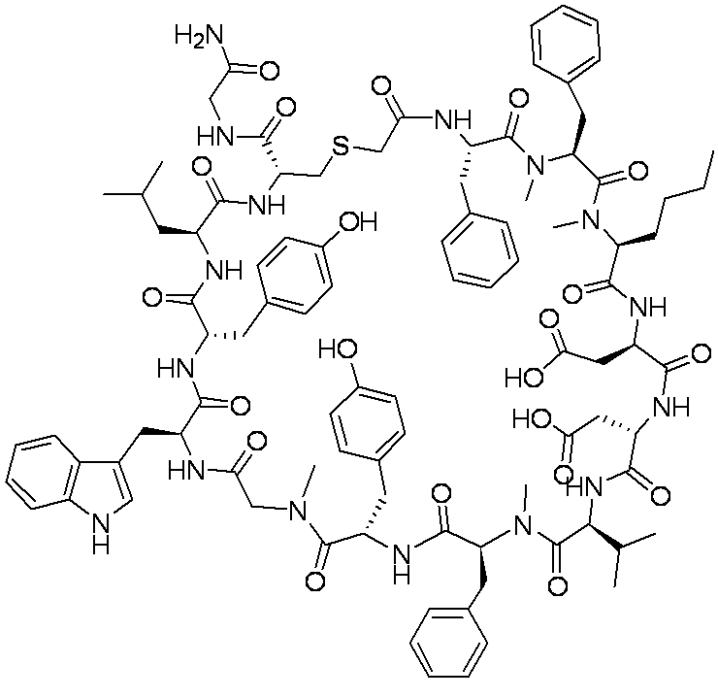
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４５】

実施例３５５２の製造

【化６０８】



実施例3552

実施例３５５２を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.６１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.２％であった。

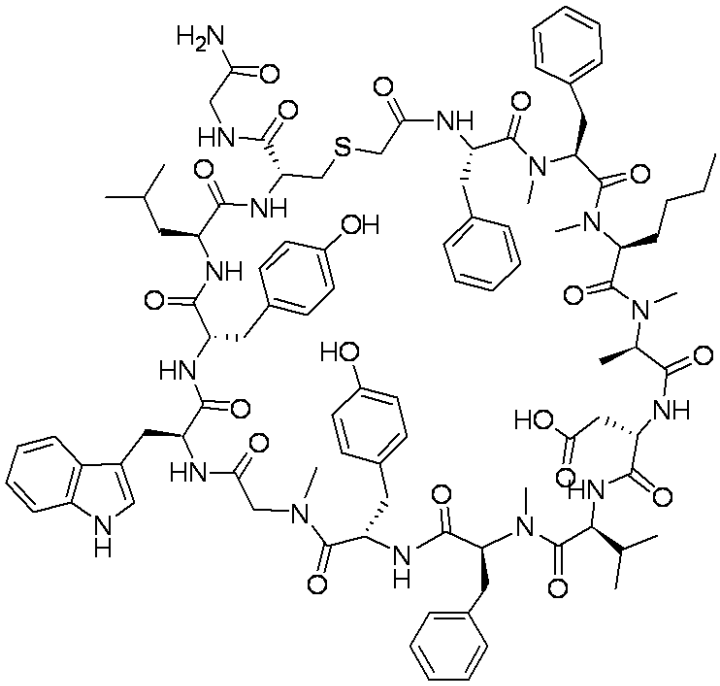
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４６】

実施例３５５３の製造

【化６０９】



実施例3553

実施例３５５３を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.２２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７.７％であった。

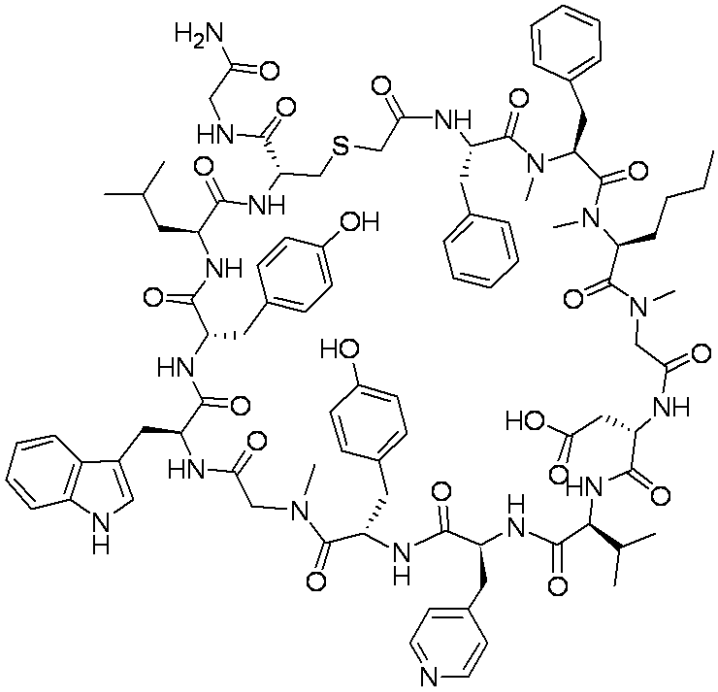
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４７】

実施例３５５５の製造

【化６１０】



実施例3555

実施例３５５５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.８２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３.２％であった。

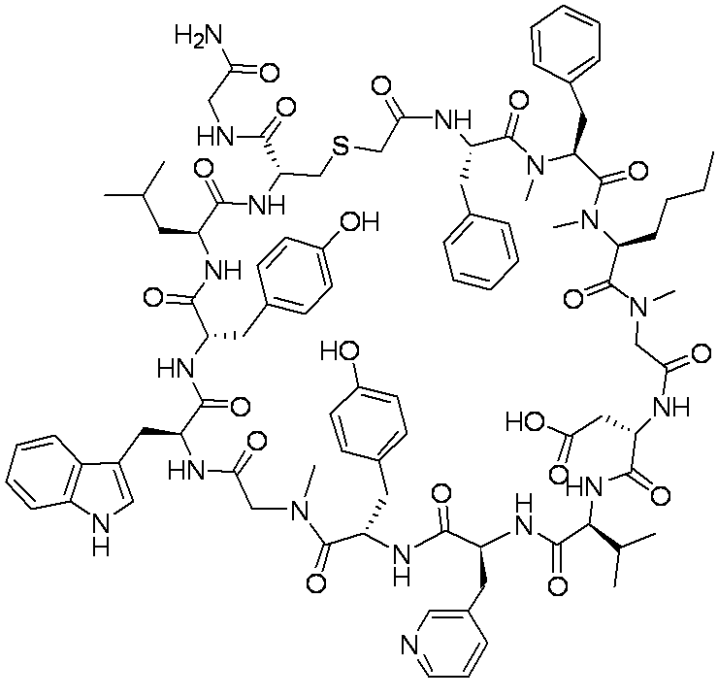
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.６(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４８】

実施例３５５６の製造

【化６１１】



実施例3556

実施例３５５６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.０２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１.０％であった。

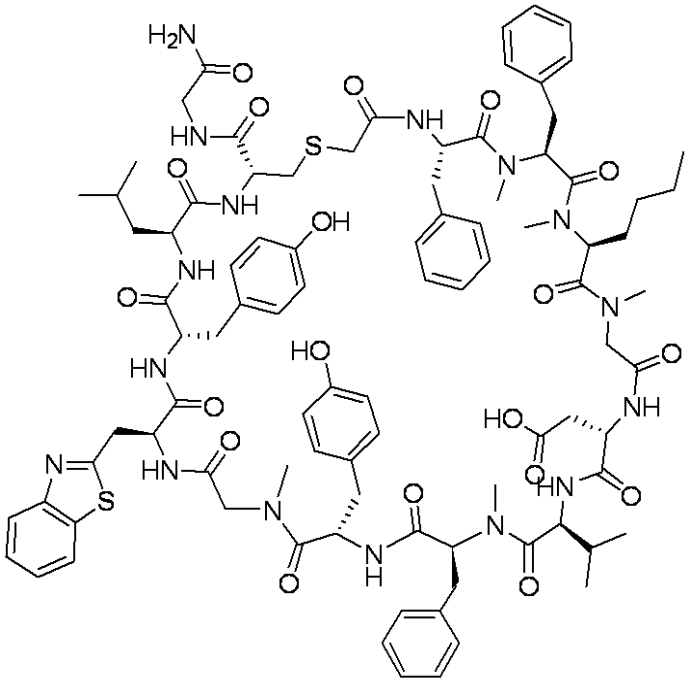
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.１(Ｍ＋２Ｈ)

【１０４９】

実施例３５５７の製造

【化６１２】



実施例3557

実施例３５５７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は５.３mgであり、次の条件を使用してＨＰＬＣ分析により推定される純度は８３％であった。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.０２５％酢酸アンモニウムの５％メタノール／水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル／水(４：１)；勾配：２５～７５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：６０℃。

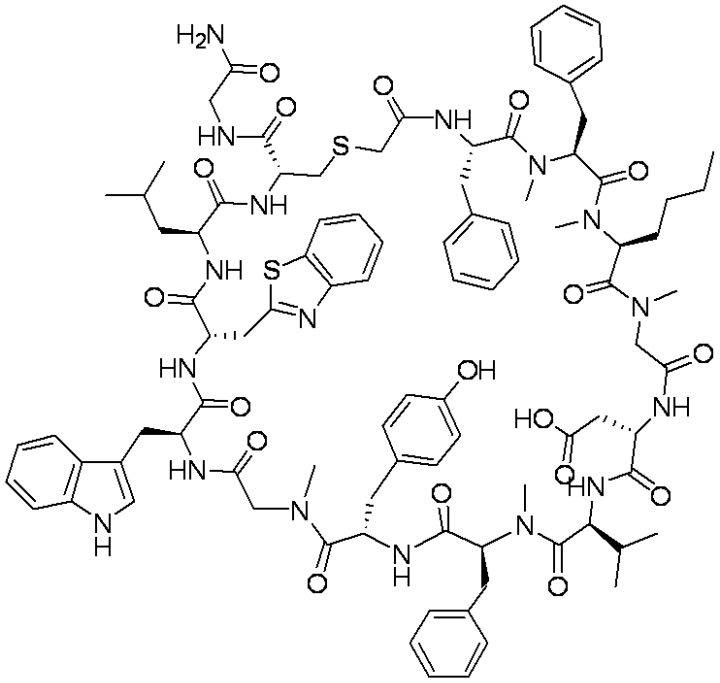
分析条件Ａ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１５.０(Ｍ＋Ｈ)

【１０５０】

実施例３５５８の製造

【化６１３】



実施例3558

実施例３５５８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１.８mgであり、次の条件を使用してＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％であった。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.０２５％酢酸アンモニウムの５％メタノール／水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル／水(４：１)；勾配：２５～７５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：６０℃。

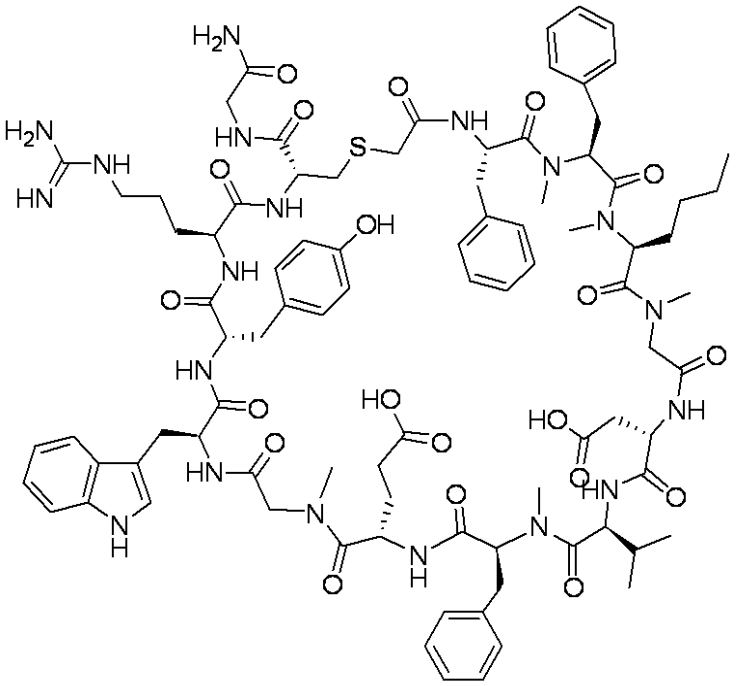
分析条件Ａ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３７.１(Ｍ＋Ｈ)

【１０５１】

実施例３５５９の製造

【化６１４】



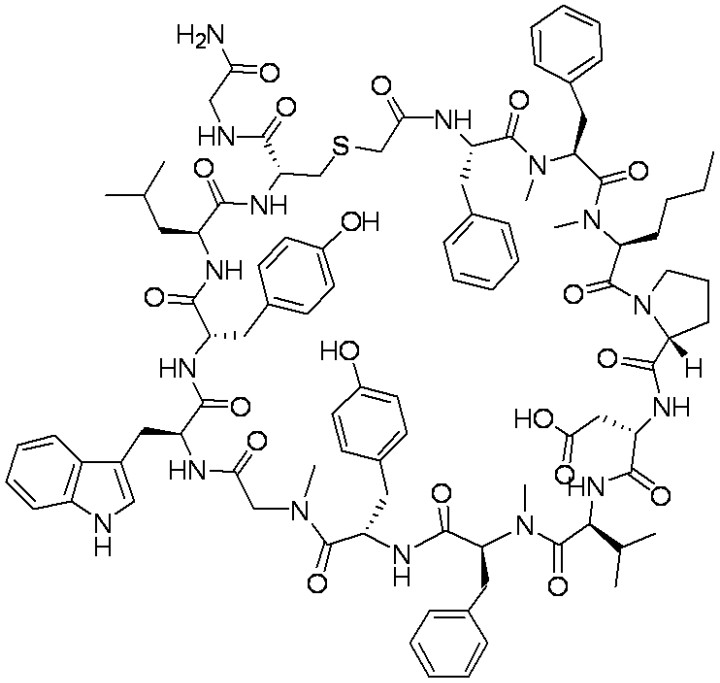
実施例3559

実施例３５５９を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：ダブルカップルカップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は３.５mgであり、次の条件を使用してＨＰＬＣ分析で推定される純度は８９％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２５～５５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：６０℃。
分析的ＬＣＭＳ条件Ａ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.５(Ｍ＋２Ｈ)
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３７.１(Ｍ＋Ｈ)

【１０５２】
実施例３５６０の製造

【化６１５】



実施例3560

実施例３５６０を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２０.７２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.０％であった。

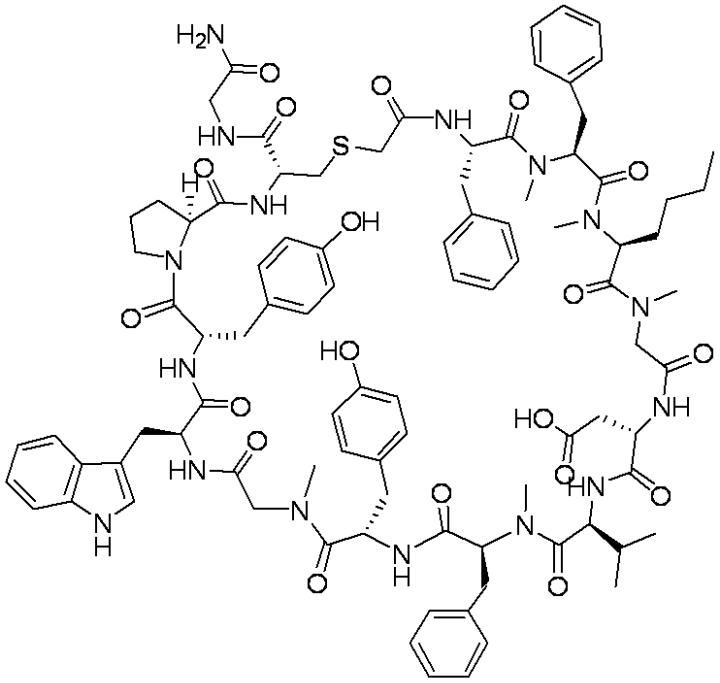
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０５３】

実施例３５６１の製造

【化６１６】



実施例3561

実施例３５６１を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１６.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

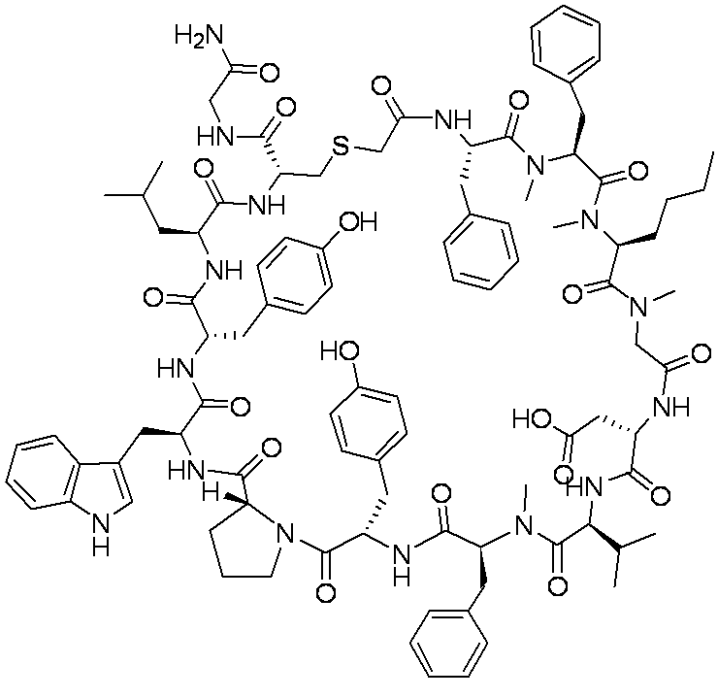
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１０５４】

実施例３５６２の製造

【化６１７】



実施例3562

実施例３５６２を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４.９％であった。

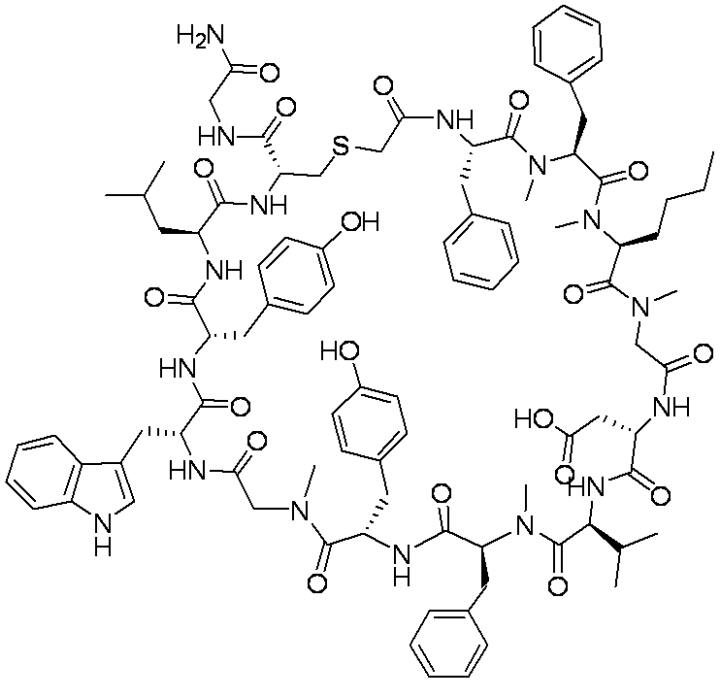
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１０５５】

実施例３５６３の製造

【化６１８】



実施例3563

実施例３５６３を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.９％であった。

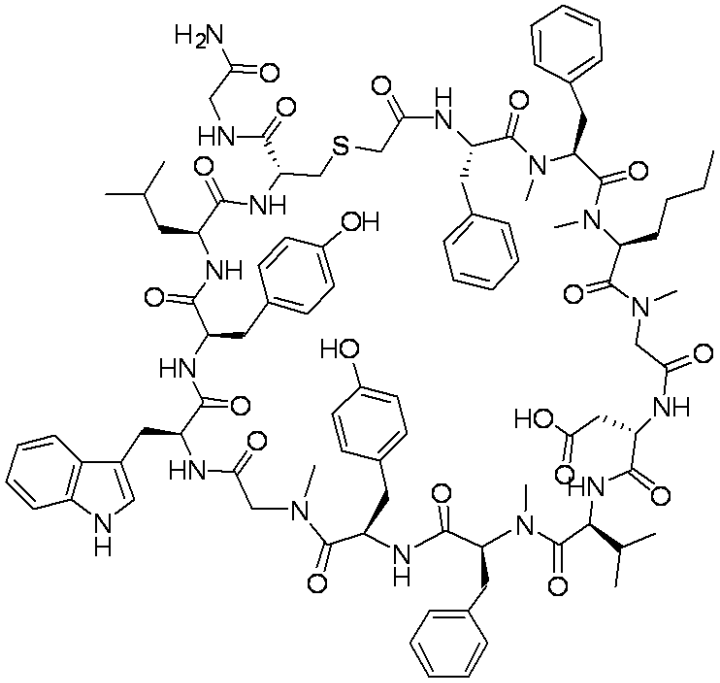
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０５６】

実施例３５６４の製造

【化６１９】



実施例3564

実施例３５６４を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.４％であった。

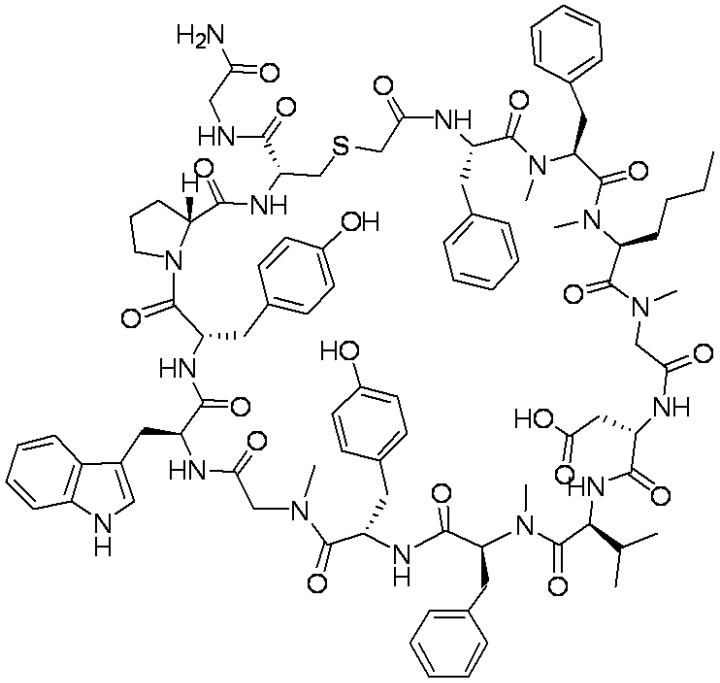
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０５７】

実施例３５６５の製造

【化６２０】



実施例3565

実施例３５６５を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１５.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.８％であった。

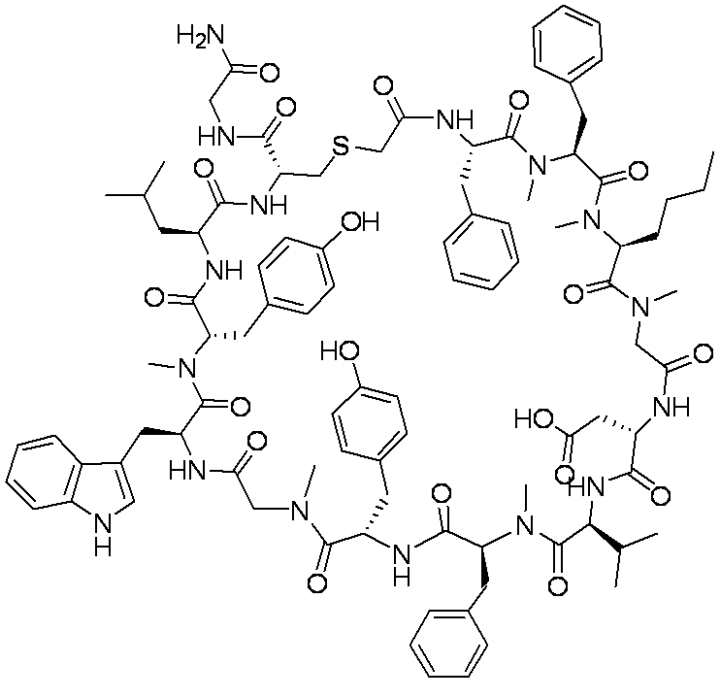
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９０.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９１.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０５８】

実施例３５６６の製造

【化６２１】



実施例3566

実施例３５６６を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.５６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

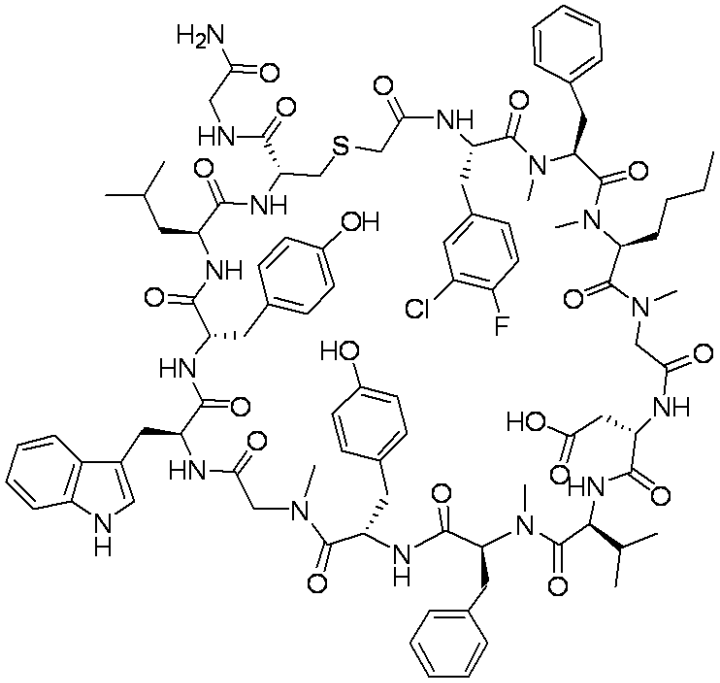
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０５９】

実施例３５６７の製造

【化６２２】



実施例3567

実施例３５６７を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。(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－クロロ－４－フルオロフェニル)プロパン酸を使用した。

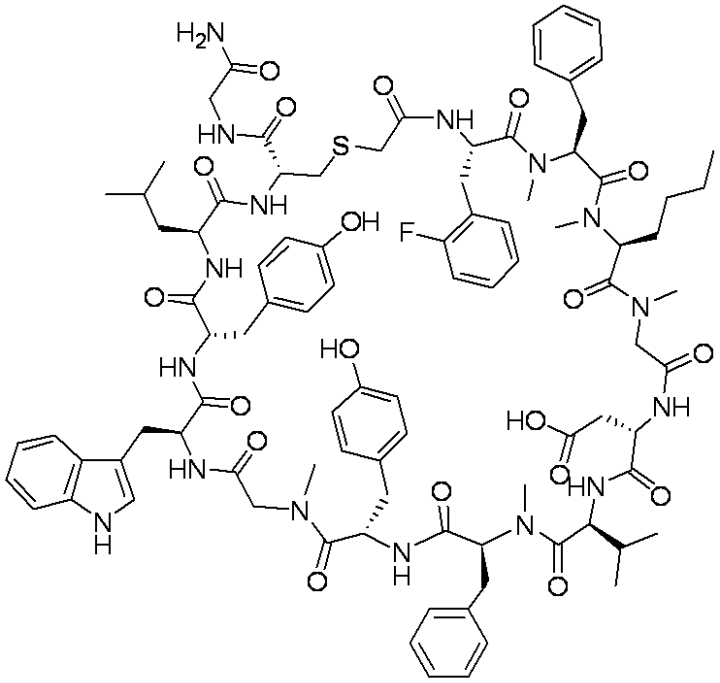
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：４０～８５％Ｂを３５分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は９.８２mgであり、次の条件を使用してＨＰＬＣ分析で推定される純度は９８.８％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２５～５５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４９.９(Ｍ＋Ｈ)

【１０６０】

実施例３５６８の製造

【化６２３】



実施例3568

実施例３５６８を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

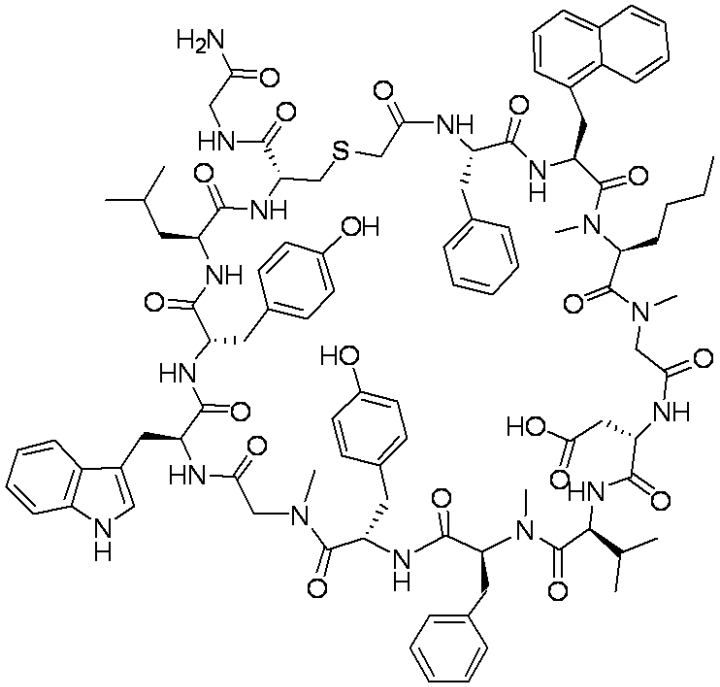
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：４０～８５％Ｂを３５分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は８.０８mgであり、次の条件を使用してＨＰＬＣ分析で推定される純度は９８.８％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：２５～５５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８１５.０(Ｍ＋Ｈ)

【１０６１】

実施例３５６９の製造

【化６２４】



実施例3569

実施例３５６９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１６.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

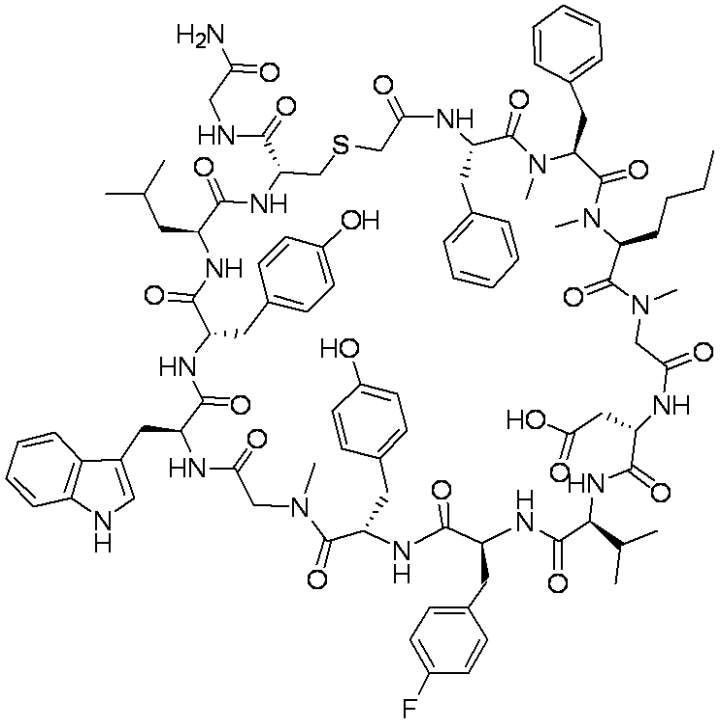
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１０６２】

実施例３５７０の製造

【化６２５】



実施例3570

実施例３５７０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２７.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

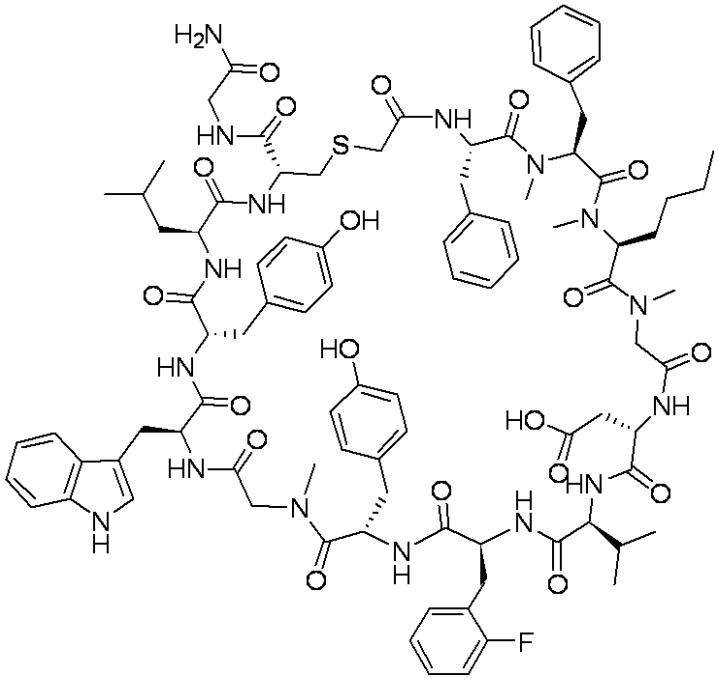
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０６３】

実施例３５７１の製造

【化６２６】



実施例3571

実施例３５７１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２５.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

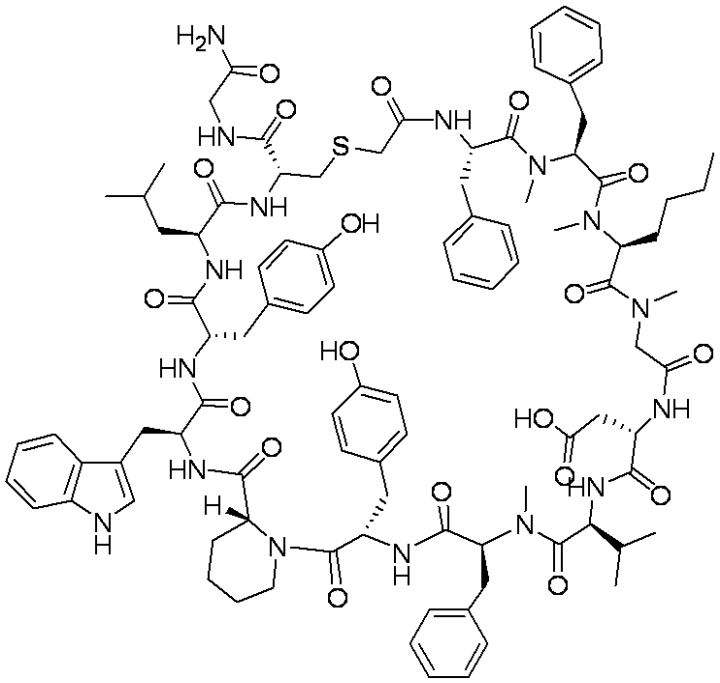
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９００.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０６４】

実施例３５７２の製造

【化６２７】



実施例3572

実施例３５７２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１６.０１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０.８％であった。

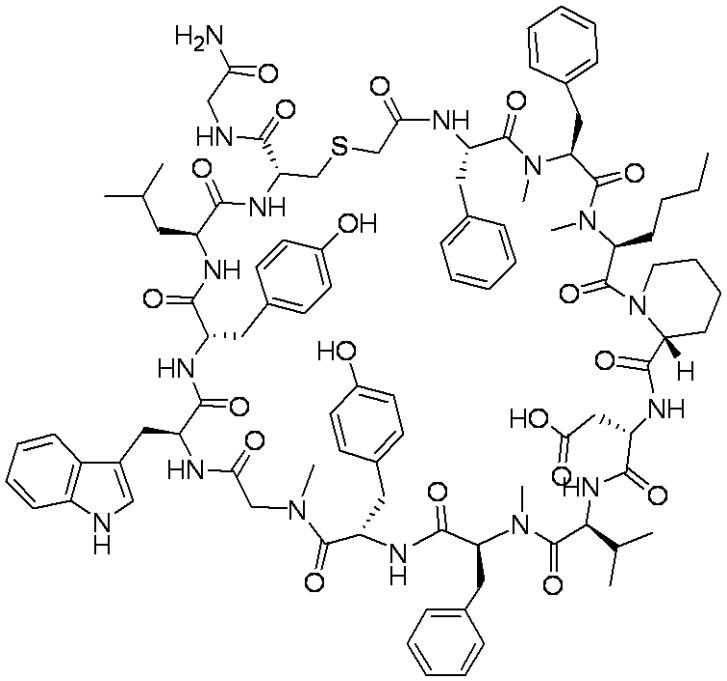
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１８.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０６５】

実施例３５７３の製造

【化６２８】



実施例3573

実施例３５７３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は９.７１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２.４％であった。

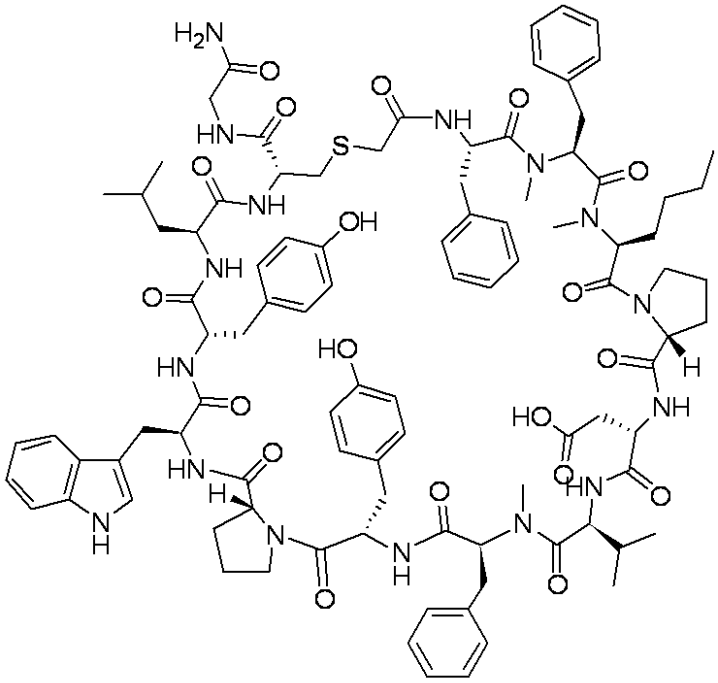
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１０６６】

実施例３５７４の製造

【化６２９】



実施例3574

実施例３５７４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１６.８mgであり、次の条件を使用してＨＰＬＣ分析で推定される純度は９４.１％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.０２５％酢酸アンモニウムの５％メタノール／水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル／水(４：１)；勾配：２５～５５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：６０℃。

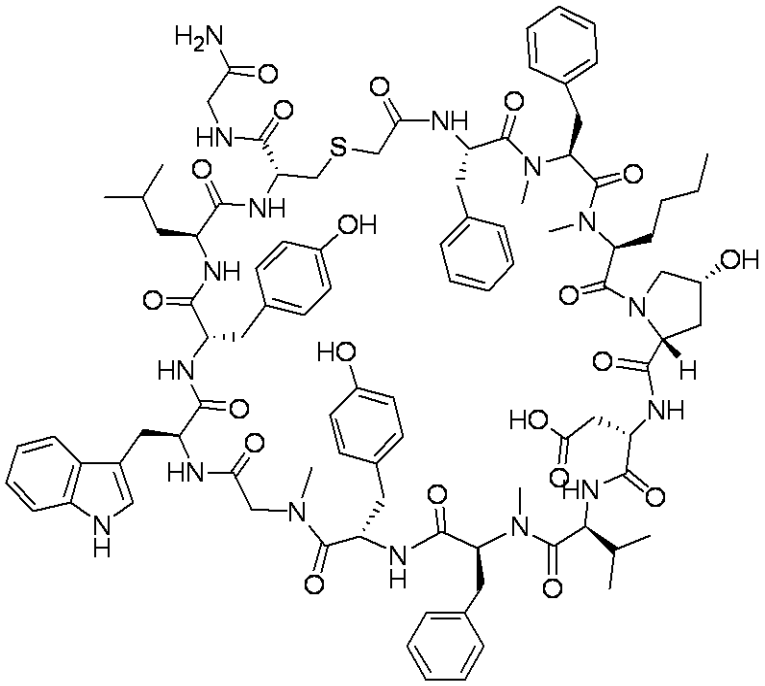
分析条件Ａ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２５.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４８.５(Ｍ＋Ｈ)

【１０６７】

実施例３５７５の製造

【化６３０】



実施例3575

実施例３５７５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。最少量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１９.７mgであり、“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析で推定される純度は９４.１％である；勾配：３０～７５％Ｂを３０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：６０℃。

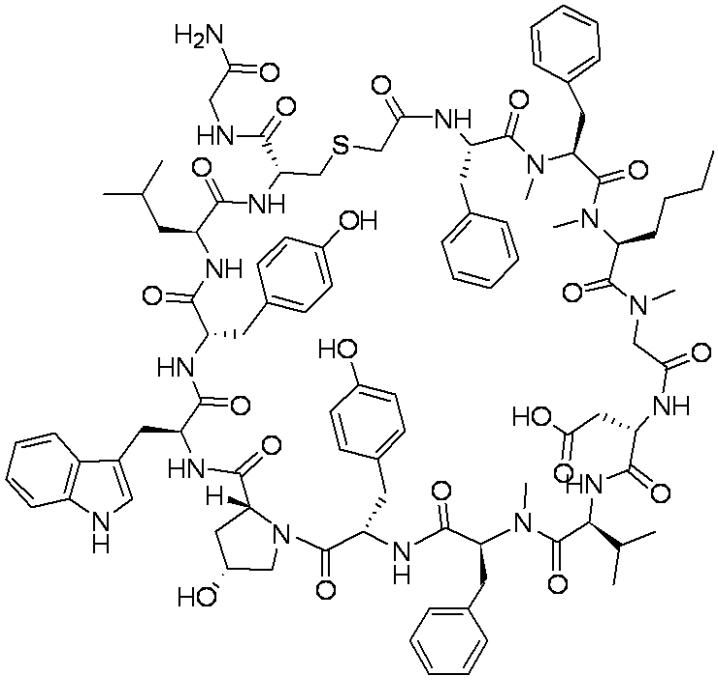
分析条件Ａ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３９.３(Ｍ＋Ｈ)

【１０６８】

実施例３５７６の製造

【化６３１】



実施例3576

実施例３５７６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.７０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７.０％であった。

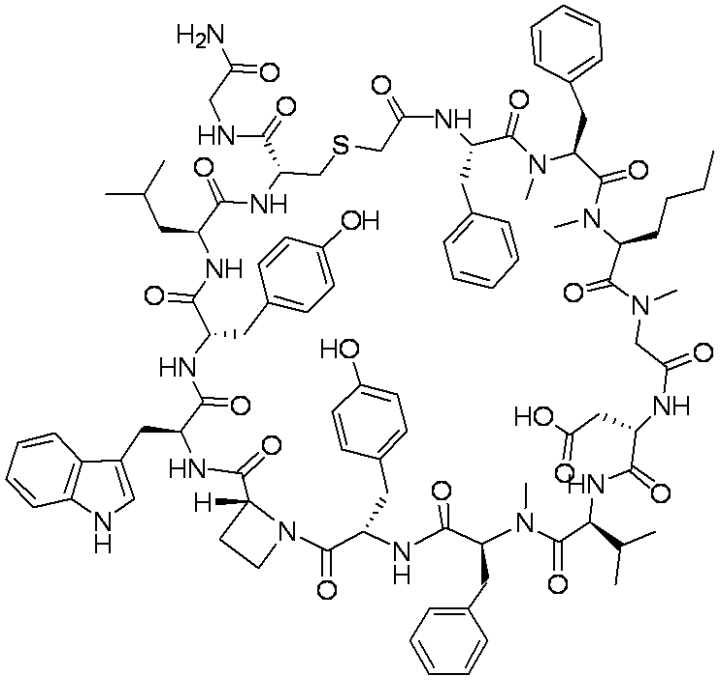
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０６９】

実施例３５７７の製造

【化６３２】



実施例3577

実施例３５７７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.９２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１.３％であった。

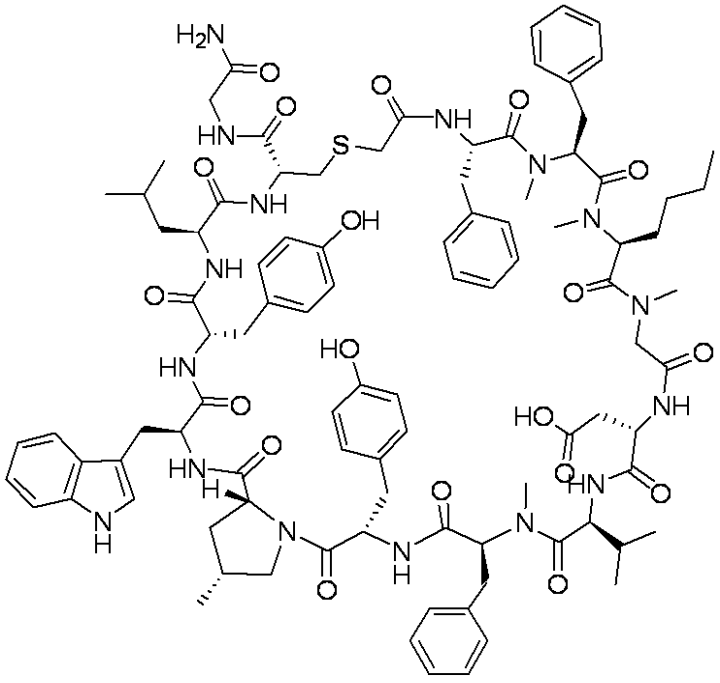
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０７０】

実施例３５７８の製造

【化６３３】



実施例3578

実施例３５７８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.２１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

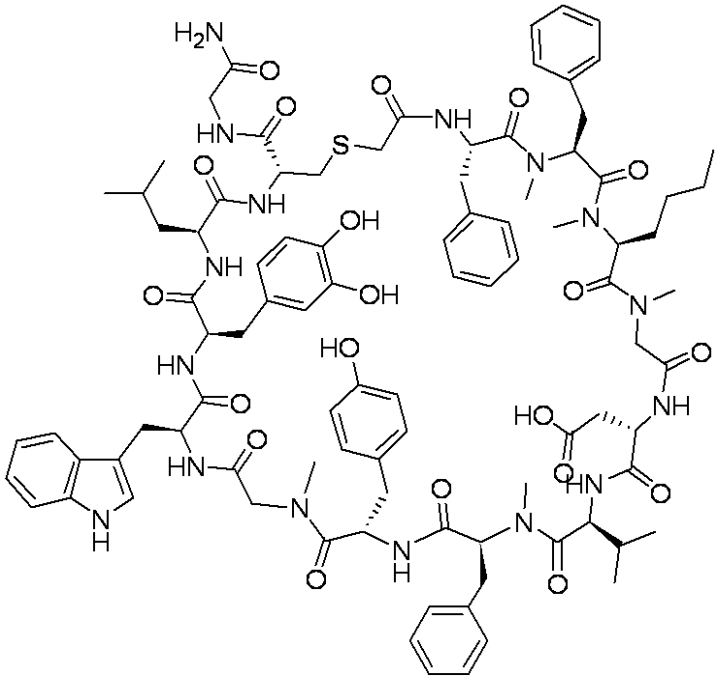
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１０７１】

実施例３５７９の製造

【化６３４】



実施例3579

実施例３５７９を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.５２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９.１％であった。

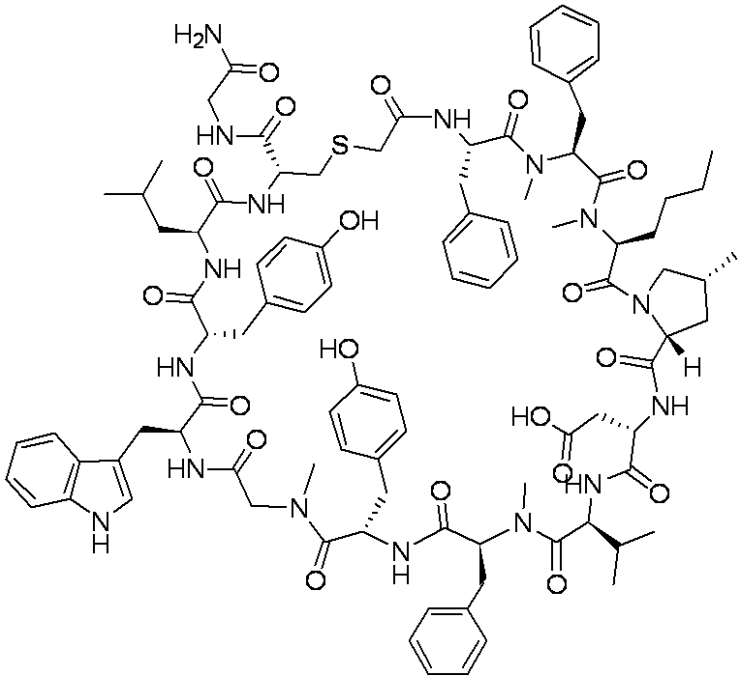
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１０７２】

実施例３５８０の製造

【化６３５】



実施例3580

実施例３５８０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.８１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６.１％であった。

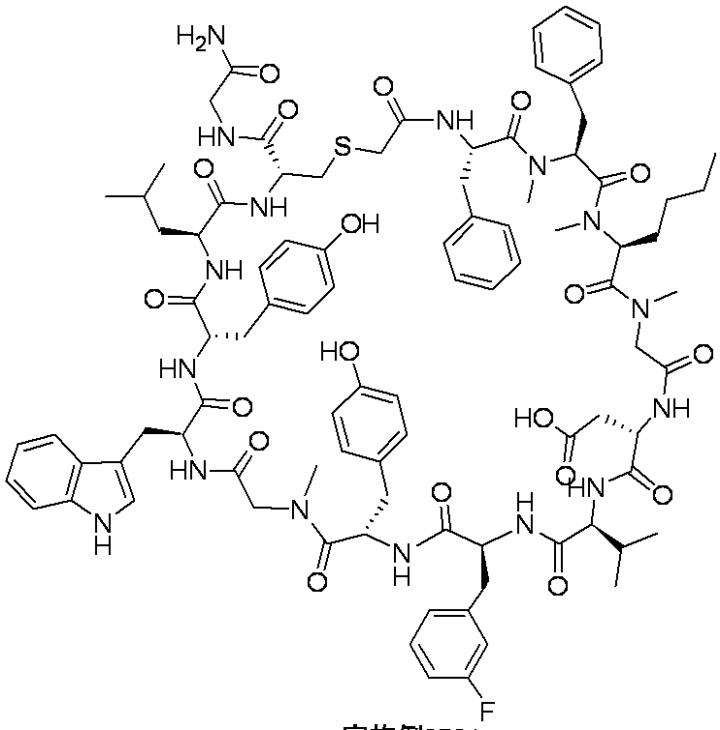
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝２.０６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１０７３】

実施例３５８１の製造

【化６３６】



実施例3581

実施例３５８１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２８．２２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４．４％であった。

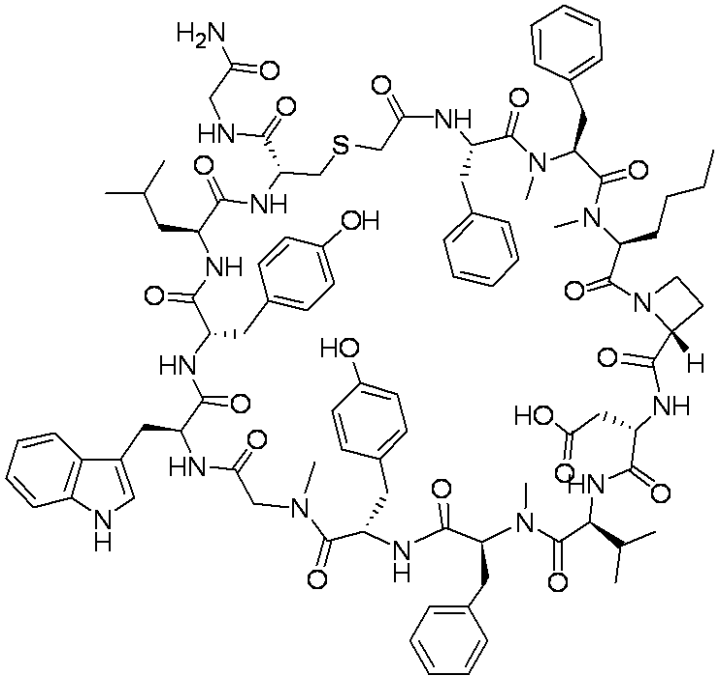
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０１．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１．８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０１．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１０７４】

実施例３５８２の製造

【化６３７】



実施例3582

実施例３５８２を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２６.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６.８％であった。

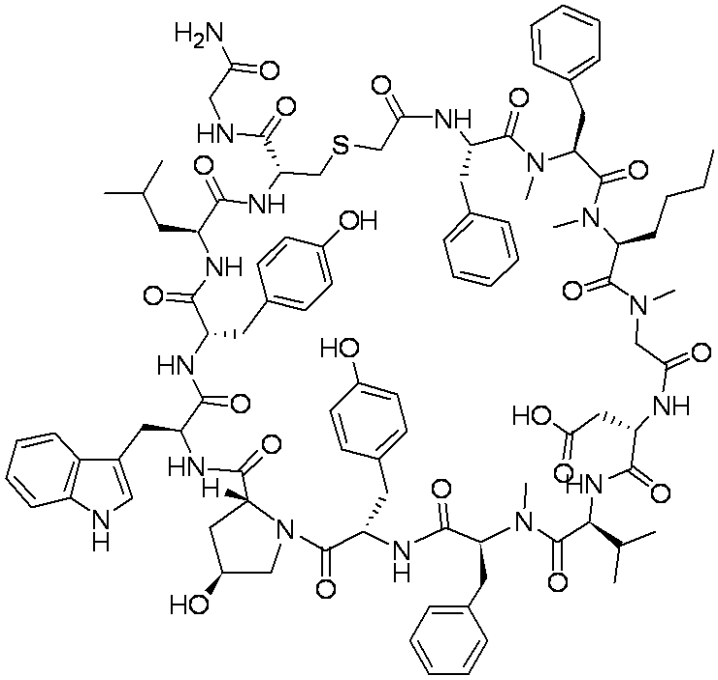
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０７５】

実施例３５８３の製造

【化６３８】



実施例3583

実施例３５８３を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

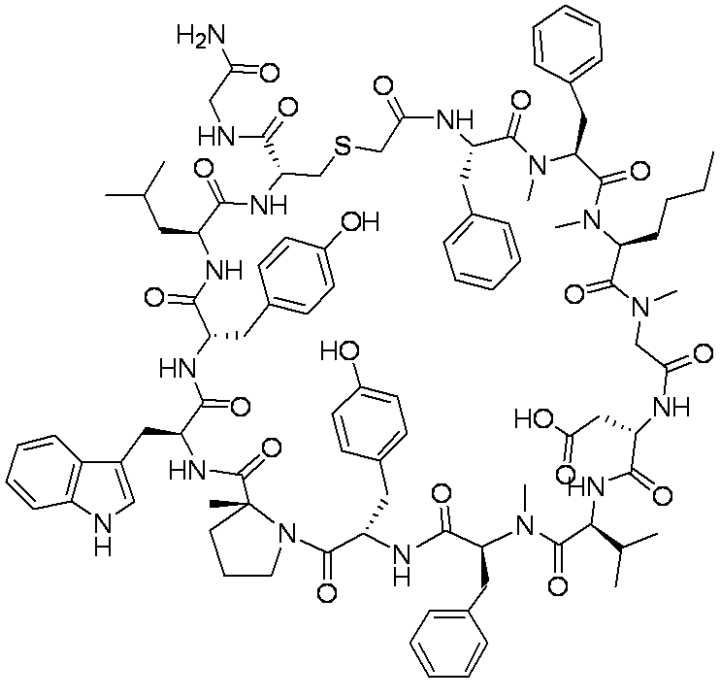
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１４.６０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.８％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１０７６】

実施例３５８４の製造

【化６３９】



実施例3584

実施例３５８４を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを５０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は３.０６mgであり、次の条件を使用してＨＰＬＣ分析で推定される純度は９５.４％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｋｉｎｅｔｅｘ　２.６μ　Ｃ１８(２)　２.１×５０mm　Ｓｅｒ．＃５１５５６１－５７；移動相Ａ：０.０２５％酢酸アンモニウムの５％メタノール／水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル／水(４：１)；勾配：２５～５５％Ｂを２０分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：６０℃。

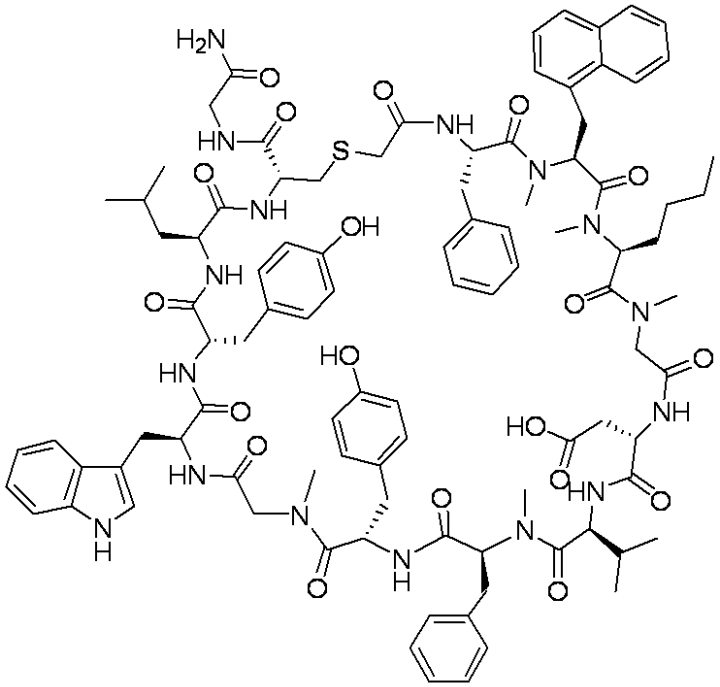
分析条件Ａ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３７.１(Ｍ＋Ｈ)

【１０７７】

実施例３５８５の製造

【化６４０】



実施例3585

実施例３５８５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで８５％Ｂまでの勾配を５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。異性体ＡおよびＢの２個の異性体生成物を単離した。

異性体Ａの収量は１.７０mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００.０％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　５μ　Ｃ１８　１５０×４.６㎜　３００Ａ.；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液：３０～６０％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４５.１(Ｍ＋Ｈ)

異性体Ｂの収量は２.１８mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９２.８％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　５μ　Ｃ１８　１５０×４.６㎜　３００Ａ.；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液：３５～６０％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。

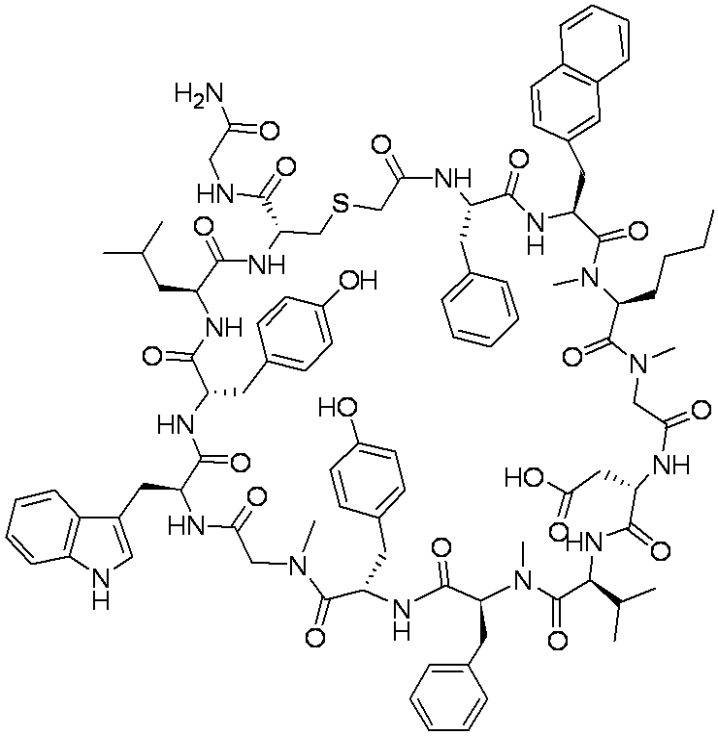
分析条件Ａ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４７.９(Ｍ＋Ｈ)

【１０７８】

実施例３５８６の製造

【化６４１】



実施例3586

実施例３５８６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は４.７９mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６.６％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　５μ　Ｃ１８　１５０×４.６mm　３００Ａ.；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液：３５～６０％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。

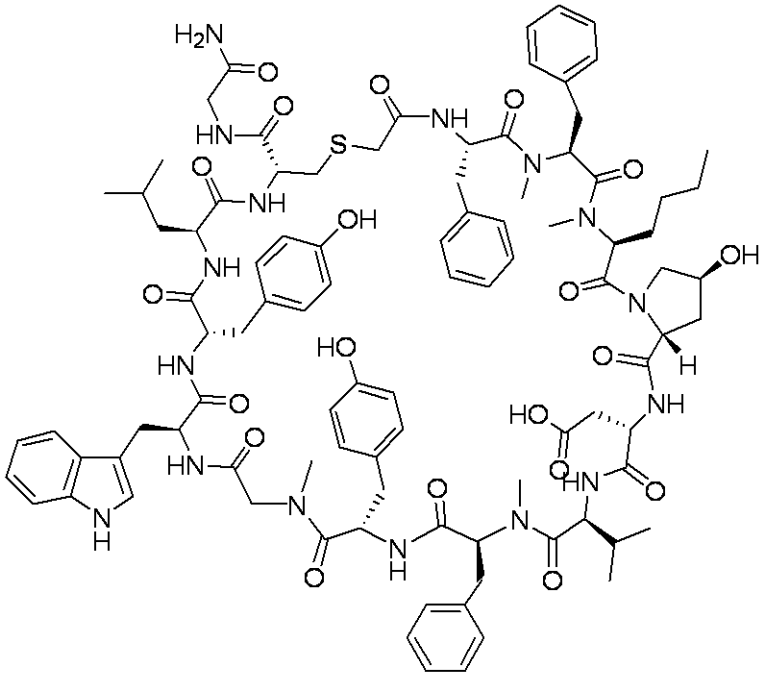
分析条件Ａ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３２.９(Ｍ＋Ｈ)

【１０７９】

実施例３５８８の製造

【化６４２】



実施例3588

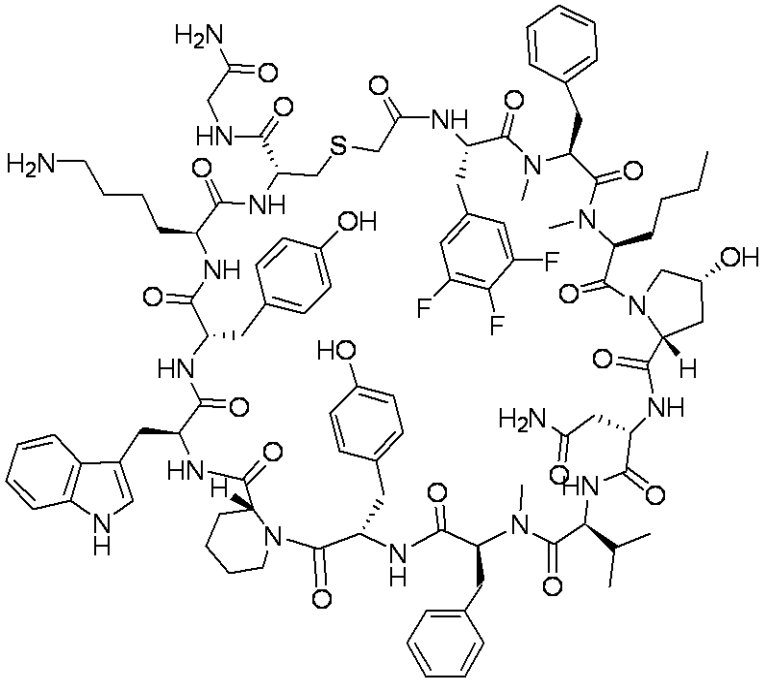
実施例３５８８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで９５％Ｂまで５分の勾配；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は３.１９mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９１.９％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　５μ　Ｃ１８　１５０×４.６mm　３００Ａ.；移動相Ａ：０.０２５％酢酸アンモニウムの５％メタノール／水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル／水(４：１)：３０～６０％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。分析条件Ａ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.０(Ｍ＋２Ｈ)　分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３８.３(Ｍ＋Ｈ)

【１０８０】

実施例３５８９の製造

【化６４３】



実施例3589

実施例３５８９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.３１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.３％であった。

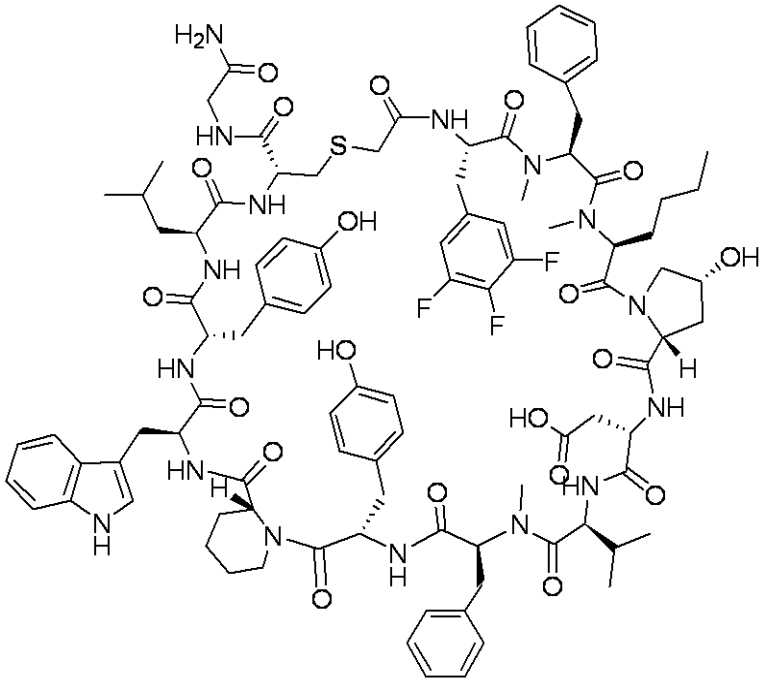
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８１】

実施例３５９０の製造

【化６４４】



実施例3590

実施例３５９０を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.６０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.７％であった。

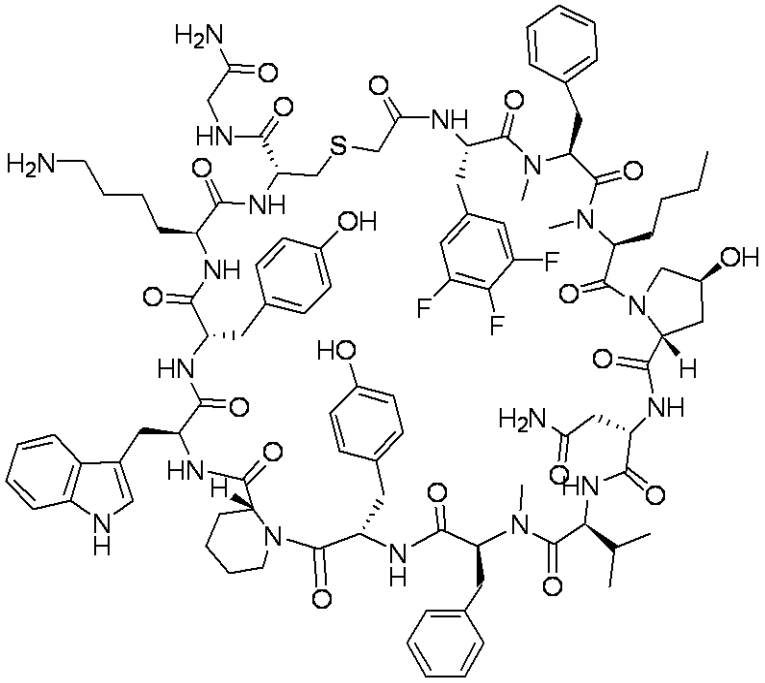
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６７.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８２】

実施例３５９１

【化６４５】



実施例3591

実施例３５９１を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１０.２１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

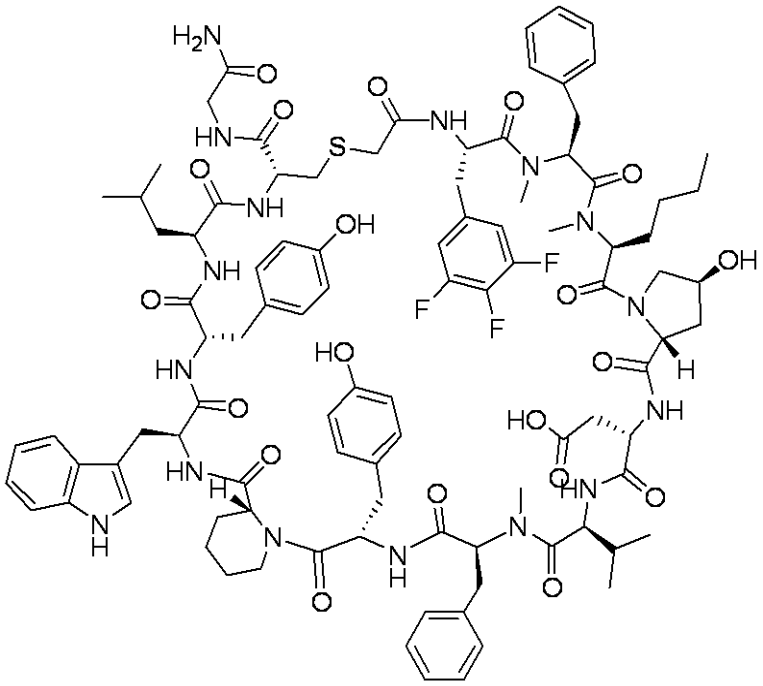
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８３】

実施例３５９２の製造

【化６４６】



実施例3592

実施例３５９２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.４０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３.２％であった。

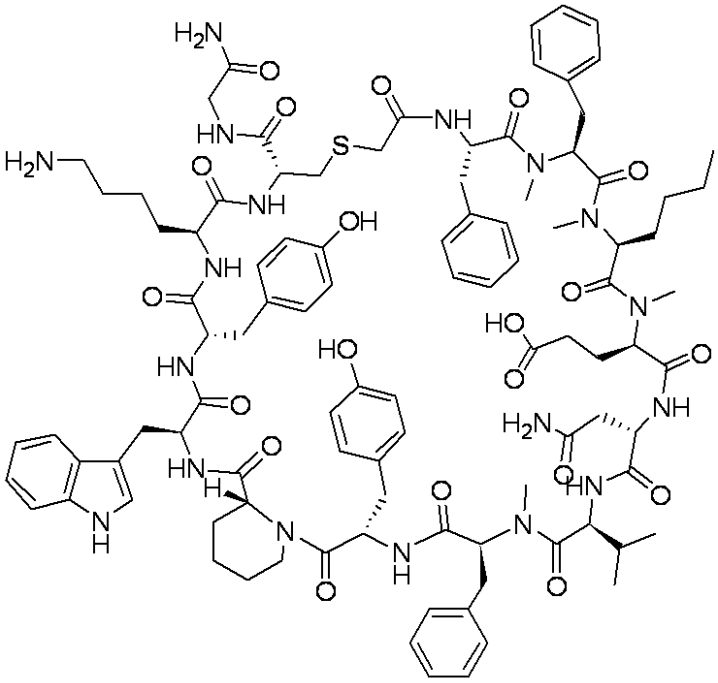
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８４】

実施例３５９３の製造

【化６４７】



実施例3593

実施例３５９３を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は７.８０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.０％であった。

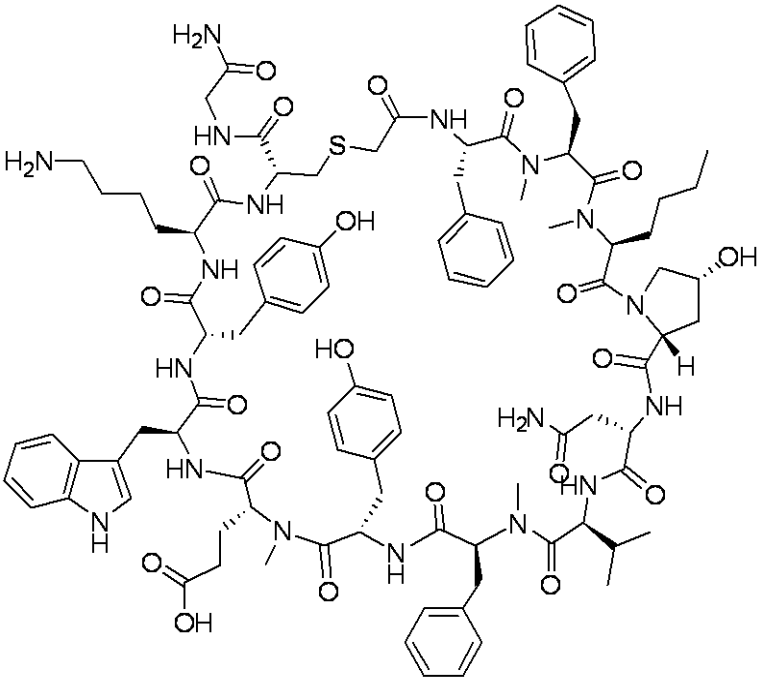
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８５】

実施例３５９４の製造

【化６４８】



実施例3594

実施例３５９４を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで８５％Ｂまでの勾配を５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は２.０８mgであり、“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は８９.３％である；３０～６０％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。

分析条件Ａ：保持時間＝１.２９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１９２５.６(Ｍ＋Ｈ)

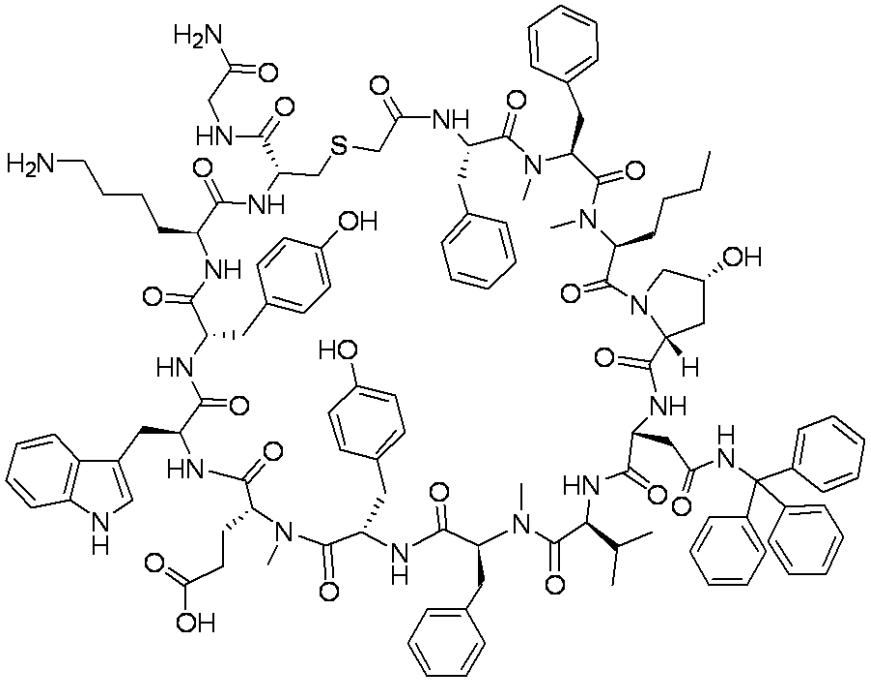
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１９２４.４(Ｍ＋Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６２.４６０５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６２.４５８２１(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８６】

実施例３５９５の製造

【化６４９】



実施例3595

実施例３５９５を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで８５％Ｂまでの勾配を５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は３.３９mgであり、“分析条件Ｂ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００％である；３５～７５％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm、オーブン：４０℃。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１９２５.４　(Ｍ(－Ｔｒｔ)＋Ｈ)。

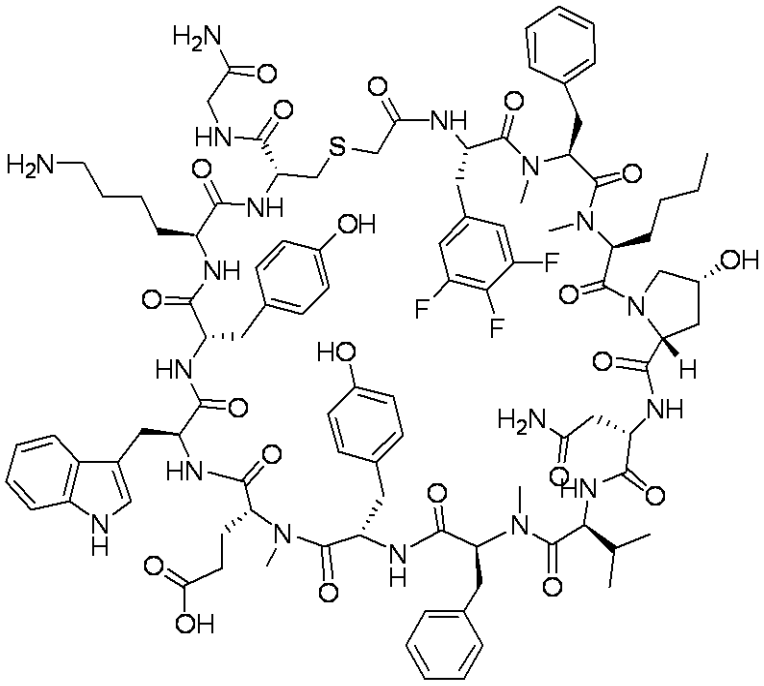
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１９２７.６　(Ｍ(－Ｔｒｔ)＋Ｈ)。

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１０８３.５１５３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：１０８３.５１１６９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８７】

実施例３５９６の製造

【化６５０】



実施例3596

実施例３５９６を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＨＰＬＣで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで８５％Ｂまでの勾配を５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は２.５２mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９０.６％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　５μ　Ｃ１８　１５０×４.６mm　３００Ａ.；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液：３５～６０％Ｂを２５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nm。

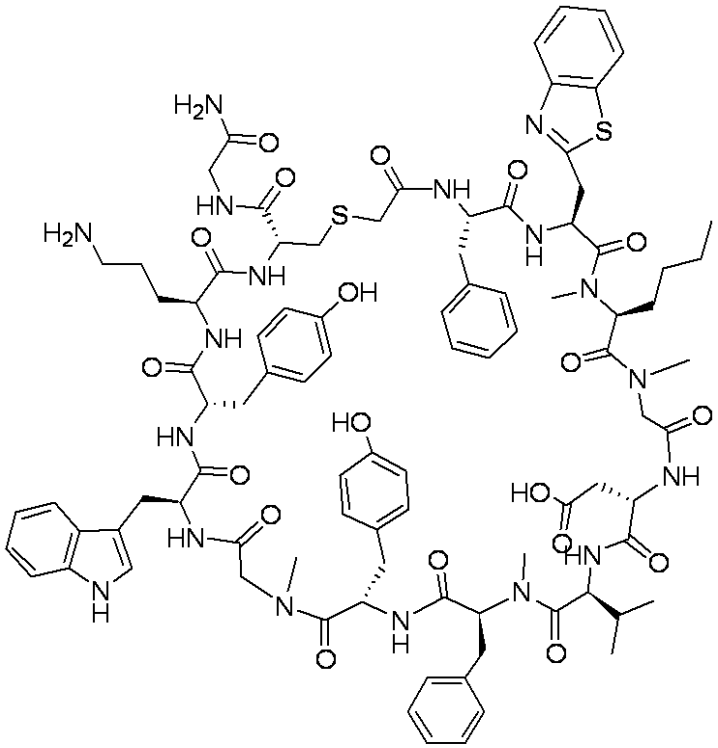
分析条件Ａ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１９７８.３(Ｍ＋Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１９７９.４(Ｍ＋Ｈ)

【１０８８】

実施例３５９７の製造

【化６５１】



実施例3597

実施例３５９７を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。２個の異性体生成物を単離した。

異性体Ａの収量は３.４０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.９％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.４(Ｍ＋２Ｈ)

異性体Ｂの収量は４.５０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.４％であった。

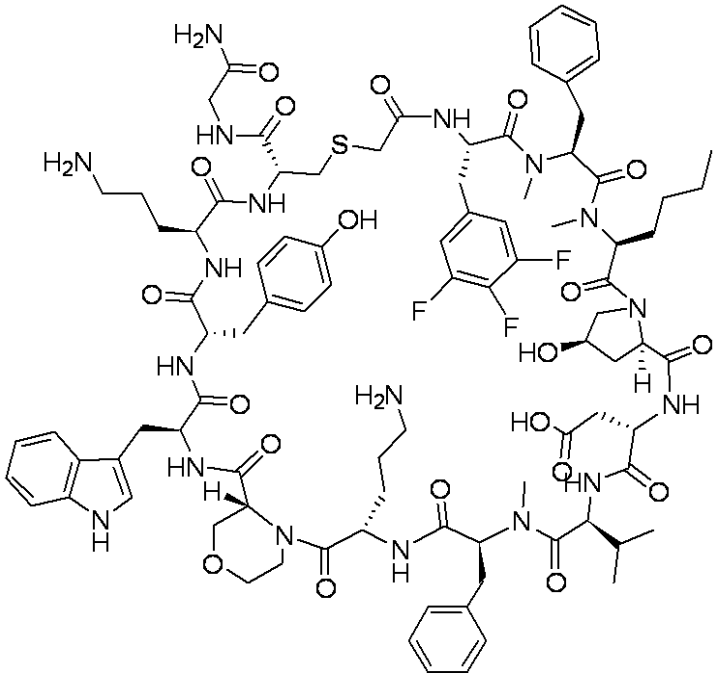
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０８９】

実施例３５９８の製造

【化６５２】



実施例3598

実施例３５９８を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.４５ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.７％であった。

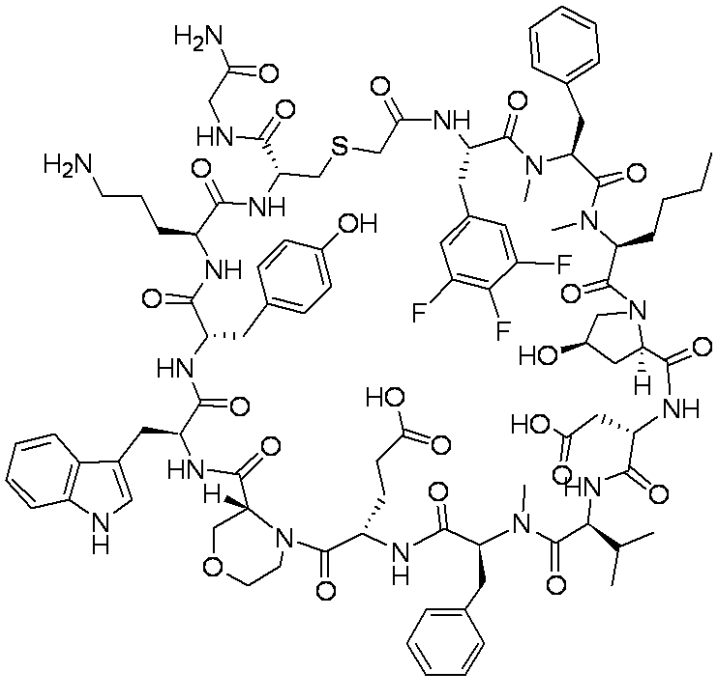
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１０９０】

実施例３５９９の製造

【化６５３】



実施例3599

実施例３５９９を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.０１ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２.７％であった。

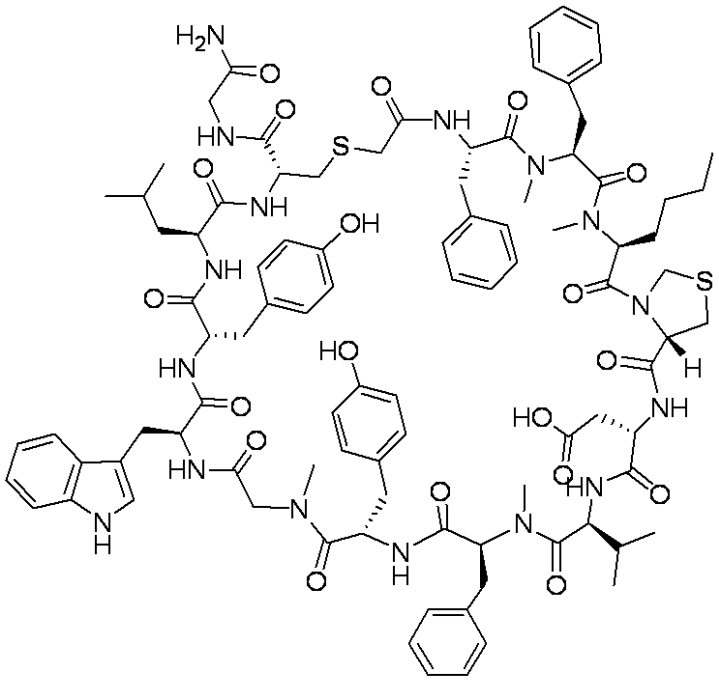
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１０９１】

実施例３６００の製造

【化６５４】



実施例3600

実施例３６００を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.４０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.４％であった。

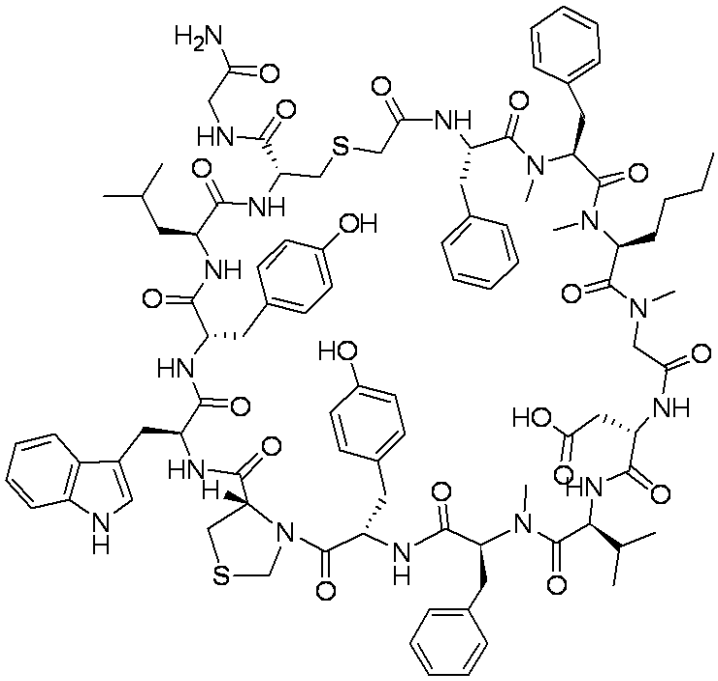
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.６(Ｍ＋２Ｈ)

【１０９２】

実施例３６０１の製造

【化６５５】



実施例3601

実施例３６０１を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は５.３０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６.０％であった。

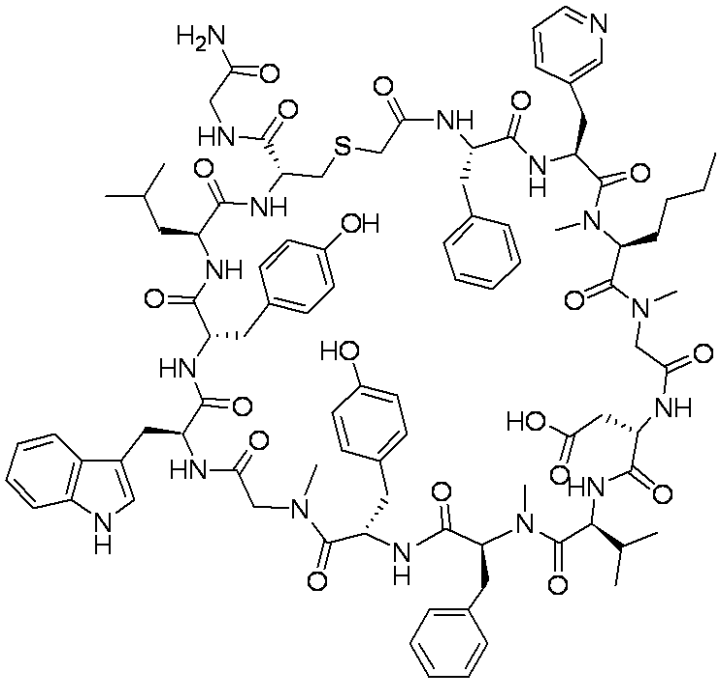
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１０９３】

実施例３６０２の製造

【化６５６】



実施例3602

実施例３６０２を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを３５分かけて、次いで８５％Ｂまでの勾配を５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は０.９９mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％である。カラム：ＹＭＣ　Ｐａｃｋ　ＯＤＳ－ＡＱ　３μｍ　１５０×；移動相Ａ：０.０２５　酢酸アンモニウム／アセトニトリル(８：２)；移動相Ｂ：０.０２５％酢酸アンモニウム／アセトニトリル(２：８)：３０～６０％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nM。オーブン４０℃。

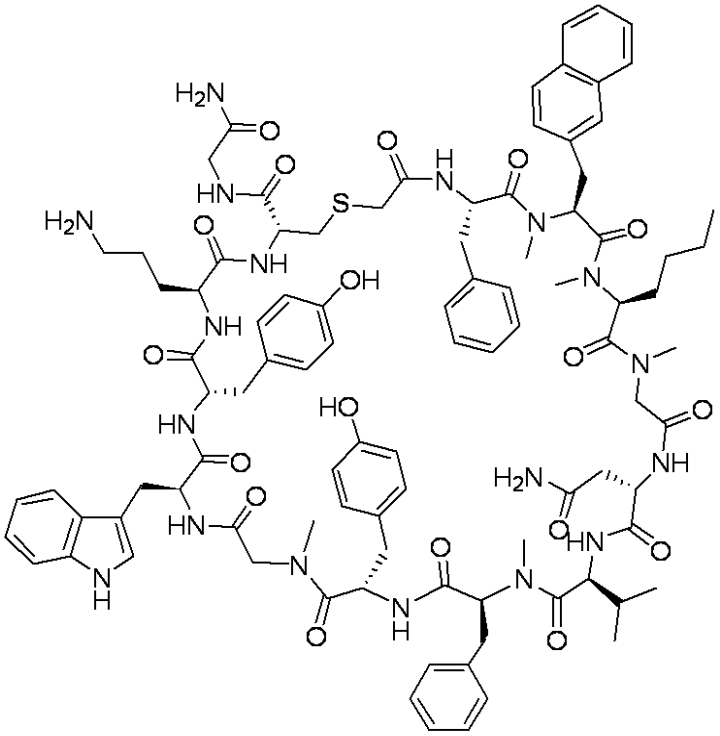
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７８３.０(Ｍ＋Ｈ)

分析条件Ａ：保持時間＝１.２７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１７８３.８(Ｍ＋Ｈ)

【１０９４】

実施例３６０３の製造

【化６５７】



実施例3603

実施例３６０３を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、Ｆｍｏｃ－２－Ｎａｌ－ＯＨのＮ－メチル化のための“Ｎ－メチル化樹脂上方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで８５％Ｂまでの勾配を５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は０.８９mgであり、“分析条件Ｃ”を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は１００％である：３０～６０％Ｂを１５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nM。オーブン４０℃。

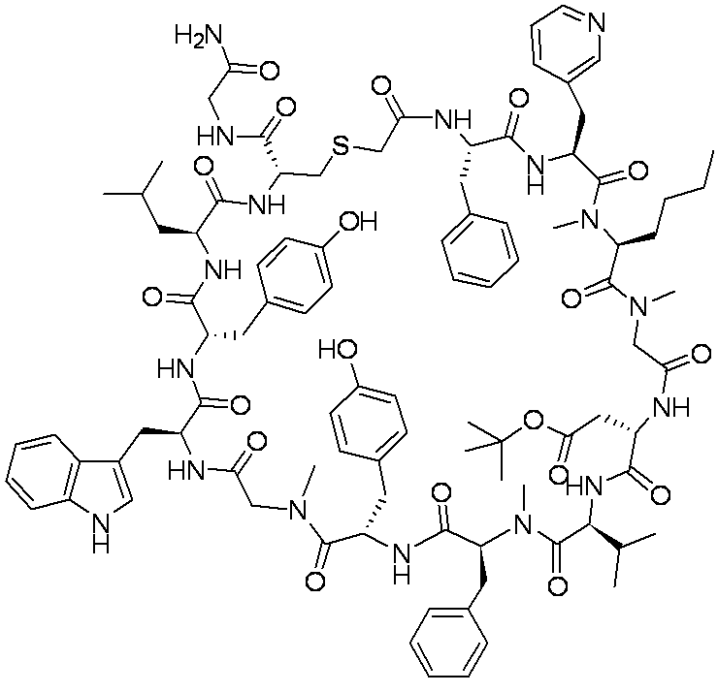
分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４５.８(Ｍ＋Ｈ)

分析条件Ａ：保持時間＝１.３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８４７.５(Ｍ＋Ｈ)

【１０９５】

実施例３６０４の製造

【化６５８】



実施例3604

実施例３６０４を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

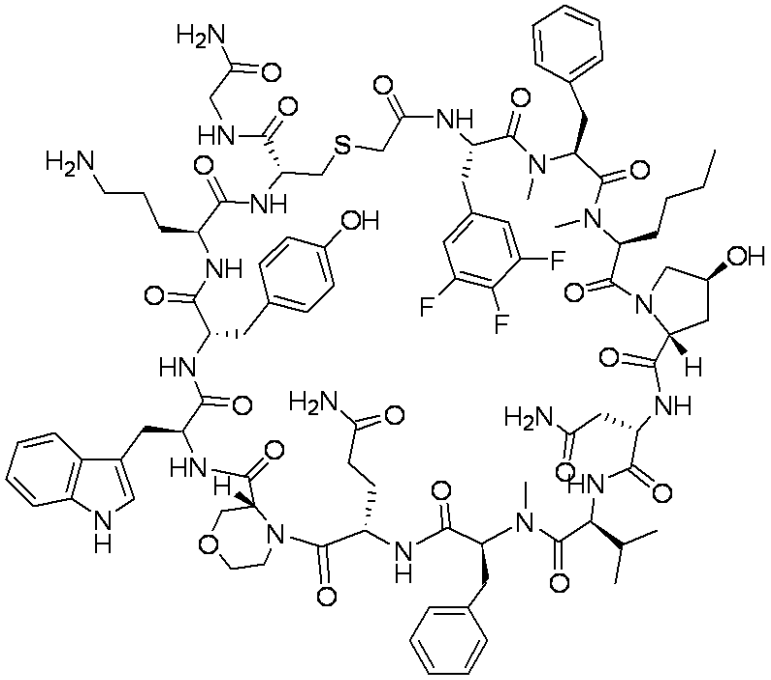
粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８(２)　２５０×２１.２　Ａｘｉａ、１００Ａ　Ｓｅｒ．＃５２０２２１－１；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液；勾配：３５～７５％Ｂを４０分かけて、次いで８５％Ｂまでの勾配を５分かけて；流速：１５mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物を最小量のアセトニトリルおよび水に溶解し、凍結および凍結乾燥して、白色非晶質固体を得た。生成物の収量は１.１０mgであり、次の条件を使用するＨＰＬＣ分析により推定される純度は９６％である。カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｊｕｐｉｔｅｒ　５μ　Ｃ１８　１５０×４.６㎜　３００Ａ.；移動相Ａ：０.１％ＴＦＡの水溶液；移動相Ｂ：０.１％ＴＦＡのアセトニトリル溶液：３５～６０％Ｂを２５分かけて；流速：１mL／分。検出ＵＶ：２１７nM。オーブン４０℃。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｃ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１８３９.９(Ｍ＋Ｈ)

【１０９６】

実施例３６０５の製造

【化６５９】



実施例3605

実施例３６０５を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は６.５０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３.８％であった。

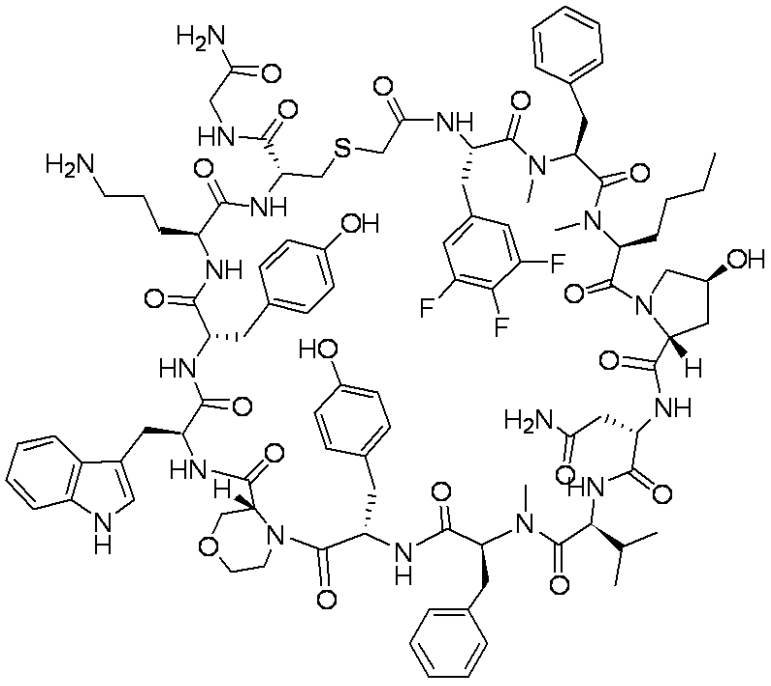
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１０９７】

実施例３６０６の製造

【化６６０】



実施例3606

実施例３６０６を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.０７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２.５％であった。

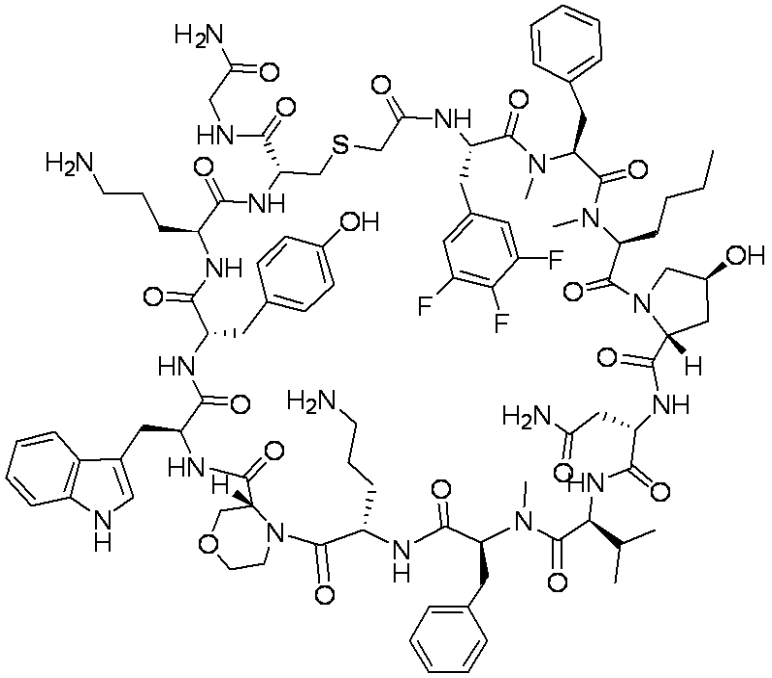
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６７.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６７.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１０９８】

実施例３６０７の製造

【化６６１】



実施例3607

実施例３６０７を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は３.８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６.２％であった。

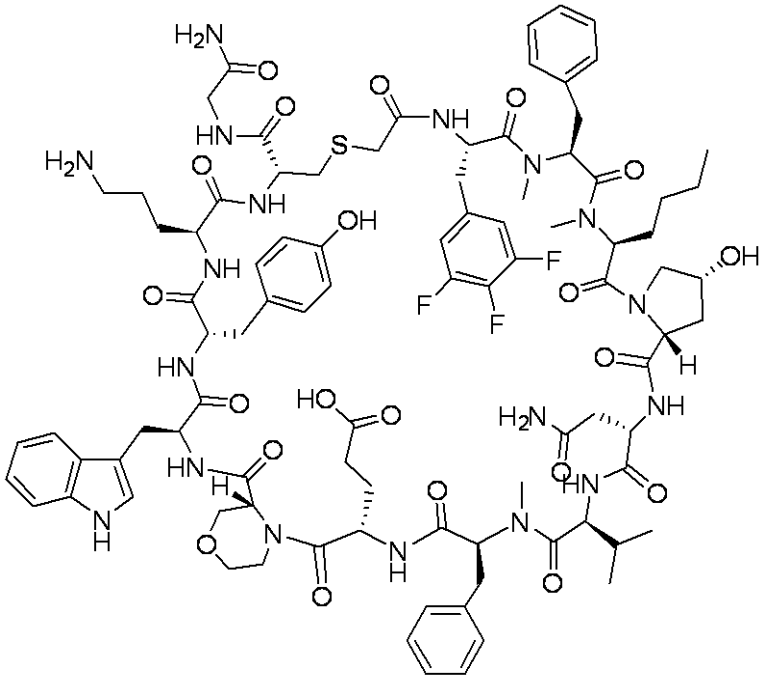
分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１０９９】

実施例３６０８の製造

【化６６２】



実施例3608

実施例３６０８を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１.４９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１.１％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.６(Ｍ＋２Ｈ)

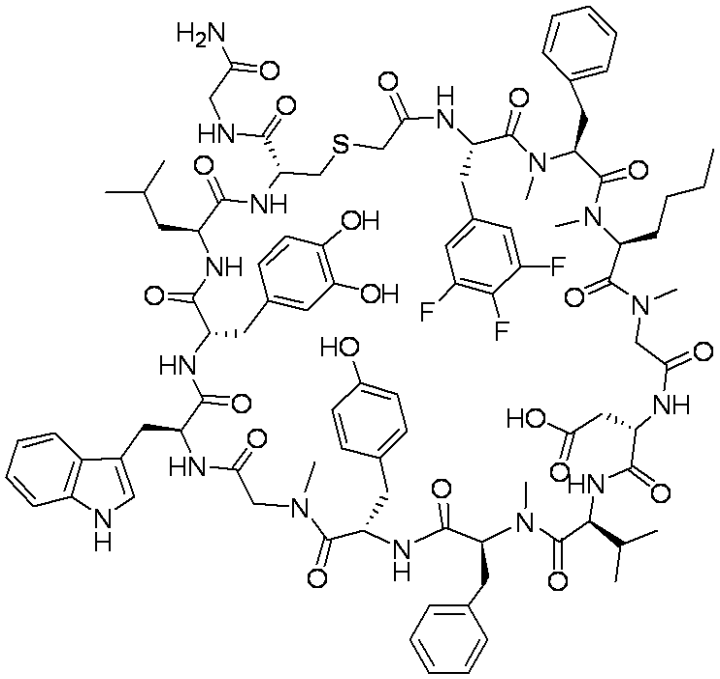
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５０.４２３０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５０.４２００(Ｍ＋２Ｈ)

【１１００】

実施例３６０９の製造

【化６６３】



実施例3609

実施例３６０９を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は０.３９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１.５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.１(Ｍ＋２Ｈ)

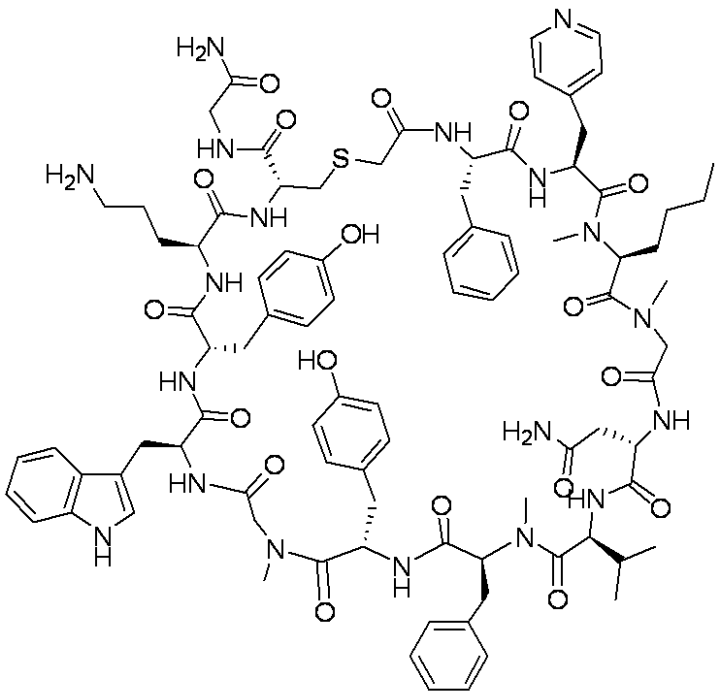
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.０(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３３.４１４６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３３.４１２６(Ｍ＋２Ｈ)

【１１０１】

実施例３６１０の製造

【化６６４】



実施例3610

実施例３６１０を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は１４.７９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６.０％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.０(Ｍ＋２Ｈ)

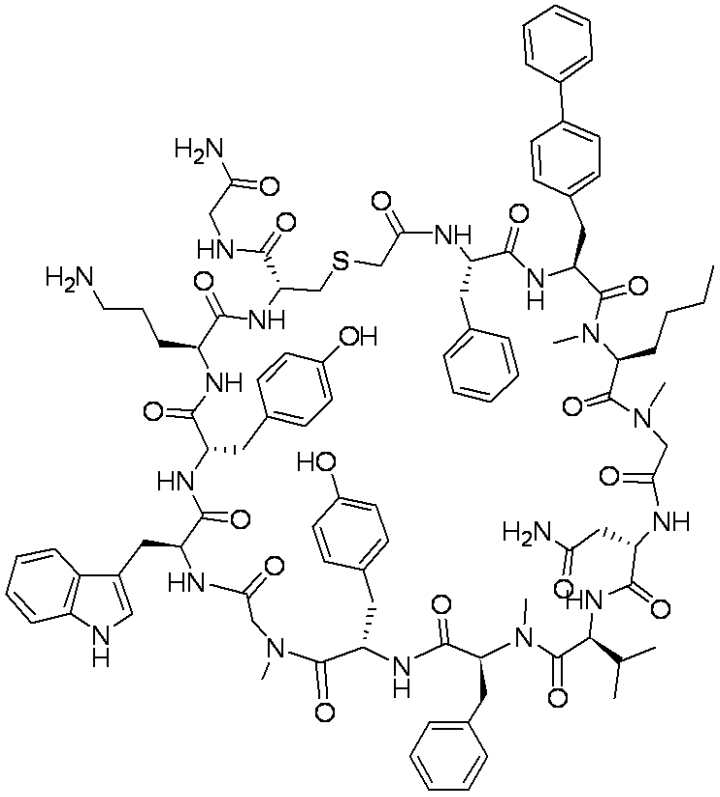
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.０(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８９１.９２６７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８９１.９２２９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１０２】

実施例３６１１の製造

【化６６５】



実施例3611

実施例３６１１を、次の一般的方法からなる実施例３０２６の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“ＣＥＭ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：標準的カップリング方法”、“ＣＥＭ方法Ａ：カスタムアミノ酸カップリング方法”、“クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は２５.５３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００.０％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９.７(Ｍ＋２Ｈ)

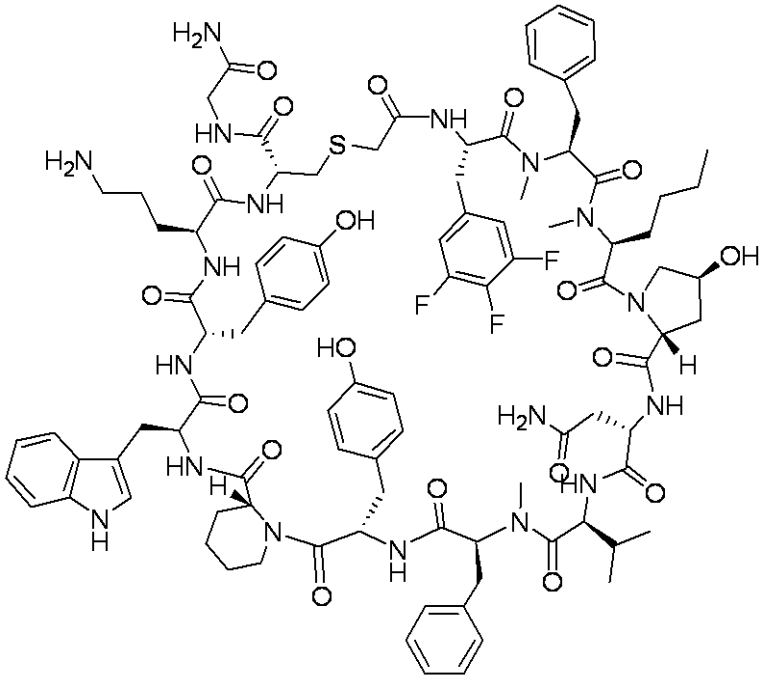
分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９.７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２９.４４４７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２９.４４２８(Ｍ＋２Ｈ)

【１１０３】

実施例３６１３の製造

【化６６６】



実施例3613

実施例３６１３を、次の一般的方法からなる実施例７２の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：二級アミンカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロ酢酸カップリング方法Ａ”、“包括的脱保護方法Ｂ”および“環化方法Ｃ”。

粗製の物質を次の条件を使用して分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３００、１９×２５０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：３０～７０％Ｂを２５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、乾燥した。生成物の収量は４.９３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５.５％であった。

分析的ＬＣＭＳ条件Ｄ：保持時間＝１.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析的ＬＣＭＳ条件Ｅ：保持時間＝１.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１１０４】

分析データ：

マススペクトロメトリー：“ＥＳＩ－ＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＭＳ(－)”は、陰イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(－)”は、陰イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す。検出した質量を、“ｍ／ｚ”単位指定に従い示す。１０００より大きい正確な質量の化合物は、二重荷電または三重荷電イオンとしてしばしば検出された。

【１１０５】

分析条件Ａ：

カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２.０×５０mm、１.７μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、０～１００％Ｂを

３分かけて、次いで０．１００％Ｂに５分維持；流速：１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。

【１１０６】

分析条件Ｂ：

カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．０×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、０～１００％Ｂを３分かけて、次いで０．１００％Ｂに５分維持；流速：０．５mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。

【１１０７】

分析条件Ｃ：

カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＱＵＩＴＹ(登録商標)ＢＥＨ　Ｃ１８　２．１×５０mm　１．７μm粒子；移動相Ａ：水と０．０５％ＴＦＡ；移動相Ｂ：アセトニトリルと０．０５％ＴＦＡ；温度：４０℃；勾配：０％Ｂ、０～１００％Ｂを１．５分かけて、次いで０．１００％Ｂに５分維持；流速：０．８mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。

【１１０８】

一般的方法：

全ての操作をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットに接続した１０mLポリプロピレンチューブで行った；反応の規模が０．１００mmolを超えるとき、底フリットに接続した４０mLポリプロピレンチューブを使用したを使用した。チューブをチューブの底部と上部の両方からＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部から添加でき、同様にチューブの側面から洗い落とす。残りの反応材をチューブの下部から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、３０秒毎に生じる。ＤＭＦ中のクロロアセチルクロライド溶液を、製造２４時間以内に使用した。アミノ酸溶液は、一般に製造から３週間を超えては使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液を製造５日以内に使用した。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ホスフェート；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性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)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０．５６mmol／ｇ荷重である。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。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

【１１０９】

“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ”の方法は０．１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＲｉｎｋリンカーの量により決定する。この規模は、約１７８mgの上記Ｒｉｎｋ－メリフィールド樹脂に対応する。全ての方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤か

ら開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。二級アミンＮ末端へのアミノ酸のカップリングは下記“ダブルカップリング方法”を使用した。クロロアセチルのペプチドのＮ末端へのカップリングは下の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”により詳述する。

【１１１０】

樹脂膨潤方法：

１０mLポリプロピレン固相反応容器に、メリフィールド：Ｒｉｎｋ樹脂(１７８mg、０.１００mmol)を添加した。樹脂を、次のとおり３回洗浄(膨潤)した。反応容器に、ＤＭＦ(２.０mL)を添加し、その時点で混合物を１０分周期的撹拌し、溶媒をフリットから排出した。。

【１１１１】

単カップリング方法：

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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.０mL、２当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.０mL、２当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、０.５mL、４当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物(２.０mL)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【１１１２】

ダブルカップリング方法：

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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.０mL、２当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.０mL、２当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、０.５mL、４当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.０mL、２当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２Ｍ、１.０mL、２当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.８Ｍ、０.５mL、４当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物(２.０mL)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を直接次工程で使用した。

【１１１３】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

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、２.０

mL)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に６回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０．８Ｍ、３．０mL、２４当量)、次いでクロロアセチルクロライド(ＤＭＦ中０．８Ｍ、１．６５mL、１３．２当量)を添加した。混合物を３０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(２．０mL)を容器の上部から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂をN_2流下に１５分置いた。

【１１１４】

Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ：

この一連の方法は、記載する例外以外、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ”と同一である。全ての方法において、Ｐｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーの代わりにＳｙｍｐｈｏｎｙＸペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)を使用し、全ての反応材は反応容器の上部から添加した。

【１１１５】

樹脂膨潤方法：

この方法は、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”と同一である。

単カップリング方法：

この方法は、ＤＩＰＥＡ溶液の濃度が０．４Ｍであり、１．０mLのこの溶液を反応に送達した以外、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”と同一である。

【１１１６】

ダブルカップリング方法：

この方法は、ＤＩＰＥＡ溶液の濃度が０．４Ｍであり、１．０mLのこの溶液を反応に送達した以外、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”と同一である。

【１１１７】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

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方法”と同一である。

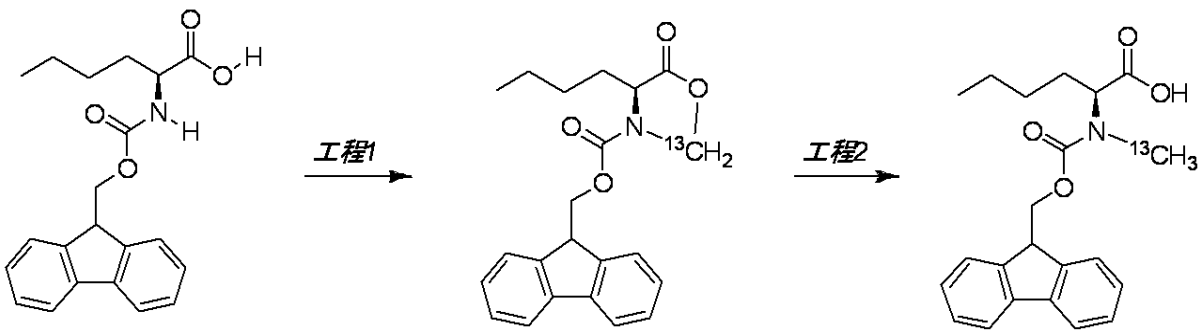
【１１１８】

包括的脱保護方法Ａ：

全ての操作を、特に断らない限り手動で行った。“包括的脱保護方法Ａ”の方法は０．１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＲｉｎｋリンカーの量により決定する。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模を超えて拡大できる。“脱保護溶液”は、４０mLガラスバイアルでトリフルオロ酢酸(２２mL)、フェノール(１．３２５ｇ)、水(１．２５mL)およびトリイソプロピルシラン(０．５mL)を合わせることにより調製した。樹脂を反応容器から除き、４mLガラスバイアルに移した。バイアルに“脱保護溶液”(２．０mL)を添加した。混合物をシェーカーで激しく混合した(１０００RPMで１分、次いで５００RPMで１～２時間)。混合物を０．２μシリンジフィルターで濾過し、固体を“脱保護溶液”(１．０mL)またはＴＦＡ(１．０mL)で抽出した。

合わせた濾液を入れた２４mL試験管にEt_2O(１５mL)を添加した。混合物を激しく撹拌し、相当量の白色固体が沈殿した。混合物を５分遠心分離し、次いで溶液を固体から傾捨し、廃棄した。固体をEt_2O(２０mL)に懸濁し、混合物を５分遠心分離し、溶液を固体から傾捨し、廃棄した。最終回には、固体をEt_2O(２０mL)に懸濁し、混合物を５分遠心分離し、溶液を固体から傾捨し、廃棄して、粗製のペプチドを白色～灰白色固体として得た。

【１１１９】
環化方法Ａ：
　全ての操作を、特に断らない限り手動で行った。“環化方法Ａ”の方法は０．１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＲｉｎｋリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模を超えて拡大できる。粗製のペプチド固体をＭｅＣＮ：０．１Ｍ　NH_4OAc水溶液(３０mL：３０mL)に溶解し、溶液をＮａＯＨ水溶液(１．０Ｍ)を使用して注意深くｐＨ＝８．５～９．０に調節した。溶液を撹拌せずに１２～１８時間静置した。反応溶液を濃縮し、残渣をＤＭＳＯ：ＭｅＯＨに溶解した。この溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。
【１１２０】
環化方法Ｂ：
　全ての操作を、特に断らない限り手動で行った。“環化方法Ｂ”の方法は０．１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模はペプチドの製造に使用した樹脂に結合するＲｉｎｋリンカーの量により決定する。この規模は方法において使用するペプチドの量の直接の決定には基づかない。方法は、記載する体積を規模の倍数で調節することにより、０．１００mmol規模を超えて拡大できる。粗製のペプチド固体をＭｅＣＮ：０．１Ｍ　NH_4OAc水溶液(１：１)に総体積１８～２２mL間で溶解し、溶液をＮａＯＨ水溶液(１．０Ｍ)を使用して注意深くｐＨ＝８．５～９．０に調節した。溶液を撹拌せずに１２～１８時間静置した。反応溶液を濃縮し、残渣をＤＭＳＯ：ＭｅＯＨに溶解した。この溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。
【１１２１】
一般的合成手順Ａ：
　“一般的合成手順Ａ”は、ここに記載する環状ペプチドを得るために使用した一般的方法配列を記載する。この一般的方法の目的で、“Ｓｙｍｐｈｏｎｙ方法Ａ”の方法は“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ”のものと交換可能である。１０mLポリプロピレン固相反応容器にＲｉｎｋ－メリフィールド樹脂(１７８mg、０．１００mmol)を添加し、反応容器をＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに置いた。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”に従った。次いで一連のアミノ酸カップリングを、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：単カップリング方法”に、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：ダブルカップリング方法”に従い、Ｐｒｅｌｕｄｅ上で連続的に行った。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”に従った；次いで“包括的脱保護方法Ａ”に従った；次いで“環化方法Ａ”に従った。
【１１２２】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)([^{13}Ｃ]メチル)アミノ)ヘキサン酸の製造
スキーム：
【化６６７】



工程１：

パラホルムアルデヒド(１３Ｃ標識)(５００mg、１６．６５mmol)、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸(４５２７mg、１２．８１mmol)およびｐ－トルエンスルホン酸(２２１mg、１．２８１mmol)を含む混合物を、トルエン(１００mL)中、２時間還流した。反応物をＲＴに冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発して、工程１の生成物(４．６９４g、１２．８１mmol)を黄色油状物として得た。収率は１００％と推定された。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝３８９．２(Ｍ＋Ｎａ)

【１１２３】

工程２：

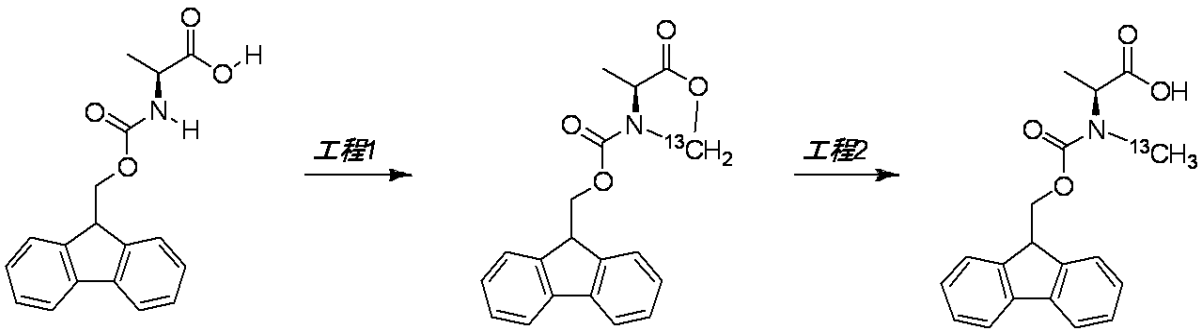
工程１の生成物全部(４．６９４g、１２．８３mmol)を$CHCl_3$(４０mL)に溶解し、溶液にトリエチルシラン(１０．２４mL、６４．１mmol)、続いてＴＦＡ(１０mL、１３０mmol)を添加した。溶液を、ＲＴで、N_2の陽圧下１８時間撹拌した。揮発物を減圧下除去して、粘性油状物を得た。この油状物をＥｔＯＡｃに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム(２×１００mL)で抽出した。相界面の固体を水層と共に回収した。水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ４～５に調節した。白色固体がｐＨ調節の終点付近で沈殿した。混合物をＥｔＯＡｃ(２００mL)で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、精製済の生成物(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(([１３Ｃ]メチル)アミノ)ヘキサン酸(３g、８．１４mmol、６３．５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.41 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J=6.1 Hz, 2H), 4.84 - 4.59 (m, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 4.34 - 4.17 (m, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 1.77 (br. s., 1H), 1.44 - 1.14 (m, 5H), 0.91 (d, J=7.3 Hz, 3H). ESI-MS(+) m/z=369.4(M+H)

【１１２４】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)([１３Ｃ]メチル)アミノ)プロパン酸の製造

スキーム：

【化６６８】



工程１：

パラホルムアルデヒド(Ｃ１３標識)(２５０mg、８．３３mmol)、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸(１９９４mg、６．４０mmol)およびｐ－トルエンスルホン酸(１１０mg、０．６４０mmol)を含む混合物を、トルエン(５０mL)中、２時間還流した。反応物をＲＴに冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発して、工程１の生成物(２．０８g、６．４１mmol)を黄色油状物として得た。収率は１００％と推定された。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝３４８．１(Ｍ＋Ｎａ)

【１１２５】

工程２：

工程１の生成物全部(２．０８g、６．４１mmol)を$CHCl_3$(２０mL)に溶解し、溶液にトリエチルシラン(５．１２mL、３２．１mmol)、続いてＴＦＡ(４．９４mL、６４．１mmol)を添加した。溶液を、ＲＴで、N_2の陽圧下１８時間撹拌した。揮発物を除去して、粘性油状物を得た。この油状物をＥｔＯＡｃに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム(２×１００mL)で

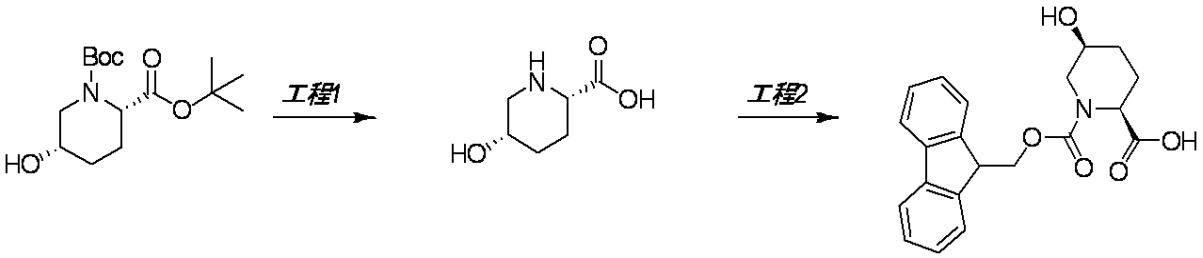
抽出した。相界面の固体を水層と共に回収した。水層をＨＣｌ水溶液でｐＨ４～５に調節した。白色固体がｐＨ調節の終点付近で沈殿した。混合物をＥｔＯＡｃ(２００mL)で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、精製済の生成物(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)([^{13}Ｃ]メチル)アミノ)プロパン酸(１ｇ、３.０６mmol、４７.８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.62 (br. s., 2H), 7.43 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.88 (br. s., 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.29 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.76 (s, 2H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.39 (br. s., 1H). ESI-MS(+) m/z=349.2(M+H)

【１１２６】

(２Ｓ,５Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸の製造

スキーム：

【化６６９】



工程１：

ＴＦＡ(５mL、６４.９mmol)を、(２Ｓ,５Ｓ)－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシピペリジン－１,２－ジカルボキシレート(１ｇ、３.３２mmol)のＤＣＭ(５mL)溶液にＲＴで添加し、溶液を１時間撹拌し、その時点でＬＣＭＳ分析により完全な変換が示された(Ｂｏｃの除去)。溶液を減圧下除去し、残渣を３mLの濃ＨＣｌ水溶液で処理した。溶液を５分撹拌し、その時点でＬＣＭＳ分析により完全な変換が示された(ｔＢｕの除去)。溶液を減圧下濃縮して、(２Ｓ,５Ｓ)－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸、ＨＣｌ(０.６ｇ)を油状物として得た。収率は１００％と推定された。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝１４６.２(Ｍ＋Ｈ)

【１１２７】

工程２：

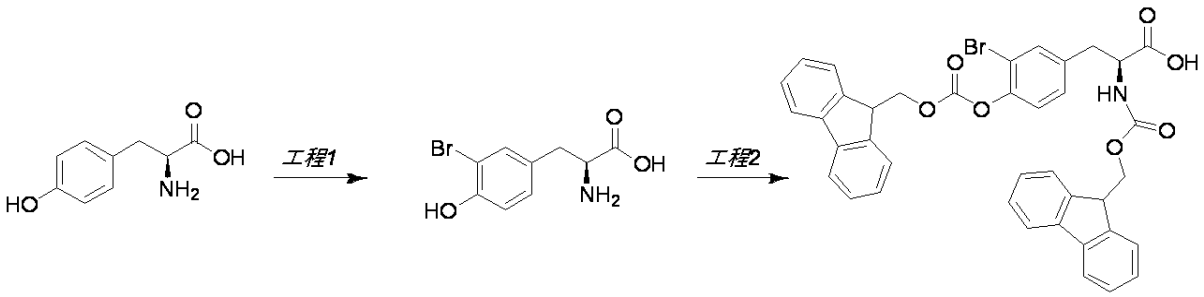
(２Ｓ,５Ｓ)－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸、ＨＣｌ(.６０３ｇ、３.３２mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)および水(１６mL)溶液に、炭酸カリウム(１.８３５ｇ、１３.２８mmol)、続いてクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(０.８５９ｇ、３.３２mmol)を０℃で添加した。混合物をＲＴで１８時間撹拌し、水(１０ml)で処理した。得られた混合物をジエチルエーテル(２×１５ml)で抽出した。水層をＨＣｌ水溶液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、ＤＣＭ(３×２０ml)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、粗製の生成物(２Ｓ,５Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸(８００mg、６５.６％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (500MHz, メタノール-d_4) δ 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 4.81 - 4.77 (m, 1H), 4.59 - 4.36 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.57 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 1H). ESI-MS(+) m/z=368.2(M+Na)

【１１２８】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)－３－ブロモフェニル)プロパン酸の製造

スキーム：

【化６７０】



工程１：

搅拌棒を備えた２５０mL丸底フラスコに酢酸(５０mL)および臭化水素酸のＡｃＯＨ溶液(２７mL、１４９mmol)、次いで(Ｓ)－２－アミノ－３－(４－ヒドロキシフェニル)プロパン酸(１３.４７ｇ、７４.３mmol)を添加した。搅拌中の溶液に臭素(４.１４mL、８０mmol)のＡｃＯＨ(２０mL)溶液を３時間かけて滴下漏斗から滴下した。溶液を室温で搅拌した。９日後、搅拌を停止し、混合物を濾過した(反応時間は最適化していない)。フィルターケーキをＡｃＯＨ(１００mL)、次いでＥｔ$_2$Ｏ(１５０mL)で洗浄した。単離した灰白色固体を真空下に乾燥して、生成物(Ｓ)－２－アミノ－３－(３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル)プロパン酸臭化水素酸塩(２３.９ｇ、８５％収率)を淡黄色粉末として得た。^{1}H NMR (500MHz, メタノール-d$_4$) δ 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J=7.6, 5.4 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=14.8, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=14.7, 7.7 Hz, 1H)

【１１２９】

工程２：

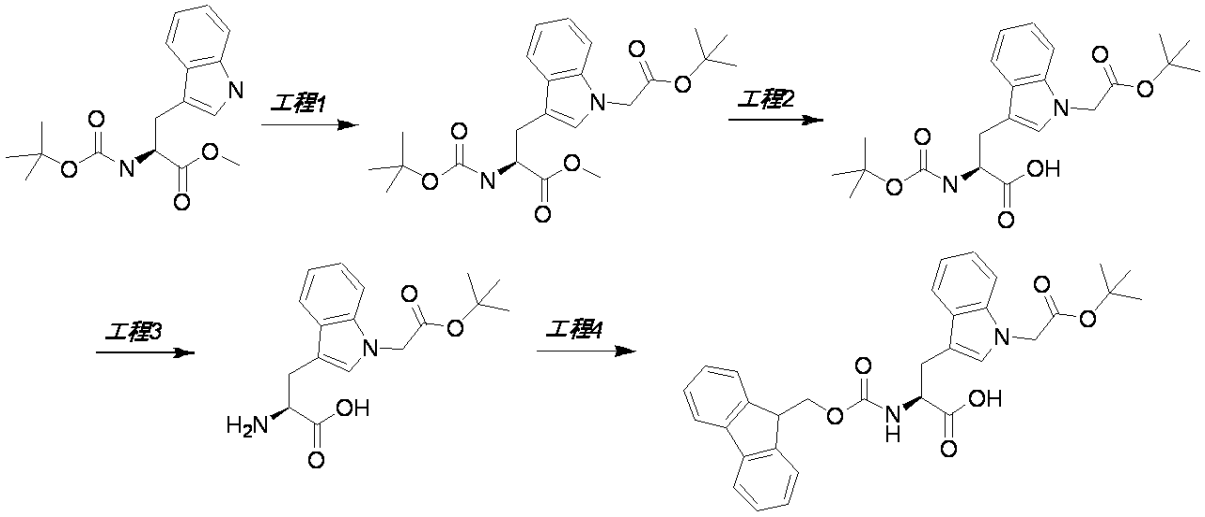
(Ｓ)－２－アミノ－３－(３－ブロモ－４－ヒドロキシフェニル)プロパン酸臭化水素酸塩(３ｇ、８.８０mmol)の１,４－ジオキサン(１２mL)および水(４８mL)溶液に炭酸カリウム(４.８６ｇ、３５.２mmol)、続いてクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(２.２７６ｇ、８.８０mmol)を０℃で添加した。混合物をＲＴで１８時間搅拌し、水(５０mL)で処理した。得られた混合物をジエチルエーテル(２×１５ml)で抽出した。水層をＨＣｌ水溶液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、ＤＣＭ(３×２０ml)で抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(１２０ｇカラム、３０～９０％ＥｔＯＡｃ：ヘキサン、２０カラム体積)で精製して、生成物(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(４－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)－３－ブロモフェニル)プロパン酸(３.４２ｇ、５５.２％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 (t, J=7.9 Hz, 4H), 7.68 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 9H), 7.16 (br. s., 2H), 5.32 (s, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 4.24 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.31 - 3.03 (m, 2H). ESI-MS(+) m/z=721(M+H$_2$O)

【１１３０】

(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)プロパン酸の製造

スキーム：

【化６７１】



工程１：

０℃の(Ｓ)－メチル２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパノエート(４ｇ、１２．５６mmol)および炭酸セシウム(４．５０ｇ、１３．８２mmol)のＤＭＦ(４０mL)溶液に、２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル(２．０１５mL、１３．８２mmol)を添加し、氷浴を外すことによりＲＴに温め、１８時間撹拌した。反応物を１：１氷水：１Ｎ　ＨＣｌに注加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、回収し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(８０ｇカラム、０～５０％ＥｔＯＡｃ：ヘキサンを２０ＣＶで)で精製して、生成物(Ｓ)－メチル３－(１－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－１Ｈ－インドール－３－イル)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート(４．６９ｇ、８６％収率)を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.09 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 3H), 3.30 (d, J=5.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 18H). ESI-MS(+) m/z=433(M+H)

【１１３１】

工程２：

水酸化リチウム一水和物(０．４５５ｇ、１０．８４mmol)を(Ｓ)－メチル３－(１－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－１Ｈ－インドール－３－イル)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート(４．６９ｇ、１０．８４mmol)のジオキサン(５０mL)および水(１６．６７mL)溶液に添加し、ＲＴで１時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌで中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、回収し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発して、粗製の物質を得た。粗製の物質をシリカゲルクロマトグラフィー(１２０ｇカラム、０～５０％ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘを２０ＣＶで)で精製して、生成物(Ｓ)－３－(１－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－１Ｈ－インドール－３－イル)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(３．５４ｇ、７８％収率)を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (ddd, J=7.9, 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65 (br. s., 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 1.46 (s, 18H). ESI-MS(+) m/z=441(M+Na)

【１１３２】

工程３：

ＨＣｌ(ジオキサン中４Ｍ、１０ml、４０．０mmol)を、N_2雰囲気下、氷浴で冷却した。(Ｓ)－３－(１－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－１Ｈ－インドール－３－イル)－２－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(１ｇ、２．３９０mmol)をＨＣｌ溶液に添加した。氷浴を外し、反応物を３０分撹拌した。溶液を濃縮し

て(浴温度＝ＲＴ)、生成物(Ｓ)－２－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)プロパン酸、ＨＣｌ(８４８mg、１００％収率)を粘性油状物として得た。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝３１９.２(Ｍ＋Ｎａ)

【１１３３】

工程４：

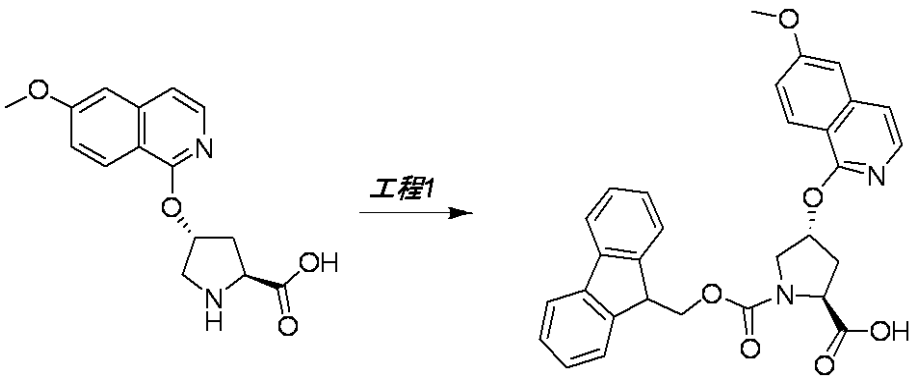
(Ｓ)－２－アミノ－３－(１－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸、ＨＣｌ(８４８mg、２.３９０mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(２０mL)の溶液に、炭酸カリウム(１３２１mg、９.５６mmol)、続いてクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(６１８mg、２.３９０mmol)を０℃で添加した。混合物をＲＴで１８時間撹拌し、水(１０ml)で処理した。得られた混合物をジエチルエーテル(２×１５ml)で抽出した。水層をＨＣｌ水溶液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、ＤＣＭ(３×２０ml)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を分取ＨＰＬＣ(１０～１００％CH_3CN：水と０.１％ＴＦＡ緩衝液)で精製して、生成物(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)プロパン酸(４０５mg、０.７４９mmol、３１.３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (500MHz, メタノール-d_4) δ 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)

【１１３４】

(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((６－メトキシイソキノリン－１－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸の製造

スキーム：

【化６７２】



工程１：

(２Ｓ,４Ｒ)－４－((６－メトキシイソキノリン－１－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸、ＨＣｌ(７５０mg、２.３０９mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(２０mL)溶液に、炭酸カリウム(１２７７mg、９.２４mmol)、続いてクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(５９７mg、２.３０９mmol)を０℃で添加した。混合物をＲＴで１８時間撹拌し、水(１０ml)で処理した。得られた混合物をＨＣｌ水溶液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、ＤＣＭ(３×２０ml)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(４０ｇカラム、ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液０～１０％を２０ＣＶで)で精製して、生成物(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((６－メトキシイソキノリン－１－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸を白色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.09 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 5.83 (br. s., 1H), 4.76 (t, J=7.9

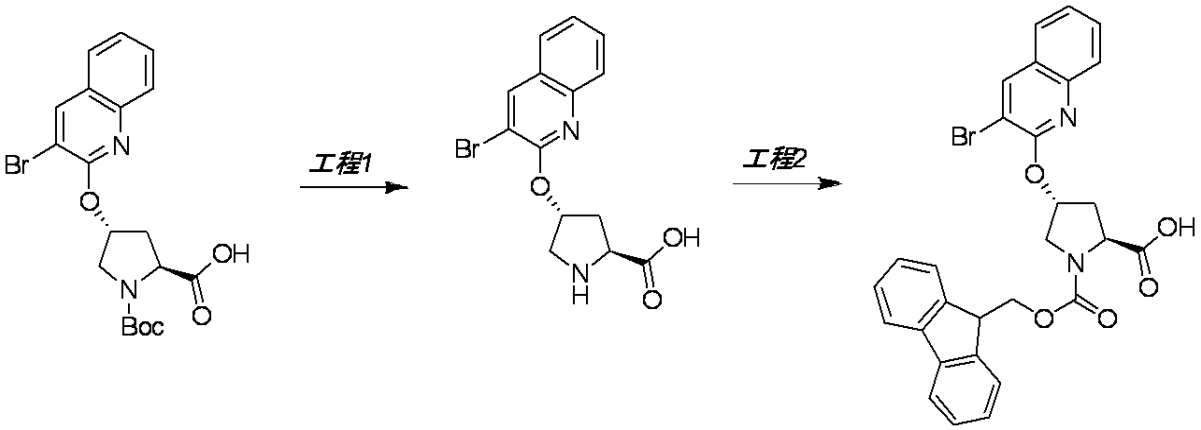
Hz, 1H), 4.61 - 4.39 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 3H), 2.70 (dd, J=7.9, 3.3 Hz, 2H). ESI-MS(+) m/z=511(M+H)

【１１３５】

(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((３－ブロモキノリン－２－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸の製造

スキーム：

【化６７３】



工程１：

ＴＦＡ(５.０ml、６５mmol)を、(２Ｓ,４Ｒ)－４－((３－ブロモキノリン－２－イル)オキシ)－１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピロリジン－２－カルボン酸(３００mg、０.６８６mmol)のＤＣＭ(５mL)溶液に添加し、ＲＴでＬＣＭＳ分析により完全な変換が示されるまで撹拌した。溶液を濃縮して、生成物(２Ｓ,４Ｒ)－４－((３－ブロモキノリン－２－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸、ＴＦＡ(３１０mg)を粘性油状物として得た。収率は１００％と推定された。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝３３７(Ｍ＋Ｈ)

【１１３６】

工程２：

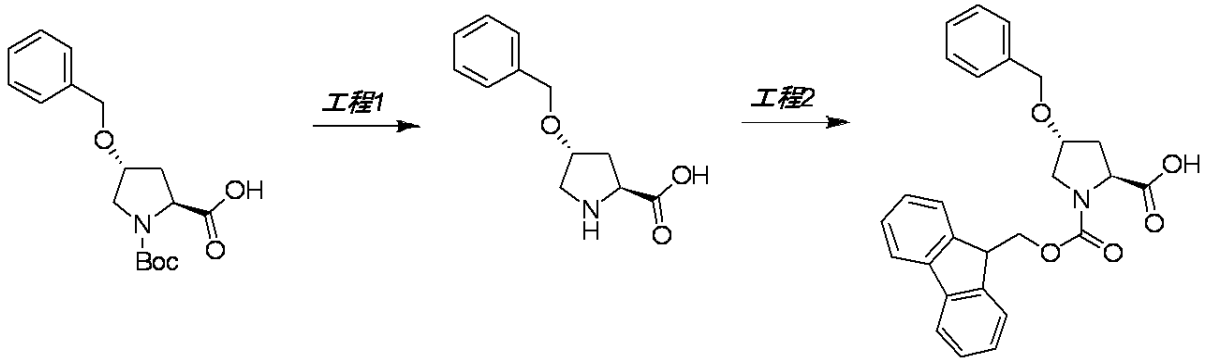
(２Ｓ,４Ｒ)－４－((３－ブロモキノリン－２－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸、ＴＦＡ(３１０mg、０.６８７mmol)の１,４－ジオキサン(３mL)および水(１２mL)溶液に、炭酸カリウム(３８０mg、２.７５mmol)、続いてクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(１７８mg、０.６８７mmol)を０℃で添加した。混合物をＲＴで１８時間撹拌し、水(１０ml)で処理した。得られた混合物をジエチルエーテル(２×１５ml)で抽出した。水層をＨＣｌ水溶液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、ＤＣＭ(３×２０ml)で抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を分取ＨＰＬＣ(１０～１００％CH_3CN：水、０.１％ＴＦＡ緩衝液)で精製して、生成物(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((３－ブロモキノリン－２－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸(２５０mg、６５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (500MHz, メタノール-d_4) δ 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.04 (td, J=7.4, 1.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 2H), 4.51 (t, J=8.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H). ESI-MS(+) m/z=337(M+H)

【１１３７】

(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－(ベンジルオキシ)ピロリジン－２－カルボン酸の製造

スキーム：

【化６７４】



工程１：

ＴＦＡ(５ml、６４.９mmol)を、(２Ｓ,４Ｒ)－４－(ベンジルオキシ)－１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピロリジン－２－カルボン酸(５００mg、１.５５６mmol)のＤＣＭ(５mL)溶液に添加し、ＲＴでＬＣＭＳ分析により完全な変換が示されるまで撹拌した。溶液を濃縮して、生成物を得た。収率は１００％と推定された。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝２２２(Ｍ＋Ｈ)

【１１３８】

工程２：

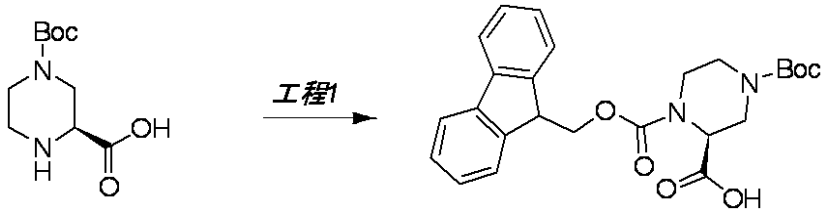
(２Ｓ,４Ｒ)－４－(ベンジルオキシ)ピロリジン－２－カルボン酸、ＴＦＡ(５２２mg、１.５５７mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)および水(１６mL)の溶液に、炭酸カリウム(８６１mg、６.２３mmol)、続いてクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(４０３mg、１.５５７mmol)を０℃で添加した。混合物をＲＴで１８時間撹拌し、水(１０ml)で処理した。得られた混合物をジエチルエーテル(２×１５ml)で抽出した。水層をＨＣｌ水溶液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、ＤＣＭ(３×２０ml)で抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ４で乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を分取ＨＰＬＣ(１０～１００％ＣＨ３ＣＮ：水０.１％ＴＦＡ緩衝液)で精製して、精製済生成物(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－(ベンジルオキシ)ピロリジン－２－カルボン酸(４３０mg、６２.３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (500MHz, メタノール-d_4) δ 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 9H), 4.58 - 4.50 (m, 2H), 4.49 - 4.33 (m, 3H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 3.72 - 3.49 (m, 2H), 2.49 (br. s., 1H), 2.10 (ddd, J=13.4, 8.2, 4.8 Hz, 1H). ESI-MS(+) m/z=444(M+H)

【１１３９】

(Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペラジン－２－カルボン酸の製造

スキーム：

【化６７５】



工程１：

(Ｓ)－４－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペラジン－２－カルボン酸(５００mg、２.１７１mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(２０mL)溶液に、炭酸カリウム(１２００mg、８.６９mmol)、続いてクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(５６２mg、２.１７１mmol)を０℃で添加した。混合物をＲＴで１８時間撹拌し、水(１０ml)で処理した。得られた混合物をジエチルエーテル(２×１５ml)で抽出した。水層をＨＣｌ水溶

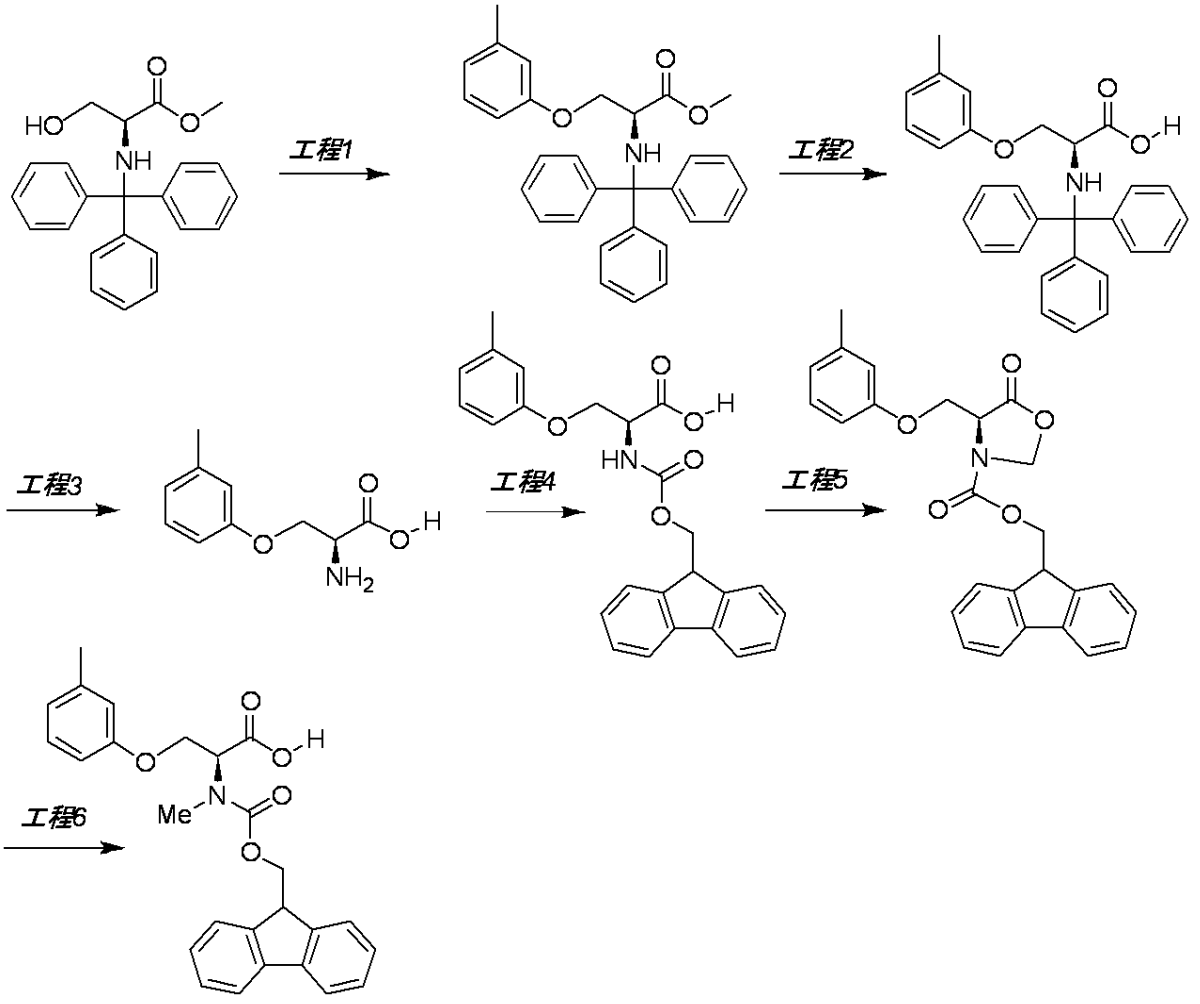
液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、ＤＣＭ(３×２０ml)で抽出した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮して、粗製の生成物を得た。粗製の生成物を分取ＨＰＬＣ(１０～１００％ＣＨ$_3$ＣＮ：水と０.１％ＴＦＡ緩衝液)で精製して、生成物(Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペラジン－２－カルボン酸(２９４mg、３０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (500MHz, メタノール-d$_4$) δ 7.83 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 4.65 (br. s., 1H), 4.58 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.39 (m, 3H), 4.33 - 4.18 (m, 1H), 2.91 - 2.85 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). ESI-MS(+) m/z=475(M+Na)

【１１４０】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸の製造

スキーム：

【化６７６】



工程１：

撹拌棒を備えた丸底フラスコに、(Ｓ)－メチル３－ヒドロキシ－２－(トリチルアミノ)プロパノエート(１０.０ｇ、２７.７mmol)、トリフェニルホスフィン(７.９８ｇ、３０.４mmol)およびトルエン(１００mL)を添加した。溶液を室温で３０分撹拌し、次いで溶液にｍ－クレゾール(３.７８mL、３６.０mmol)およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(“ＤＩＡＤ”、５.９２mL、３０.４mmol)を添加した。溶液を撹拌しながら８０℃で１８時間加熱した。溶液を室温に冷却し、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：ＥｔＯＡｃ)に付して、(Ｓ)－メチル３－(ｍ－トリルオキシ)－２－(トリチルアミノ)プロパノエート、８.２８ｇ(６６％)を得た。^{1}H-NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ 7.53 (d, J=7.6 Hz, 6H), 7.29 - 7.23 (m, 5H), 7.21 - 7.11 (m, 4H), 6.77 (d, J=

7.3 Hz, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.25 (dd, J=9.3, 4.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=9.2, 6.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.88 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)

【１１４１】

工程２：

撹拌棒を備え、(Ｓ)－メチル３－(ｍ－トリルオキシ)－２－(トリチルアミノ)プロパノエート(８．２８ｇ、１８．３４mmol)のＭｅＯＨ(３０mL)およびＴＨＦ(３０mL)溶液を入れた丸底フラスコに、水酸化リチウムの水溶液(５５．０mmol、２７．５mL)を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を２Ｎ　ＨＣｌ水溶液で中和した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を単離し、塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(Ｓ)－３－(ｍ－トリルオキシ)－２－(トリチルアミノ)プロパン酸、１．４７ｇ(１８％)を得た。^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J=7.1 Hz, 6H), 7.35 - 7.24 (m, 8H), 7.09 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1H), 3.71 (t, J=3.2 Hz, 1H), 2.79 (dd, J=9.2, 4.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)

【１１４２】

工程３：

撹拌棒を備え、０℃に冷却した(Ｓ)－３－(ｍ－トリルオキシ)－２－(トリチルアミノ)プロパン酸(１．４７ｇ、３．３６mmol)を入れた丸底フラスコに、トリフルオロ酢酸(６．０ml、７８mmol)を添加した。溶液を１時間撹拌した。揮発物を減圧下除去し、残渣をＭｅＯＨ(５mL)に溶解し、再び減圧下濃縮した。得られた粗製の(Ｓ)－２－アミノ－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸ＴＦＡ塩を直接工程４で使用した。

【１１４３】

工程４：

撹拌棒を備え、工程３で得た(Ｓ)－２－アミノ－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸ＴＦＡ塩全部(推定３．３６mmol)を入れた丸底フラスコに、１,４－ジオキサン(４mL)および水(１６mL)、次いでK_2CO_3(１．１７ｇ、８．４９mmol)を添加した。混合物を０℃に冷却し、次いで混合物にクロロギ酸(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル(５４９mg、２．１２mmol)を添加した。混合物を１８時間撹拌しながら室温に温めた。混合物を水(１０mL)で希釈し、ジエチルエーテル(２×１５mL)で洗浄した。水層をＨＣｌ水溶液(１Ｍ)でｐＨ２～３に酸性化し、CH_2Cl_2(３×２０ml)で抽出した。合わせたCH_2Cl_2溶液を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮して、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸を白色固体、４３０mgとして得た(２工程で３１％)。

【１１４４】

工程５：

Ｄｅａｎ－Ｓｔａｒｋ装置を使用して、パラホルムアルデヒド(３４０mg、１１．３４mmol)、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸(７８９mg、１．８９０mmol)およびｐ－トルエンスルホン酸(３２．５mg、０．１８９mmol)を含む混合物を、トルエン(１５mL)中２時間還流した。反応物をＲＴに冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、続いて塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、生成物(Ｓ)－(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル５－オキソ－４－((ｍ－トリルオキシ)メチル)オキサゾリジン－３－カルボキシレート(８１２mg、１．８９１mmol、１００％収率)を黄色油状物として得た。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝４３０(Ｍ＋Ｈ)

【１１４５】

工程６：

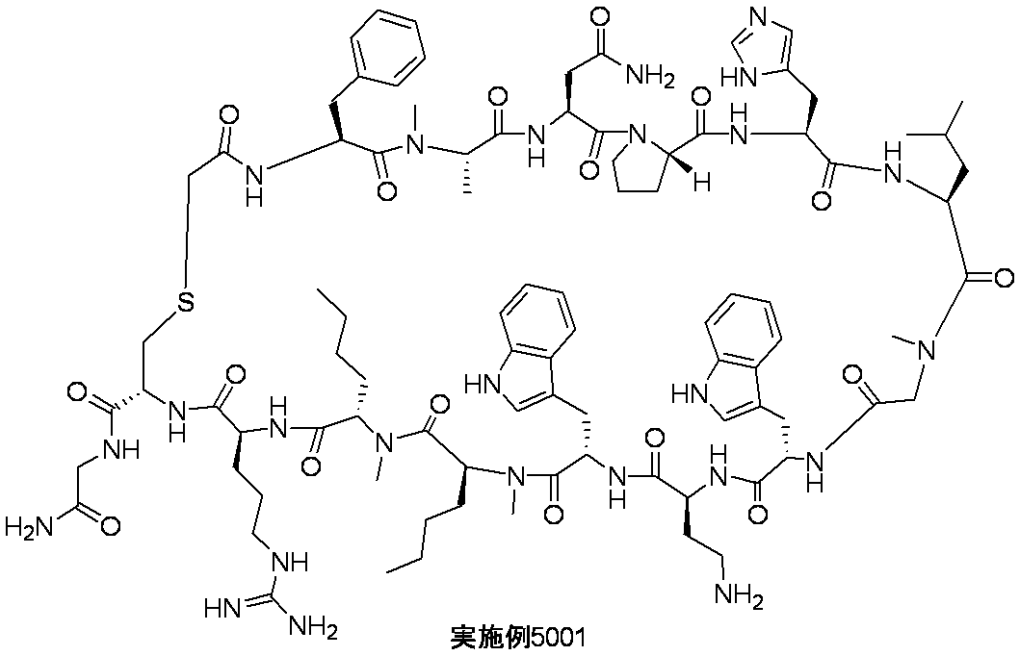
(Ｓ)－(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル５－オキソ－４－((ｍ－トリルオキシ)メチル)オキサゾリジン－３－カルボキシレート(８２５mg、１．９２１mmol)を$CHCl_3$(

１０mL)に溶解し、トリエチルシラン(１．５３４ml、９．６０mmol)、続いてＴＦＡ(１０ml、１３０mmol)を添加し、ＲＴでN_2の陽圧下、１８時間撹拌した。反応物を粘性油状物が残るまで回転蒸発により蒸発した。この油状物をＥｔＯＡｃに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム(１０ml×２)で抽出した。水層と有機層の間に中間層があり、脱プロトン化生成物であると考えられた。水層と中間層を分離し、回収し、ｐＨ４～５になるまで酸性化した。酸性になると、溶液から沈殿が形成された。ＥｔＯＡｃ(２００ml)を使用して、沈殿を抽出した。有機層を塩水で洗浄し、回収し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、蒸発して、精製済生成物(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸(５０６mg、１．１７３mmol、６１．０％収率)を白色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝４５４(Ｍ＋Ｎａ)

【１１４６】

実施例５００１の製造

【化６７７】



実施例5001

実施例５００１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

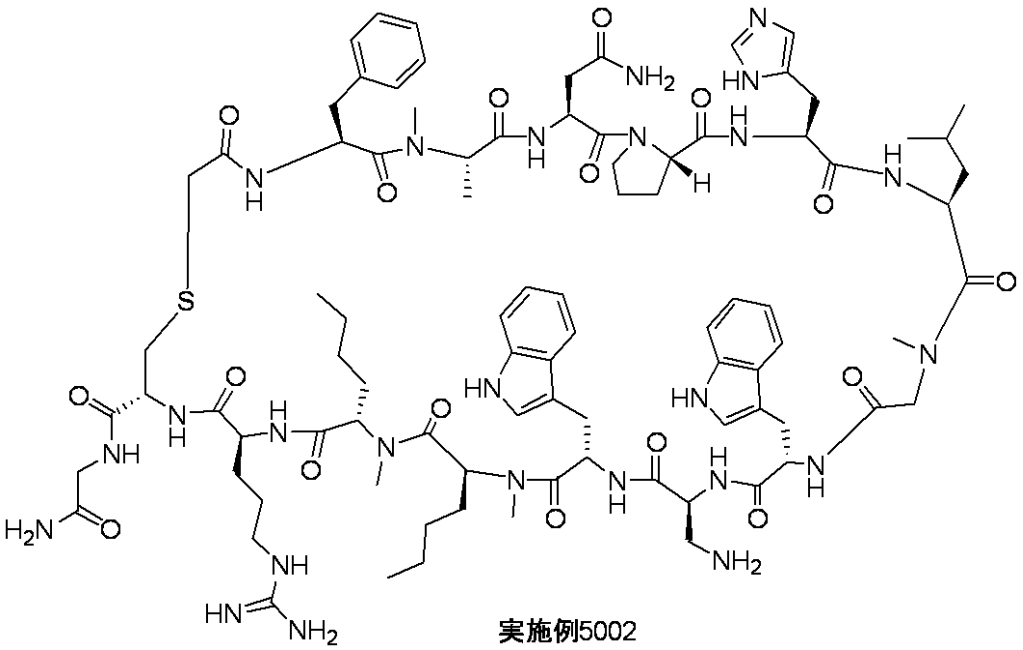
分析条件Ａ：保持時間＝１．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１１４７】

実施例５００２の製造

【化６７８】



実施例5002

実施例５００２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに４分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

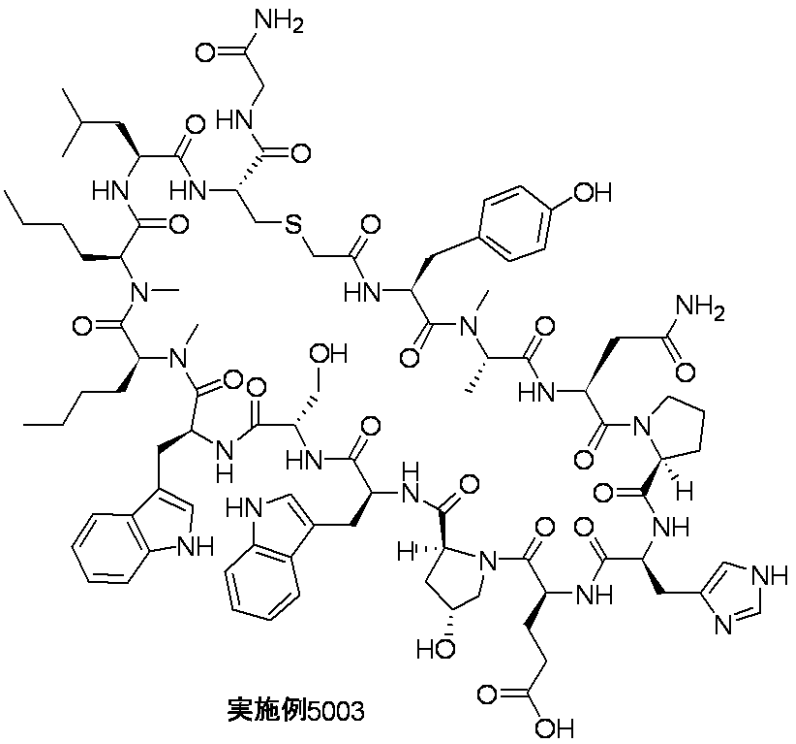
分析条件Ａ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　６１７．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１１４８】

実施例５００３の製造

【化６７９】



実施例5003

実施例５００３を、環化方法Ａ”の変わりに環化方法Ｂ”に置き換えて、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

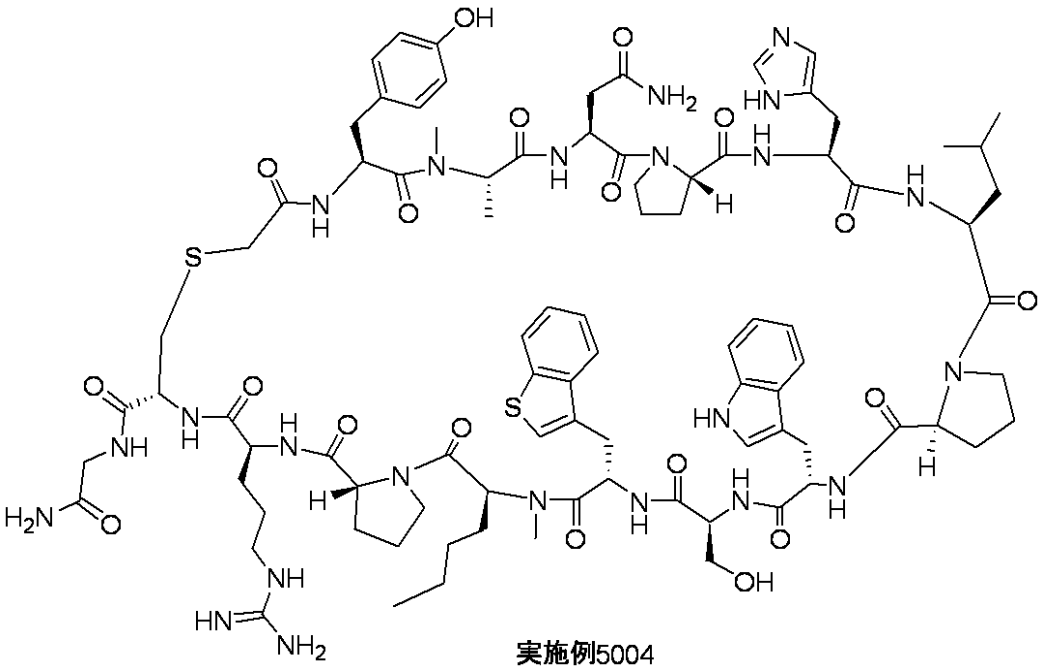
分析条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１１４９】

実施例５００４の製造

【化６８０】



実施例5004

実施例５００４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４０.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.８(Ｍ＋２Ｈ)

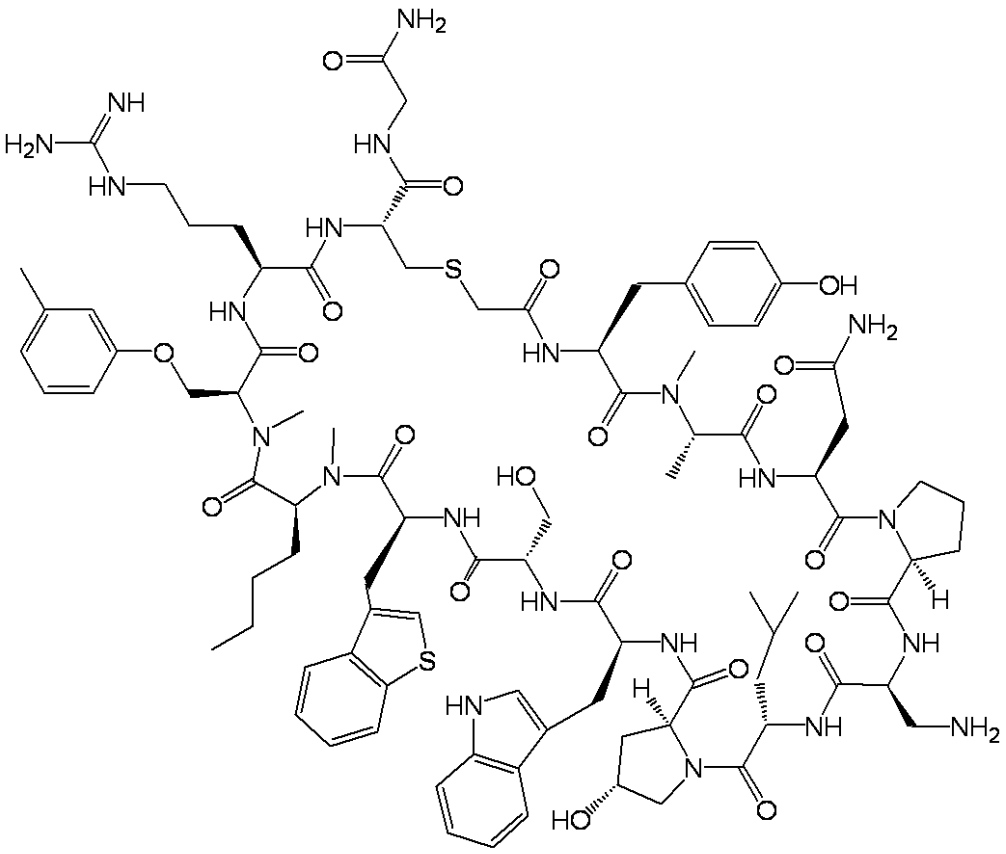
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.０(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４０.９３９８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４０.９３７８(Ｍ＋２Ｈ)

【１１５０】

実施例５００５の製造

【化６８１】



実施例5005

実施例５００５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸を第四のアミノ酸カップリング工程で使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.３㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

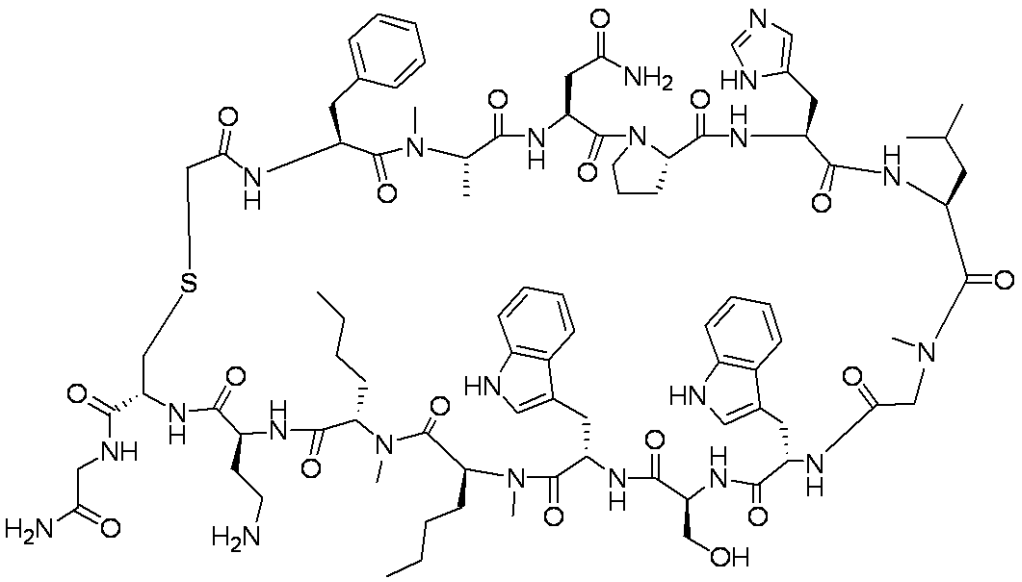
分析条件Ａ：保持時間＝１.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１１５１】

実施例５００６の製造

【化６８２】



実施例5006

実施例５００６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４２．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

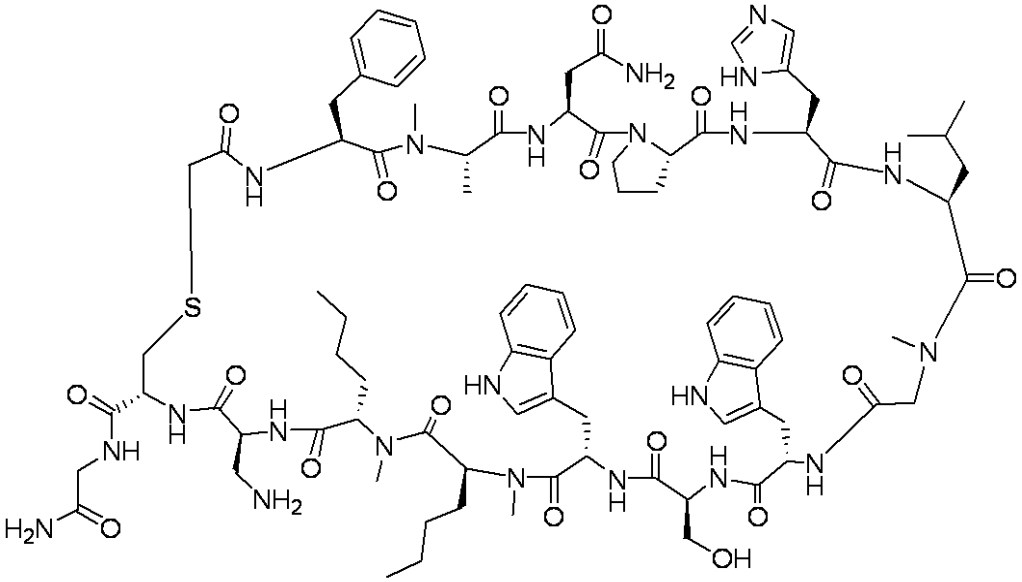
分析条件Ａ：保持時間＝１．８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１５２】

実施例５００７の製造

【化６８３】



実施例5007

実施例５００７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動

相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４４．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

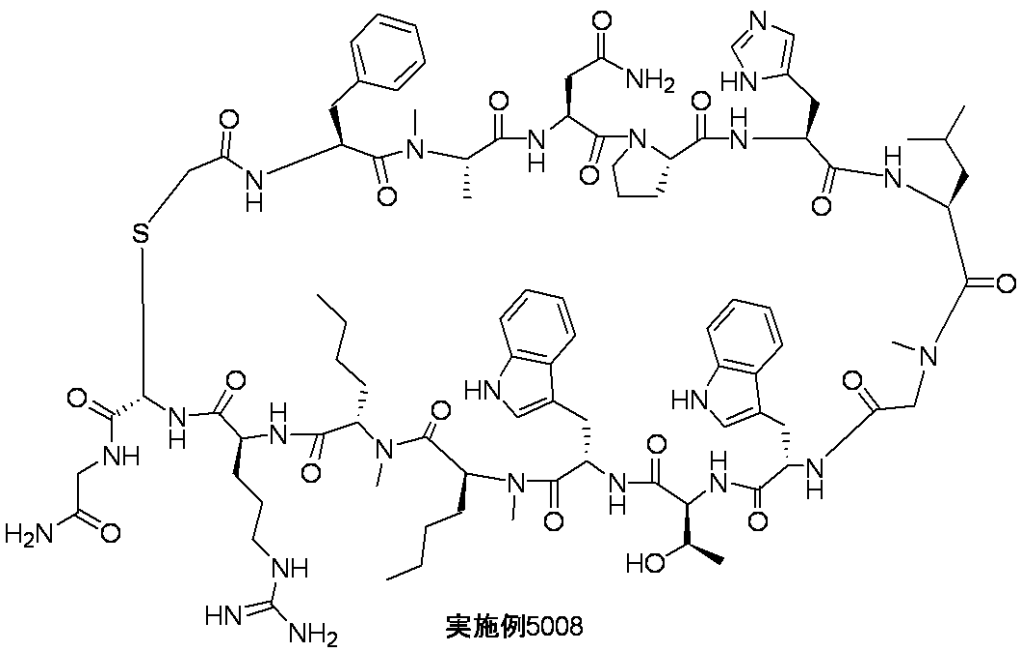
分析条件Ａ：保持時間＝１．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．０２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１１５３】

実施例５００８の製造

【化６８４】



実施例5008

実施例５００８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：７０～１００％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３０．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

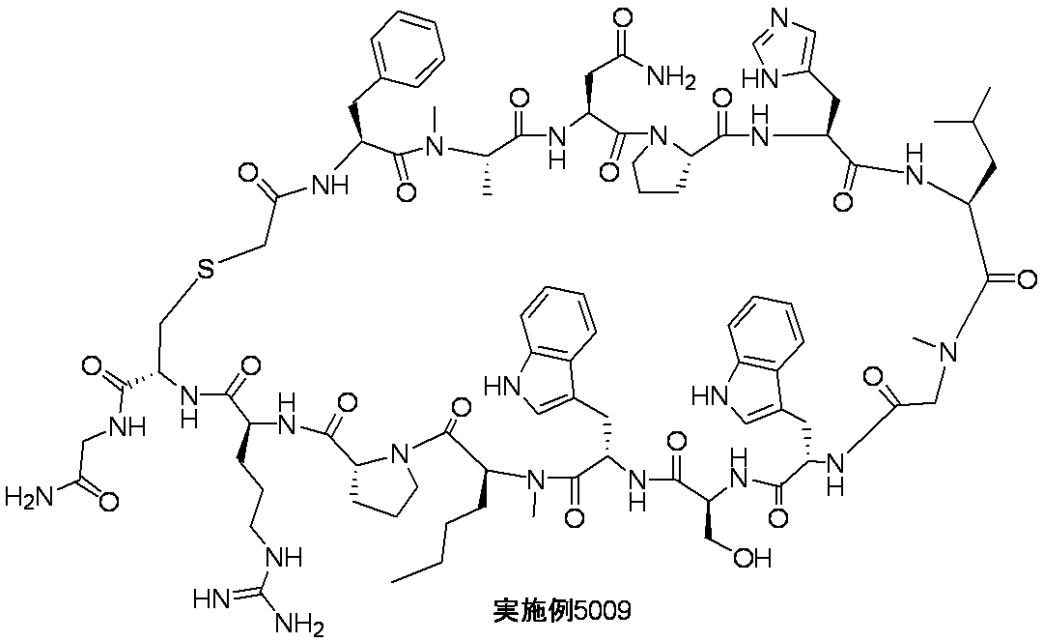
分析条件Ａ：保持時間＝１．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．００分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３３．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１１５４】

実施例５００９の製造

【化６８５】



実施例5009

実施例５００９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

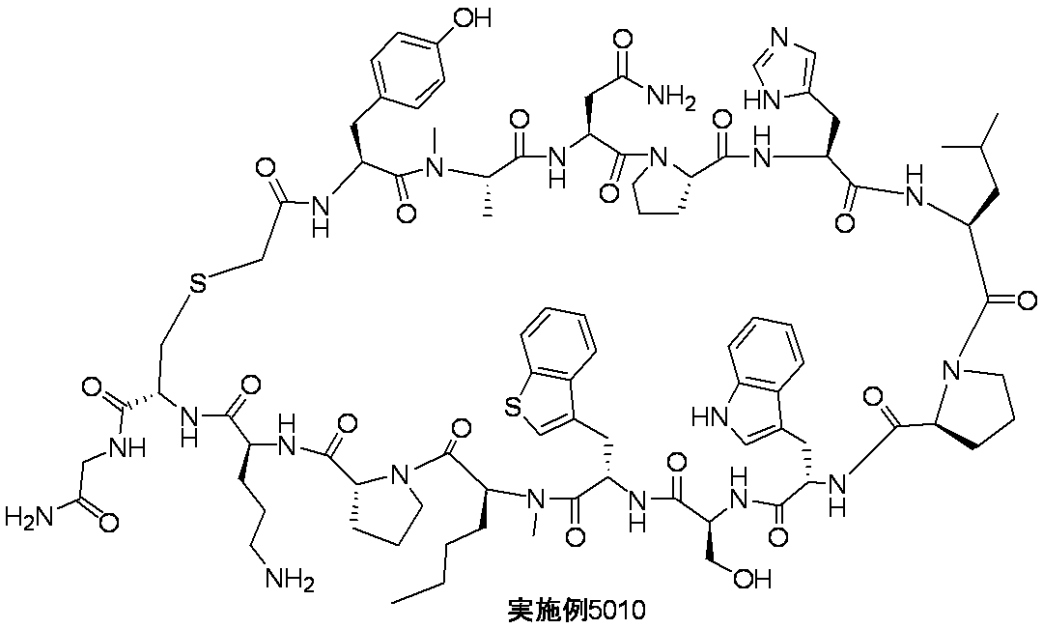
分析条件Ａ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１５５】

実施例５０１０の製造

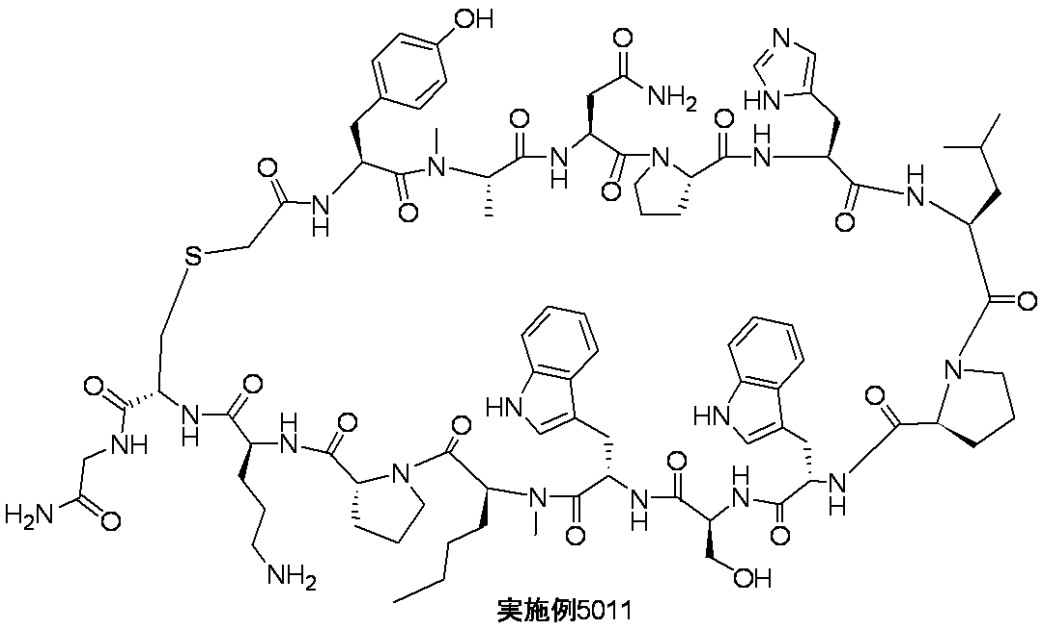
【化６８６】



実施例5010

実施例５０１０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動

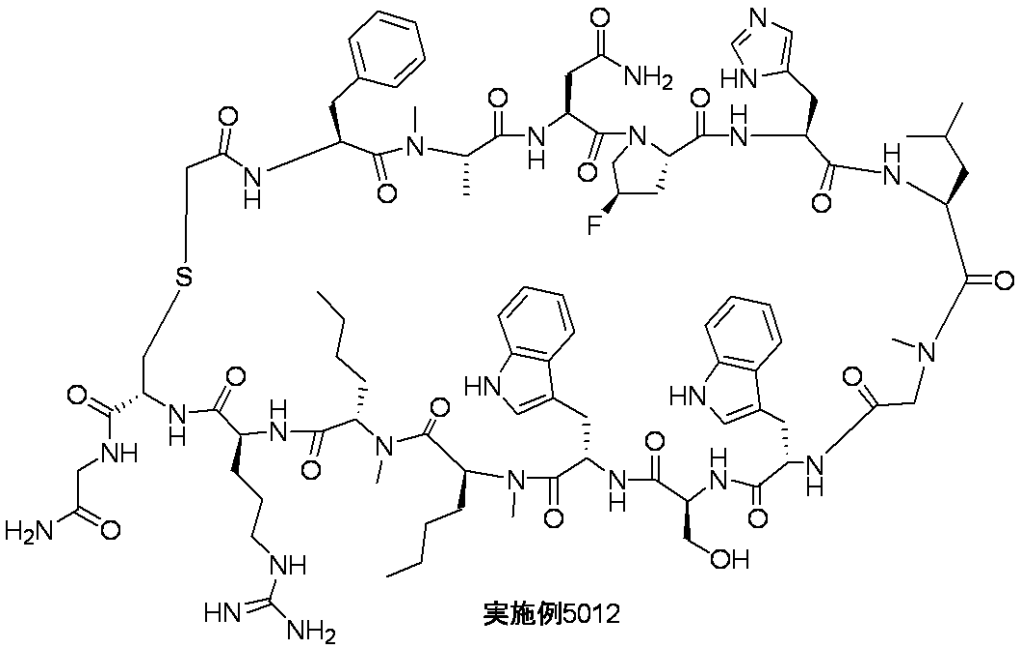
相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３１．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０．１(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９．８(Ｍ＋２Ｈ)
【１１５６】
実施例５０１１の製造
【化６８７】



実施例5011

実施例５０１１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１．５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１１．４(Ｍ＋２Ｈ)
【１１５７】
実施例５０１２の製造

【化６８８】



実施例5012

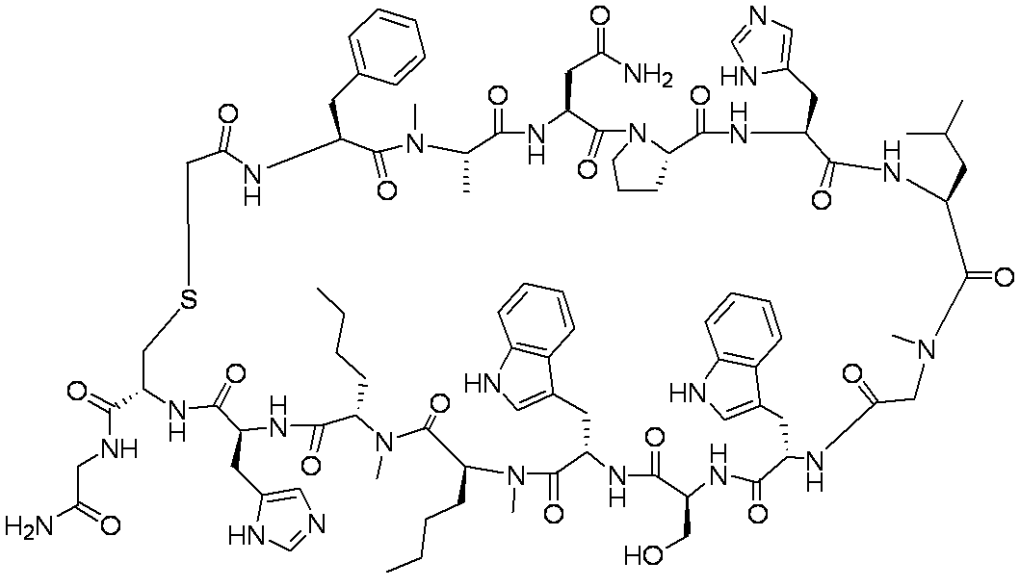
実施例５０１２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１１５８】

実施例５０１３の製造

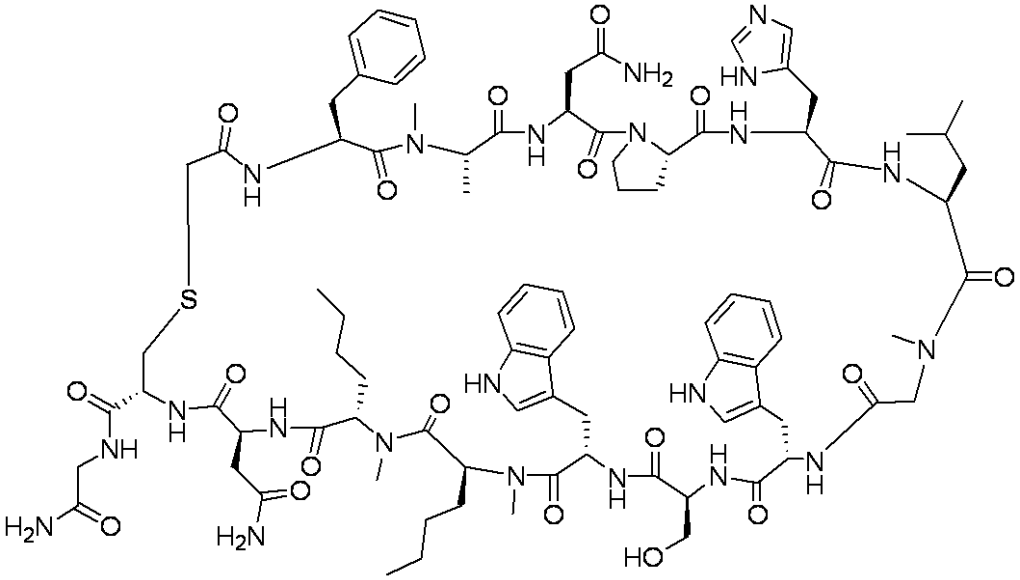
【化６８９】



実施例5013

実施例５０１３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂ

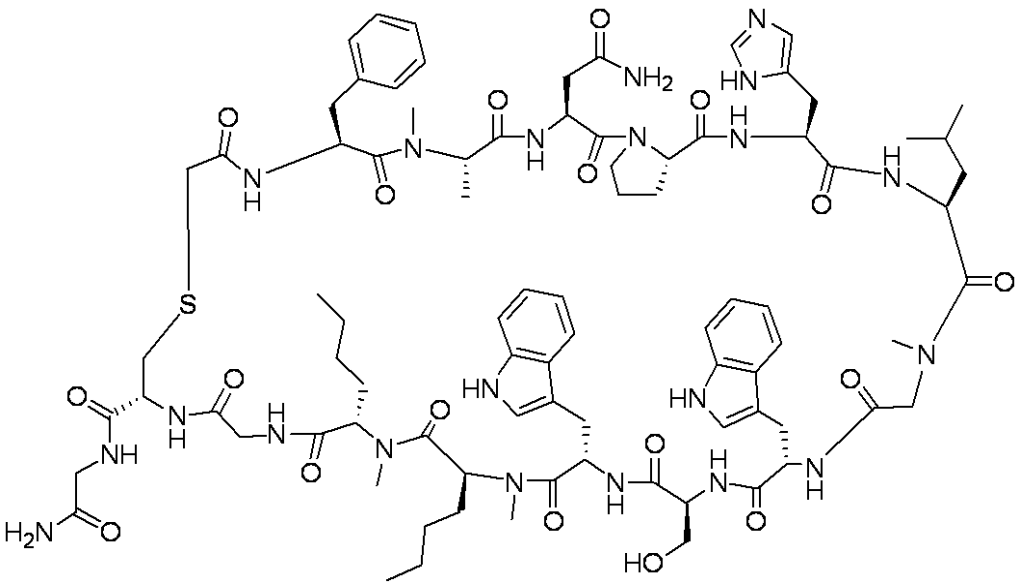
を１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．９(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７．５(Ｍ＋２Ｈ)
【１１５９】
実施例５０１４の製造
【化６９０】



実施例5014

実施例５０１４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．５(Ｍ＋２Ｈ)
【１１６０】
実施例５０１５の製造

【化６９１】



実施例5015

実施例５０１５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

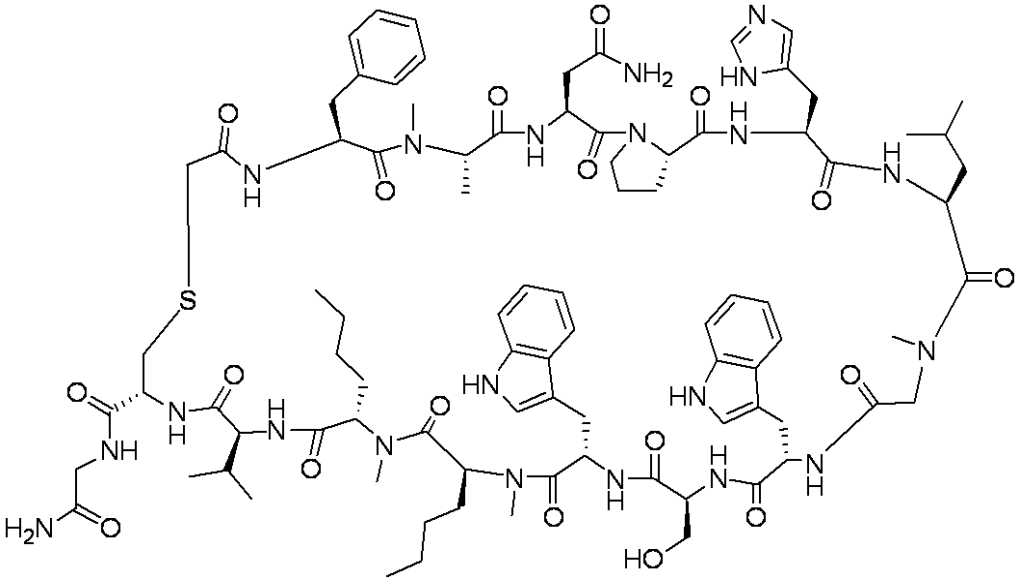
分析条件Ａ：保持時間＝１．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７６．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７７．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１１６１】

実施例５０１６の製造

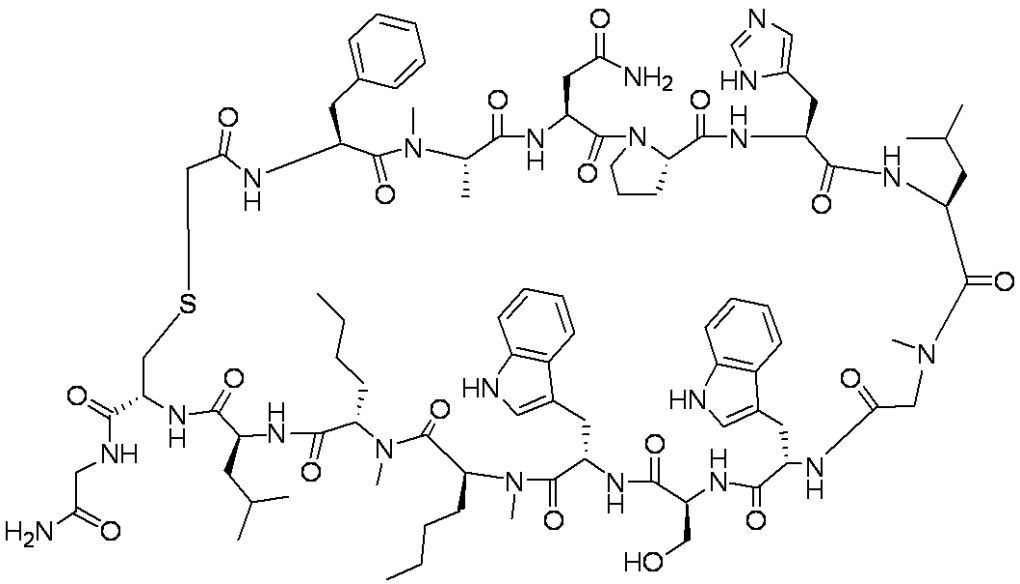
【化６９２】



実施例5016

実施例５０１６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動

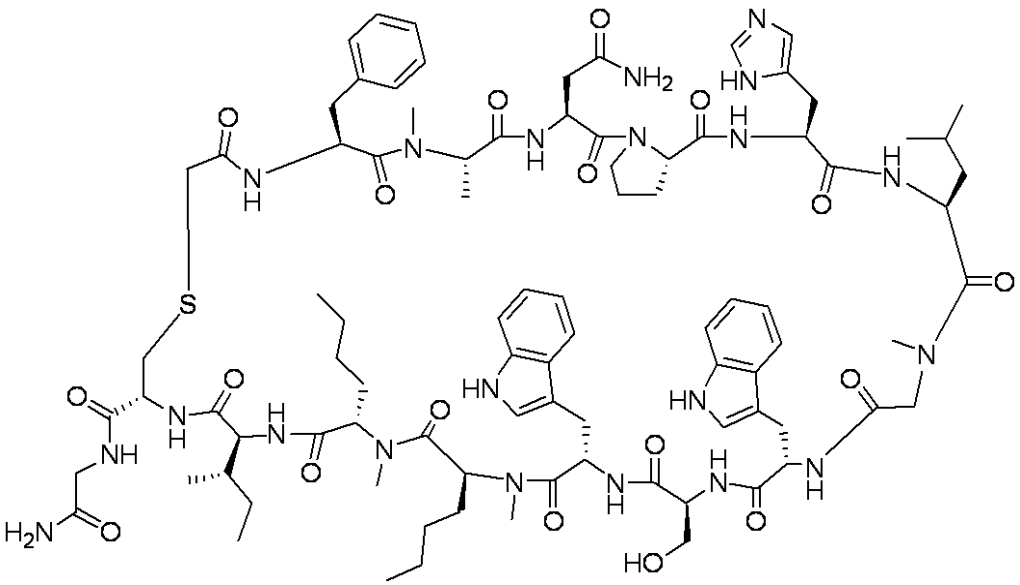
相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．０(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．５(Ｍ＋２Ｈ)
【１１６２】
実施例５０１７の製造
【化６９３】



実施例5017

実施例５０１７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．０(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．０１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．３(Ｍ＋２Ｈ)
【１１６３】
実施例５０１８の製造

【化６９４】



実施例5018

実施例５０１８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

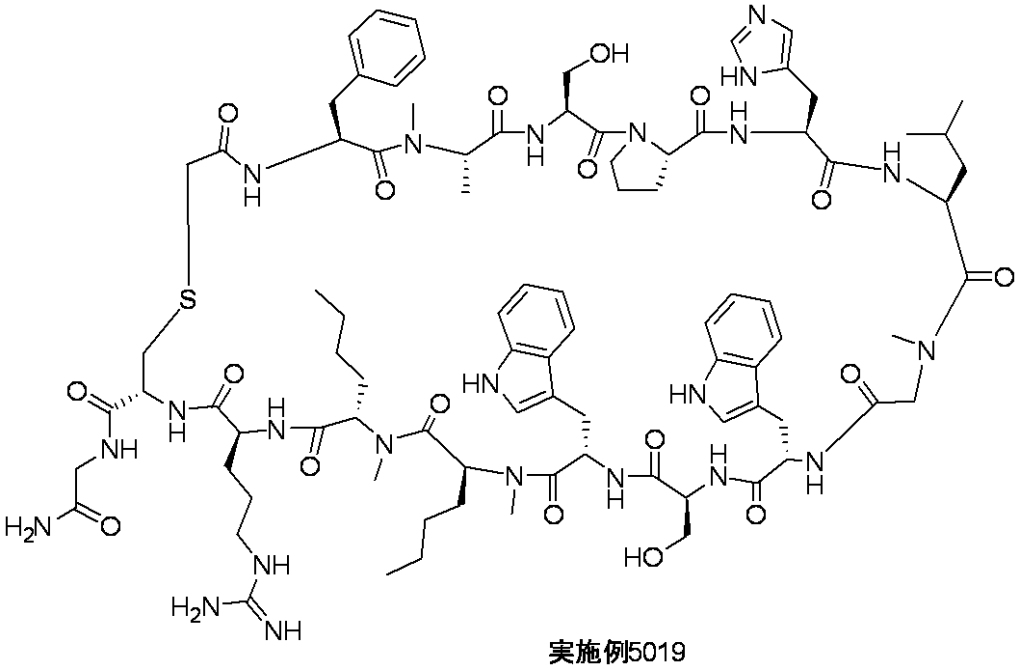
分析条件Ａ：保持時間＝１．９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．００分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１１６４】

実施例５０１９の製造

【化６９５】



実施例5019

実施例５０１９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、

５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３６．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

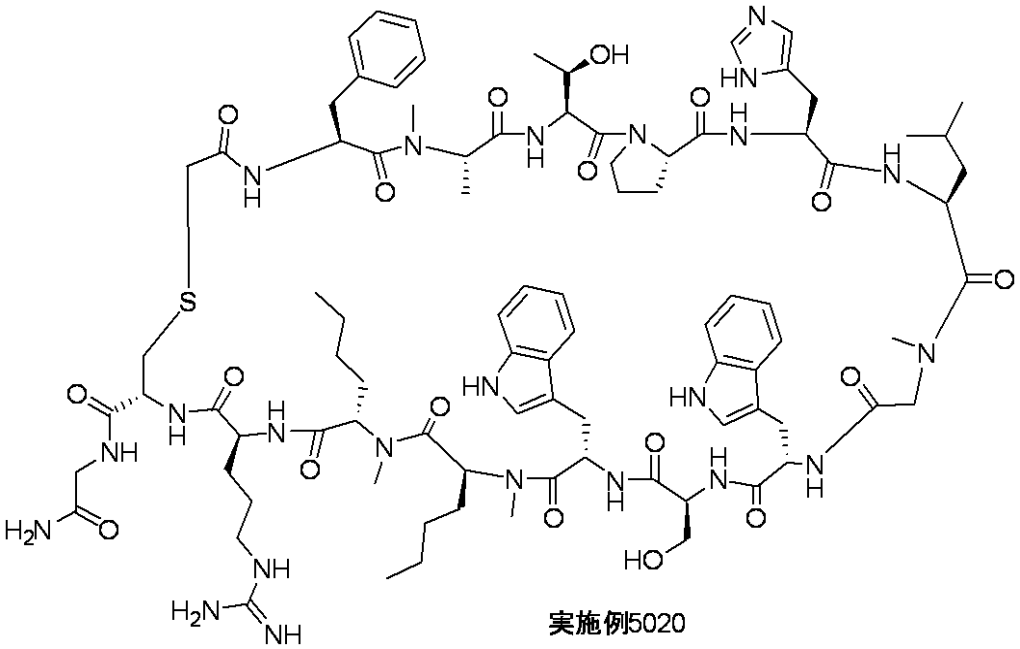
分析条件Ａ：保持時間＝１．８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１２．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１１６５】

実施例５０２０の製造

【化６９６】



実施例5020

実施例５０２０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３６．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

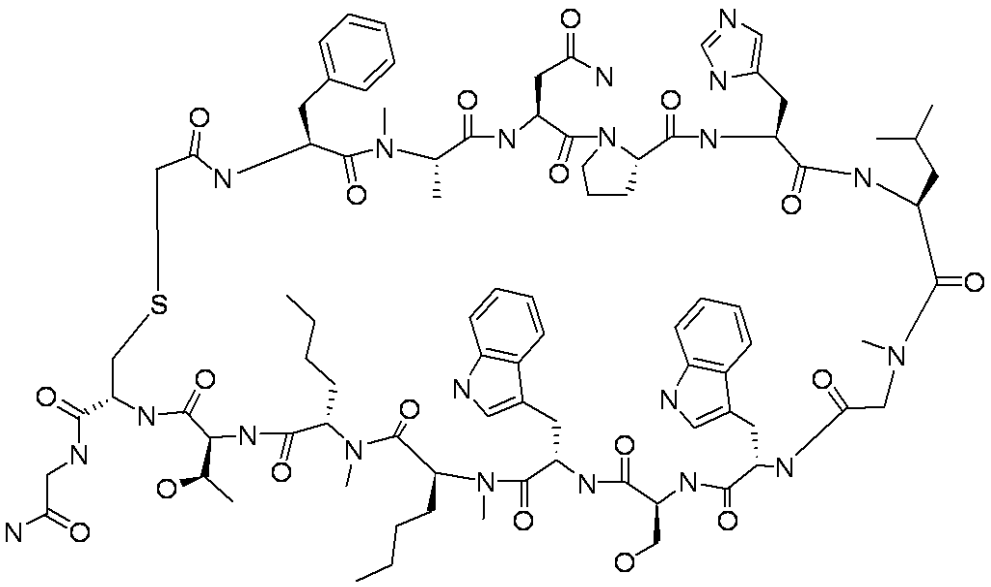
分析条件Ａ：保持時間＝１．８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１１６６】

実施例５０２１の製造

【化６９７】



実施例5021

実施例５０２１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

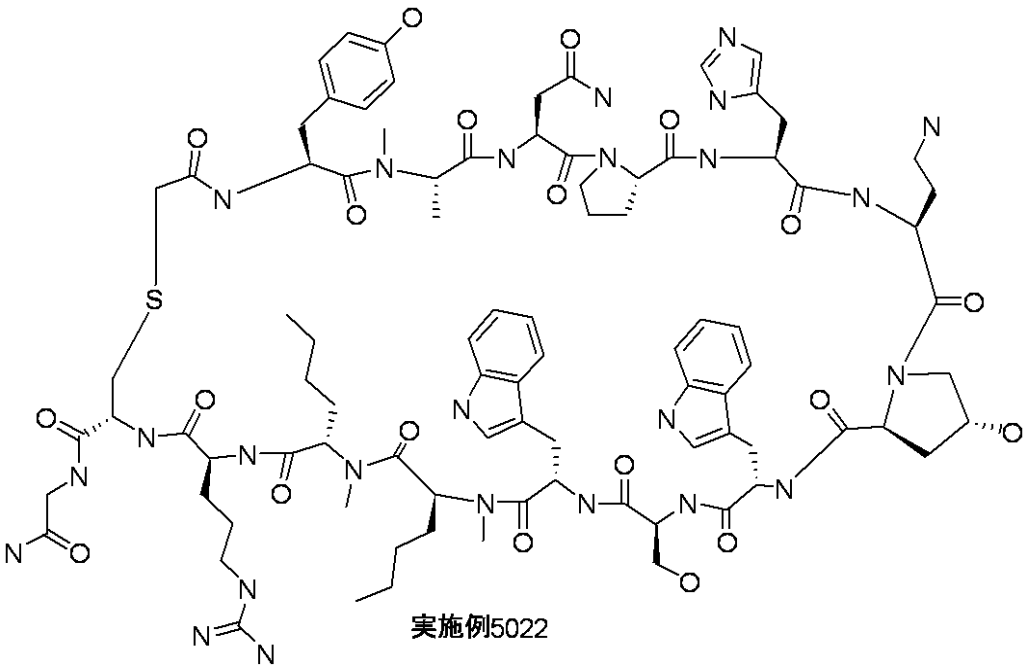
分析条件Ａ：保持時間＝２．１４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９９．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１１６７】

実施例５０２２の製造

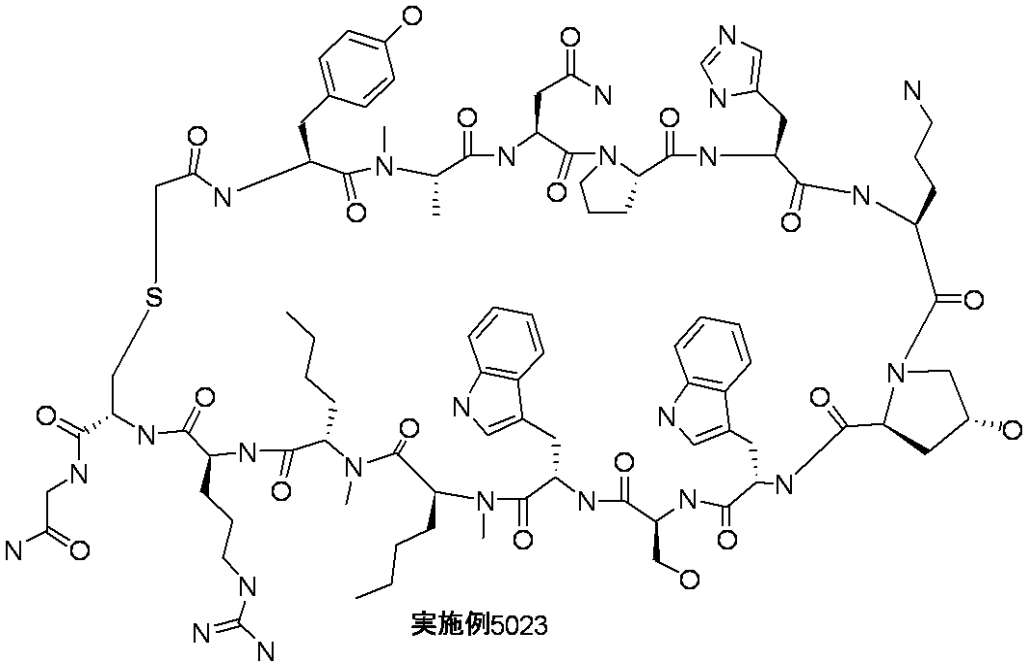
【化６９８】



実施例5022

実施例５０２２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、

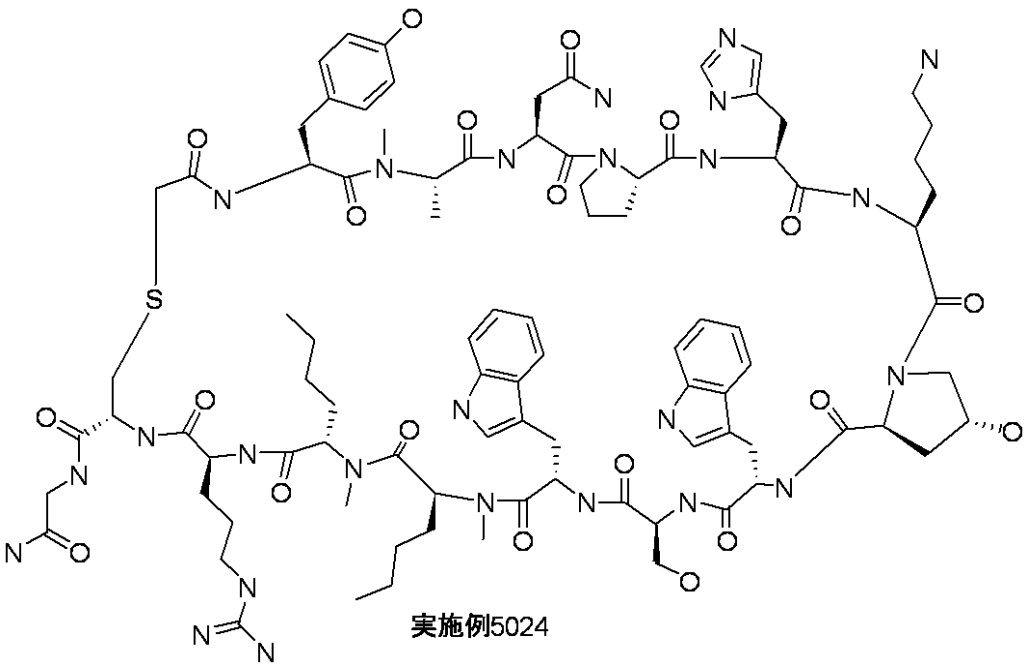
５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．０(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．２(Ｍ＋２Ｈ)
【１１６８】
実施例５０２３の製造
【化６９９】



実施例5023

実施例５０２３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．１(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．２(Ｍ＋２Ｈ)
【１１６９】
実施例５０２４の製造

【化７００】



実施例5024

実施例５０２４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２７．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

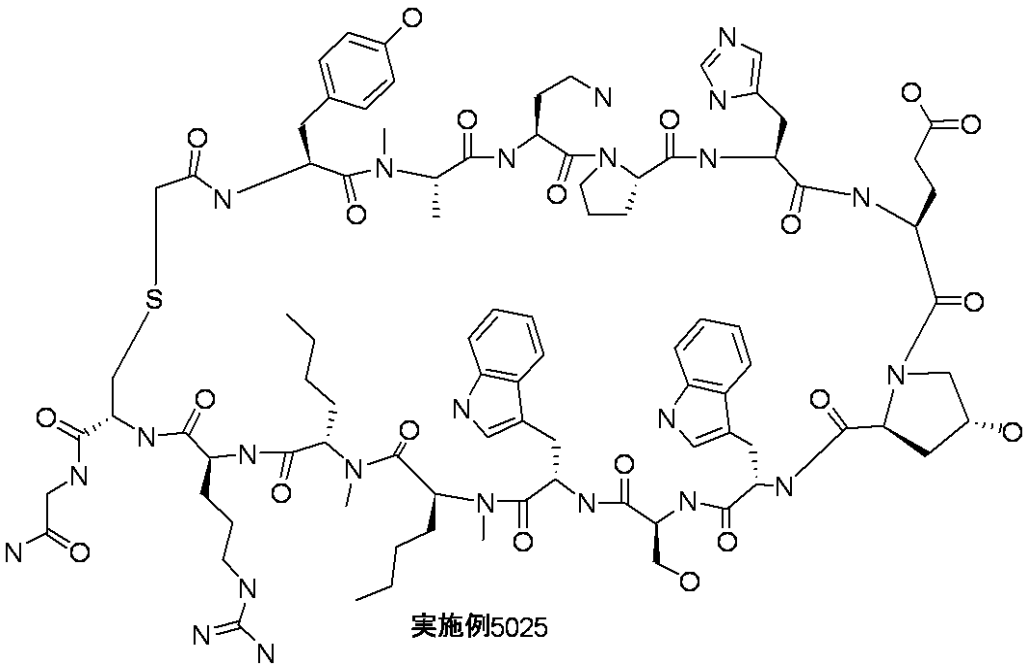
分析条件Ａ：保持時間＝２．０７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７０】

実施例５０２５の製造

【化７０１】



実施例5025

実施例５０２５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使

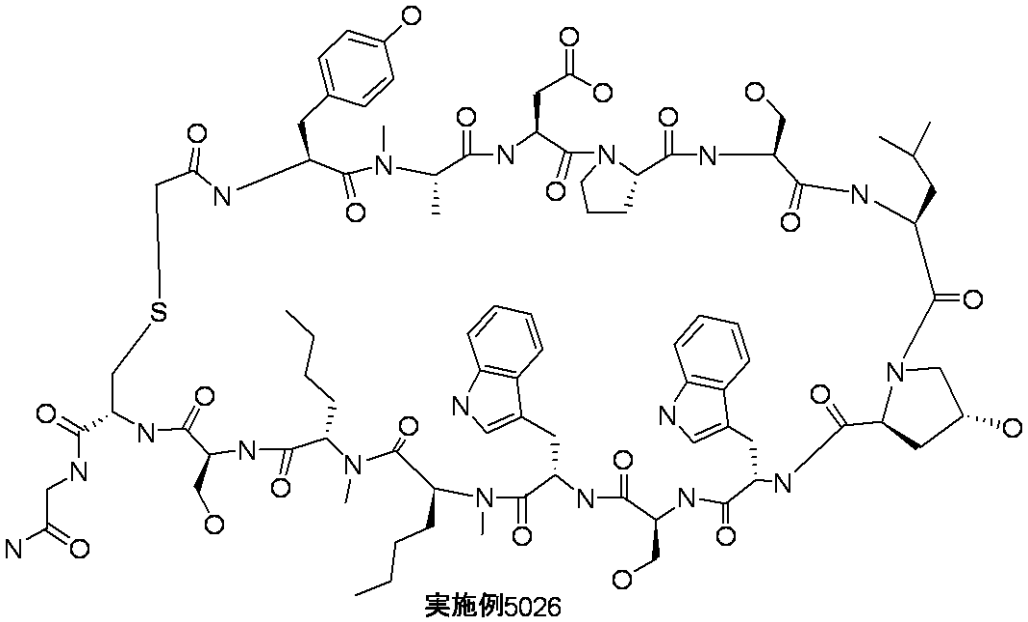
用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３６．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７１】

実施例５０２６の製造

【化７０２】



実施例5026

実施例５０２６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：水と２０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と２０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

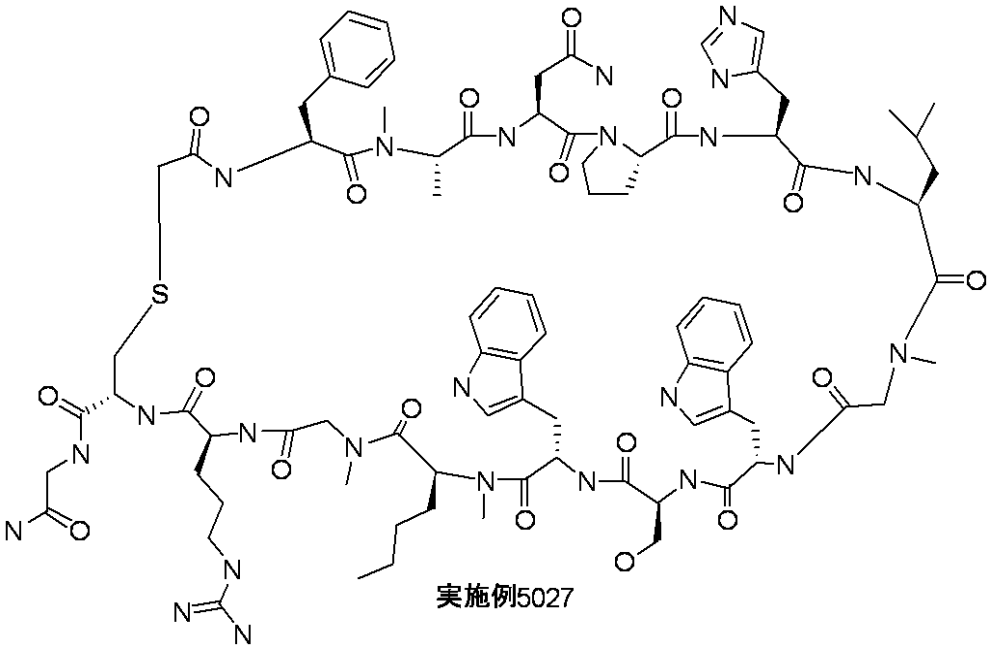
分析条件Ａ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７２】

実施例５０２７の製造

【化７０３】



実施例5027

実施例５０２７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

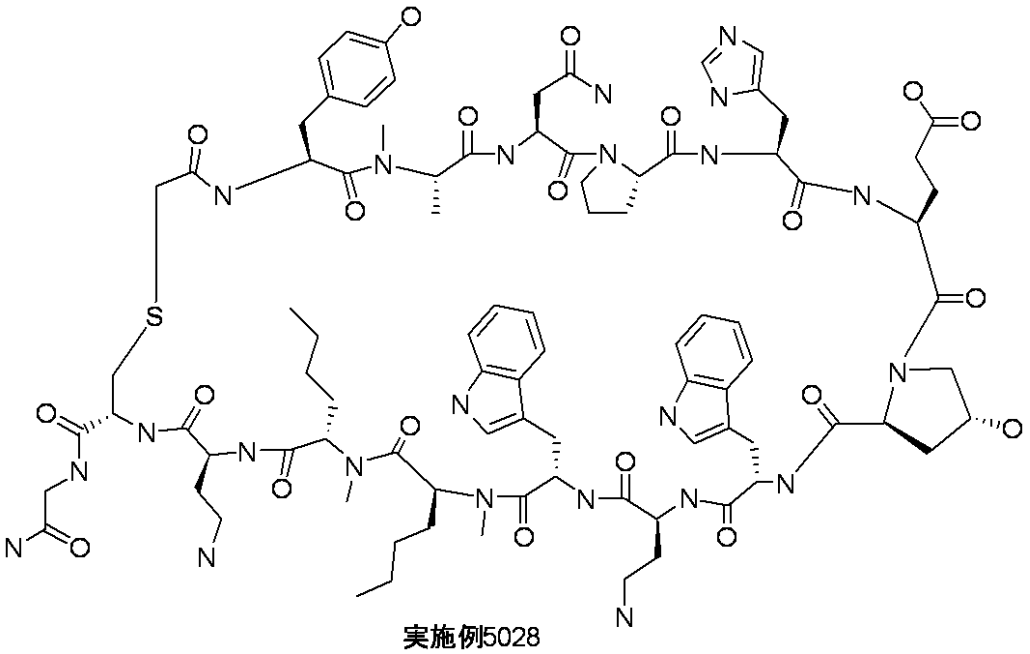
分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９８．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７３】

実施例５０２８の製造

【化７０４】



実施例5028

実施例５０２８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動

相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３７．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

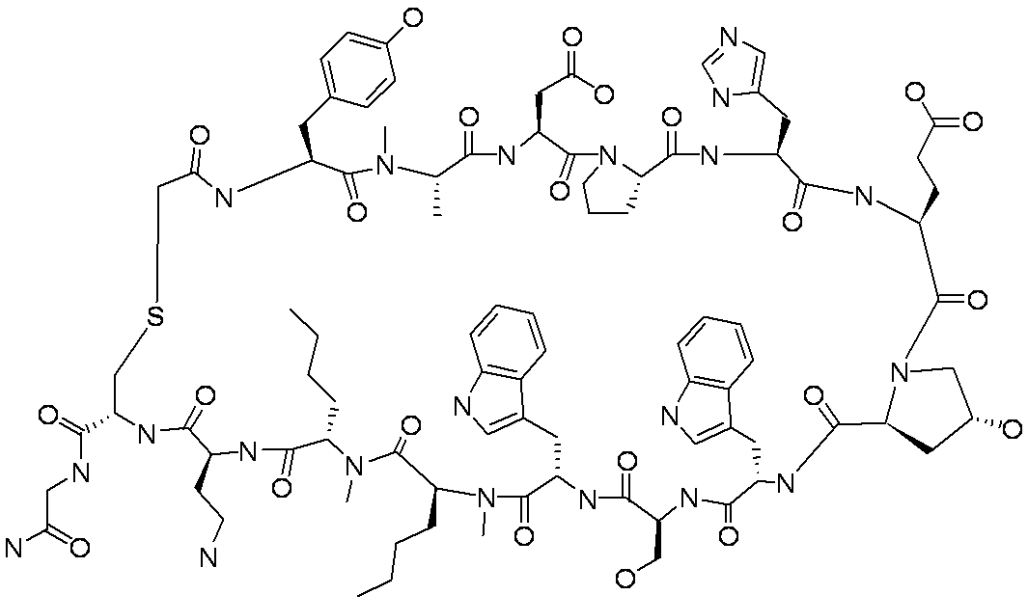
分析条件Ａ：保持時間＝１．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７４】

実施例５０２９の製造

【化７０５】



実施例5029

実施例５０２９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

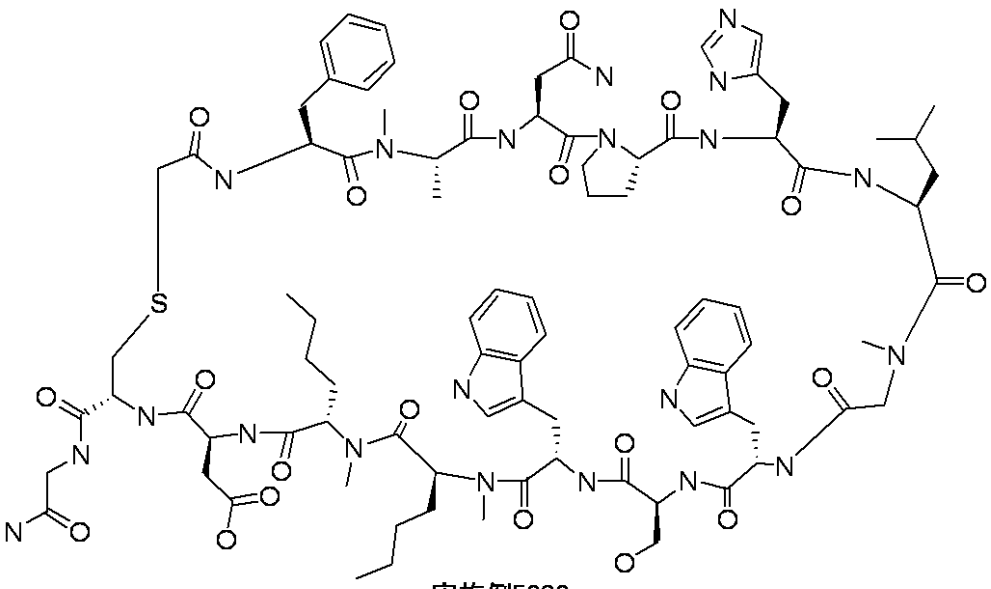
分析条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７５】

実施例５０３０の製造

【化７０６】



実施例5030

実施例５０３０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

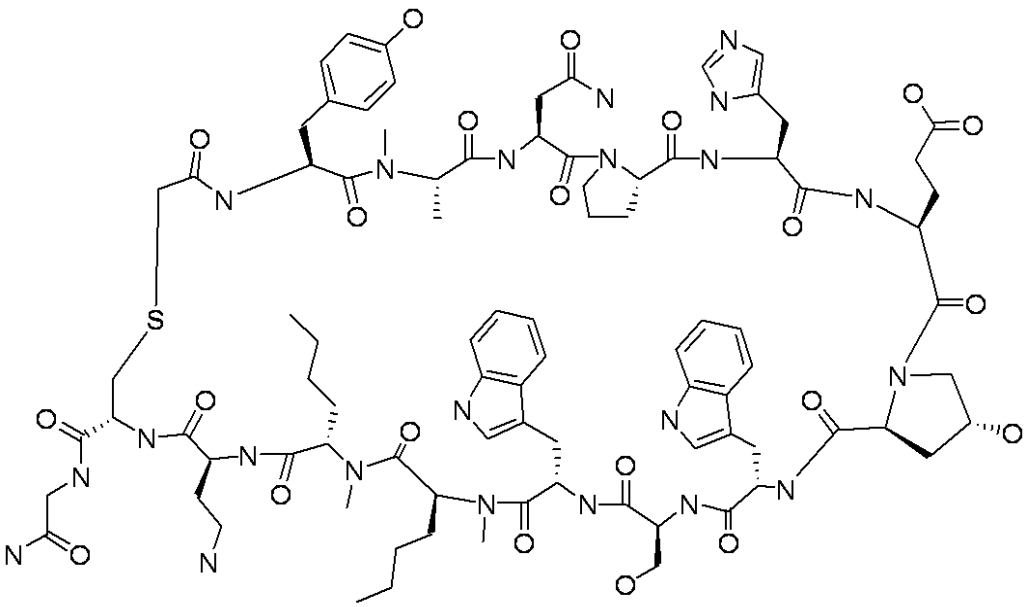
分析条件Ａ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７６】

実施例５０３１の製造

【化７０７】



実施例5031

実施例５０３１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

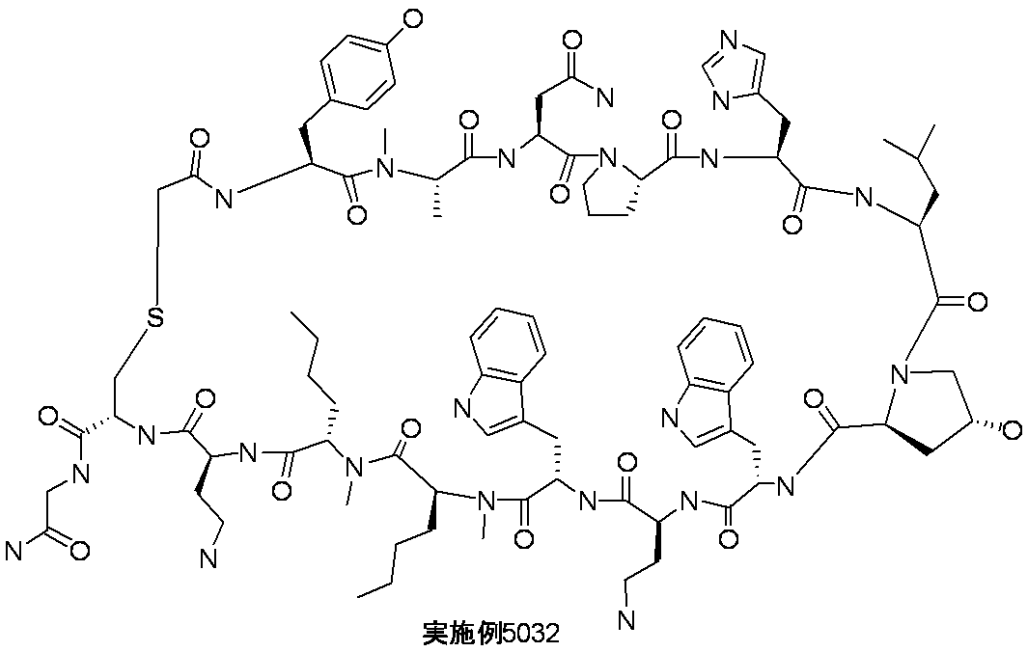
分析条件Ａ：保持時間＝１.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７７】

実施例５０３２の製造

【化７０８】



実施例5032

実施例５０３２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２７．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

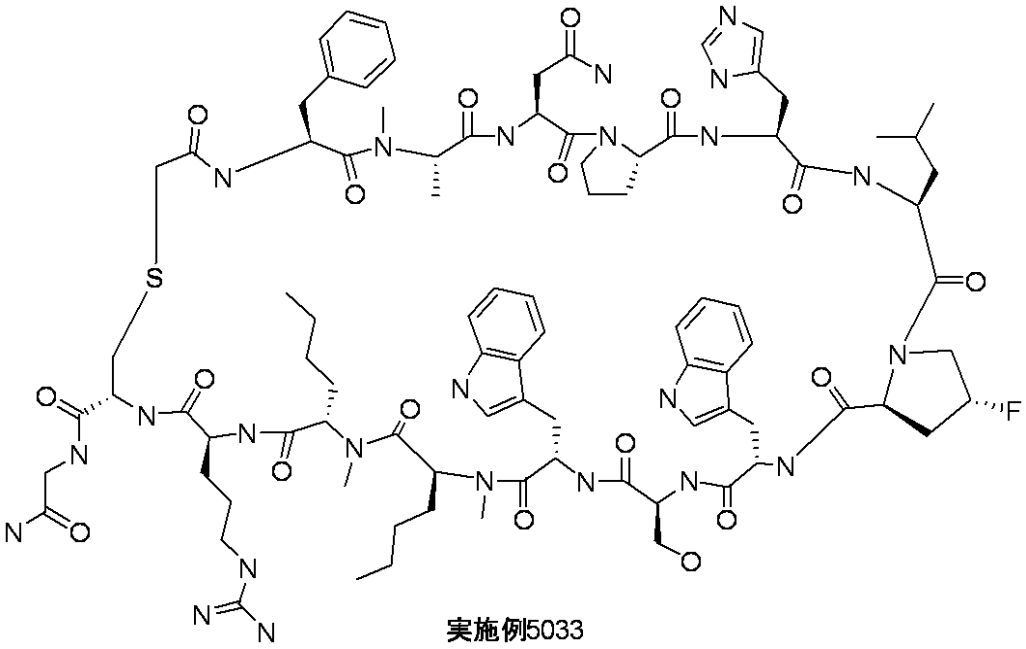
分析条件Ａ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９３２．０(Ｍ－２Ｈ)

【１１７８】

実施例５０３３の製造

【化７０９】



実施例5033

実施例５０３３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

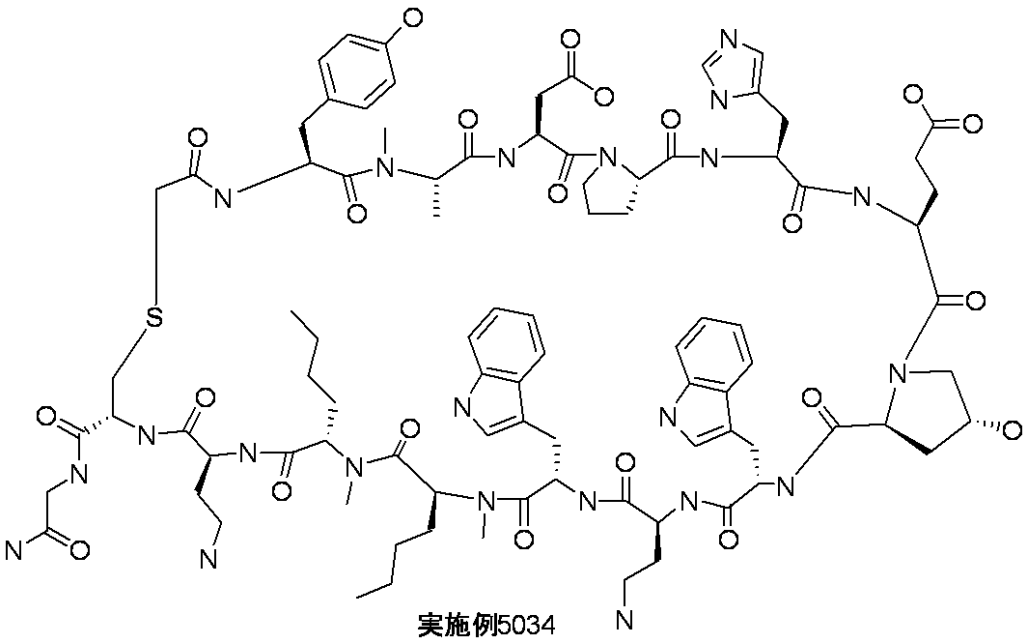
分析条件Ａ：保持時間＝１．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１１７９】

実施例５０３４の製造

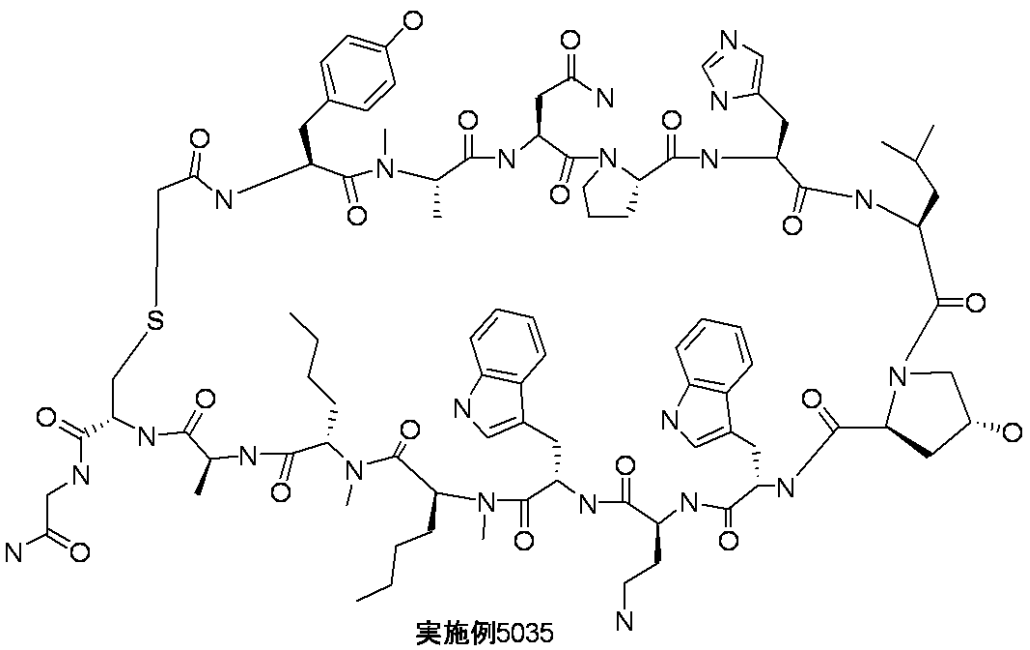
【化７１０】



実施例5034

実施例５０３４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ

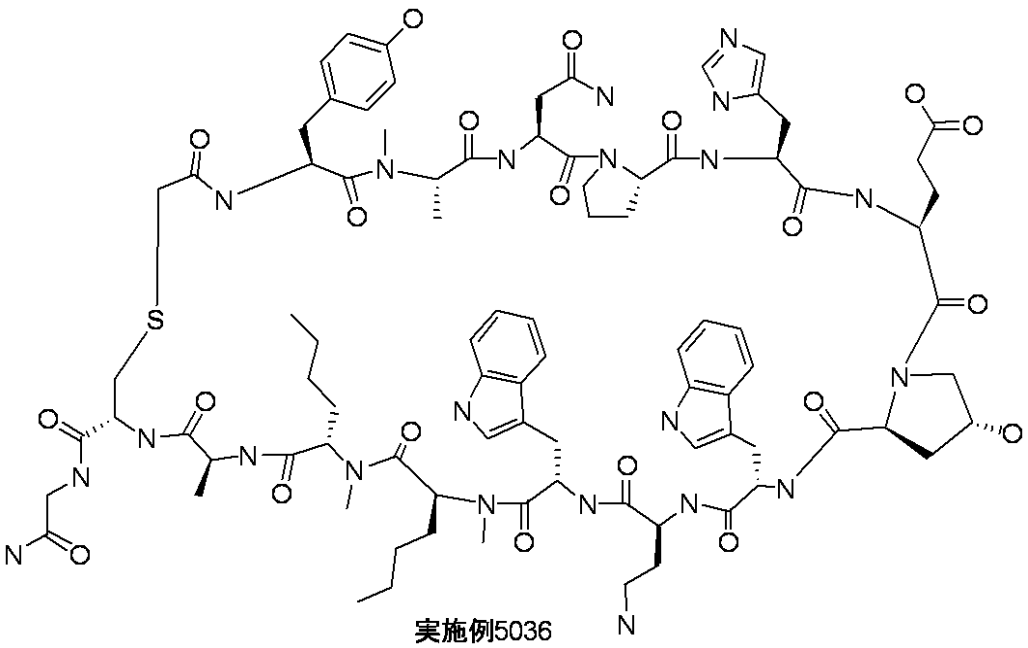
：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．０(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．１(Ｍ＋２Ｈ)
【１１８０】
実施例５０３５の製造
【化７１１】



実施例5035

実施例５０３５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９．５(Ｍ＋２Ｈ)
【１１８１】
実施例５０２６の製造

【化７１２】



実施例5036

実施例５０３６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

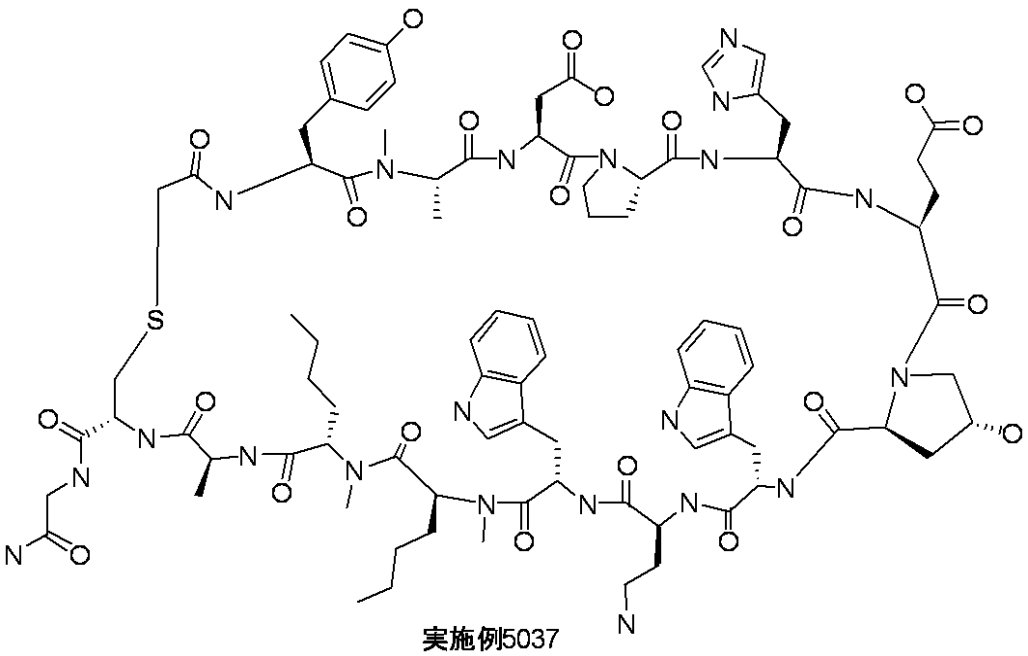
分析条件Ａ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.６(Ｍ＋２Ｈ)

【１１８２】

実施例５０３７の製造

【化７１３】



実施例5037

実施例５０３７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

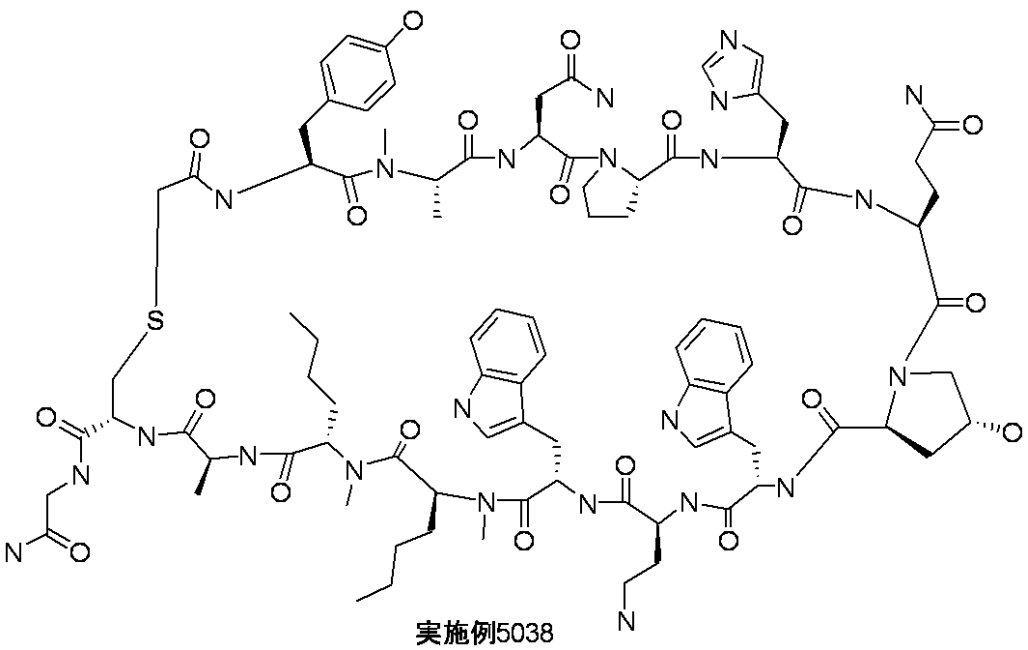
分析条件Ａ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１８３】

実施例５０３８の製造

【化７１４】



実施例5038

実施例５０３８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

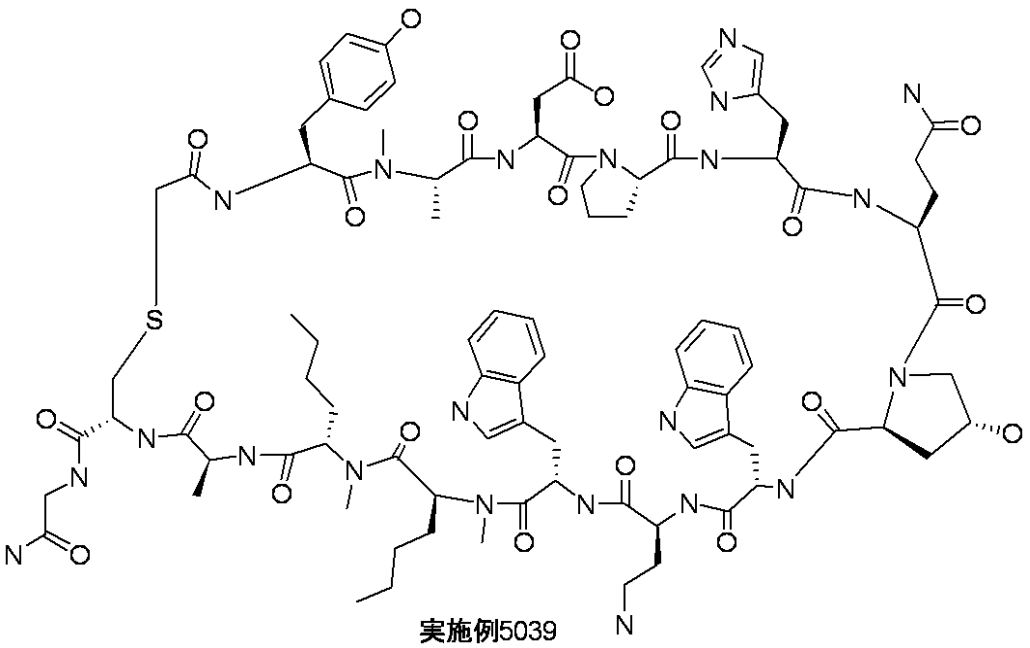
分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１１８４】

実施例５０３９の製造

【化７１５】



実施例5039

実施例５０３９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

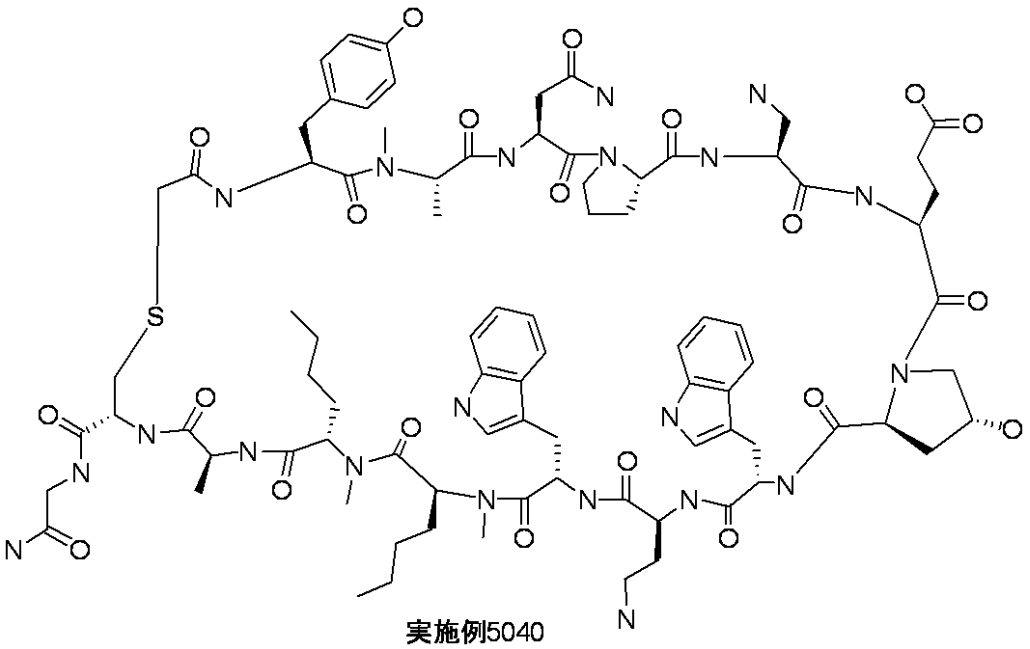
分析条件Ａ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１１８５】

実施例５０４０の製造

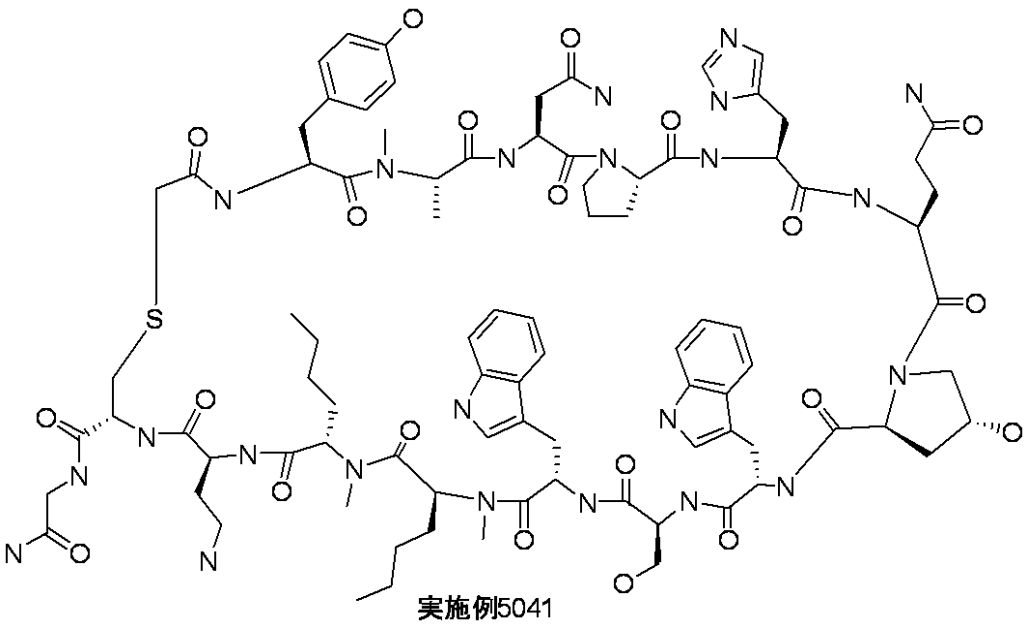
【化７１６】



実施例5040

実施例５０４０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ

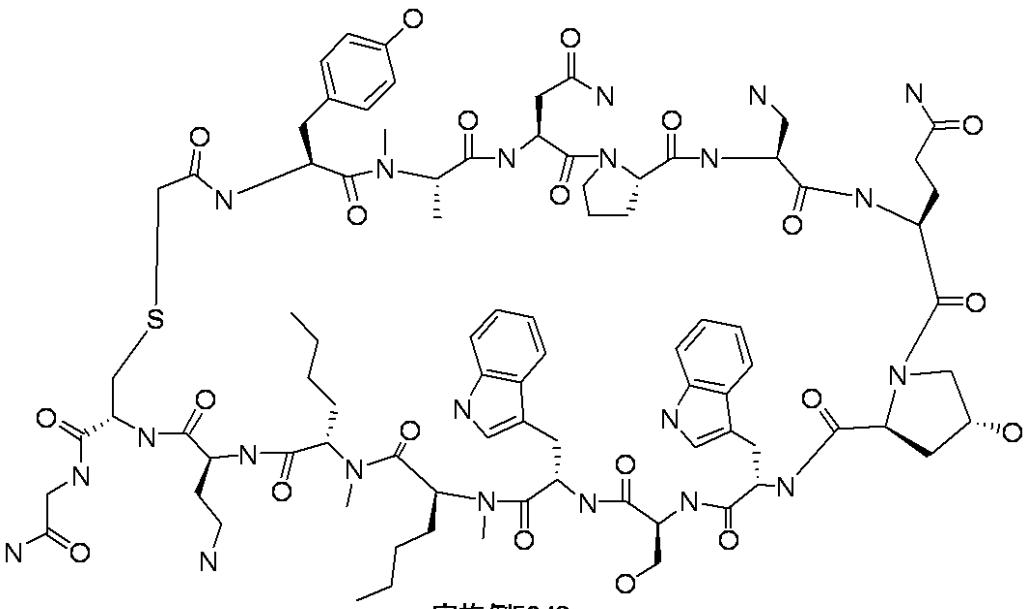
：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０１．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０１．７(Ｍ＋２Ｈ)
【１１８６】
実施例５０４１の製造
【化７１７】



実施例5041

実施例５０４１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～５０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．５(Ｍ＋２Ｈ)
【１１８７】
実施例５０４２の製造

【化７１８】



実施例5042

実施例５０４２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

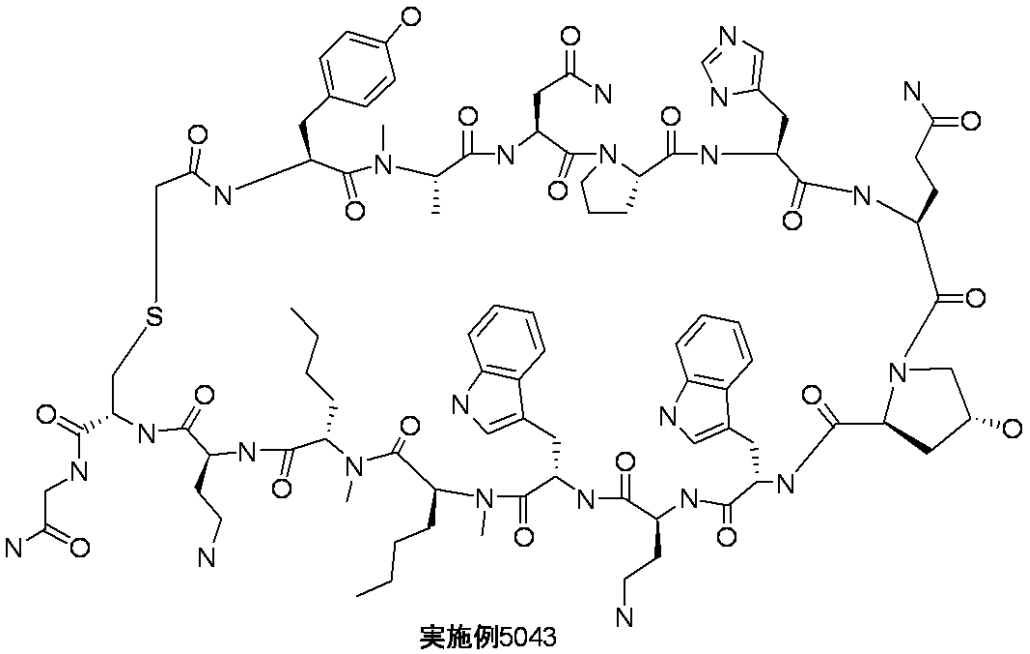
分析条件Ａ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１１８８】

実施例５０４３の製造

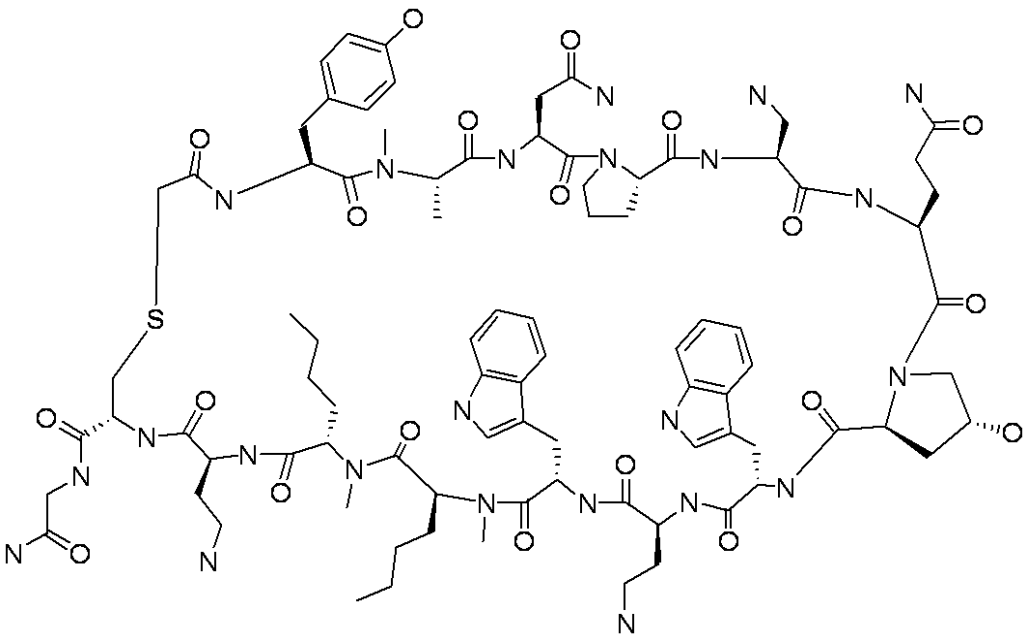
【化７１９】



実施例5043

実施例５０４３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動

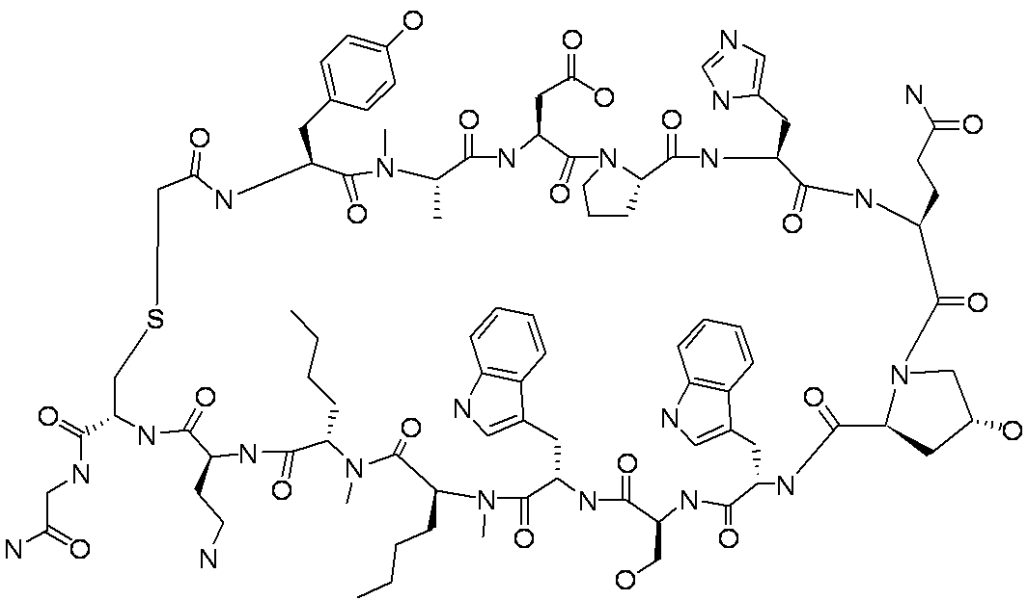
相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～５０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．１(Ｍ＋２Ｈ)
【１１８９】
実施例５０４４の製造
【化７２０】



実施例5044

実施例５０４４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．４(Ｍ＋２Ｈ)
【１１９０】
実施例５０４５の製造

【化７２１】



実施例5045

実施例５０４５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５５～９５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

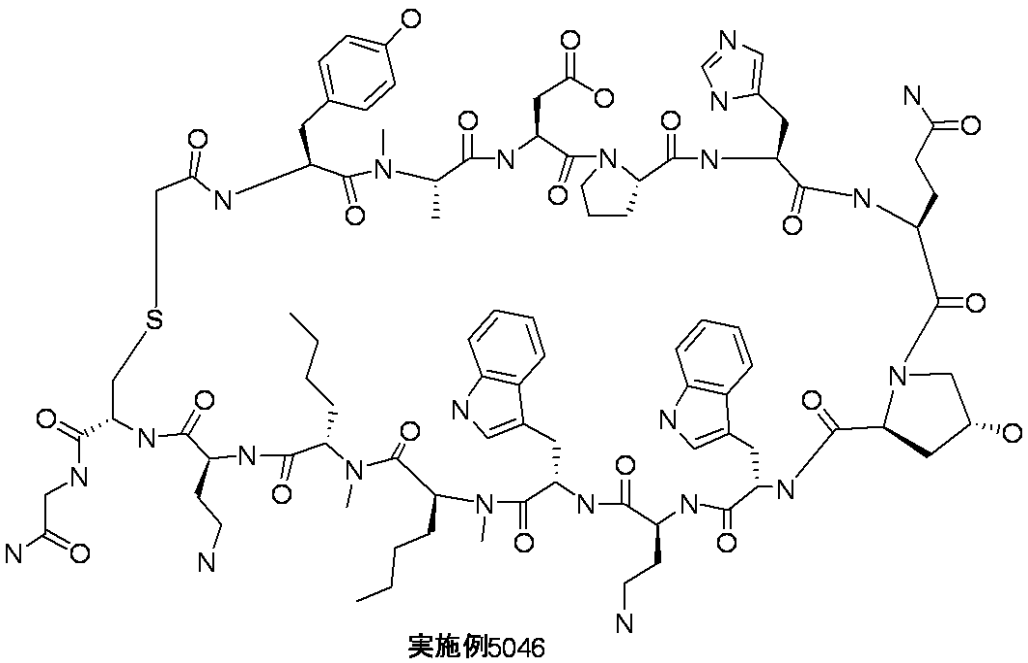
分析条件Ａ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１１９１】

実施例５０４６の製造

【化７２２】



実施例5046

実施例５０４６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～５０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

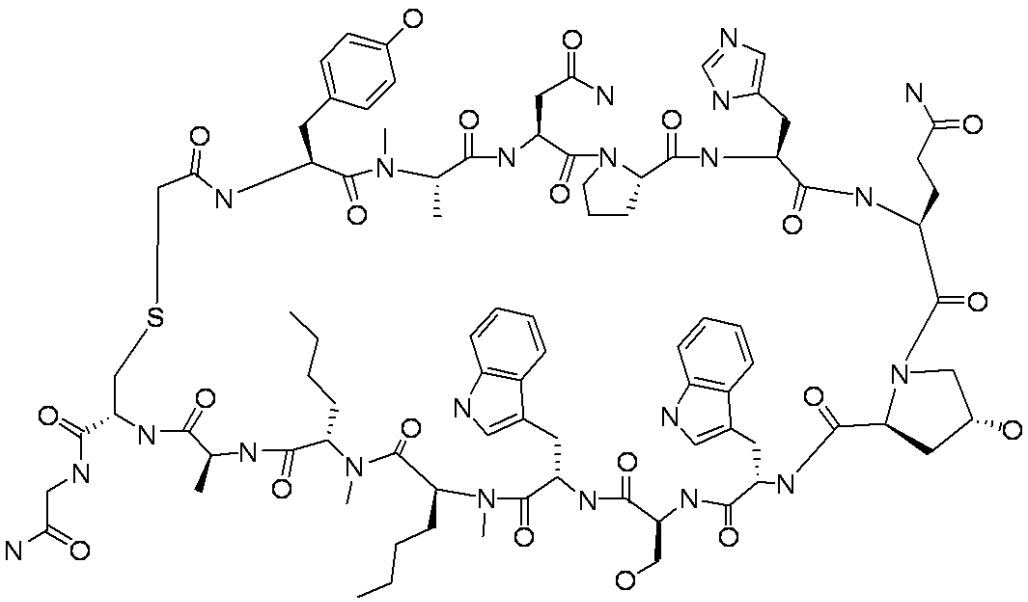
分析条件Ａ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１１９２】

実施例５０４７の製造

【化７２３】



実施例5047

実施例５０４７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～５０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

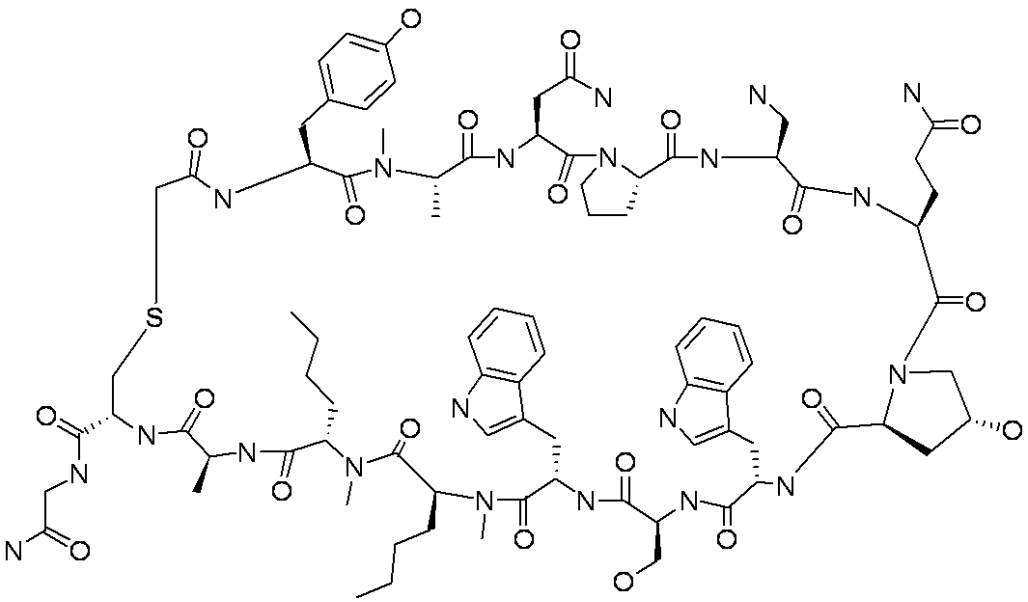
分析条件Ａ：保持時間＝１．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１１９３】

実施例５０４８の製造

【化７２４】



実施例5048

実施例５０４８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

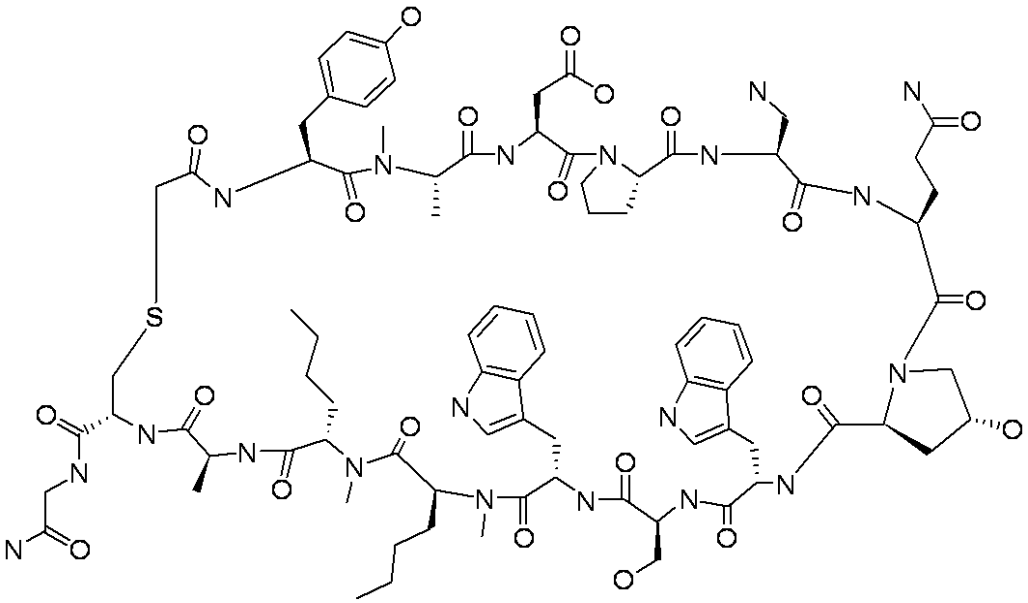
分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１１９４】

実施例５０４９の製造

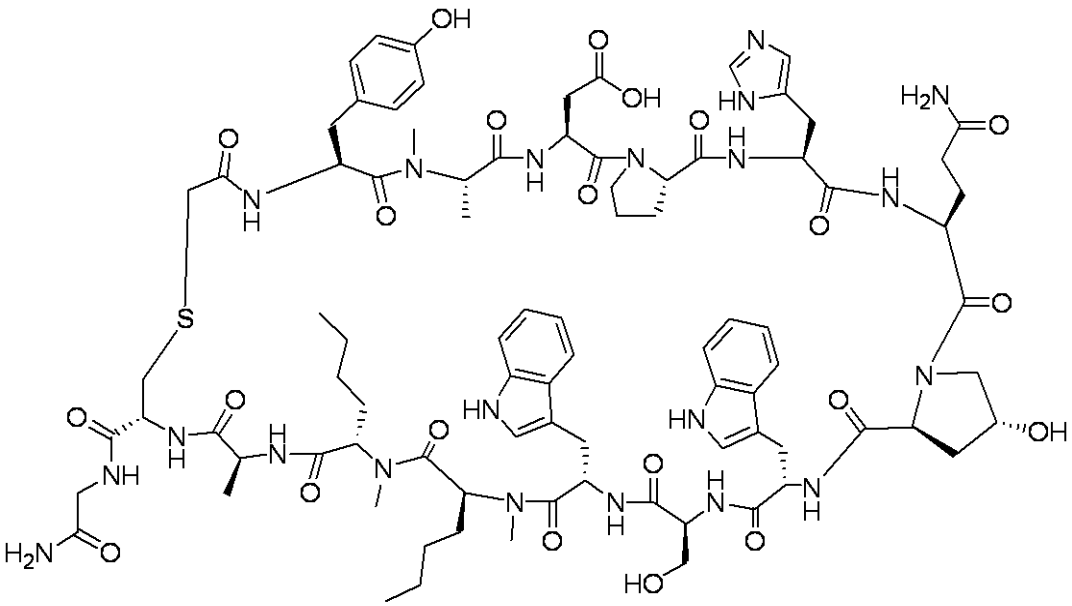
【化７２５】



実施例5049

実施例５０４９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、

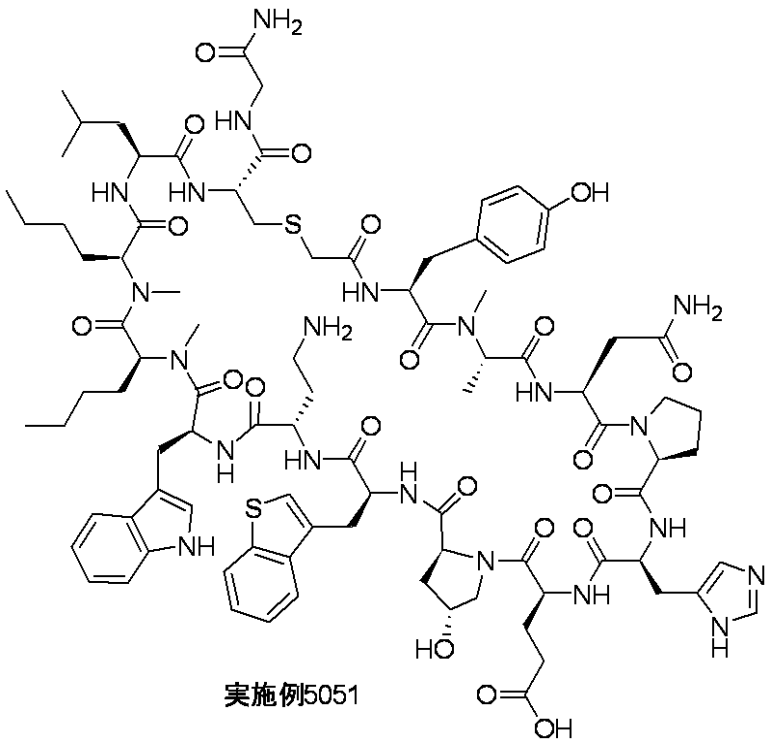
５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５．９(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６．２(Ｍ＋２Ｈ)
【１１９５】
実施例５０５０の製造
【化７２６】



実施例5050

実施例５０５０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～５０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０．１％トリフルオロ酢酸；勾配：１０～５０％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１．８(Ｍ＋２Ｈ)
【１１９６】
実施例５０５１の製造

【化７２７】



実施例5051

実施例５０５１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

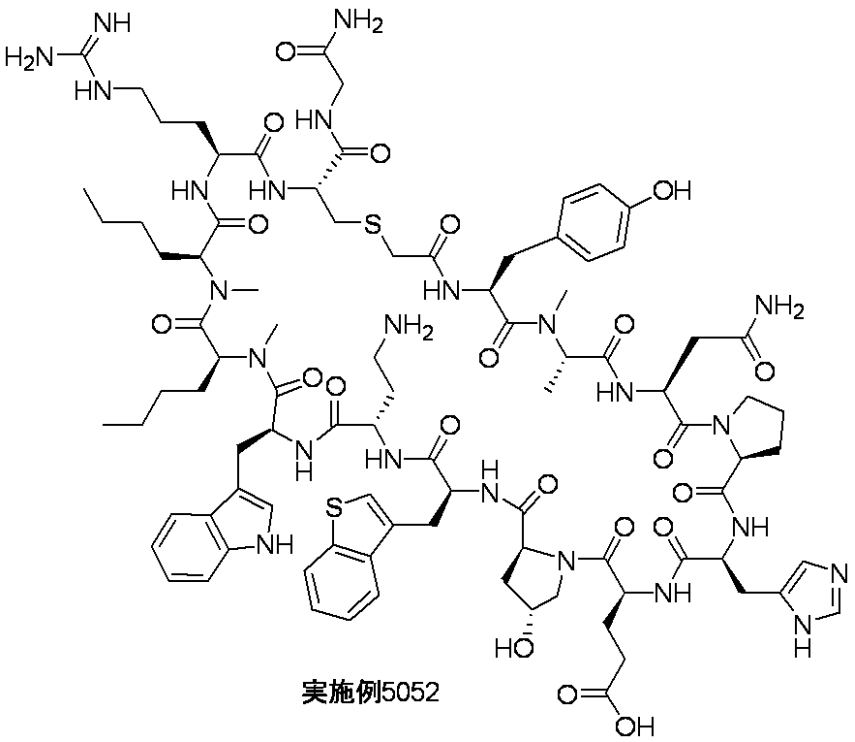
分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１１９７】

実施例５０５２の製造

【化７２８】



実施例5052

実施例５０５２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

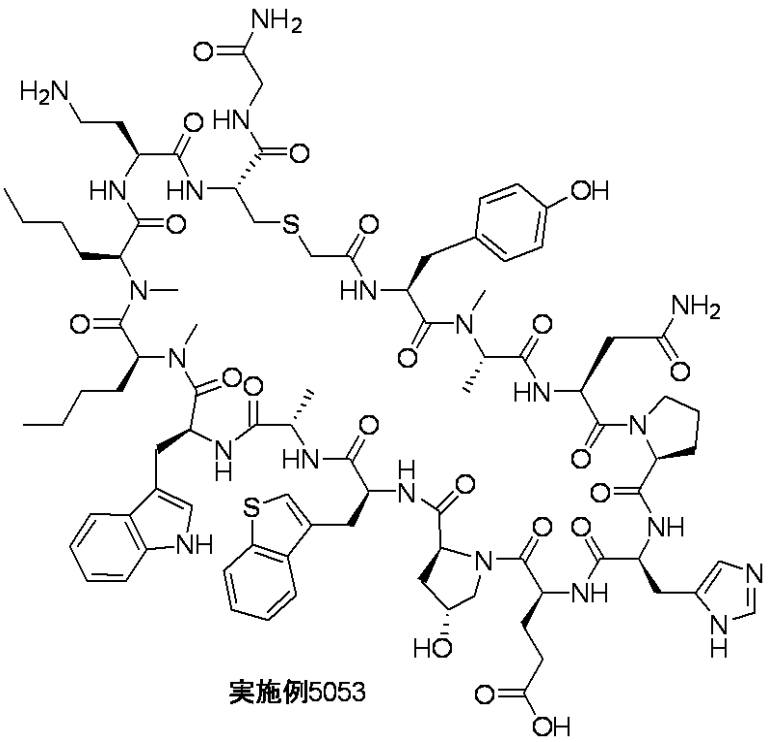
分析条件Ａ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７８．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９７７．３(Ｍ－２Ｈ)

【１１９８】

実施例５０５３の製造

【化７２９】



実施例5053

実施例５０５３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

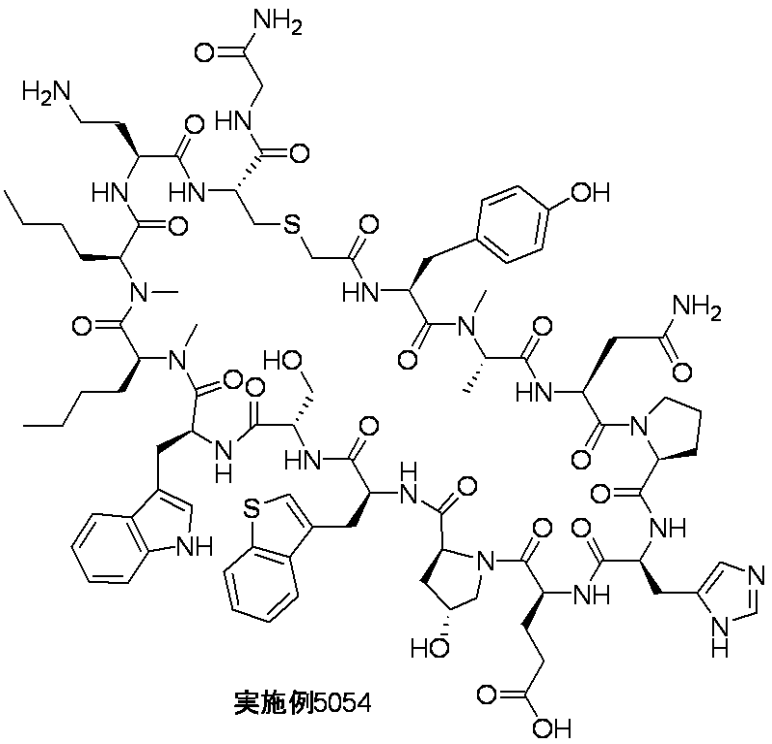
分析条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１１９９】

実施例５０５４の製造

【化７３０】



実施例5054

実施例５０５４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

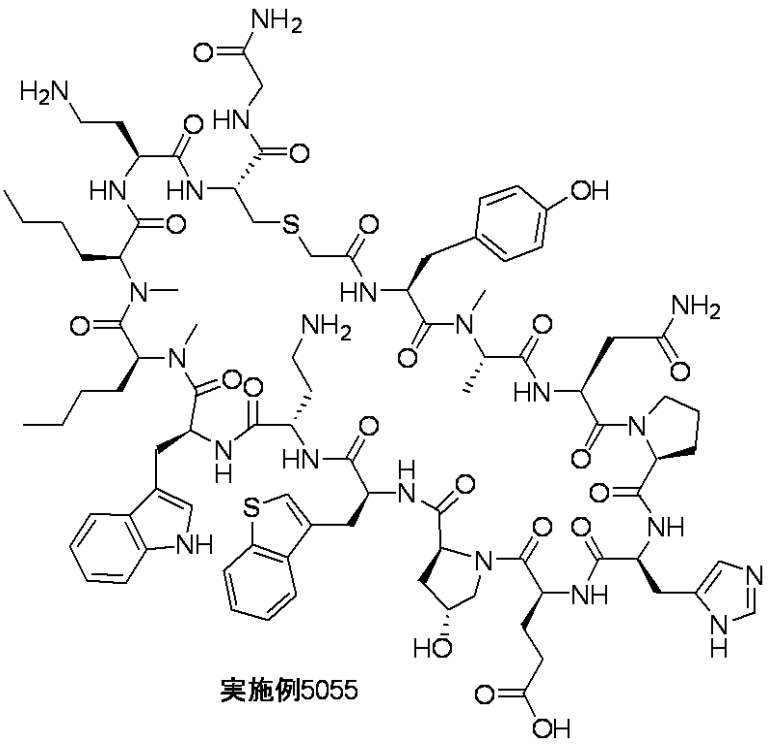
分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２００】

実施例５０５５の製造

【化７３１】



実施例5055

実施例５０５５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

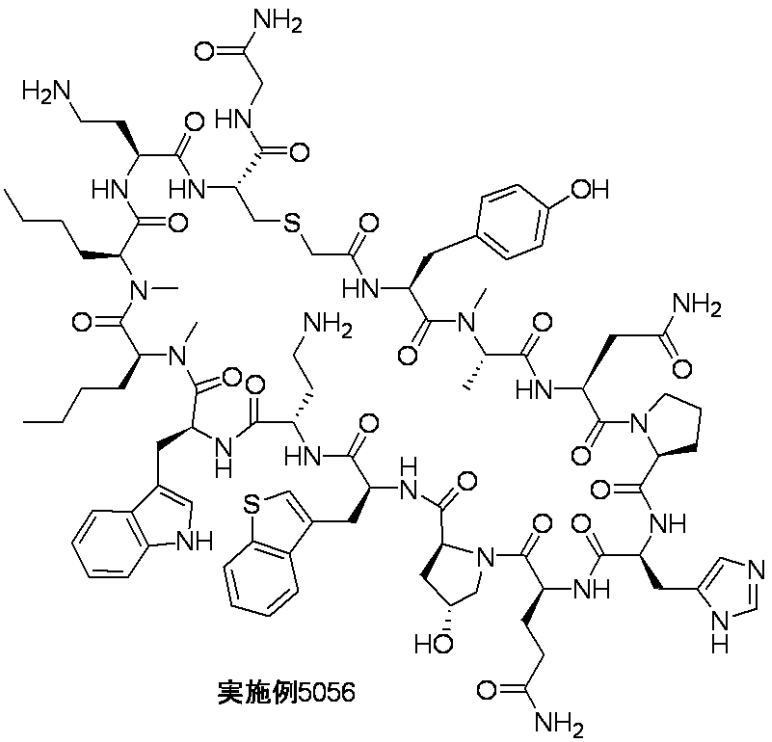
分析条件Ａ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９４９.２(Ｍ－２Ｈ)

【１２０１】

実施例５０５６の製造

【化７３２】



実施例5056

実施例５０５６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

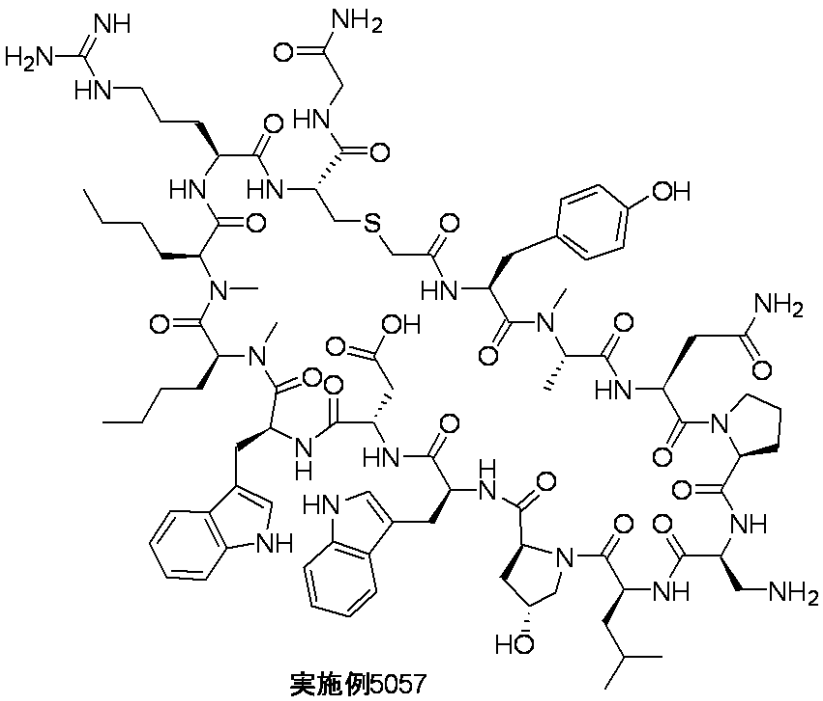
分析条件Ａ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１２０２】

実施例５０５７の製造

【化７３３】



実施例5057

実施例５０５７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

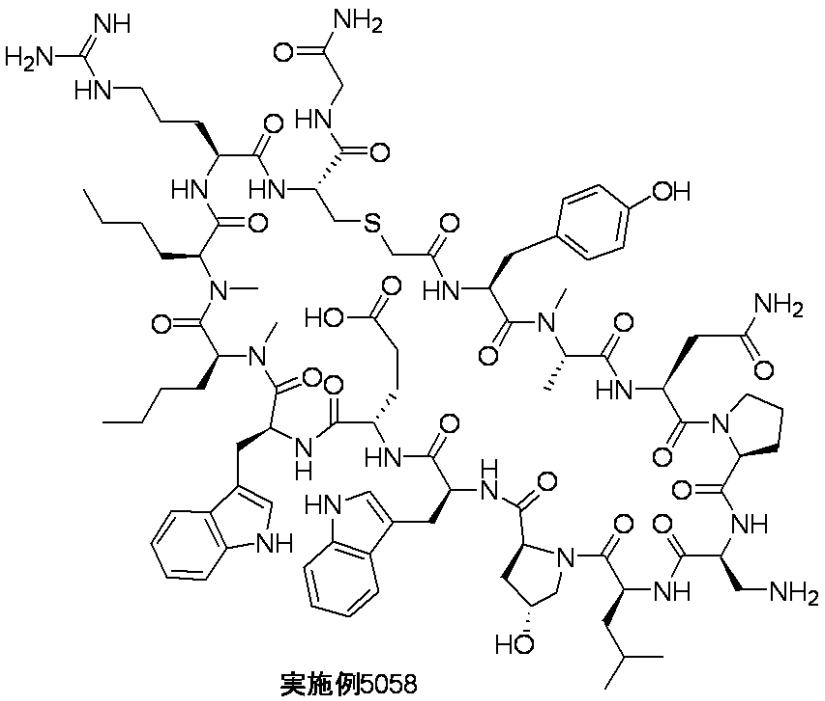
分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２０３】

実施例５０５８の製造

【化７３４】



実施例5058

実施例５０５８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

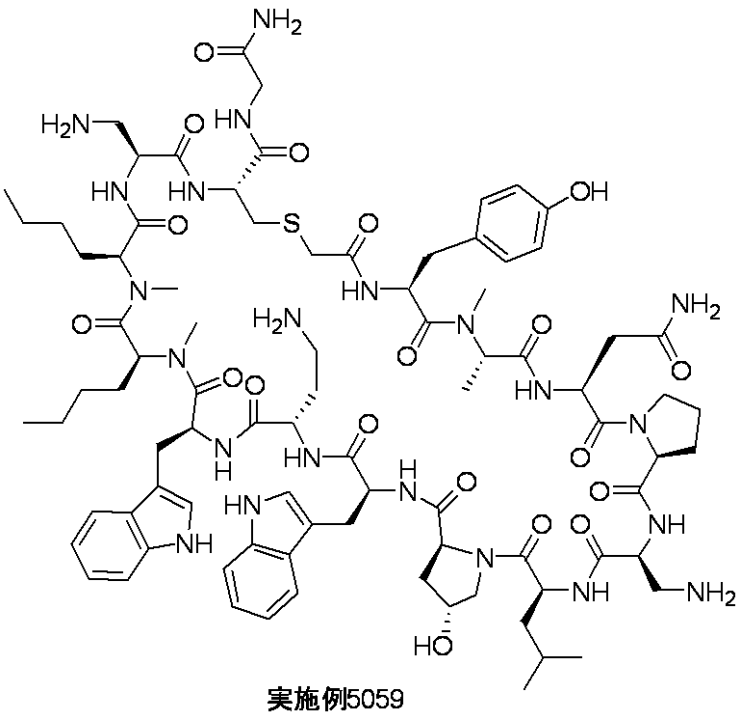
分析条件Ａ：保持時間＝１．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２０４】

実施例５０５９の製造

【化７３５】



実施例5059

実施例５０５９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

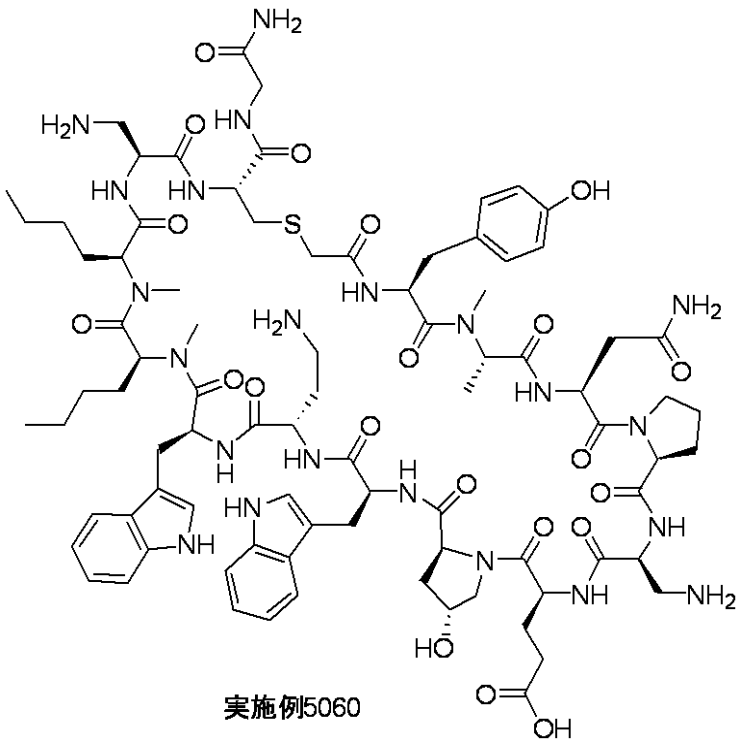
分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１２０５】

実施例５０６０の製造

【化７３６】



実施例5060

実施例５０６０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３７．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

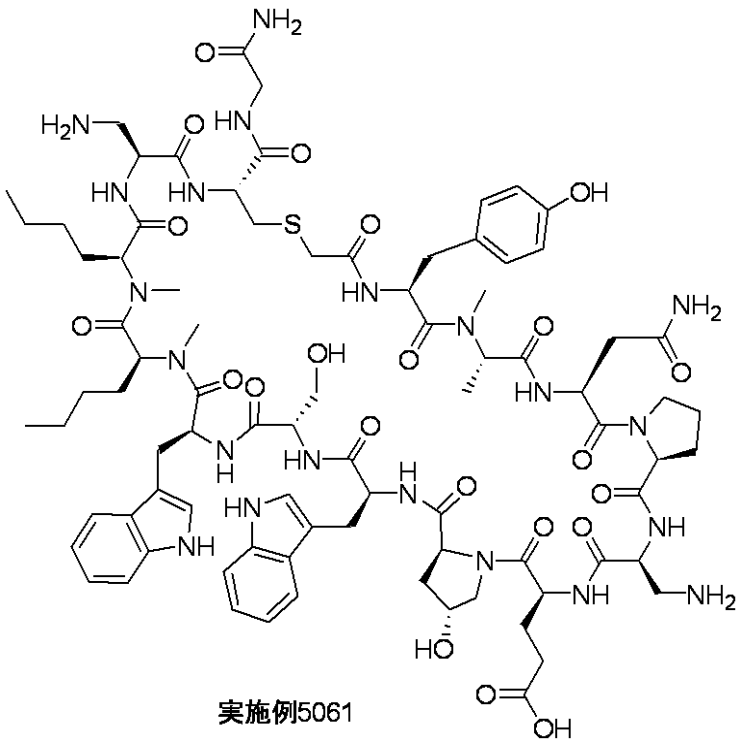
分析条件Ａ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２０６】

実施例５０６１の製造

【化７３７】



実施例5061

実施例５０６１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

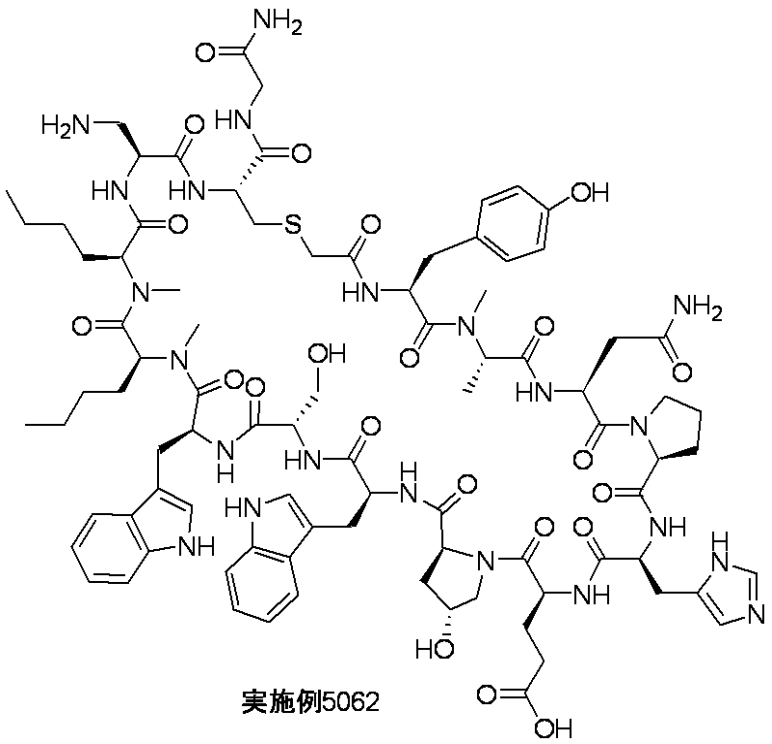
分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０３．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９０１．６(Ｍ－２Ｈ)

【１２０７】

実施例５０６２の製造

【化７３８】



実施例5062

実施例５０６２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

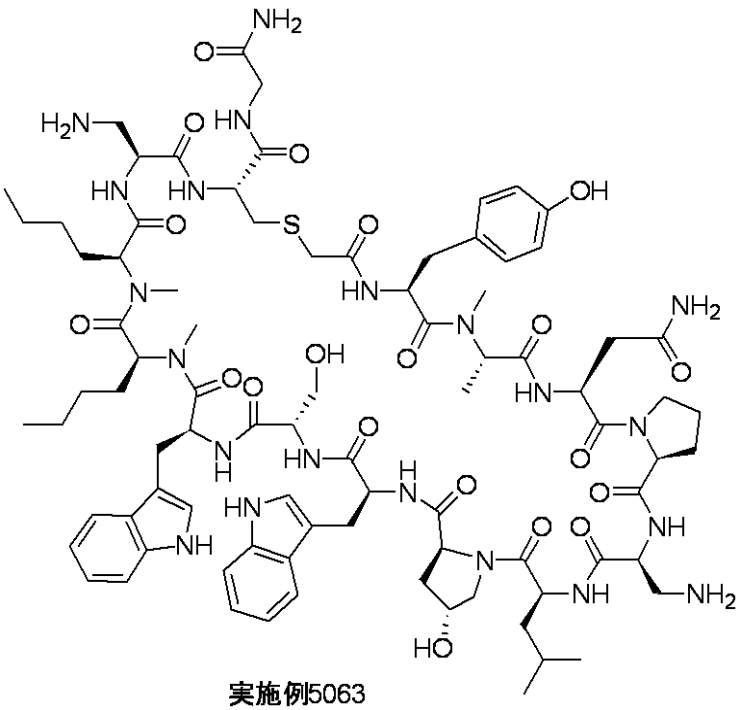
分析条件Ａ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９２６．８(Ｍ－２Ｈ)

【１２０８】

実施例５０６３の製造

【化７３９】



実施例5063

実施例５０６３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３７．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

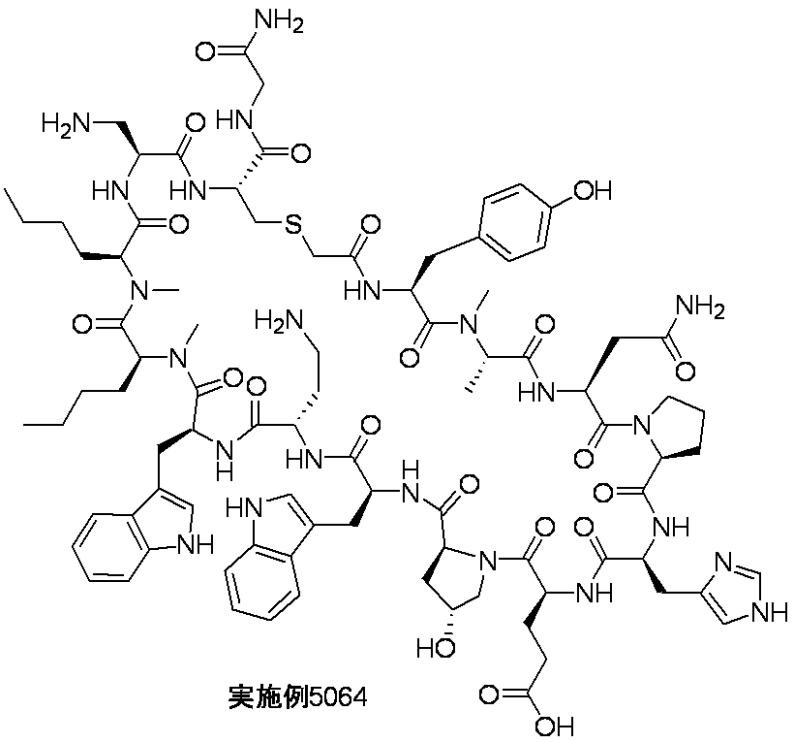
分析条件Ａ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９５．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　８９３．８(Ｍ－２Ｈ)

【１２０９】

実施例５０６４の製造

【化７４０】



実施例5064

実施例５０６４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

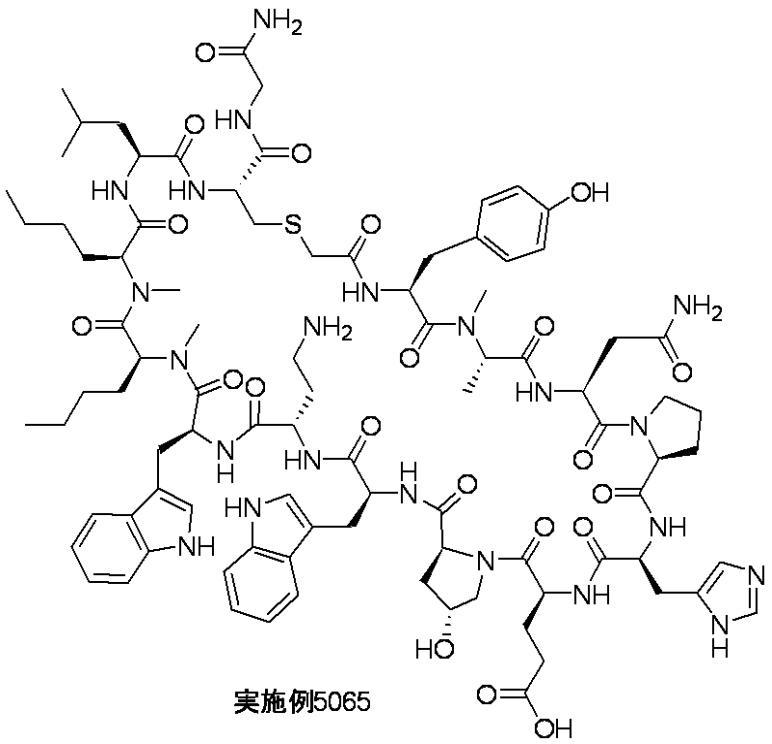
分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９３３．２(Ｍ－２Ｈ)

【１２１０】

実施例５０６５の製造

【化７４１】



実施例5065

実施例５０６５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

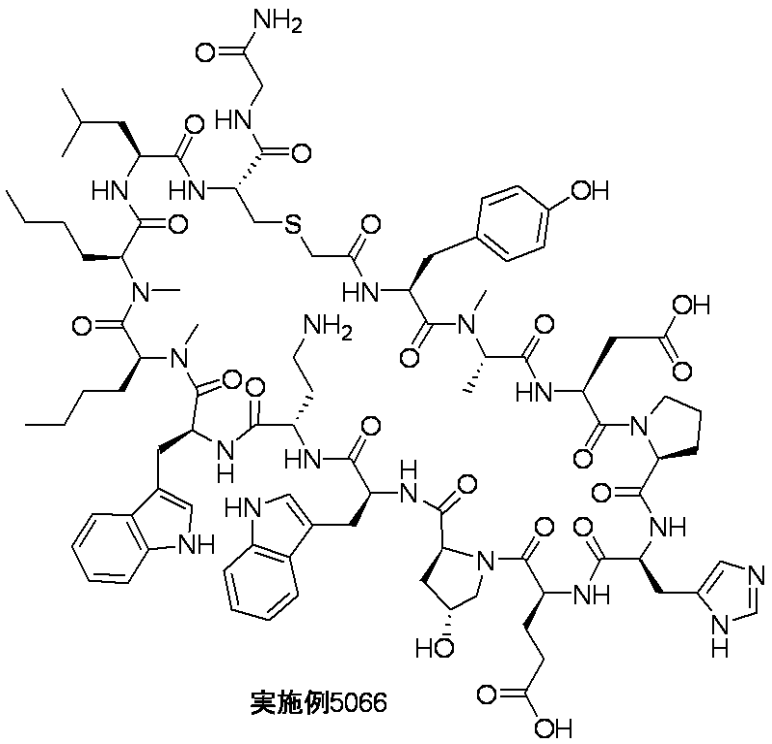
分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１１】

実施例５０６６の製造

【化７４２】



実施例5066

実施例５０６６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

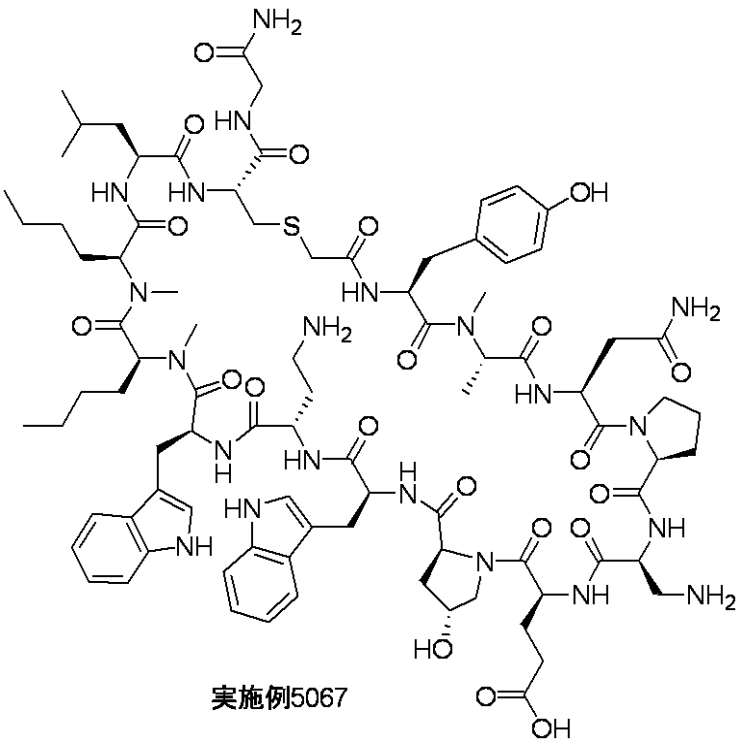
分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１２】

実施例５０６７の製造

【化７４３】



実施例5067

実施例５０６７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

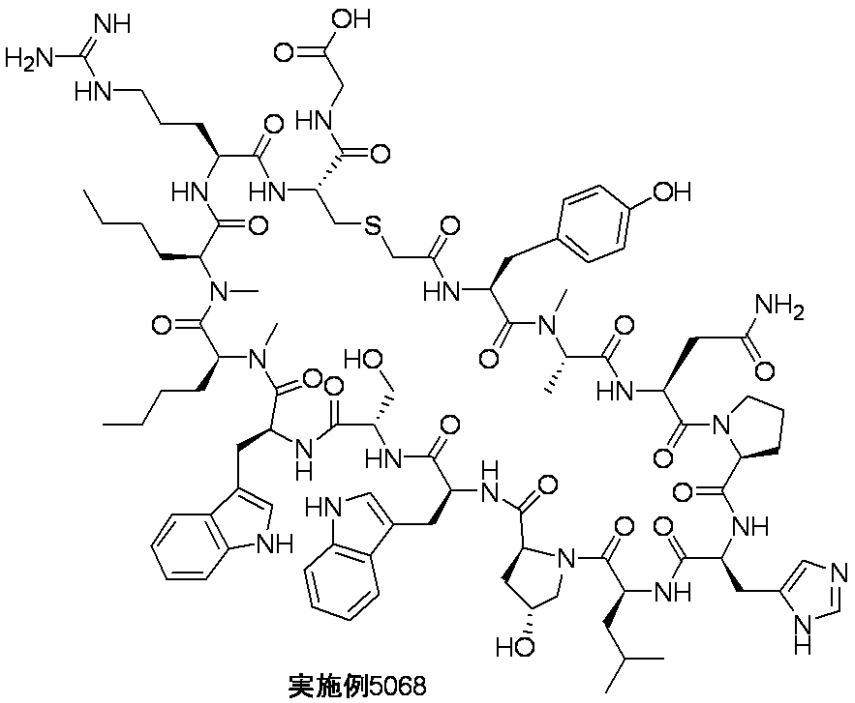
分析条件Ａ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１３】

実施例５０６８の製造

【化７４４】



実施例5068

実施例５０６８を、次の修飾をする以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用し、規模は０．６００ｍｍｏｌであり、全ての反応材比をそれに応じて調節し、樹脂は２－クロロトリチル樹脂であり、予め樹脂上に充填されたＦｍｏｃ－Ｇｌｙを有した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで５分維持。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

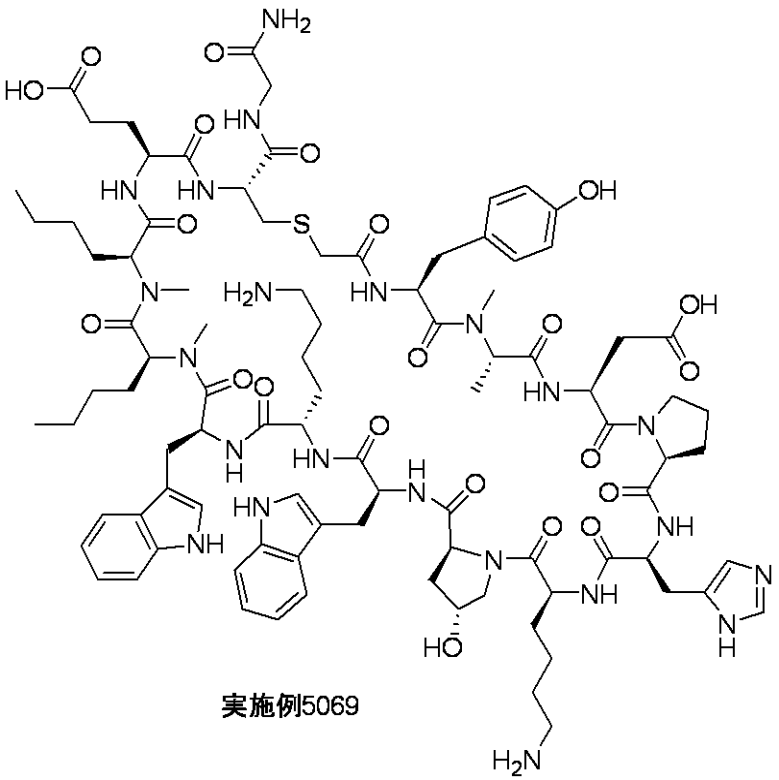
分析条件Ａ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１４】

実施例５０６９の製造

【化７４５】



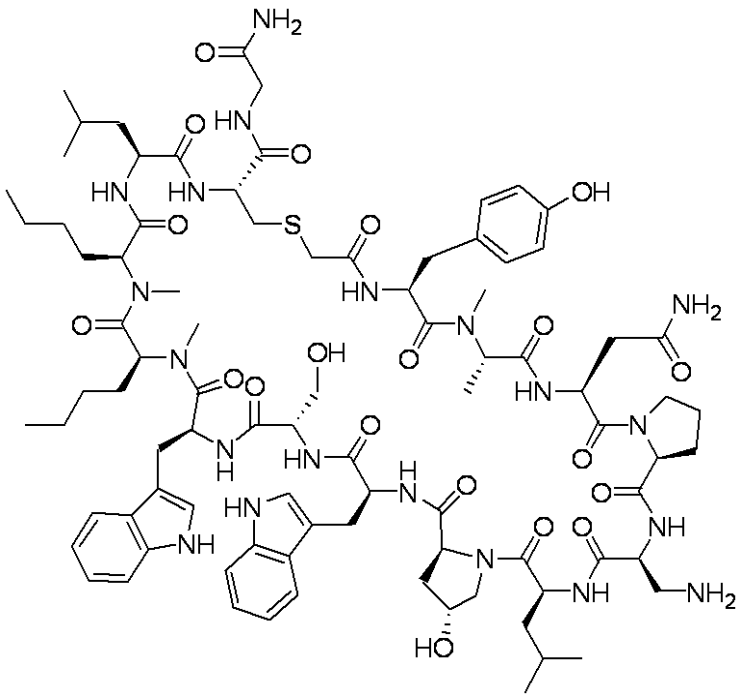
実施例5069

実施例５０６９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用し、０．３００mmol規模で実施し、それに応じて全ての反応材の比を調節した以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１２．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１．２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１．３(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７０．４７９８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９７０．４７６４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１５】

実施例５０７０の製造

【化７４６】



実施例5070

実施例５０７０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

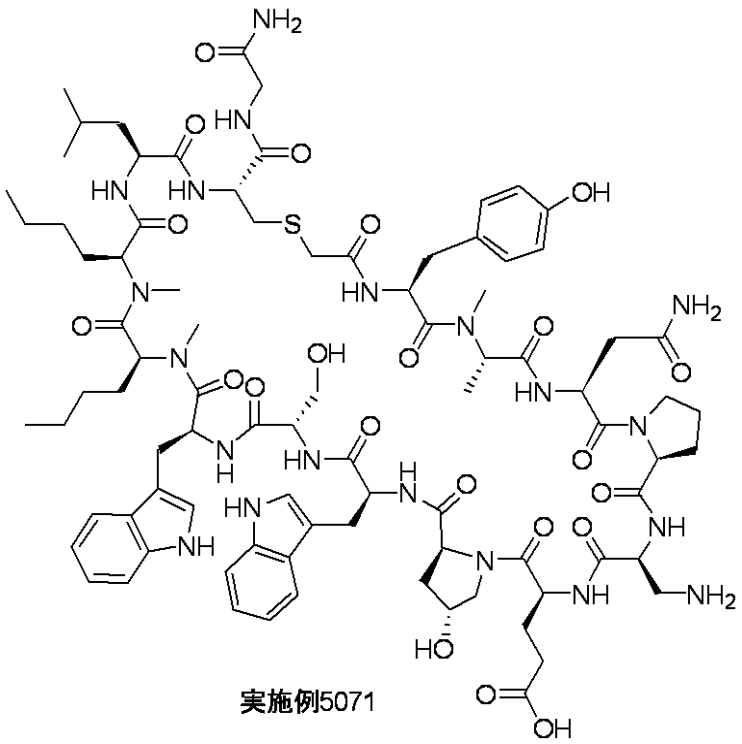
分析条件Ａ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０９．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０９．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１６】

実施例５０７１の製造

【化７４７】



実施例5071

実施例５０７１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

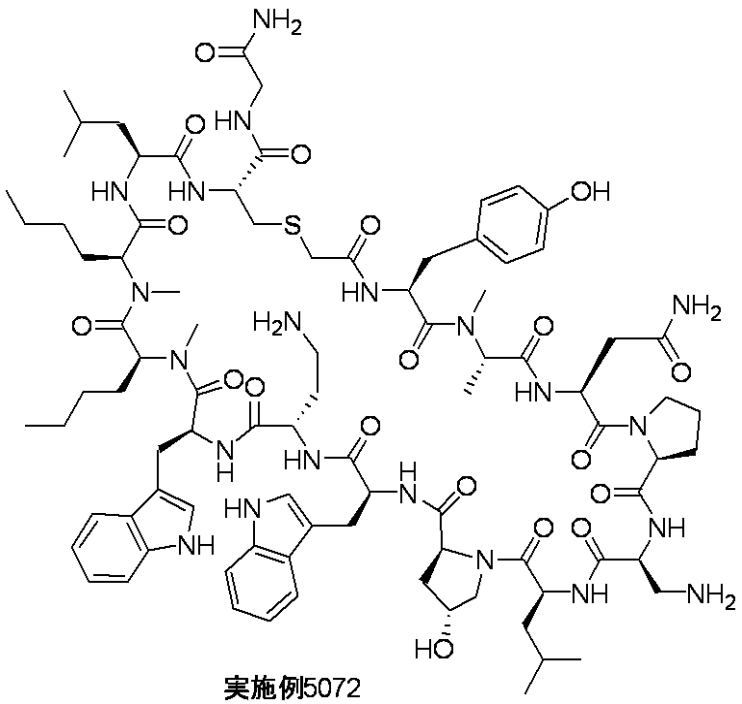
分析条件Ａ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１７】

実施例５０７２の製造

【化７４８】



実施例5072

実施例５０７２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

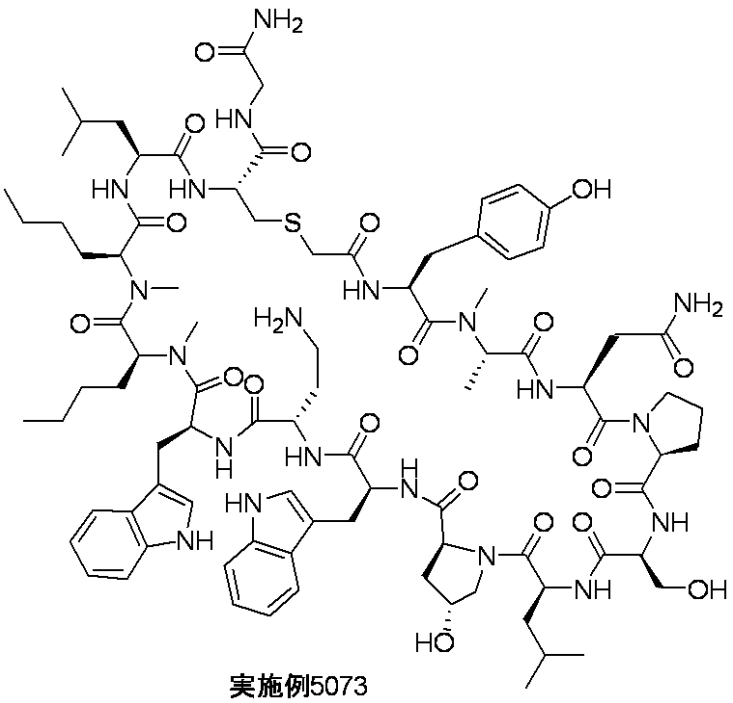
分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１８】

実施例５０７３の製造

【化７４９】



実施例5073

実施例５０７３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

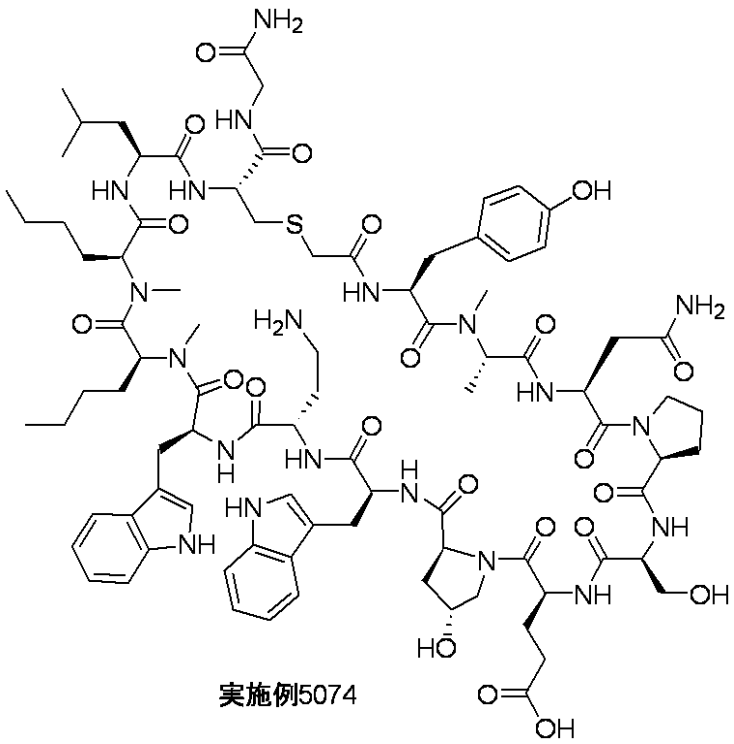
分析条件Ａ：保持時間＝１.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１２１９】

実施例５０７４の製造

【化７５０】



実施例5074

実施例５０７４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

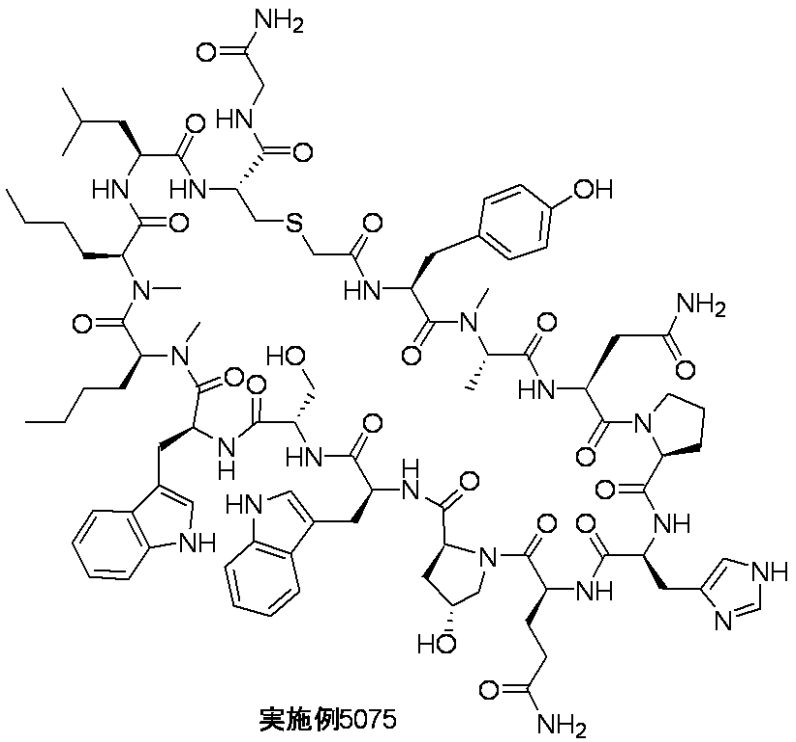
分析条件Ａ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２４．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２０】

実施例５０７５の製造

【化７５１】



実施例5075

実施例５０７５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６０分

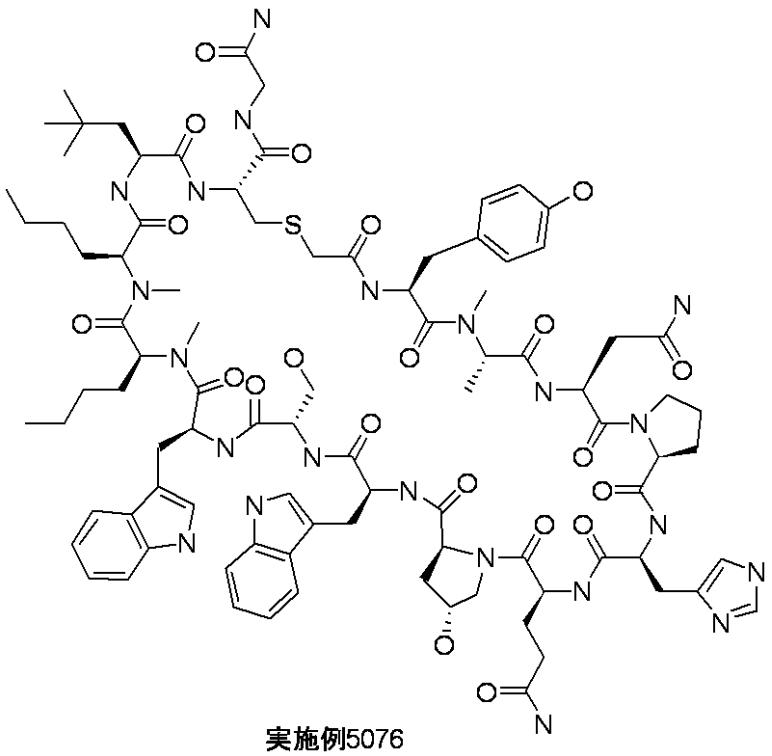
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．８(Ｍ＋２Ｈ)；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９４０．３(Ｍ－２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４１．４５８９(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４１．４５６８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２１】

実施例５０７６の製造

【化７５２】



実施例5076

実施例５０７６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

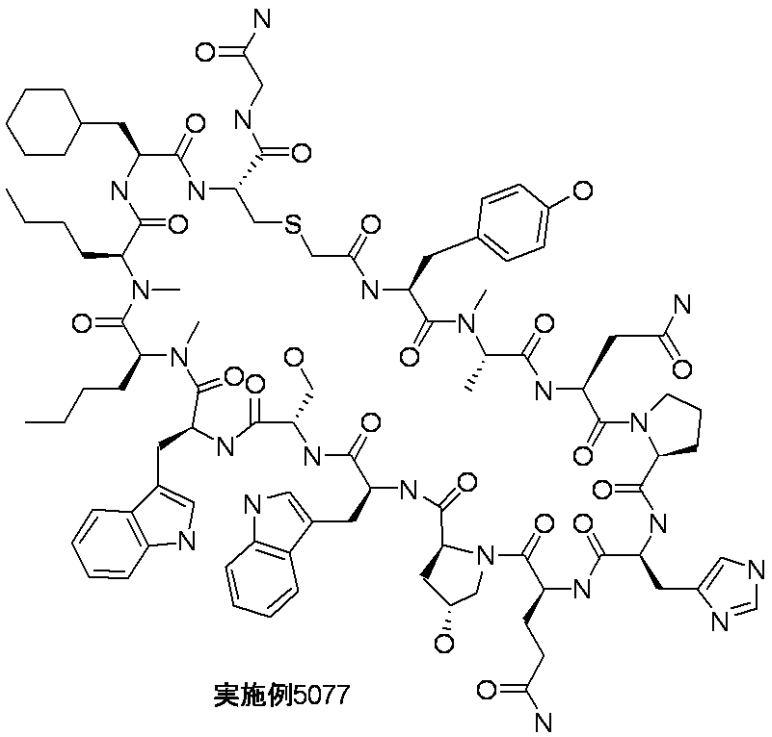
分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．１(Ｍ＋２Ｈ)；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９４７．７(Ｍ－２Ｈ)

【１２２２】

実施例５０７７の製造

【化７５３】



実施例5077

実施例５０７７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

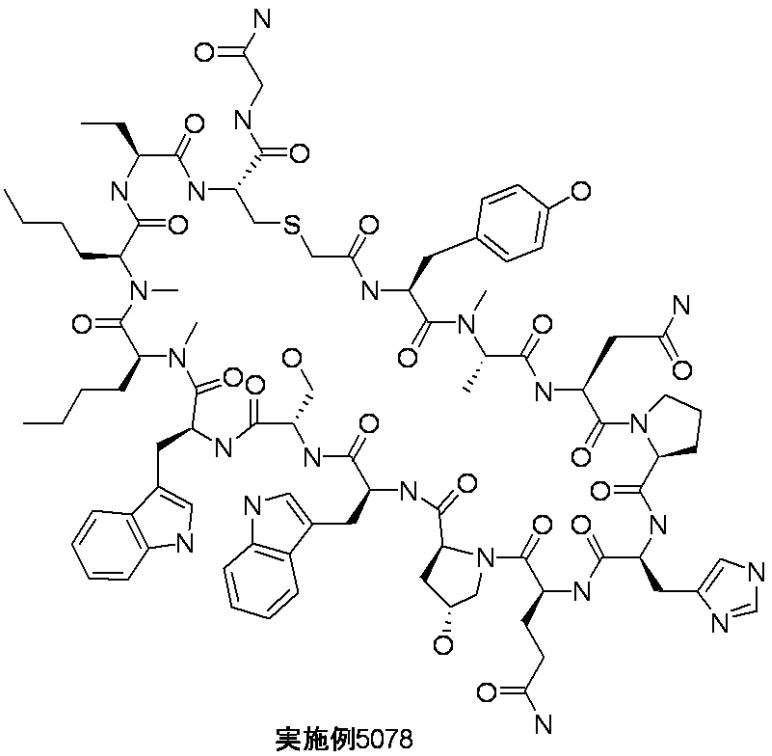
分析条件Ａ：保持時間＝１．７６分

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９６０．３(Ｍ－２Ｈ)　ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６１．４７４５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６１．４７１５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２３】

実施例５０７８の製造

【化７５４】



実施例5078

実施例５０７８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５１分

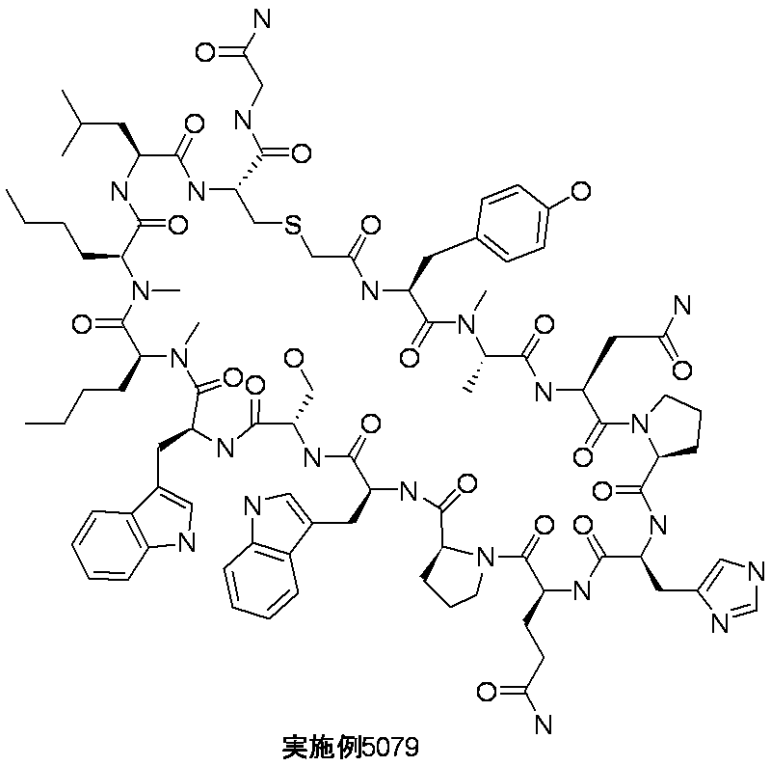
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７．７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２７．４４３２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２７．４４０２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２４】

実施例５０７９の製造

【化７５５】



実施例5079

実施例５０７９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６３分

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７７分

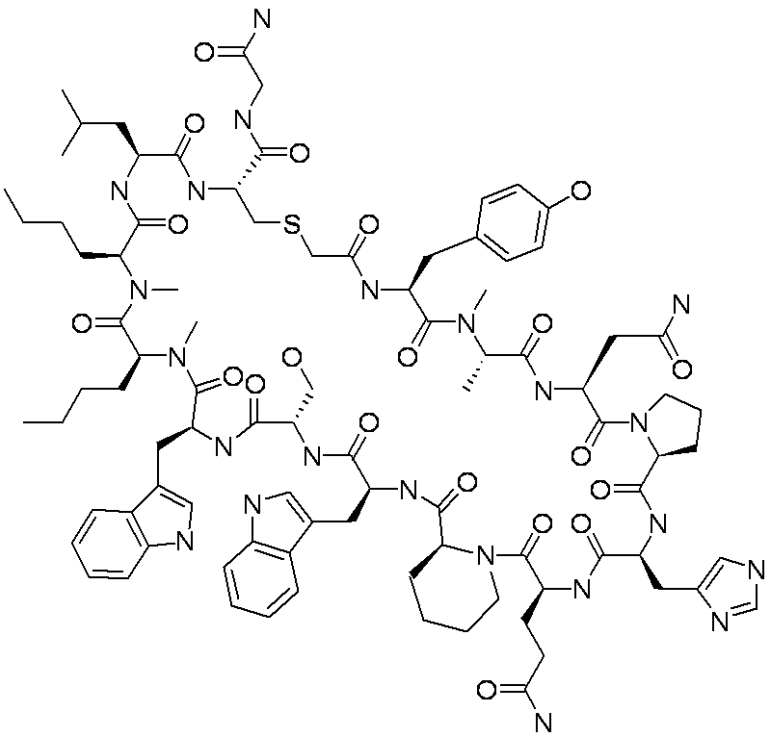
分析条件Ｃ：保持時間＝１．０２４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．３５(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３３．４６１４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３３．４５８３(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２５】

実施例５０８０の製造

【化７５６】



実施例5080

実施例５０８０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６４分

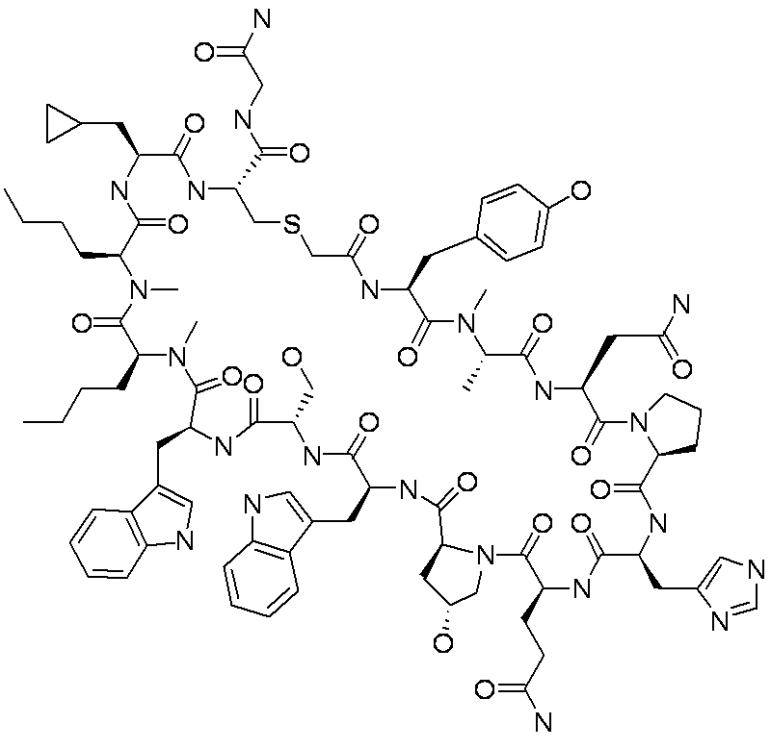
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４０.４６９２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４０.４６７５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２６】

実施例５０８１の製造

【化７５７】



実施例5081

実施例５０８１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２．１ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７１分

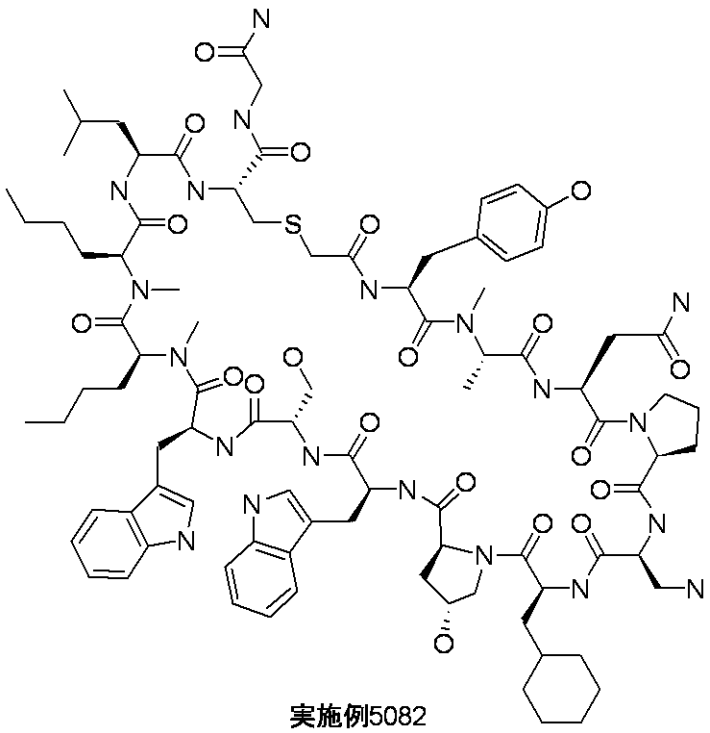
分析条件Ｃ：保持時間＝０．９９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１．５(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４０．４５１１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４０．４４８４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２７】

実施例５０８２の製造

【化７５８】



実施例5082

実施例５０８２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.７１分

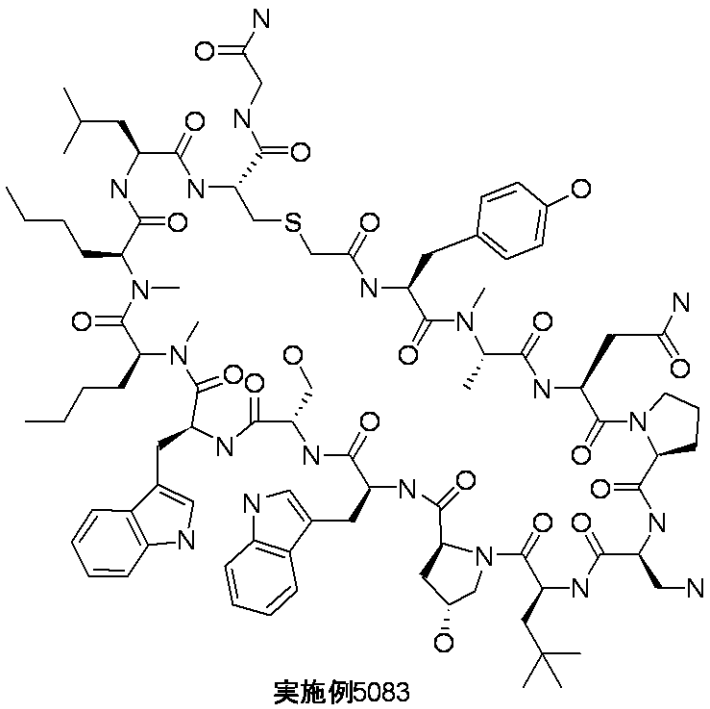
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２８.４８１８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２８.４７９４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２８】

実施例５０８３の製造

【化７５９】



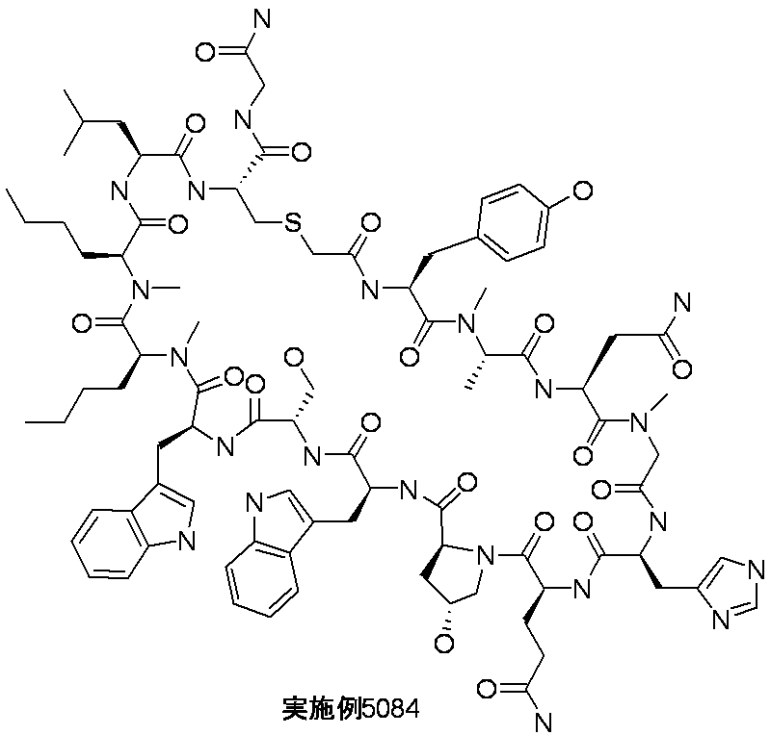
実施例5083

実施例５０８３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．６８分
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７４分
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１５．４７４０　(Ｍ＋２Ｈ)　実測値：９１５．４７０９(Ｍ＋２Ｈ)

【１２２９】

実施例５０８４の製造

【化７６０】



実施例5084

実施例５０８４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。

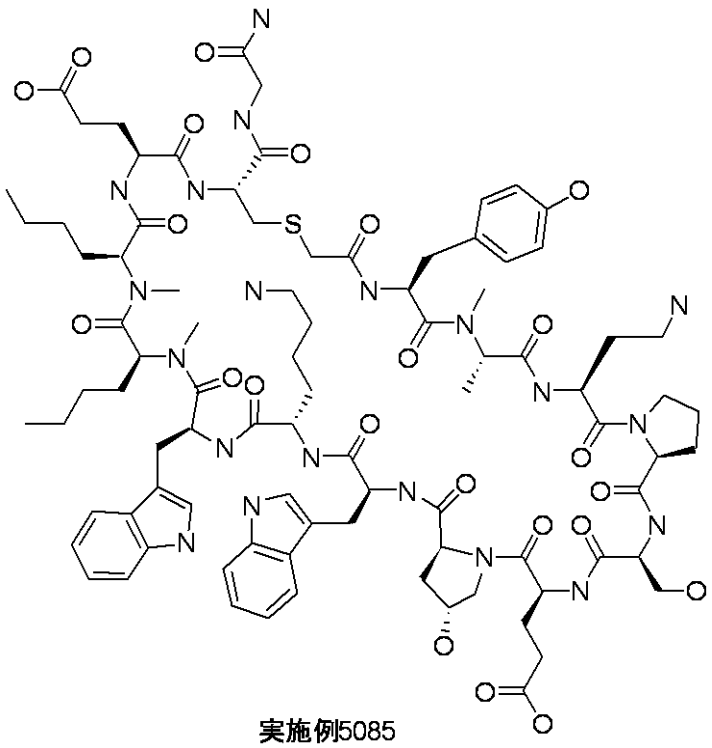
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　１８５５.３(Ｍ－Ｈ)　ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２８.４５１１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２８.４４８３(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３０】

実施例５０８５の製造

【化７６１】



実施例5085

実施例５０８５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３０．４㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．２(Ｍ＋２Ｈ)

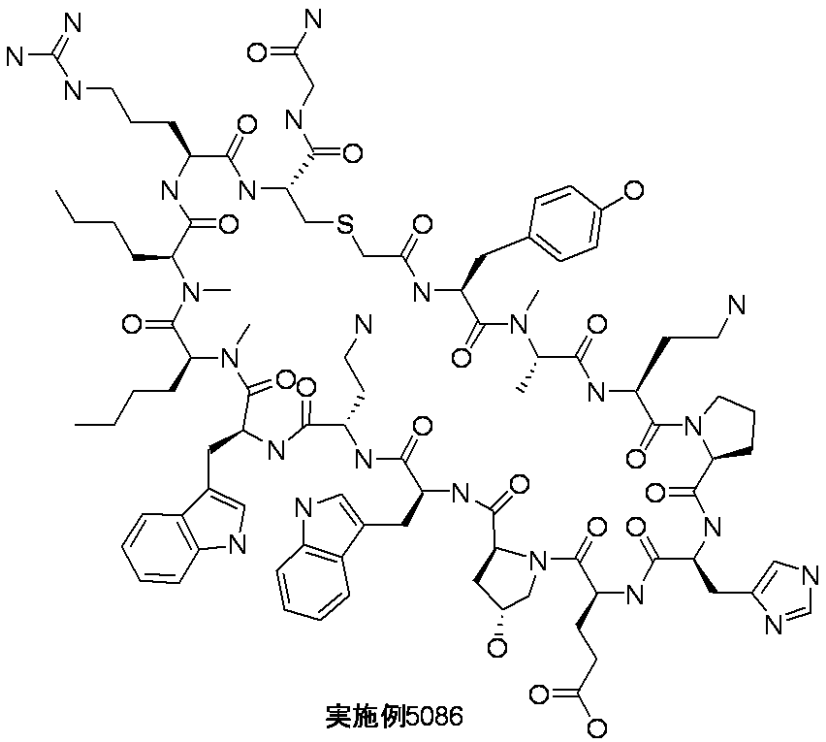
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３８．４５８５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３８．４５６２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３１】

実施例５０８６の製造

【化７６２】



実施例5086

実施例５０８６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４４.２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３.７(Ｍ＋２Ｈ)

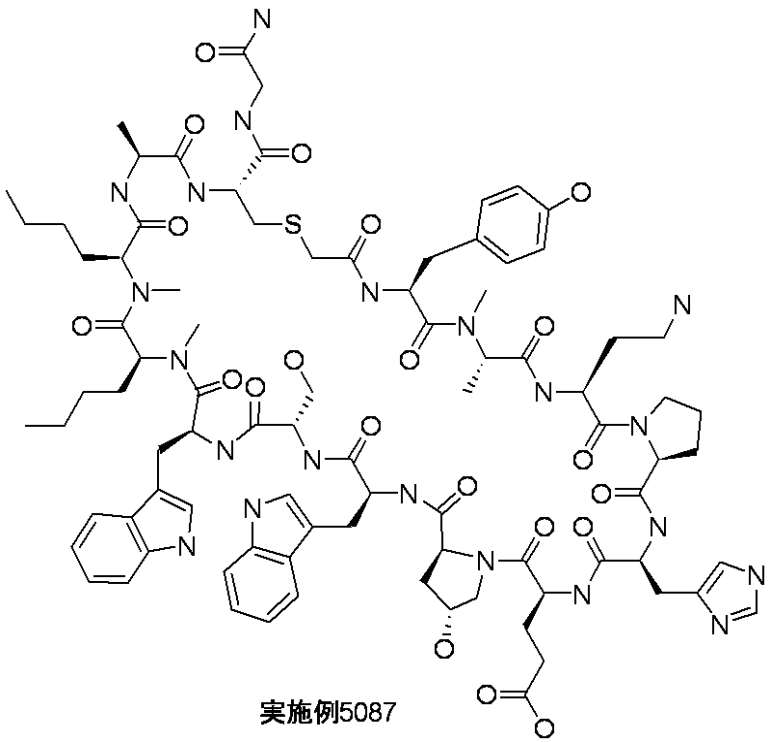
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９６１.８(Ｍ－２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６２.９８５６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６２.９８２７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３２】

実施例５０８７の製造

【化７６３】



実施例5087

実施例５０８７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２８.８㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.７(Ｍ＋２Ｈ)

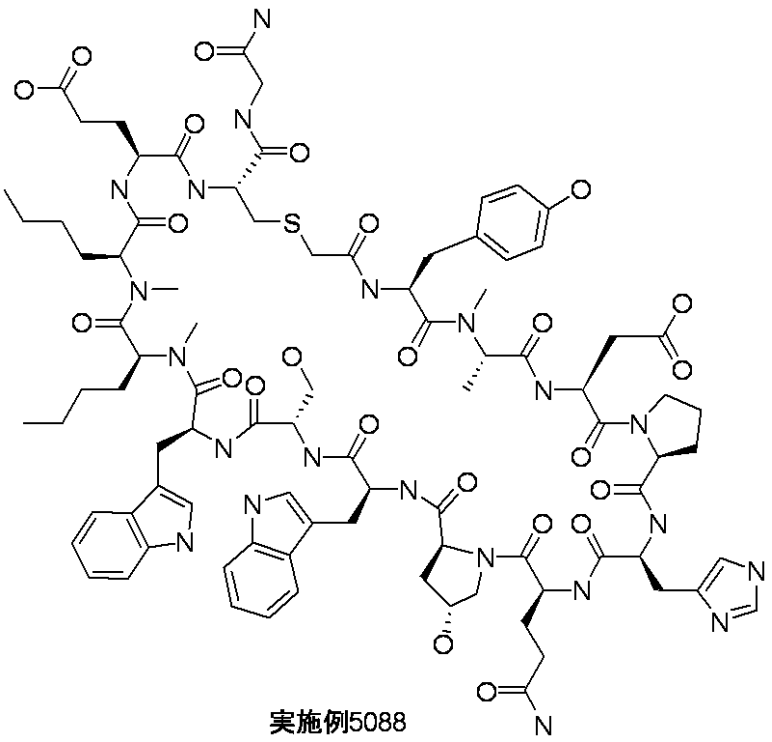
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９１２.７(Ｍ－２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１３.９３７８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１３.９３５３(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３３】

実施例５０８８の製造

【化７６４】



実施例5088

実施例５０８８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３０．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．２(Ｍ＋２Ｈ)

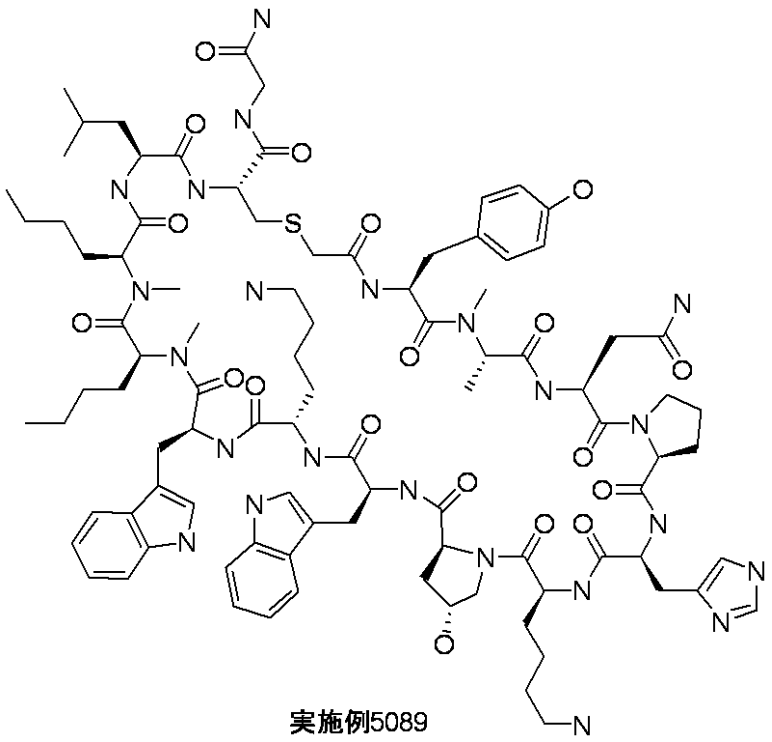
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３８．４５８５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３８．４５６２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３４】

実施例５０８９の製造

【化７６５】



実施例5089

実施例５０８９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Waters　ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２．４(Ｍ＋２Ｈ)

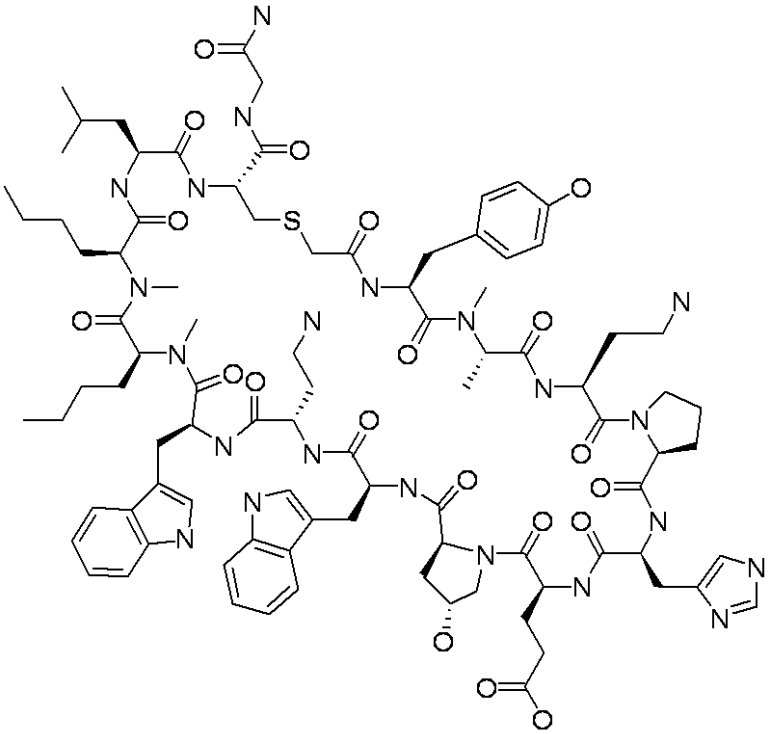
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２．７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６２．００８５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６２．００５２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３５】

実施例５０９０の製造

【化７６６】



実施例5090

実施例５０９０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.４(Ｍ＋２Ｈ)

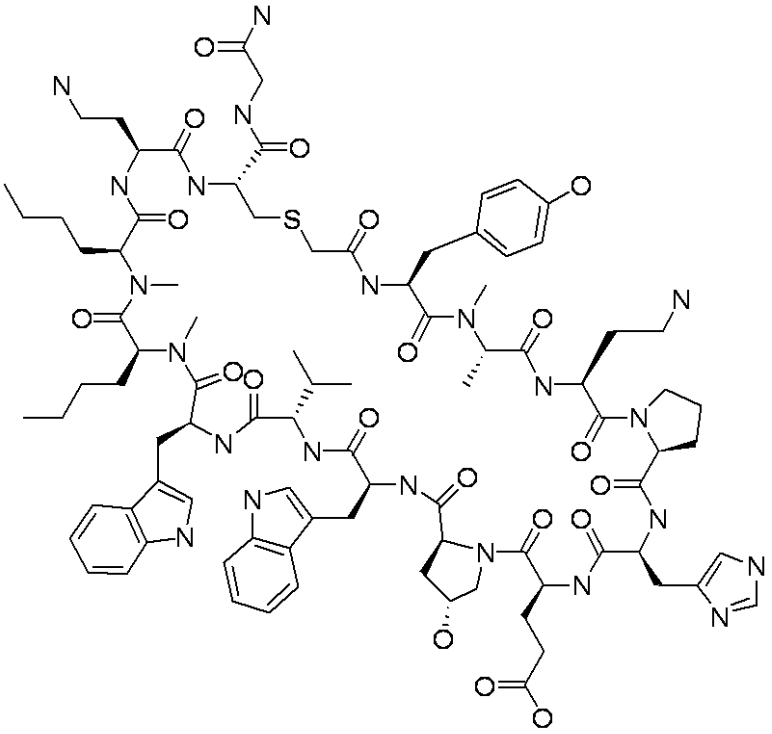
分析条件Ｂ：保持時間＝２.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４１.４７７１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４１.４７３９(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３６】

実施例５０９１の製造

【化７６７】



実施例5091

実施例５０９１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．９(Ｍ＋２Ｈ)

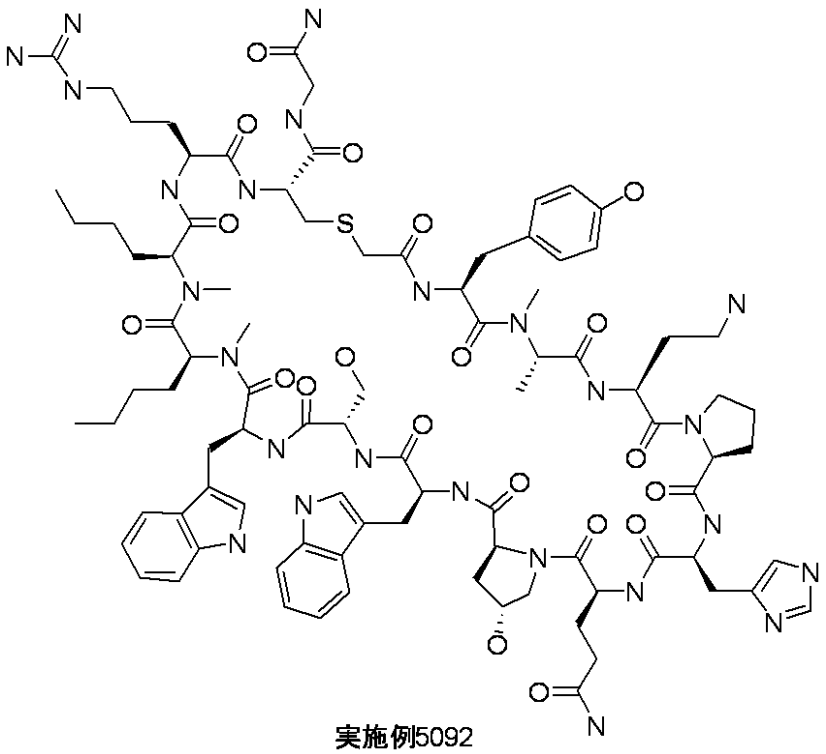
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６４分

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４．４６９２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３４．４６６２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３７】

実施例５０９２の製造

【化７６８】



実施例5092

実施例５０９２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２８．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．０(Ｍ＋２Ｈ)

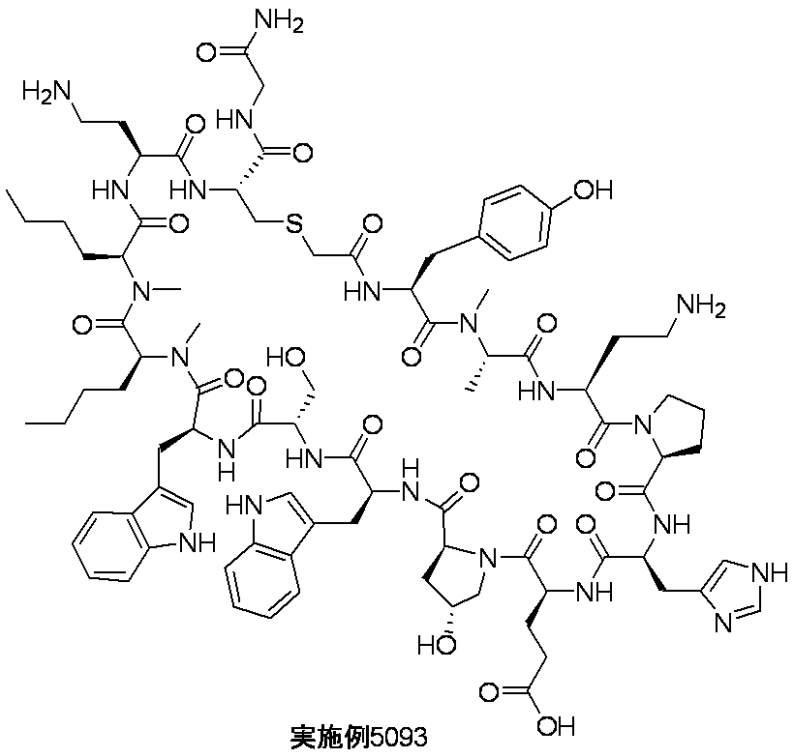
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５５．９７７８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５５．９７４９(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３８】

実施例５０９３の製造

【化７６９】



実施例5093

実施例５０９３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９．3㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．０(Ｍ＋２Ｈ)

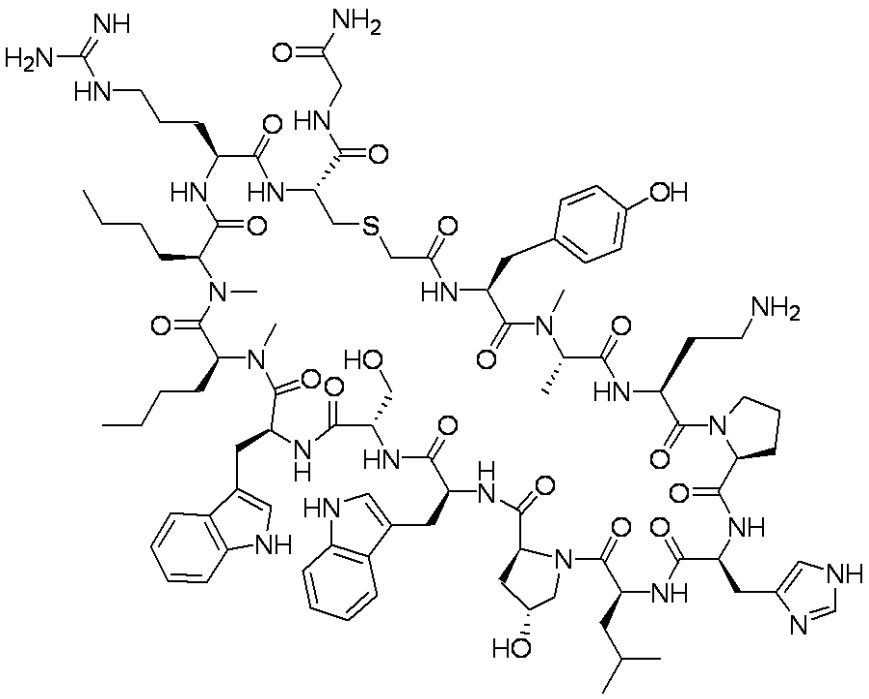
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２８．９４９４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２８．４４７６(Ｍ＋２Ｈ)

【１２３９】

実施例５０９４の製造

【化７７０】



実施例5094

実施例５０９４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．１㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．３(Ｍ＋２Ｈ)

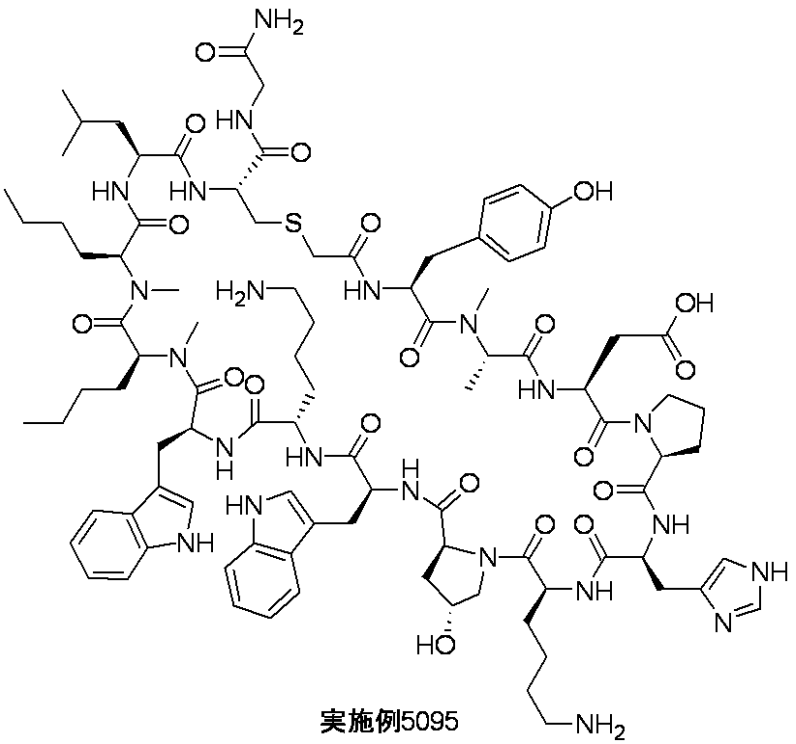
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４８．４９０５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４８．４８７２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４０】

実施例５０９５の製造

【化７７１】



実施例5095

実施例５０９５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．４(Ｍ＋２Ｈ)

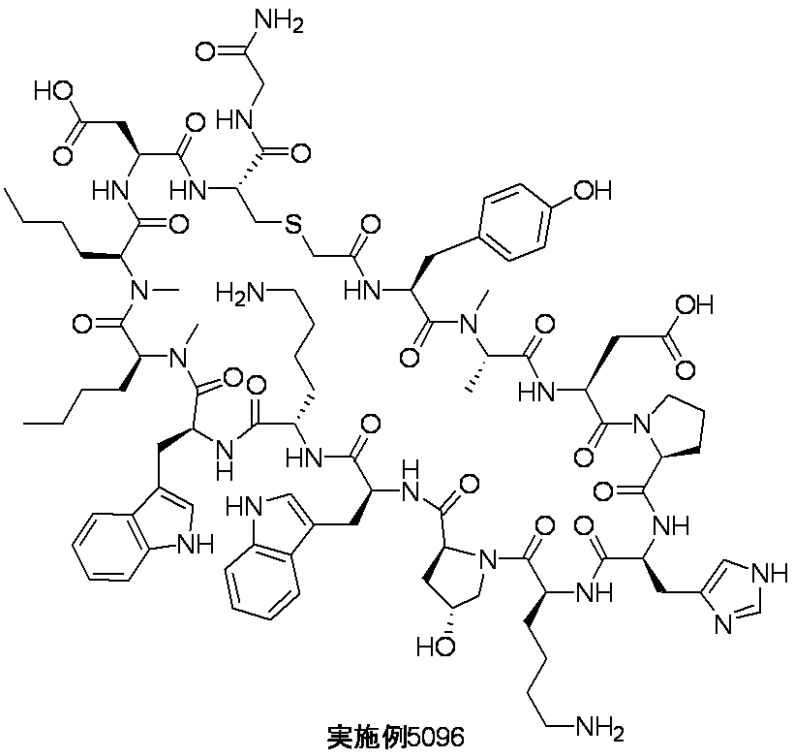
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６２．５００５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６２．４９６９(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４１】

実施例５０９６の製造

【化７７２】



実施例5096

実施例５０９６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４８．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．３(Ｍ＋２Ｈ)

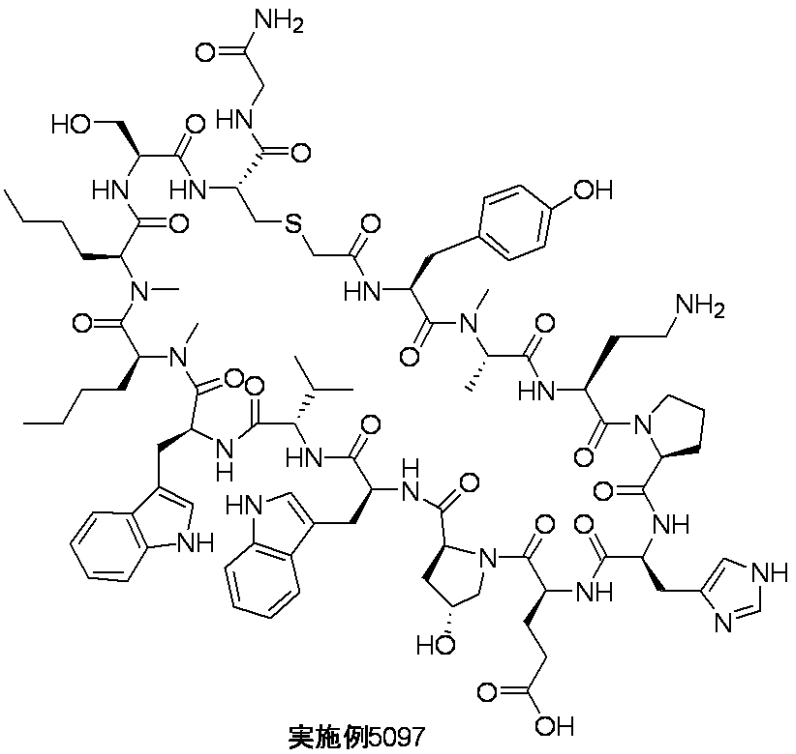
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６３．４７２０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６３．４６８５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４２】

実施例５０９７の製造

【化７７３】



実施例5097

実施例５０９７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３１．９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８．８(Ｍ＋２Ｈ)

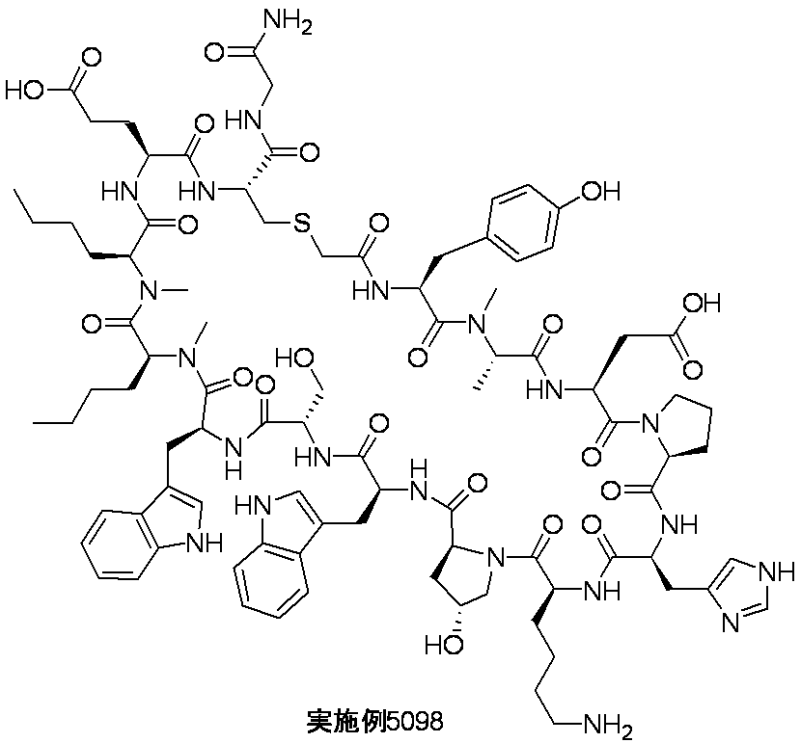
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８．８(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２７．９５３４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２７．９４９８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４３】

実施例５０９８の製造

【化７７４】



実施例5098

実施例５０９８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３１．０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．３(Ｍ＋２Ｈ)

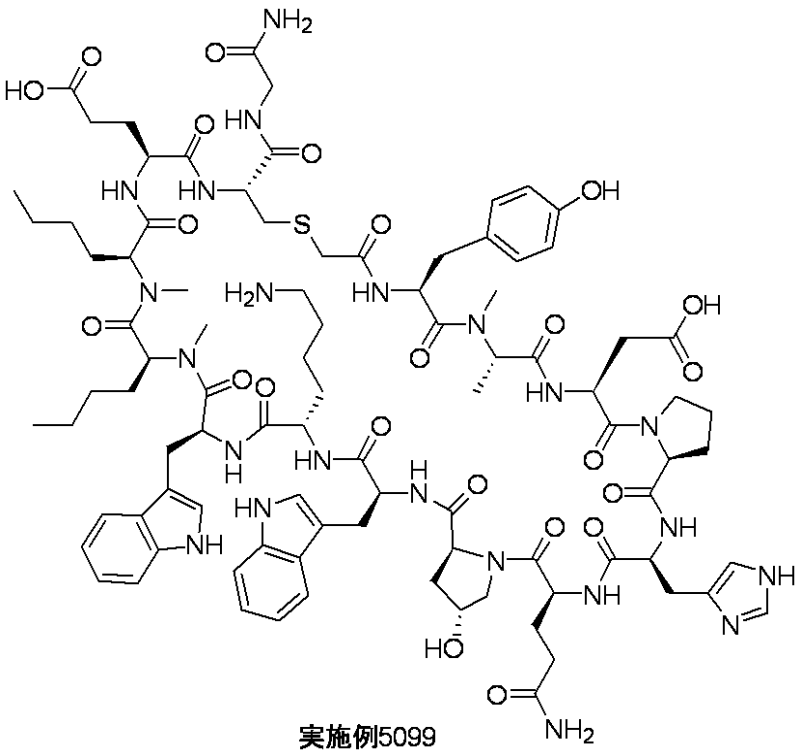
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４９．９４８３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４９．９４６０(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４４】

実施例５０９９の製造

【化７７５】



実施例5099

実施例５０９９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

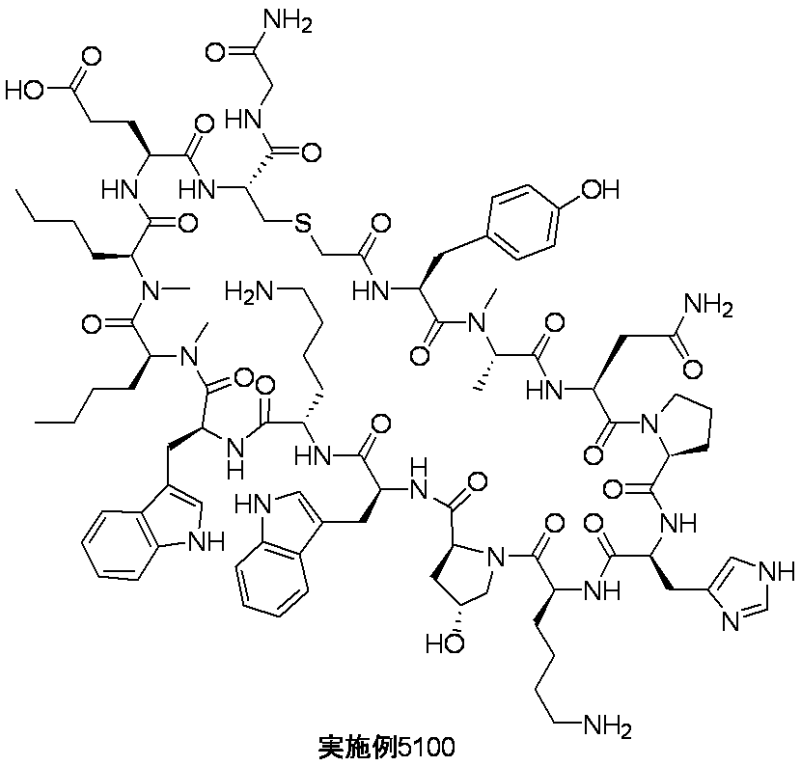
分析条件Ａ：保持時間＝１.４２４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１.００(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７０.４６１６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９７０.４５９５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４５】

実施例５１００の製造

【化７７６】



実施例5100

実施例５１００を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

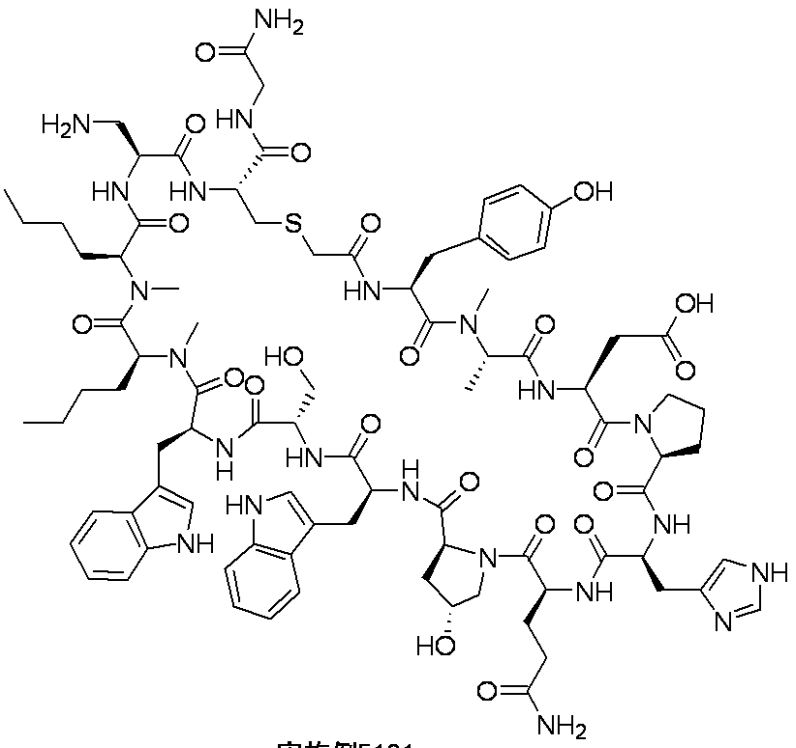
分析条件Ａ：保持時間＝１.４４分

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１.１(Ｍ＋２Ｈ)　ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６９.９８７８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６９.９８５０(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４６】

実施例５１０１の製造

【化７７７】



実施例5101

実施例５１０１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．２(Ｍ＋２Ｈ)

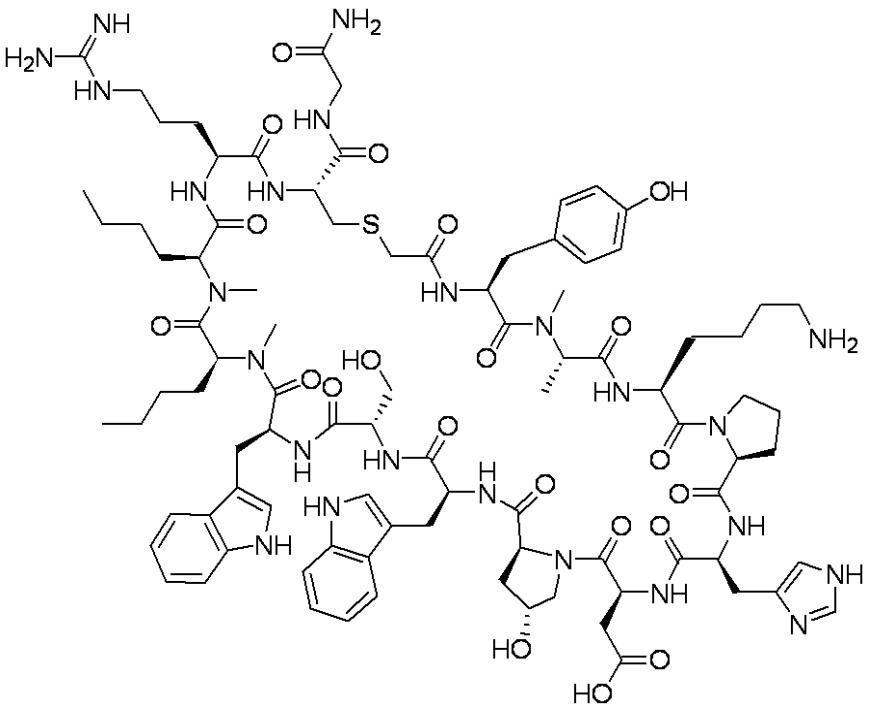
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２８．４３２９(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２８．４３０１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４７】

実施例５１０２の製造

【化７７８】



実施例5102

実施例５１０２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．２(Ｍ＋２Ｈ)

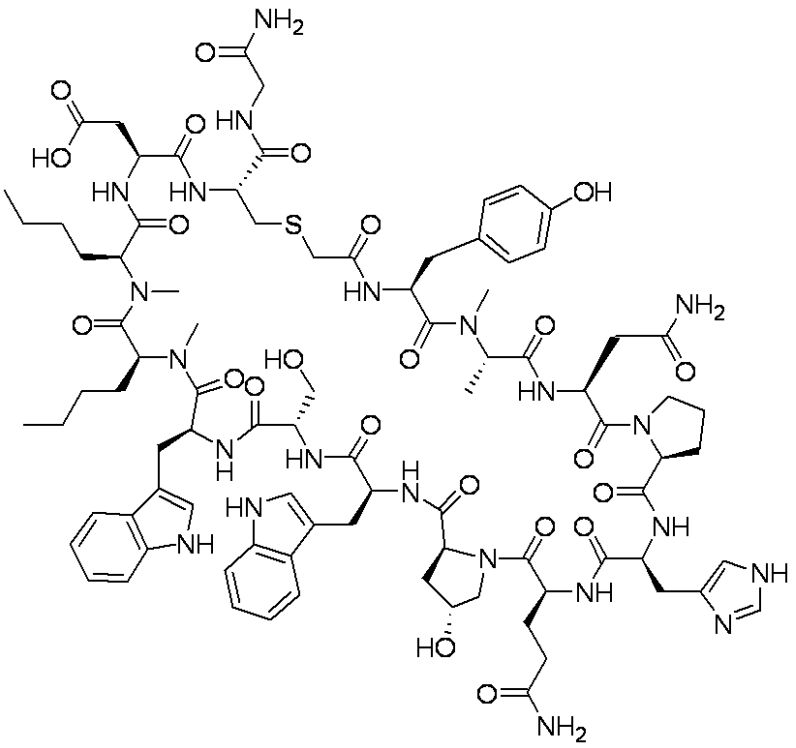
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６３．４７７６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６３．４７４０(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４８】

実施例５１０３の製造

【化７７９】



実施例5103

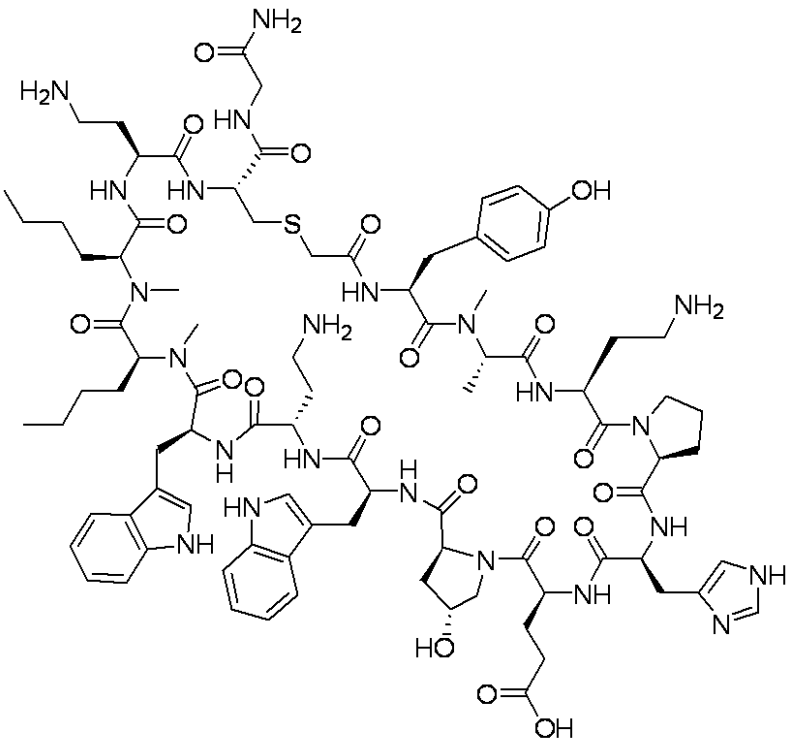
実施例５１０３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２４９】

実施例５１０４の製造

【化７８０】



実施例5104

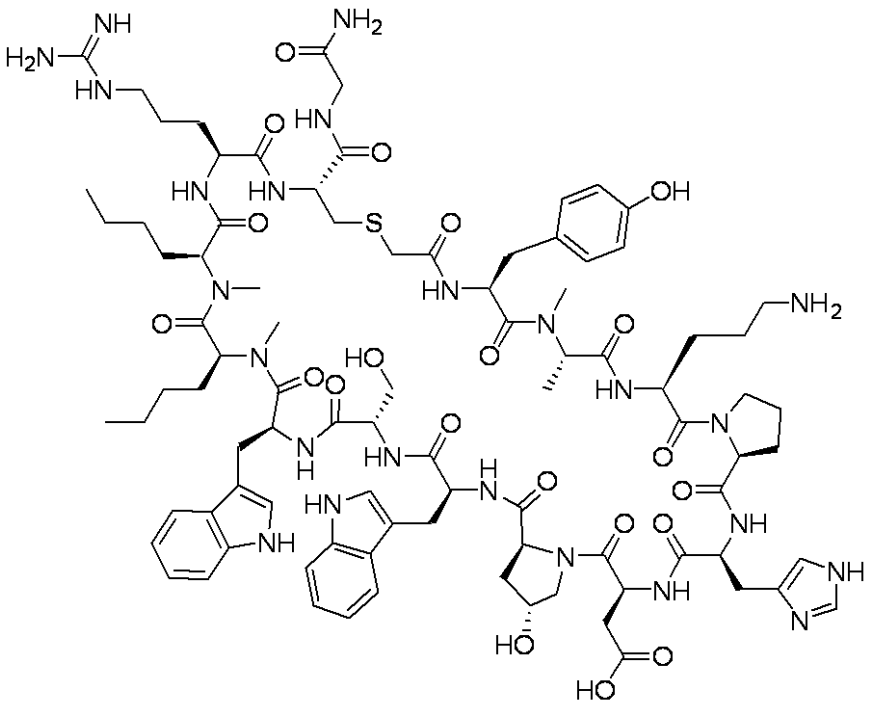
実施例５１０４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.７(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４.９６６９(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３４.９６３７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５０】

実施例５１０５の製造

【化７８１】



実施例5105

実施例５１０５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．６(Ｍ＋２Ｈ)

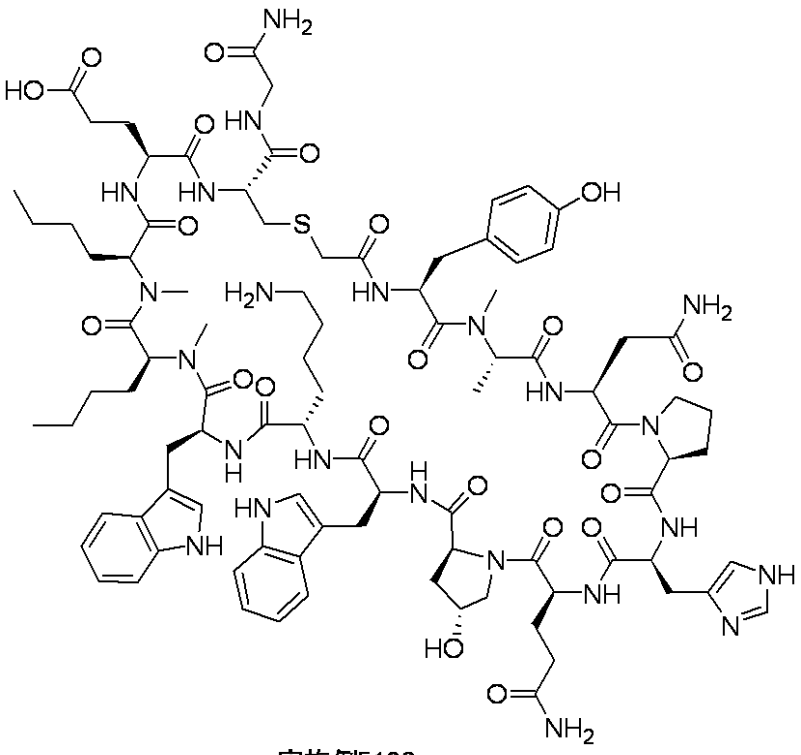
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．０(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５６．４６９８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５６．４６７０(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５１】

実施例５１０６の製造

【化７８２】



実施例5106

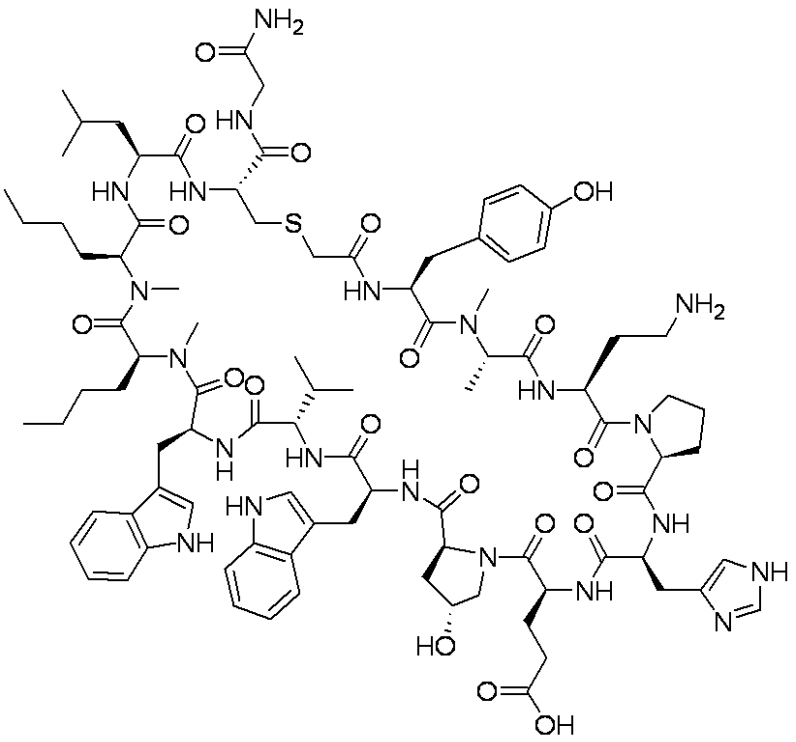
実施例５１０６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７０．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７０．３(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６９．９６９６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６９．９６６２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５２】

実施例５１０７の製造

【化７８３】



実施例5107

実施例５１０７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.８(Ｍ＋２Ｈ)

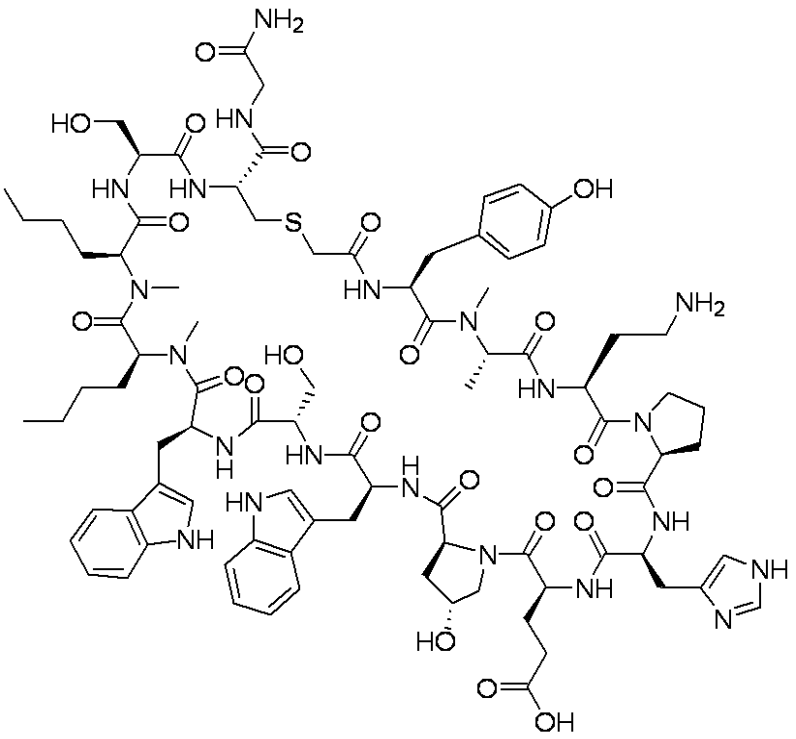
分析条件Ｂ：保持時間＝２.８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４０.９７９４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４０.９７６２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５３】

実施例５１０８の製造

【化７８４】



実施例5108

実施例５１０８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．５(Ｍ＋２Ｈ)

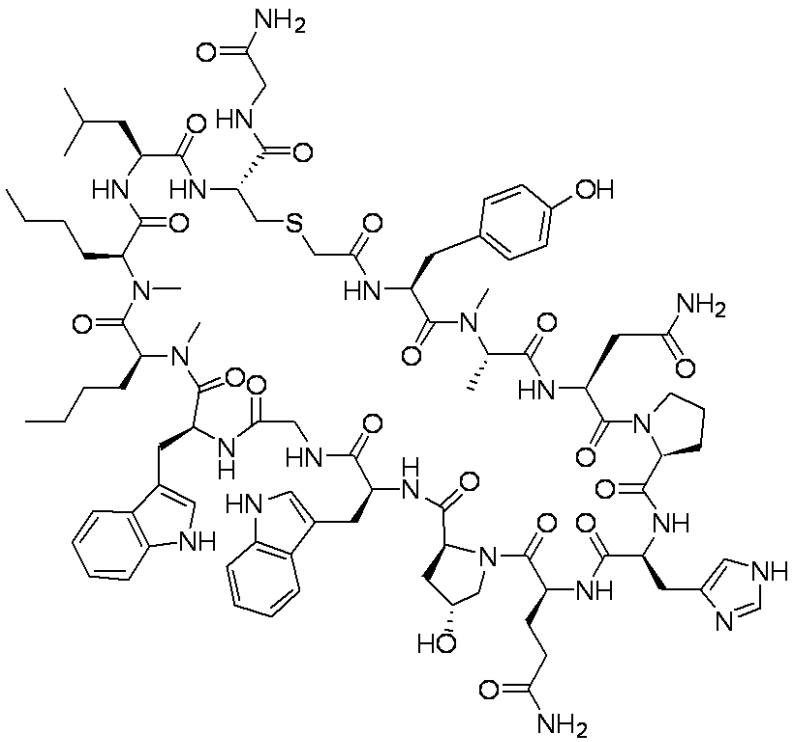
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２１．９３５２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２１．９３１８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５４】

実施例５１０９の製造

【化７８５】



実施例5109

実施例５１０９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７．３(Ｍ＋２Ｈ)

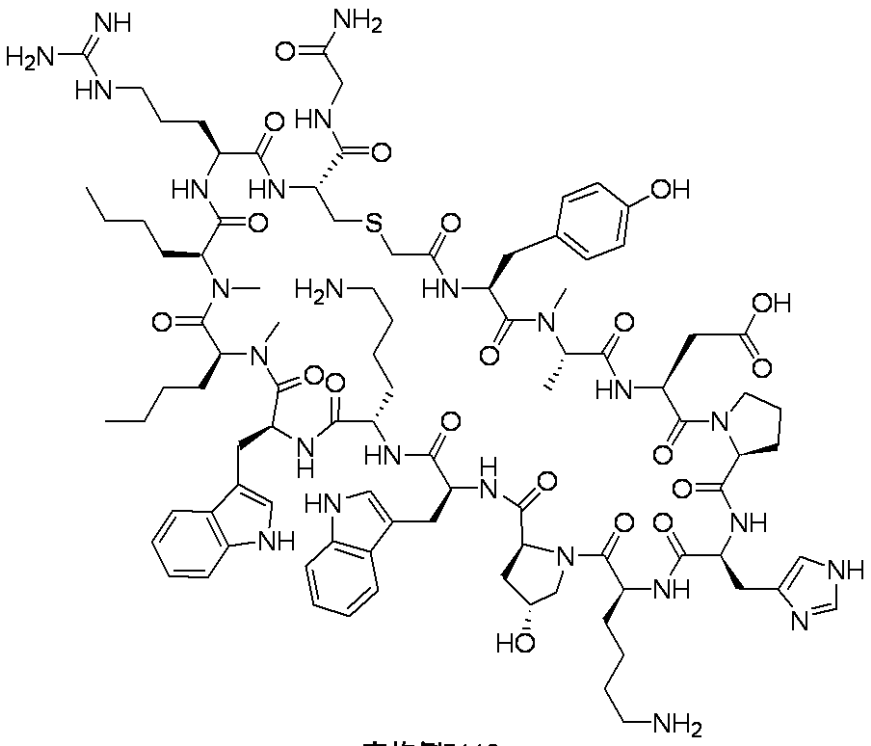
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７．０(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２６．４５３６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２６．４５０４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５５】

実施例５１１０の製造

【化７８６】



実施例5110

実施例５１１０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。物質を、次の条件を用いる分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８４.８(Ｍ＋２Ｈ)

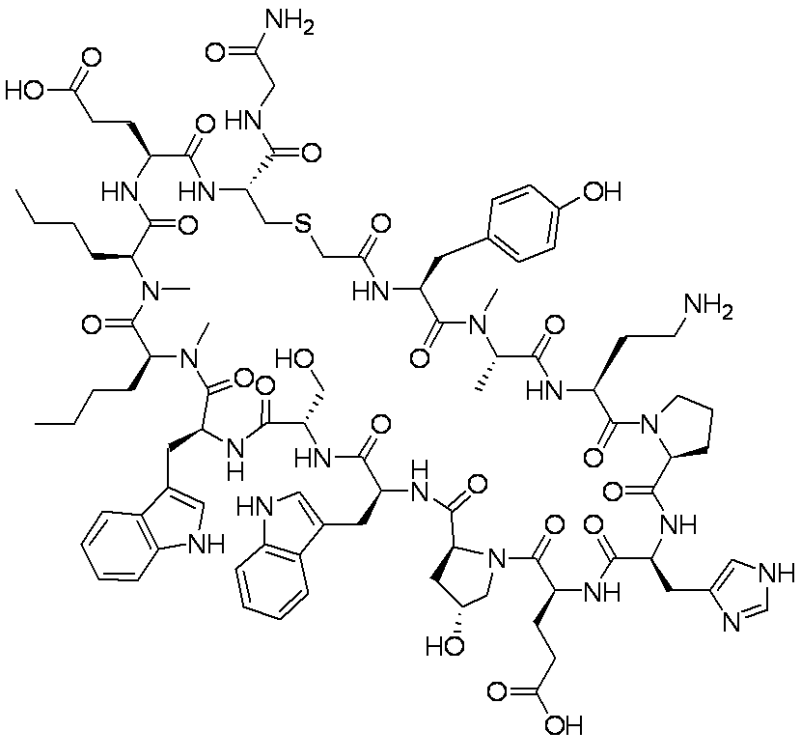
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８４.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８４.００９１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９８４.００６１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５６】

実施例５１１１の製造

【化７８７】



実施例5111

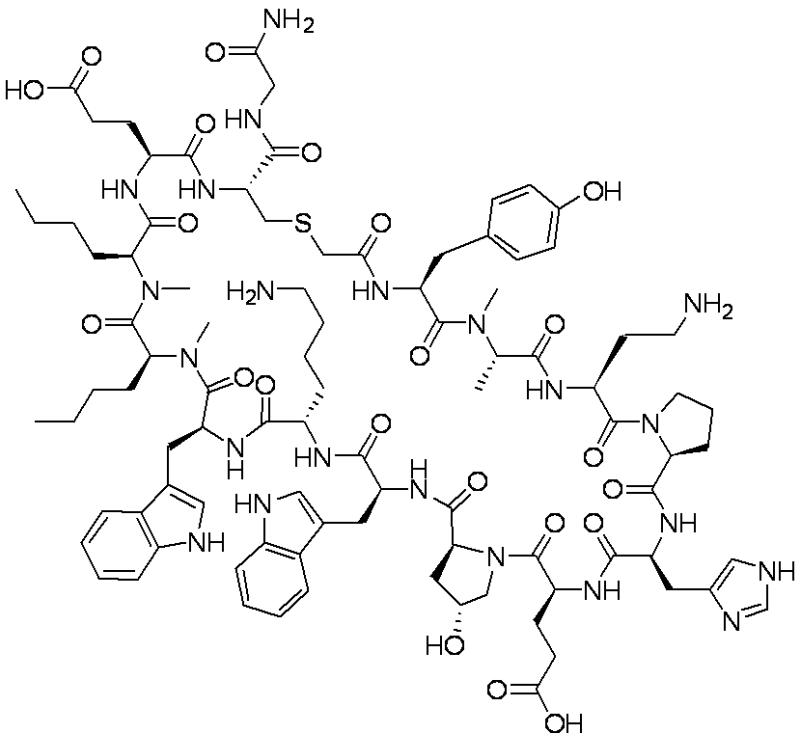
実施例５１１１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．２８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．８(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４２．９４０５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４２．９３８０(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５７】

実施例５１１２の製造

【化７８８】



実施例5112

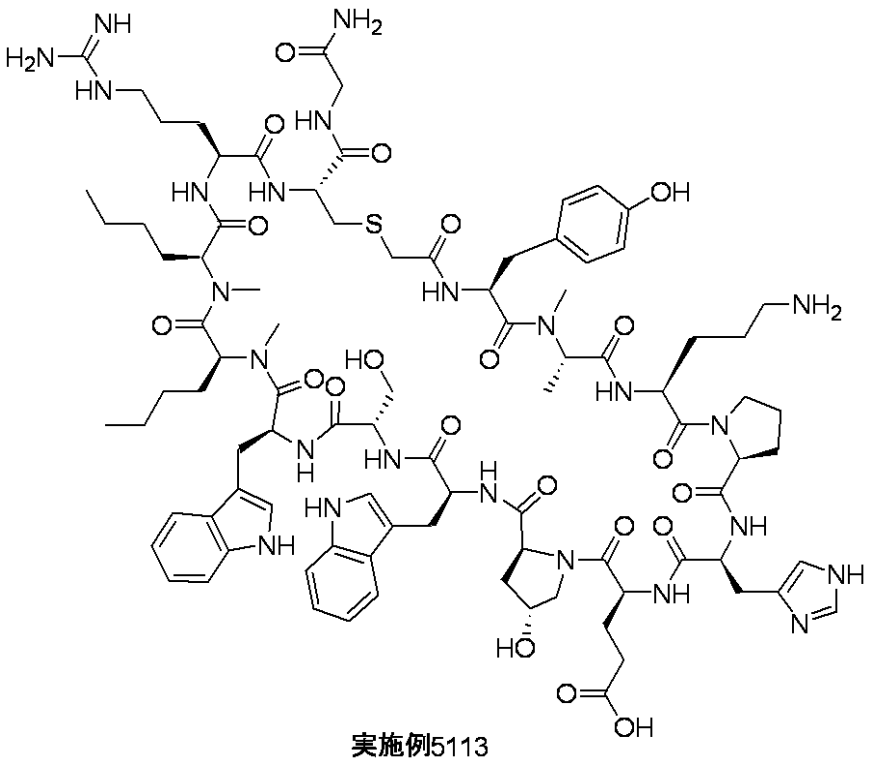
実施例５１１２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．２(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６３．４７２０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６３．４６８８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５８】

実施例５１１３の製造

【化７８９】



実施例5113

実施例５１１３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．３(Ｍ＋２Ｈ)

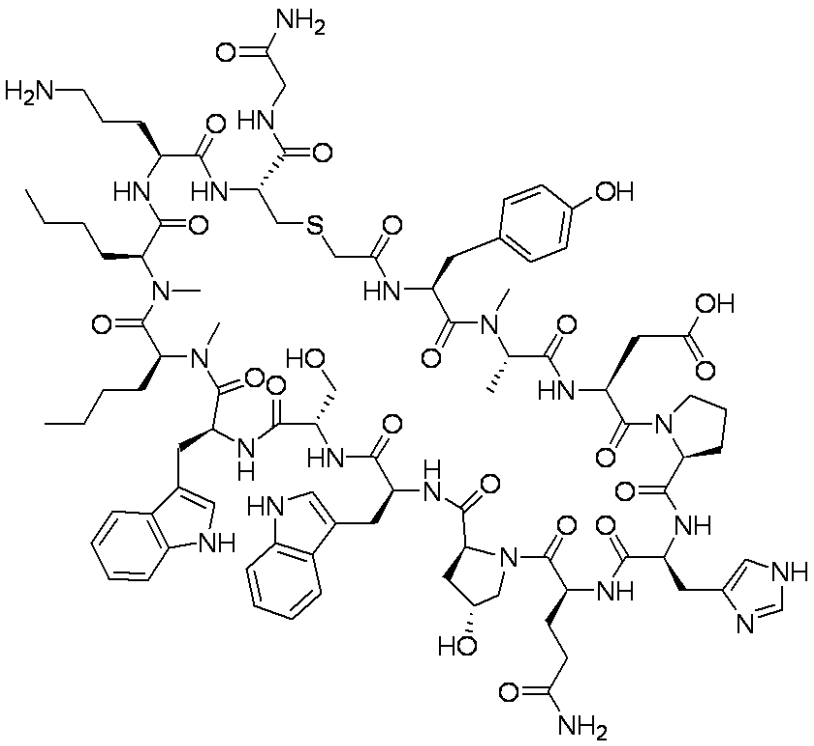
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６３．４４７６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６３．４７４２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２５９】

実施例５１１４の製造

【化７９０】



実施例5114

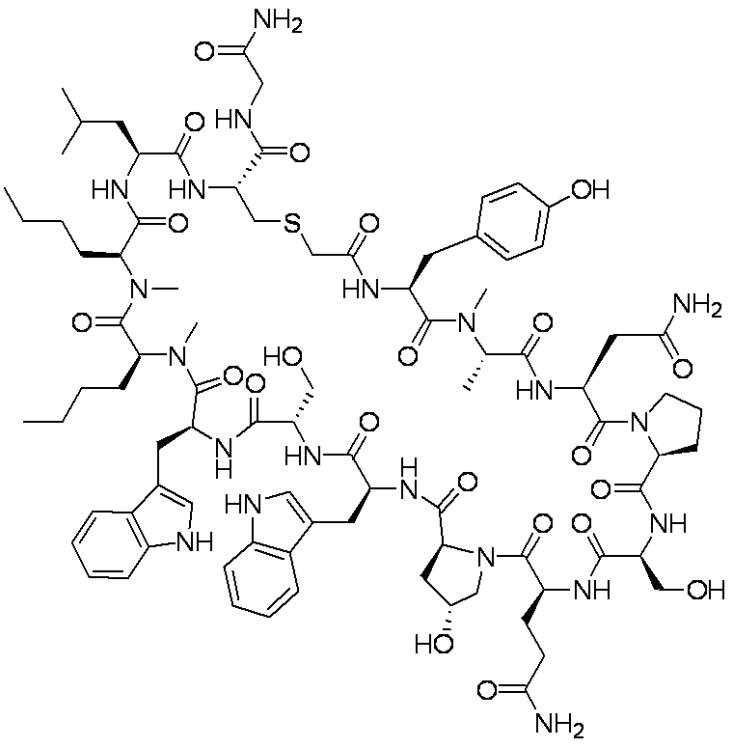
実施例５１１４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．３(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４２．４４６１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４２．４４８５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６０】

実施例５１１５の製造

【化７９１】



実施例5115

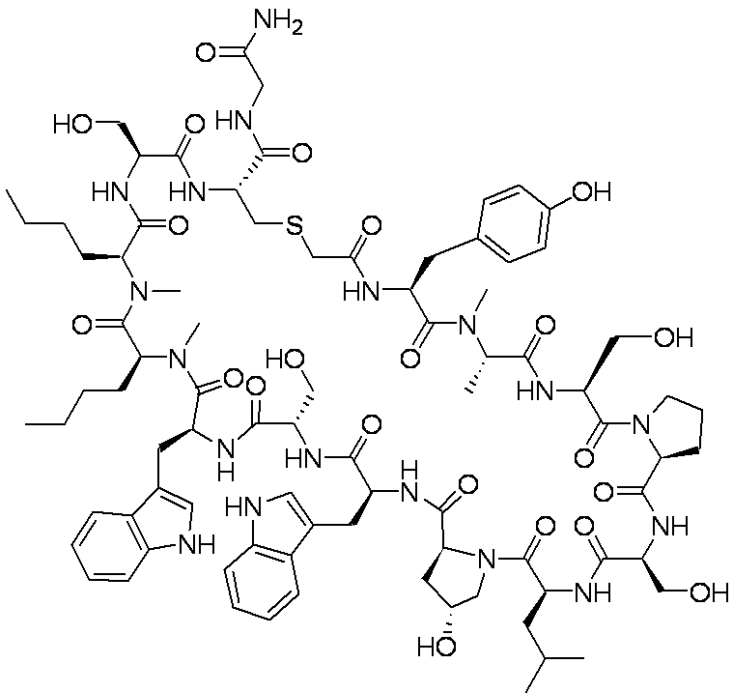
実施例５１１５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～９５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１６．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７．１(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１６．４４５４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１６．４４３１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６１】

実施例５１１６の製造

【化７９２】



実施例5116

実施例５１１６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８１．９(Ｍ＋２Ｈ)

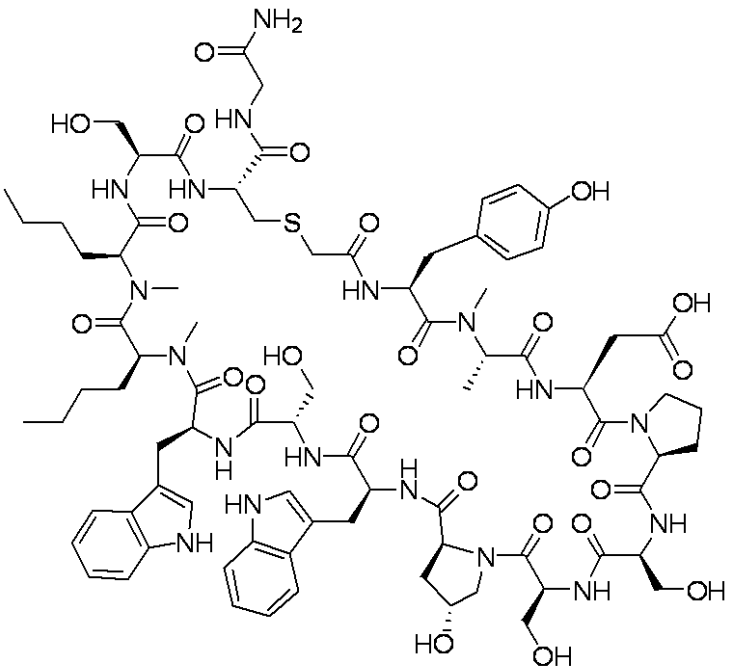
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　８８０．５(Ｍ－２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８８２．４２６７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８８２．４２４１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６２】

実施例５１１７の製造

【化７９３】



実施例5117

実施例５１１７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８３.５(Ｍ＋２Ｈ)

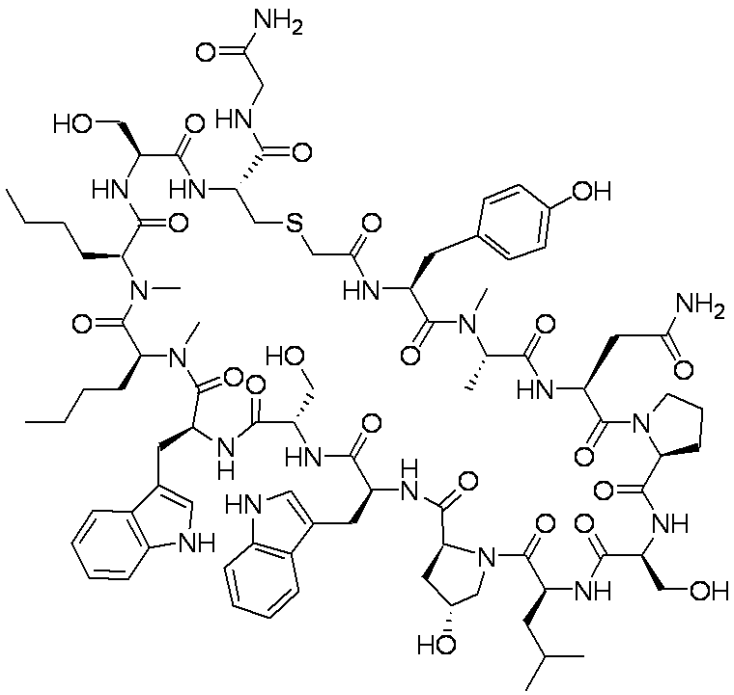
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　８８１.８(Ｍ－２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８８３.３９８２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８８３.３９５６(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６３】

実施例５１１８の製造

【化７９４】



実施例5118

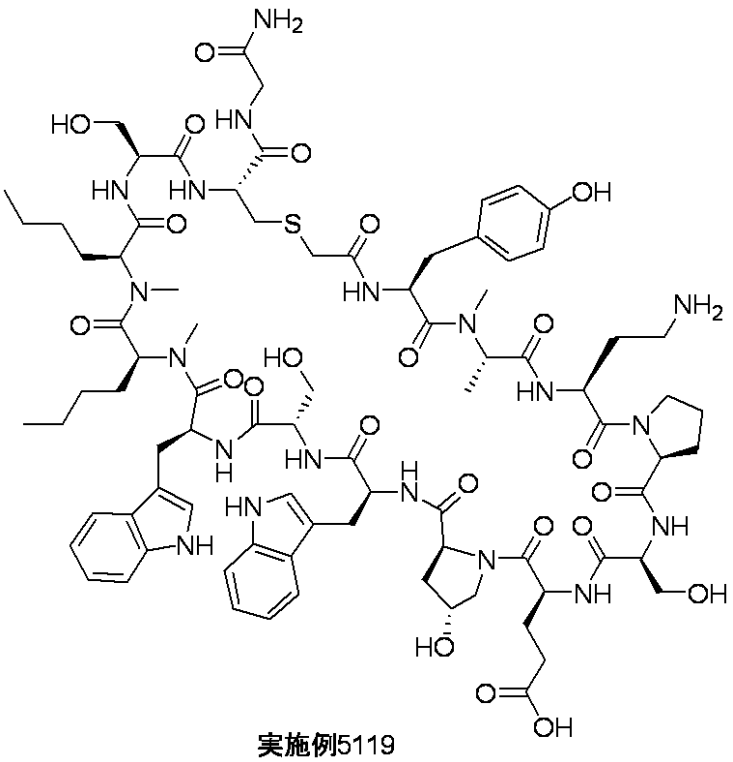
実施例５１１８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６.３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　８９４.２(Ｍ－２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８９５.９３２２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８９５.９２９７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６４】

実施例５１１９の製造

【化７９５】



実施例5119

実施例５１１９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７．４(Ｍ＋２Ｈ)

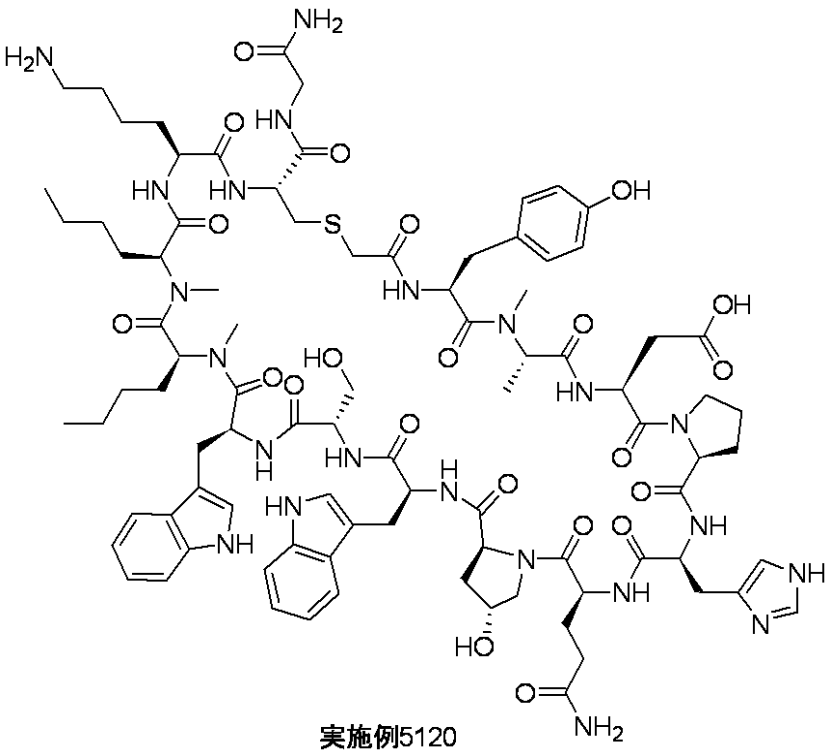
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７．６(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８９６．９１９３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８９６．９２１８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６５】

実施例５１２０の製造

【化７９６】



実施例5120

実施例５１２０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．２(Ｍ＋２Ｈ)

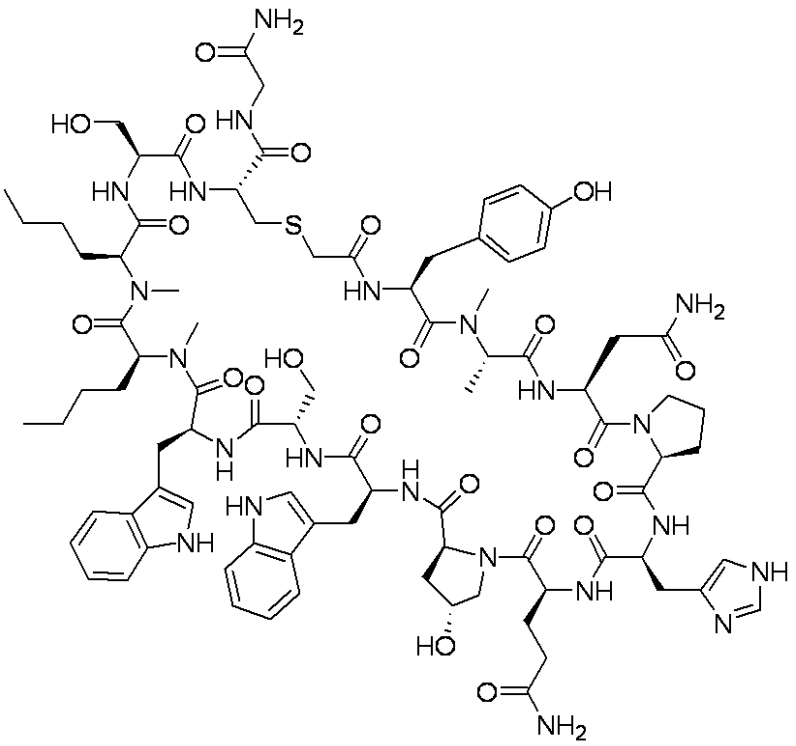
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４９．４５６３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４９．４５３７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６６】

実施例５１２１の製造

【化７９７】



実施例5121

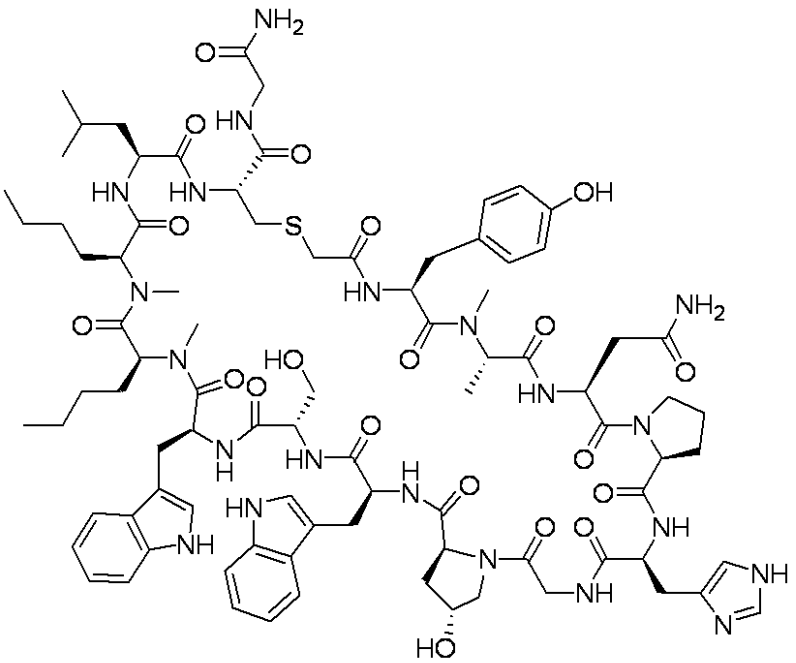
実施例５１２１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２８．８(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２８．４３２９(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２８．４３０１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６７】

実施例５１２２の製造

【化７９８】



実施例5122

実施例５１２２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６．６(Ｍ＋２Ｈ)

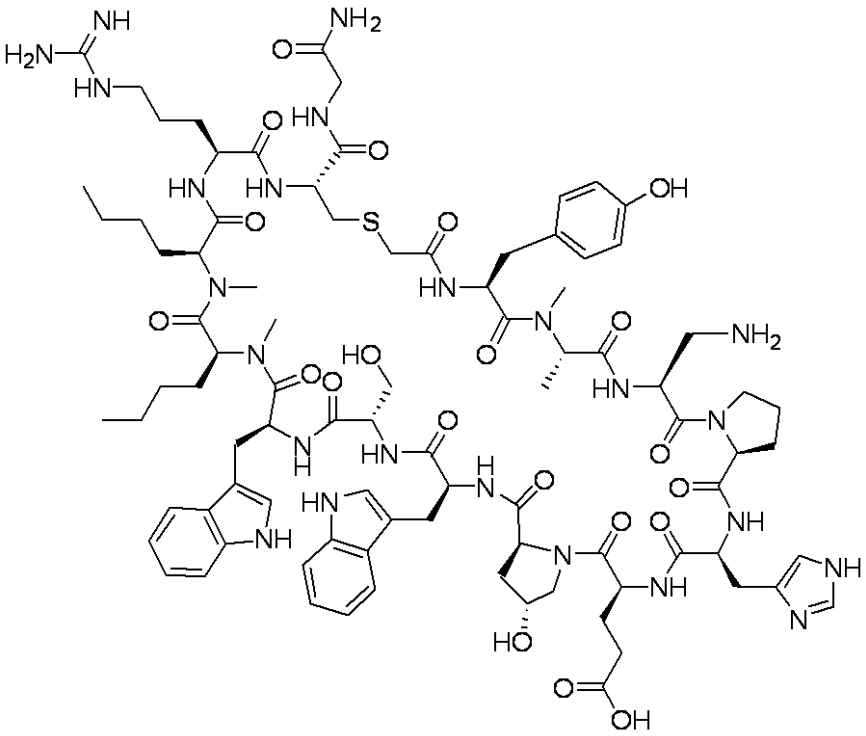
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０６．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９０５．９４０３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９０５．９３７５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６８】

実施例５１２３の製造

【化７９９】



実施例5123

実施例５１２３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９.２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.１(Ｍ＋２Ｈ)

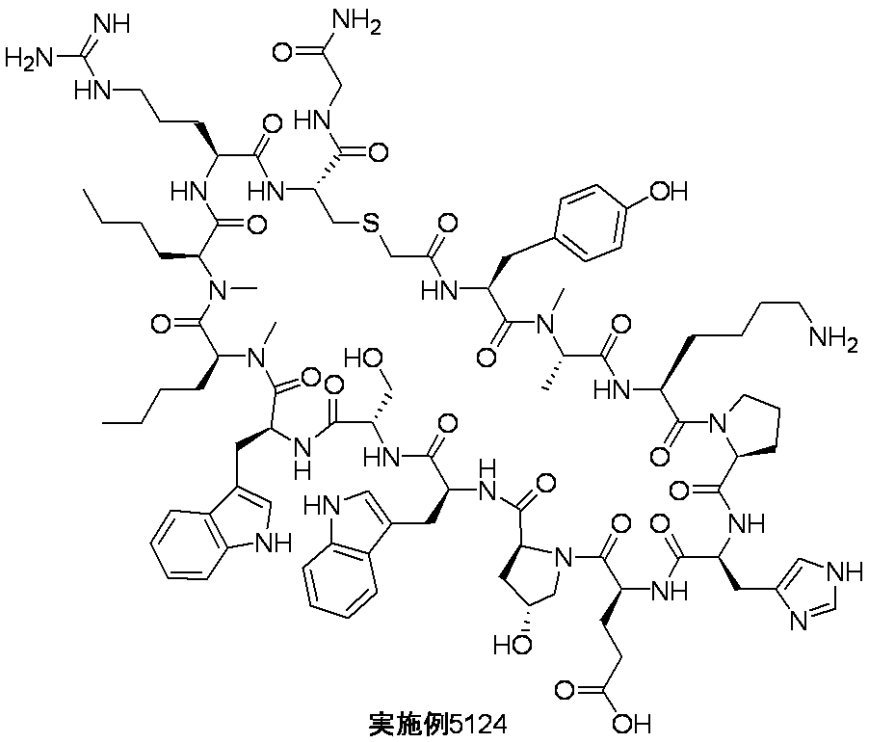
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４９.４６２０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４９.４５８９(Ｍ＋２Ｈ)

【１２６９】

実施例５１２４の製造

【化８００】



実施例5124

実施例５１２４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７０．９(Ｍ＋２Ｈ)

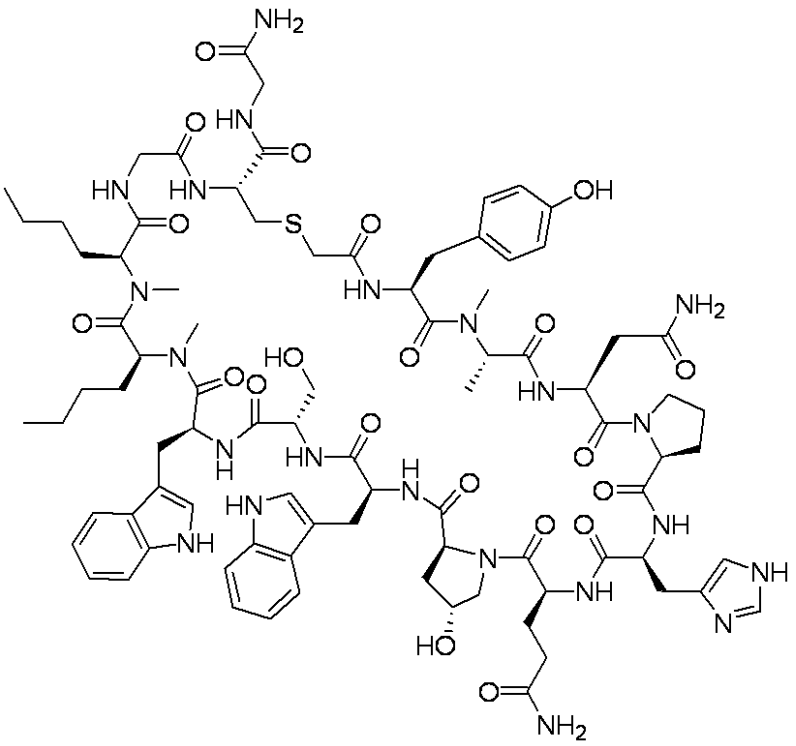
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１．２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７０．４８５４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９７０．４８２０(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７０】

実施例５１２５の製造

【化８０１】



実施例5125

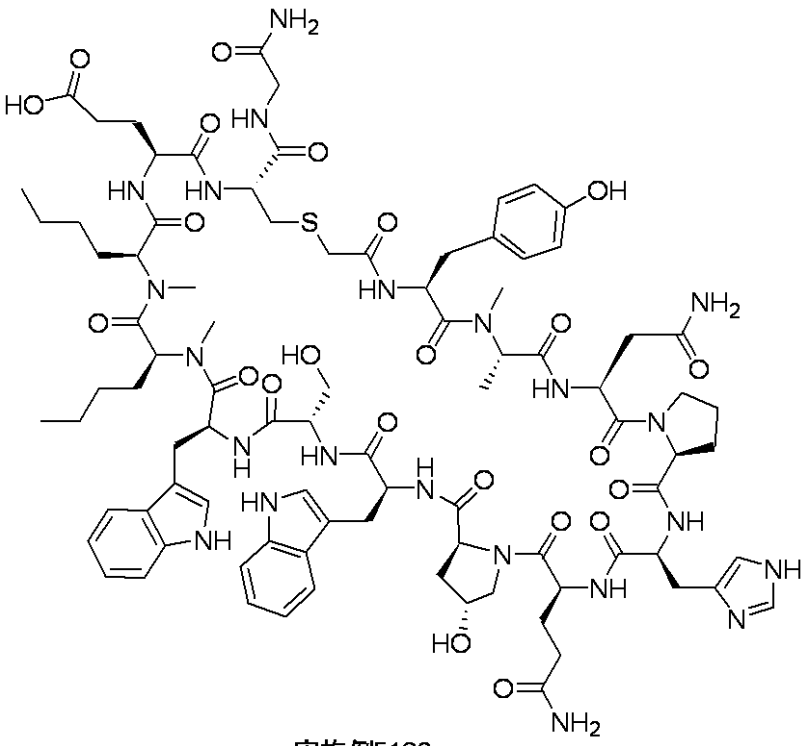
実施例５１２５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４０.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.０(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４.１(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１３.４２７６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１３.４２４２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７１】

実施例５１２６の製造

【化８０２】



実施例5126

実施例５１２６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.２(Ｍ＋２Ｈ)

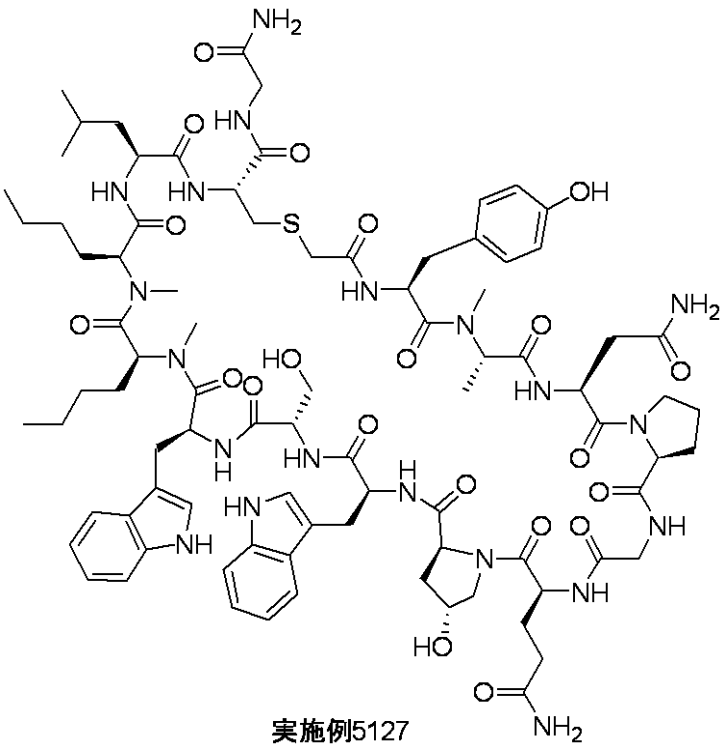
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４９.４３８１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４９.４３５５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７２】

実施例５１２７の製造

【化８０３】



実施例5127

実施例５１２７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２.０(Ｍ＋２Ｈ)

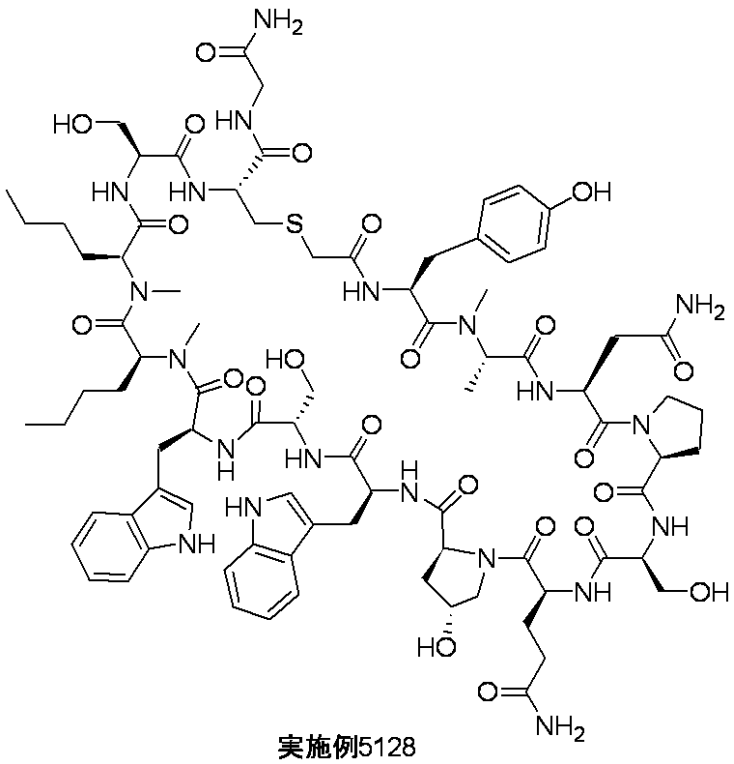
分析条件Ｂ：保持時間＝２.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９０１.４４０２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９０１.４３７５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７３】

実施例５１２８の製造

【化８０４】



実施例5128

実施例５１２８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．１㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４．０(Ｍ＋２Ｈ)

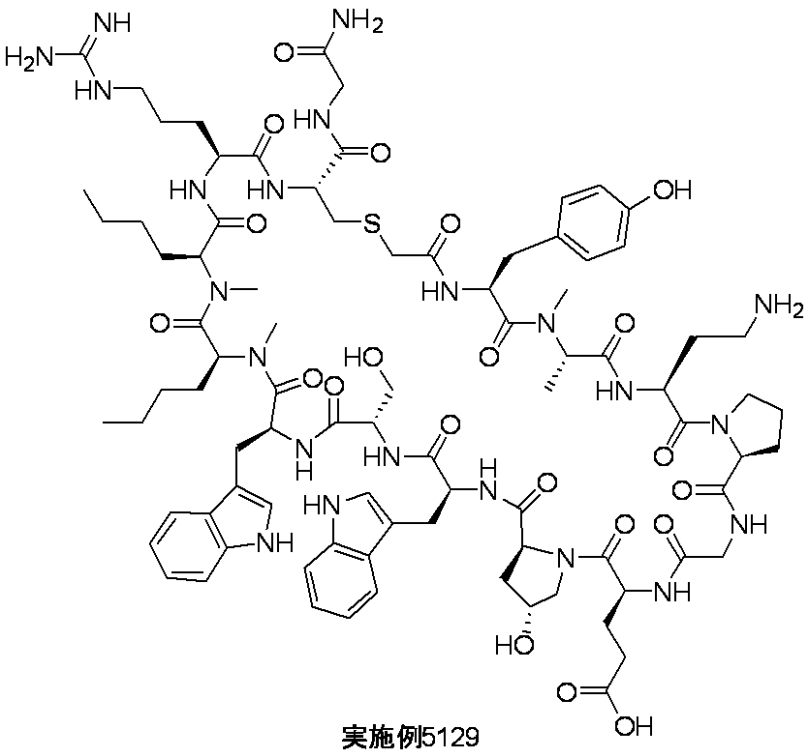
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０４．１(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９０３．４１９４(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９０３．４１６７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７４】

実施例５１２９の製造

【化８０５】



実施例5129

実施例５１２９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．３㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７．１(Ｍ＋２Ｈ)

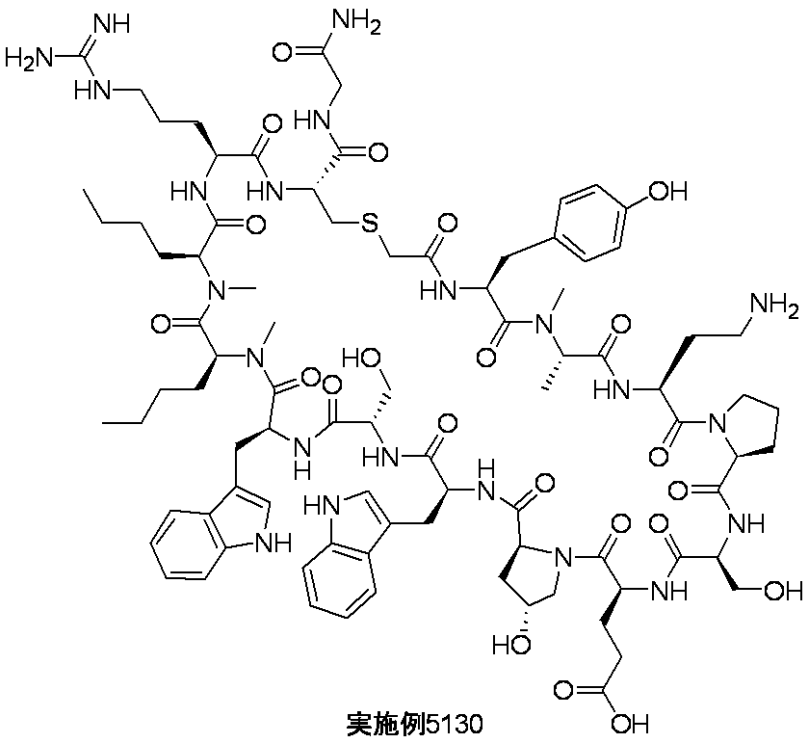
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１７．２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９１６．４５１１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９１６．４４８２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７５】

実施例５１３０の製造

【化８０６】



実施例5130

実施例５１３０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２．１(Ｍ＋２Ｈ)

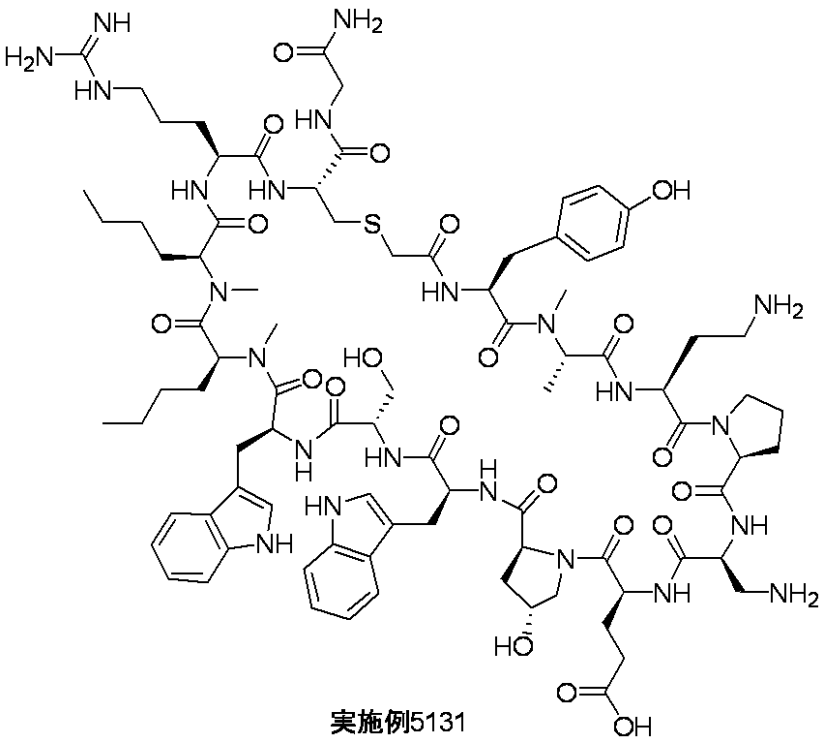
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３２．２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３１．４５６３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３１．４５３４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７６】

実施例５１３１の製造

【化８０７】



実施例5131

実施例５１３１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３７．３㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．８(Ｍ＋２Ｈ)

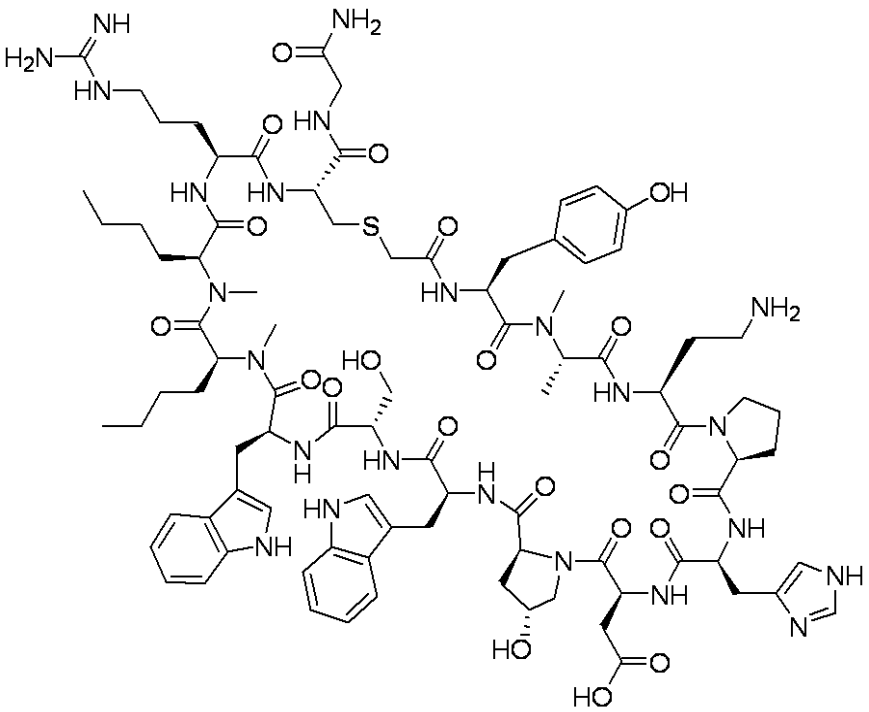
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．６(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３０．９６４３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３０．９６１７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７７】

実施例５１３２の製造

【化８０８】



実施例5132

実施例５１３２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４４.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.２(Ｍ＋２Ｈ)

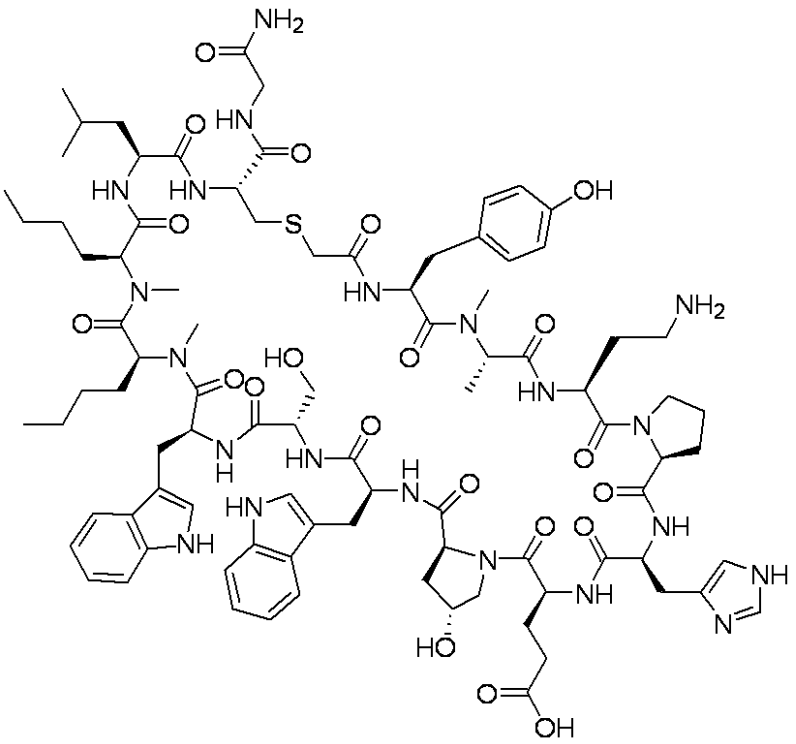
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４９.４６２０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４９.４５８７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７８】

実施例５１３３の製造

【化８０９】



実施例5133

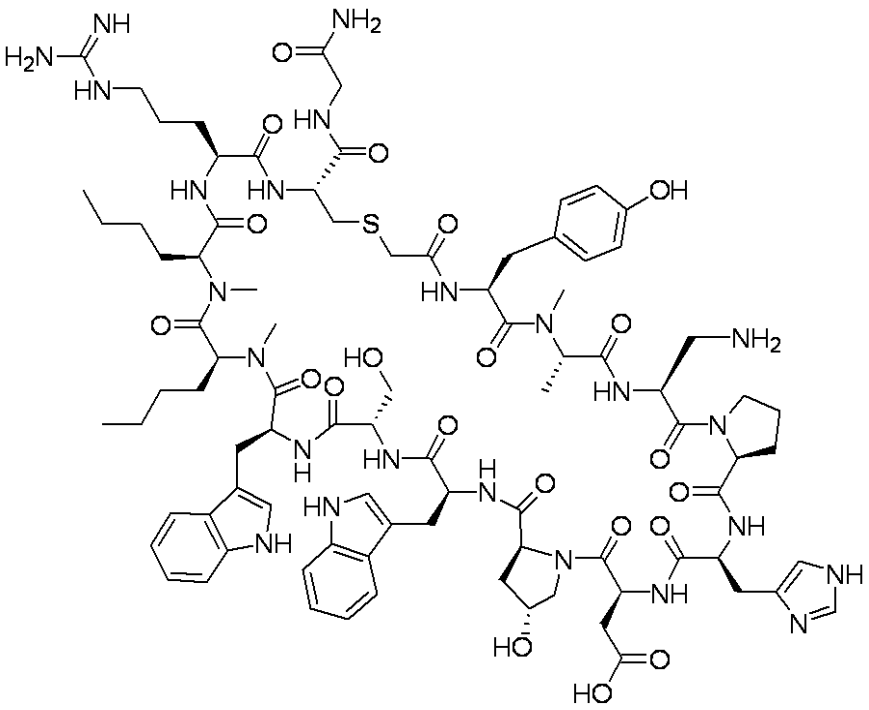
実施例５１３３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．７(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２１．９３５２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２１．９３１８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２７９】

実施例５１３４の製造

【化８１０】



実施例5134

実施例５１３４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.２(Ｍ＋２Ｈ)

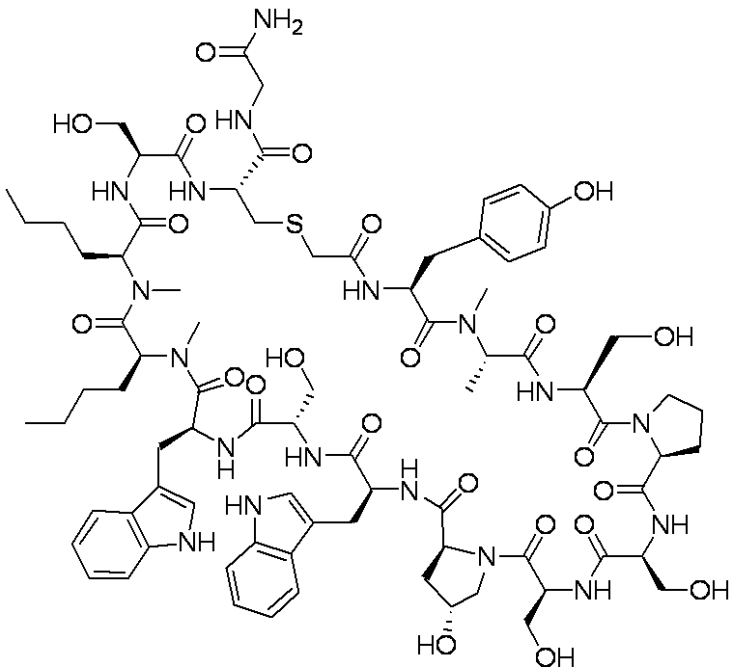
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.１(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４２.４５４１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４２.４５１３(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８０】

実施例５１３５の製造

【化８１１】



実施例5135

実施例５１３５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８６９.４(Ｍ＋２Ｈ)

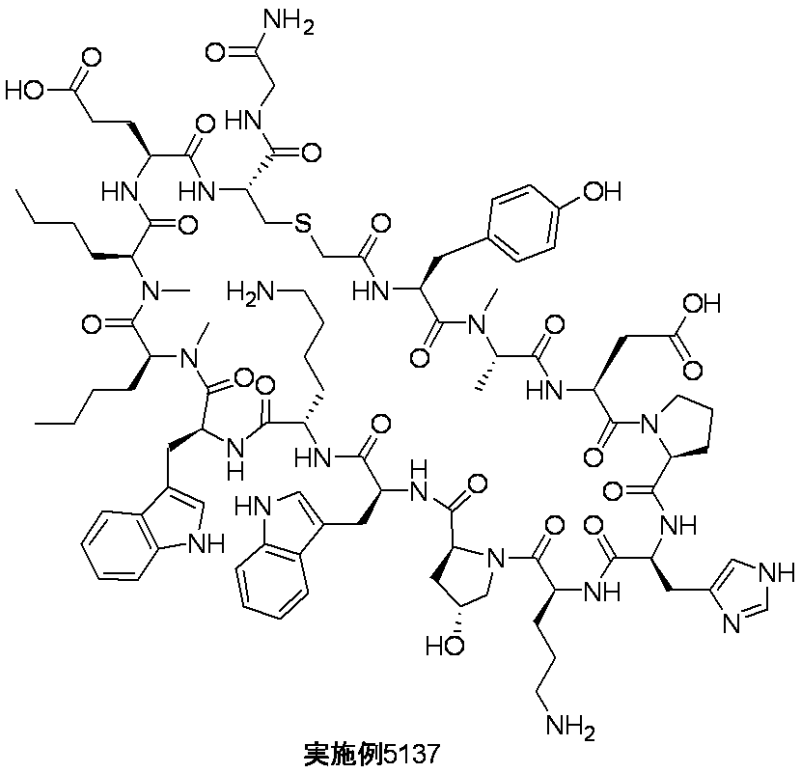
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８７０.０(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：８６９.４００７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：８６９.３９８６(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８１】

実施例５１３７の製造

【化８１２】



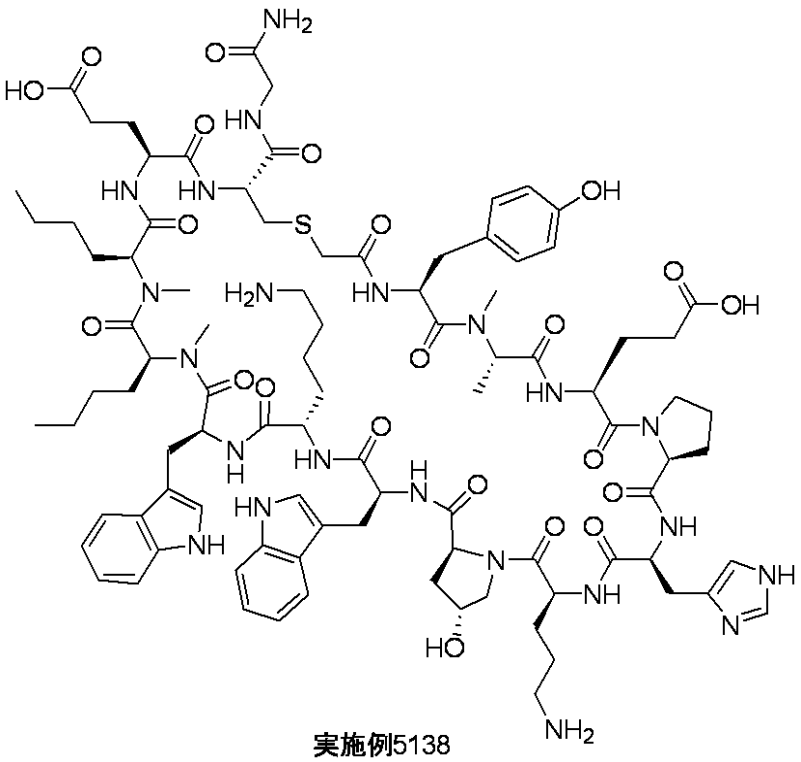
実施例5137

実施例５１３７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用し、０.３００mmol規模で実施し、それに応じて全ての反応材の量を調節した以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０２.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.１(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６３.４７２０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６３.４６８７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８２】

実施例５１３８の製造

【化８１３】



実施例5138

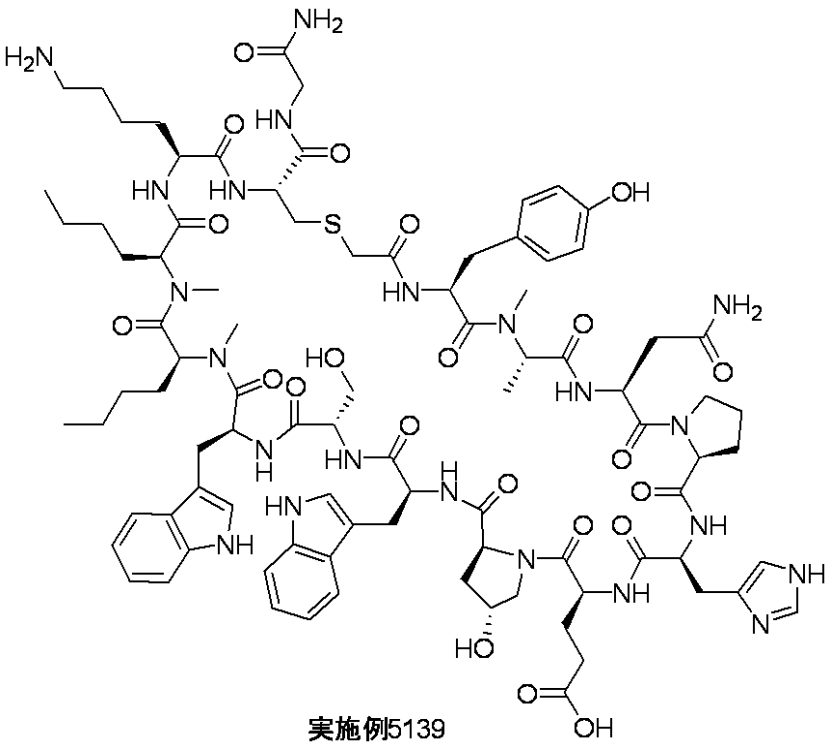
実施例５１３８を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用し、０．３００mmol規模で実施し、それに応じて全ての反応材の量を調節した以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５７．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１．２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８３】

実施例５１３９の製造

【化８１４】



実施例5139

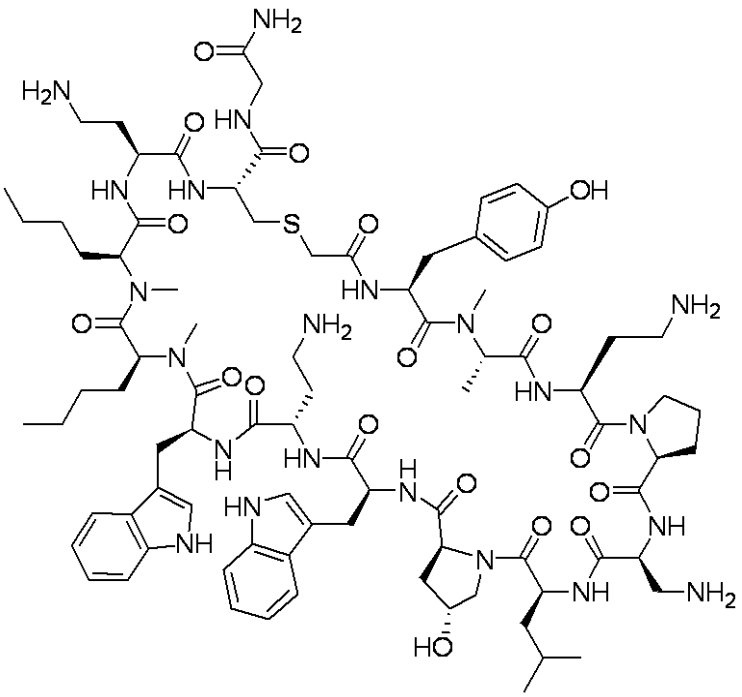
実施例５１３９を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用し、０.３００mmol規模で実施し、それに応じて全ての反応材の量を調節した以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２７.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.１(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.１(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４９.４５６３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４９.４５４１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８４】

実施例５１４０の製造

【化８１５】



実施例5140

実施例５１４０を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３６．５㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０１．８(Ｍ＋２Ｈ)

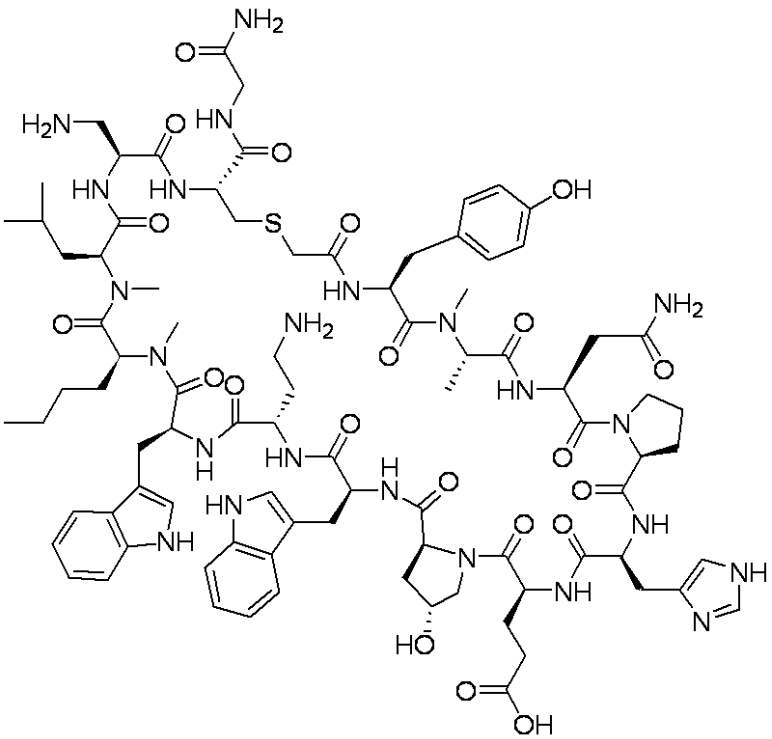
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．１(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９０１．４８２２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９０１．４８００(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８５】

実施例５１４１の製造

【化８１６】



実施例5141

実施例５１４１を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．８(Ｍ＋２Ｈ)

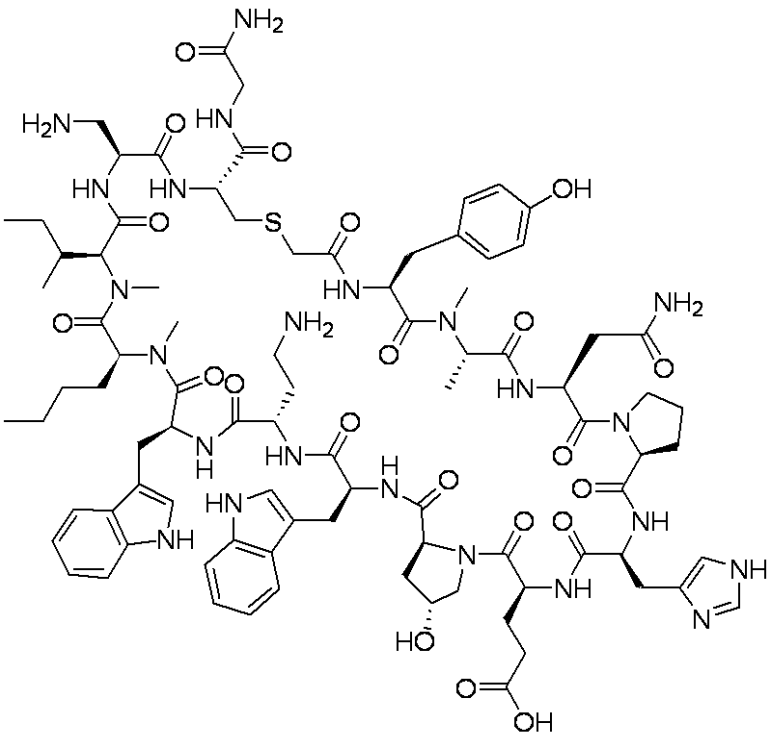
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．５(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４．９４８７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３４．９４７１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８６】

実施例５１４２の製造

【化８１７】



実施例5142

実施例５１４２を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．１(Ｍ＋２Ｈ)

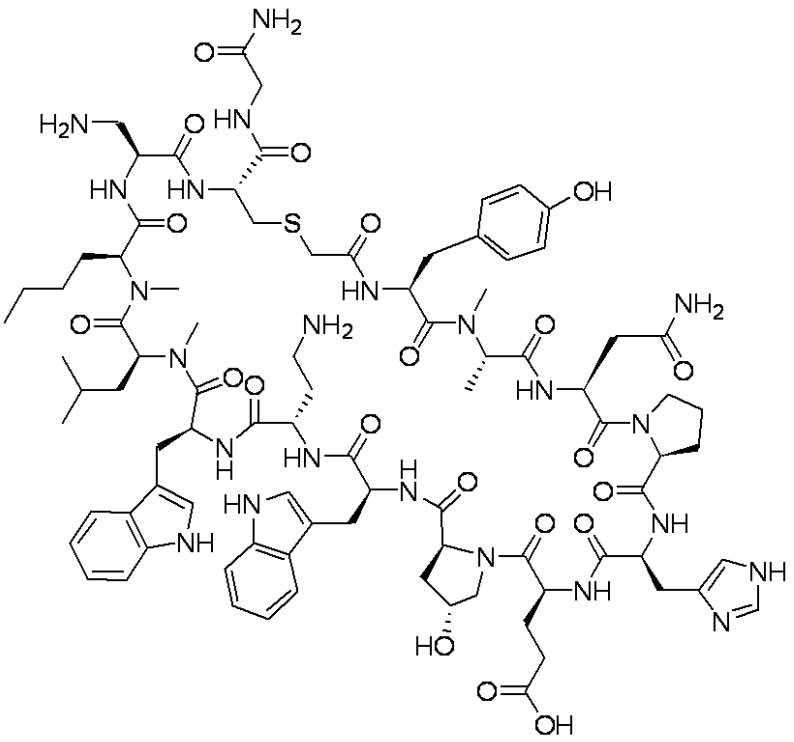
分析条件Ｂ：保持時間＝２．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．６(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４．９４８７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３４．９４６７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８７】

実施例５１４３の製造

【化８１８】



実施例5143

実施例５１４３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．３(Ｍ＋２Ｈ)

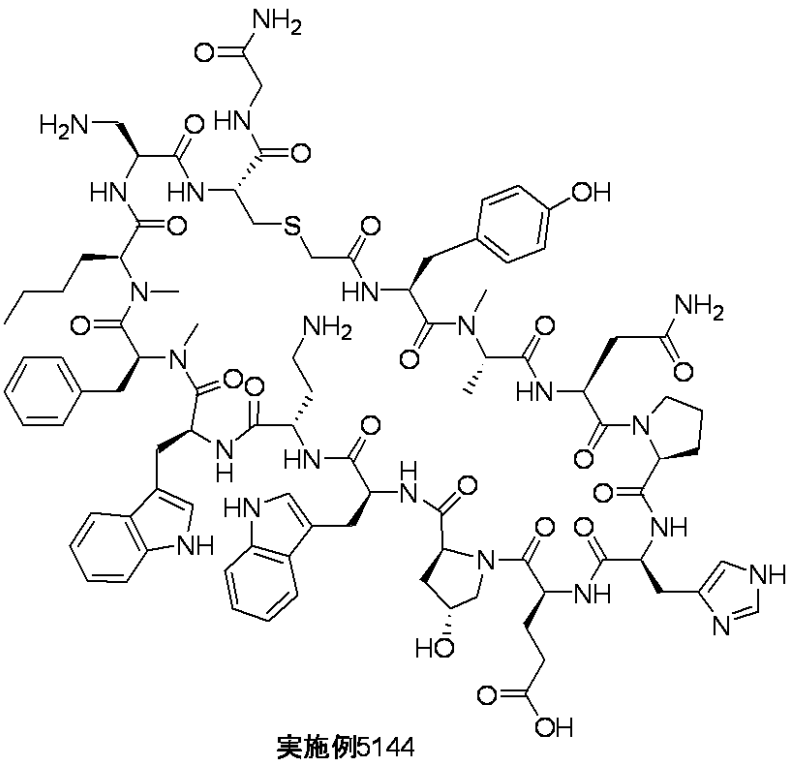
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４．９４８７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３４．９４６４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８８】

実施例５１４４の製造

【化８１９】



実施例5144

実施例５１４４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．７(Ｍ＋２Ｈ)

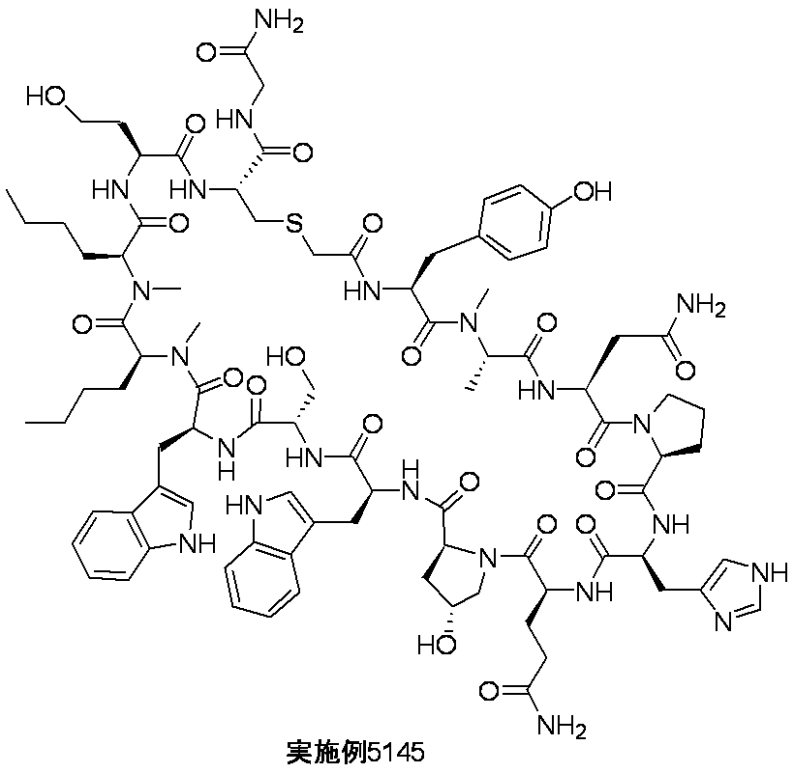
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５１．９４０９(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５１．９３８５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２８９】

実施例５１４５の製造

【化８２０】



実施例5145

実施例５１４５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２.０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.９(Ｍ＋２Ｈ)

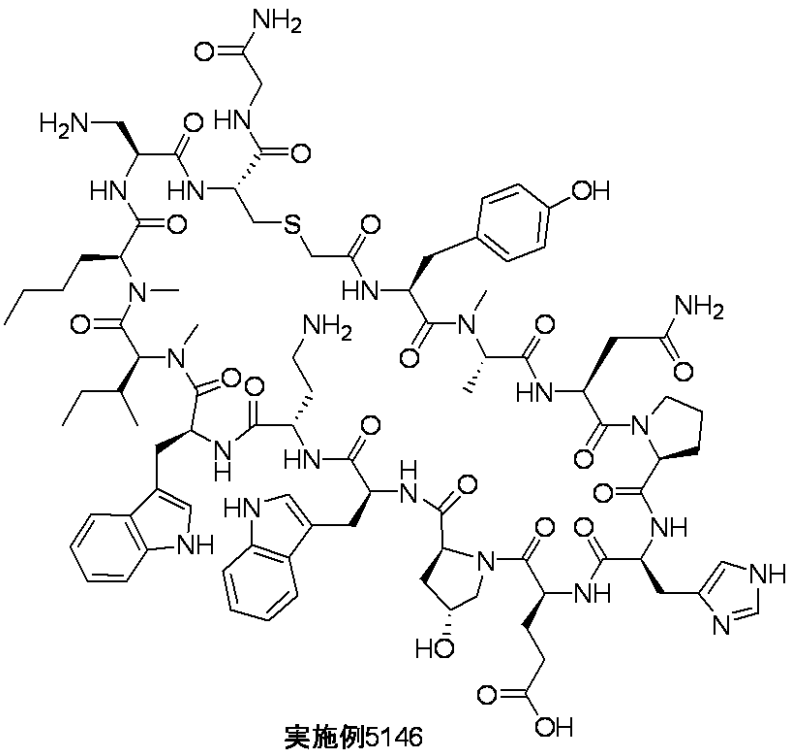
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９３４.２(Ｍ－２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３５.４４０７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３５.４３８５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９０】

実施例５１４６の製造

【化８２１】



実施例5146

実施例５１４６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は０．５㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．５(Ｍ＋２Ｈ)

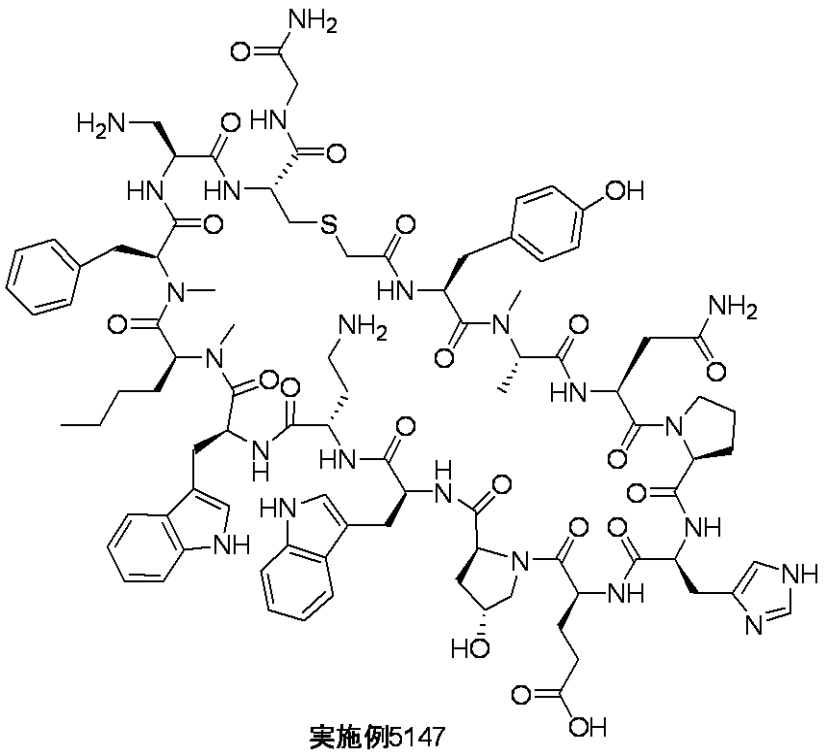
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９３３．２(Ｍ－２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４．９４８７(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３４．９４６４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９１】

実施例５１４７の製造

【化８２２】



実施例5147

実施例５１４７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．６(Ｍ＋２Ｈ)

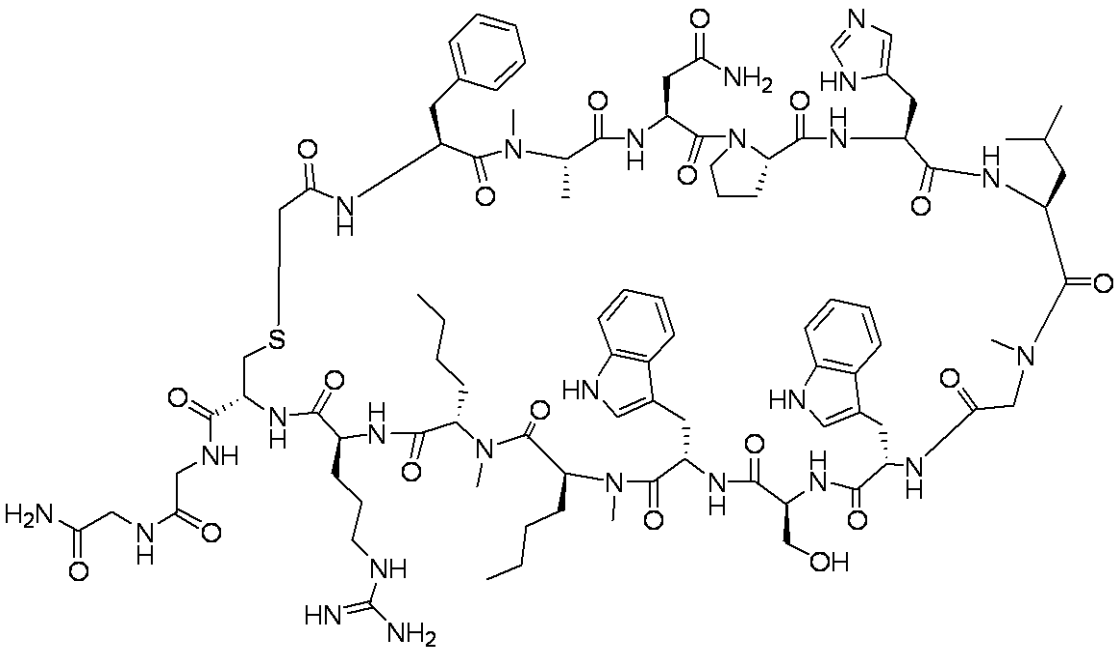
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５１．９４０９(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５１．９３７７(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９２】

実施例６００１の製造

【化８２３】



実施例6001

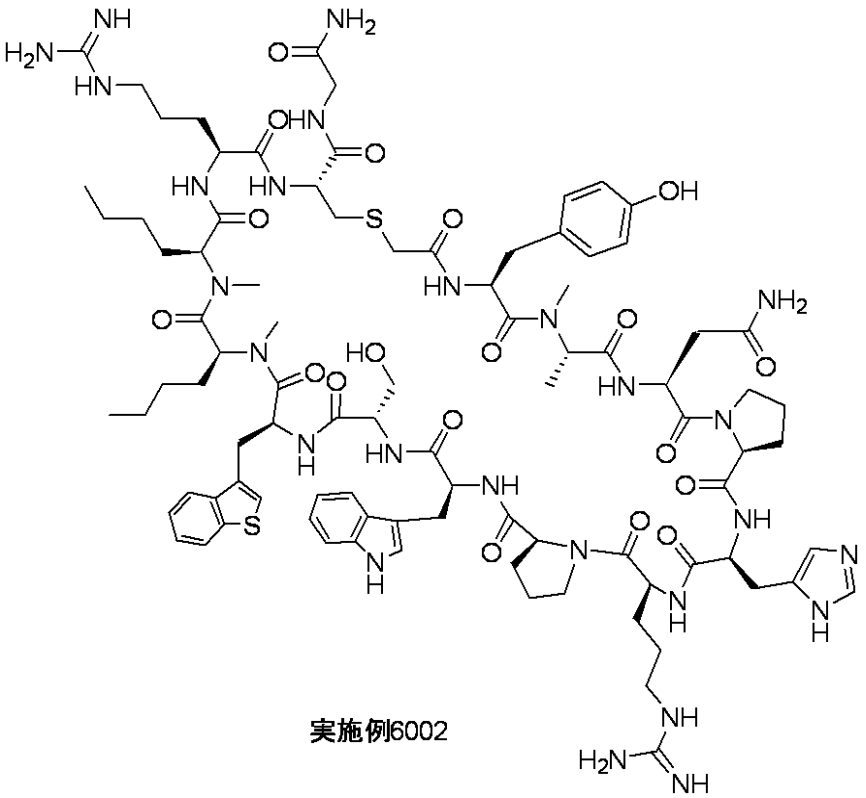
実施例６００１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．７７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．２５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９３】

実施例６００２の製造

【化８２４】



実施例6002

実施例６００２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．４㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

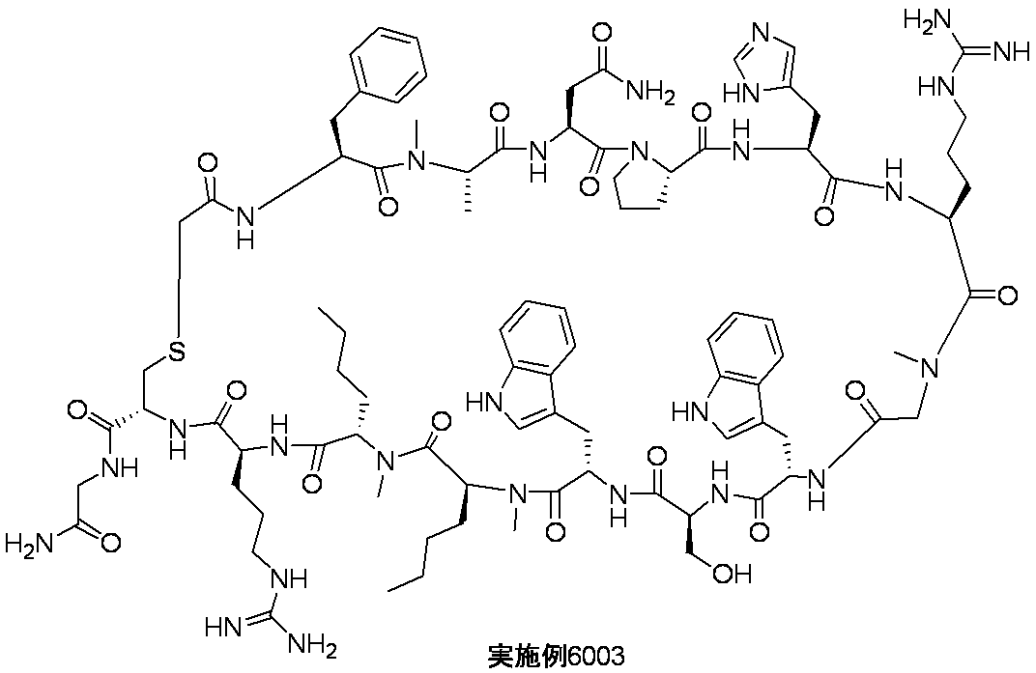
分析条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７８．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７７．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９４】

実施例６００３の製造

【化８２５】



実施例6003

実施例６００３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

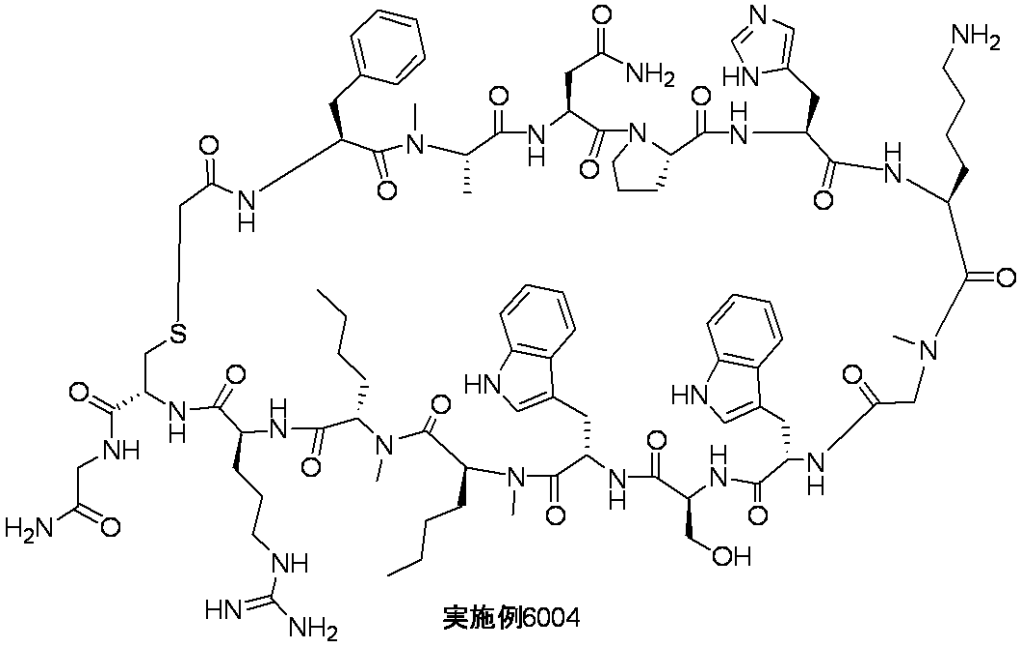
分析条件Ａ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９５】

実施例６００４の製造

【化８２６】



実施例6004

実施例６００４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、

５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

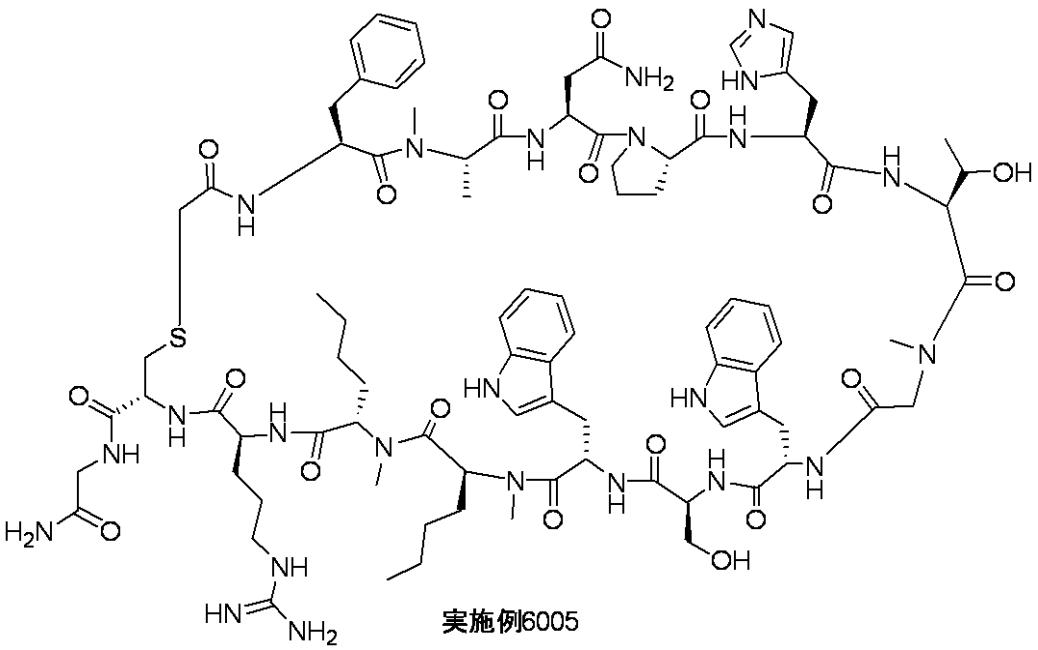
分析条件Ａ：保持時間＝１．６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９６】

実施例６００５の製造

【化８２７】



実施例6005

実施例６００５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３７．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

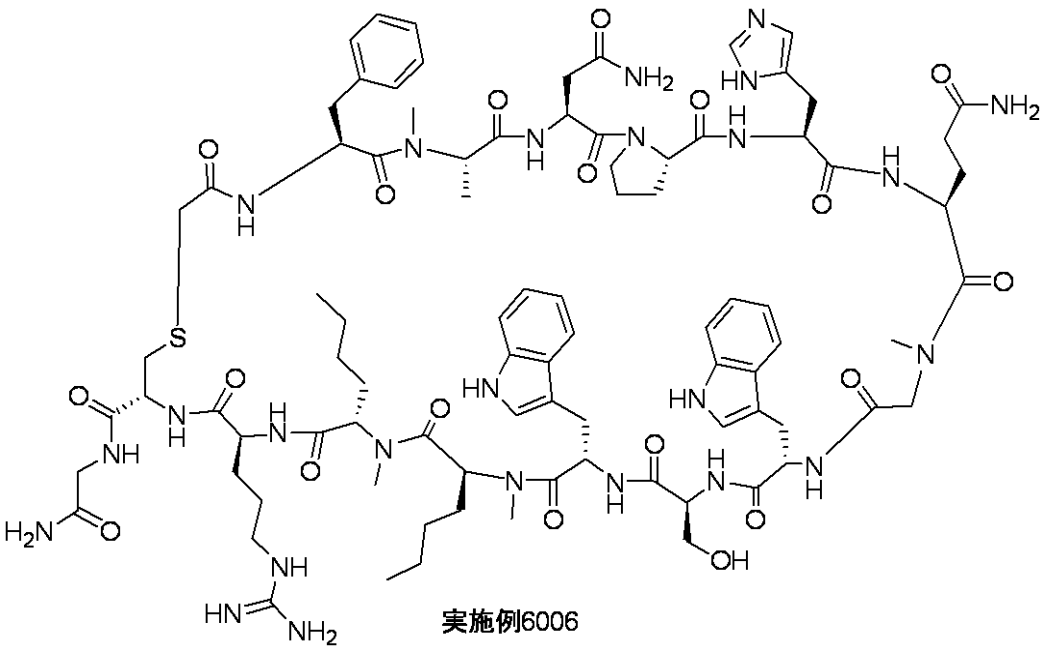
分析条件Ａ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２０．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９７】

実施例６００６の製造

【化８２８】



実施例6006

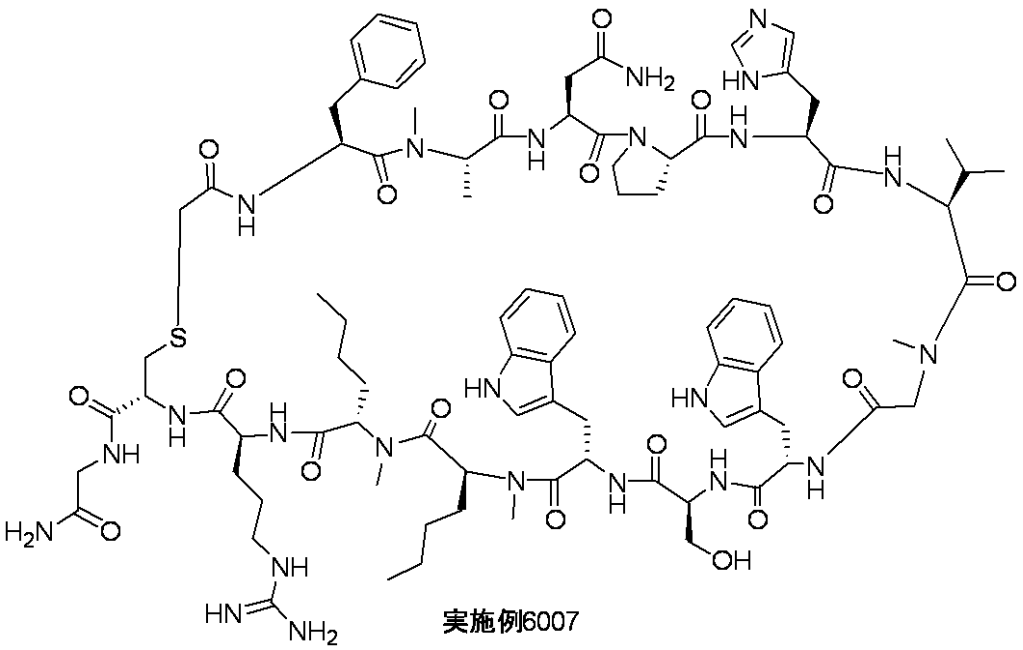
実施例６００６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９８】

実施例６００７の製造

【化８２９】



実施例6007

実施例６００７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

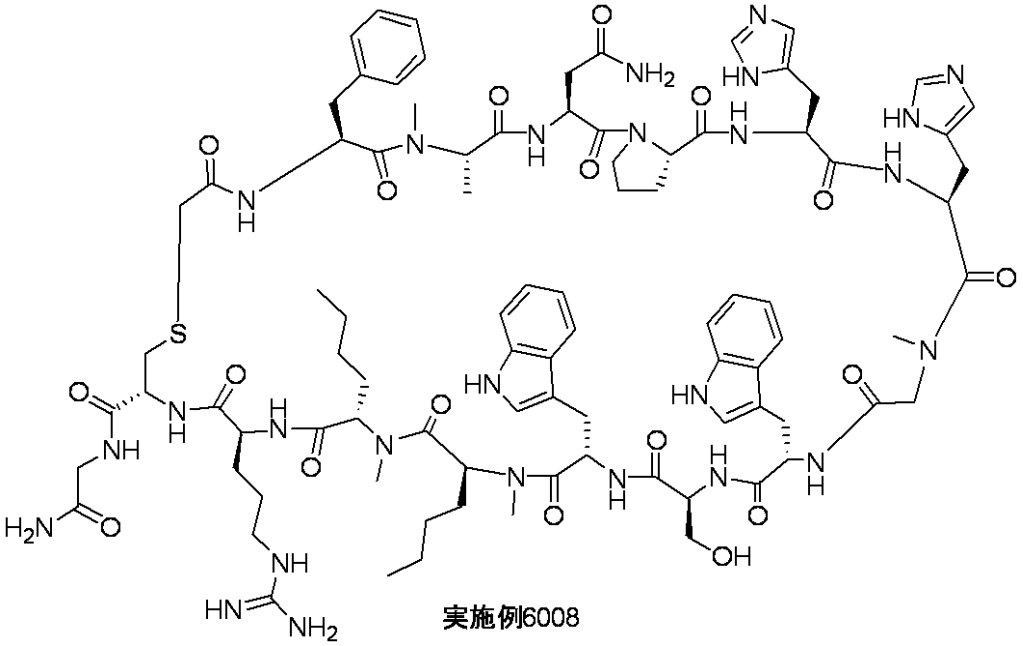
分析条件Ａ：保持時間＝１.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１９.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１２９９】

実施例６００８の製造

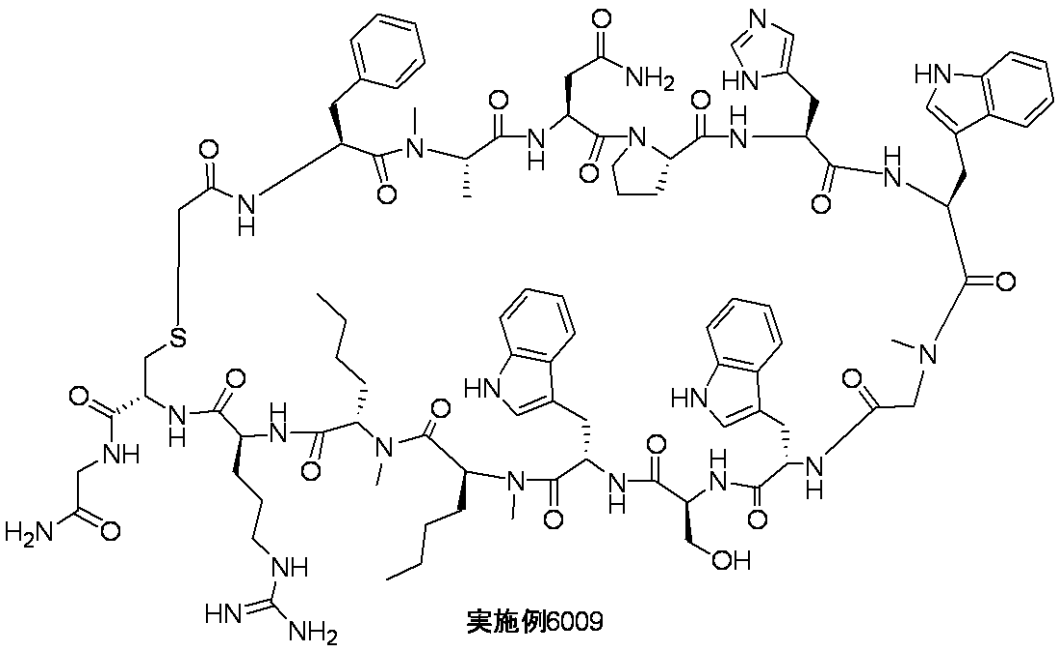
【化８３０】



実施例6008

実施例６００８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動

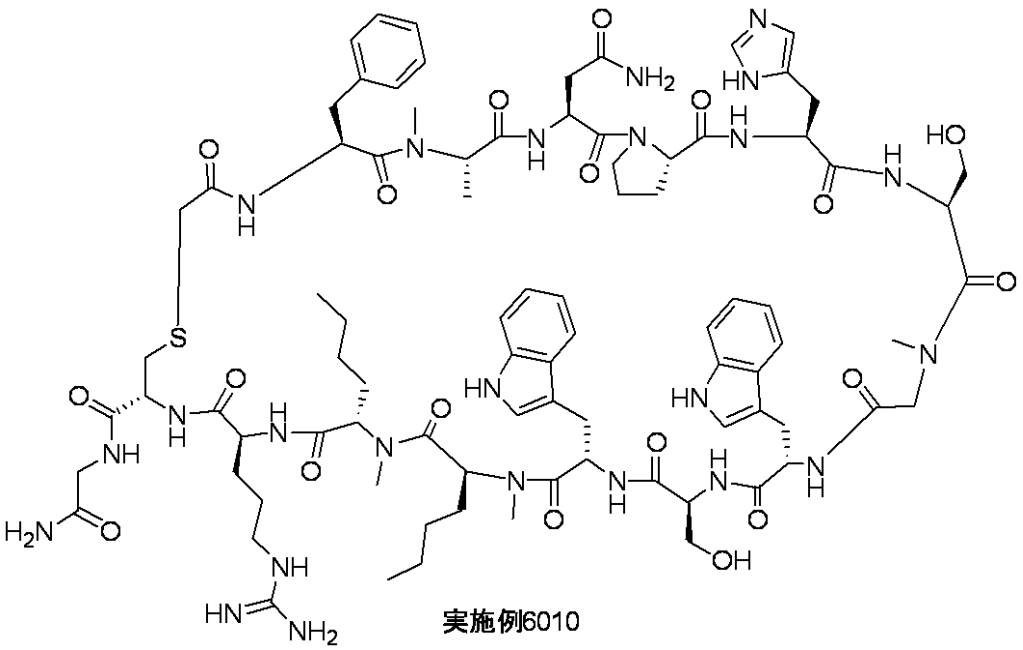
相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８．５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８．６(Ｍ＋２Ｈ)
【１３００】
実施例６００９の製造
【化８３１】



実施例6009

実施例６００９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．０(Ｍ＋２Ｈ)
【１３０１】
実施例６０１０の製造

【化８３２】



実施例6010

実施例６０１０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

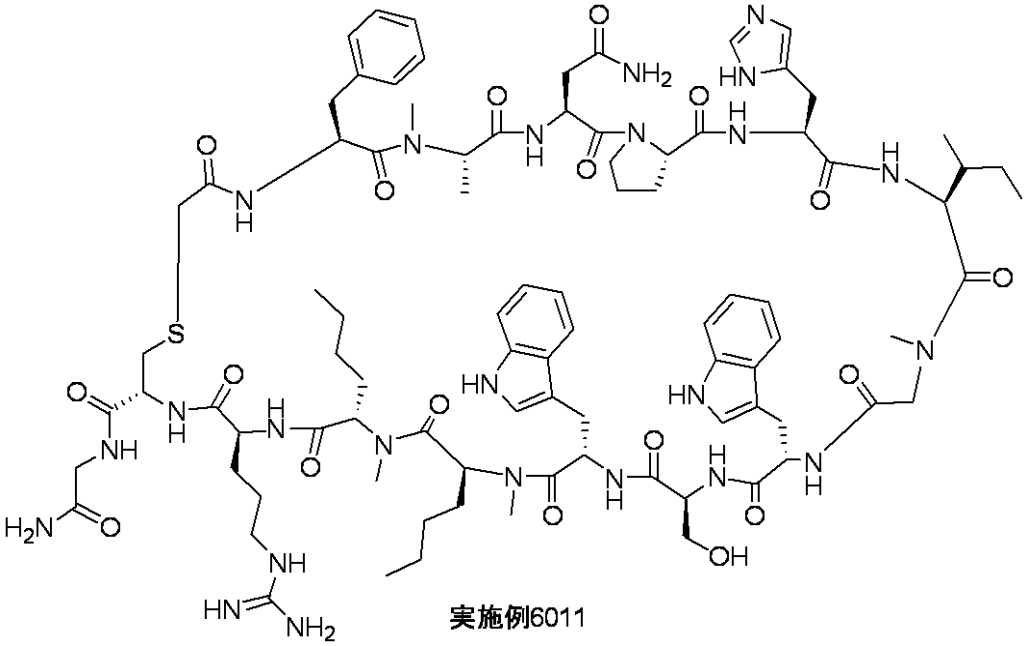
分析条件Ａ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３０２】

実施例６０１１の製造

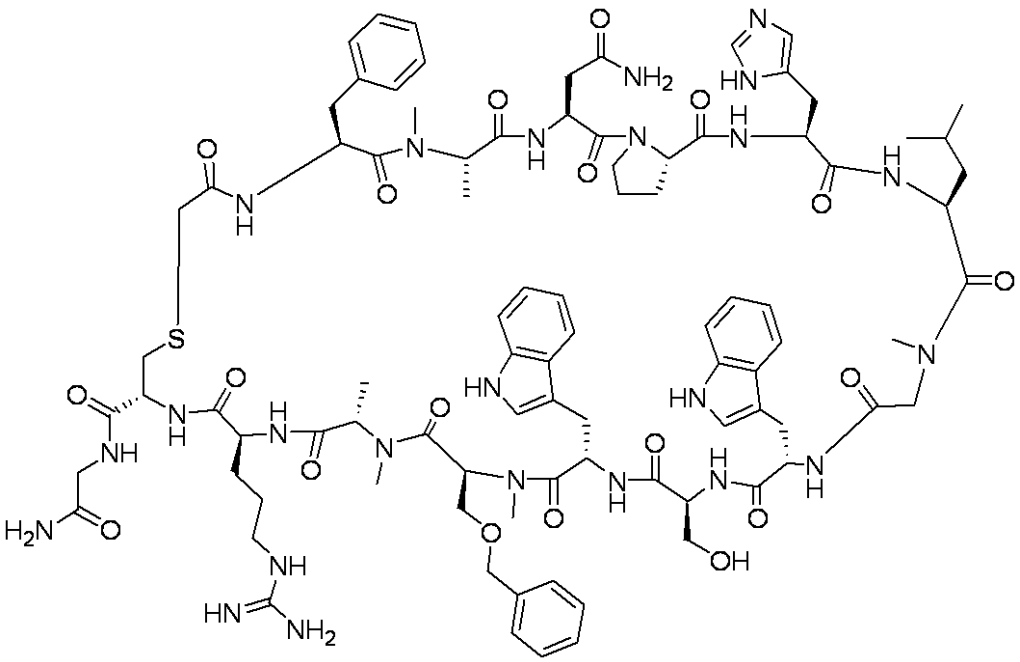
【化８３３】



実施例6011

実施例６０１１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動

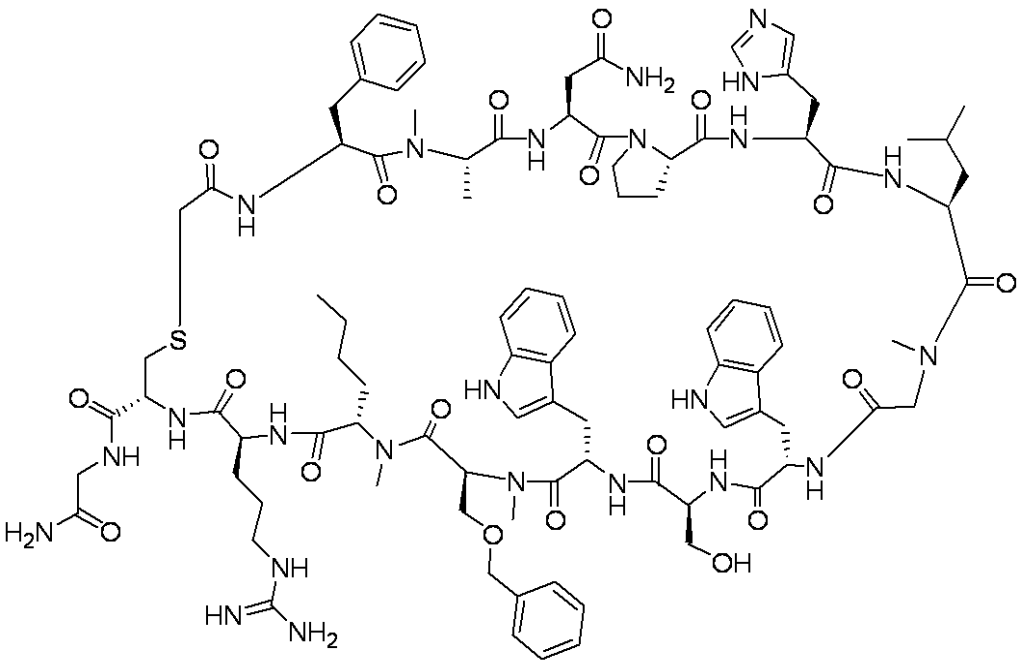
相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２６．５(Ｍ＋２Ｈ)
【１３０３】
実施例６０１２の製造
【化８３４】



実施例6012

実施例６０１２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７．４(Ｍ＋２Ｈ)
【１３０４】
実施例６０１３の製造

【化８３５】



実施例6013

実施例６０１３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

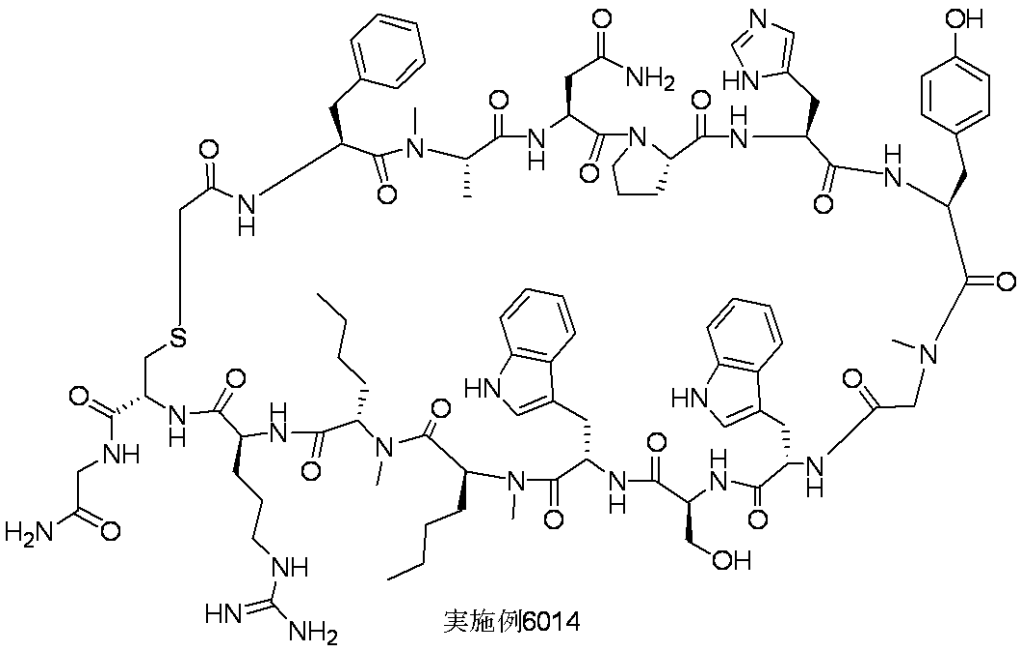
分析条件Ａ：保持時間＝１．９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　２５８．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．０８分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９５６．５(Ｍ－２Ｈ)

【１３０５】

実施例６０１４の製造

【化８３６】



実施例6014

実施例６０１４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５５～９５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

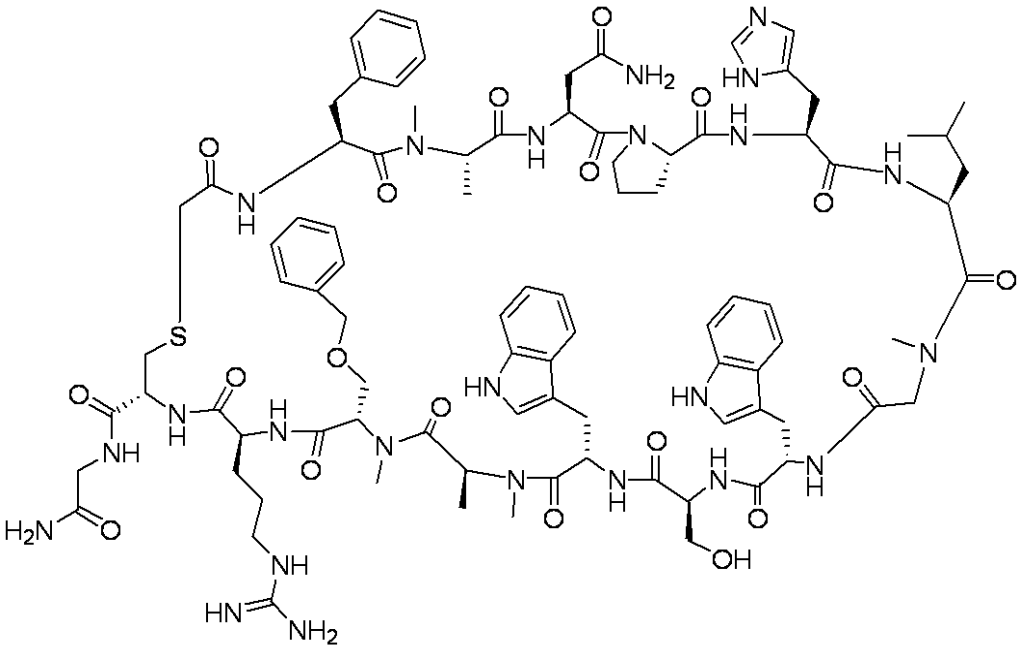
分析条件Ａ：保持時間＝１.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３０６】

実施例６０１５の製造

【化８３７】



実施例6015

実施例６０１５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

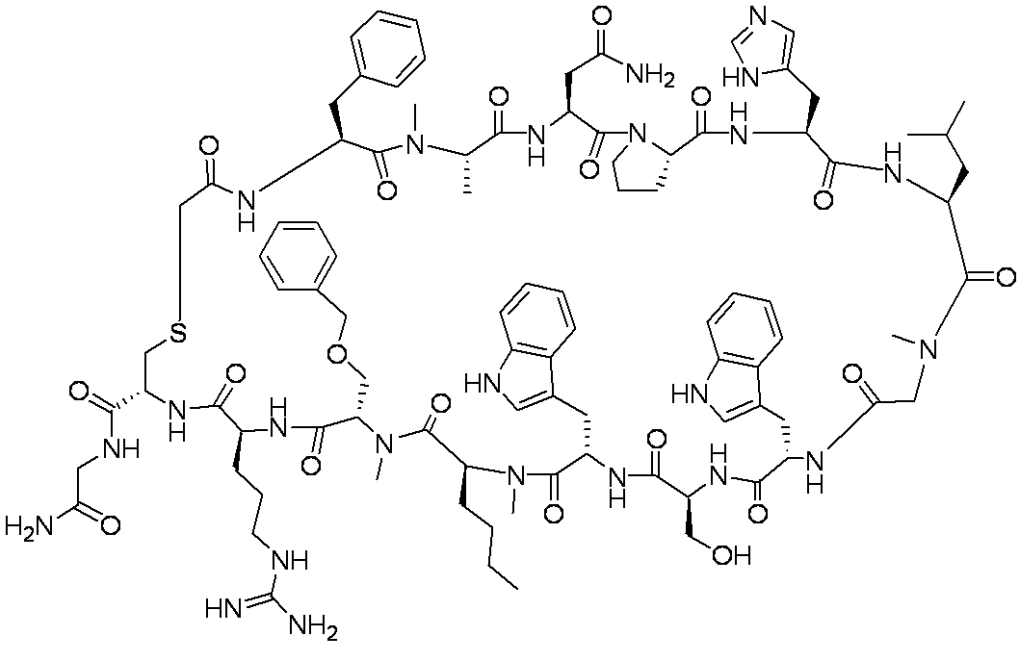
分析条件Ａ：保持時間＝１.７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７.５(Ｍ＋２Ｈ)

【１３０７】

実施例６０１６の製造

【化８３８】



実施例6016

実施例６０１６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

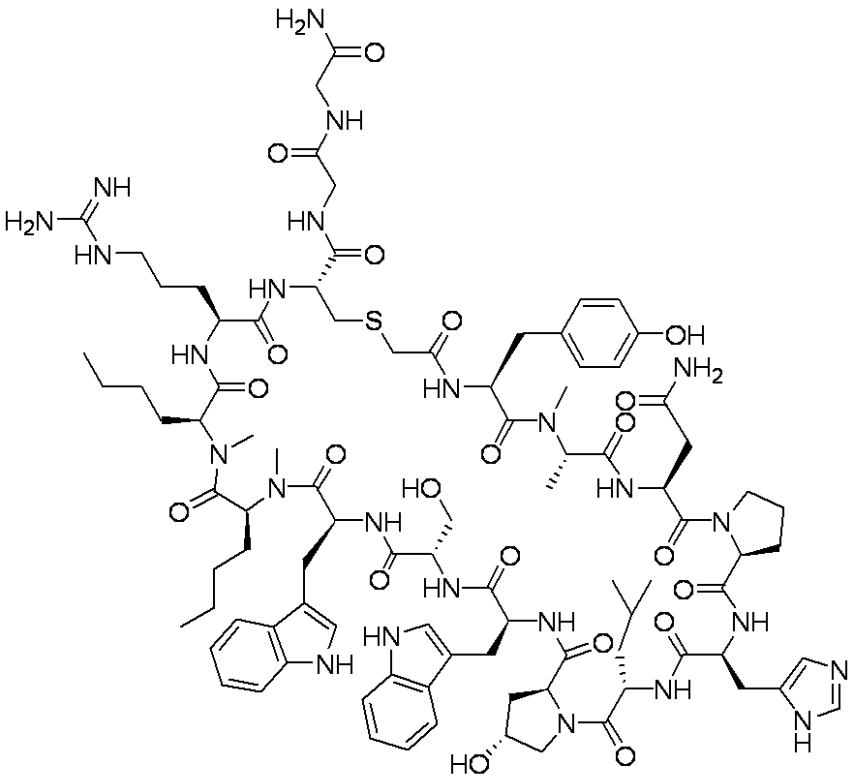
分析条件Ａ：保持時間＝１.９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３.０３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３０８】

実施例６０１７の製造

【化８３９】



実施例6017

実施例６０１７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

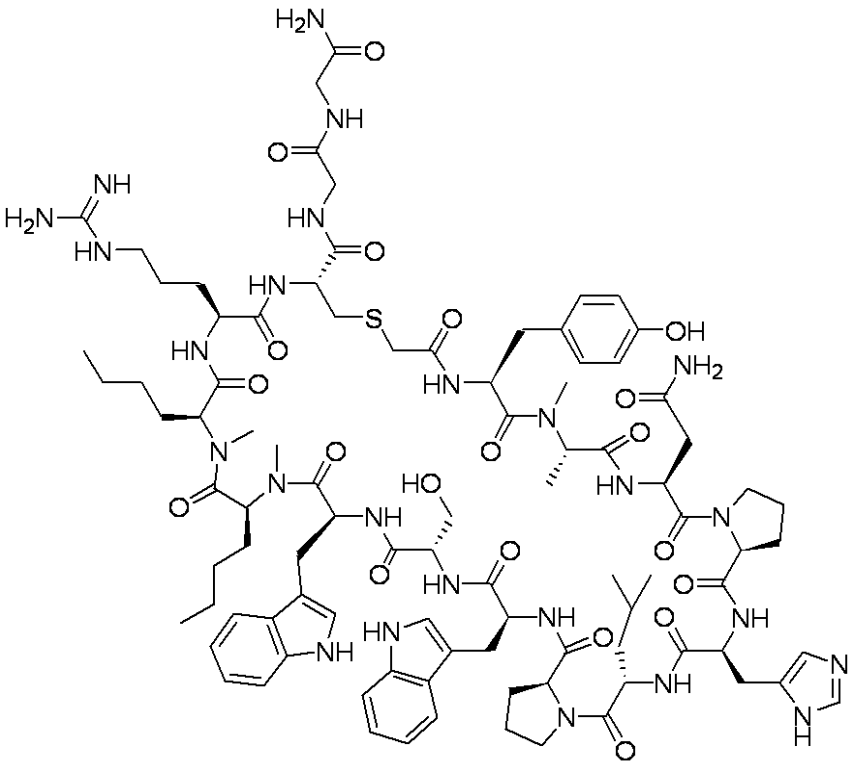
分析条件Ａ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８４.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９８３.１(Ｍ－２Ｈ)

【１３０９】

実施例６０１８の製造

【化８４０】



実施例6018

実施例６０１８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

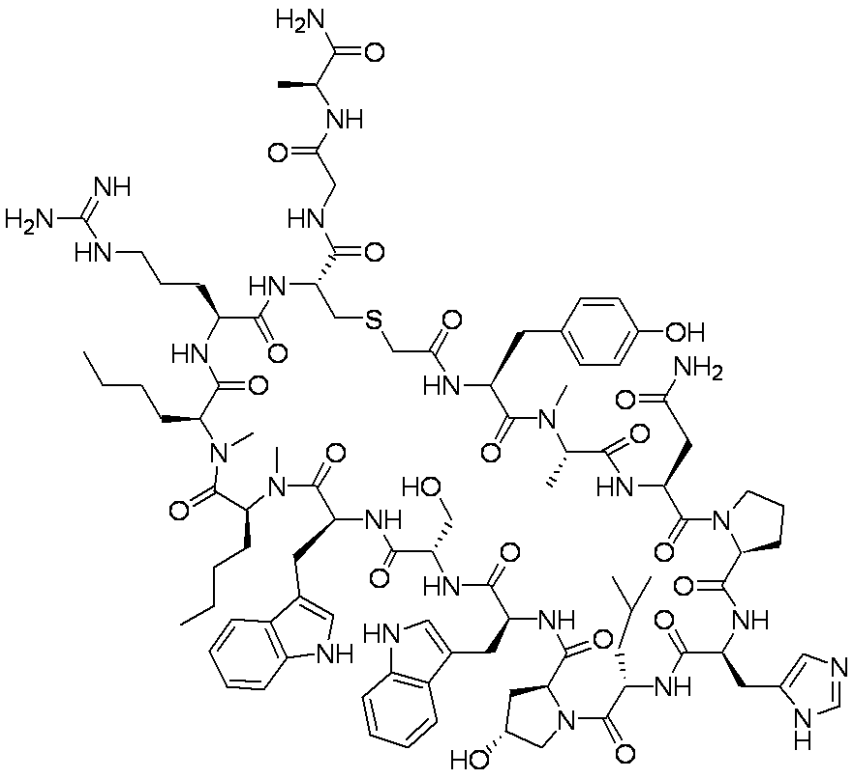
分析条件Ａ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７６.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７６.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１０】

実施例６０１９の製造

【化８４１】



実施例6019

実施例６０１９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：６０～１００％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

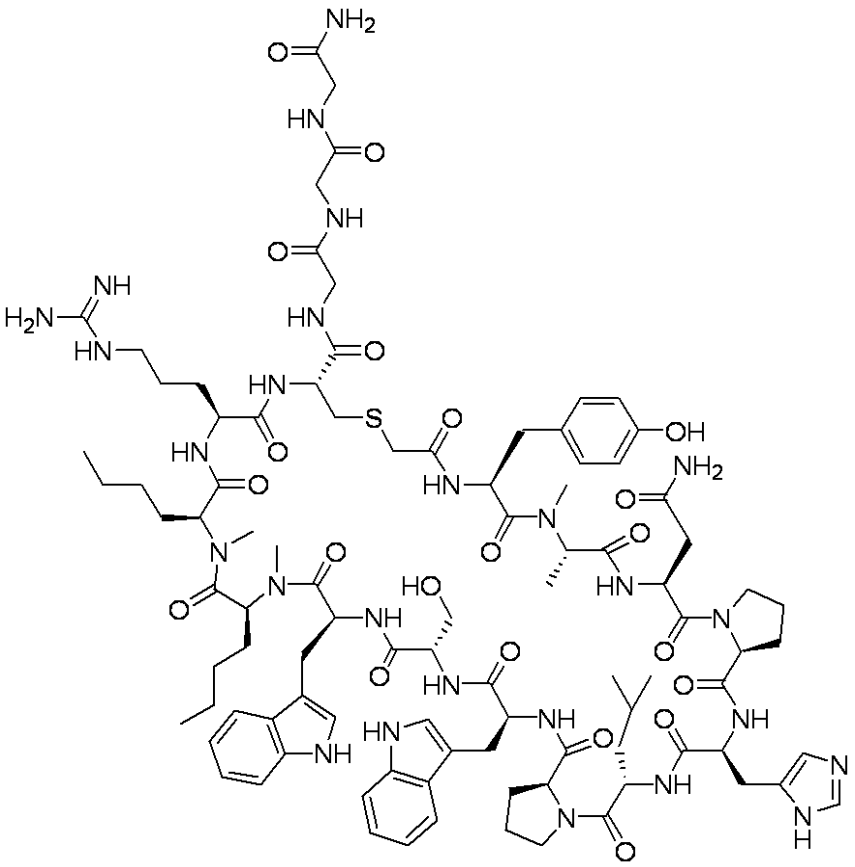
分析条件Ａ：保持時間＝１.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９０.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９１.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１１】

実施例６０２０の製造

【化８４２】



実施例6020

実施例６０２０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

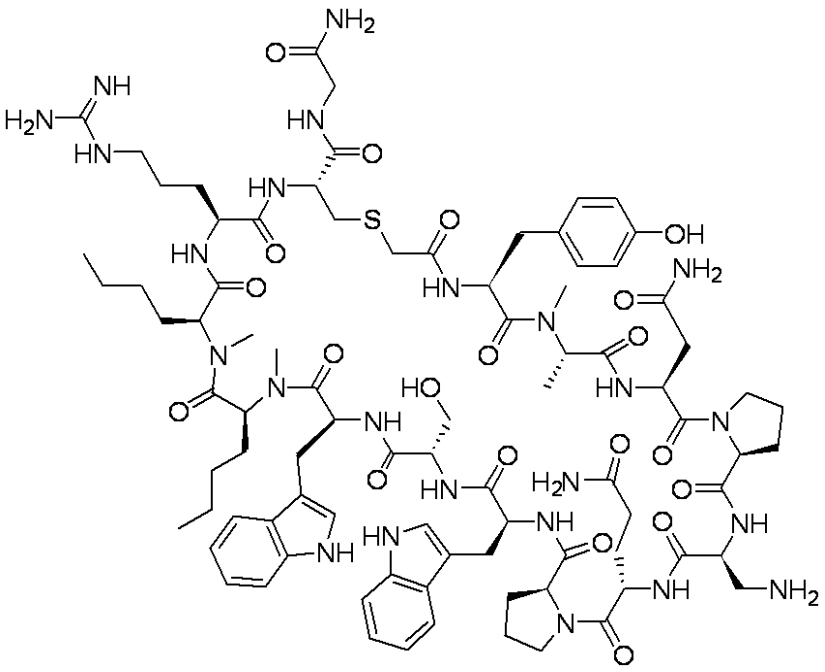
分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００４．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００４．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１２】

実施例６０２１の製造

【化８４３】



実施例6021

実施例６０２１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～５０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２８．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

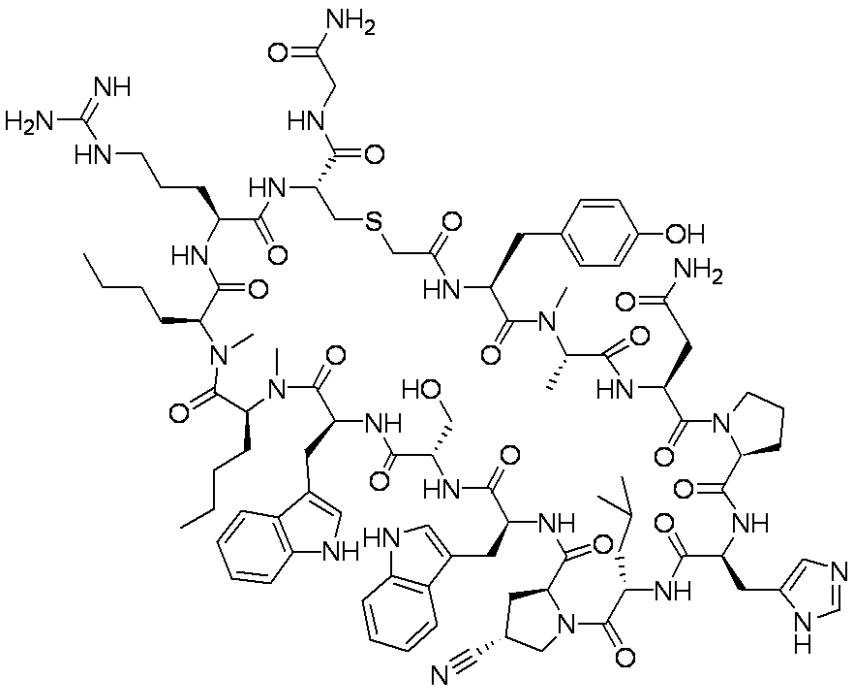
分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１３】

実施例６０２２の製造

【化８４４】



実施例6022

実施例６０２２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５５～９５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

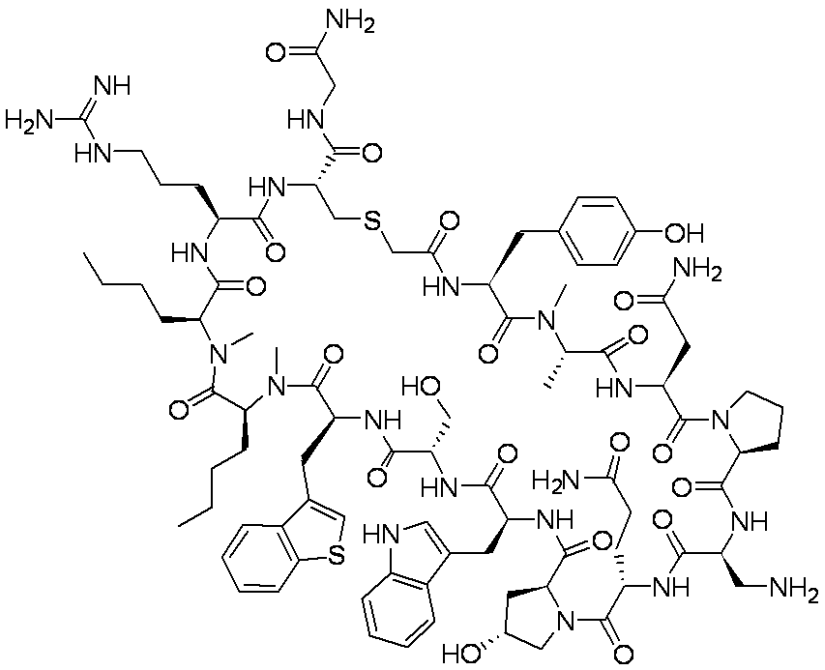
分析条件Ａ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１４】

実施例６０２３の製造

【化８４５】



実施例6023

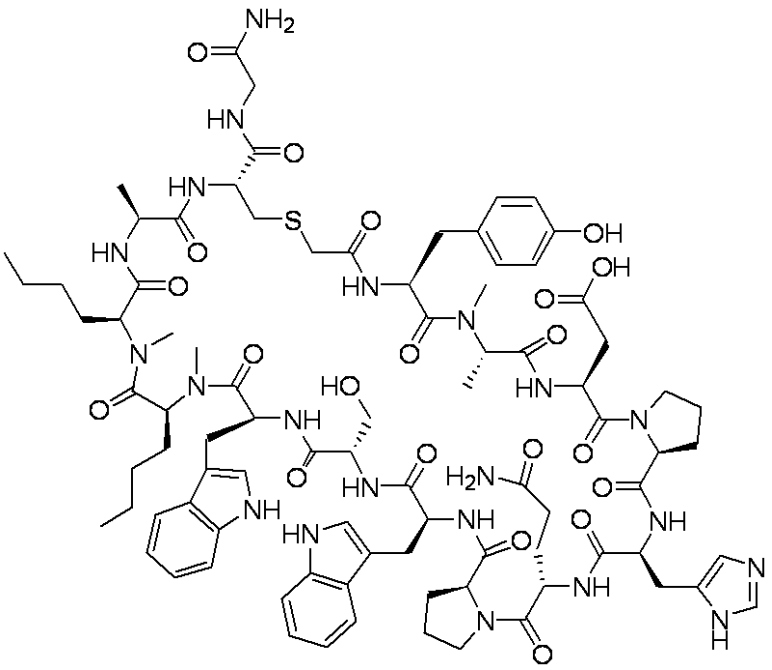
実施例６０２３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１５】

実施例６０２４の製造

【化８４６】



実施例6024

実施例６０２４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

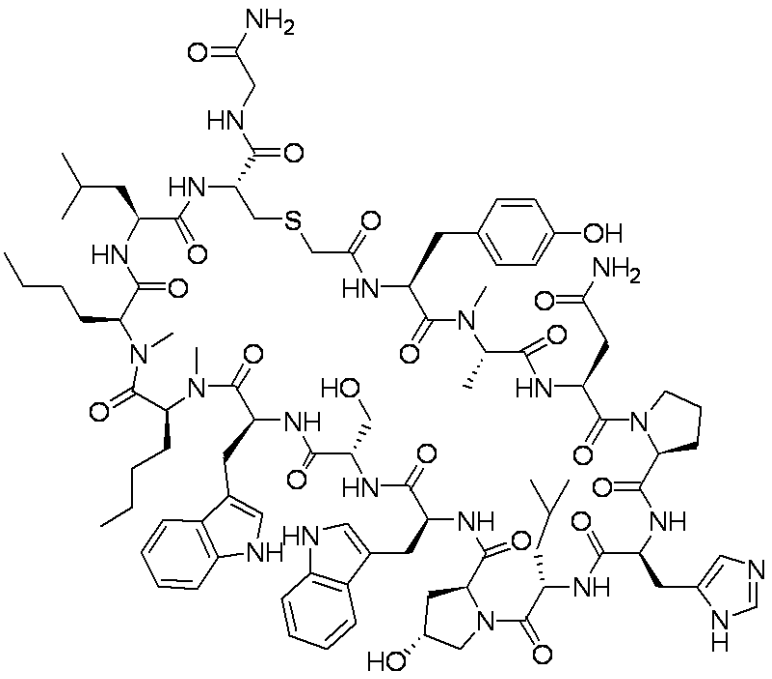
分析条件Ａ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１３.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９１１.９(Ｍ－２Ｈ)

【１３１６】

実施例６０２５の製造

【化８４７】



実施例6025

実施例６０２５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．７㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

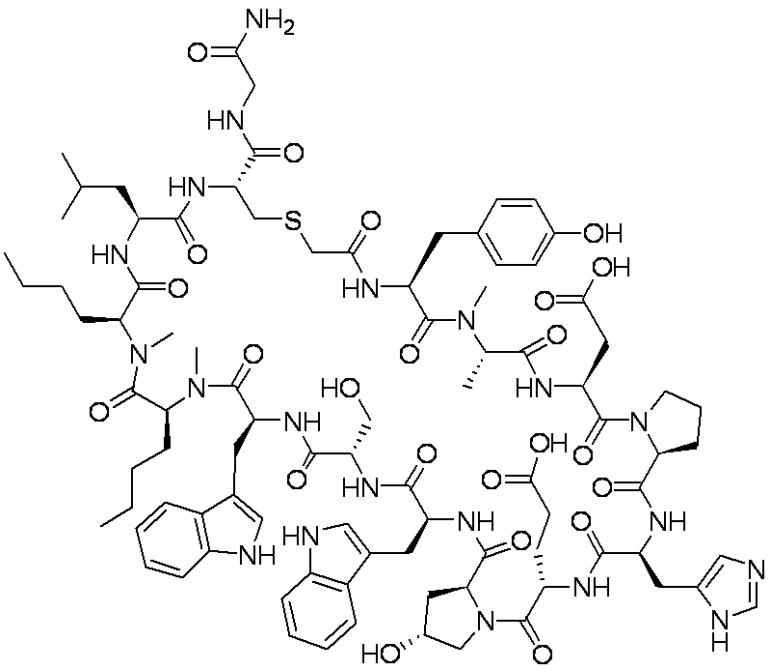
分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１７】

実施例６０２６の製造

【化８４８】



実施例6026

実施例６０２６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

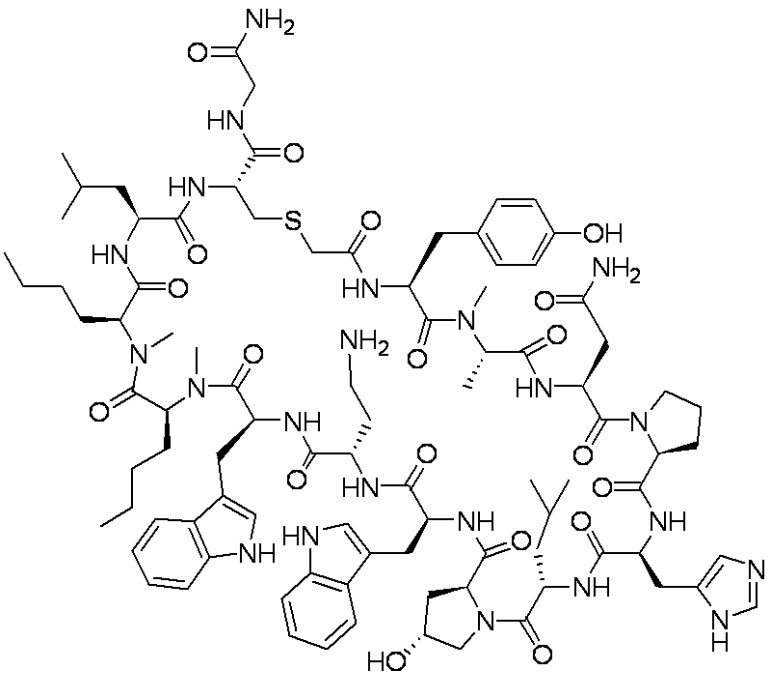
分析条件Ａ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９４０.９(Ｍ－２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９４０.７(Ｍ－２Ｈ)

【１３１８】

実施例６０２７の製造

【化８４９】



実施例6027

実施例６０２７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

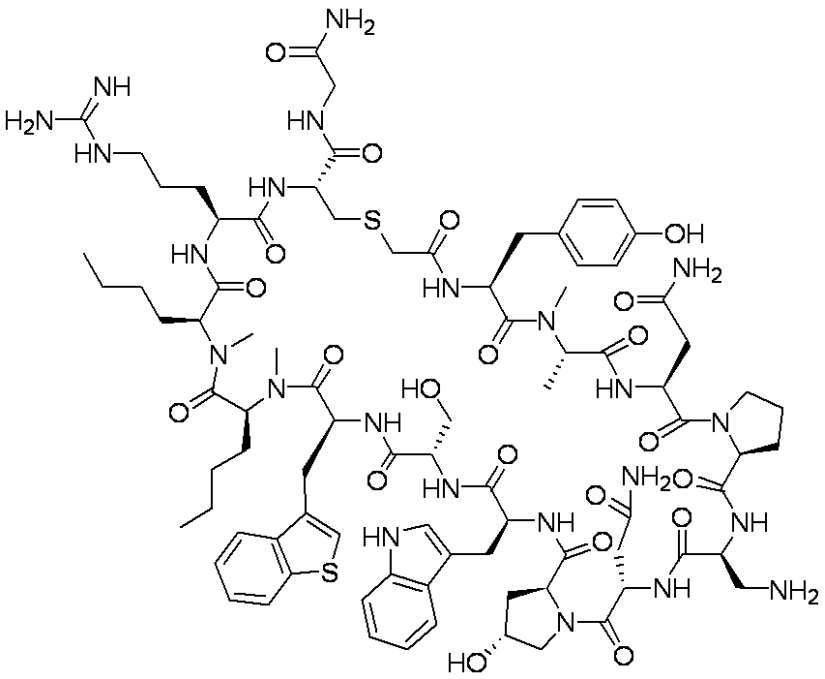
分析条件Ａ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４１.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１３１９】

実施例６０２８の製造

【化８５０】



実施例6028

実施例６０２８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

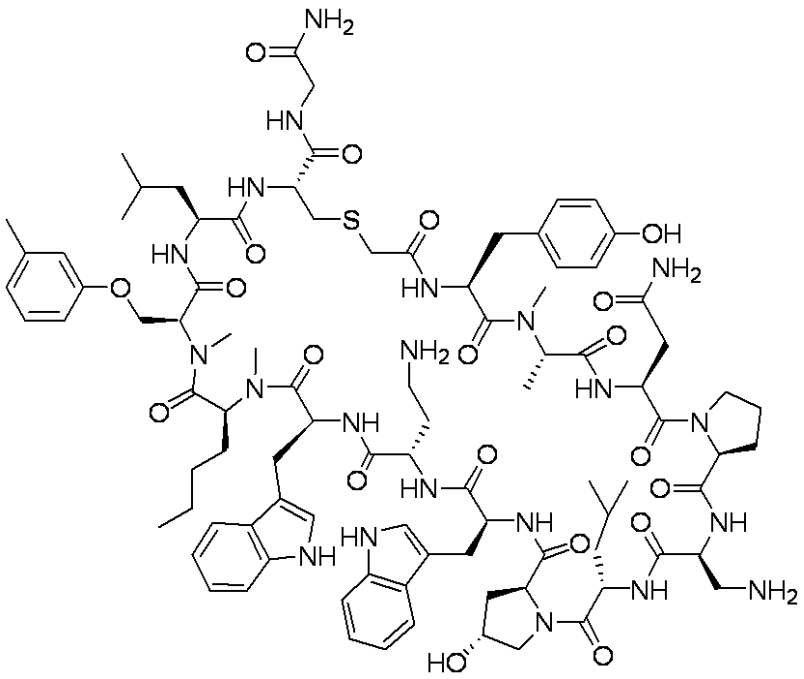
分析条件Ａ：保持時間＝１．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９３７．８(Ｍ－２Ｈ)

【１３２０】

実施例６０２９の製造

【化８５１】



実施例6029

実施例６０２９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

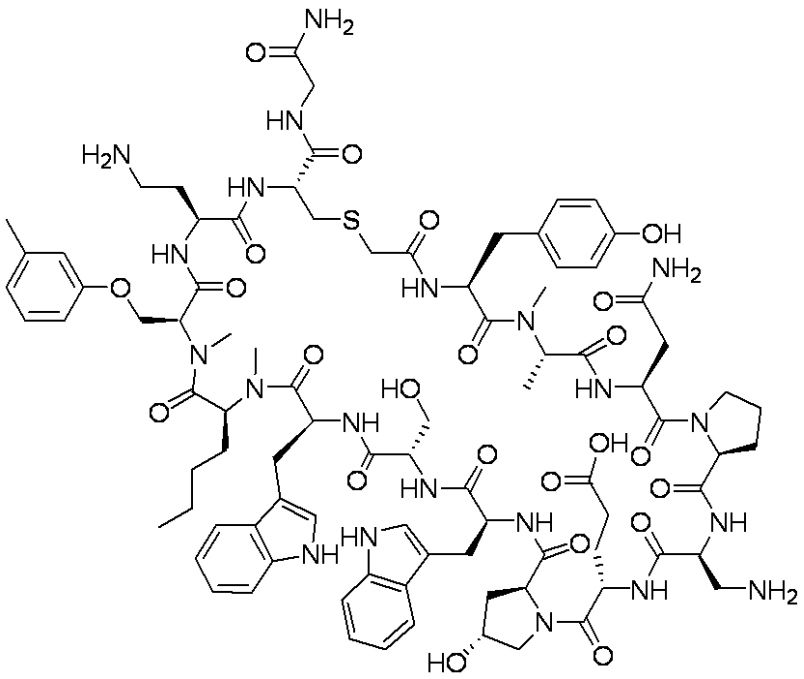
分析条件Ａ：保持時間＝１．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４７．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１３２１】

実施例６０３０の製造

【化８５２】



実施例6030

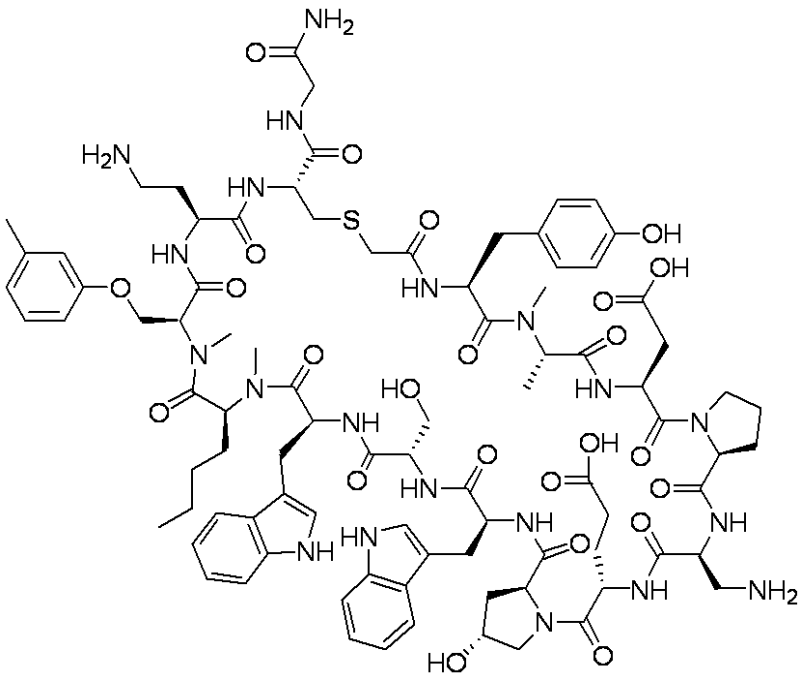
実施例６０３０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５．５㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３２２】

実施例６０３１の製造

【化８５３】



実施例6031

実施例６０３１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)－３－(ｍ－トリルオキシ)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

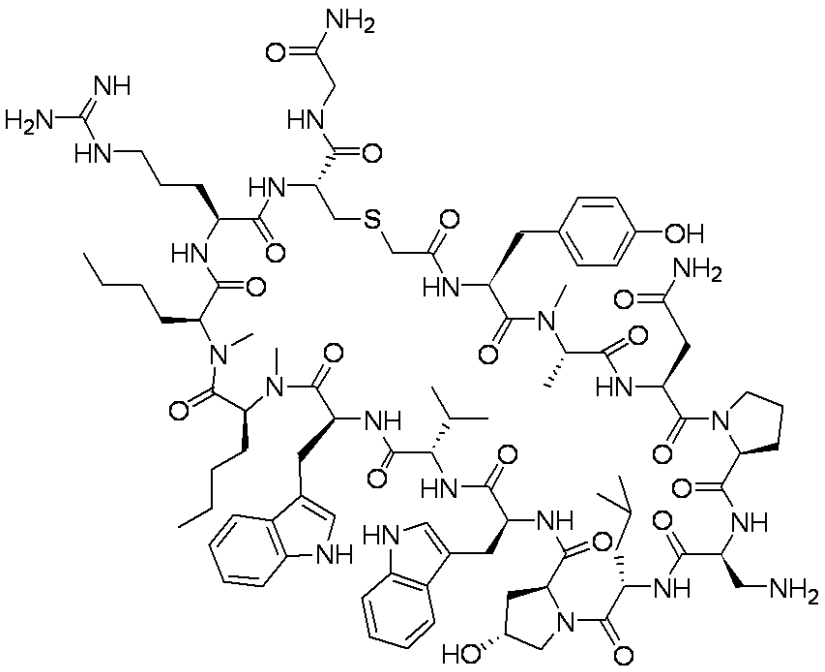
分析条件Ａ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１３２３】

実施例６０３２の製造

【化８５４】



実施例6032

実施例６０３２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

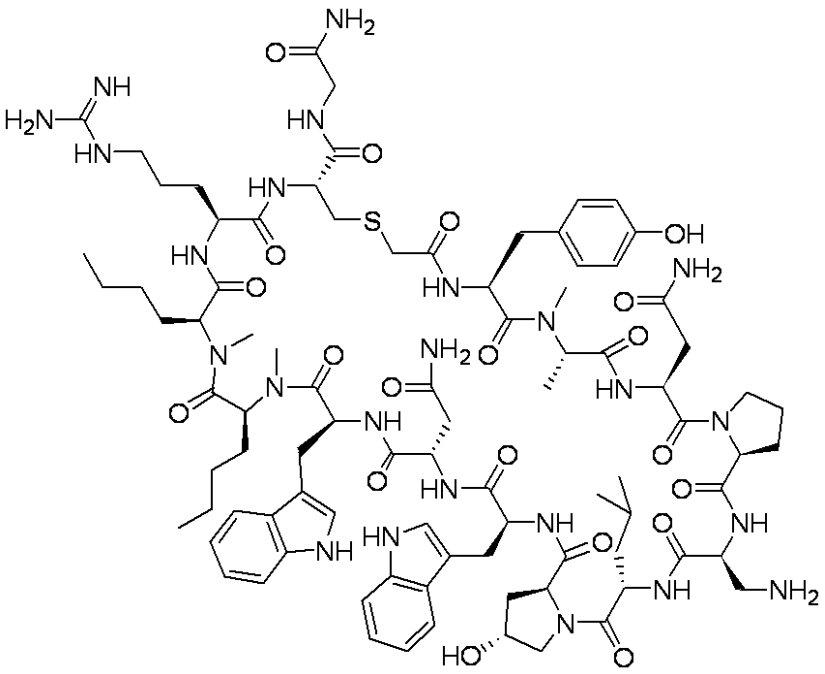
分析条件Ａ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１３２４】

実施例６０３３の製造

【化８５５】



実施例6033

実施例６０３３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

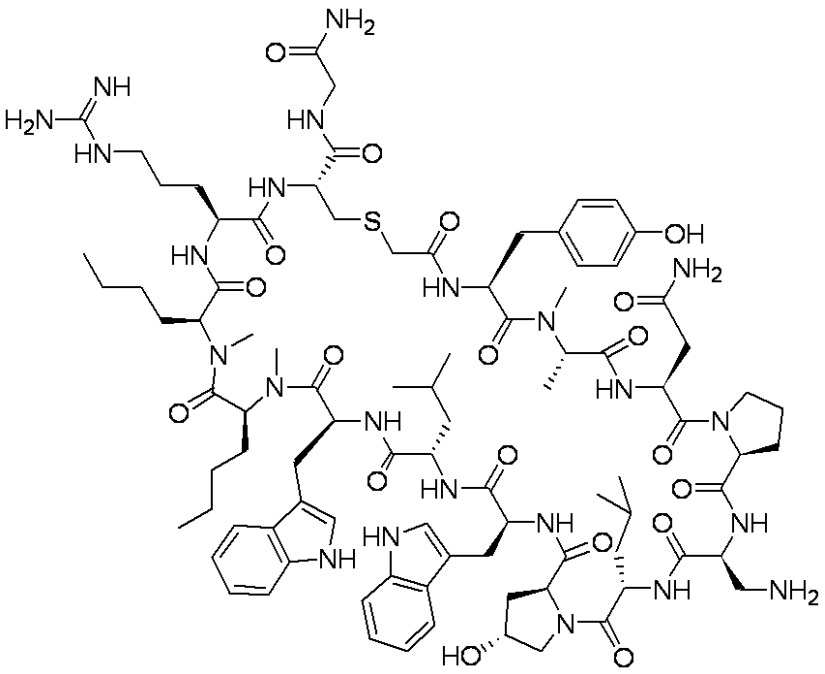
分析条件Ａ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３２５】

実施例６０３４の製造

【化８５６】



実施例6034

実施例６０３４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

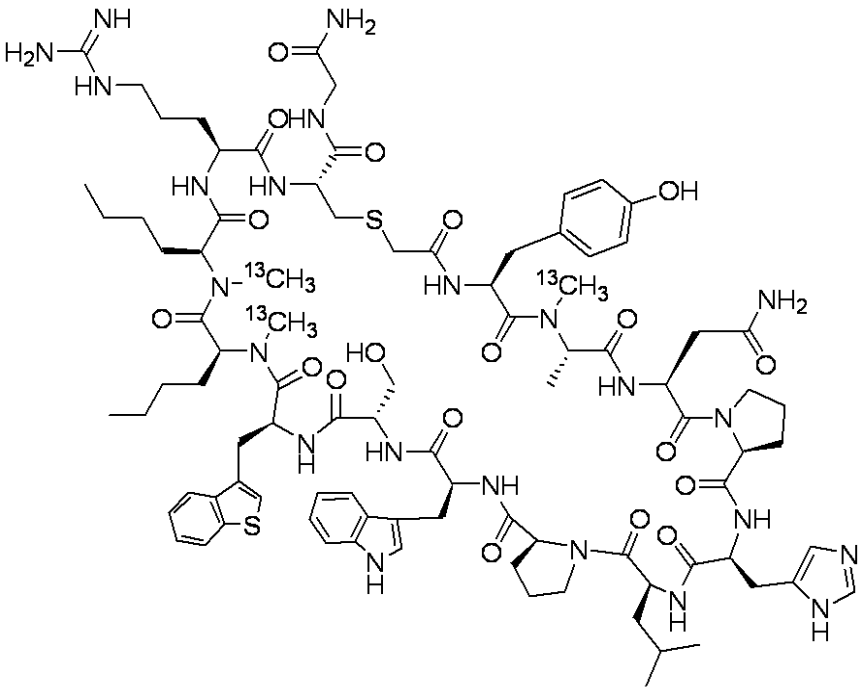
分析条件Ａ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９４１.８(Ｍ－２Ｈ)

【１３２６】

実施例６０３５の製造

【化８５７】



実施例6035

実施例６０３５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)([１３Ｃ]メチル)アミノ)プロパン酸および(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(([１３Ｃ]メチル)アミノ)ヘキサン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

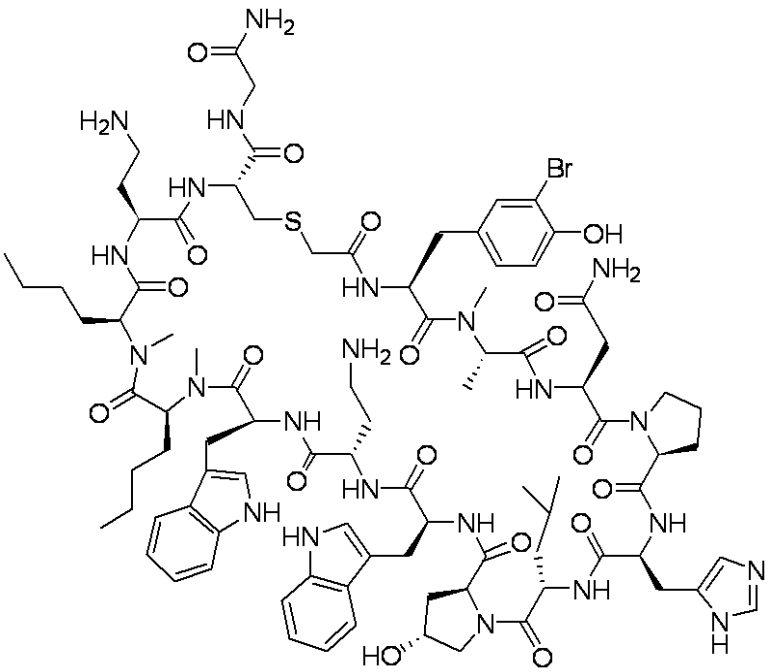
分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９５５．７(Ｍ－２Ｈ)

【１３２７】

実施例６０３６の製造

【化８５８】



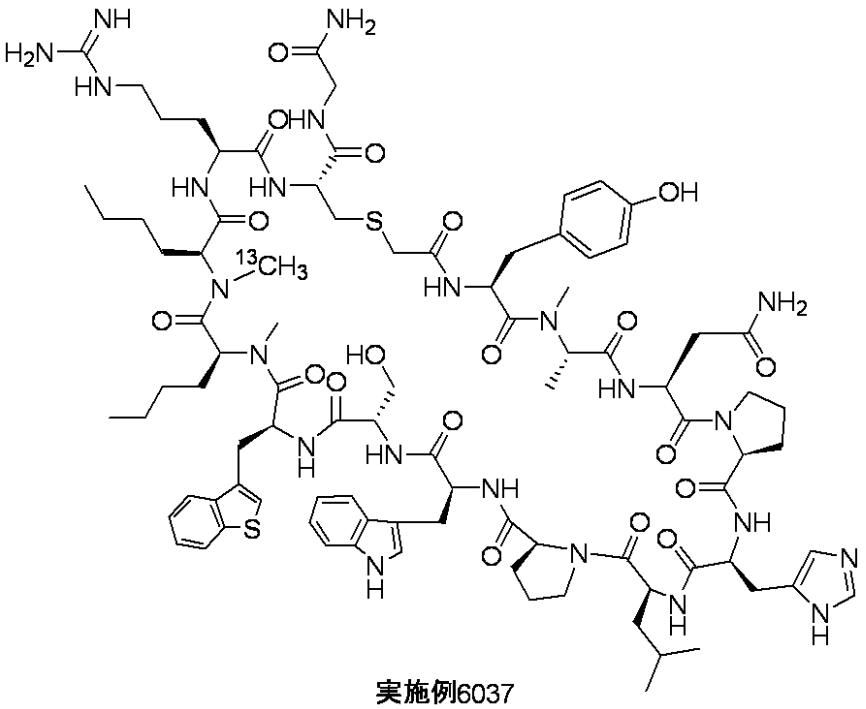
実施例6036

実施例６０３６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。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－(４－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)－３－ブロモフェニル)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４.４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.６(Ｍ＋２Ｈ)

【１３２８】

実施例６０３７の製造

【化８５９】



実施例6037

実施例６０３７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(([^{13}Ｃ]メチル)アミノ)ヘキサン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

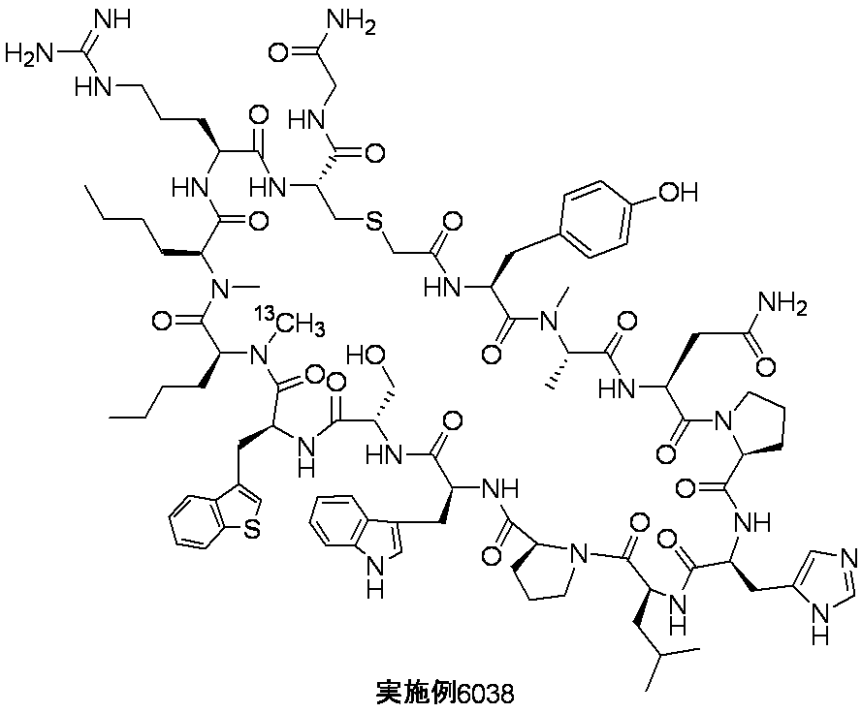
分析条件Ａ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３２９】

実施例６０３８の製造

【化８６０】



実施例6038

実施例６０３８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)(([^{13}Ｃ]メチル)アミノ)ヘキサン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

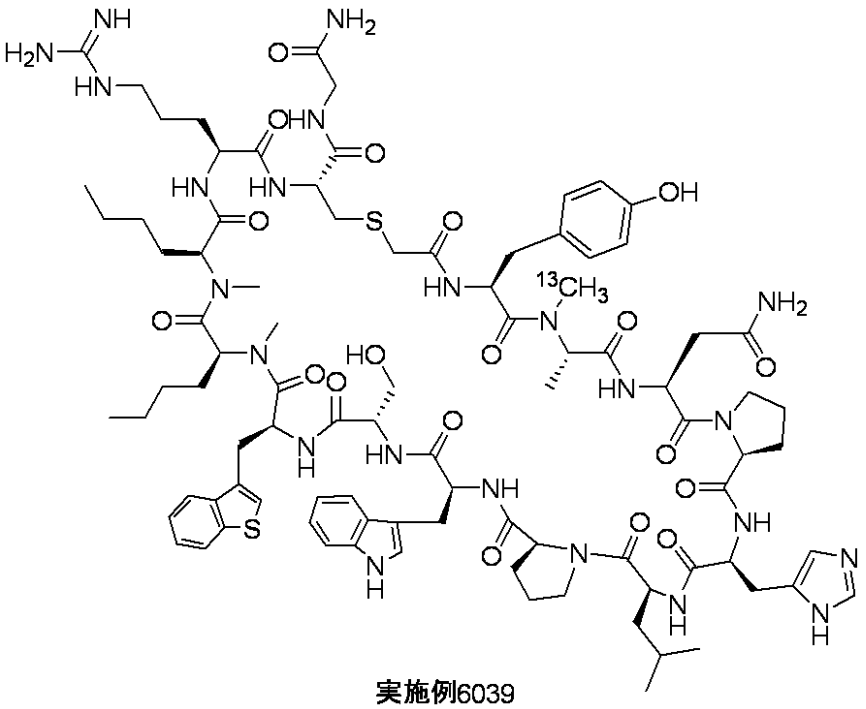
分析条件Ａ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３３０】

実施例６０３９の製造

【化８６１】



実施例6039

実施例６０３９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)([^{13}Ｃ]メチル)アミノ)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

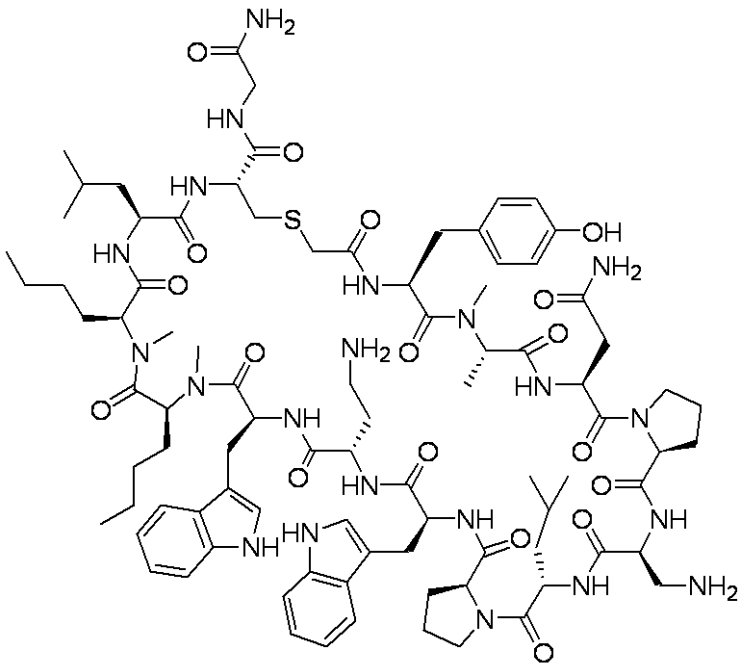
分析条件Ａ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１３３１】

実施例６０４０の製造

【化８６２】



実施例6040

実施例６０４０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

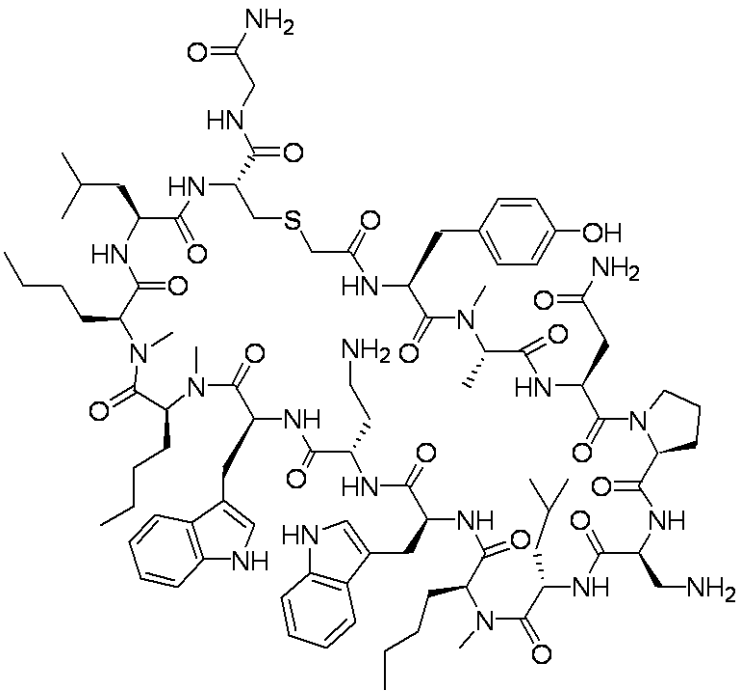
分析条件Ａ：保持時間＝１.６４分

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７５分

【１３３２】

実施例６０４１の製造

【化８６３】



実施例6041

実施例６０４１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

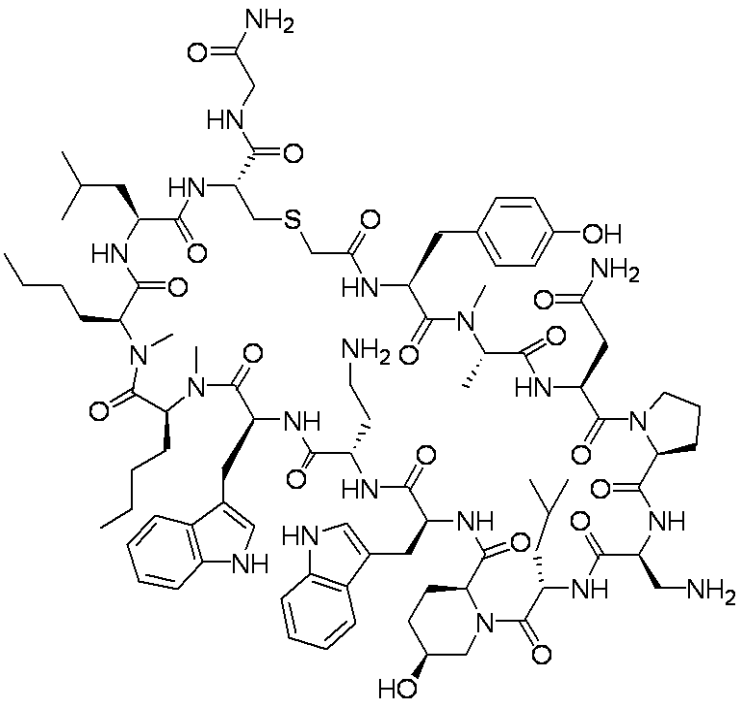
分析条件Ａ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１３３３】

実施例６０４２の製造

【化８６４】



実施例6042

実施例６０４２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(２Ｓ,５Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－５－ヒドロキシピペリジン－２－カルボン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

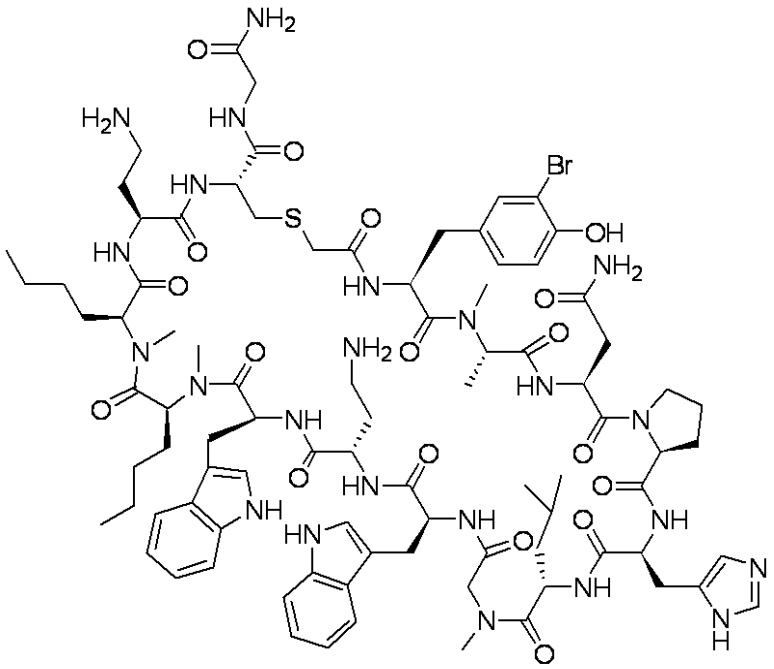
分析条件Ａ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１３３４】

実施例６０４３の製造

【化８６５】



実施例6043

実施例６０４３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。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－(４－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)－３－ブロモフェニル)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

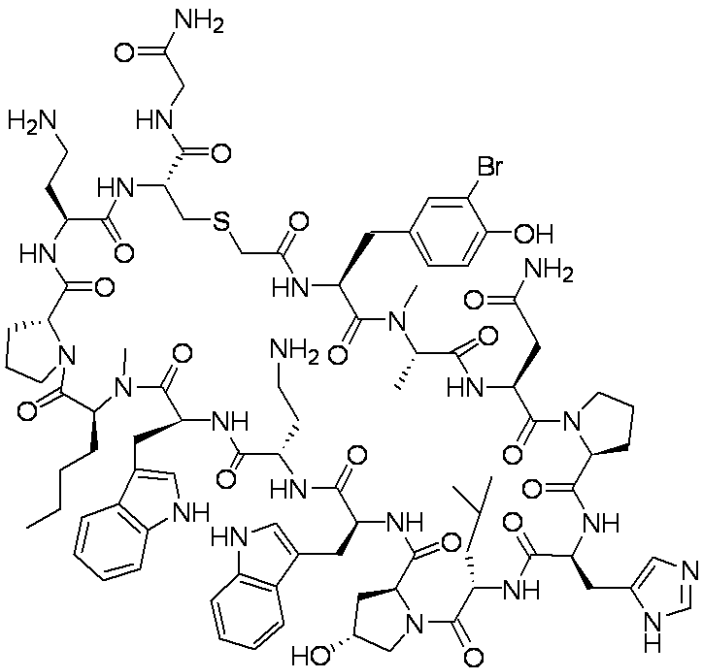
分析条件Ａ：保持時間＝１.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５３.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９５０.６(Ｍ－２Ｈ)

【１３３５】

実施例６０４４の製造

【化８６６】



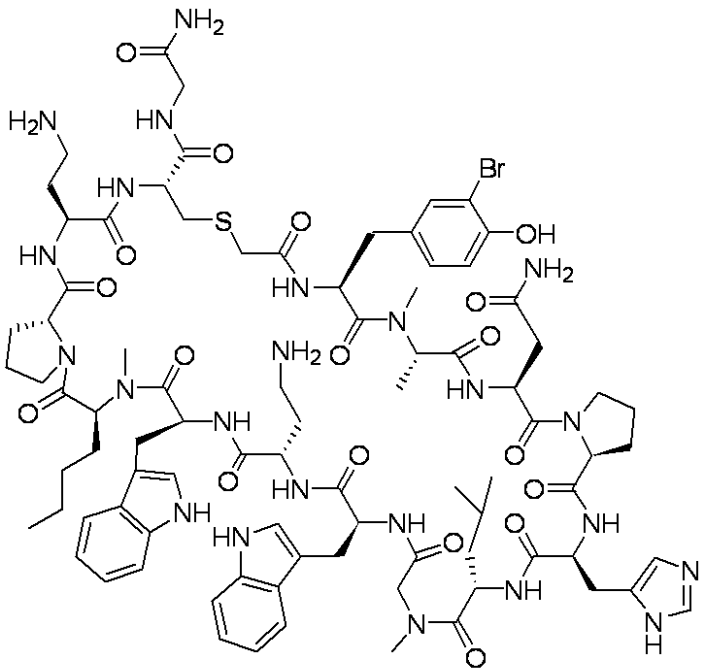
実施例6044

実施例６０４４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。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－(４－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)－３－ブロモフェニル)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８.５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９５７.７(Ｍ－２Ｈ)

【１３３６】

実施例６０４５の製造

【化８６７】



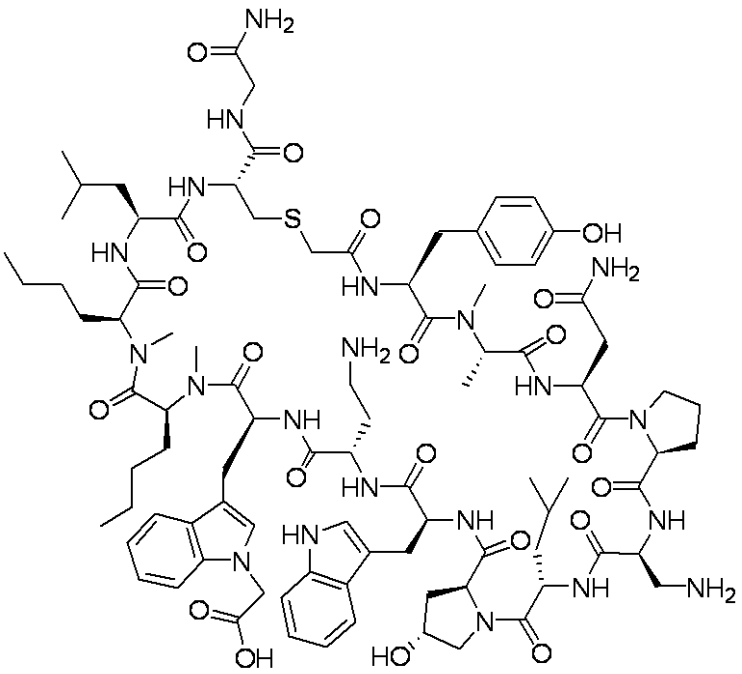
実施例6045

実施例６０４５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。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－(４－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)オキシ)－３－ブロモフェニル)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに０分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３８.７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(－)　ｍ／ｚ　９３５.５(Ｍ－２Ｈ)

【１３３７】

実施例６０４６の製造

【化８６８】



実施例6046

実施例６０４６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。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－(１－(２－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－２－オキソエチル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

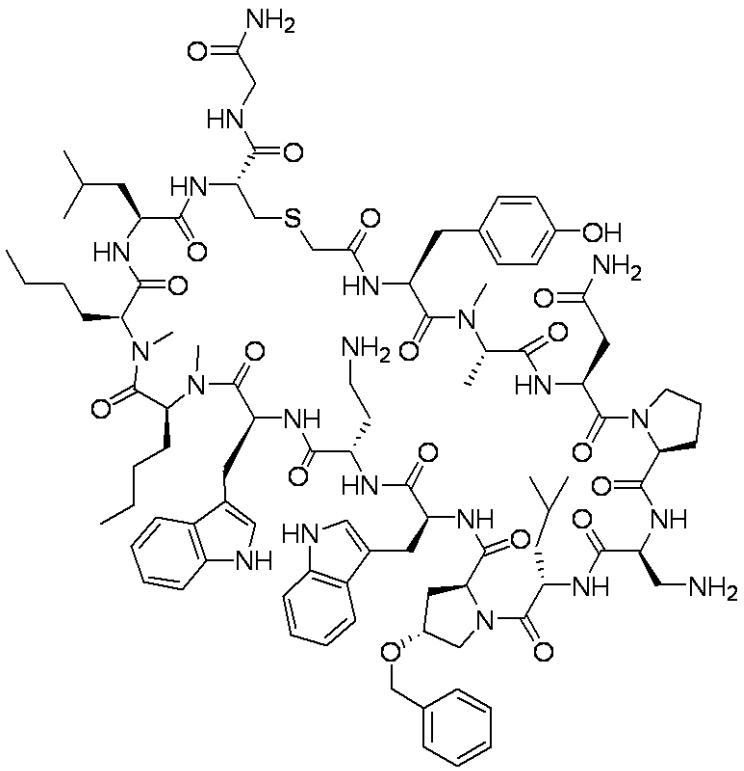
分析条件Ａ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１３３８】

実施例６０４７の製造

【化８６９】



実施例6047

実施例６０４７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－(ベンジルオキシ)ピロリジン－２－カルボン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

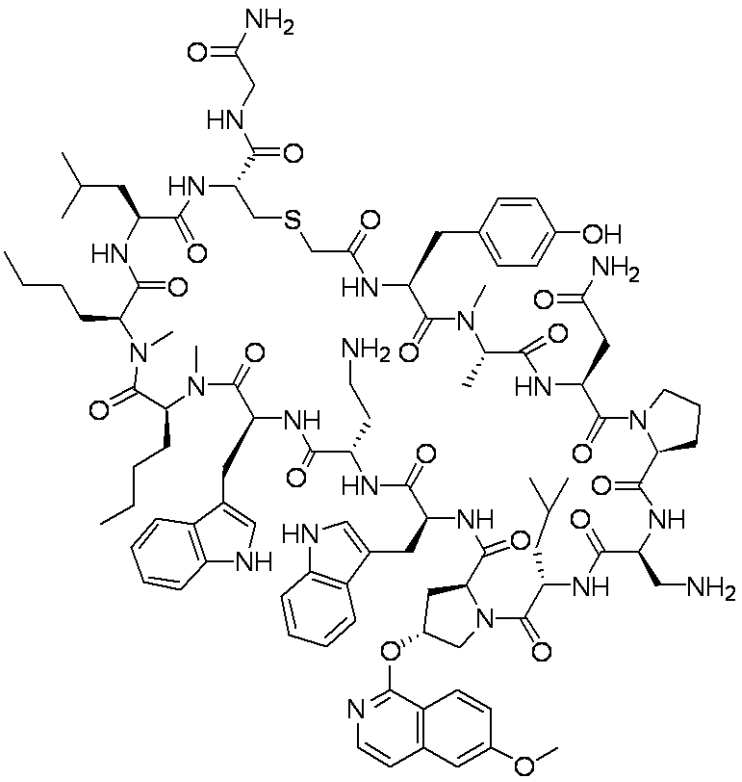
分析条件Ａ：保持時間＝１.８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１３３９】

実施例６０４８の製造

【化８７０】



実施例6048

実施例６０４８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((６－メトキシイソキノリン－１－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．１ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

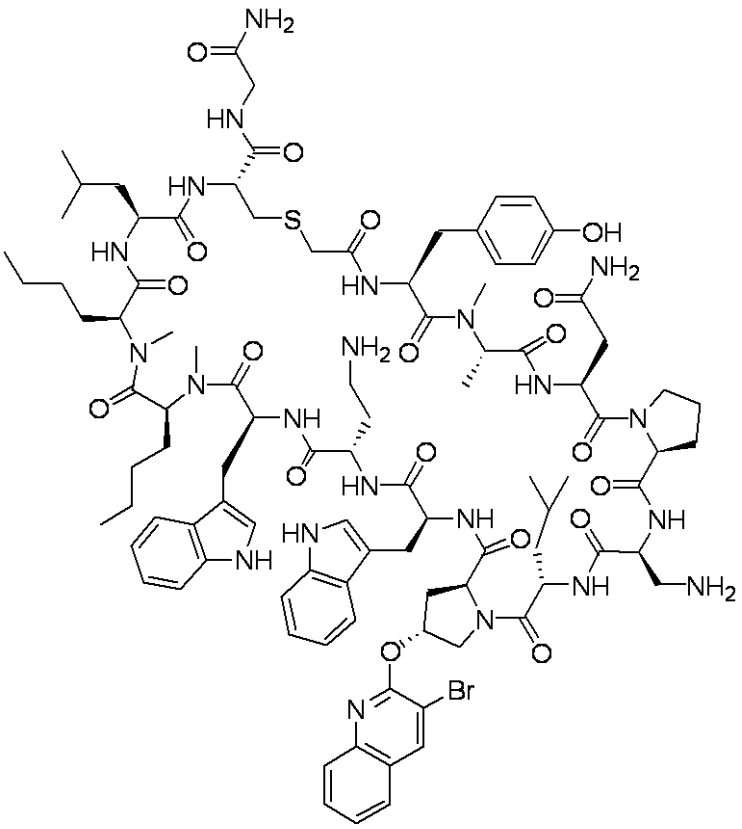
分析条件Ａ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９３．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９４．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１３４０】

実施例６０４９の製造

【化８７１】



実施例6049

実施例６０４９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－((３－ブロモキノリン－２－イル)オキシ)ピロリジン－２－カルボン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～７０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

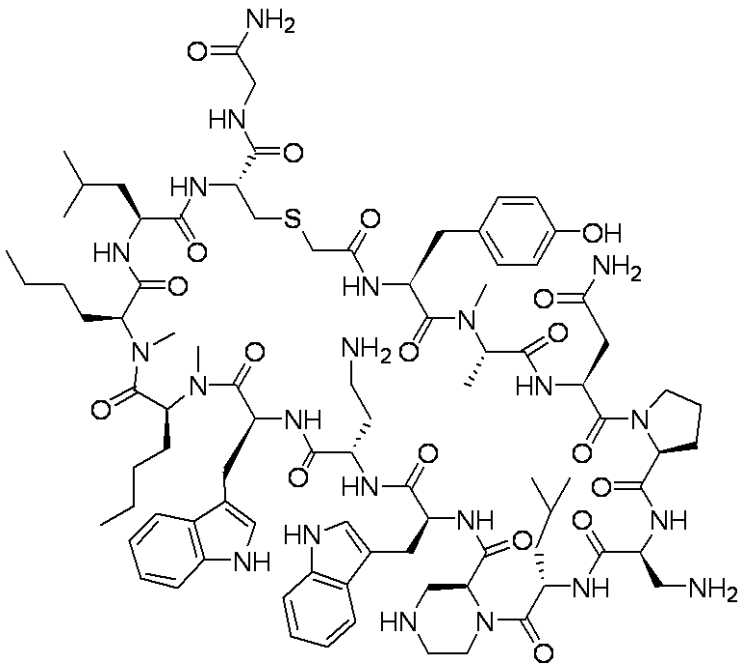
分析条件Ａ：保持時間＝１.９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０１８.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３.０７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０１８.１(Ｍ＋２Ｈ)

【１３４１】

実施例６０５０の製造

【化８７２】



実施例6050

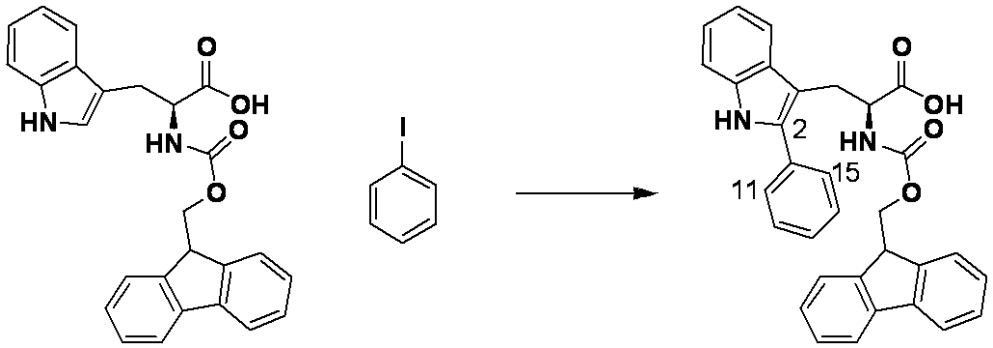
実施例６０５０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。アミノ酸(Ｓ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピペラジン－２－カルボン酸を使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～９５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１４．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１３４２】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸の製造

【化８７３】



１５０mL再利用可能密閉丸底フラスコ中、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸(５００mg、１．１７２mmol)およびテトラフルオロホウ酸銀(Ｉ)(４５６mg、２．３４５mmol)の混合物に、ｒ．ｔ．でN_2下、ヨードベンゼン(４７８mg、２．３４５mmol)のＤＭＦ(３mL)の混合物、続いてトリフルオロ酢酸(０．０９０mL、１．１７２mmol)のＤＭＦ(３mL)中の混合物

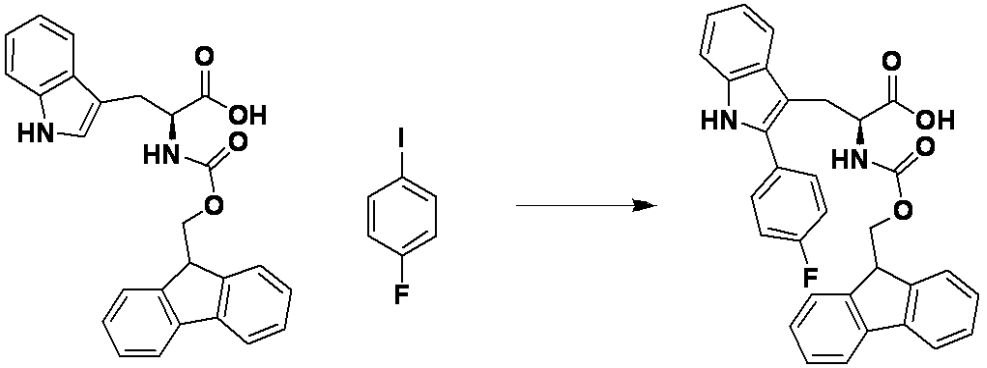
、次いでジアセトキシパラジウム(１３．１６mg、０．０５９mmol)のＤＭＦ(４mL)中の混合物を添加した。フラスコをきつく蓋し、９５℃で油浴中、１７時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ(１５０mL)で希釈し、濾過した。濾液を蒸発し、残渣をＭｅＯＨに溶解し、次の分離方法を使用するＳｈｉｍａｄｚｕ－ＶＰ分取逆相ＨＰＬＣにより精製した。溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ～９０％H_2O～０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ～１０％H_2O～０．１％ＴＦＡ、開始％Ｂ＝５０、最終％Ｂ＝１００、勾配時間＝１０分、停止時間＝１２分、流速＝３０mL／分、カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１９×１００　５μm(２２０nmでＵＶ検出)。保持時間＝８．５１３分の合わせた所望のフラクションを蒸発して、生成物の灰白色固体を得た(２４７mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.70 (br s, 1H), 11.23 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.3, 2H), 7.80 (d, J=8.1, 1H), 7.73 (d, J=7.8, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 4H), 7.49 (t, J=7.6, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (t, J=7.5, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (dd, J=14.4, 8.6, 1H)。インドールＣ２のフェニル環の位置はフェニルプロトンＨ１１／Ｈ１５とインドール炭素Ｃ２の間のＣ－Ｈ長距離相関により示される。光学回転[α]$^{20}_{D}$　－９．８３°(１．７５mg／mL、ＭｅＯＨ)。ＬＣＭＳ　(ＥＳ＋)　ｍ／ｚ＝５０３．１(Ｍ＋Ｈ)、保持時間＝２．２５０分。ＬＣＭＳ２２０nmでＵＶ検出するＳｈｉｍａｄｚｕ－ＶＰ装置およびＷａｔｅｒｓ　ＭＩＣＲＯＭＡＳＳ(登録商標)を使用して実施した。ＨＰＬＣ方法：溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ９０％H_2O０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ１０％H_2O０．１％ＴＦＡ、開始％Ｂ＝０、最終％Ｂ＝１００、勾配時間＝２分、３分で停止時間、流速＝１ml／分、カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)－Ｌｕｎａ、２．０×３０mm、３μm。

【１３４３】

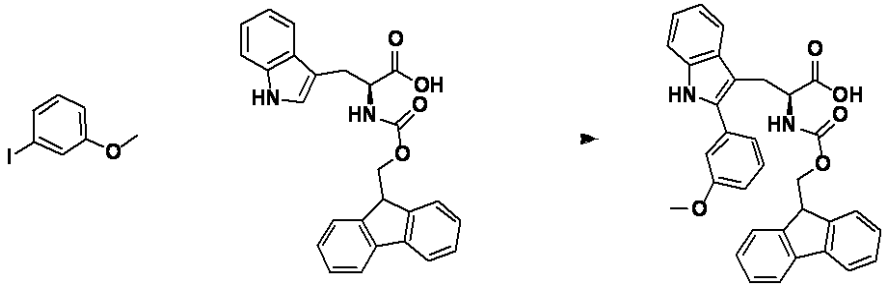
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－フルオロフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸の製造

【化８７４】



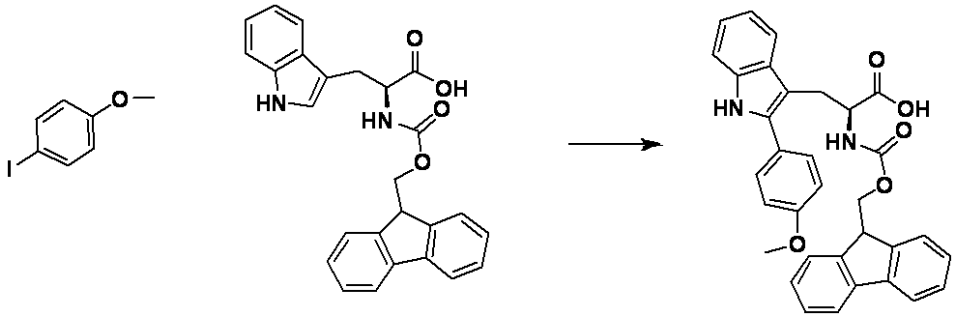
１５０mL再利用可能密閉丸底フラスコ中、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸(１ｇ、２．３４５mmol)およびテトラフルオロホウ酸銀(Ｉ)(０．９１３ｇ、４．６９mmol)の混合物に、ｒ．ｔ．でN_2下、１－フルオロ－４－ヨードベンゼン(１．０４１ｇ、４．６９mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物、続いてトリフルオロ酢酸(０．１８１mL、２．３４５mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物、次いでジアセトキシパラジウム(０．０２６ｇ、０．１１７mmol)のＤＭＦ(５mL)中の混合物を添加した。さらに5mLのＤＭＦを反応混合物に添加した。フラスコをきつく蓋し、反応混合物を、９５℃で油浴中、１８時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ(３００mL)で希釈し、濾過し、濾液を塩水(２×１００mL)で洗浄した。有機溶液を蒸発した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、次の分離方法を使用するＳｈｉｍａｄｚｕ－ＶＰ分取逆相ＨＰＬＣにより精製した。溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ～９０％H_2O～０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ～１０％H_2O～０．１％ＴＦＡ、開始％Ｂ＝５０、最終％Ｂ＝１００、勾配時間＝１０分、停止時間＝１２分、流速＝３０mL／分、カラム：ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　１９×１００　５μm、(２２０nmでＵＶ検出)。保持時間＝８．

６７９分の合わせた所望のフラクションを蒸発して、生成物の灰白色固体を得た(５８６．８mg)。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (br s, 1H), 11.24 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.6, 2H), 7.79 (d, J=8.3, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 5H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.10 (t, J=7.6, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (dd, J=14.4, 8.8, 1H)。[α]$^{20}_{D}$　－１０．０７°(１．３５mg／mL、溶媒)。ＬＣＭＳ　(ＥＳ＋)　m／ｚ＝５２１．０(Ｍ＋Ｈ)、保持時間＝２．２６２分。ＬＣＭＳ２２０nmでＵＶ検出するＳｈｉｍａｄｚｕ－ＶＰ装置およびＷａｔｅｒｓ　ＭＩＣＲＯＭＡＳＳ(登録商標)を使用して実施した。ＨＰＬＣ方法：溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ９０％H_2O０．１％ＴＦＡ、溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ～１０％H_2O～０．１％ＴＦＡ、開始％Ｂ＝０、最終％Ｂ＝１００、勾配時間＝２分、３分で停止時間、流速＝１ml／分、カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)－Ｌｕｎａ、２．０×３０mm、３μm。
【１３４４】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸の製造
【化８７５】



１５０mL密閉丸底フラスコに、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸(１ｇ、２．３４５mmol)、テトラフルオロホウ酸銀(Ｉ)(０．９１３ｇ、４．６９mmol)、ＤＭＦ(２０mL)、３－ヨードアニソール(１．０９８ｇ、４．６９mmol)、２,２,２－トリフルオロ酢酸(０．１８１mL、２．３４５mmol)およびジアセトキシパラジウム(０．０２６ｇ、０．１１７mmol)を添加した。混合物を窒素で５分通気／脱気した。フラスコをきつく蓋し、混合物を９５℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ(３００mL)で希釈し、濾過し、濾液を塩水(２×１００mL)で洗浄した。有機溶液を蒸発した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＢＩＯＴＡＧＥ(登録商標)シリカゲルカラム２５ｍ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝０～１００％)で精製して、生成物(５６０mg、４２％)を明褐色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.19 (s, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 3H), 7.53 - 7.04 (m, 13H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 2H)；[α]$^{20}_{D}$　－１０．３５°(２．８８mg／mL、ＭｅＯＨ)。ＬＣＭＳ保持時間＝１．８６２分、ｍ／ｚ＝５３３(Ｍ＋Ｈ)、９５．０％純度。ＬＣＭＳデータを、次の設定を使用するＳｈｉｍａｄｚｕ分析的ＬＣ／ＭＩＣＲＯＭＡＳＳ(登録商標)Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣ(ＥＳＩ＋)で２２０nmで得た。ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　３μm　Ｃ１８、２×５０mmカラム、０～１００％Ｂ(Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレード水)、(Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレード水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル)の勾配を流速１mL／分で２分かけて、１分維持。
【１３４５】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸の製造

【化８７６】

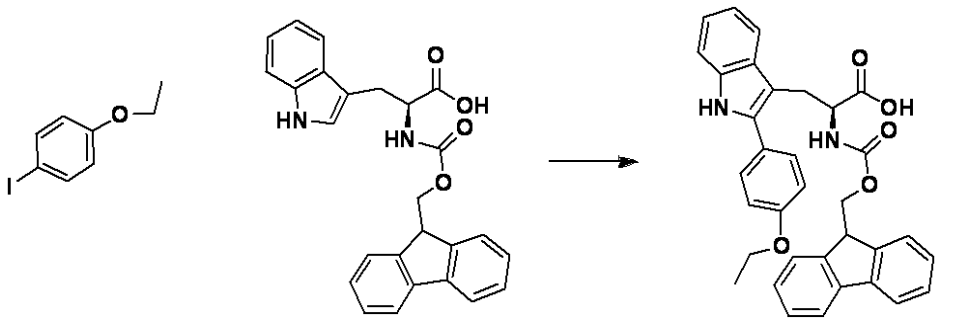


(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸(１．１２ｇ、８５％)を、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸および１－ヨード－４－メトキシベンゼンから、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸について記載する方法により得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.89 - 12.48 (m, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 2H), 7.72 - 7.58 (m, 5H), 7.46 - 7.22 (m, 6H), 7.11 - 6.94 (m, 4H), 4.30 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 3H), 3.84 - 3.77 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 1H)；[α]$^{20}_{D}$　－９．４４°(３．０５mg／mL、ＭｅＯＨ)。ＬＣＭＳ保持時間＝１．８１０分、ｍ／ｚ＝５３３(Ｍ＋Ｈ)、９７．３％純度。ＬＣＭＳデータを、次の設定を使用するＳｈｉｍａｄｚｕ分析的ＬＣ／ＭＩＣＲＯＭＡＳＳ(登録商標)Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣ(ＥＳＩ＋)で２２０nmで得た。ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　３μｍ　Ｃ１８、２×５０mmカラム、０～１００％Ｂ(Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレード水)、(Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレード水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル)の勾配を流速１mL／分で２分かけて、１分維持。

【１３４６】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－エトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸の製造

【化８７７】



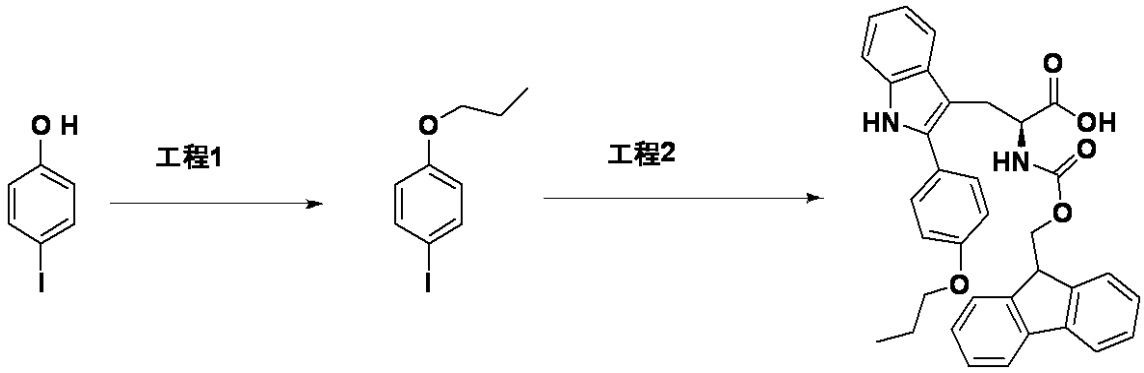
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－エトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸(１．１１ｇ、６６％)を、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸および１－ヨード－４－エトキシベンゼンから、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸について記載する方法により得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 8H), 7.33 - 7.12 (m, 4H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 5.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J=6.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 4H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 1.44 - 1.36 (t, J=8.0Hz, 3H)；[α]$^{20}_{D}$　－１０．６

８°(４.０１mg／mL、ＭｅＯＨ)。ＬＣＭＳ保持時間＝１.８９８分、ｍ／ｚ　５４７＝(Ｍ＋Ｈ)、９８.２％純度。ＬＣＭＳデータを、次の設定を使用するＳｈｉｍａｄｚｕ分析的ＬＣ／ＭＩＣＲＯＭＡＳＳ(登録商標)Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣ(ＥＳＩ＋)で２２０nmで得た。ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　３μｍ　Ｃ１８、２×５０mmカラム、０～１００％Ｂ(Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル／０.１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレード水)、(Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレード水／０.１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル)の勾配を流速１mL／分で２分かけて、１分維持。

【１３４７】

(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－プロポキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸の製造

【化８７８】



工程１：１－ヨード－４－プロポキシベンゼン

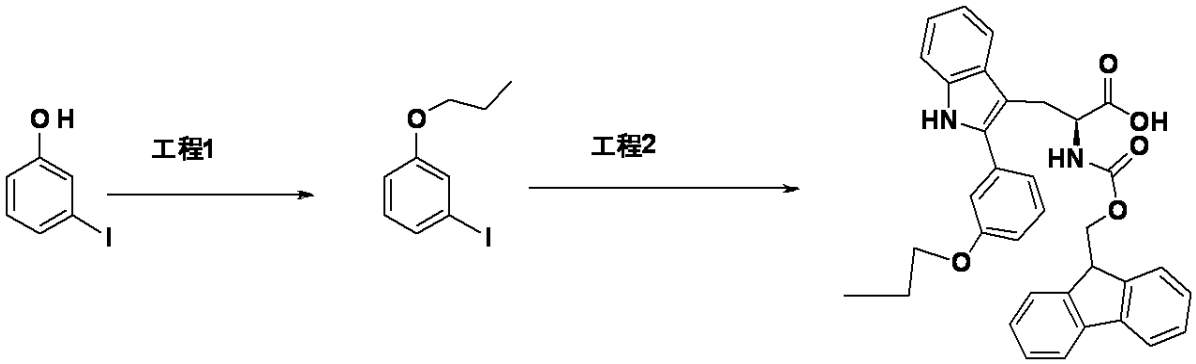
４－ヨードフェノール(３ｇ、１３.６４mmol)、１－ブロモプロパン(１.８４５ｇ、１５.００mmol)および炭酸ナトリウム(７.５４ｇ、５４.５mmol)のＤＭＦ(３０mL)懸濁液を、８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を水(２５０mL)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(３×７５mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を０.５Ｍ　ＮａＯＨ(２×５０mL)および水(２×５０mL)およびで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を除去した。粗製の生成物(３.１１ｇ)を得て、これをさらに精製することなく次反応で使用した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.61 - 7.53 (m, 2H), 6.74 - 6.67 (m, 2H), 3.90 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H)

【１３４８】

工程２：

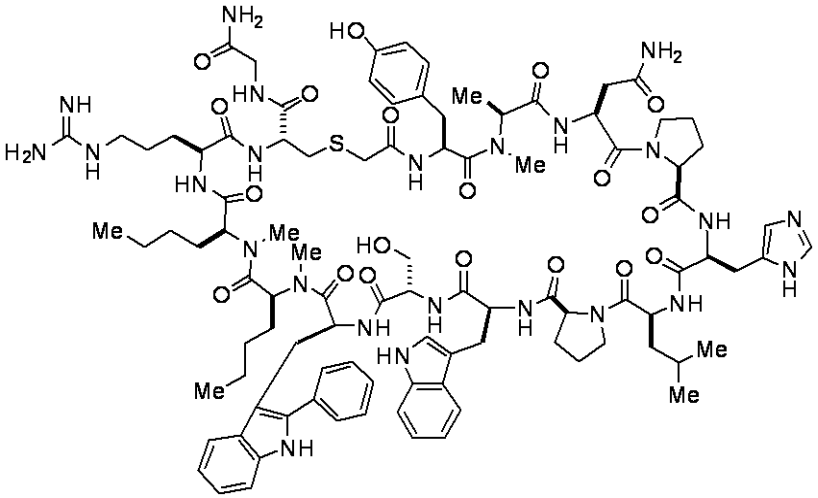
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－プロポキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸(８３０mg、５７％)を、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸および１－ヨード－４－プロポキシベンゼンから、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸について記載する方法により得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.14 (s, 1H), 7.83 - 7.59 (m, 3H), 7.54 - 7.12 (m, 11H), 6.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.43 - 5.12 (m, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 1H), 4.29 - 4.05 (m, 3H), 3.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.63 - 3.41 (m, 2H), 1.79 (sxt, J=7.0 Hz, 2H), 1.09 - 0.98 (m, 3H)；$[\alpha]^{20}_D$　－７.５４°(３.０５mg／mL、ＭｅＯＨ)。ＬＣＭＳ保持時間＝１.９５２分、ｍ／ｚ＝５６１(Ｍ＋Ｈ)、９９.１％純度。ＬＣＭＳデータを、次の設定を使用するＳｈｉｍａｄｚｕ分析的ＬＣ／ＭＩＣＲＯＭＡＳＳ(登録商標)Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣ(ＥＳＩ＋)で２２０nmで得た。ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　３μｍ　Ｃ１８、２×５０mmカラム、０～１００％Ｂ(Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル／０.１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレード水)、(Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレード水／０.１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル)の勾配を流速１mL／分で２分かけて、１分維持。

【１３４９】
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－プロポキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸の製造
【化８７９】



工程１：
ヨード－３－プロポキシベンゼン(３．５３ｇ、９８％)を、３－ヨードフェノールおよび１－ブロモプロパンから、１－ヨード－４－プロポキシベンゼンについて記載する方法を使用して得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 3.91 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.82 (sxt, J=7.0 Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H)
【１３５０】
工程２：
(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－プロポキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸(１．２５ｇ、８３％)を、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸および１－ヨード－３－プロポキシベンゼンから、(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸について記載する方法により得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.53 - 7.09 (m, 13H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 5.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.93 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.60 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.52 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H)；[α]$^{20}_{D}$　－１１．３４°(４．２５mg／mL、ＭｅＯＨ)。ＬＣＭＳ保持時間＝１．９７２分、ｍ／ｚ＝５６１(Ｍ＋Ｈ)、９９．０％純度。ＬＣＭＳデータを、次の設定を使用するＳｈｉｍａｄｚｕ分析的ＬＣ／ＭＩＣＲＯＭＡＳＳ(登録商標)Ｐｌａｔｆｏｒｍ　ＬＣ(ＥＳＩ＋)で２２０nmで得た。ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ(登録商標)Ｌｕｎａ　３μｍ　Ｃ１８、２×５０mmカラム、０～１００％Ｂ(Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレード水)、(Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレード水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードアセトニトリル)の勾配を流速１mL／分で２分かけて、１分維持。
【１３５１】
実施例７００１の製造

【化８８０】



実施例７００１を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－フェニル－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８６.４(Ｍ＋２Ｈ)

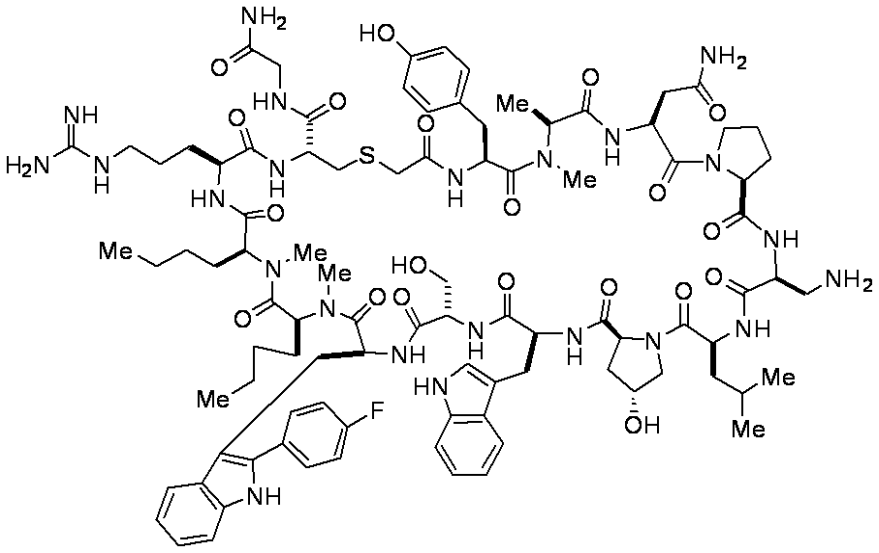
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８６.４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１９６９.９８９４、実測値：１９６９.９８６５　(Ｍ＋Ｈ)；計算値：９８５.４９８３、実測値：９８５.４９６４(Ｍ＋２Ｈ)；計算値：６５７.３３４７、実測値：６５７.３３２７　(Ｍ＋３Ｈ)。

【１３５２】

実施例７００２の製造

【化８８１】



実施例７００２を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－フルオロフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５５～９５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７７.４(Ｍ＋２Ｈ)

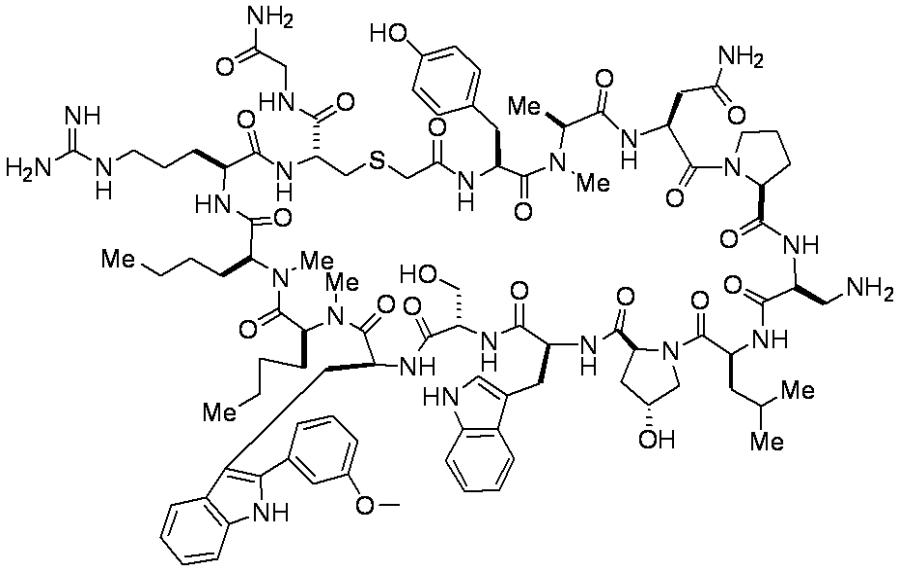
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７７.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７６.９８５６、実測値：９７６.９８３８(Ｍ＋２Ｈ)

【１３５３】

実施例７００３の製造

【化８８２】



実施例７００３を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾

配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８３．９(Ｍ＋２Ｈ)

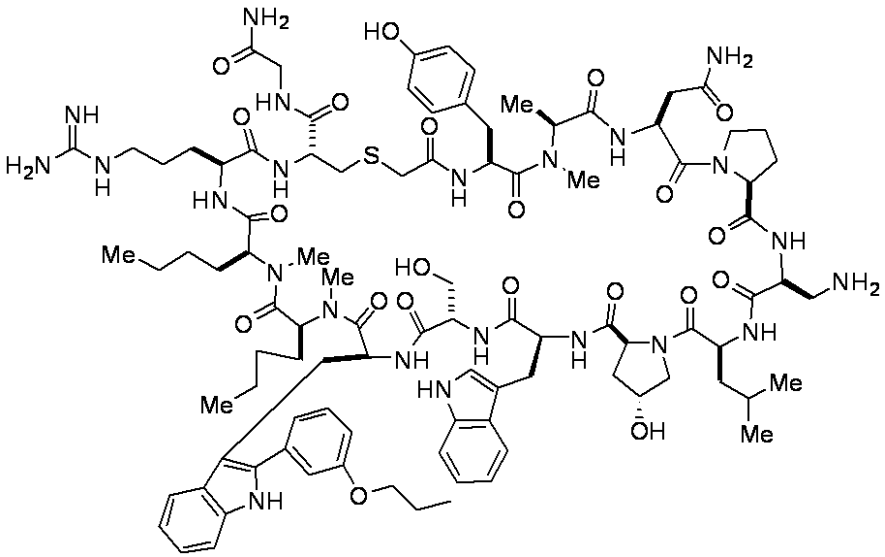
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８３．１(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８２．９９５６、実測値：９８２．９９３６(Ｍ＋２Ｈ)

【１３５４】

実施例７００４の製造

【化８８３】



実施例７００４を、次の一般的方法からなる実施例７００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(３－プロポキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９９６．７(Ｍ＋２Ｈ)

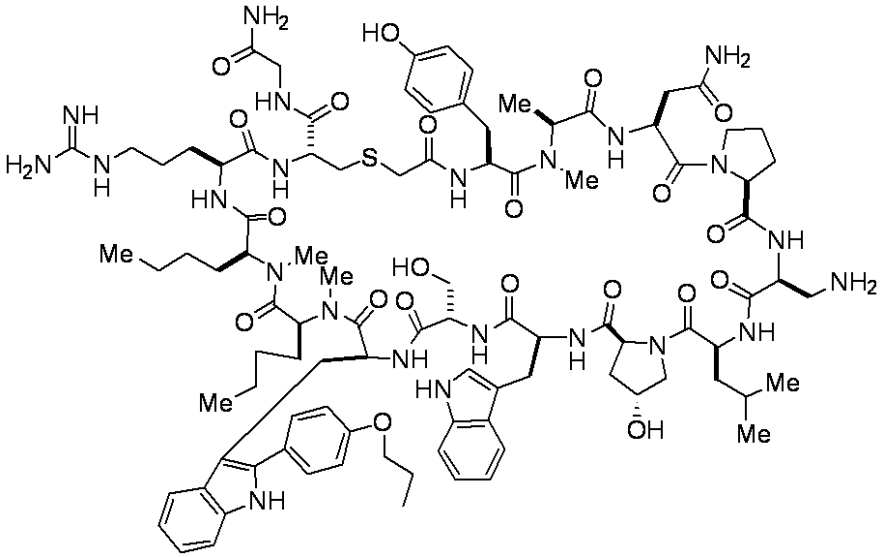
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９９７．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９９７.０１１３、実測値：９９７.００８８(Ｍ＋２Ｈ)

【１３５５】

実施例７００５の製造

【化８８４】



実施例７００５を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－プロポキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３１.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９９６.７(Ｍ＋２Ｈ)

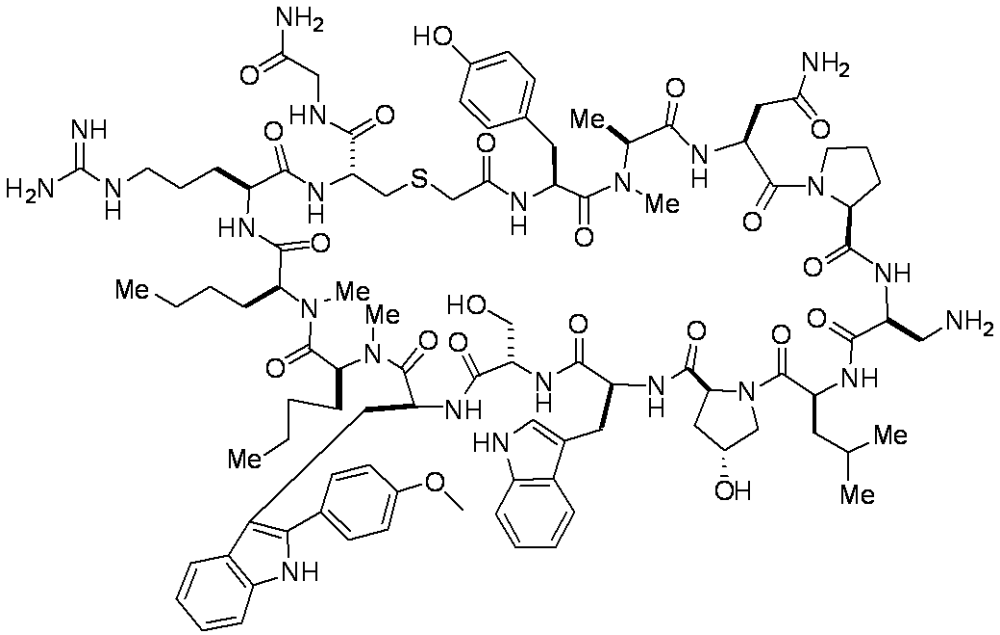
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９９７.５(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９９７.０１１３、実測値：９９７.００８６(Ｍ＋２Ｈ)

【１３５６】

実施例７００６の製造

【化８８５】



実施例７００６を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

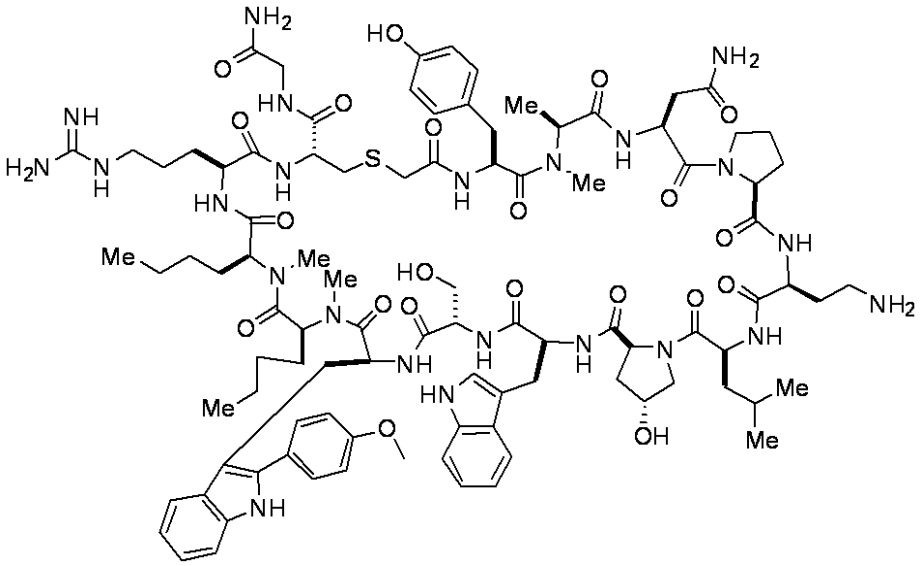
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＷａｔｅｒｓＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８３.６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８３.６(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８２.９９５６、実測値：９８２.９９３０(Ｍ＋２Ｈ)

【１３５７】

実施例７００７の製造

【化８８６】



実施例７００７を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９０.３(Ｍ＋２Ｈ)

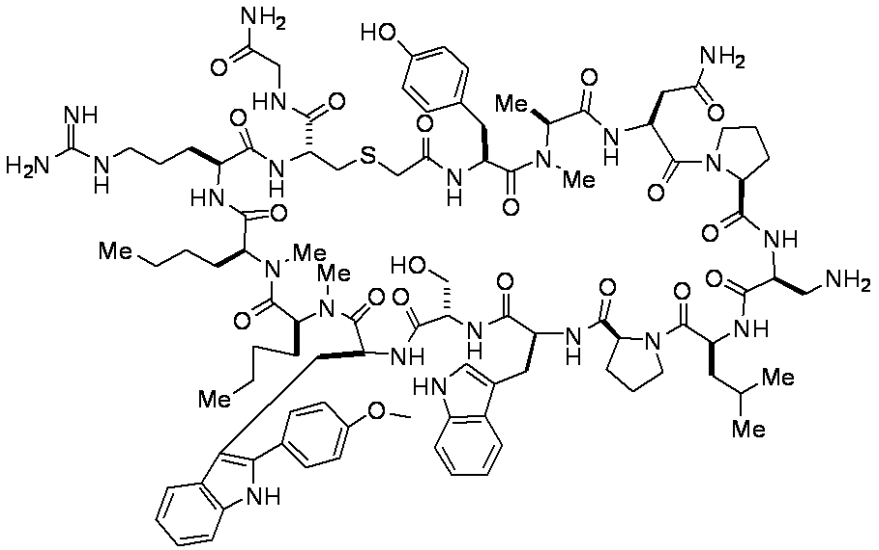
分析条件Ｂ：保持時間＝２.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９０.６(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９９０.００３５、実測値：９９０.０００８(Ｍ＋２Ｈ)

【１３５８】

実施例７００８の製造

【化８８７】



実施例７００８を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－メトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７５.６(Ｍ＋２Ｈ)

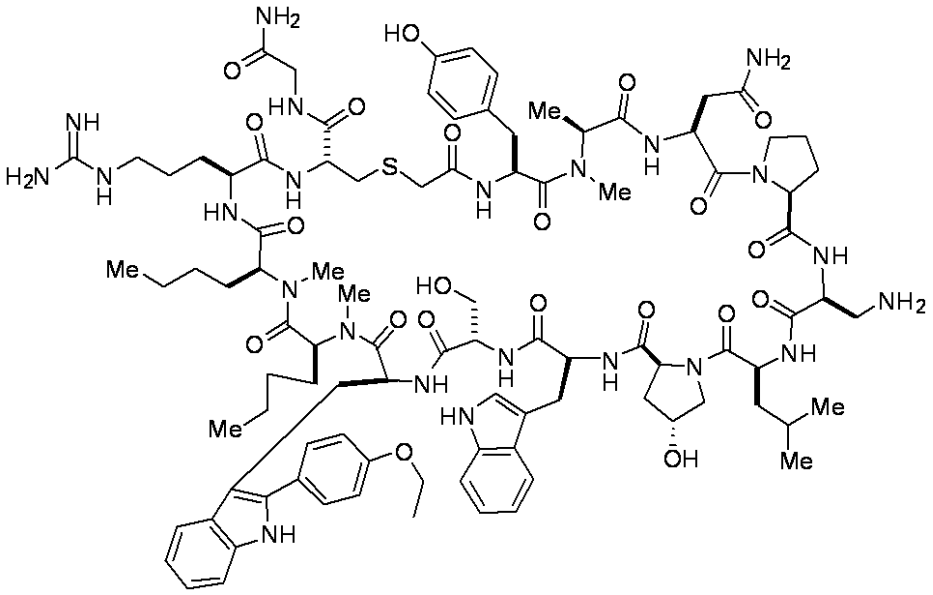
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７５.３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７４.９９８２、実測値：９７４.９９４９(Ｍ＋２Ｈ)

【１３５９】

実施例７００９の製造

【化８８８】



実施例７００９を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－エトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９０．７(Ｍ＋２Ｈ)

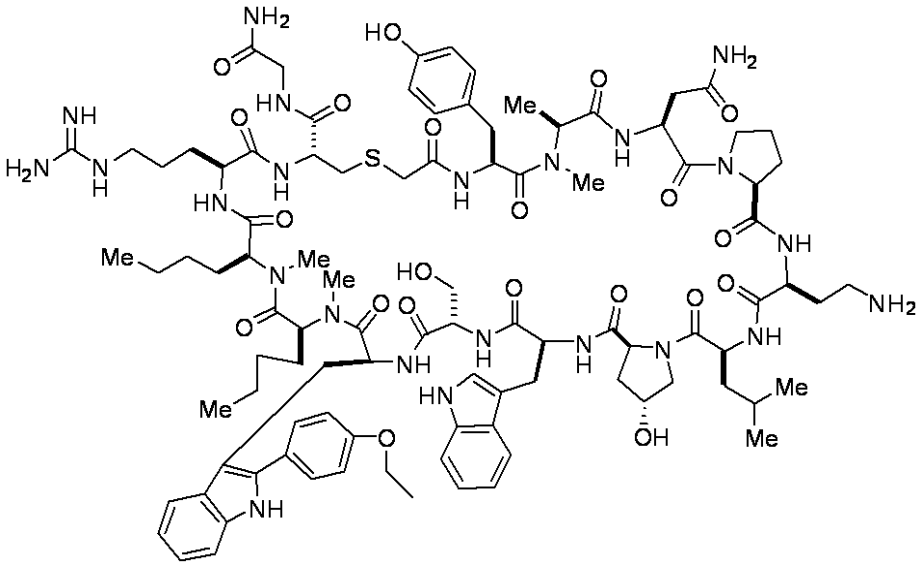
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９９０．７(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９９０．００３５、実測値：９９０．００１４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３６０】

実施例７０１０の製造

【化８８９】



実施例７０１０を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－エトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

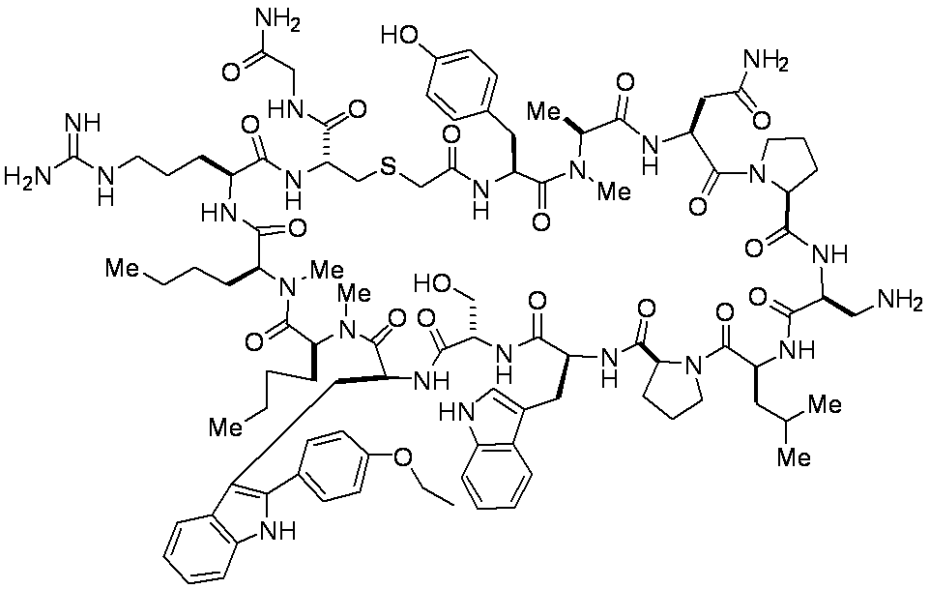
分析条件Ａ：保持時間＝１.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９９７.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９９７.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３６１】

実施例７０１１の製造

【化８９０】



実施例７０１１を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。(Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(２－(４－エトキシフェニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)プロパン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８２．７(Ｍ＋２Ｈ)

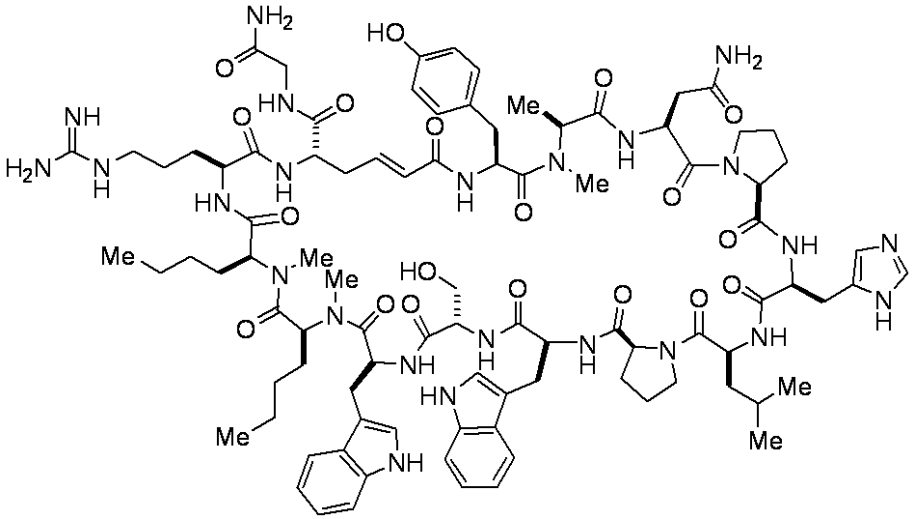
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８２．６(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８２．００６０、実測値：９８２．００３５(Ｍ＋２Ｈ)

【１３６２】

実施例７０１２の製造

【化８９１】

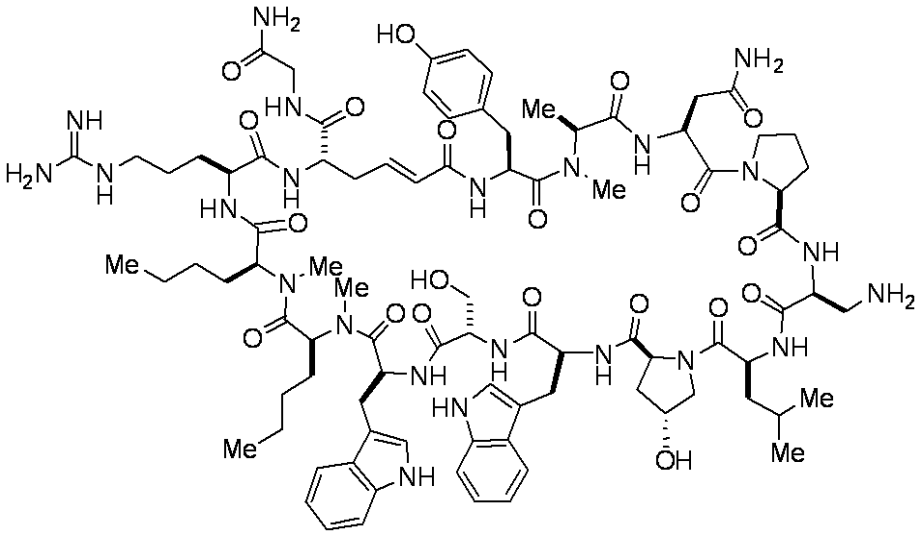


実施例７０１２を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”を、最終アミノ酸カップリング工程としてＴｙｒ１のアミノ末端をアクリル酸でキャッピングするために使用した。得られた樹脂結合ペプチドを下記“閉環オレフィンメタセシス(ＲＣＭ)反応”、続いて“包括的脱保護方法Ａ”に付した。

閉環オレフィンメタセシス(ＲＣＭ)反応：ペプチドに結合した樹脂(０．０４４㎜ol)をマイクロ波リアクター用２０㎖円錐形バイアルに入れた。Hoveyda-Grubb第二世代触媒((１,３－ビス－(２,４,６－トリメチルフェニル)－２－イミダゾリジニリデン)ジクロロ(ｏ－イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム)(２７．５㎎、０．０３３㎜ol)および１,２,－ジクロロエタン(１０㎖)を添加した。混合物を脱気し、マイクロ波リアクター中、１２０℃で１時間加熱した。反応完了後、樹脂を濾過し、ＤＭＦ(２×５㎖)、続いてＤＣＭ(３×５㎖)で洗浄し、乾燥した。粗製の物質を“包括的脱保護方法Ａ”を使用して脱保護した。

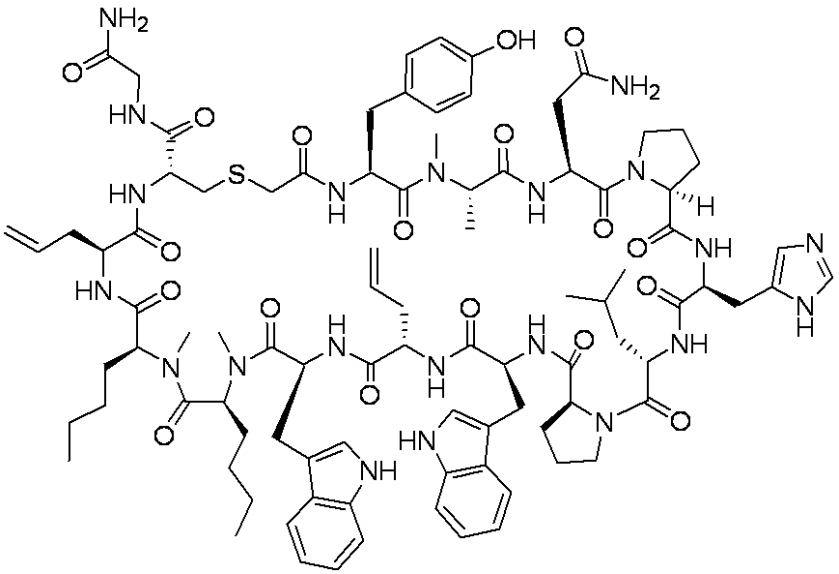
粗製の生成物を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄ

ｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５２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＝９３８．３(Ｍ＋２Ｈ)
【１３６３】
実施例７０１３の製造
【化８９２】



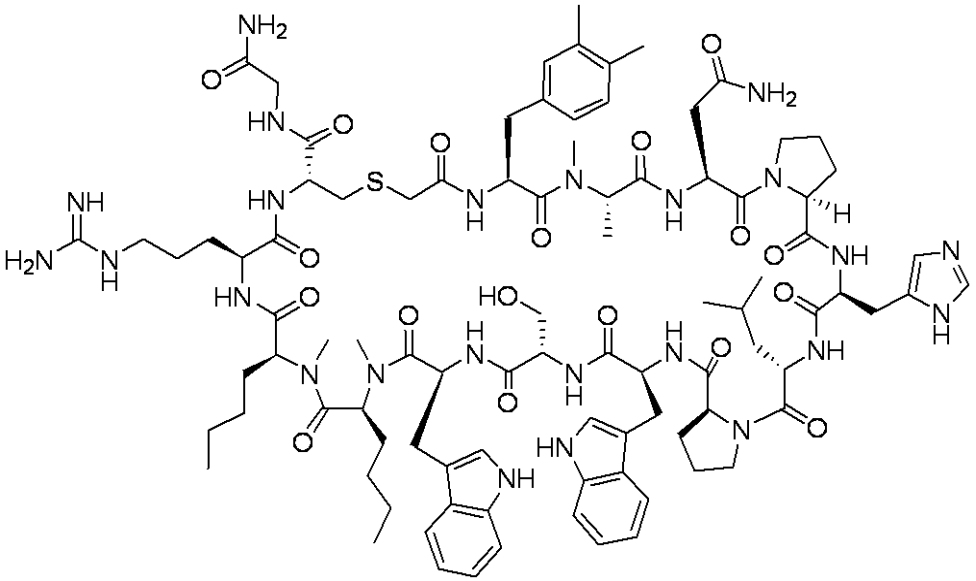
実施例７０１３を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”を、最終アミノ酸カップリング工程としてＴｙｒ１のアミノ末端をアクリル酸でキャッピングするために使用した。得られた樹脂結合ペプチドを下記“閉環オレフィンメタセシス(ＲＣＭ)反応”、続いて“包括的脱保護方法Ａ”に付した。
閉環オレフィンメタセシス(ＲＣＭ)反応：ペプチドに結合した樹脂(０．２６２mmol)を６バッチに分けた。各バッチ(０．０４４mmol)を、マイクロ波リアクター用２０mL円錐形バイアルに入れた。Hoveyda-Grubb第二世代触媒(２７．５mg、０．０３３mmol)および１，２，－ジクロロエタン(１０mL)を添加した。混合物を脱気し、マイクロ波リアクター中、１２０℃で１時間加熱した。反応完了後、樹脂を濾過し、ＤＭＦ(２×５mL)、続いてＤＣＭ(３×５mL)で洗浄し、乾燥した。６バッチを合わせ、粗製の物質を“包括的脱保護方法Ａ”を使用して脱保護した。
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。
本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９２０．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９２０．９(Ｍ＋２Ｈ)
【１３６４】
実施例７０１４～７０６４を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”。実施例７０１４～７０６４の製造に使用した“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”は下記のとおり修正した。包括的脱保護方法Ａ：“包括的脱保護方法Ａ”は、０．１００mmol規模で実施する実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＲｉｎｋリンカーの量により決定する。“脱保護溶液”を、４０mLガラスジャー中、トリフルオロ酢酸(２２mL)、フェノール(１．３２５ｇ)、水(１．２５mL)およびトリイソプロピルシラン(０．５mL)を合わせることにより調製した。樹脂を反応容器から除き、４mLガラスバイアルに移した。バイアルに“脱保護溶液”(２．０mL)を添加した。混合物をオービタルシェーカー(１７５RPMで２時間)上で混合した。混合物を漏斗で濾過し、固体をさらなる“脱保護溶液”(１．０mL)で洗浄し、４０mLスクリューキャップ付きバイアルに集めた。合わせた濾液にEt_2O(１５mL)を添加した。混合物を激しく混合し、その時点で相当量の白色固体が沈殿した。混合物３分、２０００RPMで遠心分離し、溶液を固体から傾捨して捨て、廃棄した。本工程を３回繰り返し、固体をベンチ上に乗せ、１～２時間空気乾燥して、粗製のペプチドを灰白色固体として得た。環化方法Ａ：“環化方法Ａ”の方法は、０．１００mmol規模で実施する実験を記載する。粗製のペプチド固体をＭｅＣＮ：０．１Ｍ　NH_4OAc水溶液(１５mL：１５mL)に溶解し、溶液をＮａＯＨ水溶液(１．０Ｍ)を使用してｐＨ＝９．０に注意深く調整した。バイアルに蓋をし、溶液をオービタルシェーカーで１７５RPMで一夜(～１８時間)混合した。反応溶液を濃縮し、残渣をＭｅＯＨに溶解した。この溶液を逆相ＨＰＬＣ精製に付して、所望の環状ペプチドを得た。
【１３６５】
実施例７０１４の製造
【化８９３】

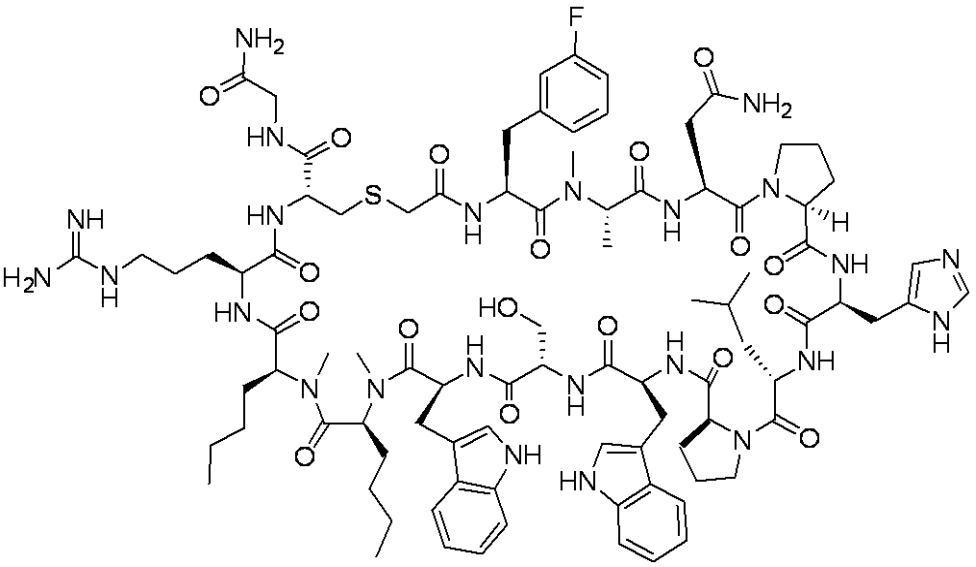


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９２３．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９２３．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３６６】
実施例７０１５の製造
【化８９４】

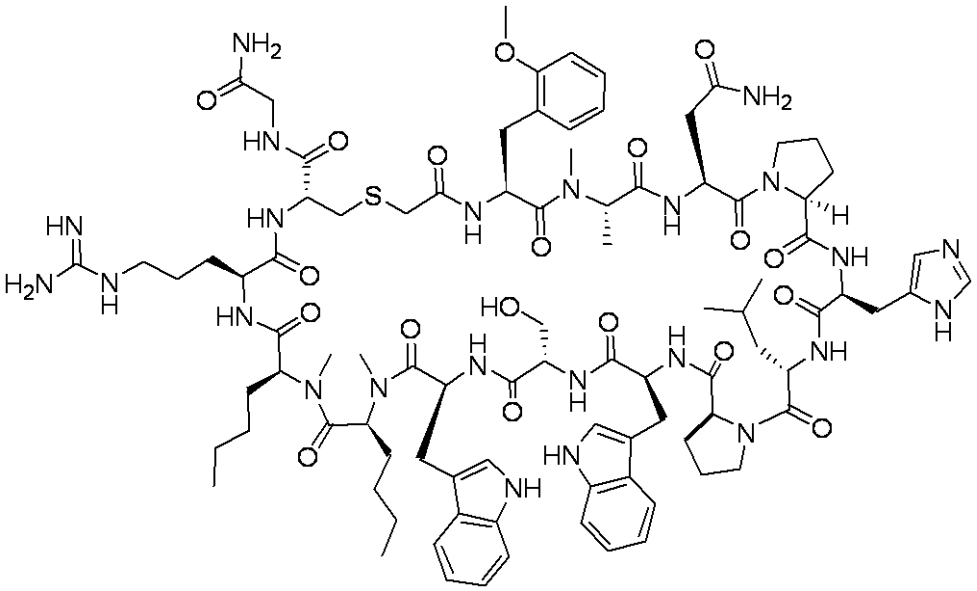


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４０．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５．３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．０６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５４．４(Ｍ＋２Ｈ)
【１３６７】
実施例７０１６の製造
【化８９５】

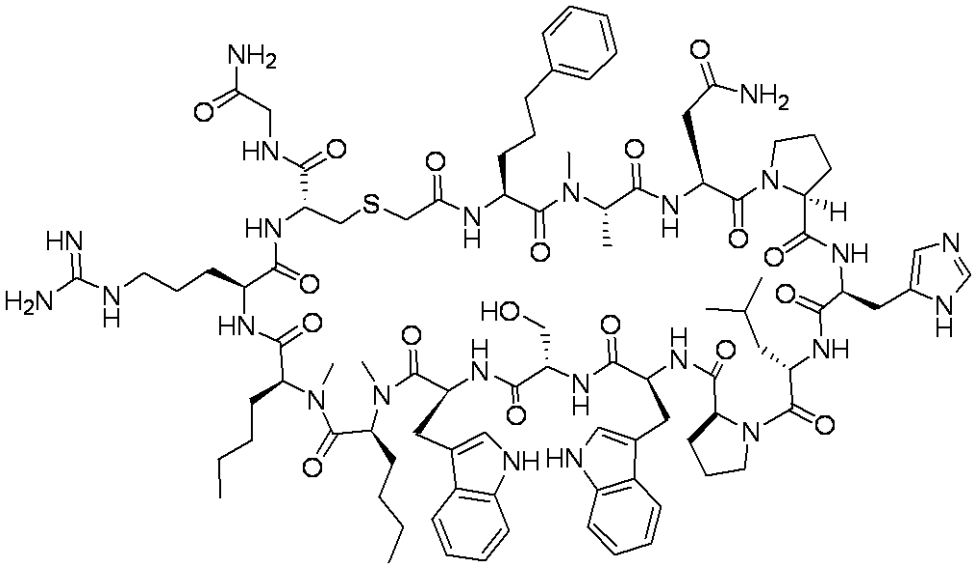


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４２．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４９．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４９．４(Ｍ＋２Ｈ)
【１３６８】
実施例７０１７の製造
【化８９６】

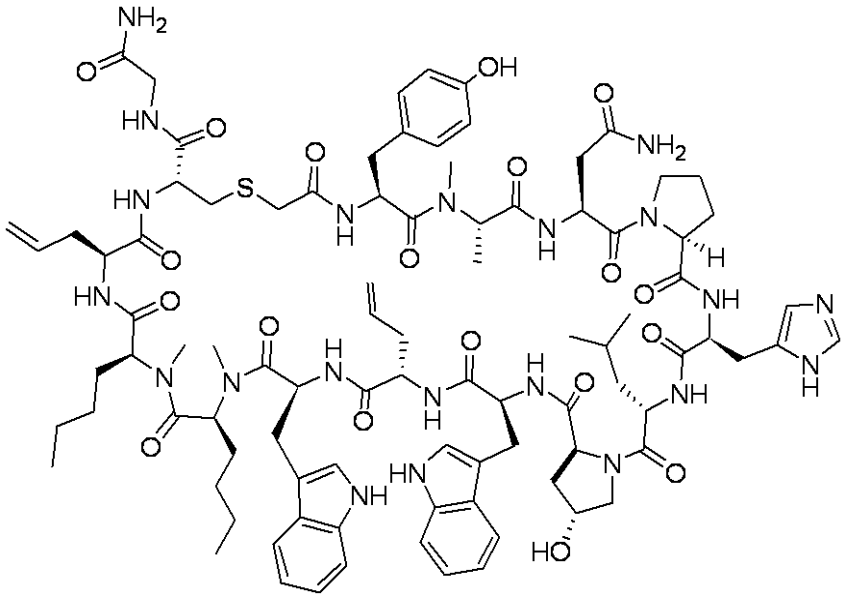


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３９．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５．６(Ｍ＋２Ｈ)
【１３６９】
実施例７０１８の製造
【化８９７】



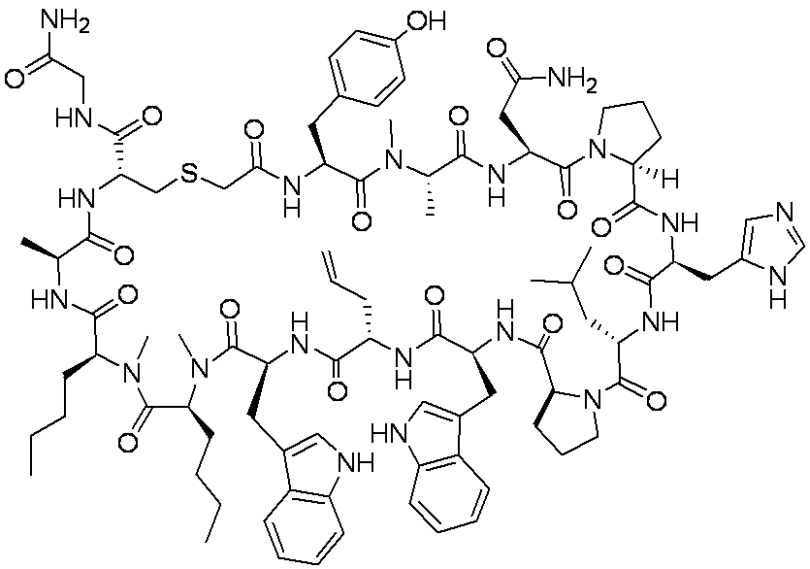
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム

；勾配：３０～７０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５４.５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.９４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５４.８(Ｍ＋２Ｈ)
【１３７０】
実施例７０１９の製造
【化８９８】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。
本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８.６％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３１.７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３１.７(Ｍ＋２Ｈ)
【１３７１】
実施例７０２０の製造

【化８９９】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

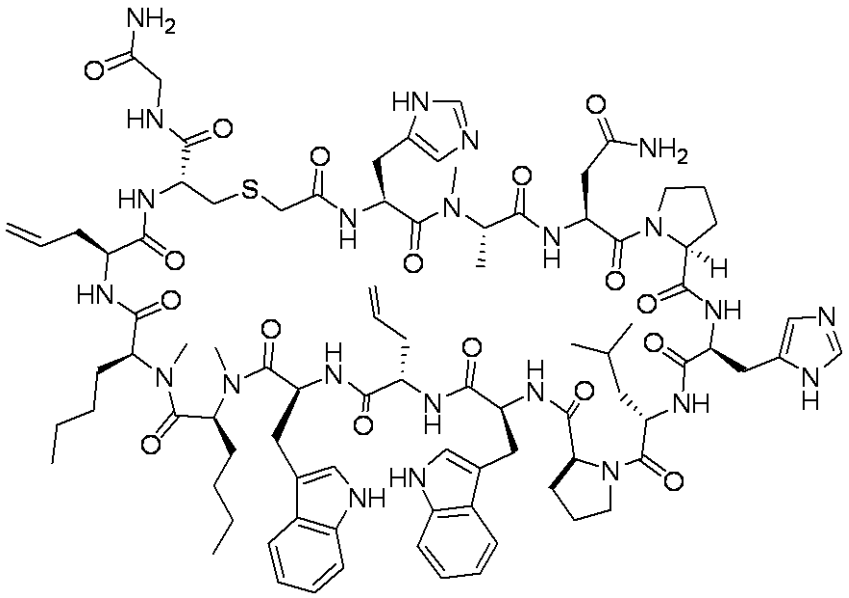
分析条件Ａ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９１０．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９１０．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３７２】

実施例７０２１の製造

【化９００】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４４．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

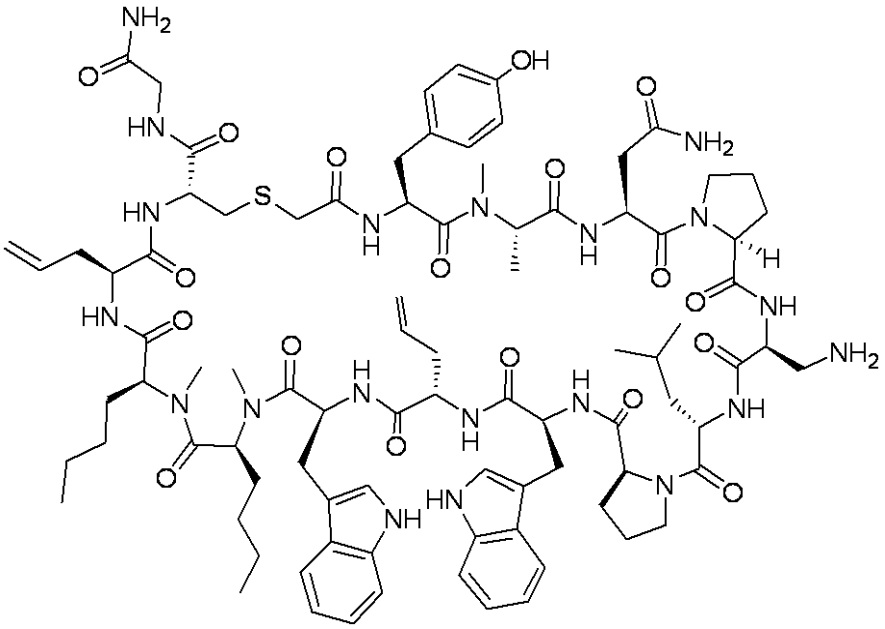
分析条件Ａ：保持時間＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９１０．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９１０．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３７３】

実施例７０２２の製造

【化９０１】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

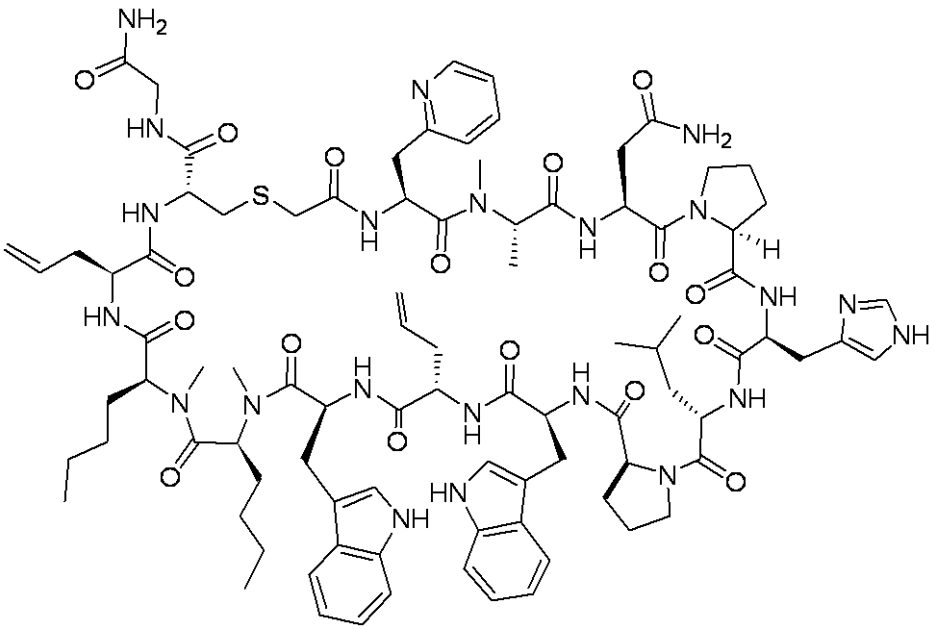
分析条件Ａ：保持時間＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝８９８．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝８９８．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１３７４】

実施例７０２３の製造

【化９０２】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５５～９５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と２０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と２０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は８０％であった。

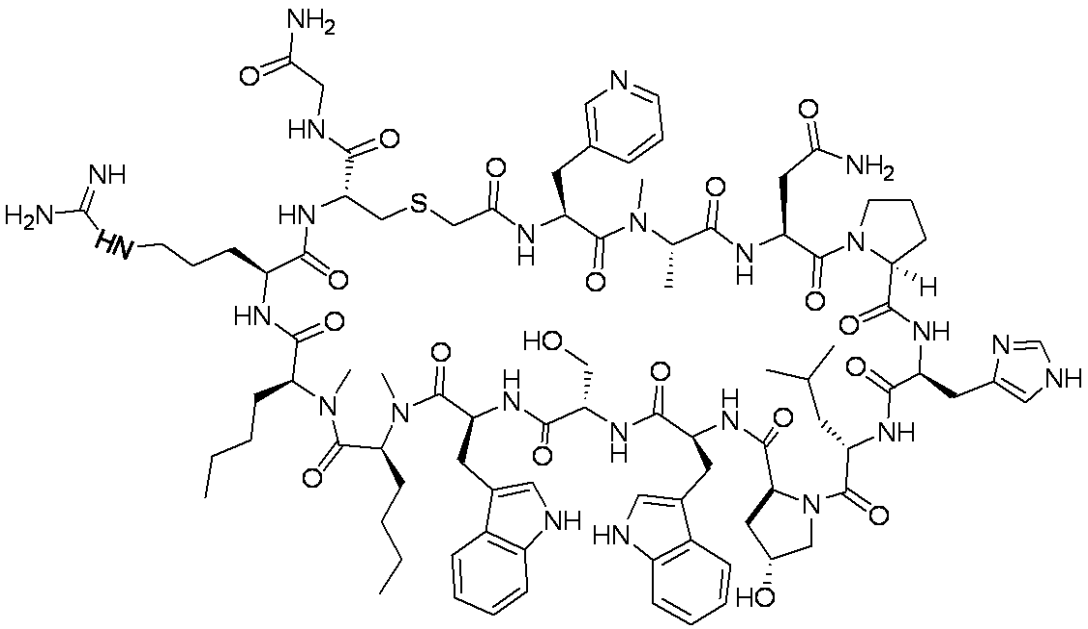
分析条件Ａ：保持時間＝１．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９１６．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９１６．７(Ｍ＋２Ｈ)

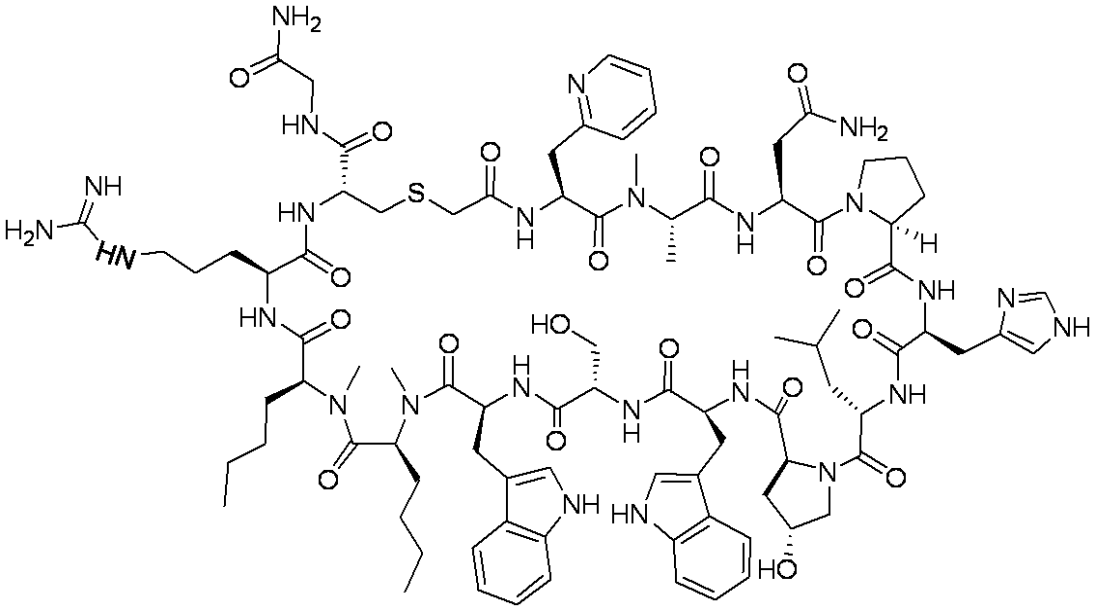
【１３７５】

実施例７０２４の製造

【化９０３】

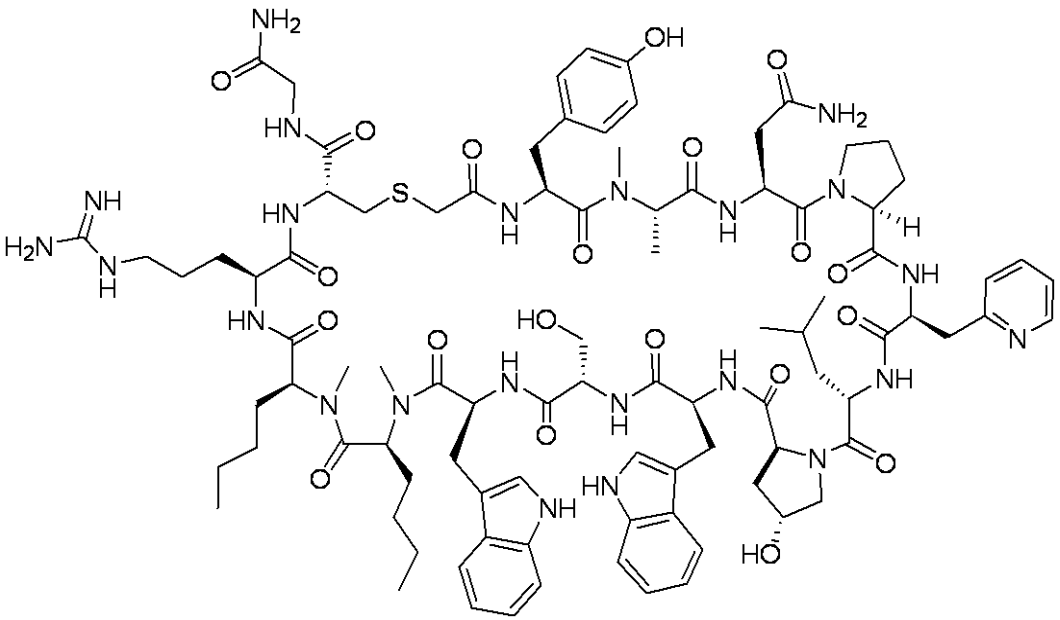


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４８．９(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４８．９(Ｍ＋２Ｈ)
【１３７６】
実施例７０２５の製造
【化９０４】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５．４％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４８．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４８．９(Ｍ＋２Ｈ)
【１３７７】
実施例７０２６の製造

【化９０５】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

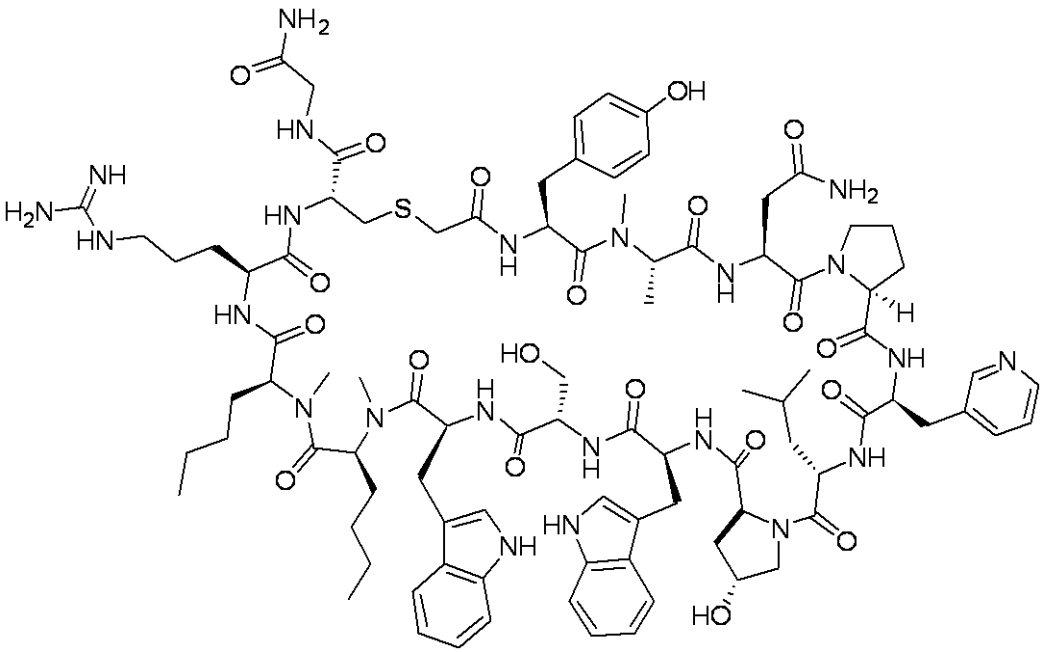
分析条件Ａ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６１．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６１．７　(Ｍ＋２Ｈ)、９７２．６　(Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ)。

【１３７８】

実施例７０２７の製造

【化９０６】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３１．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

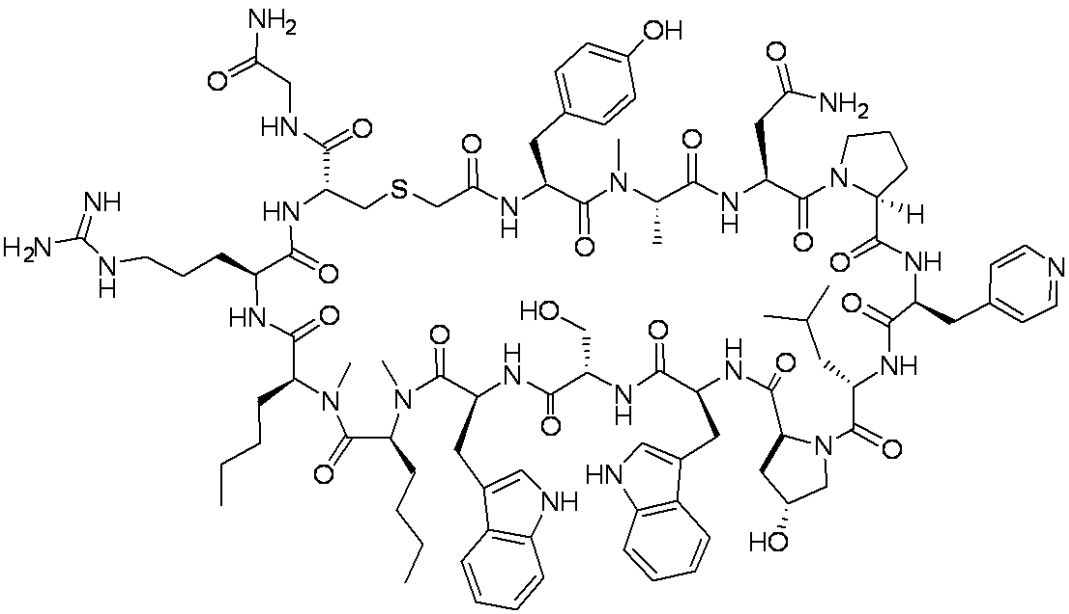
分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６１．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６１．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１３７９】

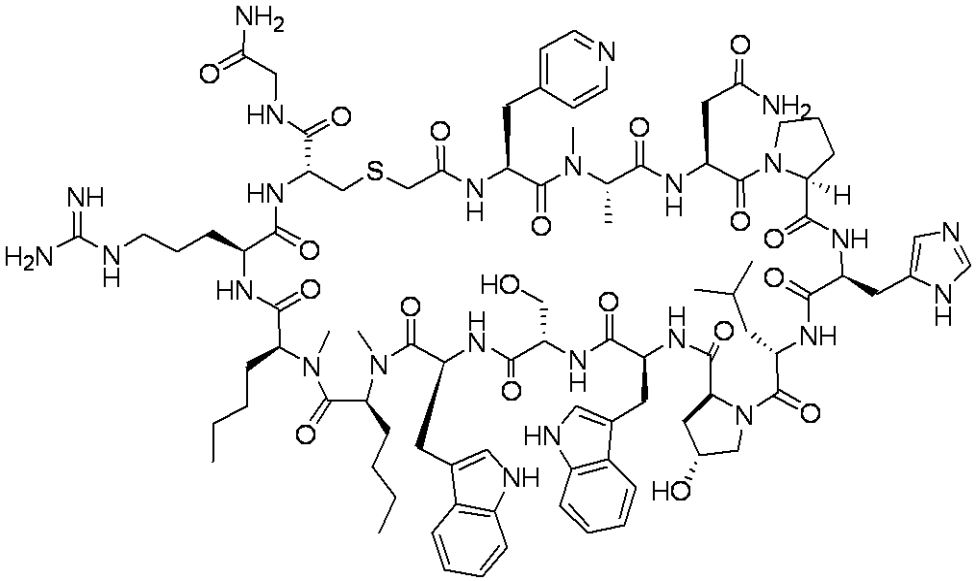
実施例７０２８の製造

【化９０７】



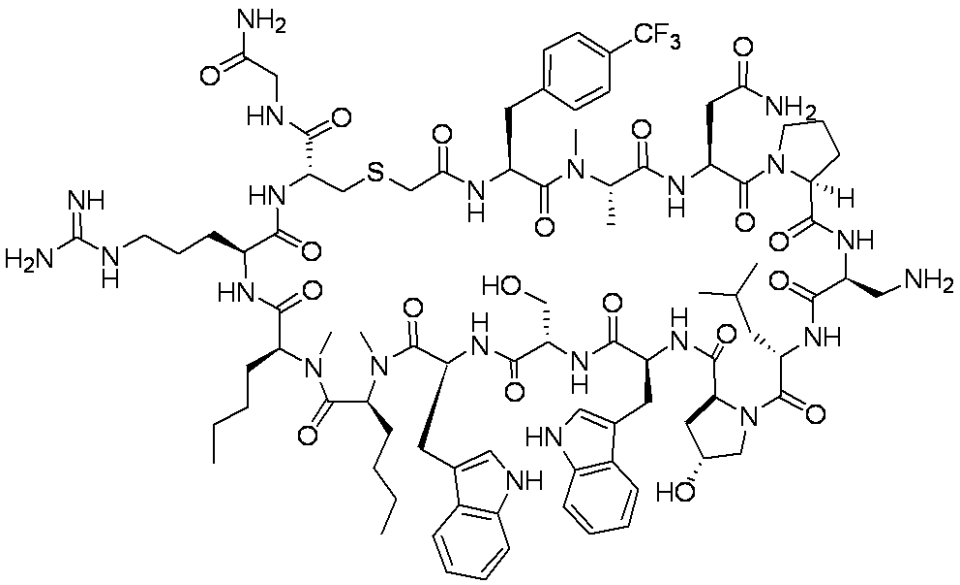
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６１．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６１．７(Ｍ＋２Ｈ)
【１３８０】
実施例７０２９の製造
【化９０８】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。
本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５３．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８．７％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４８．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４８．７(Ｍ＋２Ｈ)
【１３８１】
実施例７０３０の製造

【化９０９】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７．８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝２．０５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５６．８(Ｍ＋２Ｈ)

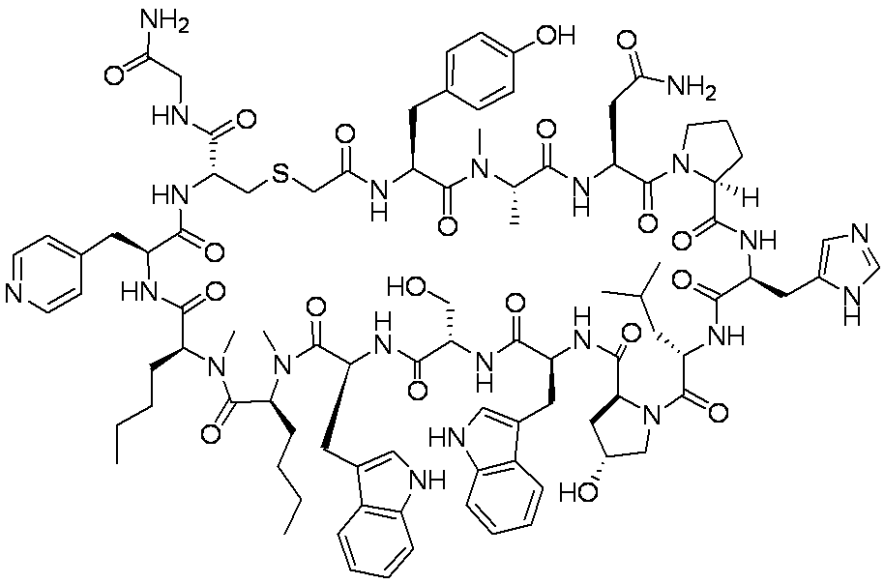
分析条件Ｂ：保持時間＝３．１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５６．８(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５５．９７０９、実測値：９５５．９６６７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８２】

実施例７０３１の製造

【化９１０】



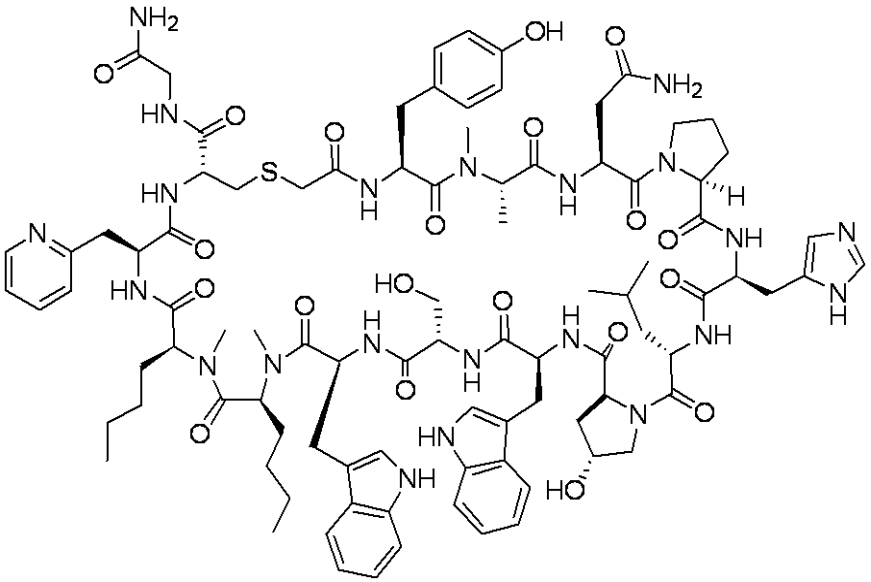
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９１．４％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５２．３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５２．１　(Ｍ＋２Ｈ)、９７１．７　(Ｍ＋ＭｅＣＮ＋２Ｈ)。
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５１．４６１４、実測値：９５１．４５９１(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８３】

実施例７０３２の製造

【化９１１】



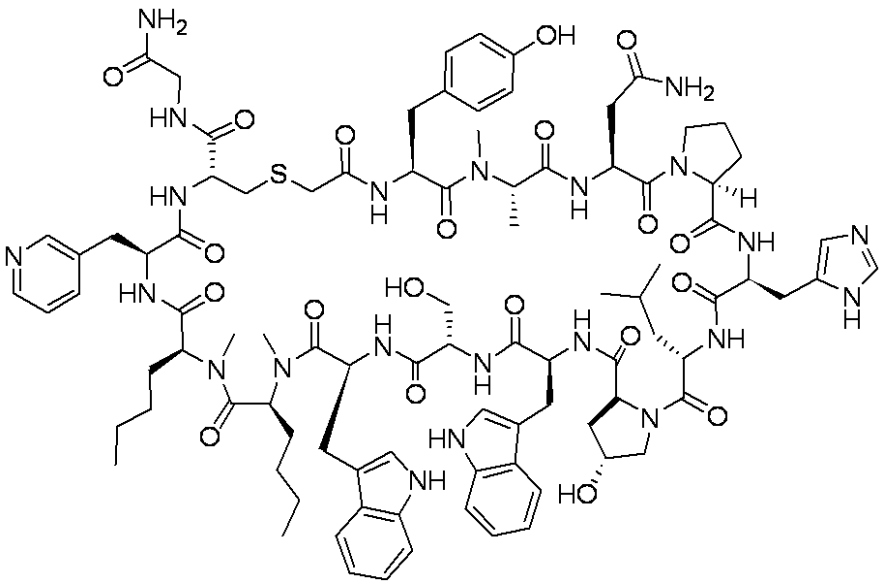
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と２０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と２０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．２㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８．８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５１．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５１．８(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５１．４６１４、実測値：９５１．４５８７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８４】

実施例７０３３の製造

【化９１２】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と２０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と２０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８．５％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝２．０５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５２．３(Ｍ＋２Ｈ)

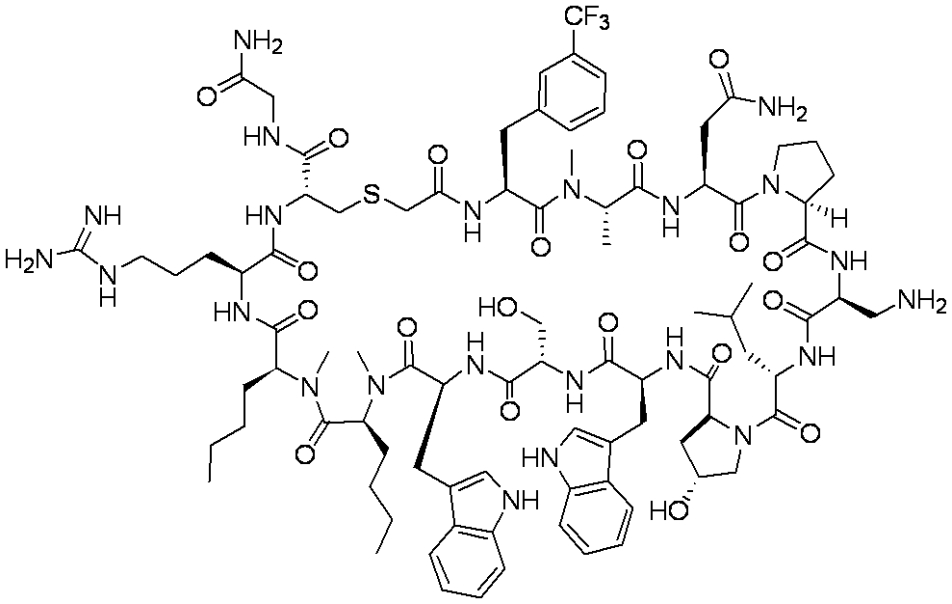
分析条件Ｂ：保持時間＝３．１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５１．５　(Ｍ＋２Ｈ)、９７２．０　(Ｍ＋ＭｅＣＮ＋２Ｈ)。

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５１．４６１４、実測値：９５１．４５９０(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８５】

実施例７０３４の製造

【化９１３】

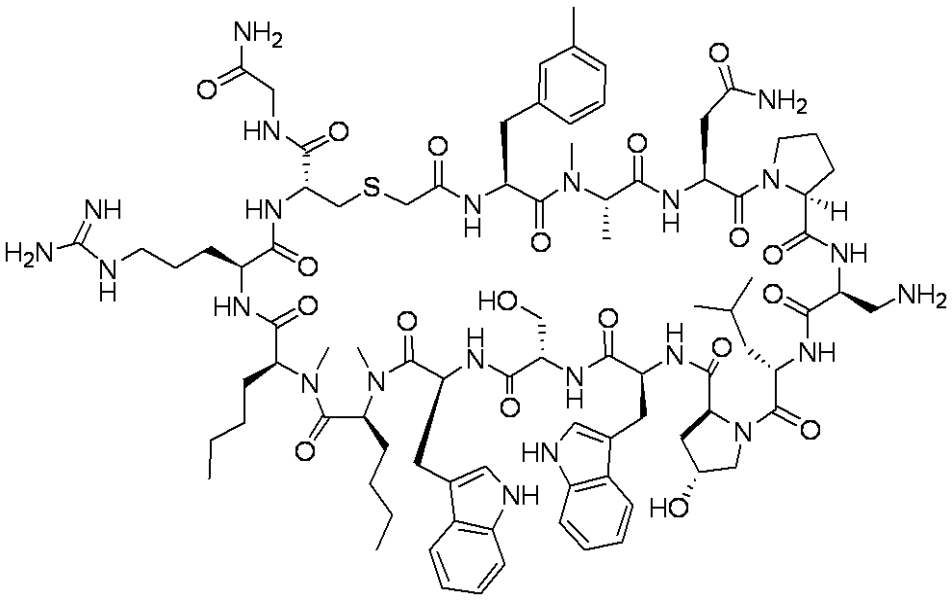


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３８．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝２．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．０２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５．７(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５５．９７０９、実測値：９５５．９６７９(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８６】

実施例７０３５の製造

【化９１４】



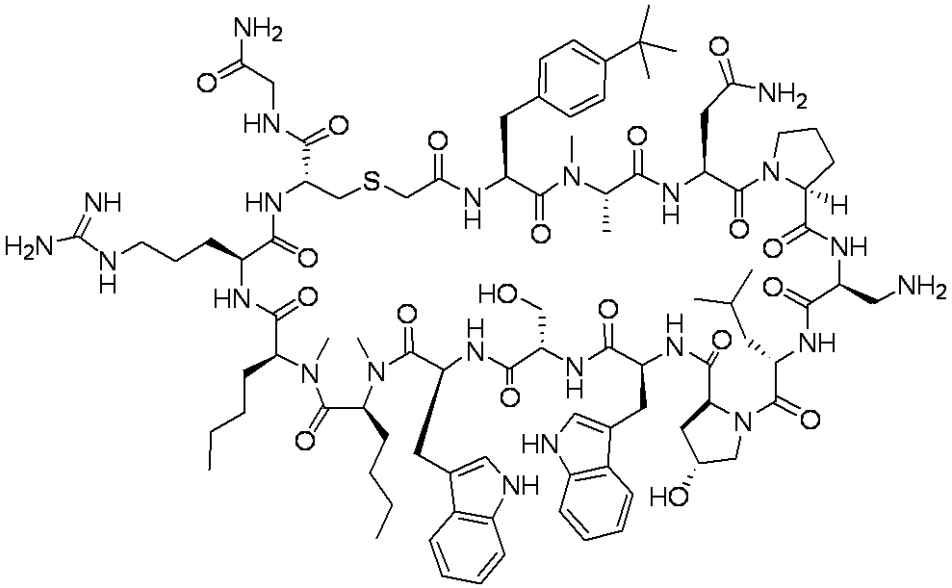
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／

分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３７．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝２．０２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９２８．９(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．０４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９２８．７　(Ｍ＋２Ｈ)、９４０．６　(Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ)。
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２８．９８５１、実測値：９２８．９８２２(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８７】

実施例７０３６の製造

【化９１５】

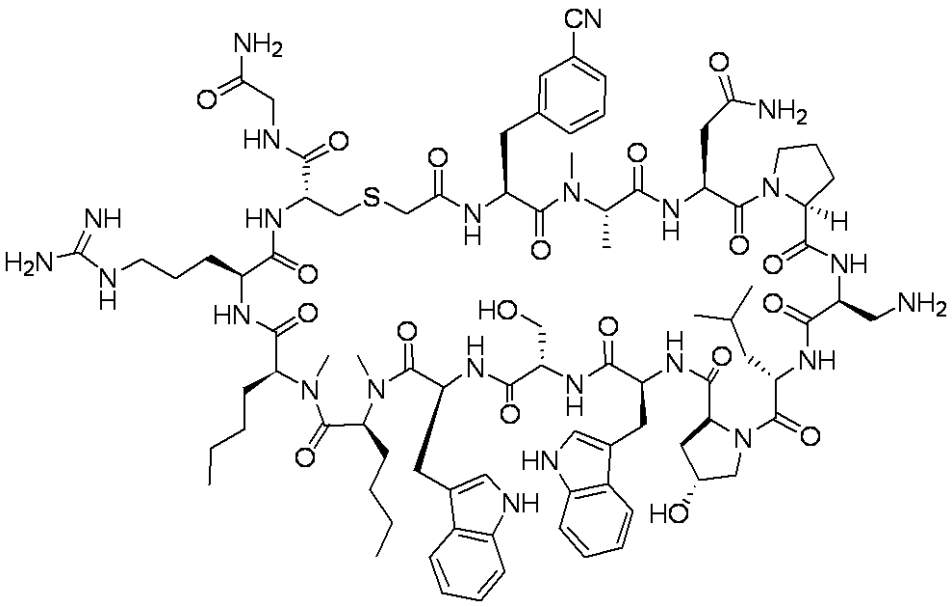


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３６．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝２．２１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５０．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．１７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５０．５(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５０．００８５、実測値：９５０．００５４(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８８】

実施例７０３７の製造

【化９１６】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３４．８(Ｍ＋２Ｈ)

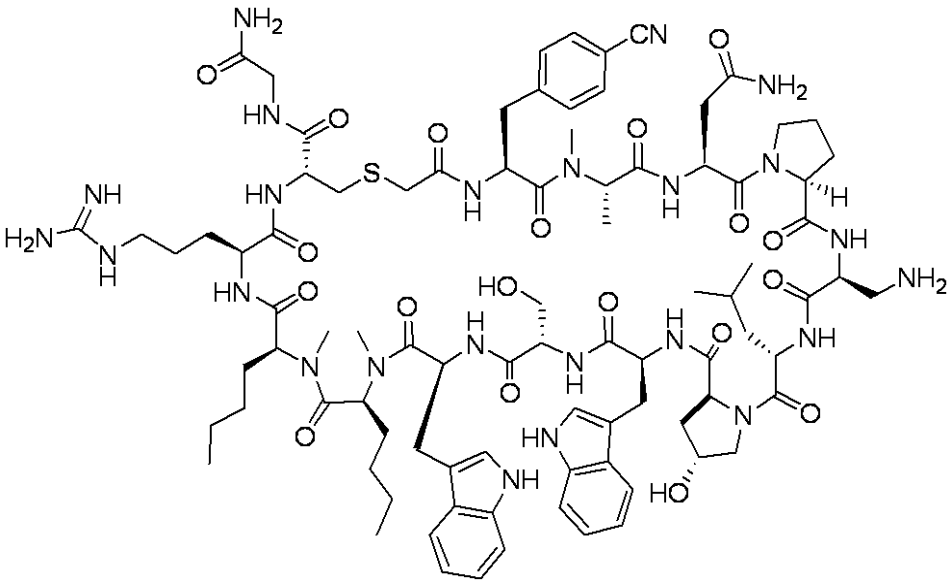
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３５．２　(Ｍ＋２Ｈ)、９４５．７(Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４．４７４９、実測値：９３４．４７１９(Ｍ＋２Ｈ)

【１３８９】

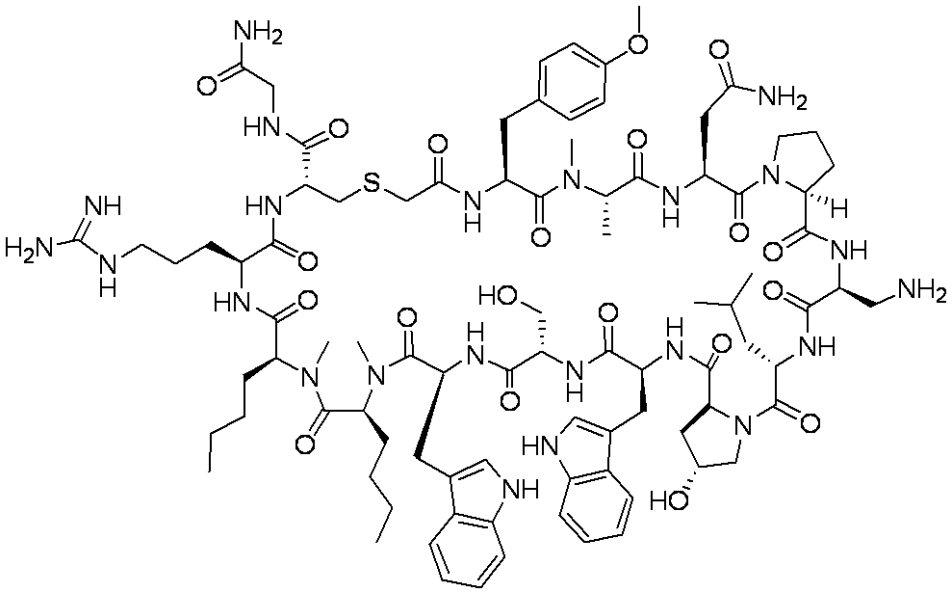
実施例７０３８の製造

【化９１７】



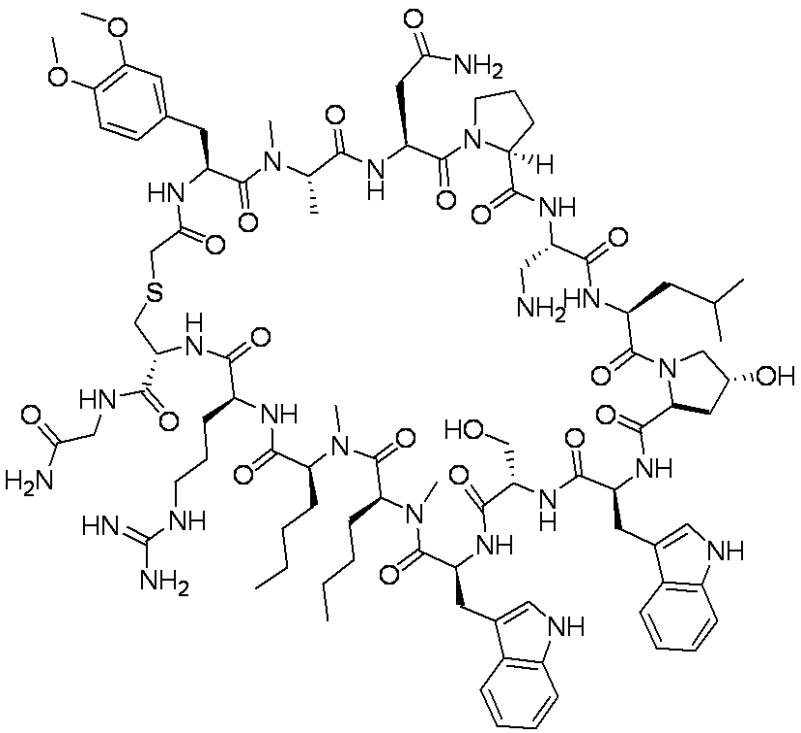
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／

分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４０．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３４．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３４．８(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３４．４７４９、実測値：９３４．４７１９(Ｍ＋２Ｈ)
【１３９０】
実施例７０３９の製造
【化９１８】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３７．３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３７．３(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３６．９８２５、実測値：９３６．９７９９(Ｍ＋２Ｈ)
【１３９１】
実施例７０４０の製造

【化９１９】

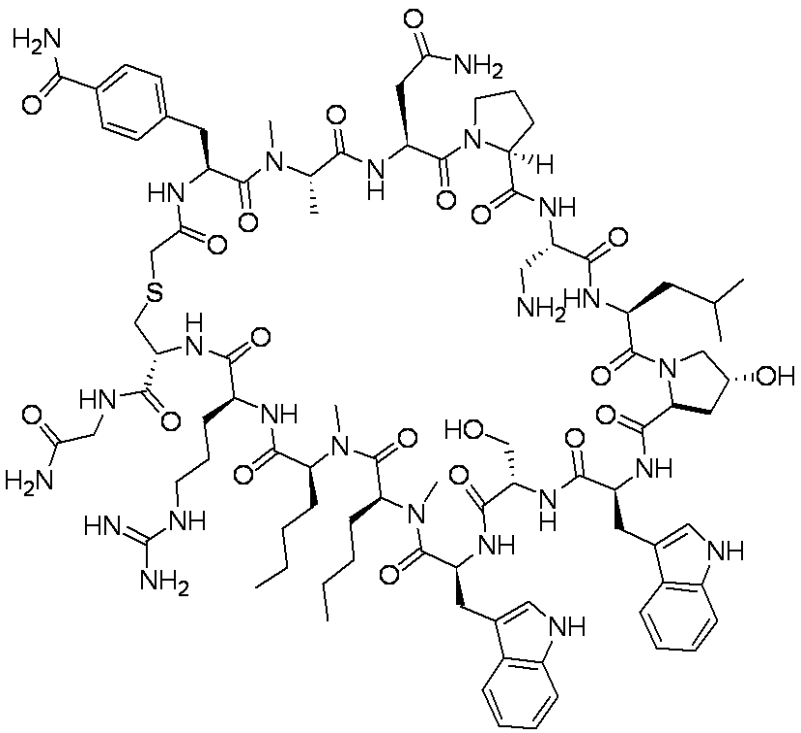


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５１．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５１．７　(Ｍ＋２Ｈ)、９６３．８　(Ｍ＋Ｈ＋Ｎａ)。

【１３９２】

実施例７０４１の製造

【化９２０】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

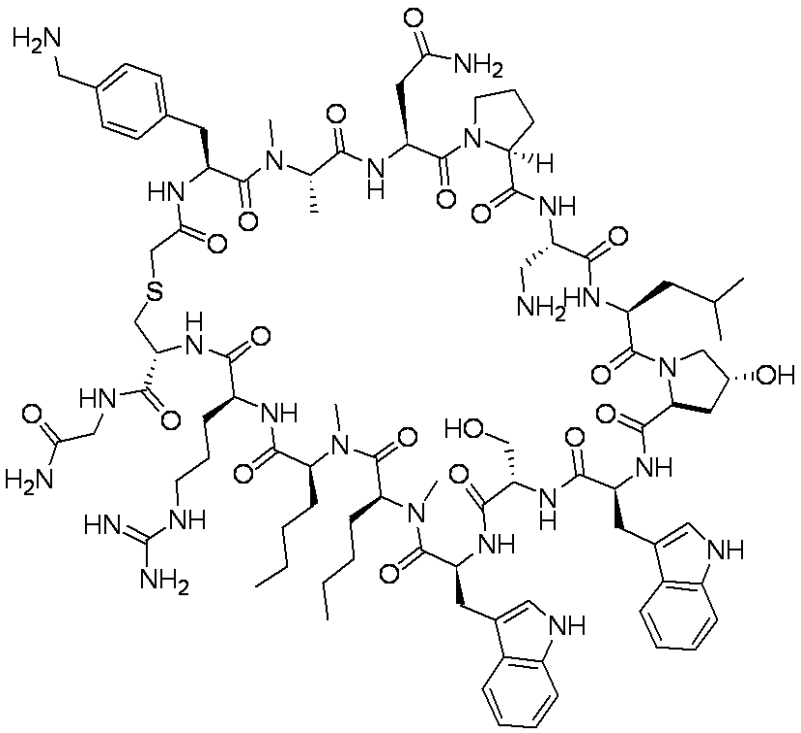
分析条件Ａ：保持時間＝１．３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４４．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４４．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１３９３】

実施例７０４２の製造

【化９２１】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。

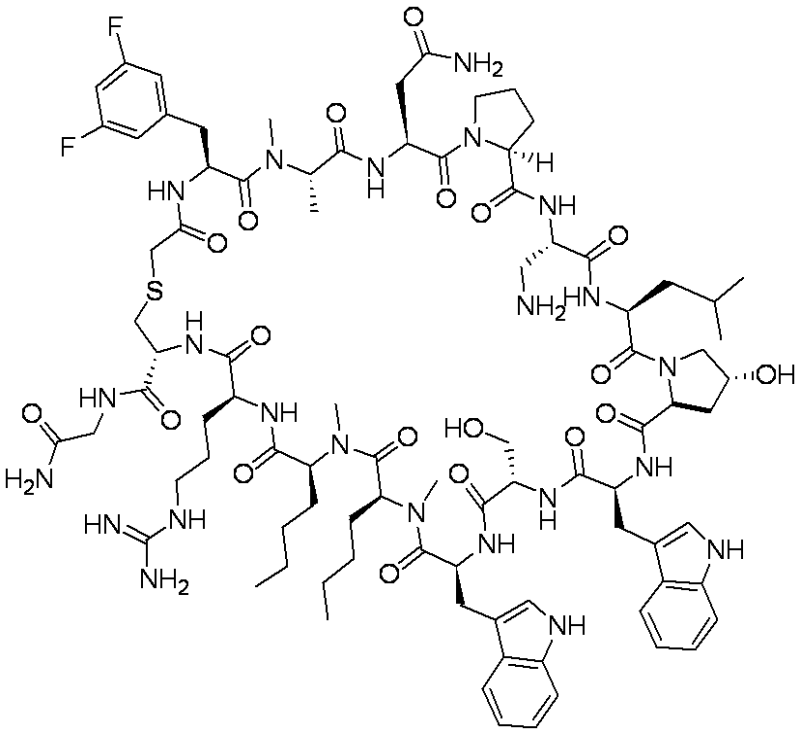
本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：５～４０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．９ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３７．２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３７．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１３９４】

実施例７０４３の製造

【化９２２】



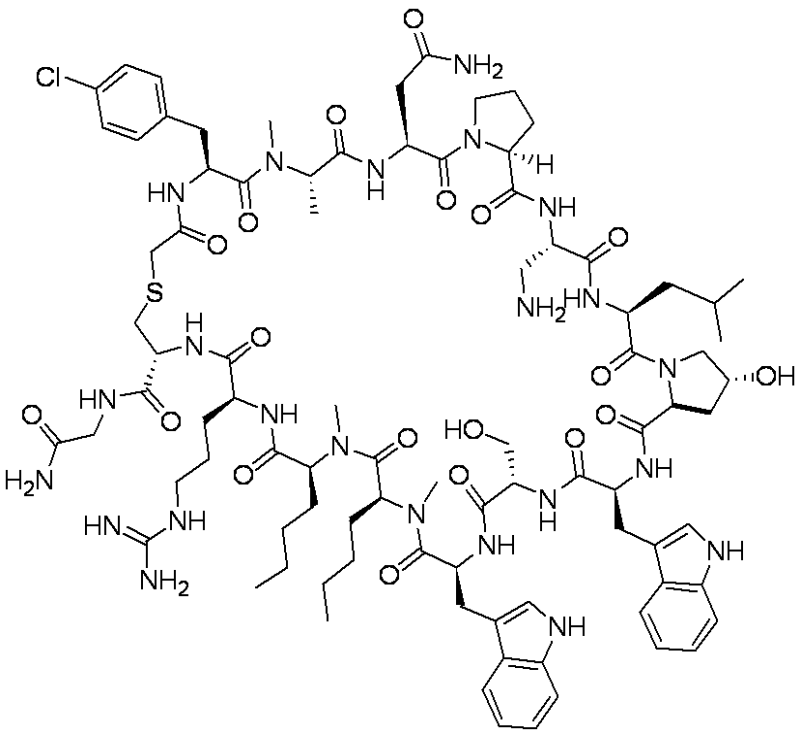
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ 酢酸アンモニウム；勾配：６０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．７ｍgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４０．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．０１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９４０．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１３９５】

実施例７０４４の製造

【化９２３】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.０㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

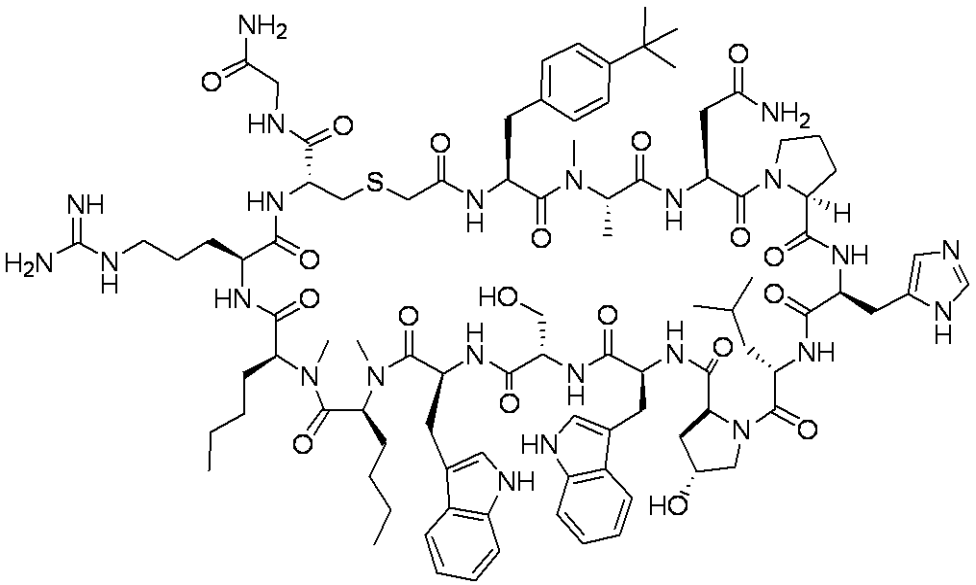
分析条件Ａ：保持時間＝２.０８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３９.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３.０８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３９.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１３９６】

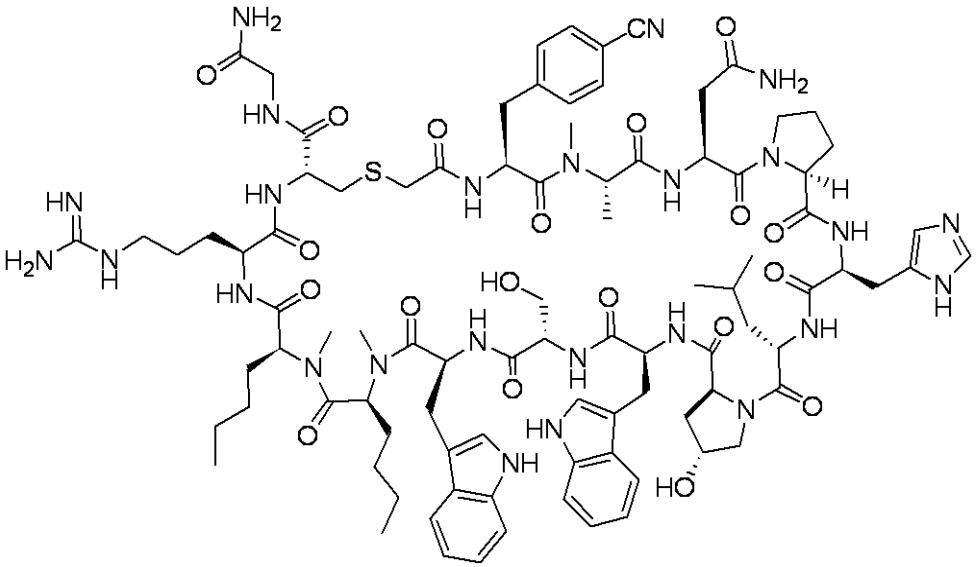
実施例７０４５の製造

【化９２４】

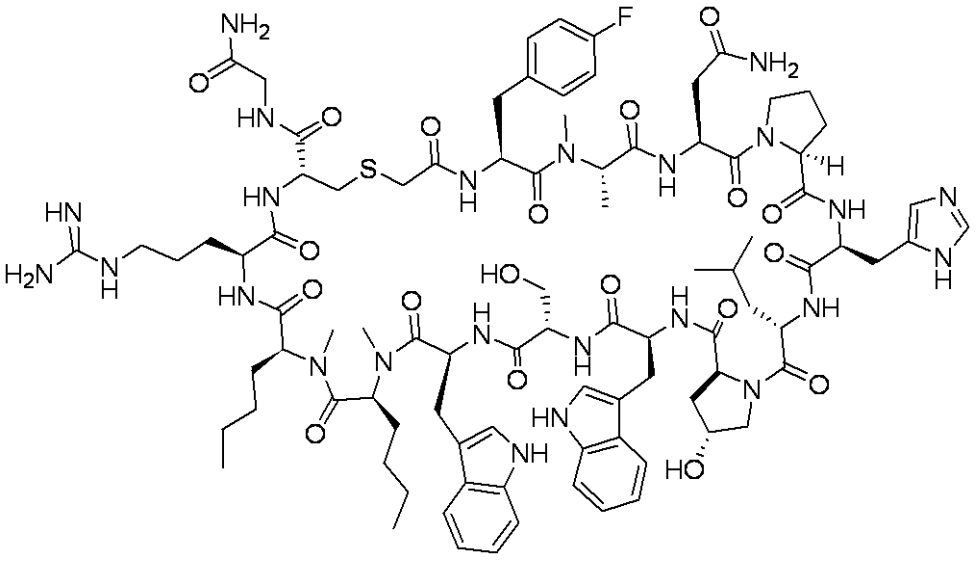


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／

分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝２．１８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７６．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．１３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７６．７(Ｍ＋２Ｈ)
【１３９７】
実施例７０４６の製造
【化９２５】

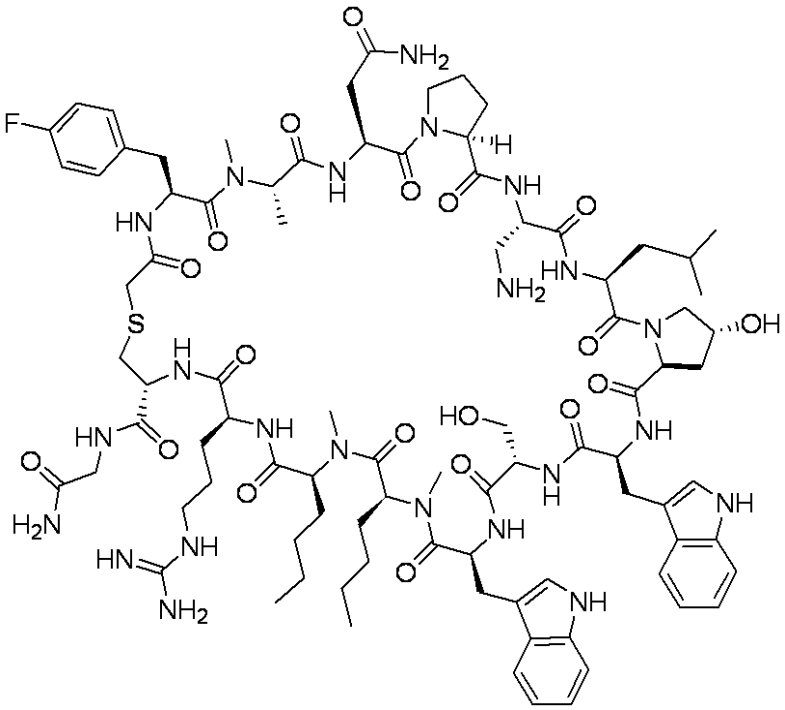


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６０．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６０．８(Ｍ＋２Ｈ)
【１３９８】
実施例７０４７の製造
【化９２６】



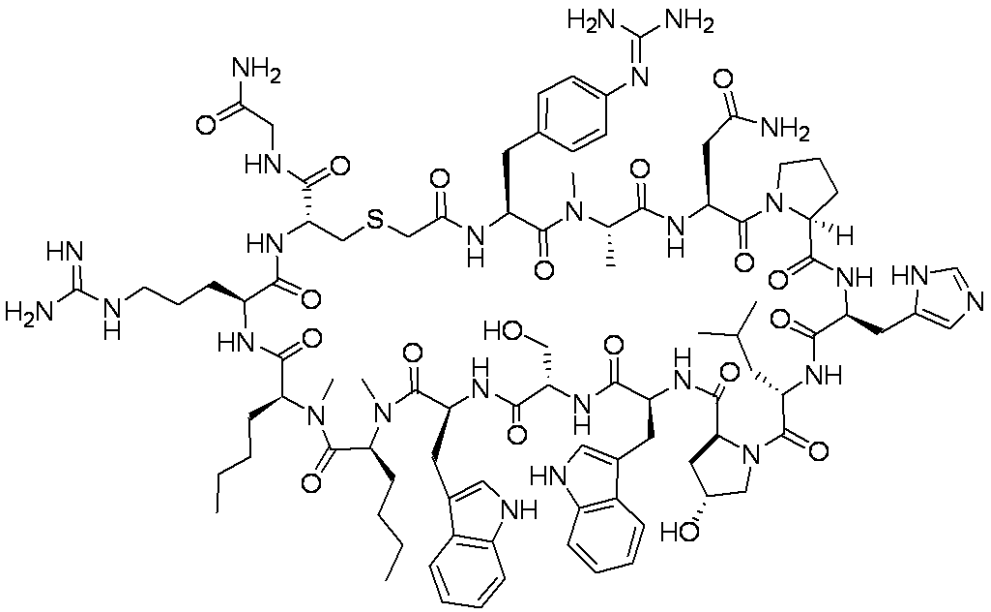
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM

酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５７．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５７．９(Ｍ＋２Ｈ)
【１３９９】
実施例７０４８の製造
【化９２７】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５５．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３１．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２。分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３１．７(Ｍ＋２Ｈ)
【１４００】
実施例７０４９の製造

【化９２８】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

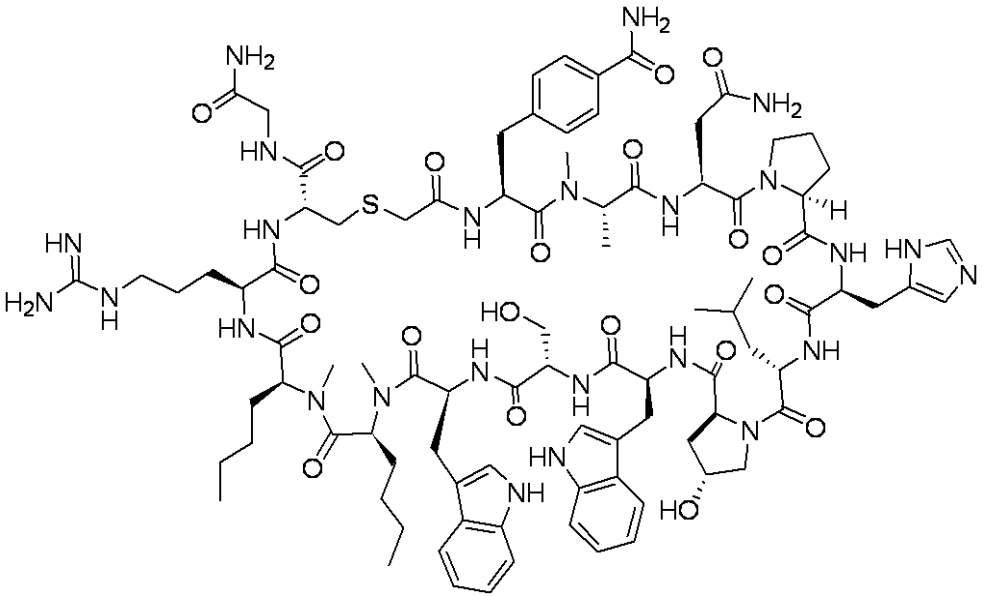
分析条件Ａ：保持時間＝１．３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７６．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９７６．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４０１】

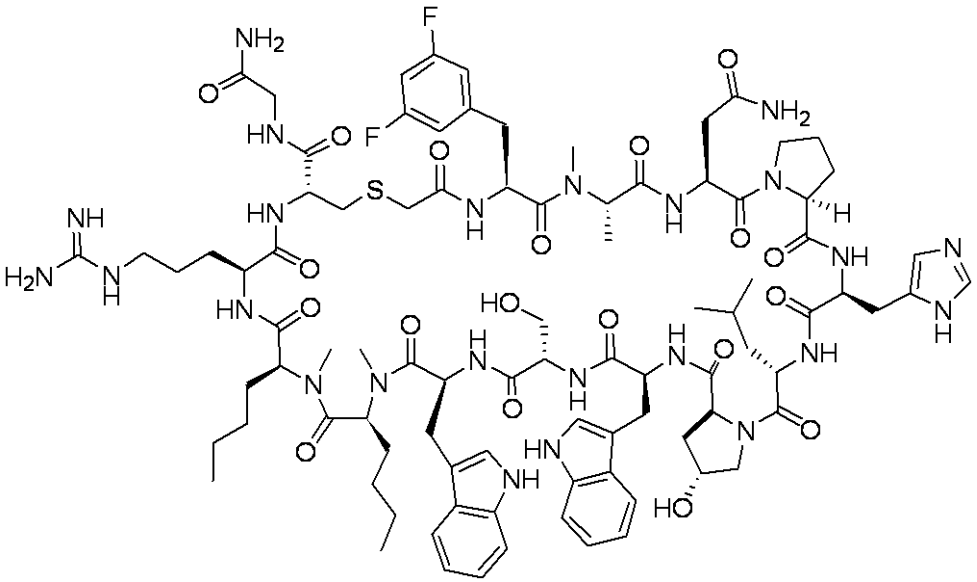
実施例７０５０の製造

【化９２９】



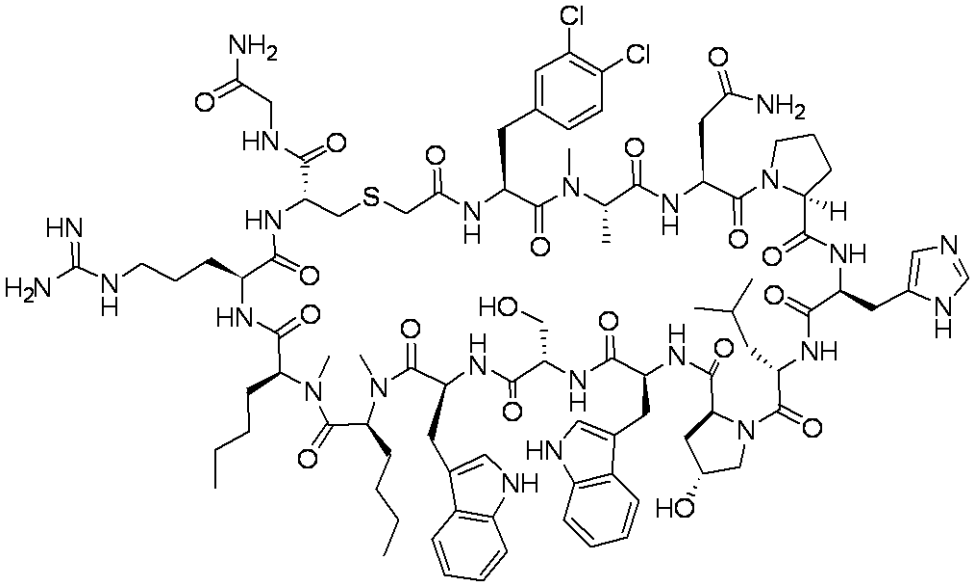
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ

酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６９．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６９．８(Ｍ＋２Ｈ)
【１４０２】
実施例７０５１の製造
【化９３０】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６６．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．００分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６６．３(Ｍ＋２Ｈ)
【１４０３】
実施例７０５２の製造

【化９３１】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

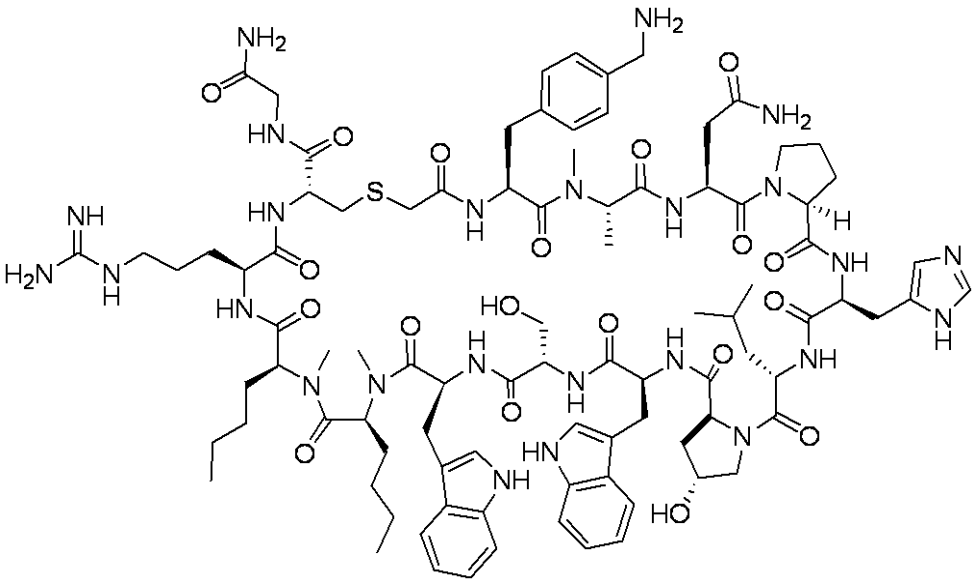
分析条件Ａ：保持時間＝１．９５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８２．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．１３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８２．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１４０４】

実施例７０５３の製造

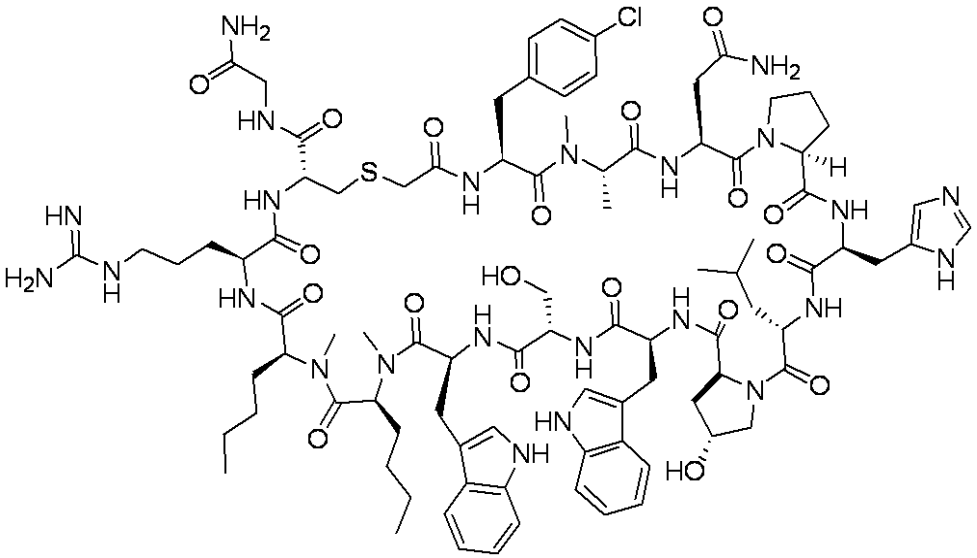
【化９３２】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

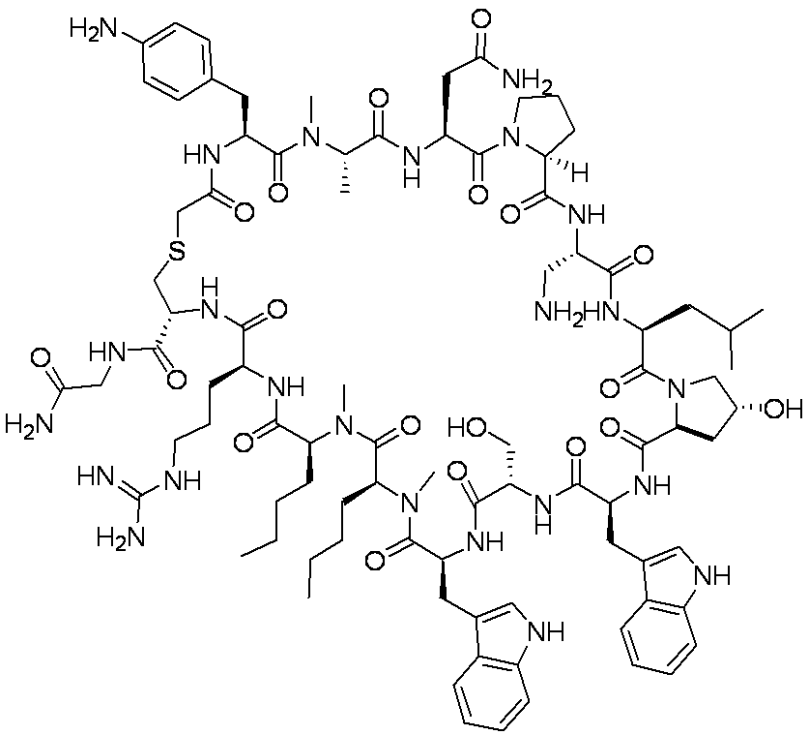
本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニ

ウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６２.８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６２.２(Ｍ＋２Ｈ)
【１４０５】
実施例７０５４の製造
【化９３３】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝２.０４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６５.０(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３.０４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６５.４(Ｍ＋２Ｈ)
【１４０６】
実施例７０５５の製造

【化９３４】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

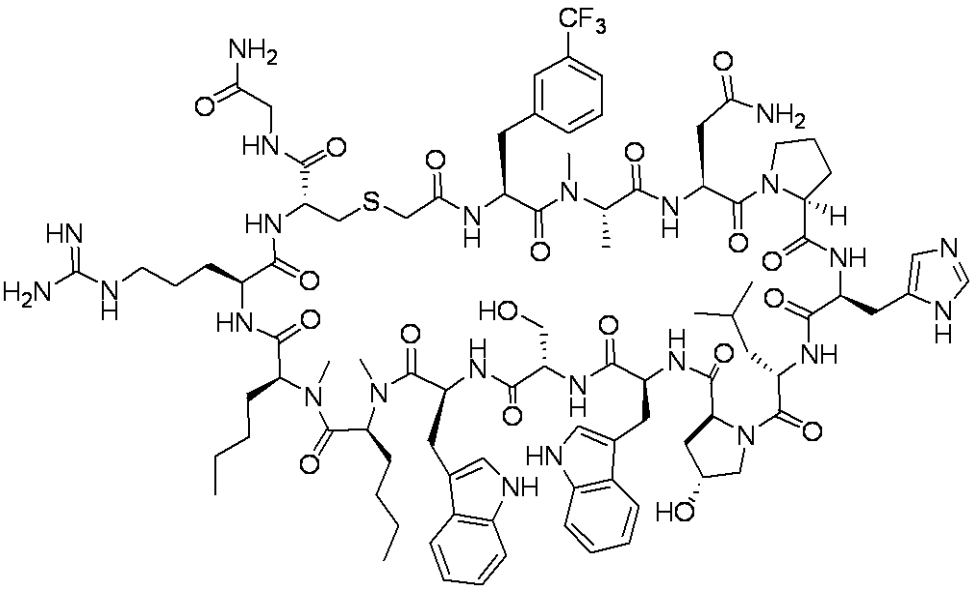
分析条件Ａ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３０．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９３０．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１４０７】

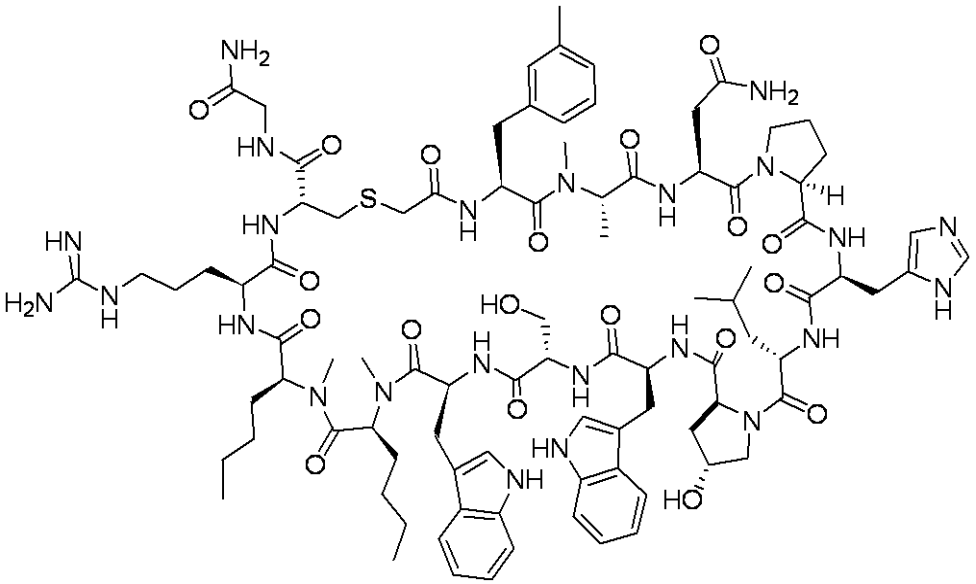
実施例７０５６の製造

【化９３５】

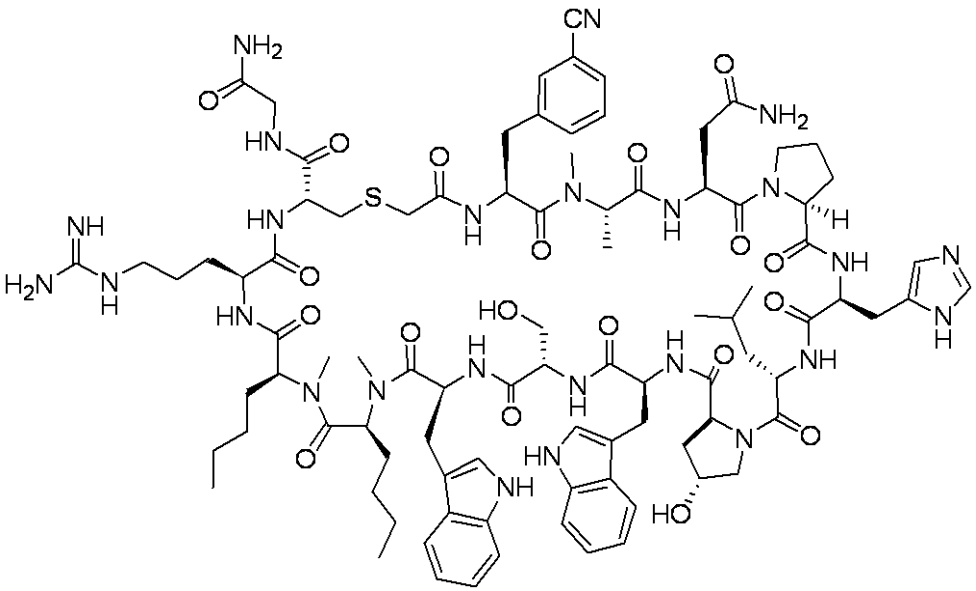


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：

５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。.5mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８２.２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３.０７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８２.２(Ｍ＋２Ｈ)
【１４０８】
実施例７０５７の製造
【化９３６】

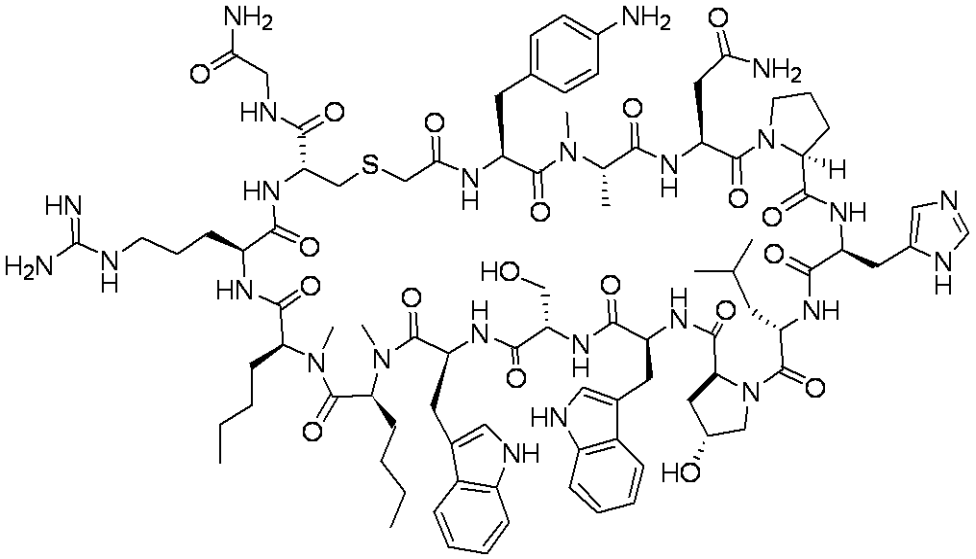


粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５.１(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５.１(Ｍ＋２Ｈ)
【１４０９】
実施例７０５８の製造
【化９３７】



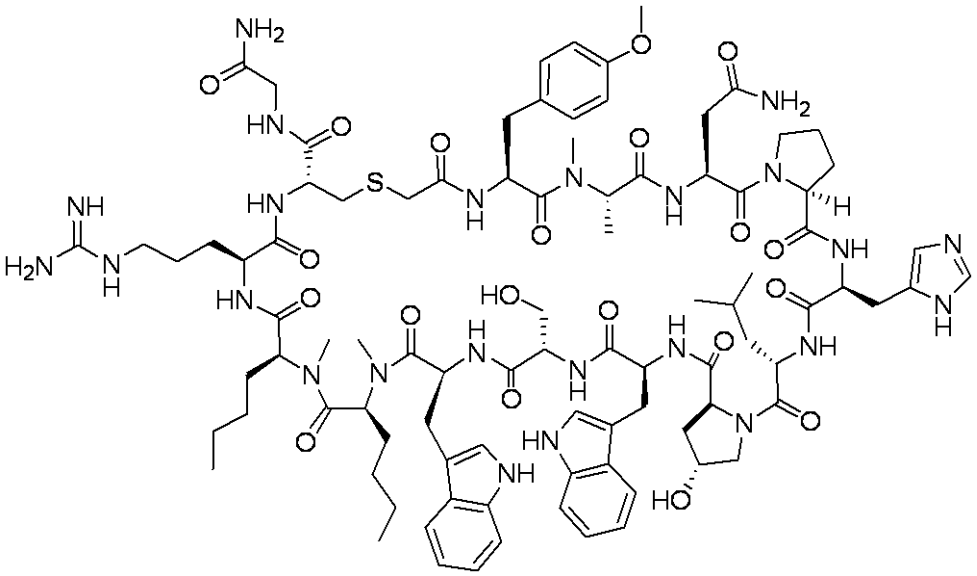
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ

Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１。分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６０．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６０．８(Ｍ＋２Ｈ)
【１４１０】
実施例７０５９の製造
【化９３８】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５５．９(Ｍ＋２Ｈ)
【１４１１】
実施例７０６０の製造

【化９３９】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

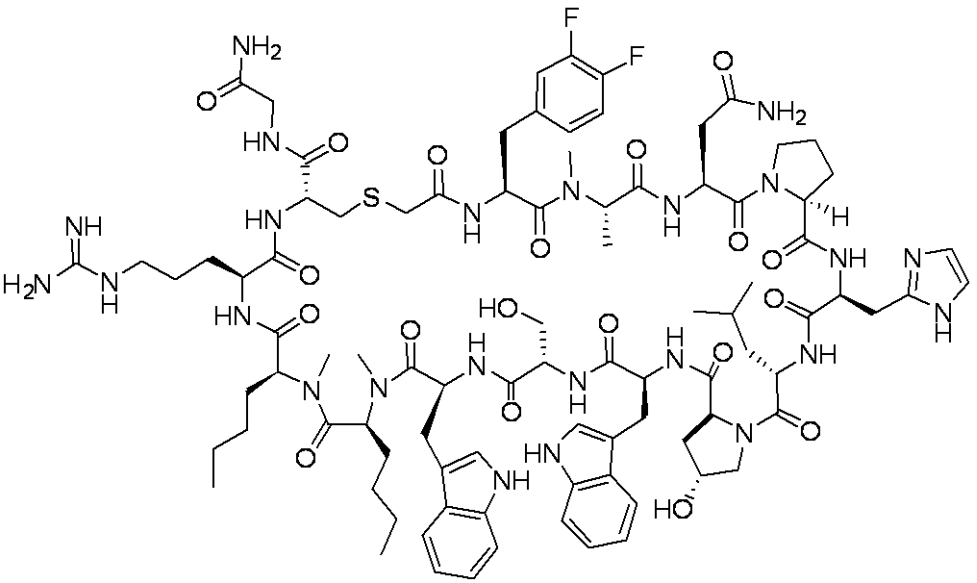
分析条件Ａ：保持時間＝１．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６３．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６３．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４１２】

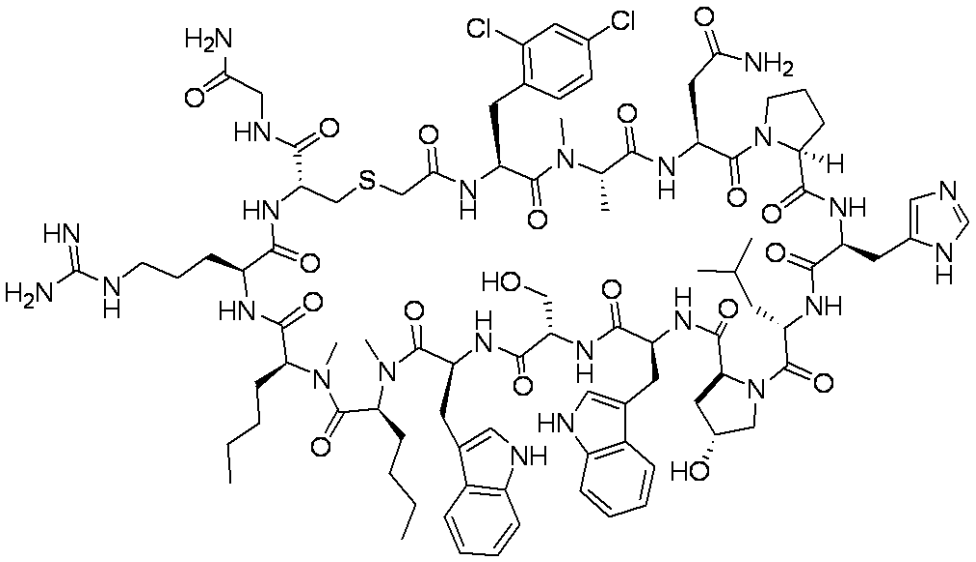
実施例７０６１の製造

【化９４０】



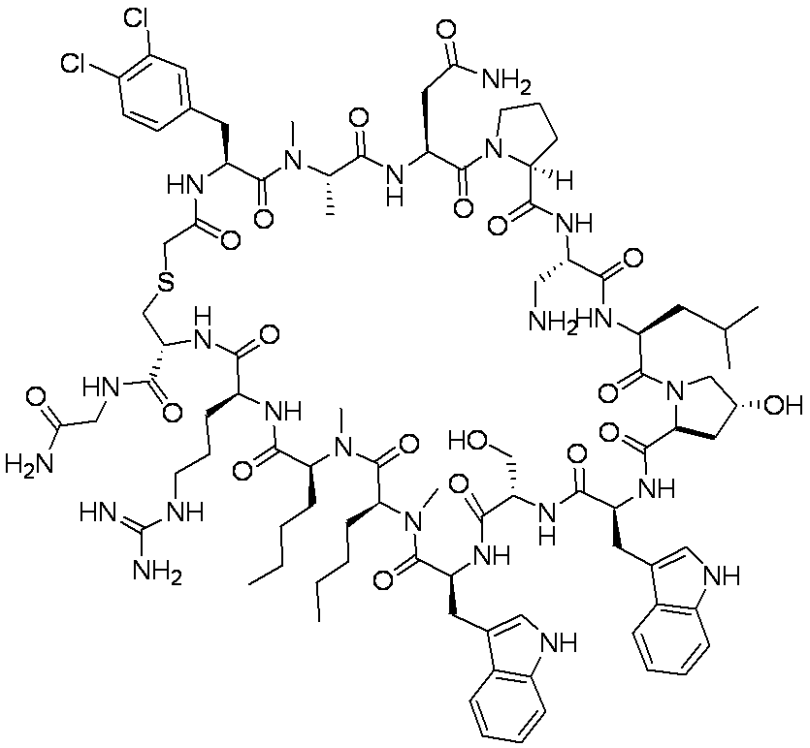
粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍ、１９×２００ｍｍ、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望

の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６６．２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．０４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９６６．２(Ｍ＋２Ｈ)
【１４１３】
実施例７０６２の製造
【化９４１】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３６．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８３．１(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝３．１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９８２．２(Ｍ＋２Ｈ)
【１４１４】
実施例７０６３の製造

【化９４２】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、５μｍ、１９×２００㎜、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

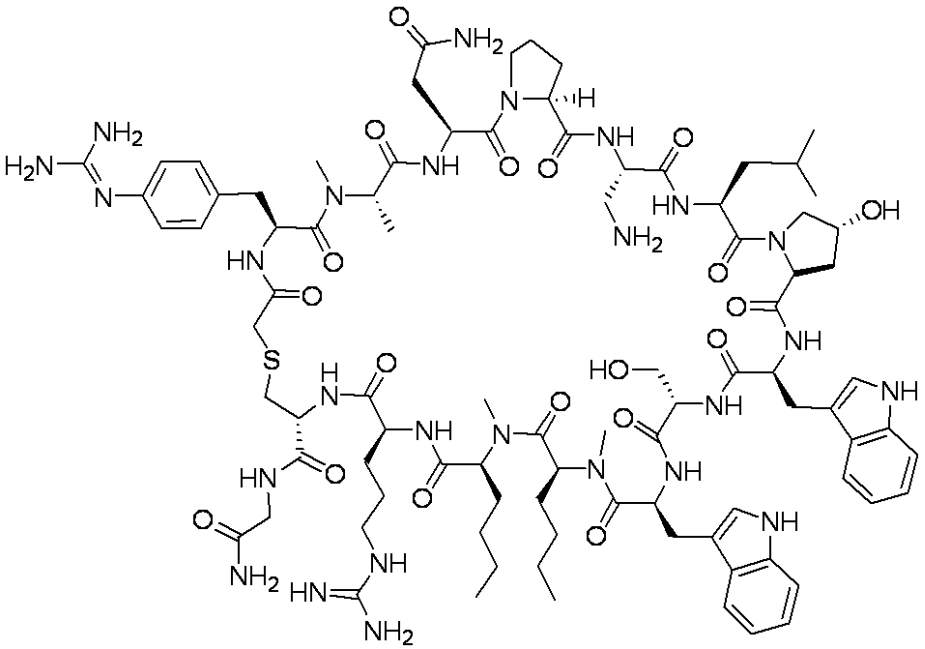
分析条件Ａ：保持時間＝１．９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５７．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．１５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４１５】

実施例７０６４の製造

【化９４３】



粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ

Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：３０～７０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。

本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、５μm、１９×２００mm、移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：０～４０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。

生成物の収量は７．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５１．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ＝９５１．２　(Ｍ＋２Ｈ)、６３４．５　(Ｍ＋３Ｈ)。

【１４１６】

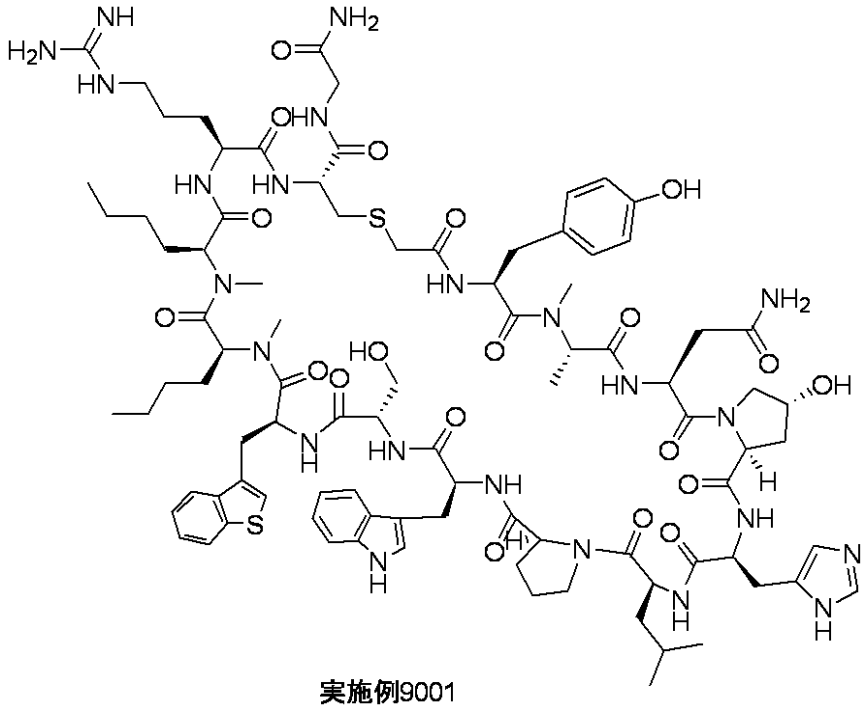
シリーズ９０００

下に例示する全９０００シリーズ実施例を、上記“一般合成手順Ａ”に従い製造した。

【１４１７】

実施例９００１の製造

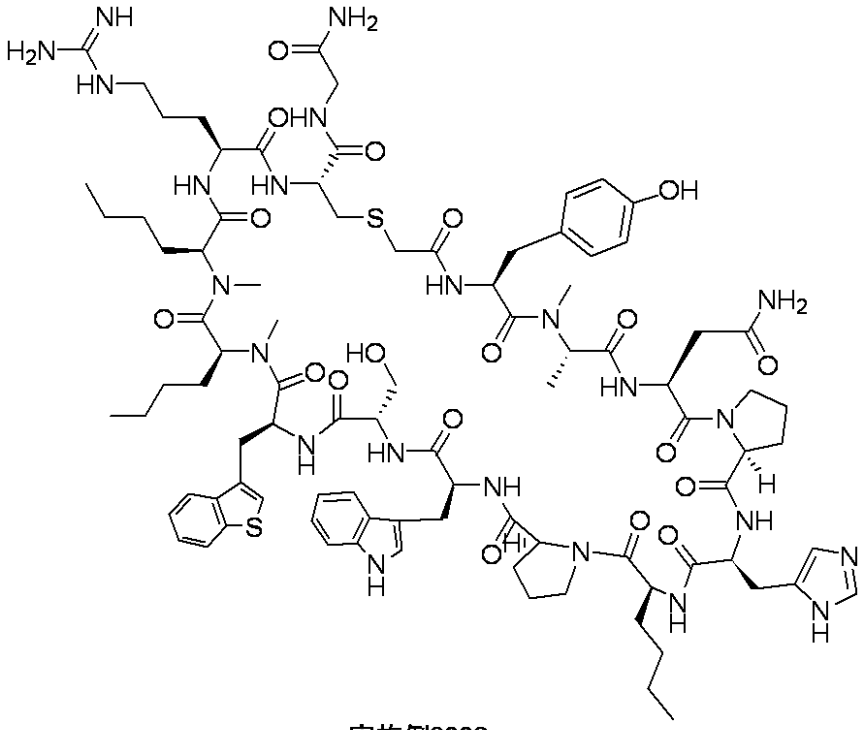
【化９４４】



実施例9001

実施例９００１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM 酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

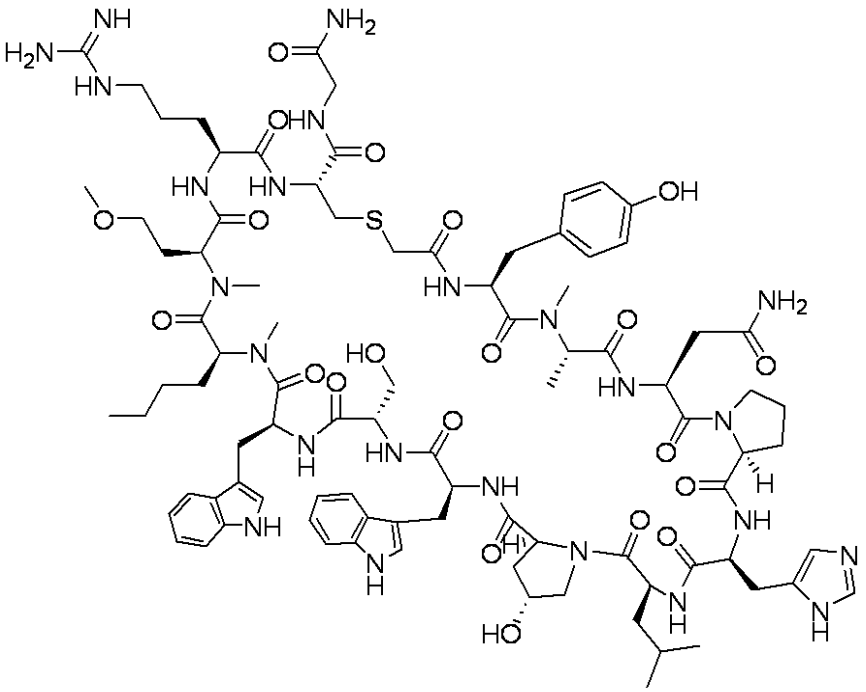
分析条件Ａ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．８(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．８(Ｍ＋２Ｈ)
【１４１８】
実施例９００２の製造
【化９４５】



実施例9002

実施例９００２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．４㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．９２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　９５６．６(Ｍ＋２Ｈ)
【１４１９】
実施例９００３の製造

【化９４６】



実施例9003

実施例９００３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

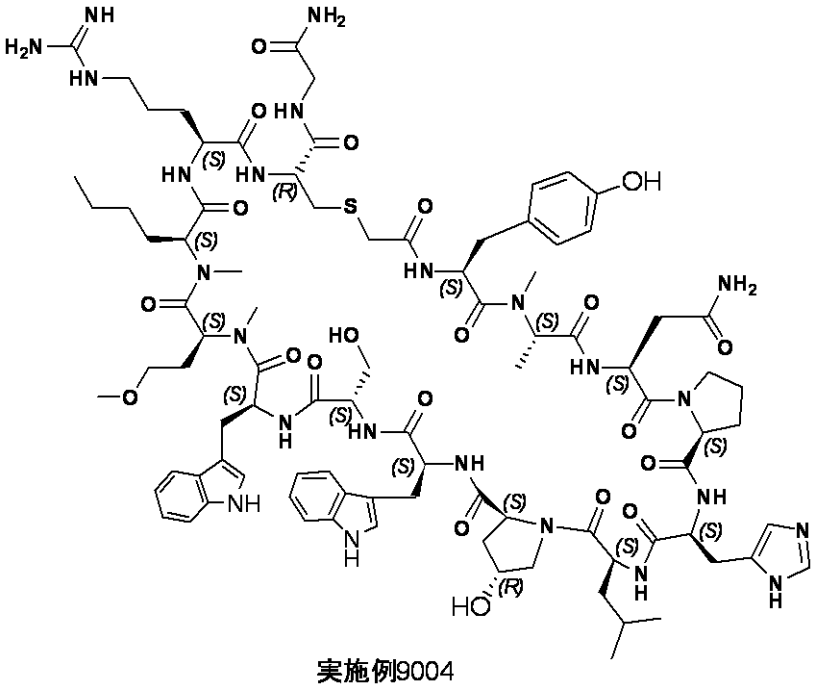
分析条件Ａ：保持時間＝１．３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２０】

実施例９００４の製造

【化９４７】



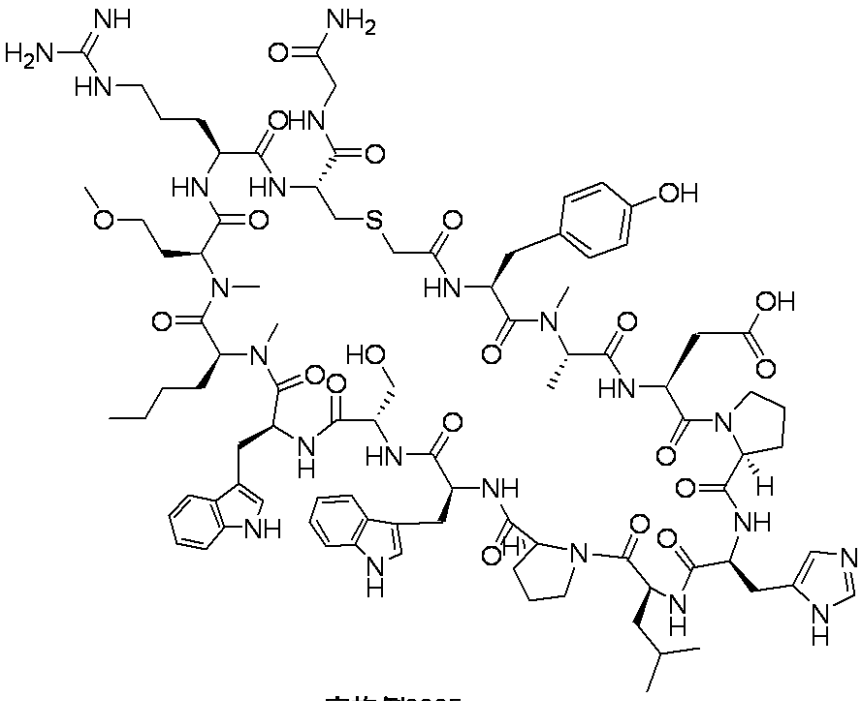
実施例9004

実施例９００４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．３８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２１】

実施例９００５の製造

【化９４８】



実施例9005

実施例９００５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

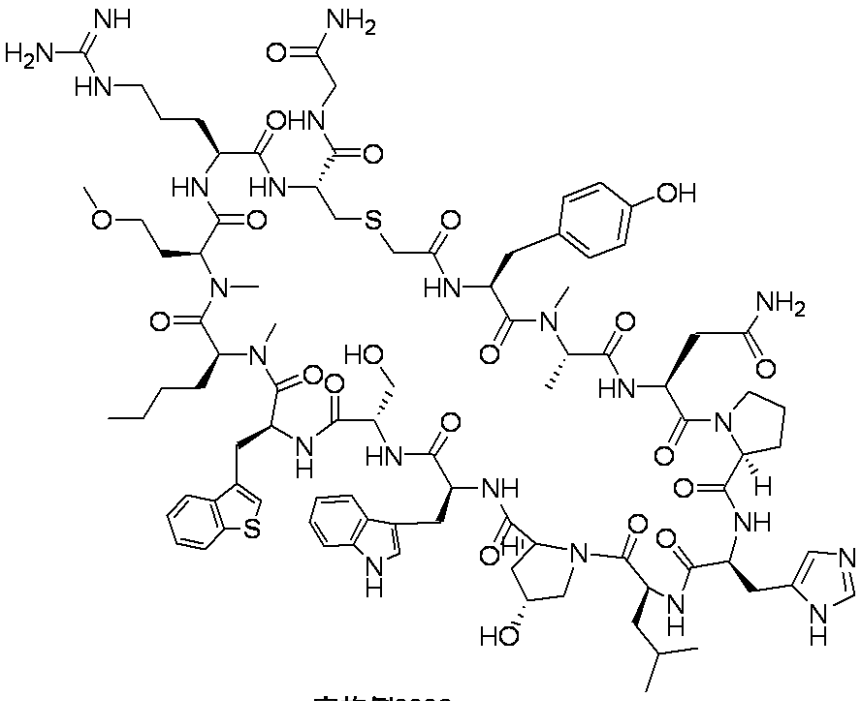
分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２２】

実施例９００６の製造

【化９４９】



実施例9006

実施例９００６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

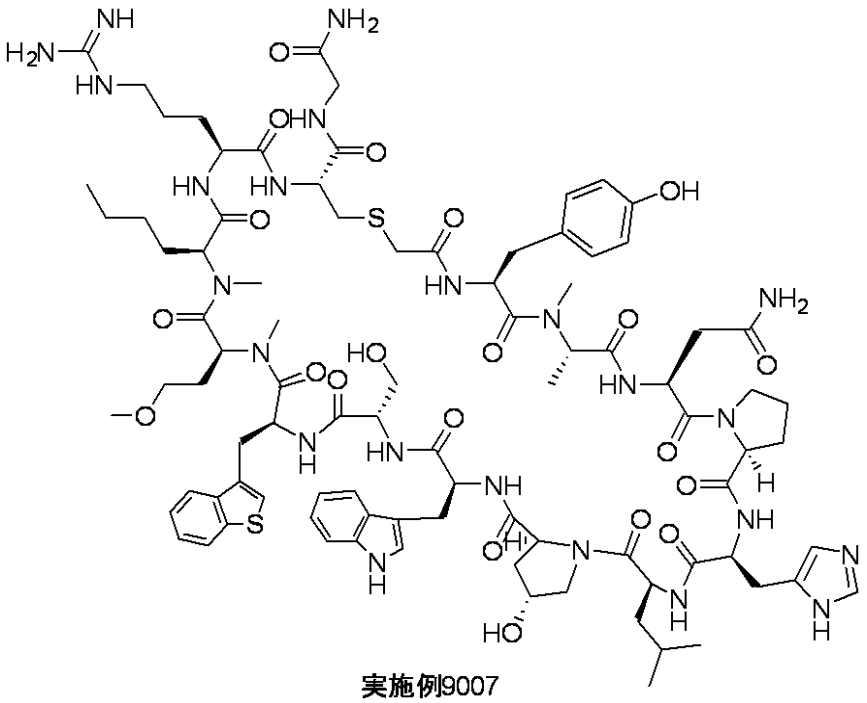
分析条件Ａ：保持時間＝１.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５.１(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２３】

実施例９００７の製造

【化９５０】



実施例9007

実施例９００７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

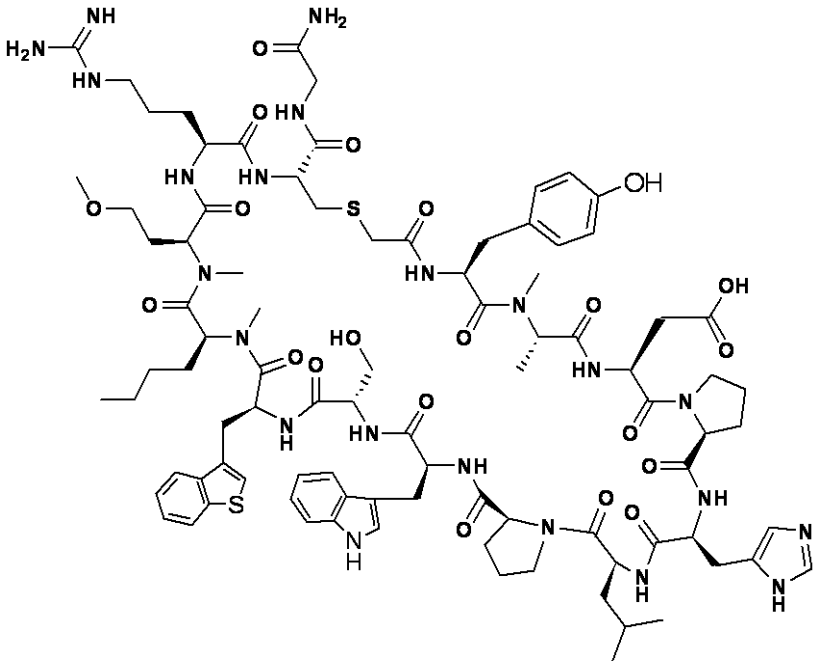
分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２４】

実施例９００８の製造

【化９５１】



実施例9008

実施例９００８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

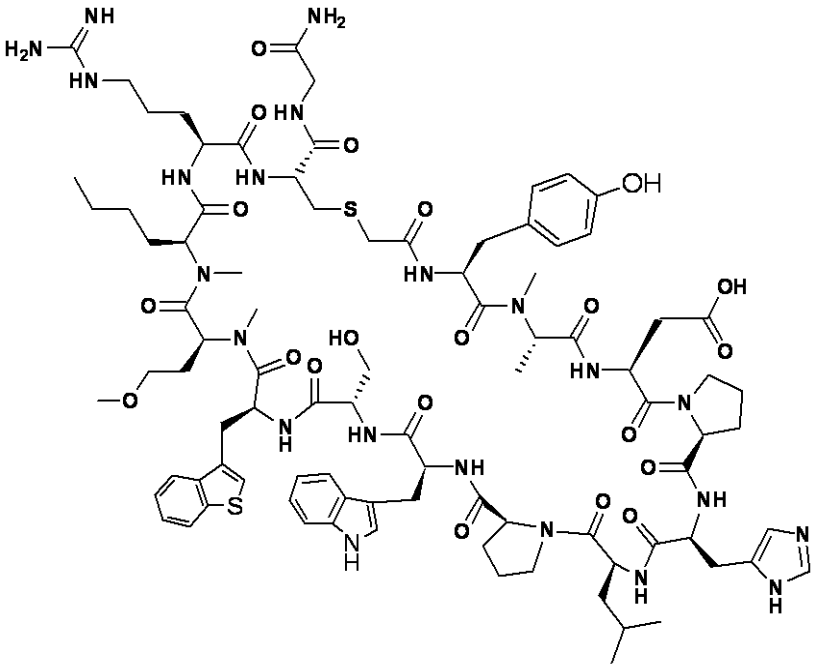
分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２５】

実施例９００９の製造

【化９５２】



実施例9009

実施例９００９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

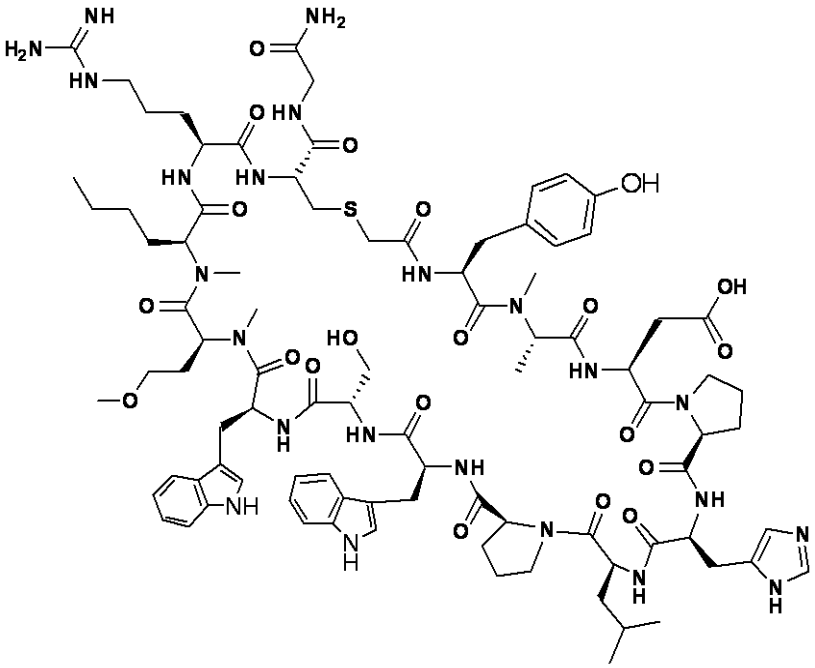
分析条件Ａ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２６】

実施例９０１０の製造

【化９５３】



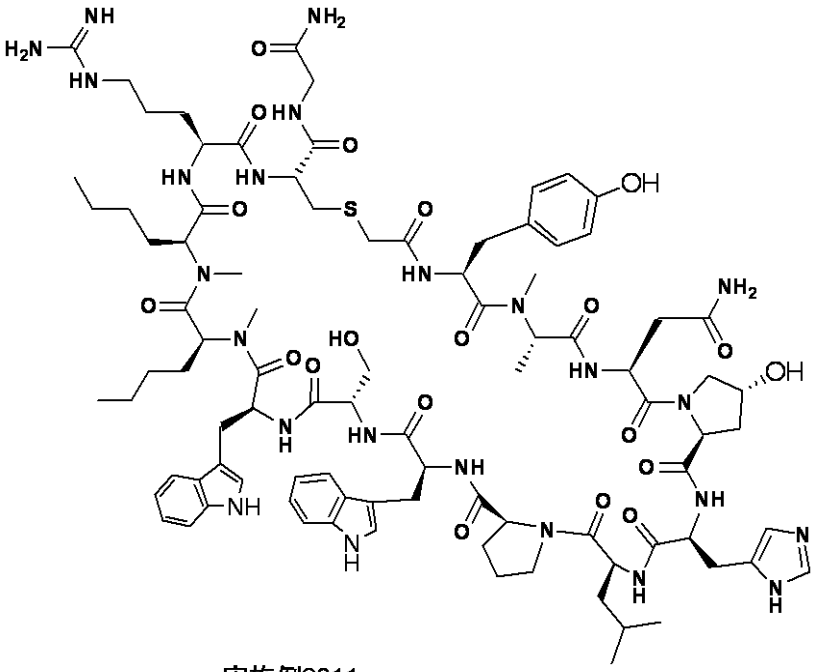
実施例9010

実施例９０１０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９.３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２７】

実施例９０１１の製造

【化９５４】



実施例9011

実施例９０１１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

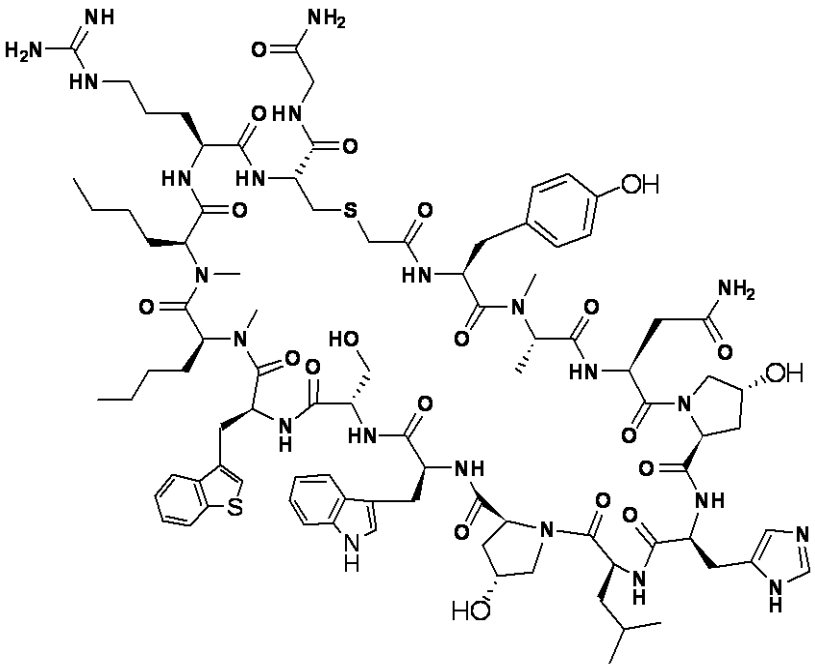
分析条件Ａ：保持時間＝１．４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４２８】

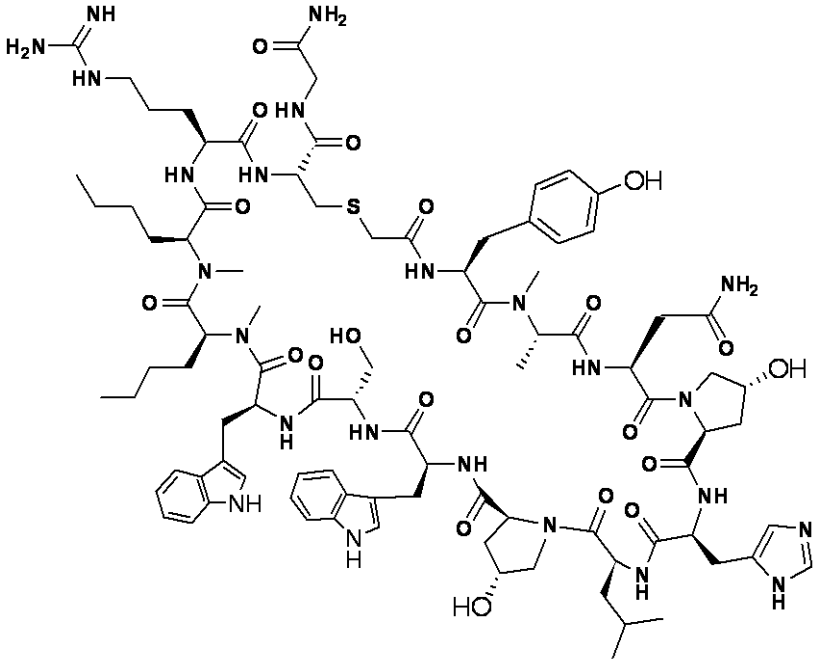
実施例９０１２の製造

【化９５５】



実施例9012

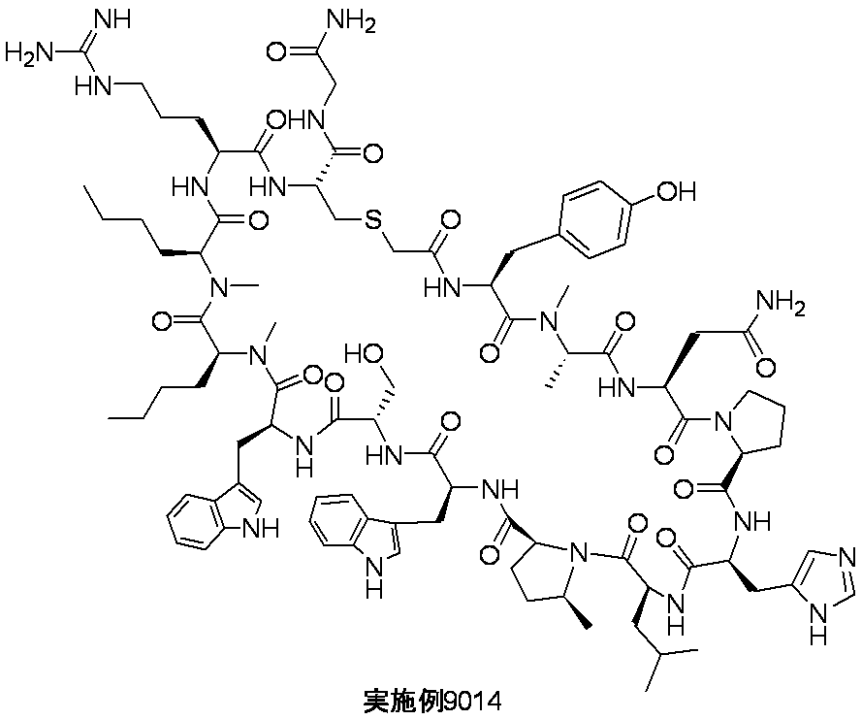
実施例９０１２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７２．７(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７２．８(Ｍ＋２Ｈ)
【１４２９】
実施例９０１３の製造
【化９５６】



実施例9013

実施例９０１３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．４(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．０(Ｍ＋２Ｈ)
【１４３０】
実施例９０１４の製造

【化９５７】



実施例9014

実施例９０１４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

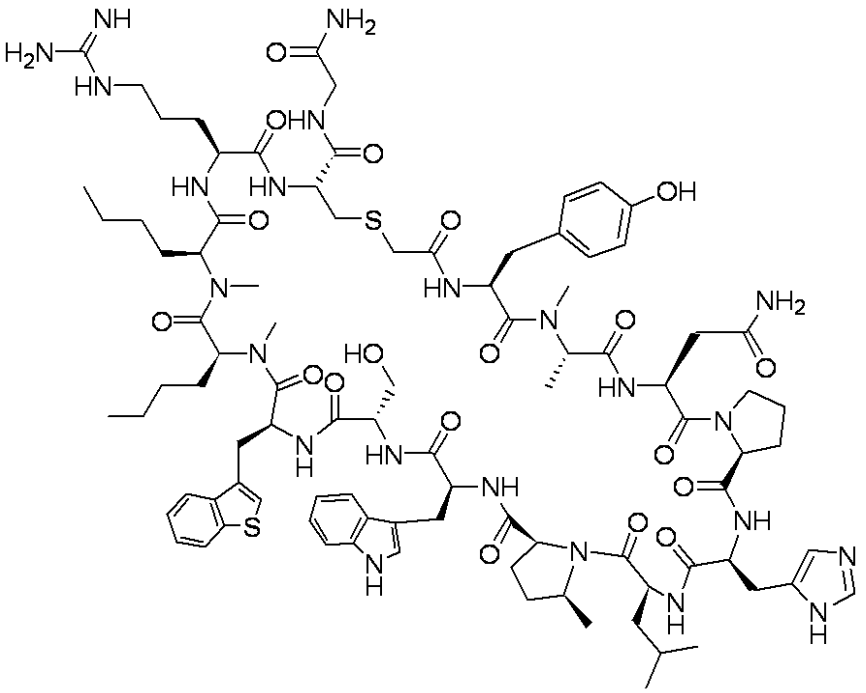
分析条件Ａ：保持時間＝１.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３１】

実施例９０１５の製造

【化９５８】



実施例9015

実施例９０１５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

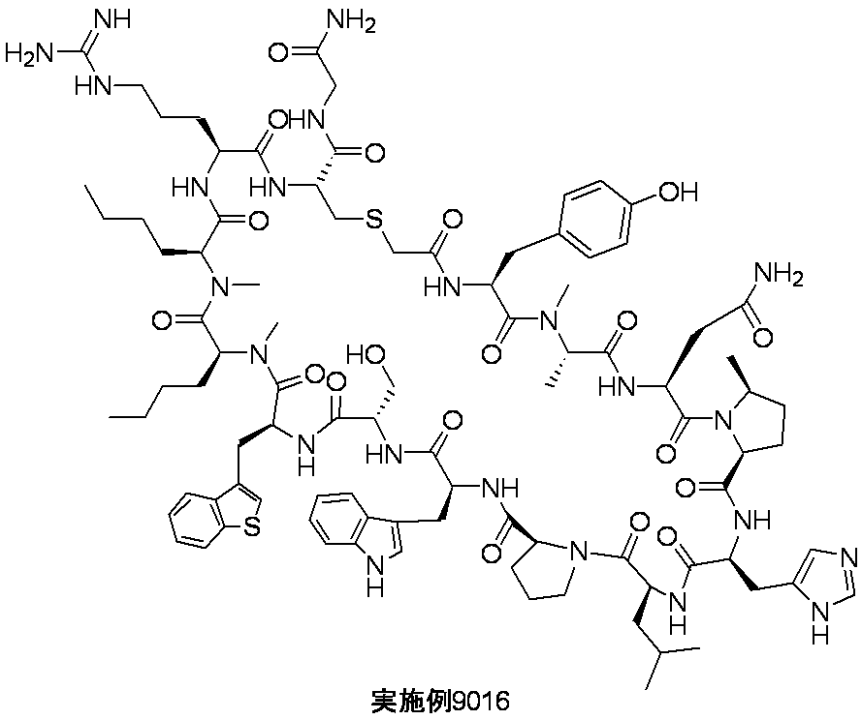
分析条件Ａ：保持時間＝１．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３２】

実施例９０１６の製造

【化９５９】



実施例9016

実施例９０１６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

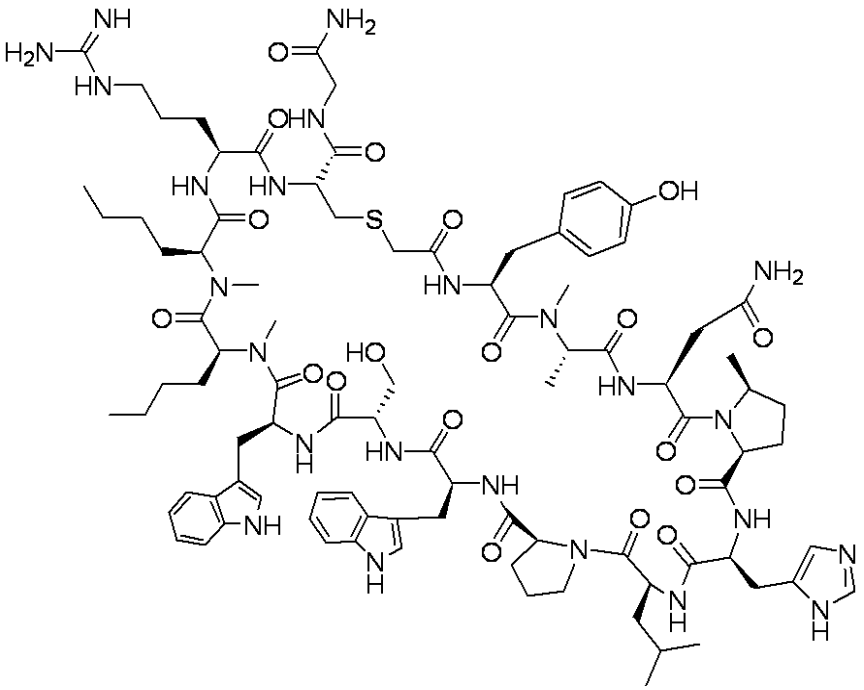
分析条件Ａ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３３】

実施例９０１７の製造

【化９６０】



実施例9017

実施例９０１７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

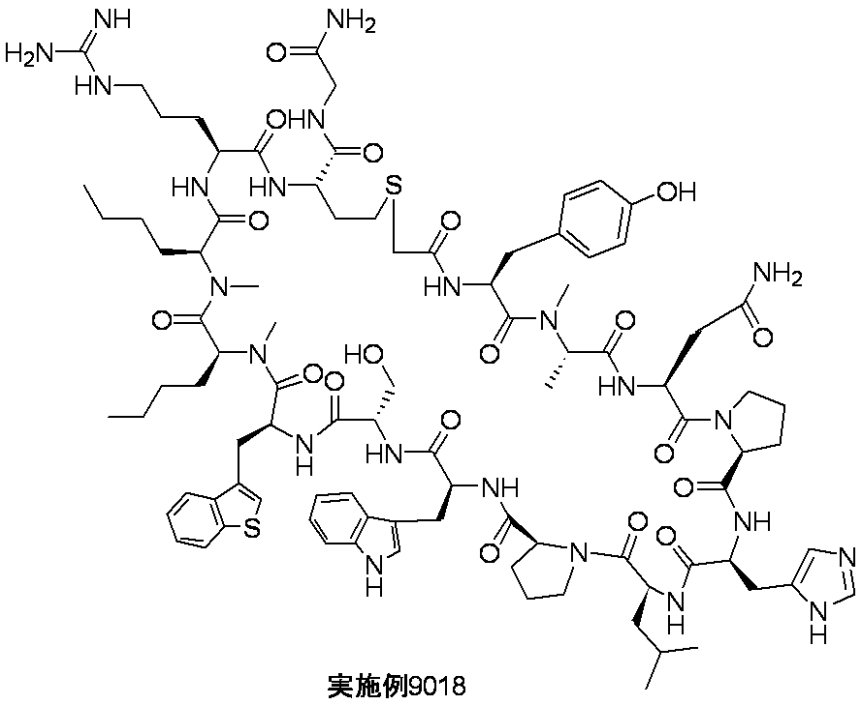
分析条件Ａ：保持時間＝１.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３４】

実施例９０１８の製造

【化９６１】



実施例9018

実施例の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

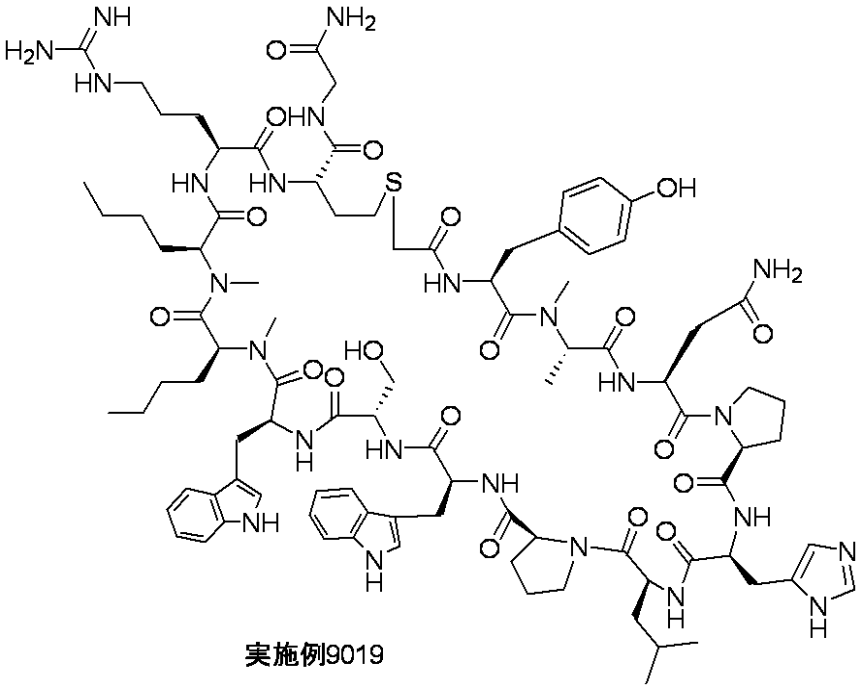
分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３５】

実施例９０１９の製造

【化９６２】



実施例9019

実施例９０１９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

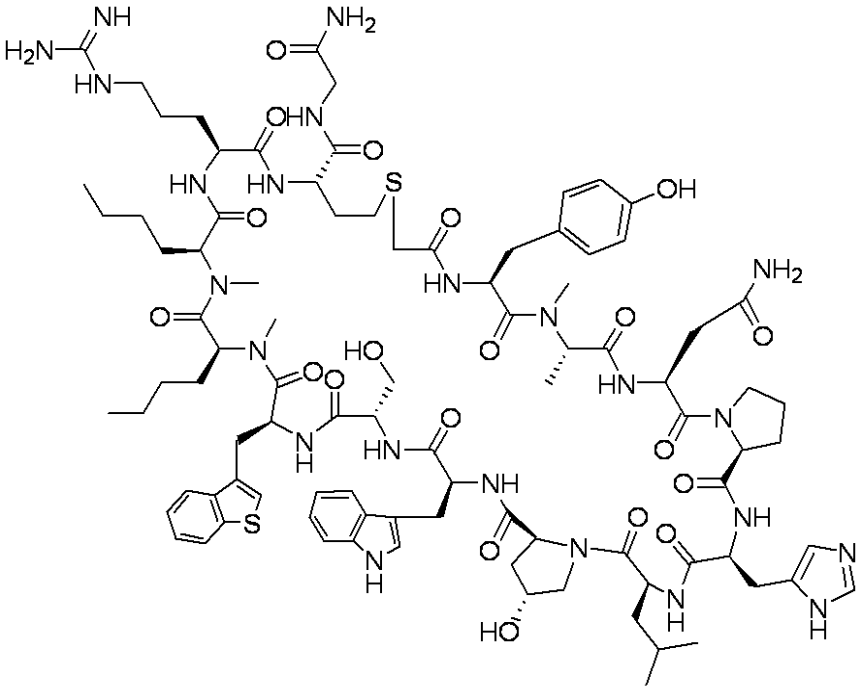
分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３６】

実施例９０２０の製造

【化９６３】



実施例9020

実施例９０２０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

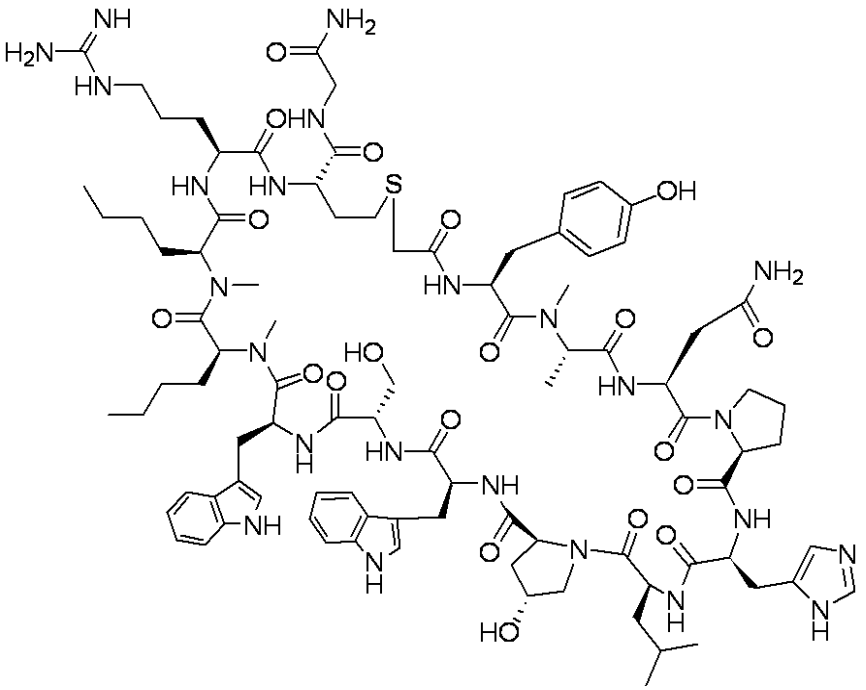
分析条件Ａ：保持時間＝１５４。分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６９．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７０．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３７】

実施例９０２１の製造

【化９６４】



実施例9021

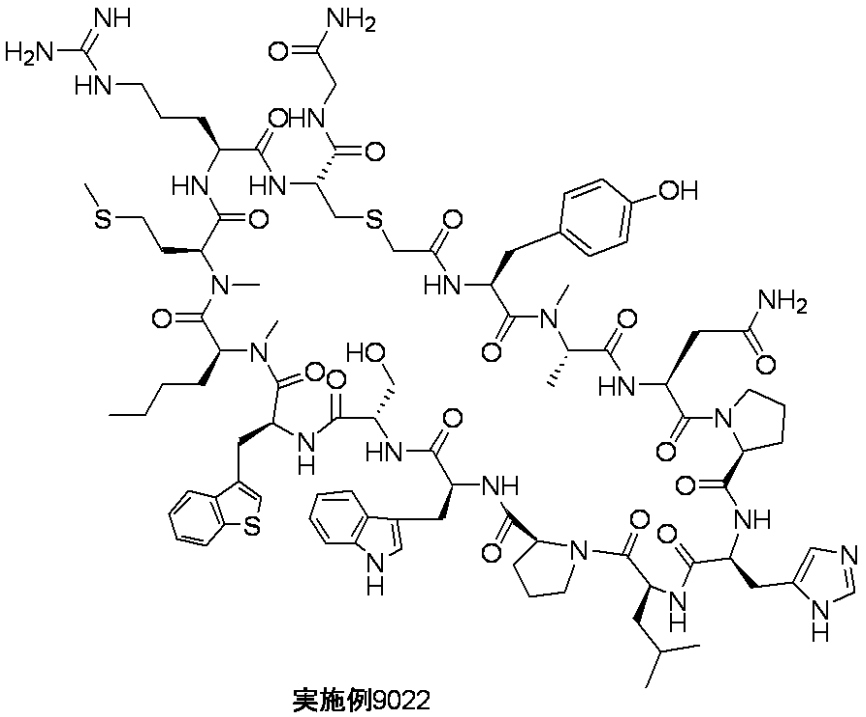
実施例９０２１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３８】

実施例９０２２の製造

【化９６５】



実施例9022

実施例９０２２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

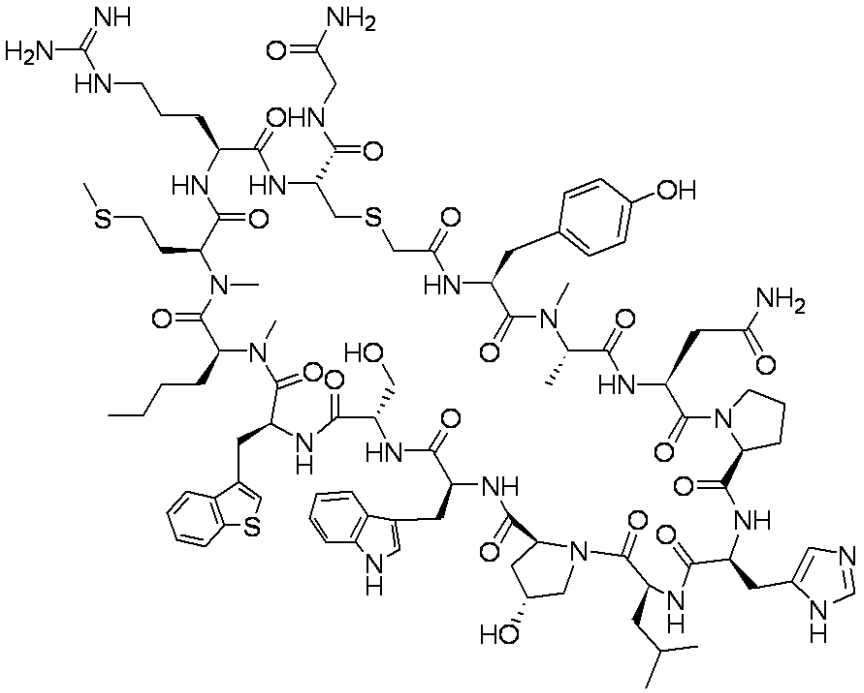
分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４３９】

実施例９０２３の製造

【化９６６】



実施例9023

実施例９０２３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

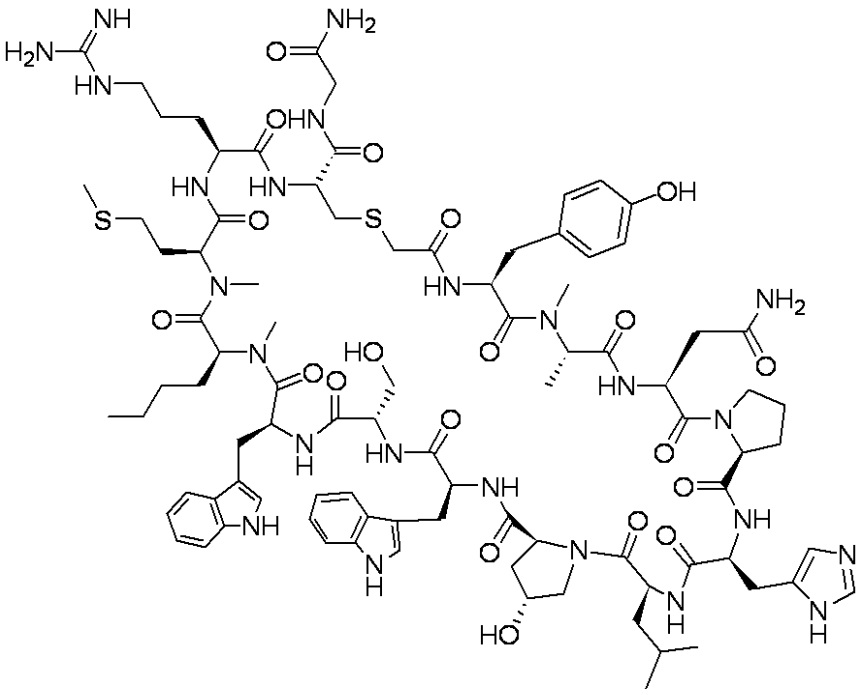
分析条件Ａ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４０】

実施例９０２４の製造

【化９６７】



実施例9024

実施例９０２４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

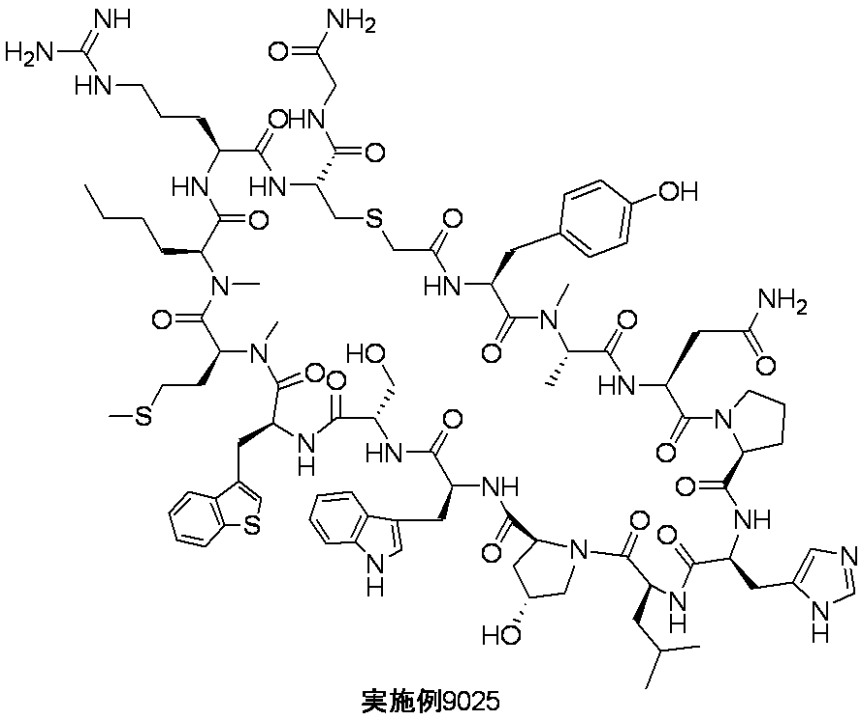
分析条件Ａ：保持時間＝１．４０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４１】

実施例９０２５の製造

【化９６８】



実施例9025

実施例９０２５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

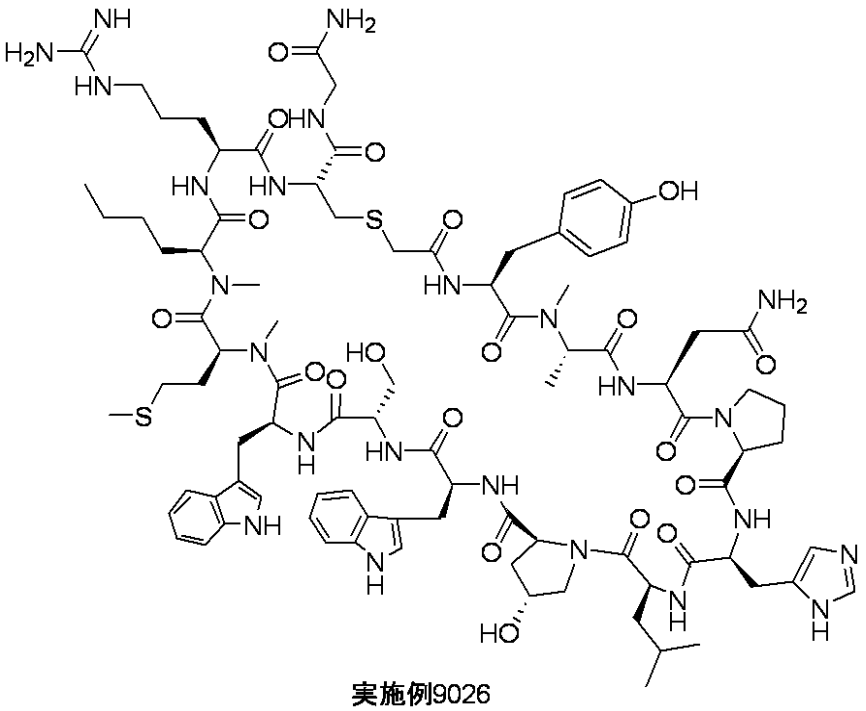
分析条件Ａ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４２】

実施例９０２６の製造

【化９６９】



実施例9026

実施例９０２６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４.６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

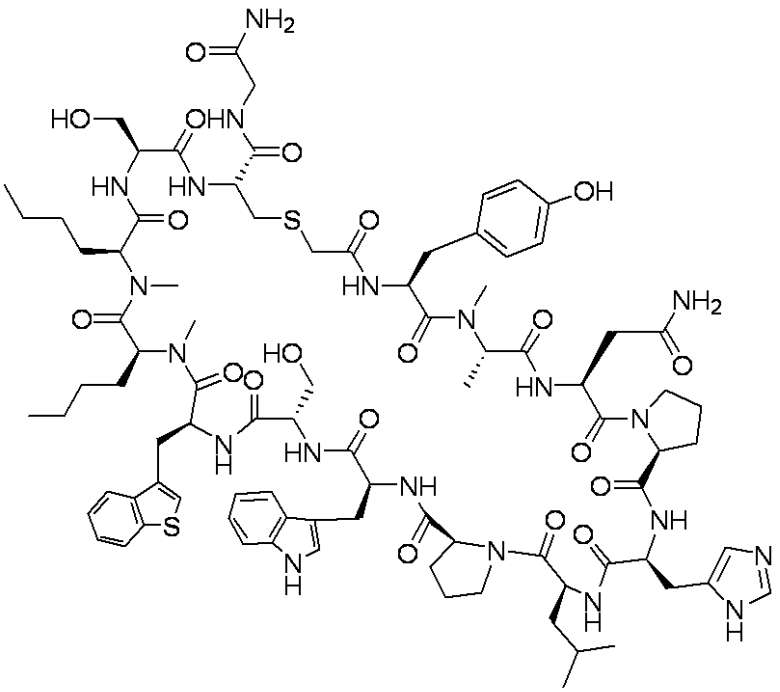
分析条件Ａ：保持時間＝１.３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４３】

実施例９０２７の製造

【化９７０】



実施例9027

実施例９０２７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

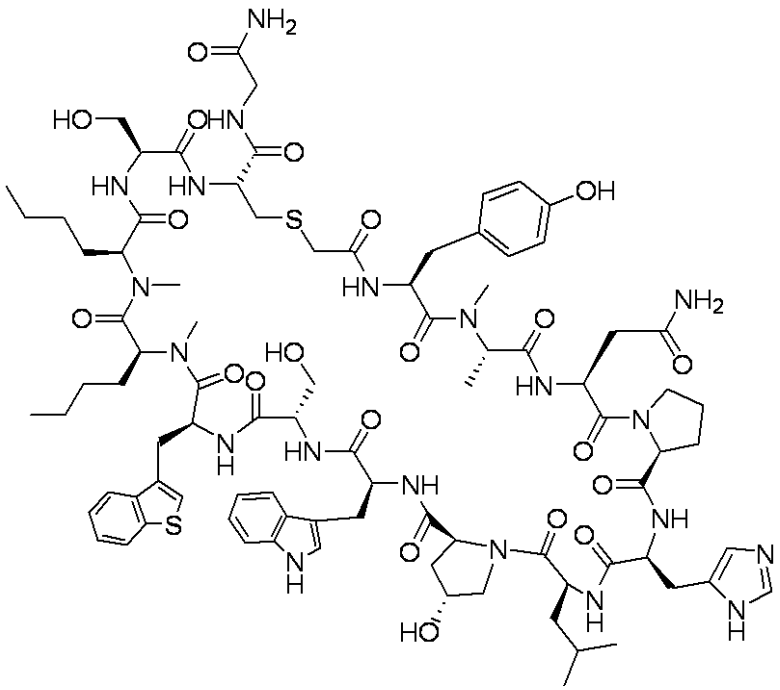
分析条件Ａ：保持時間＝１．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４４】

実施例９０２８の製造

【化９７１】



実施例9028

実施例９０２８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

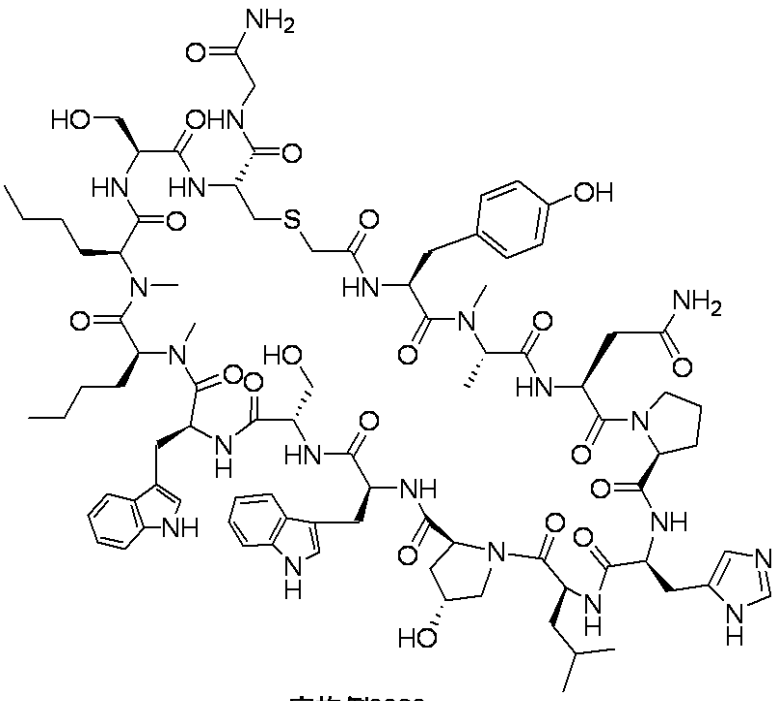
分析条件Ａ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４５】

実施例９０２９の製造

【化９７２】



実施例9029

実施例９０２９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

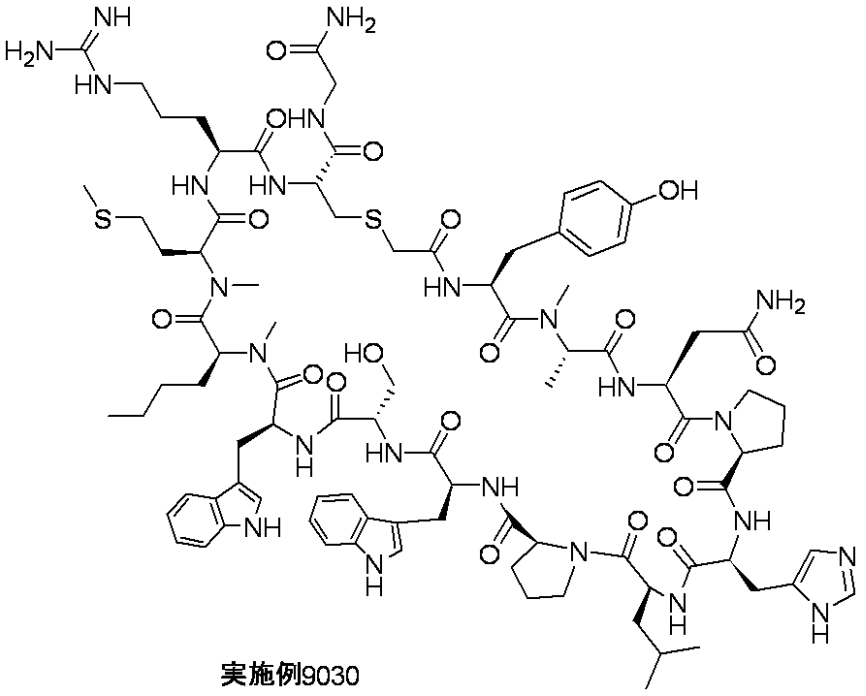
分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２１．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４６】

実施例９０３０の製造

【化９７３】



実施例9030

実施例９０３０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

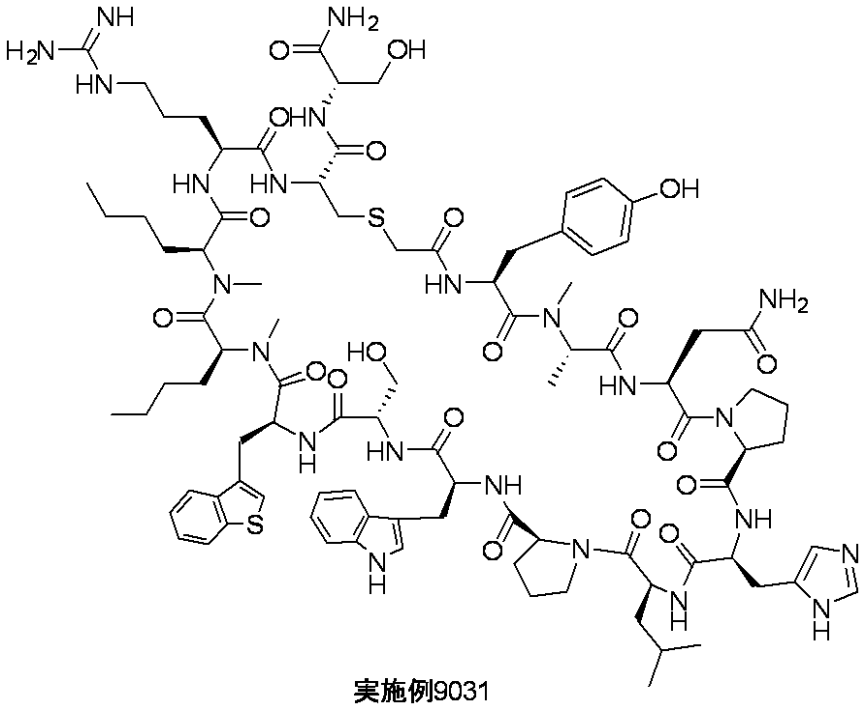
分析条件Ａ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４７】

実施例９０３１の製造

【化９７４】



実施例9031

実施例９０３１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

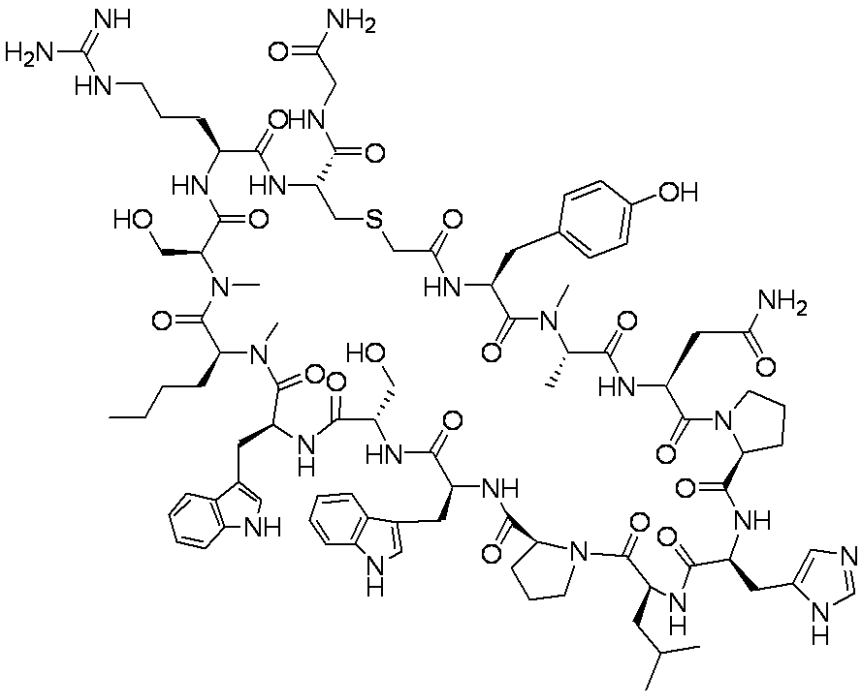
分析条件Ａ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４８】

実施例９０３２の製造

【化９７５】



実施例9032

実施例９０３２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

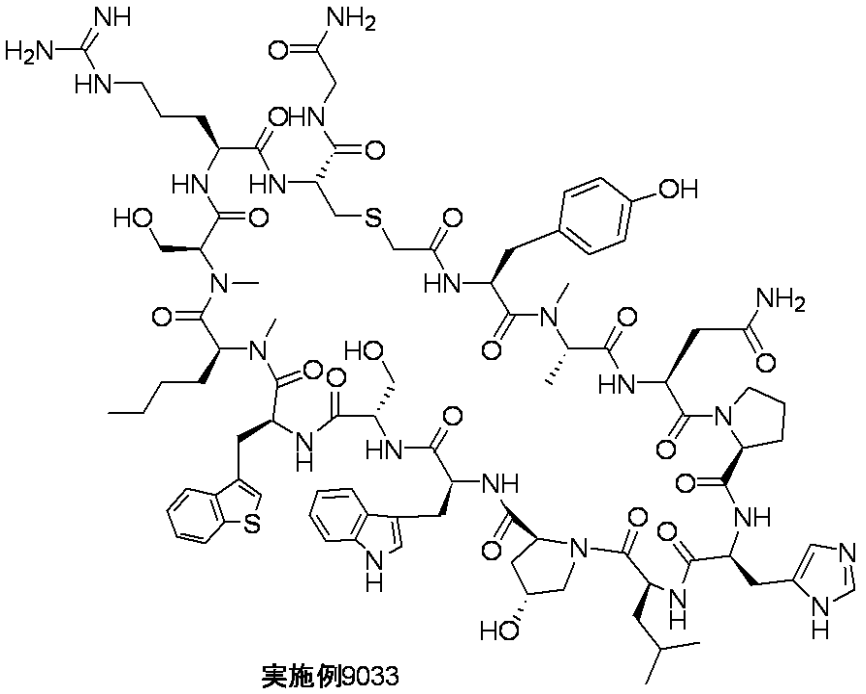
分析条件Ａ：保持時間＝１．２７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５．０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４４９】

実施例９０３３の製造

【化９７６】



実施例9033

実施例９０３３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．3mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

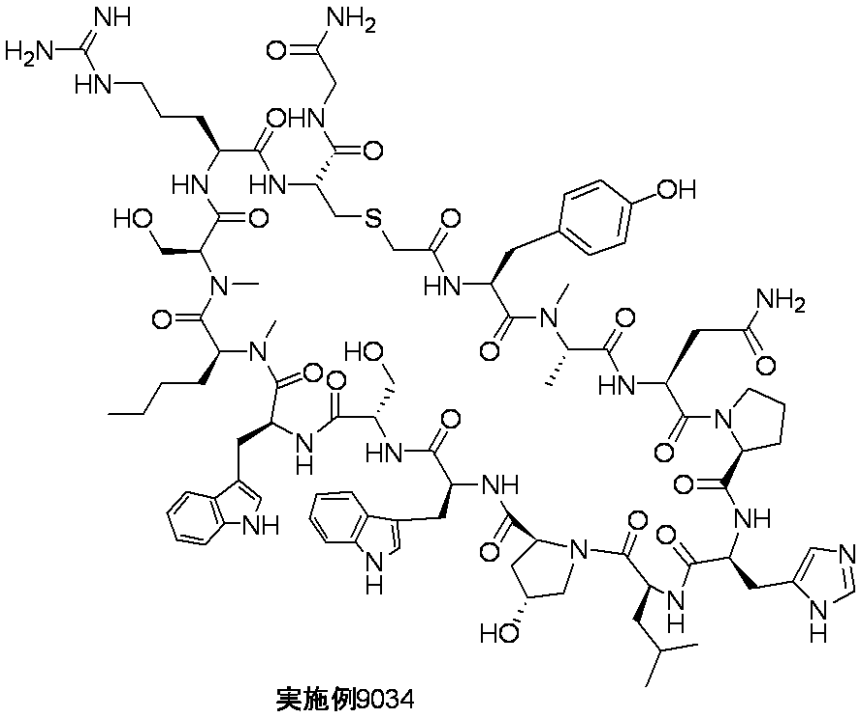
分析条件Ａ：保持時間＝１．３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５０】

実施例９０３４の製造

【化９７７】



実施例9034

実施例９０３４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７．7mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

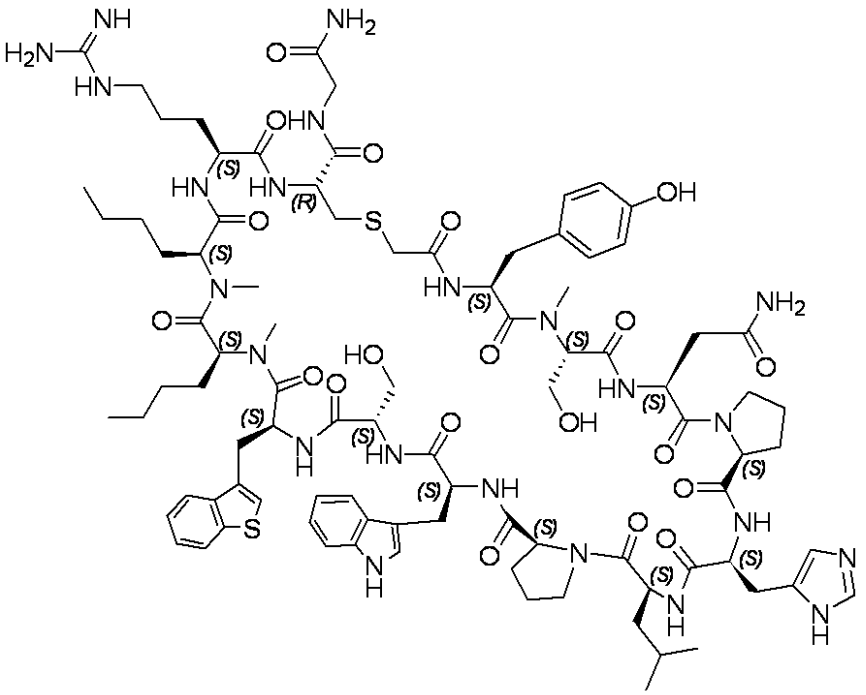
分析条件Ａ：保持時間＝１．２３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．２４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５１】

実施例９０３５の製造

【化９７８】



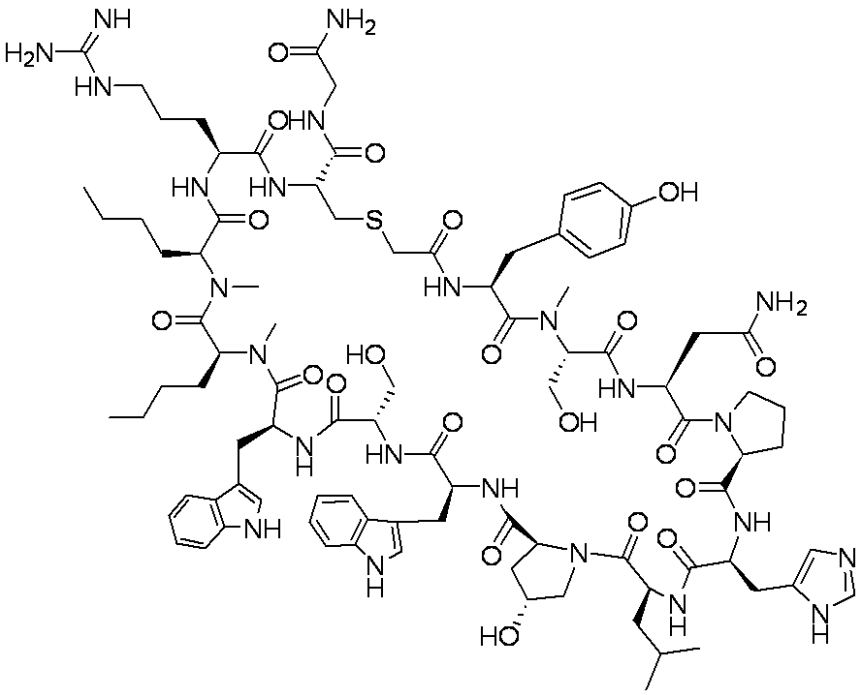
実施例9035

実施例９０３５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５.０(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５２】

実施例９０３６の製造

【化９７９】



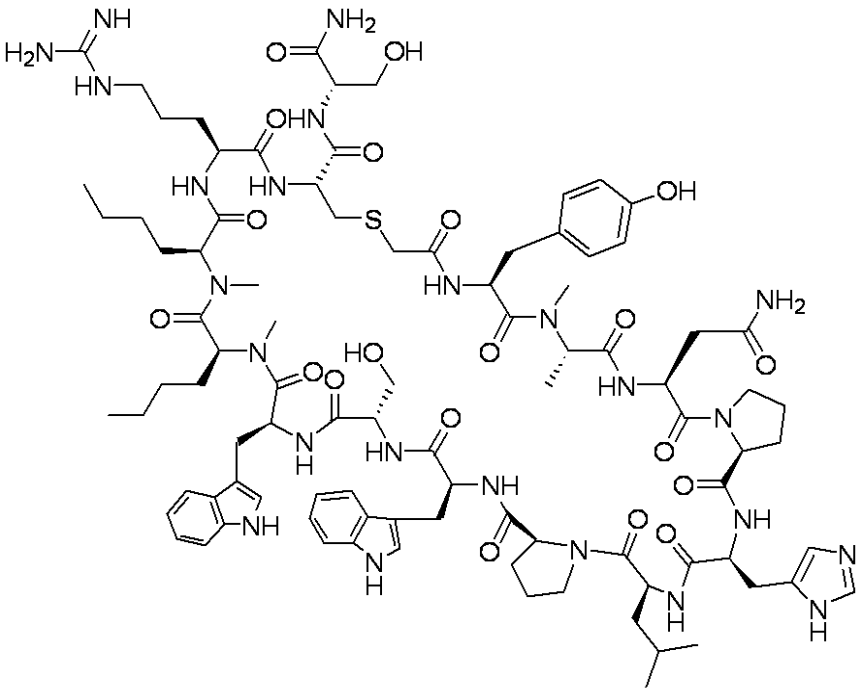
実施例9036

実施例９０３６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。分析条件Ａ：保持時間＝１.３９。分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.１(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５３】

実施例９０３７の製造

【化９８０】



実施例9037

実施例９０３７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

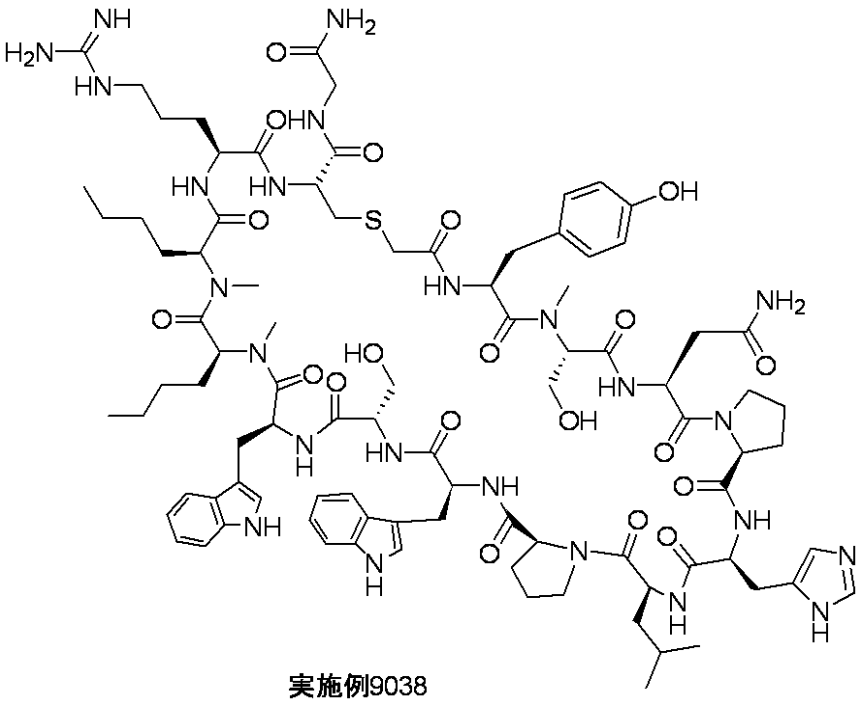
分析条件Ａ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５４】

実施例９０３８の製造

【化９８１】



実施例9038

実施例９０３８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

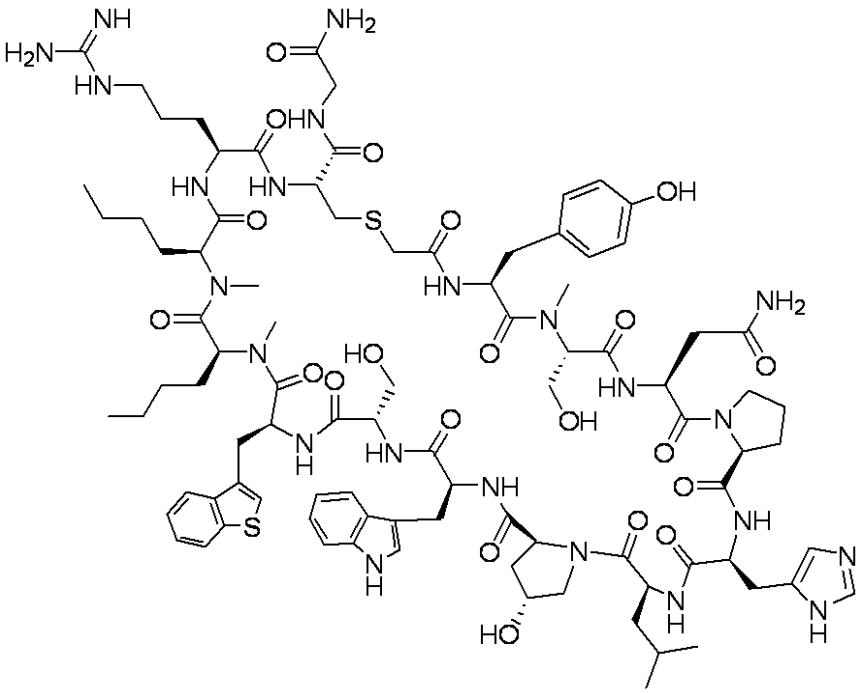
分析条件Ａ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５５】

実施例９０３９の製造

【化９８２】



実施例9039

実施例９０３９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５５～９５％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

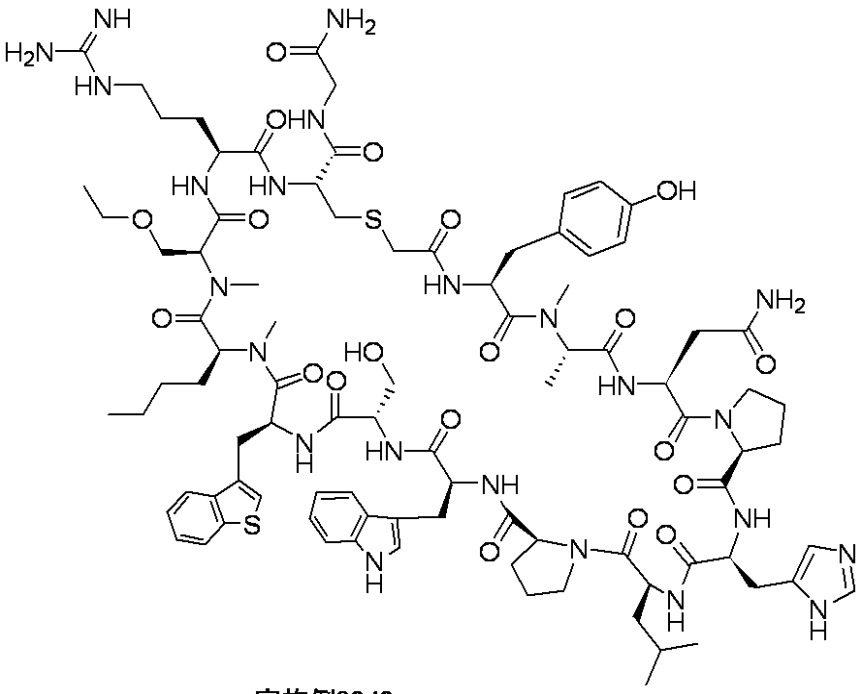
分析条件Ａ：保持時間＝１.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７３.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５６】

実施例９０４０の製造

【化９８３】



実施例9040

実施例９０４０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

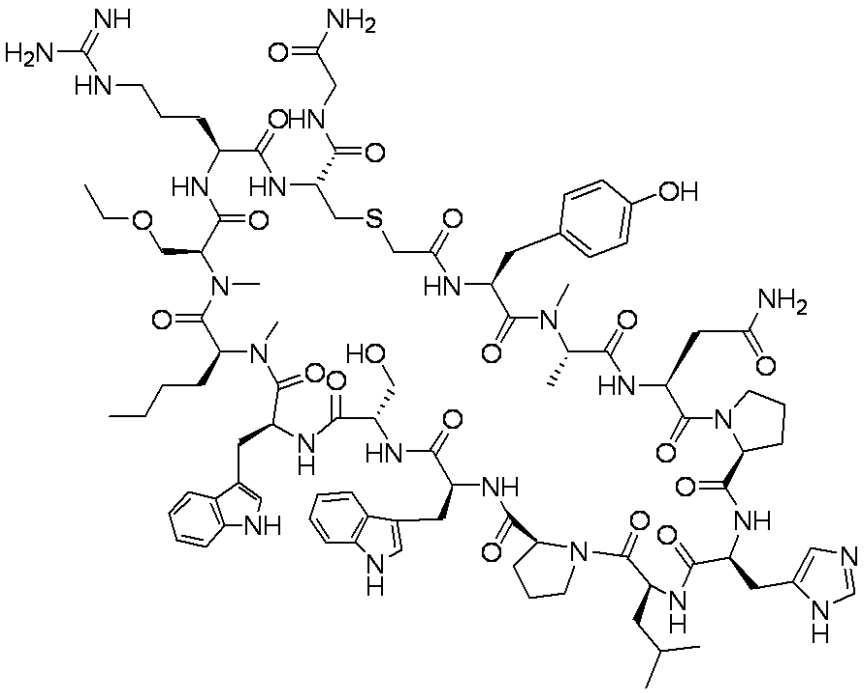
分析条件Ａ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５７】

実施例９０４１の製造

【化９８４】



実施例9041

実施例９０４１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

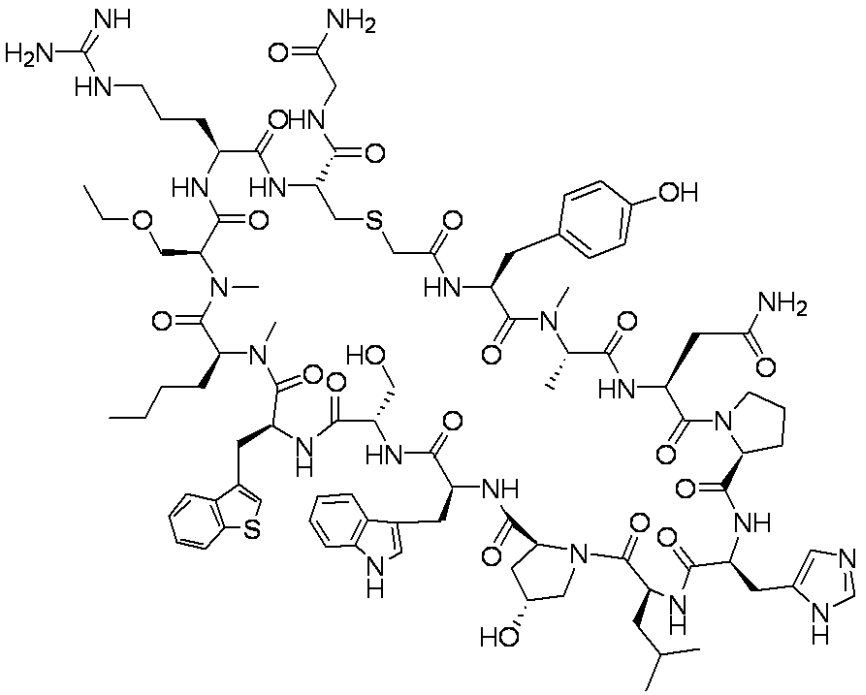
分析条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４９．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５８】

実施例９０４２の製造

【化９８５】



実施例9042

実施例９０４２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

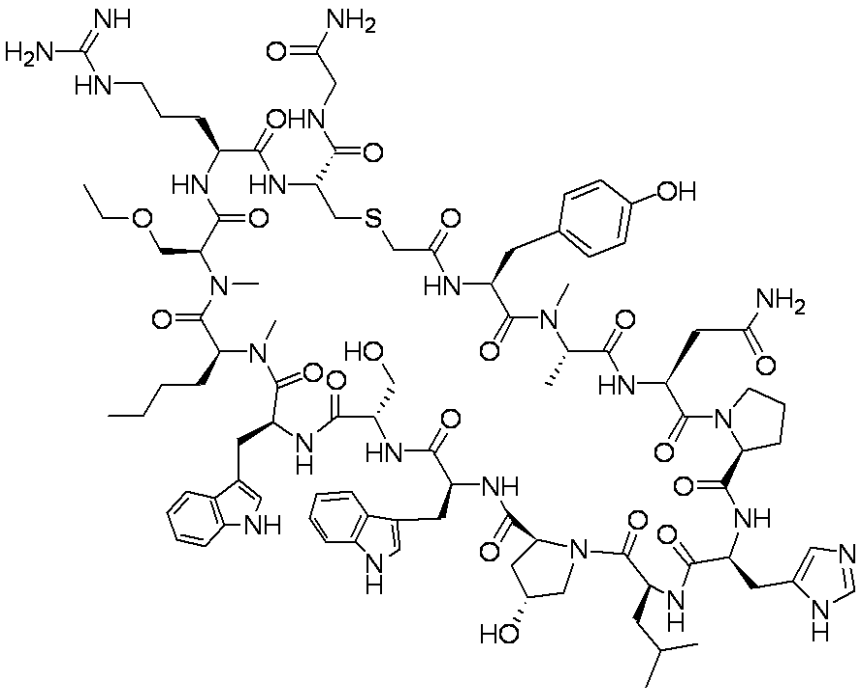
分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４５９】

実施例９０４３の製造

【化９８６】



実施例9043

実施例９０４３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

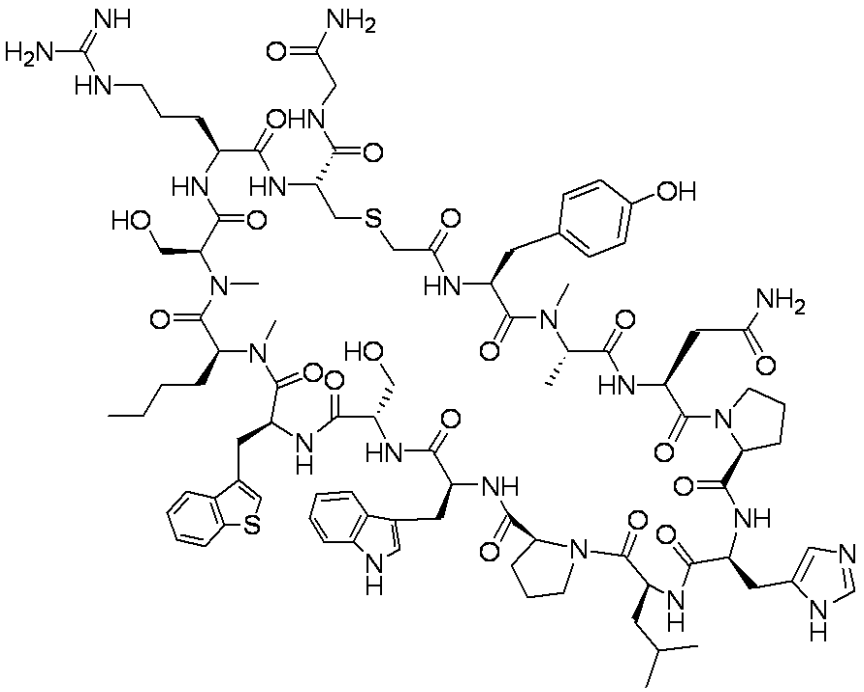
分析条件Ａ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６０】

実施例９０４４の製造

【化９８７】



実施例9044

実施例９０４４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

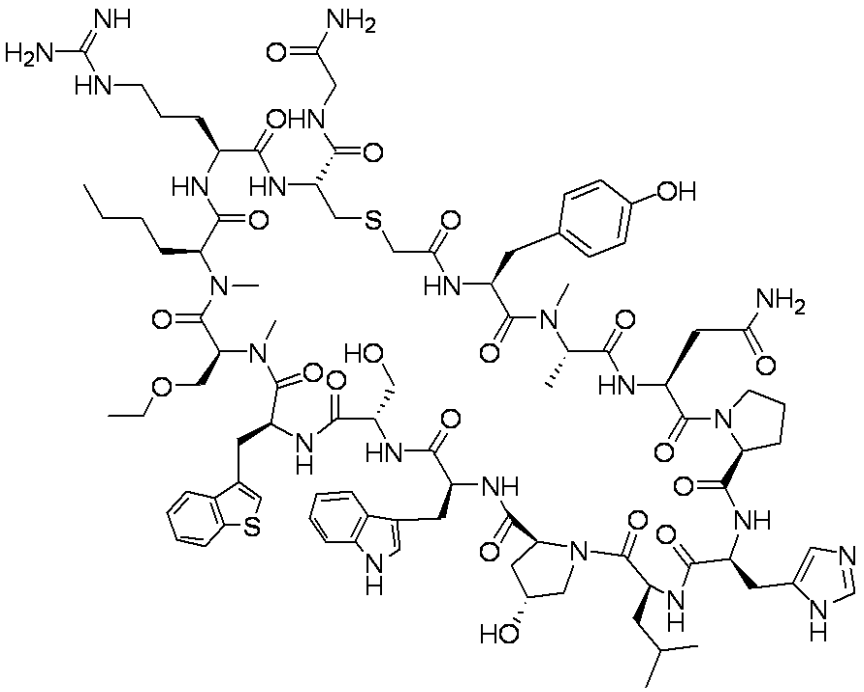
分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６１】

実施例９０４５の製造

【化９８８】



実施例9045

実施例９０４５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

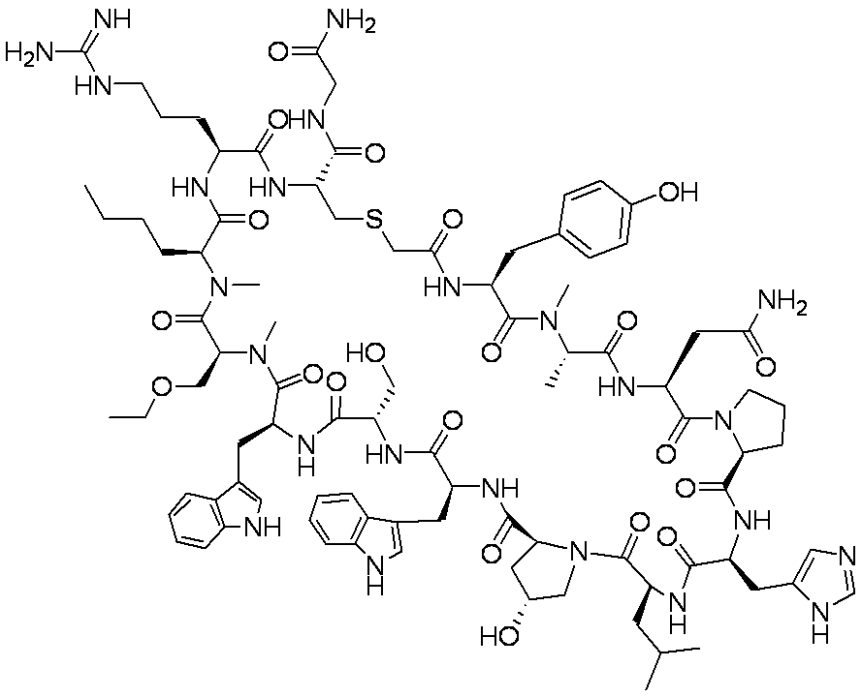
分析条件Ａ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６２】

実施例９０４６の製造

【化９８９】



実施例9046

実施例９０４６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１７.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

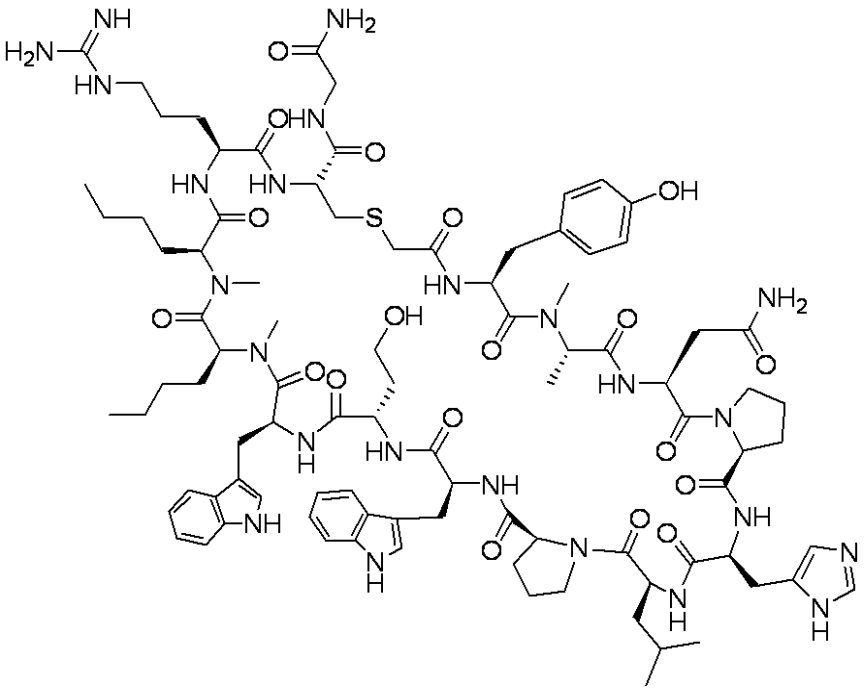
分析条件Ａ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６３】

実施例９０４７の製造

【化９９０】



実施例9047

実施例９０４７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

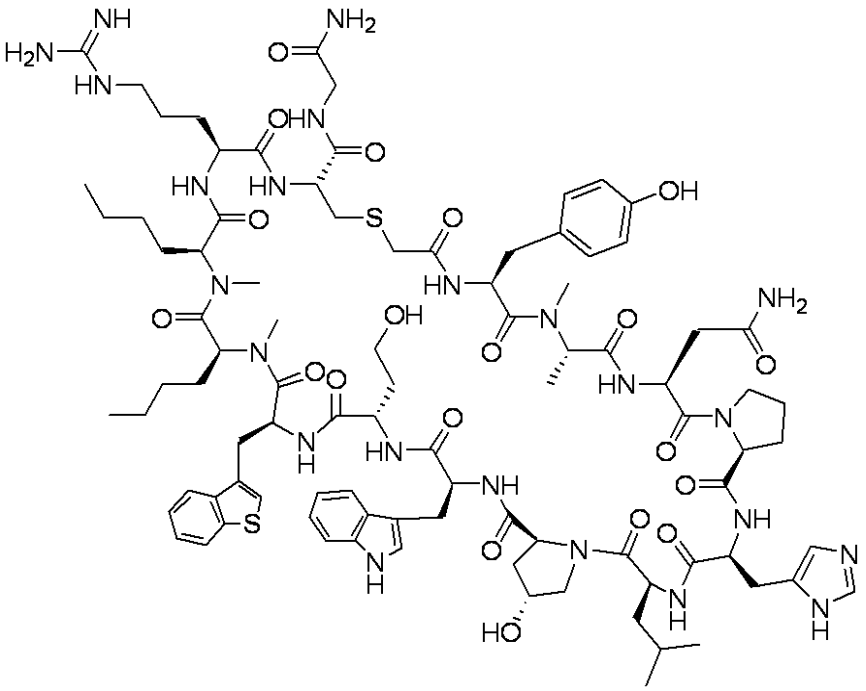
分析条件Ａ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６４】

実施例９０４８の製造

【化９９１】



実施例9048

実施例９０４８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５５～９５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

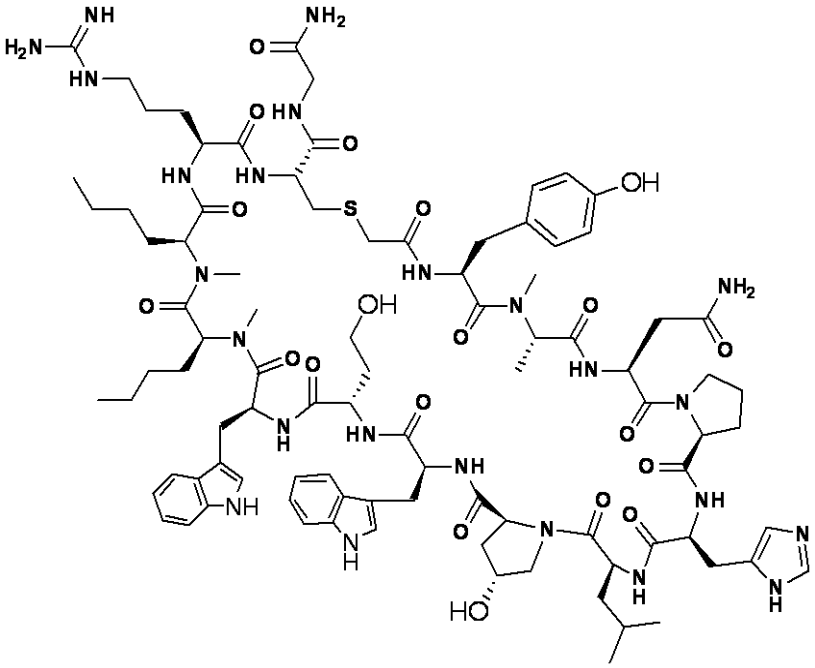
分析条件Ａ：保持時間＝１．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７１．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６５】

実施例９０４９の製造

【化９９２】



実施例9049

実施例９０４９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

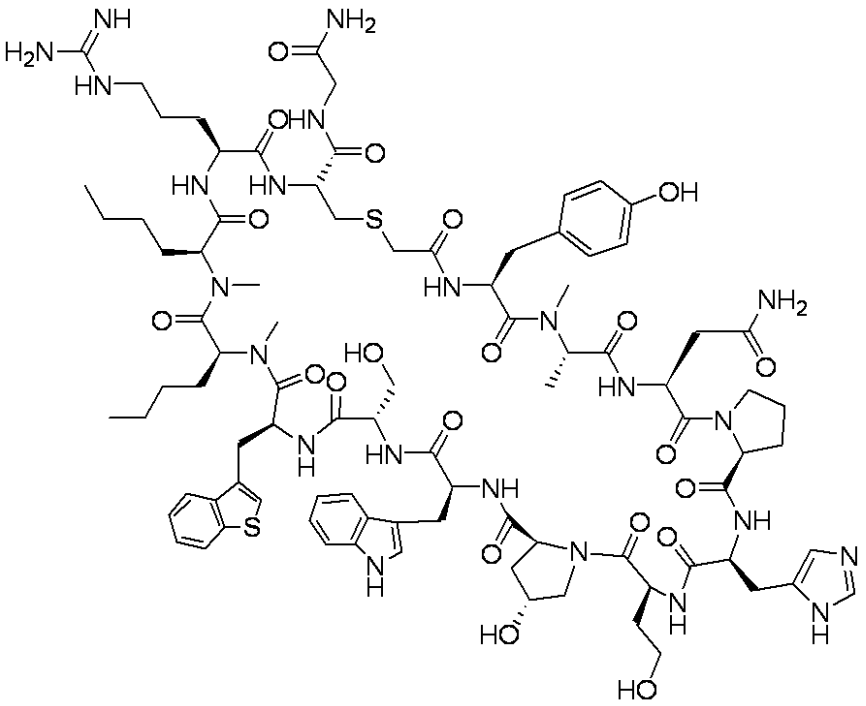
分析条件Ａ：保持時間＝１．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６６】

実施例９０５０の製造

【化９９３】



実施例9050

実施例９０５０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

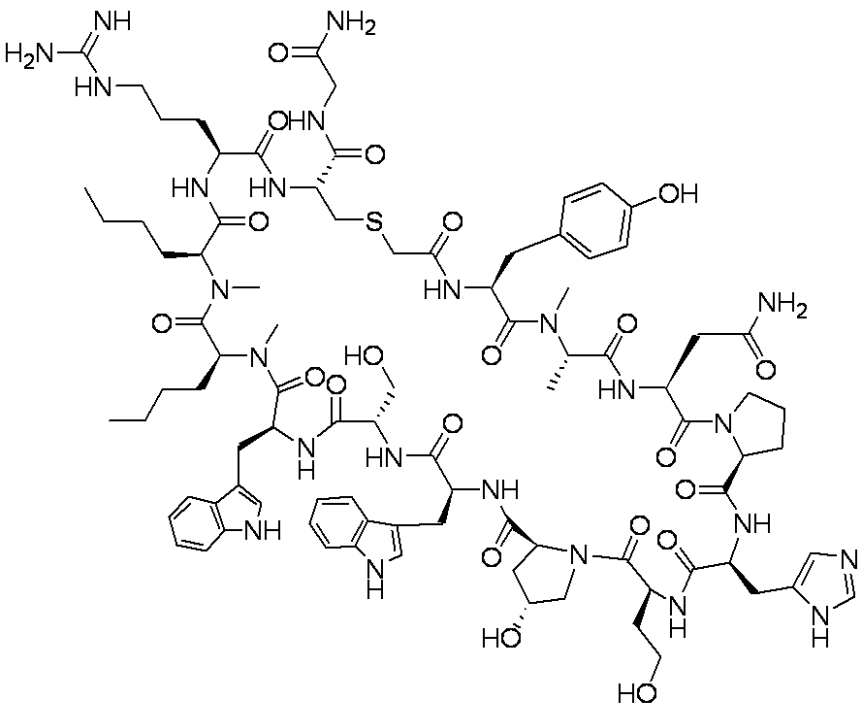
分析条件Ａ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６７】

実施例９０５１の製造

【化９９４】



実施例9051

実施例９０５１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

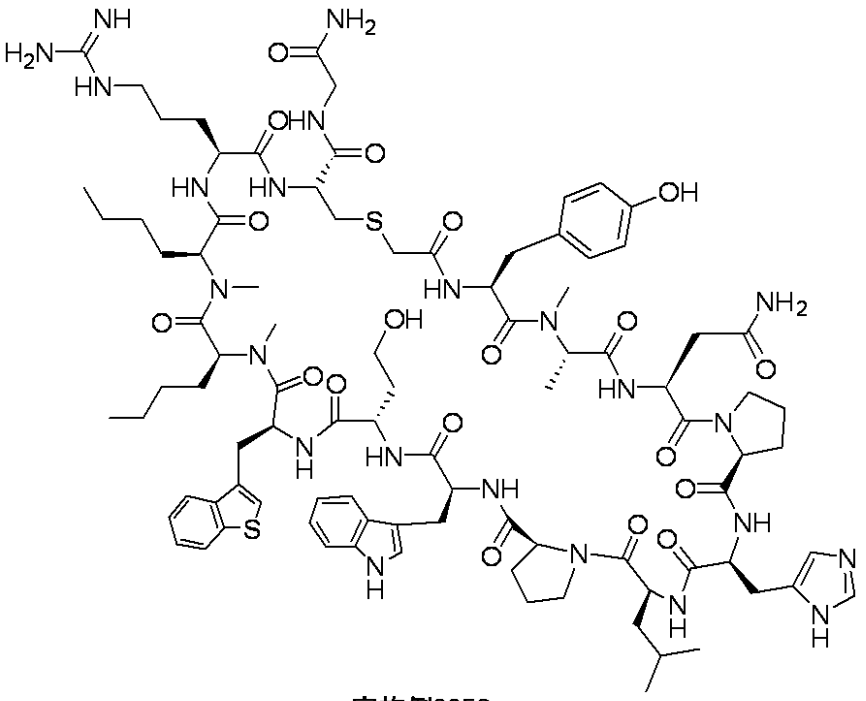
分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６８】

実施例９０５２の製造

【化９９５】



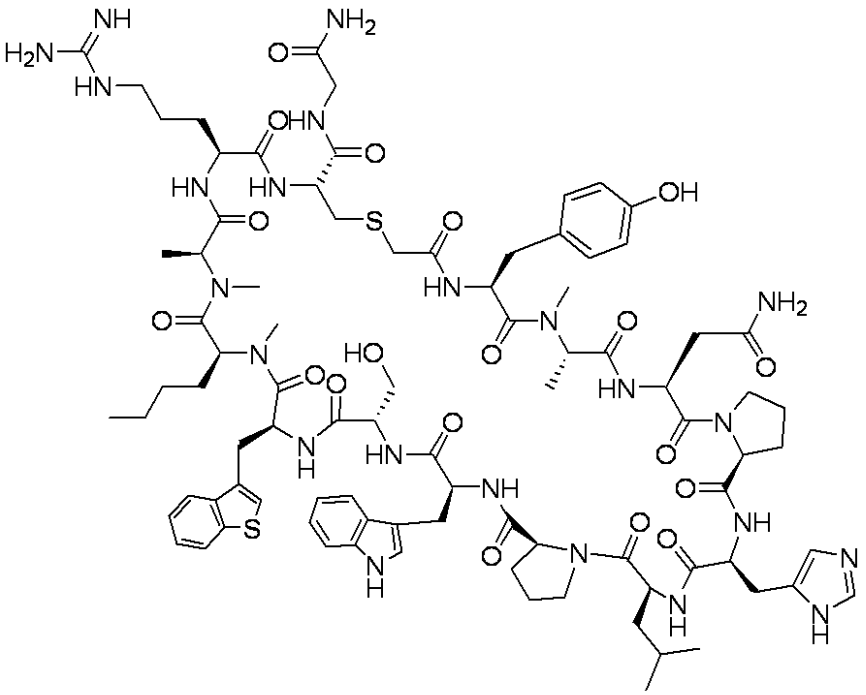
実施例9052

実施例９０５２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．５(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４６９】

実施例９０５３の製造

【化９９６】



実施例9053

実施例９０５３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

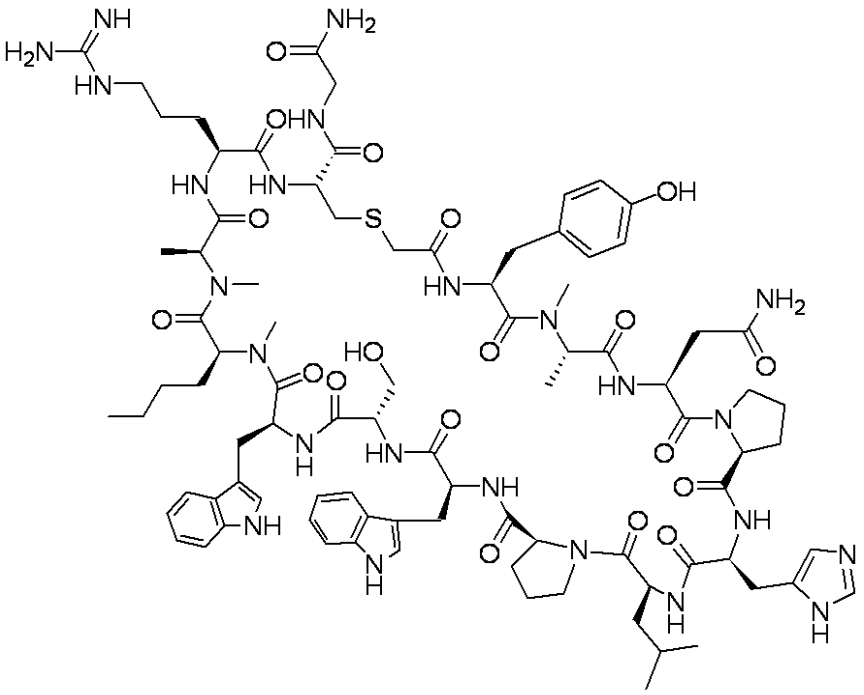
分析条件Ａ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３５.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７０】

実施例９０５４の製造

【化９９７】



実施例9054

実施例９０５４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

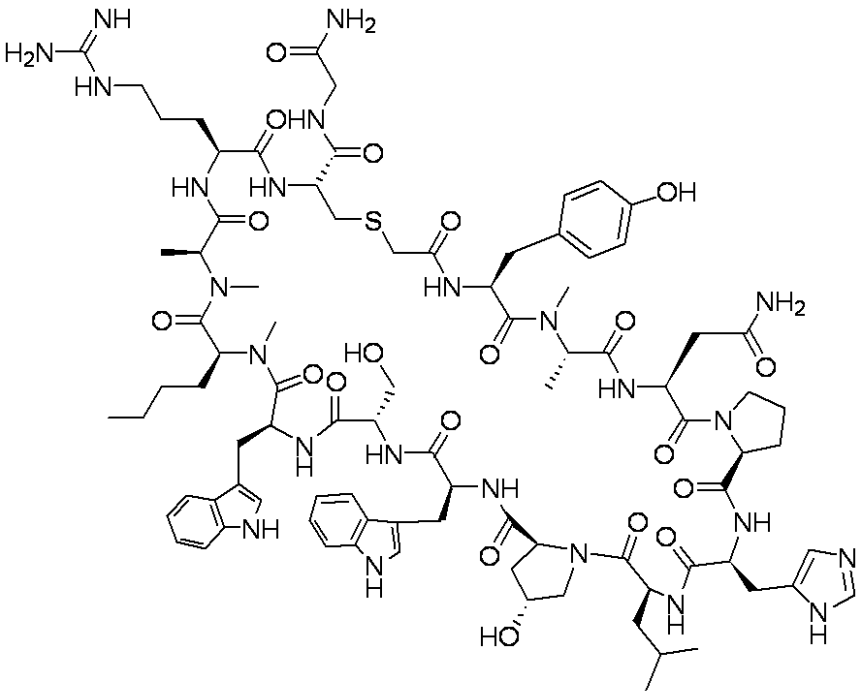
分析条件Ａ：保持時間＝１.３７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２７.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７１】

実施例９０５５の製造

【化９９８】



実施例9055

実施例９０５５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

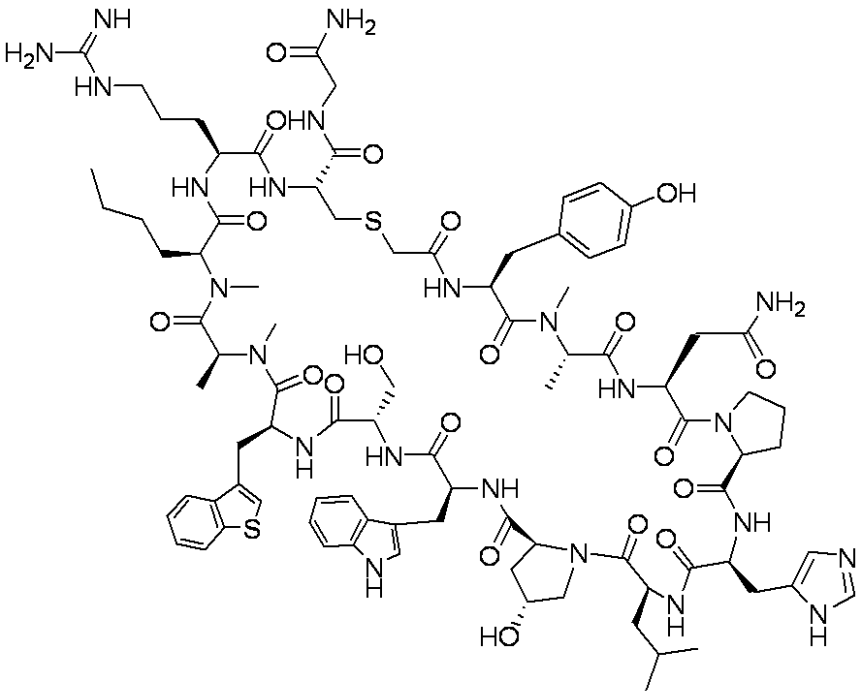
分析条件Ａ：保持時間＝１.３４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７２】

実施例９０５６の製造

【化９９９】



実施例9056

実施例９０５６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。Ｆｒａｃｔｉｏｎｓ　ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ　ｔｈｅ　ｄｅｓｉｒｅｄ　ｐｒｏｄｕｃｔ　ｗｅｒｅ　ｃｏｍｂｉｎｅｄおよびｄｒｉｅｄ　ｖｉａ　ｃｅｎｔｒｉｆｕｇａｌ　蒸発。生成物の収量は２１．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

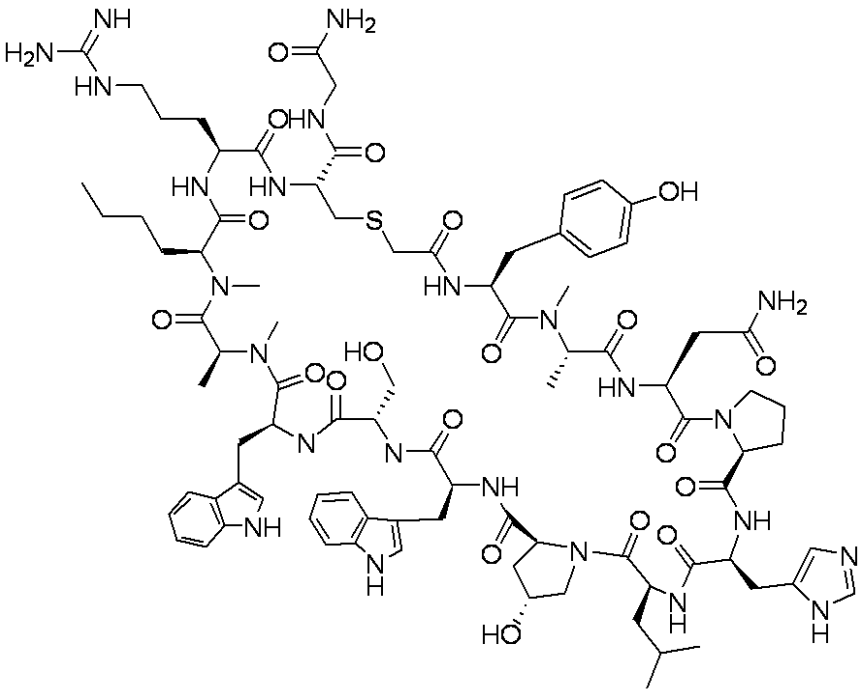
分析条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７３】

実施例９０５７の製造

【化１０００】



実施例9057

実施例９０５７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

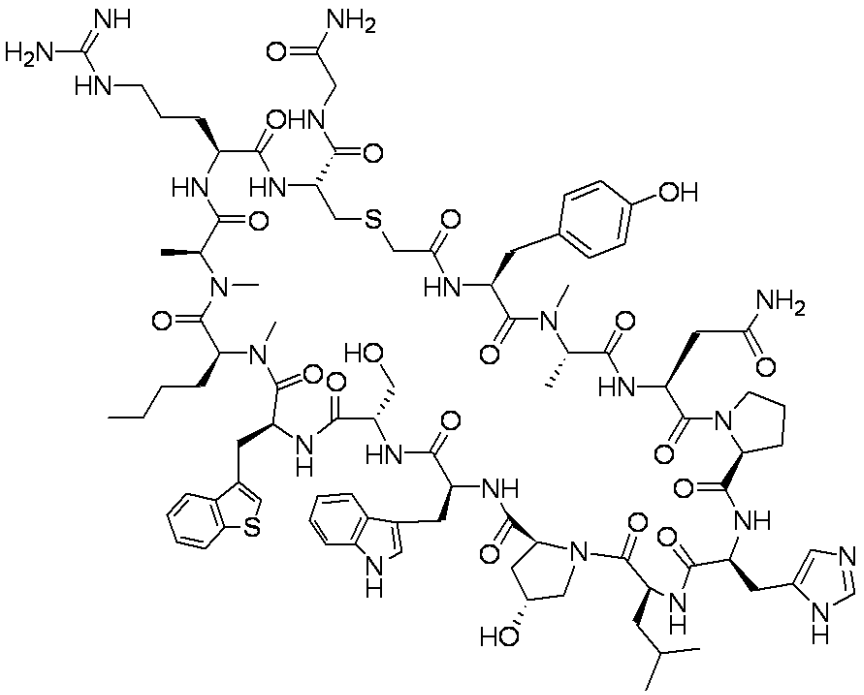
分析条件Ａ：保持時間＝１.３０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.３３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７４】

実施例９０５８の製造

【化１００１】



実施例9058

実施例９０５８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と０.１％トリフルオロ酢酸；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

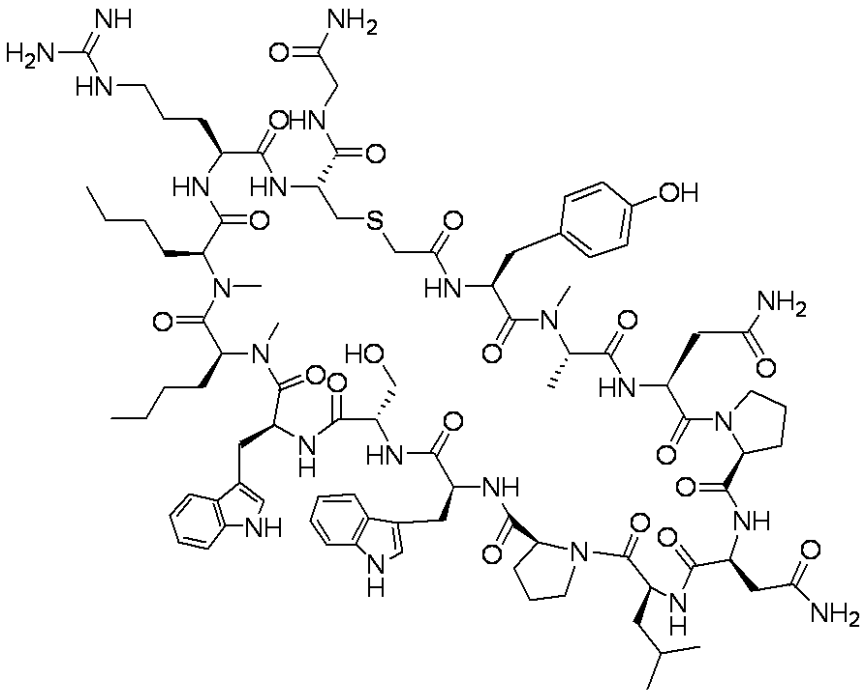
分析条件Ａ：保持時間＝１.４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７５】

実施例９０５９の製造

【化１００２】



実施例9059

実施例９０５９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３６．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

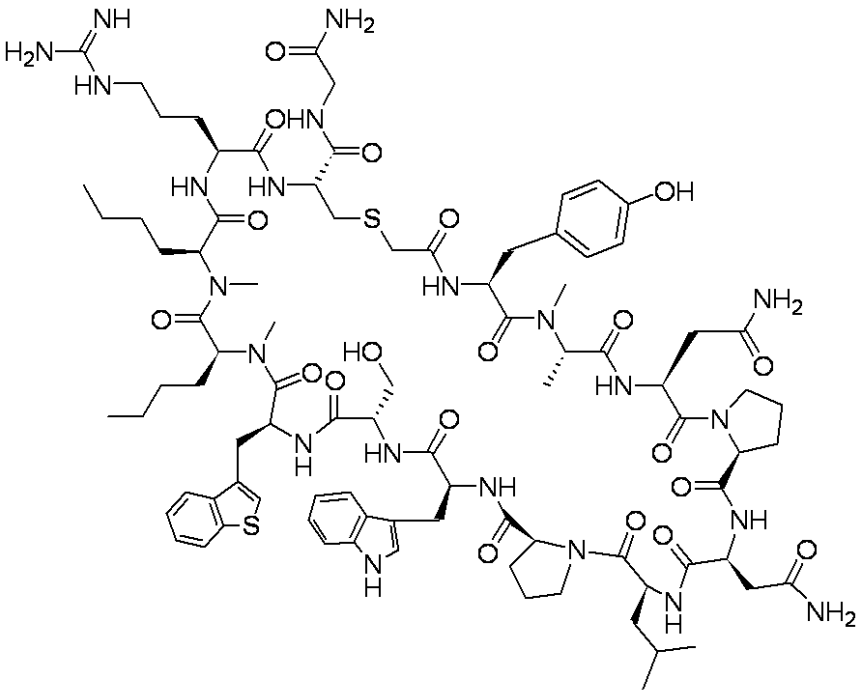
分析条件Ａ：保持時間＝１．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３６．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７６】

実施例９０６０の製造

【化１００３】



実施例9060

実施例９０６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

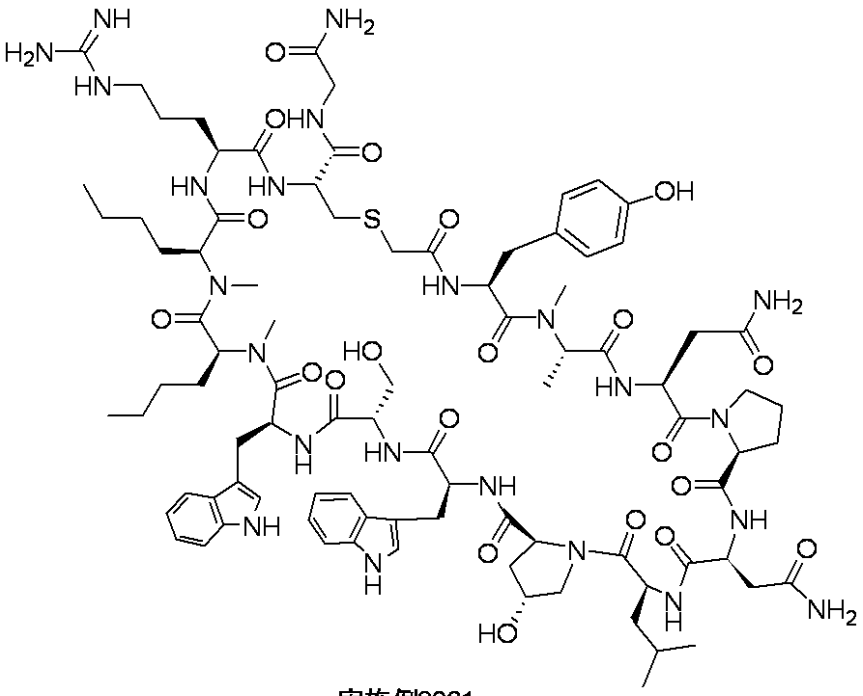
分析条件Ａ：保持時間＝１．７３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７７】

実施例９０６１の製造

【化１００４】



実施例9061

実施例９０６１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

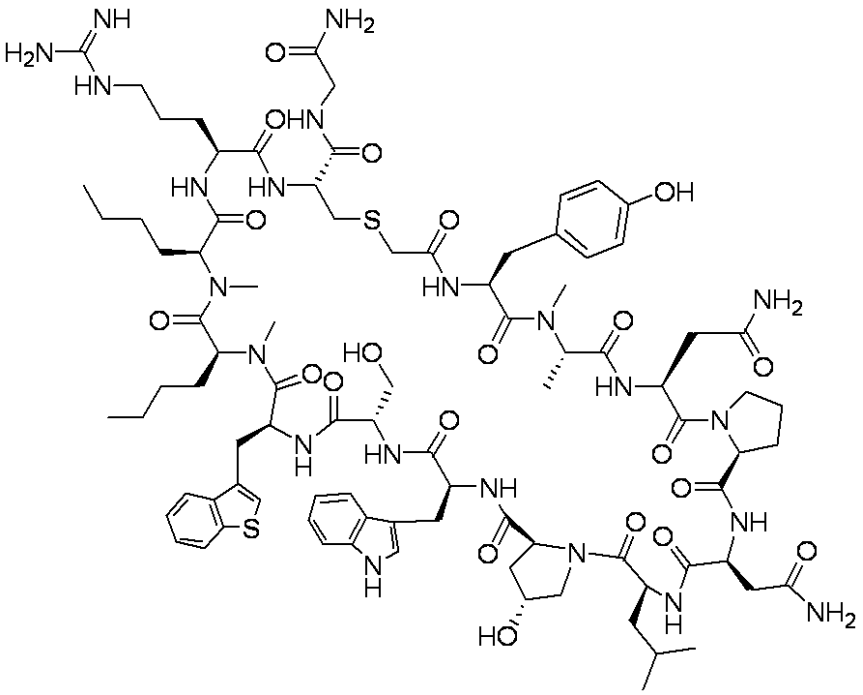
分析条件Ａ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７８】

実施例９０６２の製造

【化１００５】



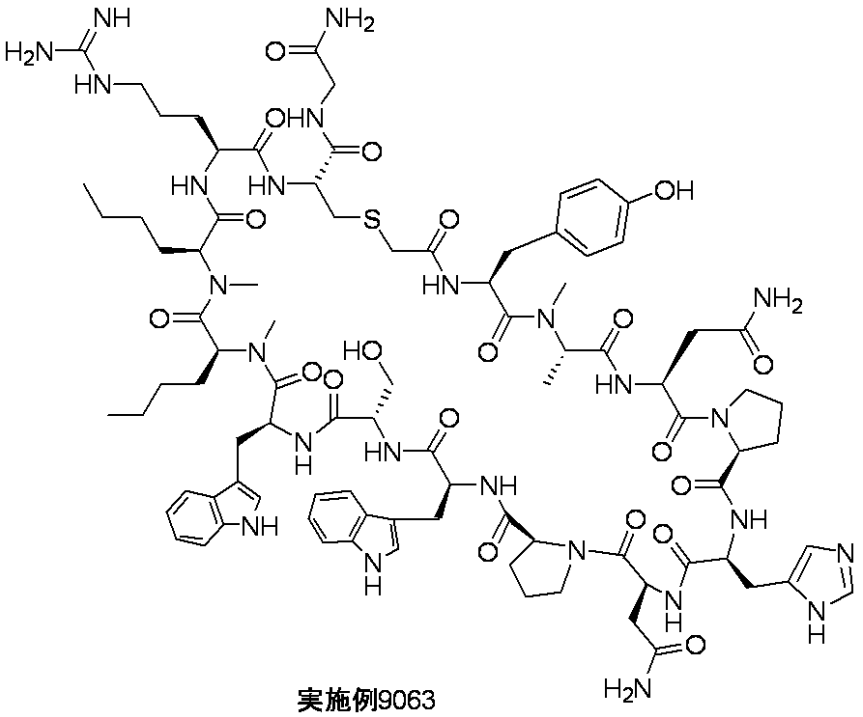
実施例9062

実施例９０６２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：水と２０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と２０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は９.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５３.３(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２.８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４７９】

実施例９０６３の製造

【化１００６】



実施例9063

実施例９０６３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

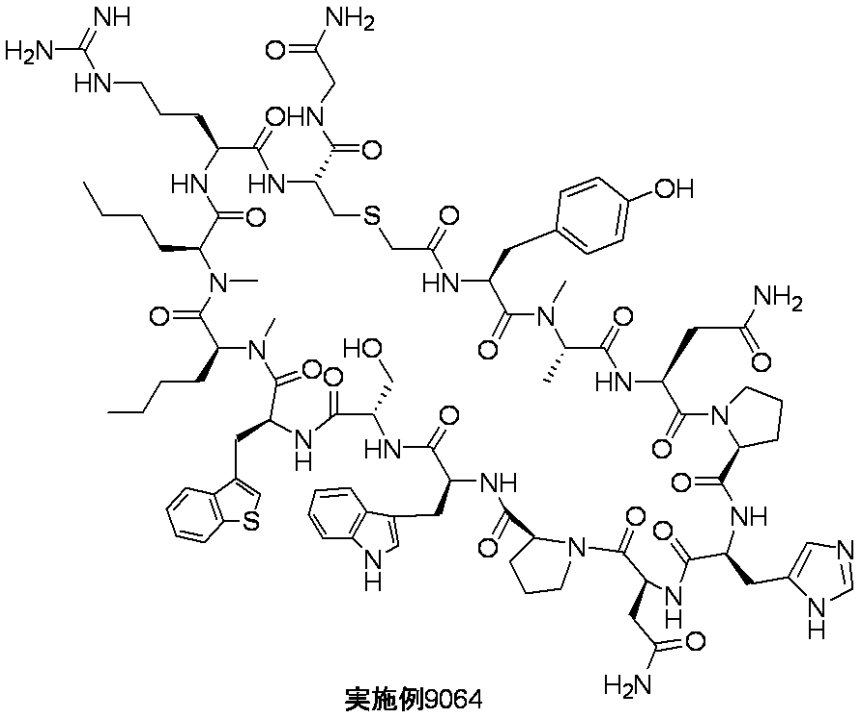
分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８０】

実施例９０６４の製造

【化１００７】



実施例9064

実施例９０６４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

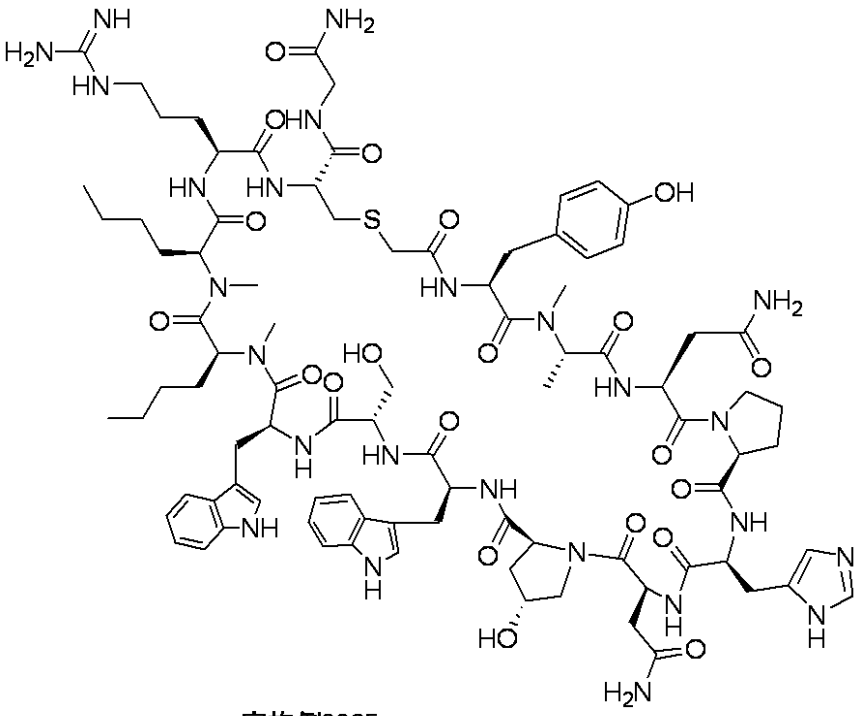
分析条件Ａ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８１】

実施例９０６５の製造

【化１００８】



実施例9065

実施例９０６５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

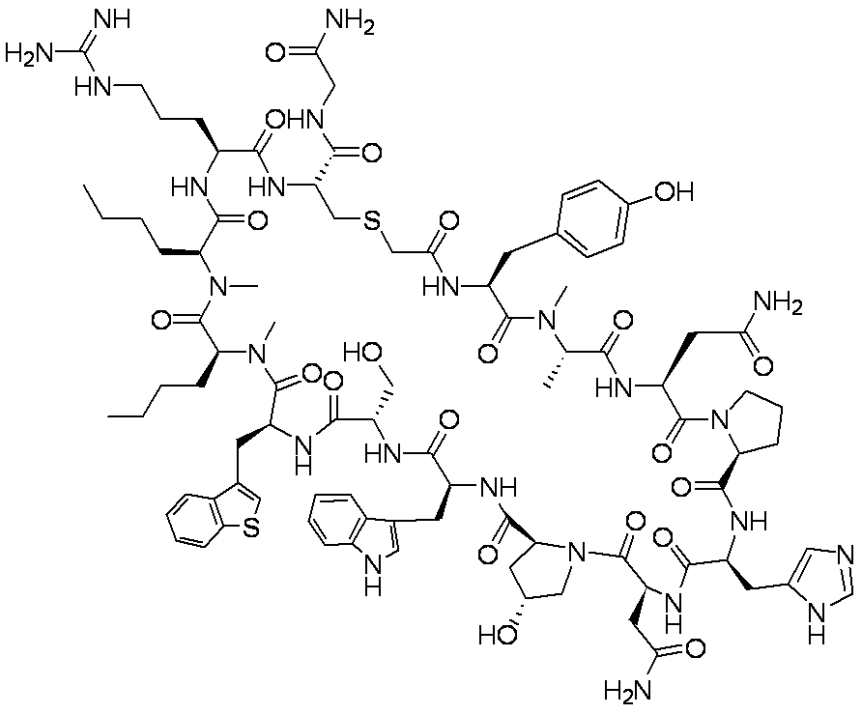
分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５６．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８２】

実施例９０６６の製造

【化１００９】



実施例9066

実施例９０６６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

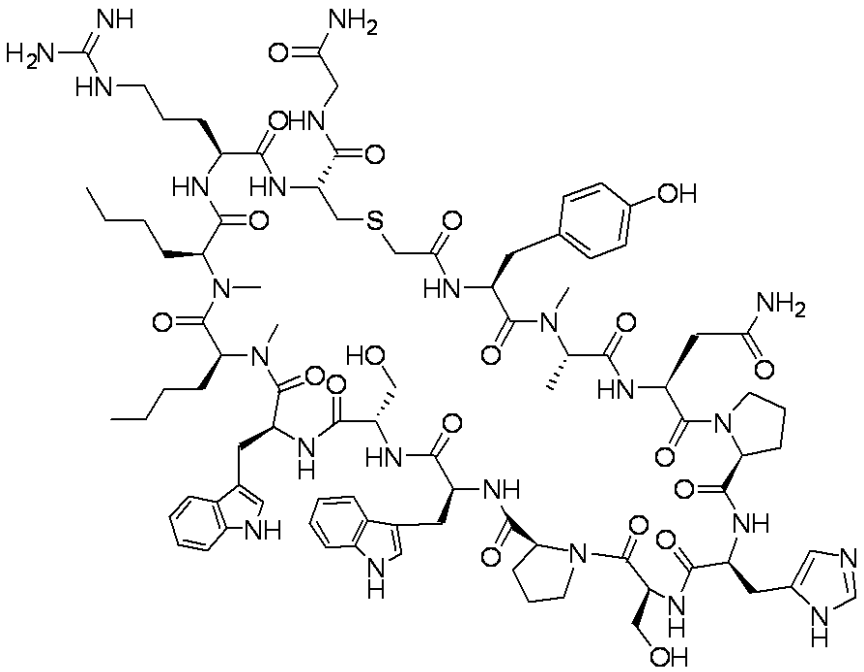
分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６４．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８３】

実施例９０６７の製造

【化１０１０】



実施例9067

実施例９０６７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

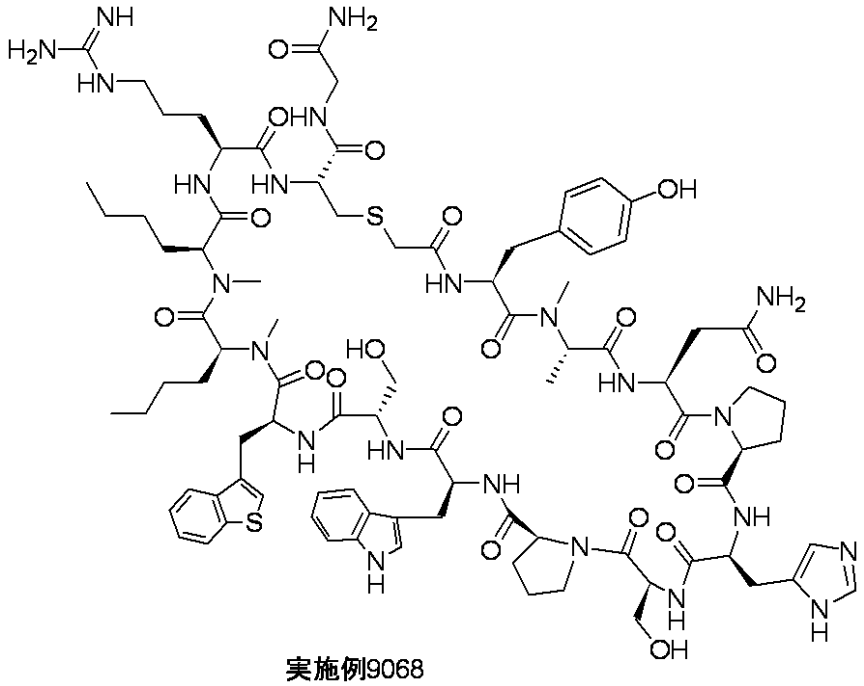
分析条件Ａ：保持時間＝１.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３４.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８４】

実施例９０６８の製造

【化１０１１】



実施例9068

実施例９０６８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

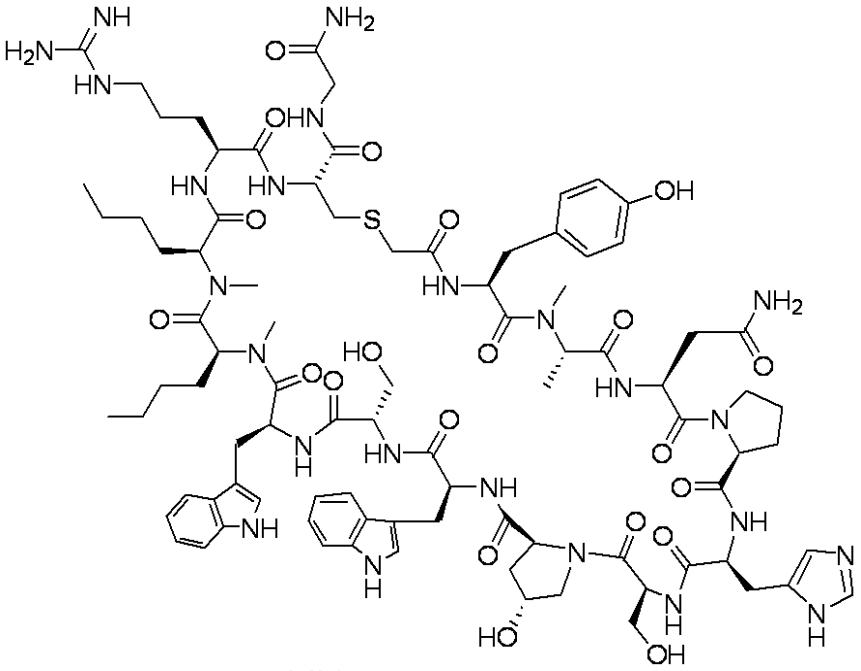
分析条件Ａ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８５】

実施例９０６９の製造

【化１０１２】



実施例9069

実施例９０６９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

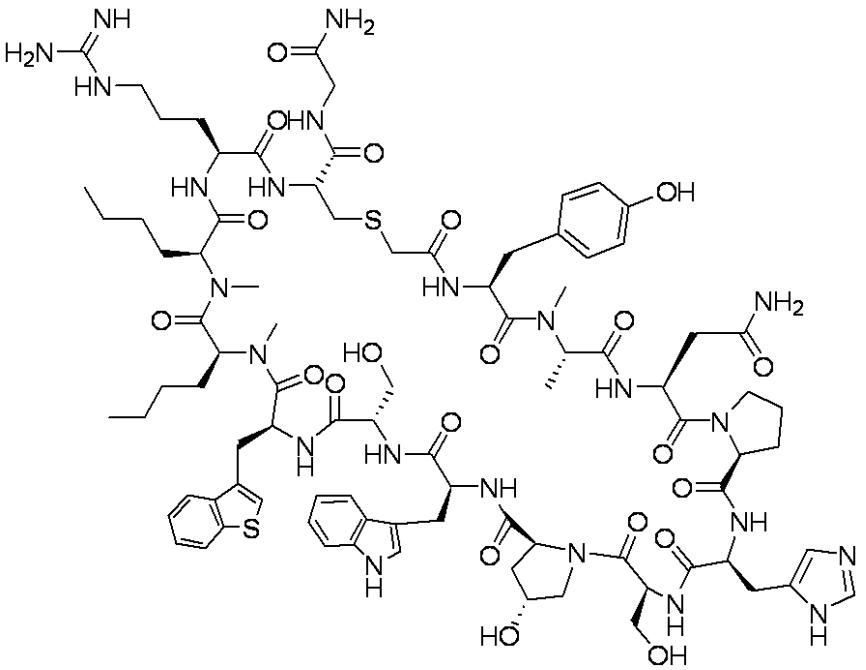
分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８６】

実施例９０７０の製造

【化１０１３】



実施例9070

実施例９０７０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

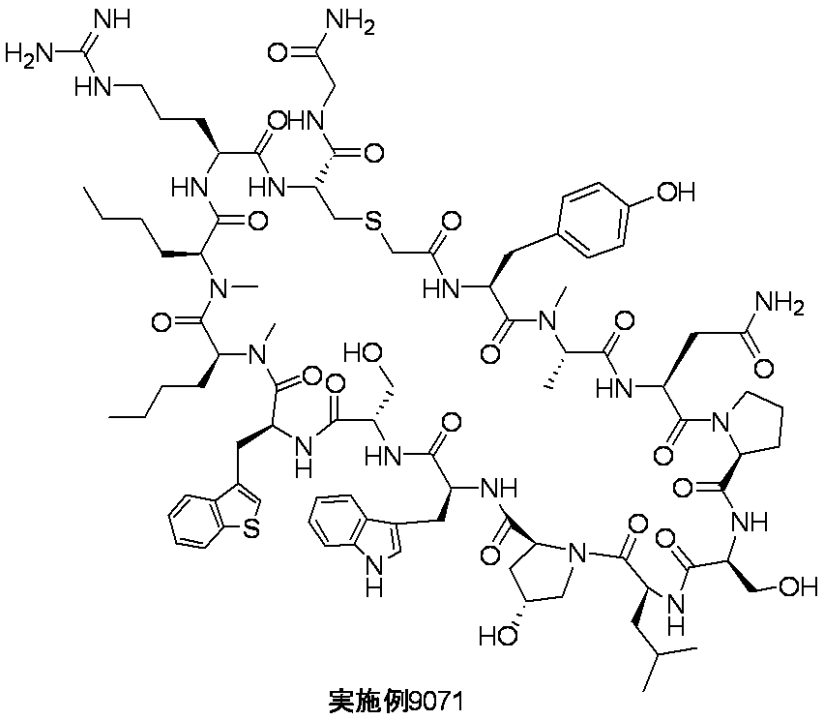
分析条件Ａ：保持時間＝１.６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８７】

実施例９０７１の製造

【化１０１４】



実施例9071

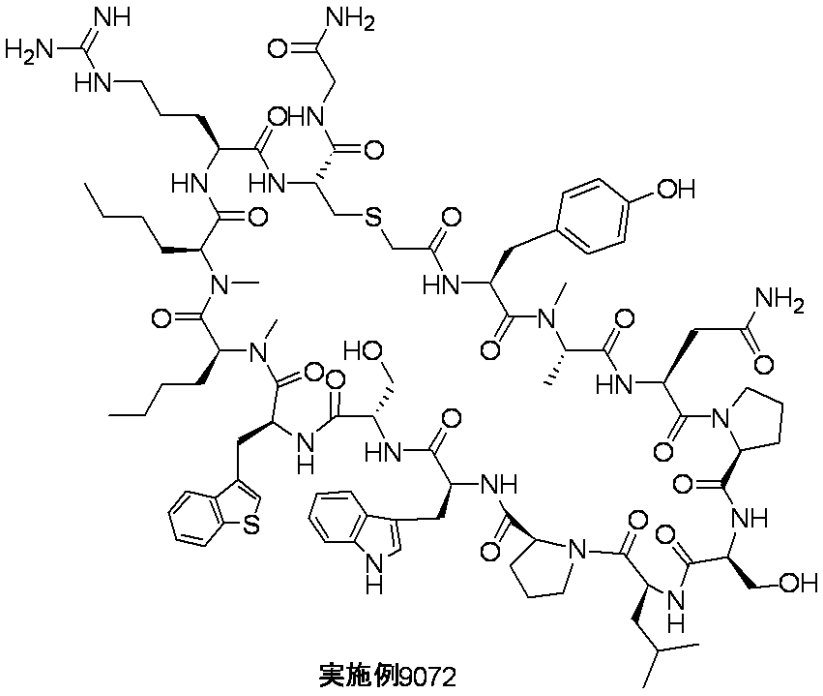
実施例９０７１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～１００％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８８】

実施例９０７２の製造

【化１０１５】



実施例9072

実施例９０７２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラ

ム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

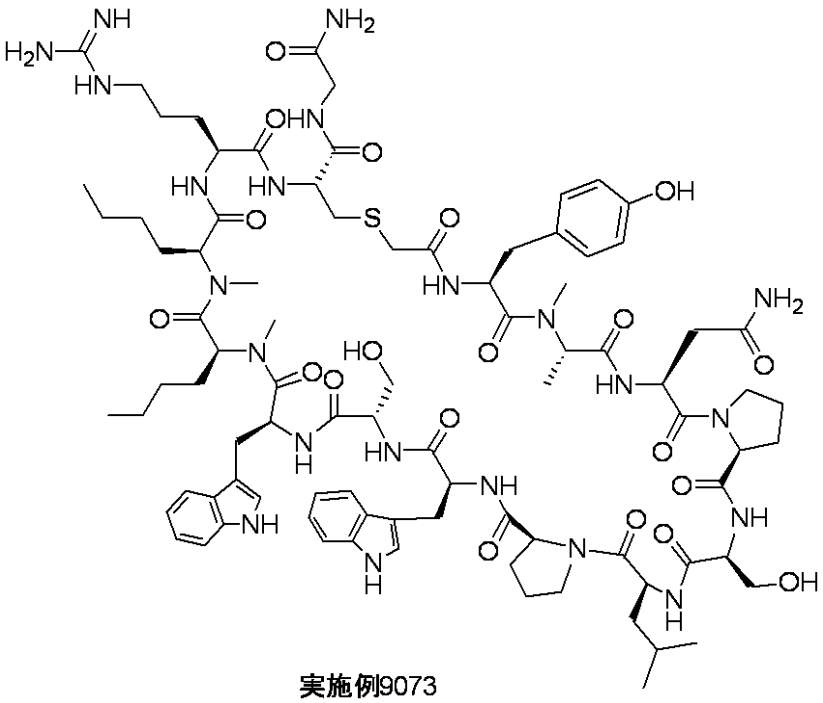
分析条件Ａ：保持時間＝１．７２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４８９】

実施例９０７３の製造

【化１０１６】



実施例9073

実施例９０７３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

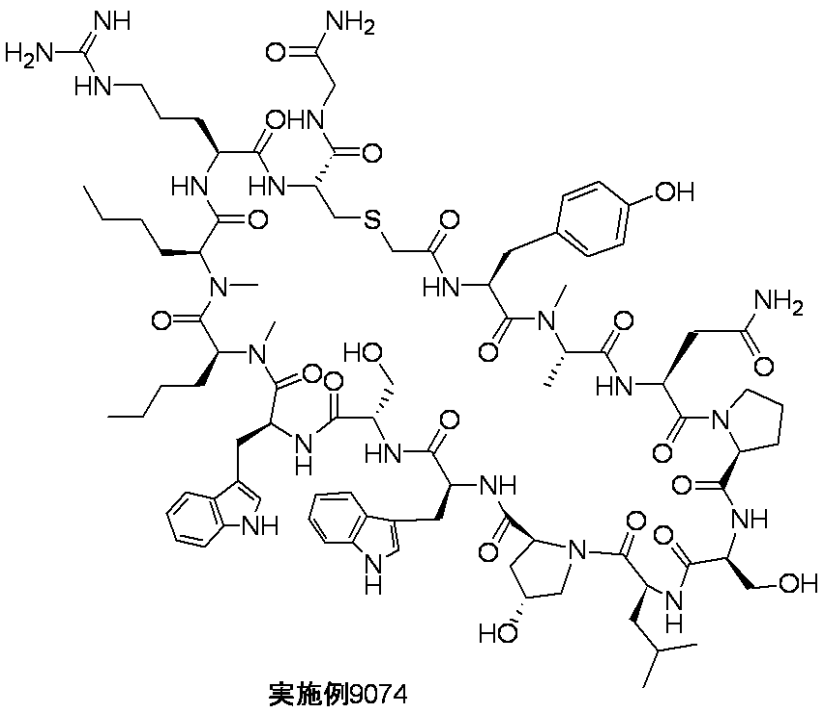
分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２．９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９０】

実施例９０７４の製造

【化１０１７】



実施例9074

実施例９０７４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

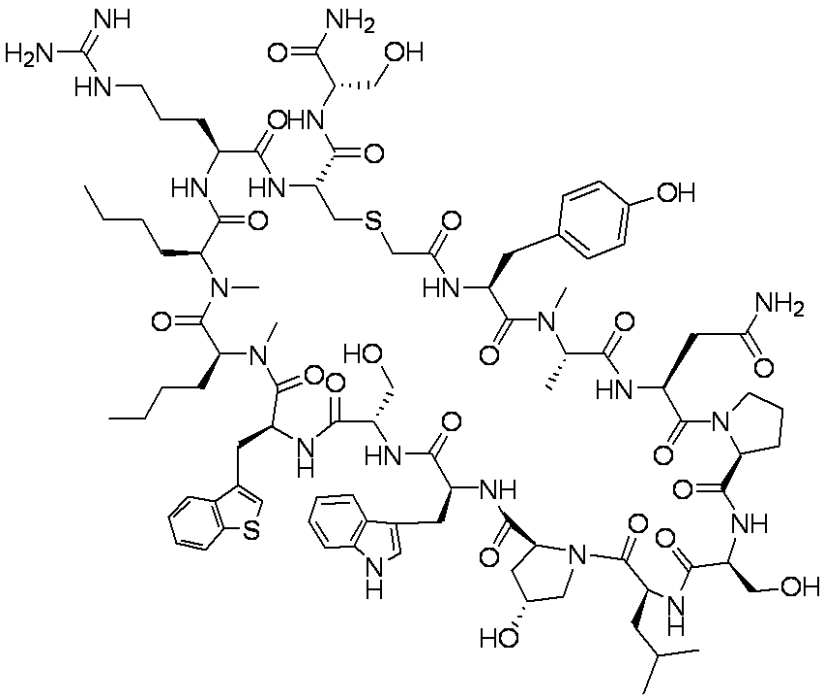
分析条件Ａ：保持時間＝１.５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.９８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.９(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９１】

実施例９０７５の製造

【化１０１８】



実施例9075

実施例９０７５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

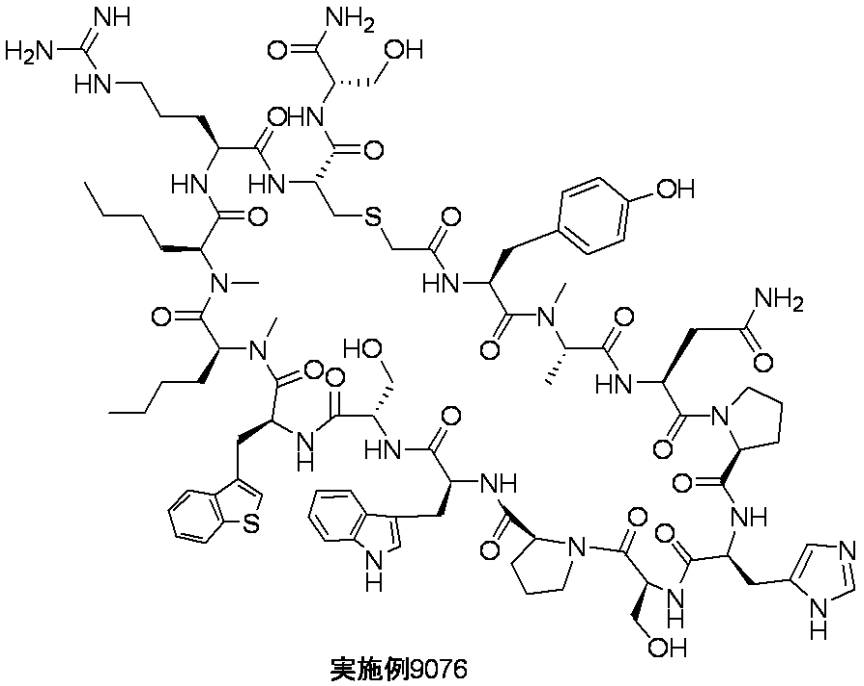
分析条件Ａ：保持時間＝１．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．１８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９２】

実施例９０７６の製造

【化１０１９】



実施例9076

実施例９０７６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４４．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

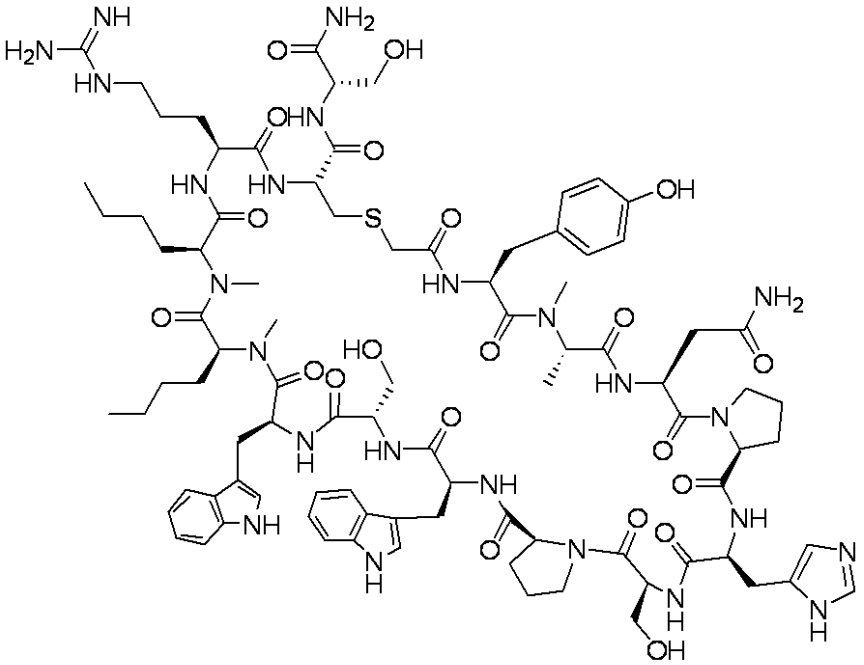
分析条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．１１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９３】

実施例９０７７の製造

【化１０２０】



実施例9077

実施例９０７７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３０．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

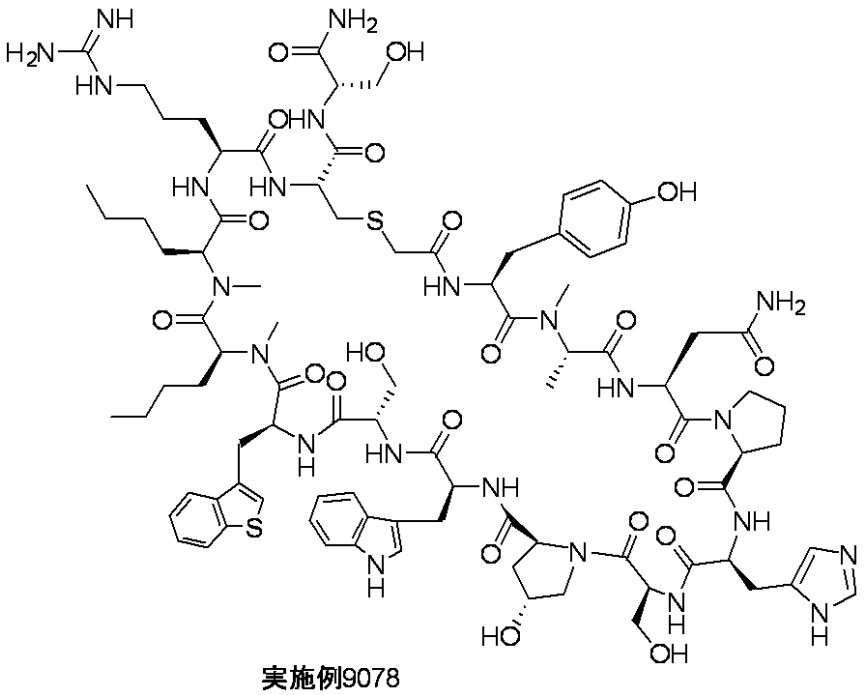
分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９４】

実施例９０７８の製造

【化１０２１】



実施例9078

実施例９０７８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３９．１㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

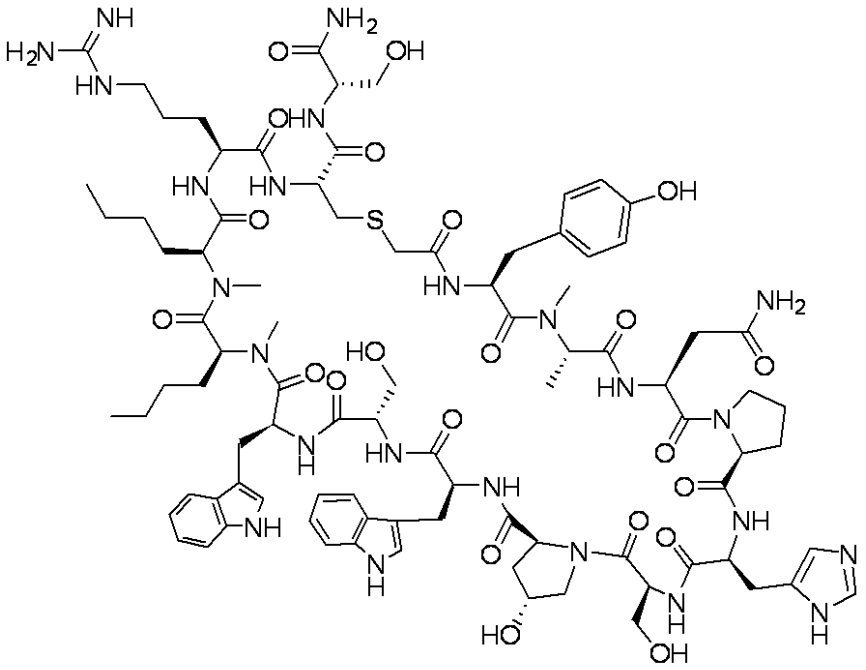
分析条件Ａ：保持時間＝１．５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３．０９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６６．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９５】

実施例９０７９の製造

【化１０２２】



実施例9079

実施例９０７９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

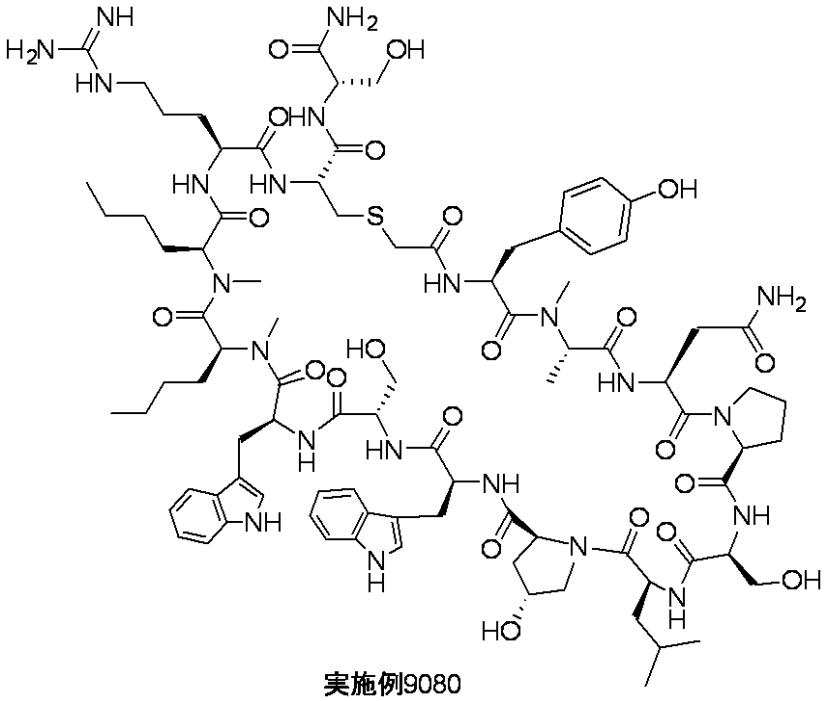
分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５７．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５８．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９６】

実施例９０８０の製造

【化１０２３】



実施例9080

実施例９０８０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

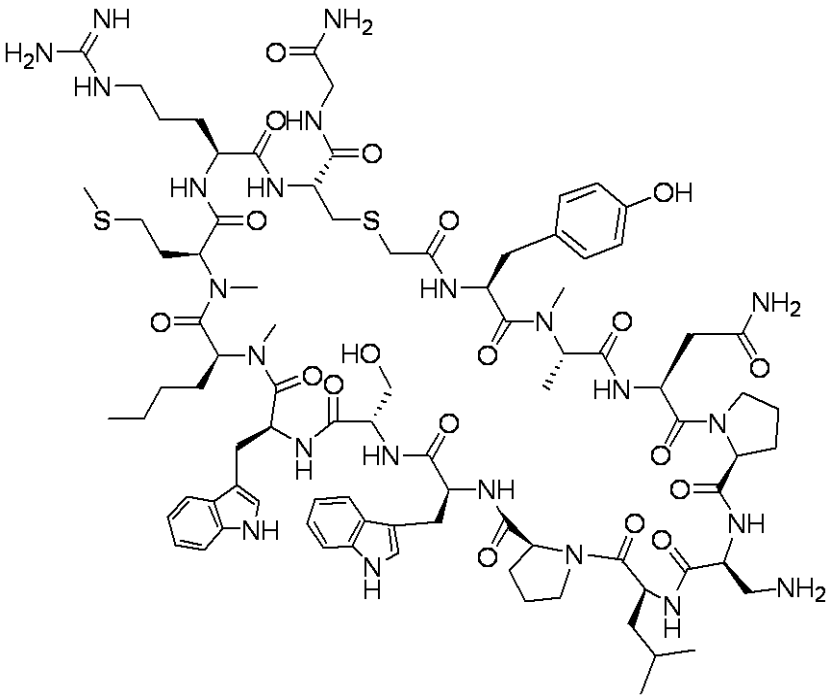
分析条件Ａ：保持時間＝１．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４５．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．９７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９７】

実施例９０８１の製造

【化１０２４】



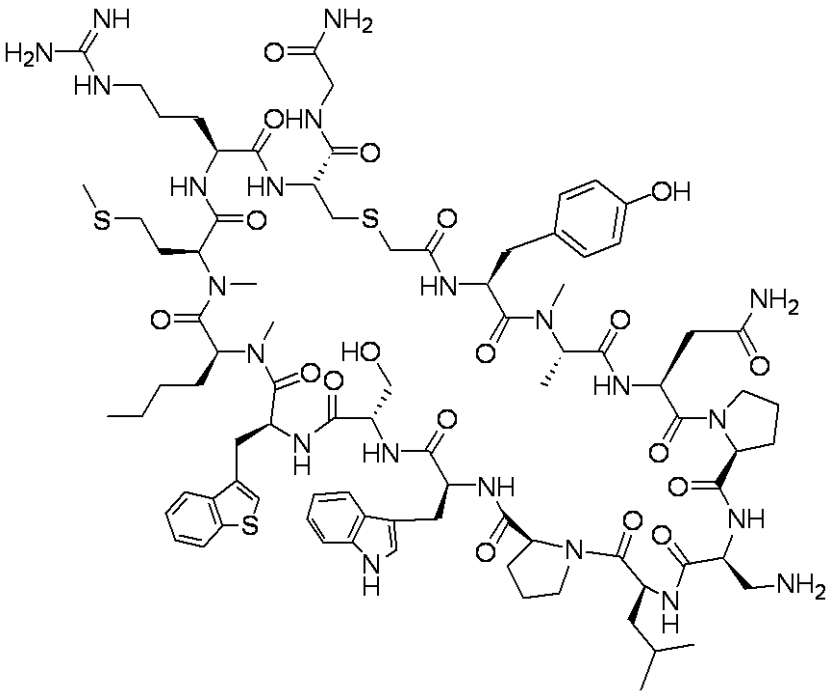
実施例9081

実施例９０８１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．６(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９８】

実施例９０８２の製造

【化１０２５】



実施例9082

実施例９０８２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

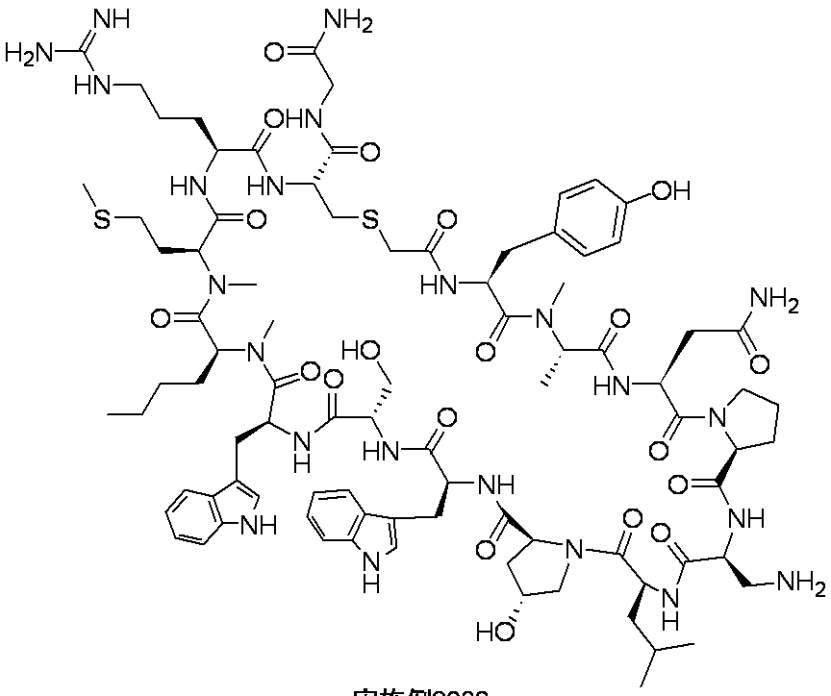
分析条件Ａ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１４９９】

実施例９０８３の製造

【化１０２６】



実施例9083

実施例９０８３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

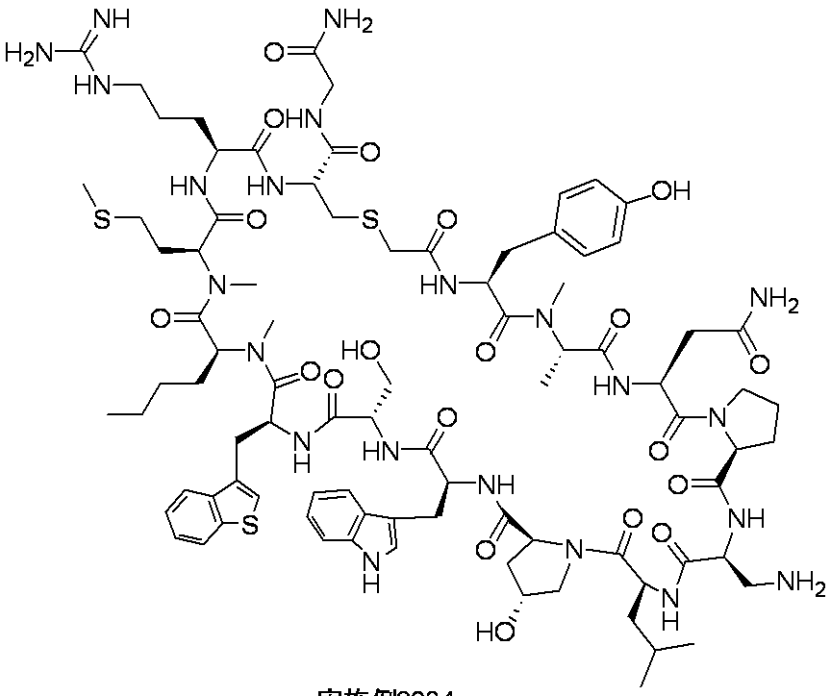
分析条件Ａ：保持時間＝１.４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９.７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１５００】

実施例９０８４の製造

【化１０２７】



実施例9084

実施例９０８４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

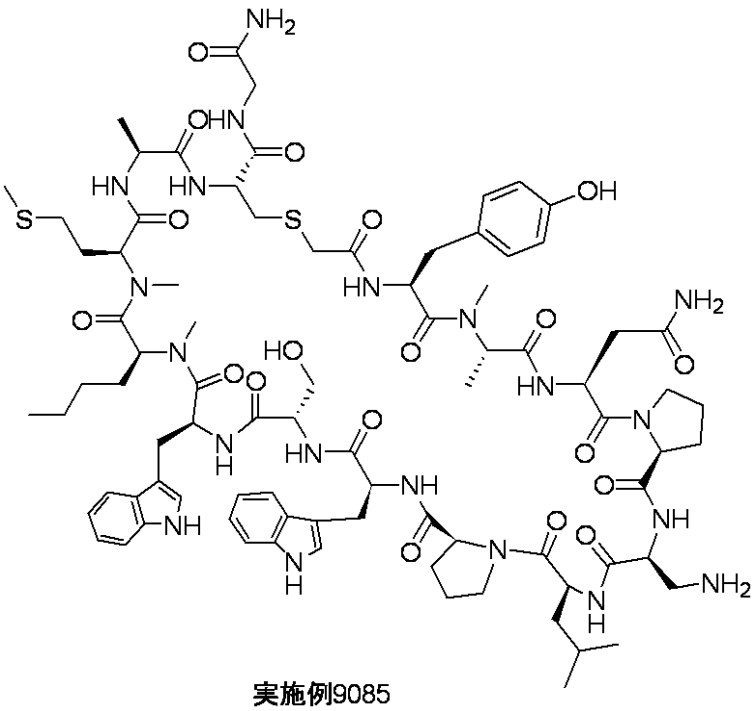
分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０１】

実施例９０８５の製造

【化１０２８】



実施例9085

実施例９０８５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９０％であった。

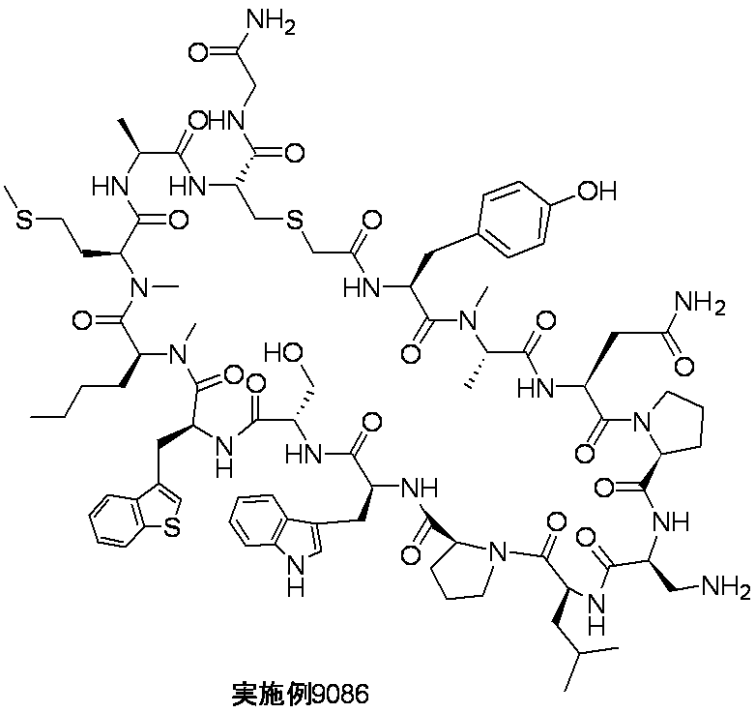
分析条件Ａ：保持時間＝１．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８９．１(Ｍ＋２Ｈ)$^{+}$

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８９．１(Ｍ＋２Ｈ)$^{+}$

【１５０２】

実施例９０８６の製造

【化１０２９】



実施例9086

実施例９０８６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

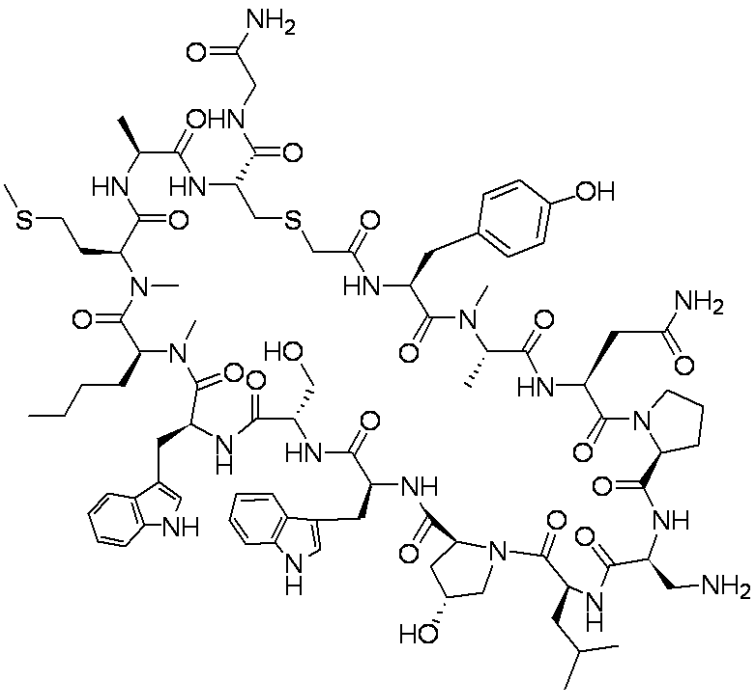
分析条件Ａ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７.６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０３】

実施例９０８７の製造

【化１０３０】



実施例9087

実施例９０８７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４.６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

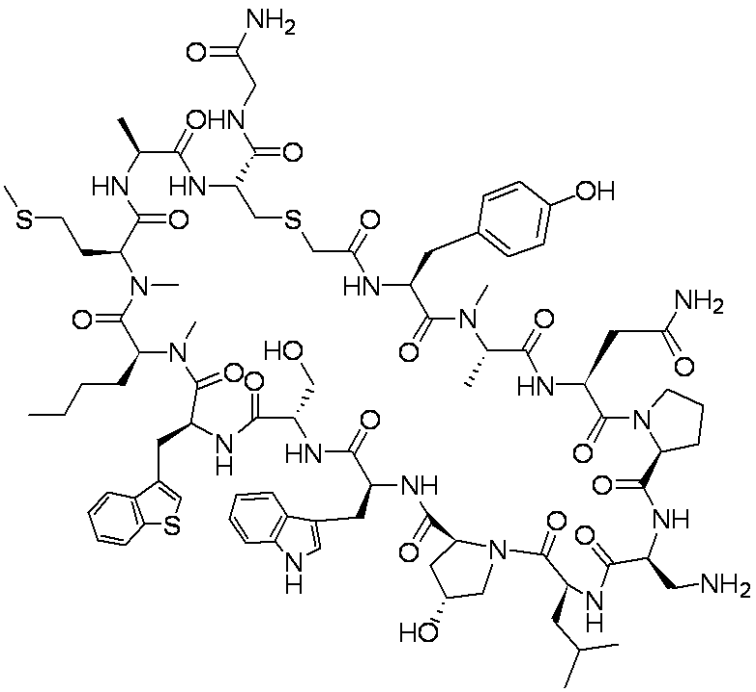
分析条件Ａ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７.０(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０４】

実施例９０８８の製造

【化１０３１】



実施例9088

実施例９０８８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

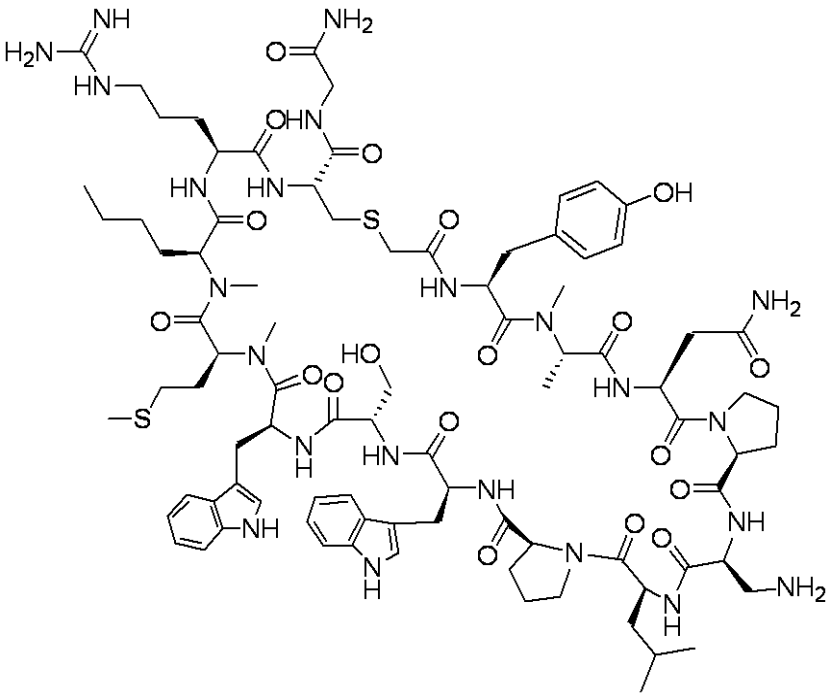
分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０５】

実施例９０８９の製造

【化１０３２】



実施例9089

実施例９０８９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９２％であった。

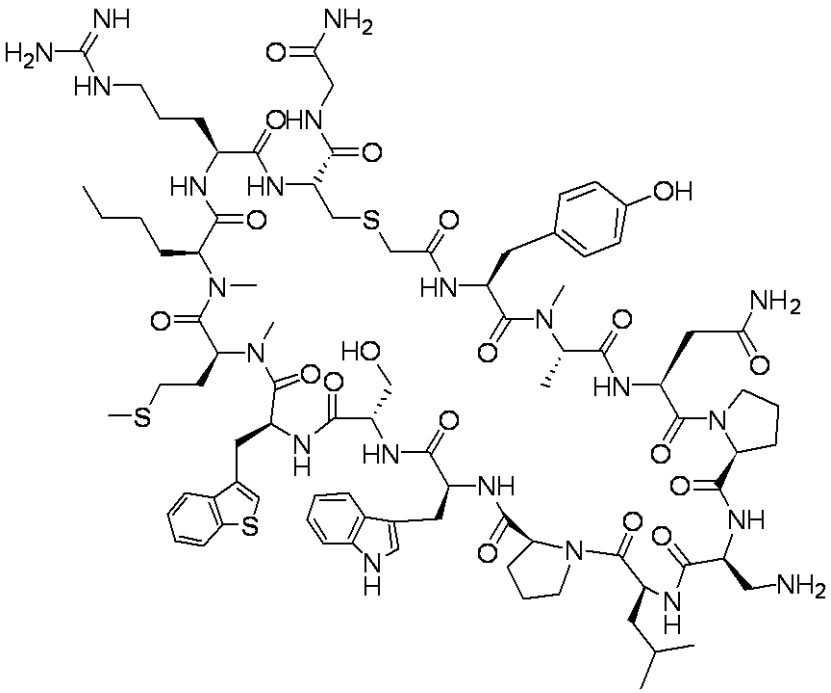
分析条件Ａ：保持時間＝１.４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１.７(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０６】

実施例９０９０の製造

【化１０３３】



実施例9090

実施例９０９０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２８．６mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

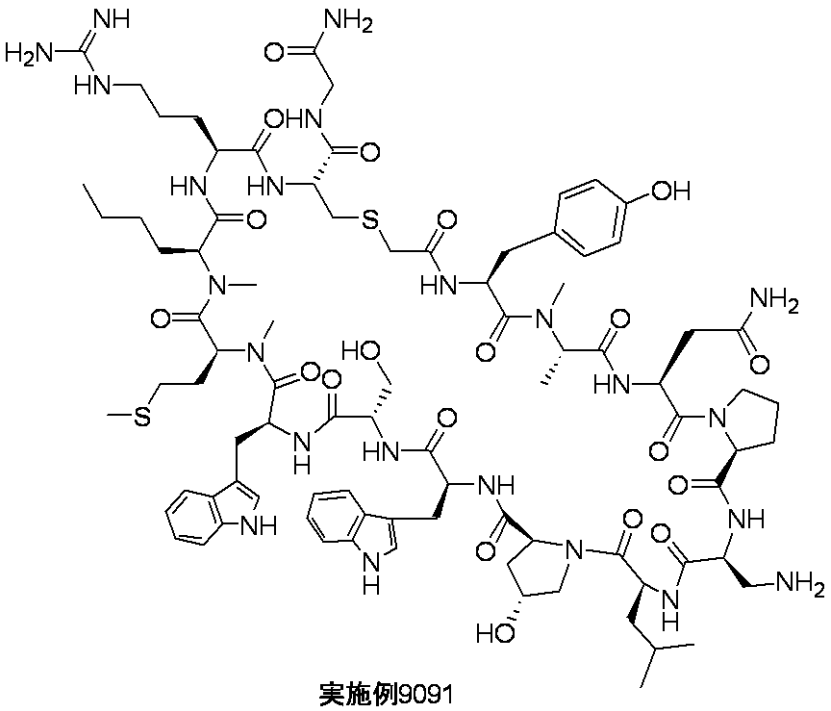
分析条件Ａ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０．１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０７】

実施例９０９１の製造

【化１０３４】



実施例9091

実施例９０９１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

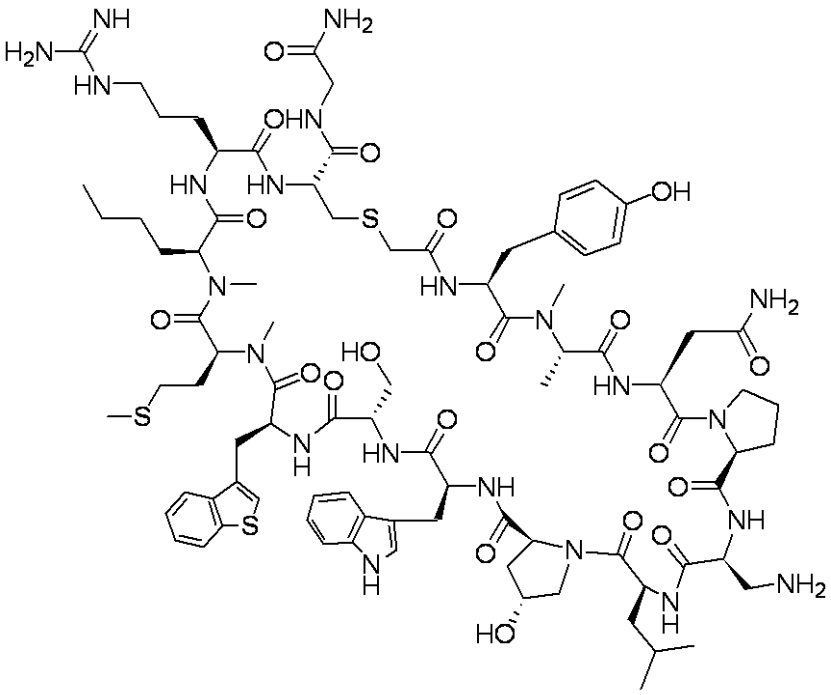
分析条件Ａ：保持時間＝１．３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０８】

実施例９０９２の製造

【化１０３５】



実施例9092

実施例９０９２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

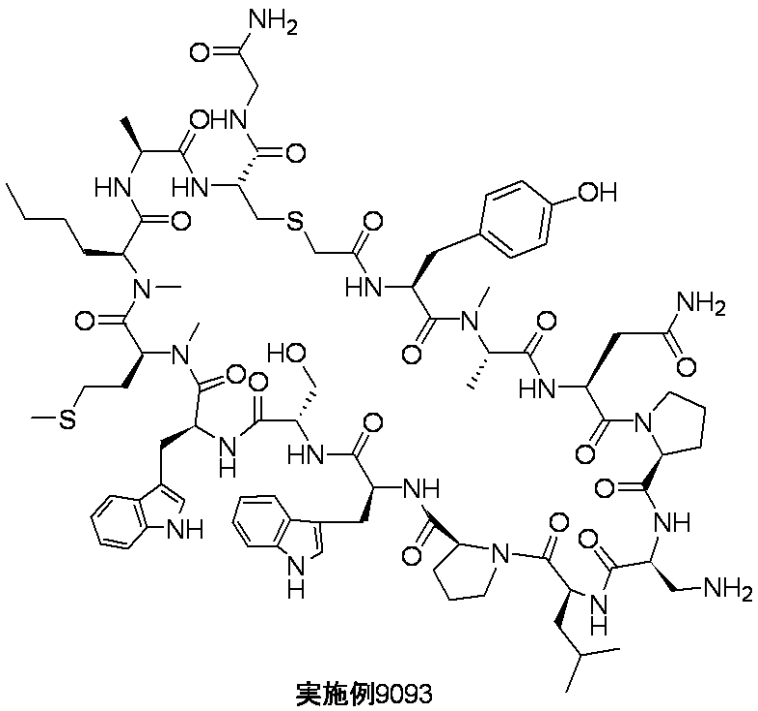
分析条件Ａ：保持時間＝１.４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.１(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４８.２(Ｍ＋２Ｈ)

【１５０９】

実施例９０９３の製造

【化１０３６】



実施例9093

実施例９０９３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２２.４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

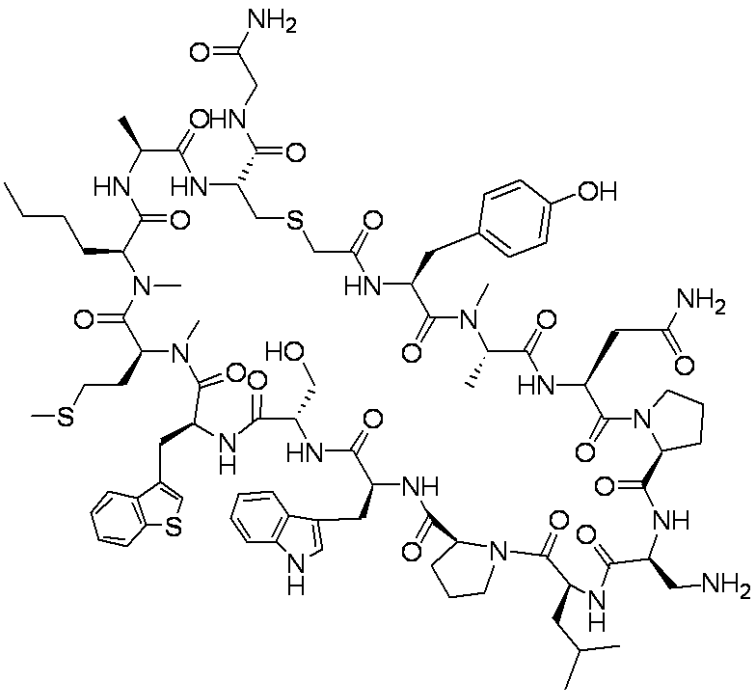
分析条件Ａ：保持時間＝１.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８９.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８８９.０(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１０】

実施例９０９４の製造

【化１０３７】



実施例9094

実施例９０９４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

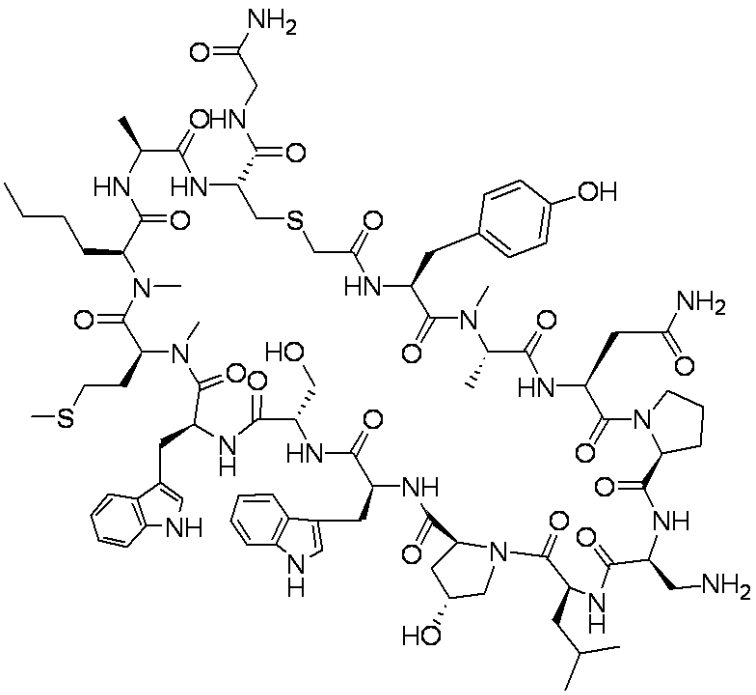
分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７．５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９７．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１１】

実施例９０９５の製造

【化１０３８】



実施例9095

実施例９０９５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１９.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

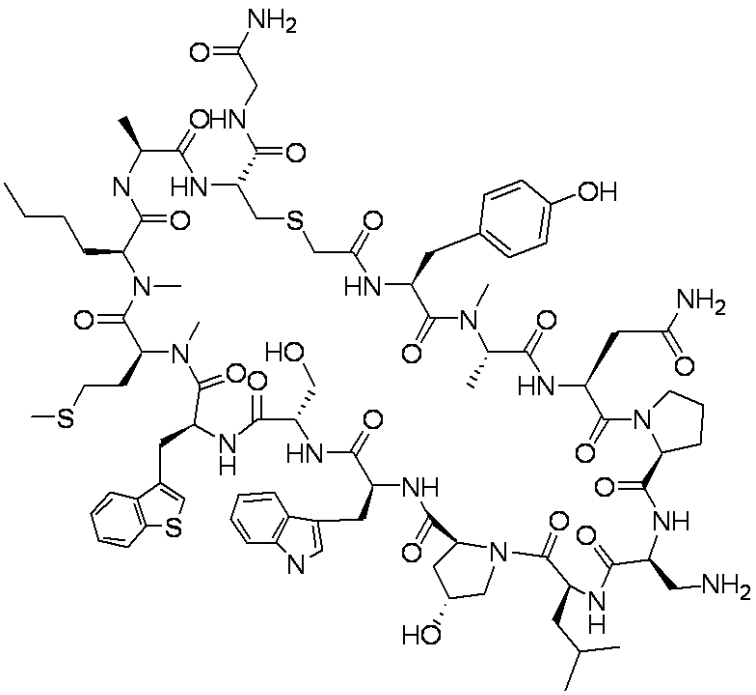
分析条件Ａ：保持時間＝１.４３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６.９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９６.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１２】

実施例９０９６の製造

【化１０３９】



実施例9096

実施例９０９６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２７．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

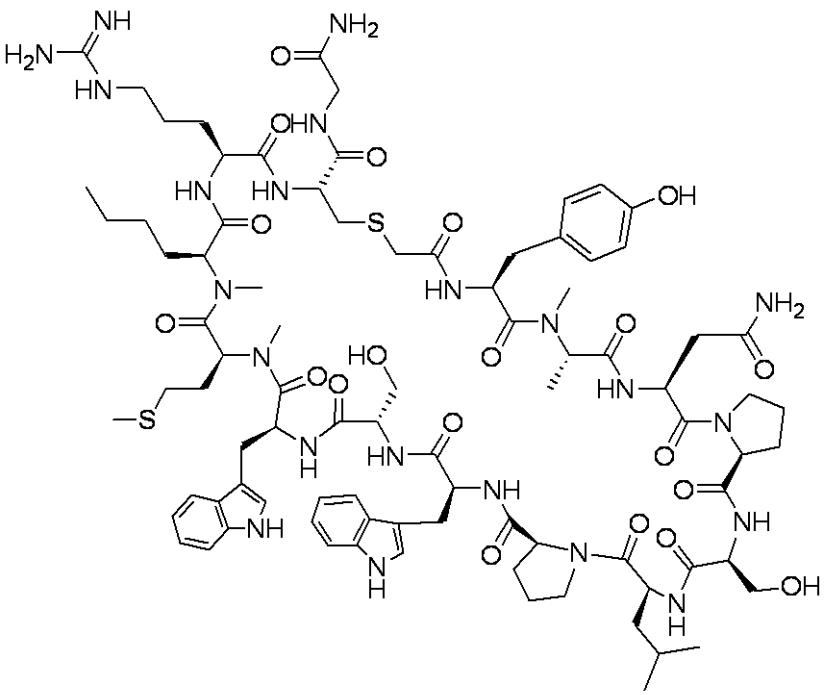
分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０５．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１３】

実施例９０９７の製造

【化１０４０】



実施例9097

実施例９０９７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６．５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

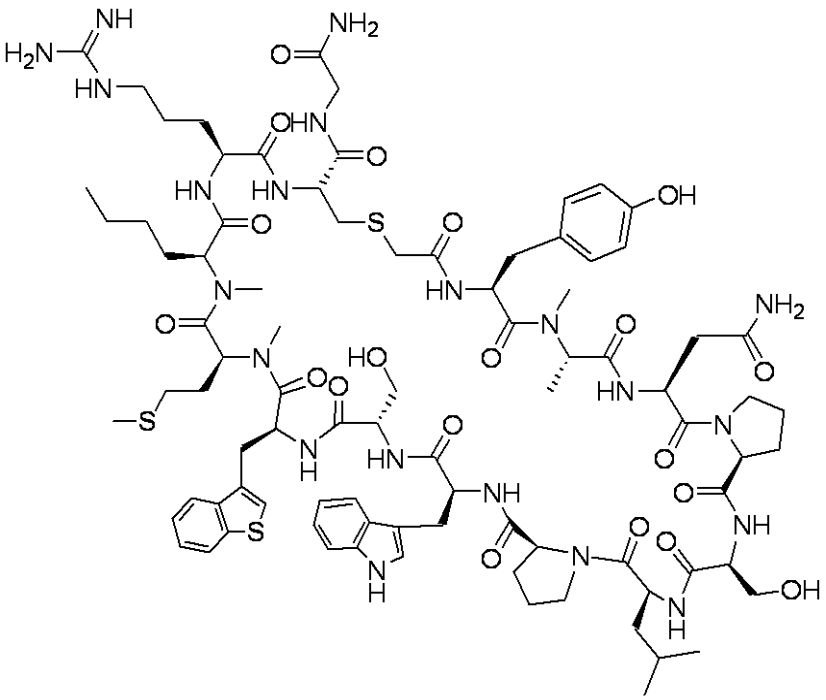
分析条件Ａ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３１．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１４】

実施例９０９８の製造

【化１０４１】



実施例9098

実施例９０９８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

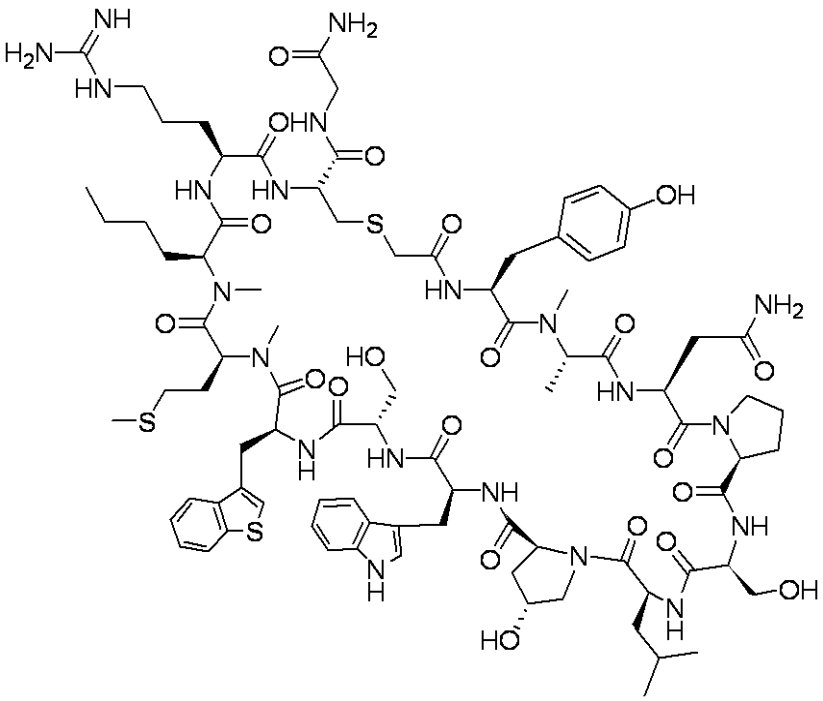
分析条件Ａ：保持時間＝１．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１５】

実施例９０９９の製造

【化１０４２】



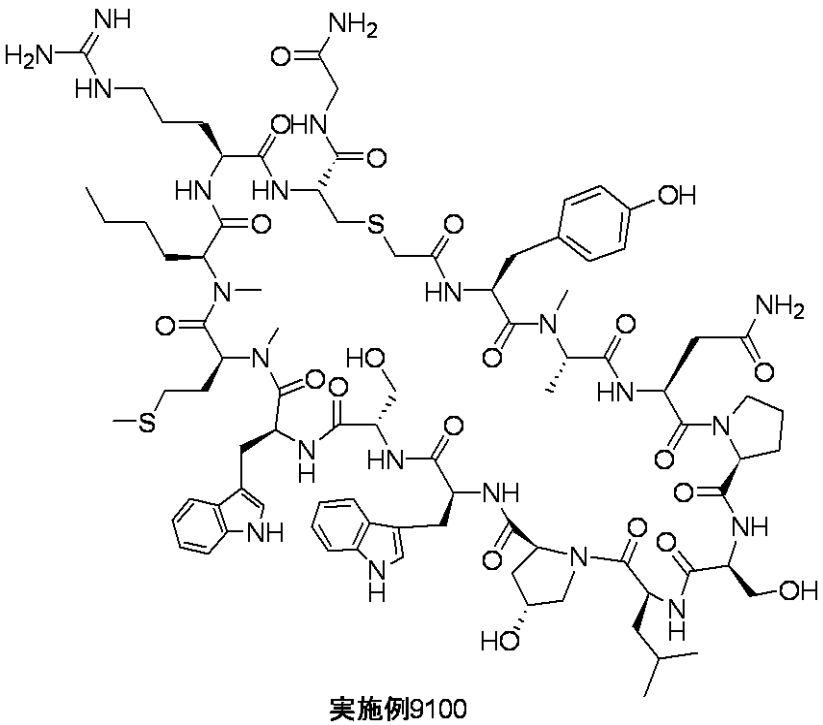
実施例9099

実施例９０９９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１１.5mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％
分析条件Ａ：保持時間＝１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.7(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.3(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１６】

実施例９１００の製造

【化１０４３】



実施例9100

実施例９１００の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

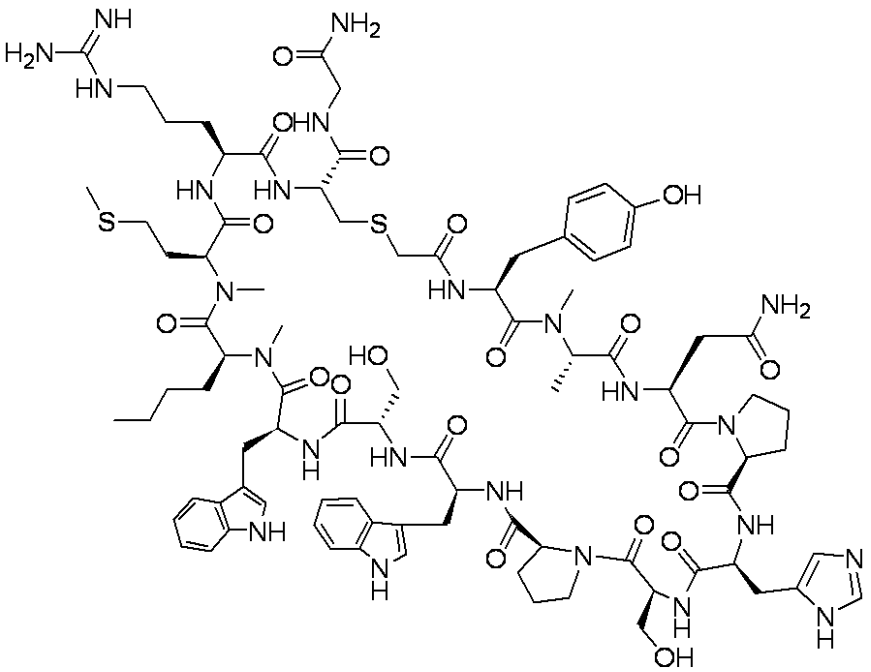
分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０．２(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１７】

実施例９１０５の製造

【化１０４４】



実施例9105

実施例９１０５の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１６.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

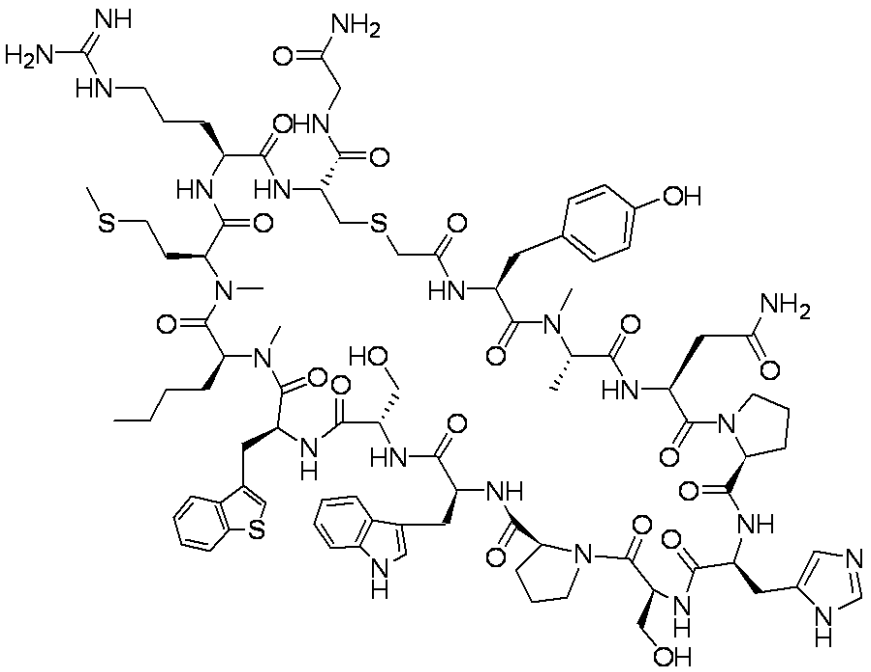
分析条件Ａ：保持時間＝１.４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.０(Ｍ＋２Ｈ)＋

分析条件Ｂ：保持時間＝２.５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.２(Ｍ＋２Ｈ)$^{+}$

【１５１８】

実施例９１０６の製造

【化１０４５】



実施例9106

実施例９１０６の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

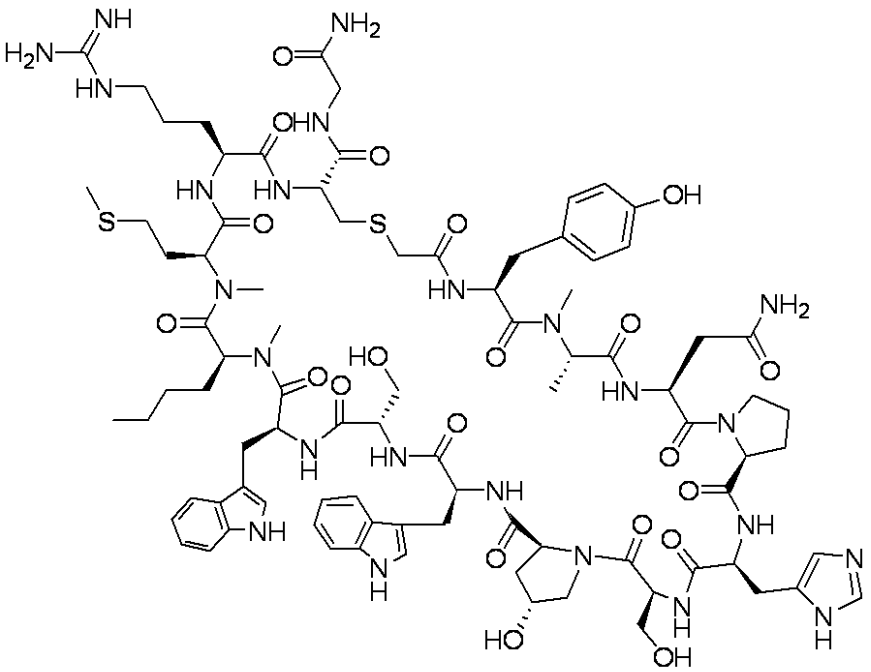
分析条件Ａ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５１９】

実施例９１０７の製造

【化１０４６】



実施例9107

実施例９１０７の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

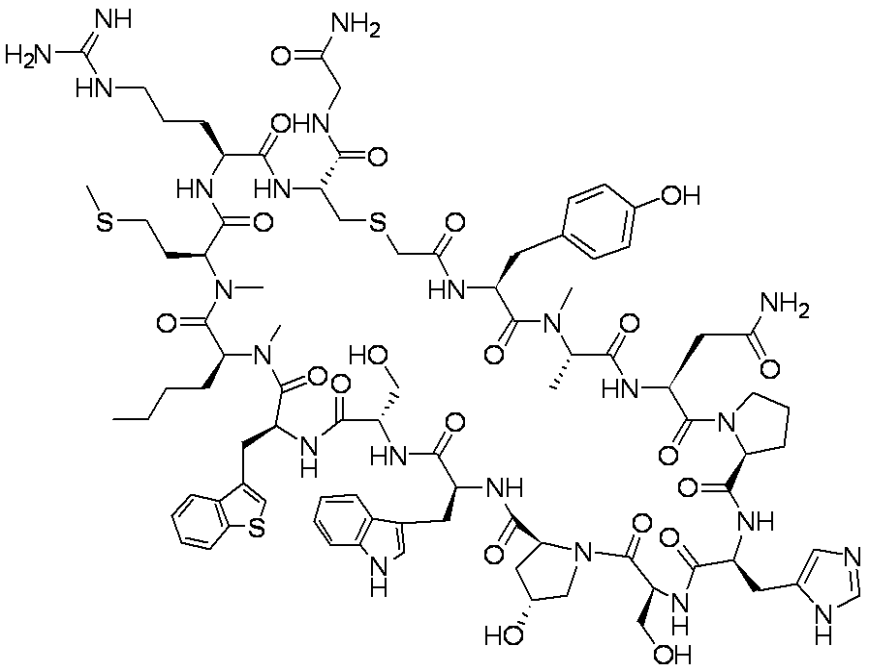
分析条件Ａ：保持時間＝１．４１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．４９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２０】

実施例９１０８の製造

【化１０４７】



実施例9108

実施例９１０８の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

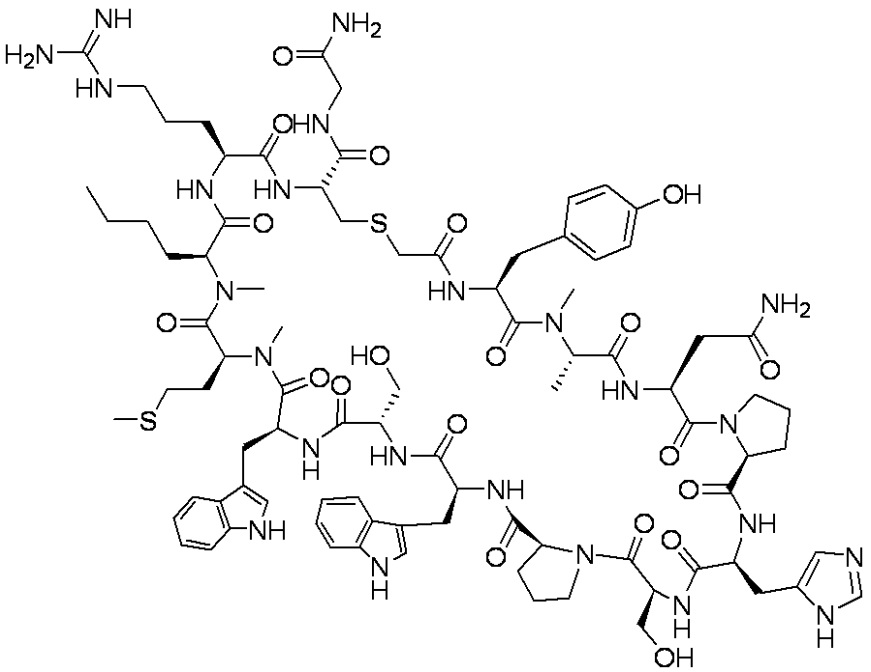
分析条件Ａ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２１】

実施例９１０９の製造

【化１０４８】



実施例9109

実施例９１０９の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１２.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

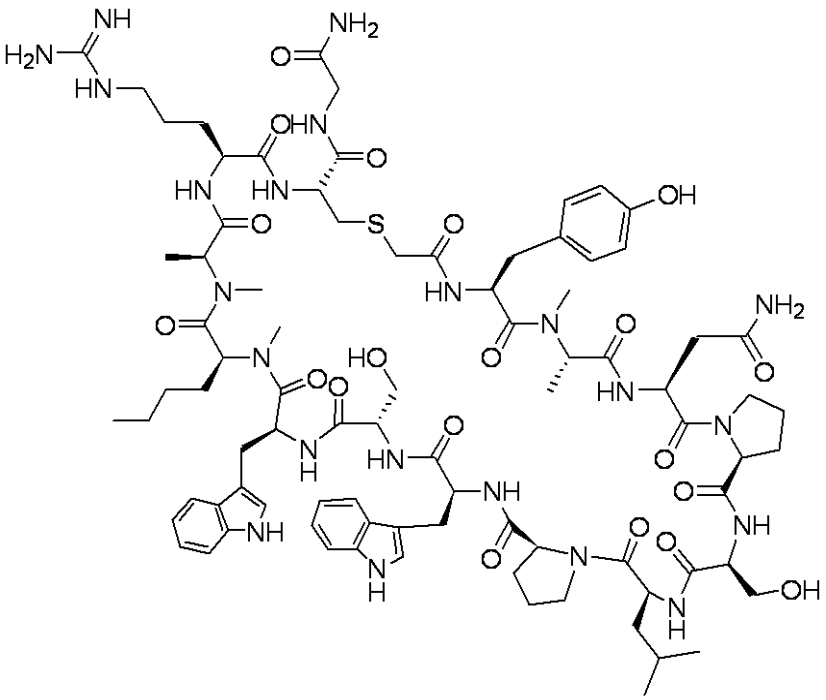
分析条件Ａ：保持時間＝１.３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３.８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４.１(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２２】

実施例９１１０の製造

【化１０４９】



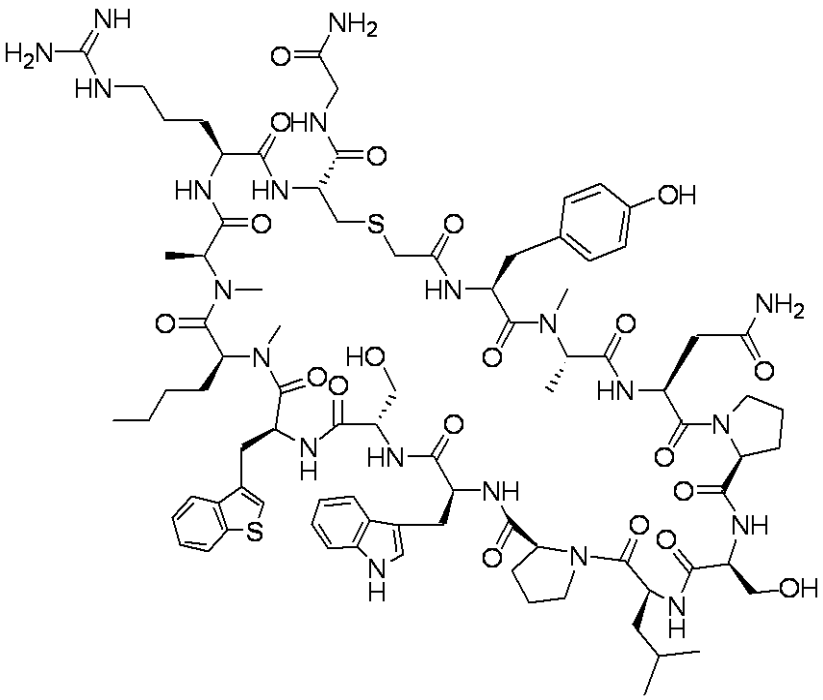
実施例9110

実施例９１１０の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は７．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。
分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．２(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．４６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０２．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２３】

実施例９１１１の製造

【化１０５０】



実施例9111

実施例９１１１の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は８．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

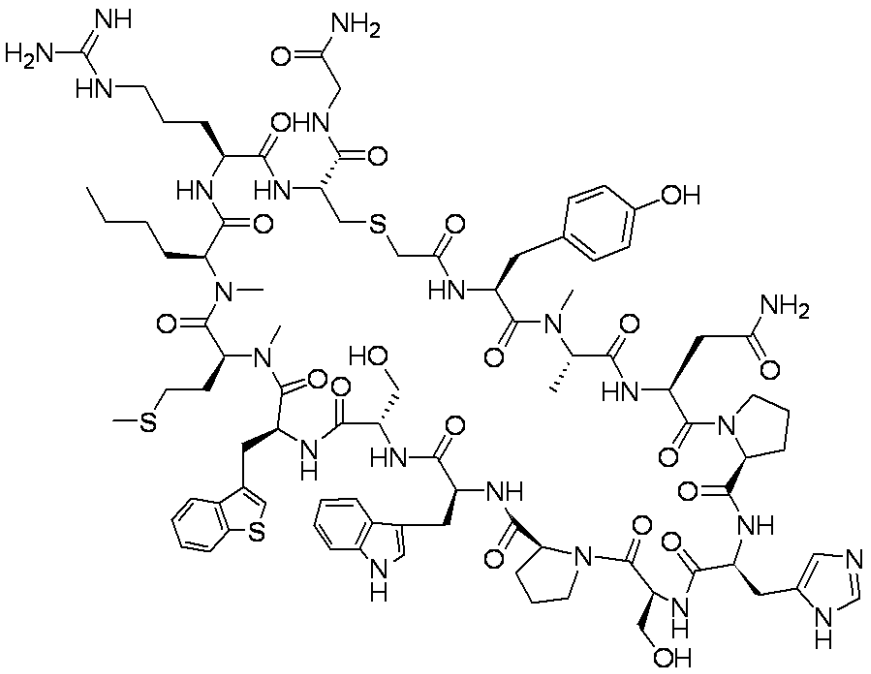
分析条件Ａ：保持時間＝１．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２４】

実施例９１１２の製造

【化１０５１】



実施例9112

実施例９１１２の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

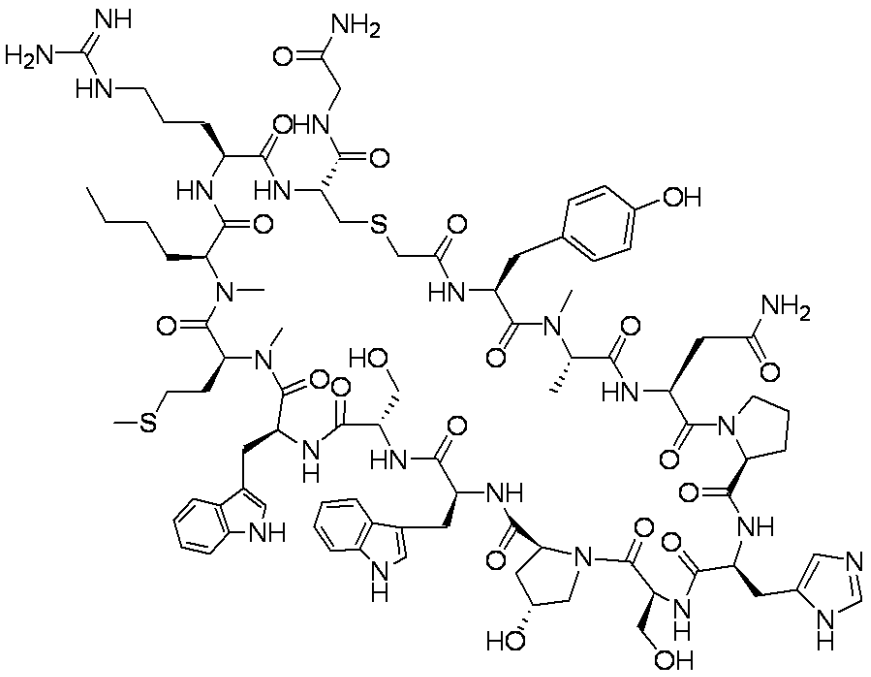
分析条件Ａ：保持時間＝１．４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２５】

実施例９１１３の製造

【化１０５２】



実施例9113

実施例９１１３の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９３％であった。

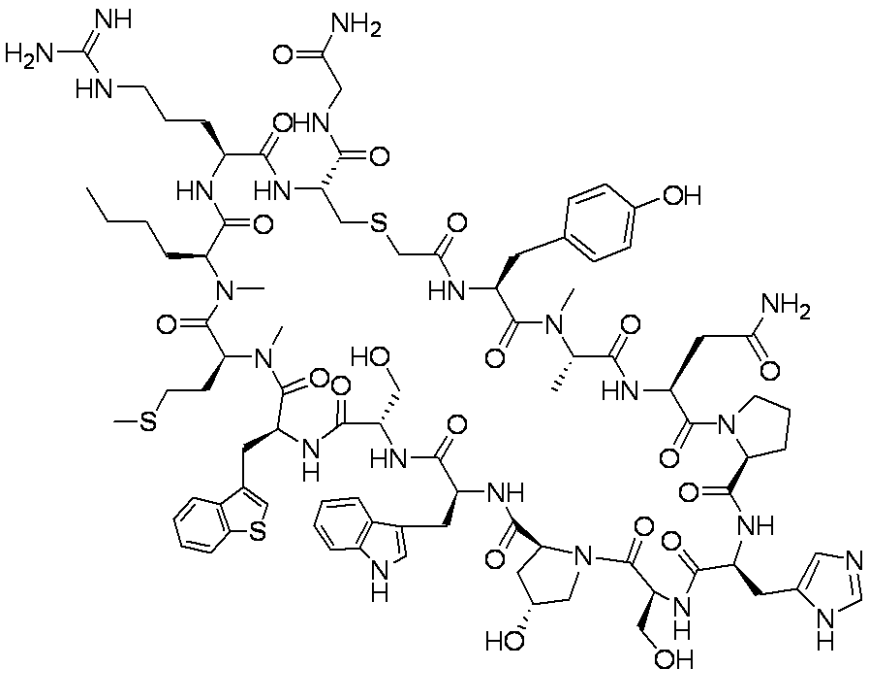
分析条件Ａ：保持時間＝１．３２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．３９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５２．１(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２６】

実施例９１１４の製造

【化１０５３】



実施例9114

実施例９１１４の粗製の物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：３５～７５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は６．０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

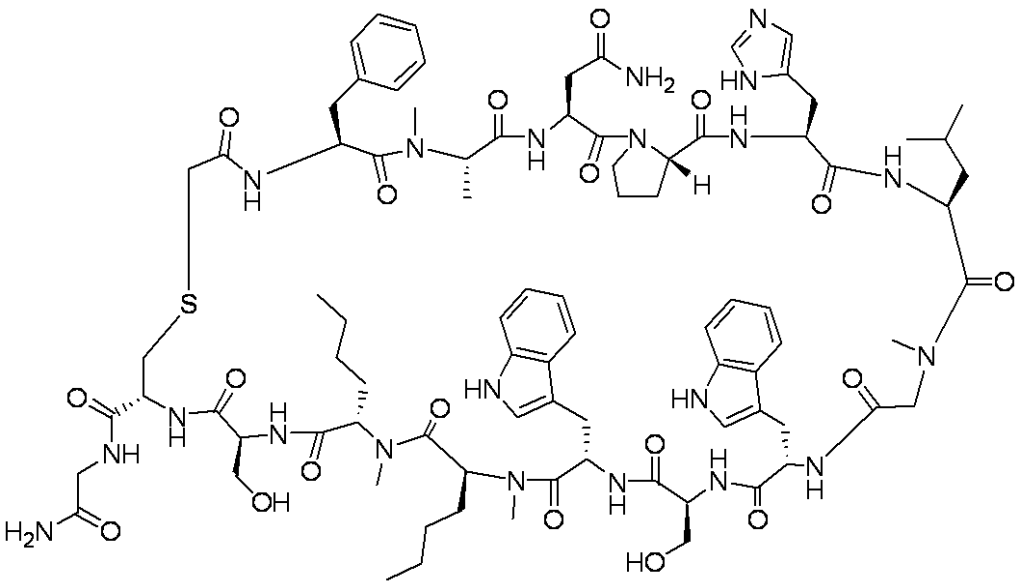
分析条件Ａ：保持時間＝１．４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０．７(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６０．６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２７】

実施例１０００１

【化１０５４】



実施例10001

実施例１０００１を、次の一般的方法からなる実施例５００１の製造について記載した一般的合成手順に従い製造した。“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：樹脂膨潤方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：単カップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：ダブルカップリング方法”、“Ｐｒｅｌｕｄｅ方法Ａ：クロロアセチルクロライドカップリング方法”、“包括的脱保護方法Ａ”および“環化方法Ａ”。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを２０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに４分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

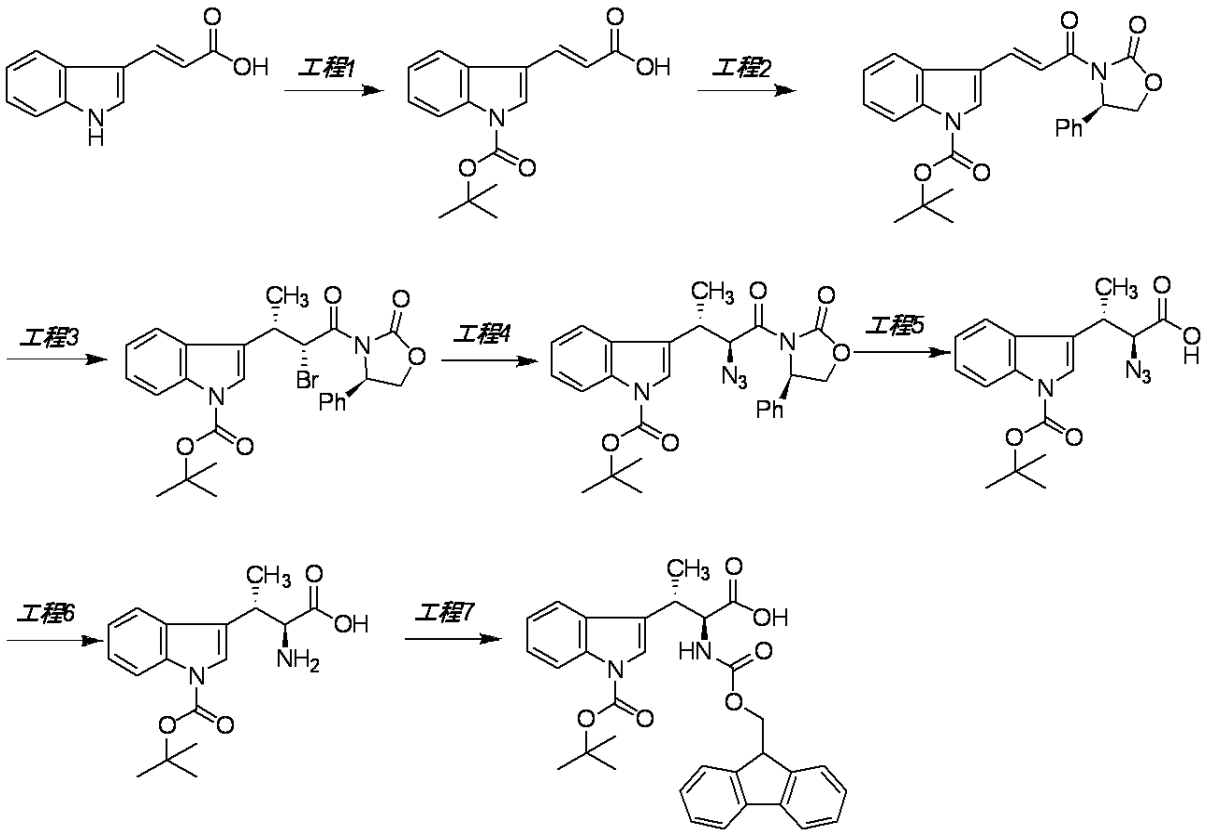
分析条件Ａ：保持時間＝１.８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝３.０１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　８９２.６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５２８】

(２Ｓ,３Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸の製造スキーム：

【化１０５５】



(Ｅ)－３－(１Ｈ－インドール－３－イル)アクリル酸(４．２ｇ、２２．４４mmol)、(Ｂｏｃ)$_2$Ｏ(１０．４２ml、４４．９mmol)およびＥｔ$_3$Ｎ(７．８２ml、５６．１mmol)をＴＨＦ(１１２ml)中で撹拌し、続いてＤＭＡＰ(０．１３７ｇ、１．１２２mmol)を添加した。反応物を１６時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウムで反応停止させ、１０分激しく撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌで酸性化した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に乾燥して、(Ｅ)－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)アクリル酸を得て、これを直接工程２で使用した。

【１５２９】

工程２：

(Ｅ)－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)アクリル酸(７．１４ｇ、２４．８５mmol)のＴＨＦ(４００mL)溶液に、－７８℃でＥｔ$_3$Ｎ(１０．３９ml、７４．６mmol)および塩化ピバロイル(６．１２ml、４９．７mmol)を添加した。混合物を１５分、－７８℃で撹拌し、次いで０℃で１．５時間温めた。混合物を－７８℃に冷却し、それにｎ－ブチルリチウム(ヘキサン中１．６Ｍ)(１４mL、２２．４mmol)を添加し、続いて(Ｒ)－４－フェニル－２－オキサゾリジノンのリチウム塩[ｎ－ブチルリチウム(ヘキサン中１．６Ｍ)(３１ml、４９．７mmol)を(Ｒ)－４－フェニルオキサゾリジン－２－オン(８．１１ｇ、４９．７mmol)の溶液に添加することにより製造]のＴＨＦ(２００mL)溶液に、－７８℃でカニューレにより添加した。反応物を－７８℃で２時間、次いでｒｔで１６時間撹拌した。飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で反応停止させた。有機層を減圧下除去し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を回収し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。粗製の生成物を１０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを集め、溶媒を減圧下除去して、((Ｒ,Ｅ)－ｔｅｒｔ－ブチル３－(３－オキソ－３－(２－オキソ－４－フェニルオキサゾリジン－３－イル)プロプ－１－エン－１－イル)－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、７．１２ｇ(６６％)を得た。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　４３３．４(Ｍ＋１)

【１５３０】
工程３：
臭化銅(Ｉ)メチルスルフィド錯体(５．０８ｇ、２４．７０mmol)およびジメチルスルフィド(１５mL)のＴＨＦ(３０mL)中の混合物に、－４℃で臭化メチルマグネシウム(ジエチルエーテル中３Ｍ)(５．４９ml、１６．４６mmol)を添加した。１０分撹拌後、(Ｒ,Ｅ)－ｔｅｒｔ－ブチル３－(３－オキソ－３－(２－オキソ－４－フェニルオキサゾリジン－３－イル)プロプ－１－エン－１－イル)－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート(７．１２ｇ、１６．４６mmol)のＴＨＦ(７０mL)溶液を添加した。混合物を－４℃で１時間、ｒｔで２時間撹拌した。混合物を－７８℃に冷却し、ＮＢＳ(５．８６ｇ、３２．９mmol)のＴＨＦ(１２０mL)溶液を、カニューレから反応物に添加した。反応物を、１時間、－７８℃で、次いでｒｔで２時間撹拌した。０．５Ｎ　$NaHSO_4$：塩水(１：１、２００mL)で反応停止させた。有機層を分離し、０．５Ｎ　$Na_2S_2O_3$(２×１００mL)で洗浄した。有機層をNH_4Cl、次いで塩水で洗浄した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。粗製の生成物を１０～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを集め、溶媒を減圧下に除去して、ｔｅｒｔ－ブチル３－((２Ｓ,３Ｒ)－３－ブロモ－４－オキソ－４－((Ｒ)－２－オキソ－４－フェニルオキサゾリジン－３－イル)ブタン－２－イル)－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、４．０ｇ(４６％)を得た。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　５４９．２(Ｍ＋Ｎａ)。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.22 (m, 7H), 6.18 (d, J=10.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=8.8, 4.3 Hz, 1H), 4.45 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.75 (dq, J=10.8, 7.0 Hz, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.60 (d, J=7.1 Hz, 3H)
【１５３１】
工程４：
ｔｅｒｔ－ブチル３－((２Ｓ,３Ｒ)－３－ブロモ－４－オキソ－４－((Ｒ)－２－オキソ－４－フェニルオキサゾリジン－３－イル)ブタン－２－イル)－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート(４ｇ、７．５８mmol)をＤＭＳＯ(５０．６ml)に溶解し、NaN_3(１．９７２ｇ、３０．３mmol)を添加した。反応物を２時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。有機層を回収し、水、次いで塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に乾燥して、粗製の生成物を得て、これを１５～２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物フラクションを集め、溶媒を減圧下に除去して、ｔｅｒｔ－ブチル３－((２Ｓ,３Ｓ)－３－アジド－４－オキソ－４－((Ｒ)－２－オキソ－４－フェニルオキサゾリジン－３－イル)ブタン－２－イル)－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート、３．４ｇ(９１％)を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 7H), 5.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.79 (t, J=8.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 1.69 - 1.66 (m, 9H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H)
【１５３２】
工程５：
ｔｅｒｔ－ブチル３－((２Ｓ,３Ｓ)－３－アジド－４－オキソ－４－((Ｒ)－２－オキソ－４－フェニルオキサゾリジン－３－イル)ブタン－２－イル)－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート(３．３８ｇ、６．９０mmol)の水(２９mL)およびＴＨＦ(８６mL)中の混合物に、０℃で過酸化水素(４．６７ml、４５．７mmol)、次いで水酸化リチウム(０．３３１ｇ、１３．８１mmol)を添加した。反応物を２時間撹拌した。Na_2SO_3(７ｇ)の４０mL水溶液で反応停止した。反応物を３０分、ｒｔで撹拌した。溶媒を減圧下除去し、反応物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。ｐＨを２に調節した。有機層を回収し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に乾燥して、残渣を得て、これをEt_2Oで摩砕して固体を得て、これを濾過により回収し、乾燥して、(２Ｓ,３Ｓ)－２－アジド－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸、２．３８ｇ(

１００％)を得た。ESI-MS(-) m/z 343.3 (M-H).^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム-d) δ 8.15 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 1H), 7.33 (td, J=7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.29 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.68 (quin, J=6.9 Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.51 (d, J=7.1 Hz, 3H)

【１５３３】

工程６：

１０％Ｐｄ／炭素(１.１９ｇ、１.１１８mmol)を、N_2(ｇ)ブランケット下、フラスコに入れた。触媒をＭｅＯＨ(５mL)で湿らせた。フラスコに(２Ｓ,３Ｓ)－２－アジド－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸(２.３８ｇ、６.９１mmol)をＭｅＯＨ(６９.１ml)溶液として添加した。フラスコを排気し、次いでH_2(ｇ)を充填した。反応物を２時間撹拌した。フラスコを排気し、N_2(ｇ)を２回通気した。反応物をセライト(登録商標)で濾過し、フィルターケーキをＭｅＯＨで洗浄した。有機層を減圧下に乾燥して、(２Ｓ,３Ｓ)－２－アミノ－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸を得て、これをそのまま工程７で使用した。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　３１９.４(Ｍ＋Ｈ)

【１５３４】

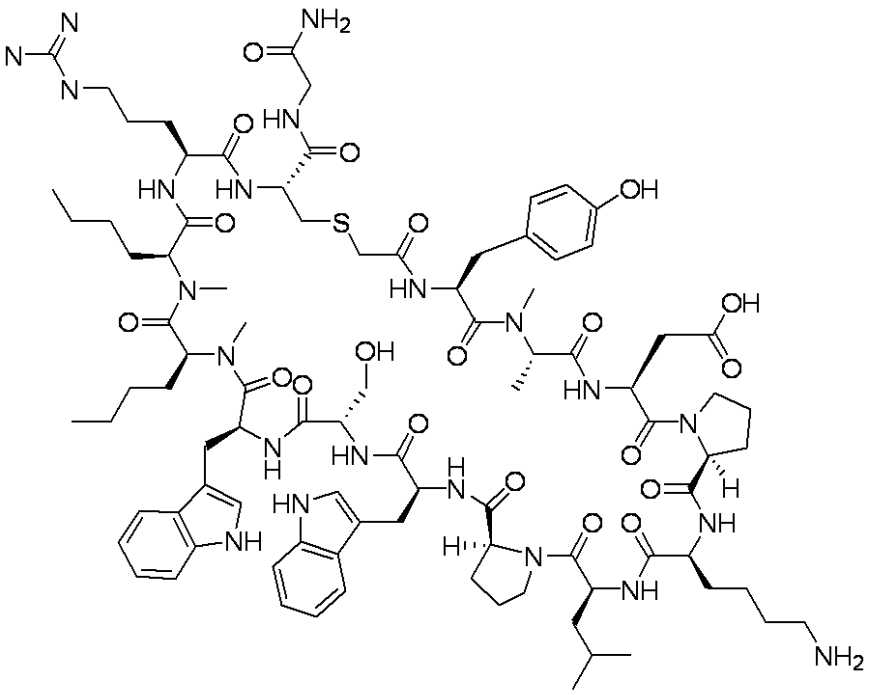
工程７：

(２Ｓ,３Ｓ)－２－アミノ－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸(２１９７mg、６.９mmol)を水(３５mL)とＴＨＦ(１００mL)の混合物に溶解した。重炭酸ナトリウム(２１７４mg、２５.９mmol)および(９Ｈ－フルオレン－９－イル)メチル２,５－ジオキソピロリジン－１－カルボキシレート(４４３４mg、１３.８０mmol)を溶液に添加し、反応物を１６時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(２００mL)を反応物に添加し、溶媒を減圧下除去した。残った水層をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。粗製の物質を、２０分かけて２０～８０％ＡＣＮ／水の勾配と０.１％ＴＦＡモディファイヤーを使用する逆相ＢＩＯＴＡＧＥ(登録商標)Ｃ－１８カラムで精製した。生成物フラクションを回収し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を水、次いで塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に乾燥して、(２Ｓ,３Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸、５００mg(１３％)を得た。ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　５４１.５(Ｍ＋Ｈ)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (br. s., 1H), 8.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.73 (dd, J=8.1, 4.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (td, J=7.4, 4.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 4.45 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.48 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.34 (d, J=7.3 Hz, 3H)

【１５３５】

実施例１０５０１

【化１０５６】



実施例10501

実施例１０５０１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを１５分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３１．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

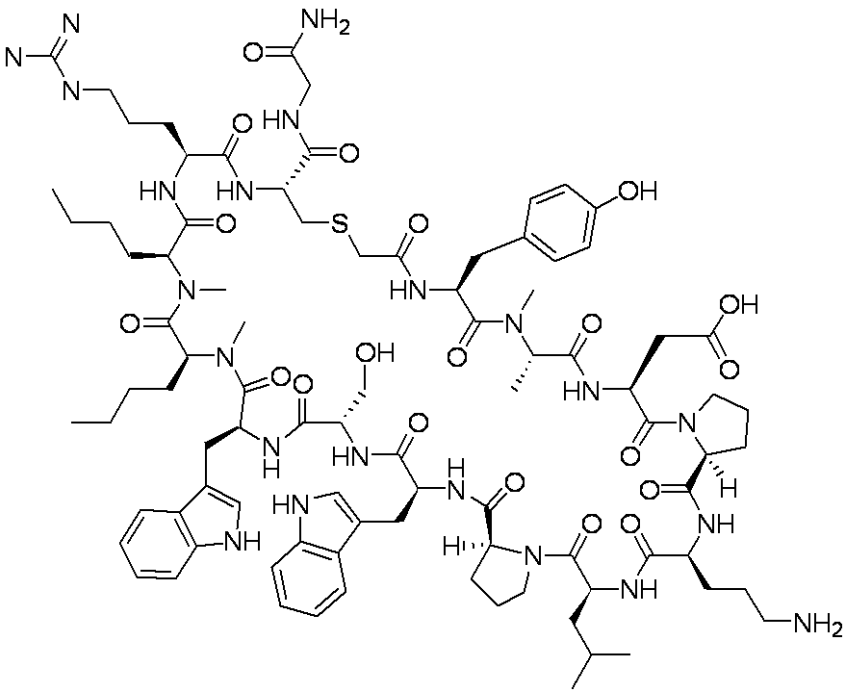
分析条件Ａ：保持時間＝１．６０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．６(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５０．５(Ｍ＋２Ｈ)

【１５３６】

実施例１０５０２

【化１０５７】



実施例10502

実施例１０５０２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．４㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

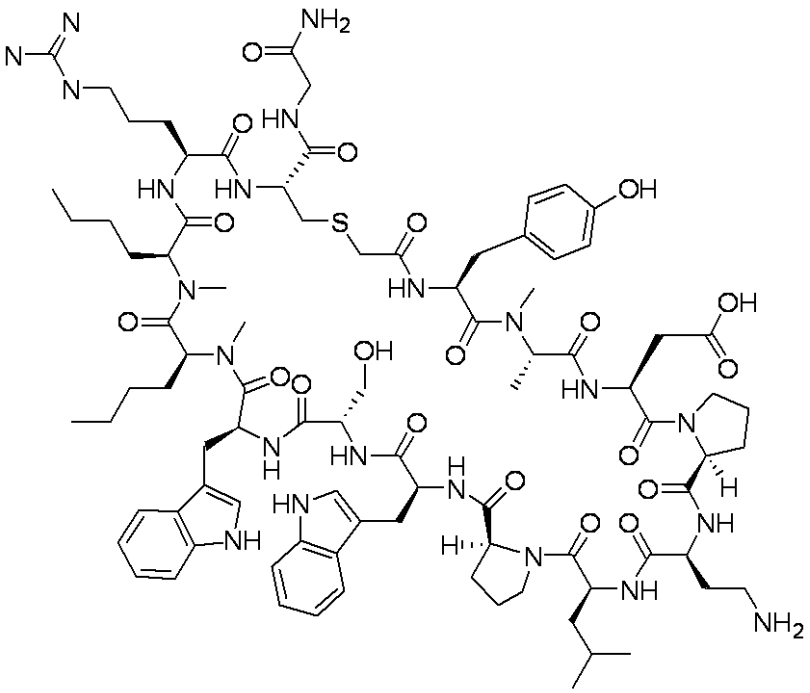
分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１５３７】

実施例１０５０３

【化１０５８】



実施例10503

実施例１０５０３を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４４．９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

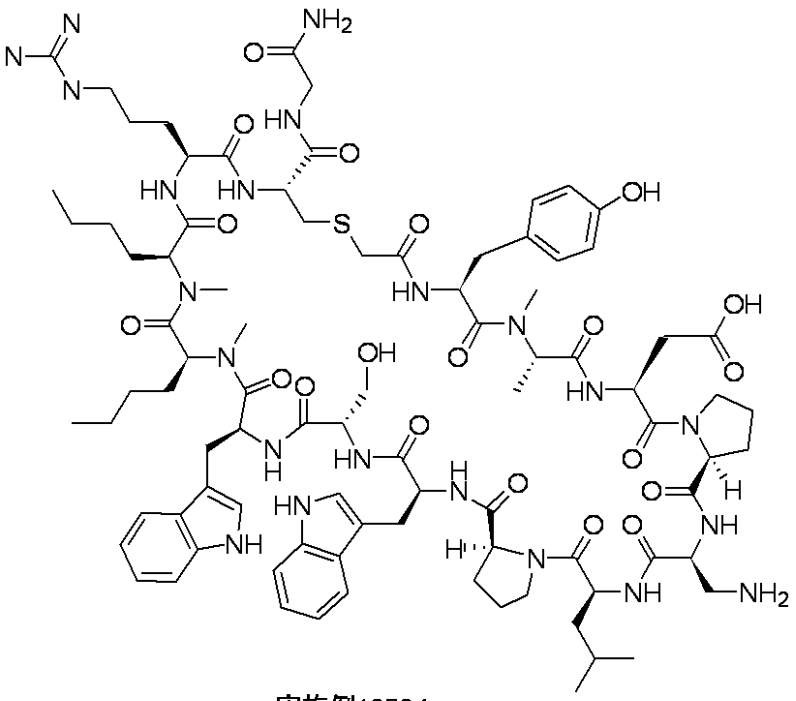
分析条件Ａ：保持時間＝１．４７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７．０(Ｍ＋２Ｈ)

【１５３８】

実施例１０５０４

【化１０５９】



実施例10504

実施例１０５０４を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４９.９mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

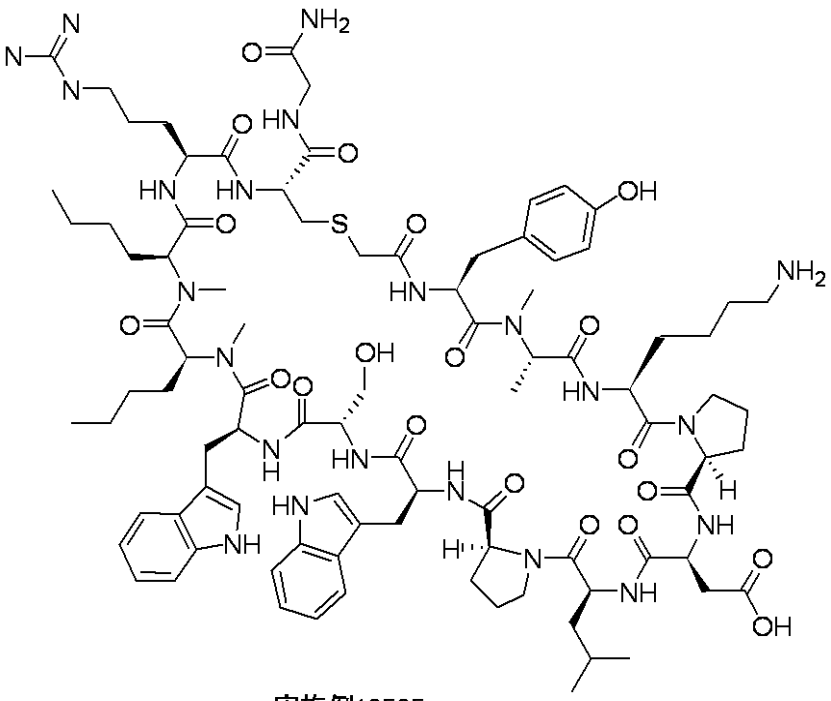
分析条件Ａ：保持時間＝１.４５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５３９】

実施例１０５０５

【化１０６０】



実施例10505

実施例１０５０５を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

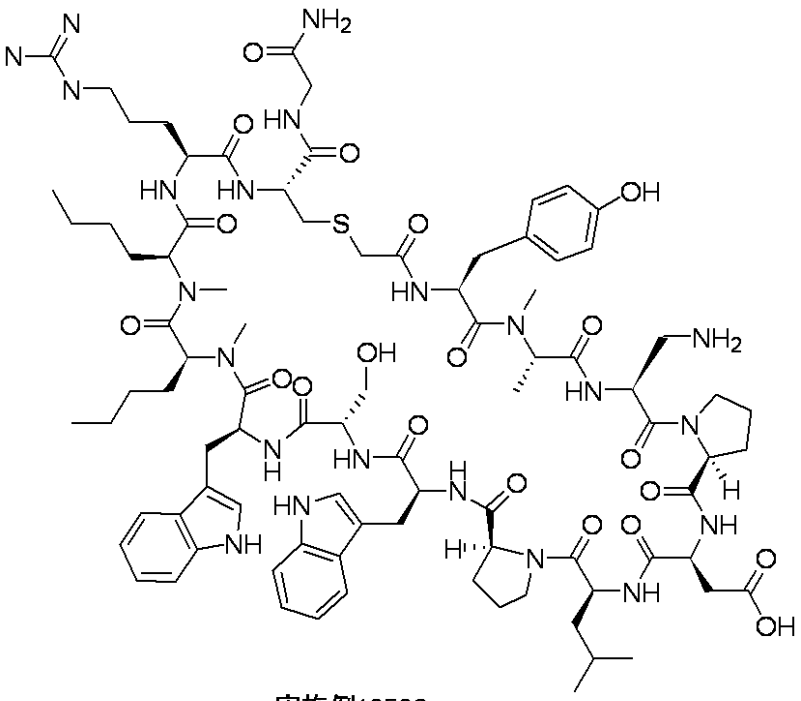
分析条件Ａ：保持時間＝１.４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５１.３(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４０】

実施例１０５０６

【化１０６１】



実施例10506

実施例１０５０６を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

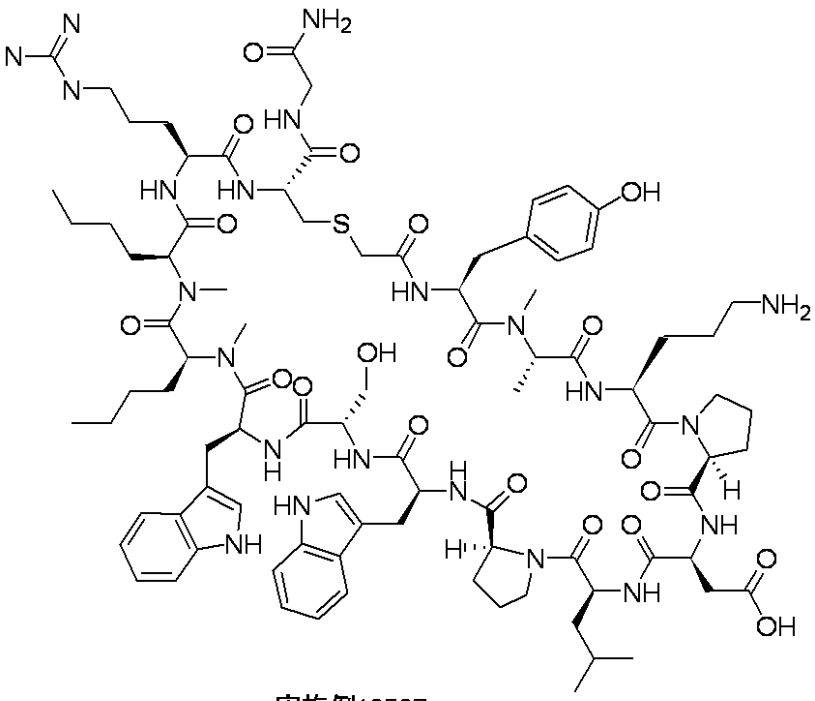
分析条件Ａ：保持時間＝１.５３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３０.４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４１】

実施例１０５０７

【化１０６２】



実施例10507

実施例１０５０７を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１３．２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

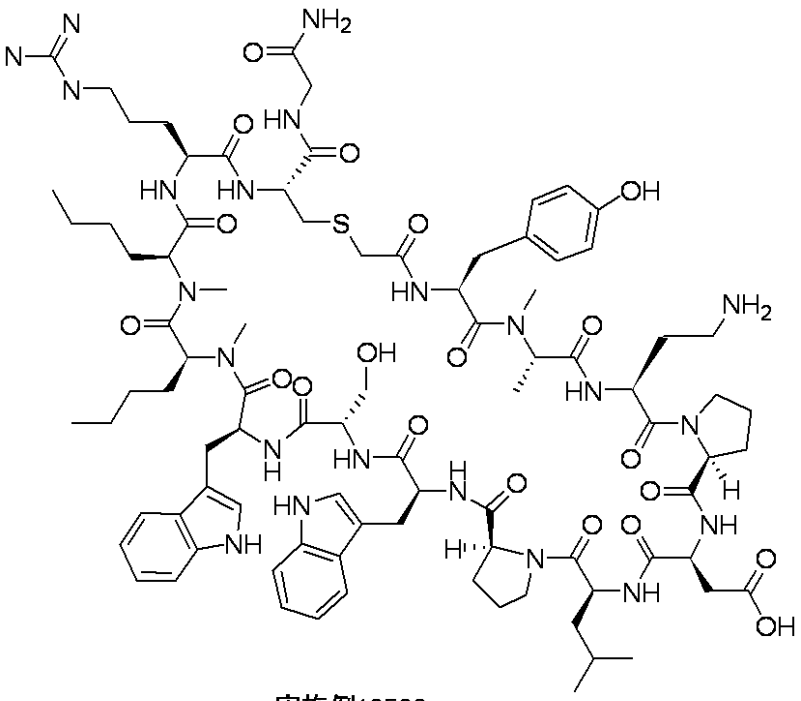
分析条件Ａ：保持時間＝１．５０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４４．３(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．７(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４２】

実施例１０５０８

【化１０６３】



実施例10508

実施例１０５０８を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ｃ－１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：５０～９０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０㎖／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２．７㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は７９％であった。

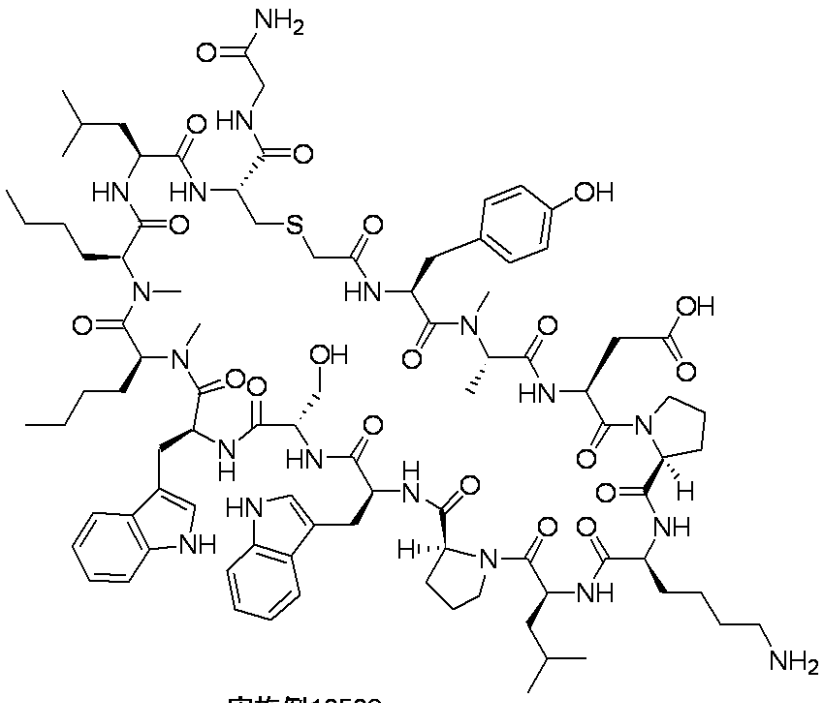
分析条件Ａ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３７．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４３】

実施例１０５０９

【化１０６４】



実施例10509

実施例１０５０９を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

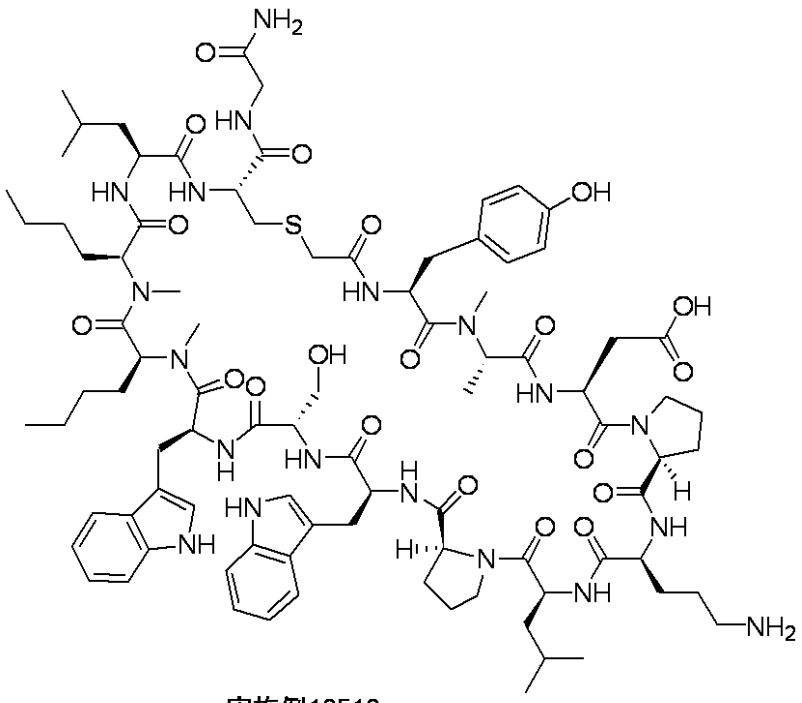
分析条件Ａ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９.４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４４】

実施例１０５１０

【化１０６５】



実施例10510

実施例１０５１０を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

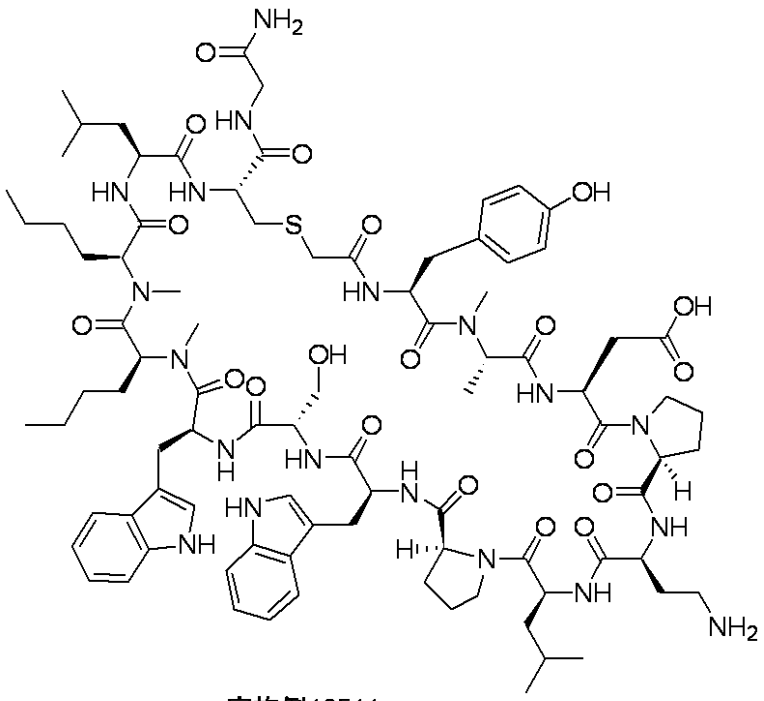
分析条件Ａ：保持時間＝１.６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.５(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２.８３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２２.８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４５】

実施例１０５１１

【化１０６６】



実施例10511

実施例１０５１１を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

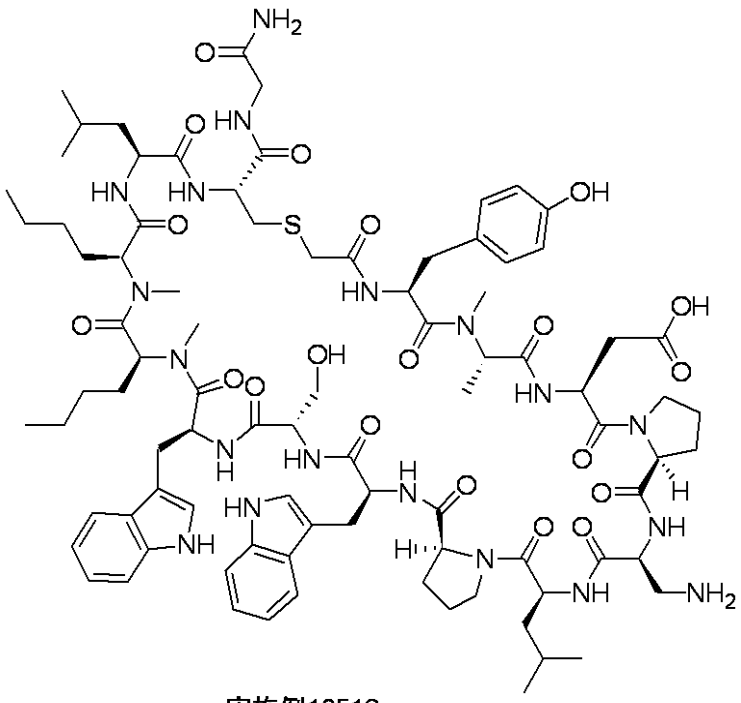
分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１５．８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４６】

実施例１０５１２

【化１０６７】



実施例10512

実施例１０５１２を、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～５０％Ｂを４０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２５．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

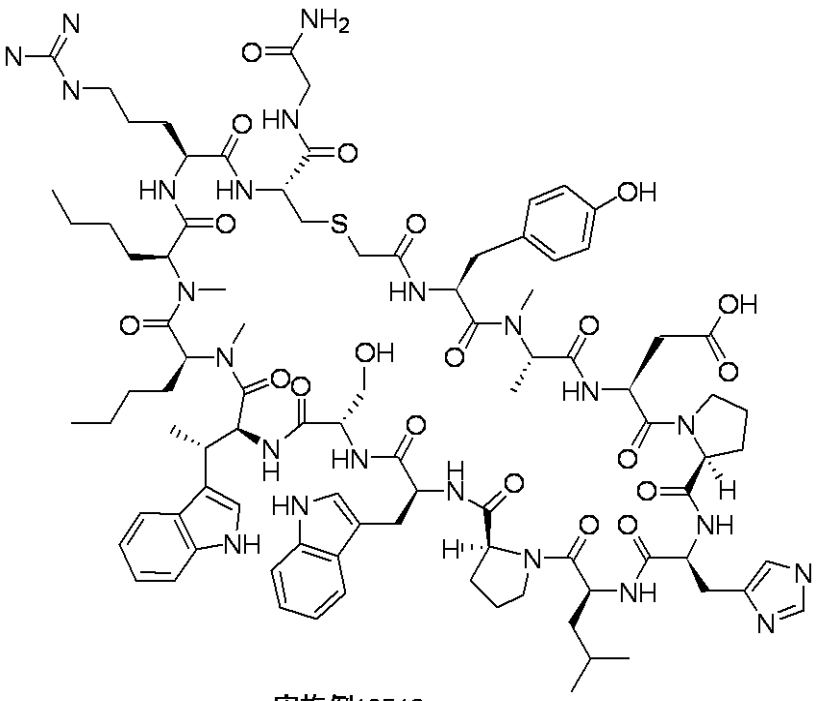
分析条件Ａ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８．４(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．８１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９０８．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４７】

実施例１０５１３

【化１０６８】



実施例10513

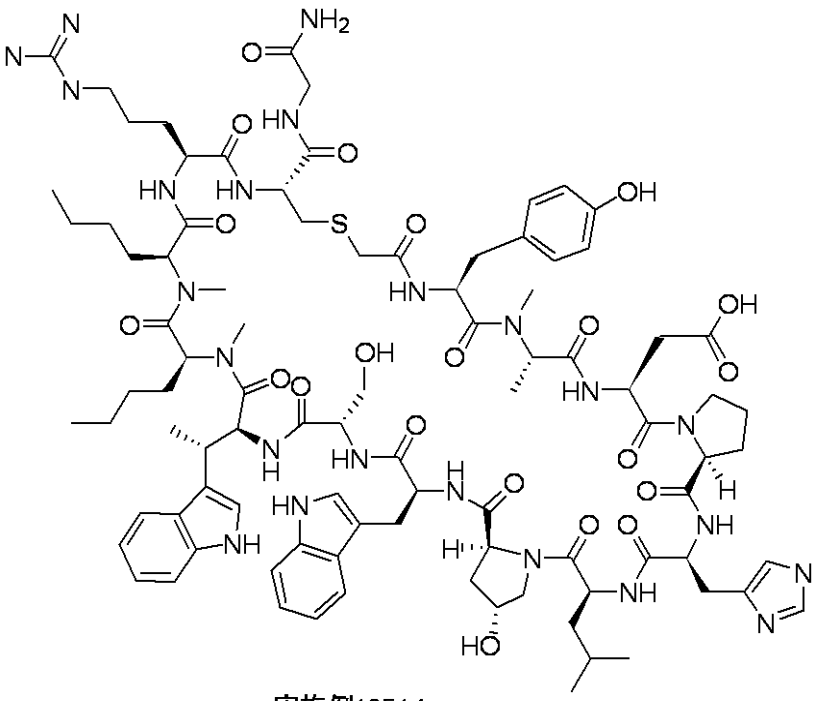
実施例１０５１３を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。(２Ｓ,３Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１０.８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５４.４９５０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５４.４８７４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４８】

実施例１０５１４

【化１０６９】



実施例10514

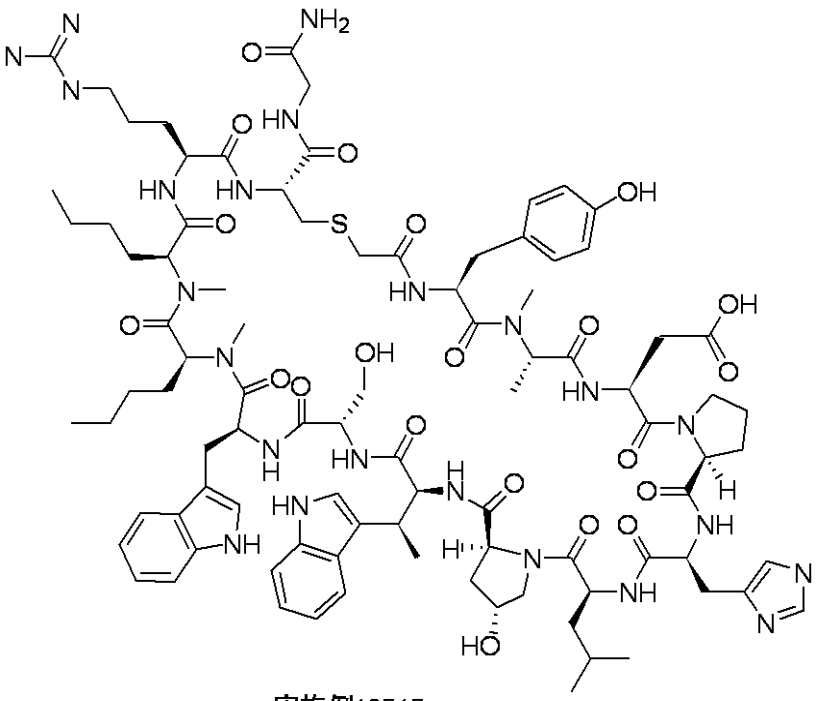
実施例１０５１４を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。(２Ｓ,３Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸を第六アミノ酸カップリング工程で使用した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１４．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２．９(Ｍ＋２Ｈ)
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６２．９(Ｍ＋２Ｈ)
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６２．４８８０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６２．４８５１(Ｍ＋２Ｈ)

【１５４９】

実施例１０５１５

【化１０７０】



実施例10515

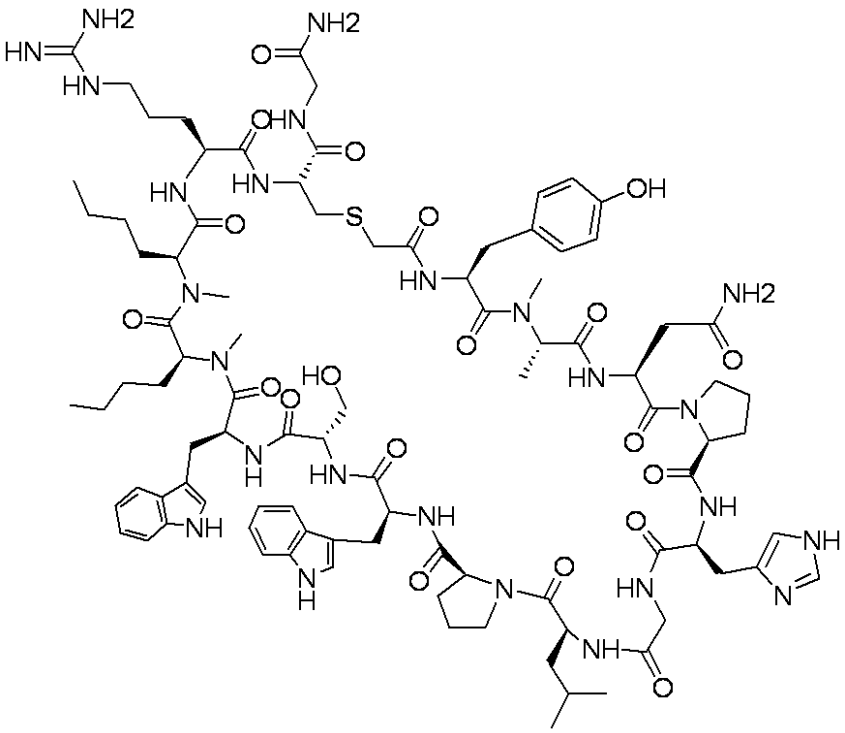
実施例１０５１５を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。(２Ｓ,３Ｓ)－２－((((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)－３－(１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－１Ｈ－インドール－３－イル)ブタン酸ｗａｓ　ｕｓｅｄ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｅｉｇｈｔｈアミノ酸ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｓｔｅｐ。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１５．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ｂ：保持時間＝２．５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６３．０(Ｍ＋２Ｈ)　ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６２．４８８０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６２．４８４４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５５０】

実施例１０５１６

【化１０７１】



実施例10516

実施例１０５１６を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．４㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

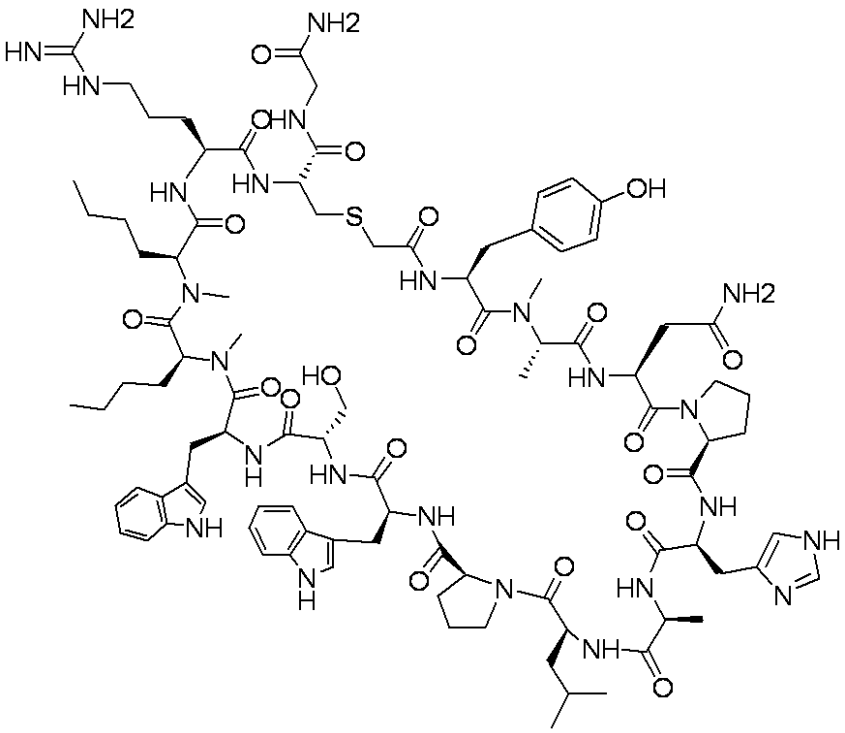
分析条件Ａ：保持時間＝１．５８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７６．２(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７６．４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５５１】

実施例１０５１７

【化１０７２】



実施例10517

実施例１０５１７を、“環化方法Ａ”の代わりに“環化方法Ｂ”を使用する以外、“一般的合成手順Ａ”に従い製造した。粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８３．８(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８３．８(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８３．００１２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９８２．９９８６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５５２】

分析データ：

マススペクトロメトリー：“ＥＳＩ－ＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＭＳ(－)は、陰イオンモードで実施するエレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)”は、陽イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す；“ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(－)”は、陰イオンモードで実施する高解像度エレクトロスプレーイオン化マススペクトロメトリーを示す。検出した質量を、“ｍ／ｚ”単位指定に従い示す。１０００より大きい正確な質量の化合物は、二重荷電または三重荷電イオンとしてしばしば検出された。

【１５５３】

分析条件Ａ：

カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．０×５０㎜、１．７μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、０～１００％Ｂを３分かけて、次いで０．１００％Ｂに５分維持；流速：１mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。

【１５５４】
分析条件Ｂ：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２.０×５０㎜、１.７μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、０～１００％Ｂを３分かけて、次いで０.１００％Ｂに５分維持；流速：０.５mL／分；検出：２２０nmのＵＶ。
【１５５５】
実施例１３００１～１４００８：のための一般法
　全ての操作をＳｙｍｐｈｏｎｙ－Ｘペプチドシンセサイザー(Protein Technologies)の自動化の下に行った。全ての方法は、断らない限り、底フリットを備えた１０mLポリプロピレンチューブで行った。チューブをチューブの底部と上部の両方からＰｒｅｌｕｄｅペプチドシンセサイザーに接続した。ＤＭＦおよびＤＣＭをチューブの上部から添加でき、これはチューブの底の側面から等しく洗い落とす。残りの反応材をチューブの下部から添加し、フリットを通して上げて、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。“周期的撹拌”は底フリットからのN_2ガスの短いパルスを意味し、該パルスは約５秒続き、３０秒毎に生じる。ＤＭＦ中のクロロアセチルクロライド溶液は、製造後２４時間以内に使用した。アミノ酸溶液は製造後３週間を超えて使用しなかった。ＨＡＴＵ溶液は製造後５日以内に使用した。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－ｏｘｉｄ　ヘキサフルオロホスフェート；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性の位置およびタイプを意味する。使用した樹脂はＲｉｎｋリンカー(窒素でＦｍｏｃ保護)を伴うメリフィールドポリマー(ポリスチレン)；１００～２００メッシュ、１％ＤＶＢ、０.５６mmol／ｇ荷重である。使用する一般的アミノ酸を下に記載し、側鎖保護基はカッコ内に示す。
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
【１５５６】
　本方法は０.１００mmol規模で行う実験を記載し、ここで、規模は樹脂に結合するＲｉｎｋリンカーの量により決定する。このは、約１７８mgの上記Ｒｉｎｋ－メリフィールド樹脂に対応する。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、下に“樹脂膨潤方法”として記載する樹脂膨潤から開始する。アミノ酸の一級アミンＮ末端へのカップリングは下記“単カップリング方法”を使用した。二級アミンＮ末端へのカップリングは下記“ダブルカップリング方法”を使用した。クロロアセチル基のペプチドのＮ末端へのカップリングは下の“クロロアセチルクロライドカップリング方法”により詳述する。
【１５５７】
樹脂膨潤方法：
　１０mLポリプロピレン固相反応容器にメリフィールド：Ｒｉｎｋ樹脂(１７８mg、０.１００mmol)を添加した。樹脂を、次のとおり３回洗浄(膨潤)した。反応容器にＤＭＦ(２.０mL)を添加し、混合物を１０分周期的撹拌し、溶媒をフリットから排出した。
【１５５８】
単カップリング方法：

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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M、１.０mL、２当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２M、１.０mL、２当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.４M、１.０mL、４当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物(２.０mL)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を次工程で直接使用した。

【１５５９】

ダブルカップリング方法：

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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、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)を添加した。混合物を３分周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり６回連続的に洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M、１.０mL、２当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２M、１.０mL、２当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.４M、１.０mL、４当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器にアミノ酸(ＤＭＦ中０.２M、１.０mL、２当量)、次いでＨＡＴＵ(ＤＭＦ中０.２M、１.０mL、２当量)、最後にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.４M、１.０mL、４当量)を添加した。混合物を１５分周期的撹拌し、次いで反応溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり２回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を３０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。反応容器に酢酸無水物(２.０mL)を添加した。混合物を１０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を次工程で直接使用した。

【１５６０】

クロロアセチルクロライドカップリング方法：

反応容器にＤＩＰＥＡ(ＤＭＦ中０.４M、３.０mL、２４当量)、次いでクロロアセチルクロライド(ＤＭＦ中０.８M、１.５mL、１３.２当量)を添加した。混合物を３０分周期的撹拌し、次いで溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に３回洗浄した。各洗浄時、ＤＭＦ(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。樹脂を次のとおり連続的に４回洗浄した。各洗浄時、CH_2Cl_2(２.０mL)を容器の上部(底フリットからではない)から添加し、得られた混合物を９０秒周期的撹拌し、溶液をフリットから排出した。得られた樹脂を１５分N_2中下に置き、それにより樹脂は硬く、取り扱いが容易となった。

【１５６１】

包括的脱保護方法：

“脱保護溶液”を、４０mLガラスバイアル中、トリフルオロ酢酸(２２mL)、フェノール(１．３２５ｇ)、水(１．２５mL)およびトリイソプロピルシラン(０．５mL)を合わせることにより調製した。樹脂を反応容器から除き、４mLガラスバイアルに移した。バイアルに“脱保護溶液”(２．０mL)を添加した。混合物をシェーカー(１０００RPMで１分、次いで５００RPMで１．５時間)で混合した。混合物を０．２μシリンジフィルターで１８×１５０mm試験管に濾過し、固体を２回の“脱保護溶液”(１．０mL)で抽出した。１８×１５０mm試験管中の合わせた濾液をEt_2O(１５mL)で希釈し、それにより相当量の白色固体が沈殿した。混合物を２分遠心分離し、次いで溶液を傾捨した。固体をEt_2O(２０mL)に懸濁し、混合物を５分遠心分離し、溶液を傾捨した。最終回について、固体をEt_2O(２０mL)に懸濁し、混合物を５分遠心分離し、溶液を傾捨した。

【１５６２】

環化方法：

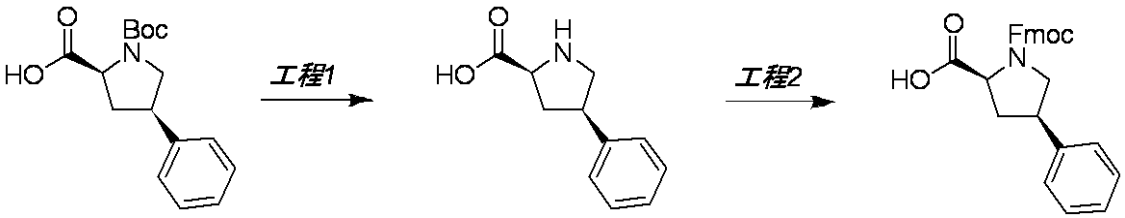
固体を２０mL　ＭｅＣＮ：０．１Ｍ　NH_4OAc水溶液(１：１)に溶解し、溶液を、ＮａＯＨ水溶液(１．０Ｍ)を使用して、ｐＨ＝８．５～９．０に注意深く調整した。溶液を一夜(約１８時間)静置した(撹拌は不必要)。１mL　ＤＭＳＯを添加し、反応溶液をＳＰＥＥＤＶＡＣ(登録商標)遠心分離機蒸発器で、一夜穏やかな加熱により濃縮した。約１mLのＭｅＯＨを残渣に添加し、得られた溶液を個々の実施例に記載する方法で精製した。

【１５６３】

(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－フェニルピロリジン－２－カルボン酸の製造

スキーム：

【化１０７３】



工程１：

(２Ｓ,４Ｒ)－１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)－４－フェニルピロリジン－２－カルボン酸(１．２０ｇ、４．１２mmol)のCH_2Cl_2(２０．５９ml)溶液に、ＴＦＡ(４．１３ml、５３．５mmol)を添加した。得られた溶液をｒｔで撹拌した。ＬＣ／ＭＳでの分析により反応の完了が示されたとき、揮発物を減圧下除去し、トルエン(１０mL)を添加し、揮発物を再び除去した。

【１５６４】

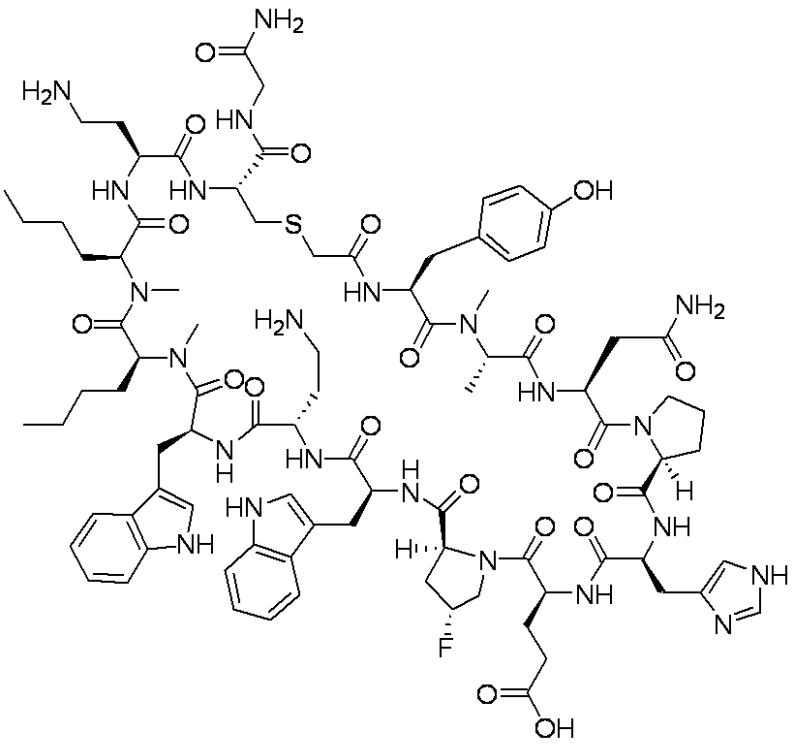
工程２：

工程１からの残渣を１Ｍ　Na_2CO_3水溶液(２４．７１ml、２４．７１mmol)に取り込み、溶解度のために～５mL　ＴＨＦを添加した。ＦＭＯＣ－ＯＳＵ(１．６６７ｇ、４．９４mmol)を添加し、混合物を一夜、ｒｔで撹拌した。反応混合物を２回エーテルで抽出した(廃棄)。１Ｍ　ＨＣｌの添加によりｐＨを～２に調節し、得られた懸濁液をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下濃縮した。粗製の(２Ｓ,４Ｒ)－１－(((９Ｈ－フルオレン－９－イル)メトキシ)カルボニル)－４－フェニルピロリジン－２－カルボン酸を、さらなる化学反応にそのまま使用した。

【１５６５】

実施例１３００１

【化１０７４】



実施例13001

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－フルオロ－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｄａｂ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３２．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．７(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

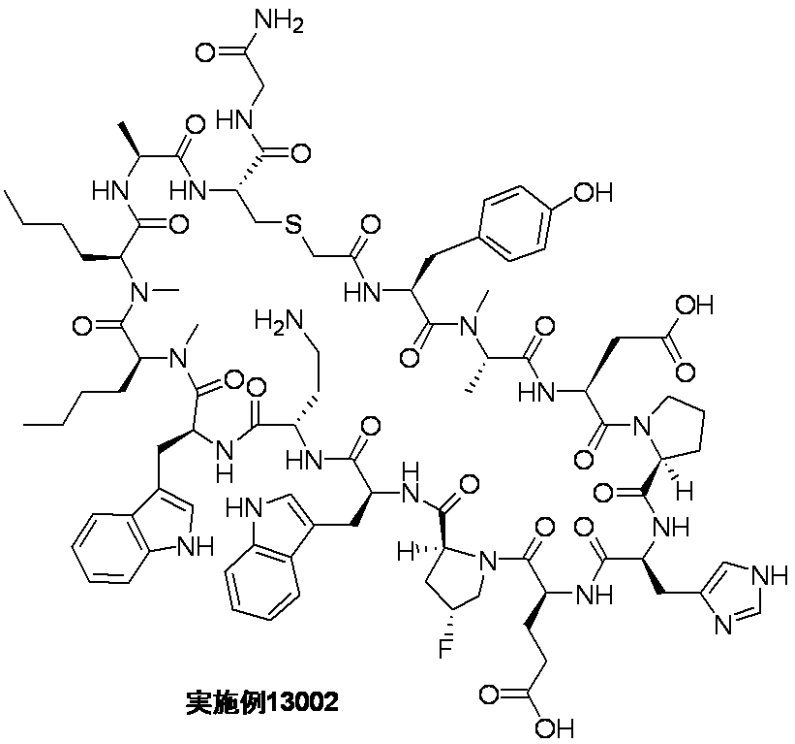
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４３．７(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４２．９５４３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４２．９５１７(Ｍ＋２Ｈ)

【１５６６】

実施例１３００２

【化１０７５】



実施例13002

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－フルオロ－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ａｌａ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２６．７mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．４４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．３(Ｍ＋２Ｈ)

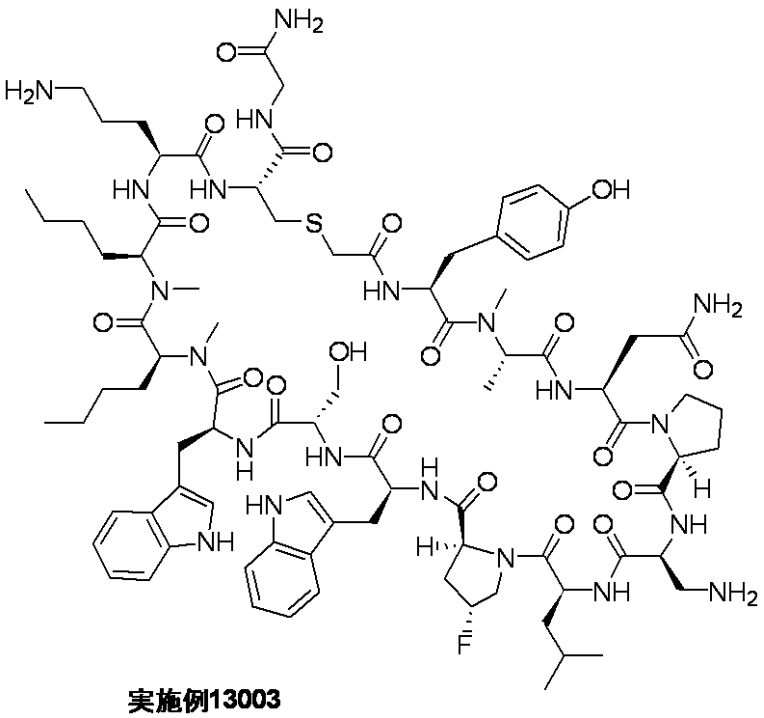
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９２９．８(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９２８．９３３１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９２８．９３０６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５６７】

実施例１３００３

【化１０７６】



実施例13003

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｄａｐ－Ｌｅｕ－[ｔｒａｎｓ－４－フルオロ－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏｒｎ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３９．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．３(Ｍ＋２Ｈ)

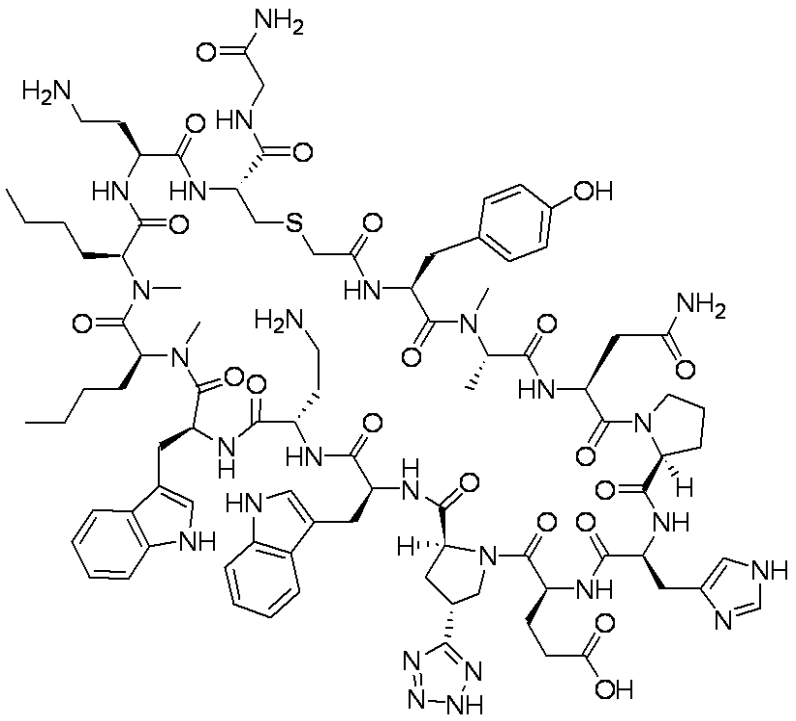
分析条件Ｂ：保持時間＝２．５９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９１０．３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９０９．９６１６(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９０９．９５８７(Ｍ＋２Ｈ)

【１５６８】

実施例１３００４

【化１０７７】



実施例13004

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－(２Ｈ－テトラゾール－５－イル)－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｄａｂ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０mM　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３.０mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.３６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６８.２(Ｍ＋２Ｈ)

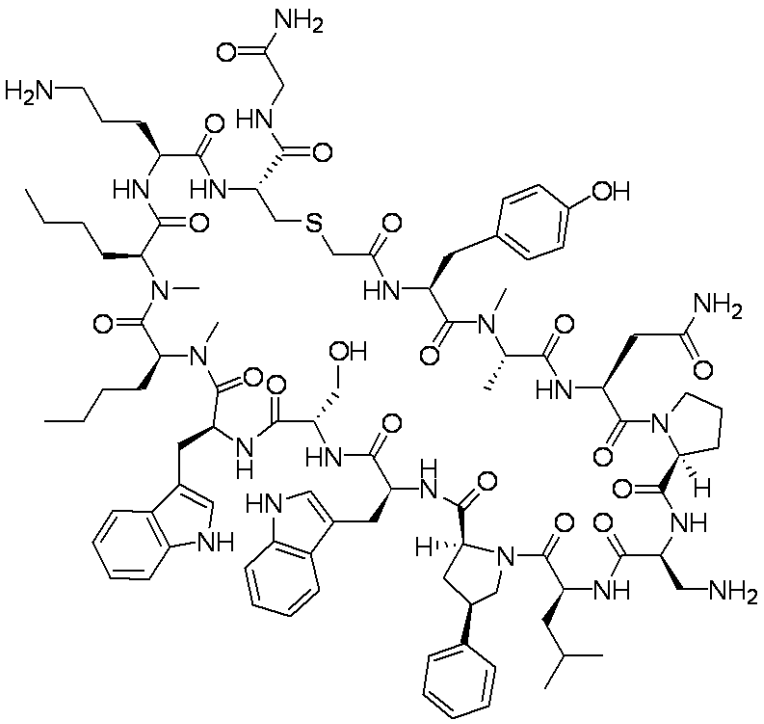
分析条件Ｂ：保持時間＝２.５５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６８.３(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６７.９６５２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６７.９６１６(Ｍ＋２Ｈ)

【１５６９】

実施例１３００５

【化１０７８】



実施例13005

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｄａｐ－Ｌｅｕ－[ｃｉｓ－４－フェニル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏｒｎ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．８mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．６(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

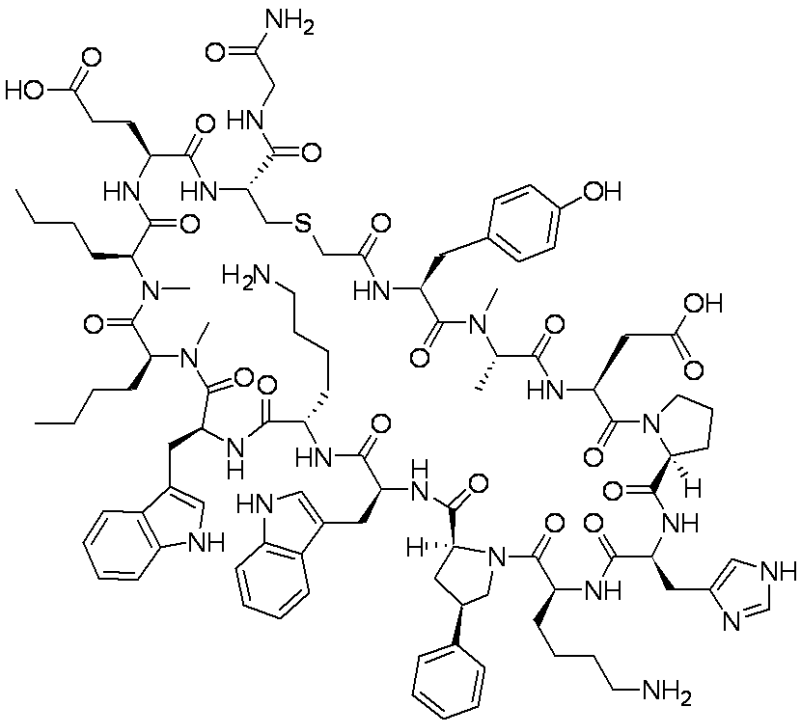
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９．６(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３８．９８２０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３８．９８０４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７０】

実施例１３００６

【化１０７９】



実施例13006

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ－[ｃｉｓ－４－フェニル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：１０～４５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。本物質を、次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２８．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００１．１(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

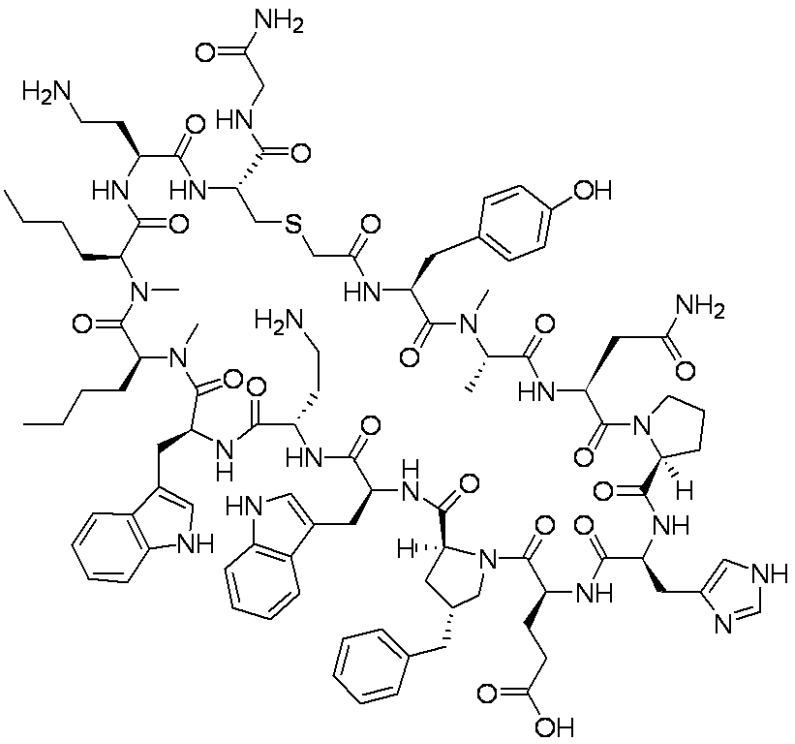
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００１．１(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１０００．４９８０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：１０００．４９５５(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７１】

実施例１３００７

【化１０８０】



実施例13007

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－ベンジル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｄａｂ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３４．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６２分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７９．３(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

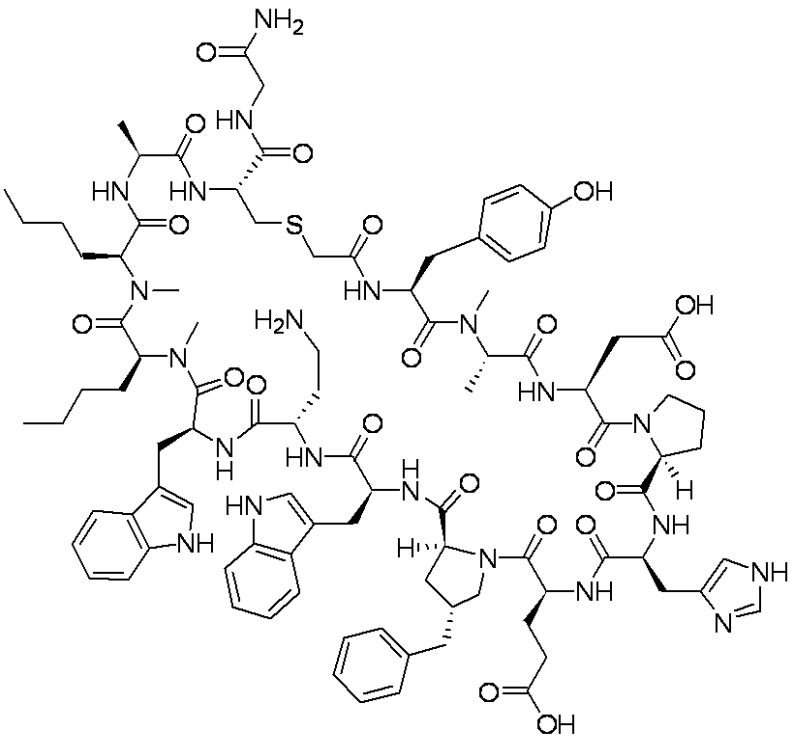
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７９．７(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７８．９８２５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９７８．９８１０(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７２】

実施例１３００８

【化１０８１】



実施例13008

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－ベンジル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ａｌａ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３１．１㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９５％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．３(Ｍ＋２Ｈ)

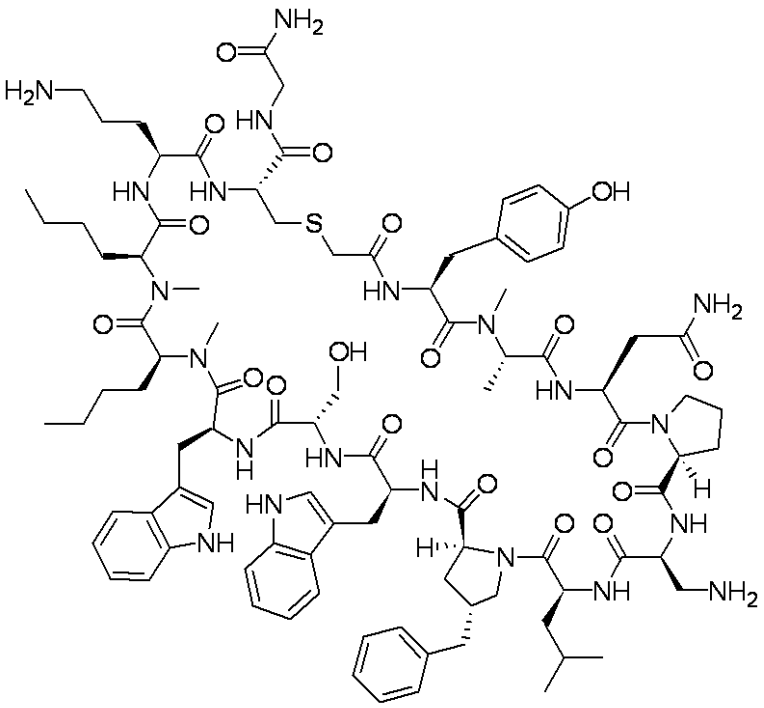
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６５．７(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６４．９６１３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６４．９５８２(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７３】

実施例１３００９

【化１０８２】



実施例13009

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｄａｐ－Ｌｅｕ－[ｔｒａｎｓ－４－ベンジル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏｒｎ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：２５～６５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３.５mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６.５(Ｍ＋２Ｈ)

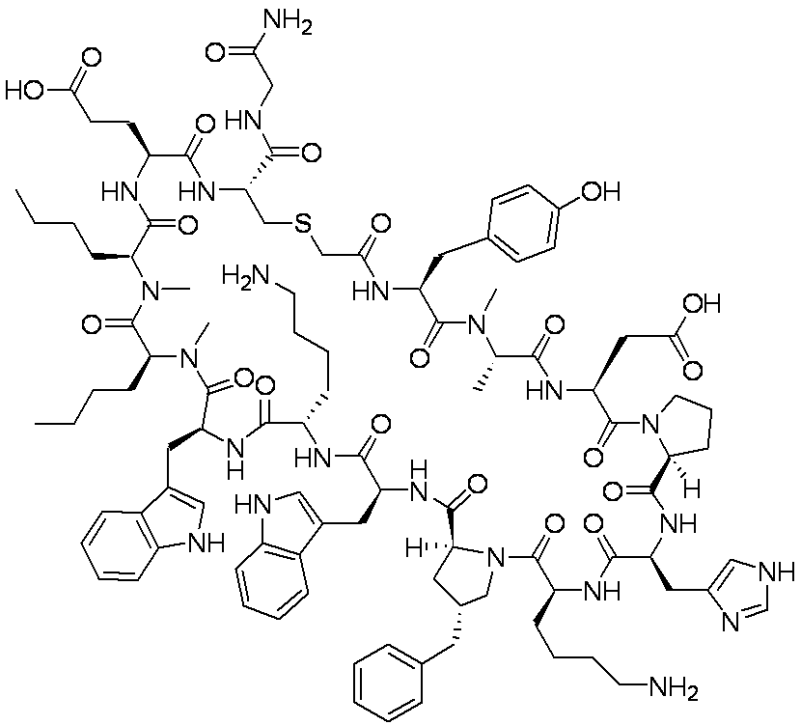
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４６.５(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９４５.９８９８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９４５.９８７５(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７４】

実施例１３０１０

【化１０８３】



実施例13010

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ－[ｔｒａｎｓ－４－ベンジル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３３．３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．５６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００８．３(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

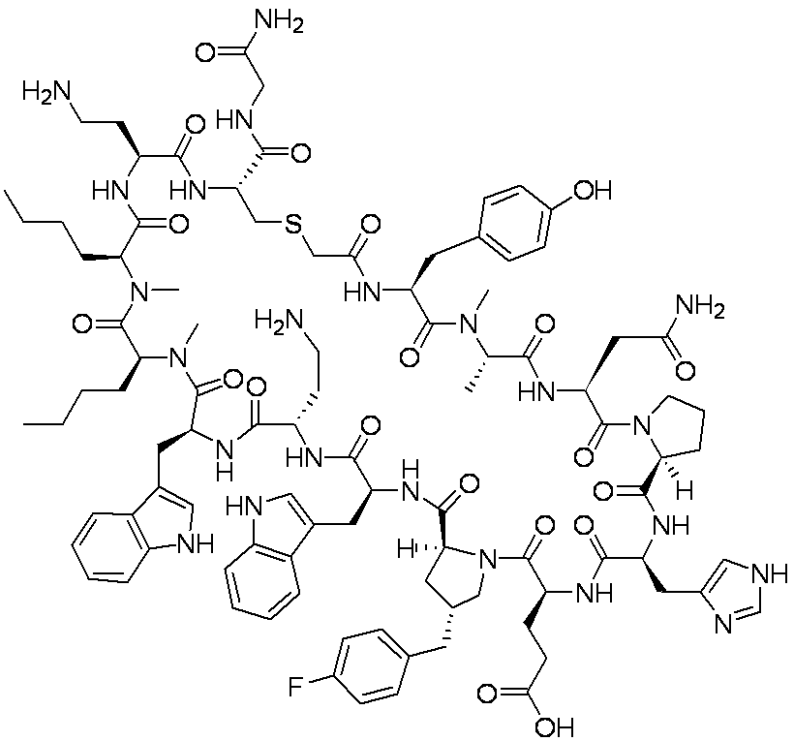
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００８．３(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１００７．５０５８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：１００７．５０２７(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７５】

実施例１３０１１

【化１０８４】



実施例13011

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－(４－フルオロベンジル)－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｄａｂ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は４１．７㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６３分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８８．６(Ｍ＋２Ｈ)

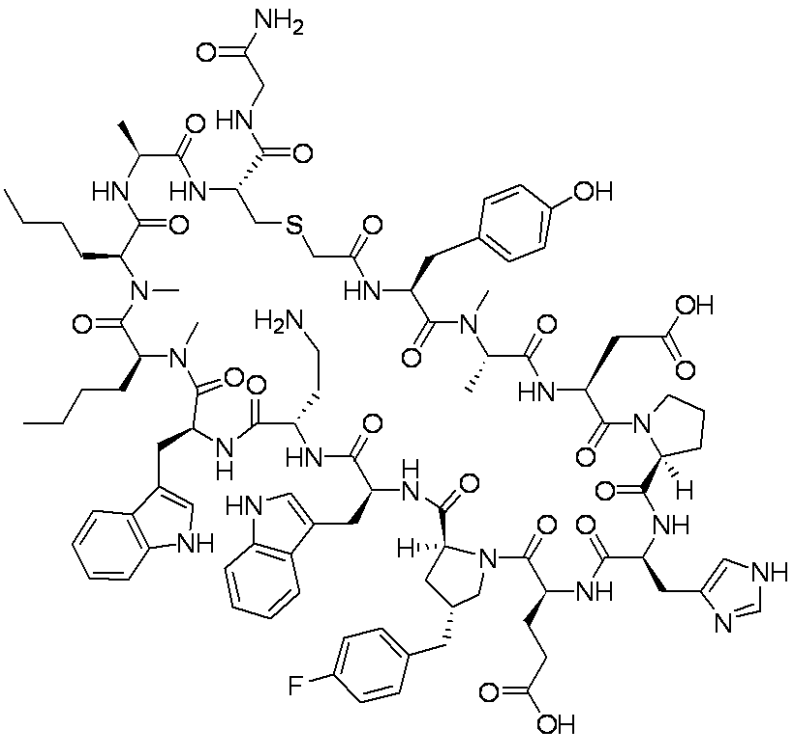
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９８８．７(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９８７．９７７８(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９８７．９７５８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７６】

実施例１３０１２

【化１０８５】



実施例13012

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－(４－フルオロベンジル)－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ａｌａ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．５㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４．８(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

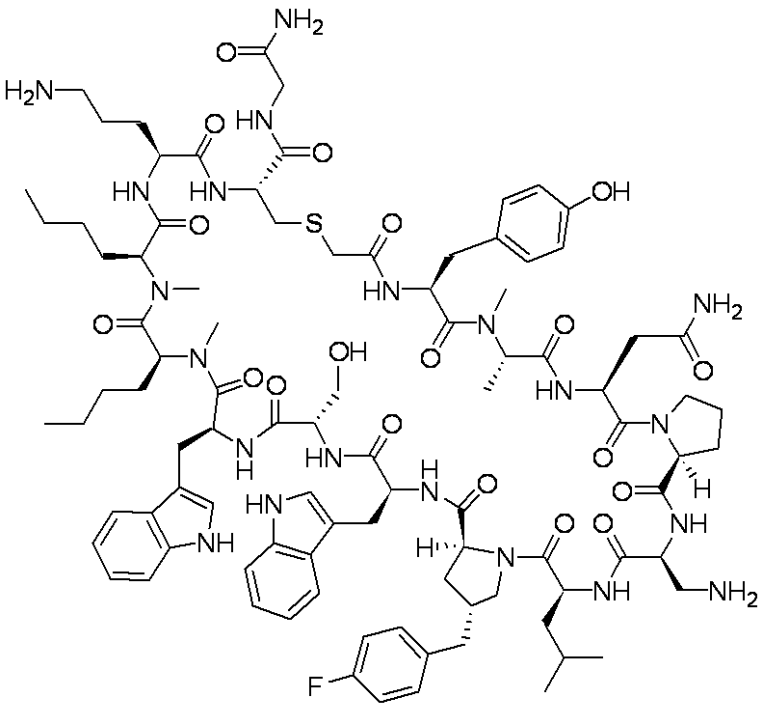
分析条件Ｂ：保持時間＝２．９０分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７４．４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７３．９５６５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９７３．９５３８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７７】

実施例１３０１３

【化１０８６】



実施例13013

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｄａｐ－Ｌｅｕ－[ｔｒａｎｓ－４－(４－フルオロベンジル)－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏｒｎ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８．１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９７％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．５(Ｍ＋２Ｈ)

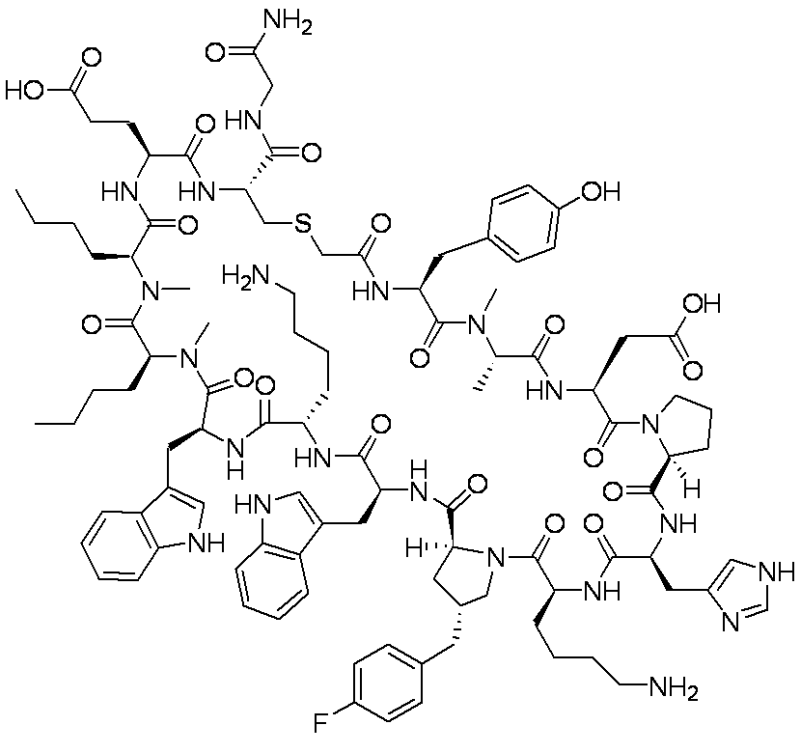
分析条件Ｂ：保持時間＝２．７８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５５．８(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９５４．９８５１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９５４．９８１９(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７８】

実施例１３０１４

【化１０８７】



実施例13014

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ－[ｔｒａｎｓ－４－(４－フルオロベンジル)－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は１８.１mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は１００％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.５４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０１７.３(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

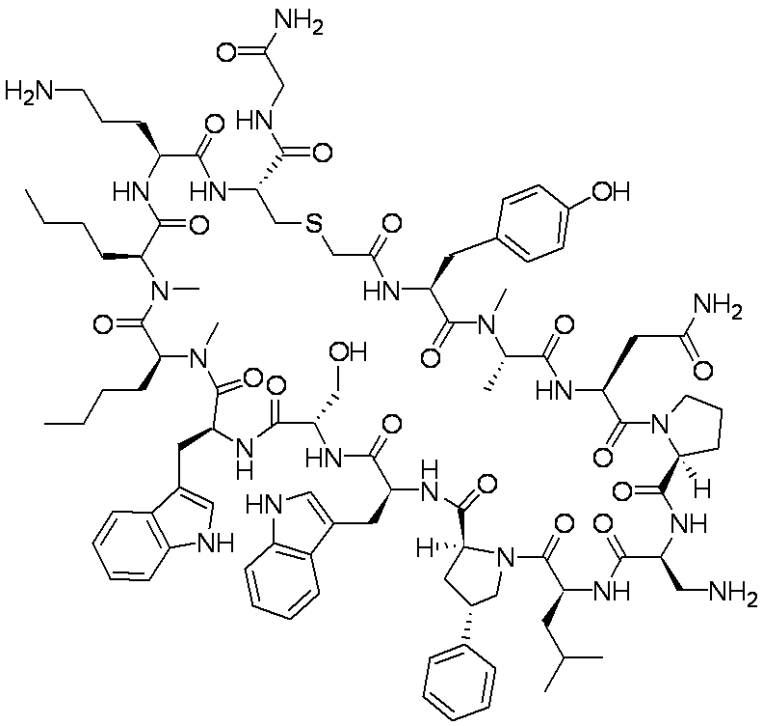
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０１６.９(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１０１６.５０１１(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：１０１６.４９９１(Ｍ＋２Ｈ)

【１５７９】

実施例１４００１

【化１０８８】



実施例14001

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｄａｐ－Ｌｅｕ－[ｔｒａｎｓ－４－フェニル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏｒｎ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０.９㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.６４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４０.２(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

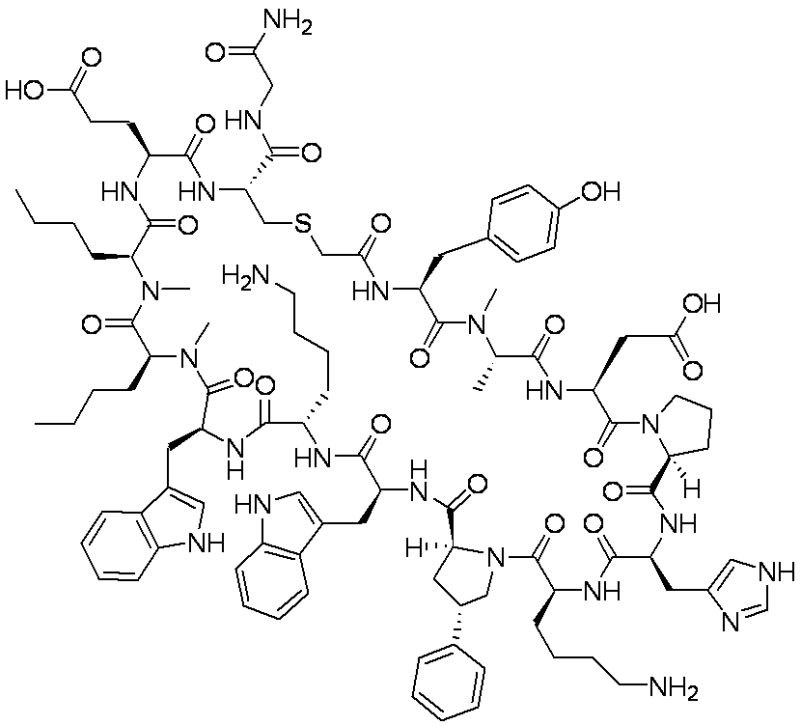
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９３９.６(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９３８.９８２０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９３８.９７９９(Ｍ＋２Ｈ)

【１５８０】

実施例１４００２

【化１０８９】



実施例14002

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ－[ｔｒａｎｓ－４－フェニル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は５１.０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.４８分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０００.８(Ｍ＋２Ｈ)

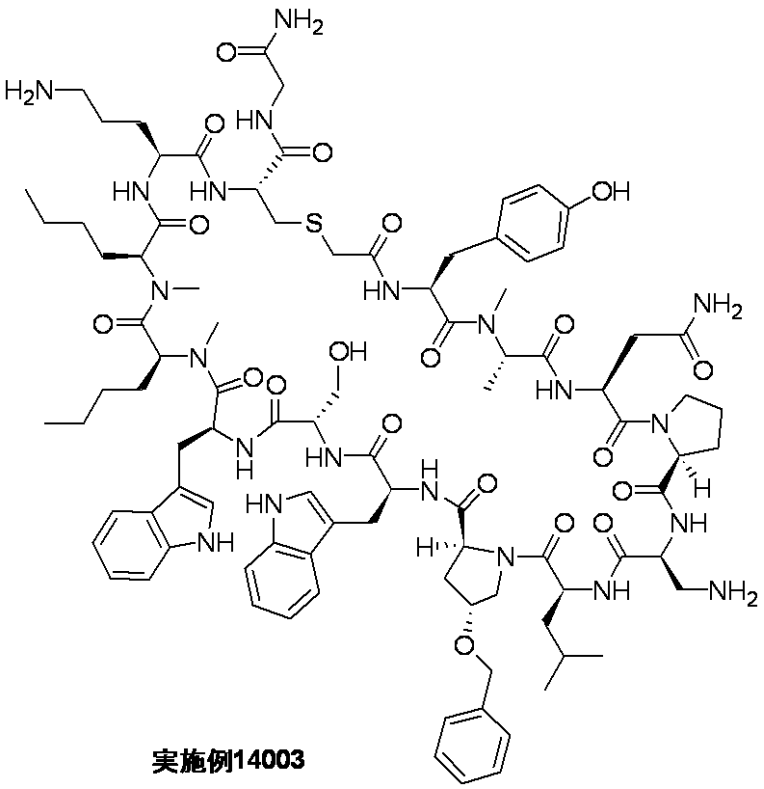
分析条件Ｂ：保持時間＝２.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００１.２(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１０００.４９８０(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：１０００.４９５８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５８１】

実施例１４００３

【化１０９０】



実施例14003

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｄａｐ－Ｌｅｕ－[ｔｒａｎｓ－４－ベンジルオキシ－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏｒｎ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：１５～５５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０ｍＬ／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２３．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９６％であった。

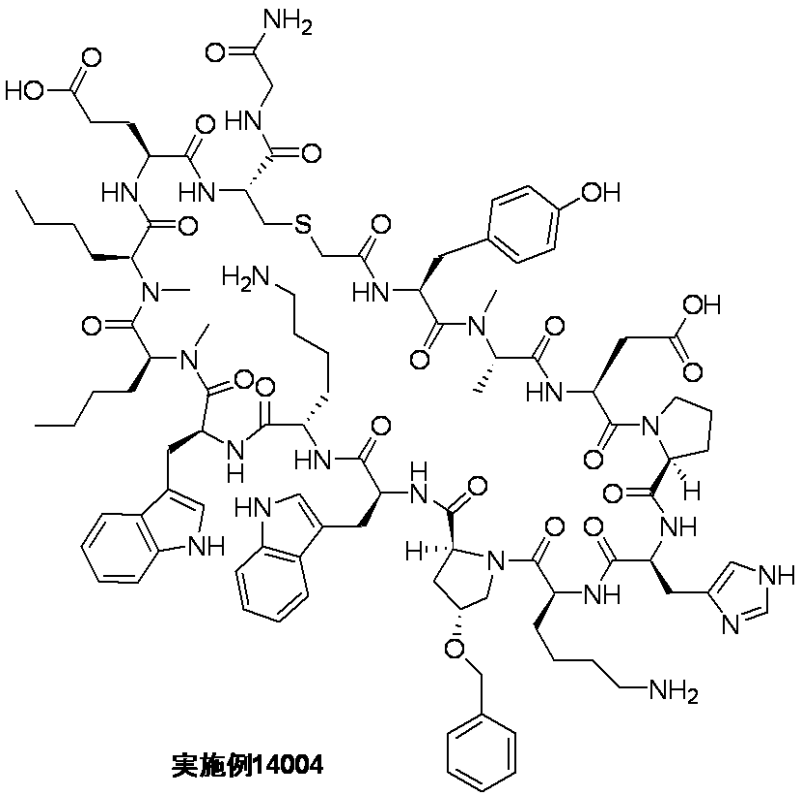
分析条件Ａ：保持時間＝１．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．６(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９５４．３(Ｍ＋２Ｈ)

【１５８２】

実施例１４００４

【化１０９１】



実施例14004

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ－[ｔｒａｎｓ－４－ベンジルオキシ－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４０～８０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は３５．６㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９４％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．６５分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０１５．７(Ｍ＋２Ｈ)

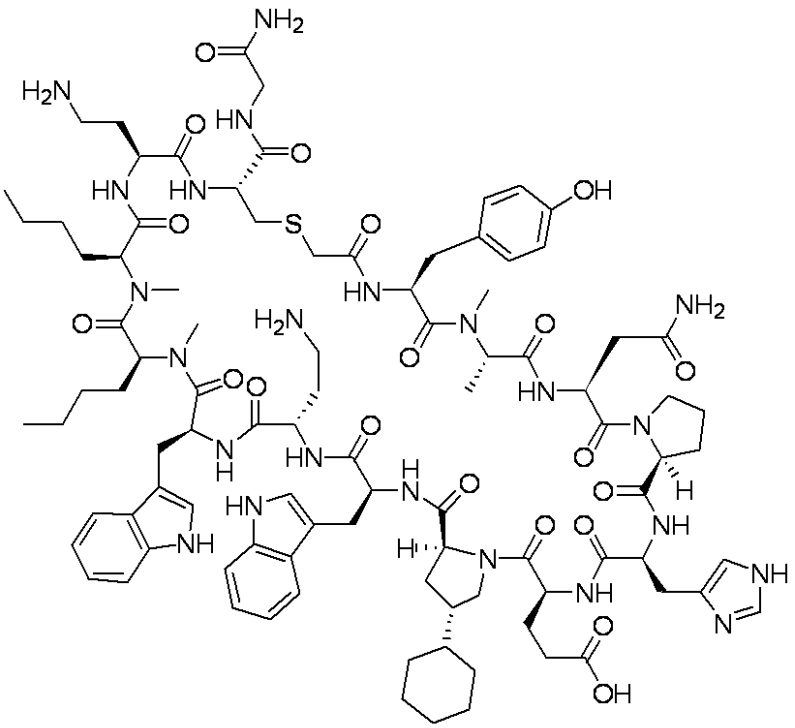
分析条件Ｂ：保持時間＝２．６６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１０１６．２(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１０１５．５０３３(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：１０１５．５００８(Ｍ＋２Ｈ)

【１５８３】

実施例１４００５

【化１０９２】



実施例14005

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－シクロヘキシル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｄａｂ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０㎜酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０㎜　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２４．４mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．７６分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７５．０(Ｍ＋２Ｈ)

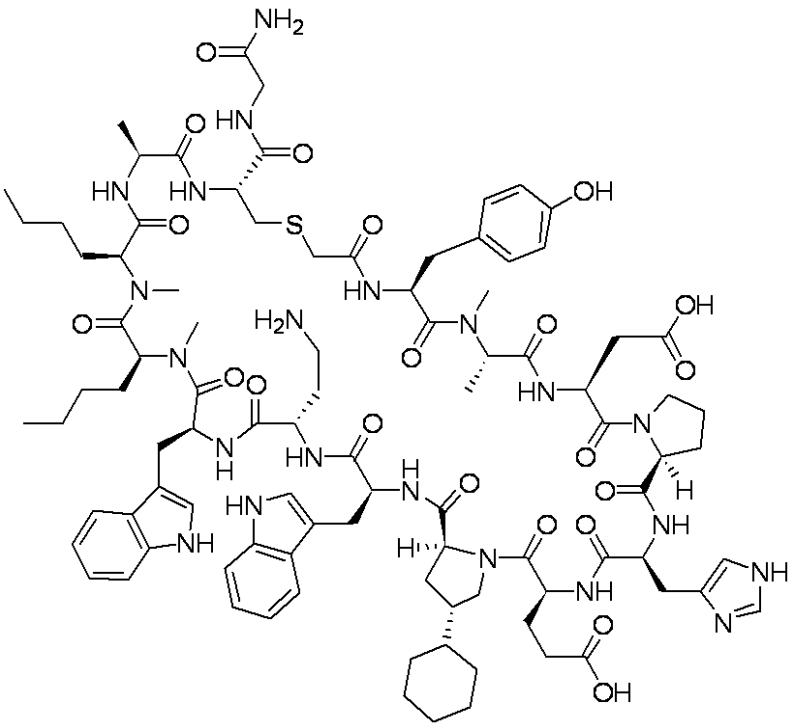
分析条件Ｂ：保持時間＝２．８７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９７５．１(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９７４．９９８２(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９７４．９９５４(Ｍ＋２Ｈ)

【１５８４】

実施例１４００６

【化１０９３】



実施例14006

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｇｌｕ－[ｔｒａｎｓ－４－シクロヘキシル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｄａｂ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ａｌａ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２９.２mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１.７１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６１.３(Ｍ＋２Ｈ)

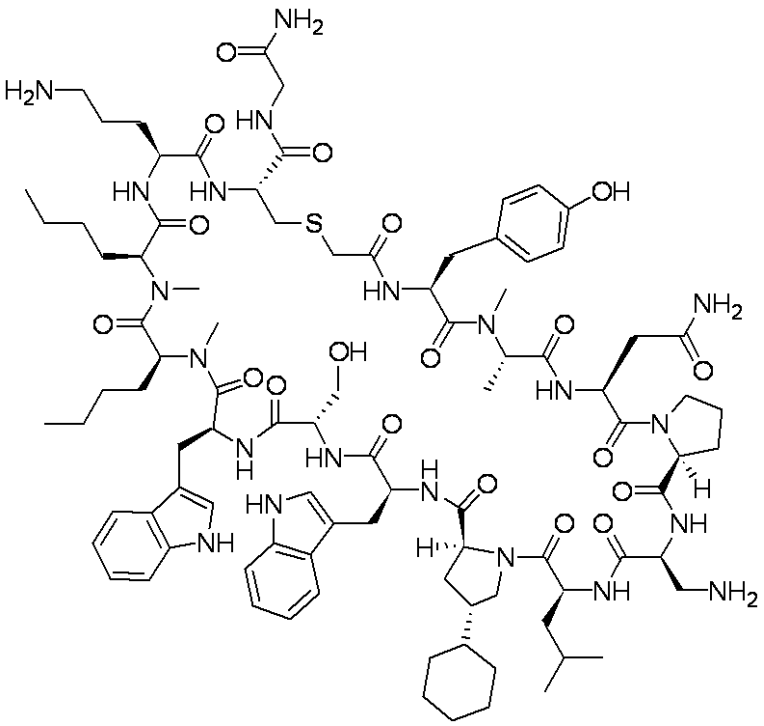
分析条件Ｂ：保持時間＝２.９９分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９６１.４(Ｍ＋２Ｈ)

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：９６０.９７６９(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：９６０.９７４９(Ｍ＋２Ｈ)

【１５８５】

実施例１４００７

【化１０９４】



実施例14007

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｎ－Ｐｒｏ－Ｄａｐ－Ｌｅｕ－[ｔｒａｎｓ－４－シクロヘキシル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｏｒｎ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅＣ１８、１９×２００㎜、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：水と１０㎜Ｍ　酢酸アンモニウム；勾配：２０～６０％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２０.３mgであり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９８％であった。

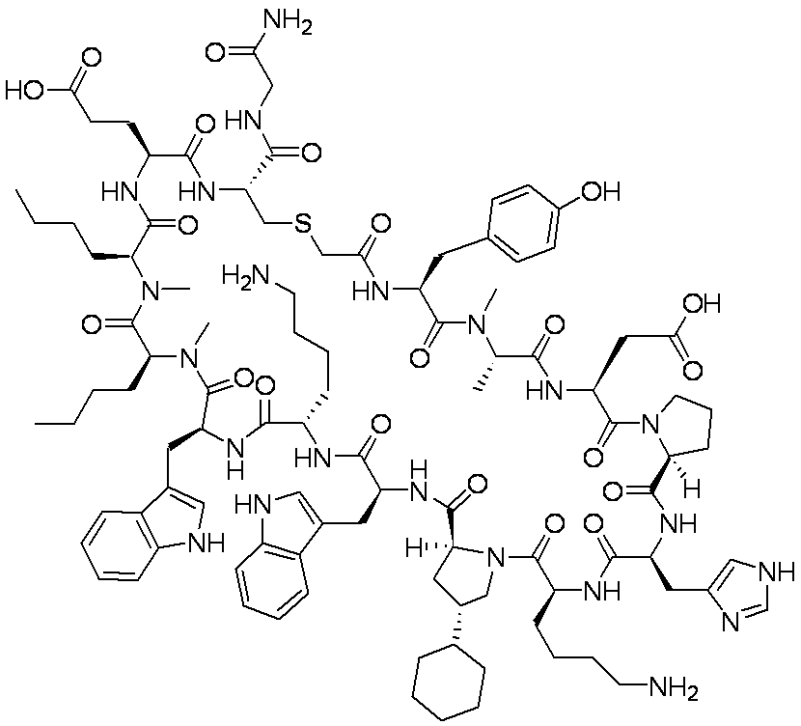
分析条件Ａ：保持時間＝１.７７分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.８(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

分析条件Ｂ：保持時間＝２.９１分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　９４２.８(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

【１５８６】

実施例１４００８

【化１０９５】



実施例14008

次のペプチドを上記方法に従い合成した。下線を引いた工程は、ダブルカップリング方法を用いた。

ＣｌＡｃ－Ｔｙｒ－[Ｎ－Ｍｅ]Ａｌａ－Ａｓｐ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｌｙｓ－[ｔｒａｎｓ－４－シクロヘキシル－Ｌ－プロリン]－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ－Ｔｒｐ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－[Ｎ－Ｍｅ]Ｎｌｅ－Ｇｌｕ－Ｃｙｓ－Ｇｌｙ

上記方法に従う脱保護および環化後、化合物を次のとおり精製した。

粗製の物質を次の条件を使用する分取ＬＣ／ＭＳで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００㎜、５μｍ粒子；移動相Ａ：５：９５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；移動相Ｂ：９５：５メタノール：水と１０ｍＭ　酢酸アンモニウム；勾配：４５～８５％Ｂを３０分かけて、次いで１００％Ｂに５分維持；流速：２０mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥した。生成物の収量は２１．７㎎であり、ＬＣＭＳ分析により推定される純度は９９％であった。

分析条件Ａ：保持時間＝１．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００３．９(Ｍ＋２Ｈ)

分析条件Ｂ：保持時間＝２．７４分；ＥＳＩ－ＭＳ(＋)　ｍ／ｚ　１００４．２(Ｍ＋２Ｈ)、最も豊富なイオン

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ(＋)　ｍ／ｚ：計算値：１００３．５２１５(Ｍ＋２Ｈ)；実測値：１００３．５１８９(Ｍ＋２Ｈ)

【１５８７】

実施例１２０　－　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。このアッセイの模式図を図１に示す。

【１５８８】

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(１０nM最終)と、１５分、４μlのアッセイ緩衝液とプレインキュベートし、続いて１μlのアッセイ緩衝液中のＰＤ－１－Ｉｇ(２０nM最終)を添加し、さらに１５分インキュベートした。ヒト、カニ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(１nM最終)およびアロフィコシアニン(ＡＰＣ)標識抗Ｈｉｓモノクローナル抗体(２０nM最終)を使用して達成した。抗体をＨＴＲＦ検出緩衝液で希釈し、５μlを結合反応の上部に分配した。反応を３０分平衡化させ、シグナル(６６５nm／６２０nm比)をＥｎＶｉｓｉｏｎ蛍光光度計を使用して得た。さらなる結合アッセイをＰＤ－１－Ｉｇ／ＰＤ－Ｌ２－Ｈｉｓ(それぞれ２０nMおよび5nM)、ＣＤ８０－Ｈｉｓ／ＰＤ－Ｌ１－Ｉｇ(それぞれ１００nMおよび１０nM)およびＣＤ８０－Ｈｉｓ／ＣＴＬＡ４－Ｉｇ(それぞれ１０nMおよび5nM)で確立した。ビオチニル化化合物番号７１とヒトＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ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ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ(１０nM最終)と６０分、４μlのアッセイ緩衝液中でプレインキュベートし、１μlのアッセイ緩衝液中のビオチニル化化合物番号７１(０.５nM最終)を添加した。結合を３０分平衡化させ、５μlのＨＴＲＦ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(２.５pM最終)およびＡＰＣ標識抗Ｈｉｓ(２０nM最終)を添加した。反応を３０分平衡化させ、シグナル(６６５nm／６２０nm比)をＥｎＶｉｓｉｏｎ蛍光光度計を使用して得た。

【１５８９】

組み換えタンパク質。Ｃ末端ヒトＩｇエピトープタグを有するカルボキシル切断型ヒトＰＤ－１(アミノ酸２５～１６７)[ｈＰＤ－１(２５－１６７)－３Ｓ－ＩＧ]およびＣ末端Ｈｉｓエピトープタグを有するヒトＰＤ－Ｌ１(アミノ酸１８－２３９)[ｈＰＤ－Ｌ１(１９－２３９)－タバコ葉脈斑紋ウイルスプロテアーゼ開裂部位(ＴＶＭＶ)－Ｈｉｓ]をＨＥＫ２９３Ｔ細胞で発現させ、ｒＰｒｏｔｅｉｎ　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ＰＤ－Ｌ２－Ｈｉｓ(Sino Biologicals)、ＣＤ８０－Ｈｉｓ(Sino Biologicals)、ＣＴＬＡ４－Ｉｇ(RnD Systems)を全て商業的供給源から得た。

【１５９０】

組み換えヒトＰＤ－１－Ｉｇの配列

【表９】

hPD1(25-167)-3S-IG

```
   1        LDSPDRPWNP PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESFV LNWYRMSPSN
  51        QTDKLAAFPE DRSQPGQDCR FRVTQLPNGR DFHMSVVRAR RNDSGTYLCG
 101        AISLAPKAQI KESLRAELRV TERRAEVPTA HPSPSPRPAG QFQGSPGGGG
 151        GREPKSSDKT HTSPPSPAPE LLGGSSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
 201        VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
 251        LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
 301        SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
 351        KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
```

(配列番号１)

【１５９１】

組み換えヒトＰＤ－Ｌ１－ＴＶＭＶ－Ｈｉｓ(ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ)の配列

【表１０】
hPDL1(19-239)-TVMV-His

```
  1 FTVTVPKDLY VVEYGSNMTI ECKFPVEKQL DLAALIVYWE MEDKNIIQFV
 51 HGEEDLKVQH SSYRQRARLL KDQLSLGNAA LQITDVKLQD AGVYRCMISY
101 GGADYKRITV KVNAPYNKIN QRILVVDPVT SEHELTCQAE GYPKAEVIWT
151 SSDHQVLSGK TTTTNSKREE KLFNVTSTLR INTTTNEIFY CTFRRLDPEE
201 NHTAELVIPE LPLAHPPNER TGSSETVRFQ GHHHHHH
```

(配列番号２)
【１５９２】
結果を表６に示す。示すように、本発明の大環状ペプチドは、ＰＤ－Ｌ１－ＴＶＭＶ－Ｈｉｓ(ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ)へのＰＤ－１－Ｉｇ結合活性の強力な阻害を示した。
【表１１】

表６

化合物番号	HTRFヒトPD-L1/PD-1結合アッセイ
	IC_{50}(nM)
αhPD-L1	2.7
1	9
2	17
3	13
4	15
71	7
99	153

【１５９３】
実施例１２１　－　均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)結合アッセイを使用する化合物番号９９異型大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１への結合を阻害する能力を試験する方法
本発明の化合物番号９９ペプチドの異型大環状ペプチドが、ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓへの ＰＤ－１－Ｉｇ結合を阻害する能力を、構造活性相関を確立するために試験した。
ＨＴＲＦ実験を、本質的に上に概説するとおりに実施した。異型大環状ペプチドをここで概説するとおり製造した。
【１５９４】
結果を表７に示す。他の表からの各親大環状ペプチドの結果を比較目的でこの表に含ませた。示すように、本発明の異型大環状ペプチドはＰＤ－Ｌ１へのＰＤ－１－Ｉｇ結合の強力な阻害を示し、活性が感受性である領域および変動性に抵抗性の領域を同定した。

【表１２】

表７　－　化合物番号９９異型大環状ペプチド

化合物番号	HTRFヒトPD-L1/PD-1結合アッセイ
	IC_{50}(nM)
99	153
100	340
101	120
102	>20000
103	1060
104	380
105	310
106	240
107	440
108	1780
109	>20000
110	420
111	540
112	730
113	4490
114	30860
115	360

【１５９５】

実施例１２２　－　均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)を使用する化合物番号１異型大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１へのＰＤ－１結合を阻害する能力を試験する方法

結合アッセイ

本発明の化合物番号１の異型大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１へのＰＤ－１の結合を阻害する能力を、構造活性相関を確立するために試験した。

ＨＴＲＦ実験を、本質的に上に概説するとおりに実施した。異型大環状ペプチドをここで概説するとおり製造した。

【１５９６】

結果を表８に示す。他の表からの各親大環状ペプチドの結果を比較目的でこの表に含ませた。示すように、本発明の異型大環状ペプチドはＰＤ－Ｌ１へのＰＤ－１結合の強力な阻害を示し、活性が感受性である領域および変動性に抵抗性の領域を同定した。

【表１３】

表８　－　化合物番号１異型大環状ペプチド

化合物番号	HTRFヒトPD-L1/PD-1結合アッセイ
	IC_{50}(nM)
1	9
5	6495
6	864
7	55
8	31
9	12
10	16
11	31
12	22
13	16
14	59
15	>30,000
16	5
17	7535
18	36
19	33
20	8460
21	21
22	3
23	196
24	9
25	27
26	15
27	20
28	117
29	6833
30	5
31	18
32	18
33	9
34	4
35	56
36	9
37	1270
38	46
39	33
40	9

【表１４】

43	554
44	34
45	105
46	873
47	27
48	40
49	34
50	71
51	23
52	24
53	34
54	26
55	4
56	13
57	9
58	8978
59	>10000
60	43
61	31
62	475
63	3656
64	7
65	43
66	144
67	108
68	2056
69	77
70	8683

【１５９７】

実施例１２３　－　均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)を使用する化合物番号７１異型大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１へのＰＤ－１の結合を阻害する能力を試験する方法

結合アッセイ

本発明の化合物番号７１の異型大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１へのＰＤ－１の結合を阻害する能力を、構造活性相関を確立するために試験した。

ＨＴＲＦ実験を、本質的に上に概説するとおりに実施した。異型大環状ペプチドをここで概説するとおり製造した。

【１５９８】

結果を表９に示す。他の表からの各親大環状ペプチドの結果を比較目的でこの表に含ませた。示すように、本発明の異型大環状ペプチドはＰＤ－Ｌ１へのＰＤ－１結合の強力な阻害を示し、活性が感受性である領域および変動性に抵抗性の領域を同定した。

【表１５】

表９

化合物番号	HTRFヒトPD-L1/PD-1結合アッセイ
	IC_{50}(nM)
71	7
72	4229
73	39
74	>10000
75	70
76	>10000
77	24
78	14
79	80
80	264
81	>10000
82	47
83	35
84	42
85	191
86	820
87	25

【１５９９】

実施例１２４　－　均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)結合アッセイを使用する化合物番号１１６異型大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１に結合する能力を試験する方法

本発明の化合物番号１１６が異型大環状ペプチドに結合する能力ＰＤ－Ｌ１を、構造活性相関を確立するために試験した。

ＨＴＲＦ実験を、上に概説するとおりに実施した。異型大環状ペプチドをここで概説するとおり製造した。

【１６００】

結果を表１０に示す。他の表からの各親大環状ペプチドの結果を比較目的でこの表に含ませた。示すように、本発明の異型大環状ペプチドは、ＰＤ－Ｌ１への強力な結合活性を示し、感受性である領域および変動性に抵抗性の領域を同定した。

【表１６】

表１０　－　化合物番号１１６異型大環状ペプチド

化合物番号	HTRFヒトPD-L1/PD-1結合アッセイ
	IC_{50}(nM)
116	21
117	21
118	3

【１６０１】

実施例１２５　－　サイトメガロウイルス(ＣＭＶ)特異的Ｔ細胞機能アッセイにおける大環状ペプチドがインターフェロンガンマ(ＩＦＮγ)分泌を促進する能力を測定する方法

ＣＭＶ特異的Ｔ細胞において本発明の大環状ペプチドがＩＦＮγ分泌を用量依存的様式

で促進する能力を試験した。

【１６０２】

方法

ＣＭＶ特異的Ｔ細胞機能アッセイ。ＣＭＶ血清陽性のドナーからの末梢血単核細胞(PBMC, Astarte Biologics, Redmond, WA)を、２．５×１０^{5}細胞／ウェルで平底組織培養(ＴＣ)処理９６ウェルプレートで、０．５μｇ／mL　ＣＭＶ＋細胞ライセート(Microbix Biosystems, Mississauga, Ontario)存在下、抗ＰＤ－Ｌ１抗体または記載する大環状ペプチドの漸増濃度存在下または非存在下で培養した。１０％熱不活性化ウシ胎児血清(ＦＢＳ、Sigma, St Louis, MO)を補ったＡＩＭ－Ｖ培地(Life Technologies, Grand Island, NY)を、２００μL／ウェルの総体積で３連で使用した。細胞を４日間、３７℃、５％CO_2で培養し、その時点で、ＥＬＩＳＡ(OptEIA hIFNγ ELISA Kit, BD Biosciences, San Jose, CA)による分泌ＩＦＮγの測定のために、培養上清を回収した。

図１０Ａ～Ｃに示すように、抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびペプチドは、いずれも用量依存的様式でＣＭＶ特異的Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌の促進を示した。最も強い応答はＰＤ－Ｌ１に対する抗体(ＭＤＸ－１１０５、EC_{50}　０．６nM)により生じ、続いて化合物番号７１(EC_{50}　３００nM)、化合物番号１(EC_{50}　４００nM)、化合物番号２(EC_{50}　４００nM)および化合物番号９９(EC_{50}　＞１０,０００nM)であった。これらの結果は、大環状ペプチド阻害剤を用いるＰＤ－Ｌ１結合が、予め永続性抗原に暴露することにより産生した記憶Ｔ細胞集団からのＩＦＮγ放出を促進できることを示す。

【１６０３】

実施例１２６　－　ＨＩＶ特異的Ｔ細胞機能アッセイにおける大環状ペプチドがＩＦＮγ分泌を促進する能力を測定する方法

ＨＩＶ特異的Ｔ細胞において本発明の大環状ペプチドがＩＦＮγ分泌を用量依存的様式で促進する能力を試験した。

【１６０４】

方法

ＨＩＶ特異的Ｔ細胞機能アッセイ。感染の慢性段階にあるウイルス血症ＨＩＶ＋ドナー由来のヒトＰＢＭＣ(Bioreclamation LLC, Westbury, NY)を、２．０×１０^{6}細胞／ウェルでＴＣ処理４８ウェルプレートで培養した。細胞を、各６プールの２０重複ペプチド(１１残基が重複した１５量体)からなるＨＩＶ－Ｇａｇ(カプシド、Ｇａｇ＝群特異抗原)ペプチドライブラリー(ProImmune, Sarasota, FL)で刺激した。培養中の最終濃度はペプチドあたり２μｇ／mLであった。ＨＩＶ－Ｇａｇ抗原刺激を＋／－抗ＰＤ－Ｌ１抗体(０．１μＭ最終)またはペプチド化合物番号７１(７．５μＭ最終)で行った。１０％熱不活性化ＦＢＳ(Sigma, St Louis, MO)および１０Ｕ／ml　ｒＩＬ－２(Peprotech, Rocky Hill, NJ)を補ったＲＰＭＩ培地(Life Technologies, Grand Island, NY)を、１mL／ウェルの総体積で使用した。細胞を６日間、３７℃、５％CO_2で培養し、その時点で培養を洗浄し、抗ＩＦＮγ被覆ＥＬＩＳｐｏｔプレート(hIFNγ ELISpot PRO Kit, Mabtech, Mariemont, OH)で１８時間、３７℃、５％CO_2で再刺激した。再刺激のために、インビトロ増殖細胞を、２．０×１０^{5}細胞／ウェルで、ｒＩＬ－２を欠くＲＰＭＩ培地で、１００μL／ウェルの総体積で培養した。ＨＩＶ－Ｇａｇ抗原および抗ＰＤ－Ｌ１阻害剤の最終濃度は、上に記載したのと同じであった。ＥＬＩＳｐｏｔプレートを５日間空気乾燥し、ImmunoSpot S6 Fluorospotアナライザー(C.T.L., Shaker Heights, OH)を使用して読んだ。

図２に示すように、抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびペプチドは、いずれも用量依存的様式でＨＩＶ特異的Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌の促進を示した。ウェルあたりの平均ＩＦＮγスポット形成細胞(ＳＦＣ)を２個のウェルから計算し、非刺激ウェルに存在するバックグラウンド(＜２５ＳＦＣ)を減算した。データをまた、ＤＭＳＯ対照処置を超える増加倍率としても表す。抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびペプチドは、いずれも少なくとも６種のＨＩＶ－Ｇａｇ抗原プールの一つに応答した、ＨＩＶ特異的Ｔ細胞によるＩＦＮγ分泌を増強する。これらの結果は、ペプチド阻害剤を用いるＰＤ－Ｌ１結合が、抗ＰＤ－Ｌ１抗体と同様、進行中の慢性ウイルス感染に応答するＴ細胞集団からのＩＦＮγ放出を増強できることを示

す。
【１６０５】
実施例１２７　－　細胞結合アッセイにおける大環状ペプチドがＰＤ－Ｌ１への結合を阻害する能力を測定する方法
　本発明の大環状ペプチドがＪｕｒｋａｔ、マウスＢ細胞株(ＬＫ３５.２)およびヒト肺腺癌細胞株(Ｌ２９８７)に結合する能力を試験した。
【１６０６】
方法
Ｊｕｒｋａｔ－ＰＤ－１細胞結合アッセイ。フィコエリトリン(ＰＥ)をヒトＰＤ－Ｌ１－ＩｇのＩｇエピトープタグに共有結合させ、蛍光性標識ＰＤ－Ｌ１－Ｉｇを、ヒトＰＤ－１を過発現するＪｕｒｋａｔ細胞株(Ｊｕｒｋａｔ－ＰＤ－１)での結合研究に使用した。簡単に述べると、組み換えＰＤ－Ｌ１－Ｉｇ(１０nM最終)を、阻害剤と、１５分、３０μl体積の２％ウシ胎児血清添加ＲＰＭＩ中でプレインキュベートした。1×10^{5}　Ｊｕｒｋａｔ－ＰＤ－１細胞を２％ウシ胎児血清を添加した２０μl　ＲＰＭＩ中のＰＤ－Ｌ１－Ｉｇおよび阻害剤の上部に分配し、室温で１時間結合させた。細胞をｄＰＢＳで３回洗浄した。細胞を２００μlのｄＰＢＳに再懸濁し、結合をフローサイトメトリーにより測定した。
【１６０７】
ＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１細胞結合アッセイ。フィコエリトリン(ＰＥ)をヒトＰＤ－１－ＩｇのＩｇエピトープタグと共有結合させ、蛍光性標識ＰＤ－１－Ｉｇを、ヒトＰＤ－Ｌ１を安定に過発現するマウスＢ細胞株(ＬＫ３５.２)(ＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１)での結合研究に使用した。簡単に述べると、1×10^{5}　ＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１細胞を、２％ウシ胎児血清を添加した３０μl体積のＲＰＭＩ中、阻害剤と１５分プレインキュベートした。２％ウシ胎児血清を添加したＲＰＭＩで希釈した２０μlのＰＥ標識ＰＤ－１－Ｉｇ(２nM最終)を細胞および阻害剤の上部に分配し、室温で１時間結合させた。細胞をｄＰＢＳで３回洗浄した。細胞を２００μlのｄＰＢＳに再懸濁し、結合をフローサイトメトリーにより測定した。
【１６０８】
Ｌ２９８７Ｃｅｌｌｏｍｉｃｓ細胞結合アッセイ。フィコエリトリン(ＰＥ)をヒトＰＤ－１－ＩｇのＩｇエピトープタグと共有結合させ、蛍光性標識ＰＤ－１－Ｉｇを自然にＰＤ－Ｌ１を発現するヒト肺腺癌細胞株(Ｌ２９８７)での結合研究に使用した。簡単に述べると、１２,０００　Ｌ２９８７細胞を、９６ウエル黒色透明底プレートで、５％ウシ胎児血清を添加した５０μlのＤＭＥＭ中に懸濁した。翌日、阻害剤を無血清ＤＭＥＭで希釈し、２５μlを細胞の上部に分配した。１５分インキュベート後、ｓＰＤ－１－Ｉｇ(３０nM最終)を、２５μlの無血清ＤＭＥＭ中の細胞および阻害剤の上部に分配した。サンプルを１時間、３７℃でインキュベートし、ｄＰＢＳで２回洗浄し、３０分４％パラホルムアルデヒドで固定した。サンプルをｄＰＢＳでさらに２回洗浄した。ヘキスト(最終１μg／ml)を最終洗浄物に添加して、核を染色した。プレートをａＣｅｌｌｏｍｉｃｓ　ＡＲＲＡＹＳＣＡＮ(登録商標)を使用して処理した。
【１６０９】
　結果を図２～９に示す。示すように、本発明の代表的大環状ペプチドは、試験したＪｕｒｋａｔ、マウスＢ細胞株(ＬＫ３５.２)およびヒト肺腺癌細胞株(Ｌ２９８７)の各々と結合できた。さらに、ＰＤ－Ｌ１大環状ペプチドは、互いにならびに内部的に発生した抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体とＰＤ－Ｌ１の同じ結合部位に結合するように見える。
【１６１０】
　化合物番号９９、化合物番号１および化合物番号７１シリーズのペプチドのさらなる細胞結合アッセイを、それぞれ表１１～１３に示す。

【表１７】

表１１　－化合物番号９９シリーズのペプチドの細胞結合データ

化合物番号	細胞結合 Hu PD-L1/PD-1 IC_{50}(nM)
1	11
2	43
4	15
71	10
99	1400

【１６１１】

【表１８】

表１２　－化合物番号１シリーズのペプチドの細胞結合データ

化合物番号	細胞結合 Hu PD-L1/PD-1 IC_{50}(nM)
1	11
5	>10,000
8	223
9	71
10	82
13	35
14	242
15	1907
16	13
19	134
22	28
23	800
24	8
25	19
26	13
27	28
28	82
29	9105
30	3
31	11
32	25
33	7

【表１９】

34	37
36	11
37	2525
38	368
39	283
40	20
41	>10000
43	5328
51	118
52	108
53	47
54	68
55	3
58	>10000
61	195
62	3413
63	>10000
65	258
67	143
69	351
70	>10000

【１６１２】

【表２０】

表１３　－化合物番号７１シリーズのペプチドの細胞結合データ

化合物番号	細胞結合 Hu PD-L1/PD-1 IC_{50}(nM)
71	10
72	>10000
73	205
74	>10000
75	438
76	>10000
77	16
79	124
80	723
81	>10000
82	203
83	75
84	50
85	255
86	7251
87	73

【１６１３】
実施例１２８
方法
ＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１細胞結合ハイコンテントスクリーニングアッセイ。フィコエリトリン(ＰＥ)をヒトＰＤ－１－ＩｇのＩｇエピトープタグと共有結合させ、蛍光性標識ＰＤ－１－Ｉｇを、ヒトＰＤ－Ｌ１を安定に過発現するマウスＢ細胞株(ＬＫ３５.２)(ＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１)での結合研究に使用した。簡単に述べると、３×１０^{3}　ＬＫ３５.２－ｈＰＤ－Ｌ１細胞を、３８４ウェルプレートで、１０％ウシ胎児血清を添加した２０μｌのＲＰＭＩに篩い分け、一夜培養した。１２５nlの化合物、１０％ウシ胎児血清を添加したＲＰＭＩで希釈した５μｌのＰＥ標識ＰＤ－１－Ｉｇ(１nM最終)を細胞に添加し、３７℃で１時間インキュベートした。細胞を１００μｌ　ｄＰＢＳで３回洗浄し、１０μg／ｍｌ　ヘキスト３３３４２を含む３０μｌの４％パラホルムアルデヒドのｄＰＢＳ溶液で室温で、３０分固定した。細胞を１００μｌのｄＰＢＳで３回洗浄し、１５μｌのｄＰＢＳの最終添加をした。データをＣｅｌｌ　Ｉｎｓｉｇｈｔ　ＮＸＴ　Ｈｉｇｈ　Ｃｏｎｔｅｎｔ　Ｉｍａｇｅｒおよび関連ソフトウェアを使用して採取し、処理した。
【１６１４】
２９３Ｔ－ｈＰＤ－Ｌ１細胞結合ハイコンテントスクリーニングアッセイ。フィコエリトリン(ＰＥ)をヒトＰＤ－１－ＩｇのＩｇエピトープタグに共有結合し、蛍光性標識ＰＤ－１－ＩｇをヒトＰＤ－Ｌ１を安定に過発現するヒト胚腎臓細胞株(２９３Ｔ)(２９３Ｔ－ｈＰＤ－Ｌ１)での結合研究に使用した。簡単に述べると、２×１０^{3}　２９３Ｔ－ｈＰＤ－Ｌ１細胞を、３８４ウェルプレートで、１０％ウシ胎児血清を添加した２０μｌのＤＭＥＭ中で播種し、一夜培養した。１２５nlの化合物、１０％ウシ胎児血清を添加したＤＭＥＭで希釈した５μｌのＰＥ標識ＰＤ－１－Ｉｇ(０.５nM最終)を細胞に添加し、３７℃で１時間インキュベートした。細胞を１００μｌ　ｄＰＢＳで３回洗浄し、１０μg／ｍｌ　ヘキスト３３３４２を含む３０μｌの４％パラホルムアルデヒドのｄＰＢＳ溶液で室温で、３０分固定した。細胞を１００μｌのｄＰＢＳで３回洗浄し、１５μｌのｄＰＢＳの最終添加をした。データをＣｅｌｌ　Ｉｎｓｉｇｈｔ　ＮＸＴ　Ｈｉｇｈ　Ｃｏｎｔｅｎｔ　Ｉｍａｇｅｒおよび関連ソフトウェアを使用して採取し、処理した。
【１６１５】

【表２１】

表１４

実施例１００１～１０５１７の生物学的データ

	クラスター 1 = 0.000385～0.006743 2 = 0.006756～0.03027 3 = 0.03045～>10 または実施せず(nd)	クラスター 1 = 0.0001584～0.004706 2 = 0.004776～0.07288 3 = 0.07431～>10 または実施せず(nd)	クラスター 1 = 0.00002079～0.02258 2 = 0.02266～>2.5 3 = 実施せず(nd)
実施例番号	HTRF IC_{50} クラスタープラス値(μM)	CBA IC_{50} クラスタープラス値(μM)	CMV Recall EC_{50} クラスタープラス値(μM)
1001	3	3	3
1002	2	2	3
1003	3	3	3
1004	3	3	3
1005	3	3	3
1006	3	3	3
1007	3	3	3
1009	3	3	3
1010	>10	>10	nd
1011	3	3	3
1012	3	3	3
1013	3	3	3
1014	1	1	1
1015	2	2	2
1016	1	1	2
1017	3	3	3
1018	3	3	3
1019	3	3	3
1020	3	3	3
1021	0.1802	0.2617	nd
1022	3	3	3
1023	3	3	3
1024	3	3	3
1025	2	2	3
1026	3	3	3

【表２２】

1028	3	3	3
1029	3	3	3
1030	3	3	3
1031	3	3	3
1032	3	3	3
1033	3	3	3
1034	3	3	3
1035	2	1	1
1036	2	1	2
1037	2	1	1
1038	3	3	3
1039	3	2	3
1040	2	2	3
1041	2	1	1
1042	1	1	1
1043	2	2	3
1044	3	3	3
1045	2	2	3
1046	2	2	3
1047	3	3	3
1048	2	1	1
1049	2	1	2
1050	3	2	3
1051	2	1	1
1052	3	3	3
1053	3	3	3
1054	1	2	3
1055	2	2	3
1056	2	2	3
1057	3	3	3
1058	3	3	3
1059	3	3	3
1060	2	2	3
1061	3	3	3
1062	2	2	3

【１６１６】

【表２３】

1063	3	3	3
1064	3	3	3
1065	3	3	3
1066	3	3	3
1067	3	3	3
1068	3	3	3
1069	1	2	3
1070	2	2	3
1071	3	3	3
1072	3	3	3
1073	3	3	3
1074	3	3	3
1075	3	3	3
1076	2	2	3
1077	2	3	3
1078	3	3	3
1080	3	3	3
1081	3	3	3
1082	3	3	3
1083	1	2	3
1084	1	1	1
1085	3	3	3
1086	3	3	3
1087	1	1	2
1088	2	2	3
1089	3	3	3
1090	1	1	2
1091	1	1	2
1092	2	2	3
1093	3	3	3
1094	2	1	2
1095	3	3	3
1096	3	3	3
1097	2	2	3
1098	2	2	3

【表２４】

1099	3	3	3
1100	3	3	3
1101	3	3	3
1102	3	3	3
1103	2	2	3
1104	2	2	3
1105	2	2	3
1106	2	2	3
1107	3	3	3
1108	3	3	3
1110	3	3	3
1112	3	3	3
1113	1	1	1
1114	2	1	2
1115	1	1	1
1116	3	3	3
1117	2	2	3
1118	2	1	1
1119	2	1	1
1120	2	1	1
1121	2	1	2
1122	2	1	1
1123	1	1	1
1124	2	2	2
1125	0.005049	nd	nd
1126	2	1	3
1127	1	1	3
1128	2	1	3
1129	3	3	3
1130	3	1	3
1131	1	1	1
1132	2	1	1
1133	2	1	1
1134	2	1	1
1135	2	1	1

【１６１７】

【表２５】

1136	2	2	2
1137	3	3	3
1138	2	1	2
1139	1	1	1
1140	1	1	1
1141	1	1	1
1142	2	2	2
1143	3	3	3
1144	3	2	3
1145	2	1	2
1146	2	3	3
1147	2	2	3
1148	2	2	3
1149	2	2	2
1150	1	1	1
1151	2	2	2
1152	2	2	2
1153	3	2	3
1154	2	3	3
1155	2	2	3
1156	1	1	3
1157	2	1	1
1158	1	1	2
1159	2	1	2
1160	2	1	2
1161	1	1	1
1162	1	1	1
1163	0.006241	0.00403755	0.002927
1164	2	2	3
1165	1	1	2
1166	1	1	1
1167	1	1	2
1168	1	1	1
1169	2	2	3
1170	1	2	3

【表２６】

1171	1	1	3
1172	1	2	3
1173	0.002714	0.010962	1
1174	1	1	1
1175	1	2	3
1176	2	2	3
1177	1	1	1
1178	1	2	3
1179	1	2	3
1180	1	1	3
1181	2	3	3
1182	1	1	1
1183	1	1	1
1184	1	1	1
1185	1	1	1
1186	1	1	1
1187	2	2	1
1188	2	2	3
1189	3	3	3
1190	3	3	3
1191	3	3	3
1192	0.006743	0.02152	1
1193	1	1	1
1194	1	1	1
1195	1	1	1
1196	3	2	3
1197	2	2	3
1198	1	1	1
1199	2	1	2
1200	1	2	2
1201	2	2	1
1202	1	1	2
1203	2	1	2
1204	2	1	2
1205	2	2	3

【１６１８】

【表２７】

1206	1	1	2
1207	2	3	3
1208	1	2	2
1209	2	2	3
1210	3	3	>2.5
1211	2	3	2
1212	3	3	3
1213	2	2	3
1214	2	2	3
1215	0.05086	0.09254	0.5077
1216	2	3	3
1217	2	2	2
1218	2	2	1
1219	2	1	3
1220	2	2	3
1221	3	3	3
1222	2	3	3
1223	1	1	1
1224	1	1	1
1225	1	1	nd
1226	1	1	2
1227	3	3	3
1228	2	2	3
1229	2	2	3
1230	3	3	3
1231	1	1	1
1232	3	3	3
1233	2	1	1
1234	2	1	1
1235	2	1	1
1236	2	1	3
1237	0.01647	0.004921	0.02189
1238	2	2	3
1239	2	2	3
3052	3	3	3

【表２８】

3053	3	3	3
3054	3	3	3
3055	3	3	3
3056-A	3	3	3
3056-B	2	3	3
3057	3	3	3
3058-A	3	3	3
3058-B	3	3	3
3059	2	2	3
3060-A	2	2	3
3060-B	3	3	3
3061	2	3	3
3062	1	2	3
3063	3	3	3
3064	2	3	3
3065	3	3	3
3066	3	3	3
3067	1	1	2
3068	3	3	3
3069	3	3	3
3070	3	3	3
3071	2	2	3
3072	3	3	3
3073	1	2	1
3074	2	2	3
3075	3	3	3
3076	1	2	3
3077	3	3	3
3078	3	3	3
3079	3	2	3
3080	>10	>10	nd
3081	3	2	3
3082	3	3	3
3083	4.266	7.662	nd

【１６１９】

【表２９】

3084	3	3	3
3085	3	3	3
3086	1	1	2
3087	3	3	3
3088-A	3	3	3
3088-B	nd	nd	nd
3089	3	3	3
3090	3	3	3
3091	3	3	3
3092	3	3	3
3093	3	2	3
3094	2	2	3
3095	2	2	3
3096	2	2	3
3097	2	2	3
3098	3	2	3
3099	3	3	3
3100	3	3	3
3101	3	3	3
3102	3	3	3
3103	3	3	3
3104	3	3	3
3105	3	3	3
3106	3	2	2
3107	2	2	3
3108	3	3	3
3109	3	2	3
3110	2	1	2
3111	3	2	3
3112	3	3	3
3113	2	2	3
3114	2	2	3
3115	2	2	3
3116	1	1	3
3117	2	2	3

【表３０】

3118	2	2	3
3119	2	2	3
3120	2	1	2
3121	2	1	3
3122	2	2	3
3123	2	1	3
3124	2	1	3
3125	2	1	3
3130	2	1	2
3131	3	3	3
3132	2.228	3.785	nd
3133	3	3	3
3134	3	3	3
3135	3	3	3
3136	2	2	3
3137	3	3	3
3138	3	3	3
3139	2	2	3
3140	2	2	3
3141	2	2	3
3142	2	2	3
3143	2	1	3
3144	2	1	2
3145	3	3	3
3146	3	2	3
3147	0.7504	1.728	nd
3148	2	2	3
3149	0.03027	0.008858	nd
3150	3	3	3
3151	3	3	3
3152	2	2	2
3153	2	2	2
3154	0.2295	0.01841	nd
3155	3	3	3
3156	0.439	1.868	nd

【１６２０】

【表３１】

3157	2	2	3
3158	3	2	3
3159	3	3	3
3160	3	3	3
3161	2	2	3
3162	2	2	3
3163	2	2	3
3164	2	2	3
3165	2	2	3
3166	2	1	2
3167	2	1	2
3168	3	3	3
3171	3	3	3
3172	3	3	3
3173	3	2	3
3174	3	2	3
3175	2	2	2
3176	3	3	3
3177	3	3	3
3178	2	2	3
3179	3	2	3
3180	2	1	3
3181	1	1	2
3182	1	1	2
3183	1	1	1
3184	3	3	3
3185	2	2	3
3186	2	1	3
3187	2	1	3
3188	2	1	3
3189	2	2	3
3190	1	1	3
3191	1	2	3
3192	1	1	2
3193	1	1	2

【表３２】

3194	0.004393	0.00114775	0.02524
3195	1	1	2
3196	1	1	2
3197	1	1	1
3198	2	1	1
3199	2	1	1
3200	2	1	2
3201	2	1	1
3202	2	1	1
3203	1	1	2
3204	2	3	3
3205	3	3	3
3206	2	2	2
3207	2	2	3
3208-A	2	2	2
3208-B	3	3	3
3209	2	2	2
3500	3	3	3
3501	2	2	3
3502	2	2	3
3503	3	3	3
3504	3	3	3
3505	2	2	3
3506	1	2	3
3507	2	3	3
3508	1	2	3
3509	2	3	3
3510	3	3	3
3511	3	2	3
3512	1	2	2
3513	3	3	3
3514	2	2	3
3515	2	2	3
3516	3	3	3
3517	3	3	3

【１６２１】

【表３３】

3518	3	3	3
3519	2	2	3
3520	2	1	2
3521	3	3	3
3522	3	2	3
3523	3	3	3
3524	2	1	2
3525	3	3	3
3526	0.1316	0.6292	nd
3527	2	2	3
3528	3	2	3
3529	3	2	3
3530	3	3	3
3531	3	3	3
3532	3	3	3
3533	2	2	3
3534	2	2	3
3535	3	2	3
3536	2	2	3
3537	2	2	3
3538	3	3	3
3539	3	3	3
3540	3	3	3
3541	3	3	3
3542	2	2	3
3543	3	3	3
3544	3	3	3
3545	3	3	3
3546	3	3	3
3547	3	3	3
3548	3	3	3
3549	0.2723	0.7282	nd
3550	0.04093	0.1495	nd
3551	2	2	3
3552	1	2	3

【表３４】

3553	1	2	3
3555	3	3	3
3556	3	3	3
3557	3	3	3
3558	3	3	3
3559	0.0121	0.04803	nd
3560	2	1	2
3561	3	3	3
3562	2	1	2
3563	3	3	3
3564	>10	>10	nd
3565	3	3	3
3566	3	3	3
3567	1	1	2
3568	3	2	3
3569	3	3	3
3570	3	3	3
3571	3	3	3
3572	1	1	2
3573	2	2	3
3574	2	1	2
3575	1	1	2
3576	2	2	3
3577	1	1	1
3578	1	1	2
3579	2	1	2
3580	1	1	2
3581	2	2	3
3582	2	2	3
3583	2	1	2
3584	2	1	3
3585-A	3	3	3
3585-B	2	2	3
3586	3	2	3
3587	3	3	3

【１６２２】

【表３５】

3588	2	1	1
3589	1	1	1
3590	1	1	1.00000000
3591	1	1	1
3592	0.004004	0.0001584	0.0006202
3593	1	1	2
3594	2	1	3
3595	0.9908	0.1228	nd
3596	2	1	3
3597-A	2	3	2
3597-B	3	3	3
3598	1	1	2
3599	1	1	2
3600	0.006105	0.003898	nd
3601	0.006914	0.001791	nd
3602	2	3	3
3603	2	2	3
3604	3	3	3
3605	1	1	1
3606	1	1	1
3607	1	1	2
3608	1	1	1
3609	1	1	3
3610	2	2	3
3611	3	3	3
3613	1	1	1
3301	3	3	3
3302	3	3	3
3303	3	3	3
3304	3	3	3
3305	3	3	3
3306	2	2	3
3307	3	3	3
3308	2	3	3
3309	3	3	3

【表３６】

3310	3	3	3
3311	3	3	3
5001	1	2	3
5002	3	3	3
5004	2	2	1
5006	1	2	3
5007	2	2	3
5008	0.01812	0.02266	nd
5009	0.03045	3	3
5010	2	2	2
5011	2	2	1
5012	3	3	3
5013	3	3	3
5014	2	2	3
5015	2	2	3
5016	2	2	3
5017	0.01131	0.0129	nd
5018	2	2	3
5019	2	2	3
5020	3	3	3
5021	3	3	3
5022	2	1	1
5023	2	2	2
5024	1	1	1
5025	0.007431	0.00116	0.002304
5026	1	1	1
5027	3	3	3
5028	1	1	1
5029	1	1	1
5030	3	3	3
5031	1	1	1
5032	1	1	1
5033	2	2	2
5034	1	1	1
5035	1	1	1

【１６２３】

【表３７】

5036	1	1	1
5037	1	1	1
5038	2	1	1
5039	1	1	1
5040	2	1	1
5041	2	1	1
5042	1	1	1
5043	2	1	1
5044	1	1	1
5045	1	1	1
5046	1	3	1
5047	2	2	3
5048	2	1	2
5049	1	1	1
5050	1	1	1
5051	3	3	3
5052	3	3	3
5053	3	3	3
5054	3	3	3
5055	3	3	3
5056	3	3	3
5057	2	2	2
5058	1	2	2
5059	1	2	1
5060	1	2	1
5061	1	1	2
5062	0.00515	0.00228325	0.0145
5063	1	1	1
5064	1	1	1
5065	1	1	1
5066	1	1	1
5067	0.00577	0.001814	0.003267
5068	2	1	1
5069	1	1	1
5070	1	1	1

【表３８】

5071	0.01053	0.001007	0.01404
5072	1	1	1
5073	1	1	1
5074	1	1	1
5075	1	1	1
5076	2	2	3
5077	2	1	3
5078	1	1	1
5079	1	2	1
5080	2	2	3
5081	1	2	2
5082	1	1	1
5083	1	1	1
5084	2	2	3
5085	1	1	2
5086	1	2	2
5087	1	2	2
5088	1	2	2
5089	1	1	1
5090	1	2	3
5091	2	2	3
5092	2	2	3
5093	0.006756	0.00314	0.1003
5094	1	2	2
5095	1	1	1
5096	1	1	1
5097	2	0.07431	nd
5098	1	2	1
5099	1	1	1
5100	2	1	1
5101	1	1	1
5102	2	2	2
5103	2	2	2
5104	1	1	1
5105	2	2	1

【１６２４】

【表３９】

5106	1	1	1
5107	2	2	3
5108	2	2	3
5109	1	1	1
5110	1	1	1
5111	2	2	2
5112	1	1	1
5113	1	1	1
5114	1	1	1
5115	1	1	1
5116	1	2	2
5117	0.005334	0.006749	0.1028
5118	1	1	2
5119	1	2	2
5120	1	1	1
5121	2	2	2
5122	0.03483	0.1339	nd
5123	2	2	2
5124	1	1	2
5125	1	2	3
5126	1	2	2
5127	1	2	2
5128	1	1	2
5129	1	2	2
5130	2	1	2
5131	1	1	2
5132	2	2	3
5133	1	2	1
5134	1	2	2
5135	2	2	2
5137	1	1	1
5138	1	1	2
5139	1	1	1
5141	1	2	1
5142	2	2	3

【表４０】

5143	1	2	2
5144	1	1	1
5145	1	1	3
5146	2	2	3
5147	1	2	2
5140	2	2	2
5003	2	1	1
5005	2	2	2
6001	2	2	3
6002	2	1	2
6003	2	0.07288	nd
6004	2	2	3
6005	2	2	3
6006	2	2	2
6007	2	2	3
6008	3	3	3
6009	0.06968	0.1578	nd
6010	3	3	3
6011	2	2	3
6012	2	2	3
6013	2	2	3
6014	2	2	3
6015	3	2	3
6016	2	2	3
6017	1	1	1
6018	1	1	1
6019	1	1	1
6020	1	1	2
6021	1	1	1
6022	1	1	1
6023	2	1	1
6024	1	1	1
6025	1	1	1
6026	1	1	1
6027	1	1	1

【１６２５】

【表４１】

6028	2	1	2
6029	1	2	1
6030	1	2	2
6031	1	2	2
6032	1	1	2
6033	1	1	1
6034	1	1	2
6035	0.004971	0.0007631	0.005747
6036	1	1	3
6037	3	3	3
6038	3	3	3
6039	3	3	3
6040	1	1	1
6041	2	2	3
6042	1	2	3
6043	1	2	3
6044	2	3	3
6045	0.09014	0.6254	nd
6046	1	1	1
6047	1	1	1
6048	2	2	3
6049	1	2	2
6050	1	2	2
7001	1	1	2
7002	1	1	1
7003	1	2	2
7004	1	2	3
7005	1	2	1
7006	1	1	1
7007	1	1	2
7008	1	1	1
7009	1	1	1
7010	1	2	2
7011	1	2	2
7012	3	3	3

【表４２】

7013	2	2	3
7014	1	1	2
7015	2	2	3
7016	2	2	3
7017	1	2	2
7018	0.01357	0.2284	nd
7019	1	1	2
7020	1	2	1
7021	3	3	3
7022	2	2	2
7023	3	3	3
7024	2	2	3
7025	3	3	3
7026	2	2	2
7027	2	1	2
7028	2	1	2
7029	3	2	2
7030	1	2	3
7031	1	2	1
7032	1	2	2
7033	1	1	3
7034	1	2	3
7035	1	2	1
7036	2	3	3
7037	2	2	3
7038	1	1	3
7039	1	1	1
7040	1	2	2
7041	2	2	2
7042	2	2	3
7043	2	2	2
7044	1	2	2
7045	3	3	3
7046	1	1	1
7047	1	2	2

【１６２６】

【表４３】

7048	1	3	3
7049	3	3	3
7050	1	2	1
7051	2	2	1
7052	2	2	3
7053	2	2	2
7054	1	1	1
7055	2	2	2
7056	2	3	3
7057	1	2	2
7058	2	3	3
7059	1	2	2
7060	1	1	1
7061	1	2	2
7062	1	2	2
7063	1	2	2
7064	3	3	3
13001	1	1	1
13002	1	1	1
13003	1	1	1
13004	1	1	3
13005	1	1	2
13006	0.004112	0.001465	0.02724
13007	1	1	1
13008	1	1	1
13009	1	1	2
13010	1	1	1
13011	0.00987	0.002687	0.03835
13012	1	1	2
13013	1	1	2
13014	1	3	3
14001	1	1	2
14002	1	1	2
14003	1	1	2
14004	1	1	1

【表４４】

14005	1	1	1
14006	1	1	1
14007	1	1	2
14008	1	1	1
9001	2	1	3
9002	2	2	3
9003	1	1	3
9004	1	2	3
9005	1	1	3
9006	1	1	1
9007	1	1	3
9008	1	1	3
9009	2	2	3
9010	2	2	3
9011	0.009402	0.01349	nd
9012	2	1	3
9013	0.008111	0.005974	nd
9014	1	1	1
9015	2	1	3
9016	0.005939	0.003278	nd
9017	2	2	3
9018	2	3	3
9019	2	3	3
9020	1	2	3
9021	2	3	3
9022	1	1	1
9023	1	1	1
9024	1	1	1
9025	1	1	2
9026	0.003466	0.00094785	0.03435
9027	1	1	2
9028	1	1	1
9029	2	1	1
9030	1	1	1
9031	0.007147	0.0006435	0.03943

【１６２７】

【表４５】

9032	2	2	2
9033	2	1	2
9034	2	2	2
9035	2	2	2
9036	1	1	2
9037	2	1	2
9038	2	2	2
9039	1	1	2
9040	1	1	2
9041	1	1	2
9042	1	1	1
9043	1	1	2
9044	1	1	3
9045	1	1	1
9046	1	1	1
9047	1	1	1
9048	1	1	1
9049	1	1	1
9050	1	3	1
9051	2	1	1
9052	1	1	1
9053	2	2	1
9054	1	2	2
9055	1	1	2
9056	1	1	2
9057	0.01489	0.01948	0.112
9058	1	1	1
9059	2	2	2
9060	1	1	1
9061	1	1	1
9062	1	1	2
9063	1	1	2
9064	1	1	2
9065	1	1	2
9066	1	1	1

【表４６】

9067	1	1	2
9068	0.000385	0.002047	0.2488
9069	1	1	1
9070	2	1	2
9071	1	1	1
9072	1	1	2
9073	1	1	2
9074	1	1	1
9075	1	1	3
9076	1	2	3
9077	2	2	2
9078	2	1	1
9079	1	2	1
9080	1	1	1
9081	1	1	2
9082	1	1	2
9083	2	1	1
9084	1	1	1
9085	1	2	2
9086	1	1	1
9087	1	1	3
9088	1	1	1
9089	1	1	2
9090	1	1	2
9091	0.7736	0.003026	0.005603
9092	2	1	3
9093	2	2	2
9094	1	2	2
9095	1	2	2
9096	1	1	2
9097	1	2	2
9098	1	1	1
9099	1	1	2
9100	1	1	2
9105	1	2	1

【１６２８】

【表４７】

9106	1	2	1
9107	2	2	1
9108	1	1	2
9109	2	2	2
9110	1	2	2
9111	1	2	2
9112	1	2	2
9113	2	2	2
9114	2	2	2
10001	2	3	3
10501	2	2	3
10502	1	2	3
10503	2	2	3
10504	2	1	3
10505	2	2	3
10506	2	3	3
10507	1	2	3
10508	2	2	2
10509	1	2	3
10510	0.008474	0.01661	nd
10511	1	2	3
10512	1	2	3
10513	1	1	2
10514	1	1	1
10515	0.003812	0.001559	nd
10516	3	3	3
10517	3	3	3

【１６２９】

ここ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。

【１６３０】

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。ここ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。

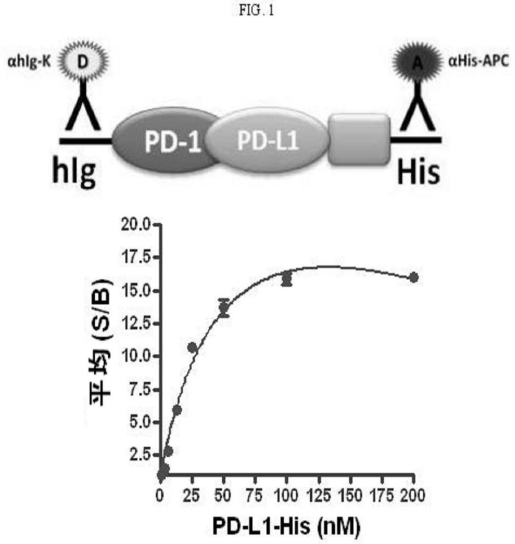
【１６３１】

本明細書で引用する各文件(特許、特許出願、学術論文、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。

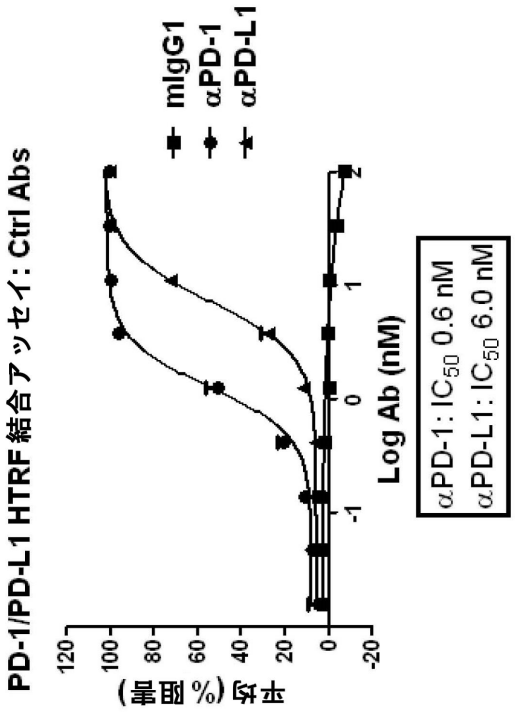
【図１】

FIG. 1



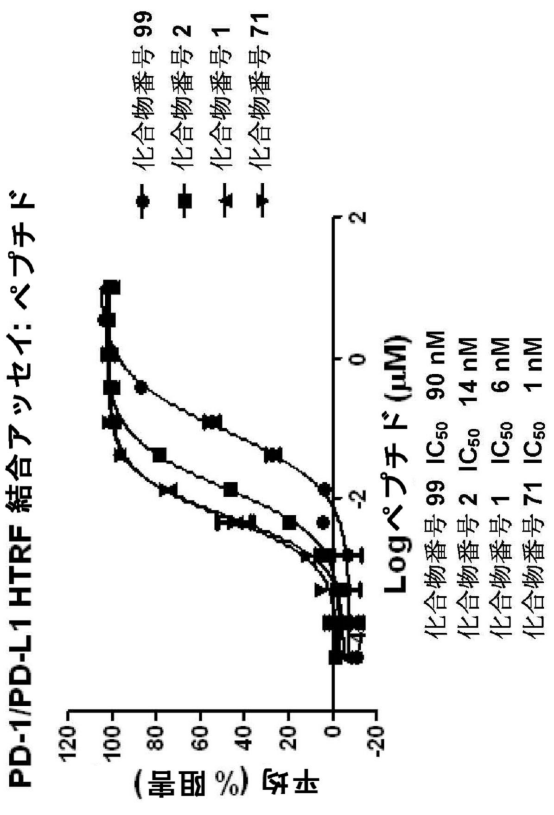
【図２】

FIG. 2



【図３】

FIG. 3



【図４】

FIG. 4

阻害剤	PD-1/PD-L1 HTRF 結合アッセイ (IC_{50}, nM) 結合対			
	PD-1/PD-L1	PD-1/PD-L2	CD80/PD-L1	CD80/CTLA4
αPD-1	0.60	3.33	>100	>100
αPD-L1	6.09	>100	1.02	>100
化合物番号 99	90.9	>10,000	78.2	>10,000
化合物番号 2	14.4	>10,000	15.2	>10,000
化合物番号 1	5.60	>10,000	7.04	>10,000
化合物番号 71	1.03	>10,000	3.57	>10,000

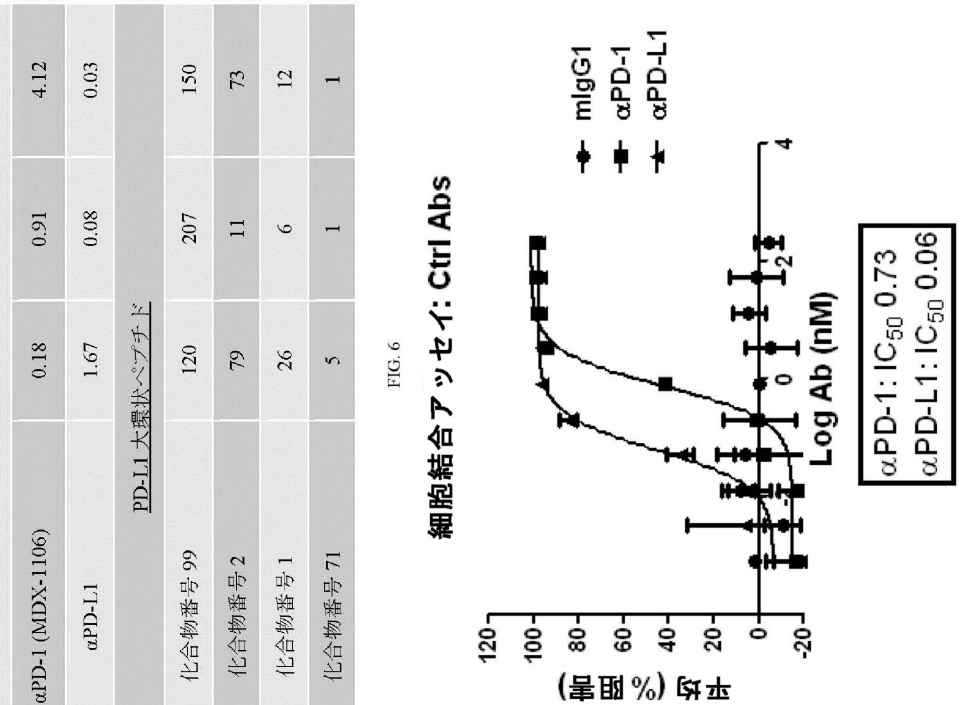
【図５】

FIG. 5

細胞株:	Jurkat PD-1	LK35.2-hPD-L1	L2987
リガンド:	sPD-L1-Ig	sPD-1-Ig	sPD-1-Ig
抗体			
αPD-1 (MDX-1106)	0.18	0.91	4.12
αPD-L1	1.67	0.08	0.03
PD-L1 大環状ペプチド			
化合物番号 99	120	207	150
化合物番号 2	79	11	73
化合物番号 1	26	6	12
化合物番号 71	5	1	1

【図６】

FIG. 6



【図７】

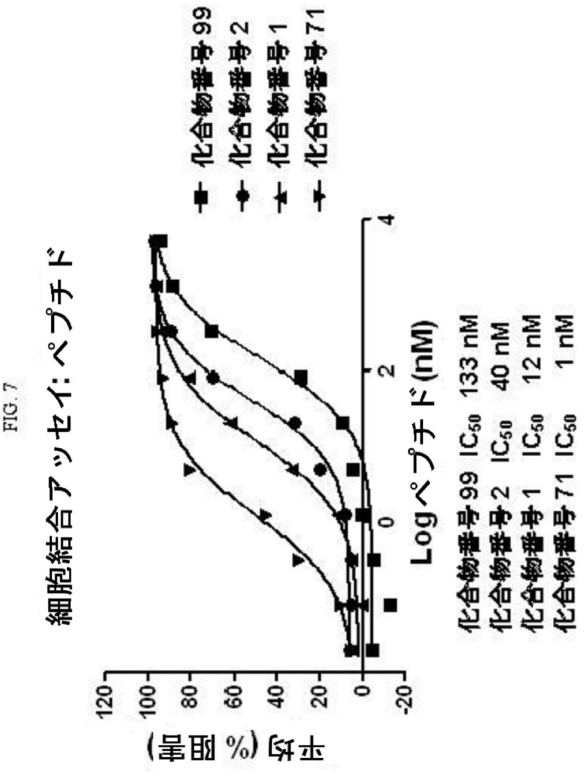


FIG. 7

【図８】

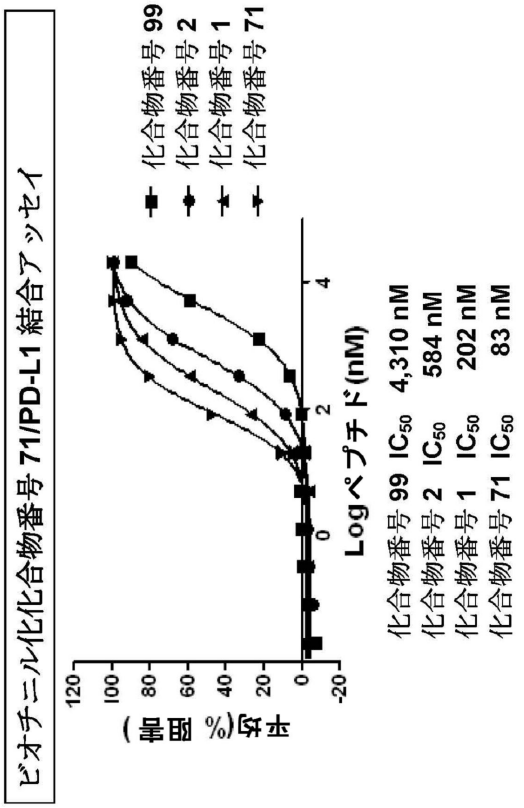


FIG. 8

【図９】

FIG. 9

【図１０Ａ】

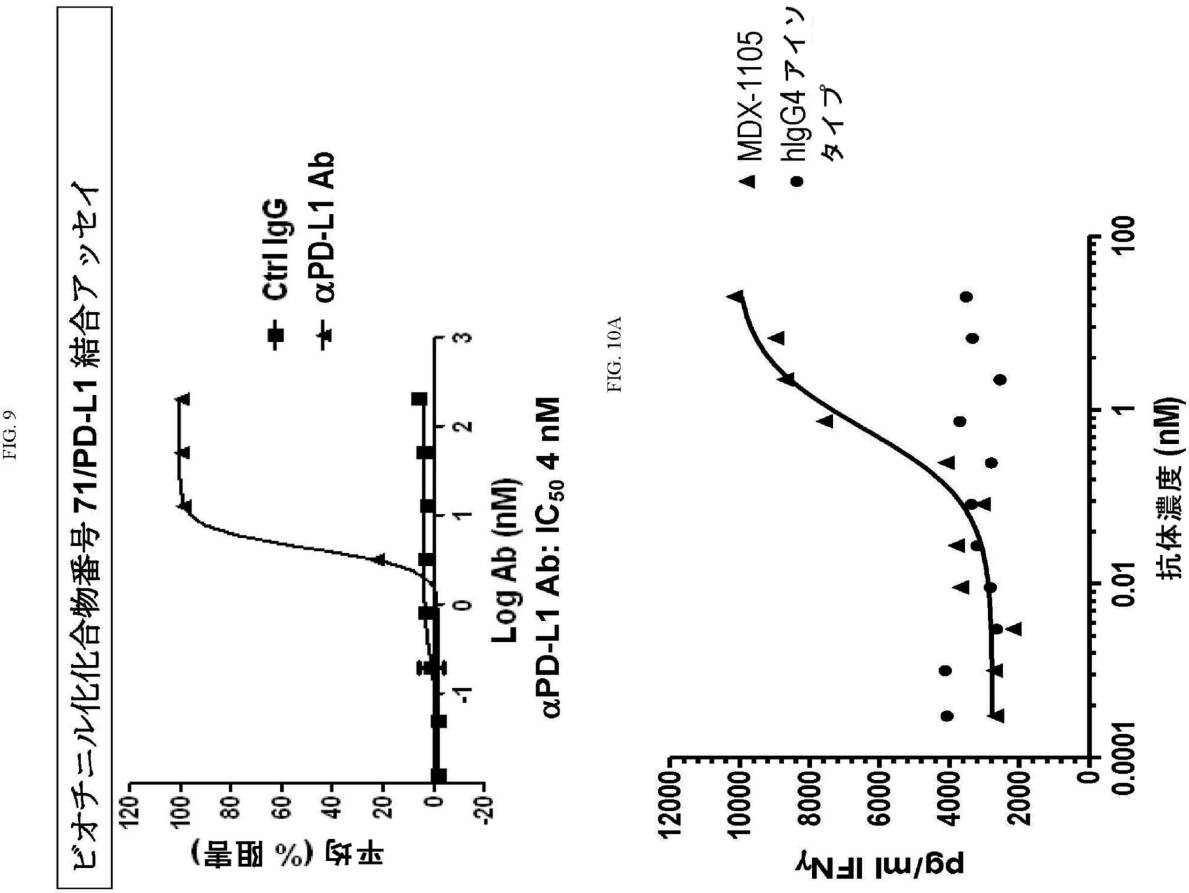
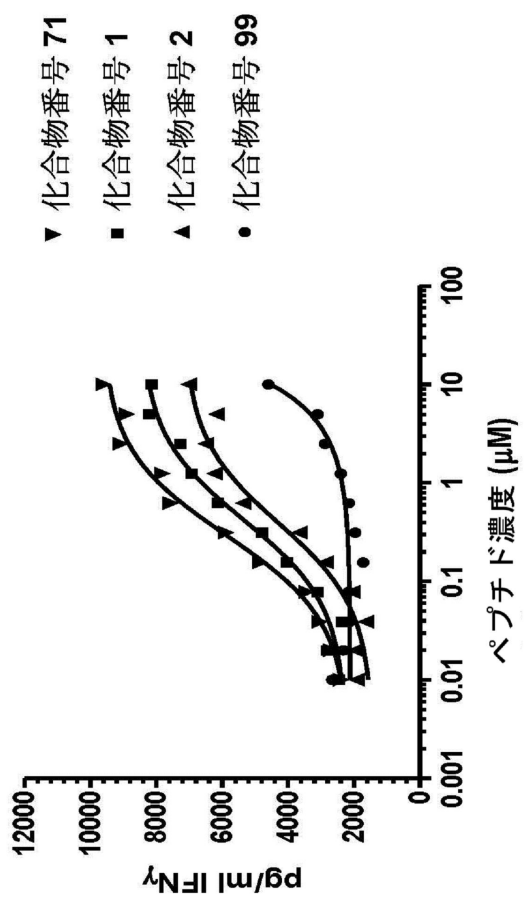


FIG. 10A

【図１０Ｂ】

FIG. 10B



【図１０Ｃ】

FIG. 10C

阻害剤				
	αPD-L1 (MDX-1105)	化合物番号 71	化合物番号 1	化合物番号 2	化合物番号 99
EC_{50}, nM	0.600	300	400	400	>10,000

【図１１】

FIG. 11

阻害剤:	αPD-L1		化合物番号 71		DMSO 対照	
抗原:	平均	倍率	平均	倍率	平均
HIV-GAG プール 1	258.0	**1.0**	291.0	**1.1**	271.0
HIV-GAG プール 2	105.0	**21.0**	56.5	**11.3**	5.0
HIV-GAG プール 3	38.0	**0.6**	55.0	**0.9**	64.5
HIV-GAG プール 4	216.0	**1.6**	157.0	**1.2**	132.5
HIV-GAG プール 5	32.5	**0.5**	94.5	**1.4**	65.5
HIV-GAG プール 6	448.0	**0.9**	470.5	**0.9**	506.5

【配列表】
0006387082000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P 31/18	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P 31/14	*(2006.01)*	A61P	31/14	
A61P 31/20	*(2006.01)*	A61P	31/20	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 31/22	*(2006.01)*	A61P	31/22	
A61P 31/16	*(2006.01)*	A61P	31/16	
A61P 37/04	*(2006.01)*	A61P	37/04	

(31)優先権主張番号 14/201,977
(32)優先日 平成26年3月10日(2014.3.10)
(33)優先権主張国 米国(US)

(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、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 クラウディオ・マペッリ
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
(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、ブリストルーマイヤーズ・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、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 ケネス・エム・ボーイ
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 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、ブリストルーマイヤーズ・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、ブリストルーマイヤーズ・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、ブリストルーマイヤーズ・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、ブリストルーマイヤーズ・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

リストルーマイヤーズ・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、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　カプースン・イェウン
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　パトリック・シー・レイド
東京都杉並区永福１－１７－１０
(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

審査官　池上　文緒

(56)参考文献　特表２００１－５０４８１９（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）
ACS Chem. Biol. (2012) vol.7, issue 3, p.607-613
Mol. Med. Rep. (2012) vol.6, issue 3, p.553-557

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ　　７／６４
ＰｕｂＭｅｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＷＰＩＤＳ／ＷＰＩＸ（ＳＴＮ）